



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110711248 A

(43)申请公布日 2020.01.21

(21)申请号 201910870270.0

(22)申请日 2012.01.27

(30)优先权数据

11305088.4 2011.01.28 EP

11305089.2 2011.01.28 EP

11305513.1 2011.04.29 EP

11305514.9 2011.04.29 EP

11306039.6 2011.08.12 EP

11306040.4 2011.08.12 EP

11306201.2 2011.09.22 EP

11306202.0 2011.09.22 EP

11306449.7 2011.11.08 EP

11306450.5 2011.11.08 EP

(62)分案原申请数据

201280015571.1 2012.01.27

(71)申请人 赛诺菲生物技术公司

地址 法国巴黎

(72)发明人 C·哈诺廷 L·贝萨克

U·乔哈里

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 岑晓东

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书104页

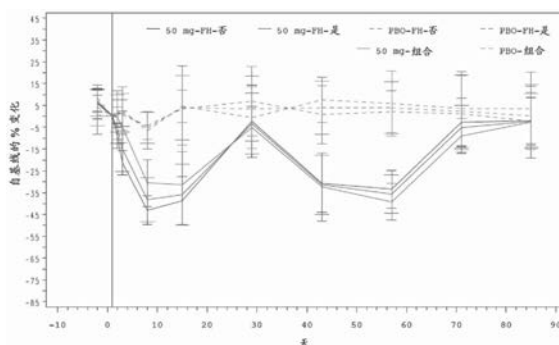
序列表267页 附图6页

(54)发明名称

包含针对PCSK9的人抗体的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及包含特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/KEXIN型9(PCSK9)的抗体的药物组合物,涉及用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,所述方法通过施用PCSK9特异性抗体或其抗原结合片段,且优选地通过额外施用3-羟基-3-甲基-戊二酰-CoA还原酶(HMG-CoA还原酶)抑制剂进行。



1. 药物组合物,其包含与药学可接受赋形剂或载体一起的每剂约40至约500mg的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/KEXIN型9)。

2. 依照权利要求1的药物组合物之一中包含的抗体或其抗原结合片段。

3. 单位剂量形式,其包含依照权利要求1的药物组合物或依照权利要求2的抗体。

4. 制品,其包含依照权利要求1的药物组合物、依照权利要求2的抗体或其抗原结合片段或一个或多个依照权利要求3的单位剂量形式,以及容器。

5. 用于制备依照权利要求1的药物组合物的方法,其包括将所述抗体或其抗原结合片段以及任选地所述HMG-CoA还原酶抑制剂与一种或多种药用赋形剂或载体混合。

6. 用于制备依照权利要求3的单位剂量形式的方法,其包括分配一定量的依照权利要求1的药物组合物、依照权利要求2的抗体,并将它们加工为适合作为人和/或动物受试者的单一剂量的物理离散单元。

7. 用于制备依照权利要求4的制品的方法,其包括在容器中包装依照权利要求1的药物组合物、依照权利要求2的抗体或一个或多个依照权利要求3的单位剂量形式。

包含针对PCSK9的人抗体的药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2012年1月27日、中国申请号为201280015571.1、发明名称为“包含针对PCSK9的人抗体的药物组合物”的发明申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及包含蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 特异性抗体或其抗原结合片段的药物组合物, 优选地, 其包含3-羟基-3-甲基-戊二酰-CoA还原酶 (HMG-CoA还原酶) 的抑制剂。本发明进一步涉及包含PCSK9特异性抗体或其抗原结合片段的注射溶液、干配制剂和单位剂量形式以及其用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的用途 (优选与HMG-CoA还原酶抑制剂组合)。

[0003] 本发明还涉及包含包装材料、PCSK9特异性抗体或其抗原结合片段、和标签或包装插页的制品, 所述标签或包装插页指示例如哪组患者可以用所述抗体或片段治疗, 哪组患者不得用所述抗体或片段治疗, 以及应使用哪种剂量方案。

[0004] 发明背景

[0005] 蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9 (PCSK9) 是一种属于分泌性枯草杆菌酶 (subtilase) 家族的蛋白酶K亚家族的蛋白质原转化酶。编码的蛋白质以可溶性酶原合成, 所述可溶性酶原在内质网中经历自身催化分子内加工。证据表明PCSK9通过促进LDL受体 (其介导肝中的LDL胞吞, 即LDL从循环中清除的主要路径) 的降解来增加血浆LDL胆固醇。PCSK9蛋白的结构显示, 它具有信号序列, 接着是前域 (prodomain)、含有保守的残基三联体 (D186、H226和S386) 的催化域和C端域。它以可溶性74kDa前体合成, 该前体在ER中经历自身催化切割, 产生14kDa的前域和60kDa的催化片段。已显示自身催化活性是分泌所需要的。在切割后, 该前域仍与催化域紧密联合。

[0006] 针对PCSK9的抗体记载于, 例如WO 2008/057457、WO 2008/057458、WO 2008/057459、WO 2008/063382、WO 2008/125623和US 2008/0008697。特别适用于实践本发明的抗PCSK9抗体披露于US 2010/0166768 A1中, 其内容通过提述完整据此并入。

[0007] 本发明的根本技术问题

[0008] 他汀类 (statins) 是世界上最广泛使用的药物之一。尽管他汀类一般展现出卓越的安全性概况, 但期望通过降低已经较低的不想要的副作用 (如肌病) 率来进一步优化安全性概况。

[0009] 尽管降脂剂如他汀类有普遍利用度, 但在1999和2006年间在美国治疗高胆固醇血症 (hypercholesterolemia) 的所有成人患者中的约30%未能实现其推荐的LDL-C目标。对此的原因包括对疗法的不良依从性、药物抗性/不耐受以及不利事件率和增加的剂量之间的正关系。此外, 由于最有效的降脂剂仅能将LDL-C水平降低多至55%, 在需要LDL-C实质性降低的患者, 如那些患有家族性高胆固醇血症的患者中的目标达成率 (target attainment rate) 经常显著低于可以预期的。因此, 需要更有效的降脂剂和治疗方案来改进这些患者中的目标达成率。

[0010] 相当令人惊讶地,本发明的发明人发现在以特定剂量方案施用和/或对特定患者组施用,抗PCSK9抗体或其片段的施用提高他汀类的LDL-胆固醇降低活性。

[0011] 如此,抗PCSK9抗体或其片段的共施用增强他汀疗法的功效并允许降低他汀类的剂量,由此减少不想要的副作用。

[0012] 此外,本发明的发明人发现抗PCSK9抗体和/或他汀类的特定剂量方案比其它方案更好地适用于降低LDL-胆固醇水平。发明人还发现一些患者亚组比其它亚组更加受益于用抗PCSK9抗体或其片段和/或他汀类治疗。发明人进一步发现用抗PCSK9抗体或其片段和/或他汀类治疗对一些患者亚组是禁忌的(contraindicated)。

[0013] 上文概述并不必然描述了本发明解决的所有问题。

[0014] 发明概述

[0015] 在第1方面,本发明针对包含与药学可接受赋形剂或载体一起的特异性结合蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9 (PCSK9) 的抗体或其抗原结合片段的药物组合物。

[0016] 在第2方面,本发明关注如本文中描述的注射溶液,其包含本发明的抗体或其抗原结合片段,并且优选每1ml体积包含约40mg至约200mg或约50至约200mg,例如约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的抗体或其抗原结合片段。

[0017] 在第3方面,本发明关注如本文中描述的干配制剂,其包含本发明的抗体或其抗原结合片段,并且优选每剂包含约40mg至约500mg、50至约500mg、约50至约400、约50至约300,例如约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg,并且更优选地约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg,且甚至更优选地约150mg、约200mg或约300mg的抗体或其抗原结合片段。

[0018] 在第4方面,本发明关注抗体或其抗原结合片段,如在依照第19方面的药物组合物之一中包含的。

[0019] 在第5方面,本发明针对包含本发明的抗体、其抗原结合片段或药物组合物的单位剂量形式。

[0020] 在第6方面,本发明关注包含本发明的药物组合物、本发明的液体配制剂或本发明的干配制剂、本发明的抗体或其抗原结合片段、或本发明的一种或多种单位剂量形式、以及容器或包装的制品。

[0021] 在第7方面,本发明关注本发明的药物组合物或抗体或其抗原结合片段,用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。如果在第七方面的以下实施方案中,例如提到“用于…的抗体”或“用于…的抗体或其抗原结合片段”(某种医学方案),那么该提述还适用于本发明的药物组合物的相应用途。

[0022] 在第8方面,本发明关注用于制备本发明(例如依照第19方面)的药物组合物的方法,包括将抗体或其抗原结合片段以及任选地HMG-CoA还原酶抑制剂与一种或多种药用赋形剂或载体混合。

[0023] 在第9方面,本发明关注用于制备本发明的单位剂量形式的方法,包括分配一定量的包含一剂或多剂抗体或其抗原片段以及任选地一剂或多剂HMG-CoA还原酶抑制剂的依照本发明的液体配制剂或干配制剂、药物组合物、抗体或其抗原结合片段,并将它们改编为适合作为用于人和/或动物施用的单一剂量的物理离散单元。

[0024] 在第10方面,本发明关注用于制备或装配本发明的制品的方法,包括在容器中包

装依照本发明的药物组合物、抗体、液体配制剂、干配制剂或一种或多种单位剂量形式,任选地以及下列一项或多项:标签、使用说明书、应用装置。

[0025] 在第11方面,本发明涉及用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0026] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段,并

[0027] 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂,其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0028] 在第12方面,本发明涉及测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症(hyperlipidemia)、血脂障碍(dyslipidemia)、动脉粥样硬化(atherosclerosis)和心血管疾病(cardiovascular disease),所述方法包括:

[0029] 用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定的患者群体,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇(LDL-C)水平;并

[0030] 测定所述抗体或其抗原结合片段的功效,其通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的。

[0031] 在第13方面,本发明涉及测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,所述方法包括:

[0032] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后患者群体中的LDL-C水平测定已经用于用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定患者群体的抗体或其抗原结合片段的功效,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇(LDL-C)水平,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的。

[0033] 在第14方面,本发明涉及包含特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段(见“用于实践本发明的优选抗体”部分)和标签的包装。

[0034] 在第15方面,本发明涉及调节血液中LDL水平的方法,包括:

[0035] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段,并

[0036] 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂,其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0037] 在第16方面,本发明涉及预防血液中(持久)升高的LDL水平的效应的方法,其包括:

[0038] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所

述抗体或其抗原结合片段,并

[0039] 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂,其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0040] 在第17方面,本发明涉及测定药用化合物是否可用于缓解、改善、抑制或预防PCSK9活性或表达具有影响的疾病或状况的方法,包括:(a)对受试者施用特异性结合PCSK9的化合物,优选为特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段,并(b)测定血液中多少分数的PCSK9附接于来自(a)的化合物。

[0041] 在第18方面,本发明涉及用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0042] 对此需要的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,

[0043] 其中所述有此需要的受试者落入下列一组或多组受试者中:(i)具有至少100mg/dL的血清LDL胆固醇(LDL-C)水平的受试者;(ii)具有低于40mg/dL的血清HDL-C水平的受试者;(iii)具有至少200mg/dL的血清胆固醇水平的受试者;(iv)具有至少150mg/dL的血清三酰甘油水平的受试者,其中在禁食至少8小时后测定所述三酰甘油水平;(v)至少35岁龄的受试者;(vi)比75岁年龄小的受试者;(vii)具有25或更大的BMI的受试者;(viii)男性受试者;(ix)女性受试者;(x)施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少30mg/dL的受试者;或(xi)施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少20%的受试者。

[0044] 在第19方面,本发明涉及用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0045] 对此需要的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,

[0046] 其中所述有此需要的受试者不落入下列一组或多组受试者中:(i)吸烟者;(ii)70岁龄以上的个体;(iii)患有高血压的个体;(iv)怀孕的女性;(v)试图怀孕的女性;(vi)哺乳的女性;(vii)患有或曾经患有影响肝的疾病的个体;(viii)在肝功能方面具有任何不明异常血液测试的个体;(ix)饮用过量酒精的个体;(x)具有肾问题的个体;(xi)患有甲状腺机能减退(hypothyroidism)的个体;(xii)患有肌病症的个体;(xiii)在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌肉问题的个体;(xiv)其呼吸有严重问题的个体;(xv)服用下列一种或多种药物的个体:改变免疫系统起作用方式的药物(例如环孢素(ciclosporin)或抗组胺剂(antihistamines))、抗生素或抗真菌药物(例如红霉素(erythromycin)、克拉霉素(clarithromycin)、酮康唑(ketoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、利福平(rifampicin)、夫西地酸(fusidic acid))、调节脂质水平的药物(例如吉非贝齐(gemfibrozil)、考来替泊(colestipol))、钙通道阻断剂(例如维拉帕米(verapamil)、地尔硫卓(diltiazem))、调节心律的药物(地高辛(digoxin)、胺碘酮(amiodarone))、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂(例如那非那韦(nelfinavir))、华法林(warfarin)、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草(St. John's wort);或(xvi)每日饮用超过0.1L葡萄柚汁的个体;(xvii)具有超过40的体重指数(BMI)的个体;(xviii)具有小于18的体重指数(BMI)的个体;(xix)患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;(xx)乙肝或丙肝呈阳性的个体;或(xxi)对单克隆抗体治

疗剂具有已知敏感性的个体。

[0047] 在第20方面,本发明涉及测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,所述方法包括:

[0048] 用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定的患者群体,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇 (LDL-C) 水平;并

[0049] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平测定所述抗体或其抗原结合片段的功效,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的;

[0050] 其中每位患者落入如第13方面所叙述的一组或多组受试者中。

[0051] 在第21方面,本发明涉及测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,所述方法包括:

[0052] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平测定在已经用于用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定患者群体的抗体或其抗原结合片段的功效,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇 (LDL-C) 水平,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的;

[0053] 其中每位患者落入如第13方面所叙述的一组或多组受试者中。

[0054] 在第22方面,本发明涉及用于测试化合物在降低受试者的胆固醇水平中的功效的方法,包括以下步骤:(a) 提供啮齿类动物;(b) 对啮齿类动物施用特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段;(c) 对所述啮齿类动物施用测试化合物;(d) 测定该测试化合物在啮齿类动物中的效应,其中与对照动物的胆固醇水平相比,在啮齿类动物中胆固醇水平的降低指示该测试化合物在降低受试者的胆固醇水平中是有效的,其中对照动物来自与所述啮齿类动物相同的物种,并且其中对照动物尚未用该测试化合物攻击。

[0055] 在第23方面,本发明关注增强经历他汀疗法的受试者中的LDL-C降低活性的方法,所述方法包括对受试者施用特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9 (hPCSK9) 的抗体或其抗原结合片段,其中以约5mg至约500mg范围内的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段,由此增强他汀疗法在受试者中的LDL-C降低活性。

[0056] 在第24方面,本发明关注用于处理受试者中升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的试剂盒,所述试剂盒包含 (a) 药学单位剂量形式,其包含特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;以及药学可接受载体,其中所述抗体或抗原结合片段以约5mg至约500mg范围内的剂量量存在;和 (b) 具有使用说明书的标签或包装插页。

[0057] 在第25方面,本发明关注治疗患有以升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平为特征的疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括:

[0058] (a) 选择具有大于100mg/dL的血液LDL-C水平的受试者;并

[0059] (b) 对所述受试者施用包含特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9 (hPCSK9) 的抗体或其抗原结合片段的组合物;由此降低有此需要的受试者中的胆固醇

水平。

[0060] 在第26方面,本发明关注降低有此需要的受试者中的胆固醇水平的方法,包括:

[0061] (a) 选择具有大于100mg/dL的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的受试者;并

[0062] (b) 对所述受试者施用包含特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 型9 (hPCSK9) 的抗体或其抗原结合片段的组合物;由此降低有此需要的受试者中的胆固醇水平。

[0063] 此发明概述并不必然描述本发明的所有特征。通过审阅随后的详细描述,其它实施方案将变得明显的。

[0064] 附图简述

[0065] 图1显示在用抗PCSK9抗体316P治疗后三组患者的LDL-胆固醇 (LDL-C) 水平相对于基线的百分比降低。这些患者组为:(1) 患有家族性高胆固醇血症 (HeFH) 的患者;(2) 按饮食且按稳定的阿托伐他汀 (atorvastatin) 疗法的患有其它形式的原发性高胆固醇血症 (非FH) 的患者;和(3) 仅按饮食的患有其它形式的原发性高胆固醇血症 (非FH) 的患者。在第1、29和43天皮下施用50mg剂量的抗PCSK9抗体。以实线显示来自接受抗体的患者组 (50-mg-FH-否;50-mg-FH-是;50-mg-组合) 的结果,而以虚线显示来自接受安慰剂的患者 (PBO-FH-否;PBO-FH-是;PBO-组合) 的结果。

[0066] 图2显示在用抗PCSK9抗体316P治疗后三组患者的LDL-胆固醇 (LDL-C) 水平相对于基线的百分比降低。这些患者组为:(1) 患有家族性高胆固醇血症 (HeFH) 的患者;(2) 按饮食且按稳定的阿托伐他汀疗法的患有其它形式的原发性高胆固醇血症 (非FH) 的患者;和(3) 仅按饮食的患有其它形式的原发性高胆固醇血症 (非FH) 的患者。在第1、29和43天皮下施用100mg剂量的抗PCSK9抗体。以实线显示来自接受抗体的患者组 (100-mg-FH-否;100-mg-FH-是;100-mg-组合) 的结果,而以虚线显示来自接受安慰剂的患者 (PBO-FH-否;PBO-FH-是;PBO-组合) 的结果。

[0067] 图3显示在用抗PCSK9抗体316P治疗后三组患者的LDL-胆固醇 (LDL-C) 水平相对于基线的百分比降低。这些患者组为:(1) 患有家族性高胆固醇血症 (HeFH) 的患者;(2) 按饮食且按稳定的阿托伐他汀疗法的患有其它形式的原发性高胆固醇血症 (非FH) 的患者;和(3) 仅按饮食的患有其它形式的原发性高胆固醇血症 (非FH) 的患者。在第1、29和43天皮下施用150mg剂量的抗PCSK9抗体。以实线显示来自接受抗体的患者组 (150-mg-FH-否;150-mg-FH-是;150-mg-组合) 的结果,而以虚线显示来自接受安慰剂的患者 (PBO-FH-否;PBO-FH-是;PBO-组合) 的结果。

[0068] 图4显示研究2的研究设计,用于在筛选前接受与阿托伐他汀不同或不为稳定剂量阿托伐他汀10mg的降脂治疗至少6周的患者组或未用药的患者。

[0069] 图5显示研究2的研究设计,用于在筛选前以稳定剂量接受阿托伐他汀10mg至少6周的患者组。

[0070] 图6显示在12周里稳定阿托伐他汀治疗和LOCF (末次观察结转) 时接受抗体316P的研究1患者的LDL-C均值数值分布。研究设计为评估抗体316P在用稳定剂量的阿托伐他汀 (10mg、20mg或40mg) 治疗的、具有升高的LDL-C (>100mg/dL或2.59mmol/L) 的高胆固醇血症患者中的功效和安全性。在导入期 (run-in period) 期间,如果患者未准备好,那么使其稳定于阿托伐他汀治疗 (10mg、20mg或40mg)。再一周后,经由IVRS/IWRS以1:1:1:1:1:1比率将

患者中心随机化为6个处理组(安慰剂、316P 50mg E2W、316P 100mg E2W、316P 150mg E2W、316P 200mg E4W、316P 300mg E4W)之一,并以双盲方式治疗约12周。根据随机化前接受的阿托伐他汀剂量将随机化分层。在双盲治疗期期间,患者每2周回到地点以接受研究处理(316P或安慰剂)。然后,双盲治疗期接着是8周随访期。如可从图6得到的,除接受安慰剂的患者组外的所有处理组在整个研究期里具有显著且持久的LDL-C水平降低。

[0071] 发明详述

[0072] 定义

[0073] 在下文详细描述本发明前,应理解本发明不限于本文中描述的特定方法学、方案和试剂,因为这些可以变化。还应理解本文中使用的术语仅为了描述具体实施方案,而并不意图限制本发明的范围,其仅会由所附权利要求书限制。除非另外定义,本文中使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域中普通技术人员通常的理解具有相同的含义。

[0074] 优选地,如“A multilingual glossary of biotechnological terms:(IUPAC Recommendations)”,Leuenberger,H.G.W,Nagel,B.和 K  l  bl,H.编(1995),Helvetica Chimica Acta,CH-4010 Basel,Switzerland)中描述的那样定义本文中使用的术语。

[0075] 贯穿本说明书和所附的权利要求书中,除非上下文另外需要,词语“包含/包括”应理解为暗指包括所述整数或步骤或整数或步骤组,但并不排除任何其它整数或步骤或整数或步骤组。

[0076] 贯穿本说明书的文本引用数个文件(例如:专利、专利申请、科学出版物、制造商说明书、使用说明书、GenBank登录号序列提交等)。本文中的内容无一解释为承认本发明没有资格凭借在先发明而早于此类公开内容。本文中引用的一些文件表征为“通过提述并入”。在这类并入的参考文献的定义或教导与本说明书中记载的定义或教导之间发生冲突的事件中,应以本说明书的文本优先。

[0077] 序列:本文中所提述的所有序列均在所附序列表中公开,序列表及其全部内容和公开为本说明书的一部分。

[0078] 术语“约”在与数字数值联合使用时意为涵盖具有比指定数字数值小5%的下限和比指定数字数值大5%的上限的范围内的数字数值。

[0079] 如本文中使用的,术语“人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9”或“hPCSK9”指具有SEQ ID NO:754中所示核酸序列和SEQ ID NO:755的氨基酸序列的hPCSK9或其生物学活性片段。

[0080] 术语“特异性结合”、“特异性的结合”等意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理学条件下相对稳定的复合物。可以通过至少约 1×10^{-6} M或更小的平衡解离常数(例如 K_D 越小指示结合越紧密)来表征特异性结合。用于确定两种分子是否特异性结合的方法是本领域中公知的,并且包括例如,平衡透析、表面等离子共振等。然而,特异性结合hPCSK9的分离的抗体可以展现出与其它抗原,如来自其它物种的PCSK9分子的交叉反应性。此外,如本文中使用的,结合hPCSK9和一种或多种其它抗原的多特异性抗体(例如双特异物)仍被视为“特异性结合”hPCSK9的抗体。

[0081] 如本文中使用的,术语“ K_D ”意图指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。通常以“mol/L”(缩写为“M”)测量平衡解离常数。

[0082] 术语“解离速率(slow off rate)”、“ $K_{解离}$ ”或“kd”意指如通过表面等离子共振例

如BIAcore™测定的,以 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 或更小,优选 $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 或更小的速率常数从hPCSK9解离的抗体。

[0083] 术语“高亲和力”抗体指如通过表面等离子共振例如BIAcore™或溶液亲和力ELISA测定的,对hPCSK9具有至少 10^{-10}M ;优选 10^{-11}M ;甚至更优选 10^{-12}M 的结合亲和力的那些单抗。

[0084] 如本文中使用的,术语“表面等离子共振”指允许例如使用BIAcore™系统(Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden and Piscataway,N.J.),通过检测生物传感器基质内蛋白质浓度的变化来分析实时生物特异性相互作用的光学现象。

[0085] “表位”,亦称为抗原决定簇,是受到免疫系统,特别地受到抗体、B细胞或T细胞识别的抗原区域。如本文中使用的,“表位”是能够结合如本文中描述的抗体或其抗原结合片段的抗原部分。在此上下文中,术语“结合”优选指“特异性结合”,如本文中定义的。表位通常由分子的化学活性表面聚集如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基组成,并且可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。构象和非构象性表位的区别之处可以在于,在存在变性溶剂的情况下失去对前者,而非后者的结合。

[0086] “互补位”是抗体中特异性结合表位的部分。

[0087] 如本文中使用的,术语“抗体”意图指由4条多肽链,即通过二硫键互连的两条重(H)链和两条轻(L)链构成的免疫球蛋白分子。术语“抗体”还包括抗体,特别是本文中所述抗体的所有重组形式,例如在原核生物中表达的抗体、未糖基化的抗体、以及如下文所述的任何抗原结合抗体片段和衍生物。每条重链由重链可变区(“HCVR”或“VH”)和重链恒定区(由域CH1、CH2和CH3构成)构成。每条轻链由轻链可变区(“LCVR或“VL”)和轻链恒定区(CL)构成。VH和VL区可以进一步细分成具有高可变性的区域,称作互补决定区(CDR),其散布有更保守的、称作框架区(FR)的区域。每个VH和VL由3个CDR和4个FR构成,从氨基端向羧基端按照如下的次序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白对宿主组织或因子,包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补系统的第一组分(C1q)的结合。

[0088] 还可以取代一个或多个CDR残基或省略一个或多个CDR。已在科学文献中描述了如下的抗体,其中可以省去一个或两个CDR实现结合。Padlan等(1995 FASEB J.9:133-139)基于公开的晶体结构分析了抗体与其抗原之间的接触区,并且得出的结论是仅约五分之一到三分之一的CDR残基实际上与抗原接触。Padlan还发现许多其中的一个或两个CDR没有氨基酸与抗原接触的抗体(亦参见Vajdos等.2002 J Mol Biol 320:415-428)。

[0089] 可以基于先前的研究(例如CDRH2中的残基H60-H65经常是不需要的)、从位于Chothia CDR外部的Kabat CDR区、通过分子建模和/或凭借经验鉴定不接触抗原的CDR残基。如果省去CDR或其残基,那么通常将其用在另一种人抗体序列或这类序列的通用序列中占据相应位置的氨基酸取代。也可以凭借经验选择CDR内用于取代的位置和取代的氨基酸。经验性取代可以是保守或非保守的取代。

[0090] 如本文中使用的,术语抗体的“抗原结合片段”(或简单地“结合部分”)指抗体中保留特异性结合hPCSK9的能力的一或多种片段。已显示可以通过全长抗体的片段实施抗体的抗原结合功能。术语抗体的“抗原结合片段”内涵盖的结合片段的例子包括(i) Fab片段,即由VL、VH、CL和CH域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂片段,即包含通过铰链区的二硫化物桥连

接的两个Fab片段的二价片段；(iii)由VH和CH域组成的Fd片段；(iv)由抗体单臂的VL和VH域组成的Fv片段；(v)dAb片段(Ward等,(1989)Nature 341:544-546),其由VH域组成；(vi)分离的互补性决定区(CDR),和(vii)任选地可以由合成接头连接的两个或更多个分离的CDR的组合。此外,尽管Fv片段的两个域VL和VH由分开的基因编码,但它们可以使用重组方法连接,这通过使它们能够以单个蛋白质链生成的合成接头实现,其中VL和VH区配对形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如Bird等(1988)Science 242:423-426;和Huston等(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883)。还意图将这类单链抗体涵盖在术语抗体的“抗原结合片段”内。另一个例子是结合域免疫球蛋白融合蛋白,其包含(i)与免疫球蛋白铰链区多肽融合的结合域多肽,(ii)与铰链区融合的免疫球蛋白重链CH2恒定区,和(iii)与CH2恒定区融合的免疫球蛋白重链CH3恒定区。所述结合域多肽可以是重链可变区或轻链可变区。另外在US 2003/0118592和US 2003/0133939中披露了结合域免疫球蛋白融合蛋白。这些抗体片段是使用本领域技术人员已知的常规技术获得的,并且以与完整抗体相同的方式筛选所述片段的效用。“抗原结合片段”的别的例子是所谓的微抗体(microantibody),其自单一CDR衍生。例如,Heap等描述了一种自针对HIV-1的gp120被膜糖蛋白的抗体重链CDR3衍生的17个氨基酸残基的微抗体(Heap CJ等.(2005)J.Gen.Virol.86:1791-1800)。其它例子包括小抗体模拟物,其包含优选通过关联的框架区彼此融合的两个或更多个CDR区。Qiu等(Qiu X-Q,等(2007)Nature biotechnology 25(8):921-929)已描述了这类包含通过关联VH FR2连接的VH CDR1和VL CDR3的小抗体模拟物。

[0091] 如此,如本文中使用的,术语“抗体或其抗原结合片段”指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即含有免疫特异性结合抗原的抗原结合位点的分子。

[0092] 可用于本发明的抗体及其抗原结合片段可以来自任何动物起源,包括禽类和哺乳动物。优选地,所述抗体或片段来自人、黑猩猩、啮齿类(例如小鼠、大鼠、豚鼠或家兔)、鸡、火鸡、猪、绵羊、山羊、骆驼、牛、马、驴、猫或犬起源。特别优选抗体为人或鼠起源的。本发明的抗体还包括嵌合分子,其中将自一种物种(优选人)衍生的抗体恒定区与自另一物种(例如小鼠)衍生的抗原结合位点组合。此外,本发明的抗体包括人源化分子,其中将自非人物种(例如自小鼠)衍生的抗体的抗原结合位点与具有人起源的恒定区和框架区组合。

[0093] 如本文中例示的,本发明的抗体可以直接从表达抗体的杂交瘤获得,或者可以克隆并在宿主细胞(例如CHO细胞或淋巴细胞性细胞)中重组表达。宿主细胞的别的例子为微生物如大肠杆菌(E.coli)和真菌如酵母。或者,可以在转基因非人动物或植物中重组生成它们。

[0094] 术语“嵌合抗体”指其中的重链和轻链的每个氨基酸序列的一部分与自特定物种衍生或属于特定类的抗体中的相应序列同源,而链的剩余区段与另一物种或类中的相应序列同源的那些抗体。通常,轻链和重链两者的可变区模拟自哺乳动物的一个物种衍生的抗体的可变区,而恒定部分与自另一物种衍生的抗体序列同源。这类嵌合形式的一个清楚的优点是可以使用容易可获得的来自非人宿主生物体的B细胞或杂交瘤从目前已知的来源方便地衍生可变区,其与自例如人细胞制备物衍生的恒定区组合。可变区具有易于制备的优点,并且特异性不受来源影响,而人的恒定区与来自非人来源的恒定区相比不太可能在注射抗体时引发来自人受试者的免疫应答。然而,定义不限于该具体例子。

[0095] 术语“人源化抗体”指具有基本上自来自非人物种的免疫球蛋白衍生的抗原结合

位点的分子,其中分子的剩余免疫球蛋白结构基于人免疫球蛋白的结构和/或序列。抗原结合位点可以包含融合至恒定域上的完整可变域或仅包含嫁接到可变域中合适的框架区上的互补性决定区(CDR)。抗原结合位点可以是野生型的或者是通过一处或多处氨基酸取代修饰的,例如修饰以更紧密地类似于人免疫球蛋白。一些人源化抗体形式保留所有的CDR序列(例如人源化的小鼠抗体,其含有来自小鼠抗体的所有6个CDR)。其它形式具有一个或多个相对于初始抗体改变过的CDR。

[0096] 用于使抗体人源化的不同方法是技术人员已知的,如由Almagro&Fransson综述的,其内容通过提述完整并入本文(Almagro JC和Fransson J(2008)Frontiers in Bioscience 13:1619-1633)。Almagro&Fransson区分理性办法和经验办法。理性办法的特征在于生成少数工程化抗体变体并评估其结合或任何其它感兴趣的特性。如果设计的变体不产生预期的结果,那么启动新一轮的设计和结合评估。理性办法包括CDR嫁接、表面重建(Resurfacing)、超人源化(Superhumanization)和人字符串内容优化(Human String Content Optimization)。相比之下,经验办法基于生成大的人源化变体库并使用富集技术或高通量筛选选出最佳克隆。因而,经验办法依赖于能够对大量抗体变体进行搜索的可靠的选择和/或筛选系统。体外展示技术,如噬菌体展示和核糖体展示满足这些要求并且是技术人员公知的。经验办法包括FR库、导向选择(Guided selection)、框架改组(Framework-shuffling)和Humaneering。

[0097] 如本文中使用的,术语“人抗体”意图包括具有自人种系免疫球蛋白序列衍生的可变区和恒定区的抗体。本发明的人单抗可以包含不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过随机或位点特异性的体外诱变或通过体内体细胞突变引入的突变),例如在CDR,且尤其在CDR3中。然而,如本文中使用的,术语“人抗体”不意图包括其中已将自另一哺乳动物物种(例如小鼠)种系衍生的CDR序列嫁接到人FR序列上的单抗。本发明的人抗体包括从人免疫球蛋白库或从针对一或多种人免疫球蛋白转基因且不表达内源免疫球蛋白的动物分离的抗体,如记载于例如Kucherlapati&Jakobovits的美国专利No.5,939,598中的。

[0098] 如本文中使用的,术语“单克隆抗体”指具有单一分子组成的抗体分子的制备物。单克隆抗体展现出对特定表位的单一结合特异性和亲和力。在一个实施方案中,通过杂交瘤生成单克隆抗体,所述杂交瘤包含与永生化细胞融合的从非人动物例如小鼠获得的B细胞。

[0099] 如本文中使用的,术语“重组抗体”包括通过重组手段制备、表达、创造或分离的所有抗体,如(a)从就免疫球蛋白基因而言为转基因或转染色体的动物(例如小鼠)或自其制备的杂交瘤分离的抗体,(b)从经转化以表达该抗体的宿主细胞,例如从转染瘤分离的抗体,(c)从重组的组合抗体库分离的抗体,和(d)通过涉及将免疫球蛋白基因序列剪接到其它DNA序列的任何其它手段制备、表达、创造或分离的抗体。

[0100] 如本文中使用的,术语“转染瘤”包括表达抗体的重组真核宿主细胞,如CHO细胞、NS/O细胞、HEK293细胞、HEK293T细胞、植物细胞或真菌,包括酵母细胞。

[0101] 如本文中使用的,“异源抗体”就生成这类抗体的转基因生物体而言定义。该术语指如下的抗体,其具有的氨基酸序列或编码核酸序列对应于不由该转基因生物体组成的生物体中找到的并且一般自该转基因生物外的物种衍生的氨基酸序列或编码核酸序列。

[0102] 如本文中使用的,“异源杂合(heterohybrid)抗体”指具有不同生物体起源的轻链和重链的抗体。例如,具有与鼠轻链联合的人重链的抗体是异源杂合抗体。

[0103] 如此,适用于本发明的“抗体及其抗原结合片段”包括但不限于多克隆、单克隆、单价、双特异性、异缀合物、多特异性、重组、异源、异源杂合、嵌合、人源化(特别是嫁接有CDR的)、去免疫的、或人的抗体、Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、由Fab表达库产生的片段、Fd、Fv、二硫化物连接的Fv(dsFv)、单链抗体(例如scFv)、双抗体或四抗体(Holliger P.等(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90(14),6444-6448)、纳米抗体(nanobody)(也称为单域抗体)、抗独特型(抗Id)抗体(包括例如针对本发明抗体的抗Id抗体)和上述任一种的表位结合片段。

[0104] 本文中描述的抗体优选为分离的。如本文中使用的,“分离的抗体”意图指基本上没有具有不同抗原特异性的其它单抗的抗体(例如特异性结合hPCSK9的分离的抗体基本上没有特异性结合与hPCSK9不同的抗原的单抗)。然而,特异性结合hPCSK9的分离的抗体可以对其它抗原,如来自其它物种的PCSK9分子具有交叉反应性。

[0105] 如本文中使用的,“PCSK9拮抗剂”指抑制PCSK9的至少一种生物学活性,优选PCSK9的蛋白酶活性的化合物。优选的PCSK9拮抗剂的特征在于,在以化学计量量使用时,它们结合血液中存在的10%至100%(优选从50%至100%)的PCSK9。本发明的优选的PCSK9拮抗剂为中和性抗体。

[0106] 如本文中使用的,“中和性抗体”(或“中和PCSK9活性的抗体”)意图指其对hPCSK9的结合导致对PCSK9的至少一种生物学活性的抑制(优选抑制PCSK9的蛋白酶活性)的抗体。可以通过本领域中已知的数种标准的体外或体内测定法中的一或多种,通过测量PCSK9生物学活性的一种或多种指示物来评估对PCSK9生物学活性的此抑制。这类测定法记载于例如US 2010/0166768 A1,其内容通过提述完整据此并入。

[0107] 由于PCSK9通过促进LDL受体的降解来增加血浆LDL胆固醇,PCSK9的活性对数种与升高的血浆LDL胆固醇水平有关的疾病有影响。因而,PCSK9拮抗剂如中和性抗hPCSK9抗体或其抗原结合片段可用于降低升高的总胆固醇、非HDL胆固醇、LDL胆固醇、和/或载脂蛋白B100(ApoB100)。因此,PCSK9拮抗剂可用于缓解、改善、抑制或预防数种这类疾病,包括但不限于高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0108] 在具体的实施方案中,可以将本文中描述的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段与治疗性模块(“免疫缀合物”),如细胞毒素、化疗药物、免疫抑制剂或放射性同位素缀合。

[0109] “保守性氨基酸取代”是其中氨基酸残基用另一种具有类似化学特性(例如电荷或疏水性)的侧链(R基团)的氨基酸残基取代的取代。一般地,保守性氨基酸取代不会实质性改变蛋白质的功能特性。在两种或更多种氨基酸序列因保守性取代而彼此不同的情况下,可以向上调节相似性百分比或程度以校正取代的保守性质。进行此调节的手段是本领域技术人员公知的。参见例如,Pearson(1994)Methods Mol.Biol.24:307-331。有具有类似的化学特性的侧链的氨基酸组的例子包括:

[0110] 1) 脂肪族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;

[0111] 2) 脂肪族-羟基侧链:丝氨酸和苏氨酸;

[0112] 3) 含有酰胺的侧链:天冬酰胺和谷氨酰胺;

[0113] 4) 芳香族侧链:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;

[0114] 5) 碱性侧链:赖氨酸、精氨酸和组氨酸;

[0115] 6) 酸性侧链:天冬氨酸和谷氨酸;以及

[0116] 7) 含硫侧链:半胱氨酸和甲硫氨酸。

[0117] 优选的保守性氨基酸取代组为:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸、谷氨酸-天冬氨酸、和天冬酰胺-谷氨酰胺。或者,保守性替换是在Gonnet等(1992) Science 256:1443-45公开的PAM250对数似然性矩阵中具有正值的任何变化。“中等保守性”替换是在PAM250对数似然性矩阵中具有非负值的任何变化。鉴于已知的遗传密码和重组及合成DNA技术,熟练科学家可以容易地构建编码保守的氨基酸变体的DNA。

[0118] 如本文中使用的,“非保守性取代”或“非保守性氨基酸交换”定义为一种氨基酸用上文显示的7个标准氨基酸组1)至7)的不同组中所列的另一种氨基酸交换。

[0119] 当指核酸或其片段时,术语“实质性同一性”或“实质上相同的”指示当在合适的核苷酸插入或缺失情况中与另一核酸(或其互补链)最佳比对时,在至少约90%,且更优选地至少约95%、96%、97%、98%或99%的核苷酸碱基中有核苷酸序列同一性,如通过任何公知的序列同一性算法,如FASTA、BLAST或GAP所测量的,如下文论述的。

[0120] 当应用于多肽时,术语“实质性相似性”或“基本上相似的”意味着两条多肽序列当如通过程序GAP或BESTFIT使用缺省缺口权重进行最佳比对时,共享至少90%的序列同一性,甚至更优选地至少95%、98%或99%的序列同一性。优选地,不相同的残基位置的差异在于保守性氨基酸取代。

[0121] 通常使用序列分析软件来测量多肽的序列相似性。蛋白质分析软件使用分配给各种取代、缺失和其它修饰(包括保守性氨基酸取代)的相似性量度来匹配相似的序列。例如,GCG软件含有程序如GAP和BESTFIT,其可以以缺省参数使用来测定密切相关的多肽,如来自生物体的不同物种的同源多肽间或野生型蛋白质与其突变型蛋白之间的序列同源性或序列同一性。参见,例如GCG版本6.1.还可以以缺省或推荐参数使用FASTA(GCG版本6.1中的一个程序)来比较多肽序列。FASTA(例如FASTA2和FASTA3)提供查询和搜索序列之间的最佳重叠区的比对和百分比序列同一性(Pearson(2000),见上)。在将本发明的序列与含有大量来自不同生物体的序列的数据库比较时,另一种优选的算法是计算机程序BLAST,特别是使用不同参数的BLASTP或TBLASTN。参见,例如Altschul等(1990) J.Mol.Biol.215:403-410和(1997) Nucleic Acids Res.25:3389-402,其各自通过提述并入本文。

[0122] 当在本申请中提到序列同一性的百分比时,若未另外特别指出,这些百分比相对于较长序列的全长计算。相对于较长序列的全长计算适用于核酸序列和多肽序列两者。

[0123] 如本文中使用的,“治疗”或“处理”疾病或病症意味着实现下列一项或多项:(a)降低病症的严重程度和/或持续时间;(b)限制或预防所治疗病症的特征性症状的形成;(c)抑制所治疗病症的特征性症状的恶化;(d)限制或预防先前患有该病症的患者中的病症复发;以及(e)限制或预防先前该病症症状性的患者中的症状复发。

[0124] 如本文中使用的,疾病或病症的“预防”、“防止”或“防范”意指预防受试者中发生病症。

[0125] 如本文中使用的,表述“用于施用”和“要施用”具有与“准备好施用”相同的意义。换言之,陈述某活性化合物“用于施用”应理解为已配制好所述活性化合物并将其制成剂

量,从而使所述活性化合物处于能够施加其治疗活性的状态。

[0126] 术语“治疗有效量”或“治疗量”意图指会对组织、系统、动物或者人引发研究者、兽医、内科医生或者其它临床医生探寻的生物学或者医学应答的药物或药用剂量。术语“预防有效量”意图指会预防或降低研究者、兽医、内科医生或者其它临床医生探求在组织、系统、动物或者人中预防的生物学或者医学事件的发生风险的药用剂量。具体地,可以选择患者接受的剂量,从而实现期望的LDL(低密度脂蛋白)胆固醇降低量;还可以随时间滴定患者接受的剂量以达到目标LDL水平。根据多种因素来选择利用如本文中描述的抗体或其抗原结合片段的剂量方案,所述因素包括患者的类型、人种、年龄、重量、体重指数、性别和医学状况;要治疗的状况的严重程度;选择施用的化合物的效力;施用路径;施用目的;以及患者的肾和肝功能。

[0127] 如本文中使用的,“患者”意指任何可能受益于用本文中描述的抗体及其抗原结合片段治疗的人或非人的动物,如哺乳动物、爬行类或禽类。优选地,“患者”选自下组:实验室动物(例如小鼠或大鼠)、家养动物(包括例如豚鼠、家兔、鸡、火鸡、猪、绵羊、山羊、骆驼、牛、马、驴、猫或犬)、啮齿类或灵长类,包括黑猩猩、大猩猩、倭黑猩猩(bonobo)和人类。特别优选的是,“患者”是人类。

[0128] 术语“受试者”或“个体”在本文中可互换使用。如本文中使用的,“受试者”指人或非人动物(例如哺乳动物、禽类、爬行类、鱼、两栖动物或无脊椎动物);优选是可以受益于本发明的不同方面之一(例如治疗方法或由本方法鉴定的药物)或可以用作实验室动物来鉴定或表征药物或治疗方法的个体。所述个体可以是例如人、野生动物、家养动物或实验室动物;例子包括:哺乳动物,例如人、非人灵长类(黑猩猩、倭黑猩猩、大猩猩)、犬、猫,啮齿类(例如小鼠、豚鼠、大鼠、仓鼠或家兔、马、驴、牛、绵羊、山羊、猪、骆驼、禽类,如鸭、鸽、火鸡、鹅或鸡;爬行类如海龟(turtle)、龟(tortoise)、蛇、蜥蜴;两栖动物如蛙(例如爪蟾(*Xenopus laevis*));鱼如koy或斑马鱼;无脊椎动物如蠕虫(例如秀丽隐杆线虫(*c.elegans*))或昆虫(如苍蝇(fly),例如黑腹果蝇(*drosophila melanogaster*))。术语个体还包括禽类、鱼、爬行类或昆虫的不同形态学发展阶段,如卵、蛹、幼体或成虫。进一步优选的是,受试者是“患者”。

[0129] 如本文中使用的,“单位剂量形式”指适合作为用于人和/或动物受试者的单一剂量的物理离散单元,每个单元含有与需要的药用稀释剂、载体或媒介物联合的计算为产生期望的治疗效果的预定量的活性材料(例如约50至约500mg PCSK5抗体和/或例如0.05mg至100mg HMG-CoA还原酶抑制剂)。本发明的新颖单位剂量形式的规格由下列各项规定并直接依赖于下列各项:(a)活性材料的独特特征和要实现的特定治疗效果,和(b)混合这类活性材料以在动物或人中的治疗使用的本领域中固有的限制,如本说明书中公开的,这些是本发明的特征。依照本发明的合适单位剂量形式的例子是管形瓶、片剂、胶囊剂、锭剂(troche)、栓剂、粉末包(powder packet)、速溶片(wafer)、扁囊剂(cachet)、安瓿(ampule)、前述任一项的分开多重物(segregated multiples)以及如本文中描述的或本领域中一般已知的其它形式。本发明的制品中可以包含抗体的一种或多种这类单位剂量形式,任选地还包含HMG-CoA还原酶抑制剂的一种或多种单位剂量形式(例如包含HMG-CoA还原酶抑制剂作为活性成分的片剂的泡罩)。

