



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105263963 B

(45) 授权公告日 2021.03.05

(21) 申请号 201480031344.7

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2014.05.29

A61K 39/395 (2006.01)

(续)

(65) 同一申请的已公布的文献号

(56) 对比文件

申请公布号 CN 105263963 A

WO 2010077854 A1, 2010.07.08

WO 2012146776 A1, 2012.11.01

(43) 申请公布日 2016.01.20

崔琴等.PCSK9在高胆固醇血症中的作用研究进展.《医学综述》.2010,第16卷(第16期),第2454-2456页.

(30) 优先权数据

61/828,730 2013.05.30 US

61/889,553 2013.10.11 US

(续)

Rhains D等.PCSK9 inhibition and LDL cholesterol lowering: The biology of an attractive therapeutic target and critical review of the latest clinical trials.《Clinical Lipidology》.2012,第7卷(第6期),第621-640页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/040050 2014.05.29

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2014/194111 EN 2014.12.04

(73) 专利权人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 G·斯维尔戈尔德 S·梅利斯

W·J·萨赛拉

Rhains D等.PCSK9 inhibition and LDL cholesterol lowering: The biology of an attractive therapeutic target and critical review of the latest clinical trials.《Clinical Lipidology》.2012,第7卷(第6期),第621-640页.

审查员 夏颖

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 刘金辉

权利要求书1页 说明书35页

序列表127页 附图9页

(54) 发明名称

伴PCSK9功能获得性突变的常染色体显性高胆固醇血症的治疗方法

(57) 摘要

本发明提供了一些治疗常染色体显性高胆固醇血症(ADH)的方法。依照某些实施方案,该ADH是由PCSK9编码基因的功能获得性突变(GOFm)引起或与其相关。本发明故而包括一些方法,其包括选择在PCSK9基因的一个或两个等位基因中携带GOFm的患者,并给患者施用含有PCSK9抑制剂的医药组合物。在某些实施方案中,所述PCSK9抑制剂是抗PCSK9抗体,例如本文称为mAb316P的示例性抗体。

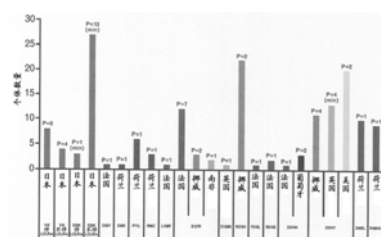


图1A

研究	研究类型	研究名称	研究年份	研究地点	研究结果	研究结论
1	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2013	美国	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
2	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2014	欧洲	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
3	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2015	亚洲	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
4	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2016	非洲	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
5	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2017	大洋洲	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
6	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2018	南美洲	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
7	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2019	中东	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
8	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2020	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
9	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2021	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
10	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2022	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
11	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2023	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
12	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2024	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
13	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2025	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
14	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2026	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
15	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2027	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
16	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2028	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
17	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2029	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
18	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2030	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
19	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2031	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
20	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2032	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
21	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2033	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
22	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2034	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
23	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2035	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
24	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2036	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
25	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2037	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
26	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2038	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
27	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2039	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
28	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2040	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
29	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2041	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
30	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2042	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
31	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2043	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
32	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2044	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
33	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2045	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
34	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2046	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
35	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2047	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
36	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2048	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
37	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2049	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
38	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2050	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
39	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2051	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
40	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2052	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
41	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2053	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
42	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2054	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
43	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2055	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
44	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2056	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
45	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2057	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
46	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2058	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
47	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2059	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
48	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2060	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
49	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2061	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
50	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2062	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
51	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2063	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
52	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2064	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
53	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2065	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
54	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2066	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
55	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2067	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
56	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2068	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
57	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2069	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
58	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2070	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
59	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2071	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
60	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2072	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
61	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2073	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
62	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2074	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
63	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2075	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
64	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2076	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
65	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2077	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
66	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2078	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
67	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2079	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
68	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2080	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
69	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2081	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
70	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2082	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
71	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2083	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
72	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2084	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
73	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2085	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
74	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2086	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
75	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2087	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
76	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2088	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
77	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2089	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
78	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2090	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
79	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2091	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
80	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2092	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
81	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2093	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
82	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2094	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
83	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2095	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
84	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2096	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
85	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2097	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
86	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2098	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
87	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2099	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
88	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2100	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
89	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2101	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
90	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2102	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
91	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2103	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
92	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2104	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
93	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2105	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
94	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2106	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
95	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2107	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
96	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2108	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
97	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2109	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
98	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2110	东欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
99	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2111	北欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效
100	随机对照试验	PCSK9抑制剂治疗ADH	2112	南欧	显著降低LDL-C	PCSK9抑制剂对ADH患者有效

图1B

[转续页]

[接上页]

(30) 优先权数据

61/901,212 2013.11.07 US

(51) Int.Cl.

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

1. PCSK9抑制剂的用途,用于制备治疗PCSK9基因的一个或两个等位基因中携带功能获得性突变(GOFm)患者的常染色体显性高胆固醇血症(ADH)的医药组合物,其中所述PCSK9抑制剂是与PCSK9特异性结合的、且包含HCVR/LCVR氨基酸序列对SEQ ID No:90/92的重链和轻链CDR的抗体或其抗原结合片段,其中所述GOFm编码含有氨基酸替换的PCSK9变体蛋白,该氨基酸替换选自V4I、E32K、D35Y、E48K、P71 L、R96C、L108R、S127R、D129N、R215H、F216L、R218S、R357H、D374H、D374Y、S465L和R496W。

2. 如权利要求第1所述的PCSK9抑制剂的用途,其中在所述医药组合物施用之前,根据血浆LDL-C水平高于或等于70毫克/分升而进一步选择患者。

3. 如权利要求第1或2项中所述的PCSK9抑制剂的用途,其中所述患者在所述医药组合物施用之时和/或之前,正在接受背景降脂治疗。

4. 如权利要求第3项中所述的PCSK9抑制剂的用途,其中所述背景降脂治疗选自他汀类药物、依泽替米贝、贝特类、烟酸、 ω -3脂肪酸以及胆汁酸树脂治疗。

5. 如权利要求第1或2项中所述的PCSK9抑制剂的用途,其中在所述含有PCSK9抑制剂的医药组合物施用之前,根据身体质量指数(BMI)大于18.0千克/平方米而进一步选择患者。

6. 如权利要求第1或2项中所述的PCSK9抑制剂的用途,其中所述医药组合物包含

(a) 75毫克所述PCSK9抑制剂;

(b) 150毫克所述PCSK9抑制剂;或

(c) 300毫克所述PCSK9抑制剂。

7. 如权利要求第1或2项中所述的PCSK9抑制剂的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段包含序列号为76、78、80、84、86和88的重链和轻链CDR氨基酸序列。

8. 如权利要求第7项中所述的PCSK9抑制剂的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有序列号为90的氨基酸序列的HCVR及含有序列号为92的氨基酸序列的LCVR。

9. 如权利要求第1或2项中所述的PCSK9抑制剂的用途,其中所述医药组合物适用于以选自以下一组频率的给药频率施予患者:每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每六周一次、每八周一次、每十周一次及每十二周一次。

伴PCSK9功能获得性突变的常染色体显性高胆固醇血症的治疗方法

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗伴血脂和脂蛋白水平升高的疾病和病症的领域。更具体地说，本发明涉及使用PCSK9抑制剂来治疗有一个或多个PCSK9基因功能获得性突变的常染色体显性高胆固醇血症患者。

背景技术

[0002] 常染色体显性高胆固醇血症 (ADH) 的特征是遗传性高血清LDL胆固醇 (LDL-C) 水平和心血管疾病早期发作。ADH的病因包括LDL受体 (LDLR) 及其配体载脂蛋白B (apoB) 突变, 以及 (约1%的患者中) 肝细胞LDLR的强效调节因子前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 的功能获得性突变 (GOFm)。

[0003] 前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 是一种前蛋白转化酶, 属于分泌性枯草杆菌酶家族的蛋白酶K亚族。为降低血清总胆固醇、LDL胆固醇和血清甘油三酯而使用PCSK9抑制剂 (抗PCSK9抗体), 在美国第8062640、8357371号专利和第2013/0064834号美国专利申请公开书中已有所说明。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明提供了用于治疗常染色体显性高胆固醇血症 (ADH), 例如, 由PCSK9功能获得性突变引起或与PCSK9功能获得性突变相关的ADH的方法。本发明的方法包括选择PCSK9基因等位基因中有一个或两个功能获得性突变 (GOFm) 的ADH患者, 并给患者施用含有PCSK9抑制剂的医药组合物。

[0006] 可按照本发明的方法施用的PCSK9抑制剂包括例如抗PCSK9抗体或其抗原结合片段。可用于实施本发明之方法的具体的典型抗PCSK9抗体, 包括如美国第8357371号专利所述和/或本文所公开的任何抗体或抗原结合片段。

[0007] 所述PCSK9抑制剂可以皮下或静脉注射的方式给受试者注射。此外, 所述PCSK9抑制剂也可施予在治疗性干预时正在接受他汀类药物治疗方案的患者。

[0008] 在审阅随后的详细说明过程中, 本发明的其他实施方案将变得明显。

[0009] 附图的简要说明

[0010] 图1A显示来自所分析的不同国家有各种PCSK9突变的个体人数 (n) 及每个相应国家的系谱数目 (P)。“最小”表示谱系的最小数目 (一些个体没有显示系谱)。

[0011] 图1B提供了家族性PCSK9功能获得性突变 (GOFm) 患者的临床数据摘要。

[0012] 图2显示有PCSK9 GOFm而没有LDLR突变的患者的基线LDL-C分布。P值是指有特定突变时LDL-C的平均水平是否比有遗传变体的群体显著升高 (向上箭头) 或下降 (向下箭头)。

[0013] 图3显示PCSK9 GOFm (无LDLR突变, N=134)、FH (有LDLR突变, N=2126 [受试者与荷兰注册数据库中的患者在年龄和性别上进行了匹配]) 和FDB (ApoB突变, N=470 [受试者与荷兰注册数据库中的患者在年龄和性别上进行了匹配]) 受试者的平均总胆固醇、LDL-C、

HDL-C和甘油三酯水平。(†)表示与PCSK9-GOFm受试者比较, $P<0.0001$;(‡)表示与PCSK9-GOFm受试者比较, $P<0.001$ 。

[0014] 图4显示PCSK9-GOFm受试者对当前降脂治疗(LLT)的反应,依据是用药前后报告的血脂状况。(*)表示 $P<0.0001$;(†)表示 $P<0.0002$ 。LLT包括他汀类药物(阿托伐他汀10-80毫克、西伐他汀0.3毫克、氟伐他汀30毫克、匹伐他汀1-4毫克、普伐他汀10-20毫克、瑞舒伐他汀5-40毫克、辛伐他汀20-80毫克)、依泽替米贝10毫克或非诺贝特100-250毫克。

[0015] 图5显示PCSK9 GOFm患者对当前降脂治疗(LLT)的反应,依据是有PCSK9 GOFm、没有LDLR突变、基线和治疗中LDL-C达到LDL-C目标的情况($N=63$)。LDL-C目标是基于NCEP-ATP III指南(Grundy et al., Circulation 2004, 110:227-239)。

[0016] 图6是实施例3中描述的临床试验的示意图。A组患者在第-14、57、85和99天接受安慰剂(PB0),并在第1、15、29、43和71天接受mAb316P(mAb)。B组患者在第-14、1、71和99天接受安慰剂(PB0),并在第15、29、43、57和85天接受mAb316P(mAb)。两组的单盲安慰剂导入期都是第-14天到第1天;两组的双盲治疗期都是第1天至第99天。随访期是第99天至第155天。

[0017] 图7显示实施例3中描述的临床试验的所有13名患者在第8周时LDL-C、载脂蛋白B、TG、HDL-C、载脂蛋白A1和Lp(a)自基线的百分比变化。

[0018] 图8显示A组和B组患者在接受沿x轴灰色和白色箭头所示的治疗后,LDL-C测量值(毫克/分升)随时间的变化。

[0019] 图9显示A组和B组患者在接受沿x轴灰色和白色箭头所示的治疗后,游离PCSK9自基线随时间的变化(%)。

[0020] 图10显示有各种PCSK9 GOF突变(D364Y、L108R、S127R和R218S)的患者在接受沿x轴灰色和白色箭头所示的治疗后,LDL-C自基线随时间的变化(%)。

[0021] 图11显示有各种PCSK9 GOF突变(D364Y、L108R、S127R和R218S)的患者在接受沿x轴灰色和白色箭头所示的治疗后,游离PCSK9自基线随时间的变化(%)。

[0022] 详细说明

[0023] 在说明本发明之前先要指出,应该理解,本发明并不限于所述的具体方法和实验条件,因为这些方法和条件是可以改变的。还应理解,本文所用的术语仅出于说明具体实施方案的目的,并非意在限制本发明,因为本发明之范围仅受所附权利要求书的限制。

[0024] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语的含义均将与本发明所属技术领域的普通专业人员通常理解的相同。本文中所用的术语“大约”,当用于列出的某一具体数值时,意为该数值可在与所列数值相差不超过1%的范围内变化。例如,本文中所用的表达“约100”包括99和101以及这两者之间所有数值(例如99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0025] 尽管与本文所述的方法和材料类似或相当的任何方法和材料都可用于本发明之实施,但现在说明的是首选的方法和材料。本文所提及的所有出版物均通过引用而以其整体纳入本文。

[0026] 治疗常染色体显性高胆固醇血症的方法

[0027] 本发明提供了治疗常染色体显性高胆固醇血症(ADH)的方法。在某些实施方案中,本发明提供了一些方法,用于治疗由PCSK9的一个或多个功能获得性突变(GOFm)引起或与PCSK9的一个或多个功能获得性突变(GOFm)有关的ADH。如本文所用,“PCSK9 GOFm”这一表达是指编码PCSK9蛋白的一个或两个等位基因的任何突变,其导致的氨基酸改变可增强人

类患者体内PCSK9降低LDL受体水平的能力,或与高胆固醇血症有关或相关。典型的PCSK9GOF突变包括V4I、E32K、D35Y、E48K、P71L、R96C、L108R、S127R、D129N、R215H、F216L、R218S、R357H、D374H、D374Y、S465L和R496W。

[0028] 本发明的方法包括选择PCSK9基因的一个或两个等位基因有GOFm的患者,并给患者施用含有PCSK9抑制剂的医药组合物。GOFm可以是任何PCSK9 GOF突变。根据某些实施方案,所述GOFm编码含有氨基酸替换的PCSK9变体蛋白,该氨基酸替换选自V4I、E32K、D35Y、E48K、P71L、R96C、L108R、S127R、D129N、R215H、F216L、R218S、R357H、D374H、D374Y、S465L和R496W组成的一组突变。确定患者是否有PCSK9 GOFm的方法是本领域内众所周知的。例如,在本发明的背景下,可以使用PCSK9基因的DNA序列分析来确定携带编码PCSK9 GOFm的一个或多个等位基因的患者。用于确定PCSK9 GOF突变的基于蛋白质组学的方法也包括在本发明的方法范围内。

[0029] 在某些实施方案中,可基于是否显示高胆固醇血症的一个或多个其他特征或风险因素来进一步选择患者。例如,本发明包括以下方法:即在给予含有PCSK9抑制剂的医药组合物之前基于血浆LDL-C水平大于或等于约70毫克/分升这一指标,进一步选择PCSK9 GOFm患者进行治疗。在其他实施方案中,在给予含有PCSK9抑制剂的医药组合物之前基于身体质量指数(BMI)大于约18.0千克/平方米这一指标,进一步选择PCSK9 GOFm患者。

[0030] 根据本发明,在给予含有PCSK9抑制剂的医药组合物之时或之前,患者可正在接受背景降脂治疗。背景降脂治疗的实例包括他汀类药物[例如,西伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等]、依泽替米贝、贝特类、烟酸、 ω -3脂肪酸和胆汁酸树脂。

[0031] 将以本发明之方法治疗的患者可基于由选自下列一组因素的一个或多个因素来选择:年龄(例如40、45、50、55、60、65、70、75或80岁以上)、种族、民族起源、性别(男性或女性)、锻炼习惯(例如经常锻炼、不锻炼)、其他原有疾病(例如II型糖尿病、高血压等),以及目前的用药状态(例如目前正在服用他汀类药物[例如西伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等]、 β -受体阻断剂、烟酸等)。本发明的方法还可以用于治疗对常规他汀类药物治疗不耐受、无反应或反应不足的ADH患者。可能的患者人选可在用本发明之方法治疗之前,在一种或多种前述选择因素的基础上选择/筛选(例如通过问卷、诊断评估等)。

[0032] 本发明的方法导致了选自由LDL-C、载脂蛋白B100、非HDL-C、总胆固醇、VLDL-C、甘油三酯、Lp(a)和残余胆固醇组成的一组脂质组分的一种或多种脂质组分的血清水平下降。例如,根据本发明的某些实施方案,给PCSK9 GOFm受试者施用含有PCSK9抑制剂的医药组合物后,导致血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)自基线平均下降百分比为至少约25%、30%、40%、50%、60%或以上;载脂蛋白B100自基线平均下降百分比为至少约25%、30%、40%、50%、60%或以上;非HDL-C自基线平均下降百分比为至少约25%、30%、40%、50%、60%或以上;总胆固醇自基线平均下降百分比为至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%或以上;VLDL-C自基线平均下降百分比为至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%或以上;甘油三酯自基线平均下降百分比为至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或以上;及/或Lp(a)自基线平均下降百分比为至少约5%、10%、15%、20%、25%或以上。

[0033] PCSK9抑制剂

[0034] 本发明之方法包括给患者施用含有PCSK9抑制剂的治疗组合物。本文所用的术语“PCSK9抑制剂”是在体外或体内与人PCSK9结合或与其相互作用并抑制PCSK9的正常生物功能的任何药剂。PCSK9抑制剂类别的非限制性实例包括小分子PCSK9拮抗剂、肽基PCSK9拮抗剂(例如“肽抗体”分子),以及与人PCSK9特异性结合的抗体或抗体的抗原结合片段。

[0035] 本文所用的术语“人类前蛋白转化酶枯草溶菌素9”或“人PCSK9”或“hPCSK9”是指含有序列754所示核酸序列和序列755所示氨基酸序列或其生物活性片段的PCSK9。

[0036] 本文所用的术语“抗体”意指由四条多肽链,即两条重(H)链和两条轻(L)链以二硫键相互连接而组成的免疫球蛋白分子及其多聚体(例如IgM)。每条重链均包含一个重链可变区(本文简称为HCVR或 V_H)和一个重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域, C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} 。每条轻链均包含一个轻链可变区(本文中简称为LCVR或 V_L)和一个轻链恒定区。该轻链恒定区包含一个结构域(C_{L1})。 V_H 和 V_L 区可进一步分为称为互补决定区(CDR)的高变区,其中散布着较保守的称为框架区(FR)的区域。每个 V_H 和 V_L 均由三个CDR和四个FR组成,从氨基端到羧基端按以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明另一些实施方案中,抗PCSK9抗体(或其抗原结合部分)的FR可能与人类种系序列相同或可能经过天然或人工修饰。氨基酸共有序列可根据两个或两个以上CDR的并排分析而定义。

[0037] 本文所用的术语“抗体”还包括完整抗体分子的抗原结合片段。本文所用的抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等术语,包括与抗原特异性结合而形成复合体的任何天然产生的、可以酶促方式获得的、合成的或基因改造的多肽或糖蛋白。抗体的抗原结合片段可以利用任何适宜的标准技术,例如蛋白水解消化或涉及编码抗体可变区和(可选)恒定区的DNA之操纵和表达的重组基因改造技术,从例如完整抗体分子产生。此类DNA是已知的及/或很容易从例如市售来源、DNA库(包括例如噬菌体-抗体库)获得,或可以合成。该DNA可以测序且以化学方法或分子生物学技术加以操纵,例如将一个或多个可变区和/或恒定区排列成一种适宜的结构,或引入密码子、产生半胱氨酸残基、修饰、添加或删除氨基酸等。

[0038] 抗原结合片段的非限制性实例包括:(i) Fab片段;(ii) $F(ab')_2$ 片段;(iii) Fd片段;(iv) Fv片段;(v) 单链Fv(scFv)分子;(vi) dAb片段;及(vii) 由模拟该抗体高变区的氨基酸残基(例如一个孤立的互补决定区CDR,如CDR3肽)或FR3-CDR3-FR4结构约束肽组成的最小识别单位。本文所用的“抗原结合片段”这一术语还包括其他工程改造的分子,如结构域特异性抗体、单域抗体、结构域删除的抗体、嵌合抗体、CDR嫁接的抗体、双抗体、三聚抗体、四聚抗体、微型抗体、纳米抗体(例如单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小模块免疫药物(SMIP)及鲨鱼可变IgNAR域。

[0039] 抗体的抗原结合片段通常会包含至少一个可变区。可变域可以是任何大小或可具有任何氨基酸组成,且通常会包含至少一个邻近于一个或多个框架序列或位于其中的CDR。在含有与 V_L 区相连接之 V_H 区的抗原结合片段中,该 V_H 区和 V_L 区的相对位置可以任何适宜方式排列。例如,该可变区可以是二聚化的且含有 V_H - V_H 、 V_H - V_L 或 V_L - V_L 二聚体。或者,抗体的抗原结合片段可含有一个单一的 V_H 区或 V_L 区。

[0040] 在某些实施方案中,抗体的抗原结合片段可含有与至少一个恒定区共价连接的至少一个可变区。在本发明之抗体的抗原结合片段内可发现的可变区和恒定区的非限制性典型结构包括:(i) V_H - C_{H1} ;(ii) V_H - C_{H2} ;(iii) V_H - C_{H3} ;(iv) V_H - C_{H1} - C_{H2} ;(v) V_H - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} ;(vi)

V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; 及 (xiv) V_L-C_L。在可变区和恒定区的任何结构中,包括上述任何典型结构中,该可变区和恒定区可直接相互连接或可由一个完全或部分的铰链区或连接区连接。一个铰链区可含有至少2个(例如5、10、15、20、40、60个或以上)氨基酸序列,其在一个单一肽分子中相邻的可变区和/或恒定区之间形成一种柔性或半柔性连接。此外,本发明之抗体的抗原结合片段可包含上述可变区和恒定区任何结构的同二聚体或异二聚体(或其他多聚体),该可变区和恒定区结构以非共价键相互连接及/或与一个或多个单一V_H区或V_L区(例如通过二硫键)连接。

[0041] 如同完整抗体分子,抗原结合片段可为单特异性或多特异性(例如双特异性)。一个抗体的多特异性抗原结合片段通常会包含至少两个不同的可变区,其中每个可变区都能与另一个抗原或同一抗原的不同表位特异性结合。对于任何多特异性抗体形式,包括本文所公开的典型双特异性抗体形式,均可用本领域内现有的惯用技术,使其适应于与本发明之抗体的抗原结合片段相关的用途。

[0042] 抗体的恒定区对于抗体固定补体和介导细胞依赖性细胞毒性的能力是很重要的。因此,可在是否需要由抗体介导细胞毒性的基础上选择同型抗体。

[0043] 本文所用的术语“人源抗体”意在包括含有衍生自人类种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本发明的人源抗体仍可包括非由人类种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如通过体外随机诱变或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变所引入的突变),例如可在CDR中尤其是在CDR3中包括这样的氨基酸残基。但是,本文所用的术语“人源抗体”并不意图包括衍生自另一哺乳动物物种如小鼠的CDR序列被嫁接到人类框架序列上的抗体。

[0044] 本文所用的术语“重组人源抗体”意在包括所有以重组方法制备、表达、产生或分离的人源抗体,例如用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体(将在下文进一步说明),从重组的、组合人抗体库分离的抗体(将在下文进一步说明),从人类免疫球蛋白基因转基因的动物(例如小鼠)分离的抗体(参阅例如Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295),或者以其他任何涉及将人类免疫球蛋白基因序列剪接到其他DNA序列的方法所制备、表达、产生或分离的抗体。这类重组人源抗体含有衍生自人类种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。但是,在某些实施方案中,这类重组人源抗体经受体外诱变(或当使用含有人类Ig序列的转基因动物时,经受体内体细胞诱变),从而使得该重组抗体的V_H区和V_L区的氨基酸序列成为这样的序列:它们虽然衍生自人类种系V_H序列和V_L序列并与其有亲缘关系,但也许并不天然地存在于体内人抗体种系谱中。

[0045] 人源抗体可以两种与铰链异质性有关的形式存在。在第一种形式中,免疫球蛋白分子包含一个约150-160kDa的稳定四链构建物,其中二聚体由一个链间重链二硫键连接在一起。在第二种形式中,该二聚体不是由链间重链二硫键连接在一起,而是形成了一种由共价偶联的轻链和重链(半抗体)组成的约75-80kDa的分子。这些形式的分离一直极为困难,甚至在亲和纯化之后也是如此。

[0046] 第二种形式在各种完整IgG同型中的出现频率,是由于但不限于与抗体的铰链区同型相关的结构差异。人类IgG4铰链的铰链区内单个氨基酸替换可将第二种形式(Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105)的出现频率显著地降低到利用人类IgG1铰

链通常观察到的水平。本发明包括在铰链区、 C_H2 区或 C_H3 区中含有一个或多个突变的抗体；所述突变可能是合乎需要的，例如在生产中用于提高所需抗体形式的产率。

[0047] 本文所用的“分离抗体”意为从其自然环境的至少一个组分识别、分离和/或回收的抗体。例如，从一个生物体的至少一个组成部分或从抗体自然存在或自然产生的一种组织或细胞分离或移除的抗体，就是一种符合本发明目的之“分离抗体”。“分离抗体”也包括重组细胞内的原位抗体。分离抗体是经过至少一个纯化或分离步骤的抗体。按照某些实施方案，分离抗体可以基本上不含其他细胞物质和/或化学物质。

[0048] “特异性结合”或类似术语意为抗体或抗原结合片段与在生理条件下相对稳定的抗原形成复合体。确定抗体是否与抗原特异性结合的方法是本领域内众所周知的，并包括例如平衡透析、表面等离子共振等方法。例如，如本发明之背景下所用的术语与PCSK9“特异性结合”的抗体，包括与PCSK9或其一部分结合的抗体，经表面等离子共振技术测量，其 K_D 小于约1000纳米、小于约500纳米、小于约300纳米、小于约200纳米、小于约100纳米、小于约90纳米、小于约80纳米、小于约70纳米、小于约60纳米、小于约50纳米、小于约40纳米、小于约30纳米、小于约20纳米、小于约10纳米、小于约5纳米、小于约4纳米、小于约3纳米、小于约2纳米、小于约1纳米或小于约0.5纳米。但是，与人源PCSK9特异性结合的分离抗体对于其他抗原，如源自其他（非人类）物种的PCSK9分子，可具有交叉反应性。

[0049] 与衍生抗体的相应种系序列相比，可用于本发明之方法的抗PCSK9抗体在重链和轻链可变域的框架区和/或CDR区可包含一个或多个氨基酸替换、插入和/或删除。通过将本文所公开的氨基酸序列与从例如公共抗体序列数据库可获得的种系序列相比，可以轻易地证实这类突变。本发明包括涉及使用某些抗体及其抗原结合片段的方法，该抗体及其抗原结合片段衍生自本文所公开的任何氨基酸序列，其中一个或多个框架区和/或CDR区内的一个或多个氨基酸被突变为衍生该抗体的种系序列的相应残基，或突变为另一个人类种系序列的相应残基，或突变为相应种系序列残基的保守氨基酸替换（这类序列变化在本文中统称为“种系突变”）。本发明所属技术领域的普通专业人员从本文公开的重链和轻链可变区序列开始，可很容易产生许多包含一个或多个单个种系突变或其组合的抗体及其抗原结合片段。在某些实施方案中，上述 V_H 和/或 V_L 区内的所有框架和/或CDR残基均回复突变为在衍生该抗体的原始种系序列中发现的残基。在其他实施方案中，只有某些残基才回复突变为原始种系序列，例如，只有FR1的前8个氨基酸序列或FR4的最后8个氨基酸序列中发现的突变残基，或只有CDR1、CDR2或CDR3中发现的突变残基，才能回复突变为原始种系序列。在某些实施方案中，一个或多个框架和/或CDR残基回复突变为一个不同种系序列（即不同于最初衍生该抗体的种系序列的种系序列）的相应残基。此外，本发明之抗体可在框架区和/或CDR区内含有两个或多个种系突变的任何组合，例如，其中某些残基分别突变为一个特定种系序列的相应残基，而某些其他不同于原始种系序列的残基则保持不变或突变为一个不同种系序列的相应残基。获得了含有一个或多个种系突变的抗体和抗原结合片段之后，就很容易测试其一种或多种所需的特性，例如结合特异性改善、结合亲和力提高、拮抗或激动生物学特性改善或增强（视情况而定）、免疫原性降低等。以此一般方式所获的抗体和抗原结合片段的使用均包括在本发明的范围内。

