(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102574923 B
(45)授权公告日 2016.12.07

(21)申请号 201080047991.9

(22)申请日 2010.09.08

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 102574923 A

(43)申请公布日 2012.07.11

(30)优先权数据
61/240,783 2009.09.09 US
61/242,821 2009.09.16 US
61/317,839 2010.03.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.04.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2010/048034 2010.09.08

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2011/031695 EN 2011.03.17

(73)专利权人 瑞泽恩制药公司
地址 美国纽约

(72)发明人 L·麦克唐纳 A·J·莫菲 N·J·帕帕多普罗斯 M·R·莫拉 R·R·萨尔泽勒 M·L·拉克罗斯-弗拉里什

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 袁泉

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

(56)对比文件
WO 2007092640 A3,2007.08.16,
US 20080213252 A1,2008.09.04,
WO 2009005726 A1,2009.01.08,
C Napoli et al..Evidence that protease activated receptor 2 expression is enhanced in human coronary atherosclerotic lesions.《J Clin Pathol》.2004,513-516.

审查员 徐俊

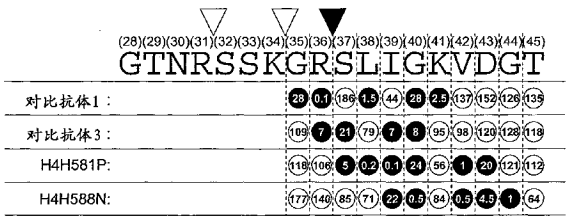
权利要求书1页 说明书43页
序列表201页 附图5页

(54)发明名称

针对人蛋白酶激活受体-2的高亲和力人抗体

(57)摘要

本发明提供结合蛋白酶激活受体-2(PAR-2)的抗体及使用其的方法。根据本发明特定实施方式,所述抗体为结合人PAR-2的全长人抗体。本发明的抗体尤其可用于治疗与一种或多种PAR-2生物学活性相关的疾病或障碍,包括治疗疼痛病况、炎症病况及胃肠病况。



CN 102574923 B

1.药物组合物,其包含药物可接受载体;和

包含人恒定区的抗体,所述抗体特异性结合SEQ ID NO:851所示的人PAR-2,其中所述抗体

(a)与人PAR-2的Ser-37、Leu-38、Ile-39、Gly-40、Val-42和Asp-43相互作用;

(b)不与人PAR-2的Lys-41相互作用;

(c)阻断在位于人PAR-2的残基Arg-36与Ser-37连接处的激活性裂解位点对人PAR-2的胰蛋白酶裂解;

(d)不阻断在位于人PAR-2的残基Arg-31和Ser-32连接处的非激活性裂解位点对人PAR-2的胰蛋白酶裂解;和

(e)包含具有SEQ ID NO:700-702-704的氨基酸序列的重链互补决定区HCDR1-HCDR2-HCDR3和具有SEQ ID NO:708-710-712的氨基酸序列的轻链互补决定区LCDR1-LCDR2-LCDR3。

2.权利要求1的药物组合物在制备用于治疗表现出由PAR-2活性引起的疾病或障碍的一种或多种症状或指征的患者的药物中的用途。

3.权利要求2的用途,其中由PAR-2活性引起的疾病或障碍选自:疼痛、瘙痒、哮喘、风湿性关节炎、纤维化、特应性皮炎、炎性肠疾病、溃疡性结肠炎、胰腺炎、溃疡、克罗恩氏病、癌症及Netherton病。

4.权利要求2或3的用途,其中所述药物进一步包括至少一种选自以下的另外的治疗活性组分:IL-1抑制剂、IL-18抑制剂、IL-4抑制剂、IL-4受体抑制剂、IL-6抑制剂、IL-6受体抑制剂、神经生长因子(NGF)抑制剂、肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂、TNF受体抑制剂、尿酸合成抑制剂以及皮质类固醇。

针对人蛋白酶激活受体-2的高亲和力人抗体

发明领域

[0001] 本发明涉及特异于蛋白酶激活受体-2(PAR-2)的抗体及其抗原结合片段。

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白酶激活受体(“PAR”)为一个七次跨膜G-蛋白偶联受体家族。在七次跨膜G-蛋白偶联受体中,PAR具有独特的激活形式;即,PAR是通过氨基末端发生蛋白水解性裂解产生新的N端结构域(起“栓系配体(tethered ligand)”作用)而被激活的。所述栓系配体与受体的细胞外环-2相互作用并由此导致受体激活。目前,PAR家族有四个已知的成员,称为PAR-1、PAR-2、PAR-3及PAR-4。

[0004] PAR-2也称为“C140”(US 5,874,400)。人类和小鼠的PAR-2共有蛋白酶裂解结构域SKGRSLIG(SEQ ID NO:852的残基6-13,以及SEQ ID NO:856的残基8-15)。数种蛋白酶如胰蛋白酶,以及肥大细胞类胰蛋白酶(tryptase),组织因子/VIIa因子复合物和Xa因子、嗜中性粒细胞蛋白酶3(PR-3)、人白细胞弹性蛋白酶以及源于病原器官的蛋白酶将此段序列在R和S残基之间裂解。

[0005] 数种疾病和病况涉及到或相关于PAR-2活性,包括炎症疾病、疼痛、胃肠病况、神经疾病以及心血管障碍(见例如,Linder等人,2000,J.Immunol.165:6504-6510;Vergnolle等人,2001,Nature Medicine 7:821-826;Cenac等人,2007,J.Clin.Investigation 117:636-647;Vergnolle,2004,British J.Pharmacol.141:1264-1274;Knight等人,2001,J.Allergy Clin.Immunol.108:797-803;Schmidlin等人,2002,J.Immunol.169:5315-5321)。结合PAR-2的抗体具有拮抗体内PAR-2活性的效力。因此抗PAR-2抗体对于治疗及/或减轻多种疾病病况具有潜在的用途。

[0006] US 5,874,400、US 2007/0237759、WO 2009/005726以及US 2010/0119506中提到了结合PAR-2的抗体,以及其特定的治疗用途。然而,本领域仍然需要新型的PAR-2调制试剂,包括-PAR-2抗体,其可用于治疗PAR-2介导的疾病和病况。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供了结合人PAR-2的人抗体。本发明的抗体尤其可用于抑制PAR-2介导的信号传到以及治疗PAR-2激活引起或相关的疾病或障碍。

[0009] 本发明包括抗体,其与PAR-2的N端区域相互作用并阻断在激活PAR-2的蛋白酶裂解位点(如本文定义的)的蛋白水解性裂解而不阻断在一个或多个非激活蛋白酶裂解位点的蛋白水解性裂解。根据特定的实施方式,展示有这种蛋白水解性裂解阻断特性的抗PAR-2抗体与激活性PAR-2蛋白酶裂解位点附近的特定氨基酸相互作用。例如,本发明提供具有蛋白酶裂解阻断活性的抗PAR-2抗体,其与人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Val-42和Asp-43相互作用,并可能进一步与一个或多个人PAR-2残基(选自Ser-37、Leu-38、Ile-39、Gly-40和Gly-44构成的一组)相互作用。

[0010] 根据其他实施方式,本发明的抗-PAR-2抗体特异性结合人PAR-2及猴PAR-2,但是不结合选自小鼠、大鼠、兔、狗和猪PAR-2中的至少一种。本发明还包括能够抑制或减弱PAR-2的蛋白水解性激活但不阻断PAR-2的蛋白水解性裂解的抗体。本文描述了用于测量/评估

抗体阻断PAR-2裂解或蛋白水解性激活的能力的示例性方法。

[0011] 本发明的抗体可以为全长的(例如,IgG1或IgG4抗体)或可只包含抗原结合部分(例如,Fab,F(ab')$_2$或scFv片段),并且可以对其修饰以影响其功能性,例如,消除残余的效应子功能(Reddy等人,2000,J.Immunol.164:1925-1933)。

[0012] 本发明提供了抗体或抗体的结合片段,所述抗体包含重链可变区(HCVR),其具有选自如下的氨基酸序列: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、742、746、762、766、770、786、790、794、810、814、818、834和838,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的与其基本上类似的序列。根据特定的实施方式,所述抗体或抗体的抗原结合部分包含具有选自SEQ ID NO:98、146、338和714的氨基酸序列的HCVR。

[0013] 本发明还提供了抗体或抗体的抗原结合片段,其包含轻链可变区(LCVR),所述轻链可变区具有选自如下的氨基酸序列: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、744、754、764、768、778、788、792、802、812、816、826、836和840,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的与其基本上类似的序列。根据特定实施方式,所述抗体或抗体的抗原结合部分包含具有选自SEQ ID NO:106、154、346和692的氨基酸序列的LCVR。

[0014] 本发明还提供了抗体或其抗原结合片段,其包含HCVR和LCVR(HCVR/LCVR)序列对,所述HCVR和LCVR序列对选自: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、714/692、718/720、722/730、738/740、742/744、746/754、762/764、766/768、770/778、786/788、790/792、794/802、810/812、814/816、818/826、834/836和838/840。根据特定实施方式,所述抗体或其片段包含选自氨基酸序列对SEQ ID NO:98/106、146/154、338/346和714/692的HCVR和LCVR。

[0015] 本发明还提供了抗体或抗体的抗原结合片段,其包含的重链CDR3(HCDR3)结构域

和轻链CDR3(LCDR3)结构域，所述重链CDR3结构域具有选自如下的氨基酸序列：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、728、752、776、800和824，或具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％的序列同一性的与其基本上类似的序列；所述轻链CDR3结构域具有选自如下的氨基酸序列：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、736、760、784、808和832，或具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％的序列同一性的与其基本上类似的序列。

[0016] 在特定实施方式中，所述抗体或抗体的抗原结合部分包含选自如下的HCDR3/LCDR3氨基酸序列对：SEQ ID NO：8/16、32/40、56/64、80/88、104/112、128/136、152/160、176/184、200/208、224/232、248/256、272/280、296/304、320/328、344/352、368/376、392/400、416/424、440/448、464/472、488/496、512/520、536/544、560/568、584/592、608/616、632/640、656/664、680/688、704/712、728/736、752/760、776/784、800/808和824/832。根据特定实施方式，所述抗体或抗体的抗原结合部分包含选自如下的HCDR3/LCDR3氨基酸序列对：SEQ ID NO：104/112、152/160、344/352和704/712构成的一组。具有这些HCDR3/LCDR3对的抗PAR-2抗体的非限制性实例为分别标记为H4H588N、H4H591N、H4H618N、和H4H581P。

[0017] 本发明还提供了抗体或其片段，其进一步包含重链CDR1(HCDR1)结构域、重链CDR2(HCDR2)结构域、轻链CDR1(LCDR1)结构域和轻链CDR2(LCDR2)结构域，所述重链CDR1结构域具有选自如下的氨基酸序列：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、724、748、772、796和820，或具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％的序列同一性的与其基本上类似的序列；所述重链CDR2结构域具有选自如下的氨基酸序列：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、726、750、774、798和822，或具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％的序列同一性的与其基本上类似的序列；所述轻链CDR1结构域具有选自如下的氨基酸序列：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、732、756、780、804和828，或具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％的序列同一性的与其基本上类似的序列；所述轻链CDR2结构域，其具有选自如下的氨基酸序列：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、734、758、782、806和830，或具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％的序列同一性的与其基本上类似的序列。

[0018] 本发明的特定的非限制性示例抗体及抗原结合片段包含HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域，其分别选自：(i)SEQ ID NO：100、102、104、108、110和112(例如H4H588N)；(ii)SEQ ID NO：148、150、152、156、158和160(例如H4H591N)；(iii)SEQ ID NO：340、342、344、348、350和352(例如H4H618N)及(iv)SEQ ID NO：700、702、704、708、710和712(例如H4H581P)。这些示例性CDR的氨基酸序列描述于图2和3中。

[0019] 在一个相关的实施方式中，本发明包括抗体或抗体的抗原结合片段，其特异地结合PAR-2，其中所述抗体或片段包含在重链和轻链序列之内的重链和轻链CDR结构域，所述

重链和轻链序列选自: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、714/692、718/720、722/730、738/740、742/744、746/754、762/764、766/768、770/778、786/788、790/792、794/802、810/812、814/816、818/826、834/836和838/840。根据特定实施方式,所述抗体或其片段包含HCVR和LCVR之内的CDR序列,所述HCVR和LCVR选自:SEQ ID NO:98/106、146/154、338/346和714/692的。用于鉴别HCVR和LCVR氨基酸序列之内的CDR的方法和技术在本领域熟知,并可用于鉴别本文公开的特定HCVR和/或LCVR氨基酸序列之内的CDR。可用于鉴别CDR边界的示例性常规技术包括例如,Kabat定义、Chothia定义及AbM定义。概述之,Kabat定义基于序列可变性,Chothia定义基于结构环区域的位置,AbM定义是Kabat和Chothia方法的折中。参见例如,Kabat,"Sequences of Proteins of Immunological Interest,"National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991);Al-Lazikani等人,J.Mol.Biol.273:927-948(1997);和Martin等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:9268-9272(1989)。用于鉴定抗体内CDR序列的公共数据库也是可用的。

[0020] 在另一方面,本发明提供了编码抗PAR-2抗体或其片段的核酸分子。本发明还包括携带有本发明核酸的重组表达载体,以及引入这些载体的宿主细胞,以及通过在允许抗体生产的条件下培养细胞的抗体生产方法和所生产抗体的回收方法。

[0021] 在一个实施方式中,本发明提供了抗体或其片段,其包含由选自如下的核酸序列编码的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、741、745、761、765、769、785、789、793、809、813、817、833和837,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同源性的基本上相同的序列。根据特定实施方式,所述抗体或其片段包含由选自SEQ ID NO:97、145、337和713的核酸序列编码的HCVR。

[0022] 本发明还提供了抗体或其片段,其包含由选自如下的核酸序列编码的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、743、753、763、767、777、

787、791、801、811、815、825、835和839，或与其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％同源性的基本上相同的序列。根据特定实施方式，所述抗体或其片段包含由选自SEQ ID NO:105、153、345和715的核酸序列编码的LCVR。

[0023] 本发明还提供了抗体或抗体的抗原结合片段，其包含HCDR3结构域和LCDR3结构域，所述HCDR3结构域由选自如下的核苷酸序列编码: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、727、751、775、799和823，或与其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％同源性的基本上相同的序列;所述LCDR3结构域由选自如下的核苷酸序列编码: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、735、759、783、807和831，或与其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％同源性的基本上相同的序列。根据特定实施方式，所述抗体或其片段包含由选自SEQ ID NO:103/111、151/159、343/351和703/711的核酸序列对编码的HCDR3和LCDR3序列。

[0024] 本发明还提供了抗体或其片段，其进一步包含HCDR1结构域、HCDR2结构域、LCDR1结构域和LCDR2结构域，所述HCDR1结构域由选自如下的核苷酸序列编码: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、723、747、771、795和819，或与其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％同源性的基本上相同的序列;所述HCDR2结构域由选自如下的核苷酸序列编码: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、725、749、773、797和821，或与其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％同源性的基本上相同的序列;所述LCDR1结构域由选自如下的核苷酸序列编码: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、731、755、779、803和827，或与其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％同源性的基本上相同的序列;所述LCDR2结构域由选自如下的核酸序列编码: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、733、757、781、805、829，或与其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％同源性的基本上相同的序列。

[0025] 根据特定实施方式，所述抗体或其片段包含由SEQ ID NO:97和105;SEQ ID NO:145和153;SEQ ID NO:337和345;或SEQ ID NO:713和715的核酸序列编码的重链和轻链CDR序列。

[0026] 本发明还提供分离的抗体或抗体的抗原结合片段，其特异性结合PAR-2并包含HCDR3和LCDR3，其中HCDR3包含式为X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}(SEQ ID NO:843)的氨基酸序列，其中X^1是Ala或Val，X^2是Lys，X^3是Gly或Glu，X^4是Asp或Gly，X^5是Phe或Asp，X^6为Trp或Ser，X^7为Ser或Gly，X^8是Gly或Tyr，X^9是Tyr或Asp，X^{10}是Phe或Leu，X^{11}是Asp或Ala，且X^{12}是Tyr;并且LCDR3包含式为X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9(SEQ ID NO:846)的氨基酸序列，其中X^1是Met或Gln，X^2是Gln，X^3是Ala或Tyr，X^4是Thr或Lys，X^5是Gln、Ser或Ile，X^6是Phe或Ser，X^7是Pro，X^8是Thr或Leu，且X^9是Thr或不存在。

[0027] 在一个更具体的实施方式中，本发明特征在于一种分离的抗体或其片段，其特异

性结合PAR-2并包含如下序列:式X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8(SEQ ID NO:841)的HCDR1序列,其中X^1是Gly,X^2是Phe,X^3是Thr,X^4是Phe,X^5是Ser或Arg,X^6是Ser或Arg,X^7是Tyr,且X^8是Gly、Ala 或Thr;式X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8(SEQ ID NO:842)的HCDR2序列,其中X^1是Ile,X^2是Ser、Gly或Thr,X^3是Tyr、Gly或Asp,X^4是Asp、Gly或Ser,X^5是Gly或Arg,X^6是Ile、Gly或Ala,X^7是Asn、Ser、Arg 或Gly,且X^8是Lys、Ala 或Thr;式X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}(SEQ ID NO:843)的HCDR3序列,其中X^1是Ala或Val,X^2是Lys,X^3是Gly或Glu,X^4是Asp或Gly,X^5是Phe或Asp,X^6是Trp或Ser,X^7是Ser或Gly,X^8是Gly或Tyr,X^9是Tyr或Asp,X^{10}是Phe或Leu,X^{11}是Asp或Ala,且X^{12}是Tyr;式X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}(SEQ ID NO:844)的LCDR1序列,其中X^1是Gln,X^2是Ser或Gly,X^3是Leu或Ile,X^4是Val或Ser,X^5是His、Asn或Thr,X^6是Ser、Asn或Tyr,X^7是Asp或不存在,X^8是Gly或不存在,X^9是Asn或不存在,X^{10}是Thr或不存在,且X^{11}是Tyr或不存在;式X^1-X^2-X^3(SEQ ID NO:845)的LCDR2序列,其中X^1是Lys或Ala,X^2是Ile、Ala或Thr,且X^3是Ser;以及包含具有式X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9(SEQ ID NO:846)的氨基酸序列的LCDR3,其中X^1是Met或Gln,X^2是Gln,X^3是Ala或Tyr,X^4是Thr或Lys,X^5是Gln、Ser或Ile,X^6是Phe或Ser,X^7是Pro,X^8是Thr或Leu,且X^9是Thr或不存在。

[0028] 本发明包含具有修饰的糖基化模式的抗-PAR-2抗体。在一些应用中,移除不需要的糖基化位点的修饰,或抗体不含存在于寡糖链上的果糖部分可能对于例如增加抗体依赖的细胞毒性(ADCC)功能有用(见Shield等人(2002)JBC 277:26733)。在另一些应用中,可进行半乳糖基化修饰以修饰补体依赖的细胞毒性(CDC)。

[0029] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含特异性结合PAR-2的重组人抗体或其片段以及药物可接受载体。在一个相关的方面,本发明的特征在于PAR-2抑制剂与第二种治疗试剂组合的组合物。在一个实施方式中,PAR-2抑制剂为所述抗体或其片段。在一个实施方式中,第二种治疗试剂为任何能与PAR-2抑制剂有利组合的试剂。能与PAR-2抑制剂有利组合的示例性试剂包括但不限于抑制PAR-2活性的其他试剂(包括其他抗体或其抗原结合片段、肽抑制剂、小分子拮抗物等等)和/或干扰PAR-2上游或下游信号传导的试剂。

[0030] 在另一方面,本发明提供是用本发明的抗PAR-2抗体或抗体的抗原结合部分抑制PAR-2活性的方法,其中治疗性方法包括施用治疗有效量的包含本发明的抗体或抗体的抗原结合片段的药物组合物。所治疗的障碍为通过移除、抑制或减少PAR-2活性而改善、减轻、抑制或预防的任何疾病或病况。本发明的抗PAR-2抗体或抗体片段可起阻断PAR-2和蛋白酶(例如,胰蛋白酶或胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶)之间相互作用的功能,或另外地抑制蛋白酶介导的PAR-2活性。备选地,或另外地,本发明的抗-PAR-2抗体可干扰PAR-2栓系配体与一种或多种PAR-2细胞外环之间的相互作用(见,例如MacFarlane等人,2001,Pharmacological Reviews 53:245-282 for a general discussion of PAR-2 proteolytic cleavage and activation)。所述抗体或抗体片段可单独或与一种或多种另外的治疗试剂联合使用。

[0031] 本发明还包括本发明的抗PAR-2抗体或抗体的抗原结合部分在制备药物中的用途,所述药物用于在患者中治疗与PAR-2活性相关或由其引起的疾病或障碍。

[0032] 通过下文详述的总结,其他实施方式也将显而易见。

[0033] 附图简述

[0034] 图1.抗体H4H581P、H4H588N、H4H591N及H4H618N的重链可变区及CDR的序列对比列表。

[0035] 图2.抗体H4H581P、H4H588N、H4H591N及H4H618N的轻链可变区及CDR的序列对比列表。

[0036] 图3.上图(A)显示了对应于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点周围的序列的C-及N-端生物素标记的肽(GTNRSSKGRSLIGKVDGT;SEQ ID NO:852)。蛋白酶裂解位点标注为1号(上游非激活性蛋白酶裂解位点)及2号(激活性PAR-2蛋白酶裂解位点)。无裂解及裂解片段的预期大小列于上表中。下图(B)显示了抗PAR-2抗体或阴性对照存在下经胰蛋白酶处理后0、5及15分钟后观察到的片段大小。

[0037] 图4.上图(A)显示了小鼠、大鼠及人对应于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点周围的序列的肽(分别为SEQ ID NO:883,858及852)。这些蛋白酶裂解位点标注为1号和2号(上游非激活性蛋白酶裂解位点)及3号(激活性PAR-2蛋白酶裂解位点)。无裂解及裂解片段的预期大小列于上部表中。下图(B)显示了抗PAR-2抗体或阴性对照存在下经胰蛋白酶处理后0和5分钟后观察到的片段大小。

[0038] 图5.描述了对结合PAR-2的激活性蛋白酶裂解位点周围序列(SEQ ID NO:852)的抗体进行丙氨酸扫描表位作图的结果。空心三角代表位于PAR-2蛋白酶裂解位点上游的蛋白酶裂解位点。激活性PAR-2蛋白酶裂解位点由实心三角表示。括号中数字表示全长人PAR-2序列(SEQ ID NO:851)中氨基酸数目。氨基酸残基下圆圈内数字表示抗体结合丙氨酸扫描突变肽的T1/2相对于抗体结合野生型肽的T1/2的百分比,如表24-26和28中显示。若进行了两次重复试验,圆圈中显示的是平均T1/2百分比。有白色数字的黑色圆圈表示氨基酸,当其转变为丙氨酸时减少抗体结合的T1/2为抗体结合野生型肽T1/2的30%或更少。这些氨基酸在本文定义为所述抗体相互作用的残基。

[0039] 发明详述

[0040] 在描述本发明前,要理解的是本发明不限于所描述的具体方法和实验条件,这些方法和条件可以变化。还要理解的是本发明使用的术语只是出于描述具体实施方式的目的,不意欲为限制性的,因为本发明的范围只受到所附的权利要求的限制。

[0041] 除非定有规定,本文所使用的所有技术和科学术语都与本发明所述技术领域普通技术人员通常所理解的意义相同。如本文所使用的,当用于指代具体提到的数值时,术语“大约”的意思是该值可与所提到的值有不超过1%的变动。例如,如本文所使用的,词语“大约100”包括99和101及之间的所有值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等等)。

[0042] 尽管任何与本文描述的方法和材料类似或等价的那些可用于实践或测试本发明,然而当前描述的为优选的方法和材料。

[0043] 定义

[0044] 如本文所使用的,术语“蛋白质酶激活受体-2”、“蛋白酶激活受体-2”及“PAR-2”指的是全长PAR-2蛋白质。人PAR-2是由SEQ ID NO:850中所示的核酸序列编码的,并具有SEQ ID NO:851的氨基酸序列。来自非人物种(例如,小鼠、猴、兔、狗、猪等等)的PAR-2分子的氨基酸序列可得自公共资源。

[0045] 如本文所使用的,术语“PAR-2片段”指的是肽或多肽,其包含位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点(如本文下面要定义的)上游(即,N端)的4、5、6、7、8、9、10个或更多的连续氨基酸及/或位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点下游(即,C端)4、5、6、7、8、9、10个或更多的连续氨基酸。示例性PAR-2片段在实施例2的表2中有说明(标记为肽“A”到“J”;即,分别为SEQ

ID NO:852-861)。

[0046] 除非特别指出来自非人物种(例如,“小鼠PAR-2”、“小鼠PAR-2片段”、“猴PAR-2”、“猴PAR-2片段”等等),如本文所使用的,词语“PAR-2”和“PAR-2片段”指的是人PAR-2蛋白质或片段。

[0047] 如本公开上下文中使用的,词语“激活性PAR-2蛋白酶裂解位点”指的是人PAR-2的残基Arg-36和Ser-37之间的连接(SEQ ID NO:851)。激活性PAR-2蛋白酶裂解位点是当裂解时导致天然发生蛋白质中形成PAR-2栓系配体的位点。

[0048] 如本文所使用的,术语“PAR-2蛋白酶”指的是能够在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点裂解PAR-2或PAR-2片段的酶。示例性PAR-2蛋白酶包括胰蛋白酶、组织蛋白酶G、顶体蛋白、组织因子VIIa、组织因子Xa、人气道胰蛋白酶样蛋白酶、类胰蛋白酶、膜型丝氨酸蛋白酶-1(MT-SP1)、TMPRSS2、蛋白酶-3、弹性蛋白酶、激肽释放酶-5、激肽释放酶-6,激肽释放酶-14、活化的蛋白C、十二指肠酶(duodenase)、牙龈蛋白酶(gingipain)-R、Der p1、Der p3、Der p9、嗜热菌蛋白酶、粘质沙雷氏菌(serralysin)和齿密螺旋体(T.denticla)蛋白酶。

[0049] 如本文所使用的,术语“抗体”意指包含由二硫键相互连接的四条多肽链——两条重链(H)和两条轻(L)链及其多聚体的免疫球蛋白分子(例如,IgM)。每条重链包含重链可变区(本文简写为HCVR或V_H)及重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域——C_H1、C_H2及C_H3。每条轻链包含轻链可变区(本文简写为LCVR或V_L)及轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(C_L1)。V_H和V_L区域可进一步划分为超可变区域(称为互补决定区(CDR))及分散于其中的更保守的区域,称为框架区(FR)。每种V_H和V_L都由三个CDR和四个FR构成,以下列顺序依次从氨基端排列到羧基端:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明的不同实施方式中,抗Ang-2抗体的FR(或其抗原结合部分)可与人的种系序列(germline sequence)相同,或可以为天然或人工修饰的。可基于对两种或多种CDR进行逐个对比分析而定义氨基酸保守序列。

[0050] 如本文所使用的,术语“抗体”还包括全长抗体分子的抗原结合片段。如本文所使用的,术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”,诸如此类,包括特异性结合抗原而形成复合物的任何天然发生的、酶反应获得的、合成的或遗传改造的多肽或糖蛋白。抗体的抗原结合片段可使用任何合适的标准技术如蛋白质水解消化或重组遗传工程技术(涉及对编码抗体可变和人选的恒定结构域的DNA进行操作和表达)衍生自例如,全长抗体分子。所述DNA是已知的和/或就是很容易得自例如商业来源、DNA文库(包括,例如噬菌体抗体文库)或可以合成获得。可对DNA进行测序并进行化学操作,或通过使用例如分子生物学技术进行操作,例如将一个或多个可变和/或恒定结构域排入合适的构象,或引入密码子,制造半胱氨酸残基,修饰、添加或删除氨基酸等等。

[0051] 抗原结合片段的非限制性实例包括:(i)Fab片段;(ii)$F(ab')_2$片段;(iii)Fd片段;(iv)Fv片段;(v)单链Fv(scFv)分子;(vi)dAb片段;及(vii)由模拟抗体超可变区的氨基酸残基组成的最小识别单位(例如,分离的互补决定区(CDR))。其他工程改造分子,如双链抗体(diabody)、三链抗体(triabody)、四链抗体(tetrabody)和微抗体(minibody),也包含在如本文所使用的词语“抗原结合片段”的意义之内。