[0130] 术语“活性材料”指任何具有治疗活性的材料,如一种或多种活性成分。要用作治

疗剂的活性成分可以通过采用自身在本领域中可用且可以通过确立的规程制备的药用材料以这类单位剂量形式容易地制备。

[0131] 以下制剂例示了本发明的单位剂量形式的制剂,且不作为其限制。可以制备体现本发明的数种剂量形式。例如,每管形瓶的单位剂量可以含有0.5ml,1ml,2ml,3ml,4ml,5ml,6ml,7ml,8ml,9ml,10ml,15ml或20ml PCSK5抗体或其片段,其范围为约40至约500mg的PCSK5抗体。若必要的话,可以通过向每个管形瓶添加无菌稀释剂将这些制剂调节至期望浓度。在一个实施方案中,在单位剂量形式中分开地或混合在一起地提供本发明的配制剂成分,例如以在指示活性剂量的气密密封容器如管形瓶、安瓿或药囊(sachette)中的干冻干(lyophilized)粉末或无水浓缩物提供。在要通过输注施用组合物的情况下,可以用含有无菌药用级水或盐水的输注瓶来将其分配。在通过注射施用组合物的情况下,可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿,从而在施用前可以将成分混合。

[0132] 本发明的配制剂包括可用于制造药物组合物(例如,适用于对受试者或患者施用的组合物)的整装药物组合物,其可以在制备单位剂量形式中使用。在一个优选的实施方案中,本发明的组合物是药物组合物。这类组合物包含预防或治疗有效量的一种或多种预防剂或治疗剂(例如本发明的抗体或其它预防剂或治疗剂),以及药学可接受载体。优选地,将所述药物组合物配制为适用于对受试者的施用路径。

[0133] 可以将活性材料或成分(例如抗体或其片段和HMG-CoA还原酶抑制剂)配制为各种剂量形式,包括用于口服施用的固体剂量形式,如胶囊剂、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂,用于口服施用的液体剂量形式,如药学可接受乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂,可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液,用于直肠或阴道施用的组合物,优选栓剂,以及用于局部或透皮施用的剂量形式,如软膏剂、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、粉末、溶液、喷雾、吸入剂或贴片。

[0134] 在一个具体的实施方案中,术语“药学可接受的”意指得到美国联邦或州政府的管理机构或EMA(欧洲药品局,European Medicines Agency)批准,或在美国药典((美国药典-33/国定配方集(National Formulary)-28重新发行,由美国药典委员会(United States Pharmacopeial Convention),Inc.,Rockville Md.出版,出版日期:2010年4月))或其它一般公认的药典中列出用于动物,且更特别地用于人。术语“载体”指与治疗剂一起施用的稀释剂、佐剂(例如弗氏佐剂(完全和不完全的))、赋形剂或媒介物。这类药用载体可以是无菌液体,如水和油,包括那些具有石油、动物、植物或合成起源的,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,水是优选的载体。还可以将盐水溶液和水性右旋糖以及甘油溶液用作液体载体,特别是用于可注射溶液。合适的药用赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米(rice)、面粉、白垩(chalk)、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石、氯化钠、干燥的脱脂乳(dried skim milk)、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇等。对于(别的)赋形剂的使用及其用途,亦参见“Handbook of Pharmaceutical Excipients”,第五版,R.C.Rowe,P.J.Seskey和S.C.Owen,Pharmaceutical Press,London,Chicago。若期望的话,所述组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。这些组合物可以采用溶液、悬浮液、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉末、持续释放配制剂等。口服配制剂可以包含标准载体,如药用级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠(sodium saccharine)、纤维素、碳酸镁等。合适的药用载体的例子记载于E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical

Sciences”。这类组合物将含有与合适载体一起的预防或治疗有效量的抗体(优选为纯化的形式),从而提供对患者适当施用的形式。配制剂应当适合施用模式。

[0135] 一般地,在单位剂量形式中分开地或混合在一起地提供本发明的组合物成分,例如如在指示活性剂量的气密密封容器如安瓿或药囊中的用于溶解的干配制剂如冻干粉末、冷冻干燥粉末或无水浓缩物提供。本发明组合物的成分还可以在气密密封容器如安瓿、药囊、预填充的注射器或自动注射器、或供可再度使用的注射器或涂药器(例如笔或自动注射器)用的药筒中混合的液体配制剂(即注射或输注溶液)提供。在要通过输注施用组合物的情况下,可以用含有无菌药用级水或盐水的输注瓶来将其分配。在通过注射施用组合物的情况下,可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿,从而在施用前可以将成分混合。

[0136] 本发明还提供在指示抗体量的气密密封容器,如安瓿或药囊中包装配制剂。在一个实施方案中,包含抗体的本发明配制剂以在气密密封容器中的干配制剂,如无菌冻干粉末、冷冻干燥粉末、喷雾干燥粉末或无水浓缩物供应,并且可以用例如水或盐水重建成适合于对受试者施用的浓度。在另一个实施方案中,以液体配制剂如注射或输注溶液供应抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,在气密密封容器中以干配制剂或液体配制剂,以至少40mg、至少50mg、更优选至少75mg、至少100mg、至少150mg、至少200mg、至少250mg、至少300mg、至少350mg、至少400mg、至少450mg或至少500mg的抗体或其抗原结合片段的单位剂量供应包含抗体的本发明配制剂。包含抗体的本发明冻干配制剂应当于介于2和8°C之间在其最初的容器中贮存,并且应当在重建后12小时内,优选6小时内、5小时内、3小时内或1小时内施用抗体。包含抗体的本发明配制剂可以配制为中性或盐形式。药学可接受盐包括那些与阴离子,如自氢氯酸、磷酸、醋酸、草酸、酒石酸等衍生的阴离子形成的盐,以及那些与阳离子,如自氢氧化钠、钾、铵、钙、铁、异丙胺、三乙胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因(procaine)等衍生的阳离子形成的盐。

[0137] 成年受试者在他们具有超过140mmHg的收缩血压和/或超过90mmHg的舒张血压时表征为具有“高血压”。

[0138] 通过本发明的治疗方法可治疗的特定群体包括患有下列一种或多种状况的受试者:指示进行LDL血透(apheresis)的受试者、具有PCSK9激活突变(功能获得突变,“GOF”)的受试者、总胆固醇水平升高的受试者、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高的受试者、患有原发性高胆固醇血症的受试者(如患有原发性家族性或非家族性高胆固醇血症的受试者)、患有杂合家族性高胆固醇血症(heFH)的受试者;患有高胆固醇血症特别是原发性高胆固醇血症、且他汀不耐受或不受他汀控制的受试者;以及有形成高胆固醇血症的风险、且可以可预防性处理的受试者。其它适应征包括高脂血症和血脂障碍,尤其是在与继发性原因如2型糖尿病、胆汁郁积性肝病(原发性胆汁性肝硬化)、肾病综合征、甲状腺机能减退、肥胖有关时;以及动脉粥样硬化和心血管疾病,如冠心病(CHD)的预防和治疗。如对上述群体或受试者列出的状况或病症是尤其适合用本发明的抗体治疗的状况或病症。

[0139] 然而,根据前述疾病和状况的严重程度,用本发明的抗体和抗原结合片段治疗受试者对于某些疾病和状况可能是禁忌的。

[0140] 术语“不利效应”(或副作用)指源自药物的有害的且不期望的效应。当判断不利效应继发于主要或治疗效果时,其可以称作“副作用”。一些不利效应仅在开始、提高、或中断治疗时发生。不利效应可能导致疾病的医学并发症并且负面影响其预后。副作用的例子是

过敏反应、呕吐、头疼或头晕或本文中描述的任何其它效应。

[0141] 如本文中使用的,“治疗”疾病或病症意指实现下列一项或多项:(a)降低病症的严重程度和/或持续时间;(b)限制或预防所治疗病症的特征性症状的形成;(c)抑制所治疗病症的特征性症状的恶化;(d)限制或预防先前已经患有该病症的患者中的病症复发;以及(e)限制或预防先前该病症症状性的患者中的症状复发。

[0142] 如本文中使用的,“预防”、“防止”或“防范”疾病、状况或病症意味着预防在受试者中发生病症、疾病或状况。

[0143] 在本发明的上下文中,升高的总胆固醇水平理解为总胆固醇水平为200mg/dL或更多,尤其是240mg/dL或更多。国际治疗指南推荐将LDL-C降低至<2.0-2.6mmol/L(<77-100mg/dL)(在患有确立的心血管疾病(CVD)的患者中)及至<1.8-2.0mmol/L(<70-77mg/dL)(在高风险组中,如那些患有CVD及糖尿病、吸烟、受控较差的高血压、代谢综合征或先前的心肌梗死的)。如此,在本发明的上下文中,升高的LDL-C水平理解为LDL-C水平为77mg/dL或更多(特别是对于具有下列一项或多项特征的患者:确立的CVD和糖尿病、伴有吸烟、受控较差的高血压、代谢综合征或先前的心肌梗死)以及100mg/dL或更多(特别是对于确立的CVD的患者)、130mg/dL或更多、或160mg/dL或190mg/dL或更多。在本发明的上下文中,较低的高密度脂蛋白水平(HDL水平)理解为优选小于约40mg/dL。

[0144] 在本发明的上下文中,升高的总胆固醇水平理解为优选是总胆固醇水平为200mg/dL或更多,尤其是240mg/dL或更多。国际治疗指南推荐将LDL-C降低至<2.0-2.6mmol/L(<77-100mg/dL)(在患有确立的心血管疾病(CVD)的患者中)及至<1.8-2.0mmol/L(<70-77mg/dL)(在高风险组中,如那些患有CVD及糖尿病、吸烟、受控较差的高血压、代谢综合征或先前的心肌梗死的)。如此,在本发明的上下文中,升高的LDL-C水平理解为LDL-C水平为77mg/dL或更多(特别是对于具有下列一项或多项特征的患者:确立的CVD和[糖尿病、伴有吸烟、受控较差的高血压、代谢综合征或先前的心肌梗死]中的一或多种)以及100mg/dL或更多(特别是对于确立的CVD的患者)、130mg/dL或更多、或160mg/dL或190mg/dL或更多。在本发明的上下文中,较低的高密度脂蛋白水平(HDL水平)理解为优选小于约40mg/dL。

[0145] 术语“不受他汀类控制”或“他汀抗性”,尤其在高脂血症、高胆固醇血症等的背景中,在本文中同义使用并且指如高脂血症等状况,其中用他汀治疗(即对患者定期施用他汀如阿托伐他汀)不显著降低总胆固醇或LDL-C,或不足以为患者建立正常血脂水平或建立的血脂水平(例如总胆固醇或LDL-C)水平不是形成心血管疾病的重大风险因子。这意味着例如他汀治疗一般不足以建立小于130mg/dL的水平,或小于100mg/dL(例如约>77mg/dL至约100mg/dL)的水平,尤其是在患有确立的心血管疾病的患者中,或不足以建立约小于77mg/dL(例如约>70-77mg/dL)的水平,尤其是在高风险组中,如那些有CVD及糖尿病、吸烟、受控较差的高血压、代谢综合征、或先前的心肌梗死的。在本发明的上下文中,他汀抗性优选指阿托伐他汀抗性。

[0146] 本发明的实施方案

[0147] 现在将进一步描述本发明。在以下段落中更具体地限定本发明的不同方面。除非清楚相反指示,如此限定的每方面可以与任何其它一个或多个方面组合。具体地,除非清楚相反指示,任何指示为优选或有利的特征可以与任何其它一种或多种指示为优选或有利的特征组合。

[0148] 在第1方面,本发明涉及包含与药学区接受赋形剂或载体一起的约40至约500mg特异性结合蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9 (PCSK9) 的抗体的药物组合物。

[0149] 用于实践第1方面的合适的抗体或其片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。所述抗体或其片段的优选实施方案例如记载于本发明的第4、7和11方面。

[0150] 依照一个优选的实施方案,所述药物组合物包含每剂约40至约500mg或约50至约500mg的抗体或抗原结合片段。

[0151] 依照另一个优选的实施方案,所述药物组合物包含约50mg至约500mg、约50mg至约300mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg的抗体或其抗原结合片段。

[0152] 依照另一个优选的实施方案,所述药物组合物包含约150、200或300mg的抗体或其抗原结合片段。

[0153] 依照另一个优选的实施方案,所述药物组合物包含与药学区接受赋形剂或载体一起的有效剂量的特异性结合hPCSK9 (人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9) 的抗体或其抗原结合片段,其中所述剂量对于在施用后至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天或至少28天的时段里低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平的持续降低是足够的。依照另一个优选的实施方案,所述剂量对于在至少14天、28天或1个月的时段里LDL-C水平的持续降低是足够的。

[0154] 依照另一个优选的实施方案,所述药物组合物包含有效量的HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0155] 依照另一个优选的实施方案,所述药物组合物与有效量的HMG-CoA还原酶抑制剂一起安排。

[0156] 依照另一个优选的实施方案,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀,优选选自下组: 西立伐他汀 (cerivastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、匹伐他汀 (Pitavastatin)、罗苏伐他汀 (rosuvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin) 或普伐他汀 (pravastatin), 并且优选为阿托伐他汀。

[0157] 依照另一个优选的实施方案,所述药物组合物包含约0.05mg至约100mg、约0.5mg至约100mg、约5mg至约90mg、约10mg、约20mg、约40mg或约80mg的HMG-CoA还原酶抑制剂,并且优选为约10、约20、约40或约80mg。

[0158] 在本发明第一和其它方面的更优选的实施方案中,他汀是:

[0159] -介于0.05mg和2mg之间,优选为0.2mg、0.4mg或0.8mg的量的西立伐他汀;

[0160] -介于2mg和100mg之间,优选为10mg、20mg、40mg或80mg的量的阿托伐他汀;

[0161] -介于2mg和100mg之间,5mg、10mg、20mg、40mg或80mg的量的辛伐他汀;

[0162] -介于0.2mg和100mg之间的量,优选每日剂量为1mg、2mg、5mg、10mg或20mg的匹伐他汀;

[0163] -介于2mg和100mg之间的量,优选每日剂量为5mg、10mg、20mg或40mg的罗苏伐他汀;

[0164] -介于2mg和100mg之间的量,优选每日剂量为20mg、40mg或80mg的氟伐他汀;

[0165] -介于2mg和100mg之间的量,优选每日剂量为10mg、20mg、40mg或80mg的洛伐他汀; 或

- [0166] -介于2mg和100mg之间的量,优选每日剂量为10mg、20mg、40mg或80mg的普伐他汀。
- [0167] 依照另一个优选的实施方案,所述药物组合物包含有效剂量的HMG-CoA还原酶抑制剂,用于通过每日一次施用降低LDL-D水平。
- [0168] 在本发明第1方面的更优选的实施方案中,他汀是:
- [0169] -介于0.05mg和2mg之间的每日剂量,优选每日剂量为0.2mg、0.4mg或0.8mg的西立伐他汀;
- [0170] -介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选每日剂量为10mg、20mg、40mg或80mg的阿托伐他汀;
- [0171] -介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选每日剂量为5mg、10mg、20mg、40mg或80mg的辛伐他汀;
- [0172] -介于0.2mg和100mg之间的每日剂量,优选每日剂量为1mg、2mg、5mg、10mg或20mg的匹伐他汀;
- [0173] -介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选每日剂量为5mg、10mg、20mg或40mg的罗苏伐他汀;
- [0174] -介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选每日剂量为20mg、40mg或80mg的氟伐他汀;
- [0175] -介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选每日剂量为10mg、20mg、40mg或80mg的洛伐他汀;或
- [0176] -介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选每日剂量为10mg、20mg、40mg或80mg的普伐他汀。
- [0177] 依照一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段在对受试者如人或非人哺乳动物施用时,具有下列一项或多项特征:
- [0178] a.在对受试者施用后低密度脂蛋白(LDL-C)水平相对于给药前水平降低至少约-25%至约-40%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-25%,更优选至少-30%,特别在每两周施用方案(每隔一周,E2W)中以约40至约60mg,优选约45至约55mg且更优选约50mg的剂量施用时;
- [0179] b.在对受试者施用后低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-50%至约-65%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%,更优选至少-45%,特别是在以约100mg E2W的剂量施用时;
- [0180] c.在对受试者施用后低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-60%至至少约-75%[例如至少约-60%、至少约-65%、至少约-70%或至少约-75%]及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-55%,更优选至少-60%,特别是在以约150mg E2W的剂量施用时,
- [0181] d.低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约40%至约75%及在至少28天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-35%,更优选至少-40%,特别是在以约200mg E4W的剂量施用时;
- [0182] e.在对受试者施用后低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-50%至约-75%及在至少28天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%,更优选至少-45%,特别是在以约300mg E4W的剂量施用时;

[0183] f.在对受试者施用后血清HDL胆固醇水平相对于给药前水平升高至少2%、至少2.5%、至少3%、至少3.5%、至少4%、至少4.5%、至少5%或至少5.5%，特别是在以约150mg E2W的剂量施用时；

[0184] g.在对受试者施用后对肌钙蛋白水平很少或没有可测量的影响；

[0185] h.在对受试者施用后下列一项或多项升高：总胆固醇水平、ApoB水平、非HDL-C水平、Apo-B/ApoA-1比率。

[0186] 依照另一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段在对患有他汀抗性高胆固醇血症的受试者施用时能够克服他汀抗性。

[0187] 依照另一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对或与其具有至少98%或99%同一性的基本上相同的序列的重链和轻链CDR。

[0188] 依照另一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对或与其具有至少98%或99%同一性的基本上相同的序列对。

[0189] 依照另一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[0190] 依照另一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段结合包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的第238位氨基酸残基的表位。

[0191] 依照另一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段结合包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的第238、153、159和343位的一个或多个氨基酸残基的表位。

[0192] 依照另一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段结合不包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的第192、194、197和/或237位氨基酸残基的表位。

[0193] 可以依照如本领域中已知的，且具体地如本文中描述的任何药学可应用配制剂，如用于溶解的干配制剂或液体配制剂配制药物组合物。合适的抗体配制剂是本领域中已知的，并且包括干配制剂（例如冷冻干燥的、喷雾干燥的或冻干的、无水的浓缩物）以及液体配制剂（例如溶液）。合适的他汀类配制剂也是本领域中公知的并且包括干配制剂以及液体配制剂，例如悬浮液、分散液和溶液（关于参考文献，见例如“Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches”R.Tiwari和K.Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011, 其据此完整并入）。

[0194] 依照一个优选的实施方案，所述药物组合物以用于溶解的干配制剂包含抗体或其抗原结合片段，所述干配制剂如冻干粉末、冷冻干燥的或喷雾干燥的粉末、或无水浓缩物。

[0195] 依照另一个优选的实施方案，所述药物组合物以液体配制剂包含所述抗体或其抗原结合片段，所述液体配制剂如注射或输注溶液。

[0196] 依照另一个优选的实施方案，所述药物组合物作为口服或经口配制剂例如胶囊剂或片剂，或作为液体配制剂例如悬浮液、分散液或溶液包含HMG-CoA还原酶抑制剂，用于例如经口施用、注射或输注。

[0197] 依照另一个优选的实施方案，所述药物组合物用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况或用于降低升高的总胆固醇或升高的LDL-C水平。抗体或其片段，或HMG-CoA还原酶抑制剂的别的优选的用途、剂量方案、施用方案，或要用药物组合物治疗的群体

记载于本申请中,例如在第7、第11至13、或第18至19方面。

[0198] 在第2方面,本发明关注如本文中描述的注射溶液,其包含本发明的抗体或其抗原结合片段,并且优选地,每1ml体积包含约40mg至约200mg或约50至约200mg,例如约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的抗体或其抗原结合片段。

[0199] 可注射制剂可以包含用于静脉内、皮下、皮内和肌内注射、点滴输注等的剂量形式。这些可注射制剂可以通过公众已知的方法制备。例如,可注射制剂可以通过例如将上文所述的抗体或其盐溶解、悬浮或乳化于常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中制备。作为用于注射的水性介质,有例如生理盐水、含有葡萄糖和其它辅助剂的等张溶液等,其可以与合适的增溶剂如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子型表面活性剂[例如聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质,采用例如芝麻油、大豆油等,其可以与增溶剂如苯甲酸苄酯、苯甲醇等组合使用。优选地,将如此制备的注射液在合适的安瓿中充满。可以用标准的针和注射器皮下或静脉内投递本发明的药物组合物。另外,关于皮下投递,笔型投递装置可容易地用于投递本发明的药物组合物。这类笔型投递装置可以是可再用的或一次性的。可再用的笔型投递装置一般利用含有药物组合物的可替换药筒。一旦已将药筒内所有药物组合物施用并且药筒为空的,可以容易地将空药筒丢弃并用含有药物组合物的新药筒替换。然后,可以再度使用该笔型投递装置。在一次性的笔型投递装置中,没有可替换的药筒。取而代之的是,一次性笔型投递装置预先填充有置于装置内储器中的药物组合物。一旦储器中没有药物组合物,那么丢弃整个装置。

[0200] 在第3方面,本发明关注如本文中描述的干配制剂,其包含本发明的抗体或其抗原结合片段,且优选地每剂包含约40mg至约500mg、50至约500mg、约50至约400mg、约50至约300mg例如约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg,更优选地约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg,甚至更优选地约150mg、约200mg或约300mg的抗体或其抗原结合片段。

[0201] 合适的抗体配制剂一般是本领域中已知的并且包含干配制剂(例如冷冻干燥的、喷雾干燥的或冻干的、无水的浓缩物)以及液体配制剂(例如溶液)。合适的他汀类剂型是本领域中公知的并且包含干配制剂以及液体配制剂,例如悬浮液、分散液和溶液(关于参考文献,见例如“Statins therapy:a review on conventional and novel formulation approaches”R.Tiwari和K.Pathak,Journal of Pharmacy and Pharmacology,2011,其据此完整并入)。

[0202] 本发明的配制剂可以包含别的活性成分如本文中描述的HMG-CoA还原酶抑制剂。在本申请其它部分,例如在本发明的其它方面如第1和第4方面描述了依照本发明的配制剂的优选实施方案。

[0203] 依照第4方面,本发明关注特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,如在本发明的药物组合物之一中包含的。

[0204] 依照一个优选的实施方案,所述抗体在对受试者(优选人或非人哺乳动物)施用后以下列一项或多项特征为特征:

[0205] 1.低密度脂蛋白(LDL-C)水平相对于给药前水平降低至少约-25%至约-40%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平的至少-25%,更

优选至少-30%，特别是在以约40至约60mg，优选以约45至约55mg且更优选约50mg的剂量以两周施用方案(每隔一周，E2W)施用，

[0206] 2. 低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-50%至约-65%及在至少14天的时段里持续降低，其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%，更优选至少-45%，特别是在以约100mg E2W的剂量施用，

[0207] 2. 低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-60%至至少约-75% [例如至少约-60%、至少约-65%、至少约-70%或至少约-75%] 及在至少14天的时段里持续降低，其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-55%，更优选至少-60%，特别是以约150mg E2W的剂量施用，

[0208] 3. 低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约40%至约75%及在至少28天的时段里持续降低，其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-35%，更优选至少-40%，特别是以约200mg E4W的剂量施用，

[0209] 4. 低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-50%至约-75%及在至少28天的时段里持续降低，其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%，更优选至少-45%，特别是在以约300mg E4W的剂量施用，

[0210] 5. 血清HDL胆固醇水平相对于给药前水平升高至少2%、至少2.5%、至少3%、至少3.5%、至少4%、至少4.5%、至少5%或至少5.5%，特别是在以约150mg E2W的剂量施用，

[0211] 6. 血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约25%至约35%及在至少24天的时段里持续降低，

[0212] 7. 血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约65%至约80%及在至少24天的时段里持续降低，

[0213] 8. 血清三酰甘油水平相对于给药前水平降低至少约25%至约40%，

[0214] 9. 对肝功能很少或没有可测量的影响，如通过ALT和AST测量测定的，

[0215] 10. 对肌钙蛋白水平很少或没有可测量的影响，

[0216] 11. 下列一项或多项升高：总胆固醇水平、ApoB水平、非HDL-C水平、Apo-B/ApoA-1比率。

[0217] 优选地，若与HMG-CoA还原酶抑制剂治疗组合施用，则依照本发明的抗体展现出上述特性。可以贯穿本说明书找到要与本发明的抗体及其剂量和施用方案一起使用的HMG-CoA还原酶抑制剂的优选的实施方案，尤其如在涉及医学用途和治疗方法的方面中所描述的。

[0218] 依照本发明抗体及其抗原结合片段，尤其是依照第4方面的抗体或抗原结合片段的一个优选的实施方案，所述抗体或其抗原结合片段具有下列一或多项特征：

[0219] (i) 抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0220] (ii) 抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[0221] (iii) 抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[0222] 依照本发明抗体及其抗原结合片段，尤其是依照第4方面的抗体或抗原结合片段

的另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段具有下列一或多项特征:

[0223] (i) 克服哺乳动物,尤其是啮齿类如仓鼠中的他汀抗性

[0224] (ii) 哺乳动物,尤其是啮齿类如仓鼠中的LDLR表达升高

[0225] (iii) 啮齿类如仓鼠中的血清LDL-C降低

[0226] (iv) 与HMG-CoA还原酶抑制剂施用一起的LDL-C协同降低,特别是在啮齿类如仓鼠中,其中HMG-CoA还原酶抑制剂优选是阿托伐他汀。

[0227] 本发明的抗体,尤其是第4方面的抗体的别的合适特征和结构特征以及可用于实践本发明第15方面和其它方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。

[0228] 优选地,本发明的抗体如依照第4方面的抗体配制为如本领域中已知的,且具体地如本文中描述的药学可应用配制剂,如用于溶解的干配制剂或液体配制剂,例如如在第2或3方面所描述的。

[0229] 在第5方面,本发明涉及包含本发明的抗体、其抗原结合片段或药物组合物的单位剂量形式。可以从本申请的相应部分,如第1至第4方面或从“用于实践本发明的优选抗体”部分得到要用于实践本发明第5方面的抗体、药物组合物或配制剂的合适的实施方案。

[0230] 依照一个优选的实施方案,所述单位剂量形式包含约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、或约500mg的抗体或其抗原结合片段。

[0231] 依照另一个优选的实施方案,所述单位剂量形式在气密密封容器如管形瓶、安瓿或药囊中以用于溶解的干配制剂包含抗体或其片段。

[0232] 依照另一个优选的实施方案,所述单位剂量形式在气密密封容器如管形瓶、药囊、预填充的注射器、预填充的自动注射器或用于可再度使用的注射器或涂药器的药筒中以液体配制剂包含抗体或其片段。

[0233] 依照另一个优选的实施方案,在所述气密密封容器上指示活性成分的量。

[0234] 如在本发明的不同方面和实施方案中,尤其是在第5方面中使用的,术语“单位剂量形式”指适合作为单一剂量用于人和动物受试者的物理离散单元,每个单元含有与需要的药用稀释剂、载体或媒介物一起的计算为产生期望的治疗效果的预定量的活性材料(例如约40mg或约50mg至约500mg的PCSK5抗体和/或例如0.05mg至100mg HMG-CoA还原酶抑制剂)。本发明的新颖单位剂量形式的规格由下列各项规定并直接依赖于下列各项:(a) 活性材料的独特特征和要实现的特定治疗效果,和(b) 混合这类活性材料以在动物或人中的治疗性使用的本领域中固有的限制,如本说明书中公开的,这些是本发明的特征。依照本发明的合适单位剂量形式的例子是管形瓶、片剂、胶囊剂、锭剂、栓剂、粉末包、速溶片、扁囊剂、安瓿、前述任一项的分开的多重物以及如本文中描述的或本领域中一般已知的其它形式。

[0235] 本发明的制品中可以包含抗体的一种或多种这类单位剂量形式,任选地还包含HMG-CoA还原酶抑制剂的一种或多种单位剂量形式(例如一板片剂,其包含HMG-CoA还原酶抑制剂作为活性成分)。

[0236] 术语“活性材料”指任何具有治疗活性的材料,如一种或多种活性成分。要用作治疗剂的活性成分可以通过采用自身在本领域中可用且可以通过确立的规程制备的药用材料以这类单位剂量形式容易地制备。本发明优选的活性成分是抗体或其片段或HMG-CoA还

原酶抑制剂如他汀。

[0237] 在一个优选的实施方案中,所述单位剂量形式包含40-约500mg的本发明的抗体或抗原结合片段。依照另一个优选的实施方案,所述单位剂量形式包含约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、或约500mg,更优选地约150mg、约200mg或约300mg的抗体或其抗原结合片段。其它优选的剂量和剂量方案如本申请中别处,如在第1、2或第15至19方面中所描述的。

[0238] 依照另一个优选的方面,所述单位剂量形式以用于溶解的干配制剂如冻干粉末、冷冻干燥粉末或无水浓缩物包含抗体、其抗原结合片段或药物组合物。依照另一个优选的实施方案,所述干配制剂包含在气密密封的容器如管形瓶、安瓿或药囊中。

[0239] 依照另一个优选的实施方案,所述单位剂量形式以液体配制剂,例如注射或输注溶液包含抗体、其抗原结合片段或药物组合物。依照另一个优选的实施方案,所述液体配制剂包含在气密密封的容器如管形瓶、药囊、预填充的注射器、预填充的自动注射器或用于可再使用的注射器或涂药器的药筒中。

[0240] 还优选在单位剂量形式的气密密封容器上指示活性成分(例如抗体)的量。

[0241] 以下制剂例示了本发明的单位剂量形式的制剂,且不作为其限制。可以制备体现本发明的数种剂量形式。例如,每管形瓶的单位剂量可以含有0.5ml,1ml,2ml,3ml,4ml,5ml,6ml,7ml,8ml,9ml,10ml,15ml或20ml PCSK5抗体或其片段,其范围为约40至约500mg或约50mg至约500mg的PCSK5抗体。若必要的话,可以通过向每个管形瓶添加无菌稀释剂将这些制剂调节至期望浓度。

[0242] 在一个实施方案中,在单位剂量形式中分开地或混合在一起地提供本发明的组合物成分,例如以用于溶解的干配制剂或液体配制剂提供。制备蛋白质性生物分子(如抗体或其抗原结合片段)或小分子化合物(如他汀类)的药学可接受配制剂是本领域中一般已知的。另外,对于抗体的一些合适配制剂,参见“用于实践本发明的优选抗体”部分或本发明的第2或第3方面,对于小分子HMG-CoA还原酶抑制剂如他汀类,参见例如“Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches”,r.Tiwari和K.Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011,p.983-998。依照一个优选的实施方案,依照本发明的活性成分、活性材料或药物组合物是用于液体溶解的干配制剂,如冻干粉末、冷冻干燥粉末或无水浓缩物,优选包含在气密密封容器如管形瓶、安瓿或药囊中,并且优选地其指示活性剂的量。在要通过输注施用组合物的情况中,可以用含有无菌药用级水或盐水的输注瓶将其分配。在通过注射施用组合物的情况下,可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿,从而可以在施用前混合所述成分。

[0243] 本发明的配制剂包括可用于制造药物组合物(例如,适用于对受试者或患者施用的组合物)的整装药物组合物,其可以在制备单位剂量形式中使用。在一个优选的实施方案中,本发明的组合物是药物组合物。这类组合物包含预防或治疗有效量的一种或多种预防剂或治疗剂(例如本发明的抗体或其它预防剂或治疗剂),以及药学可接受载体。优选地,将所述药物组合物配制为适用于对受试者的施用路径。

[0244] 在一个具体的实施方案中,术语“药学可接受的”意指得到美国联邦或州政府的管理机构或EMA(欧洲药品局)批准,或在美国药典((美国药典-33/国定配方集-28重新发行,由美国药典委员会,Inc.,Rockville Md.出版,出版日期:2010年4月))或其它一般公认的

药典中列出用于动物,且更特别地用于人。

[0245] 术语“载体”指与治疗剂一起施用的稀释剂、佐剂(例如弗氏佐剂(完全和不完全的))、赋形剂或媒介物。这类药用载体可以是无菌液体,如水和油,包括那些具有石油、动物、植物或合成起源的,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,水是优选的载体。还可以将盐水溶液和水性右旋糖以及甘油溶液用作液体载体,特别是用于可注射溶液。合适的药用赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石、氯化钠、干燥的脱脂乳、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇等。若期望的话,所述组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。这些组合物可以采用溶液、悬浮液、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉末、持续释放配制剂等。口服配制剂可以包含标准载体,如药用级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。合适的药用载体的例子记载于E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”。这类组合物将含有与合适量载体一起的预防或治疗有效量的抗体(优选为纯化的形式),从而提供对患者适当施用的形式。所述组合物还可以含有一或多种其它活性成分如HMG-CoA还原酶抑制剂。配制剂应当适合施用模式。

[0246] 一般地,在单位剂量形式中分开地或混合在一起地提供本发明的组合物成分,例如如在指示活性剂量的气密密封容器如安瓿或药囊中的用于溶解的干配制剂如冻干粉末、冷冻干燥粉末或无水浓缩物提供。本发明组合物的成分还可以在气密密封容器如安瓿、药囊、预填充的注射器或自动注射器、或供可再度使用的注射器或涂药器(例如笔或自动注射器)用的药筒中混合的液体配制剂(即注射或输注溶液)提供。在要通过输注施用组合物的情况下,可以用含有无菌药用级水或盐水的输注瓶来将其分配。在通过注射施用组合物的情况下,可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿,从而在施用前可以将成分混合。所述组合物还可以包含两种或更多种各以不同或相同方式配制的活性成分,例如本发明的抗体以及本发明的HMG-CoA还原酶抑制剂的组合。

[0247] 本发明还提供在指示抗体量的气密密封容器,如安瓿或药囊中包装配制剂。在一个实施方案中,包含抗体的本发明配制剂以在气密密封容器中的干无菌冻干粉末、冷冻干燥粉末或无水浓缩物供应,并且可以用例如水或盐水重建成适合于对受试者施用的浓度。在一个实施方案中,包含抗体的本发明配制剂以在气密密封容器中的干无菌冻干粉末以至少40mg、至少50mg,更优选至少75mg、至少100mg、至少150mg、至少200mg、至少250mg、至少300mg、至少350mg、至少400mg、至少450mg或至少500mg抗体或其抗原结合片段的单位剂量提供。包含抗体的本发明冻干配制剂应当于介于2和8℃之间在其最初的容器中贮存,并且应当在重建后12小时内,优选6小时内、5小时内、3小时内或1小时内施用抗体。包含抗体的本发明配制剂可以配制为中性或盐形式。药学可接受盐包括那些与阴离子,如自氢氯酸、磷酸、醋酸、草酸、酒石酸等衍生的阴离子形成的盐,以及那些与阳离子,如自氢氧化钠、钾、铵、钙、铁、异丙胺、三乙胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等衍生的阳离子形成的盐。

[0248] 在第6方面,本发明关注包含本发明的药物组合物、本发明的液体配制剂或本发明的干配制剂、本发明的抗体或其抗原结合片段、或本发明的一种或多种单位剂量形式和容器或包装的制品。

[0249] 依照一个优选的实施方案,所述制品包含在E2W、E4W或一月一次施用方案情况中对于2周(14天)、4周(28天)或1个月时段足够的的抗体单位剂量形式。

[0250] 所述制品可以包含一种或多种含有抗体和HMG CoA抑制剂两者的单位剂量形式，例如包含包含这两种活性成分的用于注射或输注的液体配制剂的单位剂量形式。所述制品还可以包含在两个或更多个分开的单位剂量形式中的抗体(或其抗原结合片段)和HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0251] 依照一个实施方案，所述制品包含依照本发明的抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的一个或多个分开的单位剂量形式。

[0252] 依照一个优选的实施方案，HMG-CoA还原酶抑制剂的每个单位剂量形式包含约0.05mg至约100mg HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0253] 依照另一个优选的实施方案，所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀，优选选自下组：西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀或普伐他汀，并且优选阿托伐他汀。

[0254] 依照另一个优选的实施方案，所述HMG-CoA还原酶抑制剂例如他汀为用于每日一次施用的有效剂量。

[0255] 依照另一个优选的实施方案，HMG-CoA还原酶抑制剂的单位剂量形式包含约0.5至约100mg、约5至约90mg、约10、20、40或80mg的HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0256] 依照另一个优选的实施方案，所述制品包含对于每日施用方案足够的HMG-CoA还原酶抑制剂的单位剂量形式。

[0257] 依照另一个优选的实施方案，包含抗体的单位剂量形式是药囊、预填充的注射器、预填充的自动注射器或用于可再用注射器或涂药器的药筒，特别地其包含1ml或2ml注射溶液。

[0258] 依照另一个实施方案，所述制品包含下列一种或多种组分：

[0259] a. 一种或多种包含本发明抗体的单位剂量形式；

[0260] b. 一种或多种包含本发明的HMG-CoA还原酶抑制剂的单位剂量形式；

[0261] c. 使用说明书；

[0262] d. 用于应用抗体的装置，如注射器。

[0263] 依照另一个优选的实施方案，所述制品包含对于下列各项足够的抗体以及优选地还有HMG-CoA还原酶抑制剂的单位剂量形式：

[0264] (a) 一次单次施用抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂，例如包括安瓿、药囊、管形瓶、药筒或预填充的注射器，其包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg抗体，且优选地约150mg抗体、约200mg抗体或约300mg抗体，以及例如用于口服或经口施用的片剂或胶囊剂，其包含HMG、CoA抑制剂，例如包含约10mg、约20mg、约40mg或约80mg的HMG CoA抑制剂如阿托伐他汀。

[0265] (b) 用抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的两周(即14天)治疗，例如包括安瓿、药囊、管形瓶、药筒或预填充的注射器，其包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg抗体，且优选地约150mg抗体、约200mg抗体或约300mg抗体；以及对于14天治疗足够的包含HMG-CoA还原酶抑制剂的单元(例如片剂或胶囊剂，例如用于口服或经口施用)，例如用于HMG-CoA还原酶抑制剂一日一次施用方案的14个单元或用于一日两次施用方案的28个单元等，其中优选地，每日HMG CoA抑制剂单元包含约10mg、约20mg、约40mg或约80mg的HMG CoA抑制剂如阿托伐他汀。在要以超过200mg的剂量

施用抗体的情况下,共同构成总剂量的两个抗体单位剂量形式可以是优选的(例如两个各包含1ml液体配制剂中约150mg抗体的预填充的注射器,两次射出中总共施用(例如皮下注射)约300mg抗体),可以是优选的(或用于总共施用约200mg抗体的两个各具有约100mg的单元,用于总共施用约350mg抗体的两个具有约175mg的单元等)。

[0266] (c) 用抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的4周(即28天)治疗,例如:

[0267] 1. 每两周用约50至约200mg抗体的抗体E2W施用方案:包含两个各具有约50mg、约100mg、约150mg或约200mg抗体或其抗原结合片段的单位剂量形式(例如如上文例示的)以及用于每日一一次施用方案的28个单位剂量形式的HMG-CoA还原酶抑制剂(如上文例示的)或以及用于每日一两次施用方案的56个单位剂量形式的HMG-CoA还原酶抑制剂,优选28个约10mg、约20mg、约40mg或约80mg阿托伐他汀的单位剂量形式(例如胶囊剂或片剂)

[0268] 2. 通过每4周(28天)施用约200mg的抗体或其片段的E4W施用方案:例如包含有约200mg抗体的1个抗体单位剂量形式(例如如上文例示的)以及28个或56个,且优选28个HMG-CoA还原酶抑制剂单位剂量形式(如上文例示的)

[0269] 3. 通过每4周(28天)超过200mg的抗体E4W施用方案:包含两个共同构成抗体总剂量的单位剂量形式(例如两个预填充的注射器,其各包含1ml各具有150mg抗体的液体抗体配制剂)或包含一个单位剂量形式,其包含要施用的总抗体量(例如包含约300mg用于溶解的抗体的管形瓶,或包含在液体配制剂中的约300mg抗体的管形瓶、药筒或预填充的注射器(即约2ml液体配制剂,其中1ml液体配制剂包含约150mg抗体));以及28个或56个,且优选28个HMG-CoA还原酶抑制剂单位剂量形式(例如如上文例示的)

[0270] (d) 用抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的一个月治疗:包含与(c)下的例示相同数目的抗体单位剂量形式,用于每月施用一或两次,例如对于一月一次施用在该月的每第1天或该月的每第1个星期一等,或例如对于一月两次施用方案在该月的每第1天和第14或15天;另外,制品包含31个HMG-CoA还原酶抑制剂单位剂量形式,优选在含有从月份天数1-31连续编号的泡罩中排列的片剂或胶囊剂(其中要放弃超出天数的多余片剂或胶囊剂)。

[0271] 依照另一个优选的实施方案,所述制品包含(a)包装材料;(b)特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和(c)在包装材料中含有的标签或包装插页,其指示可以对接受用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0272] 依照另一个优选的实施方案,所述制品包含(a)包装材料;(b)特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和(c)在包装材料中含有的标签或包装插页,其指示与应用HMG Co A抑制剂如他汀一起用所述抗体或其抗原结合片段治疗患者。

[0273] 依照另一个优选的实施方案,所述制品包含(a)包装材料;(b)特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和(c)标签或包装插页,其指示用所述抗体或抗原结合片段以及HMG Co A抑制剂如他汀来治疗患者对于属于下列一组或多组的患者是禁忌的:(i)吸烟者;(ii)70岁龄以上的个体;(iii)患有高血压的个体;(iv)怀孕的女性;(v)试图怀孕的女性;(vi)哺乳的女性;(vii)患有或曾经患有影响肝的疾病的个体;(viii)在肝功能方面具有任何不明异常血液测试的个体;(ix)饮用过量酒精的个体;(x)具有肾问题的个体;(xi)患有甲状腺机能减退的个体;(xii)患有肌病症的个体;(xiii)在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌肉问题的个体;(xiv)其呼吸有严重问题的个体;(xv)服用下列一种或多种药物的个

体:改变免疫系统起作用方式的药物(例如环孢素或抗组胺剂)、抗生素或抗真菌药物(例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸)、调节脂质水平的药物(例如吉非贝齐、考来替泊)、钙通道阻断剂(例如维拉帕米、地尔硫卓)、调节心律的药物(地高辛、胺碘酮)、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂(例如那非那韦)、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草;或(xvi)每日饮用超过0.1L葡萄柚汁或每天食用超过半个葡萄柚的个体;(xvii)具有超过40的体重指数(BMI)的个体;(xviii)具有小于18的体重指数(BMI)的个体;(xix)患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;(xx)乙肝或丙肝呈阳性的个体;或(xxi)对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体;(xxii)具有小于 $1500/\text{mm}^3$ 的嗜中性粒细胞浓度的个体;(xxiii)具有小于 $100000/\text{mm}^3$ 的血小板浓度的个体;(xxiv)具有大于1.5倍ULN(正常的上限)的血清肌酸酐水平的男性;(xxv)具有大于1.4倍ULN(正常的上限)的血清肌酸酐水平的女性;(xxvi)具有大于2倍ULN的丙氨酸转氨酶(ALT)水平或天冬氨酸转氨酶(AST)水平的个体;或(xxvii)具有大于3倍ULN的CPK水平的个体。

[0274] 在第6方面的优选的实施方案中,所述抗体或抗原结合片段是如下文“用于实践本发明的优选抗体”部分规定的抗体或抗原结合片段。

[0275] 依照本发明的不同方面和实施方案,尤其是关于本发明的不同制品的标签或包装插页可以是适合于在包装或容器内(松散的或附接于制品的另一组分,例如含有抗体和/或HMG-CoA还原酶抑制剂的单位剂量形式的泡罩或管形瓶)、或包装或容器外部上排列的任何种类的数据载体。优选地,所述数据载体(即标签或芯片、条形码或传单或包含条形码的标签等)包含信息如:

[0276] (i) 制品中含有的活性成分,即本发明的抗体或抗原片段、HMG-CoA还原酶抑制剂、药物组合物、单位剂量形式或配制剂的组成、配方、浓度和总量、身份

[0277] (ii) 制品中含有的单位剂量形式的数目和组成

[0278] (iii) 本发明的抗体或抗原片段、药物组合物、单位剂量形式或配制剂的适应征、禁忌征

[0279] (iv) 在用本发明的抗体或抗原片段、药物组合物、单位剂量形式或配制剂治疗方面指示或禁忌的受试者/患者或受试者/患者群体

[0280] (v) 使用、剂量方案和/或施用方案的用法说明书

[0281] (vi) 质量信息,如关于本发明的抗体或抗原片段、药物组合物、单位剂量形式或配制剂的批/批次号、制造或装配位置、或有效期限或最迟销售日期的信息,

[0282] (vii) 关于正确贮存或操作本发明的制品、应用装置、或抗体或抗原片段、药物组合物、单位剂量形式或配制剂的信息,

[0283] (iv) 关于本发明的缓冲剂、稀释剂、试剂、赋形剂、载体、抗体或抗原片段配制剂、药物组合物、单位剂量形式或配制剂的组成的信息,

[0284] (ix) 关于在应用不适当的剂量或施用方案和/或在患者群体的禁忌适应征中使用时可能的后果的警告。

[0285] 在第6方面的优选的实施方案中,所述标签或包装插页含有对依照第7、第11-13、第18或19方面的治疗方法或医学用途和如本文中描述的第1或第2方面的实施方案的提述。

[0286] 依照另一个优选的实施方案,所述制品包含(a)包装材料;(b)特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和(c)在包装材料内含有的标签或包装插页,其指示可以对接受

用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况：高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病，并进一步指示可以治疗落入如在第18方面中叙述的一组或多组受试者中的受试者。

[0287] 依照另一个优选的实施方案，所述制品包含 (a) 包装材料；(b) 特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段；和 (c) 在包装材料内含有的标签或包装插页，其指示可以对接受用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况：高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病，并且进一步指示用所述抗体或其抗原结合片段治疗患者对于属于如在第19方面中叙述的一组或多组受试者中的患者是禁忌的。

[0288] 在第6方面的优选的实施方案中，所述标签或包装插页含有对依照如本文中描述的（例如依照第7、11-13、18或19方面的）医学用途和治疗方法，以及如本文中描述的其实施方案的提述。

[0289] 依照第7方面，本发明涉及本发明的药物组合物、抗体或其抗原结合片段，用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。

[0290] 依照第7方面的一个优选的实施方案，所述疾病或状况选自下组：升高的总胆固醇水平、升高的低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、和动脉粥样硬化，特别是原发性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症或不受他汀类控制的高胆固醇血症。

[0291] 依照另一个优选的实施方案，每隔一周 (E2W)、每4周 (E4W)、或一月一次地对受试者施用所述组合物、抗体或其抗原结合片段。

[0292] 依照另一个优选的实施方案，与药物组合物、抗体或其抗原结合片段一起共施用HMG-CoA还原酶抑制剂，优选依照本发明不同方面之一，如依照第1或2方面的HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0293] 依照另一个优选的实施方案，一日一次地且优选每日施用HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0294] 在第2方面，本发明涉及特异性结合hPCSK9 (人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9) 的抗体或其抗原结合片段，用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况，

[0295] 其中所述抗体或其抗原结合片段用于以范围为5mg至500mg的剂量量施用，

[0296] 其中抗体或其抗原结合片段进一步用于与范围为0.05mg至100mg的剂量量的HMG-CoA还原酶抑制剂组合施用。

[0297] 在本发明第7方面或其它方面的优选的实施方案中，用PCSK9拮抗剂缓解、改善、抑制或预防PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。

[0298] 在本发明第7方面和其它方面的别的优选的实施方案中，所述疾病或状况选自下组：升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平、高胆固醇血症 (尤其是不受他汀类控制的高胆固醇血症)、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病，尤其是原发性高胆固醇血症如原发性家族性高胆固醇血症或原发性非家族性高胆固醇血症。

[0299] 在本发明第7方面和其它方面的优选的实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段用于指示进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变的受试者、患有杂合家族性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症且不受他汀控制的受试者、有形成高胆固醇血症风险的受试者、患有高胆固醇血症的受试者、患有高脂血症的受试者、患有血脂障碍的受试者、患有动脉粥样硬化的受试者或患有心血管疾病的

受试者施用。最优选地,所述受试者是人受试者。

[0300] 在本发明第7方面和其它方面的一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于与HMG-CoA还原酶抑制剂组合施用,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每日三次、每日两次或每日一次施用。在本发明第2方面和其它方面的一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每日、每隔一日、每3日、每4日、每5日或每6日施用。在本发明第2方面和其它方面的一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每周、每隔1周、每3周或每4周施用。在本发明第2方面和其它方面的一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要在上午、中午或晚上施用。在优选的实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每日一次施用,优选为口服,优选在晚上施用。

[0301] 在本发明第7方面和其它方面的优选的实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。更优选地,他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0302] 在本发明第7方面和其它方面的更优选的实施方案中,他汀是:

[0303] -要以介于0.05mg和2mg之间的每日剂量,优选以0.2mg、0.4mg或0.8mg的每日剂量施用的西立伐他汀;

[0304] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的阿托伐他汀;

[0305] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的辛伐他汀;

[0306] -要以介于0.2mg和100mg之间的每日剂量,优选以1mg、2mg、5mg、10mg或20mg的每日剂量施用的匹伐他汀;

[0307] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg或40mg的每日剂量施用的罗苏伐他汀;

[0308] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的氟伐他汀;

[0309] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的洛伐他汀;或

[0310] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的普伐他汀。

[0311] 在本发明第7方面和其它方面的别的优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于每隔1周、每4周或一月一次地对受试者施用。就患者依从性而言优选每4周施用或一月一次施用。就非常低的血液胆固醇水平变化而言优选每隔1周施用。其它适用于施用抗体或其抗原结合片段的时间日程表包括但不限于,每日一次、每隔一日、每3日、每4日、每5日、每6日、每周、每3周、每5周、每6周、每8周、每10周和每12周施用。

[0312] 在本发明第7和其它方面的别的优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于以范围为约40mg至约500mg、或约50mg至约500mg、或约50mg至约400mg、或约50mg至约300mg、或约100mg至约300mg、或约100mg至约200mg的剂量量施用。在更优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于以约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350或约400mg的剂量量施用。

[0313] 依照第7方面的另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段每隔一周(E2W)、每4周(E4W)或一月一次地受试者施用。

[0314] 在本发明第7方面和其它方面的优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于以范围为每隔一周(E2W)约50mg至约200mg,优选地约50mg E2W、约100mg E2W、约150mg E2W、约200mg E2W、约250mg E2W或约300mg E2W的剂量量(即剂量方案)施用,其中甚至更优选约50mg E2W、约100mg E2W、约150mg E2W、约200mg E2W的剂量量。依照本发明第2方面和其它方面的特别有利的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段用于以约50mg至约200mg、约100mg至约180mg、约130mg至约170mg、约140至约160mg或约90、约100、约110、约120、约130、约140、约145、约150、约155、约160、约170、约180、约190或约200mg E2W的剂量量(即剂量方案)施用,其中约145mg至约155mg E2W且尤其是约150mg E2W的剂量方案属于特别优选的实施方案。

[0315] 在本发明第7方面和其它方面的其它优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于以范围为每4周(E4W)约100mg至约400mg,优选地约100mg E4W、约150mg E4W、约200mg E4W、约250mg E4W、约300mg E4W、约350mg E4W或约400mg E4W的剂量量施用,其中约190至约310mg E4W、约200至约300mg E4W、约190至约210E4W、约195至约205E4W、约290至约310E4W、约295至约305E4W、约200mg E4W或约300mg E4W的剂量量属于特别优选的实施方案。在E4W施用方面指示的这些剂量量也适用于一月一次施用。

[0316] 第7方面进一步涉及特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况,其中所述抗体或其抗原结合片段用于以约50至500mg的剂量施用。

[0317] 可用于实践本发明第16方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。本发明第7方面的优选实施方案记载于第4方面。

[0318] 依照第7方面的另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段用于以约50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450或500mg的剂量,且优选以约150、200或300mg的剂量施用。

[0319] 依照第7方面的另一个优选的实施方案,所述疾病或状况选自下组:升高的总胆固醇水平、升高的低密度脂蛋白(LDL-C)水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化,尤其是原发性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症或不受他汀类控制的高胆固醇血症。

[0320] 依照第7方面的另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段具有下列一项或多项特征:

[0321] (i) 用于将低密度脂蛋白(LDL-C)水平相对于给药前水平降低至少约-25%至约-40%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-25%,更优选至少-30%,其中优选以约40至约60mg,约45至约55mg或约50mg的剂量E2W的剂量施用所述抗体或其抗原结合片段,

[0322] (ii) 用于将低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-50%至约-65%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%,更优选至少-45%,其中优选以约100mg E2W的剂量施用所述抗体或其片段,

[0323] (iii) 用于将低密度脂蛋白(LDL-C)相对于给药前水平降低至少约-60%至至少

约-75% [例如至少约-60%、至少约-65%、至少约-70%或至少约-75%] 及在至少14天的时段里持续降低, 其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-55%, 更优选至少-60%, 其中优选以约150mg E2W的剂量施用所述抗体或其片段,

[0324] (iv) 用于将低密度脂蛋白 (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约40%至约75%及在至少28天的时段内持续降低, 其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-35%, 更优选至少-40%, 其中优选以约200mg E4W的剂量施用所述抗体或其片段,

[0325] (v) 用于将低密度脂蛋白 (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约-50%至约-75%及在至少28天的时段内持续降低, 其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%, 更优选至少-45%, 其中优选以约300mg E4W的剂量施用所述抗体或其片段,

[0326] (vi) 用于将血清HDL胆固醇水平相对于给药前水平提高至少2%、至少2.5%、至少3%、至少3.5%、至少4%、至少4.5%、至少5%或至少5.5%,

[0327] (vii) 用于将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约25%至约35%及在至少24天的时段里持续降低,

[0328] (viii) 用于将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约65%至约80%及在至少24天的时段里持续降低,

[0329] 12. 用于将血清三酯甘油水平相对于给药前水平降低至少约25%至约40%,

[0330] 13. 对肝功能 (如通过ALT和AST测量测定的) 或对肌钙蛋白水平具有很少或没有可测量影响,

[0331] 14. 用于提高下列一项或多项: 总胆固醇水平、ApoB水平、非HDL-C水平、Apo-B/ApoA-1比率。

[0332] 依照第7方面的另一个优选的实施方案, 所述抗体或其抗原结合片段用于与HMG-CoA还原酶抑制剂一起使用, 其中优选地以范围为0.05mg至约100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂并且优选为他汀, 其中优选地他汀选自下组: 西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀或普伐他汀。

[0333] 依照第7方面的另一个优选的实施方案, 依照下列一剂或多剂或施用方案施用他汀:

[0334] (i) 每日一次施用他汀,

[0335] (ii) 以约0.5至约100mg、约5至约90mg、约10、20、40或80mg的剂量施用他汀, 并且优选阿托伐他汀。

[0336] 在本发明其它方面, 并且优选地在第11方面描述了所述抗体、其抗原片段或HMG-CoA还原酶抑制剂的别的剂量和施用方案。

[0337] 依照第7方面的又一个优选的实施方案, 本发明涉及特异性hPCSK9 (人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9) 的抗体或其抗原结合片段, 用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况,

[0338] 其中所述抗体或其抗原结合片段用于对至少落入下列一组受试者中的受试者施用: (i) 具有至少100mg/dL, 优选至少130mg/dL、更优选至少160mg/dL、甚至更优选至少200mg/dL的血清LDL胆固醇 (LDL-C) 水平的受试者; (ii) 具有小于40mg/dL的血清HDL-C水平的受试者; (iii) 具有至少200mg/dL, 优选至少240mg/dL的血清胆固醇水平的受试者; (iv) 具有至少150mg/dL, 例如至少200mg/dL或至少500mg/dL的血清三酰甘油水平的受试者, 其

中在禁食至少8小时后测定所述三酰甘油水平；(v) 至少35岁龄，例如至少40岁龄、至少45岁龄、至少50岁龄、至少55岁龄、至少60岁龄、至少65岁龄或至少75岁龄的受试者；(vi) 比75年纪小，例如比70岁年纪小、比65岁年纪小、比60岁年纪小、比55岁年纪小、比50岁年纪小、比45岁年纪小或比40岁年纪小的受试者；(vii) 具有25或更多（例如26或更多、27或更多、28或更多、29或更多、30或更多、31或更多、32或更多、33或更多、34或更多、35或更多、36或更多、37或更多、38或更多、或39或更多）的BMI的受试者；(viii) 男性受试者；(ix) 女性受试者；(x) 施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少30mg/dL、优选至少40mg/dL、更优选至少50mg/dL、更优选至少60mg/dL、更优选至少70mg/dL的受试者；或(xi) 施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少20%、优选至少30%、更优选至少40%、更优选至少50%、更优选至少60%的受试者。

[0339] 在第7方面的又一个优选的实施方案中，本发明涉及特异性结合hPCSK9（人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9）的抗体或其抗原结合片段，用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况，

[0340] 其中所述抗体或其抗原结合片段用于对不落入下列一组或多组受试者中的受试者施用：(i) 吸烟者；(ii) 70岁龄以上的个体；(iii) 患有高血压的个体；(iv) 怀孕的女性；(v) 试图怀孕的女性；(vi) 哺乳的女性；(vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体；(viii) 在肝功能方面具有任何不明异常血液测试的个体；(ix) 饮用过量酒精的个体；(x) 具有肾问题的个体；(xi) 患有甲状腺机能减退的个体；(xii) 患有肌病症的个体；(xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌肉问题的个体；(xiv) 其呼吸有严重问题的个体；(xv) 服用下列一种或多种药物的个体：改变免疫系统起作用方式的药物（例如环孢素或抗组胺剂）、抗生素或抗真菌药物（例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸）、调节脂质水平的药物（例如吉非贝齐、考来替泊）、钙通道阻断剂（例如维拉帕米、地尔硫卓）、调节心律的药物（地高辛、胺碘酮）、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂（例如那非那韦）、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草；或(xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁或每天食用超过半个葡萄柚的个体；(xvii) 具有超过40的体重指数（BMI）的个体；(xviii) 具有小于18的体重指数（BMI）的个体；(xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体；(xx) 乙肝或丙肝呈阳性的个体；或(xxi) 对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体；(xxii) 具有小于 $1500/\text{mm}^3$ 的嗜中性粒细胞浓度的个体；(xxiii) 具有小于 $100000/\text{mm}^3$ 的血小板浓度的个体；(xxiv) 具有大于1.5倍ULN（正常的上限）的血清肌酸酐水平的男性；(xxv) 具有大于1.4倍ULN（正常的上限）的血清肌酸酐水平的女性；(xxvi) 具有大于2倍ULN的丙氨酸转氨酶（ALT）水平或天冬氨酸转氨酶（AST）水平的个体；或(xxvii) 具有大于3倍ULN的CPK水平的个体。

[0341] 在第7方面的优选的实施方案中，用PCSK9拮抗剂缓解、改善、抑制或预防PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。

[0342] 在第7方面的优选的实施方案中，PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况选自下组：升高的LDL-C水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病，或任何其它在第1或第2方面中描述的疾病和状况。

[0343] 在优选的第7方面中，所述抗体或其抗原结合片段用于对下列受试者施用：指示进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变的受试者、患有杂合家族性高胆固醇血症的受试

者、患有原发性高胆固醇血症的受试者(例如患有原发性家族性或原发性非家族性高胆固醇血症的受试者)、患有高胆固醇血症如原发性高胆固醇血症且不受他汀控制的受试者、有形成高胆固醇血症风险的受试者、患有高胆固醇血症的受试者、患有高脂血症的受试者、患有血脂障碍的受试者、患有动脉粥样硬化的受试者或患有心血管疾病的受试者或任何其它如第1或第2方面中描述的受试者。最优选地,所述受试者是人受试者。

[0344] 在第7方面的优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于与剂量为0.05mg至100mg的HMG-CoA还原酶抑制剂组合施用。在一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每日三次、每日两次或每日一次施用。在一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每日、每隔一日、每3日、每4日、每5日或每6日施用。在一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每周、每隔1周、每3周或每4周施用。在一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要在上午、中午或晚上施用。在优选的实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂要每日一次,优选口服,优选在晚上施用。优选地,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。更优选地,所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。在第16至第18方面的别的优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段用于与他汀组合施用,其中所述他汀是:

[0345] -要以介于0.05mg和2mg之间的每日剂量,优选以0.2mg、0.4mg或0.8mg的每日剂量施用的西立伐他汀;

[0346] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的阿托伐他汀;

[0347] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的辛伐他汀;

[0348] -要以介于0.2mg和100mg之间的每日剂量,优选以1mg、2mg、5mg、10mg或20mg的每日剂量施用的匹伐他汀;

[0349] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg或40mg的每日剂量施用的罗苏伐他汀;

[0350] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的氟伐他汀;

[0351] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的洛伐他汀;或

[0352] -要以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的普伐他汀。

[0353] 在第8方面中,本发明涉及用于制备本发明的药物组合物,例如依照第1方面的药物组合物的方法,包括将抗体或其抗原结合片段以及任选地HMG-CoA还原酶抑制剂与一种或多种药用赋形剂或载体混合。

[0354] 技术人员知晓如何制备本发明的组合物。此外,在本说明书中别处给出参考文献。

[0355] 在第9方面,本发明关注用于制备本发明(例如第5方面)的单位剂量形式的方法,其包括分配一定量的包含一剂或多剂抗体或其抗原结合片段以及任选地一剂或多剂所述HMG-CoA还原酶抑制剂的依照本发明的液体配制剂或干配制剂、药物组合物、抗体或其抗原结合片段,并将它们改编为适合作为人和/或动物受试者的单一剂量的物理离散单元。

[0356] 在第10方面,本发明关注用于制备或装配本发明的制品的方法,包括在容器中包装本发明的药物组合物、抗体、液体配制剂、干配制剂或一种或多种单位剂量形式,任选地以及下列一项或多项:标签、使用说明书、应用装置(例如注射器)。

[0357] 在第11方面,本发明涉及用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0358] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段,并

[0359] 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂,其中优选以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0360] 在本申请的上下文中,术语“PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况”理解为包括应用PCSK-9抗体引起影响的任何疾病或状况。

[0361] 在本发明的第11和其它方面的优选的实施方案中,用PCSK9拮抗剂缓解、改善、抑制或预防PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。

[0362] 在本发明的第11和其它方面的别的优选的实施方案中,所述疾病或状况选自下组:升高的总胆固醇水平、升高的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平、高胆固醇血症(特别是不受他汀类控制的高胆固醇血症)、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化、心血管疾病、原发性高胆固醇血症(如原发性家族性高胆固醇血症或原发性非家族性高胆固醇血症)、不受他汀类控制(特别是不受阿托伐他汀控制)的高胆固醇血症(尤其是原发性高胆固醇血症)。

[0363] 在本发明的第11和其它方面的优选的实施方案中,有此需求的受试者是指示进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变的受试者、患有杂合家族性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症且不受他汀控制的受试者、有形成高胆固醇血症风险的受试者、患有高胆固醇血症的受试者、患有高脂血症的受试者、患有血脂障碍的受试者、患有动脉粥样硬化的受试者或患有心血管疾病的受试者。最优选地,有此需求的受试者是人受试者。

[0364] 在本发明的第11和其它方面的一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂每日三次、每日两次或每日一次施用。在本发明的第1和其它方面的一些实施方案中,每日、每隔一日、每3日、每4日、每5日或每6日施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在本发明的第1和其它方面的一些实施方案中,每周、每隔1周、每3周或每4周施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在本发明的第1和其它方面的一些实施方案中,在上午、中午或晚上施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在优选的实施方案中,每日一次,优选口服,优选在晚上施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0365] 优选地,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。更优选地,所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0366] 在本发明的第1和其它方面的更优选的实施方案中,他汀为:

[0367] -以介于0.05mg和2mg之间的每日剂量,优选以0.2mg、0.4mg或0.8mg的每日剂量施用的西立伐他汀;

[0368] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的阿托伐他汀;

[0369] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的辛伐他汀;

[0370] -以介于0.2mg和100mg之间的每日剂量,优选以1mg、2mg、5mg、10mg或20mg的每日剂量施用的匹伐他汀;

[0371] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg或40mg的每日剂量施用的罗苏伐他汀;

[0372] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的氟伐他汀;

[0373] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的洛伐他汀;或

[0374] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的普伐他汀。

[0375] 在本发明的第11和其它方面的优选的实施方案中,每隔1周、每4周或一月一次对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。就患者依从性而言优选每4周施用或一月一次施用(即每日历月一次,例如该月的每第一天、第二天等,或每个月的每第一、第二、第三个周一、周二等,其与每4周施用形成对比)。就非常低的血液胆固醇水平变化而言优选每隔1周施用。其它适用于施用抗体或其抗原结合片段的时间日程表包括但不限于,每日一次、每隔一日、每3日、每4日、每5日、每6日、每周、每3周、每5周、每6周、每8周、每10周和每12周施用。

[0376] 在本发明的第11和其它方面的优选的实施方案中,以范围为例如约40mg至约500mg、约50mg至约500mg、约50mg至300mg、或约100mg至200mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段。在更优选的实施方案中,以约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段。约50至约200mg,例如约50mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量特别适用于每两周的剂量方案(即每隔一周应用),约150mg至约400mg,例如约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg或约400mg的剂量尤其适用于具有更长时间间隔的施用方案,例如每3周或每4周或一月一次施用。

[0377] 可以用于实践本发明的第1和其它方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分或第4方面及其实施方案中。

[0378] 在第12方面,本发明涉及测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病或依照本发明第1或第2方面的任何其它状况或疾病,所述方法包括:

[0379] 用所述抗体或其抗原结合片段治疗选择的患者群体,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇(LDL-C)水平;并

[0380] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平来测定所述抗体或其抗原结合片段的功效,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的。

[0381] 在第13方面,本发明涉及一种测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用

于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法：高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病或依照本发明第1或第2方面的任何其它状况或疾病，所述方法包括：

[0382] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平测定已经用于用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定患者群体的抗体或其抗原结合片段的功效，其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇 (LDL-C) 水平，其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的。

[0383] 在第12和第13方面的优选的实施方案中，所述群体中的每位患者在用所述抗体或其抗原结合片段治疗前已通过施用HMG CoA抑制剂如他汀达至少6周接受降脂治疗。

[0384] 在第12和第13方面的优选的实施方案中，所述抗体或抗原结合片段是如在下文“用于实践本发明的优选抗体”部分规定的抗体或抗原结合片段。

[0385] 在第12和第13方面的优选的实施方案中，用依照第1方面和第1或第2方面的实施方案的治疗方法治疗所选患者群体，如本文中描述的。

[0386] 在第14方面，本发明涉及包含本发明的特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段和标签的包装。

[0387] 依照一个实施方案，所述标签是含有下列一项或多项的数据载体：印刷的声明、芯片或条形码。

[0388] 依照第14方面的一个优选的实施方案，所述标签包含或者是数据载体（例如印刷的声明、芯片或条形码），其告知患者在一种或多种选自下组的适应征中指示与HMG-CoA还原酶抑制剂如他汀一起的抗体治疗：高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病或依照本发明第1或第2方面的任何其它状况或疾病。可用于实践本发明第8方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。

[0389] 依照另一个优选的实施方案，所述标签包含或者是数据载体（例如印刷的声明、芯片或条形码），其告知患者与他汀一起的抗体治疗对于属于下列一或多组的患者是禁忌的：(i) 吸烟者；(ii) 70岁龄以上的个体；(iii) 患有高血压的个体；(iv) 怀孕的女性；(v) 试图怀孕的女性；(vi) 哺乳的女性；(vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体；(viii) 在肝功能方面具有任何不明异常血液测试的个体；(ix) 饮用过量酒精的个体；(x) 具有肾问题的个体；(xi) 患有甲状腺机能减退的个体；(xii) 患有肌病症的个体；(xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌肉问题的个体；(xiv) 其呼吸有严重问题的个体；(xv) 服用下列一种或多种药物的个体：改变免疫系统起作用方式的药物（例如环孢素或抗组胺剂）、抗生素或抗真菌药物（例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸）、调节脂质水平的药物（例如吉非贝齐、考来替泊）、钙通道阻断剂（例如维拉帕米、地尔硫卓）、调节心律的药物（地高辛、胺碘酮）、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂（例如那非那韦）、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草；或(xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁或每天食用超过半个葡萄柚的个体；(xvii) 具有超过40的体重指数 (BMI) 的个体；(xviii) 具有小于18的体重指数 (BMI) 的个体；(xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体；(xx) 乙肝或丙肝呈阳性的个体；或(xxi) 对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体；(xxii) 具有小于1500/mm³的嗜中性粒细胞浓度的个体；(xxiii) 具有小于100000/mm³的血小板浓度的个体；(xxiv) 具有大于1.5倍ULN（正常的上限）的血清肌酸酐水平的男性；(xxv) 具有大于1.4倍ULN（正常的上限）的血清肌酸酐

水平的女性；(xxvi) 具有大于2倍ULN的丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平或天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平的个体；或 (xxvii) 具有大于3倍ULN的CPK水平的个体。可用于实践本发明第14方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。

[0390] 在第15方面，本发明涉及一种调节血液中LDL水平的方法，包括：

[0391] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9 (人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9) 的抗体或其抗原结合片段，其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段，并

[0392] 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂，其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0393] 在第16方面，本发明涉及预防血液中 (持久) 升高的LDL水平的效应的方法，其包括：

[0394] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9 (人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9) 的抗体或其抗原结合片段，其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段，并

[0395] 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂，其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0396] 在第15和第16方面的优选的实施方案中，用拮抗剂缓解、改善、抑制或预防PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。在第10和第11方面的别的优选的实施方案中，PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况选自下组：升高的LDL-C水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病或任何其它依照本发明第11、18或19方面的状况或疾病。

[0397] 在第15和第16方面的优选的实施方案中，所述有此需求的受试者是指进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变的受试者、患有杂合家族性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症且不受他汀控制的受试者、有形成高胆固醇血症风险的受试者、患有高胆固醇血症的受试者、患有高脂血症的受试者、患有血脂障碍的受试者、患有动脉粥样硬化的受试者或患有心血管疾病的受试者、或任何如本发明第11、18或19方面描述的受试者。最优选地，所述有此需求的受试者是人受试者。

[0398] 在第15和第16方面的一些实施方案中，所述HMG-CoA还原酶抑制剂每日三次、每日两次或每日一次施用。在一些实施方案中，每日、每隔一日、每3日、每4日、每5日或每6日施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在一些实施方案中，每周、每隔1周、每3周、每4周或每月施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在一些实施方案中，在上午、中午或晚上施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在优选的实施方案中，每日一次地施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂，优选口服，优选在晚上。别的合适的施用方案记载于第1或第2方面。

[0399] 在第15和第16方面的别的优选的实施方案中，所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。更优选地，他汀选自下组：西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0400] 在第10和第11方面的更优选的实施方案中，他汀是：

[0401] -以介于0.05mg和2mg之间的每日剂量，优选以0.2mg、0.4mg或0.8mg的每日剂量施用的西立伐他汀；

[0402] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的阿托伐他汀;

[0403] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的辛伐他汀;

[0404] -以介于0.2mg和100mg之间的每日剂量,优选以1mg、2mg、5mg、10mg或20mg的每日剂量施用的匹伐他汀;

[0405] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg或40mg的每日剂量施用的罗苏伐他汀;

[0406] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的氟伐他汀;

[0407] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的洛伐他汀;或

[0408] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的普伐他汀。

[0409] 在第15和第16方面的别的优选的实施方案中,每隔1周、每4周或一月一次地对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。就患者依从性而言优选每4周或每月施用。就非常低的血液胆固醇水平变化而言优选每隔1周施用。其它适用于施用抗体或其抗原结合片段的时间日程表包括但不限于,每日一次、每隔一日、每3日、每4日、每5日、每6日、每周、每3周、每5周、每6周、每8周、每10周和每12周施用。

[0410] 在第15和第16方面的优选的实施方案中,以范围为50mg至300mg,例如100mg至200mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段。在更优选的实施方案中,以约50mg、约100mg、约150mg、约200mg或约300mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段。在本说明书中别处,例如在第11方面中描述了别的合适的且优选的剂量方案。

[0411] 可用于实践本发明第10和11方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。

[0412] 在第17方面,本发明涉及一种测定药物化合物是否可用于缓解、改善、抑制或预防PCSK9活性或表达具有影响的疾病或状况的方法,包括:(a)对受试者施用特异性结合PCSK9的化合物,优选为特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段,并(b)测定血液中多少分数的PCSK9附接于来自(a)的化合物。

[0413] 通常,在以化学计量量使用时特异性结合血液中的存在的10%至100%(优选20%至100%,更优选30%至100%,更优选40%至100%,更优选50%至100%)的PCSK9的化合物会可用于缓解、改善、抑制或预防PCSK9活性或表达具有影响的疾病或状况。

[0414] 优选地,PCSK9活性或表达具有影响的疾病或状况选自下组:升高的LDL-C水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病或本文中(如在第11方面)描述的任何其它疾病。

[0415] 可用于实践本发明第12方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。

[0416] 在第18方面,本发明涉及用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0417] 对有此需要的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,

[0418] 其中所述有此需要的受试者落入下列一组或多组受试者中:(i)具有至少100mg/dL,优选至少130mg/dL,更优选至少160mg/dL,甚至更优选至少200mg/dL的血清LDL胆固醇(LDL-C)水平的受试者;(ii)具有小于40mg/dL的血清HDL-C水平的受试者;(iii)具有至少200mg/dL,优选至少240mg/dL的血清胆固醇水平的受试者;(iv)具有至少150mg/dL,例如至少200mg/dL或至少500mg/dL的血清三酰甘油水平的受试者,其中在禁食至少8小时后测定所述三酰甘油水平;(v)至少35岁龄,例如至少40岁龄、至少45岁龄、至少50岁龄、至少55岁龄、至少60岁龄、至少65岁龄或至少75岁龄的受试者;(vi)比75岁年纪小,例如比70岁年纪小、比65岁年纪小、比60岁年纪小、比55岁年纪小、比50岁年纪小、比45岁年纪小或比40岁年纪小的受试者;(vii)具有25或更多(例如26或更多、27或更多、28或更多、29或更多、30或更多、31或更多、32或更多、33或更多、34或更多、35或更多、36或更多、37或更多、38或更多、或39或更多)的BMI的受试者;(viii)男性受试者;(ix)女性受试者;(x)施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少30mg/dL,优选至少40mg/dL,更优选至少50mg/dL,更优选至少60mg/dL,更优选至少70mg/dL的受试者;或(xi)施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少20%,优选至少30%,更优选至少40%,更优选至少50%,更优选至少60%的受试者。

[0419] 在第19方面,本发明涉及用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0420] 对有此需要的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,

[0421] 其中所述有此需要的受试者不落入下列一组或多组受试者中:(i)吸烟者;(ii)70岁龄以上的个体;(iii)患有高血压的个体;(iv)怀孕的女性;(v)试图怀孕的女性;(vi)哺乳的女性;(vii)患有或曾经患有影响肝的疾病的个体;(viii)在肝功能方面具有任何不明异常血液测试的个体;(ix)饮用过量酒精的个体;(x)具有肾问题的个体;(xi)患有甲状腺机能减退的个体;(xii)患有肌病症的个体;(xiii)在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌肉问题的个体;(xiv)其呼吸有严重问题的个体;(xv)服用下列一种或多种药物的个体:改变免疫系统起作用方式的药物(例如环孢素或抗组胺剂)、抗生素或抗真菌药物(例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸)、调节脂质水平的药物(例如吉非贝齐、考来替泊)、钙通道阻断剂(例如维拉帕米、地尔硫卓)、调节心律的药物(地高辛、胺碘酮)、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂(例如那非那韦)、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草;或(xvi)每日饮用超过0.1L葡萄柚汁或每天食用超过半个葡萄柚的个体;(xvii)具有超过40的体重指数(BMI)的个体;(xviii)具有小于18的体重指数(BMI)的个体;(xix)患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;(xx)乙肝或丙肝呈阳性的个体;或(xxi)对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体;(xxii)具有小于1500/mm³的嗜中性粒细胞浓度的个体;(xxiii)具有小于100000/mm³的血小板浓度的个体;(xxiv)具有大于1.5倍ULN(正常的上限)的血清肌酸酐水平的男性;(xxv)具有大于1.4倍ULN(正常的上限)的血清肌酸酐水平的女性;(xxvi)具有大于2倍ULN的丙氨酸转氨酶(ALT)水平或天冬氨酸转氨酶(AST)水平的个体;或(xxvii)具有大于3倍ULN的CPK水平的个体。

[0422] 在第18和第19方面的优选的实施方案中,用PCSK9拮抗剂缓解、改善、抑制或预防PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。

[0423] 在第13和第14方面的优选的实施方案中,PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况选自下组:升高的LDL-C水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病或本发明其它方面,如第11方面中描述的任何其它疾病或状况。

[0424] 在第13和第14方面的优选的实施方案中,所述有此需要的受试者是指示进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变的受试者、患有杂合家族性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症的受试者(例如患有原发性家族性或原发性非家族性高胆固醇血症的受试者)、患有高胆固醇血症如原发性高胆固醇血症且不受他汀控制的受试者、有形成高胆固醇血症风险的受试者、患有高胆固醇血症的受试者、患有高脂血症的受试者、患有血脂障碍的受试者、患有动脉粥样硬化的受试者或患有心血管疾病的受试者、或任何其它在第1或第2方面中描述的受试者。最优选地,所述有此需要的受试者是人受试者。别的优选的或合适的受试者记载于本发明的其它方面如第18或19方面。

[0425] 可用于实践本发明第13和14方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分。

[0426] 在第18和第19方面的优选的实施方案中,所述方法进一步包括:以0.05mg至100mg的剂量对受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂。在一些实施方案中,所述HMG-CoA还原酶抑制剂每日三次、每日两次或每日一次施用。在一些实施方案中,每日、每隔一日、每3日、每4日、每5日或每6日施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在一些实施方案中,每周、每隔1周、每3周或每4周施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在一些实施方案中,在上午、中午或晚上施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。在优选的实施方案中,每日一次地施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂,优选口服,优选在晚上。优选地,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。更优选地,所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。在第13和第14方面的别的优选的实施方案中,所述方法包括对受试者施用治疗量的他汀,其中所述他汀是:

[0427] -以介于0.05mg和2mg之间的每日剂量,优选以0.2mg、0.4mg或0.8mg的每日剂量施用的西立伐他汀;

[0428] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的阿托伐他汀;

[0429] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的辛伐他汀;

[0430] -以介于0.2mg和100mg之间的每日剂量,优选以1mg、2mg、5mg、10mg或20mg的每日剂量施用的匹伐他汀;

[0431] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以5mg、10mg、20mg或40mg的每日剂量施用的罗苏伐他汀;

[0432] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的氟伐他汀;

[0433] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的洛伐他汀;或

[0434] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量,优选以10mg、20mg、40mg或80mg的每日剂量施用的普伐他汀。

[0435] 本发明的别的优选的实施方案将如本文中描述的第18和19方面的特征组合。

[0436] 在第20方面,本发明涉及一种测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:升高的LDL-C水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病、或第1或第2方面所描述的任何其它疾病或状况,所述方法包括:

[0437] 用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定的患者群体,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇 (LDL-C) 水平;并

[0438] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平测定所述抗体或其抗原结合片段的功效,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的;

[0439] 其中每位患者落入如第13方面所叙述的一组或多组受试者中。

[0440] 在第21方面,本发明涉及一种测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法(或如第1或第2方面所描述的任何其它方法):升高的LDL-C水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,所述方法包括:

[0441] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平测定已经用于用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定患者群体的抗体或其抗原结合片段的功效,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇 (LDL-C) 水平,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的;

[0442] 其中每位患者落入如第13方面所叙述的一组或多组受试者中。

[0443] 在第20和第21方面的优选的实施方案中,所述群体中的每位患者在用所述抗体或其抗原结合片段治疗前已经通过施用HMG CoA抑制剂如他汀达至少6周接受降脂治疗。

[0444] 可用于实践本发明第19和20方面的抗体及其抗原结合片段记载于“用于实践本发明的优选抗体”部分或本申请中描述本发明抗体的其它部分,如例如第4方面中。

[0445] 在第20和第21方面的优选的实施方案中,用或已经用依照如本文中描述的第11、18或19方面的治疗方法及其实施方案的治疗方法治疗选定的患者群体。

[0446] 在第20和第21方面的别的优选的实施方案中,对所述选定的患者群体的亚组测定所述抗体或其抗原结合片段的功效,其中所述亚组已经通过至少一种选自下组的分层因子分层:患有杂合家族性高胆固醇血症 (heFH) 的群体;先前的心肌梗死 (MI) 史;先前的中风史;接受高强度他汀疗法;和患者的地理区域 (例如北美、西欧、东欧和世界的剩余部分)。

[0447] 在仓鼠和其它啮齿类中,他汀类对从血液清除LDL不是有效的。更具体地,单独施用他汀类 (例如阿托伐他汀) 对仓鼠或其它啮齿类中LDL受体 (LDLR) 的表达无影响,推测起来是由于内源PCSK9的活性。本申请中含有的实验 (参见研究4) 显示通过施用抗PCSK9抗体抑制PCSK9使得啮齿类 (例如仓鼠) 对他汀治疗敏感。因而,本申请提供了用于测试降低胆固醇水平的他汀类或其它药物的功效的新动物模型。

[0448] 如此,在第22方面,本发明涉及一种用于测试化合物在降低受试者的胆固醇水平中的功效的方法,包括下列步骤:

[0449] (a) 提供啮齿类动物;

[0450] (b) 对啮齿类动物施用特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段;

[0451] (c) 对所述啮齿类动物施用测试化合物;

[0452] (d) 在啮齿类动物中测定该测试化合物的效果,其中与对照动物的胆固醇水平相比啮齿类动物中胆固醇水平的降低指示该测试化合物在降低受试者的胆固醇水平中是有效的,其中对照动物来自与所述啮齿类动物相同的物种,并且其中对照动物尚未用该测试化合物攻击。

[0453] 在第22方面的优选的实施方案中,所述啮齿类动物选自下组:仓鼠、小鼠、大鼠、豚鼠和家兔。

[0454] 可用于实践本发明第22方面的抗体及其抗原结合片段记载于本申请其它部分如第4方面或“用于实践本发明的优选抗体”部分。优选地,以1mg/kg体重、3mg/kg体重或10mg/kg体重的浓度对啮齿类动物施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0455] 在第22方面的优选的实施方案中,通过测量血清中总胆固醇的水平来测定胆固醇水平的降低。在更优选的实施方案中,通过测量血清中LDL胆固醇 (LDL-C) 的水平来测定胆固醇水平的降低。

[0456] 在第22方面的优选的实施方案中,对照动物来自与所述啮齿类动物相同的品系。优选地,对所述啮齿类动物和对照动物施用相同的抗体或其抗原结合片段。优选地,对所述啮齿类动物和对照动物施用相同浓度(以mg/kg体重测量)的抗体或其抗原结合片段。

[0457] 在第22方面的一个实施方案中,所述对照动物是与所述啮齿类动物不同的动物,即不同的个体。也可以测定两个或更多个对照动物中的胆固醇水平并计算在这两个或更多个对照动物中胆固醇水平的均值数值。类似地,有可能用抗体或其抗原结合片段攻击两个或更多个啮齿类动物,以测定在这两个或更多个啮齿类动物中的胆固醇水平并计算在这两个或更多个啮齿类动物中胆固醇水平的均值数值。

[0458] 在第22方面的一个备选的实施方案中,所述对照动物与啮齿类动物是同一个动物,但是对其在不同的时间点检查。更具体地,可以将施用测试化合物后啮齿类动物中的胆固醇水平与同一动物中的给药前胆固醇水平比较。优选地,在上文叙述的步骤(b)和(c)之间测定所述给药前胆固醇水平。

[0459] 依照第23方面,本发明关注增强经历他汀疗法的受试者中的LDL-C降低活性的方法,所述方法包括对受试者施用特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9(hPCSK9)的抗体或其抗原结合片段,其中在约5mg至约500mg范围内的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段,由此在受试者中增强他汀疗法的LDL-C降低活性。

[0460] 依照第23方面的一个优选的实施方案,所述受试者在施用所述抗体前对他汀疗法是有抗性的。

[0461] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者患有选自下组的疾病或状况:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化。

[0462] 依照另一个优选的实施方案,所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。

[0463] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约50mg至约300mg范围内的剂量量施用。

[0464] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约150mg的剂量量施用。

[0465] 依照另一个优选的实施方案,每隔一周(E2W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0466] 依照另一个优选的实施方案,每4周(E4W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0467] 依照另一个优选的实施方案,相对于给药前水平,所述治疗将血清总胆固醇降低至少约25%至约35%,并在至少24天的时段里持续降低。

[0468] 依照另一个优选的实施方案,相对于给药前水平,所述治疗将血清总胆固醇降低至少约65%至约80%,并在至少24天的时段里持续降低。

[0469] 依照另一个优选的实施方案,相对于给药前水平降低,所述治疗将血清三酰甘油水平至少约25%至约40%。

[0470] 依照另一个优选的实施方案,相对于给药前水平,所述治疗将血清HDL胆固醇降低不超过5%。

[0471] 依照另一个优选的实施方案,所述治疗对肝功能具有很少或没有可测量影响,如通过ALT和AST测量测定的。

[0472] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0473] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[0474] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[0475] 依照另一个优选的实施方案,他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0476] 依照另一个优选的实施方案,他汀是以10mg、20mg、40mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。

[0477] 在第24方面,本发明关注用于治疗受试者中升高的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的试剂盒,所述试剂盒包含(a)药用单位剂量形式,其包含特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;以及药学可接受载体,其中所述抗体或抗原结合片段以约5mg至约500mg范围内的剂量量存在;和(b)有使用说明书的标签或包装插页。

[0478] 依照第24方面的一个优选的实施方案,所述标签指示可以对接受用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况治疗:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0479] 依照另一个优选的实施方案,所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。依照另一个优选的实施方案,所述疾病或状况是不受他汀类控制的高胆固醇血症。

[0480] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约50mg至约300mg范围内的剂量量存在。依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约150mg的剂量

量存在。

[0481] 依照另一个优选的实施方案,所述标签或包装插页指示每隔一周(E2W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0482] 依照另一个优选的实施方案,所述标签或包装插页指示每4周(E4W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0483] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0484] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[0485] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[0486] 依照另一个优选的实施方案,所述试剂盒进一步包含HMG-CoA还原酶抑制剂。依照另一个优选的实施方案,所述抑制剂的剂量范围约为0.05mg至100mg。依照另一个优选的实施方案,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。依照另一个优选的实施方案,他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0487] 依照另一个优选的实施方案,用法说明书指示他汀是以10mg、20mg、40mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。

[0488] 依照另一个优选的实施方案,用法说明书指示用抗体或其抗原结合片段治疗对于属于下列一组或多组的患者是禁忌的:

[0489] (i) 吸烟者;

[0490] (ii) 70岁龄以上的个体;

[0491] (iii) 患有高血压的个体;

[0492] (iv) 怀孕女性;

[0493] (v) 试图怀孕的女性;

[0494] (vi) 哺乳的女性;

[0495] (vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体;

[0496] (viii) 在肝功能方面具有任何不明异常血液测试的个体;

[0497] (ix) 饮用过量酒精的个体;

[0498] (x) 具有肾问题的个体;

[0499] (xi) 患有甲状腺机能减退的个体;

[0500] (xii) 患有肌病症的个体;

[0501] (xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌肉问题的个体;

[0502] (xiv) 其呼吸有严重问题的个体;

[0503] (xv) 服用下列一种或多种药物的个体:改变免疫系统起作用方式的药物(例如环孢素或抗组胺剂)、抗生素或抗真菌药物(例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸)、调节脂质水平的药物(例如吉非贝齐、考来替泊)、钙通道阻断剂(例如维拉帕米、地尔硫卓)、调节心律的药物(地高辛、胺碘酮)、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂(例如那非那韦)、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草;或