[0050] 本发明还包括一些方法，其涉及使用含有本文所公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列之变体的抗PCSK9抗体，该变体含有一个或多个保守氨基酸替换。例如，本发明

包括使用含有HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗PCSK9抗体,相对于本文所公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列,该氨基酸序列含有例如10个或以下、8个或以下、6个或以下、4个或以下等保守氨基酸替换。

[0051] 本文所用的术语“表面等离子共振”是指一种光学现象,基于该光学现象可利用例如BIAcore™系统(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare,Piscataway,NJ)来检测生物感测器基质中蛋白浓度的变化,从而实时分析交互作用。

[0052] 本文所用的术语“ K_D ”意指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0053] 术语“表位”是指抗原决定位,其与抗体分子可变区中称为抗原互补位的特异性抗原结合位点相互作用。单个抗原可能有一个以上的表位。因此,不同抗体可与抗原的不同区域结合并可产生不同的生物学效应。表位可为构象性的,也可为线性的。构象性表位是从线性多肽链不同片段空间并列的氨基酸产生的。线性表位是由多肽链上邻近的氨基酸残基产生的。在某些情况下,表位可包括抗原的糖类、磷酸基或磺酰基基团。

[0054] 依照某些实施例,用于本发明之方法的抗PCSK9抗体是一种具有pH依赖性结合特征的抗体。本文所用的表达“pH依赖性结合”,意为该抗体或其抗原结合片段展现了“在酸性pH条件下与PCSK9的结合力比在中性条件下为低”的特征(出于本公开书之目的,两种表达可以互换使用)。例如,具有“pH依赖性结合特征”的抗体包括在中性条件下与PCSK9的结合亲和力比在酸性pH条件下要高的抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,本发明之抗体及其抗原片段在中性pH值条件下与PCSK9结合的亲和力,比在酸性pH值条件下至少要高3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100倍或以上。

[0055] 依照本发明之这一方面,相对于亲本抗PCSK9抗体,具有pH依赖性结合特征的抗PCSK9抗体可以具有一种或多种氨基酸变异。例如,具有pH依赖性结合特征的抗PCSK9抗体可能包含一个或多个组氨酸替换或插入,例如,在亲本抗PCSK9抗体的一个或多个CDR中。因此,依照本发明之某些实施例,提供了一些包括施用含CDR氨基酸序列(例如重链和轻链CDR)的抗PCSK9抗体的方法,除了亲本抗体的一个或多个CDR中一个或多个氨基酸被组氨酸残基替换外,该CDR氨基酸序列与亲本抗PCSK9抗体的CDR氨基酸序列是相同的。具有pH依赖性结合特征的抗PCSK9抗体可具有例如1、2、3、4、5、6、7、8、9个或以上组氨酸替换,这些组氨酸替换可存在于亲本抗体的单一CDR中,或分散在亲本抗PCSK9抗体的多个(例如2、3、4、5或6个)CDR中。例如,本发明包括使用呈pH依赖性结合之抗PCSK9抗体,其在亲本抗PCSK9抗体之HCDR1内包含一个或多个组氨酸替换、HCDR2内包含一个或多个组氨酸替换、HCDR3内包含一个或多个组氨酸替换、LCDR1内包含一个或多个组氨酸替换、LCDR2内包含一个或多个组氨酸替换及/或LCDR3内包含一个或多个组氨酸替换。

[0056] 本文所用的表达“酸性pH”,意为6.0或更低(例如,低于约6.0、低于约5.5、低于约5.0等)的pH值。“酸性pH”这一表达包括约6.0、5.95、5.90、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0,或更低的pH值。本文所用的表达“中性pH”,意为约7.0至约7.4的pH值。“中性pH”这一表达包括约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35以及7.4的pH值。

[0057] 人源抗体的制备

[0058] 在转基因小鼠体内产生人源抗体的方法是本领域内已知的。任何这类已知的方法均可在本发明的背景下用于产生与人PCSK9特异性结合的人源抗体。

[0059] 采用VELOCIMMUNE™技术(参阅例如Regeneron Pharmaceuticals公司的美国第6596541号专利)或其他任何产生单克隆抗体的已知技术,初步分离出对PCSK9具有高亲和力的含有一个人类可变区和一个小鼠恒定区的嵌合抗体。VELOCIMMUNE®技术涉及这样一种转基因小鼠的产生:该小鼠的基因组包含一些与内源小鼠恒定区基因位点操作性连接的人源重链和轻链可变区,使得该小鼠能响应抗原刺激而产生一种包含人源可变区和小鼠恒定区的抗体。将编码该抗体的重链和轻链可变区的DNA分离出来,并与编码人源重链和轻链恒定区的DNA操作性连接。然后在能够表达完全人源抗体的细胞中表达该DNA。

[0060] 通常,用所研究的抗原刺激VELOCIMMUNE®小鼠,并从表达抗体的小鼠回收淋巴细胞(如B细胞)。淋巴细胞可与骨髓瘤细胞系融合来制备永生杂交瘤细胞系,然后再对这种杂交瘤细胞系进行筛选,以识别能产生对相关抗原具有特异性之抗体的杂交瘤细胞系。可将编码重链和轻链可变区的DNA分离出来,并与合乎需要的重链和轻链的同型恒定区连接。这种抗体蛋白可在细胞,如CHO细胞中产生。或者,编码抗原特异性嵌合抗体或轻链和重链可变区的DNA可直接从抗原特异性淋巴细胞中分离。

[0061] 首先,分离包含一个人源可变区和一个小鼠恒定区的高亲和力嵌合抗体。该抗体是根据所需的特性,包括亲和力、选择性、表位等,使用本领域内普通技术人员熟知的标准程序予以鉴定和选择的。用合乎需要的人恒定区取代小鼠恒定区,以产生本发明的完全人源抗体,例如野生型或经修饰的IgG1或IgG4。所选择的恒定区可根据特定用途而改变,而高亲和力抗原结合特性和靶标特异性特征则留存于可变区中。

[0062] 一般而言,当以与固定在固相或液相的抗原结合的方式测定时,可用于本发明之方法的抗体具有如上所述的高亲和力。用合乎需要的人恒定区取代小鼠恒定区,以产生本发明之完全人源抗体。所选择的恒定区可根据特定用途而改变,而高亲和力抗原结合特性和靶标特异性特征则留存于可变区中。

[0063] 与可用于本发明的方法之背景下的与PCSK9特异性结合的人源抗体或抗体的抗原结合片段的具体实例,包括在一个含有氨基酸序列的重链可变区(HCVR)内包含三个重链CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3)的任何抗体或抗原结合片段,该氨基酸序列选自下列一组序列:2、18、22、26、42、46、50、66、70、74、90、94、98、114、118、122、138、142、146、162、166、170、186、190、194、210、214、218、234、238、242、258、262、266、282、286、290、306、310、314、330、334、338、354、358、362、378、382、386、402、406、410、426、430、434、450、454、458、474、478、482、498、502、506、522、526、530、546、550、554、570、574、578、594、598、602、618、622、626、642、646、650、666、670、674、690、694、698、714、718、722、738和742,或一种与其基本相似具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的序列。该抗体或抗原结合片段可在一个含有氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)内包含三个轻链CDR(LCVR1、LCVR2、LCVR3),该氨基酸序列选自下列一组序列:10、20、24、34、44、48、58、68、72、82、92、96、106、116、120、130、140、144、154、164、168、178、188、192、202、212、216、226、236、240、250、260、264、274、284、288、298、308、312、322、332、336、346、356、360、370、380、384、394、404、408、418、428、432、442、452、456、466、476、480、490、500、504、514、524、528、538、548、552、562、572、576、586、596、600、610、620、624、634、644、648、658、668、672、682、692、696、706、716、720、730、740和744,或一种与其基本相似具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的序列。

[0064] 在本发明的某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包括源自重链和轻链可变区氨基酸序列对(HCVR/LCVR)的6个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3),该氨基酸序列对选自下列一组序列对: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。

[0065] 在本发明的某些实施方案中,可用于本发明之方法的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段包括含有选自下列一组序列的HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3氨基酸序列:76/78/80/84/86/88 (mAb316P) 和220/222/224/228/230/232 (mAb300N) (参阅美国专利申请公开书2010/0166768)。

[0066] 在本发明的某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自下列一组序列对的HCVR/LCVR氨基酸序列对: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。

[0067] 医药组合物和给药方法

[0068] 本发明包括给患者施用PCSK9抑制剂的方法,其中将该PCSK9抑制剂加入一种医药组合物。本发明之医药组合物是与适宜的载体、辅料以及赋予药物各种适宜特性如转移、递送、耐受性等的其他试剂一起配制的。在这本药剂化学师众所周知的处方集里可以找到许多适宜的配方:雷氏药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA)。这些配方包括,例如粉剂、糊剂、油膏、凝胶、蜡剂、油剂、脂类、含有脂质(阳离子或阴离子)的泡囊(如LIPOFECTIN™)、DNA偶联物、无水吸收性糊剂、水包油或油包水乳剂、乳胶状碳蜡(各种分子量的聚乙二醇)、半固体状凝胶以及含有碳蜡的半固体状混合物。还可参阅Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations", PDA(1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0069] 已知有各种药物递送系统可用于本发明之医药组合物的给药,例如脂质体封装、微颗粒、微胶囊、能表达突变病毒的重组细胞、受体介导的胞吞作用(参阅如Wu et al.,

1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432)。给药方法包括但不限于皮内、肌内、腹腔内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外及口服。该组合物可经由任何方便的途径给药,例如,输注或快速注射,经上皮或粘膜(例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收,并可与其他生物活性剂一起给药。

[0070] 本发明之医药组合物可用标准的针头和注射器经皮下或静脉注射。此外,对于皮下给药,笔型给药装置可方便地用于本发明之医药组合物的给药。这种笔型给药装置可以是重复使用型或一次性使用型。可重复使用的笔型给药装置一般采用一种可更换的含医药组合物药筒。一旦药筒内所有医药组合物均已输出、药筒变空,即可方便地弃置空药筒,并用含有医药组合物的新药筒更换。然后,该笔型给药装置即可重复使用。在一次性使用的笔型给药装置中,没有可更换的药筒。而是,该一次性使用的笔型给药装置内有一个预先灌注了医药组合物的贮液器。一旦该贮液器内医药组合物用完,整个装置即被弃置。

[0071] 许多可重复使用的笔型和自动注射给药装置已用于本发明之医药组合物的皮下给药。其实例包括但不限于AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN 70/30™笔(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™I、II和III型(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™笔(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™及OPTICLIK™(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), 此处仅举几例。用于皮下注射本发明之医药组合物的一次性使用笔型给药装置的实例包括但不限于SOLOSTAR™笔(sanofi-aventis)、FLEXPEN™(Novo Nordisk)、KWIKPEN™(Eli Lilly)、SURECLICK™自动注射器(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN(Dey, L.P.)及HUMIRA™笔(Abbott Labs, Abbott Park IL), 此处仅举几例。

[0072] 在某些情况下,该医药组合物可用一种控释系统给药。在一个实施方案中,可使用一种泵(参阅Langer, 出处同上; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201)。在另一个实施方案中,可采用聚合材料;参阅Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise(eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。在另一个实施方案中,可将一种控释系统置于该组合物靶标附近,从而只需要使用全身性剂量的一小部分(参阅例如, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138)。在Langer, 1990, Science 249:1527-1533的综述中也讨论了其他控释系统。

[0073] 注射型制剂可包括静脉、皮下、皮内和肌内注射、滴注输液等剂型。这些注射型制剂可以已知的方法制备。例如,可以将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在无菌水性介质中,或通常用于注射的油性介质中,以此方式制备该注射型制剂。作为注射用的水性介质有例如生理盐水、含葡萄糖和其他助剂的等渗溶液等,可结合使用适当的增溶剂,如醇(如乙醇)、多元醇(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[50摩尔]加合物)]等。作为油性介质,可采用例如芝麻油、豆油等,可结合使用增溶剂,如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等。如此制备的注射液最好是装入一种适当的安瓿瓶中。

[0074] 有利的是,上述口服或肠外使用的医药组合物是制备成单位剂量的剂型,以容纳一次剂量的活性成分。这种单位剂量的剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊、注射液(安瓿)、栓剂

等。

[0075] 剂量

[0076] 依照本发明之方法给受试者施用的PCSK9抑制剂(例如抗PCSK9抗体)的量一般都是治疗有效量。本文所用的短语“治疗有效量”意为可使选自由LDL-C、载脂蛋白B100、非HDL-C、总胆固醇、VLDL-C、甘油三酯、Lp(a)和残余胆固醇组成的一组指标的一种或多种指标的下降程度可被检测出的PCSK9抑制剂的剂量(自基线下降至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或以上)。

[0077] 对于抗PCSK9抗体,治疗有效量可以是从约0.05毫克至约600毫克,例如约0.05毫克、约0.1毫克、约1.0毫克、约1.5毫克、约2.0毫克、约10毫克、约20毫克、约30毫克、约40毫克、约50毫克、约60毫克、约70毫克、约75毫克、约80毫克、约90毫克、约100毫克、约110毫克、约120毫克、约130毫克、约140毫克、约150毫克、约160毫克、约170毫克、约180毫克、约190毫克、约200毫克、约210毫克、约220毫克、约230毫克、约240毫克、约250毫克、约260毫克、约270毫克、约280毫克、约290毫克、约300毫克、约310毫克、约320毫克、约330毫克、约340毫克、约350毫克、约360毫克、约370毫克、约380毫克、约390毫克、约400毫克、约410毫克、约420毫克、约430毫克、约440毫克、约450毫克、约460毫克、约470毫克、约480毫克、约490毫克、约500毫克、约510毫克、约520毫克、约530毫克、约540毫克、约550毫克、约560毫克、约570毫克、约580毫克、约590毫克或约600毫克。

[0078] 各剂量中所含抗PCSK9抗体的量可以毫克抗体/每千克患者体重(即毫克/千克)表示。例如,可以约0.0001至约10毫克/千克患者体重的剂量将抗PCSK9抗体施予患者。

[0079] 联合治疗

[0080] 依照某些实施方案,本发明之方法可包括给患者施用一种含有抗PCSK9抗体的医药组合物,该患者在本发明之医药组合物施用之时或在即将施用之前,正在接受高胆固醇血症治疗。例如,先前被确诊患有高胆固醇血症的患者可能在接受含有抗PCSK9抗体的医药组合物之前和/或同时,正在接受另一种处方药的稳定治疗方案。上述先前或并用治疗方案可包括,例如(1)通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶A(HMG-CoA)还原酶,诱导细胞胆固醇合成耗竭的药剂,例如他汀类药物(例如,西伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等);(2)抑制胆固醇吸收和/或胆汁酸再吸收的抑制剂;(3)促进脂蛋白分解代谢的药剂(如烟酸);及/或(4)激活在胆固醇如22-羟基胆固醇的排泄过程中起作用的LXR转录因子的药剂。在某些实施方案中,在抗PCSK9抗体施用之前或同时,患者正在接受固定的治疗剂组合,如依泽替米贝加辛伐他汀;一种他汀类药物加一种胆汁树脂(例如考来烯胺、考来替泊、考来维仑);烟酸加一种他汀类药物(例如烟酸加洛伐他汀);或其他降脂质药剂如 ω -3脂肪酸乙酯(例如Iomacor)的组合。

[0081] 给药方案

[0082] 依照本发明的某些实施方案,可在一个规定的时程内给受试者施用多剂PCSK9抑制剂(即包含PCSK9抑制剂的医药组合物)。依照本发明这一方面的方法包括序贯给予受试者多剂PCSK9抑制剂。本文所用的“序贯给药”是指每剂PCSK9抑制剂是在例如不同日子的不同时间点,按照预定的时间间隔(例如数小时、数天、数周或数月)施予受试者。本发明包括一些方法,其包括序贯给予患者单剂初始剂量PCSK9抑制剂,之后施予一剂或多剂第二种剂量PCSK9抑制剂,然后再可选地施予一剂或多剂第三种剂量PCSK9抑制剂。

[0083] 术语“初始剂量”、“第二种剂量”和“第三种剂量”是指包含PCSK9抑制剂的医药组合物各剂量给药的时间顺序。因此，“初始剂量”是指在治疗方案开始时给予的剂量(也称为“基线剂量”)；“第二种剂量”是指初始剂量之后的给药剂量；“第三种剂量”是指第二种剂量之后的给药剂量。所述初始、第二和第三种剂量都可含有相同量的PCSK9抑制剂，但给药频率通常可能互不相同。但在某些实施方案中，在治疗过程中，初始、第二和/或第三种剂量所含PCSK9抑制剂的量互不相同(例如可酌情上调或下调)。在某些实施方案中，作为“负荷剂量”，在治疗方案开始时给予两个或更多个剂量(例如，2、3、4或5个剂量)，随后以较低的给药频率给予后续剂量(例如，“维持剂量”)。

[0084] 依照本发明的典型实施方案，每剂第二种剂量和/或第三种剂量于其前一剂量给药后1至26周(例如1、1^{1/2}、2、2^{1/2}、3、3^{1/2}、4、4^{1/2}、5、5^{1/2}、6、6^{1/2}、7、7^{1/2}、8、8^{1/2}、9、9^{1/2}、10、10^{1/2}、11、11^{1/2}、12、12^{1/2}、13、13^{1/2}、14、14^{1/2}、15、15^{1/2}、16、16^{1/2}、17、17^{1/2}、18、18^{1/2}、19、19^{1/2}、20、20^{1/2}、21、21^{1/2}、22、22^{1/2}、23、23^{1/2}、24、24^{1/2}、25、25^{1/2}、26、26^{1/2}周或以上)给药。本文所用的术语“前一剂量”是指在一系列多次给药过程中在下一剂给药之前施予患者的一剂抗原结合分子，两剂之间无其他剂量。

[0085] 依照本发明这一方面的方法可以包括给患者施用任何次数的第二种剂量和/或第三种剂量PCSK9抑制剂。例如，在某些实施方案中，只施予患者一剂第二种剂量。在其他一些实施方案中，施予患者两个或更多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多个)第二种剂量。同样，在某些实施方案中，只施予患者单剂第三种剂量。在其他一些实施方案中，施予患者两个或更多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多个)第三种剂量。

[0086] 在一些涉及多个第二种剂量的实施方案中，每个第二种剂量都可以与其他第二种剂量相同的频率给药。例如，每个第二种剂量可在其前一剂量给药后1至2、4、6、8周或以上施予患者。同样，在一些涉及多个第三种剂量的实施方案中，每个第三种剂量都可以与其他第三种剂量相同的频率给药。例如，每个第三种剂量可在其前一剂量给药后1至2、4、6、8周或以上施予患者。或者，施予患者第二种剂量和/或第三种剂量的给药频率可在治疗方案疗程中改变。在治疗过程中，也可以由医生在临床检查后根据个体患者的需要调整给药频率。

[0087] 本发明包括包含上调滴定选项(本发明中也称为“剂量调整”)的施用方案。本文所用的“上调滴定选项”是指在接受了一定数量的PCSK9抑制剂剂量后，如果患者在一个或多个指定治疗指标方面仍未达到特定下降程度的目标，就将增加PCSK9抑制剂的剂量。例如，在每两周一次给患者施用75毫克剂量抗PCSK9抗体的治疗方案中，如果8周后(即在第0周、第2周、第4周、第6周和第8周总计施用了5个剂量)，患者仍未达到血清LDL-C水平小于70毫克/分升的目标，则将抗PCSK9抗体的剂量增加至例如之后每两周一次施用150毫克(例如，从第10周或第12周或之后开始)。

[0088] 级联筛选方法

[0089] 本发明还包括一些级联筛选方法，以识别患有或具有罹患常染色体显性高胆固醇血症(ADH)风险的受试者。本文所用的术语“级联筛选”意为藉由追溯某种特定遗传突变的系统性家族追溯过程，识别患有或具有罹患某种遗传病症风险的个体。(参阅Ned and Sijbrands, PLoS Curr. 2011, 3:RRN1238)。依照本发明这一方面的方法包括：(a) 识别携带某种特定PCSK9-GOFm的第一例ADH患者(即“源头患者”)；及(b) 筛选与该源头患者有血缘关系的家族成员是否也有PCSK9-GOFm。此PCSK9-GOFm可以是与ADH相关的任何PCSK9功能获得

性突变,例如V4I、E32K、D35Y、E48K、P71L、R96C、L108R、S127R、D129N、R215H、F216L、R218S、R357H、D374H、D374Y、S465L或R496W。

[0090] 本文所用的术语“有血缘关系的家族成员”包括与第一例患者有同一个祖先的任何人,例如一级亲属、二级亲属、三级亲属、四级亲属等。本发明之方法可包括其他筛选步骤,包括例如测量血清LDL-C、HDL-C、非HDL-C、VLDL-C、载脂蛋白B100、载脂蛋白A1、甘油三酯、Lp(a)及其组合的水平,以识别具有罹患ADH风险的个体。标准基因测试和DNA测序方法可用于筛选PCSK9-GOFm。

[0091] 依照本发明这一方面的方法,如果一位家庭成员有最初在源头患者身上发现的PCSK9-GOFm,即可得出结论,该家族成员患有或具有罹患ADH的风险。

实施例

[0092] 举出以下实施例是为了向本发明所属技术领域的普通技术人员就如何利用和使用本发明之方法和组合物提供一个完整的公开和说明,并非是为了限制本发明人视为其发明的范围。业已作出努力以确保所用数据(例如量、温度等)的准确性,但也应考虑到某些实验误差和偏差。除非另有说明,份数是指重量份数,分子量是指平均分子量,温度是指摄氏度,压强是指大气压或接近大气压。

[0093] 实施例1:抗人PCSK9的人源抗体的产生

[0094] 抗PCSK9的人源抗体是按照美国第8062640号专利所述而产生的。以下实施例中所用的典型PCSK9抑制剂是称为mAb316P(也称为alirocumab)的人源抗PCSK9抗体。mAb316P具有下列氨基酸序列的特点:含有90号序列的重链可变区(HCVR);含有92号序列的轻链可变区(LCVR);含有76号序列的重链互补决定区1(HCDR1);含有78号序列的HCDR2;含有80序列的HCDR3;含有84号序列的轻链互补决定区1(LCDR1);含有86号序列的LCDR2;及含有88号序列的LCDR3。

[0095] 实施例2:确定和表征患有由前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)功能获得性突变引起的常染色体显性高胆固醇血症的患者,并与患有家族性高胆固醇血症(FH)和家族性载脂蛋白B缺陷症(FDB)的患者作比较

[0096] 常染色体显性高胆固醇血症(ADH)是一种常见的脂质代谢紊乱,特点为高血清LDL胆固醇(LDL-C)水平和心血管疾病的早期发作。(Robinson, J. Manag. Care Pharm. 2013, 19: 139-149)。引起ADH的最常见突变是LDL受体(LDLR;家族性高胆固醇症[FH])或其配体载脂蛋白B(ApoB;家族性载脂蛋白B缺陷症[FDB])突变。ADH也可以由PCSK9功能获得性突变(PCSK9-GOFm)引起。(Seidah et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003, 100: 928-933)。PCSK9 GOFm出现在约1%的ADH患者中。目前仅报告了少数PCSK9 GOFm患者,而且其临床综合征的表述并不完整。

[0097] 为了更好地理解PCSK9 GOFm的地理和家族分布及其临床表现,并与FH和FDB作比较,开展了一项回顾性横断面平行组观察队列研究。研究中对潜在研究中心进行了一项全球性调查,共联系了200家研究中心,其中180家研究中心回应,有16家研究中心做出积极回应。共有12家来自八个国家(法国、日本、挪威、葡萄牙、南非、荷兰、英国和美国)的研究中心积极参与。收集的数据包括患者的人口统计学资料、基因型(PCSK9、LDLR、载脂蛋白B、载脂蛋白E)、基线和治疗中的血脂状况、降脂治疗(LLT)、是否患有黄色瘤、睑黄瘤和角膜环,以

及CVD患病率和发病年龄。通过分子学测试 (DNA测序) 确诊的PCSK9 GOFm患者与来自荷兰注册数据库的经分子学测试确诊的FH (N=2126) 及FDB (N=470) 患者在年龄和性别上进行了匹配。LDLR基因突变被定性为“缺陷突变” (错义、小框内插入/缺失、附加剪接位点的同义突变) 或“缺失突变” (大或移框插入/缺失、无义、剪接位点、启动子突变), 并比较了相应的血脂状况。

[0098] 本研究联系了世界各地200家脂质专科中心, 其中法国、日本、挪威、葡萄牙、南非、荷兰、英国和美国的12家研究中心确定了164例 (男83例, 女81例) PCSK9 GOF突变患者。这些患者有16种不同的错义突变, 其中6种以前未报告过, 这6种以前未报告过的GOFm分别是V4I、E48K、P71L、R96C、D129N和S465L。个别PCSK9 GOF突变一般地理分布都很局限, 并仅见于少数谱系 (图1A和1B)。实例包括在挪威仅见于2个谱系的22例R215H患者, 以及仅见于日本的12例V4I患者和30例E32K患者 (图1)。PCSK9 GOFm患者的汇总分析表明, 未经治疗的总胆固醇和LDL胆固醇平均水平分别为359毫克/分升和272毫克/分升。11例患者有PCSK9和LDLR基因双重杂合子突变, 这些患者中未经治疗的血脂水平往往比仅有相同GOF突变的患者要高, 这与先前报告的3位E32K双重杂合子突变患者的情况一致。

[0099] GOF突变见于所有蛋白结构域及9个编码外显子中的5个 (图2), 并且与不同程度的血脂异常有关 (图1B)。一般而言, PCSK9 GOFm患者的血脂异常要比FH或FDB患者更严重, 未经治疗的平均LDL-C水平在PCSK9 GOFm患者中最高, 在FDB患者中最低 (图3)。每种突变相关的未经治疗的血脂水平与全部GOFm患者的血脂水平进行了比较: 虽然相同基因突变的携带者之间存在显著差异, 但D374Y和S127R携带者血脂异常较严重, 而E32K、R215H和S465L携带者的血脂异常相对较轻。

[0100] 对于有可用数据的PCSK9患者, 53%有黄色瘤的证据, 15%有睑黄瘤的证据, 22%有角膜环的证据; 33%有冠状动脉疾病史; 平均发病年龄为49.4 (13.8) 岁。PCSK9 GOFm患者的临床表现与CVD负担在表1A中概述。

[0101] 表1A: PCSK9 GOFm患者的临床表现与CVD负担

	本研究	已发表的文献	
	PCSK9 GOFm	FH ^a	FDB ^b
心血管疾病结果, % (N)			
动脉事件	33% (126)	33% (1940)	37% (516)
发病年龄, 岁 \pm SD	49.4 \pm 13.8	48.2	46.6 \pm 9.8
外周血管事件	2% (96)	--	21% (516)
发病年龄, 岁	62	--	--
神经系统事件	6% (98)	--	--
发病年龄, 岁 \pm SD	60.0 \pm 8.4		
报告的身体表现 (患者%)	PCSK9 GOFm	FH ^c	FDB ^d
黄色瘤	53%	44%	36%
睑黄瘤	15%	--	--
角膜环	22%	31%	38%

[0103] ^aJansen et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005, 25:1475-1481.

[0104] ^bFouchier et al., Semin Vasc Med. 2004, 4:259-264.

[0105] ^cde Sauvage Nolting et al., J Intern Med. 2003, 253:161-168.

[0106] ^dHanson et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997, 17:741-747.