[0052] 抗体的抗原结合片段一般包含至少一个可变结构域。可变结构域可以为任何大小或氨基酸组成,一般会包含临近一个或多个框架序列的框架或在其之内的至少一个CDR。在具有与V_L结构域相连的V_H结构域的抗原结合片段内,所述V_H和V_L结构域可以以任何合适的

排列各自相应排列。例如，可变区可为二聚体并含有V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。备选地，抗体的抗原结合片段可含有单体的V_H或V_L结构域。

[0053] 在特定实施方式中，抗体的抗原结合片段可包含至少一个可变结构域，其共价连接于至少一个恒定结构域。本发明的抗体的抗原结合片段的可变及恒定结构域的非限制性、示例性的构象包括：(i)V_H-C_H1；(ii)V_H-C_H2；(iii)V_H-C_H3；(iv)V_H-C_H1-C_H2；(v)V_H-C_H1-C_H2-C_H3；(vi)V_H-C_H2-C_H3；(vii)V_H-C_L；(viii)V_L-C_H1；(ix)V_L-C_H2；(x)V_L-C_H3；(xi)V_L-C_H1-C_H2；(xii)V_L-C_H1-C_H2-C_H3；(xiii)V_L-C_H2-C_H3及(xiv)V_L-C_L。在可变及恒定结构域的任何构象中(包括上文列出的示例性构象)，所述可变及恒定结构域可直接互相连接或可通过完全的或部分的铰链或连接子区域相连。铰链区可由至少2个(例如，5、10、15、20、40、60或更多)氨基酸构成，其在单个多肽分子中相邻的可变及/或恒定结构域之间形成柔性的或半柔性连接。此外，本发明抗体的抗原结合片段可包含上文列出的任何可变及恒定结构域构象中的同源二聚体或异源二聚体(或其他多聚体)，其相互之间和/或与一种或多种单体VH或VL结构域(例如，通过二硫键)非共价相连。

[0054] 如全长抗体分子，抗原结合片段可为单一特异性或多特异性(例如，双特异性)。抗体的多特异性抗原结合片段一般会包含至少两个不同的可变结构域，其中每个可变结构域能特异性结合个别的抗原或结合同一抗原上不同表位。任何多特异性抗体形式，包括本文公开的示例性双特异性抗体形式，可使用本领域既有的常规技术用于本发明抗体的抗原结合片段的情况。

[0055] 抗体的恒定区对抗体固定补体及调节细胞依赖的细胞毒性的能力是重要的。因此，抗体的同种型可基于其对于抗体调节细胞毒性是否需要而进行选择。

[0056] 如本文使用的，术语“人抗体”意欲包括具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变及恒定区的抗体。本发明的人抗体可包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸序列(例如，通过体外随机或点特异诱变或体内体细胞突变引入的突变)，例如在CDR——尤其在CDR3中。然而，如本文所使用的，术语“人抗体”不意欲包括其中的CDR序列衍生自其他哺乳动物物种(如，小鼠)的种系而移植入人框架序列的抗体。

[0057] 如本文所使用的，术语“重组人抗体”意欲包括通过重组方式制备、表达或分离的所有人抗体，如使用转染入宿主细胞的重组表达载体表达的抗体(下文有进一步描述)，分离自重组、联合的人抗体文库的抗体(下文有进一步描述)，分离就人免疫球蛋白基因进行转基因的动物(例如，小鼠)的抗体(见，例如Taylor等人(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295)或通过涉及剪接人免疫球蛋白基因序列剪接成其他DNA序列的任何方式制备、表达、创造或分离的抗体。这些重组人抗体具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变及恒定区域。然而，在特定实施方式中，对这些重组人抗体进行体外诱变(或，当使用就人Ig序列进行转基因的动物时，使用的是体内体细胞诱变)，因此重组抗体的V_H和V_L区域的氨基酸序列为这样的序列，当衍生自人种系V_H及V_L序列并与其相关时，其可能不是天然存在于体内的人抗体种系库中。

[0058] 人抗体可以以两种形式存在，这与铰链异质性相关。在一种形式中，免疫球蛋白分子包含大约150-160kDa的稳定四链构建体，其中二聚体是通过链间重链二硫键维持在一起的。在第二种形式中，二聚体不是通过链间二硫键相连，并且形成一个大约75-80kDa的由共价偶联的轻重链(半抗体)组成的分子。这些形式即使在亲和纯化后都极难分离。

[0059] 第二种形式在多种完整IgG同种型中出现的频率是由于(但不限于)与所述抗体铰链区同种型相关的结构差异。人IgG4铰链的铰链区中的单一氨基酸置换可显著减少二种形式的出现至使用人IgG1铰链一般观察到的水平(Angal等人(1993)Molecular Immunology 30:105)。本发明包括在铰链、C_H2或C_H3区域中具有一个或多个突变的抗体,所述突变在例如生产中对改善所需抗体形式的产量是需要的。

[0060] 如本文所使用的,"分离的抗体"指的是已经从其天然环境的至少一种组分中鉴定及分离和/或回收的抗体。例如,已经从抗体天然存在或天然产生的生物体、组织或细胞的至少一种组分分离或移出的抗体是用于本发明的目的"分离的抗体"。分离的抗体还包括重组细胞中原位的抗体,以及已经进行至少一个纯化或分离步骤的抗体。根据特定实施方式,分离的抗体几乎不含其他细胞物质及/或化学物质。

[0061] 术语"特异性结合"等等指的是抗体或其抗原结合片段与抗原形成生理条件下相对稳定的复合物。特异性结合的特点在于解离常数为$1x10^{-6}$M或更少。用于确定两个分子是否特异性结合的方法在本领域已熟知,并且包括例如,平衡透析、表面等离子共振等等。例如,如本文所使用的,本发明上下文中"特异性结合"人PAR-2的抗体包括以如下K_D结合人PAR-2或其部分(例如,包含激活性蛋白酶裂解位点的PAR-2片段)的抗体,所述K_D为小于大约1000nM、小于大约500nM、小于大约300nM、小于大约200nM、小于大约100nM、小于大约90nM、小于大约80nM、小于大约70nM、小于大约60nM、小于大约50nM、小于大约40nM、小于大约30nM、小于大约20nM、小于大约10nM、小于大约5nM、小于大约4nM、小于大约3nM、小于大约2nM、小于大约1nM或小于大约0.5nM,如表面等离子共振测定中所测量的。(见例如本文实施例4)。然而,特异性结合人PAR-2的分离的抗体可以具有对其他抗原的交叉反应性,例如来自其他物种的PAR-2分子。

[0062] 如本文所使用的,"中和性"或"阻断性"抗体意指结合PAR-2的抗体:(i)干扰PAR-2或PAR-2片段与一种或多种蛋白酶的相互作用,(ii)阻止PAR-2蛋白酶对PAR-2或PAR-2片段的裂解,(iii)抑制PAR-2栓系配体和PAR-2细胞外环之间的相互作用,及/或(iv)导致对PAR-2的至少一种生物学功能的抑制。由PAR-2中和性或阻断性抗体引起的抑制不需要很完全,只要可使用恰当的测定法检测到就行。用于检测PAR-2抑制的示例性测定法在本文有所描述。

[0063] 本文公开的全长人源抗PAR-2抗体相对于对应的种系序列,在重链和轻链可变结构域的框架和/或CDR区域可包含一个或多个氨基酸置换、插入及/或缺失。这些突变可通过将本文公开的氨基酸序列与得自例如公共抗体序列数据库的种系序列相比较而容易地获得。本发明包括抗体,及其抗原结合片段,其衍生自本文公开的任何氨基酸序列,其中一个或多个框架和/或CDR区域内的一个或多个氨基酸回复突变至相应的种系残基或至种系残基的保守性氨基酸置换(天然或非天然的)(这些序列变化在本文称为"种系回复突变")。本领域普通技术人员以本文公开的重链和轻链可变区序列开始,可容易地生产包含一个多个单独的种系回复突变或其组合的大量的抗体和抗原结合片段。在特定实施方式中,V_H和/或V_L结构域内的所有框架和/或CDR残基都突变回到种系序列。在其他实施方式中,只有特定的残基突变回到种系序列,例如,只有在FR1的前8个氨基酸中或FR4的后8个氨基酸中的突变残基,或者只有CDR1、CDR2或CDR3内的突变残基进行了回复突变。进一步地,本发明的抗体可包含框架和/或CDR区域内的两个或多个种系回复突变的任何组合,即,其中特定的个

体残基突变回种系序列，而不同于种系序列的特定其他残基得到保留。一旦获得，可容易地对包含一个或多个种系回复突变的抗体和抗原结合片段就一种或多种所需要的特性进行测试，如，改善的结合特异性、增加的结合亲和力、改善或增强的拮抗或对抗性生物学特性(随情况而定)、减少的免疫原性等等。以此种一般方式获得的抗体及抗原结合片段在本发明范围之内。

[0064] 本发明还包括抗PAR-2抗体，其包含具有一个或多个保守性置换的本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的变体。例如，本发明包括抗PAR-2抗体，其具有的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列相对于本文公开的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列具有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等等的保守性氨基酸置换。在一个实施方式中，所述抗体包含HCVR，其具有SEQ ID NO:698的氨基酸序列，其中有8个或更少的保守性氨基酸置换。在另一个实施方式中，所述抗体包含HCVR，其具有SEQ ID NO:698的氨基酸序列，其中有6个或更少的保守性氨基酸置换。在另一个实施方式中，所述抗体包含HCVR，其具有SEQ ID NO:698的氨基酸序列，其中有4个或更少的保守性氨基酸置换。在另一个实施方式中，所述抗体包含HCVR，其具有SEQ ID NO:698的氨基酸序列，其中有2个或更少的保守性氨基酸置换。在一个实施方式中，所述抗体包含LCVR，其具有SEQ ID NO:706的氨基酸序列，其中有8个或更少的保守性氨基酸置换。在另一个实施方式中，所述抗体包含LCVR，其具有SEQ ID NO:706的氨基酸序列，其中有6个或更少的保守性氨基酸置换。在另一个实施方式中，所述抗体包含LCVR，其具有SEQ ID NO:706的氨基酸序列，其中有4个或更少的保守性氨基酸置换。在另一个实施方式中，所述抗体包含LCVR，其具有SEQ ID NO:706的氨基酸序列，其中有2个或更少的保守性氨基酸置换。

[0065] 如本文所使用的，术语“表面等离子共振”指的是通过检测生物传感器基质内的蛋白质浓度的变化而分析实时相互作用的光学现象，例如，使用BIAcore™系统(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare,Piscataway,NJ)。

[0066] 如本文所使用的，术语“K_D”，意指具体抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0067] 术语“表位”指的是与抗体分子的可变区内特异性抗原结合位点(称为补位)相互作用的抗原决定子。单个抗体可有超过一个表位。因此，不同抗体可结合抗原上的不同区域且可具有不同生物学效应。表位可以为构象型或线形的。构象表位是通过来自线性多肽链的不同节段的氨基酸空间排列而产生的。线性表位是由多肽链上相邻的氨基酸残基产生的。在特定条件下，表位可包括抗原上的糖、磷酸基团或磺酰基的部分。

[0068] 术语“基本上同一”或“基本上相同的”当指的是核酸或其片段时，表示当其以合适的核苷酸插入或缺失与其他核酸(或其互补链)最佳比对时，核苷酸序列同一性为核苷酸碱基的至少大约95％、更优选地至少大约96％、97％、98％或99％，如通过任何熟知的序列同一性算法测量的，如FASTA,BLAST或Gap，这些在下文讨论。与参考核酸分子基本上同一的核酸分子可能在特定条件下编码具有与参考核酸分子编码的多肽相同或几乎相似的氨基酸序列的多肽。

[0069] 如对多肽用到的，术语“基本上相似”或“基本上相似的”指的是两个肽序列在最佳的比对时(如通过GAP或BESTFIT程序，使用缺省缺口权重)共有至少95％的序列同一性，更优选地为至少98％或99％的序列同一性。优选地，不相同的残基位置的区别在于有保守性氨基酸置换。“保守性氨基酸置换”是这样的置换，其中氨基酸残基被具有类似化学特性(例

如,电荷或疏水性)的侧链(R基团)的其它氨基酸置换。一般地,保守性氨基酸置换基本上不改变蛋白质的功能特性。在两个或多个氨基酸序列相互之间差异为保守性置换的情况下,序列同一性百分比或相似度可向上调整以校正置换的保守性质。用于做出此种调整的方式对本领域技术人员是熟知的。见,例如,Pearson(1994)Methods Mol.Biol.24:307-331。具有相似化学特性的侧链的氨基酸组的实例包括(1)脂肪族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;(2)脂肪族-羟基侧链:丝氨酸和苏氨酸;(3)含氨侧链:天冬酰胺和谷氨酰胺;(4)芳香族测量:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;(5)碱性侧链:赖氨酸、精氨酸和组氨酸;(6)酸性侧链:天冬氨酸和谷氨酸,以及(7)含硫侧链:半胱氨酸和甲硫氨酸。优选的保守性氨基酸置换组为:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸、谷氨酸-天冬氨酸,以及天冬酰胺-谷氨酰胺。备选地,保守性取代为在PAM250指数可能性阵列中具有正值的任何变化,如Gonnet等人(1992)公开于Science 256:1443-1445的。"中等保守性"取代为在PAM250指数可能性阵列中为非负值的任何变换。

[0070] 多肽的序列相似性(也称为序列同一性)通常使用序列分析软件测量。蛋白质分析软件使用为不同置换、缺失和其他修饰(包括保守性氨基酸置换)指定的相似度的测量值匹配相似序列。例如,GCG软件包含程序如Gap和Bestfit,其可使用缺省参数确定紧密相关的多肽之间的序列同源性或序列同一性,如来自生物不同种的同源多肽之间,或野生型蛋白质及其突变体之间。见,例如,GCG 6.1版。多肽序列还可使用FASTA使用缺省或推荐参数进行对比,这是GCG 6.1版中的一个程序。FASTA(例如,FASTA2和FASTA3)提供了查询及搜索序列之间最佳重叠区域的比对及序列同一性百分比(Pearson(2000),见上文)。将本发明的序列与包含大量来自不同生物的序列进行对比的另一个优选的算法为计算机程序BLAST,尤其是使用缺省的参数进行BLASTP或TBLASTN。见,例如,Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-410及Altschul等人(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-402。

[0071] 人抗体的制备

[0072] 用于产生单克隆抗体(包括全长人单克隆抗体)的方法在本领域已知。任何所述的已知方法可用于本发明的情况以制造特异性结合人PAR-2的人抗体。

[0073] 使用VELOCIMMUNE™技术或用于产生单克隆抗体的任何其他已知方法,PAR-2的高亲和力嵌合抗体起初分离时具有人可变区和小鼠恒定区。如下文的实验部分描述的,抗体经过鉴定并就所需要的特征进行筛选,所述特征包括亲和力、选择性、表位等等。小鼠恒定区被所需要的人恒定区所取代以产生本发明的全长人抗体,例如野生型或修饰的IgG1或IgG4。所选择的恒定区可能根据特定用途而变化,可变区具有高亲和力抗原结合性及靶标特异性特征。

[0074] 生物等效物

[0075] 本发明的抗PAR-2抗体和抗体片段包括蛋白质,其具有与所描述的抗体不同但保留结合人PAR-2能力的氨基酸序列。所述变体抗体及抗体片段与亲本序列相比较包含一个或多个氨基酸的添加、缺失,或置换,但显示出与所描述抗体几乎等价的生物学活性。类似地,本发明的编码抗PAR-2抗体的DNA序列包括这样的序列,其与所公开的序列相比较时包含一个或多个核苷酸的添加、缺失或置换,但其编码的抗PAR-2抗体或抗体片段与本发明的抗PAR-2抗体或抗体片段几乎等价。这些变体氨基酸和DNA序列的实例在上文有所讨论。

[0076] 两种抗原结合蛋白质或抗体,在以下情况下认为其是生物等效的:若例如其为药

物等效物或药物备选物，当其以相同的摩尔剂量、在类似的实验条件下，无论是单一剂量或多剂量施用时，二者的吸收速率和程度未显示显著差异。一些抗体若在其吸收程度而不是吸收速率上等效时被认为是等效物或药物备选物，其仍然被认为是生物等效的，这是是因为吸收速率上的这些差异是主观的(intentional)并能以标记情况(labeling)反映出来，其对于例如慢性使用时保留有效的体内药物浓度并不关键，故在医学上认为其对于所研究的特定药物产品不显著。

[0077] 在一个实施方式中，两种抗原结合蛋白质若其安全性、纯度和效力方面没有临床有意义的差别，其是物等效的。

[0078] 在一个实施方式中，若患者可在参照产品及生物学产品之间转换一次或更多次，而相比于无所述转换持续治疗没有预期的副作用风险增加，包括免疫原性的临床显著变化或降低的效用，两种抗原结合蛋白质是生物等效的。

[0079] 在一个实施方式中，两种抗原结合蛋白质都通过共同的一种或多种作用机制作用于所使用的一种或多种条件，达到这些机制已知的程度，那么这两种抗原结合蛋白质是生物等效的。

[0080] 生物等效性可通过体内和体外方法证明。生物等效性测量方法包括，例如，(a)在人或其他哺乳动物中的体内测试，其中测量血液、血浆、血清或其他生物学液体中抗体或其代谢物的浓度作为时间的函数；(b)已经与人的体内生物利用度数据相关并可合理对其产生预测的体外测试；(c)在人或其他哺乳动物中的体内测试，其中测量所述抗体(或其靶标)的合适的急性药学效应作为时间的函数；以及(d)受到良好控制的临床试验，其中确立了抗体的安全性、有效性或生物利用度或生物等效性。

[0081] 本发明的抗PAR-2抗体的生物等效变体可通过例如制造对生物学活性不重要的残基或序列的多种置换或者删除对生物学活性不重要的末端或内部残基或序列而构建。例如，对生物学活性不重要的半胱氨酸残基可删除或用其他氨基酸取代以避免复性时形成不必要或不正确的分子内二硫桥。在其他情况下，生物等效抗体可包括抗PAR-2抗体变体，其包含修饰抗体糖基化特征的氨基酸变化，例如，包含消除或移除糖基化的突变。

[0082] 抗体的生物学特征

[0083] 本发明的抗体可通过补体依赖的细胞毒性(CDC)或抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC)发挥作用。“补体依赖的细胞毒性”(CDC)指的是在补体存在下本发明的抗体将抗原表达细胞裂解。“抗体依赖细胞介导的细胞毒性”(ADCC)指的是细胞介导的反应，其中表达Fc受体(FcR)(例如，天然杀伤(NK)细胞、中性粒细胞和巨噬细胞)的非特异性细胞毒性细胞识别靶标细胞上结合的抗体并由此导致靶标细胞的裂解。CDC和ADCC可使用本领域熟知并可得的测定法进行测量，(见例如，U.S.5,500,362和5,821,337，及Clynes等人(1998)Proc.Natl.Acad.Sci.(USA)95:652-656)。

[0084] 备选地，或另外地，本发明的抗体可在阻断PAR-2相互作用或抑制受体组分相互作用上有治疗性作用。在本发明PAR-2抗体的情况下，所述抗体尤其可通过阻断或遮蔽激活性PAR-2蛋白酶裂解位点起作用。备选地，本发明的抗体可通过干扰栓系配体和一个或多个细胞外环(如，环1、环2和/或环3)之间的相互作用起作用。

[0085] 更具体地，本发明的抗PAR-2抗体可显示出一种或多种以下特征：(1)结合人PAR-2或人PAR-2片段并结合非人(例如，小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-2或PAR-2片段的能

力;(2)结合人PAR-2或人PAR-2片段但并不结合非人(例如,小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-2或PAR-2片段的能力;(3)结合人PAR-2或人PAR-2片段并结合猴PAR-2或猴PAR-2片段,但不结合小鼠、大鼠、兔、狗、猪PAR-2或PAR-2片段的能力;(4)结合人PAR-2或人PAR-2片段并结合人PAR1、PAR-3或PAR-4或其片段的能力;(5)结合人PAR-2或人PAR-2片段但不结合人PAR-1、PAR-3或PAR-4或其片段的能力;(6)结合人PAR-2或人PAR-2片段并结合非人(例如,小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-1、PAR-3或PAR-4或其片段的能力;(7)结合人PAR-2或人PAR-2片段但不结合非人(例如,小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-1、PAR-3或PAR-4或其片段的能力;(8)阻断PAR-2或PAR-2片段的蛋白水解性裂解的能力;(9)阻断人PAR-2或人PAR-2片段及非人(例如,小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-2或PAR-2片段的蛋白水解性裂解的能力;(10)阻断人PAR-2或人PAR-2片段的蛋白水解性裂解但不阻断非人(例如,小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-2或PAR-2片段的蛋白水解性裂解的能力;(11)阻断人PAR-2或人PAR-2片段及人PAR-1、PAR-3或PAR-4或其片段的蛋白水解性裂解的能力;(12)阻断人PAR-2或人PAR-2片段的蛋白水解性裂解但不阻断人PAR-1、PAR-3或PAR-4或其片段的蛋白水解性裂解的能力;(13)阻断人PAR-2或人PAR-2片段及非人(例如,小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-1、PAR-3或PAR-4或其片段的蛋白水解性裂解的能力;和/或(14)阻断人PAR-2或人PAR-2片段的蛋白水解性裂解但不阻断非人(例如,小鼠、猴、大鼠、兔、狗、猪等等)PAR-1、PAR-3或PAR-4或其片段的蛋白水解性裂解的能力。

[0086] 如上文项目(8)-(14)中使用的术语“蛋白水解性裂解”指的是PAR分子(PAR-1、PAR-2、PAR-3或PAR-4)或其片段被PAR-2蛋白酶或其他能够在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点处裂解PAR-2能力的酶裂解。

[0087] 人PAR-2的N端区域具有至少两个“非激活性”蛋白酶裂解位点,即,能够被胰蛋白酶裂解但不导致受体激活的位点。N端非激活性蛋白酶裂解位点位于:(a)人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Arg-31和Ser-32残基的连接处;及(b)人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Lys-34和Gly-35残基的连接处。PAR-2的N末端的激活性和非激活性裂解位点在图5中标出(白色三角表示非激活性蛋白酶裂解位点,黑色三角表示激活性PAR-2蛋白酶裂解位点);又见图4。本发明包括阻断激活性PAR-2蛋白酶裂解位点但不阻断一个或两个非激活性PAR-2蛋白酶裂解位点的抗PAR-2抗体。候选抗体是否阻断或不阻断特定的蛋白酶裂解位点可通过本领域普通技术人员使用任何合适的测定法确定,如示例性的体外阻断测定法(如本文实施例8用到的)。如实施例8中说明的,示例性抗体H4H581P显示出在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点及非激活性裂解位点(位于人PAR-2(SEQ ID NO:851)的残基Lys-34和Gly-35连接处)阻断胰蛋白酶裂解,但不阻断位于人PAR-2(SEQ ID NO:851)的残基Arg-31和Ser-32连接处的非激活性蛋白酶裂解位点的裂解。相反地,实施例8中使用的对比(comparator)抗体在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点及两个非激活性位点都阻断裂解。这些示例性抗PAR-2抗体的差异化的阻断能力最可能反映了这些抗体所结合的PAR-2分子的特定区域的差异(见例如,本文的实施例9)。

[0088] 如果抗体在25℃在表面等离子共振测定中就与靶标分子的结合进行测试时,显示超过500nM的K_D,或在25℃在酶联免疫吸附测定(ELISA)中就与靶标分子的结合进行测试时,显示超过EC_{50}的50nM,或在两种类型的测定或其等效测定中未显示任何结合时,如本文所使用的,抗体“不结合”特定的靶标分子(例如,小鼠PAR-2、大鼠PAR-2、兔PAR-2、狗PAR-2、

猪PAR-2或其片段)。

[0089] 在体外细胞测定中,本发明的特定抗PAR-2抗体能够抑制或减弱PAR-2的激活。PAR-2激活的非限制性的示例性体外细胞测定在本文实施例6中描述。在此实施例中,使用了表达PAR-2并具有包含融合于报告分子(例如,荧光素酶)的NF-κB的构建体的细胞。简言之,所述细胞与抗PAR-2抗体相组合,之后用PAR-2蛋白酶进行处理。用蛋白酶处理的细胞在抑制性抗PAR-2抗体的存在下比用蛋白酶处理的细胞在无抑制性抗PAR-2抗体,显示出的报告信号显著少,或没有信号。达到最大抑制报告信号的一半(IC_{50})所需要的抗体的浓度可通过此种测定法而计算。本发明包括抑制性抗PAR-2抗体,当如上文描述的就PAR-2激活在体外细胞测定法中测试时,其显示低于300nM的IC_{50}。例如,本发明包括抗PAR-2抗体,当以如上文描述的就PAR-2激活在体外细胞测定法中测试时,其中细胞与抗体在37℃孵育1h,随后用20nM胰蛋白酶(或其他PAR-2蛋白酶)于37℃处理5h,其IC_{50}低于300、290、280、270、260、250、240、230、220、210、200、190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、18、16、14、12、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1nM。

[0090] 本发明包括抗PAR-2抗体及其抗原结合片段,其结合一种或多种以下肽:肽A(GTNRSSKGRSLIGKVDGT,SEQ ID NO:852);肽B(SLIGKVDGTSHVTG,SEQ ID NO:853);肽C(SLIGKV,SEQ ID NO:854);肽D(人PAR-2的N端结构域-小鼠IgG,SEQ ID NO:855);肽E(LAPGRNNSKGRSLIGRLETQ,SEQ ID NO:856);肽F(GTNRSSKGRSLIGRVDGT,SEQ ID NO:857);肽G(GPNSKGRSLIGRLDTP,SEQ ID NO:858);肽H(GTNKTSKGRSLIGRNTGS,SEQ ID NO:859);肽I(GTNRTSKGRSLIGKTDSS,SEQ ID NO:860);肽J(GTSRPSKGRSLIGKADNT,SEQ ID NO:861);肽K(ATNATLDPRSFLLRNPND,SEQ ID NO:862);肽L)(DTNNLAKPTLPIKTFRGA,SEQ ID NO:863);或肽M(ESGSTGGGDDSTPSILPAP,SEQ ID NO:864)。关于这些肽的其他信息可见于本文实施例3。这些肽可不包含另外的标记物或部分(moiety),或者其可包含N端或C端标记物或部分。在一个实施方式中,标记物或部分为生物素。在一个结合测定法中,标记物(如果有)的位置可确定所述肽相对于肽所结合的表面的方向。例如,如果表面包被有亲和素,则含有N端生物素的肽将被定向,使得肽的C端远离所述表面。

[0091] 关于前述的肽,本发明包括具有一种或多种以下结合特征的抗PAR-2抗体:(1)结合肽A和B,但不结合肽C;(2)结合肽A、B和D,但不结合肽C;(3)结合肽A、B、D和F,但不结合肽C;(4)结合肽A、B、D和F,但不结合肽C或E中任何肽;(5)结合肽A、B和D,但不结合肽K、L或M中任何肽;(6)结合肽A、B和F,但不结合肽K、L或M中任何肽;(7)结合肽A、B、D和F,但不结合肽K、L或M中任何肽;和/或(8)结合肽A、B、C、D、E、F、G、I和J中至少三种,但不结合肽H。其他本发明抗体结合形式从本文的实施例中得到了解。

[0092] 表位作图及相关技术

[0093] 为筛选结合具体表位的抗体(例如,阻断IgE与其高亲和力受体结合的那些),可进行常规的交叉阻断测定法,如Antibodies,Harlow and Lane(Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harb.,NY)中描述的。其他方法包括丙氨酸扫描突变体、肽杂交(Reineke,2004,Methods Mol Biol 248:443-463)、或肽裂解分析。此外,方法如表位剪切、表位提取及抗原化学修饰也可采用(Tomer,2000,Protein Science 9:487-496)。

[0094] 术语“表位”指的是抗原上的B和/或T细胞应答的位点。B细胞表位可由蛋白质的相邻氨基酸或四级折叠排列的非相邻氨基酸两种方式形成。由相邻氨基酸形成的表位一般在

暴露于变性溶剂时仍然保留，而由四级折叠形成的表位在以变性溶剂处理时一般会丢失。表位一般包括至少3个，更通常地，至少5个或8-10个氨基酸，其形成独特的空间构象。

[0095] 修饰辅助分型(Modification-Assisted Profiling，MAP)，也称为基于抗原结构的抗体分型(Antigen Structure-based Antibody Profiling，ASAP)，为将大量针对相同抗原的单克隆抗体(mAb)根据每种抗体对化学或酶修饰的抗原表面的结合形式的相似度分类的方法(US 2004/0101920)。每个分类会反应独特的表位，其与另外分类表现的表位显著不同，或有部分重叠。此技术使得能够迅速筛选遗传一致的抗体，这样鉴定可聚焦于遗传差异的抗体。当应用于杂交瘤筛选时，MAP可促进鉴定出产生具有所需特征的mAb的少量杂交瘤克隆。MAP可用于将本发明的抗PAR-2抗体分类为结合不同表位的抗体组群。

[0096] 本发明包括结合激活性PAR-2蛋白酶裂解位点处或其附近(例如，在5、10、15或20个氨基酸以内)的表位的抗PAR-2抗体。在特定实施方式中，所述抗PAR-2抗体结合位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点上游(即，N端)的表位。在本发明的特定的其他实施方式中，所述抗PAR-2抗体结合位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点下游(即，C端)的表位。在其他实施方式中，本发明的抗PAR-2抗体可结合包含位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点上游的氨基酸序列及位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点下游的氨基酸序列的表位。

[0097] 备选地。本发明的抗PAR-2抗体可在特定实施方式中结合PAR-2蛋白的细胞外环的表位(例如，细胞外环1、细胞外环2和/或细胞外环3)。

[0098] 本发明包括分离的人抗体或其抗原结合片段，其与位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点下游的特定氨基酸残基相互作用。例如，本发明包括分离的人抗体或其抗原结合片段，其与人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Val-42和Asp-43相互作用。除这两个残基外，所述分离的人抗体或其抗原结合片段还可与位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点下游的一个或多个下列残基相互作用：人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Ser-37、Leu-38、Ile-39、Gly-40或Gly-44。在特定实施方式中，所述分离的人抗体或其抗原结合片段不与人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Lys-41相互作用。例如，本发明包括分离的人抗体或其抗原结合片段，其与人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Ser-37、Leu-38、Ile-39、Gly-40、Val-42和Asp-43相互作用，并且不与人PAR-2(SEQ ID NO:851)的Lys-41相互作用。实施例9中说明的实验步骤可用于确定候选抗PAR-2抗体是否与PAR-2的具体氨基酸残基“相互作用”或“不相互作用”。例如，如果使用实施例9的步骤测试候选抗体对于具有SEQ ID NO:879(对应PAR-2的N端区域，其中PAR-2的Val-42突变为丙氨酸，见例如，表24-28)的肽的结合，并且所述抗体的$T_{1/2}$少于当测试候选抗体对于野生型肽(SEQ ID NO:871)的结合时观察到的$T_{1/2}$的30％，则用于本公开的目的，此候选抗体被视为与突变为丙氨酸的氨基酸(此例中为Val-42)“相互作用于”；即，当对应于Val-42的氨基酸突变为丙氨酸(这些残基在图5中以黑色圆圈表示)时，候选抗体的结合大大减少。在另一方面，若使用实施例9的步骤测试候选抗体对于具有SEQ ID NO:878(对应PAR-2的N端区域，其中PAR-2的Lys-41突变为丙氨酸，见例如，表24-28)的肽的结合，并且所述抗体的$T_{1/2}$大于或等于当测试候选抗体对于野生型肽的结合(SEQ ID NO:871)时观察到的$T_{1/2}$的30％，则用于本公开的目的，此候选抗体被视为与突变为丙氨酸的氨基酸(此例中为Lys-41)“不相互作用”；即，当对应于Lys-41的氨基酸突变为丙氨酸(这些残基在图5中以黑色圆圈表示)时，候选抗体的结合未有大大减少。

[0099] 本发明包括结合本文描述的任何具体示例性抗体(例如，H4H581P，H4H588N，

H4H591N或H4H618N)相同的表位的抗PAR-2抗体。类似地,本发明还包括抗PAR-2抗体,其与本文描述的任何具体示例性抗体(例如H4H581P、H4H588N、H4H591N或H4H618N)交叉竞争结合PAR-2或PAR-2片段.

