



(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

(22) 申请日 2014.05.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105263963 A

(43) 申请公布日 2016.01.20

(30) 优先权数据
61/828,730 2013.05.30 US
61/889,553 2013.10.11 US

(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
W02014/194111 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

(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

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01) (续)

(56) 对比文件

WO 2010077854 A1, 2010.07.08

WO 2012146776 A1, 2012.11.01

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.

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.

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

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。

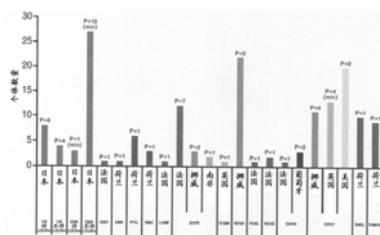


图1A

Table with columns: 突变 (Mutation), 核苷子 (Nucleotide), 国家 (Country), 序列编号 (Sequence ID), 位置 (Position), 核苷酸 (Nucleotide), 氨基酸 (Amino Acid), 参考文献 (Reference). The table lists various mutations and their corresponding sequence IDs, positions, and amino acids, along with references to scientific literature.

图1B

CN 105263963 B

[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较

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)来检测生物传感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源可变区 and 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 and 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™(NovoNordisk, 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™(NovoNordisk)、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omacor)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

心血管疾病结果, % (N)	本研究	已发表的文献	
	PCSK9 GOFm	FH ^a	FDB ^b
动脉事件	33% (126)	33% (1940)	37% (516)
发病年龄, 岁±SD	49.4 ± 13.8	48.2	46.6 ± 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±SD	60.0 ± 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%

[0102] ^aJansen et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005, 25:1475-1481.

[0103] ^bFouchier et al., Semin Vasc Med. 2004, 4:259-264.

[0104] ^cde Sauvage Nolting et al., J Intern Med. 2003, 253:161-168.

[0105] ^dHanson et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997, 17:741-747.

[0106] 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] 本研究中使用的研究药物是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		

	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***	
[0157]	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

	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*	
[0159] 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

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
[0161] 基线评估 (毫克/分升)		

	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
[0162]	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

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

	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)	
[0165]	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

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

	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		
[0168]	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

	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

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	

[0175]

[0176] 表12: 第15天时以常规单位表示的VLDL-C: 协方差分析

	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		

[0177]

	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	
[0178]	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

		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)	

[0180]

	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
[0181]	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

	A 组 (n = 6)	B 组 (n = 7)
	基线评估 (毫克/分升)	
	中位数	84.50
	平均值 (SD)	114.33 (94.449)
	Q1: Q3	61.00 : 112.00
	最小值: 最大值	43.0 : 301.0
	第 15 天评估 (毫克/分升)	
	中位数	55.00
	平均值 (SD)	95.83 (104.519)
	Q1: Q3	41.00 : 76.00
	最小值: 最大值	41.0 : 307.0
[0183]		
	第 15 天时自基线的 % 变化	
	中位数	-27.87
	平均值 (SD)	-23.12 (17.921)
	Q1: Q3	-33.33 : -6.12
	最小值: 最大值	-45.6 : 2.1
	p 值	0.0625
	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
	平均值 (SD)	-18.50 (17.524)
	Q1: Q3	-36.00 : -2.00
	最小值: 最大值	-37.0 : 6.0
	p 值	0.0938
[0184]		
	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

	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)]

	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)
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

	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)

[0193] [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-WO

<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

caggteccagc tgggtcagtc tgggggagge ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt cgcccaatct 120
acaggaaaag gtcctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180 ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300 gaggtacctt tlgactactg gggccaggga accctggta cgtctctctc 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 tccagcacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60 ctctctcgca gggccagta gagtgtagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
 gcccaggctc ccaggctctc catctatggt gcatccacca ggccactgg tatccagcc 180 aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttaactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cattttatct ctgctcagcag tataataact ggcctccatt cactttggcc 300 cctgggacca aggtggagat caaaca 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 tggtaggagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt cgcgcaactc 120
 acaggaanaag gctcggagtg ggtctcagct attggttcta cgggtgacac atactatcca 180 ggctccgtga aggcgcgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300 gaggtacctt ttgactactg gggccaggga acccttgta cctctctctc 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 tgaocgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60 ctctctctgca gggccagta gagtgtagc agcaacttag cctgtacca ccagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagacc 180
 aggttcagtg gcatlgggtc tgggacagag ttaactctca ttatcagcag cctgcagctc 240 gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggctccatt cactttcgcc 300
 cctgggacca aagtgatata 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 tggssggagc ttggtacagc ctggssggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaaact 120
 acaggaaaag gtcctggagtg ggtctcagct attggttcta coggtagaac atactatcca 180
 ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240 caaatgaaca gcctgagagc cggggacagc gctgtgtatt actgtgtaag agaggsgtgg 300
 gaggtaccct ttgactactg gggccaggga acccttggtca ccgtctctcc 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
 gaaatagtaga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 gccagcgtc ccaggtcct catctatggt gcatccacca gggccactg tatccagcc 180 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
 gaagatttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccatt 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
 cagstgcagc tgggtgcagtc tggssggagc gtggtccagc ctggssggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cgtctggatt caccctcagc agctatggca tgcactgggt ccgccagct 120
 ccaggcaagg gtcctggagtg ggtggcttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180 ggaactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca aticcagaa cactgtgat 240
 ctggaatga acagccctgag agccagggac acggcaatg actattgtgc gagagagaag 300 gtttagact ggggacaggg aaccacgctc accgtctcct ca 342