[0107] 与先前报告一致, PCSK9 GOFm患者中常见与胆固醇升高有关的物理斑 (图2), 发生

率与FH和FDB(家族性载脂蛋白B缺陷症)患者类似(表1A)。此外,44%的PCSK9 GOFm患者有心血管病史,这也与FH和FDB患者类似。冠状动脉疾病(CAD)是最常见的表现(33%),平均发病年龄为 49.4 ± 13.8 岁(图2和表1A)。

[0108] 将PCSK9 GOFm患者与来自荷兰高胆固醇血症注册数据库的FH和FDB患者比较,未经治疗的平均LDL胆固醇水平在PCSK9 GOFm患者中最高,在FDB患者中最低(表1B)。FH患者中,定性为有“缺失突变”的患者的未经治疗的LDL胆固醇水平比定性为有“缺陷突变”的患者的LDL胆固醇水平要高(表1B)。虽然降脂治疗(主要是他汀类药物)改善了PCSK9 GOFm患者的血脂状况,但有相当比例的患者未能达到指南规定的LDL胆固醇水平。

[0109] 表1B:家族性PCSK9功能获得性突变(FGP)、家族性载脂蛋白B缺陷症(FDB),以及定性为有LDLR“缺陷突变”或“缺失突变”的家族性高胆固醇血症(FH)患者的未经治疗的血脂状况(平均 \pm SD)比较。

	按照 LDLR 突变分类的 FH				
	PCSK9 GOFm (N)	FDB (N = 470)	所有 FH (N = 2126)	LDLR“缺陷突变” (N = 1398)	LDLR“缺失突变” (N = 728)
年龄 (岁)	36.7 ± 18.6 (135)	32.1 ± 16.9	28.1 ± 16.5	29.2 ± 16.4	26.1 ± 16.5
总胆固醇 (毫克/分升)	351.9 ± 104.4 (134)	$254.8 \pm 50.7^{***}$	$290.0 \pm 82.8^{***}$	$277.3 \pm 74.2^{***}$	314.8 ± 92.8
LDL-C (毫克/分升)	266.8 ± 108.3 (108)	$184.8 \pm 43.3^{***}$	$219.6 \pm 76.6^{***}$	$206.5 \pm 67.3^{***}$	245.2 ± 86.2
HDL-C (毫克/分升)	54.2 ± 27.1 (108)	48.7 ± 16.2	$46.4 \pm 14.3^{**}$	$46.8 \pm 15.1^{**}$	$45.2 \pm 13.1^{***}$
TG (毫克/分升)	150.6 ± 115.1 (108)	$111.6 \pm 65.5^{**}$	121.3 ± 76.2	$122.2 \pm 77.1^*$	120.5 ± 75.3

[0111] 与PCSK9 GOF突变携带者相比,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。11例有PCSK9和LDLR双重杂合子突变的患者被排除在分析之外。

[0112] FH和FDB源头患者都比其家庭成员有较高的基线LDLC水平,有LDLR“缺失突变”的患者比有“缺陷突变”的患者有较高的基线LDLC水平。

[0113] 虽然现有LTT(例如,他汀类药物、依泽替米贝)可以改善PCSK9 GOFm患者的脂质状况(图4),但超过70%的患者没有达到LDL-C < 100 毫克/分升的目标,仅不到2%的患者达到 < 70 毫克/分升的目标(图5)。

[0114] 结论

[0115] PCSK9 GOFm导致严重的ADH,并且大部分患者都未能在接受当前治疗后达到LDL-C的治疗目标。本观察研究表明PCSK9 GOF变体大多地理分布很有限,仅见于少数谱系,并且表现出显著的疾病严重程度相关表型变异。虽然GOF突变见于整个PCSK9编码序列,但本研究证实,D374Y或S127R突变携带者的未经治疗的平均LDL胆固醇水平显著高于其他所有PCSK9GOF突变的携带者。GOF变体的地理隔离表明其很可能来自不同人群的区域性突变。在

本研究中,研究者开展了大量工作来确定荷兰和日本ADH患者的遗传结构,没有发现变体重叠,支持PCSK9 GOF突变的地理隔离结论。

[0116] 尽管各种突变引起的疾病严重程度有变异,汇总分析显示,PCSK9 GOFm患者的LDL胆固醇水平显著高于FH和FDB患者。FH患者遍布世界各地,导致FH的LDLR变体分布于整个基因(已报告超过1600例),且有些突变导致的疾病严重程度更高。与此相反,FDB患者也遍布世界各地,但主要见于北欧的载脂蛋白B变体R3527Q是目前最常见的原因(>95%)。在本研究中,将PCSK9 GOFm患者与来自荷兰家族性高胆固醇血症注册数据库(世界最大的FH资源)的FH和FDB患者进行了匹配。基于本研究的结果,可以得出结论,鉴于PCSK9 GOFm表型的严重程度,需要对PCSK9 GOFm患者进行积极的降脂治疗。

[0117] 最后,本文中展示的结果表明,级联筛选是在识别了源头患者(即有特定PCSK9 GOFm的ADH患者)后,确定其他受影响的家庭成员的有效方法。

[0118] 实施例3:使用抗PCSK9单克隆抗体治疗常染色体显性遗传性高胆固醇血症伴PCSK9功能获得性突变的患者的临床试验

[0119] 引言

[0120] 在常染色体显性高胆固醇血症(ADH)伴一个或两个PCSK9基因等位基因功能获得性突变(PCSK9-GOFm)的患者中进行了一项2期临床试验,以评估抗PCSK9抗体的药效动力学和安全性。本研究使用的抗PCSK9抗体是本文称为mAb316P(也称为alirocumab)的完全人源单克隆抗体。本研究的主要目的是在给ADH伴PCSK9-GOFm患者皮下(SC)注射mAb316P的14周期间,评估mAb316P对血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响。研究的次要目的是评估PCSK9-GOFm患者:(a) SC注射mAb316P的安全性和耐受性;(b) mAb316P对其他血清脂质/载脂蛋白(Apo)的药效动力学效应,包括总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、非HDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、甘油三酯(TG)、载脂蛋白100、载脂蛋白A1及载脂蛋白(a)(LP[a]);(c) 多次SC注射mAb316P的药代动力学(PK)特征;及(d) 患者每两周一次(q2w)接受mAb316P之后的免疫原性特征。

[0121] 患者选择

[0122] 本研究的目标人群是ADH伴PCSK9 GOFm的男性和女性患者,年龄为18岁至70岁(包括18岁和70岁),在筛选时已接受稳定的降脂治疗达至少28天,其血清LDL-C水平 ≥ 70 毫克/分升($\times 0.0259$ 毫摩尔/升),且研究者认为未达到治疗目标。GOF突变患者的定义是先前DNA分析显示有一个或多个PCSK9基因突变的患者,这些突变基因编码D374Y、S127R、F216L、R357H或R218S PCSK9蛋白变体。也考虑将认为有可能导致某种GOF表型的其他PCSK9等位基因的患者纳入本研究。共13名患者参加本研究并接受药物。

[0123] 本研究的入选标准如下:(1) 18岁至70岁(包括18岁和70岁)的男性和女性;(2) 具有经分子学测试确诊的PCSK9 GOFm病史;(3) 在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时已接受稳定的降脂治疗达至少28天,血清LDL-C水平 ≥ 70 毫克/分升($\times 0.0259$ 毫摩尔/升);研究者认为其LDL-C水平未达治疗目标。可能的降脂治疗方案包括但不限于:(i) 他汀类药物,(ii) 依泽替米贝,(iii) 贝特类,(iv) 烟酸,(v) ω -3脂肪酸及(vi) 胆汁酸树脂;(4) 在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,身体质量指数 ≥ 18.0 且 ≤ 40.0 千克/平方米;(5) 在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,收缩压 ≤ 150 毫米汞柱且舒张压 ≤ 95 毫米汞柱;(6) 愿意在研究期间任何连续24小时内节制饮酒不超过2杯标准酒精饮料。认为一杯标准酒精饮

料相当于:12盎司啤酒、5盎司葡萄酒或1.5盎司烈酒;(7)愿意在每次研究访视前24小时内避免饮酒;(8)愿意在整个研究期间内,保持自己平时稳定的饮食和运动习惯;(9)愿意并能够遵循门诊访视及研究相关程序;及(10)提供签署的知情同意书。

[0124] 本研究的排除标准如下:(1)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,禁食8至12小时后测得血清甘油三酯>350毫克/分升($\times 0.01129$ 毫摩尔/升);(2)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])前12个月内有心脏衰竭史(纽约心脏协会II-IV级);(3)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])前6个月内,有心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、中风、外周血管疾病、短暂性脑缺血发作或心肌血运重建等病史;(4)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])前6个月内,有控制不佳、有临床意义的心脏节律异常,或有临床意义的近期心电图变化;(5)已知有活动期视神经疾病史;(6)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])前3个月内,有接受LDL血浆析离术的病史;(7)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,有控制不佳的糖尿病,糖化血红蛋白(HbA1c)>8.5%;(8)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,促甲状腺激素(TSH)>1.5 \times 正常值上限(ULN);(9)在全面筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)>2 \times 正常值上限(ULN)(允许重复1次实验室测试);(10)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,肌酸磷酸激酶(CPK)>3 \times 正常值上限(ULN)(允许重复1次实验室测试);(11)已知对单克隆抗体治疗过敏;(12)在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])前30天内或研究药物至少5个半衰期内(以较长者为准),参加评估某种研究药物的临床研究;(13)已知对人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒呈阳性;(14)在过去5年内,任何器官系统(局限性基底细胞皮肤癌除外)的恶性肿瘤史,无论是否接受了治疗或是否有局部复发或转移的证据;(15)怀孕或哺乳期妇女;(16)具有生育能力且性生活活跃,但不愿在研究期间采取充分避孕措施的男性或女性(充分避孕措施包括在筛选前2个或更多个月经周期内,坚持使用口服避孕药或其他处方避孕药;宫内节育器;双侧输卵管结扎;输精管切除;避孕套加避孕海绵、泡沫或凝胶;或阴道隔膜加避孕海绵、泡沫或凝胶);及(17)研究者认为有可能使患者处于危险之中、干扰患者参加研究或干扰研究结果解读的任何医疗或精神状况。

[0125] 研究药物与给药

[0126] 本研究中使用研究药物是mAb316P,其在单次使用、1毫升预填充玻璃注射器内提供,浓度为150毫克/毫升,注射介质为10毫摩尔组氨酸(pH 6.0)、0.2%(重量/体积)聚山梨醇酯20及10%(重量/体积)蔗糖。为了确保从注射器输出的剂量至少为150毫克mAb316P,预填充注射器除目标剂量外还含有平均7%的溢装量(1+0.07毫升)。对照治疗使用与mAb316P匹配的安慰剂,采用与mAb316P同样的配方配制,但不添加抗体蛋白。

[0127] 双盲治疗期间所有研究药物均于腹部皮下(SC)注射。开放标签治疗期间(见下文)所有研究药物均于腹部、大腿或上臂外侧皮下(SC)注射。

[0128] 研究设计

[0129] 研究设计示意图如图6所示。本研究设计包括单盲安慰剂导入期、双盲治疗期和随访期。本研究包括单盲安慰剂导入期(第-14天至第1天)的目的是确保患者在接受研究药物前已经接受稳定的每日降脂治疗。如下文详细讨论,参加研究的所有患者均接受5剂150毫克mAb316P SC和4剂匹配的安慰剂(图6)。参加研究的所有患者均接受4剂mAb316P,每两周1次,一个月后再接受另一剂mAb316P。在双盲治疗期顺利结束之后,患者获准进入开放标签

治疗期,以评估SC注射mAb316P降低LDL-C的长期安全性及持久性。参加研究开放标签治疗期的患者将每2周接受一剂(q2w) 150毫克mAb316P SC,为期3年。

[0130] 在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])时,评估患者是否符合参加研究的条件。在纳入研究前接受降脂治疗的患者须在筛选前接受稳定治疗达至少28天,并须继续接受降脂治疗,直至访视15(第155天)。访视15(第155天)后,研究者可根据需要改变患者的降脂治疗。

[0131] 在第-14天,符合条件的所有患者均进入为期2周的单盲安慰剂导入期;并接受一剂SC注射的安慰剂。在研究第1天(基线),所有患者均以约1:1的比率随机分入A组(6名患者)或B组(7名患者)。在研究第1天,所有患者均进入双盲治疗期并接受研究药物(mAb316P或安慰剂)。随后,患者每2周回门诊一次,共22周直至第155天,以评估疗效、安全性和实验室测试。

[0132] 所有患者均于第15、29、43、57、71、85及99天接受研究药物(mAb316P或安慰剂)。患者于第113、127、141和155天回门诊接受随访评估。要求患者在整个研究期间保持稳定的运动水平,并在每次研究访视前48小时避免剧烈运动。在筛选时,询问患者降脂治疗的持续时间和剂量,并自访视2/第-14天开始,每次访视时询问患者降脂治疗的依从性。

[0133] 在双盲治疗期,所有患者均接受总共5剂mAb316P(150毫克SC)和4剂安慰剂(SC)(图1):(i)所有患者均于第-14天接受SC安慰剂注射;(ii)在研究第1天(基线),A组患者接受一剂mAb316P,而B组患者接受一剂安慰剂;(iii)在第15、29和43天,两组(A组和B组)患者均接受mAb316P;(iv)在第57天,A组患者接受安慰剂,而B组患者接受mAb316P;(v)在第71天,A组患者接受mAb316P,而B组患者接受安慰剂;(vi)在第85天,A组患者接受安慰剂,而B组患者接受mAb316P;(vii)在第99天,A组和B组的患者均接受安慰剂;及(viii)所有患者均于第113、127、141及155天返回进行随访访视。

[0134] 在第1天(基线)及自第15天起每次门诊访视时,均采集血液样本进行PK分析。在预定的时间点,还采集血液样本进行抗药物抗体水平分析。

[0135] 开放标签扩展期

[0136] 所有顺利完成访视15(第155天)评估的患者均有资格进入自访视16(第211天)起直至访视37(研究结束)的开放标签治疗期。在开放标签治疗期间,自访视17(第32周)起直至访视36(研究结束),所有患者均将接受SC注射mAb316P 150毫克,每2周一次(±3天)。患者将于访视16(第211天)、访视17(第32周)、访视18(第34周)、访视19(第36周)、访视20(第40周)、访视21(第44周)、访视22(第48周)时来门诊,然后自访视23(第56周)起直至访视36(治疗结束)每12周回门诊一次。患者将在接受最后一剂研究药物后70天后回门诊进行研究结束访视(访视37)。在开放标签治疗期间,患者将接受自行注射mAb316P的培训。

[0137] 在开放标签治疗期间,在研究期间连续2次实验室评估都达到LDL-C水平计算值<25毫克/分升(0.65毫摩尔/L)的患者将按照预定方案进行监测和管理。若连续2次LDL-C计算值<25毫克/分升(0.65毫摩尔/L),将通知研究者。这一患者人群中mAb316P的疗效将通过临床实验室脂质水平测试进行评估。这一患者人群中mAb316P的安全性将通过评估治疗前后发生的不良事件(AE),基于详细病史、全面体检、生命体征、体重、心电图(ECG)及临床实验室测试来评定。盲化的安全性数据将由安全性监控团队(SMT)进行持续评估。将从患者签署知情同意书(ICF)起至访视37(研究结束)期间收集伴随用药信息。

[0138] 样本分析和患者程序

[0139] 从筛选访视(访视1[第-28至-15天])起,在每次门诊访视时均采集禁食后血液样本(禁食8至12小时后)。实验室血脂全项测试包括测量HDL-C、非HDL-C、LDL-C(以超速离心法测量,以Freidwald方程估算)、VLDL-C、总胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白A1、载脂蛋白B100、载脂蛋白B100/A1比率及Lp(a)。在抽取实验室血液样本的各访视日,抽血后注射研究药物。

[0140] 此外,在筛选访视(访视1[第-28至-15天])、访视2(第-14天)、第1天(基线)、第15、29、43、57、71、85、99、113、155天、访视16(第211天)、访视17(第32周)、访视18(第34周)、访视19(第36周)、访视21(第44周)、从访视23(第56周)直至访视35(第200周)的研究访视、访视36(治疗结束)、访视37(研究结束)或提前终止研究时,采集血清样本进行全套血液生化测试。血液生化测试包括:钠、氯化钾、碳酸氢钙、葡萄糖、肌酐、白蛋白、总蛋白、血尿素氮、AST、ALT、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、总胆固醇、尿酸、肌酸磷酸激酶及 γ -谷氨酰转肽酶。

[0141] 在筛选访视(访视1[第-28至-15天])、第1天(基线)、第15、29、43、57、71、85、99、113、155天、访视16(第211天)、访视17(第32周)、访视18(第34周)、访视19(第36周)、访视21(第44周)、从访视23(第56周)直至访视36(治疗结束)的研究访视,以及访视37(研究结束)或提前终止研究时,采集血液样本进行血液学测试。血液学测试包括血红蛋白、血细胞比容、红细胞、白细胞、红细胞指数、血小板计数,以及中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜碱性粒细胞及嗜酸性粒细胞血细胞分类计数。

[0142] 除了访视2(第-14天)以外,在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])起直至第155天的所有访视时,还采集血液样本进行肌钙蛋白I水平评估。此外,在筛选访视(访视1[第-28天至第-15天])、第15天、第155天、从访视21(第44周)直至访视36(治疗结束)的所有研究访视,以及访视37(研究结束)或提前终止访视时,还采集尿液样本进行尿液分析。尿液分析项目包括:颜色、透明度、pH值、比重、酮类、蛋白质、葡萄糖、血细胞、胆红素、白细胞酯酶、硝酸盐、白细胞、红细胞、透明管型及其他管型、细菌、上皮细胞、晶体及酵母菌。

[0143] 在研究过程中进行的其他实验室测试包括妊娠测试(针对所有具有生育能力的女性)、hs-CRP水平(在第-14、1、15、43、71、99、127、155天、访视16[第211天]、从访视22[第48周]起直至访视36[治疗结束]每隔一次访视、访视37[研究结束]或提前终止访视时采集)和PCSK9水平(从筛选访视[访视1{第-28至-15天}]起直至访视15[第155天]期间,所有门诊访视时采集)。

[0144] 结果

[0145] 共有13名患者参加了本研究。6名患者被分配至A组(在第1、15、29、43和71天接受mAb316P,在第-14、57、85和99天接受安慰剂),7名患者被分配至B组(在第15、29、43、57和85天接受mAb316P,在第-14、1、71和99天接受安慰剂)(见图1)。所有患者均完成了双盲治疗期(至第99天)。有7名患者完成了随访期(至第155天),其中A组3名,B组4名。6名患者同意参加开放标签治疗期,A组2名,B组4名。参加研究的患者的人口统计学和基线特征如表2所示。

[0146] 表2:人口统计学和基线特征概要

[0147]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)	所有患者 (n = 13)
年龄			
平均值 (SD)	42.3 (14.72)	46.6 (13.28)	44.6 (13.54)
中位数	42.5	51.0	50.0
最小值：最大值	25 : 63	18 : 55	18 : 63
性别			
男	2	2	4
女	4	5	9
人种			
白人	5	6	11
印度洋岛民	0	1	1
毛里求斯	1	0	1
族裔			
西班牙裔或拉丁裔	0	0	0
非西班牙裔或拉丁裔	6	7	13
体重 (千克)			
平均值 (SD)	82.8 (22.02)	80.4 (16.05)	81.5 (18.23)
中位数	80.9	81.8	81.8
最小值：最大值	55 : 118	60 : 108	55 : 118
身高 (厘米)			

[0148]

平均值 (SD)	170.1 (10.63)	162.9 (3.34)	166.2 (8.17)
中位数	169.7	163.0	165.0
最小值：最大值	158 : 183	156 : 166	156 : 183
BMI (千克/平方米)			
平均值 (SD)	28.5 (6.60)	30.4 (6.74)	29.5 (6.47)
中位数	26.0	31.1	26.8
最小值：最大值	22 : 38	22 : 41	22 : 41
<30	4	3	7
>= 30	2	4	6
国家			
法国	3	4	7
美国	3	3	6
降脂治疗			
他汀类药物	6	7	13
依泽替米贝	3	3	6
烟酸	3	2	5
贝特类药物	0	1	1
胆汁酸螯合剂	0	1	1

[0149] 基线疾病特征的概要如表3所示。

[0150] 表3:基线疾病特征的概要

[0151]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)	所有患者 (n = 13)
LDL-C 测量值 (毫克/分升)			
平均值 (SD)	108.83 (33.837)	144.29 (68.390)	127.92 (56.161)
中位数	93.5	136.0	111.0
最小值: 最大值	78.0 : 168.0	82.0 : 284.0	78.0 : 284.0
LDL-C 计算值 (毫克/分升)			
平均值 (SD)	101.50 (31.905)	137.14 (66.739)	120.69 (54.710)
中位数	86.00	124.00	101.00
最小值: 最大值	71.0 : 154.0	73.0 : 272.0	71.0 : 272.0
HDL-C (毫克/分升)			
平均值 (SD)	57.17 (19.447)	50.43 (14.741)	53.54 (16.686)
中位数	57.50	53.00	55.00
最小值: 最大值	25.0 : 84.0	22.0 : 70.0	22.0 : 84.0

[0152]

非 HDL-C (毫克/分升)			
平均值 (SD)	124.33 (48.997)	165.86 (75.588)	146.69 (65.736)
中位数	105.50	147.00	129.00
最小值：最大值	79.0 : 214.0	105.0 : 328.0	79.0 : 328.0
VLDL-C (毫克/分升)			
平均值 (SD)	22.83 (18.766)	28.86 (14.983)	26.08 (16.393)
中位数	17.00	29.00	22.00
最小值：最大值	9.0 : 60.0	11.0 : 56.0	9.0 : 60.0
载脂蛋白 B100 (毫克/分升)			
平均值 (SD)	89.17 (27.287)	101.00 (15.769)	95.54 (21.732)
中位数	82.00	98.00	98.00
最小值：最大值	57.0 : 137.0	79.0 : 131.0	57.0 : 137.0
载脂蛋白 A1 (毫克/分升) 的			
平均值 (SD)	136.33 (29.750)	131.43 (30.021)	133.69 (28.738)
中位数	139.5	139.00	139.00
最小值：最大值	90.0 : 175.0	70.0 : 156.0	70.0 : 175.0
TG (毫克/分升)			
平均值 (SD)	114.33 (94.449)	144.29 (74.047)	130.46 (81.853)
中位数	84.60	144.00	112.00
最小值：最大值	43.0 : 301.0	55.0 : 278.0	43.0 : 301.0
Q1	61.0	66.0	66.0
Q3	112.0	170.0	159.0
Lp(a) (毫克/分升)			
平均值 (SD)	53.60 (34.442)	43.64 (61.891)	48.24 (49.358)
中位数	56.55	19.40	33.40
最小值：最大值	2.0 : 103.0	2.0 : 178.0	2.0 : 178.0
Q1	34.4	10.0	10.0
Q3	69.1	56.1	66.6
筛选糖化血红蛋白 (%)			
平均值 (SD)	5.45	6.14	5.82
中位数	5.35	6.00	5.70
最小值：最大值	5.1 : 6.1	5.5 : 7.2	5.1 : 7.2

[0153]

葡萄糖 (毫克/分升)	97.7 ± 10.8	107.6 ± 17.8	
糖尿病病史	0	3	3
糖耐量病史	0	1	1
研究之前进行的 LDLR 基因分型	4	4	8
根据病史确定的任何 LDLR 变体	0/4	0/4	0/8
研究之前进行的载脂蛋白 B 基因分型	4	4	8
根据病史确定的任何载脂蛋白 B 变体	0/4	0/4	0/8
根据病史确定的 PCSK9 变体			
D374Y	3	3	6
L108R	1	1	2
R218S	1	0	1
S127R	1	3	4
针对研究的基因分型确定的 PCSK9 变体			
D374Y	3	3	6
L108R	1	1	2
R218S	1	0	1
S127R	1	3	4

[0154] 表4-17概括了研究过程中两个治疗组胆固醇水平和其他实验指标的变化。

[0155] 表4: 第15天时以常规单位表示的LDL-C测量值: 协方差分析

[0156]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	108.83 (41.992)	144.29 (43.235)
中位数	93.5	136.00
最小值: 最大值	78.0 : 168.0	82.0 : 284.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	45.17	126.29
中位数	30.00	133.00
最小值: 最大值	14.0 : 128.0	63.0 : 196.0
第 15 天时自基线的 % 变化		

[0157]

平均值 (SD)	-61.90 (23.881)	-9.26 (12.813)
中位数	-73.13	-2.78
最小值：最大值	-84.6 : -23.7	-30.9 : 3.0
p 值	0.0014**	0.1043
LS 平均值 (SE)	-62.48 (8.217)	-8.77 (7.575)
LS 平均差异 (SE)	-53.72 (11.486)	
95%CI	(-79.31 to -28.12)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0009***	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	-63.67 (23.771)	-18.00 (31.937)
中位数	-69.00	-3.00
最小值：最大值	-96.0 : -32.0	-88.0 : 3.0
p 值	0.0012**	0.1865
LS 平均值 (SE)	-70.08 (9.543)	-12.50 (8.797)
LS 平均差异 (SE)	-57.58 (13.340)	
95%CI	(-87.30 to -27.85)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0015**	

[0158] 表5:达到LDL-C测量值自基线下降30%的患者比例

[0159]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
第 15 天		
n%	5 (83.3%)	1 (14.3%)
对比安慰剂时的 p 值	0.0291*	
双盲治疗期间		
n%	6 (100.0%)	7 (100.0%)
从第一次双盲 IP 至 LDL-C 测量值 首次达到下降 30% 的时间 (周)		
平均值 (SD)	2.40 (0.854)	4.55 (1.806)
中位数	2.07	4.14
最小值：最大值	2.0 : 4.1	2.1 : 8.1

[0160] 表6:第15天时以常规单位表示的载脂蛋白B100:协方差分析

[0161]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		

[0162]

平均值 (SD)	89.17 (27.287)	101.00 (15.769)
中位数	82.00	98.00
最小值: 最大值	57.0 :137.0	79.0 :131.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	42.75 (43.404)	99.43 (16.501)
中位数	26.25	102.00
最小值: 最大值	17.5 :129.0	67.0 :123.0
第 15 天时自基线的 % 变化		
平均值 (SD)	-55.86 (30.851)	-1.61 (7.969)
中位数	-71.14	-2.83
最小值: 最大值	-79.7 : -5.8	-15.2 : 9.7
p 值	0.0068**	0.6122
LS 平均值 (SE)	-53.33 (8.678)	-3.78 (8.008)
LS 平均差异 (SE)	-49.55 (12.050)	
95%CI	(-76.39 to -22.70)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0021**	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	-46.42 (26.622)	-1.57 (7.185)
中位数	-60.00	-3.00
最小值: 最大值	-68.5 : -8.0	-12.0 : 9.0
p 值	0.0079**	0.5839
LS 平均值 (SE)	-45.20 (7.996)	-2.61 (7.379)
LS 平均差异 (SE)	-42.59 (11.103)	
95%CI	(-67.33 to -17.86)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0033**	

[0163] 表7:第15天时以常规单位表示的非HDL-C:协方差分析

[0164]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	124.33 (48.997)	165.86 (75.588)
中位数	105.50	147.00
最小值: 最大值	79.0 :214.0	105.0 :328.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	59.00 (58.100)	149.00 (49.605)
中位数	40.00	150.00

[0165]

最小值：最大值	20.0 :176.0	80.0 :243.0
第 15 天时自基线的%变化		
平均值 (SD)	-56.93 (23.579)	-7.44 (13.073)
中位数	-65.90	1.23
最小值：最大值	-80.7 :-17.7	-25.9 : 3.6
p 值	0.0020**	0.1826
LS 平均值 (SE)	-56.87 (8.217)	-7.50 (7.575)
LS 平均差异 (SE)	-49.37 (11.487)	
95%CI	(-74.96 to -23.77)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0016**	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	-65.33 (27.090)	-16.86 (32.657)
中位数	-69.00	2.00
最小值：最大值	-102 :-32.0	-85.0 : 5.0
p 值	0.0020**	0.2210
LS 平均值 (SE)	-71.30 (10.961)	-11.74 (10.104)
LS 平均差异 (SE)	-59.56 (15.322)	
95%CI	(-93.70 to -25.42)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0030**	