- [0504] (xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁的个体;
- [0505] (xvii) 具有超过40的体重指数 (BMI) 的个体;
- [0506] (xviii) 具有小于18的体重指数 (BMI) 的个体;
- [0507] (xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;
- [0508] (xx) 乙肝或丙肝阳性的个体;或
- [0509] (xxi) 对单克隆抗体治疗有已知的敏感性的个体。
- [0510] 在第25方面,本发明关注一种治疗患有以升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平为特征的疾病或状况的受试者的方法,所述方法包括:
- [0511] (a) 选择具有大于100mg/dL的血液LDL-C水平的受试者;并
- [0512] (b) 对所述受试者施用包含特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 型9 (hPCSK9) 的抗体或其抗原结合片段的组合物;由此降低有此需要的受试者中的胆固醇水平。
- [0513] 依照一个优选的实施方案,所述疾病或状况选自下组:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化。
- [0514] 依照另一个优选的实施方案,所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。
- [0515] 依照另一个优选的实施方案,所述疾病或状况是不受他汀类控制的高胆固醇血症。
- [0516] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于18kg/m²或大于40kg/m²的体重指数 (BMI) 。
- [0517] 依照另一个优选的实施方案,先前没有教导受试者食用胆固醇降低饮食。
- [0518] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者先前尚未服用除阿托伐他汀外的胆固醇降低药物。
- [0519] 依照另一个优选的实施方案,以每天约10mg施用阿托伐他汀。
- [0520] 依照另一个优选的实施方案,胆固醇降低药物选自下组:贝特类 (fibrates)、胆汁酸树脂、烟酸 (niacin)、肠胆固醇吸收 (ICA) 阻断剂和 Ω -3脂肪酸。依照另一个优选的实施方案,以每天大于500mg施用烟酸。依照另一个优选的实施方案,以每天大于1000mg施用 Ω -3脂肪酸。
- [0521] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者没有患有糖尿病。依照另一个优选的实施方案,糖尿病是1型糖尿病。依照另一个优选的实施方案,糖尿病是2型糖尿病。依照另一个优选的实施方案,用胰岛素治疗2型糖尿病。
- [0522] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有大于或等于8.5%的血糖化血红蛋白浓度。
- [0523] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者在乙肝和丙肝表面抗原方面呈阴性的。
- [0524] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有大于350mg/dL的血液三酰甘油浓度。
- [0525] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有每立方mm血液少于1500个嗜中性粒细胞。
- [0526] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有每立方mm血液少于100,000个血小

板。

[0527] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者为女性。

[0528] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者没有怀孕。

[0529] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有高于正常下限且低于正常上限的血液促甲状腺激素浓度。

[0530] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限1.4倍的血清肌酸。

[0531] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者为男性。

[0532] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限1.5倍的血清肌酸。

[0533] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限2倍的天冬氨酸转氨酶量。

[0534] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限2倍的丙氨酸转氨酶量。

[0535] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约5mg至约500mg范围内的剂量量施用。

[0536] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约50mg至约300mg范围内的剂量量施用。

[0537] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体每4周以200和300mg之间施用。

[0538] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约150mg的剂量量施用。

[0539] 依照另一个优选的实施方案,每隔一周(E2W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0540] 依照另一个优选的实施方案,每4周(E4W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0541] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0542] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[0543] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[0544] 依照另一个优选的实施方案,皮下施用所述抗体。

[0545] 依照另一个优选的实施方案,在腹部中施用所述抗体。

[0546] 依照另一个优选的实施方案,对受试者施用HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0547] 依照另一个优选的实施方案,所述HMG-CoA还原酶抑制剂以约0.05mg至100mg范围中的剂量量施用。

[0548] 依照另一个优选的实施方案,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。

[0549] 依照另一个优选的实施方案,所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0550] 依照另一个优选的实施方案,他汀是以10mg或80mg剂量施用的阿托伐他汀。

[0551] 依照另一个优选的实施方案,在8周时段中以每日约10mg和一日80mg施用阿托伐他汀。

- [0552] 在第26方面,本发明关注降低有此需要的受试者中的胆固醇水平的方法,包括:
- [0553] (a) 选择具有大于100mg/dL的血液低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的受试者;并
- [0554] (b) 对所述受试者施用包含特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 型9 (hPCSK9) 的抗体或其抗原结合片段的组合物;由此降低有此需要的受试者中的胆固醇水平。
- [0555] 依照第26方面的一个优选的实施方案,所述疾病或状况选自下组:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化。
- [0556] 依照另一个优选的实施方案,所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。
- [0557] 依照另一个优选的实施方案,所述疾病或状况是不受他汀类控制的高胆固醇血症。
- [0558] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于18kg/m²或大于40kg/m²的体重指数 (BMI)。
- [0559] 依照另一个优选的实施方案,先前没有教导受试者食用胆固醇降低饮食。
- [0560] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者先前尚未服用除阿托伐他汀外的胆固醇降低药物。
- [0561] 依照另一个优选的实施方案,以每天约10mg施用阿托伐他汀。
- [0562] 依照另一个优选的实施方案,胆固醇降低药物选自下组:贝特类、胆汁酸树脂、烟酸、肠胆固醇吸收 (ICA) 阻断剂和 Ω -3脂肪酸。
- [0563] 依照另一个优选的实施方案,以每天大于500mg施用烟酸。
- [0564] 依照另一个优选的实施方案,以每天大于1000mg施用 Ω -3脂肪酸。
- [0565] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者没有患有糖尿病。
- [0566] 依照另一个优选的实施方案,所述糖尿病是1型糖尿病。
- [0567] 依照另一个优选的实施方案,所述糖尿病是2型糖尿病。
- [0568] 依照另一个优选的实施方案,用胰岛素治疗2型糖尿病。
- [0569] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有大于或等于8.5%的血糖化血红蛋白浓度。
- [0570] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者在乙肝和丙肝表面抗原方面呈阴性。
- [0571] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有大于350mg/dL的血液三酰甘油浓度。
- [0572] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有每立方mm血液少于1500个嗜中性粒细胞。
- [0573] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有每立方mm血液少于100,000个血小板。
- [0574] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者为女性。
- [0575] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者没有怀孕。
- [0576] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有高于正常下限且低于正常上限的血液促甲状腺激素浓度。
- [0577] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限1.4倍的血清肌酸。

- [0578] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者为男性。
- [0579] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限1.5倍的血清肌酸。
- [0580] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限2倍的天冬氨酸转氨酶量。
- [0581] 依照另一个优选的实施方案,所述受试者具有小于正常上限2倍的丙氨酸转氨酶量。
- [0582] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约5mg至约500mg范围内的剂量量施用。
- [0583] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约50mg至约300mg范围内的剂量量施用。
- [0584] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体每4周以200和300mg之间施用。
- [0585] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段以约150mg的剂量量施用。
- [0586] 依照另一个优选的实施方案,每隔一周(E2W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。
- [0587] 依照另一个优选的实施方案,每4周(E4W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。
- [0588] 依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。依照另一个优选的实施方案,所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。依照另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。依照另一个优选的实施方案,皮下施用所述抗体。依照另一个优选的实施方案,在腹部中施用所述抗体。
- [0589] 依照另一个优选的实施方案,所述方法进一步包括对受试者施用HMG-CoA还原酶抑制剂。依照另一个优选的实施方案,以约0.05mg至100mg范围中的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。依照另一个优选的实施方案,所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。依照另一个优选的实施方案,所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。依照另一个优选的实施方案,所述他汀是以10mg、20mg、40mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。依照另一个优选的实施方案,在8周时段中以每日约10mg和一日80mg施用阿托伐他汀。
- [0590] 可以将本发明的几方面彼此组合。例如,可以组合依照第11方面的用于治疗疾病或状况的方法和依照第18方面的用于治疗疾病或状况的方法。由于此组合,本发明涉及一种用于治疗疾病或状况的方法,其特征在于通过某些剂量方案来治疗某些组的受试者。以类似的方式,可以将本文中描述的方面的不同实施方案彼此组合,例如可以将依照第7方面的涉及某些剂量方案的用于治疗疾病或状况的抗体或抗原结合片段与依照第7方面的涉及特定患者群体的用于治疗疾病或状况的抗体或抗原结合片段组合。由于此组合,本发明涉及抗体或其抗原结合片段,用于通过某些剂量方案治疗某些组的受试者。
- [0591] 依照另一个例子,可以组合依照第11方面的用于治疗疾病或状况的方法和依照第19方面的用于治疗疾病或状况的方法。由于此组合,本发明涉及一种用于治疗疾病或状况的方法,其从通过某种剂量方案的治疗排除某些组的受试者。以类似的方式,可以将本文中

描述的方面的不同实施方案彼此组合,例如可以将涉及某些剂量方案的依照第7方面的一个实施方案的用于治疗疾病或状况的抗体或抗原结合片段与涉及从治疗排除某些组的受试者的依照第7方面的一个实施方案的用于治疗疾病或状况的抗体或抗原结合片段组合。由于此组合,本发明涉及抗体或其抗原结合片段,用于通过某种剂量方案的治疗,其中从治疗中排除某些组的受试者。

[0592] 熟练技术人员会认可本发明不同方面和实施方案的适当组合产生的其它优选的实施方案。

[0593] 如本文中描述的本发明药学用途还涉及给定的抗体或其抗原结合片段、给定的药物组合物等用于制备供治疗一或多种如本文中描述的疾病或状况的药物的用途。

[0594] 用于实践本发明的优选抗体

[0595] 以下部分描述了可用于实践本发明所有21个方面的抗体及其抗原结合片段的功能和结构特征。如此,表述如“在优选的实施方案中”、“在一些实施方案中”、“在另一个优选的实施方案中”和类似的表述应理解为指本发明第1方面、本发明第2方面、本发明第3方面、本发明第4方面、本发明第5方面、本发明第6方面、本发明第7方面、本发明第8方面、本发明第9方面、本发明第10方面、本发明第11方面、本发明第12方面、本发明第13方面、本发明第14方面、本发明第15方面、本发明第16方面、本发明第17方面、本发明第18方面、本发明第19方面、本发明第20方面、本发明第21方面、本发明第22方面、本发明第23方面、本发明第24方面、本发明第25方面、本发明第26方面的实施方案。

[0596] 所有适合于实践本发明的抗体或其抗原结合片段均特异性结合hPCSK9。在本发明任何方面的优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段是重组人抗体或其片段。在更具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段是特异性结合hPCSK9并中和PCSK9活性的完全人单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0597] 可用于本发明的单抗可以是全长(例如IgG1或IgG4抗体)或可以仅包含抗原结合部分(例如Fab、F(ab')₂或scFv片段),并且可以修饰为影响功能性,例如消除残余效应器功能(Reddy等(2000) J. Immunol. 164:1925-1933)。

[0598] 在优选的实施方案中,本发明的抗体对受试者(优选人或非人哺乳动物且更优选为人)施用后以下列一项或多项特征为特征:

[0599] -低密度脂蛋白-C (LDL-C) 水平相对于给药前水平降低至少约-25%至约-40%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-25%,更优选至少-30%,特别在每两周施用方案(每隔一周,E2W)中以约40至约60mg,优选约45至约55mg且更优选约50mg的剂量施用;

[0600] -低密度脂蛋白-C (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约-50%至约-65%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%,更优选至少-45%,特别是在以约100mg E2W的剂量施用;

[0601] -低密度脂蛋白-C (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约-60%至至少约-75%[例如至少约-60%、至少约-65%、至少约-70%或至少约-75%]及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-55%,更优选至少-60%,特别是在以约150mg E2W的剂量施用;

[0602] -低密度脂蛋白-C (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约40%至约75%及在至少

28天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-35%,更优选至少-40%,特别是在以约200mg E4W的剂量施用;

[0603] -低密度脂蛋白-C (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约-50%至约-75%及在至少28天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%,更优选至少-45%,特别是在以约300mg E4W的剂量施用;

[0604] -血清HDL胆固醇水平相对于给药前水平升高至少2%、至少2.5%、至少3%、至少3.5%、至少4%、至少4.5%、至少5%或至少5.5%,特别是在以约150mg E2W的剂量施用;

[0605] -对肌钙蛋白水平很少或没有可检测的影响;

[0606] -下列一项或多项升高:总胆固醇水平、ApoB水平、非HDL-C水平、Apo-B/ApoA-1比率。

[0607] 优选地,如果与HMG-CoA还原酶抑制剂治疗组合施用,那么依照本发明的抗体展现出上述特性。可以贯穿本说明书找到要与本发明的抗体及其剂量和施用方案一起使用的HMG-CoA还原酶抑制剂的优选实施方案,特别是如在涉及医学用途和治疗方法的方面中所描述的。

[0608] 依照本发明抗体及其抗原结合片段的另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段具有下列一项或多项特征:

[0609] -所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0610] -所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[0611] -所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[0612] 依照本发明抗体及其抗原结合片段的另一个优选的实施方案,所述抗体或其抗原结合片段具有下列一项或多项特征:

[0613] -克服哺乳动物,尤其是啮齿类如仓鼠中的他汀抗性

[0614] -哺乳动物,尤其是啮齿类如仓鼠中的LDLR表达升高

[0615] -降低啮齿类如仓鼠中的血清LDL-C

[0616] -与HMG-CoA还原酶抑制剂施用一起的LDL-C协同降低,特别是在啮齿类如仓鼠中,其中HMG-CoA还原酶抑制剂优选是阿托伐他汀。

[0617] 在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段以下列一项或多项为特征:

[0618] (i) 能够将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约25%至约35%并在至少24天的时段里持续降低,优选地血清总胆固醇的降低为至少约30%-40%;

[0619] (ii) 能够将血清LDL胆固醇相对于给药前水平降低至少约65-80%并在至少24天的时段里持续降低;

[0620] (iii) 能够将血清三酰甘油相对于给药前水平降低至少约25-40%;

[0621] (iv) 在相对于给药前水平没有降低血清HDL胆固醇或将血清HDL胆固醇降低不超过5%的情况下实现(i)-(iii)中一项或多项;

[0622] (v) 在根据ALT和AST测量的测定对肝功能很少或没有可测量影响的情况下实现(i)-(iii)中一项或多项。

[0623] 在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段以下列一项或多项为特征:

[0624] (i) 能够将血清LDL胆固醇相对于给药前水平降低至少约40-70%并在至少60或90天的时段里持续降低;

[0625] (ii) 能够将血清三酰甘油相对于给药前水平降低至少约25-40%;

[0626] (iii) 相对于给药前水平,不降低血清HDL胆固醇或将血清HDL胆固醇降低不超过5%

[0627] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段的特征在于结合包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的第238位氨基酸残基的表位。在一个更具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段结合包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的第238、153、159和343位的一个或多个氨基酸残基的表位。在一个更具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段的特征在于结合不包含SEQ ID NO:755的第192、194、197和/或237位氨基酸残基的表位。

[0628] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段的特征在于结合包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的第366位氨基酸残基的表位。在一个更具体的实施方案中,所述抗体或抗原结合片段结合包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的第147、366和380位的一个或多个氨基酸残基的表位。在一个更具体的实施方案中,所述抗体或抗体的抗原结合片段的特征在于结合不包含SEQ ID NO:755的第215或238位氨基酸残基的表位。

[0629] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自下组的重链可变区(HCVR):SEQ ID NO:2,18,22,26,42,46,50,66,70,74,90,94,98,114,118,122,138,142,146,162,166,170,186,190,194,210,214,218,234,238,242,258,262,266,282,286,290,306,310,314,330,334,338,354,358,362,378,382,386,402,406,410,426,430,434,450,454,458,474,478,482,498,502,506,522,526,530,546,550,554,570,574,578,594,598,602,618,622,626,642,646,650,666,670,674,690,694,698,714,718,722,738和742,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列。在一个实施方案中,HCVR包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:50,66,70,74,90,94,122,138,142,218,234,238,242,258,262,314,330和334。在一个更具体的实施方案中,HCVR包含SEQ ID NO:90或218。

[0630] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包含选自下组的轻链可变区(LCVR):SEQ ID NO:10,20,24,34,44,48,58,68,72,82,92,96,106,116,120,130,140,144,154,164,168,178,188,192,202,212,216,226,236,240,250,260,264,274,284,288,298,308,312,322,332,336,346,356,360,370,380,384,394,404,408,418,428,432,442,452,456,466,476,480,490,500,504,514,524,528,538,548,552,562,572,576,586,596,600,610,620,624,634,644,648,658,668,672,682,692,696,706,716,720,730,740和744,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列。在一个实施方案中,LCVR包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:58,68,72,82,92,96,130,140,144,226,236,240,250,260,264,322,332和336。在一个更具体的实施方案中,LCVR包含SEQ ID NO:92或226。

[0631] 在具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自下组的HCVR和LCVR (HCVR/LCVR) 序列对:SEQ ID NO:2/10,18/20,22/24,26/34,42/44,46/48,50/58,66/68,70/72,74/82,90/92,94/96,98/106,114/116,118/120,122/130,138/140,142/144,146/

154,162/164,166/168,170/178,186/188,190/192,194/202,210/212,214/216,218/226,234/236,238/240,242/250,258/260,262/264,266/274,282/284,286/288,290/298,306/308,310/312,314/322,330/332,334/336,338/346,354/356,358/360,362/370,378/380,382/384,386/394,402/404,406/408,410/418,426/428,430/432,434/442,450/452,454/456,458/466,474/476,478/480,482/490,498/500,502/504,506/514,522/524,526/528,530/538,546/548,550/552,554/562,570/572,574/576,578/586,594/596,598/600,602/610,618/620,622/624,626/634,642/644,646/648,650/658,666/668,670/672,674/682,690/692,694/696,698/706,714/716,718/720,722/730,738/740和742/744。在一个实施方案中,HCVR和LCVR序列对包含SEQ ID NO:50/58,66/68,70/72,74/82,90/92,94/96,122/130,138/140,142/144,218/226,234/236,238/240,242/250,258/260,262/264,314/322,330/332和334/336之一。在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90中显示的HCVR氨基酸序列和如SEQ ID NO:92中显示的LCVR氨基酸序列。在另一个优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:218中显示的HCVR氨基酸序列和如SEQ ID NO:226中显示的LCVR氨基酸序列。

[0632] 在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自下组的重链CDR3(HCDR3)域:SEQ ID NO:8,32,56,80,104,128,152,176,200,224,248,272,296,320,344,368,392,416,440,464,488,512,536,560,584,608,632,656,680,704和728,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列;以及选自下组的轻链CDR3(LCDR3)域:SEQ ID NO:16,40,64,88,112,136,160,184,208,232,256,280,304,328,352,376,400,424,448,472,496,520,544,568,592,616,640,664,688,712和736,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列。在一个实施方案中,所述HCDR3/LCDR3序列对选自下组:SEQ ID NO:56/64,80/88,128/136,224/232,248/256和320/328。在更优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:80中显示的HCDR3域和如SEQ ID NO:88中显示的LCDR3域。在另一个优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:224中显示的HCDR3域和如SEQ ID NO:232中显示的LCDR3域。

[0633] 在别的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包含选自下组的重链CDR1(HCDR1)域:SEQ ID NO:4,28,52,76,100,124,148,172,196,220,244,268,292,316,340,364,388,412,436,460,484,508,532,556,580,604,628,652,676,700和724,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列;选自下组的重链CDR2(HCDR2)域:SEQ ID NO:6,30,54,78,102,126,150,174,198,222,246,270,294,318,342,366,390,414,438,462,486,510,534,558,582,606,630,654,678,702和726,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列;选自下组的轻链CDR1(LCDR1)域:SEQ ID NO:12,36,60,84,108,132,156,180,204,228,252,276,300,324,348,372,396,420,444,468,492,516,540,564,588,612,636,660,684,708和732,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列;以及选自下组的轻链CDR2(LCDR2)域:SEQ ID NO:14,38,62,86,110,134,158,182,206,230,254,278,302,326,350,374,398,422,446,470,494,518,542,566,590,614,638,662,686,710和734,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列。

在一个实施方案中,所述重链和轻链CDR序列包含选自下组的序列:SEQ ID NO:52,54,56,60,62,64;76,78,80,84,86,88;124,126,128,132,134,136;220,222,224,228,230,232;244,246,248,252,254,256;和316,318,320,324,326,328。在更具体的实施方案中,所述CDR序列包含SEQ ID NO:76,78,80,84,86,88;或220,222,224,228,230,232。在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列。在另一个优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:220,222,224,228,230和232中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列。

[0634] 在一个相关的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自下组的重链和轻链序列对内含有的重链和轻链CDR域:SEQ ID NO:2/10,18/20,22/24,26/34,42/44,46/48,50/58,66/68,70/72,74/82,90/92,94/96,98/106,114/116,118/120,122/130,138/140,142/144,146/154,162/164,166/168,170/178,186/188,190/192,194/202,210/212,214/216,218/226,234/236,238/240,242/250,258/260,262/264,266/274,282/284,286/288,290/298,306/308,310/312,314/322,330/332,334/336,338/346,354/356,358/360,362/370,378/380,382/384,386/394,402/404,406/408,410/418,426/428,430/432,434/442,450/452,454/456,458/466,474/476,478/480,482/490,498/500,502/504,506/514,522/524,526/528,530/538,546/548,550/552,554/562,570/572,574/576,578/586,594/596,598/600,602/610,618/620,622/624,626/634,642/644,646/648,650/658,666/668,670/672,674/682,690/692,694/696,698/706,714/716,718/720,722/730,738/740和742/744。在一个实施方案中,CDR序列包含于选自下列氨基酸序列对的HCVR和LCVR内:SEQ ID NO:50/58,66/68,70/72,74/82,90/92,94/96,122/130,138/140,142/144,218/226,234/236,238/240,242/250,258/260,262/264,314/322,330/332和334/336。在更具体的实施方案中,CDR序列包含在选自SEQ ID NO:90/92或218/226的HCVR/LCVR序列内。在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。在另一个优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:218/226中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0635] 在一个具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:90或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的重链可变区(HCVR)。

[0636] 在一个具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包含SEQ ID NO 92或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的轻链可变区(LCVR)。

[0637] 在具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90中显示的HCVR氨基酸序列和如SEQ ID NO:92中显示的LCVR氨基酸序列。

[0638] 在具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:80或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的重链CDR3(HCDR3)域;和/或SEQ ID NO:88或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的轻链CDR3(LCDR3)域。在一个实施方案中,所述HCDR3/LCDR3序列对是SEQ ID NO:80/88。在更优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:80中显示的HCDR3域和如SEQ ID NO:88中显示的LCDR3域。

[0639] 在别的具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包含SEQ ID NO:76或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的重链CDR1 (HCDR1) 域;和/或SEQ ID NO:78或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的重链CDR2 (HCDR2) 域;和/或SEQ ID NO:84或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的轻链CDR1 (LCDR1) 域;和/或SEQ ID NO:86或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相似的序列的轻链CDR2 (LCDR2) 域。在一个实施方案中,所述重链和轻链CDR序列包含选自下组的序列:SEQ ID NO:76,78,80,84,86,88。在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列。

[0640] 在另一个具体的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:90/92的重链和轻链序列对内含有的重链和轻链CDR域。

[0641] 一个特别优选的实施方案关注包含HCVR/LCVR序列SEQ ID NO:90/92和/或CDR序列SEQ ID NO:76,78,80和/或CDR序列SEQ ID NO:84,86,88的抗体。另一个特别优选的实施方案关注包含HCVR/LCVR序列SEQ ID NO:90/92和CDR序列SEQ ID NO:76,78,80以及CDR序列SEQ ID NO:84,86,88的抗体(“316P”)。

[0642] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含由选自下组的核酸序列编码的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和741,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列。在一个实施方案中,HCVR由选自下组的核酸序列编码:SEQ ID NO:49,65,69,73,89,93,121,137,141,217,233,237,241,257,261,313,329和333。在更具体的实施方案中,HCVR由选自下组的核酸序列编码:SEQ ID NO:89和217。

[0643] 在一个实施方案中,抗体或其片段进一步包含由选自下组的核酸序列编码的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和743,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列。在一个实施方案中,LCVR由选自下组的核酸序列编码:SEQ ID NO:57,67,71,81,91,95,129,139,143,225,235,239,249,259,263,321,331和335。在更具体的实施方案中,LCVR由选自下组的核酸序列编码:SEQ ID NO:91和225。

[0644] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含由选自下组的核苷酸序列编码的HCDR3域:SEQ ID NO:7,31,55,79,103,127,151,175,199,223,247,271,295,319,343,367,391,415,439,463,487,511,535,559,583,607,631,655,679,703和727,或具有至少

90%,至少95%,至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列;以及由选自下组的核苷酸序列编码的LCDR3域:SEQ ID NO:15,39,63,87,111,135,159,183,207,231,255,279,303,327,351,375,399,423,447,471,495,519,543,567,591,615,639,663,687,711和735,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列。在一个实施方案中,HCDR3和LCDR3包含分别由SEQ ID NO:55/63,79/87,127/135,223/231,247/255和319/327的核酸序列编码的序列对。在更具体的实施方案中,HCDR3和LCDR3包含由SEQ ID NO:79/87和223/231的核酸序列编码的序列对。

[0645] 在别的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包含由选自下组的核苷酸序列编码的HCDR1域:SEQ ID NO:3,27,51,75,99,123,147,171,195,219,243,267,291,315,339,363,387,411,435,459,483,507,531,555,579,603,627,651,675,699和723,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列;由选自下组的核苷酸序列编码的HCDR2域:SEQ ID NO:5,29,53,77,101,125,149,173,197,221,245,269,293,317,341,365,389,413,437,461,485,509,533,557,581,605,629,653,677,701和725,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列;由选自下组的核苷酸序列编码的LCDR1域:SEQ ID NO:11,35,59,83,107,131,155,179,203,227,251,275,299,323,347,371,395,419,443,467,491,515,539,563,587,611,635,659,683,707和731,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列;以及由选自下组的核苷酸序列编码的LCDR2域:SEQ ID NO:13,37,61,85,109,133,157,181,205,229,253,277,301,325,349,373,397,421,445,469,493,517,541,565,589,613,637,661,685,709和733,或具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的其基本上相同的序列。在一个实施方案中,所述重链和轻链CDR序列由下列核酸序列编码:SEQ ID NO:51,53,55,59,61,63;75,77,79,83,85,87;123,125,127,131,133,135;219,221,223,227,229,231;243,245,247,251,253,255;和315,317,319,323,325,327。在更具体的实施方案中,所述重链和轻链CDR序列由SEQ ID NO:75,77,79,83,85,87和219,221,223,227,229,231的核酸序列编码。

[0646] 在别的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含HCDR3和LCDR3,其中HCDR3包含式 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}$ 的氨基酸序列(SEQ ID NO:747),其中 X^1 是Ala, X^2 是Arg或Lys, X^3 是Asp, X^4 是Ser或Ile, X^5 是Asn或Val, X^6 是Leu或Trp, X^7 是Gly或Met, X^8 是Asn或Val, X^9 是Phe或Tyr, X^{10} 是Asp, X^{11} 是Leu或Met, X^{12} 是Asp或缺乏, X^{13} 是Tyr或缺乏, X^{14} 是Tyr或缺乏, X^{15} 是Tyr或缺乏, X^{16} 是Tyr或缺乏, X^{17} 是Gly或缺乏, X^{18} 是Met或缺乏, X^{19} 是Asp或缺乏,且 X^{20} 是Val或缺乏;并且LCDR3包含式 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9$ 的氨基酸序列(SEQ ID NO:750),其中 X^1 是Gln或Met, X^2 是Gln, X^3 是Tyr或Thr, X^4 是Tyr或Leu, X^5 是Thr或Gln, X^6 是Thr, X^7 是Pro, X^8 是Tyr或Leu,且 X^9 是Thr。

[0647] 在别的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包含式 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8$ 的HCDR1序列(SEQ ID NO:745),其中 X^1 是Gly, X^2 是Phe, X^3 是Thr, X^4 是Phe, X^5 是Ser或Asn, X^6 是Ser或Asn, X^7 是Tyr或His,且 X^8 是Ala或Trp;式 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8$ 的HCDR2序列(SEQ ID NO:746,其中 X^1 是Ile, X^2 是Ser或Asn, X^3 是Gly或Gln, X^4 是Asp或Ser, X^5 是Gly, X^6 是Ser或Gly, X^7 是Thr或Glu,且 X^8 是Thr或Lys;式 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}$ 的LCDR1序列(SEQ ID NO:748),其中 X^1 是Gln, X^2 是Ser, X^3 是Val或Leu, X^4 是Leu, X^5 是His或Tyr,

X⁶是Arg或Ser, X⁷是Ser或Asn, X⁸是Asn或Gly, X⁹是Asn, X¹⁰是Arg或Asn, X¹¹是Asn或Tyr, 且X¹²是Phe或缺乏; 以及式X¹-X²-X³的LCDR2序列(SEQ ID NO:749), 其中X¹是Trp或Leu, X²是Ala或Gly, 且X³是Ser。

[0648] 在别的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段是人抗PCSK9抗体或其抗原结合片段,其包含由自V_H、D_H和J_H种系序列衍生的核苷酸序列区段编码的重链可变区(HCVR),和由自V_K和J_K种系序列衍生的核苷酸序列区段编码的轻链可变区(LCVR),其中所述种系序列为(a) V_H基因区段3-23、D_H基因区段7-27、J_H基因区段2、V_K基因区段4-1和J_K基因区段2;或(b) V_H基因区段3-7、D_H基因区段2-8、J_H基因区段6、V_K基因区段2-28和J_K基因区段4。

[0649] 在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的或如SEQ ID NO:220,222,224,228,230和232中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体结合hPCSK9上的同一表位。

[0650] 在优选的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的或如SEQ ID NO:220,222,224,228,230和232中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体竞争对hPCSK9的结合。

[0651] 本发明涵盖具有经修饰的糖基化模式的抗PCSK9抗体。在一些应用中,除去不想要的糖基化位点的修饰可以是有用的,或例如除去岩藻糖模块以提高抗体依赖性细胞性细胞毒性 (ADCC) 功能(参见Shield等(2002) JBC 277:26733)。在其它应用中,可以进行半乳糖苷化修饰以修饰补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0652] 涉及用于实践本发明的优选抗体的一些优选序列:

[0653] SEQ ID NO:76:Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala

[0654] SEQ ID NO:78:Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

[0655] SEQ ID NO:80:Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu

[0656] SEQ ID NO:84:Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe

[0657] SEQ ID NO:86:Trp Ala Ser

[0658] SEQ ID NO:88:Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

[0659] SEQ ID NO:90:

[illegible]

[0661] SEQ ID NO:92:

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

[0663] SEQ ID NO:755 (hPCSK9) :

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu

			20					25				30					
Asp	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Val	Leu	Ala	Leu	Arg	Ser	Glu		
		35					40					45					
Glu	Asp	Gly	Leu	Ala	Glu	Ala	Pro	Glu	His	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Phe		
	50					55					60						
His	Arg	Cys	Ala	Lys	Asp	Pro	Trp	Arg	Leu	Pro	Gly	Thr	Tyr	Val	Val		
65					70						75				80		
Val	Leu	Lys	Glu	Glu	Thr	His	Leu	Ser	Gln	Ser	Glu	Arg	Thr	Ala	Arg		
			85						90					95			
Arg	Leu	Gln	Ala	Gln	Ala	Ala	Arg	Arg	Gly	Tyr	Leu	Thr	Lys	Ile	Leu		
			100					105					110				
His	Val	Phe	His	Gly	Leu	Leu	Pro	Gly	Phe	Leu	Val	Lys	Met	Ser	Gly		
	115						120					125					
Asp	Leu	Leu	Glu	Leu	Ala	Leu	Lys	Leu	Pro	His	Val	Asp	Tyr	Ile	Glu		
	130					135					140						
Glu	Asp	Ser	Ser	Val	Phe	Ala	Gln	Ser	Ile	Pro	Trp	Asn	Leu	Glu	Arg		
145					150					155				160			
Ile	Thr	Pro	Pro	Arg	Tyr	Arg	Ala	Asp	Glu	Tyr	Gln	Pro	Pro	Asp	Gly		
			165					170						175			
Gly	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Thr	Ser	Ile	Gln	Ser	Asp		
			180					185					190				
His	Arg	Glu	Ile	Glu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Glu	Asn	Val		
	195					200						205					
Pro	Glu	Glu	Asp	Gly	Thr	Arg	Phe	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Lys	Cys	Asp		
	210					215					220						
Ser	His	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Asp	Ala	Gly		
225					230					235				240			
Val	Ala	Lys	Gly	Ala	Ser	Met	Arg	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Cys	Gln		
			245					250					255				
Gly	Lys	Gly	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Leu	Glu	Phe	Ile	Arg		
			260					265					270				
[0665]	Lys	Ser	Gln	Leu	Val	Gln	Pro	Val	Gly	Pro	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Pro	
			275					280					285				
Leu	Ala	Gly	Gly	Tyr	Ser	Arg	Val	Leu	Asn	Ala	Ala	Cys	Gln	Arg	Leu		
	290					295					300						
Ala	Arg	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Asn	Phe	Arg	Asp		
305					310					315					320		
Asp	Ala	Cys	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Glu	Val	Ile	Thr	Val		
			325					330						335			
Gly	Ala	Thr	Asn	Ala	Gln	Asp	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Gly	Thr	Leu	Gly		
			340					345					350				
Thr	Asn	Phe	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Leu	Phe	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ile		
	355					360						365					
Ile	Gly	Ala	Ser	Ser	Asp	Cys	Ser	Thr	Cys	Phe	Val	Ser	Gln	Ser	Gly		
	370				375						380						
Thr	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Ala	Met	Met	Leu		
385					390					395					400		
Ser	Ala	Glu	Pro	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Arg	Gln	Arg	Leu	Ile		
			405					410						415			
His	Phe	Ser	Ala	Lys	Asp	Val	Ile	Asn	Glu	Ala	Trp	Phe	Pro	Glu	Asp		
			420					425					430				
Gln	Arg	Val	Leu	Thr	Pro	Asn	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro	Ser	Thr		
			435				440					445					
His	Gly	Ala	Gly	Trp	Gln	Leu	Phe	Cys	Arg	Thr	Val	Trp	Ser	Ala	His		
	450					455					460						
Ser	Gly	Pro	Thr	Arg	Met	Ala	Thr	Ala	Val	Ala	Arg	Cys	Ala	Pro	Asp		
465					470					475				480			
Glu	Glu	Leu	Leu	Ser	Cys	Ser	Ser	Phe	Ser	Arg	Ser	Gly	Lys	Arg	Arg		
			485					490					495				
Gly	Glu	Arg	Met	Glu	Ala	Gln	Gly	Gly	Lys	Leu	Val	Cys	Arg	Ala	His		
			500					505					510				
Asn	Ala	Phe	Gly	Gly	Glu	Gly	Val	Tyr	Ala	Ile	Ala	Arg	Cys	Cys	Leu		
		515					520					525					

Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
 530 535 540
 Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
 545 550 555 560
 Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
 565 570 575
 Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
 580 585 590
 Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
 595 600 605
 [0666] Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
 610 615 620
 Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
 625 630 635 640
 Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
 645 650 655
 Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val
 660 665 670
 Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
 675 680 685
 Gln Glu Leu Gln
 690

[0667] 人抗体的制备

[0668] 用于在转基因小鼠中生成抗体方法是已知的(参见例如US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE™)。VELOCIMMUNE™技术涉及生成具有基因组的转基因小鼠,所述基因组包含与内源小鼠恒定区基因座可操作连接的人重链和轻链可变区,从而使小鼠响应抗原性刺激而生成包含人可变区和小鼠恒定区的抗体。分离编码抗体重链和轻链可变区的DNA,并将其编码人重链和轻链恒定区的DNA可操作连接。然后,在能够表达完全人抗体的细胞中表达该DNA。在具体的实施方案中,所述细胞是CHO细胞。

[0669] 抗体在阻断配体-受体相互作用或抑制受体组分相互作用中可以是治疗上有用的,其并非通过经由补体的固定和参与补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死细胞,或经由依赖于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)杀死细胞实现。如此,抗体的恒定区在抗体固定补体并介导细胞依赖性细胞毒性的能力中是重要的。如此,可以基于是否期望抗体介导细胞毒性来选择抗体的同种型。

[0670] 人抗体可以以与铰链异质性有关的两种形式存在。在一种形式中,抗体分子包含约150-160kDa的稳定四链构建体,其中二聚体通过重链链间二硫键保持在一起。在第二种形式中,二聚体不经由链间二硫键连接,且形成由共价偶联的轻链和重链构成的约75-80kDa的分子(半抗体)。即使在亲和纯化后,这些形式也是极其难以分开的。

[0671] 第二种形式在各种完整IgG同种型中的出现频率是由于但不限于与抗体的铰链区同种型有关的结构差异。人IgG4铰链的铰链区中的单处氨基酸取代可以将第二种形式的出现(Angal等(1993)Molecular Immunology 30:105)显著降低至使用人IgG1铰链通常观察到的水平。本发明涵盖在铰链、CH2或CH3区中具有一处或多处突变的抗体,这可能是例如在生产中改进期望抗体形式的产量期望的。

[0672] 一般地,用感兴趣的抗原攻击VELOCIMMUNE™小鼠,并从表达抗体的小鼠回收淋巴细胞(如B细胞)。可以将淋巴细胞与骨髓瘤细胞系融合以制备永生的杂交瘤细胞系,并筛选和选择这类杂交瘤细胞系以鉴定生成对感兴趣抗原特异性的抗体的杂交瘤细胞系。可以分离编码重链和轻链可变区的DNA,并将其与重链和轻链的期望的同种型恒定区连接。可以在细胞如CHO细胞中生成这类抗体蛋白。或者,可以直接从抗原特异性淋巴细胞分离编码抗原

特异性嵌合抗体或轻链和重链可变域的DNA。

[0673] 最初,分离具有人可变区和小鼠恒定区的高亲和力嵌合抗体。如下文描述的,针对期望的特征,包括亲和力、选择性、表位等对所述抗体进行表征和选择。用期望的人恒定区替换小鼠恒定区以生成本发明的完全人抗体,例如野生型或经修饰的IgG1或IgG4(例如SEQ ID NO:751、752、753)。尽管选定的恒定区可以随特定用途而改变,但高亲和力抗原结合和靶物特异性特征存在于可变区中。

[0674] 表位定位和相关技术

[0675] 为了筛选结合特定表位的抗体(例如那些阻断IgE对其高亲和力受体结合的),可以实施如记载于Antibodies,Harlow和Lane(Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harb.,NY)的常规交叉阻断测定法。其它方法包括丙氨酸扫描突变体、肽印迹(Reineke(2004)Methods Mol Biol 248:443-63)(通过提述明确完整并入本文中)、或肽切割分析。另外,可以采用方法如抗原的表位切除、表位提取和化学修饰(Tomer(2000)Protein Science 9:487-496)(通过提述明确完整并入本文中)。

[0676] 术语“表位”指抗原上B和/或T细胞应答的位点。B细胞表位可以从通过蛋白质三级折叠并置的连续氨基酸或不连续氨基酸形成。从连续氨基酸形成的表位在暴露于变性溶剂时通常保持,而通过三级折叠形成的表位在用变性溶剂处理时通常丧失。表位通常包含至少3个,更常见的至少5个或8-10个处于独特空间构象的氨基酸。

[0677] 修饰辅助的概况分析(Profiling)(MAP),亦称为基于抗原结构的抗体概况分析(ASAP),是一种根据每种抗体对经化学或酶法修饰的抗原表面的结合概况的相似性分类大量针对相同抗原的单克隆抗体的方法(US 2004/0101920,通过提述明确完整并入本文中)。每个种类可以反映与以另一种类代表的表位截然不同或部分重叠的独特表位。此技术允许遗传相同的单抗的快速过滤,从而使表征可以聚焦于遗传独特的单抗。当应用于杂交瘤筛选时,MAP可以促进生成具有期望特征的单抗的罕见杂交瘤克隆的鉴定。MAP可以用于将本发明的抗PCSK9单抗分选到结合不同表位的单抗组中。

[0678] 在多个实施方案中,抗hPCSK9抗体或抗体的抗原结合片段结合催化域内的表位,其为SEQ ID NO:755的约153至425;更具体地,约153至约250或约250至约425的表位;更具体地,本发明的抗体或抗体片段结合片段内约153至约208、约200至约260、约250至约300、约275至约325、约300至约360、约350至约400、和/或约375至约425的表位。

[0679] 在多个实施方案中,抗hPCSK9抗体或抗体的抗原结合片段结合原肽域内的表位(SEQ ID NO:755的残基31至152);更具体地,约残基31至约残基90、或约残基90至约残基152的表位;更具体地,本发明的抗体或抗体片段结合片段内约残基31至约残基60、约残基60至约残基90、约残基85至约残基110、约残基100至约残基130、约残基125至约残基150、约残基135至约残基152、和/或约残基140至约残基152的表位。

[0680] 在一些实施方案中,所述抗hPCSK9抗体或抗体的抗原结合片段结合C端域内的表位(SEQ ID NO:755的残基426至692);更具体地,约残基426至约残基570或约残基570至约残基692的表位;更具体地,本发明的抗体或抗体片段结合片段内约残基450至约残基500、约残基500至约残基550、约残基550至约残基600、和/或约残基600至约残基692的表位。

[0681] 在一些实施方案中,所述抗体或抗体片段结合表位,其包括催化域、原肽域或C端域内,和/或两种或三种不同域内(例如催化域和C端域内、或原肽和催化域内、或原肽域、催

化域和C端域内的表位)的超过一个所列举表位。

[0682] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段结合hPCSK9上包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的氨基酸残基238的表位。实验结果(参见US 2010/0166768)显示,当D238突变时,单抗316P的 K_D 展现出结合亲和力降低大于400倍(约 $1 \times 10^{-9}M$ 至约 $410 \times 10^{-9}M$)和 $T_{1/2}$ 降低大于30倍(从约37至约1分钟)。在一个具体的实施方案中,所述突变是D238R。在具体的实施方案中,本发明的抗体或抗原结合片段结合hPCSK9中包含第153、159、238和343位处两个或更多个氨基酸残基的表位。

[0683] 如先前显示的(参见US 2010/0166768),氨基酸残基153、159或343的突变导致亲和力和降低约5至10倍或 $T_{1/2}$ 的类似缩短。在具体的实施方案中,所述突变为S153R、E159R和/或D343R。

[0684] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段结合hPCSK9上包含hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的氨基酸残基366的表位。实验结果(参见US 2010/0166768)显示当E366突变时,单抗300N的亲和力展现出约50倍的降低(约 $0.7 \times 10^{-9}M$ 至约 $36 \times 10^{-9}M$)和 $T_{1/2}$ 的类似缩短(从约120至约2分钟)。在一个具体的实施方案中,所述突变是E366K。

[0685] 本发明包括与本文中描述的任一个具体例示性抗体结合相同表位的抗PCSK9抗体。类似地,本发明还包括与本文中描述的任一个具体例示性抗体竞争对PCSK9或PCSK9片段的结合的抗PCSK9抗体。

[0686] 可以通过使用本领域中已知的常规方法容易地测定抗体是否与参照抗PCSK9抗体结合相同表位或竞争结合。例如为了测定测试抗体是否与本发明的参照抗PCSK9抗体结合相同的表位,允许所述参照抗体在饱和条件下结合PCSK9蛋白或肽。接着,评估测试抗体结合PCSK9分子的能力。如果测试抗体能够在参照抗PCSK9抗体的饱和结合后结合PCSK9,那么可以得出结论测试抗体与参照抗PCSK9抗体结合不同的表位。另一方面,如果测试抗体不能在参照抗PCSK9抗体的饱和结合后结合PCSK9分子,那么测试抗体可以结合与由本发明的参照抗PCSK9抗体结合的表位相同的表位。

[0687] 为了测定抗体是否与参照抗PCSK9抗体竞争结合,在两个方向实施上文描述的结合方法:在第一方向,允许参照抗体在饱和条件下结合PCSK9分子,接着评估测试抗体对PCSK9分子的结合。在第二方向,允许测试抗体在饱和条件下结合PCSK9分子,接着评估参照抗体对PCSK9分子的结合。如果在两个方向中,仅第一(饱和)抗体能够结合PCSK9分子,那么可以得出结论测试抗体和参照抗体竞争对PCSK9的结合。如本领域中普通技术人员会领会的,与参照抗体竞争结合的抗体可以不必与参照抗体结合相同的表位,而是可以通过结合重叠或临近表位在空间上阻碍参照抗体的结合。

[0688] 如果两种抗体之每种竞争性抑制(阻断)另一种对抗原的结合,那么它们结合相同或重叠的表位。即,1倍、5倍、10倍、20倍或100倍过量的一种抗体将另一种的结合抑制至少50%,但优选75%、90%或甚至99%,如在竞争性结合测定法中测量的(参见例如Junghans等,Cancer Res.1990 50:1495-1502)。或者,如果抗原中基本所有的降低或消除一种抗体结合的氨基酸突变降低或消除另一种的结合,那么两种抗体具有相同的表位。如果降低或消除一种抗体结合的一些氨基酸突变降低或消除另一种的结合,那么两种抗体具有重叠的表位。

[0689] 然后,可以实施其它常规实验(例如肽突变和结合分析)来确认观察到的测试抗体

结合的缺乏是否确实是由于与参照抗体结合相同表位所致或者空间阻断(或另一种现象)是否造成缺少观察到的结合。可以使用ELISA、RIA、表面等离子共振、流式细胞术或本领域中可用的任何其它定量或定性抗体结合测定法来实施此类实验。