<210> 26

<211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 26
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile His Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 27
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 28
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

[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 aggtttaga 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 tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagta gagtattagt agctgggttg cctggatatc gcgaaacca 120
 gggaagccc ctaagctect gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagttgata tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240 gatgattitg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacitt tggccaggg 300
 accaaggtgg aatcaaac a 321

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 34
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 35
 cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 36
 Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 37
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 37
 aaggctct 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

[0006]

<210> 41
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41
caggtgcagc tggtaggagtc tgggggagcc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagcct 120 ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccc aatcatcata tccagagaca attccgagaa cagcttgat 240 ctggaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggttagactc ggggccaggg aacctggtc 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 tgaccagcgc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcaacttggc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccata 180 aggttcagcg gcagtggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300 accaagcttg 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
caggtgcagc tggtaggagtc tgggggagcc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagcct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180 gcagactccg tgaaggcccg attaccatc tccagagaca attccaagaa cagcttgat 240
ctggaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgt attactgtgc gagagagaag 300 ggttagactc ggggccaggg aacctggtc 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 tgaccagctc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagctca gactattagt agctggttgg cctggatca gcagaaacca 120
 ggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtg ggcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tggacagaa ttcactctca ccatacagc cctgcagcct 240 gatgatttgg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccaggg 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 tgggggagcc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc 60 tctgtgagc cgtctggatt cacttcagtc agctatggca tgcactgggt ccgccagct 120
 ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
 ggagactccg tgagggcccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240 ctggaaatga acagcctgag agcccgagac acggcagigt attattgtgc gagagagaag 300
 ggtttagact ggggccaggg aacctggtc actgtctcct ca 342

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

[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 tgaccacgct tccagactcc ctggctgtgt cctfgggcga gagggccacc 60 atcaactgca agtccagcca gagtgTTTTT cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc cctaccgg 180 gaatccgggg tccctgaccg attcagtgcc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcagctga 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 tgggggagcc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc 60 tectgtgcag cgtctggatt caccitcagt agctatggca tgcactgggt cgcagcagct 120
 ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180 ggagactcgc tgaggggccc aatcatcata tccagagaca attccgagaa cactgtgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtg attattgtgc gagagagaag 300
 ggttttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 66
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 66
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 67
 gacatgctga tgaccacgtc tccagactcc ctggctgtgt ctcggggcga gagggccacc 60 atcaactgca agtcacgcca gagtgitttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
 tggatcagc agaaccagg acagctctct aagttgctcc tttaactggc ctciaaccgg 180 gaatccgggg tcctctgaccg attcagtgc agcggtctg gacagattt cactctacc 240
 atcagcagc tgcagctga agatgtgca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
 cctggagct tggccaagg 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
 caggtcagc tggtaggagc tgggggagc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt cactctcagt agctatgcca tgcactgggt ccgccaagct 120
 ccagccaagg ggcctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180 cgagactcag tgaaggcccg atccaccatc tccagagaca atccaagaa cacgctgat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300 ggttttagact ggggccaggg aacctgtgct accgtctctc 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 tgaccacgct tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gaggcccacc 60 atcaactgca agtccagcca gagtgTTTT cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tggTaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttTactgggc ctctaccgg 180 gaatccgggg tccctgaccg attcagTggc agcgggtctg ggacagattt cactctacc 240
 atcagcagcc Tgcagctga agatTggca gtttattact gtccaata ttacagtatt 300 ccTggagct Tcgccaagg gaccaaggTg gaaatcaaa 339

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 72
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr
 20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 73
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 73
 gaagtgcagc TggTgcagtc Tgggggagcc TggTcagc ctgggggTc cctgagactc 60 tccTgtgcag cctctggatt cactttaac aactatgcca Tgaactgggt ccgcagcgt 120
 ccaggaagg gactggactg ggtctcaact attagtTgta gggTgTgac tacaactac 180 gcagactccg Tgaaggccg tttcattatt tcccagaca gttccaaca cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgagac acggccgtat attactgtc gaaagattct 300
 aactggsgaa attctgatct ctggggcct ggcaccagc Tcactgtctc ctca 354

[0012]

<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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 75
 ggattcaact 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