[0166]

表8:第15天时以常规单位表示的总胆固醇:协方差分析

[0167]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	181.33 (41.889)	216.29 (78.612)
中位数	163.50	201.00
最小值：最大值	139.0 :239.0	140.0 :380.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	117.67 (44.437)	196.00 (50.777)
中位数	103.00	198.00
最小值：最大值	76.0 :198.0	136.0 :287.0
第 15 天时自基线的%变化		
平均值 (SD)	-35.81 (14.546)	-7.14 (10.463)
中位数	-42.29	-1.73
最小值：最大值	-50.8 :-17.2	-24.5 : 3.0
p 值	0.0018**	0.1210

[0168]

LS 平均值 (SE)	-36.94 (5.203)	-6.18 (4.802)
LS 平均差异 (SE)	-30.75 (7.224)	
95%CI	(-46.85 to -14.66)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0017**	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	-63.67 (25.594)	-20.29 (34.717)
中位数	-63.67 (25.594)	-3.00
最小值：最大值	-94.0 : -25.0	-93.0 : 5.0
p 值	0.0017**	0.1731
LS 平均值 (SE)	-70.03 (9.579)	-14.83 (8.840)
LS 平均差异 (SE)	-55.20 (13.300)	
95%CI	(-84.84 to -25.57)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0020**	

[0169] 表9:第15天时载脂蛋白B100/载脂蛋白A1比率:协方差分析

[0170]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估		
平均值 (SD)	0.71 (0.401)	0.82 (0.296)
中位数	0.57	0.81
最小值：最大值	0.5 : 1.5	0.5 : 1.4
第 15 天评估		
平均值 (SD)	0.37 (0.504)	0.80 (0.302)
中位数	0.16	0.83
最小值：最大值	0.1 : 1.4	0.4 : 1.4
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	-0.34 (0.152)	-0.03 (0.048)
中位数	-0.38	-0.02
最小值：最大值	-0.5 : -0.1	-0.1 : 0.0
p 值	0.0029**	0.2082
LS 平均值 (SE)	-0.33 (0.042)	-0.03 (0.039)
LS 平均差异 (SE)	-0.30 (0.058)	
95%CI	(-0.42 to -0.17)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0005***	

[0171] 表10:第15天时以常规单位表示的LDL-C计算值:协方差分析

[0172]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	101.50 (31.905)	137.14 (66.739)
中位数	86.00	124.00
最小值: 最大值	71.0 :154.0	73.0 :272.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	39.83 (38.175)	119.71 (47.853)
中位数	29.00	116.00
最小值: 最大值	11.0 :115.0	57.0 :205.0
第 15 天时自基线的 % 变化		
平均值 (SD)	-63.82 (23.896)	-10.72 (9.863)
中位数	-71.90	-6.56
最小值: 最大值	-87.0 : -25.4	-24.6 : 1.4
p 值	0.0012**	0.0283*
LS 平均值 (SE)	-63.82 (7.829)	-10.71 (7.215)
LS 平均差异 (SE)	-53.11 (10.962)	
95%CI	(-77.53 to -28.68)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0007***	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	-61.67 (24.130)	-17.43 (23.358)
中位数	-63.50	-8.00
最小值: 最大值	-97.0 : -32.0	-67.0 : 2.0
p 值	0.0015**	0.0958
LS 平均值 (SE)	-66.79 (8.360)	-13.04 (7.704)
LS 平均差异 (SE)	-53.75 (11.706)	
95%CI	(-79.83 to -27.66)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0010***	

[0173] 表11:第15天时以常规单位表示的HDL-C:协方差分析

[0174]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	57.17 (19.447)	50.43 (14.741)
中位数	57.50	53.00
最小值: 最大值	25.0 : 84.0	22.0 : 70.0

[0175]

第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	58.67 (22.624)	47.00 (15.144)
中位数	58.50	47.00
最小值: 最大值	22.0 : 92.0	23.0 : 72.0
第 15 天时自基线的 % 变化		
平均值 (SD)	1.40 (13.481)	-6.45 (7.948)
中位数	8.46	-10.95
最小值: 最大值	-19.1 : 11.6	-14.9 : 3.4
p 值	0.8088	0.0754
LS 平均值 (SE)	1.04 (4.631)	-6.14 (4.280)
LS 平均差异 (SE)	7.18 (6.376)	
95%CI	(-7.03 to 21.39)	
对比安慰剂时的 p 值	0.2864	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	1.50 (8.118)	-3.43 (4.237)
中位数	5.00	-6.00
最小值: 最大值	-13.0 : 8.0	-8.0 : 2.0
p 值	0.6698	0.0761
LS 平均值 (SE)	1.33 (2.710)	-3.28 (2.505)
LS 平均差异 (SE)	4.61 (3.731)	
95%CI	(-3.70 to 12.92)	
对比安慰剂时的 p 值	0.2450	

[0176] 表12:第15天时以常规单位表示的VLDL-C:协方差分析

[0177]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	22.83 (18.766)	28.86 (14.983)
中位数	17.00	29.00
最小值: 最大值	9.0 : 60.0	11.0 : 56.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	19.17 (20.721)	29.29 (12.919)
中位数	11.50	34.00
最小值: 最大值	8.0 : 61.0	12.0 : 44.0
第 15 天时自基线的 % 变化		

[0178]

平均值 (SD)	-23.67 (17.608)	6.56 (27.208)
中位数	-28.09	10.71
最小值：最大值	-46.3 : 1.9	-32.4 : 37.3
p 值	0.0216*	0.5474
LS 平均值 (SE)	-23.81 (10.089)	6.68 (9.328)
LS 平均差异 (SE)	-30.49 (13.866)	
95%CI	(-61.38 to 0.41)	
对比安慰剂时的 p 值	0.0526	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	-3.67 (3.204)	0.43 (10.612)
中位数	-4.00	1.00
最小值：最大值	-7.0 : 1.0	-18.0 : 11.0
p 值	0.0379*	0.9184
LS 平均值 (SE)	-4.02 (3.423)	0.74 (3.165)
LS 平均差异 (SE)	-4.76 (4.705)	
95%CI	(-15.24 to 5.72)	
对比安慰剂时的 p 值	0.3355	

[0179]

表13:第15天时以常规单位表示的载脂蛋白A1:协方差分析

[0180]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	136.33 (29.750)	131.43 (30.021)
中位数	139.50	139.00
最小值：最大值	90.0 :175.0	70.0 :156.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
平均值 (SD)	141.17 (30.954)	134.57 (34.278)
中位数	138.00	143.00
最小值：最大值	93.0 :181.0	74.0 :185.0
第 15 天时自基线的%变化		
平均值 (SD)	3.96 (9.820)	2.40 (9.099)
中位数	5.81	0.00
最小值：最大值	-14.5 : 13.4	-5.6 : 20.9
p 值	0.3690	0.5118
LS 平均值 (SE)	4.05 (4.023)	2.32 (3.724)
LS 平均差异 (SE)	1.73 (5.493)	

[0181]

95%CI	(-10.51 to 13.97)	
对比安慰剂时的 p 值	0.7593	
第 15 天时自基线的绝对变化		
平均值 (SD)	4.83 (14.162)	3.14 (13.545)
中位数	8.00	0.00
最小值：最大值	-22.0 : 17.0	-7.0 : 32.0
p 值	0.4413	0.5618
LS 平均值 (SE)	4.85 (5.934)	3.13 (5.492)
LS 平均差异 (SE)	1.71 (8.101)	
95%CI	(-16.34 to 19.76)	
对比安慰剂时的 p 值	0.8366	

[0182] 表14:第15天时以常规单位表示的TG:基于秩的协方差分析

[0183]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
中位数	84.50	144.00
平均值 (SD)	114.33 (94.449)	144.29 (74.047)
Q1: Q3	61.00 : 112.00	66.00 : 170.00
最小值：最大值	43.0 : 301.0	55.0 : 278.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
中位数	55.00	167.00
平均值 (SD)	95.83 (104.519)	146.71 (63.560)
Q1: Q3	41.00 : 76.00	72.00 : 199.00
最小值：最大值	41.0 : 307.0	62.0 : 221.0
第 15 天时自基线的 % 变化		
中位数	-27.87	12.90
平均值 (SD)	-23.12 (17.921)	7.29 (26.985)
Q1: Q3	-33.33 : -6.12	-27.22 : 29.69
最小值：最大值	-45.6 : 2.1	-31.5 : 38.0
p 值	0.0625	0.5781
对比安慰剂时的差异中位数	-40.77	
对比安慰剂时的 p 值	0.0461*	
第 15 天时自基线的绝对变化		
中位数	-21.00	7.00
平均值 (SD)	-18.50 (17.524)	2.43 (51.807)

[0184]

Q1: Q3	-36.00 : -2.00	-43.00 : 51.00
最小值：最大值	-37.0 : 6.0	-88.0 : 55.0
p 值	0.0938	0.6875
对比安慰剂时的差异中位数	-28.00	
对比安慰剂时的 p 值	0.2125	

[0185] 表15:第15天时以常规单位表示的Lp(a):基于秩的协方差分析

[0186]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
基线评估 (毫克/分升)		
中位数	56.55	19.40
平均值 (SD)	53.60 (34.442)	43.64 (61.891)
Q1: Q3	34.40 : 69.10	9.95 : 56.10
最小值: 最大值	2.0 : 103.0	2.0 : 178.0
第 15 天评估 (毫克/分升)		
中位数	37.15	13.00
平均值 (SD)	42.13 (33.902)	47.04 (73.443)
Q1: Q3	16.60 : 77.40	8.95 : 57.60
最小值: 最大值	2.0 : 82.5	2.0 : 208.0
第 15 天时自基线的 % 变化		
中位数	-20.95	0.00
平均值 (SD)	-21.78 (28.592)	-4.26 (15.382)
Q1: Q3	-40.70 : 0.00	-10.05 : 2.67
最小值: 最大值	-64.3 : 16.2	-33.0 : 16.9
p 值	0.1250	0.6875
对比安慰剂时的差异中位数	-20.95	
对比安慰剂时的 p 值	0.1317	
第 15 天时自基线的绝对变化		
中位数	-14.60	0.00
平均值 (SD)	-11.47 (14.622)	3.40 (12.001)
Q1: Q3	-20.50 : 0.00	-1.00 : 1.50
最小值: 最大值	-29.9 : 10.8	-6.4 : 30.0
p 值	0.1250	1.0000
对比安慰剂时的差异中位数	-14.60	
对比安慰剂时的 p 值	0.0999	

[0187] 在上述各表中(表3-14), [1]表示p值是通过单样本t检验得到的。*、**及***P值分别在0.05、0.01和0.001水平具有统计学意义。

[0188] 研究过程中LDL-C水平的变化概括在表16中。

[0189] 表16: 在各时间点LDL-C水平自基线的变化[数值表达为平均LDL-C毫克/毫升(SD)]

[0190]

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)	所有患者 (n = 13)
基线	108.8 (33.84)	125.9 (43.64)	118.0 (38.83)
第 2 周	45.2 (41.99)	60.4 (28.54)	53.4 (34.71)
自基线的变化	-63.7 (23.77)	-65.4 (38.21)	-64.6 (31.08)
自基线的百分比变化	-61.9 (23.88)	-49.9 (27.96)	-55.5 (25.83)
第 4 周	41.8 (37.38)	54.7 (34.10)	48.8 (34.76)
自基线的变化	-67.0 (21.65)	-71.1 (37.16)	-69.2 (29.84)
自基线的百分比变化	-64.5 (21.80)	-55.9 (26.57)	-59.9 (23.89)
第 6 周	32.2 (15.69)	41.9 (17.84)	37.4 (16.94)
自基线的变化	-76.7 (27.84)	-84.0 (41.67)	-80.6 (34.72)
自基线的百分比变化	-69.9 (14.53)	-63.3 (21.22)	-66.4 (18.02)
第 8 周	31.3 (14.72)	33.1 (27.09)	32.3 (21.40)
自基线的变化	-77.5 (34.86)	-92.7 (24.42)	-85.7 (29.44)
自基线的百分比变化	-69.5 (18.01)	-76.5 (14.85)	-73.3 (16.08)
第 10 周	55.8 (26.84)	76.1 (40.68)	66.8 (35.20)
自基线的变化	-53.0 (34.44)	-49.7 (51.24)	-51.2 (42.54)
自基线的百分比变化	-47.5 (27.38)	-32.1 (42.40)	-39.2 (35.71)
第 12 周	41.2 (24.59)	49.9 (19.92)	45.8 (21.69)
自基线的变化	-67.7 (35.99)	-76.0 (43.67)	-72.2 (38.88)
自基线的百分比变化	-61.0 (26.41)	-56.2 (21.53)	-58.4 (22.99)
第 14 周	81.0 (37.23)	54.2 (23.22)	68.8 (33.24)
自基线的变化	-27.8 (35.19)	-61.2 (56.00)	-43.0 (46.66)
自基线的百分比变化	-25.2 (30.70)	-43.6 (39.28)	-33.6 (34.36)
第 16 周	104.8 (43.14)	99.1 (49.50)	101.5 (44.96)
自基线的变化	-7.2 (18.71)	-26.7 (39.92)	-18.6 (33.13)
自基线的百分比变化	-8.2 (20.21)	-18.5 (27.93)	-14.2 (24.53)

[0191]

第 18 周	118.8 (63.28)	97.4 (40.13)	107.3 (50.96)
自基线的变化	10.0 (30.61)	-28.4 (41.39)	-10.7 (40.55)
自基线的百分比变化	3.9 (23.96)	-16.9 (33.08)	-7.3 (30.04)
第 20 周	108.7 (60.67)	109.9 (49.34)	109.3 (52.45)
自基线的变化	-0.2 (31.42)	-16.0 (36.83)	-8.7 (34.02)
自基线的百分比变化	-5.3 (29.42)	-9.9 (26.27)	-7.8 (26.67)
第 22 周	106.7 (63.56)	无数据	无数据
自基线的变化	-2.2 (33.01)	无数据	无数据
自基线的百分比变化	-7.5 (29.13)	无数据	无数据

[0192] 表17:mAb316P治疗8周后A、B组患者合并的血脂指标

[0193]

	基线		mAb316P 治疗 8 周
	A 组 (N = 6)	B 组 (N = 7)	两组合并 (p 值)
LDL-C (测量值, 毫克/分升)	108.8±33.8	144.3±68.4	32.3±21.4
自基线的%变化			-73.3±16.1 (<0.0001)
HDL-C (毫克/分升)	57.2±19.4	50.4±14.7	55.8±18.0
自基线的%变化			7.9±13.7 (0.0603)
甘油三酯 (毫克/分升, 中位数 [IQR])	84.5 (61.0:112.0)	144.0 (66.0:170.0)	64.0 (42:86)
自基线的%变化			-37.8 (-46:-27) (0.0002)
VLDL-C (测量值, 毫克/分升)	22.8±18.8	28.9±15.0	14.4±8.1
自基线的%变化			-39.5±17.5 (<0.0001)
载脂蛋白 B-100 (毫克/分升)	89.2±27.3	101.0±15.8	32.4±15.3
自基线的%变化			-65.0±16.6 (<0.0001)
Lp(a) (毫克/分升, 中位数 [IQR])	56.6 (34.4:69.1)	19.4 (10.0:56.1)	11.9 (4:51)
自基线的%变化			-43.3 (-65:4) (0.0020)

[0194] 所有13名患者第8周时血脂水平 (LDL-C、载脂蛋白B、TG、HDL-C、载脂蛋白A1和Lp(a)) 自基线的百分比变化概括在图7中。不同治疗组和各种GOFm人群LDL-C和游离PCSK9水平的变化显示在图8-11中。

[0195] 总结/结论

[0196] 参加本研究的患者 (平均年龄44.6岁, 基线时平均LDL-C为127.9毫克/分升) 携带四种不同的PCSK9 GOF突变 (L108R、S127R、R218S和D374Y)。所有患者均完成了本研究的双盲期 (至第14周) 和安全性随访期 (至第22周)。

[0197] 本研究显示, 施用mAb316P后显著降低了所有参加研究的PCSK9 GOFm患者的LDL胆固醇水平, 而且此结果与游离PCSK9的降低有时间相关性。通过采用新的包括随机安慰剂导入期的设计, 可以收集每名患者的安全性和疗效数据, 同时仍然可以比较mAb316P和安慰剂。在试验为期2周的安慰剂对照部分, 施用mAb316P后也显著降低了载脂蛋白B和甘油三酯的水平。特别是, 在第2周, LS自基线的平均下降 (mAb316P对比安慰剂) 为: LDL-C 53.7%、载脂蛋白B 49.6%、非HDL-C 49.4%、总胆固醇30.7%、载脂蛋白B/载脂蛋白A1比率0.30 (p值均≤0.002)。alirocumab治疗8周后, 针对所有受试者的事后汇总分析也显示了有统计学意义的Lp(a) 和极低密度胆固醇水平下降。此外, 治疗一般具有很好的耐受性。

[0198] 虽然所有突变携带者都对治疗有反应, 但我们的研究结果表明, 携带不同GOF突变的患者中LDL胆固醇降低的速度可有所差异, 这可能与alirocumab给药后游离PCSK9水平降低的速率相关。

[0199] 本研究证实mAb316P有望成为由PCSK9功能获得性突变引起常染色体显性高胆固醇血症的患者的治疗选项。

[0200] 本发明之范围将不受本文所述特定实施方案的限制。实际上,除了本文所述的实施方案外,对于本发明所属技术领域的普通技术人员而言,基于上述说明和附图,本发明之各种修改形式也将变得明显。这些修改形式也属于所附的权利要求范围。

序列表

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

<120> 治疗与PCSK9功能获得性突变相关的常染色体显性高胆固醇血症之方法

<130> 7007A-W0

<140> 待指定

<141> 随同申请

<150> 61/828,730

<151> 2013-05-30

<150> 61/889,553

<151> 2013-10-11

<150> 61/901,212

<151> 2013-11-07

<160> 765

<170> 用于Windows 4.0版的FastSEQ软件

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1

caggctcagc tgggtcagtc tgggggagge ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaaag gtcctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180 ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaacte cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300 gaggtacctt ttgactactg gggccaggga accctggica 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

[0001]

<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
gacatcaga tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60 ctctctcgca gggccagica gagtgtagc agcaacttag cctggtagca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctect catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccacgcc 180 aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttaactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcgcc 300 cctgggacca aggtggagat caaacga 327

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

[0002] <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 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 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

[0003]

<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 tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt cgcgcaatct 120
acaggaaaaag gctcggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180 ggctccgtga aggcgcgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatct 240
caaatgaaca gctcgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300 gaggtacct ttgactactg gggccaggga acctgtgtca cgtcttcctc 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 tgaocgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagccgcc 60 ctctctgcga gggccagtica gactgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagacc 180
aggttcagtg gcatlgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagctc 240 gaagattttg catittatct ctgtcagcag tataataact ggctccatt cactttcgge 300
cctgggacca aagtggtat 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 tgggggagge ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtcctggagtg ggtctcagct attggttcta coggtagac atactatcca 180
ggctccgiga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240 caaatgaaca gcttgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtacctt ttgactactg gggecaggga accctgggtca cgtctctc 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

[0004]

<210> 23
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 23
gaaatagtag tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagccacc 60 ctctctgcga gggccagica gactgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccacttg tatccagcc 180 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagctt 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctccatt cactttggc 300 cctgggacca aagtggatat caaa 324

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

<220>
<223> 合成的

<400> 24
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 25
caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggagge gtgtccagc ctggggagtc cctgagactc 60 tctgtgcag cgtctggatt cacttcagtc agctatggca tgcactgggt ccgccaagct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180 ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cactgtgtat 240
ctggaaatga acagccigag agcccgaggac acggcaatgt actatgtgc gagagagaag 300 ggtttagact ggggacaggg aaccacggtc accgttcct 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

[0005]

<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 tgaccacgac tccttcacc ctgtctcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gattattagt agctggttgg cctggatatc gcagaaacca 120
gggaagcccc ctaagctect gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagttggtc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240 gatgatttgg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacitt tggccagggg 300
accaaggtgg aatcaaacg 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

[0006] <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
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tccgtgtcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120 ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cactgtgtat 240 ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact gggggcaggg aaccttggtc 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 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

[0007]

<400> 43
gacatccaga tgaccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggatca gcagaaacca 120
gggaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300 accaagctgg agatcaaa 318

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<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
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60 tccgtgtcag cctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180 gcagactccg tgaaggcccg attaccate tccagagaca attccaagaa cactgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300 ggtttagact gggggcaggg aaccttggtc 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 tgaccacgtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtcagtagttagt agcttggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaagccc ctaagctect gatctataag gctctagtt tagaaagtg ggtcccatca 180
aggctcagcg gcagtggtac tggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0008]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagcg gtgtccacc ctgggagtc cctgagactc 60 tctgtgcag cgtctggatt cacttcagtt agctatggca tgcactgggt ccccgagct 120
ccaggcaagg ggcctggagt ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactcgc tgggggccc aatcatcata tccagagaca attccgagaa cagcttgat 240 ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagigt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aacctggctc actgtctect 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

[0009]

<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 agggtttaga c 21

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 57
gccatccaga tgaccacgtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcgca gagggccacc 60 atcaactgca agtcacgcca gagtgtttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagctctct aagttgctcc ttatctgggc ctctaccgg 180 gaatccgggg tccctgaccg attcagtgcc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300 ccgtggacgt tcggccaagg gaccaagggt gagatcaaac ga 342

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

<220>
<223> 合成的

<400> 58
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Lys Arg

<210> 59
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 59
cagagtgttt ttcacacctc caacaataag aactac 36

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

<220>
<223> 合成的

<400> 60
Gln Ser Val Phe His Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 61
tgggcctct 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 62
Trp Ala Ser
1

[0010]

<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 tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60 tectgtgcag cgtctggatt cacccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180 ggagactcgc tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cagcttgtat 240
ctggaaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggttttagact ggggccaggg aacctggtc accgtctect 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 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 tgaccacgtc tccagactcc ctgctgtgt cctggggcga gaggccacc 60 atcaactgca agtcagcca gagtgitttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tgatatcagg agaaaccagg acagctctct aagttgctcc tttaactggc cctaccagg 180 gaatccgggg tccctgacgg attcagtggc agcgggtcgg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcagctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt 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 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Asn Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

[0011]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 69
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctggggagtc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt cacttcagtc agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180 gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300 ggtttagact ggggccaggg aacctgtgt 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 tgaccacgtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60 atcaactgca agtcacgcca gagtgitttt cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaaccagc agaaaccagg acagctctct aagctgctca ttacttgggc ctctaccgg 180 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300 ccgtggacgt tcggccaagg gaccaagggt 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 tgggtcagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt cacccttaac aactatgcca tgaactgggt cccgcaggtc 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcgggtgtac tacaaactac 180 gcagactccg tgaaggcccg ttctattatt tcccagaca gtccaaca cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggsgaa atttcatct ctggggccgt 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
ggattcactt 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

[0012]

[0013]

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 77
attagtggta gcggtgtac 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

gcgaagatt 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 ctctgggcca gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120 tggtaaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca ttacttgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240 atcagcagcc tgcagcctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccttacactt ttggccaggg gaccaagtg 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
<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

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88
Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
1 5

[0014]

<210> 89
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccitaaac aactatgcc tgaactgggt cgcacaggt 120
ccagaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcgggtgtac tacaaactac 180 gcagactcgc tgaaggccgc ttctattatt tcccagaca gtccaaca cagctgtat 240
ctgcaaatga acagctcag agccgaggac acggcgtat attactgtc gaaagattct 300 aactggggaa attcgatct ctggggcgt ggcacctgg tcactgtctc 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 ctgctgtgt ctctggcga gagggccacc 60 atcaactgca agtcaccca gagtgittta tacaggcca acaataggaa ctcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagctcct aatclactca ttactggc atctaccgg 180 gaatccggg tccctgaccg attcagtgc agcgggtctg ggacagatt cactctacc 240
atcagcagcc tgcagctga agatgtgca gttattact gtcaacaata ttactact 300 cgtacactt ttggccagg gaccaagctg gagatcaa 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 tgggtgagtc tgggggagcc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccittaac aactatgcc aagctgggt cgcagagct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtagtac tacatactac 180 gcagactccg tgaaggcccg gtaccatc tccagagaca attcaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

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

<220>
<223> 合成的

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 95
gacatcgtga tgaccacgct tccagactcc ctggctgtgt ctcctggcga gagggccacc 60 atcaactgca agtcagcca gagtgttta tacaggcca acaataggaa ctcttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180 gaatccgggg tccctgaccg attcagtcgc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300 ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 96
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 96
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

[0015]

Lys

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

<220>
<223> 合成的

<400> 97
caggtagcagg tggtagcagc tgggggagc ttgtacagc ctggggggt cctgagactc 60 tctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt cgcgcaacct 120
acaggaaaag gctctggagt ggtctcagct attggttcta ctggtagac atactatcca 180 ggctccgtga aggcctgatt caccatccc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaagg 300 gactgacct ttgactctg ggccaggga acccttgta cgtctctc 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
ggattcaccc tcagtagcta cgat 24

[0016]

<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
attggttcta ctggtagac 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 gatggacgt accctttgac ttc 33

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

[0017]

<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 tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggcaagtica ggacattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaagagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggaac tggcacagat ttacatctca ccatacagcag cctgcagcct 240 gaagatttgg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gticggccaa 300
ggaccaaggg tggagatcaa acga 324

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

<220>
<223> 合成的

<400> 106
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

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

<220>
<223> 合成的

<400> 107
caggacatta gaaatgat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 108
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