[0690] 在一个具体的实施方案中,本发明包含结合SEQ ID NO:755的PCSK9蛋白的抗PCSK9抗体或抗体的抗原结合片段,其中抗体或其片段对PCSK9和变体PCSK9蛋白之间的结合小于抗体或片段与SEQ ID NO:755的PCSK9蛋白之间结合的50%。在一个具体的实施方案中,变体PCSK9蛋白包含至少一处在选自下组位置处的残基的突变:153、159、238和343。在一个更具体的实施方案中,所述至少一处突变是S153R、E159R、D238R和/或D343R。在另一个具体的实施方案中,变体PCSK9蛋白包含至少一处在选自下组位置处的残基的突变:366。在一个具体的实施方案中,变体PCSK9蛋白包含至少一处在选自下组位置处的残基的突变:147、366和380。在一个更具体的实施方案中,所述突变是S147F、E366K和V380M。

[0691] 免疫缀合物

[0692] 本发明涵盖与治疗性模块,如细胞毒素、化疗性药物、免疫抑制剂或放射性同位素缀合的人抗PCSK9单克隆抗体(“免疫缀合物”)。细胞毒素剂包括任何对细胞有害的药剂。适合于形成免疫缀合物的细胞毒素剂和化疗剂的例子是本领域中已知的,参见例如WO 05/103081。

[0693] 双特异性

[0694] 本发明的抗体可以是单特异性、双特异性或多特异性的。多特异性单抗可以对一种靶多肽的不同表位是特异性的或可以含有对超过一种靶多肽特异性的抗原结合域。参见例如,Tutt等(1991) J. Immunol. 147:60-69。人抗PCSK9单抗可以与另一种功能性分子(例如另一种肽或蛋白质)连接或共表达。例如抗体或其片段可以功能性与一或多种其它分子实体,如另一种抗体或抗体片段连接(例如通过化学偶联、遗传融合、非共价联合或以其它方式)以产生具有第二结合特异性的双特异性或多特异性抗体。

[0695] 可以在本发明上下文中使用的例示性双特异性抗体形式牵涉使用第一免疫球蛋白(Ig)CH3域和第二Ig CH3域,其中第一和第二Ig CH3域彼此相差至少一个氨基酸,且其中与缺乏氨基酸差异的双特异性抗体相比,至少一处氨基酸差异降低双特异性抗体对蛋白A的结合。在一个实施方案中,第一Ig CH3域结合蛋白A,而第二Ig CH3域含有降低或消除蛋白A结合的突变如H95R修饰(根据IMGT外显子编号;根据EU编号为H435R)。第二CH3可以进一步包含Y96F修饰(根据IMGT;根据EU为Y436F)。可以在第二CH3中找到的别的修饰包括:在IgG1抗体的情况中,D16E,L18M,N44S,K52N,V57M和V82I(根据IMGT;根据EU为D356E,L358M,N384S,K392N,V397M和V422I);在IgG2抗体的情况中,N44S,K52N和V82I(IMGT;根据EU为N384S,K392N和V422I);以及在IgG4抗体的情况中,Q15R,N44S,K52N,V57M,R69K,E79Q和V82I(根据IMGT;根据EU为Q355R,N384S,K392N,V397M,R409K,E419Q和V422I)。在上文描述的双特异性抗体形式上的变化均涵盖在本发明的范围内。

[0696] 生物等同物

[0697] 本发明的抗PCSK9抗体和抗体片段涵盖具有与所描述单抗的那些氨基酸序列不同的氨基酸序列,但保留结合人PCSK9的能力的蛋白质。这类变体单抗和抗体片段与亲本序列相比包含氨基酸的一处或多处添加、缺失或取代,但与所描述单抗展现出基本等同的生物活性。类似地,本发明的抗PCSK9抗体编码DNA序列涵盖在与公开序列相比时包含一处或

多处核苷酸添加、缺失或取代,但编码与本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段基本上生物等同的抗PCSK9抗体或抗体片段的序列。上文讨论了这类变体氨基酸和DNA序列的例子。

[0698] 如果例如两种抗原结合蛋白或抗体是在相似实验条件下以相同摩尔剂量单剂或多剂施用其吸收速率和程度不显示显著差异的药用等同物或药用备选,那么它们被视为生物等同物。如果一些抗体在其吸收程度而非其吸收速率中等同,那么它们将被视为等同物或药用备选,并且仍可以被视为生物等同物,因为在吸收速率中的这类差异是有意的并且在标记中得到反映,对于例如长期使用后达到有效身体药物浓度不是必要的,并且对于研究的特定药物产品被视为医学不重要的。在一个实施方案中,两种抗原结合蛋白在其安全性、纯度和效力中没有临床上有意义的差异时是生物等同的。

[0699] 在一个实施方案中,如果患者可以在参照产品和生物学产品之间转换一或多次而与没有这类转换的持续疗法相比无不利效应风险的预期增加,包括免疫原性的临床显著变化或降低的效率,那么两种抗原结合蛋白是生物等同的。

[0700] 在一个实施方案中,两种抗原结合蛋白在它们对于一种或多种使用条件通过一种或多种共同的作用机制起作用时在已知此类机制的程度上是生物等同的。

[0701] 可以通过体内和体外方法证明生物等同性。生物等同性测量包括例如,(a)在人或其它哺乳动物中的体内测试,其中在血液、血浆、血清或其它生物学流体中以时间函数测量抗体或其代谢物的浓度;(b)体外测试,其已与人体内生物利用度数据相关联并且合理地对其进行预测;(c)在人或其它哺乳动物中的体内测试,其中以时间函数测量抗体(或其靶物)的适当的短期药理学作用;以及(d)在确立抗体的安全性、功效或生物利用度或生物等同性的受控较好的临床试验中。

[0702] 可以通过例如进行对残基或序列的各种取代或缺失生物活性不需要的末端或内部残基或序列来构建本发明的抗PCSK9抗体的生物等同性变体。例如,可以将生物活性不必要的半胱氨酸残基缺失或用其它氨基酸替换以防止在复性后形成不必要或不正确的分子内二硫桥。

[0703] 治疗群体

[0704] 本发明提供用于治疗需要本发明的组合物的人患者的治疗性方法。尽管改变生活方式和常规药物治疗在降低胆固醇水平中经常是成功的,但并非所有患者都能够用这类办法实现推荐的靶胆固醇水平。虽然积极使用常规疗法,但各种状况,如家族性高胆固醇血症(FH)似乎对降低LDL-C水平是有抗性的。纯合和杂合的家族性高胆固醇血症(hoFH,heFH)是一种与过早动脉粥样硬化血管疾病有关的状况。然而,诊断为hoFH的患者在很大程度上对常规药物疗法是不响应的,并且具有有限的治疗选择。特定地,用通过抑制胆固醇合成和上调肝LDL受体来降低LDL-C的他汀类治疗在其LDL受体不存在或有缺陷的患者中可以具有很小的效果。最近在用最大剂量的他汀类治疗的患有经基因型确认的hoFH的患者中报告仅有小于约20%的均值LDL-C降低。向此方案添加依泽替米贝(ezetimibe)10mg/天导致27%的总LDL-C水平降低,这仍然与最佳相差甚远。类似地,许多患者是他汀不响应的、用他汀疗法控制较差的、或不能耐受他汀疗法的;一般地,这些患者不能用备选治疗实现胆固醇控制。对可以解决目前治疗选择的缺点的新治疗有较大的未满足的医学需求。

[0705] 通过本发明的治疗方法可治疗的特定群体包括指示进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变(功能获得突变,“GOF”)的受试者、患有杂合家族性高胆固醇血症(heFH)的

受试者、患有原发性高胆固醇血症且他汀不耐受或不受他汀控制的受试者；和有形成高胆固醇血症风险且可以可预防治疗的受试者。其它适应征包括与继发性起因如2型糖尿病、胆汁郁积性肝病（原发性胆汁性肝硬化）、肾病综合征、甲状腺机能减退、肥胖有关的高脂血症和血脂障碍；以及动脉粥样硬化和心血管疾病的预防和治疗。然而，根据前述疾病和状况的严重性，用本发明的抗体和抗原结合片段治疗受试者对某些疾病和状况可以是禁忌的。

[0706] 治疗性施用和配制剂

[0707] 本发明提供包含本发明的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段的治疗性组合物。依照本发明的治疗性组合物会与掺入配制剂中以提供改善的转移、投递、耐受性等的合适载体、赋形剂和其它药剂一起施用。多种合适的配制剂可以参见所有药物化学家已知的处方集：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。这些配制剂包括例如，粉末、糊剂、软膏剂、胶冻剂、蜡、油、脂质、含脂（阳离子或阴离子）的小泡（如LIPOFECTIN™）、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂Carbowax（各种分子量的聚乙二醇）、半固体凝胶和含有Carbowax的半固体混合物。亦参见Powell等“Compendium of excipients for parenteral formulations”PDA(1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0708] 剂量可以根据待施用的受试者的年龄和体格、靶疾病、状况、施用路径等而变化。当将本发明的抗体用于治疗成年患者中与PCSK9有关的各种状况和疾病，包括高胆固醇血症、与LDL和载脂蛋白B有关的病症、和脂质代谢病症等时，通常以单剂约0.01至约20mg/kg体重、更优选约0.02至约7、约0.03至约5或约0.05至约3mg/kg体重静脉内施用本发明的抗体是有利的。根据状况的严重程度，可以调节治疗的频率和持续时间。

[0709] 各种投递系统是已知的并且可以用于施用本发明的药物组合物，例如脂质体中包裹、微颗粒、微胶囊、能够表达突变体病毒的重组细胞、受体介导的胞吞（参见例如Wu等（1987）J. Biol. Chem. 262:4429-4432）。导入方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、和口服或经口路径。如果本发明的抗体按注射施用，那么优选皮下注射。对于HMG-CoA抑制剂例如他汀，优选口服或经口施用。可以通过任何方便的路径，例如通过输注或推注注射，通过经由上皮或粘膜皮肤衬里（例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等）吸收施用组合物并且可以与其它生物学活性剂一起施用。施用可以是系统性或局部的。

[0710] 还可以在小泡，特别是脂质体中投递所述药物组合物（参见Langer（1990）Science 249:1527-1533；Treat等（1989）于Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler（编），Liss, New York, pp. 353-365；Lopez-Berestein, 同上, pp. 317-327；一般参见同上）。

[0711] 在某些情况下，可以在受控释放系统中投递药物组合物。在一个实施方案中，可以使用泵（参见Langer, 同上；Sefton（1987）CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201）。在另一个实施方案中，可以使用聚合材料；参见Medical Applications of Controlled Release, Langer和Wise（编），CRC Pres., Boca Raton, Florida（1974）。在又一个实施方案中，可以在组合物的靶物附近放置受控释放系统，如此仅需要系统性剂量的一部分（参见例如Goodson, 于Medical Applications of Controlled Release, 见上, vol. 2, pp. 115-138, 1984）。

[0712] 可注射制剂可以包含用于静脉内、皮下、皮内和肌内注射、滴注等的剂量形式。可

以通过公众已知的方法制备这些可注射制剂。例如,可以通过例如将上文描述的抗体或其盐在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中溶解、悬浮或乳化来制备可注射制剂。作为用于注射的水性介质,有例如生理学盐水、含有葡萄糖和其它辅助剂等的等张溶液,其可以与合适的增溶剂如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子型表面活性剂[例如聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质,采用例如芝麻油、大豆油等,其可以与增溶剂如苯甲酸苄酯、苯甲基醇等组合使用。优选地,将如此制备的注射液在合适的安瓿中充满。可以用标准针和注射器皮下或静脉内投递本发明的药物组合物。另外,关于皮下投递,笔型投递装置在投递本发明的药物组合物中容易具有应用。这类笔型投递装置可以是可再用的或一次性的。可再用的笔型投递装置一般利用含有药物组合物的可替换药筒。一旦已施用药筒内的所有药物组合物并且药筒为空时,可以容易地丢弃空药筒并用含有药物组合物的新药筒替换。然后,可以再次使用笔型投递装置。在一次性笔型投递装置中,没有可替换的药筒。取而代之的是,一次性笔型投递装置用装置内储器中保持的药物组合物预填充。一旦储器中没有药物组合物,就丢弃整个装置。

[0713] 大量可再用的笔型和自动注射器投递装置可用于皮下投递本发明的药物组合物。例子包括但当然不限于AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN 70/30™笔(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™I, II和III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™笔(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™和OPTICLIK™(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)等。可用于皮下投递本发明的药物组合物的一次性笔型投递装置的例子包括但当然不限于, SOLOSTAR™笔(sanofi-aventis)、FLEXPEN™(Novo Nordisk)和KWIKPEN™(Eli Lilly)。

[0714] 有利地,将上文描述的用于口服或胃肠外使用的药物组合物制备成适合于配合一剂活性成分的单位剂量的剂量形式。单位剂量的这类剂量形式包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射液(安瓿)、栓剂等。含有的前述抗体的量一般是每单位剂量的剂量形式约4至约500mg,或约5至约500mg;特别是在注射液的形式中,优选前述抗体包含在约5至约100mg或约5至400mg(如每1ml注射溶液约50至约200mg)中,对于其它剂量形式包含在约10至约250mg或至约500mg中。

[0715] 本发明提供治疗性方法,其中本发明的抗体或抗体片段可用于治疗与牵涉hPCSK9的多种状况有关的高胆固醇血症。本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段特别可用于治疗高胆固醇血症等。组合疗法可包括本发明的抗PCSK9抗体与例如一种或多种任何如下的药剂;和在胆固醇消除中起作用的LXR转录因子激活剂,如22-羟基胆固醇,或固定的组合如依泽替米贝加辛伐他汀;他汀与胆汁树脂(例如消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesevelam)、烟酸加他汀的固定组合(如烟酸与洛伐他汀);或其它降脂药剂如 Ω -3-脂肪酸乙酯(例如Omacor),所述药剂(1)通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰(HMG)-辅酶A(CoA)还原酶诱导胆固醇合成的细胞消减,如西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀;(2)抑制胆固醇摄取和/或胆汁酸再吸收;(3)提高脂蛋白分解代谢(如烟酸)。

[0716] 本发明的优选方面

[0717] 在下文中,将列出本发明的一些优选方面和实施方案:

[0718] 涉及患者群体的方面-A)

[0719] 1.一种用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0720] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,

[0721] 其中所述有此需求的受试者落入下列一组或多组受试者中:

[0722] (i) 具有至少100mg/dL[至少130mg/dL、至少160mg/dL、至少200mg/dL]的血清LDL胆固醇(LDL-C)水平的受试者;

[0723] (ii) 具有小于40mg/dL的血清HDL-C水平的受试者;

[0724] (iii) 具有至少200mg/dL[240mg/dL]的血清胆固醇水平的受试者;

[0725] (iv) 具有至少150mg/dL[至少200mg/dL;至少500mg/dL]的血清三酰甘油水平的受试者,其中在禁食至少8小时后测定所述三酰甘油水平;

[0726] (v) 至少35岁龄[至少40/50/55/60/65/70岁龄]的受试者;

[0727] (vi) 比75岁[65/60/55/50/45/40岁]年纪小的受试者;

[0728] (vii) 具有25[26/27/28/29/30/31/32/33/34/35/36/37/38/39]或更大的BMI的受试者;

[0729] (viii) 男性受试者;

[0730] (ix) 女性受试者;

[0731] (x) 施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少30mg/dL[40mg/dL;50mg/dL;60mg/dL;70mg/dL]的受试者;或

[0732] (xi) 施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平相对于给药前水平降低至少20%[30%;40%;50%;60%]的受试者。

[0733] 2.一种用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:

[0734] 对此有需求的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,

[0735] 其中所述有此需求的受试者不落入下列一组或多组受试者中:

[0736] (i) 吸烟者;

[0737] (ii) 70岁以上的个体;

[0738] (iii) 患有高血压的个体;

[0739] (iv) 怀孕女性;

[0740] (v) 试图怀孕的女性;

[0741] (vi) 哺乳的女性;

[0742] (vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体;

[0743] (viii) 在肝功能方面有任何不明异常血液测试的个体;

[0744] (ix) 饮用过量酒精的个体;

[0745] (x) 有肾问题的个体;

[0746] (xi) 患有甲状腺机能减退的个体;

[0747] (xii) 患有肌病症的个体;

- [0748] (xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌问题的个体;
- [0749] (xiv) 其呼吸有严重问题的个体;
- [0750] (xv) 服用下列一种或多种药物的个体:改变免疫系统起作用方式的药物(例如环孢素或抗组胺剂)、抗生素或抗真菌药物(例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸)、调节脂质水平的药物(例如吉非贝齐、考来替泊)、钙通道阻断剂(例如维拉帕米、地尔硫卓)、调节心率的药物(地高辛、胺碘酮)、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂(例如那非那韦)、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草;或
- [0751] (xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁的个体;
- [0752] (xvii) 具有超过40的体重指数(BMI)的个体;
- [0753] (xviii) 具有小于18的体重指数(BMI)的个体;
- [0754] (xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;
- [0755] (xx) 乙肝或丙肝呈阳性的个体;或
- [0756] (xxi) 对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体。
- [0757] 3. 一种特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况,
- [0758] 其中所述抗体或其抗原结合片段用于对落入下列一组或多组受试者中的受试者施用:
- [0759] (i) 具有至少100mg/dL[至少130mg/dL、至少160mg/dL、至少200mg/dL]的血清LDL-C水平的受试者;
- [0760] (ii) 具有小于40mg/dL的血清HDL-C水平的受试者;
- [0761] (iii) 具有至少200mg/dL[240mg/dL]的血清胆固醇水平的受试者;
- [0762] (iv) 具有至少150mg/dL[至少200mg/dL;至少500mg/dL]的血清三酰甘油水平的受试者,其中在禁食至少8小时后测定所述三酰甘油水平;
- [0763] (v) 至少35岁龄[至少40/50/55/60/65/70岁龄]的受试者;
- [0764] (vi) 比75岁[65/60/55/50/45/40岁]年纪小的受试者;
- [0765] (vii) 具有25[26/27/28/29/30/31/32/33/34/35/36/37/38/39]或更大的BMI的受试者;
- [0766] (viii) 男性受试者;
- [0767] (ix) 女性受试者;
- [0768] (x) 施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平降低至少20mg/dL[30mg/dL;40mg/dL;50mg/dL;60mg/dL;70mg/dL]的受试者;或
- [0769] (xi) 施用所述抗体或其抗原结合片段导致血清LDL-C水平降低至少10%[20%;30%;40%;50%;60%]的受试者。
- [0770] 4. 一种特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况,
- [0771] 其中所述抗体或其抗原结合片段用于对不落入下列一组或多组受试者中的受试者施用:
- [0772] (i) 吸烟者;
- [0773] (ii) 70岁以上的个体;

- [0774] (iii) 患有高血压的个体；
- [0775] (iv) 怀孕女性；
- [0776] (v) 试图怀孕的女性；
- [0777] (vi) 哺乳的女性；
- [0778] (vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体；
- [0779] (viii) 在肝功能方面有任何不明异常血液测试的个体；
- [0780] (ix) 饮用过量酒精的个体；
- [0781] (x) 有肾问题的个体；
- [0782] (xi) 患有甲状腺机能减退的个体；
- [0783] (xii) 患有肌病症的个体；
- [0784] (xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌问题的个体；
- [0785] (xiv) 其呼吸有严重问题的个体；
- [0786] (xv) 服用下列一种或多种药物的个体：改变免疫系统起作用方式的药物（例如环孢素或抗组胺剂）、抗生素或抗真菌药物（例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸）、调节脂质水平的药物（例如吉非贝齐、考来替泊）、钙通道阻断剂（例如维拉帕米、地尔硫卓）、调节心律的药物（地高辛、胺碘酮）、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂（例如那非那韦）、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草；或
- [0787] (xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁的个体；
- [0788] (xvii) 具有超过40的体重指数(BMI)的个体；
- [0789] (xviii) 具有小于18的体重指数(BMI)的个体；
- [0790] (xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体；
- [0791] (xx) 乙肝或丙肝呈阳性的个体；或
- [0792] (xxi) 对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体。
- [0793] 5. 方面1或2的方法或方面2或3的抗体，其中用PCSK9拮抗剂缓解、改善、抑制或预防所述PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。
- [0794] 6. 方面1至5中任一项的方法或抗体，其中PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况选自下组：
- [0795] 高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病。
- [0796] 7. 方面1至6中任一项的方法或抗体，其中所述有此需要的受试者是指示进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变的受试者、患有杂合的家族性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症且不受他汀控制的受试者、有形成高胆固醇血症风险的受试者、患有高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化或心血管疾病的受试者。
- [0797] 8. 方面1至7中任一项的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段是重组人抗体或其片段。
- [0798] 9. 方面1至8中任一项的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段以下列一项或多项为特征：
- [0799] (i) 能够将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约25%至约35%并在至少24天的时段里持续降低；
- [0800] (ii) 能够将血清LDL胆固醇相对于给药前水平降低至少约65-80%并在至少24天

的时段里持续降低；

[0801] (iii) 能够将血清三酰甘油相对于给药前水平降低至少约25-40%；

[0802] (iv) 在相对于给药前水平没有降低血清HDL胆固醇或将血清HDL胆固醇降低不超过5%的情况下实现(i)-(iii)中一项或多项；

[0803] (v) 在根据ALT和AST测量的测定对肝功能很少或没有可测量影响的情况下实现(i)-(iii)中一项或多项。

[0804] 10. 方面1至9中任一项的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段包含：

[0805] -选自下组的重链CDR3 (HCDR3) 域：SEQ ID NO:8,32,56,80,104,128,152,176,200,224,248,272,296,320,344,368,392,416,440,464,488,512,536,560,584,608,632,656,680,704和728；以及

[0806] -选自下组的轻链CDR3 (LCDR3) 域：SEQ ID NO:16,40,64,88,112,136,160,184,208,232,256,280,304,328,352,376,400,424,448,472,496,520,544,568,592,616,639,664,688,712和736。

[0807] 11. 方面1至9中任一项的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0808] 12. 方面11的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列。

[0809] 13. 方面12的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90中显示的HCVR氨基酸序列和如SEQ ID NO:92中显示的LCVR氨基酸序列。

[0810] 14. 方面1至9中任一项的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体结合hPCSK9上的相同表位。

[0811] 15. 方面1至9中任一项的方法或抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体竞争对hPCSK9的结合。

[0812] 16. 方面1至15中任一项的方法或抗体，其进一步包括：

[0813] 对所述受试者以介于0.05mg与100mg之间的剂量施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0814] 17. 方面16的方法或抗体，其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。

[0815] 18. 方面17的方法或抗体，其中所述他汀选自下组：西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0816] 19. 方面18的方法或抗体，其中所述他汀是：

[0817] -以介于0.05mg和2mg之间的每日剂量施用的西立伐他汀；

[0818] -以介于2mg和100mg之间的每日剂量施用的阿托伐他汀；

[0819] -以介于2mg至100mg之间的每日剂量施用的辛伐他汀；

[0820] -以介于0.2mg至100mg之间的每日剂量施用的匹伐他汀；

[0821] -以介于2mg至100mg之间的每日剂量施用的罗苏伐他汀；

[0822] -以介于2mg至100mg之间的每日剂量施用的氟伐他汀；

[0823] -以介于2mg至100mg之间的每日剂量施用的洛伐他汀；或

[0824] -以介于2mg至100mg之间的每日剂量施用的普伐他汀。

[0825] 20. 一种制品,其包含:

[0826] (a) 包装材料;

[0827] (b) 特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和

[0828] (c) 包装材料内含有的标签或包装插页,其指示可以对接受用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,并且进一步指示可以治疗落入如方面1中叙述的一组或多组受试者中的受试者。

[0829] 21. 一种制品,其包含:

[0830] (a) 包装材料;

[0831] (b) 特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和

[0832] (c) 包装材料内含有的标签或包装插页,其指示可以对接受用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,并且进一步指示用所述抗体或其抗原结合片段治疗患者对于属于如方面2中叙述的一组或多组受试者的患者是禁忌的。

[0833] 22. 依照方面20或21的制品,其中所述抗体或抗原结合片段是如方面3至19中任一项规定的抗体或抗原结合片段。

[0834] 23. 依照方面20至22中任一项的制品,其中所述标签或包装插页含有对依照方面1、2或5-19中任一项的治疗方法的提述。

[0835] 24. 一种测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,所述方法包括:

[0836] 用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定的患者群体,其中所述群体中的每位患者均具有超过100mg/dL的LDL胆固醇(LDL-C)水平;并

[0837] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平来测定所述抗体或其抗原结合片段的功效,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的;

[0838] 其中每位患者落入如方面1中叙述的一组或多组受试者中。

[0839] 25. 一种测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,所述方法包括:

[0840] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后患者群体中的LDL-C水平测定已经用于用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定患者群体的抗体或其抗原结合片段的功效,其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇(LDL-C)水平,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的;

[0841] 其中每位患者落入如方面1中叙述的一组或多组受试者中。

[0842] 26. 方面25的方法,其中所述群体中的每位患者在用所述抗体或其抗原结合片段

治疗前已经通过施用他汀至少6周接受降脂治疗。

[0843] 27. 方面24至26中任一项的方法,其中所述抗体或抗原结合片段是如方面3至19中任一项规定的抗体或抗原结合片段。

[0844] 28. 方面24至27中任一项的方法,其中用或已经用依照方面1、2或5-19中任一项的治疗方法治疗所述选定的患者群体。

[0845] 29. 一种用于测试化合物在降低受试者的胆固醇水平中的功效的方法,其包括下列步骤:

[0846] (a) 提供啮齿类动物;

[0847] (b) 对啮齿类动物施用特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段;

[0848] (c) 对所述啮齿类动物施用测试化合物;

[0849] (d) 在啮齿类动物中测定该测试化合物的效果,其中与对照动物的胆固醇水平相比啮齿类动物中胆固醇水平的降低指示该测试化合物在降低受试者的胆固醇水平中是有效的,其中对照动物来自与所述啮齿类动物相同的物种,并且其中对照动物尚未用该测试化合物攻击。

[0850] 涉及患者群体的方面-B)

[0851] 1. 一种治疗患有以升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平为特征的疾病或状况的受试者的方法,所述方法包括:

[0852] (a) 选择具有大于100mg/dL的血液LDL-C水平的受试者;并

[0853] (b) 对所述受试者施用包含特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 型9 (hPCSK9) 的抗体或其抗原结合片段的组合物;由此降低有此需要的受试者中的胆固醇水平。

[0854] 2. 方面1的方法,其中所述疾病或状况选自下组:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化。

[0855] 3. 方面1的方法,其中所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。

[0856] 4. 方面1的方法,其中所述疾病或状况是不受他汀类控制的高胆固醇血症。

[0857] 5. 方面1的方法,其中所述受试者具有小于18kg/m²或大于40kg/m²的体重指数 (BMI)。

[0858] 6. 方面1的方法,其中先前没有教导受试者食用胆固醇降低饮食。

[0859] 7. 方面1的方法,其中所述受试者先前尚未服用除阿托伐他汀外的胆固醇降低药物。

[0860] 8. 方面7的方法,其中以每日约10mg施用阿托伐他汀。

[0861] 9. 方面7的方法,其中所述胆固醇降低药物选自下组:贝特类、胆汁酸树脂、烟酸、肠胆固醇吸收 (ICA) 阻断剂和 Ω -3脂肪酸。

[0862] 10. 方面9的方法,其中以每日大于500mg施用烟酸。

[0863] 11. 方面9的方法,其中以每日大于1000mg施用 Ω -3脂肪酸。

[0864] 12. 方面1的方法,其中所述受试者不患有糖尿病。

[0865] 13. 方面12的方法,其中所述糖尿病是1型糖尿病。

[0866] 14. 方面12的方法,其中所述糖尿病是2型糖尿病。

- [0867] 15. 方面12的方法,其中用胰岛素治疗2型糖尿病。
- [0868] 16. 方面12的方法,其中所述受试者具有大于或等于8.5%的血糖化血红蛋白浓度。
- [0869] 17. 方面1的方法,其中所述受试者在乙肝和丙肝表面抗原方面呈阴性。
- [0870] 18. 方面1的方法,其中所述受试者具有大于350mg/dL的血液三酰甘油浓度。
- [0871] 19. 方面1的方法,其中所述受试者具有每立方mm血液少于1500个嗜中性粒细胞。
- [0872] 20. 方面1的方法,其中所述受试者具有每立方mm血液少于100,000个血小板。
- [0873] 21. 方面1的方法,其中所述受试者为女性。
- [0874] 22. 方面21的方法,其中所述受试者没有怀孕。
- [0875] 23. 方面1的方法,其中所述受试者具有高于正常下限且低于正常上限的血液促甲状腺激素浓度。
- [0876] 24. 方面23的方法,其中所述受试者具有小于正常上限1.4倍的血清肌酸。
- [0877] 25. 方面1的方法,其中所述受试者为男性。
- [0878] 26. 方面25的方法,其中所述受试者具有小于正常上限1.5倍的血清肌酸。
- [0879] 27. 方面1的方法,其中所述受试者具有小于正常上限2倍的天冬氨酸转氨酶量。
- [0880] 28. 方面1的方法,其中所述受试者具有小于正常上限2倍的丙氨酸转氨酶量。
- [0881] 29. 方面1的方法,其中以约5mg至约500mg范围内的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。
- [0882] 30. 方面29的方法,其中以约50mg至约300mg范围内的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。
- [0883] 31. 方面29的方法,其中每4周以200和300mg之间施用所述抗体。
- [0884] 32. 方面29的方法,其中以约150mg的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。
- [0885] 33. 方面1的方法,其中每隔一周(E2W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。
- [0886] 34. 方面1的方法,其中每4周(E4W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。
- [0887] 35. 方面1的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。
- [0888] 36. 方面1的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。
- [0889] 37. 方面1的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。
- [0890] 38. 方面1的方法,其中皮下施用所述抗体。
- [0891] 39. 的方法方面38,其中在腹部中施用所述抗体。
- [0892] 40. 方面1的方法,其进一步包括对受试者施用HMG-CoA还原酶抑制剂。
- [0893] 41. 方面40的方法,其中以范围为约0.05mg至100mg的剂量量施用HMG-CoA还原酶抑制剂。
- [0894] 42. 方面41的方法,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。
- [0895] 43. 方面42的方法,其中他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。
- [0896] 44. 方面42的方法,其中他汀是以10mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。

- [0897] 45. 方面44的方法, 其中在8周时段中以每日约10mg和以一日80mg施用阿托伐他汀。
- [0898] 46. 一种在有此需要的受试者中降低胆固醇水平的方法, 包括:
- [0899] (a) 选择具有大于100mg/dL的血液低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的受试者; 并
- [0900] (b) 对所述受试者施用包含特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 型9 (hPCSK9) 的抗体或其抗原结合片段的组合物; 由此降低有此需要的受试者中的胆固醇水平。
- [0901] 47. 方面46的方法, 其中所述疾病或状况选自下组: 高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化。
- [0902] 48. 方面46的方法, 其中所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。
- [0903] 49. 方面46的方法, 其中所述疾病或状况是不受他汀类控制的高胆固醇血症。
- [0904] 50. 方面46的方法, 其中所述受试者具有小于18kg/m²或大于40kg/m²的体重指数 (BMI)。
- [0905] 51. 方面46的方法, 其中先前没有教导受试者食用胆固醇降低饮食。
- [0906] 52. 方面46的方法, 其中所述受试者先前尚未服用除阿托伐他汀外的胆固醇降低药物。
- [0907] 53. 方面52的方法, 其中以每日约10mg施用阿托伐他汀。
- [0908] 54. 的方法方面52, 其中所述胆固醇降低药物选自下组: 贝特类、胆汁酸树脂、烟酸、肠胆固醇吸收 (ICA) 阻断剂和 Ω -3脂肪酸。
- [0909] 55. 方面54的方法, 其中以每日大于500mg施用烟酸。
- [0910] 56. 方面54的方法, 其中以每日大于1000mg施用 Ω -3脂肪酸。
- [0911] 57. 方面46的方法, 其中所述受试者不患有糖尿病。
- [0912] 58. 方面57的方法, 其中所述糖尿病是1型糖尿病。
- [0913] 59. 方面57的方法, 其中所述糖尿病是2型糖尿病。
- [0914] 60. 方面57的方法, 其中用胰岛素治疗2型糖尿病。
- [0915] 61. 方面57的方法, 其中所述受试者具有大于或等于8.5%的血糖化的血红蛋白浓度。
- [0916] 62. 方面46的方法, 其中所述受试者在乙肝和丙肝表面抗原方面呈阴性。
- [0917] 63. 方面46的方法, 其中所述受试者具有大于350mg/dL的血液三酰甘油浓度。
- [0918] 64. 方面46的方法, 其中所述受试者具有每立方mm血液少于1500个嗜中性粒细胞。
- [0919] 65. 方面46的方法, 其中所述受试者具有每立方mm血液少于100,000个血小板。
- [0920] 66. 方面46的方法, 其中所述受试者是女性。
- [0921] 67. 方面66的方法, 其中所述受试者没有怀孕。
- [0922] 68. 方面46的方法, 其中所述受试者具有高于正常下限且低于正常上限的血液促甲状腺激素浓度。
- [0923] 69. 方面68的方法, 其中所述受试者具有小于正常上限1.4倍的血清肌酸。
- [0924] 70. 方面46的方法, 其中所述受试者是男性。
- [0925] 71. 方面70的方法, 其中所述受试者具有小于正常上限1.5倍的血清肌酸。

- [0926] 72. 方面46的方法,其中所述受试者具有小于正常上限2倍的天冬氨酸转氨酶量。
- [0927] 73. 方面46的方法,其中所述受试者具有小于正常上限2倍的丙氨酸转氨酶量。
- [0928] 74. 方面46的方法,其中以约5mg至约500mg范围内的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。
- [0929] 75. 方面74的方法,其中以约50mg至约300mg范围内的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。
- [0930] 76. 方面74的方法,其中每4周以200和300mg之间施用所述抗体。
- [0931] 77. 方面74的方法,其中以约150mg的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。
- [0932] 78. 方面46的方法,其中每隔一周(E2W)对受试者施用抗体或其抗原结合片段。
- [0933] 79. 方面46的方法,其中每4周(E4W)对受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。
- [0934] 80. 方面46的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。
- [0935] 81. 方面46的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。
- [0936] 82. 方面46的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。
- [0937] 83. 方面46的方法,其中皮下施用所述抗体。
- [0938] 84. 方面38的方法,其中在腹部中施用所述抗体。
- [0939] 85. 方面46的方法,其进一步包括对受试者施用HMG-CoA还原酶抑制剂。
- [0940] 86. 方面85的方法,其中以范围为约0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。
- [0941] 87. 方面86的方法,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。
- [0942] 88. 方面87的方法,其中他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。
- [0943] 89. 方面88的方法,其中他汀是以10mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。
- [0944] 90. 方面89的方法,其中在8周时段中以每日约10mg和以一日80mg施用阿托伐他汀。
- [0945] 涉及剂量方案的方面-A)
- [0946] 1. 一种用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况的方法,包括:
- [0947] 对有此需要的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段,并
- [0948] 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂,其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。
- [0949] 2. 一种特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况,
- [0950] 其中所述抗体或其抗原结合片段用于以范围为5mg至500mg的剂量量施用,
- [0951] 其中所述抗体或其抗原结合片段进一步用于与范围为0.05mg至100mg的剂量量的HMG-CoA还原酶抑制剂组合施用。

[0952] 3. 方面1的方法或方面2的抗体,其中用PCSK9拮抗剂缓解、改善、抑制或预防所述PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况。

[0953] 4. 方面1-3中任一项的方法或抗体,其中PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况选自下组:

[0954] 高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0955] 5. 方面1至4中任一项的方法或抗体,其中有此需要的受试者是指示进行LDL血透的受试者、具有PCSK9激活突变的受试者、患有杂合家族性高胆固醇血症的受试者、患有原发性高胆固醇血症且不受他汀控制的受试者、有形成高胆固醇血症风险的受试者、患有高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化或心血管疾病的受试者。

[0956] 6. 方面1至5中任一项的方法或抗体,其中每日三次、每日两次或每日一次地施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0957] 7. 方面1至6中任一项的方法或抗体,其中每日、每隔一日、每3日、每4日、每5日或每6日地施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0958] 8. 方面1至6中任一项的方法或抗体,其中每周、每隔1周、每3周或每4周地施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0959] 9. 方面1至8中任一项的方法或抗体,其中在上午、中午或晚上施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0960] 10. 方面1至9中任一项的方法或抗体,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。

[0961] 11. 方面10的方法或抗体,其中所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[0962] 12. 方面11的方法或抗体,其中所述他汀为

[0963] -以0.05mg和2mg之间的每日剂量施用的西立伐他汀;

[0964] -以2mg和100mg之间的每日剂量施用的阿托伐他汀;

[0965] -以2mg和100mg之间的每日剂量施用的辛伐他汀;

[0966] -以0.2mg和100mg之间的每日剂量施用的匹伐他汀;

[0967] -以2mg和100mg之间的每日剂量施用的罗苏伐他汀;

[0968] -以2mg和100mg之间的每日剂量施用的氟伐他汀;

[0969] -以2mg和100mg之间的每日剂量施用的洛伐他汀;或

[0970] -以2mg和100mg之间的每日剂量施用的普伐他汀。

[0971] 13. 方面1至12中任一项的方法或抗体,其中每隔一周对所述受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0972] 14. 方面1至13中任一项的方法或抗体,其中以范围为50mg至300mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0973] 15. 方面1至14中任一项的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段是重组人抗体或其片段。

[0974] 16. 方面1至15中任一项的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段以下列一项或多项为特征:

[0975] (i) 能够将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约25%至约35%并在至少24天的时段里持续降低;

[0976] (ii) 能够将血清LDL胆固醇相对于给药前水平降低至少约65-80%并在至少24天的时段里持续降低;

[0977] (iii) 能够将血清三酰甘油相对于给药前水平降低至少约25-40%;

[0978] (iv) 在相对于给药前水平没有降低血清HDL胆固醇或将血清HDL胆固醇降低不超过5%的情况下实现(i)-(iii)中一项或多项;

[0979] (v) 在根据ALT和AST测量的测定对肝功能很少或没有可测量影响的情况下实现(i)-(iii)中一项或多项。

[0980] 17. 方面1至16中任一个的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0981] -选自下组的重链CDR3(HCDR3)域:SEQ ID NO:8,32,56,80,104,128,152,176,200,224,248,272,296,320,344,368,392,416,440,464,488,512,536,560,584,608,632,656,680,704和728;以及

[0982] -选自下组的轻链CDR3(LCDR3)域:SEQ ID NO:16,40,64,88,112,136,160,184,208,232,256,280,304,328,352,376,400,424,448,472,496,520,544,568,592,616,639,664,688,712和736。

[0983] 18. 方面1至16中任一个的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0984] 19. 方面18的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列。

[0985] 20. 方面19的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90中显示的HCVR氨基酸序列和如SEQ ID NO:92中显示的LCVR氨基酸序列。

[0986] 21. 方面1至16中任一个的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体结合hPCSK9上的相同表位。

[0987] 22. 方面1至16中任一个的方法或抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:76,78,80,84,86和88中显示的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体竞争对hPCSK9的结合。

[0988] 23. 一种制品,其包含:

[0989] (a) 包装材料;

[0990] (b) 特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和

[0991] (c) 包装材料内含有的标签或包装插页,其指示可以对接受用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0992] 24. 一种制品,其包含:

[0993] (a) 包装材料;

[0994] (b) 特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和

[0995] (c) 包装材料内含有的标签或包装插页,其指示与他汀应用一起用所述抗体或其抗原结合片段治疗患者。

[0996] 25. 一种制品,其包含:

[0997] (a) 包装材料;

- [0998] (b) 特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;和
- [0999] (c) 标签或包装插页,其指示与他汀一起用所述抗体或其抗原结合片段治疗患者对于属于下列一组或多组的患者是禁忌的:
- [1000] (i) 吸烟者;
- [1001] (ii) 70岁以上的个体;
- [1002] (iii) 患有高血压的个体;
- [1003] (iv) 怀孕女性;
- [1004] (v) 试图怀孕的女性;
- [1005] (vi) 哺乳的女性;
- [1006] (vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体;
- [1007] (viii) 在肝功能方面有任何不明异常血液测试的个体;
- [1008] (ix) 饮用过量酒精的个体;
- [1009] (x) 有肾问题的个体;
- [1010] (xi) 患有甲状腺机能减退的个体;
- [1011] (xii) 患有肌病症的个体;
- [1012] (xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌问题的个体;
- [1013] (xiv) 其呼吸有严重问题的个体;
- [1014] (xv) 服用下列一种或多种药物的个体:改变免疫系统起作用方式的药物(例如环孢素或抗组胺剂)、抗生素或抗真菌药物(例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸)、调节脂质水平的药物(例如吉非贝齐、考来替泊)、钙通道阻断剂(例如维拉帕米、地尔硫卓)、调节心律的药物(地高辛、胺碘酮)、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂(例如那非那韦)、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草;或
- [1015] (xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁的个体;
- [1016] (xvii) 具有超过40的体重指数(BMI)的个体;
- [1017] (xviii) 具有小于18的体重指数(BMI)的个体;
- [1018] (xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;
- [1019] (xx) 乙肝或丙肝呈阳性的个体;或
- [1020] (xxi) 对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体。
- [1021] 26. 依照方面23-25中任一项的制品,其中所述抗体或抗原结合片段是方面2至22中任一项规定的抗体或抗原结合片段。
- [1022] 27. 依照方面23-26中任一项的制品,其中所述标签或包装插页含有对依照方面1或3-22中任一项的治疗方法的提述。
- [1023] 28. 一种测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于治疗选自下组的疾病或状况的功效的方法:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病,所述方法包括:
- [1024] 用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定的患者群体,其中所述群体中的每位患者均具有超过100mg/dL的LDL胆固醇(LDL-C)水平;并
- [1025] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后所述患者群体中的LDL-C水平来测定所述抗体或其抗原结合片段的功效,其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相

对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的。

[1026] 29. 一种测试特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段用于选自下组的疾病或状况的功效的方法：高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病，所述方法包括：

[1027] 通过测定施用所述抗体或其抗原结合片段之前和之后患者群体中的LDL-C水平测定已经用于用所述抗体或其抗原结合片段治疗选定患者群体的抗体或其抗原结合片段的功效，其中所述群体中的每位患者具有超过100mg/dL的LDL胆固醇 (LDL-C) 水平，其中在至少75%的患者群体中LDL-C水平相对于给药前水平降低至少25%指示所述抗体或其抗原结合片段对于治疗所述患者群体中的所述疾病或状况是有效的。

[1028] 30. 方面28或29的方法，其中所述群体中的每位患者在用所述抗体或其抗原结合片段治疗前已经通过施用他汀达至少6周接受降脂治疗。

[1029] 31. 方面28至30中任一项的方法，其中所述抗体或抗原结合片段是如方面2至22的任一项中规定的抗体或抗原结合片段。

[1030] 32. 方面28至31中任一项的方法，其中用依照方面1或3-22中任一项的治疗方法治疗所述选定的患者群体。

[1031] 33. 包含方面2至22中一项或多项的抗体或其抗原结合片段和标签的包装，所述标签包含印刷声明，其告知患者在方面4的一种或多种适应征中指示与他汀一起的抗体治疗。

[1032] 34. 包含方面2至22中一项或多项的抗体或其抗原结合片段和标签的包装，所述标签包含印刷声明，其告知患者与他汀一起的抗体治疗对于属于下列一组或多组的患者是禁忌的：

[1033] (i) 吸烟者；

[1034] (ii) 70岁以上的个体；

[1035] (iii) 患有高血压的个体；

[1036] (iv) 怀孕女性；

[1037] (v) 试图怀孕的女性；

[1038] (vi) 哺乳的女性；

[1039] (vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体；

[1040] (viii) 在肝功能方面有任何不明异常血液测试的个体；

[1041] (ix) 饮用过量酒精的个体；

[1042] (x) 有肾问题的个体；

[1043] (xi) 患有甲状腺机能减退的个体；

[1044] (xii) 患有肌病症的个体；

[1045] (xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌问题的个体；

[1046] (xiv) 其呼吸有严重问题的个体；

[1047] (xv) 服用下列一种或多种药物的个体：改变免疫系统起作用方式的药物（例如环孢素或抗组胺剂）、抗生素或抗真菌药物（例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸）、调节脂质水平的药物（例如吉非贝齐、考来替泊）、钙通道阻断剂（例如维拉帕米、地尔硫卓）、调节心律的药物（地高辛、胺碘酮）、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂

(例如那非那韦)、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草;或

[1048] (xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁的个体;

[1049] (xvii) 具有超过40的体重指数(BMI)的个体;

[1050] (xviii) 具有小于18的体重指数(BMI)的个体;

[1051] (xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;

[1052] (xx) 乙肝或丙肝呈阳性的个体;或

[1053] (xxi) 对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体。

[1054] 35. 一种调节血液中LDL水平的方法, 包括:

[1055] - 对此需要的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9 (人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9) 的抗体或其抗原结合片段, 其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段, 并

[1056] - 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂, 其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[1057] 36. 一种预防血液中(持久)升高的LDL水平的效果的方法, 其包括:

[1058] - 对此需要的受试者施用治疗量的特异性结合hPCSK9 (人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9) 的抗体或其抗原结合片段, 其中以范围为5mg至500mg的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段, 并

[1059] - 对所述受试者施用治疗量的HMG-CoA还原酶抑制剂, 其中以范围为0.05mg至100mg的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[1060] 37. 一种测定药物组合物是否可用于缓解、改善、抑制或预防PCSK9活性或表达具有影响的疾病或状况的方法, 包括:

[1061] (a) 对受试者施用特异性结合PCSK9的化合物, 优选为特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段, 并

[1062] (b) 测定血液中多少分数的PCSK9附接于来自(a)的化合物。

[1063] 涉及剂量方案的方面-B)

[1064] 1. 一种治疗患有以升高的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平为特征的疾病或状况的受试者的方法, 所述方法包括对所述受试者施用: (1) 特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9(hPCSK9)的抗体或其抗原结合片段; 和(2) HMG-CoA还原酶抑制剂, 其中以约5mg至约500mg范围内的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段, 由此治疗所述受试者。

[1065] 2. 方面1的方法, 其中所述疾病或状况选自下组: 高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化。

[1066] 3. 方面1的方法, 其中所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。

[1067] 4. 方面1的方法, 其中所述疾病或状况是不受他汀类控制的高胆固醇血症。

[1068] 5. 方面1的方法, 其中以约50mg至约300mg范围内的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。

[1069] 6. 方面1的方法, 其中以约150mg的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。

[1070] 7. 方面1的方法, 其中每隔一周(E2W)对所述受试者施用所述抗体或其抗原结合片

段。

[1071] 8. 方面1的方法,其中每4周(E4W)对所述受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[1072] 9. 方面1的方法,其中所述治疗将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约25%至约35%,并在至少24天的时段里持续降低。

[1073] 10. 方面1的方法,其中所述治疗将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约65%至约80%,并在至少24天的时段里持续降低。

[1074] 11. 方面1的方法,其中所述治疗将血清三酰甘油水平相对于给药前水平降低至少约25%至约40%。

[1075] 12. 方面1的方法,其中所述治疗将血清HDL胆固醇相对于给药前水平降低不超过5%。

[1076] 13. 方面1的方法,其中所述治疗对肝功能具有很小或没有可测量的影响,如通过ALT和AST测量测定的。

[1077] 14. 方面1的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[1078] 15. 方面1的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[1079] 16. 方面1的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[1080] 17. 方面1的方法,其中以约0.05mg至100mg范围中的剂量量施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[1081] 18. 方面1的方法,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。

[1082] 19. 方面1的方法,其中所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[1083] 20. 方面1的方法,其中他汀是以10mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。

[1084] 21. 一种增强经历他汀疗法的受试者中的LDL-C降低活性的方法,所述方法包括对受试者施用特异性结合人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9(hPCSK9)的抗体或其抗原结合片段,其中以约5mg至约500mg范围内的剂量量施用所述抗体或其抗原结合片段,由此增强他汀疗法在受试者中的LDL-C降低活性。

[1085] 22. 方面21的方法,其中在施用所述抗体前,所述受试者对他汀疗法是有抗性的。

[1086] 23. 方面21的方法,其中所述受试者患有选自下组的疾病或状况:高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍和动脉粥样硬化。

[1087] 24. 方面21的方法,其中所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。

[1088] 25. 方面21的方法,其中以约50mg至约300mg范围内的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。

[1089] 26. 方面21的方法,其中以约150mg的剂量量施用所述抗体或抗原结合片段。

[1090] 27. 方面21的方法,其中每隔一周(E2W)对所述受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[1091] 28. 方面21的方法,其中每4周(E4W)对所述受试者施用所述抗体或其抗原结合片

段。

[1092] 29. 方面21的方法,其中所述治疗将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约25%至约35%,并在至少24天的时段里持续降低。

[1093] 30. 方面21的方法,其中所述治疗将血清总胆固醇相对于给药前水平降低至少约65%至约80%,并在至少24天的时段里持续降低。

[1094] 31. 方面21的方法,其中所述治疗将血清三酰甘油水平相对于给药前水平降低至少约25%至约40%。

[1095] 32. 方面21的方法,其中所述治疗将血清HDL胆固醇相对于给药前水平降低不超过5%。

[1096] 33. 方面21的方法,其中所述治疗对肝功能具有很小或没有可测量的影响,如通过ALT和AST测量测定的。

[1097] 34. 方面21的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[1098] 35. 方面21的方法,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[1099] 36. 方面21的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[1100] 37. 方面21的方法,其中所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[1101] 38. 方面21的方法,其中他汀是以10mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。

[1102] 39. 一种药用单位剂量形式,其包含特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段;以及药学可接受载体,其中所述抗体或抗原结合片段以约5mg至约500mg范围内的剂量量存在。

[1103] 40. 方面39的剂量形式,其中所述抗体或抗原结合片段以约50mg至约300mg范围内的剂量量存在。

[1104] 41. 方面39的剂量形式,其中所述抗体或抗原结合片段以约150mg的剂量量存在。

[1105] 42. 方面39的剂量形式,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[1106] 43. 方面39的剂量形式,其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[1107] 44. 方面39的剂量形式,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[1108] 45. 方面39的剂量形式,其进一步包含HMG-CoA还原酶抑制剂。

[1109] 46. 方面39的剂量形式,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂以约0.05mg至100mg范围中的剂量量存在。

[1110] 47. 方面39的剂量形式,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。

[1111] 48. 方面39的剂量形式,其中所述他汀选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[1112] 49. 方面39的剂量形式,其中他汀是以10mg或80mg的剂量量存在的阿托伐他汀。

[1113] 50. 一种用于治疗受试者中升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的试剂盒, 所述试剂盒包含 (a) 药用单位剂量形式, 其包含特异性结合hPCSK9的抗体或其抗原结合片段; 以及药学可接受载体, 其中所述抗体或抗原结合片段以约5mg至约500mg的范围内的剂量量存在; 和 (b) 具有使用说明书的标签或包装插页。

[1114] 51. 方面50的试剂盒, 其中所述标签指示可以对接受用所述抗体或抗原结合片段治疗的患者治疗选自下组的疾病或状况: 高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[1115] 52. 方面51的试剂盒, 其中所述疾病或状况是原发性高胆固醇血症或家族性高胆固醇血症。

[1116] 53. 方面51的试剂盒, 其中所述疾病或状况是不受他汀类控制的高胆固醇血症。

[1117] 54. 方面50的试剂盒, 其中所述抗体或抗原结合片段以约50mg至约300mg范围内的剂量量存在。

[1118] 55. 方面50的试剂盒, 其中所述抗体或抗原结合片段以约150mg的剂量量存在。

[1119] 56. 方面50的试剂盒, 其中所述标签或包装插页指示每隔一周 (E2W) 对所述受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[1120] 57. 方面50的试剂盒, 其中所述标签或包装插页指示每4周 (E4W) 对所述受试者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[1121] 58. 方面50的试剂盒, 其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[1122] 59. 方面50的试剂盒, 其中所述抗体或抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[1123] 60. 方面50的试剂盒, 其中所述抗体或其抗原结合片段与包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[1124] 61. 方面50的试剂盒, 其进一步包含HMG-CoA还原酶抑制剂。

[1125] 62. 方面61的试剂盒, 其中所述抑制剂的剂量量在约0.05mg至100mg的范围内。

[1126] 63. 方面50的试剂盒, 其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀。

[1127] 64. 方面50的试剂盒, 其中他汀选自下组: 西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀。

[1128] 65. 方面50的试剂盒, 其中所述说明书指示他汀是以10mg或80mg的剂量施用的阿托伐他汀。

[1129] 66. 方面50的试剂盒, 其中所述说明书指示用所述抗体或其抗原结合片段治疗对属于下列一组或多组的患者是禁忌的:

[1130] (i) 吸烟者;

[1131] (ii) 70岁以上的个体;

[1132] (iii) 患有高血压的个体;

[1133] (iv) 怀孕女性;

[1134] (v) 试图怀孕的女性;

[1135] (vi) 哺乳的女性;

[1136] (vii) 患有或曾经患有影响肝的疾病的个体;

- [1137] (viii) 在肝功能方面有任何不明异常血液测试的个体;
- [1138] (ix) 饮用过量酒精的个体;
- [1139] (x) 有肾问题的个体;
- [1140] (xi) 患有甲状腺机能减退的个体;
- [1141] (xii) 患有肌病症的个体;
- [1142] (xiii) 在用降脂药物治疗期间遇到先前的肌问题的个体;
- [1143] (xiv) 其呼吸有严重问题的个体;
- [1144] (xv) 服用下列一种或多种药物的个体:改变免疫系统起作用方式的药物(例如环孢素或抗组胺剂)、抗生素或抗真菌药物(例如红霉素、克拉霉素、酮康唑、伊曲康唑、利福平、夫西地酸)、调节脂质水平的药物(例如吉非贝齐、考来替泊)、钙通道阻断剂(例如维拉帕米、地尔硫卓)、调节心律的药物(地高辛、胺碘酮)、在HIV治疗中使用的蛋白酶抑制剂(例如那非那韦)、华法林、口服避孕药、抗酸药或圣约翰草;或
- [1145] (xvi) 每日饮用超过0.1L葡萄柚汁的个体;
- [1146] (xvii) 具有超过40的体重指数(BMI)的个体;
- [1147] (xviii) 具有小于18的体重指数(BMI)的个体;
- [1148] (xix) 患有1型糖尿病或2型糖尿病的个体;
- [1149] (xx) 乙肝或丙肝呈阳性的个体;或
- [1150] (xxi) 对单克隆抗体治疗剂具有已知敏感性的个体。
- [1151] 涉及组合物的方面
- [1152] 1. 药物组合物,其包含与药学可接受赋形剂或载体一起的每剂约40至约500mg的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)。
- [1153] 2. 依照方面1的药物组合物,其包含约50mg至约500mg、约50mg至约300mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg的所述抗体或其抗原结合片段。
- [1154] 3. 依照方面1或2中一项的药物组合物,其包含约150mg、200mg或300mg的所述抗体或其抗原结合片段。
- [1155] 4. 依照方面1-3中一项的药物组合物,其包含与药学可接受赋形剂或载体一起的有效剂量的特异性结合hPCSK9(人蛋白质原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9)的抗体或其抗原结合片段,其中所述剂量对于在施用后至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天或至少28天的时段里低密度脂蛋白(LDL-C)水平的持续降低是足够的。
- [1156] 5. 依照方面1-4中一项的药物组合物,其中所述剂量对于在至少14天、28天或1个月的时段里LDL-C水平的持续降低是足够的。
- [1157] 6. 依照方面1-5中一项的药物组合物,其进一步包含有效量的HMG-CoA还原酶抑制剂。
- [1158] 7. 依照方面6的药物组合物,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是他汀,优选地选自下组:西立伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀或普伐他汀,并且优选为阿托伐他汀。

[1159] 8. 依照方面6或7的药物组合物,其包含约0.05mg至约100mg、约0.5mg至约100mg、约5mg至约90mg、约10mg、约20mg、约40mg或约80mg的HMG-CoA还原酶抑制剂,并且优选包含约10、约20、约40或约80mg。

[1160] 9. 依照方面6-8中一项的药物组合物,其包含有效剂量的HMG-CoA还原酶抑制剂以通过每日一次施用降低LDL-C水平。

[1161] 10. 依照方面1-9中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段具有下列一项或多项特征:

[1162] a. 在对受试者施用后低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平相对于给药前水平降低至少约-25%至约-40%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-25%,更优选至少-30%,特别在每两周施用方案(每隔一周,E2W)中以约40至约60mg,优选约45至约55mg且更优选约50mg的剂量施用时;

[1163] b. 在对受试者施用后低密度脂蛋白 (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约-50%至约-65%及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%,更优选至少-45%,特别是在以约100mg E2W的剂量施用时;

[1164] c. 在对受试者施用后低密度脂蛋白 (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约-60%至至少约-75% [例如至少约-60%、至少约-65%、至少约-70%或至少约-75%] 及在至少14天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-55%,更优选至少-60%,特别是在以约150mg E2W的剂量施用时;

[1165] d. 低密度脂蛋白 (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约40%至约75%及在至少28天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-35%,更优选至少-40%,特别是在以约200mg E4W的剂量施用时;

[1166] e. 在对受试者施用后低密度脂蛋白 (LDL-C) 相对于给药前水平降低至少约-50%至约-75%及在至少28天的时段里持续降低,其中所述持续降低优选为相对于给药前水平至少-40%,更优选至少-45%,特别是在以约300mg E4W的剂量施用时;

[1167] f. 在对受试者施用后血清HDL胆固醇水平相对于给药前水平升高至少2%、至少2.5%、至少3%、至少3.5%、至少4%、至少4.5%、至少5%或至少5.5%,特别是在以约150mg E2W的剂量施用时;

[1168] g. 在对受试者施用后对肌钙蛋白水平很少或没有可测量的影响;

[1169] h. 在对受试者施用后下列一项或多项升高:总胆固醇水平、ApoB水平、非HDL-C水平、Apo-B/ApoA-1比率。

[1170] 11. 依照方面1-9中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段在对患有他汀抗性高胆固醇血症的受试者施用时能够克服他汀抗性。

[1171] 12. 依照方面1-10中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对或与其具有至少98%或99%同一性的基本相同的序列的重链和轻链CDR。

[1172] 13. 依照方面1-11中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对或与其具有至少98%或99%同一性的基本相同的序列对。

[1173] 14. 依照方面1-10中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含

如SEQ ID NO:90/92中显示的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体或抗原结合片段竞争对hPCSK9的结合。

[1174] 15. 依照方面1-13中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段结合包含hPCSK9(SEQ ID NO:755)的第238位氨基酸残基的表位。

[1175] 16. 依照方面1-14中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段结合包含hPCSK9(SEQ ID NO:755)的第238、153、159和343位的一个或多个氨基酸残基的表位。

[1176] 17. 依照方面1-15中一项的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段结合不包含hPCSK9(SEQ ID NO:755)的第192、194、197和/或237位氨基酸残基的表位。

[1177] 18. 依照方面1-16中一项的药物组合物,其包含作为用于溶解的干配制剂的所述抗体或其抗原结合片段,所述干配制剂如冻干粉末、冷冻干燥粉末或无水浓缩物。

[1178] 19. 依照方面1-17中一项的药物组合物,其包含作为液体配制剂,例如注射或输注溶液的所述抗体或其片段。

[1179] 20. 依照方面4-18中一项的药物组合物,其包含作为经口配制剂,例如胶囊剂或片剂或作为液体配制剂,例如悬浮液、分散液或溶液的HMG-CoA还原酶抑制剂,用于例如经口施用、注射或输注。

[1180] 21. 依照方面19的注射溶液,优选地每1ml体积包含约40mg至约200mg或约40至约200mg,例如约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的所述抗体或其抗原结合片段。

[1181] 22. 依照方面17的干配制剂,优选地每剂包含约40mg至约500mg、约50至约500mg、约50至约400mg、约50至约300mg,例如约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg,且优选地约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg,甚至更优选地约150mg、约200mg或约300mg的所述抗体或其抗原结合片段。

[1182] 23. 如包含在依照方面1-17中一项的药物组合物之一中包含的抗体或其抗原结合片段。

[1183] 24. 单位剂量形式,其包含依照方面1-20中一项的药物组合物、依照方面21的注射溶液、依照方面22的干配制剂、或依照方面23的抗体。

[1184] 25. 依照方面24的单位剂量形式,其包含约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg的所述抗体或其抗原结合片段。

[1185] 26. 依照方面24或25的单位剂量形式,其包含在气密密封容器中作为用于溶解的干配制剂的所述抗体或其片段,所述密封容器如管形瓶、安瓿或药囊。

[1186] 27. 依照方面24或25的单位剂量形式,其包含在气密密封容器中作为液体配制剂的所述抗体或其片段,所述密封容器如管形瓶、药囊、预填充的注射器、预填充的自动注射器或供可再用注射器或涂药器用的药筒。

[1187] 28. 依照方面26或27的单位剂量形式,其中在所述气密密封容器上指示活性成分的量。

[1188] 29. 制品,其包含依照方面1-20中一项的药物组合物、依照方面21的液体配制剂、或依照方面22的干配制剂、依照方面23的抗体或其抗原结合片段、或依照方面24-28中一项

的一种或多种单位剂量形式,以及容器。

[1189] 30. 依照方面29的制品,其包含依照方面23的抗体和依照方面5-9或20中一项的HMG-CoA还原酶抑制剂的分开的单位剂量形式。

[1190] 31. 依照方面30的制品,其包含下列一种或多种组分:

[1191] a. 包含依照权利要求23的抗体的一种或多种单位剂量形式;

[1192] b. 包含依照权利要求6-9或20中一项的HMG-CoA还原酶抑制剂的一种或多种单位剂量形式;

[1193] c. 使用说明书;

[1194] d. 用于施用所述抗体的装置,如注射器。

[1195] 32. 依照方面31的制品,其包含对于抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的一次单次施用、对于用抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的两周(即14天)治疗、对于用抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的四周(即28天)治疗、或对于用抗体和HMG-CoA还原酶抑制剂的一个月治疗足够的抗体以及优选地还有HMG-CoA还原酶抑制剂的单位剂量形式。

[1196] 33. 依照方面32的制品,其包含对于每两周施用方案或每四周施用方案或每月施用方案足够的抗体单位剂量形式。

[1197] 34. 依照方面32或33的制品,其包含对于每日施用方案足够的HMG-CoA还原酶抑制剂的单位剂量形式。

[1198] 35. 依照方面1-20中一项的药物组合物或依照方面21的抗体或其抗原结合片段,其用于治疗PCSK9表达或活性引起影响的疾病或状况,优选地用于降低升高的LDL-C(低密度脂蛋白C)水平。

[1199] 36. 依照方面35的药物组合物或抗体或其抗原结合片段,其中所述疾病或状况选自下组:升高的总胆固醇水平、升高的低密度脂蛋白(LDL-C)水平、高胆固醇血症、高脂血症、血脂障碍、和动脉粥样硬化,特别是原发性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症或不受他汀类控制的高胆固醇血症。

[1200] 37. 依照方面35或36的药物组合物或抗体或其抗原结合片段,其中每隔一周(E2W)、每四周(E4W)或每月一次对所述受试者施用所述组合物、所述抗体或其抗原结合片段。

[1201] 38. 依照方面35-37中一个方面的药物组合物或抗体或其抗原结合片段,其包含HMG-CoA还原酶抑制剂,优选为依照权利要求7-9或20中一项的HMG-CoA还原酶抑制剂的共施用。

[1202] 39. 依照方面38的药物组合物或抗体,其中一日一次地,优选每日施用所述HMG-CoA还原酶抑制剂。

[1203] 40. 用于制备依照方面1-20中一项的药物组合物的方法,其包括将所述抗体或其抗原结合片段以及任选地所述HMG-CoA还原酶抑制剂与一种或多种药用赋形剂或载体混合。

[1204] 41. 用于制备依照方面24-28中一项的单位剂量形式的方法,其包括分配一定量的包含一剂或多剂所述抗体以及任选地一剂或多剂所述HMG-CoA还原酶抑制剂的依照方面22的液体配制剂或依照方面23的干配制剂、依照方面1-20中一项的药物组合物、依照方面21的抗体,并将它们改编为适合作为人和/或动物受试者的单一剂量的物理离散单元。

[1205] 42. 用于制备依照方面29-34中一项的制品的方法, 包括在容器中包装依照方面1-20中一项的药物组合物、依照方面21的抗体、依照方面22的液体配制剂、依照方面23的干配制剂、或依照方面24至28中一项的一种或多种单位剂量形式。

实施例

[1206] 列出以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何产生和使用本发明的方法和组合物的完整公开和描述, 而并不意图限制发明人视为其发明的事物的范围。尽管已努力确保关于使用的数字的准确性, 但应考虑到一些实验误差和偏差。除非另外指出, 分子量是平均分子量, 温度以摄氏度计, 并且压强是处于或接近大气压的。

[1207] 研究1

[1208] 这是一项多中心、随机化、双盲、平行组、以安慰剂为对照的、12周研究, 用于评估在用稳定剂量的阿托伐他汀 (10mg、20mg或40mg) 治疗至少6周时, 抗体316P在具有升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) ($\geq 100\text{mg/dL}$ 或 2.59mmol/L) 的患者中的功效和安全性。根据随机化前接受的阿托伐他汀剂量将随机化分层。在双盲期后, 在8周随访期期间追踪患者。本研究的主要目的是在正在进行稳定的阿托伐他汀疗法的具有LDL-C ($\geq 100\text{mg/dL}$ 或 2.59mmol/L) 的患者中评估与安慰剂相比抗体316P在治疗12周后对LDL-C水平的影响。

[1209] 与安慰剂相比, 评估下列剂量/剂量方案: 每2周 (E2W) 50mg、100mg和150mg, 每4周 (E4W) 200mg和300mg。

[1210] 本研究总计由122位患者 (安慰剂中20位, 在50mg E2W组中19位, 在100mg E2W组中20位, 在150mg E2W组中20位, 在200mg E4W组中22位, 和在300mg E4W组中21位) 组成。将这些患者中的46位 (37.7%) 随机化到阿托伐他汀10mg层中, 43位 (35.2%) 到阿托伐他汀20mg层中, 33位 (27.0%) 到阿托伐他汀40mg层中。

[1211] 患者选择

[1212] 纳入标准:

[1213] -按阿托伐他汀疗法在导入期结束时 (第-1周) 有可能具有 $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 2.59\text{mmol/L}$) 的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的患有原发性高胆固醇血症的患者 (在筛选期前接受与阿托伐他汀不同的降脂治疗/或不以阿托伐他汀10mg、20mg或40mg稳定剂量持续至少6周接受降脂治疗的患者, 或未用药的患者)。

[1214] 或

[1215] -在筛选期前用稳定剂量10mg、20mg或40mg的阿托伐他汀治疗至少6周且有可能在筛选访问第-1周具有LDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 2.59\text{mmol/L}$) 的患有原发性高胆固醇血症的患者。

[1216] 排除标准:

[1217] -在第-1周 (V1) 时LDL-C $< 100\text{mg/dL}$ ($< 2.59\text{mmol/L}$) :

[1218] ○对于在筛选期前接受与阿托伐他汀不同的降脂治疗/或不以阿托伐他汀10mg、20mg或40mg稳定剂量持续至少6周接受降脂治疗的患者, 或未用药的患者, 按阿托伐他汀 (10mg、20mg或40mg) 在导入期后。

[1219] 或

[1220] ○对于在筛选访问第-1周前用稳定剂量的阿托伐他汀 (10mg、20mg或40mg) 治疗至

少6周的患者,在第一次访问时。

[1221] -在筛选期期间使用与阿托伐他汀10mg、20mg或40mg不同的他汀,或使用其它降脂药物,包括但不限于,贝特类、胆汁酸树脂、烟酸>500mg、肠胆固醇吸收(ICA)阻断剂或剂量>1000mg的 Ω -3脂肪酸。

[1222] -在第-7周或第-1周时体重指数(BMI)<18或>40kg/m²。

[1223] -先前没有教导按胆固醇降低饮食的患者。

[1224] -患有1型糖尿病的患者。

[1225] -用胰岛素治疗的患有2型糖尿病的患者。

[1226] -患有2型糖尿病且在第-7周或第-1周时具有HbA1c $\geq$ 8.5%的患者(视为控制较差)。

[1227] -在随机化前测量的实验室发现:

[1228] ○针对乙肝表面抗原和/或丙肝抗体的阳性测试。

[1229] ○在第-7周或第-1周时三酰甘油(TG)>350mg/dL(>3.95mmol/L)。

[1230] ○嗜中性粒细胞<1,500/mm³和/或血小板<100,000/mm³。

[1231] ○分娩潜力的女性中阳性血清或尿液妊娠测试。

[1232] ○依照中心实验室的正常值,异常敏感的TSH水平(>ULN或<LLN)

[1233] ○肾损伤证据,如根据以下测定的:

[1234] ■男性:血清肌酸酐>1.5倍ULN。

[1235] ■女性:血清肌酸酐>1.4倍ULN。

[1236] ○ALT或AST>2倍ULN。

[1237] ○CPK>3倍ULN(允许1次重复实验室)。

[1238] -对方案批准的背景疗法(即阿托伐他汀)的所有禁忌征或使用警告/预警(在合适时),如在用于限定这些排除标准的相应国家产品标记中显示的。

[1239] -对单克隆抗体治疗剂的已知敏感性。

[1240] -怀孕或哺乳的女性。

[1241] -没有用有效避孕方法的分娩潜力的女性。

[1242] 患者群体:

[1243] 人口学和基线特征在治疗组间一般是相似的。患者的中值年龄为58.0岁(28.7%的患者年龄 $\geq$ 65岁),患者年龄为24-75岁。治疗组间的基线LDL-C和总-C的均值范围是相似的,并且范围为介于3.214mmol/L和3.500mmol/L之间(对于LDL-C)及介于5.284mmol/L和5.521mmol/L之间(对于总-C)。BMI(kg/m²)介于19.7至40.5之间,均值数值为29.04,而中值数值为28.4(63.6%的患者具有<30的BMI,而36.4%的患者具有>30的BMI)。根据Fredrickson分类,122位患者中的80位(65.6%)患有IIa型高脂蛋白血症(家族性高胆固醇血症),41位(33.6%)为IIb型(组合的高脂血症),1位(0.8%)为IV型(内源性高脂血症)。总共82%的患者已经接受先前用降脂剂的治疗,而22%尚不然。

[1244] 每位受试者的研究期持续时间:

[1245] 研究参与的持续时间取决于患者在筛选时的状态:

[1246] • 对于在筛选前以稳定剂量接受阿托伐他汀10mg、20mg或40mg至少6周的患者,研究参与是约21周,包括1周的筛选期、12周的双盲治疗期和8周的随访期。

[1247] • 对于在筛选期前接受与阿托伐他汀不同的降脂治疗/或不以阿托伐他汀10mg、20mg或40mg稳定剂量持续至少6周接受降脂治疗的患者,或未用药的患者,研究参与是约27周,包括7周的筛选期(包括6周的导入期)、12周的双盲治疗期和8周的随访期。

[1248] 活性化合物:

[1249] 抗体316P:

[1250] 抗体316P是一种完全人抗体,其包含如序列表的SEQ ID NO:90中显示的HCVR和如SEQ ID NO:92中显示的LCVR。CDR序列显示于SEQ ID NO:76、78和80(重链的CDR1、CDR2、CDR3)以及SEQ ID NO:84、86和88(轻链的CDR1、CDR2、CDR3)。

[1251] 抗体300N:

[1252] 抗体300N是一种完全人抗体,其包含如序列表的SEQ ID NO:218中显示的HCVR和如SEQ ID NO:226中显示的LCVR。CDR序列显示于SEQ ID NO:220、222和224(重链的CDR1、CDR2、CDR3)以及SEQ ID NO:228、230和232(轻链的CDR1、CDR2、CDR3)。

[1253] 研究臂:

[1254] 臂1:第一组患者接受2次各1mL抗体316P的注射,其以50mg的剂量方案在腹部中皮下施用12周的治疗期;

[1255] 以稳定剂量10mg、20mg或40mg每日一次施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1256] 臂2:第二组患者接受2次各1mL抗体316P的注射,其以100mg的剂量方案每两周在腹部中皮下施用12周的治疗期;

[1257] 以稳定剂量10mg、20mg或40mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1258] 臂3:第三组患者接受2次各1mL抗体316P的注射,其以150mg的剂量方案每两周在腹部中皮下施用12周的治疗期;

[1259] 以稳定剂量10mg、20mg或40mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1260] 臂4:第四组患者接受2次各1mL安慰剂溶液的注射,其每两周在腹部中皮下施用12周的治疗期;

[1261] 以稳定剂量10mg、20mg或40mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1262] 臂5:第五组患者接受2次各1mL抗体316P的注射,其以200mg的剂量方案每四周在腹部中皮下施用12周的治疗期;

[1263] 与抗体316P的施用交替施用安慰剂溶液,从而患者与臂1至4中的患者具有相同的注射方案,即患者接受在第2、6和10周中的2次各1mL安慰剂溶液的注射和在第0、4、8和12周中的2次各1mL抗体316P的注射;

[1264] 以稳定剂量10mg、20mg或40mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1265] 臂6:第六组患者接受2次各1mL抗体316P的注射,其以300mg的剂量方案每四周在腹部中皮下施用12周的治疗期;

[1266] 与抗体316P的施用交替施用安慰剂溶液,从而患者与臂1至4中的患者具有相同的注射方案,即患者接受在第2、6和10周中的2次各1mL安慰剂溶液的注射和在第0、4、8和12周中的2次各1mL抗体316P的注射;

[1267] 以稳定剂量10mg、20mg或40mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1268] 主要且关键的次要终点:

[1269] 主要功效变量是从基线至第12周的计算的LDL-C的百分比变化,其定义为100x(第

12周时计算的LDL-C值-基线时计算的LDL-C值)/基线时计算的LDL-C值。

[1270] 在未获得如上文定义的第12周时计算的LDL-C值的情况下,则会使用在功效期期间和第12周时间窗前测量的最后计算的LDL-C值归入缺少的第12周计算的LDL-C值(末次观察结转[LOCF]规程)。

[1271] 次要功效终点为:

[1272] 从基线到第12周的计算的LDL-C的绝对变化(mmol/L和mg/dL)定义为:(第12周时计算的LDL-C值-基线时计算的LDL-C值),其使用与对于主要终点相同的定义和归入规则进行。

[1273] 在第12周时具有<70mg/dL (1.81mmol/L) 和<100mg/dL (2.59mmol/L) 的计算的LDL-C的患者百分比。

[1274] 从基线到第12周的ApoB的百分比变化:除了基线数值外,与对于LDL-C相同的定义和规则,所述基线数值将是在随机化访问(访问2)时且第一次IP注射前测量的ApoB值,或者若缺少的话,从访问1(第-1周)直至第一次IP注射前获得的最后一个不按日程表的数值。

[1275] 从基线到第12周的非HDL-C百分比变化和绝对(mmol/L和mg/dL)变化:与对于LDL-C相同的定义和规则。

[1276] 从基线到第12周的禁食三酰甘油百分比变化和绝对(mmol/L和mg/dL)变化:与对于LDL-C相同的定义和规则,排除在未禁食患者中的测量或缺少禁食状态情况下的测量。

[1277] 从基线到第12周的ApoA-1百分比变化:与对于ApoB相同的定义和规则。

[1278] 从基线到第12周的ApoB/ApoA-1比率绝对变化:与对于ApoB相同的定义和规则。

[1279] 从基线到第12周的Lp(a) 百分比变化:与对于ApoB相同的定义和规则。在Lp(a) 值低于检测限的情况下,会使用0和检测限之间中间的数值进行计算。

[1280] 结果:

[1281] 316P治疗对LDL-C水平降低的功效

[1282] 表1:第12周时以mmol/L (mg/dL) 计的LDL-C

[1283] LDL 胆固醇 安慰剂 50mg 200mg 100mg 300mg 150mg

mmol/L (mg/dL)		E2W	E4W	E2W	E4W	E2W
患者数目	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18
基线						
均值	3.489	3.214	3.318	3.422	3.500	3.238
	(134.7)	(124.1)	(128.1)	(132.1)	(135.1)	(125.0)
中值	3.134	3.121	3.225	3.225	3.250	3.121
	(121)	(120.5)	(124.5)	(124.5)	(125.5)	(120.5)
第12周						
均值	3.173	1.859	1.722	1.251	1.766	0.860
	(122.5)	(71.8)	(66.5)	(48.3)	(68.2)	(33.2)
中值	3.121	1.813	1.567	1.101	1.632	0.984
	(120.5)	(70.0)	(60.5)	(42.5)	(63.0)	(38.0)
第12周-自基线的						
变化						
均值	-0.317	-1.355	-1.595	-2.171	-1.733	-2.378
	(-12.2)	(-52.3)	(-61.6)	(-83.8)	(-66.9)	(-91.8)
中值	-0.265	-1.295	-1.593	-2.117	-1.904	-2.363
	(-10.3)	(-50.0)	(-61.5)	(-81.8)	(-73.5)	(-91.3)
第12周-自基线						
的%变化						
均值	-6.08	-41.06	-47.23	-63.90	-48.29	-72.68
中值	-6.92	-37.04	-49.46	-64.28	-51.98	-74.83

[1285] 与安慰剂组相比,在所有组中均观察到12周时自基线的LDL-C百分比变化的统计学显著降低。与在安慰剂组中略微降低(-6.08%)相比,在100mg E2W(-63.90%)和150mg E2W(-72.68%)组中看到最大降低(相对于安慰剂的LS均值差异分别为-58.36%和-68.78%);在第一次注射后观察到的这些降低贯穿研究,且更具体地,贯穿各注射间的时间间隔期得到维持。在200mg和300mg E4W组中也观察到12周时自基线的较大LDL-C降低(分别为-47.23%和48.29%,相对于安慰剂的LS均值差异为-42.53%和-42.26%),在时间间隔期期间也有至少约-40%的显著降低。在150mg E2W组中的18位患者中,17位在第12周时具有大于50%的自基线的LDL-C降低。

[1286] 316P治疗对其它关键功效终点的影响

	安慰剂	50mg	200mg	100mg	300mg	150mg
		E2W	E4W	E2W	E4W	E2W
患者数目	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18
胆固醇mmol/L						
基线						
均值	5.521	5.286	5.305	5.386	5.416	5.388
中值	5.458	5.232	5.394	5.199	5.180	5.361
第12周						
均值	5.378	3.974	3.709	3.288	3.778	2.922
中值	5.258	3.937	3.587	3.238	3.393	2.823
自基线的第12						
[1287] 周变化						
均值	-0.143	-1.313	-1.596	-2.098	-1.638	-2.466
中值	-0.188	-1.399	-1.716	-2.163	-2.020	-2.331
自基线的第12						
周%变化						
均值	-1.47	-24.21	-29.54	-38.97	-29.61	-45.21
中值	-3.73	-23.34	-29.51	-40.21	-33.48	-45.03
非HDL胆固醇(mmol/L)						
自基线的第12						
周%变化						
均值	-2.29	-35.23	-40.07	-54.78	-41.17	-63.71
中值	-4.71	-36.62	-39.91	-55.91	-45.55	-65.94

[1288] 对总-C、ApoB、非HDL-C看到一致结果(降低)。对于HDL-C,在所有组中有增加趋势,对ApoA-1看到类似的样式。抗体316P在所有测试剂量/剂量方案在12周治疗期期间是耐受较好的。显著地,在所有治疗组中没有观察到肌钙蛋白水平变化。

[1289] 结论:

[1290] 此研究的结果显示,如本研究中使用的用抗PCSK 9抗体316P的E2W或E4W施用方案 and 不同剂量的剂量方案对于降低患有高脂蛋白血症和/或高脂血症的患者中的LDL-C水平,以及如此用于治疗高脂蛋白血症和/或高脂血症是有效且安全的疗法。使用150mg E2W剂量方案实现最佳的总体结果。然而,考虑到仅在一月一次获得抗体治疗中的患者舒适性,在本研究中测试的两种E4W剂量方案也提供了非常好的结果。

[1291] 研究2

[1292] 这是一项在患有原发性高胆固醇血症、年龄18-75岁的受试者中的随机化、双盲、3平行组、以安慰剂为对照的、固定剂量/剂量方案、多中心的、8周研究。此研究的一个目的是

评估316P在用稳定剂量的阿托伐他汀10mg治疗的、具有升高的LDL-C ($\geq 100\text{mg/dL}$ 或 2.59mmol/L) 的患者中的功效和安全性。

[1293] 在筛选期期间,如果患者未准备好的话,那么必须使其稳定化于阿托伐他汀10mg达至少6周。然后,再过1个筛选周后,经由IVRS/IWRS以1:1:1比率将患者中心随机化为3个治疗组之一(针对316P的安慰剂+阿托伐他汀80mg,316P 150mg E2W+阿托伐他汀80mg,316P 150mg E2W+阿托伐他汀10mg),并以双盲方式治疗约8周。每2周在位置处经由皮下注射施用316P,并且每日一次地晚上在家口服施用阿托伐他汀。然后,双盲治疗期之后是8周随访期。

[1294] 招募约90位患者(每个治疗组30位患者),并从约20个地点随机化。

[1295] 目的

[1296] 主要目的

[1297] 为了在按阿托伐他汀10mg具有 $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 2.59\text{mmol/L}$) 的LDL-C的患者中评估在与80mg阿托伐他汀共施用时的治疗8周后与安慰剂相比316P对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响。

[1298] 次要目的

[1299] 此KRM中呈现的关键次要目的是:

[1300] • 为了评估与80mg阿托伐他汀共施用时的治疗8周后与安慰剂相比316P对其它脂质水平的影响

[1301] • 为了评估316P在与高剂量阿托伐他汀(80mg)对阿托伐他汀10mg共施用时的功效。

[1302] • 为了评估与2种不同剂量的阿托伐他汀共施用时,316P的安全性和耐受性。

[1303] • 为了评估316P对其它探索性终点的影响:禁食血浆葡萄糖、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)、高敏感性C-反应性蛋白(hs-CRP)。

[1304] 患者选择:

[1305] 纳入标准:

[1306] 按阿托伐他汀疗法在导入期结束时(第-1周)有可能具有 $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 2.59\text{mmol/L}$) 的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的患有原发性高胆固醇血症的患者(在筛选期前接受与阿托伐他汀不同的降脂治疗/或不以阿托伐他汀10mg稳定剂量持续至少6周接受降脂治疗的患者,或未用药的患者)。

[1307] 或

[1308] -在筛选期前用稳定剂量阿托伐他汀10mg治疗至少6周且有可能在筛选访问时(第-1周)具有低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 2.59\text{mmol/L}$) 的患有原发性高胆固醇血症的患者。

[1309] 排除标准:

[1310] -在第-1周(V1)时LDL-C $<100\text{mg/dL}$ ($<2.59\text{mmol/L}$) :

[1311] ○对于在筛选期前接受与阿托伐他汀不同的降脂治疗/或不以阿托伐他汀10mg稳定剂量持续至少6周接受降脂治疗的患者,或未用药的患者,按阿托伐他汀10mg在导入期后。

[1312] 或

[1313] ○对于在筛选访问第-1周前用稳定剂量的阿托伐他汀10mg治疗至少6周的患者,

在第一次访问时。

[1314] -在第-7周或第-1周时体重指数 (BMI) <18或>40kg/m²。

[1315] -先前没有教导按胆固醇降低饮食的患者。

[1316] -在筛选期期间使用与阿托伐他汀10mg不同的他汀或使用其它降脂药物,包括但不限于,贝特类、胆汁酸树脂、烟酸>500mg、肠胆固醇吸收 (ICA) 阻断剂或剂量>1000mg的 Ω -3脂肪酸。

[1317] -患有1型糖尿病的患者。

[1318] -用胰岛素治疗的患有2型糖尿病的患者。

[1319] -患有2型糖尿病、且在第-7周或第-1周时具有HbA1c $\geq$ 8.5%的患者(视为控制较差)。

[1320] -在随机化前测量的实验室发现:

[1321] ○针对乙肝表面抗原和/或丙肝抗体的阳性测试。

[1322] ○在第-7周或第-1周时三酰甘油(TG)>350mg/dL(>3.95mmol/L)。

[1323] ○嗜中性粒细胞<1,500/mm³和/或血小板<100,000/mm³。

[1324] ○分娩潜力的女性中阳性血清或尿液妊娠测试。

[1325] ○依照中心实验室的正常值,异常敏感的TSH水平(>ULN或<LLN)

[1326] ○肾损伤证据,如根据以下测定的:

[1327] ■男性:血清肌酸酐>1.5倍ULN。

[1328] ■女性:血清肌酸酐>1.4倍ULN。

[1329] ○ALT或AST>2倍ULN(允许1次重复实验室)。

[1330] ○CPK>3倍ULN(允许1次重复实验室)。

[1331] -对方案批准的背景疗法(即阿托伐他汀)的所有禁忌征或使用警告/预警(在合适时),如在用于限定这些排除标准的相应国家产品标记中显示的。

[1332] -对单克隆抗体治疗剂的已知敏感性。

[1333] -怀孕或哺乳的女性。

[1334] -没有用有效避孕方法的分娩潜力的女性。

[1335] 每位受试者的研究期持续时间:

[1336] 研究参与的持续时间会取决于患者在筛选时的状态:

[1337] • 对于在筛选前以稳定剂量接受阿托伐他汀10mg至少6周的患者,研究参与会是约17周,包括1周的筛选期、8周的双盲治疗期和8周的随访期(参见图5)。

[1338] • 对于在筛选期前接受与阿托伐他汀不同的降脂治疗/或不以阿托伐他汀10mg稳定剂量持续至少6周接受降脂治疗的患者,或未用药的患者,研究参与会是约23周,其中7周的筛选期(包括6周的导入期)、8周的双盲治疗期和8周的随访期(参见图4)。

[1339] 活性化合物:

[1340] 抗体316P:

[1341] 抗体316P是一种完全人抗体,其包含如序列表的SEQ ID NO:90中显示的HCVR和如SEQ ID NO:92中显示的LCVR。CDR序列显示于SEQ ID NO:76、78和80(重链的CDR1、CDR2、CDR3)以及SEQ ID NO:84、86和88(轻链的CDR1、CDR2、CDR3)。

[1342] 抗体300N

[1343] 抗体300N是一种完全人抗体,其包含如序列表的SEQ ID NO:218中显示的HCVR和如SEQ ID NO:226中显示的LCVR。CDR序列显示于SEQ ID NO:220、222和224 (重链的CDR1、CDR2、CDR3) 以及SEQ ID NO:228、230和232 (轻链的CDR1、CDR2、CDR3)。

[1344] 研究臂:

[1345] 臂1:第一组患者接受1mL抗体316P的一次皮下注射,其以150mg的剂量方案每2周在腹部中施用8周的双盲治疗期;

[1346] 以稳定剂量10mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1347] 在8周的双盲治疗期期间以80mg的剂量施用一次阿托伐他汀。

[1348] 臂2:第二组患者接受1mL安慰剂溶液的一次皮下注射,其以150mg的剂量方案每2周在腹部中施用8周的双盲治疗期;

[1349] 以稳定剂量10mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1350] 在8周的双盲治疗期期间以80mg的剂量 (2个过度包囊化 (over-encapsulated) 阿托伐他汀40mg片剂) 施用一次阿托伐他汀。

[1351] 臂3:第三组患者接受1mL抗体316P的一次皮下注射,其以150mg的剂量方案每2周在腹部中施用8周的双盲治疗期;

[1352] 以稳定剂量10mg每日一次地施用阿托伐他汀作为背景疗法。

[1353] 在8周的双盲治疗期期间以10mg的剂量 (1粒过度包囊化的阿托伐他汀10mg片剂+1粒匹配的安慰剂片剂) 施用一次阿托伐他汀。

[1354] 主要且关键的次要终点

[1355] 主要终点

[1356] 主要功效变量是从基线至第8周的计算的LDL-C的百分比变化,其定义为 $100 \times (\text{第8周时计算的LDL-C值} - \text{基线时计算的LDL-C值}) / \text{基线时计算的LDL-C值}$ 。

[1357] 在未获得如上文定义的第8周时计算的LDL-C值的情况下,则使用在功效期期间和第8周时间窗前测量的最后计算的LDL-C值归入缺少的第8周计算的LDL-C值 (末次观察结转 [LOCF] 规程)。

[1358] 关键的次要终点

[1359] • 次要功效变量为:

[1360] • 从基线到第8周的计算的LDL-C的绝对变化 (mmol/L和mg/dL) 定义为:

[1361] (第8周时计算的LDL-C值-基线时计算的LDL-C值)。

[1362] • 在第8周时具有计算的LDL-C < 70mg/dL (1.81mmol/L) 和 < 100mg/dL (2.59mmol/L) 的患者的百分比

[1363] • 从基线到第8周的ApoB百分比变化

[1364] • 从基线到第8周的非HDL-C百分比变化和绝对 (mmol/L和mg/dL) 变化

[1365] • 从基线到第8周的总胆固醇百分比变化和绝对 (mmol/L和mg/dL) 变化

[1366] • 从基线到第8周的HDL-C百分比变化和绝对 (mmol/L和mg/dL) 变化

[1367] • 从基线到第8周的禁食三酰甘油百分比变化和绝对 (mmol/L和mg/dL) 变化

[1368] • 从基线到第8周的ApoA-1百分比变化

[1369] • 从基线到第8周的ApoB/ApoA-1比率绝对变化

[1370] • 从基线到第8周的Lp (a) 百分比变化。

[1371] 样品大小计算假设

[1372] 本研究预期招募约90位患者。

[1373] 为了检测316P 150mg+阿托伐他汀80mg组与安慰剂(代替316P)+阿托伐他汀80mg组之间从基线到第8周的LDL-C百分比变化的20%差异,假定5%不可评估主要终点率,在标准差为20%的情况下且以0.05显著性水平使用两侧t检验,估算根据臂的30位患者产生95%的推翻假设机率(power)。