[0013]

```

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 77
attagtgga 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
gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat ctc      33

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 80
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu
1      5      10

<210> 81
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 81
gacatccaga tgaccagtc tccagactcc ctgctgtgt cctcgggcca gaggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttta tacaggtcca acaataggaa cttcttagt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcotcct aatctactca ttactgggc atctaccgg 180
gaaaccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcagcctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
cctgacactt 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 tgggggagtc tgggggagc ttggtacagc ctgggggctc cctgagactc 60 tctctgacg cctctggatt caccitaaac aactatgcca tgaactgggt cgcagcagct 120
 ccaggaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta ggggtgtac tacaaactac 180 gcagactcgc tgaaggcgc ttctattatt tcccagaca gtccaaca cagctgat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctat attactgtc gaaagattct 300 aactgggaa attctgatct ctggggcctg 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
 gatcagctga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcga gagggccacc 60 atcaactgca agtcagcca gagtgittta tacaggtcca acaataggaa ctcttaggt 120
 tggtaaccagc agaaccagg gcagcctctt aactactca ttactgggc atctaccgg 180 gaatccgggg tccctgaccg atcagtgcc agcgggtctg ggacagatt cactctacc 240
 atcagcagcc tgcagctga agatgtgca gtttattact gtaacaata ttatactact 300 cgttacactt ttggccagg gaccaagctg gagatcaaa 339

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 92
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
 20 25 30
 Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 93
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 93
 gaggtgcagc tgggtgagtc tgggggagc ttggtacagc ctgggggctc cctgagactc 60 tccctgtgcag cctctggatt caccitaaac aactatgcca tgagctgggt cgcagcagct 120
 ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtggtac tacatactac 180 gcagactccg tgaaggccgc gttaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgtat attactgtgc gaaagattct 300
 aactggggaa atttegatct ctggggcctg ggcacctgg tcaactgtct ctca 354

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

<220>
 <223> 合成的

[0015]

<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 tgaccagctc tccagactcc ctggctgtgt cctctggcga gaggccacc 60 atcaactgca agtcagcca gagtgttta tacaggtcca acaatagaa cttcttagct 120
 tggtaaccagc agaaaccagg acagcctcct aagetctca ttactcggc atctaccgg 180 gaatccgggg tccctgaccg attcagtcgc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcagctga agatgtgca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300 ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

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

<220>
 <223> 合成的

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

Lys

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

<220>
<223> 合成的

<400> 97
cagggtcagc tgggtcagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggc cctgagactc 60 tctctgtagc tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt cgcaccaact 120
acaggaaaag gctctggagt ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacagc gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300 gacgtacct ttgactcttg gggccaggga acccttgta cegctctctc a 351

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

<220>
<223> 合成的

<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Pro Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成的

<400> 99
ggattcacc 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 ctggtgacac a 21

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 103
gcaagagagg gatgggacgt accctttgac ttc 33

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 104
 Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 105
 <211> 324
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 107
 caggacatta gaaatgat 18

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 108
 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

[0017]

[0018]

ctacaagatt acaattaccg gtggagc 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 tggtaggagc tggggagc ttggtacagc ctgggggctc cctgagactc 60

tctctgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt cggccaact 120 acaggaaaag gctcggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240 caaatgaaca gcctgagagc cggggacagc gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
 gactgacctc ttgactcttg 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
 gccatccaga tgaccagctc tccatctccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcaattgcc gggcaagtcg ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaaatgg ggtcccata 180 cggttcagcg gcagtggaic tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctggagc gttcggccaa 300 gggaccaagc 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 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 cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt cgcgcaagct 120
acaggaagaag gctctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180 ggctccgtga aggcctgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240
caaatgaaca gcttgagagc cggggacagc gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300 gacttacctt ttgactcttg gggccagga acccttggtca cctgtctctc 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

```

gccatccaga tgaccagctc tccatctccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggcaagta ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaacca 120
gggaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaagtggt ggctccatca 180
agttccagcg gcagtgatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggcaa 300
ggaccaaggg tggaaatcaa a 321

```

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

<220>
 <223> 合成的

[0019]

<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