[0018]

```
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 tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tcctctgatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt cggccaacct 120 acaggaaaaag gtcggagtg ggtctcagct attgtticta ctggtgacac atactatcca 180
ggctcctgta agsgccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgttatctt 240 caaatgaaca gccctgagagc cggggacacg cgtgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtacctt ttgacttctg gggccaggga acccttggtca cctgtctctc 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
gcatccaga tgaccagtc tccatctccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggcaagtc ggacattaga aatgatttag gctggatatc gcagaaacca 120
gggaagcccc ctaagctctc gatctatget gcatccagtt tacaaagttg ggtcccatca 180 cggttcagcg gcagtggaic tggcacagat ttcactctca 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 tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagacac 60 tctctgtcag cctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt cgcgcaagct 120
acaggaagag gctctggagt ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180 ggctccgtga aggcctgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240
caaatgaaca gcttgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300 gacgtacct ttgactttcg gggccaggga accctggta cgtctctc 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 tccatctccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggcaagta ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaagcccc ctaagctcct gatctatgct gcattcagtt tacaaagtgg ggccccatca 180
aggttcagcg gcagtgatc tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240 gaagattttg caacttatta ctgtctaca gattacaatt acccgtggac gttcgccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

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

<210> 121
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctgggaagc ctctggagac cctgtccctc 60 acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccaggaagag gactggagt gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatac atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240 aagctgacct ctgtaccgc agcggacacg gccgtgatt actgtgcag agagagatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactctacg gtatggacgt ctggggccaa 360 gggaccagcg tcacctctc 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

[0019]

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 tcaatactta ctac 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 124
Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 125
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 125
atctattata gtggaaccac c 21

<210> 126
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 127
gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggatg 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 tgaccacgac tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgct gggccagtcg ggacattagc agttatttag cctggatatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgc aaagtgg ggtcccatca 180 aggttcggcg gcagtggtac tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ctttaagtgt accctggac gttcgccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<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

[0020]

[0021]

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

<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 ctctggagac cctgtccctc 60 acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctgggt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gatgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180 cctccctcca agagtcgagt caccatatac atagacacgc ccagggaacca gtctccctg 240
aagctgactc ctgtgacgc agcgacacg gccgtgtatt actgtcgag agagaggatt 300 actatgattc ggggagttac cctctactat tactctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

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

<220>
<223> 合成的

<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 tgaccacgct tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgct ggccagtica ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgc aaagtgg ggtcccatca 180 aggttcggcg gcagtggtac tgggacagaa ttacactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ctttaagtgt accctcggac gttcgcccaa 300 gggaaccaag 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

[0022]

<220>
<223> 合成的

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggeccagga ctggtgaagc ctccggagac cctgtccctc 60 acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180 ccttccctca agagtcgagt caccatata gtagacagt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactctacg gtaaggacgt ctggggccaa 360 gggaaccagg 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 tgaccacgct tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc ggccagtica ggacattagc agttatttag cctggtatca gcagaacca 120
gggaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccactt tgc aaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttacactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ctttaagtgt accctcggac gttcgcccaa 300 gggaaccaag tggaaatcaa a 321

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

[0023]

<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 tggctgcagc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tectgcaagg ctctcggta caccittacc aactatgga tcagctgggt gcacaggcc 120
cttgacacag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaactat 180 gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacag cacagctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360 acggtaccg tctctca 378

<210> 146
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Glu Leu
50 55 60
Gln Ala Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala 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 tggc 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
attagtggtt 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 gaggctgtgt agcagctgct aattactact ttattcttat ggagtc 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 tgaccacgac tccactctcc ctgtccgtca ccttggaca gccggcctcc 60
atctctctga ggtctagta aagcctcgta tacagtgaag gagacacctt ctgaattgg 120 ttccagcaga gccagggcca atctccaagg cgcttaattt ataaggttcc taaccgggac 180
cttggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240 agcgggggtg aggccgagga tgttgggggt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcc gccaaaggac caaggtggaa atcaaacga 339

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

<220>
<223> 合成的

[0024]

<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 tggagc 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
cagggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tctctgaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggaagg attagtggtt acaatggtaa cacaacctat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagccctac 240 atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagataga 300
gtcgttgttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaaggagcc 360 acggtcaccg tctctcca 378

[0025]

<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 ccttggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgaig gagacaccta ctigaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccctaattt ataagtttc taaccgggac 180
cttggggctc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttac actgaaaatc 240 agcgggggtgg aggccgagga tgttgggggt tactactgca tgcaagctac acattggcct 300
eggacgtteg gccaaaggac caaggiggaa 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
cagggtcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggtc 60 tcttgcgaagg ctcttggtta caccctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagtg gatgggagtg attagtggtt acaatggtaa cacaacctat 180
gcacagaagc tccaggcgag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acgcccgtgt attactgtgc gagatataga 300
gtcgtgttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaaggggacc 360 acggtcacgc tctctctca 378

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

<220>
<223> 合成的

<400> 166
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala 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

[0026]

<210> 167
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 167
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca ccttggaca gccggccctc 60 atctctcgca ggtctagica aagcctcgta tacagtgaig gagacacctt ctgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggttct taaccgggac 180
tctgggttcc cagacagatt cagcgccagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagggtgg aggtcgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggaagttcg gcccaaggac caaggtggaa atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 168
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 169
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 169
caggtccact tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctggatt ctactctatc actagtggag tgggtgtggg ctggatttgt 120

cagcccccg gaaaggccct ggagtgctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
 tacagcccat ctcgaagag caggetcacc atcacaagg acacctccaa aaaccagggt 240 gtccttaca tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
 ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360 gtcaccgtct 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

[0027]

<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 taactgaac tagttactac ttctactacg gtaggcgt c 51

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 176
 Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15
 Val

<210> 177

<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggctccc 60 atctctcgca ggtctagta gagctctcg catagtcag gatacgacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctcgatct atttgggttc taatcgggcc 180 tccggggctc ctgacagggt cagtggcagt ggaacagca cagattttac actgaaaac 240
agcagagtgg aggcagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaacctcg 300 ctacttttc gggaggagac caaggaggaa 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
cagagctccc tgcatagtca tggatacgac tat 33

[0028] <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

<223> 合成的

<400> 185

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctgggaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctggatt ctcactcacc actagtgagc tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaagccctt ggagtgctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180 tacagcccat cctgaagag caggtcacc atcacaagg acacctccaa aaaccagtg 240
gtccttaccg tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300 ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggagc tctggggcca agggaccag 360
gtcacctgtt 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 gcggcctccc 60
atctctctga ggtctagtcg gacctcctg catagtcatg gatacgacta ttggattgg 120 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag cctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tcggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240 agcagatgg aggtcagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaatccg 300
ctcactttcg gcggaggac caagtgag atcaaa 336

<210> 188

<211> 112

<212> PRT

<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 ctgggaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctggatt ctcactcacc actagtgagc tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaagccctt ggagtgctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180 tacagcccat cctgaagag caggtcacc atcacaagg acacctccaa aaaccagtg 240
gtccttaccg tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300 ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggagc tctggggcca agggaccag 360
gtcacctgtt cctca 375

<210> 190

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0029]

<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
gatatttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtc gagctctctg catagtcatg gatacgacta ttggattgg 120 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tcggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggtgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactcg 300
ctcactttcg gcggaggcac 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 tggctctact ctggigaac cctcacagac cctcacgtcg 60 acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaagccct ggagtgcctt gcactattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat cctgaagag caggctcacc ataccaagg acacctccaa aaaccaggta 240 gtccattcaa tgaccaaat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300

catgacagct cgtctacta cttctactac ggtaaggacg
cttggggcca agggatcacg
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

[0030]

	115	120	125
	<210> 195		
	<211> 30		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 195		
	gggtttctac	tcagcactag	tggagtgggt 30
	<210> 196		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 196		
	Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly		
	1 5 10		
	<210> 197		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 197		
	atttattgga	attctgataa g	21
	<210> 198		
	<211> 7		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 198		
	Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys		
	1 5		
[0031]	<210> 199		
	<211> 51		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 199		
	gcacacagac	atgacagctc	gtcctactac ttctactacg gtaaggacgt 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	tgaccacgctc	tcgctctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
	atctctctga	ggctctagta	gagcctctcc catagtcatg gatacaacta ttggatigg 120 tacctgcaga agccaggcca gtctccacaa ctctgatctc atttgggttc taatcgggcc 180
	tcggggctcc	ctgacaggtt	cagtggcggt ggaacagcca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggtcagga tgttgggatt tattactgca tgaagctctc acagactcct 300
	ctcactttcg	gcggagggac	caagtgaggag 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 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
cagagctccc 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

[0032]

<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
cagataacct tgaaggagtc tggctctact ctgsgaaac cctcacagac cctcacgttg 60 acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtgagc tgggtgtggc ctggatccgt 120
cagccccag gaaagccct ggagtggtt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180 tacagcccat cctggaagag caggctcacc atcaccaggg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300 catgacagct cgtctactia ctctactac ggtatggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgtct cctca 375

<210> 210
<211> 125

[0033]

<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 tgaactcagtc tccgtctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctctgca ggctctagica gaggctctctc catagtcatg gatacaacta ttiggattgg 120
taactgcaga agccaggcca gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180 tccggggctc ctgacagggt cagtggcggt ggaicagcca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtcgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300 ctactttctg gccgagggac caagtgagg 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 tggctctacg ctgggaaac ccacacagac cctcacgtg 60 acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtgag tgggtgtgg ctggtacct 120
cagccccag gaaaggccct ggagtgcctt gcactcattt attggaatc tgataagcgc 180 tacagcccat ctctgaagc caggtcacc atcacaagc acacttccaa aaaccagggt 240
gtccttataa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300 catgacagct cgtctacta cttctactac ggtatggagc tctggggcca agggaccagc 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

[0034]

<210> 215
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 215
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctctctga ggtctagtca gagcctctcc catagtcatg gatacaacta ttgggatgg 120 taccctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tcgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggcacaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagatgg aggcagga tgttgggtt tattactgca tgcagctct acagactct 300
ctcactttcg gcggaggac caagtgag 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 tggtagagtc tggggaggc ttggccagc ctgggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt cacttttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgcaggct 120
ccagggaagg ggcctggagt ggtggccaac ataaaccaag atggaagta gaaatactat 180
gtgactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgcaagaa ctactgttt 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtc gagatatatt 300
gtactaaagg tctatgatat ggactactac tactacgta tggagctctg gggccaagg 360 accaggtca cgtctctc 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
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
ggattcact 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

[0035]

<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
gatatgttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgcctcc 60 atctctgca ggtctagta gaggctctg catagtaatg gaaacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctcgatct atttgggttc taatcgggcc 180 tcgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggaicaggca cagattttac actgaaatc 240
agcagagtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaaactct acaaaactcg 300
ctcactttcg gcggaggcac 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 tgcatagtaa tggaacaac tat 33

<210> 228
<211> 11
<212> PRT

[0036]

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 228
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10
<210> 229
<211> 9
<212> DNA
<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
atgcaaac tacaactcc getcact 27
<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 232
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 233
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 233
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ttggtccagc ctggggggc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt cacttttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggt 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagta gaaatactat 180 gtggactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatat 300 gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacgta tggacgtctg gggccaagg 360
accacggta cegtcctc 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
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 235
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 235
gatatgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgcctcc 60
atctctctgca ggtctagta gagcctctct catagtaatg gaaacaacta ttgtgattgg 120 taccctgcaga agccagggca gtctccacag ctctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggctcc ctgacagggtt cagtggcagt ggcacaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggtcgagga tgttgggggt tattactgca tgcacactct acaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac 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 tggggggagc ttggccagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt cacttttagt agtcactgga tgagctgggt cgcagagct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300

gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta
tggactcttg ggggcaaggg
360
accacggta cctctctctc 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
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
gatatgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgcctcc 60 atctctctgca ggtctagta gagcctctct catagtaatg gaaacaacta ttgtgattgg 120
taccctgcaga agccagggca gtctccacag ctctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180 tccggggctcc ctgacagggt cagtggcagt ggcacaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtcgagga tgttgggggt tattactgca tgcacactct acaactccg 300 ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 240

[0037]

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
cagggtcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60 tctgtgcag tctctggatt caccitcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagct atatacataig atggaagtaa taaatactat 180 gtgactctcg tgaaggcccg attaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgtat 240
ctgcanaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgtg ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360 accacgtca ccgtctctc 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

[0038]

[0039]

<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 ctgccegtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctccctgca ggctctagta gagcctcctg cataglaatg gatacaacta ttiggattgg 120
taactgcaga agccaggcca gtctccacaa ctccgatctc atttgggttt taatcgggcc 180 tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300 ctacttttcg gccgagggac caagtgaggag 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 tgcatagtaa 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

caggtgcagc tgggtggagc tgggggagc gtggccagc ctgggagtc ccgagactc 60 tctctgtcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagct atatcataat atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgtat 240 ctgcaaatga acagccagag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360 accacggta ccgtctctc a 381

<210> 258

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 258

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

<210> 259

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 259

gatatttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctctgca ggtctagta gagctctcg catagtaag gatacaacta ttigattgg 120
tacctgcaga agccaggaca gtctccacaa ctctgatctc atttgggttt taatgggccc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacagca cagattttac actgaaaac 240

agcagagtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca

tgcaagctct acaaaactct

300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa

336

<210> 260

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 260

[0040]

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> 261
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 261
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagc gtgtccagc ctgggagtc cctgagact 60 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagcgt 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtt atatcatait atggaagtaa taatactat 180 gcagactccg tgaaggcccg attaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaagg 360 accacgtgca ccgtctctc 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
gatatttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgcctcc 60 atctctcgca ggtctagta ggcctcccg catagtaag gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctcgatct atttgggtt taatcgggc 180 tccggggccc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgga agcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300 ctacatttcg gcggagggac caaggtagg 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

[0041]

cagggtcagc tgggtggagtc tgggggagc gtgggtccagc ctggggagtc cctgagactc 60 tctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180 gtgactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360
accacggta cegtctctc 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
ggattcact tcagtagcta tgcc 24

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

<220>
<223> 合成的

[0042]

<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
gatatgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggctccc 60 atctcctgca ggtctagta gagcctcctg catagtaaig gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacaa ctctcgatct atttgggttt taatcgggcc 180 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacagca cagattttac actgaaatc 240
agcagagtgg aggcagagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300 ctacatttgc gccgaggagc caaggaggag 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 tgcatagtaa 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>

[0043]

<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

cagggtcagc tgggtggagtc tggggggagc gtggccagc ctggggagtc cctgagactc 60 tctctgtcag tctctggatt cacttcagtc agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtc ggtggcagct atatcataat atggaagtaa taaatactat 180 gtgactcgc tgaaggccgc attaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300 gtactatgta tgtatgatat agactatcac tactatgga tggacgtctg gggccaagg 360
accacggta ccgtctctc 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

gatatgtga tgactcagtc tccactctc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctgca ggtctagta gagcctctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacaa ctctgatct atttgggtt taatcgggc 180
ctcgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggcacagga cagattttac actgaaaac 240 agcagagtgg agcctgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaactcct 300
ctcactttcg gccggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 284

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 284

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

<210> 285

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 285

cagggtcagc tgggtggagtc tggggggagc gtggccagc ctggggagtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt cacttcagtc agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtc ggtggcagtl atatcataat atggaagtaa taaatactat 180 gcagactcgc tgaaggccgc attaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300 gtactatgta tgtatgatat agactatcac tactatgga tggacgtctg gggccaagg 360
accacggta ccgtctctc a 381

<210> 286

<211> 127

[0044]

[0045]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 286
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

<220>
<223> 合成的

<400> 287
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccctgca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctcgca ggctctagca gaggctctcg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
taactgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgactct atttgggttt taatgggcc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcagt ggaicagcca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtcgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300 ctactttcg gccgaggac caagtgagg atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 288
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 289
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 289
cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgtcg 60 acctgcacct tctctgggtt ctactcagc gctagtgagc tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtgctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180 tacagcccat ctctaaagaa cagcttcacc atcacaagg acacttccaa aaaccagggt 240
gtcctttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300 atacatctat ggctctactt ctactacgt atggacgtct ggggccaagg gaccaggtc 360
accgtctect ca 372

<210> 290
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 290
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Ser Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0046]

<210> 291
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 291
gggtttctcac tcagcgctag tggagtgggt 30

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

<220>
<223> 合成的

<400> 292
Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 293
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 293
atttattgga atgatgataa g 21

<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 gtctacttc 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 ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtc gactctctcg catagtaatg gatacaacta ttctgatgg 120 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggctc ctgacagatt cagtggcagt ggtcaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggtcgagga tgttggaaat tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300
ctcactttcg gcggaggac caagtgag 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 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105 110

<210> 299
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 299
cagactctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

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

<220>
<223> 合成的

<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 tggctctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttcctg 120 cagccccag gaaagccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctcctaaagaa cagctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccagggtg 240 gtccctacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtctctatt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccaggtc 360 accgtctctc 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

[0047]

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 tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60 atctcctgca ggtctagica gactctcctg catagtaatg gatacaacta ttctgattgg 120
taacttcaga agccaggcca gtctccacag ctctcgtatct atttgggttc taatcgggcc 180 tccggsgtcc ctgacagatt cagtggcagt ggaacagca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggcctgagga tgttgaatt tattactgca tgcaagctct acaaacctct 300 ctactcttg gcggaggag 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
[0048]
<210> 309
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 309
cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtagaac
ccacacagac cctcacgctg
60
acctgcacct tctctgggtt ctactcagc gctagtggag
tgggtgtggg ctggatcgt
120
cagccccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180 tacagcccat ctctgaagag caggtccacc atcaccagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtcctttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300 atacatctat ggctctactt ctactacgtt atggacgtct gggggcaagg gaccaggtc 360
acgtctctct 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
gatatgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgectcc 60 atctctcgca ggtctagta gactctctg catagtaag gatacaacta ttggattgg 120
taactgcaga agccaggcca gtctccacag ctctcgatct atttgggttc taatcgggcc 180 tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggtacaggca cagattttac actgaaatc 240
agcagagtgg aggcctgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaatctct 300 ctacatttgc gcggaggac caagtgag atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 312
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 313
caggttcagc tggctcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcttc agtgaaggtc 60 tcttccaagg ctcttggtta cacttttacc acctatggtta tcaattgggt acgacaggcc 120
cttggacaag gcttgagtg gatggatgg atcagcagtt acaatggtta acaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttatagtagt cacttgcctt taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaagg 360
accacggtca cgtctcttc 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

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 315
ggttacacct ttaccaccta tgggt 24

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

[0049]

[0050]

```

<400> 317
atcagcggtt acaatgtaa aaca      24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 318
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1      5

<210> 319
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 319
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttaattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<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
gatgttggga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta ctgaaattg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaaac 240 agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtae acactggcgc 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa      336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 322
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1      5      10      15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20      25      30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Ser Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35      40      45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50      55      60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65      70      75      80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85      90      95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100     105     110

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

<220>
<223> 合成的

<400> 323
caaagcctcg tatacagta tggaacacc 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

```

[0051]

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 325
aaggtttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 326
Lys Val Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 327
atgcaagta 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
cagggttcagc tgggtcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggccctc agtgaaggtc 60 tctctgcaagg cttctgggta caccctttacc acctatggta tcagtgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagccctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 tttagtagtac caccctgccct taattattcc tactacgita tggacgtctg gggccaagg 360
accacggta cegtctctc 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 ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagta aagcctcgta tacagtatg gaaacacctt ctgtaattgg 120 tctcagcaga gcccaggta atctccaagg cgcttaattt ataaggttcc taaccgggac 180
tctgggtccc cagacagatt cagcgccagt gggtcagcca ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagggtgg agcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagttac acactggccg 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 tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctcgttta cacccttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120 cctggacaag ggccttgagt gatgggaagg atcagcgggt acaatggtaa acaaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240 atggagctga ggagccctgag atctgacgac acggccggtg attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccctgccct taattattcc tactacgttta tggacgtctg ggggcaaggg 360 accacgttca ccgtctcttc 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 ctgcccgta cccctggaca gccggccctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtatg gaaacacctt ctggaattgg 120 ttctacgaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaaattt ataaggttcc taaccgggac 180
tctggggctc cagacagatt cagcggcagt gggctaggca ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagggtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtac acatggcgcg 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

[0052]

[0053]

<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 337
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagc ctggtaagc ctggggggc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt caccctcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggt 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180 gcagactctg tgaaggccg attaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctacgttat 240
ctgcaaatga acagctcag agacaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300 agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaacctgg tcacctctc 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 Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 339
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 339
ggattcacct tcagtagcta tagc 24

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 341
attagtagta gtagtagtta cata 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 342
Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 343
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 343
gcgagagagg gcagtagcag actttttgac tac 33

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

<220>

	<223> 合成的	
	<400> 344	
	Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 345	
	<211> 321	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 345	
	gacatccaga tgaccacgac tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcaattgcc gggccagica gattattagt agctggttgg cctggatatca gcagagacca 120	
	gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtag agtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggaac tgggacagaa ttcaactctca 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 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	
[0054]	<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
gaggtagcagg tggtaggagtc tgggggagggc ctggtaaacg ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcagt agctatagca tggacitgggt ccgccagget 120
gcagactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcaactgtat 240
agtagcagac tttttgacta ctggggcccg ggaacctgtg tcacctgtct ctca 354

<210> 354
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 354
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0055]

<210> 355
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 355
gacatccaga tgaccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
gggaaagccc ctaagctect gatctataag gcgtctagtt tagaaggtag agtcccatca 180
ggagattttg caacttatta ctgccacag tataatagtt attgttacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 356
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser 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
gaggtagcagg tggtaggagtc tgggggagggc ctggtaaacg ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggcctggagt ggtctcatcc attagtagta giagtagtta catatactac 180
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtgc gagagaggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggcccg ggaacctgtg tcacctgtct ctca 354

[0056]

<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 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 tgaccacgac tccitccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaagccc ctaagctect gatctataag gcgtctagtt tagaaagtg ggicccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attgttacac ttttgccag 300 ggaccaagc 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 tgggggagcg ttggtaacgc ctggagggtc cctgagactc 60 tctgtgacg cctctggatt cacttcagat gaccactaca tgagctggat ccgccagcct 120
ccaggaagcg ggctggagtg gatttcatac attagtaagt atgggtgtac caaatactat 180 gtggactctg tggaggcccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcatgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300 ggatatatgt gctacgactc gtattattac tattcttacc gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgsg 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 atgggtgtac 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

[0057]

<210> 367
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 367
gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60 gtc 63

<210> 368
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<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
aaaatttgtgt tgaacgagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccaggsga aagagccacc 60
ctctctctgta gggccagtcga gagtgtaac aacaaattct tagccctgga ccagcagaaa 120 tctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcattca gcaggggcac tggcattcca 180
gacaggttca gtggcagtag gtctgggacc gacttaccct tcaccatcag cggactggag 240 cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatgta acttactcac tctcgcgga 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

[0058]

```
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
cagagtggtta 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 tgggggagge ttggtaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120 ccagggaagg ggcctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtag caaatactat 180
gtggactctg tggagggcag attcatcatt tccagggaca acgccaaagaa ctcaattgtat 240 ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctaagactc gtattattac tattcttaag gtaaggacgt 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 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 tgaagcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60 ctctctgtga gggccagica gagggttaac acaaaattct tagccttgta ccagcagaaa 120
ctctggccagg ctccagaggt cctcactat gggtcatcca gcaggccac tggcatccca 180 gacaggltca gggcaglgg gctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatgta 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

cagggtcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgtcaagc
ctggagggtc cctgagactc
60
tctctgcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca
tgagctggat ccgccaggt
120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtgttac caaatactac 180 gcagactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300 ggatatatg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtaaggacgt 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 Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

[0059]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 383
gaaattgtgt tgaacgagtc tccaggcacc ctgtctttgt cttcagggga aagagccacc 60 ctctcttgca gggccagtc gagtgtaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
ctggccagg ctcccaggct cctcatctat gggtcatcca gcagggccac tggcatcca 180 gacaggttca gtggcagtg gctgggaca gacttcac tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcaa gtatatggta actcactcac ttctggcgga 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 tgggggagtc ctggtaagc cgggggggtc cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt cacttcagt acttataaca tgaattgggt ccgcagagct 120
ccagggaagg gactggagtg ggctctatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatgac 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggaa ccttggtcac cgtctctca 360

[0060]

<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
ggattcactc tcaagtactta 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

[0061]

<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 tgaccacgtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gagtattagt agctggttgg cctggatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgatcttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctggac 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

[0062]

<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 tgggggagc ctggtaagc cgggggggc ccgagactc 60 tccgtacag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaatgggt ccgcagget 120
ccagggaagg gactggagt ggtctcatc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
acgacttggt acgactactc tgactactgg ggccaggaa cccgtgtcac 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 tgaccacgct tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gactattagt agctgggtgg cctggatca acagatacca 120
gggaagccc ctaaacctct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaagg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240

gatgatttg caacttatta ctgccaacag tatattagt
attctggac gttcggcaa
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
gaggtgcage tgggtggagtc tgggggagcc ctggtaagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt cacttcagt acttataaca tgaactgggt cccgagcgt 120
ccagggaagg ggcctggagtc ggtctcacc attaggagta gtatgaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggccg attaccate tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtc gagagatgac 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccttggtcac cgtctctca 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 tgaccacgct tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gactattagt agctgggtgg cctggatca gcagaaacca 120
gggaagccc ctaagctctct gatctataag gcgtctagtt tagaaaagg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatttg caacttatta ctgccaacag tatattagt attctggac gttcggcaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 408

[0063]

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 tggstggagtc tggssggagcc ctggtaagc cggssgggct cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt caccctcagt acttataaca tgaattgggt cgcagaggt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta cataactac 180 gcagactcag tgaaggccg attaccate tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagccctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagaiggc 300 agcagtgtgt acgactatic tgactactgg ggcaggaa ccttggtcac cgtctccca 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

[0064]

<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

[0065]

<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 tgaccacgtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtica gagtattagt agctgggtgg cctggatca acagatacca 120
gggaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggcccacatca 180 aggttcacgc gcagtggaic tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcgac 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 tgggtggagc tggggggagc ctggtaacgc cgggggggct cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaattgggt ccgcagagct 120
ccagggaagg gactggagtg ggctctatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggccgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acgctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 agcagtgtgt acgactactc tgactactgg ggccaggaaa ccttggtcac cgtctctca 360

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

<220>
<223> 合成的

[0066]

<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 tgacccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtcg gactattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttaactctca tcaatcagcag cctgcagcct 240
gatgatatttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctggac gttcgcccaa 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 tgggggagc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120 ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtatgaatta catatactac 180
gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240 ctgcacaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactacttg ggccaaggaa ccttggtcac 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 tgaccagctc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gactattagt agctggittg cctggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctect gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggaic tgggacagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctggac gttcggccaa 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 tgggggagc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60 tcctgtacag cctctggatt caccctcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtatgaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttactgtat 240
ctgcacaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 agcagttggt acgactactc tgactacttg ggccaaggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 434
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

[0067]

[0068]

<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
attagagatg 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 tgaccacgct tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gactattagt agctggttg cctggatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggaic tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcgac 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

[0069]

<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

[0070]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 449
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagcc ctggtaagc cgggggggtc cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt cacttcagc acttataaca tgaattgggt ccgccagct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggaa ccttggtcac cgtctctca 360

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

<220>
<223> 合成的

<400> 450
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 451
gacatccaga tgacccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaactgcc gggccagtcga gactattagt agctgggtgg cctggtatca acaggtacca 120 gggaaagccc ctaaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagttggatc tgggacagaa ttactctca tcaicagcag cctgcagcct 240 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctggac gttcggccaa 300
gggaccaagc 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 tgggggagcc ctggtaagc ctgggggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt cacttcagc acttataaca tgaactgggt ccgccagct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggaa ccttggtcac cgtctctca 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 tgaccacgtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gagtattagt agctggttgg cctggatca gcagaacaa 120
gggaagccc ctacgtctct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttacacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcgagc gttcgcccaa 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 tgggggagcc ctggtaagc cgggggggtc cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaatgggt cccgcagcct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtatgaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attaccate tccagagaca acgccaagaa ttacactgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acgctgtgt attactgtgc gagagatgac 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga cccgtgtcac cgtctctca 360

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

<220>
<223> 合成的

<400> 458
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 459
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

[0071]

[0072]

```

<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
atcaacttgc gggccagtcg gactattagt agctgggttg cctggatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagttgagc tgggacagaa ttcaacttca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgatitig caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcgac gttcgccaa 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

```

[0073]

<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 tgggtggagc cttgtcaagc cgggggggct cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccagcgt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaagggccg attcaccate tccagagaca acgccaagaa ttacigtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggcagggaa ccttggtcac cgtctctca 360

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

<220>
<223> 合成的

<400> 474
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 475
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 475
gacatccaga tgaccacgac tecttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtcac gactattagt agctgggtgg cctggatca acagatacca 120 gggaaagccc ctaaacctct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgagtc tgggacagaa ttcaacttca tcatcagcag cctgcagcct 240 gatgattttg caacttatta ctgccacag tatattagtt attctcgac gttcgccaa 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
100 105

<210> 477
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 477
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ctggtaagc ctgggggct cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt cacttcagt acttataaca tgaactgggt cgcagagct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtc gagagatgac 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccttggtcac cgtctctca 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 tgaccacgac tecttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtcac gactattagt agctgggtgg cctggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctctc gatctataag gcgtctagtt tagaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgagtc tgggacagaa ttcaacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccacag tatattagtt attctcgac gttcgccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 480

[0074]

[0075]

<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 tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccctcggt gactacgaca tgcactgggt cgtcaagct 120 acaggaagag gtcaggagtg ggctcaggt attgtcctg ctggtgacac atcctatata 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc ctgtcatctt 240 caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaacctggt 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
attgtcctg 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 gccctgtttt 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 ctctctcgca gggccagica gagtittagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccaga gggccactgg ctcccagcc 180 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttacacttca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgcagcag tataataagt gccctccgtt cactttcgcc 300 cctgggacca aagtggaatt 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

[0076]