[0100] 使用本领域已知的常规方法可容易地确定抗体是否与参照抗PAR-2抗体结合相同的表位,或与其竞争结合。例如,要确定测试抗体是否结合本发明的抗PAR-2抗体的相同表位,在饱和条件下让参照抗体结合PAR-2蛋白或肽。然后,评估测试抗体结合PAR-2分子的能力。如果测试抗体能够在用参照抗PAR-2抗体的饱和结合之后结合PAR-2分子,则结论是测试抗体结合与参照抗PAR-2抗体不同的表位。另一方面,如果测试抗体在用参照抗PAR-2抗体的饱和结合之后不能结合PAR-2分子,则测试抗体可能结合与本发明的参照抗PAR-2抗体所结合的表位相同的表位。然后可进行另外的常规实验(例如,肽突变和结合分析)以验证所观察到的缺乏测试抗体的结合是否实际上是由于结合与参照抗体相同的表位,或者是否空间阻碍(或其他现象)是所观察到结合的缺乏的原因。此种实验可用ELISA、RIA、Biacore、流式细胞术或其他本领域可得的任何定量或定性的抗体结合测定法进行。根据本发明的特定实施方式,用竞争性结合测定法测量的,如果例如一种抗体过量1-、5-、10-、20-或100-倍抑制另一种抗体结合的至少50%但优选地为75%、90%或甚至99%,则两个抗体结合相同(或重叠)表位(见例如,Junghans等人,Cancer Res.1990:50:1495-1502)。备选地,如果减少或消除一种抗体结合的抗原氨基酸突变中的几乎所有减少或消除了另一种抗体的结合,则两种抗体可视为结合相同表位。如果减少或消除一种抗体结合的氨基酸突变中仅仅有一部分减少或消除另一种抗体结合的情况下,两种抗体可视为具有“重叠表位”。

[0101] 为确定抗体是否与参照抗PAR-2抗体竞争结合,上文描述的结合方法以两种方向进行:在第一种方向上,参照抗体在饱和条件下结合PAR-2分子,随后评估测试抗体对PAR-2分子的结合情况。在第二种方向上,测试抗体在饱和条件下结合PAR-2分子,随后评估参照抗体对PAR-2分子的结合情况。如果在两种方向上只有第一种(饱和)抗体能能够结合PAR-2分子,则结论是测试抗体和参照抗体竞争结合PAR-2。如本领域普通技术人员会理解的,与参照抗体竞争结合的抗体不一定与参照抗体结合相同的表位,但可能通过结合重叠或邻近的表位空间上阻碍参照抗体的结合。

[0102] 物种选择性及物种交叉反应性

[0103] 根据本发明特定实施方式,所述抗PAR-2抗体结合人PAR-2但不结合与来自其他物种的PAR-2。备选地,本发明的抗PAR-2抗体在特定实施方式中结合人PAR-2以及来自一种或多种非人物种的PAR-2。例如,本发明的抗PAR-2抗体可结合人PAR-2并可结合或不结合(视情况而定)小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、沙鼠、猪、猫、狗、兔、山羊、绵羊、牛、马、骆驼、猕猴(cynomologous)、绒猴、恒河猴或黑猩猩PAR-2中的一种或多种。

[0104] 免疫缀合物(immunoconjugate)

[0105] 本发明包括缀合至治疗性部分,如细胞毒素、化疗药物、免疫抑制剂或放射性同位素的抗PAR-2单克隆抗体(免疫缀合物)。细胞毒性试剂包括对细胞有害的任何试剂。用于形成免疫缀合物的合适的细胞毒性试剂及化疗试剂在本领域已知,见例如,WO 05/103081。

[0106] 多特异性抗体

[0107] 本发明的抗体可以为单特异性、双特异性或多特异性的。多特异性抗体可特异于一种靶标多肽的不同表位或可包含特异于超过一种靶标多肽的抗原结合结构域。见,例如

Tutt等人,1991,J.Immunol.147:60-69;Kufer等人,2004,Trends Biotechnol.22:238-244。本发明的抗PAR-2抗体可与另一种功能性分子例如,另一种肽或蛋白质相连接或共表达。例如,抗体或其片段可与一种或多种其他分子实体功能性相连(例如,通过化学偶联、遗传融合、非共价相连或其他方式),所述其他分子实体如另一种抗体或抗体片段,以产生具有第二种结合特异性的双特异性或多特异性抗体。例如,本发明包括双特异性抗体,其中免疫球蛋白的一条臂特异于人PAR-2或其片段,而免疫球蛋白的另一条臂特异于第二种治疗靶标或缀合至治疗性部分如胰蛋白酶抑制剂。

[0108] 可用于本发明情况的示例性双特异性抗体形式涉及使用第一免疫球蛋白(Ig)C_H3结构域和第二Ig C_H3结构域,其中第一和第二Ig C_H3结构域相互之间有至少一个氨基酸的差异,且其中至少一个氨基酸的差异减少了所述双特异性抗体相对于不含氨基酸差异的双特异性抗体对蛋白质A的结合。在一个实施方式中,第一Ig C_H3结构域结合蛋白质A,而第二Ig C_H3结构域包含减少或消除蛋白质A结合的突变,如H95R修饰(通过IMGT外显子编号,通过EU编号为H435R)。第二C_H3可进一步包含Y96F修饰(通过IMGT;通过EU为Y436F)。在IgG1抗体情况下可在第二C_H3内找到的进一步修饰包括:D16E、L18M、N44S、K52N、V57M及V82I(通过IMGT;通过EU为D356E、L358M、N384S、K392N、V397M及V422I);在IgG2抗体情况下为N44S、K52N及V82I(IMGT;通过EU为N384S、K392N及V422I);在IgG4抗体情况下为Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q及V82I(通过IMGT;通过EU为Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q及V422I)。上文描述的双特异性抗体的形式上的变化在本发明范围的预期之内。

[0109] 治疗性制剂及施用

[0110] 本发明提供了治疗性组合物,其包含本发明的抗PAR-2抗体或其抗原结合片段。根据本发明对治疗性组合物的施用将与合适的载体、赋形剂及其他并入制剂的试剂一并施用以提供改善的转移、递送、耐受等等。大量合适的制剂可见于对所有化学药剂师已知的处方集:Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA。这些制剂包括例如,粉剂、膏剂、油膏剂、胶冻剂(jelly)蜡剂、油剂、脂剂、含有微囊泡的脂剂(阳离子或阴离子)(如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸附膏、水包油和油包水乳剂、乳剂碳蜡(不同分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶以及含有碳蜡的半固体混合物。另见Powell等人"Compendium of excipients for parenteral formulations"PDA(1998)J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0111] 抗体的剂量可根据待施用的受试者的年龄和体积、靶标疾病、病况、施用途径等等而变化。优选的剂量一般根据体重或体表面积计算。当本发明抗体用于治疗成人患者的PAR-2活性相关病况或疾病时,静脉施用本发明的抗体是有利的,一般以大约0.01-大约20mg/kg体重、更优选地大约0.02-大约7、大约0.03-大约5或大约0.05-大约3mg/kg体重的单一剂量。根据病况的严重度,可对治疗的频率和疗程进行调整。可经验性地确定施用PAR-2抗体的有效剂量和时间安排;例如,可通过阶段性评估来监测患者的进展,并相应地调整剂量。此外,使用本领域熟知的方法可进行剂量的种间比例放缩(例如,Mordenti等人,1991,Pharmaceut.Res.8:1351)。

[0112] 多种递送系统是已知的并可用于施用本发明的药物组合物,例如,包装在脂质体、微颗粒、微胶囊内,能够表达突变病毒的重组细胞,受体介导的胞饮作用(见,例如Wu等人,1987,J.Biol.Chem.262:4429-4432)。引入组合物的方法包括但不限于,真皮内、肌肉内、腹

膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外及口服途径。所述组合物可通过任何方便的途径施用，例如通过输注或静脉团注(bolus injection)、通过经由上皮或粘膜皮肤内衬(mucocutaneous lining)(例如，口粘膜、直肠和肠粘膜等等)的吸收，并可与其他生物学活性试剂一并施用。可以是系统性的或局部性的施用。

[0113] 本发明的药物组合物可用标准的针头和注射器进行皮下或静脉内递送。此外，对于皮下递送，笔式递送设备(pen delivery device)容易地应用在递送本发明的药物组合物中。所述笔式递送设备为可重复使用的或是一次性的。重复使用的笔式设备一般利用了含药物组合物的可替换药筒。一旦药筒内所有药物组合物都已施用，药筒变空，可容易地丢弃空药筒并换成含有所述药物组合物的新药筒。随后可再次使用所述笔式递送设备。在一次性的笔式递送设备中，没有可替换药筒。一次性的笔式递送设备则是起始就预装有所述药物组合物，其保存在设备内的存储库中。一旦药物组合物的存储库变空，丢弃整个设备。

[0114] 大量可重复使用的笔式及自动注射递送设备可应用在本发明药物组合物的皮下递送中。实例包括但不限于AUTOPEN™(Owen Mumford,Inc.,Woodstock,UK)、DISETRONIC™ pen(Disetronic Medical Systems,Bergdorf,Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™ pen、HUMALOG™ pen、HUMALIN 70/30™ pen(Eli Lilly and Co.,Indianapolis,IN)、NOVOPEN™ I、II和III(Novo Nordisk,Copenhagen,Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk,Copenhagen,Denmark)、BD™ pen(Becton Dickinson,Franklin Lakes,NJ)，OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™及OPTICLIK™(sanofi-aventis,Frankfurt,Germany)，这些仅仅是其中一部分。在本发明药物组合物的皮下递送中可应用的一次性的笔式递送设备的实例包括但不限于SOLOSTAR™ pen(sanofi-aventis)，the FLEXPEN™(Novo Nordisk)以及KWIKPEN™(Eli Lilly)、SURECLICK™ Autoinjector(Amgen,Thousand Oaks,CA)、PENLET™(Haselmeier,Stuttgart,Germany)、EPIPEN(Dey,L.P.)以及HUMIRA™ Pen(Abbott Labs,Abbott Park IL)，这些仅仅是列出其中一部分。

[0115] 在特定情况下，药物组合物可通过控制释放系统而递送。在一个实施方式中，可使用泵(见Langer，见上文；Sefton，1987，CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201)。在另一个实施方式中，可使用多聚材料；见Medical Applications of Controlled Release,Langer and Wise(eds.)，1974，CRC Pres.，Boca Raton，Florida。在另一种其他的实施方式中，控制释放系统可置于组合物靶标附近，这样只需要系统性剂量的一部分(见，例如，Goodson，1984，Medical Applications of Controlled Release，见上文，vol.2，pp.115-138)。其他的控制释放系统在Langer的综述中讨论，1990，Science 249:1527-1533。

[0116] 可注射制备物可包括用于静脉内、皮下、皮内及肌肉内注射、滴注等的剂型。这些可注射制备物可通过公众已知的方法制备。例如，可通过将上文描述抗体或其盐溶解、重悬或乳化于常规用于注射的无菌水性基质或油性基质中而制备可注射制备物。用于注射的水性基质有例如，生理盐水、含有葡萄糖和其他辅助试剂的等渗溶液，等等，其可与合适的溶解性试剂如醇(例如乙醇)、聚醇(例如，丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如聚山梨酸酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50摩尔)加合物)]等等一并施用。作为油性基质，采用的有例如芝麻油、大豆油等等，其可与溶解性试剂如苯甲酸苄酯、苯甲醇等等一并使用。这样制备的注射物优选地填装于恰当的安瓿瓶中。

[0117] 有利地，上文描述的用于口服或非肠道用途的药物组合物制备成合适单位剂量的

剂型以适合于活性成分的剂量。这些单位剂量的剂型包括例如，片剂、丸剂、胶囊、注射剂(安瓿)、栓剂等等。所含前述抗体的量一般为大约5-大约500mg每单位剂量的剂型；尤其是在注射剂的剂型中，优选地所含前述抗体量为大约5-100mg，对于其他剂型为大约10-250mg。

[0118] 抗体的治疗性用途

[0119] 本发明的抗体尤其可用于治疗、预防和/或减轻与PAR-2活性相关的任何疾病或障碍，包括与PAR-2的蛋白水解性激活相关的疾病或障碍。可以用本发明的抗PAR-2抗体治疗的示例性疾病和障碍包括疼痛病况如伤害性疼痛和内脏性疼痛，以及与病况如炎症、术后切口、神经病变、骨折、烧伤、骨质疏松性骨折、骨癌、痛风、偏头痛、纤维肌痛等等相关的疼痛。本发明的抗体还可用于治疗、预防和/或减轻炎性病况如关节炎症、气道炎症(例如，哮喘)、皮肤炎症、皮炎(例如，特应性皮炎、过敏接触性皮炎等等)、炎性肠疾病(IBD)、肾小球性肾炎、间质性膀胱炎、膀胱炎症、痛觉过敏、风湿性关节炎、骨关节炎、炎性关节炎、多发性硬化、抗磷脂综合征、α-1-抗胰蛋白酶缺陷等等。本发明的抗体可用于治疗纤维化病况，包括例如硬皮病、胆汁性肝硬化、移植后纤维化、肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、胰纤维化、睾丸纤维化、增生性伤疤及皮肤性瘢痕疙瘩。在特定实施方式中，本发明的抗体可用于治疗胃肠病况(例如，脂泻病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、原发性胃轻瘫、胰腺炎、肠道易激综合征(IBS)以及溃疡症(包括胃及十二指肠溃疡)；急性肺损伤；急性肾损伤；以及败血症。本发明的抗PAR-2抗体还可用于治疗瘙痒症；例如，皮肤/皮肤原性(pruritoceptive)、神经病性、神经原性以及心因性发痒，以及与特应性皮炎、牛皮癣、烧伤伤疤(烧伤相关发痒)、增生性伤疤、瘢痕疙瘩、肾衰竭及肝衰竭相关的瘙痒。本发明的抗PAR-2抗体的其他治疗用途包括治疗、预防和/或减轻阿尔茨海默病、Netherton病、病理性血管增生、慢性荨麻疹、血管性水肿、肥大细胞增多症、子宫内膜异位、不育症(例如，与睾丸纤维化相关的男性不育症)、肥大细胞介导的疾病、艰难梭状芽胞杆菌(Clostridium difficile)毒素A诱导的肠炎以及癌症(例如，血细胞癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌等等。

[0120] 联合疗法

[0121] 本发明包括治疗性施用方案，其包含将本发明的抗PAR-2抗体与至少一种另外的治疗活性组分联合施用。所述另外的治疗活性组分的非限制性实例包括其他PAR-2拮抗剂(例如，抗PAR-2抗体或PAR-2的小分子抑制剂(例如，N1-3-甲基丁酰-N4-6-氨基己酰-哌嗪；ENMD-1068))，细胞因子抑制剂(例如，白介素-1(IL-1)抑制剂(如列洛西普(rilonacept)或阿那白滞素，一种小分子IL-1拮抗剂，或抗IL-1抗体)；IL-18抑制剂(如小分子IL-18拮抗剂或抗IL-18抗体)；IL-4抑制剂(如小分子IL-4拮抗剂、抗IL-4抗体或抗IL-4受体抗体)；IL-6抑制剂(如小分子IL-6拮抗剂、抗IL-6抗体或抗IL-6受体抗体)；抗癫痫药物(例如加巴喷丁)；神经生长因子(NGF)抑制剂(例如，小分子NGF拮抗剂或抗NGF抗体)；低剂量秋水仙碱；阿司匹林；NSAID；类固醇(例如，强的松、氨甲喋呤等等)；低剂量环孢霉素A；肿瘤坏死因子(TNF)或TNF受体抑制剂(例如，小分子TNF或TNFR拮抗剂或者抗TNF或TNFR抗体)；尿酸合成抑制剂(例如，别嘌呤醇)；尿酸分泌促进剂(例如，丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆等等)；其他炎性抑制剂(例如，半胱天冬酶-1、p38、IKK1/2、CTLA-4Ig的抑制剂等等)；及/或皮质类固醇。另外的治疗活性组分可在本发明的抗PAR-2抗体施用之前、同时或之后施用。

[0122] 抗体的诊断性用途

[0123] 本发明的抗PAR-2抗体还可用于检测和/或测量样品中的PAR-2，例如，用于诊断性目的。例如，抗PAR-2抗体或其片段可用于诊断特征为PAR-2异常表达(例如，过表达、低表达、不表达等等)的病况或疾病。对PAR-2的示例性诊断性测定可包括例如，将获自患者的样品与本发明的抗PAR-2抗体接触，其中抗PAR-2抗体用可检测标签或报告子分子进行标记。备选地，未标记的抗PAR-2抗体可与本身有可检测标记的二抗联合用于诊断性应用。所述可检测标签或报告子分子可以为放射性同位素，如^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S或^{125}I；荧光或化学发光部分如异硫氰酸荧光素或罗丹明红；或酶如碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、辣根过氧化物酶或荧光素酶。可用于检测或测量样品中PAR-2的具体示例性测定法包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射性免疫测定(RIA)以及荧光激活细胞分选术(FACS)。

[0124] 可用于根据本发明的PAR-2诊断性测定法的样品包括在正常或病理条件下的获自患者的任何组织或液体样品，其含有可检测量的PAR-2蛋白质或其片段。一般地，测量获自健康患者(例如，不患有与PAR-2水平或活性异常相关的疾病或病况)的特定样品中的PAR-2水平以在开始时建立PAR-2水平的基线，或标准。然后可将PAR-2的基线水平与获自疑似患有PAR-2相关疾病或病况的个体的样品中测量到的PAR-2水平相对比。

实施例

[0125] 以下实施例的提出是为本领域普通技术人员提供如何制备及使用本发明的方法和组合物的完整公开和说明，但不意欲限制发明者所认为的其发明的范围。已经尽力确保所使用的数字的精确度(例如量、温度等等)，但是一些实验误差及偏差应当考虑在内。除非另有说明，成分为重量成分，分子量为平均分子量，温度为摄氏温度而压力为大气压或近似大气压。

[0126] 实施例1.针对人PAR-2的人抗体的产生

[0127] 将包含具有氨基酸序列GTNRSSKGRSLIGKVDGT(SEQ ID NO:852)的人PAR-2肽的免疫原与刺激免疫应答的佐剂直接施用于VELOCIMMUNE®小鼠，其包含编码人免疫球蛋白重链及κ轻链可变区的DNA。通过PAR-2特异性免疫测定法监测抗体免疫应答。当达到所需要的免疫应答时，收集脾细胞并与小鼠骨髓瘤细胞融合以保留其活力并形成杂交瘤细胞系。对杂交瘤细胞系进行筛选和选择以鉴定产生PAR-2特异性抗体的细胞系。使用此技术，获得了数种抗PAR-2嵌合抗体(即，具有人可变结构域和小鼠恒定结构域的抗体)；以此种方式产生的示例性抗体标记如下：H2M588、H2M589、H1M590、H2M591、H1M592、H1M595、H2M609、H2M610、H2M611、H1M612、H1M613、H2M614、H1M615、H1M616、H3M617、H2M618、H1M619和H3M620。

[0128] 抗PAR-2抗体还直接分离自未与骨髓瘤细胞融合的抗原阳性的B细胞，如U.S.2007/0280945A1中所描述的。使用此种方法，获得了数种全长人源抗PAR-2抗体(即，具有人可变结构域和人恒定结构域的抗体)。以此种方式产生的示例性抗体标记如下：H1H571、H1H572、H1H573、H1H574、H1H575、H1H576、H1H577、H1H578、H1H579、H1H580、H1H581、H1H583、H1H584、H1H585、H1H586和H1H587。

[0129] 根据此实施例的方法产生的示例性抗PAR-2抗体的生物学特性在下文提出的实施例中有详细描述。

[0130] 实施例2.重链和轻链可变区氨基酸序列

[0131] 表1列出所选出的抗PAR-2抗体的重链和轻链可变区氨基酸序列对及其对应的抗体标号。N、P和G标号指的是重链和轻链有相同的CDR序列而在CDR序列之外的区域(即,在框架区)有序列变化的抗体。因此具体抗体的N、P和G变体在期重链和轻链可变区内有相同的CDR序列,而在其框架区内序列有差异。

[0132] 表1

[0133]

名称	HCVR/LCVR SEQ ID NO	名称	HCVR/LCVR SEQ ID NO	名称	HCVR/LCVR SEQ ID NO
H1H571N	458/466	H1H571P	474/476	H1H571G	478/480
H1H572N	482/490	H1H572P	498/500	H1H572G	502/504
H1H573N	506/514	H1H573P	522/524	H1H573G	526/528
H1H574N	530/538	H1H574P	546/548	H1H574G	550/552
H1H575N	554/562	H1H575P	570/572	H1H575G	574/576
H1H576N	578/586	H1H576P	594/596	H1H576G	598/600
H1H577N	602/610	H1H577P	618/620	H1H577G	622/624
H1H578N	626/634	H1H578P	642/644	H1H578G	646/648
H1H579N	650/658	H1H579P	666/668	H1H579G	670/672
H1H580N	674/682	H1H580P	690/692	H1H580G	694/696
H1H581N	698/706	H1H581P	714/692	H1H581G	718/720
H1H583N	722/730	H1H583P	738/740	H1H583G	742/744
H1H584N	746/754	H1H584P	762/764	H1H584G	766/768
H1H585N	770/778	H1H585P	786/788	H1H585G	790/792

[0134]

H1H586N	794/802	H1H586P	810/812	H1H586G	814/816
H1H587N	818/826	H1H587P	834/836	H1H587G	838/840
H2M588N	98/106	H2M588P	114/116	H2M588G	118/120
H2M589N	122/130	H2M589P	138/140	H2M589G	142/144
H1M590N	218/226	H1M590P	234/236	H1M590G	238/240
H2M591N	146/154	H2M591P	162/164	H2M591G	166/168
H1M592N	242/250	H1M592P	258/260	H1M592G	262/264
H1M595N	266/274	H1M595P	282/284	H1M595G	286/288
H2M609N	170/178	H2M609P	186/188	H2M609G	190/192
H2M610N	194/202	H2M610P	210/212	H2M610G	214/216
H2M611N	290/298	H2M611P	306/308	H2M611G	310/312
H1M612N	2/10	H1M612P	18/20	H1M612G	22/24
H1M613N	410/418	H1M613P	426/428	H1M613G	430/432
H2M614N	314/322	H2M614P	330/332	H2M614G	334/336
H1M615N	26/34	H1M615P	42/44	H1M615G	46/48
H1M616N	50/58	H1M616P	66/68	H1M616G	70/72
H3M617N	362/370	H3M617P	378/380	H3M617G	382/384
H2M618N	338/346	H2M618P	354/356	H2M618G	358/360
H1M619N	74/82	H1M619P	90/92	H1M619G	94/96
H3M620N	386/394	H3M620P	402/404	H3M620G	406/408
FP3B12F6N	434/442	FP3B12F6P	450/452	FP3B12F6G	454/456

[0135] 实施例3.抗体结合PAR-2肽

[0136] 产生PAR-2及PAR-2相关序列的合成肽(Celtek Bioscience,Nashville,TN)以鉴定抗PAR-2抗体的结合特征。对所述不同肽产生了生物素化的及非生物素化形式用于下文列出的实施例中。对于生物素化的形式,生物素部分经由G_4S连接子共价连接于肽的C端或N端。表2列出这些肽的序列及衍生物。

[0137] 表2

[0138]

名称	物种	基因	序列	SEQ ID NO:
肽 A	人	PAR-2	GTNRSSKGRSLIGKVDGT	852
肽 B	人	PAR-2	SLIGKVDGTSHVTG	853
肽 C	人	PAR-2	SLIGKV	854
肽 D	人	PAR-2	SLIGKVDGTSHVTGKGVTV ETVFSVDEFSASVLTGKLTT	855

[0139]

			VFLP- 小鼠IgG2a	
肽 E	小鼠(*Mus musculus*)	PAR-2	LAPGRNNSKGRSLIGRLETQ	856
肽 F	猴(恒河猴*Macaca mulatta*)	PAR-2	GTNRSSKGRSLIGRVDGT	857
肽 G	大鼠(褐家鼠*Rattus norvegicus*)	PAR-2	GPNSKGRSLIGRLDTP	858
肽 H	兔(家兔*Oryctolagus cuniculus*)	PAR-2	GTNKTSKGRSLIGRNTGS	859
肽 I	狗(家犬*Canis familiaris*)	PAR-2	GTNRTSKGRSLIGKTDSS	860
肽 J	猪(野猪*Sus scrofa*)	PAR-2	GTSRPSKGRSLIGKADNT	861
肽 K	人	PAR-1	ATNATLDPRSFLLRNPND	862
肽 L	人	PAR-3	DTNNLAKPTLPIKTFRGA	863
肽 M	人	PAR-4	ESGSTGGGDDSTPSILPAP	864