```

caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctgggaagc ctctggagac cctgtccctc 60 acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccaggaaggg gactggagtg gattgggat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
cccctccctca agagtcgagt caccatatac atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240 aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gcctgtattt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactctctag gtatggactg ctggggccaa 360 gggaccaggg tcaccgtctc ctca 384

```

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 122
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Pro Arg Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 123
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 123
 ggggactcca 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

[0020]

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 127
 gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggtatg 60 gaagtc 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 tgaccaccgc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcg gggccagtcg ggacattagc agttatttag cctggatca gcaaaaacca 120
 gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccata 180 aggttggcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt 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

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

[0021]

<220>
 <223> 合成的

<400> 135
 caacagctta atagttacc 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
 caggtcagc tgcaggagc gggccagga ctggtaagc ctccggagc cctgtccctc 60 acctgcactg tctctggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
 ccagggaagg gactggagtg gatgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180 cctctcccca agagctgagt caccataca atagacaacg ccaggaacca gtctccctg 240
 aagctgatct ctgtgaccgc agcggacaag gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300 actatgatcc ggggagttac cctctactat tactctctac gtagggacgt ctggggccaa 360
 gggaccaagg 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 tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgct gggccagtcg gcacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
 gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcggcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ctttaagtgt accctcggac gttcggccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 140
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 141
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0022]

<220>
 <223> 合成的

<400> 141
 caggtgcage tgcaggagtc gggeccagga ctggtgaagc ctctggagac cctgtccctc 60 acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
 ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180 cctctccctca agagctgagt caccatatac gtagacagct ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacagc gccgtgtatt actgtcgcag agagaggatt 300
 actatgatcc ggggagttac cctctactat tactctcaag gtaaggagct ctggggccaa 360 gggaccaagg tcacctcttc 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 tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggcaagtcg gcacattagc agttatttag cctggtatca gcagaacca 120
 gsgaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ctttaagtgt accctcggac gttcggccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

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

<210> 145
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 145
 caggtcagc tggctcagc tggagctgag gtaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60 tcttcaagg ctcttggtta caccittacc aactatggtt tcagctgggt gcacagcc 120
 ctggacaag gacttgagtt aatggatgg attagtggtt acaatggtta cacaactat 180 gcacaagaac tccagccag agtccatg accacagaca catccagag cacagctac 240
 atggagctga gnaacctgag atctgacgac acgcccgtat attactgtgc gagagataga 300
 gtcgttttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360 acggtcaccg 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

[0023]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 147
 ggttacacct ttaccaacta tgggt 24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 148
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 1 5

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 149
 attagtggtt acaatggtta 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 tttattctat ggacgtc 57

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

<220>
<223> 合成的

<400> 152
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 153
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 153
gccatccaga tgaccacgac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagatca aagcctcgtat tacagtgaag gagacacctta ctgaaattgg 120 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcttaattt ataaggtttc taaccgggac 180
cttggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240 agcggsgtgg aggcagagga tgttggsgtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcc gcccaaggac caaggtggaa atcaaaaga 339

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

[0024]

<220>
<223> 合成的

<400> 154
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 155
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 155
caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac 33

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 156
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
1 5 10

<210> 157
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 157
aaggtttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 158
Lys Val Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 159
atgcaageta 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
caggttcagc tggatcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60 tctctcaagg cttctggtta cacctttacc aactatgta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cttggacaag gactigagtt aatgggaagg attagtgtt acaatgtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catcaccagc cacagcctac 240 atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgtttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360 acgctaccg tctctca 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
gatgttctga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgta ccttggaca gcggcctcc 60 atctctgca ggtctagta aagcctgta tacagtatg gagacaccta ctigaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataagtttc taaccgggac 180
tctggggctc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240 agcgggggtg aggcggagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgtteg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

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

<220>
<223> 合成的

<400> 164
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

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

<210> 165
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 165
 caggttcage tggtagcagc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tcttccaagg ctcttggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacagccc 120
 cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccaggagag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
 gtcgtttagc cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaaggagacc 360 acggtcaagg tctctcca 378

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 166
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala 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
 gatgttga tgactcagc tccactccc ctgcccgtca ccttggaca gccggcctcc 60 atctcctgca ggtctagta aagcctcgtg tacagtgatg gagacaccta ctgaaattgg 120
 ttccagcaga ggcagagcca atctccaagg cgctaattt ataaggttcc taaccgggac 180
 tctgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggctcagca ctgatttacc actgaaaatc 240 agcagsgtgs aggctgagga tgttggsgtt tattactgca tgcaagctac acactggcct 300
 cggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 169
 caggtccact tgaaggatc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctgatt ctactctac actagtgag tgggtgtggg ctggattcgt 120

cagcccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
 tacagcccat cctggaagag caggetcacc atccaacagg acacctccaa aaaccagggt 240 gtcctaccaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
 ataactgaaa ctagtacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccagc 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 taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c 51

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

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 177

<211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 177
 gacatccaga tgaccacgct tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggctccc 60 atctctcgca ggtctagta gagcctctg catagtcag gatacgacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggtc taatcgggcc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacagca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggcagagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactcc 300 ctactcttcg gccgagggac caaggtggaa atcaaacga 339

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 178
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 179
 cagagctccc tgcgatagta tggatagac 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
 cagatcacc tgaaggagtc tggctctacg ctgggaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctggatt ctcactcacc actagtgag tgggtgtggg ctggatcgt 120
 cagccccccg gaaagccct ggagtgctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180 tacagcccat cctgaagag caggtccacc atcacaagg acacctccaa aaaccagtg 240
 gtccttaccaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagc 300 ataactgaaa ctagtacta cttctactac ggtatggagc tctggggcca agggaccag 360
 gtcaccgtct cctca 375

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

[0029]

<220>
 <223> 合成的

<400> 187
 gatatttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccctca cccctggaga gccgcccctc 60
 atctctctgca ggtctagtca gacctctctg catagctatg gatagcacta ttggattgg 120 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag cctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240 agcagatggg aggtcagga tgttggggtt tattactgca tgcaggctct acaaaactcg 300
 ctcactttcg gcggaggcac 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
 cagatcacc tgaaggagtc tggctctacg ctgggaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctggatt ctcactcacc actagtgag tgggtgtggg ctggatcgt 120
 cagccccccg gaaagccct ggagtgctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180 tacagcccat cctgaagag caggtccacc atcacaagg acacctccaa aaaccagtg 240
 gtccttaccaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagc 300 ataactgaaa ctagtacta cttctactac ggtatggagc tctggggcca agggaccag 360
 gtcaccgtct cctca 375

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 190
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 191
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 191
 gatattgtga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtcga gagcctcctg catagtcatg gatacgacta ttggattgg 120 taccctcaga agccaggcca gtcctccag cctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggtccc ctgacaggtt cagtgccagt ggatcagca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggctgagga tgttggsgtt tattactgca tgcaagctct acaaaactcg 300
 ctcactttcg gcggaggacc caaggtggag atcaaa 336

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

<220>
 <223> 合成的

[0030]

<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
 cagatcaact tgaaggagtc tggctctact ctgggaaac cctcacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatcctt 120