[0077]

```
gggtgcatcc      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 tccgttcaact      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 tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctctgttag tctctggatt caccctcggt gactacgaca tgcactgggt cctcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgtctctg ctggtagacac atcctataca 180
ggctctcgta agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaacte ctgcatcttt 240 caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaacctggt tcacctctc 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 tgaacgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60 ctctctgca gggccagtica gagtgttagc agcaacttag cctggtaacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga ggccacatgg ctccccagcc 180 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt caattttggc 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 tgggggagc ttggtacagc ctggggggc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccctcggt gactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtcctggagtg ggtctcagct atigctctcg ctggtagacac atactatcca 180 ggctccgiga agggccgatt caccatctcc agagaaaaag ccaagaactc ctgtatctt 240
caaatgaaca gcttgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgctag agaggatata 300 gcagtgcccg gttttgatia ctggggccaa ggaaccttgg tcaacctctc 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

[0078]

<210> 503
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 503
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggsga aagagccacc 60 ctctctcgca gggccagica gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctctc catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagccc 180 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttacactctca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttggc 300 cctgggacca aagtgatata 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 tgggtcaate tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tcttcaagg ctctctggta cacccttacc aactacgcta tcagctgggt gcacaggctc 120
cctggacaag gcttgagtg gatggatgg gtcagcgctt acaatgtica cacaacctat 180 gcacatgaag tccaggcgag agtcaccatg accacagaca catccagcag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctacgac acgcccattg attactgtgc gagagggggt 300 gtatgtctgc cagtgtctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctctctca 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

[0079] <210> 509
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 509
gtcagcgctt acaatggta 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 gtgtagtct 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 ctgcccgta cccctggaga gccggctcc 60
atctctctga ggtctagta gagctctctg catattaat aatacaacta ttgggattgg 120 tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctctgatct attgggttt taatcgggcc 180
tcgggggtcc ctgacaggtt cagttggcagt ggcacaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggcagga tgttgggtc tattactga tgaagctct tcaaaactcg 300
tggaggttag gccaaaggac caagttggaa 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
cagagctccc tgcattataa 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 ttcaaaactcc gtggacg 27

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

<220>
<223> 合成的

[0080]

<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 tgggtcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tcttccaagg ctcttggtta caccctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaaactat 180 gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccagac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggsgt 300 gtatgtgtgc cagttgctcc ccactttctac aacggtaigg acgtctgggg ccaaggagcc 360
acggtacccg tctctcca 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 ggtctagta gagcctcctg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
tacctaaga agccaggcca gtctccacag ctctcgatct atttgggttt taatcgggcc 180 tccggggctc ctgacaggtt cagtgccagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaaactcg 300 tggacgttag gccaaaggac caagtgga 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 tcttccaagg ctcttggtta caccctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaaactat 180 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccagag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggsgt 300 gtatgtgtgc cagttgctcc ccactttctac aacggtaigg acgtctgggg gcaaggagcc 360
acggtacccg tctctcca 378

<210> 526

<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0081]

<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 ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctctgca ggtctagta gaggctctg catattaatg aatacaacta ttigtattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggtc taatcgggcc 180 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtcgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct tcaaacctcg 300 tggacgttcg gccaaaggac caagttggaa 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 tgggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctgggggttc cctgagactc 60
tctgtgcagc cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120 acaggaanaag gctctggagt ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tggcgcgatt caccatctcc agagacgtcg ccaaaaactc cttctatctt 240 gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agaggaata 300
agaacacct atgattattg gggccaggga gcccggtca cgtctctc 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

[0082]

[0083]

<220>
<223> 合成的

<400> 531
ggattcacc 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 tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagccacc 60 ctctctgca gggccagta gagtgtagc agcaatgtag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctect catctatggt gcatccacca gggccacitg tatccacc 180 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagaa ttacacttca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcgcc 300 cctgggacca aagtggtat 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

[0084]

<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 tgggggagc ttggtacagc ctggggggc cctgagactc 60 tectgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cgcgcaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtagac atactatata 180 ggctccgtga tgggcgcgatt caccattccc agagacgtcg ccaaaaaact cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacag gcgttatatt actgtgcaag agaggggaata 300
agaacacct atgattattg gggccaggga accctggta cgtctctc 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 tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctcgca gggccagica gagtggttagc agcaatgtag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca ggccacatgg taicccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagaa ttacatctca ccatcagcag cctgcagtct 240 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttggc 300
cctgggacca aagtgatata 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 tgggggagc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaanaag gctctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180 ggctccgiga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaacte ctgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacagc gctgtgtatt actgtgcaag agaggaata 300 agaacacct atgattattg gggccaagga accctggta cgtctctc 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 tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctcgca gggccagica gagtggttagc agcaatttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca ggccacatgg taicccagcc 180 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttacatctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttggc 300 cctgggacca aagtgatata caaa 324

<210> 552
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

[0085]

[0086]

<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 tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaanaag gtcctggagtc ggtctcagct atiggcagta ctggtagacac atactataca 180 ggctccgtga tggcccgatt caccatctcc agagacgtcg ccanaaacct cttctatctt 240
gaaatgaaca gccctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300 agaacacct atgattatig gggccaggga gccgggta cgtctctctc 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
ggattcacc 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 ctggtagac a 21

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

<220>
<223> 合成的

[0087]

<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 tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctctgca gggccagtcagtagttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctect catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccgagc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcttcatt cactttcgcc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<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
cagagtggtta 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

<223> 合成的

<400> 566
Gly Ala Ser
1

<210> 567

[0088]

<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
ggaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cgcgcaagca 120 acaggaanaag gtctggagtg ggcttcagct attggcagta ctggtgacac ataactata 180
ggctcctgta tgggcgatt caccatctcc agagacgtcg ccaaaaactc cttctatctt 240 gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgaag agaggaata 300
agaacacct atgattattg ggccaggga accctgtgta cctgtcctc 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 gggccagta gagtgtagc agcaatgtag cctgtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagctect catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttggc 300 cctgggacca aagtgatat caaa 324

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

<220>
<223> 合成的

<400> 572
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
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

[0089]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 573
gaggtgcagc tggtagcgc tggggagcgc ttggtacagc ctgggggctc cctgagactc 60 tctctgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cggccaagct 120
acaggaaagc gctcggagtg gctctcagct attggcagta ctggtagcac atactatcca 180 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gctcggagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacacct atgattattg agggccaagga accctgtgca cctgtctctc 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
gaattatgca tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggaga aagagccacc 60 ctctctgca gggccagtca gactgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccagcttc ccagctctct catctatggt gcattccacca ggccacatgg tatccacgct 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcgcc 300
cctgggacca aagtgatat caaa 324

<210> 576
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 576
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
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 tggtagcgc tggggagcgc ttggtacagc ctggcagctc cctgagactc 60 tctctgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt cggccaagct 120
ccaggaaagc gctcggagtg gctctcagct attaatgga acagtggtag catagctat 180 ggagctctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaaagagtg 300 actacggat actactacgg tatggacgctc tggggccaag ggaccacgtt 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 tgaccacgtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc gggcattagc agttatttag ccgggtatca gaaaaaacca 120 gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaatgss ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagttggatc tgggacagaa ttactctca caticagcag cctgcagcct 240 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatit acccatcac ttctggccct 300
gggaccaaaag tggatatcaa a 321

<210> 586
<211> 107
<212> PRT

[0090]

[0091]

<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

caggcatta 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

caacagetta atatttacc attcact 27

<210> 592

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 592

Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 593

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 593

gaagtcagc tggtaggagc tggggaggc ttgtacagc ctggcaggc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gccctggagt ggtctcaggt attaatigga acagtgttag cataggctat 180 cgggactctg tgaaggcccg attcaccate tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240

cigcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300 actacggat 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 tgaccacgtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctacctctct gatctatgat gcatccactt tgcaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tggacagaa ttactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatatt acccattcac ttctggccct 300 gggaccaaaag 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 tggtagagtc tggggagcgc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60 tctctgacag cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaaagg gccctgagtg ggtctcaggt attaatgga acagtgttag cataggctat 180 ggggactctg tgaaggcccg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300 actacggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag 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

[0092]

115 120

<210> 599
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 599
gacatccagt tgaccagtc tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtc gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaagtgg ggcccatca 180 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatit accatttcac ttctggccct 300 gggaccaaaag 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 tgttggagtc tgggggagcg ttggtacagc ctggssggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt caggtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccagct 120
ccagggaagc ggcctggattg ggtctcaggt atcagtggtg atgggttag cactactac 180 gcagactcgc tgaaggcccg gttaccatc tccagagaca ttccaagaa cagcgtgat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagccgt 300 tattaagatt ttggssggcg gaatttcgat ccttggggcc gtggcaccga ggtcactgtc 360 tctctca 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

[0093]

[0094]

<210> 605
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 605
atcagtggtga atgggtgtag 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
gcgaagccc 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
gaaatgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggsga aagagccacc 60 ctctctcgca gggccagica gactgttagc atcaggctact tagccttgta tcagcagaaa 120
cttgccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatccca 180 gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttaccgct cactttcgcc 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 gcatcaggtta c 21

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0095]

<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 tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt caggtttagt agctatgcc tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggattg ggtctcaggt atcagtggtg atgggtgtag cacctactac 180 gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tccagagaca ttccaagaa cagcgtgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcagagac acggccgttt actactgtgc gaaagcccg 300 tattacgatt ttggggggg gaatttcgat ccttgggccc gtggcacctt ggtcactgtc 360 tectca
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

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggsga aagagccacc 60
ctctctctgca gggccagtc gagtgttagc atcaggctact tagccttgga tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccaggct cctcatctat gggtcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttaccgct 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 tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctcggatt cagtttagt agctatgcc a tgagctgggt cgcgcaggct 120
ccagggaagg ggtcggagt ggtctcagct atcagtgga atgggtgtag cactctactc 180
gcagactccg tgaaggccg gttaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgat 240
ctgcaaatga acagctgag agccgaggac acgcccgtat attactgtc gaaagccct 300
tattacgatt ttggggggg gaatttcgat ctctgggccc 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 ctccaggsga aagagccacc 60
ctctctctgca gggccagtc gagtgttagc atcaggctact tagccttgga ccagcagaaa 120
cctggccagg ctccaggct cctcatctat gggtcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324
```

<210> 624

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 624

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
```

```
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
20 25 30
```

```
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
```

```
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
```

[0096]

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
cagggtcagc tgggtcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tectgcaagg ctcttggtta cacccttacc acctatggtta tcagttgggt acgacagggc 120
cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgt 180 gcacagaagt tccaggacag agtgcctatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
atggagctga gggacctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttatagtagc caccigccct ttattatccc tactacgita tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggta cgtctcttc 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

[0097]

<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

[0098]

<400> 631
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt cctactacgt taiggacgtc 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
gatgttgtaga tgactcagtc tccactctcc ctgcccggtca ccttgggaca gccggcctcc 60 atctctctgca ggtctagica aagcctcgta tacagtgaig gaaacacctta ctigaattgg 120
tttcagcaga ggcacagtica atctccaagg cgcctaattt ataagglttc taaccgggac 180 tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggcctgagga tgttgggggtt tattacigca tgcaaggtac acactggcgg 300
tacacttttg gccagggggac 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 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

[0099]

<210> 639
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 639
atgcaagga 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 tggctgcagc tggacctgag gtgaagaacc ctggggccctc agtgaaggtc 60 tctctcaagg cttctggtta caccctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagtg gatgggaagg atcagcaggtt acaatggtaa acaaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccctgcctt ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360 accacggtca cgtctcttc 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 ctgcccgta ccttggaca gccggccctc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgaig gaaacacctt ctigaattgg 120
tttcagcaga ggcagtgta atctccaagg cgcctaattt ataaggcttc taaccgggac 180
tctgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagggtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtaac acactggccg 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 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

[0100]

<210> 645
<211> 381
<212> DNA
<223> 合成的
<400> 645
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tcttccaagg ctcttggtta cacccttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180 gcacagaagc tccagggcag agtcaccaatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300 ttatagtagc caccctgcct ttattatccc tactacgta tggagctctg gggccaagg 360
accacggtea cegtctctc 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 cccctggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgta tacagtatg gaaacaccta ctigaattgg 120
tttcagcaga ggcacaggca atctccaagg cgcctaattt ataagtttc taaccgggac 180
tctgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagggtgg aggtcgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggta acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
<210> 648
<211> 112
<212> PRT
<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 tgggtcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tcttccaagg ctcttggtta cacccttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttatagtagc caccctgcct taattattac tactacgta tggagctctg gggccaagg 360
accacggtea cegtctctc 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 tgggt 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

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
gatgttgtag tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60
atctccctgca ggctcagta aagcctcgta tacagtgaig gaaacacctt ctggaattgg 120 tticagcaga gcccaggta atctccaagg cgccaaattt ataaggttcc taaccgggac 180
cttgssgtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagsgtgg aggtcaggga tgttggsgtt tattactgca tgcaaggtac acactggcgc 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 658
<211> 112

[0101]

[0102]

<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

<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
atgcaagta cacactggcc gtacact 27

<210> 664
<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 tggctcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tectgcaagg ctctctggta cacccttacc acctatgga tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacnag ggccttgagtg gaigggatgg atcagcggtt acaatgtaa aacaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acgcgcattt attactgttc gagagatcgt 300

ttagtagtac caccitgccct taattattac tactacgtta tggagctctg gggccaagg 360 accacggta ccgtctctc a 381

<210> 666
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 666
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 667
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 667
gatgtttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggctagta aagcctcgta tacagtagt gaaacacct ctgaattgg 120
tttcagcaga ggcacagta atctccaagg cgcctaattt ataaggcttc taaccgggac 180 tctgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggtcagca ctgattttac actgaaatc 240
agcagggtgg aggtcagga tgttgggttt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 668
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 669
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 669
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tcttcgaagg ctctcggta cactttacc acctatgta tcagctgggt gcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatgtaa acaaaactat 180 gcacagaagc tccaggcgag agtcaccaatg accacagaca catccagag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccitgccct taattattac tactacgtta tggagctctg gggccaagg 360 accacggta ccgtctctc a 381

<210> 670
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 670
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

[0103]

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
gatgttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gccgacctcc 60 atctctgca ggtctagta aagcctgta tacagtga gaaacaccta ctigaattgg 120
tttcagcaga gccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggttc taaccgggac 180 tctgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaac 240
agcagggtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgaagggtac acactggcgc 300
tacacttttg gccaggggac caactgggag 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

[0104]

<400> 673
caggttcagc tgggtcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaagtc 60 tcttcgaagg cttctggta cacccttacc acctatgta tcagtgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg atcagcggtt acaatgtaa acaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga gggacctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttagtagtac cactgccct ttattattac tactacgta tggacgtctg gggccaagg 360
accacggta cgtctctc 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
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

[0105]

<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
gatgttggta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagica aagcctcgta tacagtgaig gaaacacctt ctgaaattgg 120
tttcagcaga ggccaggta atctccaagg cgctaattt ataaggttcc taaccgggac 180 tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagsgtgg aggcctgagga tgttggsgtt tattactgca tgcaaggta acactggcgc 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 tggaacacc tac 33

<210> 684
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0106]

<220>
<223> 合成的

<400> 684
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 685
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 685
aaggtttct 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 686
Lys Val Ser
1

<210> 687
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 687
atgcaagta 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

<400> 689
caggttcagc tggctcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaagtc 60 tcttgcagg ctcttggtta cactttacc acctatgga tcagtgggt acgacaggcc 120
cctggacaag gcttgtagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatgtaa aacaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 tttagtagtac cactgccct ttattattac tactacgita tggacgtctg ggccaagg 360
accacggta cgtctcttc 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
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
gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60 atctctgca ggtctagta aagcctcgt tacagtatg gaaacacctt ctgtaattgg 120
tttcagcaga ggccaggta atctccaagg cgcctaattt ataaggttt taaccgggac 180 tctggggctc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttacc actgaaaatc 240

agcagggtgg aggcgtgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcgg 300 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 692
<211> 112
<212> PRT

<400> 692
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 693
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 693
cagggtcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
tcctgcaagg ctctcgggta cacccttacc acctatggta tcagctgggt gcgacagccc 120 cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaage tccaggcgag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgigt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccctgccct ttattattac tactacgtaa tggagctctg ggggcaaggg 360 accacgttca ccgtctctc a 381

<210> 694
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 694
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 695
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 695
gatgtttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgaig gaaacacctt ctgaaattgg 120
tttcagcaga gccacagcca atctccaagg cgcctaattt ataaggttcc taaccgggac 180 tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggcgtgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcgg 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

[0107]

<220>
<223> 合成的

<400> 697
caggtgcacc tgggtggagtc tgggggagc ttggtaagc ctggagggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggt 120
ccagggaagg ggcctggagtg gatttcatac attagtaatg atgggtgtac caaatactat 180 gtggactctg tggagggcgc attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcatgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300 ggatatatg gctacgactc gtattattac tattctcag 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 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

[0108] <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

attagtaatg atgggtgtac 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
ggagagatc 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 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 tgaacgagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60 ctctctgtga gggccagtica gagtgtaac aacaaattct tagcctgsta ccagcagaaa 120
cttgccaggg ctcccagget cctcatctat ggtagcatcca gcagggccac tggcatccca 180 gacaggttca gtggcagtggt gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagigta ttatigtcaa gtatatggta actcactcac ttctggcgga 300 gggaccaagg tggagatcaa g 321

<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

<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>

[0109]

[0110]

<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
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ttggtaaac cttgagggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt cacttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggt 120
ccaggaagg ggtctggagt ggtttcatac attagtaatg atggtgttac caaatactat 180 gtgagactctg tggaggccg attcattatt tccaggaca acgccaagaa ctcatgtat 240
ctacatatga acagctcag agccgagac acggcgtgtg attactgtgc gagagatcag 300 ggatatattg gctacgactc gtattattac tattctacg gtaaggactc ctggggcaaa 360
gggaccagg tcaccgtctc ctca 384

<210> 714
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 714
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 715
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 715
gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccaggaga aagagccacc 60 cctctctgta gggccagica gagtgtaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtagatcca gcaggccac ttggatccca 180 gacaggttca gtggcagtg gctgggac gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtga ttattgtcaa gtatatgta actcactcac ttctggcaga 300 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 716
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 716
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 717
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 717
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ttggtaaac cttgagggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt cacttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggt 120
ccaggaagg ggtctggagt ggtttcatac attagtaatg atggtgttac caaatactat 180 gcagactctg tgaaggccg attcaccatc tccaggaca acgccaagaa ctcatgtat 240
ctgcaaatga acagctcag agccgagac acggcgtgtg attactgtgc gagagatcag 300 ggatatattg gctacgactc gtattattac tattctacg gtaaggactc ctggggcaaa 360
gggaccagg tcaccgtctc ctca 384

<210> 718
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 718

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

<210> 719

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 719

gaaattgtgt tgaacagcagc tccaggcacc ctgttcttctg ctccaggga aagagccacc 60
ctctctctgca gggccagtc gagtgtaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120 cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcacca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtcctggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240 cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatgta actcactcac ttctggcga 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 tgggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggccctc agtgaaggtc 60 tectgcaagg cttctggta cacccttacc aactacgta tcagctgggt gcgacaggtc 120
ctgggacaag ggccttgagt gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaaactat 180 gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccagac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtc gagagggggt 300 gtatgtgtgc cagtgtctcc ccaattctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
agggtacccg tctctcca 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 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 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

[0111]

[0112]

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 723
ggttacacct ttaccaacta cget 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
gtcagegett acaatgtca 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 ctgccgtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctcctgca ggctctagta gagcctcctg catattaag aatacaacta ttggattgg 120
tacctaaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggtt taatcgggcc 180 tccggggctc ctgacagggt cagtgccagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
agcagagtgg aggcctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaacctcg 300 tggacgttcg gccaaaggac caaggiggaa 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
cagagctccc 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

[0113]

<210> 735
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 735
atgcaagctc ttcaaaactcc gtggacg 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 736
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 737
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 737
caggttcagc tgggtcagtc tggacctgag gtaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tcttgcaggc ctcttggtta caccctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaactat 180 gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggsgt 300 gtatgtgtgc cagtgtctcc ccactttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaaggggacc 360
acggtcaccg tctcttca 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
gatatgtga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta gagcctcctg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
tacctaaaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatgggcc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtgccagt ggaacagga cagattttac actgaaatc 240
agcagatgg aggcctgaga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaacctcg 300 tggacgttcg gccaaaggac caagtgga 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

[0114]

<210> 741
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 741
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60 tectgcaagg ctcttggtta cacccttacc aactacgta tcagctgggt gcacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg gtcagcgctt acaatgtca cacaaactat 180 gcacagaagc tccaggcgag agtcaccatg accacagaca catccagag cacagctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300 gtatgtgtgc cagttgctcc ccactttac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
agggtacgc tctctca 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
gatatgtga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta gagcctcctg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatgggcc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtgccagt ggaacagga cagattttac actgaaatc 240

agcagagtgg aggcctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaacctcg 300 tggacgttcg gccaaaggac caaggaggaa 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

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (8)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 745
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 746
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (8)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 746
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 747
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (20)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 747
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (12)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 748
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 749
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

[0115]

[0116]

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (3)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 749
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 750
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (9)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 750
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<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
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 753
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 753
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

[0117]

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> 智人

<400> 754
atgggcacgc tcagctccag gcggtcctgg tggcgcgtgc cactgctget gctgctgctg 60 ctgctcctgg gtcccgccgg cgcctgtgcg caggaggacg aggcagcgca ctacaggag 120
ctggtgctag ccttgcttic cgaggaggac ggcctggcgc aagcaccga gcacgaacc 180 acagccacct tccacgctg cgccaaggat ccgtggagt tgcctggcac ctacgtggt 240
gtgtgaagg aggaagaccga cctctgcag tcagagcgca ctgcccgcgc cctgcaggcc 300 caggctgccc gccgggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttct 360
gcttctcctg tgaagatgag tggcgacctg ctgagctgg ccttgaagt gcccatgtc 420 gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tccctggaa cctggagcgg 480
attacccttc caccgtaccg gscgatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540 gaggigtatc tcttagacac cagcatacag agtaccacc gggaatcga gggcagggtc 600
atgtccacgc acttcagaaa tgtgcccgag gaggacggga ccgcttcca cagacagccc 660 agcaagtgtg acagtcatgg caccacactg gcaggggtgg tcagcgccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgcagcat gcgcagctg cgcgtgctca actgccaagg gaaggcagc 780 gttagcgcca cctcatagg cctggagttt attcgaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggcacactg tggctgctct gccctggcg ggtgggtaca gccgcgtct caacgcgcc 900 tgccagcgcc tggcagggc tgggtctgt ctggtcacc ctgccggcaa cttccggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcttcagct ccgaggtgca tcacagtgg ggccaccaat 1020 gccaggacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggcg cttgttggac 1080
ctctttgcc caggggagga catcattggt gctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140

```
tcacagatg ggacatcaca ggtgtgtgcc cactgtgtgt gcatgtgcag catgatgtgt 1200 ttgtccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggg ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg 1320 gtggccgccc tgccccccag caccatgagg gcaggttggc agctgttttg caggactgtg 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacgatg gccacagcca tggcccgctg cggcccgatg 1440 gaggagctgc tgagctgtct cagtttctcc aggttggga agcggcgagg cgagcgtatg 1500
gaggcccaag gggcgaagct ggtgtgtgcc gccacaaagc cttttggggg tgagggtgtc 1560 tacgcatgtt ccaggtgtgt cctgtaccac caggccaact gcagcttcca cacacttcca 1620
ccagctgagg ccagcatagg gacctgtgtc cactgccacc aacaggggcca cgtctctaca 1680 ggtcagctgt ccaactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgcc tgtgtgagg 1740
ccacagagtc agcccaacca gtgcgtgggc cacaggagg ccagcatcca cgtctctcgc 1800 tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatccggc cctcaggag 1860
caggtgaccg ttgctgtgga gtaggggtgg acctgtactg gctgcagtgc cctccctggg 1920 acctccacg tctggggggc ctacgctga gacaacagt gtgtagtcat gaggcgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gcgtgacag ccgttgccat ctgtgtccgg 2040 agccgcagcc tgccgcagge ctccaggag ctccag 2076
```

<210> 755
<211> 692
<212> PRT
<213> 智人

<400> 755
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35 40 45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
50 55 60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
165 170 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180 185 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
195 200 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260 265 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285

[0118]

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 Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370 375 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420 425 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435 440 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450 455 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465 470 475 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
500 505 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
515 520 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
530 535 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545 550 555 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565 570 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580 585 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595 600 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
610 615 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625 630 635 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645 650 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
660 665 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
675 680 685
Gln Glu Leu Gln
690

<210> 756
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> 猕猴

<400> 756

```

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Pro
1      5      10      15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20     25     30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35     40     45
Glu Asp Gly Leu Ala Asp Ala Pro Glu His Gly Ala Thr Ala Thr Phe
50     55     60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65     70     75     80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Arg Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85     90     95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100    105    110
His Val Phe His His Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115    120    125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130    135    140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145    150    155    160
Ile Thr Pro Ala Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Lys Gly
165    170    175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180    185    190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Ser Val
195    200    205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210    215    220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225    230    235    240
Val Ala Lys Gly Ala Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245    250    255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260    265    270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275    280    285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Phe Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290    295    300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305    310    315    320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325    330    335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340    345    350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355    360    365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly
370    375    380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385    390    395    400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405    410    415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420    425    430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435    440    445
His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450    455    460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Gln Asp
465    470    475    480

Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485    490    495
Gly Glu Arg Ile Glu Ala Gln Gly Gly Lys Arg Val Cys Arg Ala His
500    505    510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
515    520    525
Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
530    535    540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545    550    555    560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565    570    575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580    585    590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595    600    605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
610    615    620
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Pro Leu Pro Gly
625    630    635    640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645    650    655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Lys Glu Ala Val
660    665    670
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
675    680    685
Gln Glu Leu Gln
690

```

<210> 757
 <211> 694
 <212> PRT
 <213> 小鼠

[0120]

```

<400> 757
Met Gly Thr His Cys Ser Ala Trp Leu Arg Trp Pro Leu Leu Pro Leu
1      5      10      15
Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu 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

Gln Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe
195    200    205
Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser
210    215    220
Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg
225    230    235    240
Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu
245    250    255
Asn Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu
260    265    270
Phe Ile Arg Lys Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val
275    280    285
Leu Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Ala Ala Cys
290    295    300
Arg His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn
305    310    315    320
Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val
325    330    335
Ile Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly
340    345    350
Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly
355    360    365
Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Met Ser
370    375    380
Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala
385    390    395    400
Arg Met Leu Ser Arg Glu Pro Thr Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln
405    410    415
Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe
420    425    430
Pro Glu Asp Gln Gln Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Thr Leu Pro
435    440    445
Pro Ser Thr His Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp
450    455    460
Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys
465    470    475    480
Ala Pro Glu Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly
485    490    495
Arg Arg Arg Gly Asp Trp Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys
500    505    510
Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg
515    520    525
Cys Cys Leu Val Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala
530    535    540
Ala Arg Ala Gly Leu Glu Thr His Val His Cys His Gln Lys Asp His
545    550    555    560
Val Leu Thr Gly Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asp Leu Ser Val
565    570    575
Arg Arg Gln Pro Ala Leu Arg Ser Arg Arg Gln Pro Gly Gln Cys Val
580    585    590
Gly His Gln Ala Ala Ser Val Tyr Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly
595    600    605
Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro Ser Glu Gln
610    615    620
Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val
625    630    635    640
Leu Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Leu
645    650    655
Cys Val Ala Arg Val His Asp Thr Ala Arg Ala Asp Arg Thr Ser Gly

Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala
675    680    685
Lys Ala Ser Trp Val Gln
690

```