[0140] 测试抗PAR-2抗体结合PAR-2肽的能力。将多种PAR-2肽(表3)以2μg/ml的浓度包被在96孔板上并孵育过夜,随后以合适的封闭试剂封闭1小时。以类似的方式,对于生物素化的肽(N-Term:N-端生物素化;C-Term:C-端生物素化)将亲和素以2μg/ml包被于板上,随后与浓度为0.2μg/ml的生物素化的PAR-2肽混合并孵育一小时。将纯化的抗PAR-2抗体加入包被有PAR-2肽的板至终浓度范围为0.2-2.0μg/ml并在室温下孵育一小时。用马辣根过氧化物酶(HRP)缀合的抗小鼠或人IgG抗体(Jackson Immuno Research Lab,West Grove,PA)检测对结合的抗体,并通过使用四甲基联苯胺(TMB)底物进行标准比色反应进行显色。在0.1秒内读出OD_{450}处的吸收值。

[0141] 根据所观察到的OD_{450}值(分别为OD_{450}值1.0-4.0,0.50-0.99,0.1-0.49,0.0-0.09时得出),对于测试的每种抗PAR-2抗体,相比于无结合(-)对非生物素化的(无生物素)或生物素化的肽A、B和C的相对结合(+++、++、+)显示于表3。对照:"Sam11,"结合人PAR-2的商业可得的小鼠单克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology,Santa Cruz,CA)。

[0142] 表3

[0143]

抗体	肽 A			肽 B			肽 C	
	无生物素	N-Term	C-Term	无生物素	N-Term	C-Term	N-Term	C-Term
H2M588N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-

[0144]

H2M589N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M590N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M591N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M592N	+++	+++	+++	-	++	+++	+++	+++
H1M595N	+++	+++	+++	-	-	-	++	-
H2M609N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M610N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M611N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M612N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H1M613N	+++	+++	+++	-	++	+++	+++	+++
H2M614N	++	+++	+++	-	-	-	-	-
H1M615N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H1M616N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M618N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M619N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H3M620N	+++	++	+++	-	-	-	-	-
对照	-	-	-	+++	+++	+++	-	-

[0145] 在一个类似的实验中，测试克隆至突变的人IgG4(SEQ ID NO:849)上的所选抗PAR-2抗体对于它们结合非生物素化的及生物素化的形式的人PAR-2肽的能力(如上文所描述)。结果显示于表4。

[0146] 表4

[0147]

抗体	肽 A			肽 B			肽 C	
	无生物素	N-Term	C-Term	无生物素	N-Term	C-Term	N-Term	C-Term
H4H572P	-	-	-	-	-	-	-	-
H4H573P	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H4H576P	+	-	-	-	-	-	-	-
H4H578P	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H4H579P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H580P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H581P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+
H4H583P	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H4H584P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H585P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
H4H587P	-	-	-	-	-	-	-	+
H4H588N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-

[0148]

H4H591N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H618N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
对照	-	-	-	+++	+++	+++	-	-

[0149] 在另一个实施方式中，就结合非生物素化的肽D、K、L和M测试所选抗PAR-2抗体(如上文所描述)。嵌合抗体(例如H2M588N)及全长人抗体(例如H4H572P)的结果分别显示于表5和6。对于肽D，对结合的抗体的检测通过使用马辣根过氧化物酶(HRP)缀合的抗小鼠κ(Southern Biotech,Birmingham,AL)而确定。

[0150] 表5

[0151]

抗体	肽D	肽K	肽L	肽M
H2M588N	+++	-	-	-
H2M589N	+++	-	-	-
H1M590N	-	-	-	-
H2M591N	+++	-	-	-
H1M592N	+	-	-	-
H1M595N	-	-	-	-
H2M609N	+	-	-	-
H2M610N	-	-	-	-
H2M611N	+	-	-	-
H1M612N	-	-	-	-
H1M613N	+	-	-	-
H2M614N	-	-	-	-
H1M615N	-	-	-	-
H1M616N	-	-	-	-
H2M618N	+++	-	-	-
H1M619N	-	-	-	-
H3M620N	-	-	-	-
对照	+++	-	-	-

[0152] 表6

[0153]

抗体	肽D	肽K	肽L	肽M
H4H572P	+	-	-	-
H4H573P	+	-	-	-
H4H576P	+	-	-	-

[0154]

H4H578P	+	-	-	-
H4H579P	+++	-	-	-
H4H580P	+++	-	-	-

H4H581P	+++	+	+	+
H4H583P	++	-	-	-
H4H584P	+++	-	-	-
H4H585P	+++	+	+	+
H4H587P	+	-	-	-
H4H588N	+++	-	-	-
H4H591N	+++	+	+	+
H4H618N	+++	-	-	-
对照	+++	-	-	-

[0155] 在另一项实验中，测试所选抗PAR-2抗体关于N端生物素化的小鼠(肽E N-Term)及猴(肽F N-Term)PAR-2肽的结合＝(如上文所描述)。

[0156] 表7

[0157]

抗体	肽E N-Term	肽F N-Term
H2M588N	-	+++
H2M589N	-	+++
H1M590N	+++	+++
H2M591N	-	+++
H1M592N	-	-
H1M595N	+++	+++
H2M609N	+++	+++
H2M610N	+++	+++
H2M611N	-	+++
H1M612N	+++	+++
H1M613N	-	-
H2M614N	+++	+++
H1M615N	+++	+++
H1M616N	+++	+++
H2M618N	-	+++
H1M619N	+++	+++
H3M620N	+++	++
对照	-	-

[0158] 在另一项实验中，测试克隆至人IgG4的所选抗PAR-2抗体关于非生物素化的和生物素化的形式的肽E-J的结合(如上文所描述)。结果显示于表8。

[0159] 表8

[0160]

抗体	肽E		肽F	肽G			肽H	肽I	肽J
	无生物素	N-Term	N-Term	无生物素	N-Term	C-Term			
H4H572P	+	-	-	-	-	+	-	-	-
H4H573P	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
H4H576P	+	-	-	-	-	+	-	-	-
H4H578P	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++
H4H579P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+
H4H580P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+
H4H581P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++
H4H583P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H4H584P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	++
H4H585P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++
H4H587P	-	-	-	-	+	-	-	-	+
H4H588N	-	-	+++	-	+	-	-	-	-
H4H591N	+	+	+++	+	+	+	+	-	+
H4H618N	-	-	+++	-	-	-	-	-	-
对照	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0161] 在另一项实验中，测试克隆至人IgG4的所选抗PAR-2抗体关于非生物素化的和生物素化的形式的PAR-2肽(肽A、E、F和G的结合能力;如上文所描述)的结合。在此项实验中，将抗PAR-2抗体以三倍系列稀释，从13.3nM至0.22pM，将其在肽包被的板上于室温下孵育一小时。使用GraphPad Prism(GraphPad Software，Inc.，La Jolla，CA)中的S形剂量应答模型分析450nm处的吸收值并报告EC_{50}值(表9)。EC_{50}值定义为需要达到对PAR-2肽最大结合的50％所需要的抗体浓度。

[0162] 表9

[0163]

抗体	EC_{50} (nM)								
	肽A			肽E		肽F	肽G		
	无生物素	C-Term	N-Term	无生物素	N-Term	N-Term	无生物素	C-Term	N-Term
H4H572P	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
H4H573P	0.093	0.022	0.093	0.355	0.016	0.018	0.014	10.130	0.017
H4H576P	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
H4H578P	0.034	0.040	0.062	2.778	0.090	0.036	0.046	>50	0.081
H4H579P	0.038	0.076	0.077	0.713	0.540	0.061	0.055	0.044	0.059
H4H580P	0.090	0.202	0.160	2.533	0.932	0.148	0.139	0.100	0.142
H4H581P	0.012	0.028	0.020	0.029	0.032	0.020	0.020	0.013	0.019
H4H583P	0.008	0.018	0.015	0.019	0.014	0.013	0.012	0.630	0.015
H4H584P	0.012	0.015	0.019	2.152	0.511	0.012	0.013	0.015	0.012
H4H585P	0.017	0.021	0.026	0.308	0.189	0.017	0.018	0.021	0.017
H4H587P	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
H4H588N	0.010	0.016	0.019	>50	>50	0.012	>50	>50	>50
H4H591N	0.010	0.016	0.022	>50	>50	0.011	>50	>50	>50
H4H618N	0.009	0.016	0.021	>50	>50	0.011	>50	>50	>50
对照	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50

[0164] 如前述实验所指出的，抗体H4H581P、H4H588N、H4H591N或H4H618N都显示出对人肽A、B和D(包含序列SLIGKVDGT(SEQ ID NO:852的10-18号氨基酸))有实质性结合，以及对猴肽F(其包含序列SLIGRVDGT(SEQ ID NO:857的10-18号氨基酸))有实质性结合。对于抗体H4H588N、H4H591N和H4H618N，位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点下游的序列VDGT，似乎对结合特别重要，因为此序列的改变导致这些抗体的结合的实质性减少或不结合(见例如肽E(小鼠)、G(大鼠)、H(兔)、I(狗)和J(猪)的结合数据)。

[0165] 实施例4.抗原结合亲和力确定

[0166] 抗原结合所选的纯化PAR-2抗体的平衡解离常数(K_D值)通过使用实时的表面等离子共振生物传感器测定法的表面动力学而确定。将抗体捕获于兔抗小鼠IgG多克隆抗体(GE Healthcare,Piscataway,NJ)表面或山羊抗人IgG多克隆抗体(Jackson Immuno Research Lab,West Grove,PA)表面，这些表面是通过直接的胺化学偶联至BIACORE™ CM5传感器芯片以形成捕获有抗体的表面而产生的。多种浓度(范围为15.6-250nM)的单体人PAR-2肽(肽A和B)以100μl/min的速率在捕获有抗体的表面上注流90秒。在室温下实时监测抗原-抗体结合及解离。进行动力学分析以计算K_D及抗原/抗体复合物解离的半衰期(表10)。对于没有显示$T_{1/2}$值的那些抗体，使用稳态分析计算K_D值。NB:在当前实验条件下未观察到结合。ND:未确定。

[0167] 表10

[0168]

抗体	肽A		肽B	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)
H4H572P	NB	-	ND	-
H4H573P	749	-	ND	-
H4H576P	NB	-	ND	-
H4H578P	245	0.17	ND	-
H4H579P	15	4	>500	-
H4H580P	103	0.88	ND	-
H4H581P	9.44	1.4	>500	-
H4H583P	37.1	0.37	NB	-
H4H584P	22	0.73	>500	-
H4H585P	8.78	3.7	>500	-
H4H587P	NB	-	ND	-
H1M590N	173	-	ND	-
H1M592N	2100	-	ND	-
H1M595N	510	-	ND	-
H1M612N	180	-	ND	-
H1M613N	2100	-	ND	-
H1M615N	162	-	ND	-
H1M616N	144	-	ND	-
H1M619N	164	-	ND	-
H2M588N	4.47	60.8	61.7	7.7
H2M589N	3.75	51.3	128	7.3
H2M591N	4.22	42.7	151	8.1
H2M610N	71.3	-	360	0.8
H2M611N	72.8	4.1	1090	1.2
H2M614N	470	-	ND	-
H2M618N	9.62	6.7	126	3.5
对照	NB	-	149	0.1

[0169] 在一项类似的实验中，确定了克隆至人IgG4的所选抗体的结合非生物素化的单体小鼠(肽E)及N端生物素化的猴(肽F N-Term)PAR-2肽的K_D值(如上文描述的)(表11)。抗体H4H588N、H4H591N和H4H618N不结合肽E，而对照抗体不结合肽E或F。

[0170] 表11

[0171]

抗体	肽F N-Term	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)
H4H588N	7.10	24
H4H591N	8.54	21
H4H618N	13.8	5

[0172] 在另一系列的实验中，纯化抗体结合所选的生物素化的及非生物素化的形式的

PAR-2肽的平衡解离常数(K_D值)通过使用实时的表面等离子共振生物传感器测定法的表面动力学进行确定。使用胺偶联化学将Neutravidin(Pierce,Rockford,IL)共价偶联于Biacore™C1芯片或CM5芯片的表面。将生物素化的(N-Term或C-Term)PAR-2肽(肽A和B)通过生物素和胺偶联的Neutravidin之间的高亲和力结合相互作用固定化于所述表面。

[0173] 在使用此模式的第一项试验中,将不同浓度(范围为5-100μg/ml)的纯化抗体以50μl/min的速率于包被有低密度固定化的肽(<1RU)的表面上注流300秒。25℃下实时监测抗体-肽的结合及解离(表12)。

[0174] 表12

[0175]

抗体	肽A C-Term		肽B C-Term	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)
H2M588N	0.826	169	1.49	140
H1M590N	1.27	13	NB	-
H2M591N	0.545	209	1.82	94
H2M618N	1.8	79	2.32	60
对照	NB	-	0.99	19

[0176] 在另一项类似的实验中,确定克隆至人IgG4的所选抗体结合生物素化的形式的肽A、B、C、E、F和G的低密度表面(<1RU)的K_D值(如上文描述的)。结合C端和N端生物素化的PAR-2肽的结果分别显示于表13-14。在此项实验中,只有抗体H4H581P表现出对N端生物素化的肽C有亲和力(K_D为>100nM),而所有测试的其他抗体(包括对照)显示对此肽无结合。

[0177] 表13

[0178]

抗体	肽A C-Term		肽B C-Term	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)
H4H579P	0.143	479	0.453	96
H4H581P	0.237	134	0.346	49
H4H583P	0.898	34	NB	-
H4H584P	0.688	55	1.66	15
H4H585P	0.151	493	0.376	123
H4H588N	0.517	141	1.03	70
H4H590N	3.56	3	NB	-
对照	NB	-	0.935	14

[0179] 表14

[0180]

抗体	肽A N-Term		肽B N-Term		肽E N-Term		肽F N-Term		肽G N-Term	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)
H4H579P	1.61	46	5.44	55	3.40	20	0.796	70	1.16	38
H4H581P	0.498	41	2.72	38	1.13	21	0.272	78	0.354	62
H4H583P	0.412	46	NB	-	1.68	11	0.291	73	1.49	13
H4H584P	0.525	43	3.20	30	>100	-	0.565	40	1.39	15
H4H585P	1.69	48	5.41	63	>100	-	0.899	66	1.36	35
H4H588N	1.05	189	0.0272	>1155	NB	-	1.81	94	NB	-
H4H590N	1.52	3	NB	-	1.28	7	1.84	2	2.94	2
对照	NB	-	0.279	32	NB	-	NB	-	NB	-

[0181] 在一项类似的实验中，确定克隆至人IgG4的所选抗体结合单体的生物素化的及非生物素化的形式的PAR-2肽(肽A、B、E-M)的K_D值(如上文对于捕获的抗体表面所描述的)。结果显示于表15-16。没有任何所测试的抗体显示对肽K、L或M的结合。

[0182] 表15

[0183]

抗体	肽A		肽B		肽E	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)
H4H579P	15	4.1	>500	-	>500	-
H4H581P	9.44	1.4	>500	-	>500	-
H4H583P	37.1	0.37	NB	-	>500	-
H4H584P	22	0.73	NB	-	NB	-
H4H585P	8.78	3.7	>500	-	>500	-
H4H588N	4.95	25.1	84	9	NB	-
H4H590N	>500	-	NB	-	>500	-
对照	ND	-	149	0.1	ND	-

[0184] 表16

[0185]

抗体	肽F N-Term		肽G		肽H		肽I		肽J	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (min)
H4H579P	**49.4**	**2**	**134**	**0.45**	**NB**	**-**	**311**	**0.26**	**NB**	**-**
H4H581P	**36.6**	**0.53**	**40.2**	**0.63**	**NB**	**-**	**143**	**0.07**	**NB**	**-**
H4H583P	**112**	**0.47**	**530**	**0.07**	**189**	**0.17**	**320**	**0.16**	**190**	**0.16**
H4H584P	**93.3**	**0.23**	**246**	**0.13**	**NB**	**-**	**>500**	**-**	**NB**	**-**
H4H585P	**46.2**	**2**	**162**	**0.33**	**NB**	**-**	**372**	**0.19**	**NB**	**-**
H4H588N	**10.8**	**20**	**NB**	**-**	**NB**	**-**	**NB**	**-**	**NB**	**-**
H4H590N	**>500**	**-**	**>500**	**-**	**>500**	**-**	**>500**	**-**	**>500**	**-**

[0186] 实施例5.抗体结合工程改造表达PAR-2的细胞

[0187] 为进一步表征抗PAR-2抗体，将人胚肾293细胞系(HEK293)遗传改造为过表达全长的人(SEQ ID NO:851)或小鼠SEQ ID NO:866)PAR-2。

[0188] 以NF-κB-荧光素酶-IRES-eGFP报告子质粒转染HEK293细胞。转染的细胞的稳定性通过对IL-1β的应答来验证，如以流式细胞术及荧光素酶活性通过eGFP表达而检测的。通过使用流式细胞术进行一系列的细胞群体的连续分选获得了一种克隆细胞系，称为D9，其在用IL-1β诱导时具有低背景水平的荧光素酶活性及高水平的eGFP。然后分别用人PAR-2或小鼠PAR-2转染293/D9细胞系，以分别建立稳定的细胞系293/D9/hPAR-2rec及293/D9/mPAR-2rec。

[0189] 抗PAR-2抗体结合293/D9/hPAR-2rec细胞通过ELISA进行确定。293/D9和293/D9/hPAR-2rec细胞以$5X10^4$细胞/孔的密度铺于培养基中并于37℃和5%CO_2下孵育过夜。将纯化的抗体加至细胞至终浓度为10μg/ml并在室温孵育一小时。然后固定细胞，并在用HRP缀合的抗小鼠IgG检测结合的抗体之前进行洗涤，然后通过使用TMB底物的标准比色反应进行显影。在0.1秒内读出OD_{450}处的吸收值。抗体结合293/D9/hPAR-2rec细胞相比于293/D9细胞的A_{450}比率显示于表17。

[0190] 表17

[0191]

抗体	A_{450}比率
H2M588N	2.50
H2M589N	2.03
H1M590N	1.81
H2M591N	2.25
H1M592N	1.25
H1M595N	1.80
H2M609N	1.54
H2M610N	1.66
H2M611N	1.76
H1M612N	1.90

H1M613N	1.27
H2M614N	1.17
H1M615N	2.18
H1M616N	2.78
H2M618N	2.44
H1M619N	1.51
H3M620N	1.24
对照	1.49

[0192] 在一项类似的实验中，使用电化学发光技术(Meso Scale Discovery，MSD，Gaithersburg，MD)测试抗PAR-2抗体关于结合293/D9、293/D9/hPAR-2rec及293/D9/mPAR-2rec细胞。将细胞以PBS中$4X10^4$细胞/孔的密度铺于MSD高结合96孔板并在室温孵育一小时。然后在含2％BSA的PBS中封闭细胞并在室温下孵育一小时。将抗PAR-2抗体(浓度范围为100nM-0.098nM)以两倍系列稀释于含的0.5％BSAPBS中并与所述细胞在室温下孵育一小时，之后在含0.5％BSA的PBS中洗涤。然后将有硫标签的抗人IgG抗体(MSD)以0.1μg/ml的浓度加入细胞/抗体混合物中并在室温下再孵育一个小时。再一次洗涤后，加入1X不含表面活性剂的读取缓冲液并在MSD分区成像仪(MSD Sector Imager)上读取电化学发光信号。从结合293/D9/hPAR-2rec或293/D9/mPAR-2rec细胞的信号减去结合293/D9细胞的抗体的信号。减法得到的数据使用GraphPad Prism中的S形剂量应答模型进行分析并报告EC_{50}及B_{max}值(表18)。EC_{50}值定义为达到对细胞的最大结合(B_{max})的50％所需要的抗体浓度。

[0193] 表18

[0194]

抗体	293/D9/hPAR-2rec		293/D9/mPAR-2rec	
	EC_{50} (nM)	B_{max} (MSD 单位)	EC_{50} (nM)	B_{max} (MSD单位)
H4H579P	**1.86**	**25049**	**NB**	**-**
H4H580P	**8.69**	**30177**	**NB**	**-**
H4H581P	**0.652**	**28224**	**NB**	**-**
H4H583P	**2.12**	**13252**	**9.28**	**7219**
H4H584P	**1.45**	**26044**	**NB**	**-**
H4H585P	**1.95**	**22540**	**NB**	**-**
H4H588N	**5.95**	**27549**	**NB**	**-**
H4H590N	**9.72**	**6554**	**5.76**	**13255**

[0195] 实施例6.抗PAR-2抗体对人PAR-2激活的体外阻断

[0196] 通过荧光素酶测定法的所选纯化的抗PAR-2抗体结合293/D9/hPAR-2rec细胞(见实施例5)而确定其对PAR-2激活(信号)的阻断。将293/D9/hPAR-2rec细胞以$5X10^4$-10^5细胞/孔的浓度铺于96孔板的低血清培养基中并在37℃，5％CO_2下孵育过夜。移除培养基并将纯化的抗PAR-2抗体以不同浓度(浓度范围为51pM-1μM)加至细胞并在37℃，5％CO_2下孵育一小时。然后分别将不同浓度的不同丝氨酸蛋白酶(胰蛋白酶、人胰蛋白酶1、Xa因子及肺类胰蛋白酶)加入细胞/抗体混合物中并在37℃，5％CO_2下孵育五个小时。此测定法中PAR-2的蛋白水解性裂解致使NF-κB-荧光素酶报告子构建物的表达，而荧光素酶信号水平减少或减弱表示PAR-2裂解受到抑制。IC_{50}值显示于表19。ND：未确定。

[0197] 表19

[0198]

抗体	IC_{50} (nM)							
	胰蛋白酶					10 nM 人胰蛋白酶 1	200 nM Xa因子	750 nM 肺类胰蛋白酶
	250 nM	75 nM	30 nM	20 nM	10 nM			
H2M588N	2.3	5.7	33.0	26.8	10.4	164.9	45.3	1.0
H2M589N	6.3	3.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
H1M591N	4.5	ND	ND	121.8	24.2	149.6	51.5	88.1
H2M618N	6.6	7.8	ND	70	12.4	153.5	54.2	7.0

[0199] 如表20中显示的，抗体H4H581P、H4H588N、H4H591N和H4H618N能显著阻断报告子细胞中PAR-2的蛋白酶激活。相反，抗PAR-2抗体H4H592N、H4H595N、H4H611N、H4H613N、H4H614N、H4H615N、H4H616N、H4H617N和H4H619N在此测定法中未显示出任何可测量的对PAR-2裂解/激活的阻断(数据未显示)。

[0200] 表20

[0201]

抗体	20 nM胰蛋白酶 IC_{50} (nM)
H4H579P	4.1
H4H580P	3.5
H4H581P	1.1
H4H583P	14
H4H584P	5.6
H4H585P	8.9
H4H588N	16.9
H4H591N	204.1
H4H618N	50.2

[0202] 在此实施例使用的实验条件下，对于抗体H4H572P、H4H573P、H4H576P、H4H578P或H4H587P未观察到PAR-2信号传导的阻断，而用抗体H4H579P、H4H580P、H4H581P、H4H583P、H4H584P、H4H585P、H4H588N、H4H591N和H4H618N观察到显著的(不同的程度的)阻断。

[0203] 在另一项类似的试验中，对于克隆至人IgG4的所选纯化的抗PAR-2抗体确定由人胰蛋白酶1、Xa因子及肺类胰蛋白酶介导的PAR-2信号的抗体阻断(如上文描述的)。结果显示于表21。

[0204] 表21.IC_{50}(nM)

[0205]

抗体	10nM人胰蛋白酶1	200nMXa因子	750nM肺类胰蛋白酶
H4H581P	7.4	5.3	1.1
H4H588N	42.7	17.1	1.6
H4H591N	104.7	74.6	62.9
H4H618N	92.2	47.2	8.5

[0206] 在用不断增加的量的抗PAR-2抗体H4H581P预孵育之后，用多种蛋白酶处理表达

人、猴、小鼠或大鼠PAR-2的HEK293/NFκB-荧光素细胞，确定IC_{50}。结果总结于表22.

[0207] 表22

[0208]

激活剂 (6h)	PAR-2物种	EC_{50} (nM)	H4H581P IC_{50} (nm)
人胰腺胰蛋白酶	人	0.8	1.9
	小鼠	1.4	491.0
	猴	2.4	5.4
	大鼠	6.0	700.0
人激肽释放酶 5	人	28.0	0.9
	小鼠	ND	ND
	猴	16.8	11
人激肽释放酶 14	人	5.0	1.2
	小鼠	8.0	256.0
	猴	6.3	11.6
牛Xa因子	人	27.2	2.5
	小鼠	46.3	340.4
	猴	58.2	0.9
人Xa因子	人	46.3	1.1
	小鼠	78.7	109
	猴	ND	ND
类胰蛋白酶	人	61.1	3.5
	小鼠	ND	ND
	猴	ND	ND

[0209] 在所使用的特定实验条件下，所述H4H581P抗体有效地抑制了人和猴PAR-2而非小鼠或大鼠PAR-2的的蛋白酶激活。

[0210] 实施例7.体外抗体对人PAR-2依赖的钙动员的阻断

[0211] 通过在钙动员FLIPR测定法(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)中用克隆至人IgG4的所选纯化的抗PAR-2抗体处理HEK293细胞确定对胰蛋白酶刺激的PAR-2激活(信号)的阻断。非PAR-2特异性的对照抗体也在此测定中测试。

[0212] 简言之，将$8X10^4$个HEK293细胞铺在多聚D-赖氨酸板(BD Biosciences,San Jose,CA)的低血清培养基中(含0.5％FBS的DME)并于37℃，5％CO_2下孵育过夜。第二天将细胞与多种浓度(范围为0-1μM)的所选抗PAR-2抗体或对照抗体一同孵育，之后加入胰蛋白酶。胰蛋白酶介导的PAR-2激活通过钙动员表示。钙信号的细胞内测量通过使用在FlexStation 3(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)上的Fluo-4NW钙测定试剂盒(Invitrogen,Carlsbad,CA)测得。对各实验及对照抗体测量引起胰蛋白酶介导的钙信号传导最大抑制的一半所需要的抗体浓度(IC_{50})。结果显示于表23，以IC_{50}(nM)表示。

[0213] 表23

[0214]

抗体	100nM胰蛋白酶

H4H581P	54.96
H4H588N	29.47
非特异性对照	＞1000

[0215] 如此实施例中所显示的，抗体H4H581P和H4H588N相对于对照抗体，其分别都显著抑制了胰蛋白酶介导的钙信号传导。

[0216] 实施例8.对胰蛋白酶介导的PAR-2肽裂解的体外阻断

[0217] 进行基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱(Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight,MALDI-TOF)测定以确定所选纯化的抗PAR-2抗体阻断人PAR-2肽(肽A,SEQ ID NO:852)的胰蛋白酶介导裂解的能力。生物素化的形式的肽A(包含C端或N端生物素)与抗PAR-2抗体混合以达到抗体对肽3:1的摩尔比，然后将胰蛋白酶加至肽-抗体混合物。通过单亲和素进行免疫沉淀(IP)回收生物素化的肽并由MALDI-TOF进行分析。

[0218] 在一项典型的实验中，测试克隆至人IgG4的所选纯化的抗PAR-2抗体(H4H581P和H4H588N)关于它们阻断对生物素化的PAR-2肽的胰蛋白酶介导裂解的能力。相同同种型的非PAR-2特异性抗体用作阴性对照(图3中的“Neg Ctrl”)。对H4H581P和阴性对照抗体，生物素化的肽使用的终浓度为4.75μM，抗体以14.25μM使用。对于H4H588N，生物素化的肽使用的终浓度为2.45μM，抗体以7.35μM使用。将肽与抗体在PBS中混合并使其在室温下平衡1hr。然后加入胰蛋白酶(96ng)并将混合物在37℃下孵育0、5、10及15分钟。在每个时间点取出等于100ng生物素化的肽的等分试样并与10μl的单体亲和素树脂(Pierce)混合1分钟。用200μl PBS对结合的肽进行3x冲洗，并然后用20μl的100mM甘氨酸pH2.5洗脱。使用ZipTips(Millipore)移除洗脱的肽混合物中的盐。胰蛋白酶裂解后产生的主要的生物素化的PAR-2肽的分子量以MALDI-TOF分析得出，总结于图3。