 cagcccaccag gaaagccct ggagtgcctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
 tacagcccat cctcgaagag caggctcacc atcaaccaag acacttccaa aaaccaggta 240 gtcctaccaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgccacacaga 300

catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggagc
 tctggggcca agggatcagc
 360
 gtcaccgtct cctca

375

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 194
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ile Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
 <210> 195
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 195
 gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 196
 Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
 1 5 10

<210> 197
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 197
 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 gtatggaagt 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 tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtcga gagcctcctc catagtcatg gatacaacta ttggattgg 120 tacctgcaga agccaggcca gctcccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcggg gcatcagcca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcgaagctct acagactcct 300
 ctcactttcg gccgagggac caagtgagg atcaaacga 339

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 202
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 203
 cagagcctcc tccatagtc 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

ttgggttet 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 ctggtgaaac cctcacagac cctcaagctg 60 acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtgag tgggtgtgg ctggatcgt 120
 cagcctccag gaaagccct ggaagtgctt gcactcattt altggaalte tgataagcgc 180 tacagcccat cctggaagag caggctcacc atcaccagag acacctccaa aaaccaggta 240
 gtctttacaa tgaccaacat ggaacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300 catgacagct cgtctacta ctctactac ggtatggaag tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct 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 tgaactcagc tcectctccc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctcctgca ggtctagca gaccctctcc catagtcatg gatacaacta ttggattgg 120
 taactgcaga agccaggcca gtcaccaca cctctgatct atttggctc taatcggccc 180 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcgtt ggatcagcca cagattttac actgaaatc 240
 agcagatgg agctgagga tgttgggatt tattactgca tgaactctct acagactcct 300 ctcaactttcg gccgaggac caaggtggag atcaaa 336

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 212
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 213
 cagatcacc tgaaggagtc tggctctacg ctgggaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatcct 120
 cagcccacc gaaagccct ggatggctt gcactcattt attggaatc tgataagcgc 180 tacagccat cctcgaagag caggetcacc atcaccagc acacctccaa aaaccagtg 240
 gtcccttcaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300 catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggagc tctggggcca agggaccag 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 214
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 214
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 215
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gcggcctcc 60
 atctctctga ggtctagtca gagcctctcc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctc atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagatgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
 ctcaacttgc gcgaggggac caaggaggag atcaaaa 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 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

[0034]

<400> 217
 gagatgcaac tggtaggagtc tgggggagc ttggtccagc ctgggggctc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt cacccttagt agtcaactgga tgaagtgggt ccgccagct 120
 ccagggaagg ggcctggagt ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtgactctg tgaaggcgcg attcaccatc tccagagaca agccaagaa ctcaactgtt 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgagac acgctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
 gtactaattg tctatgatat ggactactac tactacgcta tggactctg gggccaagg 360 accacggtca ccgtctctc a 381

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 218
 Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30
 Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 219
 ggattcaact ttagtagtca ctgg 24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 220
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
 1 5

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 221
 ataaaccaag atggaagtga gaaa 24

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 223
 gcgagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggcagtc 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

[0035]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 225
 gatatttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta gaccctctg catagtaatg gaaacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctccgatct atttgggttc taatogggcc 180 tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggaicaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaaactc acaaaactcg 300
 ctcactttcg gccgagggac 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
 cagagctccc tgcatagtaa tggaacaac tat 33

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

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 228
 Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
 1 5 10

<210> 229
 <211> 9
 <212> DNA
 <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
 atgcaaacctc tacaacctcc gctcact 27

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

[0036]

<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 ctgggggctc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt cacccttagt agtcactgga tgaagtgggt cccgcagget 120
 ccaggaaggg ggcctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180 gtggactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgttt 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300 gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg 360
 atcacgggtca cegtcctctc a 381

<210> 234
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列

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

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 235
 gatattgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagta gagcctctg catagtaatg gaaacaacta ttggattgg 120 taccctgcaga agccagggca gctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaaactc acaaaactcc 300
 ctcaacttcc gcgaggggac caagtgag 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 tggtaggagtc tgggggagcc ttggctcacc ctgggggctc cctgagactc 60 tccctgtgcag cctctggatt caccctttagt agtcaactgga tgagctgggt ccgccaggt 120
 ccagggaagg ggcctggagt ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaactact 180
 gtgactctcg tgaaggccgc attcaccatc tccagagaca agccaagaa ctcaactgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtc gagagatatt 300

gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta
 tggactctcg tgggcaaggg
 360
 accacggtea cctctctctc a

[0037]

381
 <210> 238
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 238
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 239
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 239
 gatattgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctctctgca ggtctagta gagcctctg catagtaatg gaaacaacta ttggattgg 120
 taccctgcaga agccagggca gctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180 tccggggctcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaaactc acaaaactcc 300 ctcaacttcc gcgaggggac caagtgag atcaaa 336

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 240

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

<210> 241
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 241
 caggtgcagc tsgtggagtc tggssgagcc gtgtccagc ctggagagtc 60 tctgtgcag tctctggatt caccitcagt agctatggca tgcactgggt cgcagagct 120
 ccaggcagg gscctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggagtaa taatactat 180 gtgactctcg tgaaggccg attaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgtat 240
 ctgcacaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360 accacgctga 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

[0038]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 243
 ggattcaact 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

[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 ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctcctgca ggctctagca gaccctctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
 taactgcaga agccaggcca gctccacaa cctctgatct atttgggttt taatcggcc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagatgg agcctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300 ctcaatttcg gccgaggac caaggtggag atcaga 336

<210> 250
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 250
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
 100 105 110

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 251
 cagagcctcc 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 tggtaggagc tgggggagc gtggccagc ctgggagtc cctgagactc 60 tctctgtcag tctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt cgcagcagct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagct atactatag atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtctgat 240 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360 accaggtcca cegtctctc 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
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctctctga ggtctagta gaccctctg catagtaaig gatacaacta ttiggattgg 120
taactgcaga agccagggca gctccacaa ctctgatct atttgggttt taatgggccc 180 tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca
tgcaagctct acaaaactct
300
ctcactttcg gccgagggac 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 tggtagcagc tggggagcgc gtgtccagc ctggagcgc cctgagcgc 60 tctctgcag cctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagcct 120
 ccaggcaagg gscctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taatactat 180 gcagactccg tgaaggcccg attaccaccatc tccagagaca attccaagaa cacctgtat 240
 ctgcaaatga acagccctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaanaattt 300
 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggcgaagg 360 accacggta 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

[0041]

<210> 263
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 263
 gatatttga tgaactcagc tccactctcc ctgccctga cccctggaga gccgcctcc 60 atctctgca ggtctagca gaccctcctg catagtaag gatacaacta ttggattgg 120
 taactgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggtt taatcgggcc 180 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtg agcctgagga tgttgggtt tattactgca tgaagctct acaaaactct 300 ctcactttcg gccgaggac caaggtggag atcaaa 336

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

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 265
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 265

cagggtgcgc tgggtggagtc tgggggagc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc 60 tctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180 gttagctcgg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360
 accacgtca ccgtctctc 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
 ggattcaact 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 gatggactc 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

[0043]