```

<210> 758
<211> 653
<212> PRT
<213> 智人

```

```

<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

```

[0121]

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

Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe
385 390 395 400
Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His
405 410 415
Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys
420 425 430
Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile
435 440 445
Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr
450 455 460
Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly
465 470 475 480
Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro
485 490 495
Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile
500 505 510
Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
515 520 525
Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
530 535 540
Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu
545 550 555 560
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn
565 570 575
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu
580 585 590
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala
595 600 605
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val
610 615 620
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu
625 630 635 640
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val
645 650

<210> 759
<211> 753
<212> PRT
<213> 智人

<400> 759
Met Glu Arg Arg Ala Trp Ser Leu Gln Cys Thr Ala Phe Val Leu Phe
1 5 10 15
Cys Ala Trp Cys Ala Leu Asn Ser Ala Lys Ala Lys Arg Gln Phe Val
20 25 30
Asn Glu Trp Ala Ala Glu Ile Pro Gly Gly Pro Glu Ala Ala Ser Ala
35 40 45
Ile Ala Glu Glu Leu Gly Tyr Asp Leu Leu Gly Gln Ile Gly Ser Leu
50 55 60
Glu Asn His Tyr Leu Phe Lys His Lys Asn His Pro Arg Arg Ser Arg
65 70 75 80
Arg Ser Ala Phe His Ile Thr Lys Arg Leu Ser Asp Asp Arg Val
85 90 95
Ile Trp Ala Glu Gln Gln Tyr Glu Lys Glu Arg Ser Lys Arg Ser Ala
100 105 110
Leu Arg Asp Ser Ala Leu Asn Leu Phe Asn Asp Pro Met Trp Asn Gln
115 120 125
Gln Trp Tyr Leu Gln Asp Thr Arg Met Thr Ala Ala Leu Pro Lys Leu

Asp Leu His Val Ile Pro Val Trp Gln Lys Gly Ile Thr Gly Lys Gly
145 150 155 160
Val Val Ile Thr Val Leu Asp Asp Gly Leu Glu Trp Asn His Thr Asp
165 170 175
Ile Tyr Ala Asn Tyr Asp Pro Glu Ala Ser Tyr Asp Phe Asn Asp Asn

[0122]

180 185 190
Asp His Asp Pro Phe Pro Arg Tyr Asp Pro Thr Asn Glu Asn Lys His
195 200 205
Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Ile Ala Met Gln Ala Asn Asn His Lys
210 215 220
Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser Lys Val Gly Gly Ile Arg Met
225 230 235 240
Leu Asp Gly Ile Val Thr Asp Ala Ile Glu Ala Ser Ser Ile Gly Phe
245 250 255
Asn Pro Gly His Val Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Asn Asp
260 265 270
Asp Gly Lys Thr Val Glu Gly Pro Gly Arg Leu Ala Gln Lys Ala Phe
275 280 285
Glu Tyr Gly Val Lys Gln Gly Arg Gln Gly Lys Gly Ser Ile Phe Val
290 295 300
Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Gln Gly Asp Asn Cys Asp Cys Asp
305 310 315 320
Gly Tyr Thr Asp Ser Ile Tyr Thr Ile Ser Ile Ser Ser Ala Ser Gln
325 330 335
Gln Gly Leu Ser Pro Trp Tyr Ala Glu Lys Cys Ser Ser Thr Leu Ala
340 345 350
Thr Ser Tyr Ser Ser Gly Asp Tyr Thr Asp Gln Arg Ile Thr Ser Ala
355 360 365
Asp Leu His Asn Asp Cys Thr Glu Thr His Thr Gly Thr Ser Ala Ser
370 375 380
Ala Pro Leu Ala Ala Gly Ile Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala Asn Pro
385 390 395 400
Asn Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Val Val Trp Thr Ser Glu
405 410 415
Tyr Asp Pro Leu Ala Asn Asn Pro Gly Trp Lys Lys Asn Gly Ala Gly
420 425 430
Leu Met Val Asn Ser Arg Phe Gly Phe Gly Leu Leu Asn Ala Lys Ala
435 440 445
Leu Val Asp Leu Ala Asp Pro Arg Thr Trp Arg Ser Val Pro Glu Lys
450 455 460
Lys Glu Cys Val Val Lys Asp Asn Asp Phe Glu Pro Arg Ala Leu Lys
465 470 475 480
Ala Asn Gly Glu Val Ile Ile Glu Ile Pro Thr Arg Ala Cys Glu Gly
485 490 495
Gln Glu Asn Ala Ile Lys Ser Leu Glu His Val Gln Phe Glu Ala Thr
500 505 510
Ile Glu Tyr Ser Arg Arg Gly Asp Leu His Val Thr Leu Thr Ser Ala
515 520 525
Ala Gly Thr Ser Thr Val Leu Leu Ala Glu Arg Glu Arg Asp Thr Ser
530 535 540
Pro Asn Gly Phe Lys Asn Trp Asp Phe Met Ser Val His Thr Trp Gly
545 550 555 560
Glu Asn Pro Ile Gly Thr Trp Thr Leu Arg Ile Thr Asp Met Ser Gly
565 570 575
Arg Ile Gln Asn Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Lys Leu Ile Leu His
580 585 590
Gly Thr Ser Ser Gln Pro Glu His Met Lys Gln Pro Arg Val Tyr Thr
595 600 605
Ser Tyr Asn Thr Val Gln Asn Asp Arg Arg Gly Val Glu Lys Met Val

Asp Pro Gly Glu Glu Gln Pro Thr Gln Glu Asn Pro Lys Glu Asn Thr
625 630 635 640
Leu Val Ser Lys Ser Pro Ser Ser Ser Ser Val Gly Gly Arg Arg Asp
645 650 655
Glu Leu Glu Glu Gly Ala Pro Ser Gln Ala Met Leu Arg Leu Leu Gln
660 665 670
Ser Ala Phe Ser Lys Asn Ser Pro Pro Lys Gln Ser Pro Lys Lys Ser
675 680 685
Pro Ser Ala Lys Leu Asn Ile Pro Tyr Glu Asn Phe Tyr Glu Ala Leu
690 695 700
Glu Lys Leu Asn Lys Pro Ser Gln Leu Lys Asp Ser Glu Asp Ser Leu
705 710 715 720
Tyr Asn Asp Tyr Val Asp Val Phe Tyr Asn Thr Lys Pro Tyr Lys His
725 730 735
Arg Asp Asp Arg Leu Leu Gln Ala Leu Val Asp Ile Leu Asn Glu Glu
740 745 750
Asn

<210> 760
<211> 785
<212> PRT
<213> 智人

<400> 760
Met Pro Lys Gly Arg Gln Lys Val Pro His Leu Asp Ala Pro Leu Gly
1 5 10 15
Leu Pro Thr Cys Leu Trp Leu Glu Leu Ala Gly Leu Phe Leu Leu Val
20 25 30
Pro Trp Val Met Gly Leu Ala Gly Thr Gly Gly Pro Asp Gly Gln Gly
35 40 45
Thr Gly Gly Pro Ser Trp Ala Val His Leu Glu Ser Leu Glu Gly Asp
50 55 60
Gly Glu Glu Glu Thr Leu Glu Gln Gln Ala Asp Ala Leu Ala Gln Ala
65 70 75 80
Ala Gly Leu Val Asn Ala Gly Arg Ile Gly Glu Leu Gln Gly His Tyr
85 90 95
Leu Phe Val Gln Pro Ala Gly His Arg Pro Ala Leu Glu Val Glu Ala
100 105 110
Ile Arg Gln Gln Val Glu Ala Val Leu Ala Gly His Glu Ala Val Arg
115 120 125
Trp His Ser Glu Gln Arg Leu Leu Arg Arg Ala Lys Arg Ser Val His
130 135 140
Phe Asn Asp Pro Lys Tyr Pro Gln Gln Trp His Leu Asn Asn Arg Arg
145 150 155 160
Ser Pro Gly Arg Asp Ile Asn Val Thr Gly Val Trp Glu Arg Asn Val
165 170 175
Thr Gly Arg Gly Val Thr Val Val Val Val Asp Asp Gly Val Glu His

[0123]

180 185 190
Thr Ile Gln Asp Ile Ala Pro Asn Tyr Ser Pro Glu Gly Ser Tyr Asp
195 200 205
Leu Asn Ser Asn Asp Pro Asp Pro Met Pro His Pro Asp Val Glu Asn
210 215 220
Gly Asn His His Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Ile Ala Ala Val Pro
225 230 235 240
Asn Asn Ser Phe Cys Ala Val Gly Val Ala Tyr Gly Ser Arg Ile Ala
245 250 255
Gly Ile Arg Val Leu Asp Gly Pro Leu Thr Asp Ser Met Glu Ala Val

Ala Phe Asn Lys His Tyr Gln Ile Asn Asp Ile Tyr Ser Cys Ser Trp
275 280 285
Gly Pro Asp Asp Asp Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro His Gln Leu Gly
290 295 300
Lys Ala Ala Leu Gln His Gly Val Ile Ala Gly Arg Gln Gly Phe Gly
305 310 315 320
Ser Ile Phe Val Val Ala Ser Gly Asn Gly Gly Gln His Asn Asp Asn
325 330 335
Cys Asn Tyr Asp Gly Tyr Ala Asn Ser Ile Tyr Thr Val Thr Ile Gly
340 345 350
Ala Val Asp Glu Glu Gly Arg Met Pro Phe Tyr Ala Glu Glu Cys Ala
355 360 365
Ser Met Leu Ala Val Thr Phe Ser Gly Gly Asp Lys Met Leu Arg Ser
370 375 380
Ile Val Thr Thr Asp Trp Asp Leu Gln Lys Gly Thr Gly Cys Thr Glu
385 390 395 400
Gly His Thr Gly Thr Ser Ala Ala Ala Pro Leu Ala Ala Gly Met Ile
405 410 415
Ala Leu Met Leu Gln Val Arg Pro Cys Leu Thr Trp Arg Asp Val Gln
420 425 430
His Ile Ile Val Phe Thr Ala Thr Arg Tyr Glu Asp Arg Arg Ala Glu
435 440 445
Trp Val Thr Asn Glu Ala Gly Phe Ser His Ser His Gln His Gly Phe
450 455 460
Gly Leu Leu Asn Ala Trp Arg Leu Val Asn Ala Ala Lys Ile Trp Thr
465 470 475 480
Ser Val Pro Tyr Leu Ala Ser Tyr Val Ser Pro Val Leu Lys Glu Asn
485 490 495
Lys Ala Ile Pro Gln Ser Pro Arg Ser Leu Glu Val Leu Trp Asn Val
500 505 510
Ser Arg Met Asp Leu Glu Met Ser Gly Leu Lys Thr Leu Glu His Val
515 520 525
Ala Val Thr Val Ser Ile Thr His Pro Arg Arg Gly Ser Leu Glu Leu
530 535 540
Lys Leu Phe Cys Pro Ser Gly Met Met Ser Leu Ile Gly Ala Pro Arg
545 550 555 560
Ser Met Asp Ser Asp Pro Asn Gly Phe Asn Asp Trp Thr Phe Ser Thr
565 570 575
Val Arg Cys Trp Gly Glu Arg Ala Arg Gly Thr Tyr Arg Leu Val Ile
580 585 590
Arg Asp Val Gly Asp Glu Ser Phe Gln Val Gly Ile Leu Arg Gln Trp
595 600 605
Gln Leu Thr Leu Tyr Gly Ser Val Trp Ser Ala Val Asp Ile Arg Asp
610 615 620
Arg Gln Arg Leu Leu Glu Ser Ala Met Ser Gly Lys Tyr Leu His Asp
625 630 635 640
Asp Phe Ala Leu Pro Cys Pro Pro Gly Leu Lys Ile Pro Glu Glu Asp
645 650 655
Gly Tyr Thr Ile Thr Pro Asn Thr Leu Lys Thr Leu Val Leu Val Gly
660 665 670
Cys Phe Thr Val Phe Trp Thr Val Tyr Tyr Met Leu Glu Val Tyr Leu
675 680 685
Ser Gln Arg Asn Val Ala Ser Asn Gln Val Cys Arg Ser Gly Pro Cys
690 695 700
His Trp Pro His Arg Ser Arg Lys Ala Lys Glu Glu Gly Thr Glu Leu
705 710 715 720
Glu Ser Val Pro Leu Cys Ser Ser Lys Asp Pro Asp Glu Val Glu Thr
725 730 735
Glu Ser Arg Gly Pro Pro Thr Thr Ser Asp Leu Leu Ala Pro Asp Leu

Leu Glu Gln Gly Asp Trp Ser Leu Ser Gln Asn Lys Ser Ala Leu Asp
755 760 765
Cys Pro His Gln His Leu Asp Val Pro His Gly Lys Glu Glu Gln Ile
770 775 780
Cys
785

<210> 761
<211> 692
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<400> 761
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Pro
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35 40 45
Glu Asp Gly Leu Ala Asp Ala Pro Glu His Gly Ala Thr Ala Thr Phe
50 55 60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Arg Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110
His Val Phe His His Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160

[0124]

Ile Thr Pro Ala Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Lys Gly
 165 170 175
 Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
 180 185 190
 His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Ser Val
 195 200 205
 Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
 210 215 220
 Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
 225 230 235 240
 Val Ala Lys Gly Ala Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
 245 250 255
 Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
 260 265 270
 Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
 275 280 285
 Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Phe Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
 290 295 300
 Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
 305 310 315 320
 Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
 325 330 335
 Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
 340 345 350
 Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
 355 360 365

Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly
 370 375 380
 Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
 385 390 395 400
 Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
 405 410 415
 His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
 420 425 430
 Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
 435 440 445
 His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
 450 455 460
 Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Gln Asp
 465 470 475 480
 Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
 485 490 495