[0219] 这些实验中使用的PAR-2肽包含两个R/S蛋白酶裂解位点。第一个位点(图3中标记为位点“(1)”)为位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点N端的“上游”裂解位点。激活性PAR-2蛋白酶裂解位点(图3中标记为位点“(2)”)为当裂解时致使形成天然发生蛋白质中的PAR-2栓系配体的位点。在不同位点裂解后检测到的肽大小显示于图3上部(A部分)。

[0220] 如图3中表示的(B部分)，当以同种型匹配的对照抗体处理随后进行胰蛋白酶孵育时，C端生物素PAR-2肽产生1558Da的裂解片段(包含SEQ ID NO:852的残基10-18)。所述1558Da片段为在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点(2)处裂解的结果。在使用H4H588N抗PAR-2抗体的实验中也观察到此种裂解模式。因此，根据所述测定法，对照抗体或H4H588N抗体都不抑制在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点(2)处的胰蛋白酶裂解。

[0221] 相反地，当以H4H581P抗体处理随后进行胰蛋白酶孵育时，C端生物素PAR-2肽产生2073Da的裂解片段(包含SEQ ID NO:852的残基5-18)。所述2073Da片段仅在上游裂解位点(1)处裂解产生的片段。因此，在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点(2)处的裂解明显受到H4H581P抗体的阻断。

[0222] 用N端生物素PAR-2肽进行的实验显示在所有测试抗体存在时，都在上游裂解位点(1)处的胰蛋白酶裂解且由此产生988Da的N端生物素化片段(包含SEQ ID NO:852的残基1-4)。因此，在这些实验条件下没有任何测试抗体阻断在上游裂解位点(1)处的裂解。

[0223] 如上文实施例6和7所显示的，H4H581P和H4H588N都阻断在基于细胞的测定中胰蛋

白酶对PAR-2的激活。然而，在本实施例中，只有H4H581P阻断在激活性PAR-2蛋白酶裂解位点处的胰蛋白酶裂解。不受任何机制理论的约束，因此似乎H4H588N可能通过干扰栓系配体和PAR-2的一种或多种细胞外环(例如，环1、环2和/或环3)的相互作用发挥其抑制效应。另一方面，H4H581P可能主要通过阻断蛋白酶裂解位而抑制PAR-2活性但也干扰了栓系配体相互作用。

[0224] 为进一步研究抗PAR-2抗体的蛋白酶裂解阻断特性，使用C端生物素化的小鼠、大鼠及人PAR-2肽进行附加的MALDI-TOF实验。(见图4)。这些实验中测试的抗体为H4H581P、H4H588N，是具有WO 2009/005726中称为“1A1”的抗体的重链和轻链可变区的对比抗体(图5中称为“Comp.Ab”)，以及阴性对照抗体(图4中称为“Neg Ctrl”)。用于前述MALD-TOF实验(上文有描述)的相同实验步骤也用于此项实验。

[0225] 这些试验中使用的肽各自具有能够被胰蛋白酶裂解的多个位点(图5中标记为“(1)”、“(2)”和“(3)”)。各肽的位点(3)为激活性蛋白酶裂解位点。在不同位点裂解后产生的肽大小显示于图4上部(A部分)。

[0226] 如图4中总结的，生物素化的人PAR-2肽在用H4H581P处理并随后进行胰蛋白酶孵育后产生2074kDa的肽，其仅仅对应位点(1)处的裂解。因此，H4H581P阻断位点(2)和位点(3)处的裂解。相反，人的PAR-2肽在用对比抗体处理并随后进行胰蛋白酶孵育后仍为2502kDa，这说明了没有裂解。因此，在此测定法中，对比抗体阻断所有三个蛋白酶裂解位点，包括最N端的位点(1)。当用抗体H4H588N预处理时，在胰蛋白酶裂解后人PAR-2肽产生1772kDa及1558kDa的片段。此种裂解模式表示H4H588N部分阻断在激活性位点(3)处的裂解而完全阻断中间位点(2)。

[0227] 还使用具有称为Sam-11(Molino等人，Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.18:825-832(1998))的抗体的重链和轻链可变区的对比抗体进行此项试验。如所预期的，所述特定的对比抗体不阻断在任何蛋白酶裂解位点处的裂解(数据未显示)。

[0228] 实施例9.通过PAR-2肽的丙氨酸扫描突变的表位作图

[0229] 为了更具体地鉴别PAR-2抗体与之相互作用的PAR-2的氨基酸，使用包含激活性PAR-2蛋白酶裂解位点的肽进行丙氨酸扫描研究。对于这些实验，合成了11种单独的C端生物素化的肽，其中人PAR-2(SEQ ID NO:851)中位置35-45的每个氨基酸分别以丙氨酸取代(SEQ ID NO:871-882)。还使用了另一套C端生物素化的肽，其包含紧靠激活性PAR-2蛋白酶裂解位点C端的14个氨基酸，其中的Val-42和/或Asp-43变换为丙氨酸(SEQ ID NO:884-887)。

[0230] 各肽突变体结合PAR-2抗体的能力通过生物膜层干扰法(Octet Red;ForteBio)测量。将每种肽(2.5μg/ml)于包被有链霉亲和素的生物传感器探头上捕获10秒(Octet SA传感器)。为测量各肽与PAR-2抗体之间的结合及解离，将包被有肽的生物传感器与200nM的PAR-2抗体溶液接触5分钟(结合)，之后转移至不含抗体的缓冲液中放置10分钟(解离)。PAR-2抗体对各肽的结合以个别抗体结合信号除以对此肽观察到的起始肽加样信号得到的原生信号百分比表示，这样修正了肽加样于个别生物传感器时的微小变化。使用Scrubber 2.0a版本的曲线拟合软件通过解离曲线计算解离半衰期($T_{1/2}$)，并通过将对个别肽观察到的半衰期除以原生肽的半衰期来计算相对半衰期。这些结果以相对于WT肽的结合百分比和$T_{1/2}$百分比表示(表24-28)。[对比抗体1＝具有WO 2009/005726中称为“1A1”的抗体的重链

和轻链可变区的抗体；对比抗体2＝具有称为“Sam-11”(Molino等人，Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.18:825-832(1998))的抗体的重链和轻链可变区的抗体；对比抗体3＝具有US 2010/0119506中称为“PAR-B”的抗体的重链和轻链可变区的抗体]。在特定情况下，重复所述结合实验(在列标处以Exp1和Exp2表示)。NB＝未观察到结合。

[0231] 表24:H4H581P

[0232]

SEQ ID NO:	序列	% 相对		% 相对 $T_{½}$	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT------GGGGSK-B	100	100	100	100
872	GTNRSSKARSLIGKVDGT------GGGGSK-B	78	97	118	117
873	GTNRSSKGASLIGKVDGT------GGGGSK-B	87	105	122	90
874	GTNRSSKGRALIGKVDGT------GGGGSK-B	45	56	7	3
875	GTNRSSKGRSAIGKVDGT------GGGGSK-B	9	19	0.4	0
876	GTNRSSKGRSLAGKVDGT------GGGGSK-B	8	14	0.2	0
877	GTNRSSKGRSLIAKVDGT------GGGGSK-B	101	92	33	15
878	GTNRSSKGRSLIGAVDGT------GGGGSK-B	113	109	63	49
879	GTNRSSKGRSLIGKADGT------GGGGSK-B	36	46	1	1
880	GTNRSSKGRSLIGKVAGT------GGGGSK-B	18	5	36	4
881	GTNRSSKGRSLIGKVDAT------GGGGSK-B	67	102	117	124
882	GTNRSSKGRSLIGKVDGA------GGGGSK-B	65	91	129	94
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	100	---	100
885	SLIGKADGTSHVTG-GGGGSK-B	---	19	---	0
886	SLIGKVAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
887	SLIGKAAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB

[0233] 表25:H4H588N

[0234]

SEQ ID NO:	序列	% 相对结合		%相对 T½	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT------GGGGSK-B	100	100	100	100
872	GTNRSSKARSLIGKVDGT------GGGGSK-B	122	99	100	253
873	GTNRSSKGASLIGKVDGT------GGGGSK-B	208	115	100	180
874	GTNRSSKGRALIGKVDGT------GGGGSK-B	119	93	100	70
875	GTNRSSKGRSAIGKVDGT------GGGGSK-B	127	105	100	42
876	GTNRSSKGRSLAGKVDGT------GGGGSK-B	92	85	36	8
877	GTNRSSKGRSLIAKVDGT------GGGGSK-B	30	30	1	0
878	GTNRSSKGRSLIGAVDGT------GGGGSK-B	217	121	108	60
879	GTNRSSKGRSLIGKADGT------GGGGSK-B	74	52	1	0
880	GTNRSSKGRSLIGKVAGT------GGGGSK-B	35	8	4	5
881	GTNRSSKGRSLIGKVDAT------GGGGSK-B	81	67	1	1
882	GTNRSSKGRSLIGKVDGA------GGGGSK-B	125	121	94	33
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	100	---	100
885	SLIGKADGTSHVTG-GGGGSK-B	---	83	---	0

[0235]

886	SLIGKVAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
887	SLIGKAAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB

[0236] 表26:对比抗体1

[0237]

SEQ ID NO:	序列	% 相对结合		% 相对 $T_{½}$	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT------GGGGSK-B	100	100	100	100
872	GTNRSSKARSLIGKVDGT------GGGGSK-B	111	111	29	27
873	GTNRSSKGASLIGKVDGT------GGGGSK-B	135	87	0.2	0
874	GTNRSSKGRALIGKVDGT------GGGGSK-B	126	102	223	148
875	GTNRSSKGRSAIGKVDGT------GGGGSK-B	147	105	2	1
876	GTNRSSKGRSLAGKVDGT------GGGGSK-B	156	108	47	41
877	GTNRSSKGRSLIAKVDGT------GGGGSK-B	139	108	31	24
878	GTNRSSKGRSLIGAVDGT------GGGGSK-B	118	84	3	2
879	GTNRSSKGRSLIGKADGT------GGGGSK-B	148	104	173	100
880	GTNRSSKGRSLIGKVAGT------GGGGSK-B	124	102	192	111
881	GTNRSSKGRSLIGKVDAT------GGGGSK-B	119	97	130	121
882	GTNRSSKGRSLIGKVDGA------GGGGSK-B	132	119	154	116
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
885	SLIGKADGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
886	SLIGKVAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
887	SLIGKAAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB

[0238] 表27:对比抗体2

[0239]

SEQ ID NO:	序列	% 相对结合		%相对 $T_{½}$	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
872	GTNRSSKARSLIGKVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
873	GTNRSSKGASLIGKVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
874	GTNRSSKGRALIGKVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
875	GTNRSSKGRSAIGKVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
876	GTNRSSKGRSLAGKVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
877	GTNRSSKGRSLIAKVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
878	GTNRSSKGRSLIGAVDGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
879	GTNRSSKGRSLIGKADGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
880	GTNRSSKGRSLIGKVAGT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
881	GTNRSSKGRSLIGKVDAT------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
882	GTNRSSKGRSLIGKVDGA------GGGGSK-B	---	NB	---	NB
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	100	---	100
885	SLIGKADGTSHVTG-GGGGSK-B	---	120	---	159
886	SLIGKVAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	88	---	27
887	SLIGKAAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	87	---	27

[0240] 表28:对比抗体3

[0241]

SEQ ID NO:	序列	%相对		%相对 $T_{½}$	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT------GGGGSK-B	---	100	---	100
872	GTNRSSKARSLIGKVDGT------GGGGSK-B	---	101	---	109
873	GTNRSSKGASLIGKVDGT------GGGGSK-B	---	98	---	7
874	GTNRSSKGRALIGKVDGT------GGGGSK-B	---	106	---	21
875	GTNRSSKGRSAIGKVDGT------GGGGSK-B	---	115	---	79
876	GTNRSSKGRSLAGKVDGT------GGGGSK-B	---	92	---	7
877	GTNRSSKGRSLIAKVDGT------GGGGSK-B	---	101	---	8
878	GTNRSSKGRSLIGAVDGT------GGGGSK-B	---	109	---	95
879	GTNRSSKGRSLIGKADGT------GGGGSK-B	---	96	---	98
880	GTNRSSKGRSLIGKVAGT------GGGGSK-B	---	99	---	120
881	GTNRSSKGRSLIGKVDAT------GGGGSK-B	---	93	---	128
882	GTNRSSKGRSLIGKVDGA------GGGGSK-B	---	117	---	118
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
885	SLIGKADGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
886	SLIGKVAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
887	SLIGKAAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB

[0242] 得自丙氨酸扫描实验的结果总结于图5，其中黑色圆圈表示PAR-2的氨基酸，当其变换为丙氨酸时实质上减少了对应抗体的结合(即，抗体结合突变肽的T1/2低于抗体结合野生型肽的T1/2的30％)。(图5中空心三角表示非激活性上游蛋白酶裂解位点，黑色三角表示激活性蛋白酶裂解位点)。如图5中说明的，对比抗体1和3对在激活性蛋白酶裂解位点两侧上残基的突变敏感。相反地，抗体H4H581P和H4H588N只对激活性蛋白酶裂解位点C端的残基的突变敏感。因此，PAR-2上的H4H581P结合位点似乎是在相对对比抗体1和3的结合位点的C端方向移动大约2-4个氨基酸，而H4H588N结合位点似乎是在相对H4H581P结合位点C端方向移动大约2-4个氨基酸。对比抗体2仅仅结合包含激活性PAR-2蛋白酶裂解位点下游14个氨基酸(即，SLIGKVDGTSHVTG(SEQ ID NO:884的残基1-14)的肽，并对天冬氨酸残基(SEQ ID NO:851的Asp-43)的突变敏感，而对缬氨酸残基(SEQ ID NO:851的Val-42)的突变不敏感。

[0243] 显著地，此项实验表明抗体H4H581P和H4H588N都与位于激活性PAR-2蛋白酶裂解位点C端的第一个V和D残基相互作用(即，SEQ ID NO:851的Val-42和Asp-43)，而对比抗体1和3不与任何这些残基相互作用，而对比抗体2与Asp-43而不与Val-42相互作用。H4H581P相比于对比抗体对PAR-2的结合移动可能解释了H4H581P相比对比抗体的功能上的优越性，这一点在下文体内实施例中有说明。

[0244] 实施例10.瘙痒模型中抗PAR-2抗体的剂量应答

[0245] 在此实施例中，评估了抗PAR-2抗体H4H581P在两种不同蛋白酶诱导的瘙痒模型中减弱瘙痒的能力。表达人PAR-2(hPAR2+/+)的转基因小鼠在这些实验中用于所有同期组群研究。小鼠的各个同期组群分别接收150mg/kg(s.c.)的同种型对照mAb或10、25、50、75、100及150mg/kg(s.c.)的H4H581P。抗体定量施用后二十四小时所有同期组群都接收150μg的猪胰蛋白酶或10μg的重组人β类胰蛋白酶(肩胛骨间s.c.)，这导致搔痒行为一阵阵发作，持续30-60分钟。在胰蛋白酶注射前接收H4H581P的小鼠中观察到剂量应答的关系，估计ED_{50}为25mg/kg。这些实验的结果以胰蛋白酶施用后30分钟或类胰蛋白酶施用后60分钟内记录的

搔痒发作总次数变化的百分比，显示于表29(所有数据代表平均值±SEM;ND＝未确定;*＝相比于同同种型对照组p＜0.05)。

[0246] 表29

[0247]

mAb H4H581P 剂量 (mg/kg)	相对于对照的搔痒发作变化百分比	
	胰蛋白酶	类胰蛋白酶
10	9.9 ± 23.1	-40.7 ± 23.4
25	-26.6 ± 11.3	-38.5 ± 11.1
50	-31.3 ± 13.5	-47.7 ± 8.0*
75	-34.9 ± 4.7*	ND
100	-55.2 ± 8.0*	-39.6 ± 6.9*
150	-42.9 ± 9.7*	ND

[0248] 如此实施例中显示的，使用两种不同的蛋白酶诱导的发痒模型得出mAb H4H581P能够以剂量依赖的形式阻断蛋白酶诱导的瘙痒行为。

[0249] 实施例11.在半抗原诱导的慢性皮炎模型中通过施用抗PAR-2抗体减少瘙痒行为

[0250] 为进一步评估抗PAR-2抗体H4H581P在生理相关的疾病状态下减少瘙痒行为的能力，使用慢性皮炎的小鼠模型。在此模型中，小鼠反复接收皮肤应用的半抗原化试剂——唑酮。此种慢性唑酮诱导的皮炎模型重现了人的特应性皮炎的许多临床、组织学及免疫学特征(Man等人，2008，J.Invest.Dermatol.128(1):79-86)。

[0251] 在左耳单一皮肤应用1％唑酮或媒介物(100mg/kg，s.c.)以敏化小鼠。然后从敏化应用后七天开始，所述小鼠接受在肩胛骨间总共九次皮肤应用(攻击)0.6％的唑酮。第一次唑酮攻击(100mg/kg，s.c.)之前24小时开始H4H581P抗PAR2抗体的每周定量施用(总共三次)。这种定量施用范式显著减少了瘙痒行为，这是测量通过最后一次唑酮攻击引发的瘙痒发作次数减少。所有数据都表示为平均瘙痒发作次数±SEM，n＝6个小鼠/组;*＝相比于唑酮+IgG对照组的杜克事后测试(Tukey post-hoc test)p＜0.05;#＝相比于媒介物+IgG对照组的杜克事后测试p＜0.05。

[0252] 表30

[0253]

处理	时间（分钟）						总数
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
赋形剂 + IgG 对照	0.0±0.0	0.8±0.6	2.2±1.4	3.4±1.3	4.8±2.0	2.4±1.0	13.6±4.2
唑酮 + IgG 对照	0.5±0.5	11.3±3.9	24.8±9.7	28.0±7.3	21.0±7.9	21.3±7.3	#106.8±33.2
唑酮+ H4H581P	0.2±0.2	1.6±1.2	*6.0±2.4	16.6±5.1	18.2±4.8	18.0±5.5	60.6±11.6

[0254] 组织学分析显示在唑酮攻击的动物中表皮增生及免疫细胞浸润中的显著增加。(数据未显示)。没有观察到任何这些参数在H4H581P抗PAR2抗体与同种型对照之间有明显差异。

[0255] 实施例12.mAb H4H581P瘙痒抑制活性比较

[0256] 在此实施例中，比较mAb H4H581P与对比抗PAR-2mAb(WO 2009/005726中所描述的

对比抗体“1A1”)在小鼠瘙痒模型中减弱发痒发作的能力。

[0257] 将表达人PAR-2(hPAR2$^{+/+}$)的转基因小鼠划分为3个同期组群。同期组群A接收50mg/kg(s.c.)的同种型对照mAb,同期组群B接收50mg/kg(s.c.)的H4H581P,同期组群C接收50mg/kg(s.c.)的对比抗PAR-2抗体。在抗体定量施用后二十四小时,所有同期组群接收150μg的胰蛋白酶(肩胛骨间s.c.),这导致了搔痒行为一阵阵发作,持续30分钟。对处理组小鼠相比于对照处理小鼠观察到的搔痒发作次数变化的百分比显示于表29(所有数据表示为平均数±SEM)。

[0258] 表31

[0259]

抗体处理(50mg/kg)	(%相对对照的搔痒发作次数变化)
mAb H4H581P	-41.1±13.5
对比抗体mAb	-13.9±9.9

[0260] 如此实施例所显示的,在本文使用的胰蛋白酶诱导的发痒模型中mAb H4H581P比对比抗体mAb对减少瘙痒行为有效得多。

[0261] 本发明的范围不会受到本文描述的具体实施方式的限制。实际上,本发明除了本文所描述之外的多种变动形式会由前文的描述及附随的图示对本领域技术人员变得明显。这些变动也预期落入所附的权利要求范围之内。

序列表

<110> Regeneron Parmaceuticals, Inc.

<120>针对人蛋白酶激活受体-2的高亲和力人抗体

<130> 6110A-WO

<140> 待指定
<141> 在此提交

<150> 61/240,783
<151> 2009-09-09

<150> 61/242,821
<151> 2009-09-16

<150> 61/317,839
<151> 2010-03-26

<160> 887

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1

[0001]

```
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtaa catggcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc cgggtcatcg tctcctca              348
```

<210> 2
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2

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

<210> 3
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 3
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 4
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 5
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 5
attacttgga atagtggtaa catg 24

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 6
Ile Thr Trp Asn Ser Gly Asn Met
[0002] 1 5

<210> 7
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 7
gcaaaagaaa actgggcctt tgactac 27

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 8
Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 9
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 9
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 10
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 11
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0003]

<400> 11
cacagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 12
His Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 13
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 13
aagatttct 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 14
Lys Ile Ser
1

<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 15
atgcaagcta cacaatttcc gtacact 27

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 16
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 17
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 17
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtaa catggcctat 180
[0004] gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 18
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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 Thr Trp Asn Ser Gly Asn Met Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 19
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 20
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 21
<211> 348
<212> DNA
[0005] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 21
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtaa catgggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 22
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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 Thr Trp Asn Ser Gly Asn Met Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 23
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 24
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 24
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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
[0006] Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 25
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 25
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg acctgaagtg ggtctcaggt attacttgga atggtggtag aaaagcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttct attactgtgc aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 26
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 26
Glu 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 Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Asp Leu Lys Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Gly Gly Arg Lys Ala Tyr Ala 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 Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 27
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 29
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

[0007]

<220>
<223> 合成的

<400> 29
attacttgga atggtggtag aaaa 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 30
Ile Thr Trp Asn Gly Gly Arg Lys
1 5

<210> 31
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 31
gcaaaagaag atgaggcttt gactac 27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 32
Ala Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 33
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 33
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gcaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttt 180
tttggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgtcggcgtt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 34
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 34
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro
50 55 60
[0008] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 35
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 35
caaagcctcg tacacagtga tggcaacacc tac 33

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 36
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 37
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 37
aagatttct 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 38
Lys Ile Ser
1

<210> 39
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 39
atgcaagcaa cacaatttcc gtacact 27

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0009] <400> 40
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 41
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg acctgaagtg ggtctcaggt attacttgga atggtggtag aaaagcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttct attactgtgc aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 42
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 42
Glu 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 Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Asp Leu Lys Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Gly Gly Arg Lys Ala Tyr Ala 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 Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 43
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gcaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttt 180
tttggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgtcggcgtt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 44
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 44
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
[0010] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 45
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 45
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atggtggtag aaaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 46
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 46
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
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Gly Gly Arg Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 47
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 47
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gcaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 48
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

[0011]

<220>
<223> 合成的

<400> 48
```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
        35                  40                  45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 49
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 49
gaagtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ttggcacagc ctggcaggtc cctgagagtc 60
tcctgttcag cctctggatt caattttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccgggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagaac 300
tgggcctttg aatactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 50
<211> 116

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 51
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 51
ggattcaatt ttgatgatta tgcc 24

[0012]

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 52
Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 53
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 53
attagttgga atagtggtag caga 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 54
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 55
<211> 27
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 55
gtaaaagaga actgggcctt tgaatac 27

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 56
Val Lys Glu Asn Trp Ala Phe Glu Tyr
1 5

<210> 57
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 57
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca tagcctcgta cacagtgatg gaagcaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataaaatttc taaccgattc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggctt tattactgca tgcaggctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

[0013] <210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Ser Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 59
catagcctcg tacacagtga tggaagcacc tac 33

<210> 60
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 60
His Ser Leu Val His Ser Asp Gly Ser Thr Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 61
aaaatttct 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 62
Lys Ile Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> DNA
[0014] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 63
atgcaggcta cacaatttcc gtacact 27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 64
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 65
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 65
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggcacagc ctggcaggtc cctgagagtc 60
tcctgttcag cctctggatt caattttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccgggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagaac 300
tgggcctttg aatactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 66
<211> 116

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Val Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Asn Trp Ala Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 67
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca tagcctcgta cacagtgatg gaagcaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataaaatttc taaccgattc 180
[0015] tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggctt tattactgca tgcaggctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 68
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Ser Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 69
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 69
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caattttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagaac 300
tgggcctttg aatactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 70
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 71
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

[0016]

<220>
<223> 合成的

<400> 71
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca tagcctcgta cacagtgatg gaagcaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataaaatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaggctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 72
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 72
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Ser Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 73
<211> 348

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 73
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagg ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaaaaa ctccctgcat 240
ctgcaaatgt acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 74
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu His
65 70 75 80
Leu Gln Met Tyr Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
[0017] Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 75
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 76
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 77
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 77
attagttgga atagtggtag caga 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 78
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 79
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 79
gcaaaagaga actggtcctt tgactac 27

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 80
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr
1 5

[0018]

<210> 81
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 81
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc ttaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg caactgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaattgccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 82
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Ala Thr Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 83
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 83
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 84
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 85
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 85
aagatttct 9

[0019]

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 86
Lys Ile Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 87
atgcaagcta cacaattgcc gtacact 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88
Met Gln Ala Thr Gln Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 89
<211> 348

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagg ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaaaaa ctccctgcat 240
ctgcaaatgt acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 90
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 90
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu His
65 70 75 80
Leu Gln Met Tyr Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
[0020] Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 91
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc ttaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg caactgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaattgccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 92
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Ala Thr Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 93
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 93
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 94
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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
[0021] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 95
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaattgccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 96
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 96
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

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

<210> 97
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 97
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccggggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtggtg gtcgtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttggc ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgtca 357

<210> 98
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0022]

<400> 98
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 Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Tyr Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Gly Arg Gly Ser Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Ala Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 99
ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 100
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 101
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 101
attagtggtg gtcgtggtag cgca 24

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 102
Ile Ser Gly Gly Arg Gly Ser Ala
1 5

<210> 103
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0023] <400> 103
gcgaaagagg gggatagtgg ctacgatttg gcctac 36

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104
Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Ala Tyr
1 5 10

<210> 105
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtccgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcattagt aataatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg gatcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacatat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cgacttatta ctgccaacaa tataaaagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 106
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 Arg Gln Gly Ile Ser Asn Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Tyr 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 Lys Ser Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 107
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 107
cagggcatta gtaataat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 108
[0024] Gln Gly Ile Ser Asn Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 109
gctgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 110
Ala Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 111
caacaatata aaagttcccc gctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 112
Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 113
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 113
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccggggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtggtg gtcgtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttggc ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 114
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0025] <400> 114
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 Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Tyr Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Gly Arg Gly Ser Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Ala Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 115
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtccgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcattagt aataatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg gatcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacatat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cgacttatta ctgccaacaa tataaaagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 116
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 116
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 Arg Gln Gly Ile Ser Asn Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Lys Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Tyr 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 Lys Ser Ser Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 117
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 117
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtg gtcgtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttggc ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca   357

[0026]
<210> 118
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 118
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 Gly Arg Gly Ser Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100   105   110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 119
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 119
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagt aataatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

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

<220>
<223> 合成的

<400> 120
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser 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 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 121
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0027]

<400> 121
gaggtgcagc tgttggagtc gggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacctttagc agatatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgttttg ggtctcaggt attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccctc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgtca 357

<210> 122
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 122
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 Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Phe Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 123
ggattcacct ttagcagata tacc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 124
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Thr
1 5

<210> 125
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 125
attggtggta gtggtggtcg cgca 24

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0028] <220>
<223> 合成的

<400> 126
Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
1 5

<210> 127
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 127
gcgaaagagg gggatagtgg ctacgatttg gactac 36

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 128
Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 129
gacatccaga tgacccagta tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 130
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 130
Asp Ile Gln Met Thr Gln Tyr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

[0029]

<220>
<223> 合成的

<400> 131
cagggcataa gtaattat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 132
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 133
gctgcatcc 9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 134
Ala Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 135
caacaatata aaatttcccc gctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 136
Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 137
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0030] <400> 137
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacctttagc agatatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgttttg ggtctcaggt attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccctc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 138
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 138
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 Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Phe Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 139
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 140
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0031]

<210> 141
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 141
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agatatacca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 142
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 142
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 Arg Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 143
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcataagt aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcccc gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

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

<220>
<223> 合成的

<400> 144
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
[0032] 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 Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 145
gaggtgcagc tgttggagtc gggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacctttagc agatatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgttttg ggtctcaggt attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccctc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgtca 357

<210> 146
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 146
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 Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Phe Trp Val

35 40 45
Ser Gly Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成的

<400> 147
ggattcacct ttagcagata tacc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 148
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Thr
1 5

[0033]

<210> 149
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 149
attggtggta gtggtggtcg cgca 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 150
Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
1 5

<210> 151
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 151
gcgaaagagg gggatagtgg ctacgatttg gactac 36

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 152
Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 153
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 153
gacatccaga tgacccagta tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 154
Asp Ile Gln Met Thr Gln Tyr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
[0034] Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 155
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 155
cagggcataa gtaattat 18

<210> 156
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 156
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 157
<211> 9

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 157
gctgcatcc 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 158
Ala Ala Ser
1

<210> 159
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 159
caacaatata aaatttcccc gctcact 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0035]

<220>
<223> 合成的

<400> 160
Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 161
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 161
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacctttagc agatatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgttttg ggtctcaggt attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccctc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 162
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 162
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 Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Phe Trp Val