```

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

<220>
<223> 合成的

<400> 273
gatattgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gcggcctcc 60 atctctgca ggtctagta gagcctcctg catagtaag gatacaacta ttiggattgg 120
taactgcaga agccaggcca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcagt ggcacagca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300 ctcactttcg gcggaggac 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 taaaaactcc tctcact 27

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

<220>

```

<223> 合成的

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

<210> 281
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 281
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggccagc ctggggagtc cctgagactc 60 tctctgacg tctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180 gtgactctcg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgcgtgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360

accacggta cegtctctc a 381

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

<220>
<223> 合成的

<400> 282
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

<220>
<223> 合成的

<400> 283
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gcggcctcc 60 atctctgca ggtctagta gaccctctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccacaa ctctgatctc atttgggttt taatgggcc 180
tcggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240 agcagatggt agcctgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaaacctc 300
ctcaactctg cgggagggac caagttggag 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
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggccagc ctggggagtc cctgagactc 60 tctctgacg cctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtl atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180 gcagactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgcgtgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360

accacggta cegtctctc a 381

<210> 286
<211> 127

[0044]

<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
 gatatttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctcgca ggctctagca gaccctctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
 tactctcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggtt taatgggcc 180 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagca cagattttac actgaaatc 240
 agcagagtgg agctgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300 ctactttcg cggaggac caagtgag 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
 cagatcact tgaaggagtc tggctctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60 acctgcacct tctctgggtt ctactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctgttccgt 120
 cagccccag gaaagccct ggagtgctt gcactcattt attggaatga tgataagct 180 tacagccat ctctaaagaa cagctcacc atcacaagg acacctccaa aaaccagtg 240
 gtcccttcaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcaacaga 300 atacatctat ggctctactt ctactcaggt atggactct gggccaagg gaccaggtc 360
 accgtctct 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

[0045]

[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
atattattgga atgatgataa g 21

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

<220>
<223> 合成的

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

<210> 295
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 295
gcacacagaa tacatctatg 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
gatatttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gcggcctcc 60
atctctctga ggtctagtc gactctctg catagtaatg gatacaacta ttctgatgg 120 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatet atttgggttc taatcggccc 180
tcggggctcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcagca cagattttac actgaaaatc 240 agcagagtgg aggctgagga tgttggatt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300
ctcaactttcg gcgaggggac caaggaggag 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
 ttgggttet 9

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 302
 Leu Gly Ser
 1

[0047]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 303
 atgcaagctc tacaaaactcc tctcaact 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
 cagatacaact tgaaggagtc tggctctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcaact tctctgggtt ctcaactcagc gctagtgag tgggtgtgg ctggttccgt 120 cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
 tacagcccat ctctaagaa cagctcacc atcaccaagg acaactccaa aaaccagggt 240 gtccctacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
 atacatctat ggtcctact ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacgctc 360 accgtctct ca 372

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 306
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser

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

<210> 307
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 307
 gatattgtga tgaactcagc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta gactctctcg catagtaatg gatacaacta ttctgattgg 120
 taacttcaga agccaggcca gctccacag ctctgatct atttgggttc taatggggcc 180 tccggsttc ctgacagatt cagtggcagt ggaicagca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagatgss aggcctgagga tgttgaatt tattactgca tgcaactctt acaaacctct 300 ctacatttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 308
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 308
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

[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 ctcaactcagc gctagtggag
 tgggtgtggg ctggatccgt
 120

cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180 tacagccat ctctgaagag caggtctacc atcaccagg acacctccaa aaaccagggtg 240
 gtccttcaaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgacacaga 300 atacatctat ggctctactt ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccaggttc 360
 accgtctect 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
 gatattgga tgactcagc tccactctcc ctgcccctca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta gactctctcg catagtaag gatacaacta ttggattgg 120
 taactgcaga agccaggcca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcggccc 180 tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaacctc 300 ctacatttcc gcgaggagac caagttggag 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
 caggttcage tggctcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaagtc 60 tcttccaagg ctctctggtta cacttttacc acctatggtta tcaattgggt acgacagccc 120
 cctggacaag gctctgagtg gatgggatgg atcagcagtt acaatgtaa acaaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtgcacatg accacagaca catccacag cacacgctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttagtatgac cacttgcctt taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggccaagg 360
 accacagctca cctctctctc a 381

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

[0049]

<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 ttaccacctt tggt 24

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

[0050]