 Gly Glu Arg Ile Glu Ala Gln Gly Gly Lys Arg Val Cys Arg Ala His
 500 505 510
 Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
 515 520 525
 Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
 530 535 540
 Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
 545 550 555 560
 Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
 565 570 575
 Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
 580 585 590
 Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
 595 600 605
 Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
 610 615 620
 Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
 625 630 635 640
 Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
 645 650 655
 Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
 660 665 670
 Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
 675 680 685
 Gln Glu Leu Gln
 690

<210> 762
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> 金仓鼠

<400> 762
 Met Gly Thr Ser Cys Ser Ala Arg Pro Arg Trp Leu Leu Ser Pro Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Tyr Met Gly Ala Ser Ala Gln Asp
 20 25 30
 Glu Asp Ala Glu Tyr Glu Glu Leu Met Leu Thr Leu Gln Ser Gln Asp
 35 40 45
 Asp Gly Leu Ala Asp Glu Thr Asp Glu Ala Pro Gln Gly Ala Thr Ala
 50 55 60
 Ala Phe His Arg Cys Pro Glu Glu Ala Trp Arg Val Pro Gly Thr Tyr

Ile Val Met Leu Ala Glu Glu Ala Gln Trp Val His Ile Glu Gln Thr
 85 90 95
 Met His Arg Leu Gln Thr Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile Lys
 100 105 110
 Ile Gln His Ile Phe Tyr Asp Phe Leu Pro Ala Phe Val Val Lys Met
 115 120 125
 Ser Ser Asp Leu Leu Asp Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Lys Tyr
 130 135 140
 Ile Glu Glu Asp Ser Leu Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
 145 150 155 160
 Asp Arg Ile Ile Pro Ala Gly Arg Gln Ala Gln Glu Tyr Ser Ser Ser
 165 170 175
 Arg Lys Val Pro Ser Gly Ser Gly Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp
 180 185 190
 Thr Ser Ile Gln Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Val
 195 200 205
 Thr Asp Phe Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg
 210 215 220

[0125]

Gln Ala Ser Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val
225 230 235 240
Ser Gly Arg Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ile Leu His Gly Leu
245 250 255
Arg Val Leu Asn Cys Gln Gly Lys Gly Ile Val Ser Gly Ile Leu Thr
260 265 270
Gly Leu Glu Phe Ile Trp Lys Ser Gln Leu Met Gln Pro Ser Gly Pro
275 280 285
Gln Val Val Leu Leu Pro Leu Ala Gly Arg Tyr Ser Arg Val Leu Asn
290 295 300
Thr Ala Cys Gln His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala
305 310 315 320
Ala Gly Asn Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala
325 330 335
Pro Glu Val Ile Thr Val Gly Ala Thr Asp Val Gln Asp Gln Pro Val
340 345 350
Thr Leu Gly Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe
355 360 365
Ala Pro Gly Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Ala Cys
370 375 380
Phe Met Ser Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly
385 390 395 400
Ile Val Ala Met Met Leu Thr Leu Glu Pro Glu Leu Thr Leu Thr Glu
405 410 415
Leu Arg Gln Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Ala Ile Asn Met
420 425 430
Ala Trp Phe Pro Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala
435 440 445
Thr Leu Pro Pro Ser Thr His Gly Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg
450 455 460
Thr Val Trp Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Ala Ala Thr Ala Thr
465 470 475 480
Ala Arg Cys Ala Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser
485 490 495
Arg Ser Gly Arg Arg Arg Gly Asp Arg Ile Glu Ala Ala Gly Thr Gln
500 505 510
Gln Val Cys Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala
515 520 525
Val Ala Arg Cys Cys Leu Leu Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Thr
530 535 540
Thr Pro Ala Ala Arg Thr Ser Leu Glu Thr His Ala His Cys His Gln

Lys Asp His Val Leu Thr Gly Cys Ser Leu His Trp Glu Val Glu Gly
565 570 575
Ile Gly Val Gln Pro Leu Ala Val Leu Arg Ser Arg His Gln Pro Gly
580 585 590
Gln Cys Thr Gly His Arg Glu Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His
595 600 605
Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro
610 615 620
Ala Glu Gln Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly
625 630 635 640
Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala Phe Ile Thr Leu Gly Ala Tyr Ala Val
645 650 655
Asp Asn Thr Cys Val Ala Arg Ser Arg Val Thr Asp Thr Ala Gly Arg
660 665 670
Thr Gly Glu Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Asn Arg
675 680 685
Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp Val His Gln
690 695

<210> 763
<211> 691
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 763
Met Gly Ile Arg Cys Ser Thr Trp Leu Arg Trp Pro Leu Ser Pro Gln
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ser Arg Ala Gln Asp
20 25 30
Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Met Leu Ala Leu Pro Ser Gln Glu
35 40 45
Asp Ser Leu Val Asp Glu Ala Ser His Val Ala Thr Ala Thr Phe Arg
50 55 60
Arg Cys Ser Lys Glu Ala Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val Val
65 70 75 80
Leu Met Glu Glu Thr Gln Arg Leu Gln Val Glu Gln Thr Ala His Arg
85 90 95
Leu Gln Thr Trp Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile Lys Val Leu His
100 105 110
Val Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Ser Asp
115 120 125
Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu Tyr Ile Glu Glu
130 135 140
Asp Ser Leu Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg Ile
145 150 155 160
Ile Pro Ala Trp Gln Gln Thr Glu Glu Asp Ser Ser Pro Asp Gly Ser
165 170 175
Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Gly His
180 185 190
Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe Asn Ser Val Pro
195 200 205
Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp Ser
210 215 220
His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly Val
225 230 235 240
Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln Gly
245 250 255
Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg Lys
260 265 270
Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro Leu

275 280 285
Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Thr Ala Cys Gln Arg Leu Ala

290 295 300
Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp Asp
305 310 315 320
Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val Gly
325 330 335
Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly Thr
340 345 350
Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Lys Asp Ile Ile
355 360 365
Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Tyr Met Ser Gln Ser Gly Thr
370 375 380
Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala Met Met Leu Asn
385 390 395 400
Arg Asp Pro Ala Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile Leu
405 410 415
Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe Pro Glu Asp Gln
420 425 430
Arg Val Leu Thr Pro Asn Arg Val Ala Thr Leu Pro Pro Ser Thr Gln
435 440 445
Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His Ser
450 455 460
Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys Ala Pro Glu Glu
465 470 475 480
Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Arg Arg Arg Gly
485 490 495
Asp Arg Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys Lys Ala Leu Asn
500 505 510
Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg Cys Cys Leu Leu
515 520 525
Pro Arg Val Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Gly
530 535 540
Pro Gln Thr Pro Val His Cys His Gln Lys Asp His Val Leu Thr Gly
545 550 555 560
Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asn Leu Arg Ala Gln Gln Gln Pro
565 570 575
Leu Leu Arg Ser Arg His Gln Pro Gly Gln Cys Val Gly His Gln Glu
580 585 590
Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys
595 600 605
Ile Lys Glu His Gly Ile Ala Gly Pro Ala Glu Gln Val Thr Val Ala
610 615 620
Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala
625 630 635 640
Ser Leu Pro Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Val Cys Val Ala Arg
645 650 655
Ile Arg Asp Ala Gly Arg Ala Asp Arg Thr Ser Glu Glu Ala Thr Val
660 665 670
Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp
675 680 685
Val His Gln
690

[0126]

<210> 764
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 764
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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 765
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 765
 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 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

[0127]

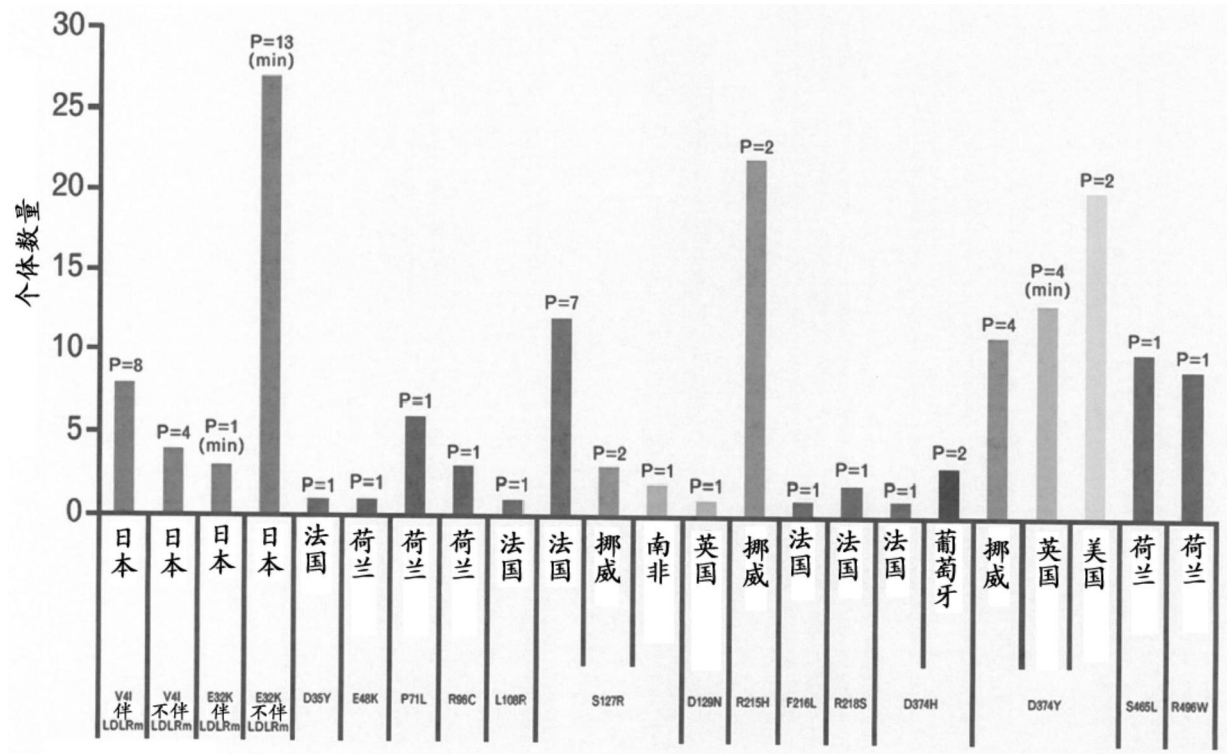


图1A

突变 蛋白(DNA)	外显子	N	国家 (N)	总胆固醇 (毫克/分升) Mean±SD (N)	LDL (毫克/分升) Mean±SD (N)	CAD	受影响的人数/评估的人数			
							中风	PVD	角膜环	黄色瘤
V4I (10G>A) [†]	1	12	日本	365.0±103.2 (12)	274.9±99.8 (10)	4/12	0/12	1/12	3/12	10/12
伴LDLR突变		8	日本	386.7±103.3 (8)	309.4±100.5 (6)	4/8	0/8	1/8	2/8	7/8
不伴LDLR突变		4	日本	313.6±84.7 (4)	222.7±82.4 (4)	0/4	0/4	0/4	1/4	3/4
E32K (94G>A)	1	30	日本	329.1±87.4** (29)	242.1±89.7** (28)	7/30	4/30	0/30	8/29	13/29
伴LDLR突变		3	日本	580.1±69.6 (2)	495.0±119.9 (2)	1/3	0	0/3	2/3	3/3
不伴LDLR突变		27	日本	308.2±52.2 (27)	221.2±51.4 (26)	6/27	4/27	0/27	6/26	10/26
D35Y (103G>A)	1	1	法国	300.5 (1)	218.1 (1)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
E48K (142G>A) ^{†,‡}	1	1	荷兰	232.8 (1)	164.3 (1)	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0
P71L (212C>T) [†]	2	6	荷兰	227.4±33.3 (3)	156.2±35.6 (3)	1/6	2/6	0/6	-/0	-/0
R96C (286C>T) [†]	2	3	荷兰	271.5±46.0 (3)	191.4±34.4 (3)	2/3	0/3	0/3	0/2	0/2
L108R (323T>G)	2	1	法国	365.4 (1)	303.6 (1)	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1
			法国 ⁽¹²⁾							
S127R (381T>A)	2	17	挪威 ⁽³⁾	419.2±80.4* (16)	368.5±82.4** (9)	2/15	0/14	0/12	4/15	8/15
			南非 ⁽²⁾							
D129N (385G>A) [†]	2	1	英国	399.1 (1)	321.3 (1)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
R215H (664G>A)	4	22	挪威	287.3±102.9* (20)	163.6±53.8** (11)	4/4	-/0	-/0	-/0	-/0
F216L (646T>C) [‡]	4	1	法国	263.0 (1)	169.0 (1)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
R218S (654A>T)	4	2	法国	340.3±87.4 (2)	244.0±68.8 (2)	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1
			法国 ⁽¹⁾							
D374H (1120G>C)	7	4	葡萄牙 ⁽³⁾	408.7±123.4 (4)	372.0±185.2 (2)	3/4	0/4	0/4	1/4	1/4
			挪威 ⁽¹¹⁾							
D374Y (1120G>T)	7	44	英国 ⁽¹³⁾	419.6±105.2*** (42)	329.1±102.5*** (35)	13/39	0/10	1/10	3/22	14/22
			美国 ⁽²⁰⁾							
S465L (1685C>T) [†]	9	10	荷兰	269.9±58.8* (7)	186.8±56.8* (7)	4/10	0/10	0/10	-/0	-/0
R496W (1777C>T)	9	9	荷兰	300.5±48.3 (3)	337.6±184.5 (3)	0/9	0/4	0/4	-/0	-/0
所有突变		164	所有国家	358.9±107.9 (144)	272.2±109.8 (116)	41/126 (33%)	6/98 (6.1%)	2/96 (2%)	20/89 (22)	47/89 (53%)

图1B

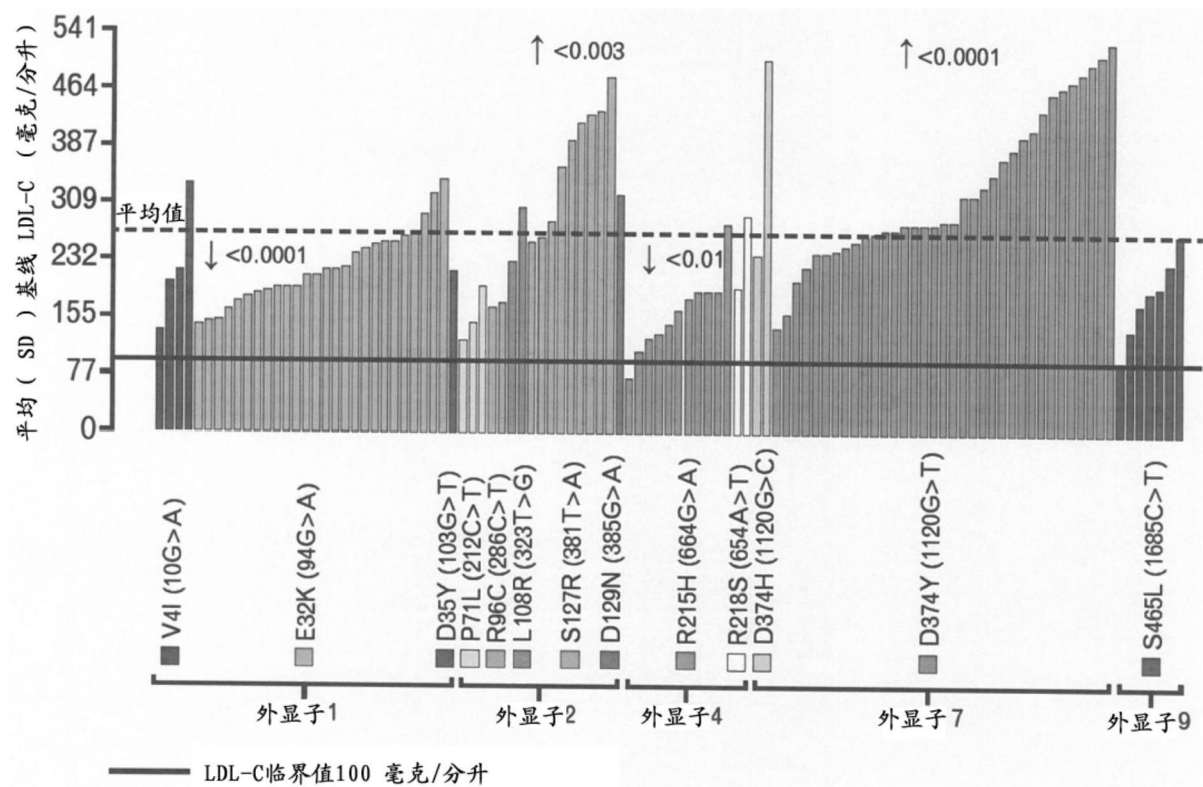


图2

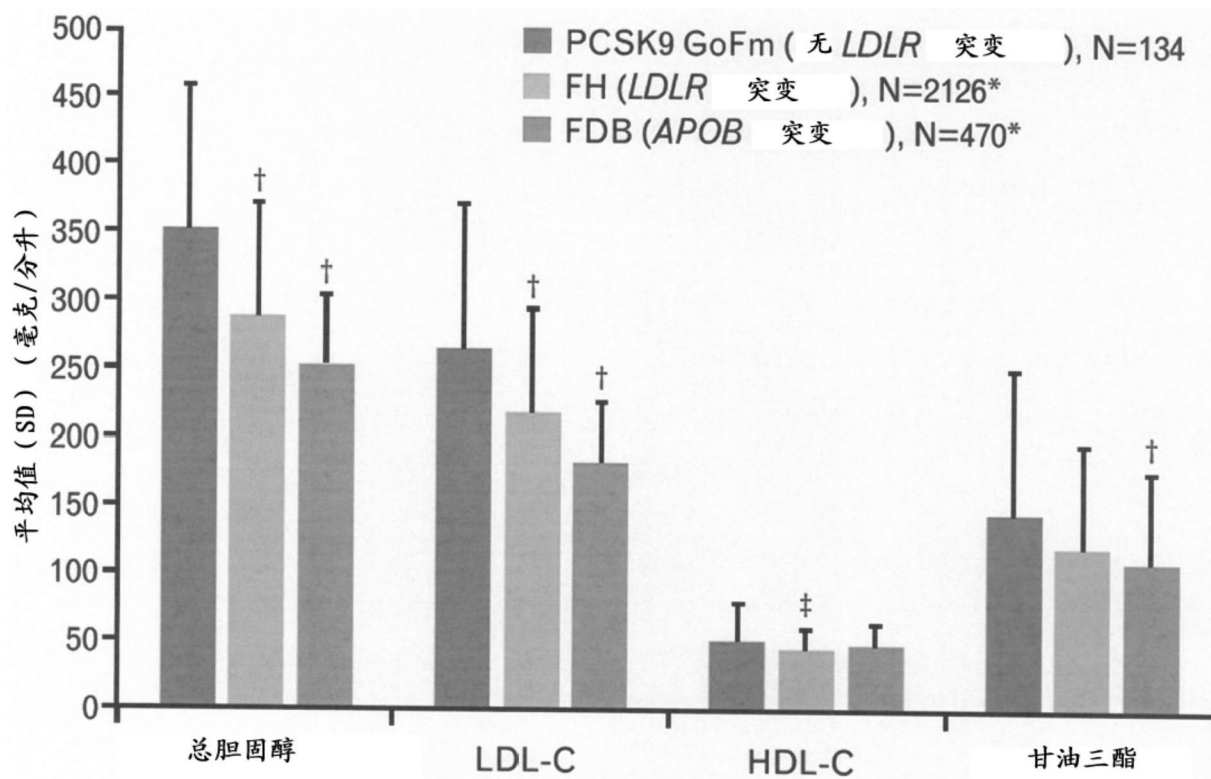


图3

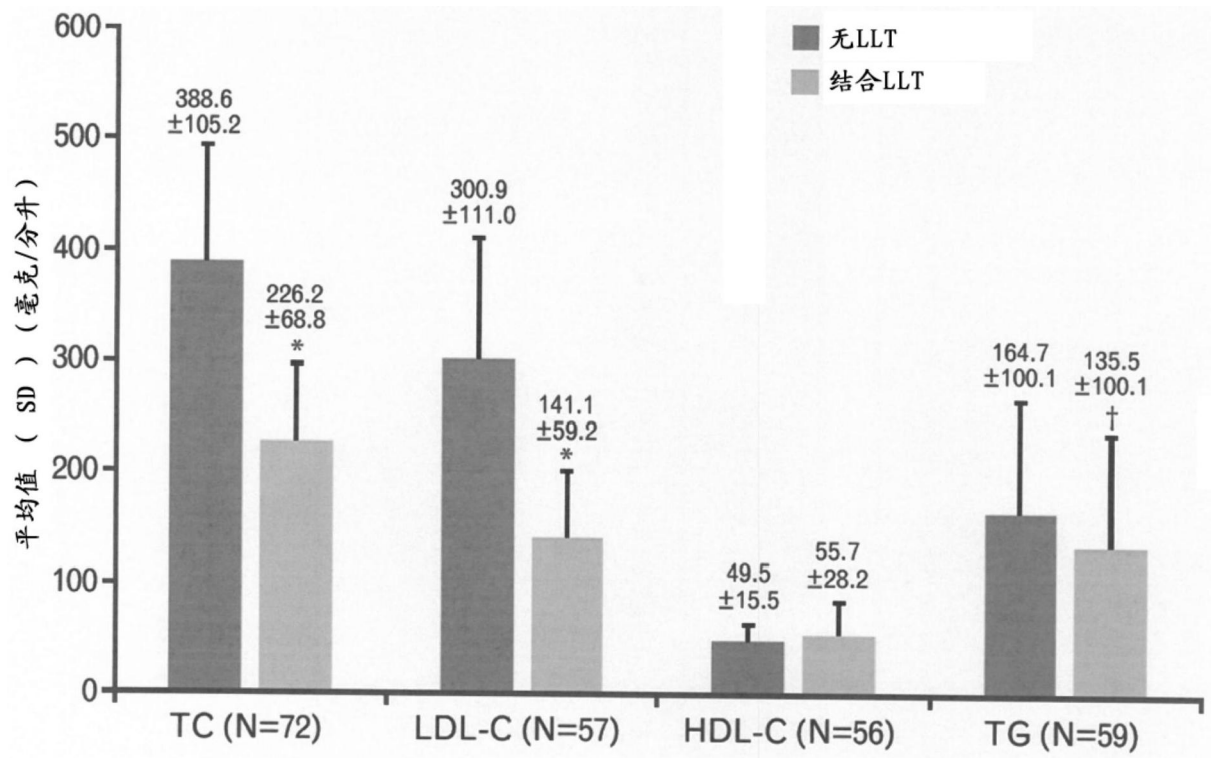


图4

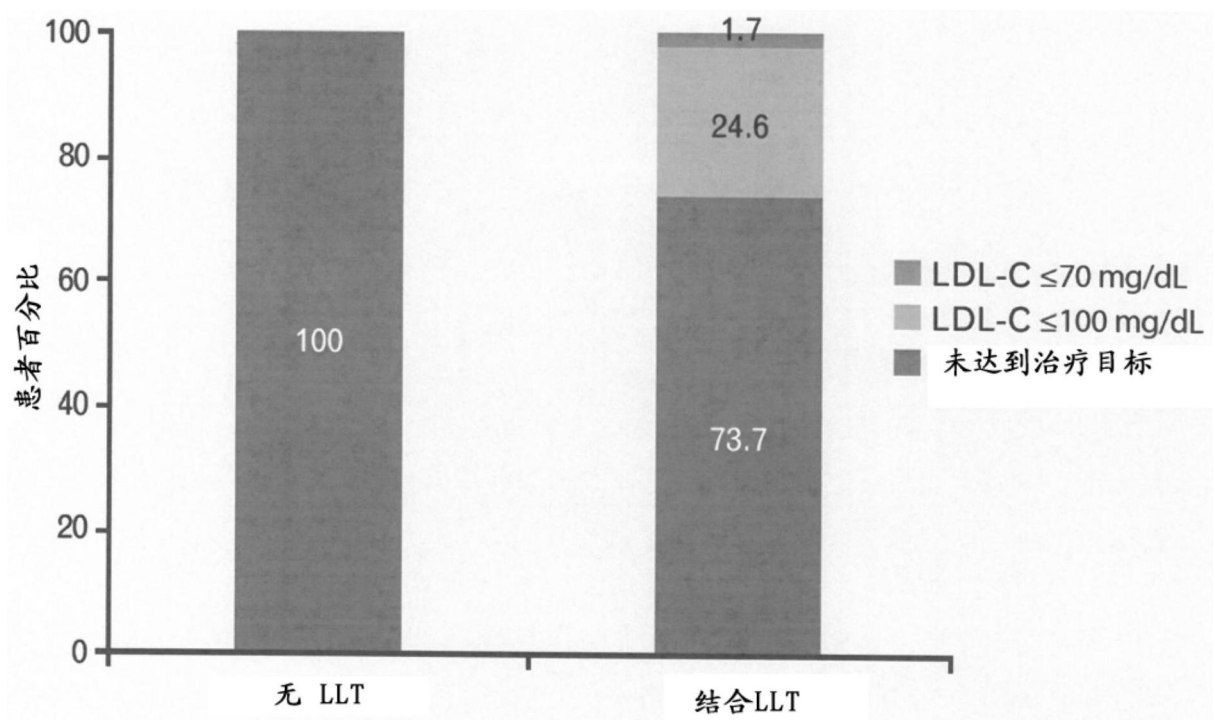


图5

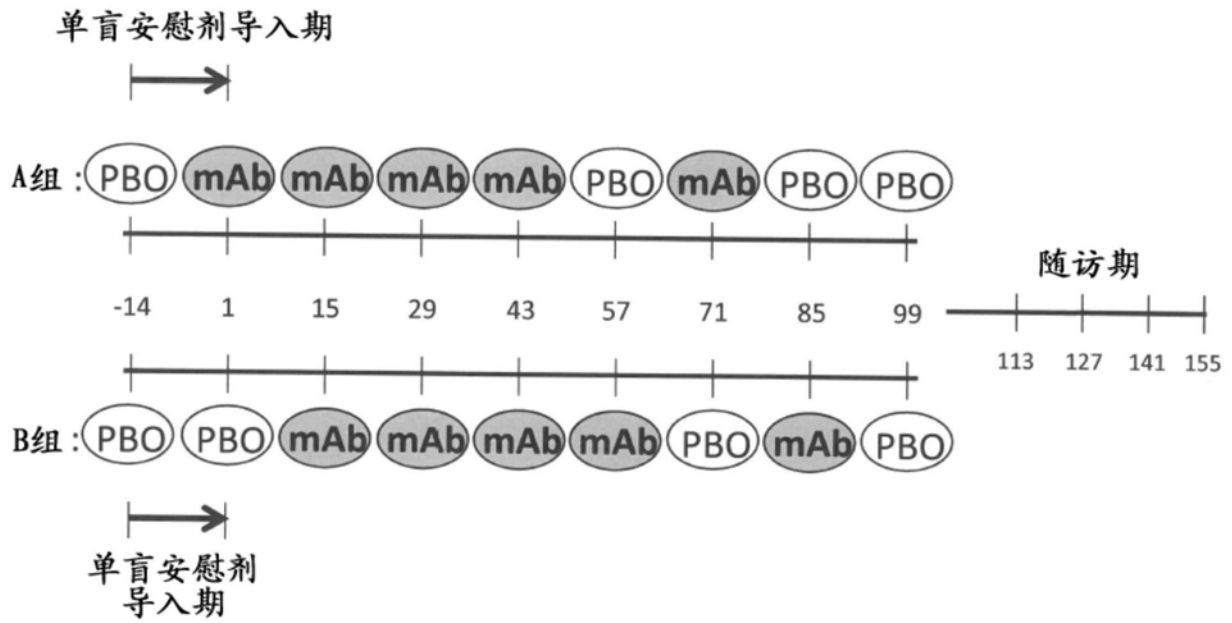


图6

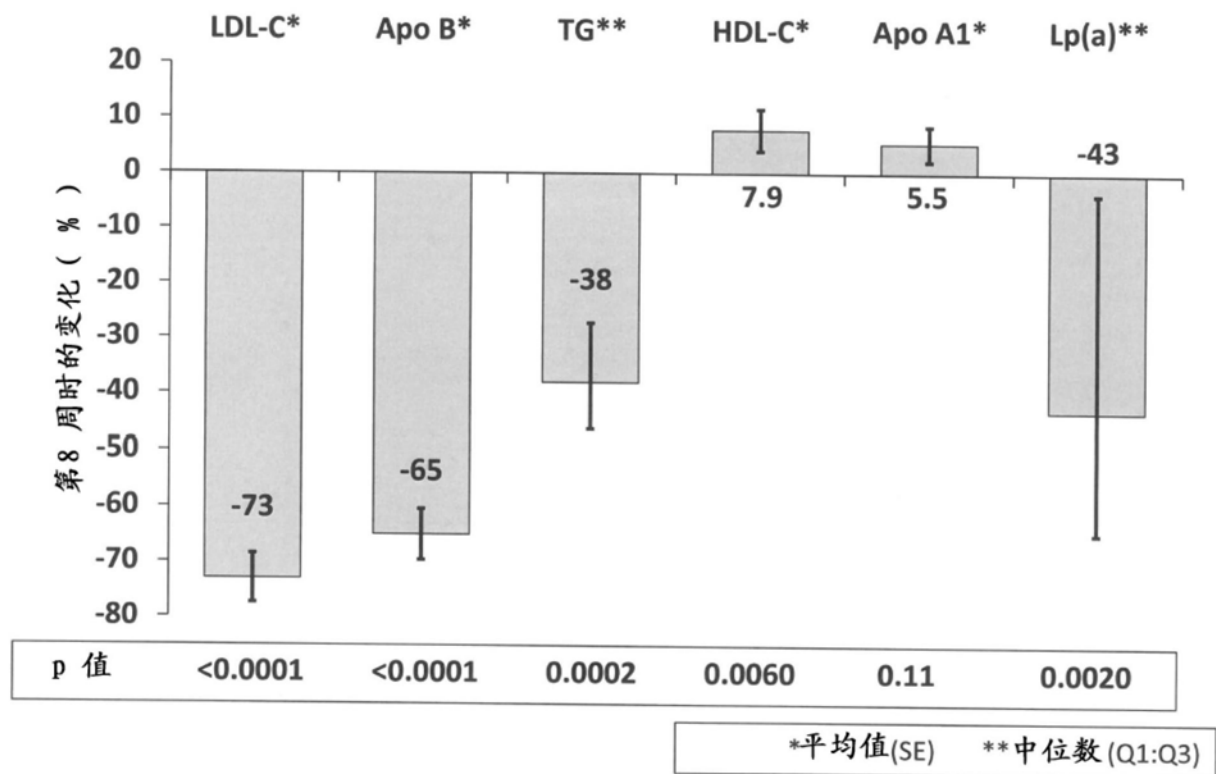


图7

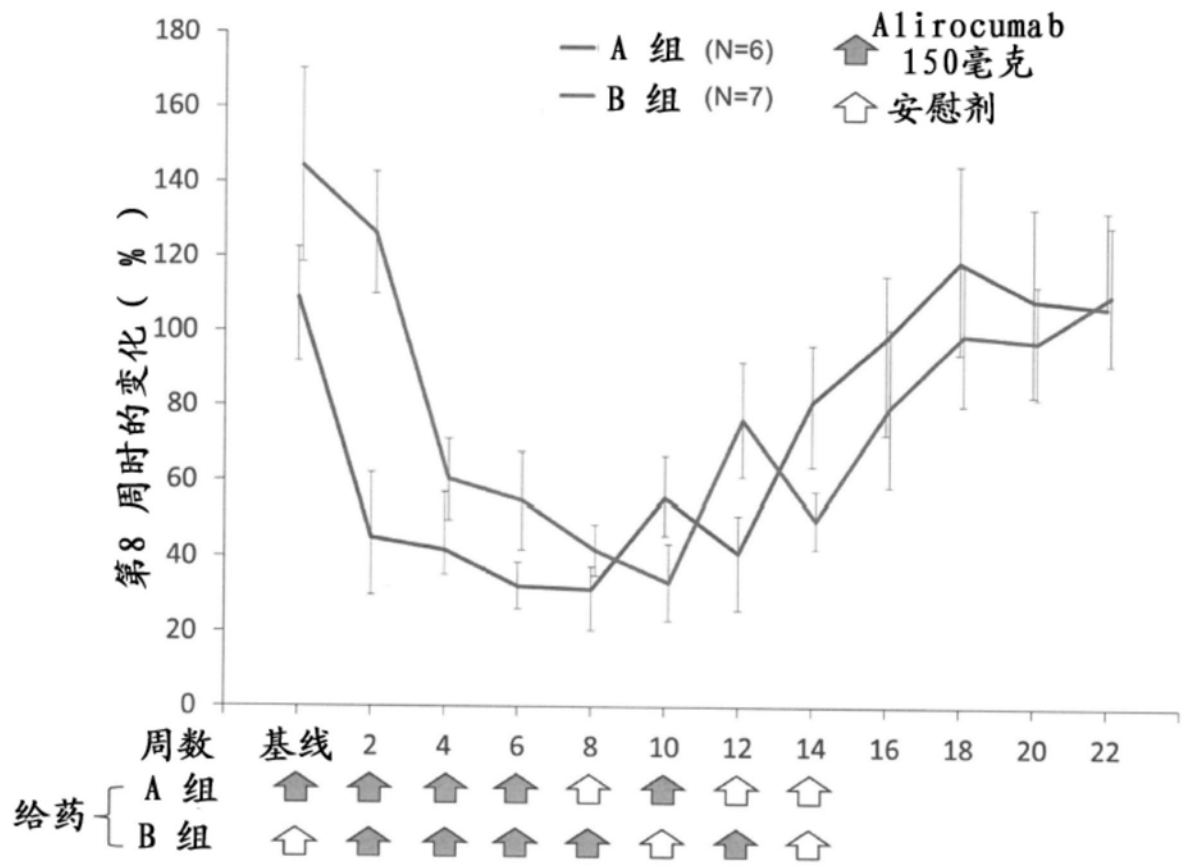


图8

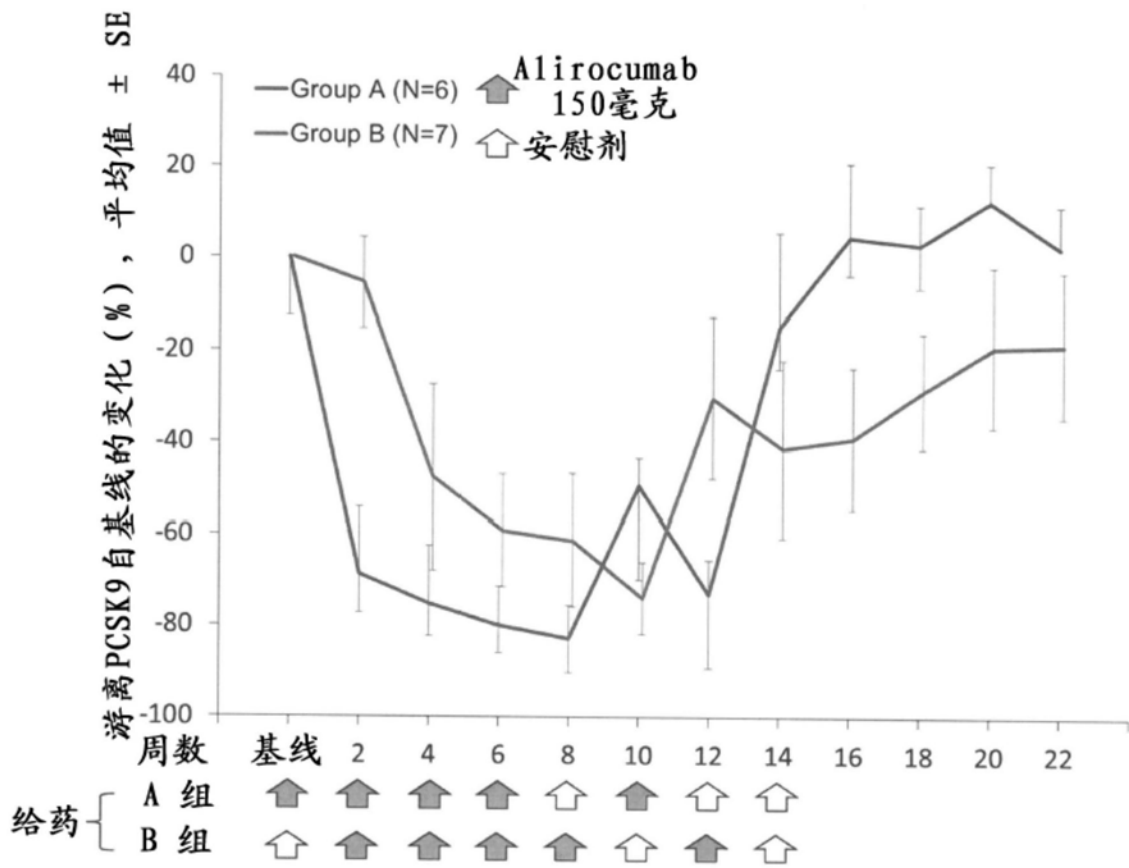


图9

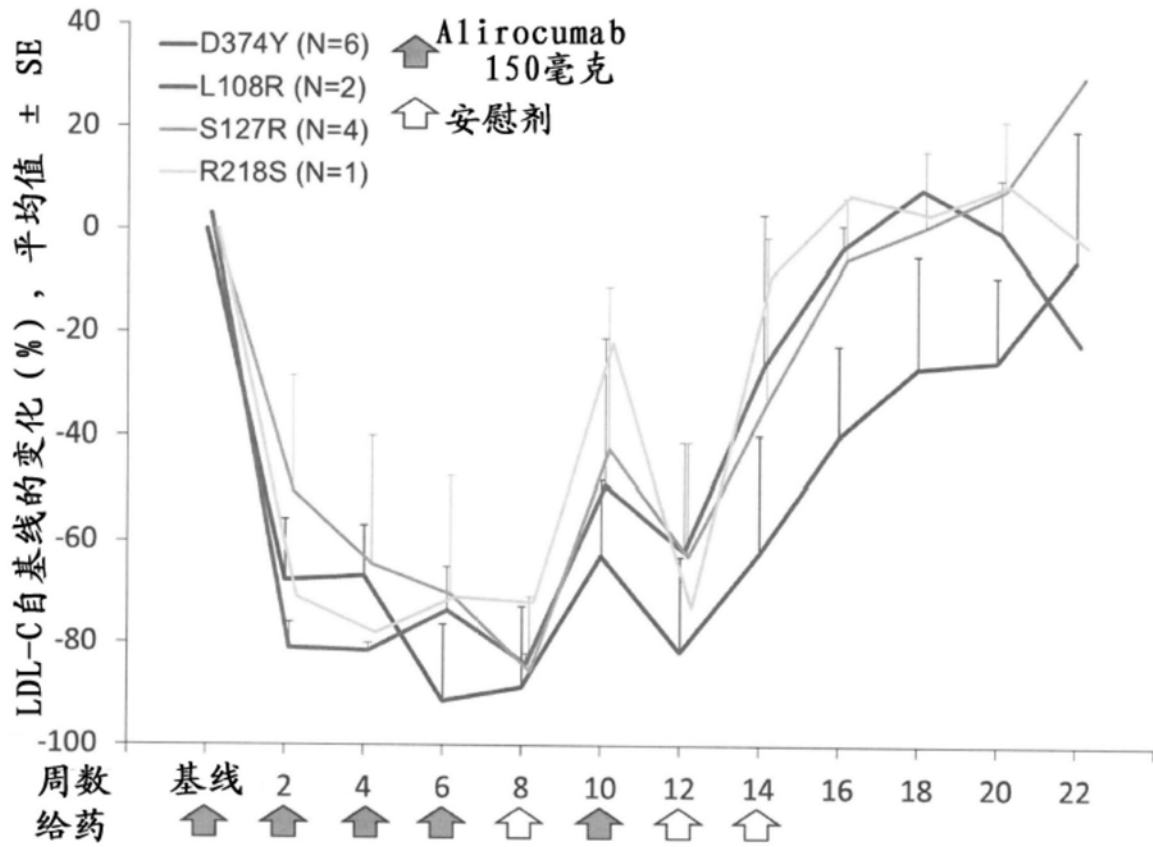


图10

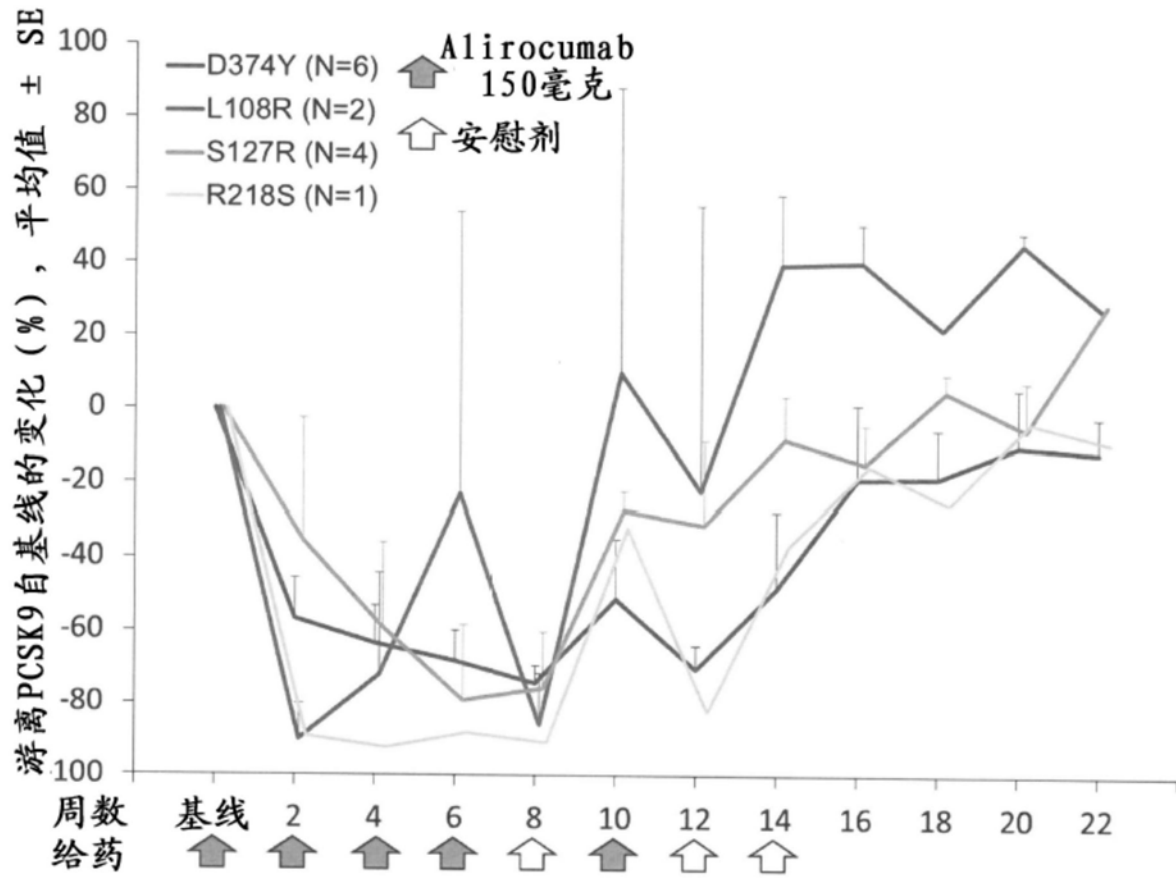


图11