```
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 163
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 163
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0036]

<400> 164
```
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 Arg Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 165
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 165
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agatatacca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 166
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 166
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 Arg Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 167
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcataagt aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatttig caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

[0037] <210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser 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 Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 169
gaagtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagcggtag caaaggcttt 180
gcggactctg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctctat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300

tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 170
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 170
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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Phe 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 Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 171
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0038] <400> 171
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 172
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 173
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 173
attagttgga atagcggtag caaa 24

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 174
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 175
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 175
gcaaaagaga actggtcctt tgactac 27

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 176
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 177
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 177
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcgcctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaatatcta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
[0039] agcagggtgg aagctgaaga tgtcggaatt tattattgca tgcaagcttc gcattttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 178
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 178
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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
Ser His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

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

<220>
<223> 合成的

<400> 179
caaagcctcg tacacagtga tggaaatatc tac 33

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

<220>
<223> 合成的

<400> 180
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 181
aagatttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 182
Lys Ile Ser
1

[0040]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 183
atgcaagctt cgcattttcc gtacact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 184
Met Gln Ala Ser His Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 185
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 185
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagcggtag caaaggcttt 180
gcggactctg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctctat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300

tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 186
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 186
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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Phe 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 Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成的

[0041] <400> 187
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcgcctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaatatcta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgaaga tgtcggaatt tattattgca tgcaagcttc gcattttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 188
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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
Ser His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 189
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 189
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagcggtag caaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 190
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 190
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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100   105   110
Thr Val Ser Ser
        115

[0042] <210> 191
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 191
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaatatcta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagcttc gcattttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

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

<220>
<223> 合成的

<400> 192
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
        35   40   45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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
Ser His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 193
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 193
gaagtgcaat tggtggagtc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag tagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggcctttt attattgtac aaaagaagac 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 194
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 194
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
[0043] Thr Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 195
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 195
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 197
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 197
atcagttgga atagtggtag taga 24

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 198
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 199
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 199
acaaaagaag acgaggcttt tgactac 27

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 200
Thr Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr
[0044] 1 5

<210> 201
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 201
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatc gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctccttattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggttt tattactgca tgcaggccac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caaactgcag atcaat 336

<210> 202
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 202
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Asn
100 105 110

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

<220>
<223> 合成的

<400> 203
caaagcctcg tacacagtga tcgaaacacc tac 33

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

<220>
<223> 合成的

<400> 204
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Arg Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 205
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0045]

<400> 205
aagatttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 206
Lys Ile Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 207
atgcaggcca cacaatttcc gtacact 27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 208
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 209
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 209
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag tagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggcctttt attattgtac aaaagaagac 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

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

<220>
<223> 合成的

<400> 210
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
[0046] Thr Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成的

<400> 211
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatc gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctccttattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggttt tattactgca tgcaggccac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 212
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

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

<210> 213
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 213
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag tagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagaagac 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 214
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 214
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
[0047] 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 215
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 215
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatc gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaggccac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

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

<220>
<223> 合成的

<400> 216
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 217
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 217
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtac catggcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 218
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

[0048]

<220>
<223> 合成的

<400> 218
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 Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 219
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 219
ggcttcacct ttgatgatta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 220
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 221
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 221
attacttgga atagtggtac catg 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 222
Ile Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met
1 5

<210> 223
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

[0049] <220>
<223> 合成的

<400> 223
gcaaaagaaa actgggcctt tgactac 27

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 224
Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 225
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 225
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gcctctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 226
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 226
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 227
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 227
cacagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

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

[0050]

<220>
<223> 合成的

<400> 228
His Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

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

<220>
<223> 合成的

<400> 229
aagatttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 230
Lys Ile Ser
1

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

<220>

<223> 合成的

<400> 231
atgcaagcta cacaatttcc gtacact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 232
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 233
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 233
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccgggggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtac catggcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 234
<211> 116
<212> PRT
[0051] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 234
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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 Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成的

<400> 235
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca ccctiggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 236
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 237
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 237
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtac catgggctat 180
[0052] gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 238
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 238
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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 Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 239
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

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

<220>
<223> 合成的

<400> 240
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 241
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

[0053]

<220>
<223> 合成的

<400> 241
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtggtggt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

<210> 242
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 242
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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
100 105 110
Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 243
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 243
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 245
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 245
attagttgga atagtggtag cata 24

[0054]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 246
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 247
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 247
gcaaaagata gattccctcc gtataagtat aacagtggtg gtttttctga tgcttttgaa 60
atc 63

<210> 248
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 248
Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
1 5 10 15
Asp Ala Phe Glu Ile
20

<210> 249
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 249
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat tgaa 324

<210> 250
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 250
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 Phe Ser Ser Ser
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
[0055] Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Glu
100 105

<210> 251
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 251
cagagtttta gcagcagcta c 21

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 252
Gln Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 253
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 254
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 255
cagcagtatg gtagttcacc gatcacc 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 256
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

[0056] <210> 257
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 257
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtggtggt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

<210> 258
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 258
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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
100 105 110
Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 259
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 259
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 260
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 260
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 Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
[0057] 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
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 261
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 261
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtggtggt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

<210> 262
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 262
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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
            100                 105                 110
Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 263
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 263
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaac 325

<210> 264
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0058]

<400> 264
```
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 Phe Ser Ser Ser
            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
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 265
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 265
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggaatg ggtctcagtc attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca ccctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccat ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 266
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 266
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 Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Val Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Leu 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 Thr Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 267
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 267
ggattcacct tcagtagcta cgac 24

<210> 268
<211> 8
[0059] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 268
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 269
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 269
attggtactg ttggtgacac a 21

<210> 270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 270
Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr
1 5

<210> 271
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 271
gcaagaactg gagcagcagc ccactcgtac tactacggta tggacgtc 48

<210> 272
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 272
Ala Arg Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

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

<220>
<223> 合成的

<400> 273
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctacaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 274
<211> 112
[0060] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 274
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr 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 Ile 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> 275
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 275
cagagcctcc tgtatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 276
Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 277
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 277
ttgggttct 9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 278
Leu Gly Ser
1

<210> 279
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

[0061] <220>
<223> 合成的

<400> 279
atgcaagctc tacaaactcc gtggacg 27

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 280
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 281
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 281
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggaatg ggtctcagtc attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca ccctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcc 363

<210> 282
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 282
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 Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Val Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Val Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Leu 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 Thr Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115   120

<210> 283
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 283
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctacaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

[0062]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 284
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr 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 Ile 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> 285
<211> 364
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 285
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcct 364

<210> 286
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 286
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 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 Thr Val 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 Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

[0063]

<210> 287
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 287
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaac 337

<210> 288
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 288
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr 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 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 289

<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 289
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgtca 357

<210> 290
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 290
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 Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Tyr Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
            100   105   110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

[0064]

<210> 291
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 291
ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 292
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1   5

<210> 293
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 293
attagtggta gtggtggtag cgca 24

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 294
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala
1 5

<210> 295
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 295
gcgaaagagg gggatagtgg ctacgatttg gactac 36

<210> 296
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 296
Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

[0065] <210> 297
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 297
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcattagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 298
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 Arg Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 299
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 299
cagggcatta gtaattat 18

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 300
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 301
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 301
gctgcatcc 9

[0066]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 302
Ala Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 303
caacaatata aaagttcccc gctcact 27

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 304
Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 305

<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 305
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 306
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 306
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 Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Tyr Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
[0067] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 307
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 307
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcattagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 308
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 308
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 Arg Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 309
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 309
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 310
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 310
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
[0068] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala 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 Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 311
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 311
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagt aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 312
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 312
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser 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 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 313
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 313
gaagtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag catagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttct attattgtgt aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 314
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0069] <223> 合成的

<400> 314
```
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 Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Asp 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 Phe Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

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

<220>
<223> 合成的

<400> 315
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 316
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 317
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 317
attacttgga atagtggtag cata 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 318
Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 319
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0070] <400> 319
gtaaaagaag atgaggcttt tgactac 27

<210> 320
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 320
Val Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 321
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 321
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta tttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagaat cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgtcggcgtt tattattgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>

<223> 合成的

<400> 322
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 323
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 323
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tat 33

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

<220>
<223> 合成的

[0071]

<400> 324
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 325
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 325
aagatttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 326
Lys Ile Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 327

atgcaagcta cacaatttcc gtacact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 328
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 329
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 329
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag catagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttct attattgtgt aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 330
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0072] <223> 合成的

<400> 330
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 Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Asp 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 Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成的

<400> 331
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta tttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagaat cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgtcggcgtt tattattgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 332
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 332
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 333
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 333
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

[0073]

<210> 334
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 334
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 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 335
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 335
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta tttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacactttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

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

<220>
<223> 合成的

<400> 336
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 337
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0074] <223> 合成的

<400> 337
gaggtgcaac tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agttatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggattg ggtctcaggt attactgata gtggtgctgg cacatactac 180
ggagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 338
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 338
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 Arg Ser Tyr
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Asp Ser Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Gly 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
Val Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 339
<211> 24

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 339
ggattcacct ttagaagtta tacc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 340
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Thr
1 5

<210> 341
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 341
attactgata gtggtgctgg caca 24

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

[0075]

<220>
<223> 合成的

<400> 342
Ile Thr Asp Ser Gly Ala Gly Thr
1 5

<210> 343
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 343
gtgaaagagg gggatagtgg ctacgatttg gactac 36

<210> 344
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 344
Val Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 345
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 345
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagt acttatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtagatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatttg caacttatta ctgccaacaa tataagagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 346
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 347
<211> 18
[0076] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 347
cagggcatta gtacttat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 348
Gln Gly Ile Ser Thr Tyr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 349
gctacatcc 9

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

<220>

<223> 合成的

<400> 350
Ala Thr Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 351
caacaatata agagttcccc gctcact 27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 352
Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 353
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0077] <223> 合成的

<400> 353
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agttatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggattg ggtctcaggt attactgata gtggtgctgg cacatactac 180
ggagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 354
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 354
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 Arg Ser Tyr
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Asp Ser Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Gly 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
Val Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 355
<211> 321

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 355
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagt acttatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtagatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataagagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 356
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0078]

<210> 357
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 357
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agttatacca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactgata gtggtgctgg cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 358
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 358
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 Arg Ser Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Thr Asp Ser Gly Ala Gly 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

Val Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 359
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 359
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagt acttatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataagagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 360
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
[0079] Tyr Ala Thr 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 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 361
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 361
gaagtgcaac tggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaggg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtac catggcctat 180
gcggactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aagagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 362
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 362
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp 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 Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成的

<400> 363
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 364
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

[0080]

<210> 365
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 365
attacttgga atagtggtac catg 24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 366
Ile Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met
1 5

<210> 367
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 367
gcaagagaaa actgggcctt tgactac 27

<210> 368
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 368
Ala Arg Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 369
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 369
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt gggccaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 370
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 370
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
[0081] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 371
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 371
cacagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 372
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 372
His Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 373

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 373
aagatttct 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 374
Lys Ile Ser
1

<210> 375
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 375
atgcaagcta cacaatttcc gtacact 27

<210> 376
<211> 9
<212> PRT
[0082] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 376
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 377
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 377
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaggg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtac catggcctat 180
gcggactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aagagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 378
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 378
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp 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 Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 379
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 379
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gcgctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt gggccaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 380
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0083]

<400> 380
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 381
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 381
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtac catgggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aagagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 382
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 382
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 Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 383
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 383
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

[0084]

<210> 384
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 384
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 385
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 385
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaaac gtggtacggc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgacctgggt ccgccaagtt 120
ccgggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag tacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccata tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttat attactgtgc gagagataag 300
gggttctacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 386
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 386
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Lys Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 387
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0085]

<400> 387
ggattcacct ttgatgatta tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 389
attaattgga atggtggtag taca 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 390
Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 391
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 391
gcgagagata aggggttcta cggtatggac gtc 33

<210> 392
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 392
Ala Arg Asp Lys Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 393
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 393
[0086]
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gaatccttta tacaactcca acaaaaagaa gtacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcccccc aagctggtca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcaccagcc tacaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 394
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 394
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 Asn Pro Leu Tyr Asn
20 25 30
Ser Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Val 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 Thr Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 395
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 395
cagaatcctt tatacaactc caacaaaaag aagtac 36

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 396
Gln Asn Pro Leu Tyr Asn Ser Asn Lys Lys Lys Tyr
1 5 10

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

<220>
<223> 合成的

<400> 397
tgggcatct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 398
Trp Ala Ser
[0087] 1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 399
caacaatatt atagtactcc gtacact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 400
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 401
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 401
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaaac gtggtacggc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgacctgggt ccgccaagtt 120

ccggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag tacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccata tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttat attactgtgc gagagataag 300
gggttctacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc c 351

<210> 402
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 402
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Lys Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser
115

<210> 403
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

[0088] <220>
<223> 合成的

<400> 403
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gaatccttta tacaactcca acaaaaagaa gtacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcccccc aagctggtca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcaccagcc tacaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 404
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 404
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 Asn Pro Leu Tyr Asn
20 25 30
Ser Asn Lys Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Val 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 Thr Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 405

<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 405
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag tacaggttat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagataag 300
gggttctacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ct 352

<210> 406
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 406
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20   25   30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Lys Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110
Thr Val Thr Val Ser
        115

[0089]

<210> 407
<211> 340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 407
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gaatccttta tacaactcca acaaaaagaa gtacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac 340

<210> 408
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 408
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 Asn Pro Leu Tyr Asn
            20   25   30
Ser Asn Lys Lys Lys 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 Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 409
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 409
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtggtggt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

<210> 410
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 410
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
[0090] 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
100 105 110
Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

<220>
<223> 合成的

<400> 411
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 412
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 413
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 413
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 414
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 415
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 415
gcaaaagata gattccctcc gtataagtat aacagtggtg gtttttctga tgcttttgaa 60
atc 63

[0091]

<210> 416
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 416
Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
1 5 10 15
Asp Ala Phe Glu Ile
20

<210> 417
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 417
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat tgaa 324

<210> 418
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 418
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 Phe Ser Ser Ser
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
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Glu
100 105

<210> 419
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 419
cagagtttta gcagcagcta c 21

<210> 420
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 420
[0092] Gln Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 421
ggtgcatcc 9

<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 422
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 423
cagcagtatg gtagttcacc gatcacc 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 424
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 425
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 425
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtggtggt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

<210> 426
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0093]

<400> 426
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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
100 105 110
Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 427
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 427
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 428
<211> 108
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 428
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 Phe Ser Ser Ser
            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
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 429
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 429
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtggtggt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

[0094]

<210> 430
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 430
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
            100   105   110
Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 431
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 431
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaac 325

<210> 432
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 432
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 Phe Ser Ser Ser
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
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 433
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0095] <223> 合成的

<400> 433
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggaatg ggtctcagtc attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca ccctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccat ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 434
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val 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
Asp Met His Trp Val Arg Gln Val Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Leu 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 Thr Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 435

<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 435
ggattcacct tcagtagcta cgac 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 436
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 437
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 437
attggtactg ttggtgacac a 21

<210> 438
<211> 7
<212> PRT
[0096] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 438
Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr
1 5

<210> 439
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 439
gcaagaactg gagcagcagc ccactcgtac tactacggta tggacgtc 48

<210> 440
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 440
Ala Arg Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 441
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 441
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacccac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 442
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 Ser Ser
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
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0097]

<210> 443
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 443
cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 444
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 444
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 445
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 446
Gly Ala Ser
1

<210> 447
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 447
cagcagtatg gtagctcacc cact 24

<210> 448
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 448
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Thr
1 5

<210> 449
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

[0098]

<220>
<223> 合成的

<400> 449
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggaatg ggtctcagtc attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca ccctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcc 363

<210> 450
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 450
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val 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
Asp Met His Trp Val Arg Gln Val Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Leu 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 Thr Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 451
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacccac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 452
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 Ser Ser
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
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0099]

<210> 453
<211> 364
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 453
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcct 364

<210> 454
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 454
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val 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
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Thr Val 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 Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 455
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 455
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacccac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

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

<220>
<223> 合成的

<400> 456
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 Ser Ser
20 25 30
[0100] 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
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 457
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 457
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgtaagg cttctggatt caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcaacccta agagtggtgc gacaaagtat 180
gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggaactga acggactaag atctgacgac acggccgttt tttactgtgc gcgaactgat 300
gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct cttca 345

<210> 458
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 458
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

<210> 459
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 459
ggattcacct tcaccgacta ctat 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 460
[0101] Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
 1   5

<210> 461
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 461
atcaacccta agagtggtgc gaca 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 462
Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ala Thr
 1   5

<210> 463
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 463
gcgcgaactg atgcttttga tatc 24

<210> 464
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 464
Ala Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 465
gacatccagt tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtgttagt aactggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctattcg gcgtctactt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgaatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacac tataatagtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

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

<220>
<223> 合成的

[0102] <400> 466
Asp Ile Gln Leu 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 Val Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Glu 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 His Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 467
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 467
cagagtgtta gtaactgg 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 468
Gln Ser Val Ser Asn Trp
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 469
tcggcgtct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 470
Ser Ala Ser
1

<210> 471
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 471
caacactata atagttattg gacg 24

[0103]

<210> 472
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 472
Gln His Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
1 5

<210> 473
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 473
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgtaagg cttctggatt caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcaacccta agagtggtgc gacaaagtat 180
gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggaactga acggactaag atctgacgac acggccgttt tttactgtgc gcgaactgat 300
gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct cttca 345

<210> 474
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 474
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 Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Ala Gln Arg Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Asn Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
            100                 105                 110
Val Ser Ser
        115
```

<210> 475
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 475
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtgttagt aactggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctattcg gcgtctactt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgaatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacac tataatagtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 476
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

[0104]

<220>
<223> 合成的

<400> 476
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Glu 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 His Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 477
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 477
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta agagtggtgc gacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgaactgat 300
gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct cttca 345

<210> 478
<211> 115

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 478
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 Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
            100   105   110
Val Ser Ser
        115

<210> 479
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 479
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtgttagt aactggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattcg gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacac tataatagtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaac 319

[0105]

<210> 480
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 480
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ser 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 His Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 481
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 481
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgga 300
tatagtggct acgatgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

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

<220>
<223> 合成的

<400> 482
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Trp 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 Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp 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

[0106]

<220>
<223> 合成的

<400> 483
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 484
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 485
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 485
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 486
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 487
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 487
gcgagagatg gatatagtgg ctacgatgac tac 33

<210> 488
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 488
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Tyr
1 5 10

<210> 489
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0107]

<400> 489
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 490
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn 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 Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

<220>

<223> 合成的

<400> 491
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 492
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 493
gctgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

[0108]

<400> 494
Ala Ala Ser
1

<210> 495
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 495
ctacaagatt acaattaccc tcggacg 27

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 496
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 497
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 497
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgga 300
tatagtggct acgatgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

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

<220>
<223> 合成的

<400> 498
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 Trp 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 Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 499
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

[0109]

<220>
<223> 合成的

<400> 499
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 500
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 500
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 Gly 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 Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 501
<211> 354

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 501
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgga 300
tatagtggct acgatgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 502
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 502
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 Trp 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 Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
[0110] Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 503
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 503
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 504
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 504
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 Gly 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 Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 505
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 505
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgacaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atggtggtag cgcaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaattga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagac 300
tatgcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcctca 348

<210> 506
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 506
Glu Val Gln Leu Val Gln 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 Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
[0111] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Ala Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asp Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 507
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 507
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 508
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 509
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 509
attagttgga atggtggtag cgca 24

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 510
Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Ala
1 5

<210> 511
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 511
gcaaaagaag actatgcttt tgatatc 27

<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0112] <220>
<223> 合成的

<400> 512
Ala Lys Glu Asp Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 513
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 513
gacatcgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 514
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 514
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 515
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 515
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

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

<220>
<223> 合成的

<400> 516
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 517
<211> 9
<212> DNA
[0113] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 517
aagatttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 518
Lys Ile Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 519
atgcaagcta cacaatttcc gtacact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 520
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 521
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 521
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgacaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atggtggtag cgcaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaattga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagac 300
tatgcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttca 348

<210> 522
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 522
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 Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Ala Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[0114] 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 Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asp Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 523
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 523
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 524
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

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

<210> 525
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 525
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atggtggtag cgcaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagac 300
tatgcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttca 348

<210> 526
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0115]

<400> 526
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 Ser Trp Asn Gly Gly Ser Ala Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asp Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 527
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 527
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 528
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 528
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
        35   40   45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 529
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 529
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attacttgga atagtgataa taaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagta ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

[0116]

<210> 530
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 530
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu 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 Thr Trp Asn Ser Asp Asn Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Tyr Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100   105   110
Thr Val Ser Ser
        115

<210> 531
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 531
ggattcacct ttgaagatta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 532
Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala
1 5

<210> 533
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 533
attacttgga atagtgataa taaa 24

<210> 534
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 534
Ile Thr Trp Asn Ser Asp Asn Lys
1 5

[0117]

<210> 535
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 535
gcaaaagagg actgggcgtt tgactac 27

<210> 536
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 536
Ala Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 537
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 537
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gtgcgagtca gggtattaac agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgct gcatccagtt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg cctccagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 538
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 538
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn 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 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 Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> 合成的

<400> 539
cagggtatta acagttgg 18

<210> 540
[0118] <211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 540
Gln Gly Ile Asn Ser Trp
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 541
gctgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 542
Ala Ala Ser
1

<210> 543
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 543
caacaggcta acagtttccc gtacact 27

<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 544
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 545
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 545
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attacttgga atagtgataa taaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagta ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

[0119]

<210> 546
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 546
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu 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 Thr Trp Asn Ser Asp Asn Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Tyr Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 547
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 547
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gtgcgagtca gggtattaac agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgct gcatccagtt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg cctccagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 548
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 548
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn 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 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 Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 549
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0120]

<400> 549
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtgataa taaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 550
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 550
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu 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 Thr Trp Asn Ser Asp Asn Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 551
<211> 322
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 551
gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattaac agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 552
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 552
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn 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 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 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0121]

<210> 553
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 553
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acgtgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 554
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 554
Glu Val Gln Leu Val Gln 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Arg Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 555
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 555
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 556
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 557
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0122] <400> 557
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 558
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 558
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 559
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 559
gtaaaagagg actgggcgtt tgactac 27

<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 560
Val Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 561
<211> 315
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 561
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca acaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctacgat gcatccaatt tgggaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg cgacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccctttcgg cggagggacc 300
aaggtggaaa tcaaa 315

<210> 562
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 562
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gly Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95
[0123] Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 563
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 563
caggacatta gcaactat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 564
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 565
gatgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 566
Asp Ala Ser
1

<210> 567
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 567
caacagtatg ataatctccc t 21

<210> 568
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 568
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro
1 5

[0124] <210> 569
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 569
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acgtgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 570
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 570
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Arg Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 571
<211> 315
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 571
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca acaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctacgat gcatccaatt tgggaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg cgacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccctttcgg cggagggacc 300
aaggtggaga tcaaa 315

<210> 572
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 572
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gly Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
[0125] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95
Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 573
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 573
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 574
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 574
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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 Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 575
<211> 316
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 575
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccctttcgg cggagggacc 300
aaggtggaga tcaaac 316

<210> 576
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0126]

<400> 576
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
                85                  90                  95
Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 577
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 577
caggtgcagc tggtgcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagggtata gcagcagctg gtacgggggt gcttttgata tctggggcca agggacaatg 360
gtcaccgtct cttca 375

<210> 578
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 578
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Ala Phe
100 105 110
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 579
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 579
ggggacagtg tctctagcaa cagtgctgct 30

<210> 580
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0127]

<220>
<223> 合成的

<400> 580
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 581
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 581
acatactaca ggtccaagtg gtataat 27

<210> 582
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 582
Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5

<210> 583
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 583
gcaagagggt atagcagcag ctggtacggg ggtgcttttg atatc 45

<210> 584
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 584
Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 585
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 585
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa gttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccattcac tttcggccct 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 586
<211> 107
<212> PRT
[0128] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 586
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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ser 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 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> 合成的

<400> 587
cagagcatta gcagttat 18

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

<220>

<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 589
gctgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 590
Ala Ala Ser
1

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

<220>
[0129] <223> 合成的

<400> 591
caacagagtt acagtacccc attcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 592
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 593
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 593
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagggtata gcagcagctg gtacgggggt gcttttgata tctggggcca agggacaatg 360
gtcaccgtct cttca 375

<210> 594
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 594
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Ala Phe
100 105 110
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

<220>
<223> 合成的

<400> 595
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa gttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

[0130]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 596
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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ser 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 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 597
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 597
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagggtata gcagcagctg gtacgggggt gctttgata tctgggccca agggacaatg 360
gtcaccgtct cttca 375

<210> 598
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 598
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Ala Phe
100 105 110
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 599
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

[0131] <220>
<223> 合成的

<400> 599
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 600
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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr 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 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 601
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 601
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc tcggtacagc ctggggggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacctttacc aactttgcca taagctgggt ccgccaggct 120
ccaggcagtg ggctggagtg ggtctcatct attactggta gtggtgatta cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca gttccaagaa cacgctctat 240
ctacaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtat atttctgtac gagagaagac 300
tatattaact cgtcctttga ctactggggc cagggaacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 602
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

[0132]

<210> 603
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 603
ggattcacct ttaccaactt tgcc 24

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 604
Gly Phe Thr Phe Thr Asn Phe Ala
1 5

<210> 605
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 605
attactggta gtggtgatta cgca 24

<210> 606

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 606
Ile Thr Gly Ser Gly Asp Tyr Ala
1 5

<210> 607
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 607
acgagagaag actatattaa ctcgtccttt gactac 36

<210> 608
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 608
Thr Arg Glu Asp Tyr Ile Asn Ser Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

[0133]

<210> 609
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 609
gacatccaga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaataccta cttgagttgg 120
cttcagcgga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaacttccg 300
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaa 333

<210> 610
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 610
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Arg Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Leu Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 611
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 611
cagagcctcg tacacagtga tggaaatacc tac 33

<210> 612
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 612
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 613
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 613
aagatttct 9

<210> 614
<211> 3
[0134] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 614
Lys Ile Ser
1

<210> 615
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 615
atgcaagcta cacaacttcc gacg 24

<210> 616
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 616
Met Gln Ala Thr Gln Leu Pro Thr
1 5

<210> 617
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 617
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc tcggtacagc ctgggggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacctttacc aactttgcca taagctgggt ccgccaggct 120
ccaggcagtg ggctggagtg ggtctcatct attactggta gtggtgatta cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca gttccaagaa cacgctctat 240
ctacaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtat atttctgtac gagagaagac 300
tatattaact cgtcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 618
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 618
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Ser Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Asp Tyr Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Thr Arg Glu Asp Tyr Ile Asn Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0135]

<210> 619
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 619
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaataccta cttgagttgg 120
cttcagcgga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaacttccg 300
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaa 333

<210> 620
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 620
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Arg Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Leu Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 621
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 621
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc aactttgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactggta gtggtgatta cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtac gagagaagac 300
tatattaact cgtcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 622
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 622
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Phe
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 Thr Gly Ser Gly Asp Tyr Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
[0136] 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
Thr Arg Glu Asp Tyr Ile Asn Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 623
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 623
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcaccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaataccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaacttccg 300
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaac 334

<210> 624
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 624
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

```
            20                  25                  30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
        35                  40                  45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Leu Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 625
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 625
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggatgtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtccggatt taccttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gtagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagcgaaatt 300
acagttgggg actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 626
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0137]
```
<400> 626
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Met
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg 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 Trp 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 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 Ser Glu Ile Thr Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 627
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 627
ggatttacct tcaggagata tggc 24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 628

Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr Gly
1 5

<210> 629
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 629
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 630
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 631
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 631
[0138] gcgagcgaaa ttacagttgg ggactggttc gacccc 36

<210> 632
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 632
Ala Ser Glu Ile Thr Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 633
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 633
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tacacagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gatttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 634
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 634
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn 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 His 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 Phe Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 635
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 635
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 636
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 636
[0139] Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 637
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 637
gctgcatcc 9

<210> 638
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 638
Ala Ala Ser
1

<210> 639
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 639
ctacaggatt tcaattaccc tctcact 27

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 640
Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 641
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 641
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggatgtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtccggatt taccttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gtagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagcgaaatt 300
acagttgggg actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 642
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0140] <400> 642
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Met
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg 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 Trp 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 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 Ser Glu Ile Thr Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 643
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 643
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tacacagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gatttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 644
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 644
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 Gly 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 His 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 Phe Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 645
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 645
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt taccttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagcgaaatt 300
acagttgggg actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