```

<400> 317
atcagcggtt acaatggtaa aaca      24

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 319
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttaattatt cctactactg 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
gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgctca cccctggaca gccgcctccc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgatg gaaacacctc ctggaattgg 120
tctcagcaga ggcacagta atctccaagg cgcctaattt ataaggttcc taaccgggac 180
cttgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggcagcga ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagggtgg agcgtgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa      336

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 323
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac      33

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

<220>
<223> 合成的

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

<210> 325

```

[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
 caggttcagc tggctcagtc tggacctgag gtaagaacc ctggggcttc agtgaagtc 60 tctctcaagg cttctgggta cacctttacc acctatgga tcagttgggt acgacagccc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgt 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 tttagtagtac caccctgccct taattatccc tactacgita tggacgtctg ggccaagg 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 gccgcctcc 60

 atctctgca ggtctagta aagcctgta tacagtgatg gaaacacctt ctgaaattgg 120 tctcagcaga ggccagttca atctccaagg cgcttaattt ataagtttc taaccggac 180
 tctgggtccc cagacagatt cagcgagc gggtcagca ctgatttacc actgaaaatc 240 acagaggttg agctcgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagttac acactggcc 300
 tacacttttg gccagggac 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 tggctcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgaagg cttcttggtta cacccttacc acctatggtt tcagctgggt gcgacagcc 120 cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaactat 180
 gcacagaag tccaggcag agtcaccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac caccctgcct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaagg 360 acaacgtca ccgtctctc a 381

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 334
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
 100 105 110
 Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0052]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 335
 gatgttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaca gcggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta ctgaaattgg 120 ttctcagcaga ggcagggcca atctccaagg cgcttaattt ataaggttc taaccgggac 180
 tctggggctc cagacagatt cagcgcgat gggtcagcca ctgatttacc actgaaaatc 240 agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 336
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 337

<211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 337
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ctggtaaac ctgggggct cctgagactc 60 tccctgicgag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaagct 120
 ccaggggaagg ggcctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180 gcagactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctacigtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacaggac acggctgttt attactgtgc gagagaggc 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
 ggattcaact 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 accttttgac tac 33

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

 <220>

[0053]

<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 tgaccacgct tccttcacc ctgtctgeat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcaattgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagagacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaagtgagg agtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaggatitig caactitatta ctgccaacag tataatagtt atigtgtacac ttttggccag 300 gggaccaagc tgggatcaaa a 321

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 346
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 347
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[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
 aaggctct 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 atagtatttg gtacact 27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 352
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr Thr
1 5

<210> 353
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 353
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ctggccaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagc agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
gcagactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcaactgat 240
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaacctctg tcaccgtctc ctca 354

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

<220>
<223> 合成的

<400> 354
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly 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 tgaccacgac tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtcag gagtattagt agctgggttg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 356
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 357
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 357
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ctggccaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagc agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtatagtagta catatactac 180
gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcaactgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccagagac acgctgtgtg attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccaa ggaacctctg tcaccgtctc ctca 354

<210> 358
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 358
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser 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

gacatcaga tgaccagcgc tccitccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtcg gactattagt agctggttgg cctggatca gcagaacca 120
gggaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagct 240
gatgatttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attgttacac ttttggccag 300 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 360
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0056]

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

<220>
<223> 合成的

<400> 361

caggtgcacc tgggtggagtc tgggggagc ttggccaagc ctggagggtc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccagct 120
ccaggaaggg ggcctggagtg gatttcatac attagtaagt atgggtgtac caaatactat 180 gtggactctg tggaggcccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcatigtat 240
ctacatatga acagctctag agccagcagc acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300 ggatatattg gctacagctc gtattattac tattctctagc gtatggagct ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

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

<220>
<223> 合成的

<400> 362

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

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120 125

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

<220>
<223> 合成的

<400> 363
ggattcact 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 atggtgtac 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 agggatatac 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
aaaatgtgt tgaacgagtc tccaggcacc ctgctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtc gagtgtaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120 tctggccagg ctccagget cctcatctat ggtgcaccca gcaggccac tggcatccca 180
gacaggtica gtggcagtg gctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240 cctgaagatt tgaagtgta ttatgtgcaa gtatatgta actcactcac tctcgcgga 300
ggaccaagg tggagatcaa g 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 370
Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys

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

<210> 371
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 371
cagagtgta acaacaatt 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
ggtgatcc 9

[0058]