[1374] 使用nQuery Advisor 6.01进行计算。

[1375] 统计学方法

[1376] 分析群体

[1377] 功效群体

[1378] 主要功效分析群体是经修改的意图治疗(mITT)群体。

[1379] 经修改的意图治疗群体

[1380] 经修改的ITT(mITT)群体:具有可评估的主要终点的随机化群体。

[1381] 当下列两个条件都得到满足时,主要终点是可评估的:

[1382] • 从第1次访问(第-1周)且直至第一次IP注射前的至少一个计算的LDL-C值的可用性。

[1383] • 功效期期间且第8周时间窗口以内或之前的至少一个计算的LDL-C值的可用性。

[1384] 依照通过随机化分配的治疗组来分析mITT群体中的患者。

[1385] 按方案群体

[1386] 按方案(PP)群体是mITT群体的子集,其排除以下患者:

[1387] • 具有影响LDL-C基线或第8周时LDL-C评估的重要的方案偏离,

[1388] • 在治疗前期期间或主要终点评估前的功效期期间接受潜在影响脂质水平的禁止疗法,

[1389] • 对316P IP施用具有较差的依从性。

[1390] • 在预治疗期期间对阿托伐他汀非IP具有较差的依从性,或在主要终点评估前3天期间对阿托伐他汀IP具有非依从性。

[1391] 安全性群体

[1392] 安全性群体定义为依照实际接受的治疗分析的实际上确实接受至少一剂或部分剂量的316P IP的随机化群体。在没有进行随机化的情况中治疗的患者不会视为随机化的,并且不会被纳入任何群体中。会分开报告治疗且未随机化的患者的安全性经历。

[1393] 主要功效分析

[1394] 用治疗组作为固定效应和基线LDL-C作为协变量使用协方差分析(ANCOVA)模型在mITT群体中分析如上文定义的第8周-LOCF时计算的LDL-C的自基线的百分比变化。治疗组因子具有3个水平:安慰剂+阿托伐他汀80mg、316P 150mg E2W+阿托伐他汀10mg和316P 150mg E2W+阿托伐他汀80mg。

[1395] 贯穿ANCOVA模型,使用合适的对比将316P 150mg E2W+阿托伐他汀80mg组与安慰剂+阿托伐他汀80mg组比较,并提供差异的95%置信区间(CI)。

[1396] 未实施与316P 150mg E2W+阿托伐他汀10mg组的正式比较:仅提供相对于其它臂的差异的95%CI。

[1397] 关键的次要功效分析

[1398] 使用与对于主要终点相同的ANCOVA模型在mITT群体中分析连续的次要功效变量。对于已知具有非高斯分布的三酰甘油和LP (a), 使用基于秩的ANCOVA方法。

[1399] 用治疗组和基线LDL-C水平作为效应使用精确条件逻辑回归模型在mITT群体中分析二元次要功效变量。

[1400] 安全性分析

[1401] 安全性分析基于报告的不利事件 (AE) (若有的话) 和其它安全性信息, 如临床实验室数据、生命体征和ECG。

[1402] TEAE期定义为从第一次IP注射到最后一次IP注射的时间+70天 (10周)。

[1403] 感兴趣的AE包括以下术语:

[1404] • 可能的注射部位反应 (HLT“注射部位反应”)

[1405] • 可能的变应性事件 (HLGT“变应性状况”)

[1406] • 具有LDL-C<25mg/dL (若有的话) 或LDL-C<15mg/dL (若有的话) 的患者。

[1407] 其它评估分析

[1408] 下文定义的其它评估终点是探索性变量。它们包括代谢性和炎性参数:

[1409] • 从基线到第8周的HbA1c (%) 绝对变化

[1410] • 从基线到第8周的禁食血浆葡萄糖 (mmol/L) 绝对变化

[1411] • 从基线到第8周的hs-CRP百分比变化。

[1412] 使用描述性统计学根据时间点在m-ITT群体中汇总那些终点。还将每个参数的时间概况 (包括LOCF值) 与相应的标准误差一起按治疗组作图。

[1413] 还使用描述性统计学将hs-CRP的PCSA标准按治疗组汇总。

[1414] 结果

[1415] 研究2是一项在美国进行的多中心、随机化、双盲、平行组、以安慰剂为对照的、8周研究, 用于评估316P在用稳定剂量的阿托伐他汀10mg治疗至少6周的、具有升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) ($\geq 100\text{mg/dL}$ 或 2.59mmol/L) 的患者中的功效和安全性。在8周双盲期后, 在8周随访期内追踪患者。

[1416] 本研究的主要目的是在先前按阿托伐他汀10mg具有LDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 2.59\text{mmol/L}$) 的患者中评估在与80mg阿托伐他汀共施用时在治疗8周后与安慰剂相比316P对LDL-C水平的影响。与316P与阿托伐他汀10mg共施用的功效相比评估316P与此高剂量阿托伐他汀 (80mg) 共施用的功效是次要目的之一。评估与安慰剂相比每2周 (E2W) 150mg的剂量方案。

[1417] 对88位患者 (在安慰剂+阿托伐他汀80mg组中的29位, 在316P 150mg+阿托伐他汀10mg组中的29位, 在316P 150mg+阿托伐他汀80mg组中的30位) 实施功效分析。

[1418] 人口学和基线特征在治疗组间是相似的。患者的中值年龄为58.0岁 (25.0%的患者年龄 ≥ 65 岁)。均值基线LDL-C和总-C范围分别为 3.101mmol/L 和 3.288mmol/L 之间, 和 5.447mmol/L 至 5.200mmol/L 之间。

[1419] 功效:

[1420] 与安慰剂+阿托伐他汀80mg组相比, 在316P 150mg+阿托伐他汀80mg组中观察到8周时LDL-C的自基线的百分比变化的统计学显著降低 (LS均值差异为 -55.8% ; $p<0.0001$)。

由于主要功效终点的非高斯分布和方差的不均质性,还使用基于秩的方差分析实施灵敏度分析,其显示类似的结果:316P150mg+阿托伐他汀80mg对安慰剂+阿托伐他汀80mg的效应大小估值为-54.5%, $p<0.0001$ 。在两个与阿托伐他汀共施用316P 150mg的治疗组中均看到自基线的较大降低,与安慰剂+阿托伐他汀80mg组中中值降低-26.9%相比,对于316P 150mg+阿托伐他汀10mg组,中值降低为-70.4%,对于316P 150mg+阿托伐他汀80mg组中值降低为-70.6%,。

[1421] 对于总-C、ApoB、非HDL-C和Apo-B/ApoA-1比率看到一致的结果。对于HDL-C,相比于在安慰剂+阿托伐他汀80mg组中的降低(LS均值-3.6%),在两个与阿托伐他汀10mg或80mg共施用316P 150mg的治疗组中均观察到自基线的百分比变化升高(LS均值分别为+2.6%和+5.8%)。

[1422] 安全性:

[1423] 316P在所有治疗组中在8周治疗期期间是耐受良好的。显著地,在所有治疗组中没有注意到肌钙蛋白水平的变化。

[1424] 结论:

[1425] 相比于安慰剂+阿托伐他汀80mg组,在316P 150mg+阿托伐他汀80mg组中8周时有LDL-C的自基线的百分比变化的统计学显著降低(LS均值差异为-55.8%; $p<0.0001$)。不管阿托伐他汀的剂量(10mg或80mg),注意到用316P观察到的类似效应幅度,其中在与这两种阿托伐他汀剂量共施用时LDL-C实质性降低。

[1426] 对于总-C、ApoB、非HDL-C和Apo-B/ApoA-1比率看到一致的结果。对于HDL-C,在与阿托伐他汀10mg或80mg共施用316P 150mg的两个治疗组中均观察到增加的趋势。

[1427] 316P 150mg E2W在所有治疗组中在8周治疗期期间是耐受较好的。未注意到任何特定的安全性信号。

[1428] 在此研究中确认了316P 150mg E2W的功效以及其良好的安全性概况,与施用阿托伐他汀的剂量(10mg或80mg)无关。

[1429] 研究3

[1430] 这是一项在具有原发性高胆固醇血症的受试者中的随机化、双盲、以安慰剂为对照的、多个递增剂量、多中心的临床试验。

[1431] 此研究的目的是测定针对PCSK9的完全人单克隆抗体(316P)在患有杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)或其它形式原发性高胆固醇血症(非FH)的患者中作为主要或辅助药剂降低LDL-C是否是有效且安全的。在此临床试验中招募61位成人,其患有按饮食及稳定阿托伐他汀治疗(atorvaRx)的记录的HeFH($n=21$)或非FH($n=30$),或仅按饮食的非FH($n=10$)。按稳定阿托伐他汀疗法的受试者具有 $LDL-C \geq 2.6 \text{ mmol/L}$,而那些仅按饮食的受试者具有 $LDL-C \geq 3.4 \text{ mmol/L}$ 。在1、29和43天时以50、100和150mg的剂量皮下(sc)施用316P。主要终点是治疗出现的不利事件(TEAE)的发生率和严重性。主要功效终点是从基线到每次访问的血清LDL-C的百分比变化和绝对变化。其它终点包括载脂蛋白(apo)B、总胆固醇、HDL-C、VLDL-C以及apoB与apoA1的比率。筛选109位患者,并将61位患者随机化(14个安慰剂,47个316P),其中100%完成148+/-7天的治疗和随访。与非FH分组相比,FH组更年轻(均值40对52岁),有更多男性(81%对57%),并且按照更高剂量的阿托伐他汀(按40mg的52%对3%)。基线LDL-C在FH、非FH atorvaRx和非FH仅饮食组中分别为3.45、2.88和4.46mmol/L。在组合的FH和非

FH群体中,用316P治疗在50、100和150mg剂量时分别导致在第57天时在他汀类上LDL-C均值%降低35.6%、50.2%和57.5%。尽管未实施统计学分析,但在FH与非FH或那些按或不按他汀疗法的受试者之间似乎没有应答差异。对316P的应答显示于图1、2和3中。在HDL-C和apoA1中观察到有利的变化。未看到严重不利事件并且治疗一般是耐受较好的。在肝功能测试或其它实验室参数上未看到药物相关不良影响。

[1432] 这项在按稳定他汀疗法的FH和非FH中的PCSK9抑制剂的第一次多剂量的概念证明试验显示,用抗PCSK9抗体如316P治疗对于患有或没有HeFH且按他汀疗法具有升高的胆固醇的患者是一种有希望的治疗选择。

[1433] 研究4

[1434] 这是一项关于316P(一种完全人PCSK9阻断性单克隆抗体)在雄性Syrian仓鼠中的胆固醇降低效果的动物研究。

[1435] 导言

[1436] 肝LDL受体(LDLR)是用于胆固醇稳态的关键成分。PCSK9通过增强其降解来调节肝LDL水平。LDLR和PCSK9两者的转录经由SREBP-2受到他汀类上调,由此限制他汀类能在人中且还在他汀类没有有效降低LDL-C的啮齿类中降低LDL-胆固醇(LDL-C)的程度。

[1437] 目的

[1438] 此研究的目的是调查单独的或与他汀类组合的316P(一种针对人PCSK9的人单克隆抗体)对肝LDLR的表达的影响以及所得的对血清LDL-C的影响。

[1439] 结果

[1440] 在仓鼠中,单次s.c.注射316P(1/3/10mg/kg)导致持续超过2周的LDL-C剂量依赖性降低。在7天内看到对LDL-C的最大影响(-17/-27/-60%)。316P的PK数据与对LDL-C的剂量依赖性影响一致。阿托伐他汀治疗直至最大耐受剂量对肝LDLR表达无影响,并且不降低LDL-C。在阿托伐他汀上的316P能克服他汀抗性、升高的LDLR表达和降低的血清LDL-C。组合治疗比仅用316P的单一治疗更有效,尽管单独的阿托伐他汀没有效果。

[1441] 结论

[1442] PCSK9抑制导致仓鼠中剂量有关的LDL-C降低。然而,当与通常情况下无效剂量的阿托伐他汀组合施用,观察到加强的LDL-C降低。这些数据表明中和PCSK9对克服仓鼠模型中观察到的他汀抗性是有效的。此数据与在人I期研究中的结果相符,其中LDL-C降低超出60%并且在单次i.v.施用后持续30天。这确认仓鼠是一种研究靶向PCSK9的药物的合适模型。

[1443] 研究5

[1444] 这是一项随机化、双盲、以安慰剂为对照、不平衡(2:1,316P:安慰剂)、具有开放标签延长的平行组研究。

[1445] 目的

[1446] 此研究的主要目的是评估在有心血管疾病风险且用其降脂治疗没有适当的高胆固醇血症患者中在主要治疗期里316P的长期安全性和耐受性。

[1447] 次要目的是:

[1448] • 评估在整个研究持续时间里316P的长期安全性和耐受性。

[1449] • 评估与安慰剂相比12周治疗后316P对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影

响。

[1450] • 评估316P对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的长期功效。

[1451] • 评估在12周治疗后 (相比于安慰剂) 和在长期治疗后316P对总胆固醇 (TC)、非高密度脂蛋白胆固醇 (非-HDL-C)、载脂蛋白B (ApoB)、HDL-C、三酰甘油 (TG)、载脂蛋白A-1 (ApoA-1)、ApoB/ApoA-1比率和脂蛋白a (Lp (a)) 的影响。

[1452] • 评估抗316P抗体的开发。

[1453] • 评估316P的药动力学 (PK)。

[1454] • 为了探索在主要治疗期里 (相比于安慰剂) 和在整个研究持续时间里316P对判定的心血管事件的影响。

[1455] 研究设计

[1456] 会依照杂合家族性高胆固醇血症 (heFH) 群体、先前的心肌梗死 (MI) 或中风史、高强度他汀疗法 (即每日阿托伐他汀40至80mg或每日罗苏伐他汀20至40mg) 和地理区域对患者分层。随机化到316P的患者会每2周接受150mg皮下 (sc)。在1期项目中评估的此剂量/剂量方案也是在2期项目中评估的剂量/剂量方案之一。对于本研究, 已将每2周150mg皮下施用选为在可能有效的剂量/剂量方案范围中提供对316P的最高系统性暴露的剂量/剂量方案。当剂量/方案发现数据的完整数据集可用时, 在需要时可以在研究过程期间经由方案修改将此剂量和方案调节成不同的剂量/给药频率。

[1457] 本研究由以下组成:

[1458] • 长达2周的筛选期, 包括患者或另一位指定对象 (如配偶、亲戚等) 会训练成自己注射/注射安慰剂的中间访问。

[1459] • 对于所有患者用316P或安慰剂的18个月研究治疗的双盲期。

[1460] -出于主要分析的目的定义主要治疗期, 并且此时段在随机化 (LPI) 中的最后一位患者后12个月结束, 并且包括具有12个月和18个月之间的双盲治疗可变持续时间的患者。

[1461] • 开放标签期 (OLP), 其由在已完成18个月双盲期的患者中用316P的研究治疗组成。OLP会具有可变的持续时间, 并且对于所有患者在LPI后24个月时或在FPI后39个月时结束, 以先到期为准。

[1462] • 在开放标签期结束后8周的随访期 (离开治疗)。

[1463] 贯穿从筛选起的整个研究持续时间会教导患者按稳定饮食 (NCEP-ATPIII TLC饮食或等同物)。他汀剂量以及其它降脂治疗 (若适用的话) 的剂量贯穿整个研究持续时间应当是稳定的。在双盲期期间, 在某些条件下允许修改。在开放标签期期间, 修改基于研究者的判断。在研究期间不允许与非诺贝特 (fenofibrate) 不同的贝特类。脂质参数在双盲期期间会是盲的。

[1464] 研究群体:

[1465] 纳入标准:

[1466] 下文的A或B且与或不与其它降脂疗法 (LLT) 一起在筛选访问 (第-2周) 前用最大耐受性稳定剂量的他汀持续至少6周没有适当控制。

[1467] A) 患有杂合家族性高胆固醇血症 (heFH) 的患者

[1468] 或

[1469] B) 患有非家族性高胆固醇血症 (非FH) 且患有确立的冠心病 (CHD) 或CHD等同风险

的患者

[1470] 注意

[1471] -所有背景LLT,包括他汀类以外的疗法,在筛选访问(第-2周)前应以稳定剂量达至少6周。

[1472] -在研究纳入时允许的他汀类仅为每日服用的辛伐他汀、阿托伐他汀和罗苏伐他汀。

[1473] -如果患者按最大耐受的他汀,即使这不是高强度他汀,那么患者对于研究是符合条件的。最大耐受的他汀定义为最大耐受的辛伐他汀、阿托伐他汀和罗苏伐他汀的任何每日剂量。高强度他汀定义为每日阿托伐他汀40至80mg或每日罗苏伐他汀20至40mg。

[1474] -如果患者在筛选期间不按高强度他汀,那么需要记录原因(即肌痛、肝酶异常等)。

[1475] -如果筛选(第-2周访问)LDL-C是 $\geq 160\text{mg/dL}$ (4.14mmol/L),那么除了患者的最大耐受的他汀外过去还应当向其提供另一种LLT。另外,如果患者仅按最大耐受的他汀疗法,那么需要记录原因;这类患者对于本研究仍是符合条件的并且未被排除。

[1476] -研究纳入不允许高于辛伐他汀80mg、阿托伐他汀80mg或罗苏伐他汀40mg的每日剂量。

[1477] -辛伐他汀80mg应仅在已服用此剂量达12个月或更长而无肌损伤(肌病)证据的患者中使用,并且不应当在新患者,包括已服用较低剂量该药物的患者中开始。

[1478] -其它LLT的规定应依照国家产品标签。

[1479] 关键排除标准

[1480] • 筛选访问(第-2周)时LDL-C $<70\text{mg/dL}$ ($<1.8\text{mmol/L}$)。

[1481] • 筛选访问(第-2周)时TG $>350\text{mg/dL}$ ($>3.95\text{mmol/L}$)。

[1482] • 在筛选访问(第-2周)前6周内使用与非诺贝特不同的贝特类或计划接受它。

[1483] 总共预期的患者数目:

[1484] 随机化的约2100位(1400:700,316P:安慰剂)

[1485] 研究治疗

[1486] 调查性医学产品:抗体316P和针对316P的安慰剂

[1487] 抗体316P是一种完全人抗体,其包含如序列表的SEQ ID NO:90中显示的HCVR和如SEQ ID NO:92中显示的LCVR。CDR序列显示于SEQ ID NO:76、78和80(重链的CDR1、CDR2、CDR3)以及SEQ ID NO:84、86和88(轻链的CDR1、CDR2、CDR3)。

[1488] 或者,可以用抗体300N(=后备化合物)代替抗体316P实施本研究。抗体300N是一种完全人抗体,其包含如序列表的SEQ ID NO:218中显示的HCVR和如SEQ ID NO:226中显示的LCVR。CDR序列显示于SEQ ID NO:220、222和224(重链的CDR1、CDR2、CDR3)以及SEQ ID NO:228、230和232(轻链的CDR1、CDR2、CDR3)。

[1489] 配制剂

[1490] 预充满的注射器:316P 150mg/mL或针对316P的安慰剂。

[1491] 施用路径:

[1492] -皮下(SC)

[1493] -注射体积:对于150mg剂量总共1mL

- [1494] -在腹部、大腿或上臂的外部区域(即三角肌区)上一次1mL皮下注射。
- [1495] 剂量方案:每2周150mg剂量
- [1496] 主要和次要终点
- [1497] 主要终点:
- [1498] 贯穿主要治疗期评估的安全性参数(不利事件[包括判定的心血管事件]、实验室数据、生命体征和ECG)。
- [1499] 主要的次要终点:
- [1500] -贯穿整个研究持续时间评估的安全性参数(不利事件[包括判定的心血管事件]、实验室数据、生命体征和ECG)
- [1501] -从基线到第12周(作为主要时间点)的LDL-C百分比变化。
- [1502] -抗316P抗体
- [1503] -血清316P浓度
- [1504] 评估日程表
- [1505] 筛选期中的患者评估:
- [1506] -现场访问:第-2周(筛选访问)、第-1周(注射训练访问)。
- [1507] 双盲期中的患者评估:
- [1508] -现场访问:第0周(随机化访问=基线)、第4周、第8周、第12周、第16周、第24周、第36周、第52周/第12月、第64周/第15月、第78周/第18月(双盲期结束)。
- [1509] -电话呼叫:第2周*、第20周、第28周、第32周、第40周、第44周、第48周、第56周、第60周、第68周、第72周和第76周。
- [1510] *注意:如需要的话,第2周可以变为用于进一步注射训练的现场访问,患者安排的注射通过IVRS分配的双盲研究治疗试剂盒进行。
- [1511] 开放标签期中的患者评估:
- [1512] -现场访问:在双盲期访问结束后且直至开放标签期访问结束的每12周。
- [1513] -电话呼叫:现场访问间每4周。
- [1514] 注意:在研究过程期间,通过正在进行的安全性审查,数据监测委员会(DMC)会评估访问频率的适当性和用于开放标签期的相应规程,并进行适当的推荐。
- [1515] 随访期内的患者评估:
- [1516] -现场访问:开放标签期访问结束后8周。
- [1517] 统计学考虑
- [1518] 对于安全性评估,2100位患者的样品大小(随机化比率2:1,即316P:1400和安慰剂:700)会允许在广泛数据库中具有长期安全性数据。使用此样品大小,1050和364位患者在主要分析时(在最后一位患者后12个月)暴露于316P分别达最少12个月和18个月。此外,在用316P治疗1400位患者的情况下,将以95%的置信度检测出比率 ≥ 0.002 的不利事件。
- [1519] 分层因子包括heFH群体、先前的MI或中风史、高强度他汀和地区(北美、西欧、东欧、世界的剩余部分)。
- [1520] 会基于安全性群体实施安全性变量的汇总。安全性群体由依照实际接受的治疗分析的实际上确实接受至少一剂或部分剂量的调查性医学产品(IMP)的随机化群体组成。
- [1521] 会使用描述性统计学汇总来自本研究的安全性变量。对于不利事件,除了以原始

比率呈现的汇总表外,会使用经患者-岁调节的发生率提供所有TEAE的表。如果检出任何临床显著的信号并且需要进一步表征或对于不利事件或感兴趣的潜在临床显著异常(PCSA),会使用Kaplan-Meier方法学实施事件前时间(time-to-event)分析。此外,将提供不利事件或感兴趣的PCSA随事件的频率。会对可以归因于在主要治疗期期间施用双盲治疗的安全性事件完成主要安全性分析。会对在双盲期和开放标签期期间观察到的安全性事件进行次要安全性分析。

[1522] 功效分析群体会是修正后的意图治疗(mITT)群体,定义为具有可评估的LDL-C终点的ITT群体(即随机化群体)。当下列两个条件都得到满意时此终点将被视为可评估的:

[1523] • 可获得基线LDL-C值。

[1524] • 可获得在主要功效期中收集的至少一个LDL-C值。

[1525] 主要功效期会定义为:

[1526] • 对于在第12周前永久中断IMP的患者,从第一次IMP注射(排除训练注射)直至最后一次IMP后21天的时间。

[1527] • 对于治疗至少12周的患者,从第一次IMP注射(排除训练注射)直至第12周的时间。

[1528] 会根据由随机化分配的治疗组来分析mITT群体中的患者。

[1529] 会用治疗组和每个分层因子(heFH群体、先前的MI或中风史、高强度他汀、地区)作为固定效应和基线LDL-C作为协变量使用协方差分析(ANCOVA)模型来分析从基线至第12周(主要的次要终点)和贯穿研究的其它时间点(其它次要终点)的LDL-C百分比变化。治疗组因子具有2个水平:安慰剂和316P。贯穿整个ANCOVA模型,使用合适的对比会将316P组与安慰剂比较,并会提供差异的95%CI。

[1530] 如果在治疗值上缺少第12周LDL-C,会使用最后一次观察结转(LOCF)原则。

[1531] 研究期持续时间(按患者)

[1532] 每位患者的研究持续时间是可变的。最长的研究持续时间包括长达2周的筛选期、双盲期期间18个月的研究治疗、开放标签期中长达21个月的316P治疗(取决于何时将患者随机化到研究中以及招募持续时间)和8周的随访期。如此,对于随机化到研究中的第一位患者,最长的研究持续时间长达约42个月,对于随机化到研究中的最后一位患者则长达约27个月。

[1533] 研究6

[1534] 在患有杂合家族性高胆固醇血症(heFH)的患者中的一项随机化、双盲、多剂、以安慰剂为对照的75位患者的试验。在此试验中,患者必须满足关于heFH的世界卫生组织标准、在进入试验前按稳定的每日他汀方案达至少6周,并且具有 $\geq 100\text{mg/dL}$ 的血清LDL-C水平。除每日他汀外,允许患者服用依泽替米贝。本研究的主要终点是在12周研究期里与安慰剂相比自基线的LDL胆固醇变化。

[1535] 在具有或没有依泽替米贝的情况下按稳定剂量的他汀类具有升高的胆固醇(LDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$)的杂合家族性高胆固醇血症患者中的研究6的中间分析证明,与用安慰剂治疗的患者相比,每2周或每4周用316P治疗的患者在12周时实现显著更大的均值LDL-C降低。相比于用安慰剂的10%降低($p < 0.01$),用不同剂量的316P治疗的患者在12周时实现自基线的约30%至大于60%的均值LDL-C降低,这是本研究的主要终点。在所有患者完成12周时的

主要终点时进行中间分析。

序列表

<110> 赛诺菲生物技术公司

<120> 包含针对PCSK9的人抗体的药物组合物

<130> DE2011-085

<160> 758

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1

cagggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agagggtgg 300
 gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctgtgta ctgtctctc a 351

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2

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

Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 3

ggatttactc taagtagtta cgac 24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 4

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 5

attggttcta ccggtgacac a 21

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 6

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 7

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 7

gtaagagagg ggtgggaggt accctttgac tac 33

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 8

Val Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 9

gacatccaga tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttatct ctgtcagcag tataataact ggccctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 10

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

1

5

10

15

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

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

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 11

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 12

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 13

ggtgcatcc 9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 14

Gly Ala Ser

1

<210> 15

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 15

cagcagtata ataactggcc tccattcact 30

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr

1

5

10

<210> 17

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 17

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactetaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 18

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

<210> 19

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 19

```

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

```

<210> 20

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 20

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

<210> 21

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 21

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

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 22

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

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

<210> 23

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 23

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcttcatt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 24

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 24

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

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

<210> 25

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 25

cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggagggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
 ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
 ggttttagact gggggccaggg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 26

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 26

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

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 27

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 27

ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 28

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 29

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 29

ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 30

Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile

1 5

<210> 31

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 31

gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 32

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp

1 5

<210> 33

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 33

gccatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatatttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

<210> 34

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

<210> 35

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 35

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 36

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 37

aaggcgtct 9

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 38

Lys Ala Ser

1

<210> 39

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 39

caacagtata atagttatta cact 24

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 40

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr

1

5

<210> 41

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 41

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 42

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 42

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

Ser Ser

<210> 43

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 43

```

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatTTTT caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaaa 318

```

<210> 44

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 44

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

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

<210> 45

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 45

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
 ggttttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 46

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 46

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

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

Ser Ser

<210> 47

<211> 319

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 47

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtca gattattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatitttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
 accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 48

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 49

cagggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc actgtctcct ca 342

<210> 50

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 51

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 51

ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 53

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 53

ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 54

Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile

1 5

<210> 55

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 55

gcgagagaga aggggtttaga c 21

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 56

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp

1 5

<210> 57

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 57

gccatccaga tgaccagtc tccagactcc ctggtgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtggtttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc ttactgggc ctctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gagatcaaac ga 342

<210> 58

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 58

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

Lys Arg

<210> 59

<211> 36

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 59

cagagtgttt ttcacacctc caacaataag aactac 36

<210> 60

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 60

Gln Ser Val Phe His Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 61

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 61

tgggcctct 9

<210> 62

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 62

Trp Ala Ser

1

<210> 63

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 63

caccaatatt acagtattcc gtggacg 27

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 64

His Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr

1

5

<210> 65

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 65

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180

ggagactccg tgaggggccc aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240

ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtggt attattgtgc gagagagaag 300

ggttttagact gggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 66

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 66

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

Ser Ser

<210> 67

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 67

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagggttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
 tggatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc ttactgggc ctctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
 ccggtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 68

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 68

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr

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

Lys

<210> 69

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 69

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
 ggttttagact gggggccaggg aaccttggtc accgtctcct ca 342

<210> 70

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 70

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

50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
	100	105	110
Ser Ser			
<210> 71			
<211> 339			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的			
<400> 71			
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60			
atcaactgca agtccagcca gagtgTTTTT cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120			
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttctactgggc ctctaccg 180			
gaatccggggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240			
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300			
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339			
<210> 72			
<211> 113			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的			
<400> 72			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr			
	20	25	30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
	35	40	45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
	50	55	60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln			

				85				90				95			
Tyr	Tyr	Ser	Ile	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
				100				105				110			
Lys															
<210> 73															
<211> 354															
<212> DNA															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 73															
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60															
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120															
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtgggtac taaaactac 180															
gcagactccg tgaagggccg ttctattatt tcccagaca gttccaaaca cacgtgttat 240															
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300															
aactgggggaa atttcgatct ctgggggccgt ggcaccacgg tcactgtctc ctca 354															
<210> 74															
<211> 118															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 74															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr
			20						25				30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Lys	His	Thr	Leu	Tyr
65				70						75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Ser	Asn	Trp	Gly	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
			100						105					110	
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										

115

<210> 75

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 75

ggattcacct ttaacaacta tgcc 24

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala

1 5

<210> 77

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 77

attagtggta gcggtggtac taca 24

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 78

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 79

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 79

gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat ctc 33

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 80

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 81

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 81

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

<210> 82

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 82

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg

20 25 30

Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

Lys Arg

<210> 83

<211> 36

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 83

cagagtgttt tatacaggtc caacaatagg aacttc 36

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 84

Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe

1 5 10

<210> 85

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 85

tgggcatct 9

<210> 86

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 86

Trp Ala Ser

1

<210> 87

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 87

caacaatatt atactactcc gtacact 27

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 88

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 89

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 89

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcc a tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtgggtac taaaaactac 180

gcagactccg tgaagggccg ttctattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300

aactgggggaa atttcgatct ctgggggccgt ggcacctgg tcaactgtctc ctca 354

<210> 90

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 90

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

<210> 91

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 91

```
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggtga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339
```

<210> 92

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 92

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


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

Lys

<210> 93

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 93

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtggtac tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
 aactgggggaa atttcgatct ctgggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 94

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 94

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

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

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

Lys

<210> 97

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 97

cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
 gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtea ccgtctctc a 351

<210> 98

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 98

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

Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 99

ggattcacccc tcagtagcta cgat 24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 100

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 101

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 101

attgggttcta ctggtgacac a 21

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 102

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 103

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 103

gcaagagagg gatgggacgt accctttgac ttc 33

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 104

Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe

1

5

10

<210> 105

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 105

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

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 106

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

1

5

10

15

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

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

<210> 107

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 107

caggacatta gaaatgat 18

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 108

Gln Asp Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 109

gctgcatcc 9

<210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 110

Ala Ala Ser

1

<210> 111

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 111

ctacaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 112

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr

1

5

<210> 113

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 113

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaataaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 114

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 114

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

<210> 115

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 115

```

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

```

<210> 116

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 116

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

<210> 117

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 117

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaagct 120
 acagggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
 gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 118

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 118

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

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

<210> 119

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 119

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

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 120

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

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

<210> 121

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 121

```

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

```

<210> 122

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 122

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

	85	90	95
Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser			
	100	105	110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125

<210> 123

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 123

ggggactcca tcaataactta ctac 24

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 124

Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 125

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 125

atctattata gtggaaccac c 21

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 126

Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr

1 5

<210> 127

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 127

gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggtatg 60
gacgtc 66

<210> 128

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 128

Ala Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Ser Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 129

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 129

gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatatccc ctaagtcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 130

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 130

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

<210> 131

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 131

caggacatta gcagttat 18

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 132

Gln	Asp	Ile	Ser	Ser	Tyr
1				5	

<210> 133

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 133

gctgcatcc 9
<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 134
Ala Ala Ser
1
<210> 135
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 135
caacagctta atagttaccc tcggacg 27
<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 136
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5
<210> 137
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 137
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcaactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300

actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384
 <210> 138
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 138
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Pro Arg Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 139
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 139
 gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
 gggatagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321
 <210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 140

```

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

```

<210> 141

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 141

```

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

```

<210> 142

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 142

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

<210> 143

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 143

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattagc agttatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

```

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 144

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

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

<210> 145

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 145

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtgggtt acaatggtaa cacaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 146

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 146

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

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

<210> 147

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 147

ggttacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 148

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

1 5

<210> 149

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 149

attagtgggtt acaatggtaa caca 24

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 150

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 151

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 151

gcgagagata gattcggtgt agcagctgct aattactact ttattcttat ggacgtc 57

<210> 152

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 152

Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 153

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 153

gccatccaga tgaccagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcgggggtgg aggccgagga tgttgggggtt tactactgca tgcaagctac aactggcct 300
cggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 154

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 154

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

Arg

<210> 155

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 155

caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac 33

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 156

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

<210> 157

<211> 9

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 157
aaggtttct 9
<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 158
Lys Val Ser
1
<210> 159
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 159
atgcaagcta cacactggcc tcggacg 27
<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 160
Met Gln Ala Thr His Trp Pro Arg Thr
1 5
<210> 161
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 161

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtgggtt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
 gtcgtttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctca 378

<210> 162

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 162

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

<210> 163

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 163

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120

tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
 agcgggggtgg aggccgagga tgttgggggtt tactactgca tgcaagctac aactggcct 300
 cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 164

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 164

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

<210> 165

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 165

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attagtgggtt acaatggtaa cacaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
 gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctca 378

$\langle 400 \rangle$ 166

115 120 125

<400> 167

cggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

⟨212⟩ PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 168

```

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

```

<210> 169

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 169

```

cagggtccact tgaaggagtc tggctcctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgtct cctca 375

```

<210> 170

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 170

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

<210> 171

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 171

ggattctcac tcatcactag tggagtgggt 30

<210> 172

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 172

Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser Gly Val Gly

1 5 10

<210> 173

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 173
atttattgga atggtgataa g 21
<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 174
Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys
1 5
<210> 175
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 175
gcacacagga taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c 51
<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 176
Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val
<210> 177
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 177
gacatccaga tgaccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcacttttcg gcgaggaggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 178

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 178

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

Arg

<210> 179

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 179

cagagcctcc tgcatagtca tggatacgac tat 33

<210> 180

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 180
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asp Tyr
1 5 10
<210> 181
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 181
ttgggttct 9
<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 182
Leu Gly Ser
1
<210> 183
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 183
atgcaagctc tacaaactcc gctcact 27
<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 184
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 185
<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 185

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcaatcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc ataccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgctct cctca 375

<210> 186

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 186

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

<210> 187

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 187

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcacttttcg gcggaggac caaggtggag 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 Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 189

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 189

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttaciaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 190

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 190

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

<210> 191

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 191

gatattgtga tgactcagtc tccactetcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcacttttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 192

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 192

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

<210> 193

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 193

cagatcacct tgaaggagtc tggctcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccccag gaaaggccct ggagtggctt gcaactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggetcacc ataccaagg acacctcaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca aggatcacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 194

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 194

```

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

```

<210> 195

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 195

gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 196

```

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

```

<210> 197

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 197

attttattgga attctgataa g 21

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 198

Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys

1 5

<210> 199

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 199

gcacacagac atgacagctc gtcctactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 200

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 200

Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 201

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 201

gacatccaga tgacccagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 202

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 202

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

Arg

<210> 203

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 203

cagagcctcc tccatagtca tggatacaac tat 33

<210> 204

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 204
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10
<210> 205
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 205
ttgggttct 9
<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 206
Leu Gly Ser
1
<210> 207
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 207
atgcaagctc tacagactcc tctcact 27
<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 208

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 209

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 209

cagatcacct tgaaggagtc tggctcact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggtcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggta 240
gtccttaca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgctct cctca 375

<210> 210

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 210

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

115	120	125
<210> 211		
<211> 336		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 211		
gatattgtga tgactcagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60		
atctcctgca ggtctagtca gagcctctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120		
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180		
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcggg ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240		
agcagagtgg aggtgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300		
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336		
<210> 212		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 212		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1 5 10 15		
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
20 25 30		
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35 40 45		
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		
50 55 60		
Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65 70 75 80		
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
85 90 95		
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100 105 110		
<210> 213		
<211> 375		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>

<223> 合成的

<400> 213

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggtccacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 214

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 214

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

<210> 215

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 215

gatatgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcacttttcg gcggaggggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 216

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 216

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

<210> 217

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 217

gagatgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 218

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 218

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

<210> 219

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 219

ggattcacct ttagtagtca ctgg 24

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 220

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 221

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 221

ataaaccaag atggaagtga gaaa 24

<210> 222

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 222

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 223

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 223

gcgagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 224

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 224

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 225

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 225

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggtgagga tgttgggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 226

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 226

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

<210> 227

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 227

cagagcctcc tgcataagtaa tggaaacaac tat 33

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 228

Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn

1 5 10

<210> 229

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 229

ttgggttct 9

<210> 230

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 230

Leu Gly Ser

1

<210> 231

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 231

atgcaaactc tacaaactcc gctcact 27

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 232

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1

5

<210> 233

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 233

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtttt 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
 gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 234

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 234

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

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

<210> 235

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 235

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcggaggac caaggtggag 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 Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105	110
<210> 237		
<211> 381		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 237		
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60		
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagt agtcaactgga tgagctgggt ccgccaggct 120		
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180		
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240		
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300		
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggtg tggacgtctg ggggcaaggg 360		
accacggtca ccgtctcctc a 381		
<210> 238		
<211> 127		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 238		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His		
20 25 30		
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val		
50 55 60		
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65 70 75 80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr		
100 105 110		
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115 120 125		
<210> 239		

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 239

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctt atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336
```

<210> 240

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 240

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

<210> 241

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 241

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

<210> 242

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 242

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

<210> 243

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 243

ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 244

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 245

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 245

atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 246

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 247

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 247

gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 248

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 248

Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 249

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 249

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 250

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100	105	110
<210> 251		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 251		
cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac tat 33		
<210> 252		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 252		
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr		
1	5	10
<210> 253		
<211> 9		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 253		
ttgggtttt 9		
<210> 254		
<211> 3		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 254		
Leu Gly Phe		
1		
<210> 255		
<211> 27		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>

<223> 合成的

<400> 255

atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 256

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 257

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 257

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

<210> 258

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 258

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

<210> 261

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 261

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
 gtactagtga tgtatgatag agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 262

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 262

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

Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 263

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 263

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 264

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 264

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

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

<210> 265

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 265

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgttca ccgtctcctc a 381
```

<210> 266

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 266

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

<210> 267

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 267

ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 268

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 269

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 269

atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 270

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 270

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 271

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 271

gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 272

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 272

Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<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 catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcgaggaggac caaggtggag atcaga 336

<210> 274

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

<210> 275

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 275

cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac tat 33

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 276

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

<210> 277

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 277

ttgggtttt 9

<210> 278

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 278

Leu Gly Phe

1

<210> 279

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 279

atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 280

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1

5

<210> 281

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 281

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggctc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgtca ccgtctcctc a 381

<210> 282

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 282

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

<210> 283

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 283

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcactttcg gcggaggac caagtgaggag atcaaa 336

<210> 284

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 284

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

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

<210> 285

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 285

```

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

```

<210> 286

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 286

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

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

<210> 289

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 289

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
 cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
 tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
 gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
 atacatctat ggtcctactt ctactacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 290

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 290

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 291

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 291

gggttctcac tcagcgctag tggagtgggt 30

<210> 292

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 292

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

<210> 293

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 293

atattattgga atgatgataa g 21

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 294

Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
1 5

<210> 295

<211> 48

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 295

gcacacagaa tacatctatg gtcctacttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 296

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 296

Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210> 297

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 297

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta ttctgattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300

ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 298

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 298

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

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

<210> 299

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 299

cagactctcc tgcataagtaa tggatacaac tat 33

<210> 300

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 300

Gln Thr Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 301

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 301

ttgggttct 9

<210> 302

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 302

Leu Gly Ser

1

<210> 303

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 303

atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 304

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1

5

<210> 305

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 305

cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacgggc 360
accgtctcct ca 372

<210> 306

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 306

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

<210> 307

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 307

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

<210> 308

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 308

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

<210> 309

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 309

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

<210> 310

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 310

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

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

<210> 311

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 311

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcactttcg gcgaggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 312

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 312

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

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

<210> 313

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 313

```

caggttcagc tggatgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca cgtctcctc a 381

```

<210> 314

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 314

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

	85	90	95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr			
	100	105	110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125

<210> 315

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 315

ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 316

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 316

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 317

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 317

atcagcgggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 318

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 318

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr

1 5

<210> 319

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 319

tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 320

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 320

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr

1 5 10 15

Val Met Asp Val

20

<210> 321

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 321

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggta atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 322

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 322

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

<210> 323

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 323

caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 324

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 324

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 325

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 325

aaggttttct 9

<210> 326

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 326

Lys Val Ser

1

<210> 327

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 327

atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 328

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr

1

5

<210> 329

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 329

caggttcagc tggatgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 330

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 330

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr

100 105 110

Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 331

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 331

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120

tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180

tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240

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

```

<210> 333

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 333

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgtca cegtctcctc a 381

```

<210> 334

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 334

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

<210> 335

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 335

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
 ttctcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtac aactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 336

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 336

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

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

<210> 337

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 337

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
 agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 338

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 338

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

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

115

<210> 339

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 339

ggattcacct tcagtagcta tagc 24

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 340

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser

1

5

<210> 341

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 341

attagtagta gtagtagtta cata 24

<210> 342

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 342

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 343

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 343

gcgagagagg gcagtagcag acttttttgac tac 33

<210> 344

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 344

Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 345

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 345

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 346

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

<210> 347

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 347

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 348

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 348

Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Trp
1				5	

<210> 349

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 349
aaggcgtct 9
<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 350
Lys Ala Ser
1
<210> 351
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 351
caacagtata atagttattg gtacact 27
<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 352
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr Thr
1 5
<210> 353
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 353
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 356

```

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

```

<210> 357

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 357

```

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

```

<210> 358

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 358

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

<210> 359

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 359

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatTTTTG caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 360

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 360

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

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

<210> 361

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 361

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

<210> 362

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 362

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

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

<210> 363

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 363

ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 364

Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr

1 5

<210> 365

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 365

attagtaatg atggtgttac caaa 24

<210> 366

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 366

Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys

1 5

<210> 367

<211> 63

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 367

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggatatggac 60
gtc 63

<210> 368

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 368

Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 369

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 369

aaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtc gagtggttaac aacaaattct tagcctggtta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtt ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 370

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 370

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu

85 90 95

Thr Leu Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 371

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 371

cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 372

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 372

Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe

1 5

<210> 373

<211> 9

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 373
ggtgcatcc 9
<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 374
Gly Ala Ser
1
<210> 375
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 375
caagtatatg gtaactcact cact 24
<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 376
Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5
<210> 377
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 377

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
 gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctattgtat 240
 ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
 ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 378

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 378

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

<210> 379

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 379

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccaggga aagagccacc 60
 ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggtta ccagcagaaa 120

tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtat ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 380

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 380

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95

Thr Leu Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 381

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 381

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 382

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 382

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

<210> 383

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 383

gaaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 384

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 384

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

<210> 385

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 385

```

gaggtgcaga aggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 386

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 386

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

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

<210> 387

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 387

ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 388

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 388

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn

1 5

<210> 389

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 389

attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 390

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 390

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile

1 5

<210> 391

<211> 39

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 391

gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 392

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 392

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 393

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 393

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgatTTTTG caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 394

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 394

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 395

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 395

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 396

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 396

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1 5

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

<223> 合成的

<400> 401

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

<210> 402

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 402

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

<210> 403

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 403

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
```

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatTTTTG caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 404

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 404

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 405

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 405

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

<210> 406

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 406

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

<210> 407

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 407

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caactatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 408

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 408

```

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

```

<210> 409

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 409

```

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

```

<210> 410

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 410