[0141]
<210> 646
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 646
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 Arg Arg 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 Trp 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 Ser Glu Ile Thr Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 647
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 647
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gatttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 648
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 648
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 Gly 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 Phe Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 649
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0142] <400> 649
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgggagtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcactgt ctcctca 357

<210> 650
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 650
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 651
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 651
ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 652
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 652
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 653
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 653
atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0143]

<400> 654
Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

<210> 655
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 655
gcgaaagggg actttggag tggttacttt gactac 36

<210> 656
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 656
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 657
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 657
gacatcgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaaggtac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 658
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 658
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 659
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

[0144]

<220>
<223> 合成的

<400> 659
caaagcctcg tccacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 660
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 660
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 661
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 661
aagatttct 9

<210> 662
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 662
Lys Ile Ser
1

<210> 663
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 663
atgcaaggta cacaatttcc gact 24

<210> 664
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 664
Met Gln Gly Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

<210> 665
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0145] <400> 665
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgggagtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 666
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 666
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 667
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 667
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaaggtac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaa 333

<210> 668
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 668
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

[0146]

<210> 669
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 669
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 670
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 670
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 Arg 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 Ile 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 671
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 671
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaggtac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaac 334

<210> 672
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 672
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
[0147] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 673
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 673
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt atcactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 674
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 674
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 675
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 675
ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 676
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

[0148]

<210> 677
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 677
atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 678
Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

<210> 679
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 679
gcgaaagggg actttggag tggttacttt gactac 36

<210> 680
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 680
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 681
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 681
gacatcgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 682
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 682
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
[0149] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 683
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 683
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 684
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 684
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 685
<211> 9
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 685
aagatttct 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 686
Lys Ile Ser
1

<210> 687
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 687
atgcaagcaa cacaatttcc gact 24

<210> 688
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0150] <220>
<223> 合成的

<400> 688
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

<210> 689
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 689
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt atcactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 690
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 690
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 691
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 691
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaa 333

<210> 692
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 692
[0151]
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 693
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 693
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 694
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 694
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 Arg 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 Ile 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 695
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 695
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaac 334

<210> 696
<211> 111
[0152] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 696
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 697
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 697
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 698
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 698
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 699
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 699
[0153] ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 700
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 701
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 701
atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 702
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 702
Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

<210> 703
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 703
gcgaaagggg acttttggag tggttacttt gactat 36

<210> 704
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 704
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 705
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 705
gaaattgtgc tgactcagac tccactctct tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctaatca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
[0154] agcagggtgg aagctgagga tgtcggtatt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 706
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 706
Glu Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Asn Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 707
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 707
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 708
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 708
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 709
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 709
aagatttct 9

<210> 710
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 710
Lys Ile Ser
1

[0155]

<210> 711
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 711
atgcaagcta cacaatttcc gact 24

<210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 712
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

<210> 713
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 713
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 714
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 714
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 715
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 715
[0156]
```
gatattgtga tgacccagac tccactctct tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctaatca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggtatt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaa 333
```

<210> 716
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 716
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Asn Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 717
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 717
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 718
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 718
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 Arg 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 Ile 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0157]

<210> 719
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 719
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaac 334

<210> 720
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 720
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 721
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 721
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggatgtc cctgagactc 60
tcctgtacag cgtccggatt tacgttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggacg attcaccata accagagaca attccaagaa cacgttgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctatat atttttgtgc gagcgaaata 300
acaattgggg actggttcga cccccggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 722
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 722
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Met
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr 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 Ile Tyr Phe Cys
85 90 95
[0158] Ala Ser Glu Ile Thr Ile Gly Asp Trp Phe Asp Pro Arg Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 723
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 723
ggatttacgt tcaggagata tggc 24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 724
Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr Gly
1 5

<210> 725
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 725
atttggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 726
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 727
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 727
gcgagcgaaa taacaattgg ggactggttc gacccc 36

<210> 728
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 728
Ala Ser Glu Ile Thr Ile Gly Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

[0159]

<210> 729
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 729
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca acagaaacca 120
gggaaagtcc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tacacagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatt tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gatttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 730
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 730
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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Phe 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 Phe Asn Tyr Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 731
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 731
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 732
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 732
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 733
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0160] <400> 733
gctgcatcc 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 734
Ala Ala Ser
1

<210> 735
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 735
ctacaggatt tcaattaccc tctcact 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 736
Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 737
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 737
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggatgtc cctgagactc 60
tcctgtacag cgtccggatt tacgttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggacg attcaccata accagagaca attccaagaa cacgttgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctatat atttttgtgc gagcgaaata 300
acaattgggg actggttcga cccccggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 738
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 738
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Met
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr 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 Ile Tyr Phe Cys
85 90 95
[0161] Ala Ser Glu Ile Thr Ile Gly Asp Trp Phe Asp Pro Arg Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 739
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 739
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca acagaaacca 120
gggaaagtcc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tacacagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatt tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gatttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 740
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 740
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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Phe 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 Phe Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 741
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 741
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt tacgttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagcgaaata 300
acaattgggg actggttcga ccccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 742
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 742
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 Arg Arg Tyr
20 25 30
[0162]
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp 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 Ser Glu Ile Thr Ile Gly Asp Trp Phe Asp Pro Arg Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 743
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 743
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gatttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 744
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 744
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 Gly 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 Phe Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 745
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 745
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 746
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

[0163]

<220>
<223> 合成的

<400> 746
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Val Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 747
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 747
ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 748
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 748
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 749
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 749
atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 750
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 750
Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

<210> 751
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

[0164] <220>
<223> 合成的

<400> 751
gcgaaagggg actttggag tggttacttt gactac 36

<210> 752
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 752
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 753
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 753
gaaattgtgc tgactcagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 754
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 754
Glu Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 755
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 755
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 756
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0165] <223> 合成的

<400> 756
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 757
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 757
aagatttct 9

<210> 758
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 758
Lys Ile Ser
1

<210> 759
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 759
atgcaagcta cacaatttcc gact 24

<210> 760
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 760
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

<210> 761
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 761
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 762
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

[0166]

<220>
<223> 合成的

<400> 762
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Val Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 763
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 763
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaa 333

<210> 764
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 764
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 765
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 765
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
[0167] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 766
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 766
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 Arg 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 Ile 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 767
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 767
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaac 334

<210> 768
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 768
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 769
<211> 357
<212> DNA
[0168] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 769
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gatactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 770
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 770
Glu 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 771
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 771
ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 772
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 772
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 773
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 773
atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 774
<211> 8
[0169] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 774
Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

<210> 775
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 775
gcgaaagggg actttggag tggatacttt gactac 36

<210> 776
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 776
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 777
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 777
gacatcgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaaggtac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 778
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 778
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

[0170]

<210> 779
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 779
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 780
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 780
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 781
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 781
aagatttct 9

<210> 782
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 782
Lys Ile Ser
1

<210> 783
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 783
atgcaaggta cacaatttcc gact 24

<210> 784
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 784
Met Gln Gly Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

<210> 785
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

[0171]

<220>
<223> 合成的

<400> 785
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gatactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 786
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 786
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 787
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 787
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaaggtac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaa 333

<210> 788
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 788
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
[0172] Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 789
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 789
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gatactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 790
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 790
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 Arg 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 Ile 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 791
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 791
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaggtac acaatttccg 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaac 334

<210> 792
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 792
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
[0173] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 793
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 793
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 794
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 794
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Val Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 795
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 795
ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 796
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 796
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

[0174]

<210> 797
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 797
atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 798
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 798
Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

<210> 799
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 799
gcgaaagggg acttttggag tggttacttt gactac 36

<210> 800

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 800
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 801
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 801
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 802
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 802
[0175] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
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 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 803
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 803
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 804
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 804
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 805
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 805
gctgcatcc 9

<210> 806
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 806
Ala Ala Ser
1

<210> 807
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 807
ctacagcata atagttaccc tccgacg 27

<210> 808
<211> 9
[0176] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 808
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 809
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 809
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 810
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 810
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Val Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 811
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 811
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 812
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0177] <220>
<223> 合成的

<400> 812
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
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 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 813
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 813
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 814
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 814
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 Arg 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 Ile 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 815
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 815
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
[0178] gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 816
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 816
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
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 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 817
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 817
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agttgaggac acgggagtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 818
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 818
Glu 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 819
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

[0179] <220>
<223> 合成的

<400> 819
ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 820
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 820
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 821
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 821
atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 822
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 822

Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

<210> 823
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 823
gcgaaagggg acttttggag tggttacttt gactac 36

<210> 824
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 824
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 825
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 825

[0180]

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacga 327

<210> 826
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 826
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 Ser Ser
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
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 827
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 827
cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 828
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 828
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 829
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 829
ggtgcatcc 9

<210> 830
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 830
Gly Ala Ser
[0181] 1

<210> 831
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 831
cagcagtatg gtagctcacc gtggacg 27

<210> 832
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 832
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 833
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 833
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agttgaggac acgggagtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 834
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 834
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile 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 Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 835
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

[0182] <220>
<223> 合成的

<400> 835
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 836
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 836
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 Ser Ser
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
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 837
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 837
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 838
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 838
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 Arg 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 Ile 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 Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0183]

<210> 839
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 839
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaac 325

<210> 840
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 840
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 Ser Ser
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
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 841
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa - Gly

<220>
<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Phe

<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Thr

<220>
<221> 变体
<222> (4)...(4)
<223> Xaa - Phe

<220>
<221> 变体
<222> (5)...(5)
[0184] <223> Xaa = Ser或Arg

<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Ser或Arg

<220>
<221> 变体
<222> (7)...(7)
<223> Xaa - Tyr

<220>
<221> 变体
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Gly, Ala,或Thr

<400> 841
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 842
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Ile

<220>

<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ser, Gly,或Thr

<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Tyr, Gly,或Asp

<220>
<221> 变体
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Asp, Gly,或Ser

<220>
<221> 变体
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Gly或Arg

<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Ile, Gly,或Ala

<220>
<221> 变体
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Asn, Ser, Arg,或Gly

<220>
<221> 变体
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Lys, Ala,或Thr

[0185]

<400> 842
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 843
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Ala或Val

<220>
<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Lys

<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Gly或Glu

<220>
<221> 变体
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Asp或Gly

<220>
<221> 变体
<222> (5)...(5)
<223> Xaa - Phe或Asp

<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Trp或Ser

<220>
<221> 变体
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Ser或Gly

<220>
<221> 变体
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Gly或Tyr

<220>
<221> 变体
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = Tyr或Asp

<220>
<221> 变体
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = Phe或Leu

<220>
<221> 变体
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = Asp或Ala

[0186] <220>
<221> 变体
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = Tyr

<400> 843
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 844
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gln

<220>
<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ser或Gly

<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Leu或Ile

<220>
<221> 变体
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Val或Ser

<220>
<221> 变体
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = His, Asn, 或Thr

<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Ser, Asn, 或Tyr

<220>
<221> 变体
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Asp或缺失

<220>
<221> 变体
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Gly或缺失

<220>
<221> 变体
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = Asn或缺失

<220>
<221> 变体
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = Thr或缺失

[0187]

<220>
<221> 变体
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = Tyr或缺失

<400> 844
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 845
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Lys或Ala

<220>
<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ile, Ala, 或Thr

<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ser

<400> 845
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 846

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Met或Gln

<220>
<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Gln

<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ala或Tyr

<220>
<221> 变体
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Thr或Lys

<220>
<221> 变体
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Gln, Ser,或Ile

<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Phe或Ser

[0188]

<220>
<221> 变体
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Pro

<220>
<221> 变体
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Thr或Leu

<220>
<221> 变体
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = Thr或缺失

<400> 846
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 847
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 847
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

```
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

[0189]

<210> 848
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 848

```
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> 849
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 849
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
[0190] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 850
<211> 1194
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 850
atgcggagcc ccagcgcggc gtggctgctg ggggccgcca tcctgctagc agcctctctc 60
tcctgcagtg gcaccatcca aggaaccaat agatcctcta aaggaagaag ccttattggt 120
aaggttgatg gcacatccca cgtcactgga aaaggagtta cagttgaaac agtcttttct 180
gtggatgagt tttctgcatc tgtcctcact ggaaaactga ccacggtctt ccttccaatt 240
gtctacacaa ttgtgtttgt ggtgggtttg ccaagtaacg gcatggccct gtgggtcttt 300
cttttccgaa ctaagaagaa gcaccctgct gtgatttaca tggccaatct ggccttggct 360
gacctcctct ctgtcatctg gttccccttg aagattgcct atcacataca tgccaacaac 420
tggatttatg gggaagctct ttgtaatgtg cttattggct ttttctatgg caacatgtac 480
tgttccattc tcttcatgac ctgcctcagt gtgcagaggt attgggtcat cgtgaacccc 540
atggggcact ccaggaagaa ggcaaacatt gccattggca tctccctggc aatatggctg 600
ctgattctgc tggtcaccat ccctttgtat gtcgtgaagc agaccatctt cattcctgcc 660
ctgaacatca cgacctgtca tgatgttttg cctgagcagc tcttggtggg agacatgttc 720
aattacttcc tctctctggc cattggggtc tttctgttcc cagccttcct cacagcctct 780
gcctatgtgc tgatgatcag aatgctgcga tcttctgcca tggatgaaaa ctcagagaag 840
aaaaggaaga gggccatcaa actcattgtc actgtcctgg ccatgtacct gatctgcttc 900
actcctagta accttctgct tgtggtgcat tattttctga ttaagagcca gggccagagc 960
catgtctatg ccctgtacat tgtagccctc tgcctctcta cccttaacag ctgcatcgac 1020
ccctttgtct attactttgt ttcacatgat ttcagggatc atgcaaagaa cgctctcctt 1080
tgccgaagtg tccgcactgt aaagcagatg caagtatccc tcacctcaaa gaaacactcc 1140
aggaaatcca gctcttactc ttcaagttca accactgtta agacctccta ttga 1194

<210> 851
<211> 397
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 851
Met Arg Ser Pro Ser Ala Ala Trp Leu Leu Gly Ala Ala Ile Leu Leu
 1   5   10   15
Ala Ala Ser Leu Ser Cys Ser Gly Thr Ile Gln Gly Thr Asn Arg Ser
            20   25   30
Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp Gly Thr Ser His Val
        35   40   45
[0191] Thr Gly Lys Gly Val Thr Val Glu Thr Val Phe Ser Val Asp Glu Phe
    50   55   60
Ser Ala Ser Val Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr Val Phe Leu Pro Ile
65   70   75   80
Val Tyr Thr Ile Val Phe Val Val Gly Leu Pro Ser Asn Gly Met Ala
                85   90   95
Leu Trp Val Phe Leu Phe Arg Thr Lys Lys Lys His Pro Ala Val Ile
            100   105   110
Tyr Met Ala Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Ser Val Ile Trp Phe
        115   120   125
Pro Leu Lys Ile Ala Tyr His Ile His Ala Asn Asn Trp Ile Tyr Gly
    130   135   140
Glu Ala Leu Cys Asn Val Leu Ile Gly Phe Phe Tyr Gly Asn Met Tyr
145   150   155   160
Cys Ser Ile Leu Phe Met Thr Cys Leu Ser Val Gln Arg Tyr Trp Val
                165   170   175
Ile Val Asn Pro Met Gly His Ser Arg Lys Lys Ala Asn Ile Ala Ile
            180   185   190
Gly Ile Ser Leu Ala Ile Trp Leu Leu Ile Leu Leu Val Thr Ile Pro
        195   200   205
Leu Tyr Val Val Lys Gln Thr Ile Phe Ile Pro Ala Leu Asn Ile Thr
    210   215   220
Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Gln Leu Leu Val Gly Asp Met Phe
225   230   235   240
Asn Tyr Phe Leu Ser Leu Ala Ile Gly Val Phe Leu Phe Pro Ala Phe
                245   250   255
Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met Ile Arg Met Leu Arg Ser Ser
            260   265   270
Ala Met Asp Glu Asn Ser Glu Lys Lys Arg Lys Arg Ala Ile Lys Leu
        275   280   285
Ile Val Thr Val Leu Ala Met Tyr Leu Ile Cys Phe Thr Pro Ser Asn
    290   295   300
Leu Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu Ile Lys Ser Gln Gly Gln Ser
305   310   315   320
His Val Tyr Ala Leu Tyr Ile Val Ala Leu Cys Leu Ser Thr Leu Asn
                325   330   335
Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Val Ser His Asp Phe Arg
            340   345   350

```
Asp His Ala Lys Asn Ala Leu Leu Cys Arg Ser Val Arg Thr Val Lys
        355                 360                 365
Gln Met Gln Val Ser Leu Thr Ser Lys Lys His Ser Arg Lys Ser Ser
    370                 375                 380
Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Thr Val Lys Thr Ser Tyr
385                 390                 395


<210> 852
<211> 18
<212> PRT
<213> 人

<400> 852
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
 1               5                  10                  15
Gly Thr



<210> 853
<211> 14
<212> PRT
<213> 人

<400> 853
Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly
 1               5                  10

<210> 854
<211> 6
<212> PRT
<213> 人

<400> 854
Ser Leu Ile Gly Lys Val
 1               5
```

[0192]

```
<210> 855
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 855
Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly Lys Gly
 1               5                  10                  15
Val Thr Val Glu Thr Val Phe Ser Val Asp Glu Phe Ser Ala Ser Val
            20                  25                  30
Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr Val Phe Leu Pro Glu Pro Arg Gly Pro
        35                  40                  45
Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
            100                 105                 110
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro
145                 150                 155                 160
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
            180                 185                 190
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
        195                 200                 205
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
```

210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
225 230 235 240
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
245 250 255
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
260 265 270
Thr Pro Gly Lys
275

<210> 856
<211> 20
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 856
Leu Ala Pro Gly Arg Asn Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg
1 5 10 15
Leu Glu Thr Gln
20

<210> 857
<211> 18
<212> PRT
<213> 猴

<400> 857
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr

<210> 858
<211> 16
<212> PRT
[0193] <213> 大鼠

<400> 858
Gly Pro Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Asp Thr Pro
1 5 10 15

<210> 859
<211> 18
<212> PRT
<213> 兔

<400> 859
Gly Thr Asn Lys Thr Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Asn Thr
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 860
<211> 18
<212> PRT
<213> 狗

<400> 860
Gly Thr Asn Arg Thr Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Thr Asp
1 5 10 15
Ser Ser

<210> 861
<211> 18
<212> PRT
<213> 猪

<400> 861
Gly Thr Ser Arg Pro Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Ala Asp

1 5 10 15
Asn Thr

<210> 862
<211> 18
<212> PRT
<213> 人

<400> 862
Ala Thr Asn Ala Thr Leu Asp Pro Arg Ser Phe Leu Leu Arg Asn Pro
1 5 10 15
Asn Asp

<210> 863
<211> 18
<212> PRT
<213> 人

<400> 863
Asp Thr Asn Asn Leu Ala Lys Pro Thr Leu Pro Ile Lys Thr Phe Arg
1 5 10 15
Gly Ala

<210> 864
<211> 19
<212> PRT
<213> 人

<400> 864
Glu Ser Gly Ser Thr Gly Gly Gly Asp Asp Ser Thr Pro Ser Ile Leu
1 5 10 15
Pro Ala Pro

[0194]

<210> 865
<211> 2772
<212> DNA
<213> 小鼠

<400> 865
gtccgcccac gcgtccgggg aagggaccct gtgctcagag tagggctccg agtttcgaac 60
cactggtggc ggattgcccg cccgccccac gtccggggat gcgaagtctc agcctggcgt 120
ggctgctggg aggtatcacc cttctggcgg cctcggtctc ctgcagccgg accgagaacc 180
ttgcaccggg acgcaacaac agtaaaggaa gaagtcttat tggcagattg gaaacccagc 240
ctccaatcac tgggaaaggg gttccggtag aaccaggctt ttccatcgat gagttctctg 300
cgtccatcct caccgggaag ctgaccactg tctttcttcc ggtcgtctac attattgtgt 360
ttgtgattgg tttgcccagt aatggcatgg ccctctggat cttcctttc cgaacgaaga 420
agaaacaccc cgccgtgatt tacatggcca acctggcctt ggctgacctc ctctctgtca 480
tctggttccc cctggccatt gcctaccacc tacatggcaa caactgggtc tatggggagg 540
ccctgtgcaa ggtgctcatt ggctttttct atggcaacat gtattgctcc atcctcttca 600
tgacctgcct cagcgtgcag aggtactggg tgatcgtgaa ccccatgggg caccccagga 660
agaaggcaaa catcgccgtt ggcgtctcct tggcaatctg gctcctgatt tttctggtca 720
ccatcccttt gtatgtcatg aagcagacca tctacattcc agccttgaac atcaccacct 780
gccacgatgt gctgcctgag gaggtattgg tggggacat gttcaattac ttcctctcac 840
tggccattgg agtcttcctg ttcccggcca tccttactgc atctgcctac gtgctcatga 900
tcaagacgct ccgctcttct gctatggatg aacactcaga gaagaaaagg cagagggcta 960
tccgactcat catcaccgtg ctggccatgt acttcatctg ctttgctcct agcaaccttc 1020
tgctcgtagt gcattatttc ctaatcaaaa cccagaggca gagccacgtc tacgccctct 1080
acctcgtcgc cctctgcctg tcgactctca acagctgcat agaccccttt gtctattact 1140
ttgtctcaaa agatttcagg gatcacgcca ggaacgcgct cctctgccga agtgtccgca 1200
ctgtgaatcg catgcaaatc tccctcagct ccaacaagtt ctccaggaag tccggctcct 1260
actcttcaag ctcaaccagt gttaaaacct cctactgagc tgtacctgag gatgtcaagc 1320
ctgcttgatg atgatgatga tgatgatgat gatgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 1380
tgtgcacccg tgtgtgagag cgtagtagga atgcaccaac atgcatgagg ctgtcatttc 1440
ctatccaagc tgctggtctc tgcaccaatc acaagcatgc agctctcccc aagatcgcca 1500
gaagcctcct cctttgcatg agaacagtct tccactctga tgaaaagcat cagtatcaga 1560
aactgaaaca aactgagagg agcatgtttt gtggaagtga agagaggatg gagggtcagt 1620
gacttgcaaa aaaaacccaa ccaaacaaaa acgacacctg gcaagaaggc taagactctc 1680
tgaaatgctt ccttttccat ctggagttcg tcacggcttt gttcaggacc tgaggccctg 1740

gtagagcttc agtccagttg attgacttta cagacttgag agaggaatga atgaggagtg 1800
aatgcggctc ctggcggcat cctaaccggc taacagtggc cttgctggac aataggattc 1860
agatggctgg agttacattc tcacaccatt tcatcagaac tattggggat cttgatcaat 1920
gtgcaggtcc cttagcgtca gtaaccctgg gagctcagac acgatggggg tgagggtggg 1980
ggtgggggtg ggggtgaggc tctacaaacc ttagtgatga ctgcagacac agaaccatgg 2040
agctgagcct gcttctgctt gccagggcac cactgtaatg ttggcaaaga aaaaccaaca 2100
gcagtgtttt gagcctcttt ttttggtcag tttatgatga atttgcctat tggtttattg 2160
ggattttcag ttcctttatt actttgttgt aattttgtgt gtttattagt caagaaaaag 2220
aagatgaggc tcttaaaaat gtaaataaaa tttttggttt tttggttttt taacttgggc 2280
caactacaaa tactgcttag gttttttttct aacttaattt ttaactacat catgtgaact 2340
taagacattt tcatgataaa gcattactgt agtgtcagtt ttccctcatc ctcgatcata 2400
gtccttccca tgaagcaggg cccttcccct ccccccccct tgccgtttcc ctccccacca 2460
gatagtcccc tgtctgcttt aacctaccag ttagtatttt ataaaaactg atcattggaa 2520
tatttattat cagttttgtt cactgttatc agttttgttc actaatttgt ccaataatgg 2580
aattaacgtc ttctcatctg tttgagaaag atctgaaaca aggggccatt gcaggagtac 2640
atggctccag gcttacttta tatactgcct gtatttgtgg ctttaaaaaa atgacctttg 2700
ttatatgaat gctttataaa taaataatgc atgaactttt ttaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760
aaaaaaaaaa aa 2772

<210> 866
<211> 399
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 866
Met Arg Ser Leu Ser Leu Ala Trp Leu Leu Gly Gly Ile Thr Leu Leu
1 5 10 15
Ala Ala Ser Val Ser Cys Ser Arg Thr Glu Asn Leu Ala Pro Gly Arg
20 25 30
Asn Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Glu Thr Gln Pro
35 40 45
Pro Ile Thr Gly Lys Gly Val Pro Val Glu Pro Gly Phe Ser Ile Asp
50 55 60
Glu Phe Ser Ala Ser Ile Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr Val Phe Leu
65 70 75 80
Pro Val Val Tyr Ile Ile Val Phe Val Ile Gly Leu Pro Ser Asn Gly
85 90 95
[0195] Met Ala Leu Trp Ile Phe Leu Phe Arg Thr Lys Lys Lys His Pro Ala
100 105 110
Val Ile Tyr Met Ala Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Ser Val Ile
115 120 125
Trp Phe Pro Leu Ala Ile Ala Tyr His Leu His Gly Asn Asn Trp Val
130 135 140
Tyr Gly Glu Ala Leu Cys Lys Val Leu Ile Gly Phe Phe Tyr Gly Asn
145 150 155 160
Met Tyr Cys Ser Ile Leu Phe Met Thr Cys Leu Ser Val Gln Arg Tyr
165 170 175
Trp Val Ile Val Asn Pro Met Gly His Pro Arg Lys Lys Ala Asn Ile
180 185 190
Ala Val Gly Val Ser Leu Ala Ile Trp Leu Leu Ile Phe Leu Val Thr
195 200 205
Ile Pro Leu Tyr Val Met Lys Gln Thr Ile Tyr Ile Pro Ala Leu Asn
210 215 220
Ile Thr Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Glu Val Leu Val Gly Asp
225 230 235 240
Met Phe Asn Tyr Phe Leu Ser Leu Ala Ile Gly Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255
Ala Ile Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met Ile Lys Thr Leu Arg
260 265 270
Ser Ser Ala Met Asp Glu His Ser Glu Lys Lys Arg Gln Arg Ala Ile
275 280 285
Arg Leu Ile Ile Thr Val Leu Ala Met Tyr Phe Ile Cys Phe Ala Pro
290 295 300
Ser Asn Leu Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu Ile Lys Thr Gln Arg
305 310 315 320
Gln Ser His Val Tyr Ala Leu Tyr Leu Val Ala Leu Cys Leu Ser Thr
325 330 335
Leu Asn Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Val Ser Lys Asp
340 345 350
Phe Arg Asp His Ala Arg Asn Ala Leu Leu Cys Arg Ser Val Arg Thr
355 360 365
Val Asn Arg Met Gln Ile Ser Leu Ser Ser Asn Lys Phe Ser Arg Lys
370 375 380
Ser Gly Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Ser Val Lys Thr Ser Tyr
385 390 395

<210> 867
<211> 3011
<212> DNA
<213> 大鼠

<400> 867
gttaaaggaa ggggacccgg tactccgagt ggggctcgga gtttcgaacc actggtggcg 60
gattgcccgc ccgtcccacg tccggggatg cgaagtctca gcctggcgtg gctgctggga 120
ggtatcaccc ttctggcggc ctcggcctcc tgcaaccgga ccgtgaatgc accgggaccc 180
aacagtaaag ggagaagtct gattggcaga ttggacacgc cgcctcccat cactgggaaa 240
ggggctccag ttgaaccagg cttttccgtt gatgaattct ctgcatccgt cctcaccggg 300
aagctgacca ccgtctttct cccggtcatc tacatcattg tctttgtaat tggtttgccc 360
agtaatggta tggccctctg ggtcttcttc ttccgaacga agaagaagca ccctgctgtg 420
atttacatgg ccaacctggc cttggcagac ctcctctctg tcatctggtt ccccctgaag 480
atctcctacc acctccatgg caacgactgg acctatgggg atgcgctctg caaggtgctc 540
attggctttt tctacggcaa tatgtactgc tccatccttt tcatgacctg cctcagcgtg 600
cagaggtact gggtgatcgt gaaccccatg ggacactcca ggaagagggc caacatcgct 660
gttggcgtct ccctggccat ctggctcctg atttttctgg tcaccatccc tctgtacgtc 720
atgaggcaga ccatctacat tccagccttg aacatcacca cctgtcacga cgtgctgccc 780
gaggaggtcc tggtggggga catgttcagt tacttcctct ccctggccat tggagtcttt 840
ctgttcccag ccctccttac tgcgtctgcc tacgtgctca tgatcaaaac gctccgttcc 900
tccgccatgg acgagcactc ggagaagaaa aggcggaggg ctatccgcct catcatcacg 960
gtgctgtcca tgtacttcat ctgcttcgct cccagcaacg tgctgctcgt cgtgcattat 1020
ttcctcatca aaagccagag gcagagccac gtctacgccc tctacctcgt cgccctctgc 1080
ctgtccaccc tcaacagctg catagacccc tttgtctact actttgtttc gaaagatttc 1140
agggaccagg ccagaaacgc gctcctctgc cgaagcgtcc gcaccgtgaa acgcatgcag 1200
atatcgctca cctccaacaa gttctccagg aaatccagct cttactcctc cagctcaacc 1260
agtgttaaaa cctcctactg agctgggtct gaggatatgg agccagcttg atgatgatgc 1320
tggtgatgat gatgatgatg atgatggtga tgatgctgat gatgctgatg atgctgatga 1380
tgctgatgat gatgatgtat gtgtgtgcat atgtgcgtgc atgcgtgtgt gtgtgtgtgt 1440
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt tagggatgca ccacaacgca cggggctgtc atttcctatc 1500
caagttgcta gtctctgtac cagtcacaag aatgatggac gtcagcgtcc gaaactgaag 1560
gaaccgagag gaacatgctt tgcagaagtg aggaaggaaa ttcgttgacc tgcagagaac 1620
tacacctggc aagaaagtta agacccccca gaaatgcttt cttgttcatc tggagtccgt 1680
catggctttg tcaggatctg agatccttgt agagcttcag tccagctgat aatgactcta 1740
tagacttgga agatgtgtct gcgaatgagg ctcctggccg gcattccaac tggttaacac 1800
tgagcttgct ggacgacagg attcaaatgg ccacagtggt tccgttctcg catggtttca 1860
[0196] tcagaactac tggggatctt gttcaatgtg caggtccctc agcctcagtg cccagggagc 1920
tcggatacga gggggccgct ctacaaactt cagtgatgtc tgcatacaca gaaccgcaga 1980
ggcgagcccc gttccgcttg ccagggcacc gtagtgacgt tggcaaagaa aaaccaacag 2040
cagtgtttga gcctcctttt ggtcaattta tgatgaattt ccctatgggt taactgggat 2100
ttctggttcc tttattaccc ctttgtagtt ttatatgtct gtaagtcaac aaaatgaggc 2160
tcctaaacat gtaaataaaa attttgttta ttttttttaa ttttacataa gtcagtgtgg 2220
gtaatagagt attaggccga ctgcaaatac tgcttagttt ttttctaagt taatttttaa 2280
atacatcatg caaacttaag acattttcat gataaagcac tattacagtg tcagttccct 2340
tctccctcag tcatatgcct tcccgggatg ctggcccttc ccctcctctc cttccccccc 2400
tgccttcccc ctccccccag atagccagtg tgccttcatg taccatttag tattttataa 2460
aaaccgtcgt tgaaatattt attatcagtt ttgttcacct tttaccgtcc attgaatgaa 2520
cgtcttctcg tctgtttggg caagagcagg aacaagaggc tacggccatt gcaggggtac 2580
gtggttccag acttacttta tataccgcct ggatctgcgg cttgagaaat taccttgtac 2640
gaaggctttc taaataatgt ataacccttg accttttttt ttttaaacaa cttctttcca 2700
gctgtgtgtt cttttgtaga aggaggagga gaagggaatc cccctgttgt agatacagtg 2760
atctgatcac cctatcctgt tctgttcttt cttcctttct tctttaacac agtgcgatgc 2820
ccaccccacc actttccagt ccttccttct tccttctttc cttcctttct tctctttcca 2880
caacactagg gatctaaacc tagccttgtg aatttacact ttttccccca cactagtttt 2940
tctaataaac aaaatgtagt tcacgttgct ccacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000
aaaaaaaaaa a 3011

<210> 868
<211> 397
<212> PRT
<213> 大鼠

<400> 868
Met Arg Ser Leu Ser Leu Ala Trp Leu Leu Gly Gly Ile Thr Leu Leu
 1   5   10   15
Ala Ala Ser Ala Ser Cys Asn Arg Thr Val Asn Ala Pro Gly Pro Asn
            20   25   30
Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Asp Thr Pro Pro Pro Ile
        35   40   45
Thr Gly Lys Gly Ala Pro Val Glu Pro Gly Phe Ser Val Asp Glu Phe
    50   55   60
Ser Ala Ser Val Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr Val Phe Leu Pro Val
65   70   75   80
Ile Tyr Ile Ile Val Phe Val Ile Gly Leu Pro Ser Asn Gly Met Ala

85 90 95
Leu Trp Val Phe Phe Phe Arg Thr Lys Lys Lys His Pro Ala Val Ile
100 105 110
Tyr Met Ala Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Ser Val Ile Trp Phe
115 120 125
Pro Leu Lys Ile Ser Tyr His Leu His Gly Asn Asp Trp Thr Tyr Gly
130 135 140
Asp Ala Leu Cys Lys Val Leu Ile Gly Phe Phe Tyr Gly Asn Met Tyr
145 150 155 160
Cys Ser Ile Leu Phe Met Thr Cys Leu Ser Val Gln Arg Tyr Trp Val
165 170 175
Ile Val Asn Pro Met Gly His Ser Arg Lys Arg Ala Asn Ile Ala Val
180 185 190
Gly Val Ser Leu Ala Ile Trp Leu Leu Ile Phe Leu Val Thr Ile Pro
195 200 205
Leu Tyr Val Met Arg Gln Thr Ile Tyr Ile Pro Ala Leu Asn Ile Thr
210 215 220
Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Glu Val Leu Val Gly Asp Met Phe
225 230 235 240
Ser Tyr Phe Leu Ser Leu Ala Ile Gly Val Phe Leu Phe Pro Ala Leu
245 250 255
Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met Ile Lys Thr Leu Arg Ser Ser
260 265 270
Ala Met Asp Glu His Ser Glu Lys Lys Arg Arg Arg Ala Ile Arg Leu
275 280 285
Ile Ile Thr Val Leu Ser Met Tyr Phe Ile Cys Phe Ala Pro Ser Asn
290 295 300
Val Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu Ile Lys Ser Gln Arg Gln Ser
305 310 315 320
His Val Tyr Ala Leu Tyr Leu Val Ala Leu Cys Leu Ser Thr Leu Asn
325 330 335
Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Val Ser Lys Asp Phe Arg
340 345 350
Asp Gln Ala Arg Asn Ala Leu Leu Cys Arg Ser Val Arg Thr Val Lys
355 360 365
Arg Met Gln Ile Ser Leu Thr Ser Asn Lys Phe Ser Arg Lys Ser Ser
370 375 380
[0197] Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Ser Val Lys Thr Ser Tyr
385 390 395

<210> 869
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 869
Gly Pro Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Asp Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 870
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 870
Gly Arg Asn Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Glu Thr
1 5 10 15
Gln Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 871
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 871
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 872
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 872
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Ala Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 873
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 873
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Ala Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

[0198]

<210> 874
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 874
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ala Leu Ile Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 875
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 875
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Ala Ile Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 876
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 876
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ala Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 877
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 877
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Ala Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 878
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 878
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Ala Val Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

[0199]

<210> 879
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 879
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Ala Asp
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 880
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 880
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Ala
1 5 10 15
Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 881
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 881
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 882
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 882
Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
1 5 10 15
Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Lys
20

<210> 883
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 883
Gly Arg Asn Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Glu Thr
1 5 10 15
Gln Pro Pro Ile
20

[0200]

<210> 884
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 884
Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Lys
20

<210> 885
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 885
Ser Leu Ile Gly Lys Ala Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Lys
20

<210> 886
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 886
Ser Leu Ile Gly Lys Val Ala Gly Thr Ser His Val Thr Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Lys
20

[0201]

<210> 887
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 887
Ser Leu Ile Gly Lys Ala Ala Gly Thr Ser His Val Thr Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Lys
20

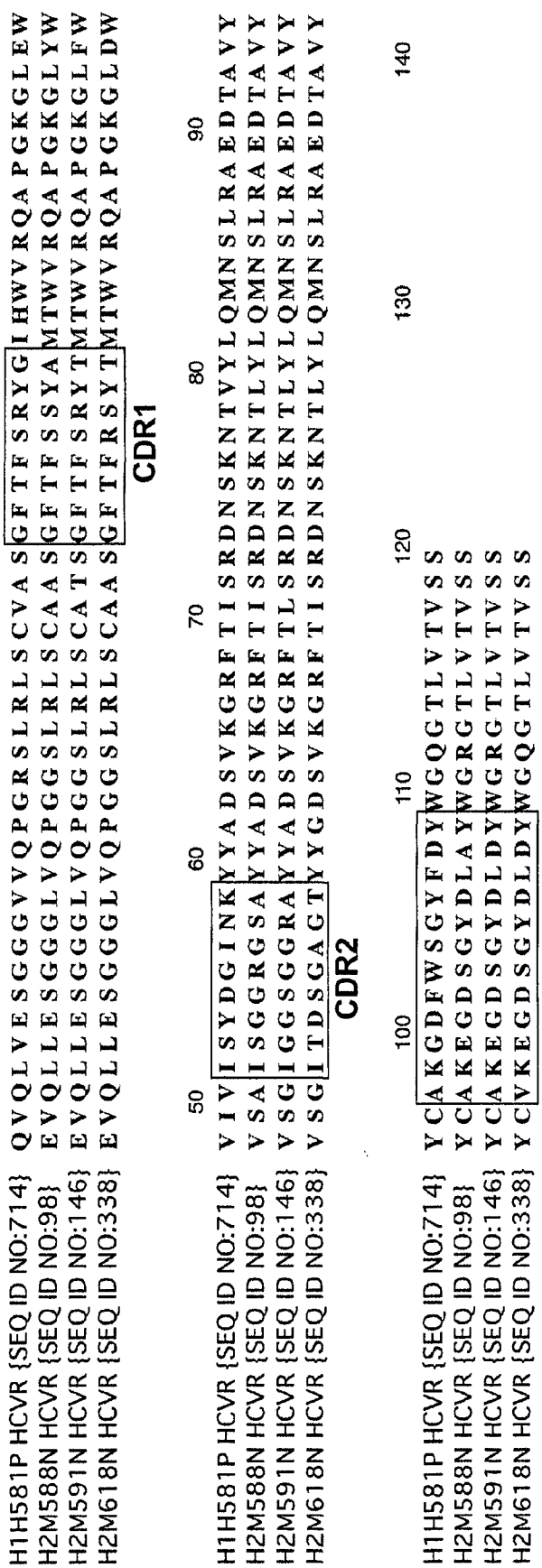

10
20
30
40
H1H581P HCVR {SEQ ID NO:714} Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C V A S G F T F S R Y G I H W V R Q A P G K G L E W
H2M588N HCVR {SEQ ID NO:98} E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M T W V R Q A P G K G L Y W
H2M591N HCVR {SEQ ID NO:146} E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A T S G F T F S R Y T M T W V R Q A P G K G L F W
H2M618N HCVR {SEQ ID NO:338} E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F R S Y T M T W V R Q A P G K G L D W
CDR1
50
60
70
80
90
H1H581P HCVR {SEQ ID NO:714} V I V I S Y D G I N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y
H2M588N HCVR {SEQ ID NO:98} V S A I S G G R G S A Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y
H2M591N HCVR {SEQ ID NO:146} V S G I G G S G G R A Y Y A D S V K G R F T L S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y
H2M618N HCVR {SEQ ID NO:338} V S G I T D S G A G T Y Y G D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y
CDR2
100
110
120
130
140
H1H581P HCVR {SEQ ID NO:714} Y C A K G D F W S G Y F D Y W G Q G T L V T V S S
H2M588N HCVR {SEQ ID NO:98} Y C A K E G D S G Y D L A Y W G R G T L V T V S S
H2M591N HCVR {SEQ ID NO:146} Y C A K E G D S G Y D L D Y W G R G T L V T V S S
H2M618N HCVR {SEQ ID NO:338} Y C V K E G D S G Y D L D Y W G Q G T L V T V S S
CDR3

图1

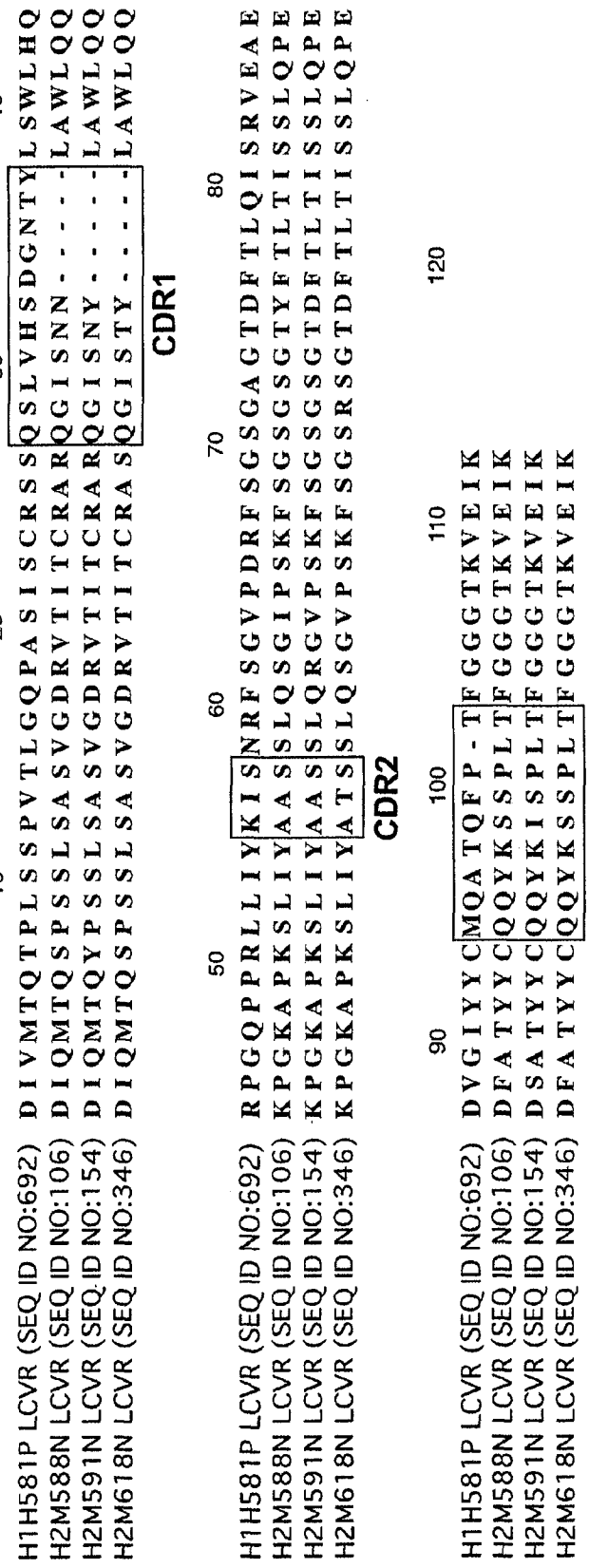
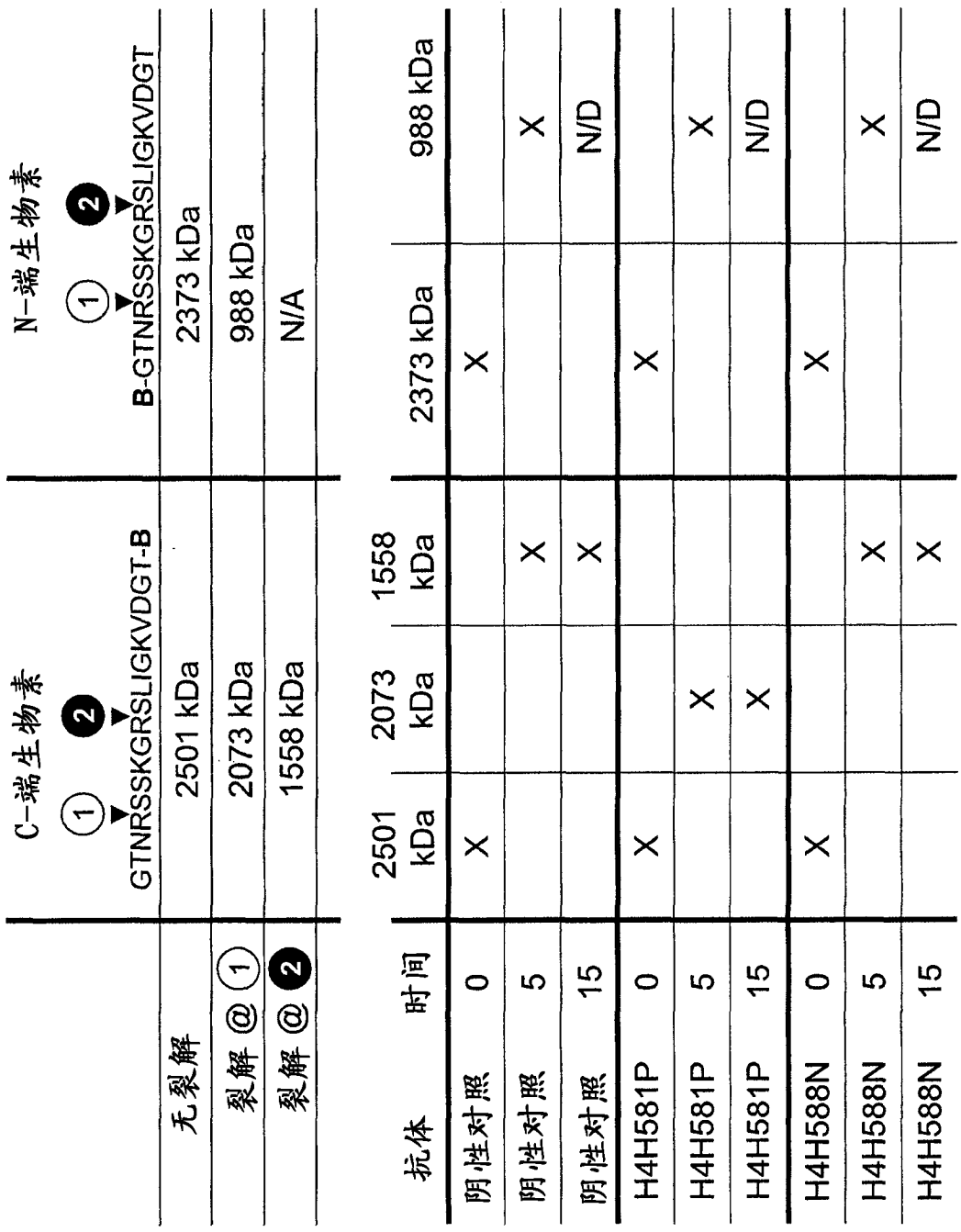

10
20
30
40
H1H581P LCVR (SEQ ID NO:692) D I V M T Q T P L S S P V T L G Q P A S I S C R S S Q S L V H S D G N T Y L S W L H Q
H2M588N LCVR (SEQ ID NO:106) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A R Q G I S N N - - - - - - L A W L Q Q
H2M591N LCVR (SEQ ID NO:154) D I Q M T Q Y P S S L S A S V G D R V T I T C R A R Q G I S N Y - - - - - - L A W L Q Q
H2M618N LCVR (SEQ ID NO:346) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S T Y - - - - - - L A W L Q Q
CDR1
50
60
70
80
H1H581P LCVR (SEQ ID NO:692) R P G Q P P R L L I Y K I S N R F S G V P D R F S G S G A G T D F T L Q I S R V E A E
H2M588N LCVR (SEQ ID NO:106) K P G K A P K S L I Y A A S S L Q S G I P S K F S G S G S G T Y F T L T I S S L Q P E
H2M591N LCVR (SEQ ID NO:154) K P G K A P K S L I Y A A S S L Q R G V P S K F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E
H2M618N LCVR (SEQ ID NO:346) K P G K A P K S L I Y A T S S L Q S G V P S K F S G S R S G T D F T L T I S S L Q P E
CDR2
90
100
110
120
H1H581P LCVR (SEQ ID NO:692) D V G I Y Y C M Q A T Q F P - T F G G G T K V E I K
H2M588N LCVR (SEQ ID NO:106) D F A T Y Y C Q Q Y K S S P L T F G G G T K V E I K
H2M591N LCVR (SEQ ID NO:154) D S A T Y Y C Q Q Y K I S P L T F G G G T K V E I K
H2M618N LCVR (SEQ ID NO:346) D F A T Y Y C Q Q Y K S S P L T F G G G T K V E I K
CDR3

图2



(A)

	C-端生物素 ① ▼GTNRSSKGRSLIGKVDGT-B ② ▼	N-端生物素 ① ▼B-GTNRSSKGRSLIGKVDGT ② ▼
无裂解	2501 kDa	2373 kDa
裂解 @ ①	2073 kDa	988 kDa
裂解 @ ②	1558 kDa	N/A

(B)

抗体	时间	2501 kDa	2073 kDa	1558 kDa	2373 kDa	988 kDa
阴性对照	0	X			X	
阴性对照	5			X		X
阴性对照	15			X		N/D
H4H581P	0	X			X	
H4H581P	5		X			X
H4H581P	15		X			N/D
H4H588N	0	X			X	
H4H588N	5			X		X
H4H588N	15			X		N/D

图3

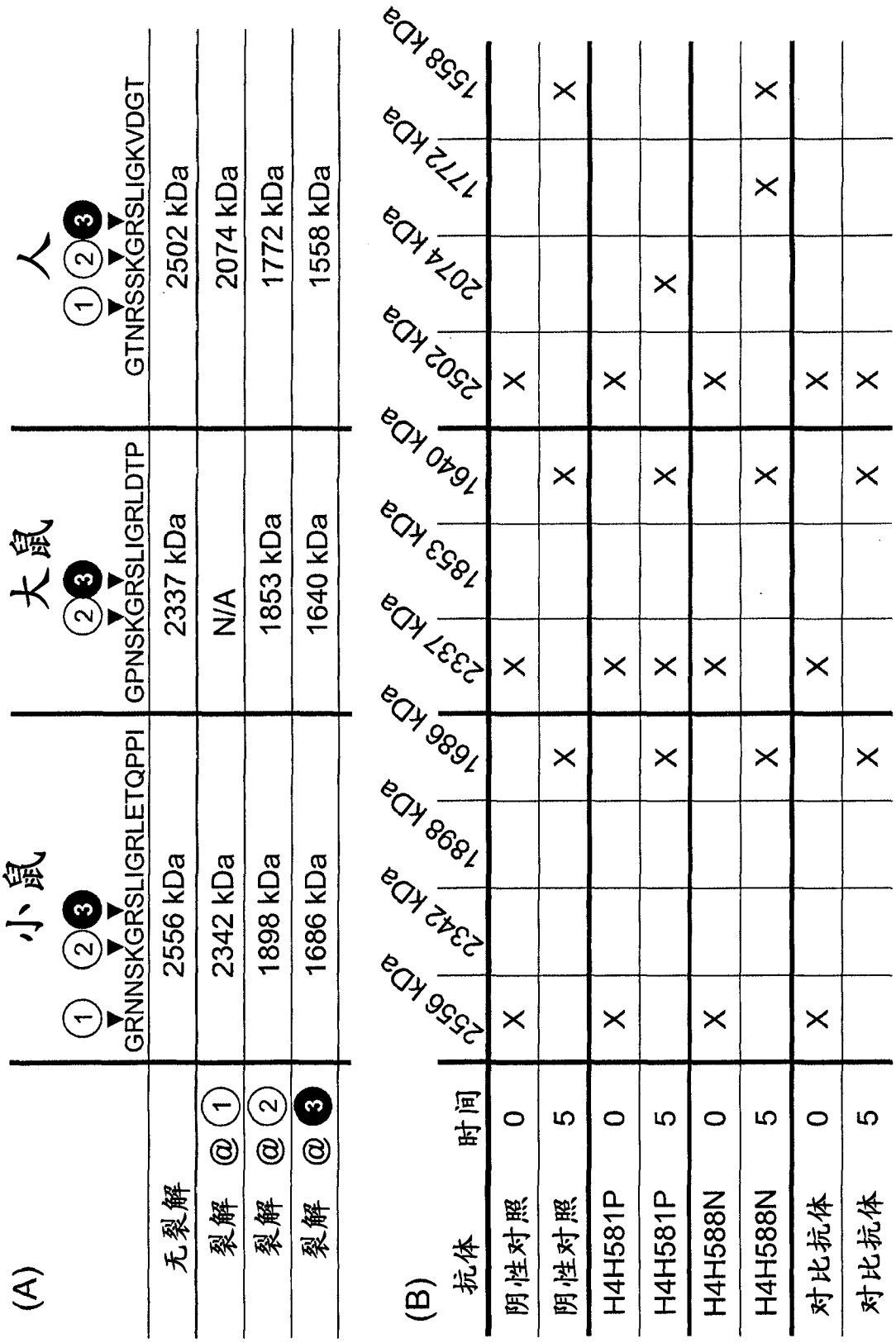

(A)
小鼠
大鼠
人
①②③
GRNNSKGRSLIGRLETQPPI
GPNSKGRSLIGRLDTP
GTNRSSKGRSLIGKVDGT
无裂解 2556 kDa 2337 kDa 2502 kDa
裂解 @① 2342 kDa N/A 2074 kDa
裂解 @② 1898 kDa 1853 kDa 1772 kDa
裂解 @③ 1686 kDa 1640 kDa 1558 kDa
(B)
抗体 时间
2556 kDa
2342 kDa
1898 kDa
1686 kDa
2337 kDa
1853 kDa
1640 kDa
2502 kDa
2074 kDa
1772 kDa
1558 kDa
阴性对照 0 X X X
阴性对照 5 X X X
H4H581P 0 X X X
H4H581P 5 X X X X
H4H588N 0 X X X X
H4H588N 5 X X X X X
对比抗体 0 X X X X
对比抗体 5 X X X X

图4

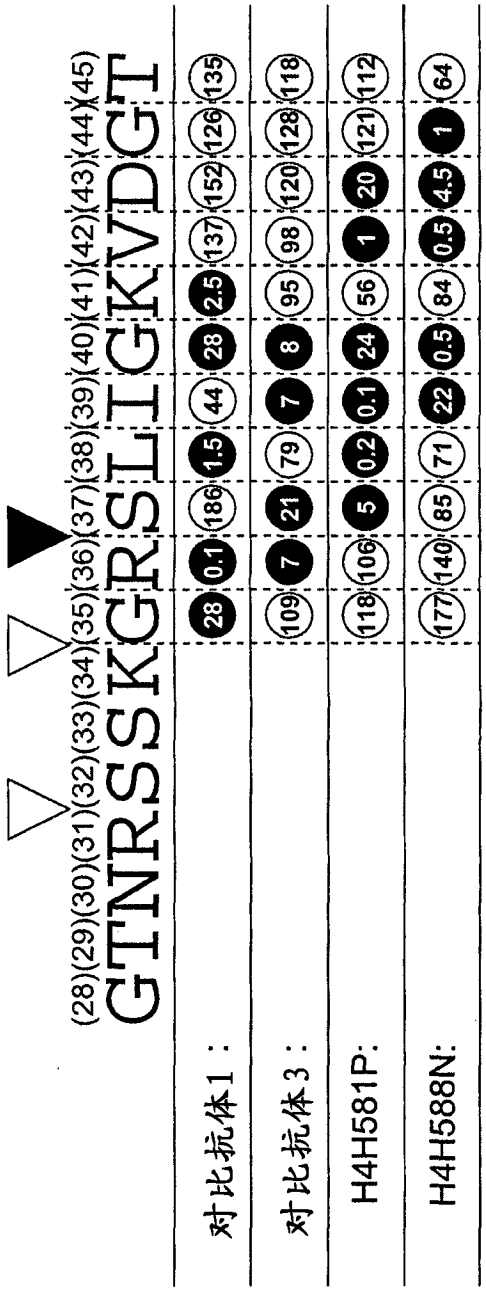

(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44)(45)
GTNRSSKGRSLIGKVDGT
对比抗体1：
28 0.1 186 1.5 44 28 2.5 137 152 126 135
对比抗体3：
109 7 21 79 7 8 95 98 120 128 118
H4H581P:
118 106 5 0.2 0.1 24 56 1 20 121 112
H4H588N:
177 140 85 71 22 0.5 84 0.5 4.5 1 64

图5