```

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

```

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

<210> 411

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 411

ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 412

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 412

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn

1 5

<210> 413

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 413

attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 414

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 414

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile

1 5

<210> 415

<211> 39

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 415

gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 416

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 416

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 417

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 417

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgatTTTTG caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 418

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 418

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 419

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 419

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 420

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 420

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 421
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 421
aaggcgtct 9
<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 422
Lys Ala Ser
1
<210> 423
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 423
caacagtata ttagttattc tcggacg 27
<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 424
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5
<210> 425
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的

<400> 425

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctgggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 426

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 426

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

<210> 427

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 427

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
```

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 428

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 428

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 429

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 429

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccagget 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 430

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 430

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

<210> 431

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 431

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc agtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatattg caactatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 432

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 432

```

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

```

<210> 433

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 433

```

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

```

<210> 434

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 434

```

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

```

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

<210> 435

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 435

ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 436

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 436

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn

1 5

<210> 437

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 437

attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 438

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 438

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile

1 5

<210> 439

<211> 39

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 439

gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 440

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 440

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 441

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 441

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgatTTTTG caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 442

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 442

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 443

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 443

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 444

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 444

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 445
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 445
aaggcgtct 9
<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 446
Lys Ala Ser
1
<210> 447
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 447
caacagtata ttagttattc tcggacg 27
<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 448
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5
<210> 449
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的

<400> 449

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctgggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 450

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 450

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

<210> 451

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 451

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
```

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 452

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 452

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

<210> 453

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 453

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
 agcagttggc acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 454

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 454

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

<210> 455

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 455

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc agtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatattg caactatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gtctcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 456

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 456

```

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

```

<210> 457

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 457

```

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

```

<210> 458

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 458

```

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

```

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

<210> 459

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 459

ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 460

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 460

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn

1 5

<210> 461

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 461

attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 462

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 462

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile

1 5

<210> 463

<211> 39

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 463

gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 464

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 464

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 465

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 465

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgatTTTTG caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 466

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 466

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 467

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 467

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 468

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 468

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 469
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 469
aaggcgtct 9
<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 470
Lys Ala Ser
1
<210> 471
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 471
caacagtata ttagttattc tcggacg 27
<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 472
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5
<210> 473
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的

<400> 473

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctgggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 474

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 474

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

<210> 475

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 475

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
```

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 476

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 476

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

<210> 477

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 477

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

<210> 478

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 478

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

<210> 479

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 479

gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatattg caactatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 480

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 480

```

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

```

<210> 481

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 481

```

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

```

<210> 482

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 482

```

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

```

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

115

<210> 483

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 483

ggattcacct tcggtgacta cgac 24

<210> 484

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 484

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Asp

1	5
---	---

<210> 485

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 485

attgctcctg ctggtgacac a 21

<210> 486

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 486

Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr

1 5

<210> 487

<211> 36

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 487

gctagagagg atatagcagt gcctggtttt gattac 36

<210> 488

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 488

Ala Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 489

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 489

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggc gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggattt caaa 324

<210> 490

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 490

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys

100 105

<210> 491

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 491

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 492

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 492

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 493
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 493
ggtgcatcc 9
<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 494
Gly Ala Ser
1
<210> 495
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 495
cagcagtata ataagtggcc tccgttcact 30
<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 496
Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10
<210> 497
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的

<400> 497

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

<210> 498

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 498

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

<210> 499

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 499

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 500

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 500

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

<210> 501

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 501

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

<210> 502

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 502

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

<210> 503

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 503

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggtcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactetca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 504

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 504

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

<210> 505

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 505

```

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

```

<210> 506

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 506

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

<210> 507

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 507

ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 508

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 508

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala

1 5

<210> 509

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 509

gtcagcgctt acaatgggtca caca 24

<210> 510

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 510

Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr

1 5

<210> 511

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 511

gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct cccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 512

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 512

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 513

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 513

gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgccccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gcccaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 514

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 514

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

<210> 515

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 515

cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 516

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 516

Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 517

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 517

ttgggtttt 9

<210> 518

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 518

Leu Gly Phe

1

<210> 519

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 519

atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 520

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 520

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 521

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 521

caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccactttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 522

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 522

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

<210> 523

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 523

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

<210> 524

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 524

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

<210> 525

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 525

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggggt 300
 gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctca 378

<210> 526

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 526

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

<210> 527

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 527

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300

tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 528

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 528

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

<210> 529

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 529

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
 ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
 gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
 agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccggtca ccgtctctc a 351

<210> 530

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 530

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

<210> 531

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 531

ggattcacccc taagtagcta cgac 24

<210> 532

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 532

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1 5

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 533

attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 534

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 534

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr

1 5

<210> 535

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 535

gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 536

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 536

Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 537

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 537

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 538

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 538

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 539

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 539

cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 540

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的
<400> 540
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5
<210> 541
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 541
ggtgcatcc 9
<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 542
Gly Ala Ser
1
<210> 543
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 543
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30
<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 544
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10
<210> 545

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 545

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
 ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
 gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
 agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtea ccgtctctc a 351

<210> 546

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 546

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

<210> 547

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 547

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

<210> 548

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 548

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

<210> 549

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 549

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgactgggt cgcceaagct 120

acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
 agaacaccct atgattattg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 550

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 550

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

<210> 551

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 551

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 552

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 552

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 553

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 553

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120

acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180

ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240

gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300

agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccggtca ccgtctctc a 351

<210> 554

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 554

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

<210> 555

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 555

ggattcacccc taagtagcta cgac 24

<210> 556

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 556

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 557

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 557

attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 558

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 558

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr

1 5

<210> 559

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 559

gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 560

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 560

Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 561

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 561

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 562

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 562

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 563

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 563

cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 564

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的
<400> 564
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5
<210> 565
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 565
ggtgcatcc 9
<210> 566
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 566
Gly Ala Ser
1
<210> 567
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 567
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30
<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 568
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10
<210> 569

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 569

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

<210> 570

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 570

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

<210> 571

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 571

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 572

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 572

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

<210> 573

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 573

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgactgggt cgcceaagct 120

acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
 agaacaccct atgattattg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 574

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 574

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

<210> 575

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 575

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 576

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 576

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 577

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 577

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggctc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300

actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 578

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 578

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

<210> 579

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 579

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 580

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 580

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 581

<211> 24

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

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatit acccattcac tttcggcct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 586

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 586

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

<210> 587

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 587

cagggcatta gcagttat 18

<210> 588

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 588
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 589
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 589
gatgcatcc 9
<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 590
Asp Ala Ser
1
<210> 591
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 591
caacagctta atatttaccc attcact 27
<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 592
Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 593

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 593

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 594

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 594

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

<210> 595

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 595

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcattccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatatt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 596

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 596

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

<210> 597

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 597

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tgggggcaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 598

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 598

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

<210> 599

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 599

gacatccagt tgaccacgtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcgc gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatit acccattcac tttcggcct 300
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 600

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 600

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

<210> 601

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 601

gaggtgcagt tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgttttagt agctatgccca tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
 gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccg 300
 tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccca ggtcactgtc 360
 tcctca 366

<210> 602

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 602

```

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

```

<210> 603

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 603

```

ggattcacgt ttagtagcta tgcc 24

```

<210> 604

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 604

```

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

```

1 5

<210> 605

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 605

atcagtggta atggtggtag cacc 24

<210> 606

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 606

Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 607

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 607

gcgaaagccc gttattacga tttttggggg gggaatttcg atctc 45

<210> 608

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 608

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

1 5 10 15

<210> 609

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 609

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 610

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 610

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

<210> 611

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 611

cagagtgtta gcatcaggta c 21

<210> 612

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 612
Gln Ser Val Ser Ile Arg Tyr
1 5
<210> 613
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 613
ggtgcatcc 9
<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 614
Gly Ala Ser
1
<210> 615
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 615
cagcaatatg gtagttcacc gctcact 27
<210> 616
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 616

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 617

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 617

gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccg 300
tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggctactgtc 360
tcctca 366

<210> 618

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 618

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

115	120
<210> 619	
<211> 324	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 619	
gaaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60	
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120	
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180	
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240	
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300	
ggagggacca aggtggagat caaa 324	
<210> 620	
<211> 108	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 620	
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg	
20 25 30	
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
35 40 45	
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
50 55 60	
Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu	
65 70 75 80	
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro	
85 90 95	
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105	
<210> 621	
<211> 366	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>

<223> 合成的

<400> 621

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcccg 300
 tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctgggggc gtggcaccct ggtcactgtc 360
 tcctca 366

<210> 622

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 622

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

<210> 623

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 623

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc atcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caatatggta gttcacgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 624

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 624

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

<210> 625

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 625

caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 626

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 626

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

<210> 627

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 627

ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 628

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 628

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 629

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 629

atcagcgggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 630

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 630

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr

1 5

<210> 631

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 631

tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 632

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 632

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr

1 5 10 15

Val Met Asp Val

20

<210> 633

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 633

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggtgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggcccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
```

<210> 634

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 634

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

<210> 635

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 635

caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 636

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 636

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 637

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 637

aaggtttct 9

<210> 638

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 638

Lys Val Ser

1

<210> 639

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 639

atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 640

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 640

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr

1

5

<210> 641

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 641

caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 642

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 642

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
 100 105 110
 Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 643

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 643

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggcccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 644

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 644

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

100	105	110
<210> 645		
<211> 381		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 645		
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60		
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120		
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180		
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240		
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300		
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360		
accacggtca ccgtctcctc a 381		
<210> 646		
<211> 127		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 646		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr		
20 25 30		
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35 40 45		
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu		
50 55 60		
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65 70 75 80		
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr		
100 105 110		
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115 120 125		
<210> 647		

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 647

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 648

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 648

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

<210> 649

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 649

caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 650

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 650

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

<210> 651

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 651

ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 652

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 652

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 653

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 653

atcagcgggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 654

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 654

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr

1 5

<210> 655

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 655

tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 656

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 656

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Val Met Asp Val

20

<210> 657

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 657

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120

tttcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180

tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240

agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggccg 300

tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 658

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 658

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

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

100	105	110
<210> 659		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 659		
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33		
<210> 660		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 660		
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr		
1	5	10
<210> 661		
<211> 9		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 661		
aaggtttct 9		
<210> 662		
<211> 3		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 662		
Lys Val Ser		
1		
<210> 663		
<211> 27		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>

<223> 合成的

<400> 663

atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 664

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 664

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 665

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 665

caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 666

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 666

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

<210> 669

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 669

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 670

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 670

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

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 671

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 671

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 672

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 672

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95

Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 673

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 673

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

<210> 674

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 674

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

<210> 675

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 675

ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 676

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 676

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 677

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 677

atcagcgggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 678

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 678

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr

1 5

<210> 679

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 679

tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 680

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 680

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Val Met Asp Val

20

<210> 681

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 681

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggta atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggcccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 682

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 682

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

<210> 683

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 683

caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 684

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 684

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

<210> 685

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 685

aaggttttct 9

<210> 686

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 686

Lys Val Ser

1

<210> 687

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 687

atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 688

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 688

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr

1

5

<210> 689

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 689

caggttcagc tggatgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgttca ccgtctcctc a 381

<210> 690

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 690

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

<210> 691

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 691

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta ctgaattgg 120
 tttcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 692

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 692

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

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

<210> 693

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 693

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacgggtca ccgctctcctc a 381

<210> 694

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 694

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

50	55	60																	
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75					80				
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ser	Arg	Asp	Arg	Leu	Val	Val	Pro	Pro	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr				
			100					105					110						
Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120					125							
<210> 695																			
<211> 336																			
<212> DNA																			
<213> 人工序列																			
<220>																			
<223> 合成的																			
<400> 695																			
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60																			
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120																			
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180																			
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240																			
agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggccg 300																			
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336																			
<210> 696																			
<211> 112																			
<212> PRT																			
<213> 人工序列																			
<220>																			
<223> 合成的																			
<400> 696																			
Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Leu	Gly				
1				5				10					15						
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	Tyr	Ser				
			20					25					30						
Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser				
		35					40					45							
Pro	Arg	Arg	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Asp	Ser	Gly	Val	Pro				
	50					55				60									
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile				
65				70						75				80					

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

<210> 697

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 697

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

<210> 698

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 698

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

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120 125

<210> 699

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 699

ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 700

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 700

Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr

1 5

<210> 701

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 701

attagtaatg atggtgttac caaa 24

<210> 702

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 702

Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys

1 5

<210> 703

<211> 63

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 703

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 704

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 704

Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 705

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 705

aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtg ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 706

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 706

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

1 5 10 15

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

<210> 707

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 707

cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 708

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 708

Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe

1

5

<210> 709

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 709

ggtgcatcc 9

<210> 710

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 710

Gly Ala Ser

1

<210> 711

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 711

caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 712

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 712

Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr

1

5

<210> 713

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 713

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 714

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

<210> 719

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 719

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 720

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 720

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

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

<210> 721

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 721

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

<210> 722

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 722

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

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

<210> 723

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 723

ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 724

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 724

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala

1 5

<210> 725

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 725

gtcagcgctt acaatggtca caca 24

<210> 726

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 726

Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr

1 5

<210> 727

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 727

gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct cccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 728

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 728

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 729

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 729

gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggaacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 730

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 730

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

<210> 731

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 731

cagagcctcc tgcattataa tgaatacaac tat 33

<210> 732

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 732

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

<210> 733

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 733

ttgggtttt 9

<210> 734

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 734

Leu Gly Phe

1

<210> 735

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 735

atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 736

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 736

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr

1

5

<210> 737

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 737

caggttcagc tggatgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtca cacaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
 gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctca 378

<210> 738

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 738

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

<210> 739

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 739

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

<210> 740

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 740

```

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

```

<210> 741

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 741

```

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtca cacaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggggt 300
gtagtctgtc cagttgctcc ccactttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

```

<210> 742

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 742

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

<210> 743

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 743

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
 tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 744

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 744

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

<210> 745

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<221> 变体

<222> (1) ... (8)

<223> Xaa = 任意氨基酸

<400> 745

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 746

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<221> 变体

<222> (1) ... (8)

<223> Xaa = 任意氨基酸

<400> 746

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 747

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<221> 变体

<222> (1) ... (16)

<223> Xaa = 任意氨基酸

<400> 747

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

15

<210> 748

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<221> 变体

<222> (1) ... (12)

<223> Xaa = 任意氨基酸

<400> 748

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 749

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<221> 变体

<222> (1) ... (3)

<223> Xaa = 任意氨基酸

<400> 749

Xaa Xaa Xaa

1

<210> 750

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<221> 变体

<222> (1) ... (9)

<223> Xaa = 任意氨基酸

<400> 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 751

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 751

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1

5

10

15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

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

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180

185

190

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

<210> 752

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 752

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

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
	165	170
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
	180	185
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
	195	200
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
	210	215
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
	245	250
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
	260	265
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
	275	280
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
	290	295
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
	325	

<210> 753

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 753

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

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
35				40				45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
50				55				60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65				70				75				80			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
100				105				110							
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
115				120				125							
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
130				135				140							
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145				150				155				160			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
165				170				175							
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
180				185				190							
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
195				200				205							
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
210				215				220							
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225				230				235				240			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
245				250				255							
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
260				265				270							
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
275				280				285							
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
290				295				300							
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305				310				315				320			
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
325															

<210> 754

<211> 2076

<212> DNA

<213> 人

<400> 754

```

atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacaggag 120
ctgggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcaccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgtg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgag tcagagcgca ctgcccgcg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctaccaag atcctgcatg tcttccatgg ctttcttctt 360
ggcttctctg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gcccctgttc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attaccctc cacggtaccg ggcggtatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccag gaggacggga ccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcattg caccacactg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tgggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gccaagacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cgagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttcctt gaggaccagc gggtagtgac cccaacctg 1320
gtggccgccc tgccccccag caccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgtg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcattg 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgttacc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacaggagg ccagcatcca cgcttctctg 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccgcc ccctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggtg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagg gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgaggc ctcccaggag ctccag 2076

```

<210> 755

<211> 692

<212> PRT

<213> 人

<400> 755

```

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1          5          10          15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20          25          30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35          40          45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
50          55          60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65          70          75          80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85          90          95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100         105         110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115         120         125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130         135         140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145         150         155         160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
165         170         175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180         185         190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
195         200         205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210         215         220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225         230         235         240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245         250         255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260         265         270

```

Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro		
275	280	285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu		
290	295	300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp		
305	310	315
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val		
	325	330
		335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly		
	340	345
		350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile		
	355	360
		365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly		
370	375	380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu		
385	390	395
		400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile		
	405	410
		415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp		
	420	425
		430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr		
	435	440
		445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His		
450	455	460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp		
465	470	475
		480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg		
	485	490
		495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His		
	500	505
		510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu		
	515	520
		525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala		
	530	535
		540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr		
545	550	555
		560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro		
	565	570
		575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg		

580	585	590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys	Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys	
595	600	605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val		
610	615	620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly		
625	630	635
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val		
645	650	655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val		
660	665	670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser		
675	680	685
Gln Glu Leu Gln		
690		
<210> 756		
<211> 692		
<212> PRT		
<213> 猕猴 (Macaca mulata)		
<400> 756		
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Pro		
1	5	10
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu		
20	25	30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu		
35	40	45
Glu Asp Gly Leu Ala Asp Ala Pro Glu His Gly Ala Thr Ala Thr Phe		
50	55	60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val		
65	70	75
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Arg Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg		
85	90	95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu		
100	105	110
His Val Phe His His Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly		
115	120	125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu		
130	135	140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg		

145	150	155	160
Ile Thr Pro Ala Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Lys Gly			
	165	170	175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp			
	180	185	190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Ser Val			
	195	200	205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp			
	210	215	220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly			
225	230	235	240
Val Ala Lys Gly Ala Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln			
	245	250	255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg			
	260	265	270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro			
	275	280	285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Phe Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu			
	290	295	300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp			
305	310	315	320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val			
	325	330	335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly			
	340	345	350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile			
	355	360	365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly			
	370	375	380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu			
385	390	395	400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile			
	405	410	415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp			
	420	425	430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr			
	435	440	445
His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His			
	450	455	460

Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ala
20 25 30

Gly	Ala	Gln	Asp	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Met	Leu	Ala	Leu
35				40				45							
Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Gly	Leu	Ala	Asp	Glu	Ala	Ala	His	Val	Ala	Thr
50				55				60							
Ala	Thr	Phe	Arg	Arg	Cys	Ser	Lys	Glu	Ala	Trp	Arg	Leu	Pro	Gly	Thr
65				70				75				80			
Tyr	Ile	Val	Val	Leu	Met	Glu	Glu	Thr	Gln	Arg	Leu	Gln	Ile	Glu	Gln
85				90				95							
Thr	Ala	His	Arg	Leu	Gln	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Arg	Gly	Tyr	Val	Ile
100				105				110							
Lys	Val	Leu	His	Ile	Phe	Tyr	Asp	Leu	Phe	Pro	Gly	Phe	Leu	Val	Lys
115				120				125							
Met	Ser	Ser	Asp	Leu	Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Lys	Leu	Pro	His	Val	Glu
130				135				140							
Tyr	Ile	Glu	Glu	Asp	Ser	Phe	Val	Phe	Ala	Gln	Ser	Ile	Pro	Trp	Asn
145				150				155				160			
Leu	Glu	Arg	Ile	Ile	Pro	Ala	Trp	His	Gln	Thr	Glu	Glu	Asp	Arg	Ser
165				170				175							
Pro	Asp	Gly	Ser	Ser	Gln	Val	Glu	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Thr	Ser	Ile
180				185				190							
Gln	Gly	Ala	His	Arg	Glu	Ile	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Asp	Phe
195				200				205							
Asn	Ser	Val	Pro	Glu	Glu	Asp	Gly	Thr	Arg	Phe	His	Arg	Gln	Ala	Ser
210				215				220							
Lys	Cys	Asp	Ser	His	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Gly	Arg
225				230				235				240			
Asp	Ala	Gly	Val	Ala	Lys	Gly	Thr	Ser	Leu	His	Ser	Leu	Arg	Val	Leu
245				250				255							
Asn	Cys	Gln	Gly	Lys	Gly	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Leu	Glu
260				265				270							
Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Gln	Leu	Ile	Gln	Pro	Ser	Gly	Pro	Leu	Val	Val
275				280				285							
Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Gly	Gly	Tyr	Ser	Arg	Ile	Leu	Asn	Ala	Ala	Cys
290				295				300							
Arg	His	Leu	Ala	Arg	Thr	Gly	Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Gly	Asn
305				310				315				320			
Phe	Arg	Asp	Asp	Ala	Cys	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Glu	Val
325				330				335							
Ile	Thr	Val	Gly	Ala	Thr	Asn	Ala	Gln	Asp	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Gly

340	345	350
Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly		
355	360	365
Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Met Ser		
370	375	380
Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala		
385	390	395
Arg Met Leu Ser Arg Glu Pro Thr Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln		
405	410	415
Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe		
420	425	430
Pro Glu Asp Gln Gln Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Thr Leu Pro		
435	440	445
Pro Ser Thr His Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp		
450	455	460
Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys		
465	470	475
Ala Pro Glu Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly		
485	490	495
Arg Arg Arg Gly Asp Trp Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys		
500	505	510
Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg		
515	520	525
Cys Cys Leu Val Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala		
530	535	540
Ala Arg Ala Gly Leu Glu Thr His Val His Cys His Gln Lys Asp His		
545	550	555
Val Leu Thr Gly Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asp Leu Ser Val		
565	570	575
Arg Arg Gln Pro Ala Leu Arg Ser Arg Arg Gln Pro Gly Gln Cys Val		
580	585	590
Gly His Gln Ala Ala Ser Val Tyr Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly		
595	600	605
Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro Ser Glu Gln		
610	615	620
Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val		
625	630	635
Leu Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Leu		
645	650	655

Cys Val Ala Arg Val His Asp Thr Ala Arg Ala Asp Arg Thr Ser Gly
 660 665 670
 Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala
 675 680 685
 Lys Ala Ser Trp Val Gln
 690
 <210> 758
 <211> 653
 <212> PRT
 <213> 人
 <400> 758
 Glu Phe Arg Cys His Asp Gly Lys Cys Ile Ser Arg Gln Phe Val Cys
 1 5 10 15
 Asp Ser Asp Arg Asp Cys Leu Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
 20 25 30
 Val Leu Thr Cys Gly Pro Ala Ser Phe Gln Cys Asn Ser Ser Thr Cys
 35 40 45
 Ile Pro Gln Leu Trp Ala Cys Asp Asn Asp Pro Asp Cys Glu Asp Gly
 50 55 60
 Ser Asp Glu Trp Pro Gln Arg Cys Arg Gly Leu Tyr Val Phe Gln Gly
 65 70 75 80
 Asp Ser Ser Pro Cys Ser Ala Phe Glu Phe His Cys Leu Ser Gly Glu
 85 90 95
 Cys Ile His Ser Ser Trp Arg Cys Asp Gly Gly Pro Asp Cys Lys Asp
 100 105 110
 Lys Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ala Val Ala Thr Cys Arg Pro Asp Glu
 115 120 125
 Phe Gln Cys Ser Asp Gly Asn Cys Ile His Gly Ser Arg Gln Cys Asp
 130 135 140
 Arg Glu Tyr Asp Cys Lys Asp Met Ser Asp Glu Val Gly Cys Val Asn
 145 150 155 160
 Val Thr Leu Cys Glu Gly Pro Asn Lys Phe Lys Cys His Ser Gly Glu
 165 170 175
 Cys Ile Thr Leu Asp Lys Val Cys Asn Met Ala Arg Asp Cys Arg Asp
 180 185 190
 Trp Ser Asp Glu Pro Ile Lys Glu Cys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp
 195 200 205
 Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr
 210 215 220

Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys			
225	230	235	240
Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Asp Pro Asp Thr Cys Ser Gln Leu Cys			
	245	250	255
Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu Glu Gly Phe Gln			
	260	265	270
Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly Ser Ile Ala Tyr			
	275	280	285
Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met Thr Leu Asp Arg			
	290	295	300
Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val Val Ala Leu			
305	310	315	320
Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser Asp Leu Ser Gln			
	325	330	335
Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His Gly Val Ser Ser			
	340	345	350
Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro Asp Gly Leu Ala			
	355	360	365
Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp Ser Val Leu Gly			
	370	375	380
Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe			
385	390	395	400
Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His			
	405	410	415
Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys			
	420	425	430
Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile			
	435	440	445
Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr			
	450	455	460
Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly			
465	470	475	480
Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro			
	485	490	495
Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile			
	500	505	510
Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn			
	515	520	525
Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His			

530	535	540
Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu		
545	550	555
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn		560
	565	570
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu		575
	580	585
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala		590
	595	600
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val		605
610	615	620
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu		
625	630	635
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val		640
	645	650

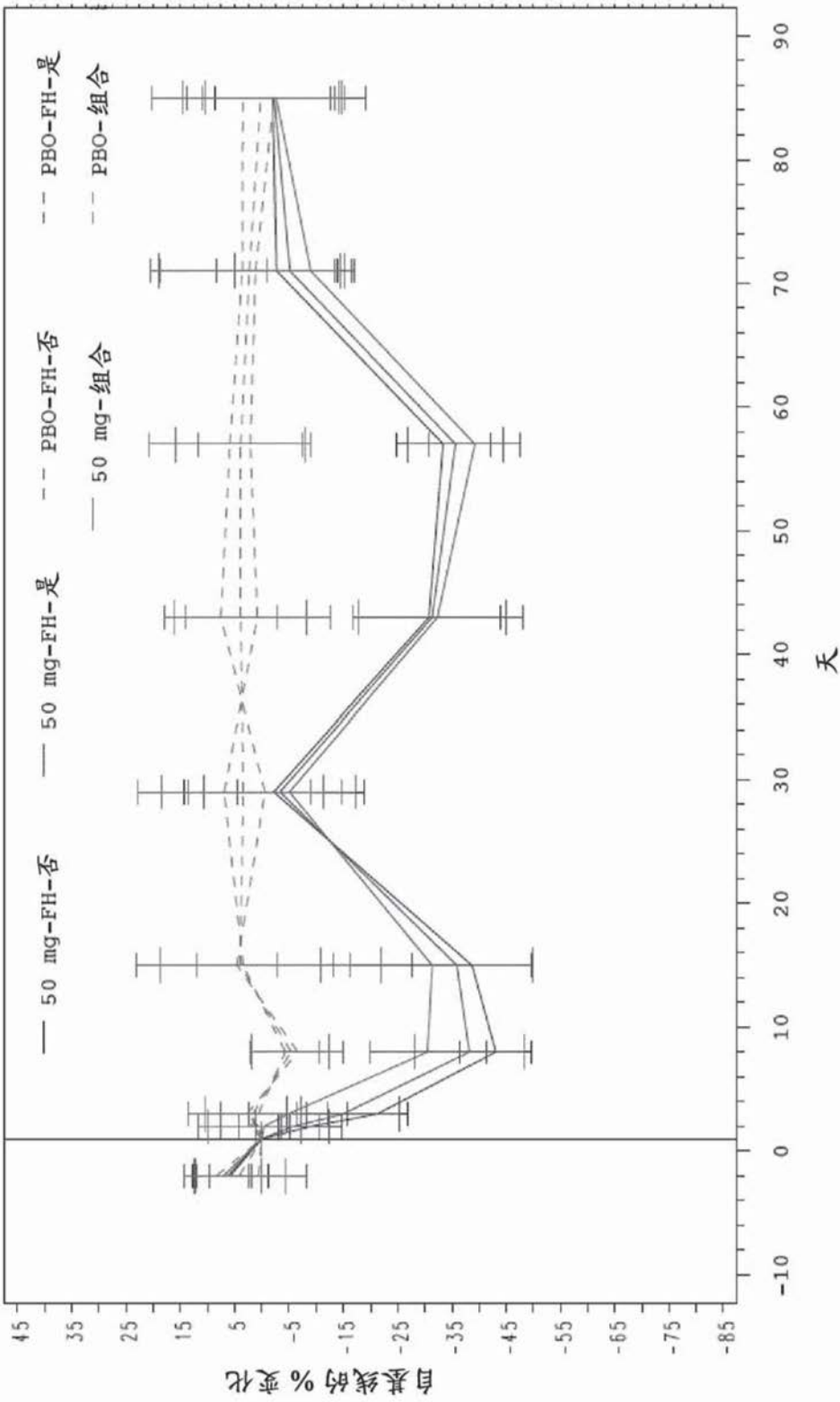


图1

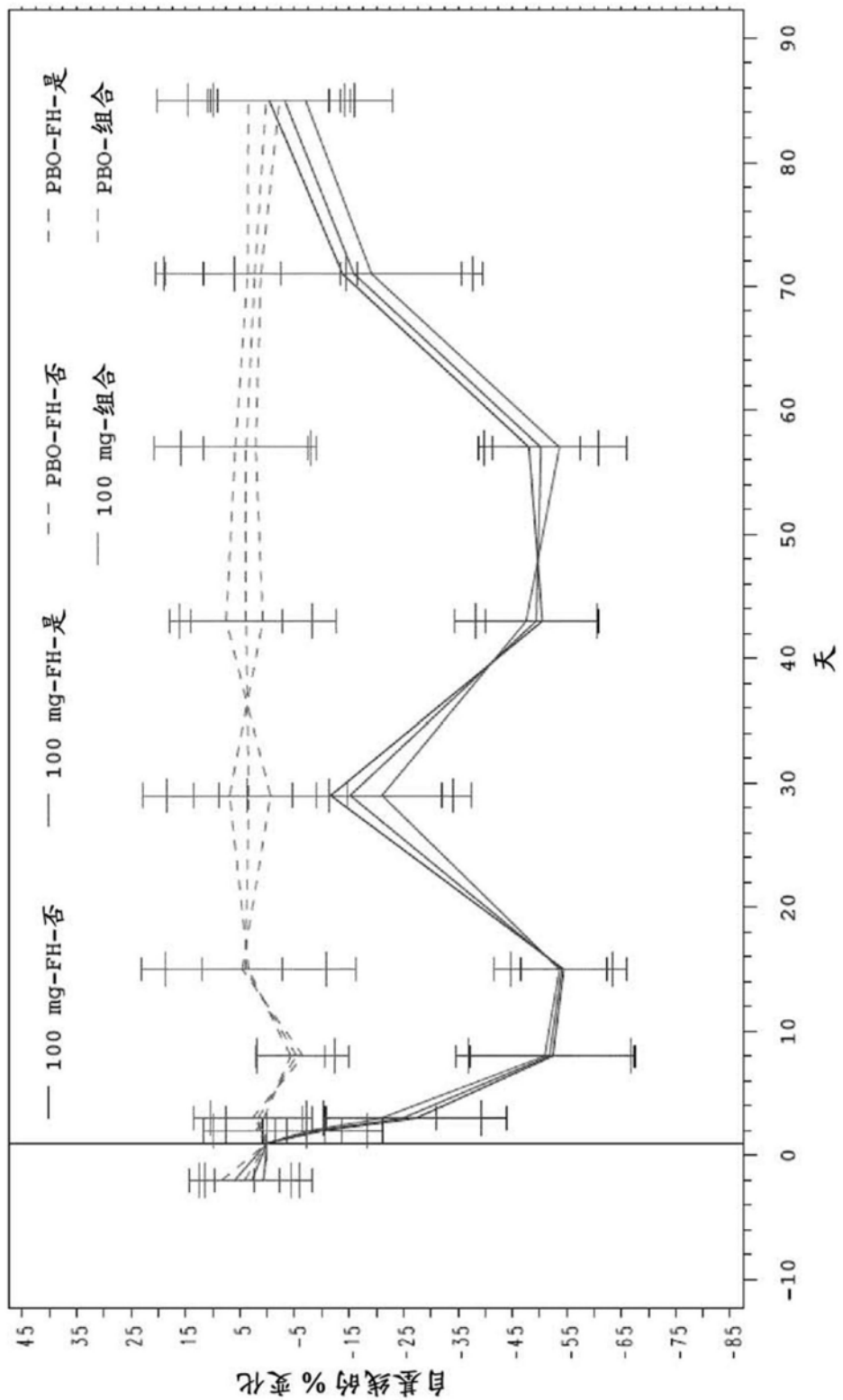


图2

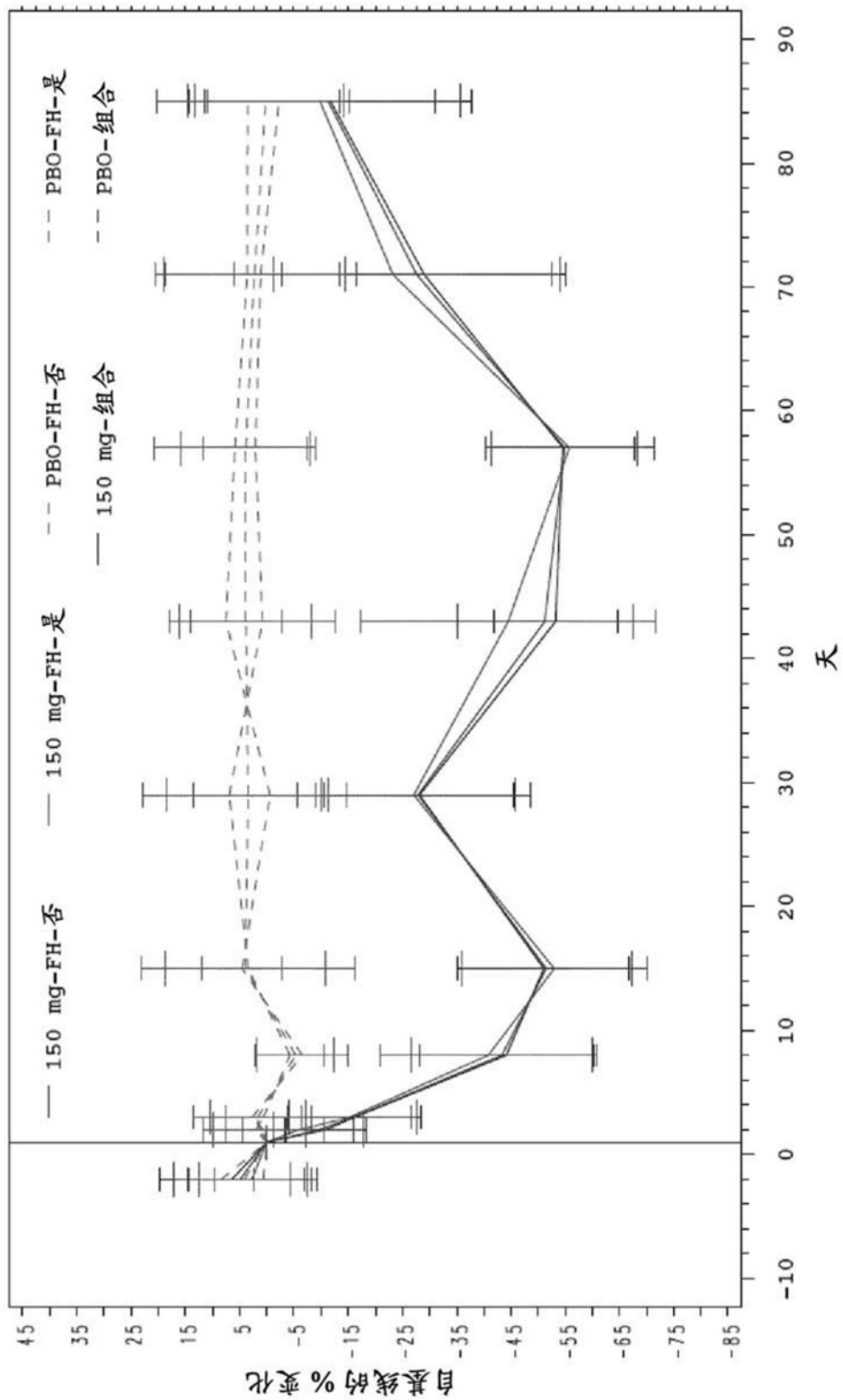


图3

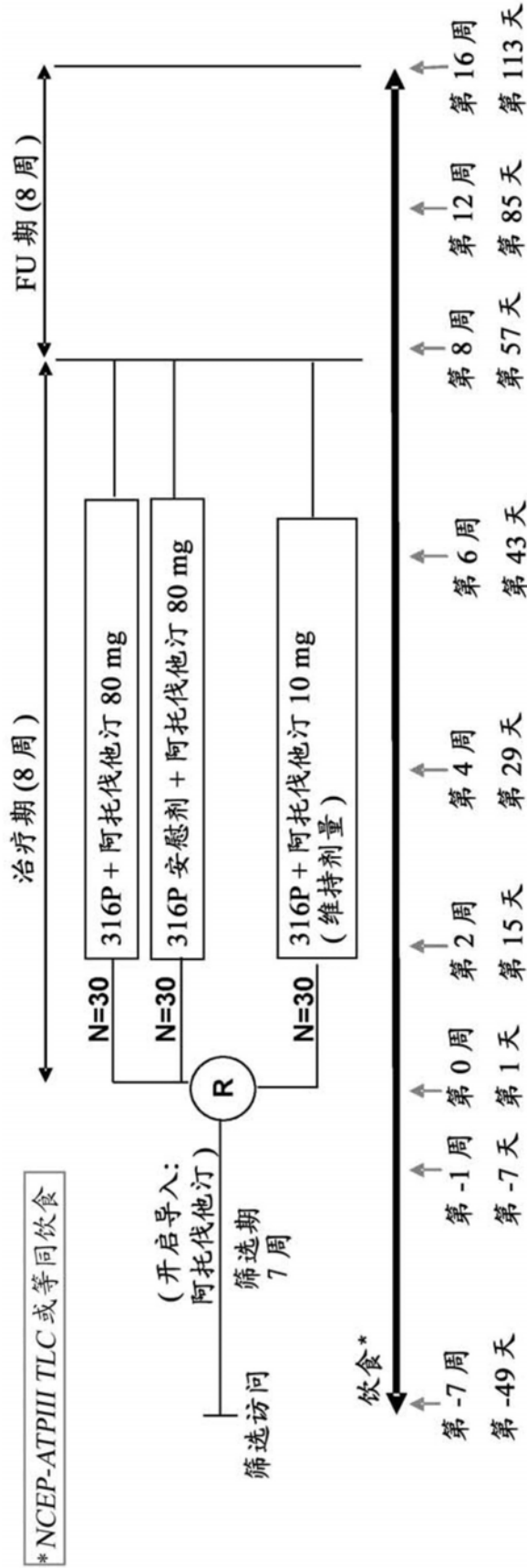


图4

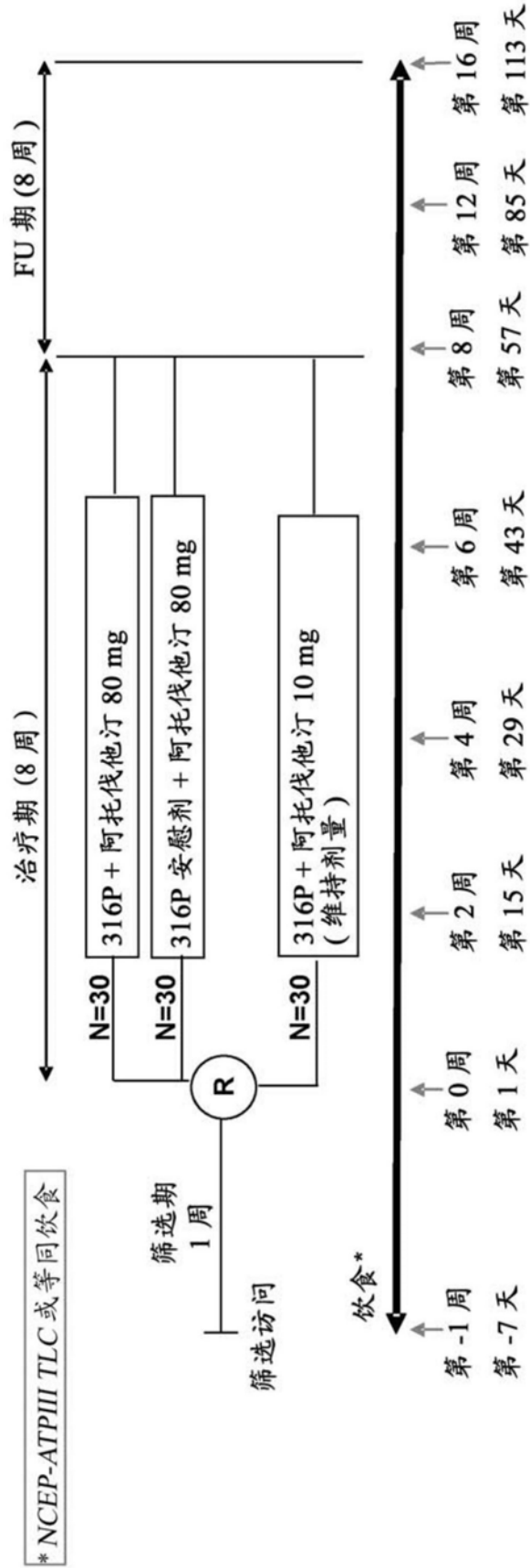


图5

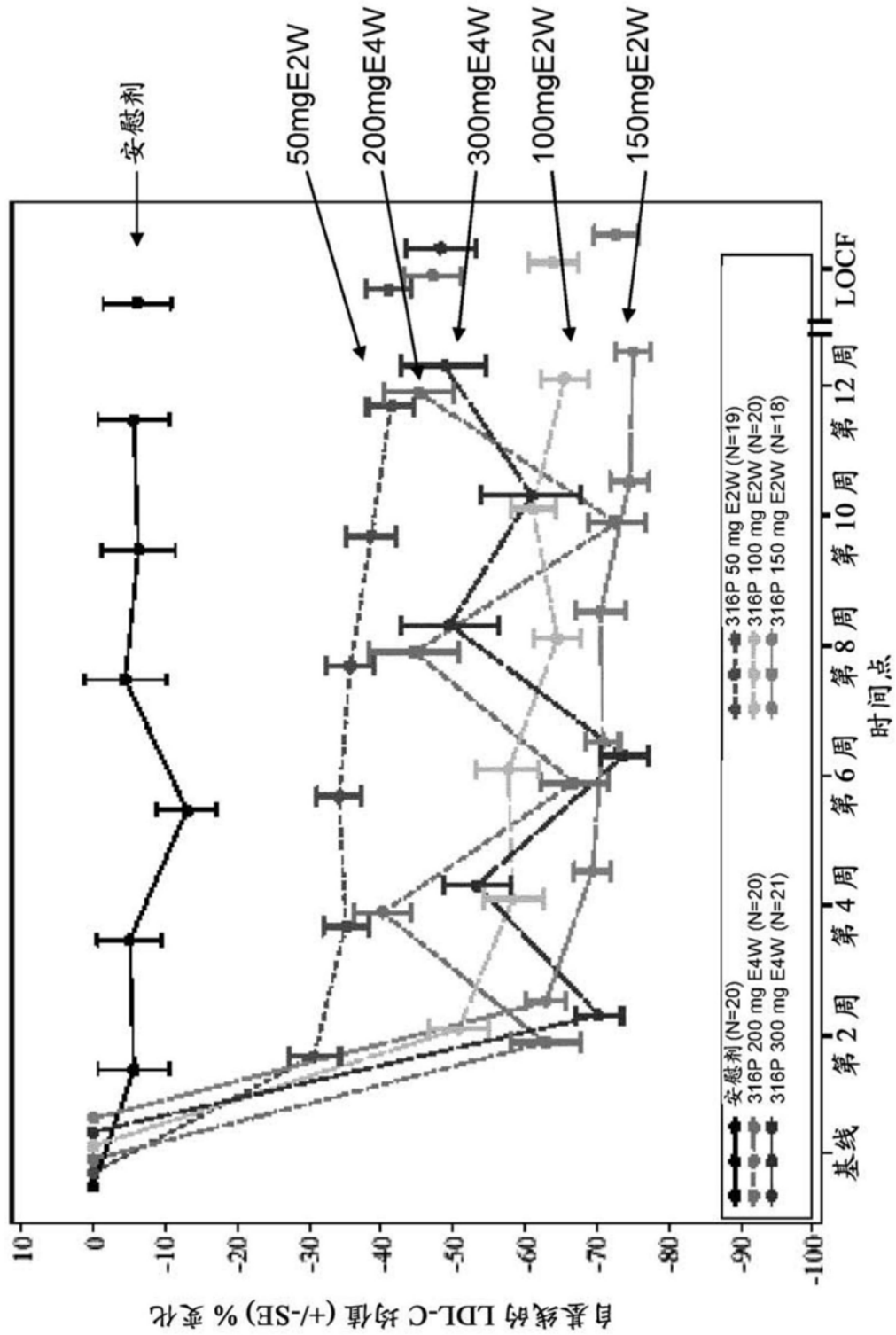


图6