<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 tggtaggagc tgggggagge ttggcaagc ctggaggctc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120 ccagsgaagc ggcctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtagtac caaatactat 180
gtggactctg tggaggcccg attcatcatt tccagggaca acgccaaaga ctcattgtat 240 ctacatatga acagcttcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctaagactc gtattattac tattctcaag gtagggagct 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 tgacgcagtc tccaggcacc ctgccttctgt tcccagggga aagagccacc 60 ctctctgtga gggccagta gagtgtaac acaaaattct tagcctgta ccagcagaaa 120
 tctggccagc ctcccaggt cctcactat ggtgcataca gcaggccac tggcatccca 180 gacagglitca gggcagtggt gcttgggacc gacitcactc tcaccatcag cggactggag 240
 cctgaagatt ttgaagigta ttattgtcaa gtatatgta actcactcac tctcggogga 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

[0059]

<210> 381
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 381
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ttggtaaac
 ctggagggtc cctgagactc
 60
 tctctgagc cctctggatt caccttcagt gaccactaca
 tgagctggat ccgccaggct
 120

ccaggaagg ggcctggagt ggtttcatac attagtaatg atggtgtac caaatactac 180 gcagactctg tgaaggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgtgt attactgtgc gagagatcag 300 ggatatatg gctacgactc gtattattac tattctctag gtagggactc ctggggcaca 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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 383
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ccccagggga aagagccacc 60 ctctctcgca gggccagtc gagtgtaac acaaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtagcatcca gcagggccac tggcatccca 180 gacaggttca gtagcagtg gctctggaca gacttcaetc tccatcatag cacactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcaetcac 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 tgggggagc ctggcgaagc cggggggctc cctgagactc 60 tccctgtacag cctctggatt caccttcagt acctataaca tgaattgggt cgcagagct 120
 ccaggaaggg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatgac 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggaaa cctctgtcac cgtctctcca 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
 ggattcaact tcagtactta taac 24

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

<220>
 <223> 合成的

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

[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 gtagcactac 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 tgaccaccgctc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtcagtagt agctgggttg cctggatca acagatacca 120
 gggaagccc ctaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc 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

<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

[0062]

<210> 401
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 401
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ctggcaagc cggggggtc cctgagactc 60 tccgttacag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaatgggt ccgccaggt 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatc attaggagta gtagtaaita catatactac 180
 gcagactcag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca agccaagaa ttcactgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
 agcagttggt acgactactc tgactacttg ggccaggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 402
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 402
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 403
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 403
 gacatccaga tgaccagcgc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gactattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc ctaaacctct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagttggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt
 attctcggac gttcggccaa
 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a

321
 <210> 404
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 404
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 405
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 405
 gaggtgcagc tggctggagtc tgggggagcc ctggctcaagc ctggggggtc cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt cactctcagt acttataaca tgaactgggt ccgccagcct 120
 ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcctcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctctactgat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtgc gagagatgcc 300
 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaagga cctctgtcac cgtctctcca 360

[0063]

<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 tgaccagcgc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagica gactattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctctct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagttggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 408

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

<210> 409
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 409
 gaggtgcagc tggstggagtc tggssggagc ctggctcaagc cggssgggct cctgagactc 60 tccctgtacag cctctggatt caccctcagt acctatanaa tgaattgggt cgcgcagcgt 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcalcc attaggagta gtagtaaita catactactc 180 gcagactcag tgaaggcccg attaccate tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggcagggaa 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
 ggattcaact 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 gtaagactac 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 gggccagta gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc ctaaactct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcot 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcgac gttcgccaa 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
 aaggctct 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 tgggacg 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
gaggtcagc tgstggagtc tgggggagc ctggtcaagc cggggggtc cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaattgggt cgcagagct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggccg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ttaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acgctgtgt attactgtgc gagagatgac 300 agcagttgtt agcactactc tgactactgg gcccaggaa 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 tgaccagtc tcttccacc ctgtctgeat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagtcg gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttaactctca tcaatcagcag cctgcagcct 240
gatgatcttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 428
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 429
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 429
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ctggcgaagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaactgggt ccgccaggct 120 ccaggaagc ggcctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgat 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
 acgactgtgt acgactactc tgactacttg ggccaaggaa cctctgtcac 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

[0067]

<220>
 <223> 合成的

<400> 431
 gacatccaga tgaccagc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcaacttgc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
 ggaaagccc ctaagctctc gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatac 180 aggtcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctggac gttcggccaa 300 gggaccaagc 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 ctggcgaagc ctggggggtc cctgagactc 60 tectgtacag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaatigggt ccgccaggct 120
 ccaggaagc gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 acgactgtgt acgactactc tgactacttg ggccaaggaa cctctgtcac cgtctcctca 360

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 434
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 435
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 435
 ggattcacct tcagtactta taac 24

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 436
 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1 5

<210> 437
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0068]

<220>
 <223> 合成的
 <400> 437
 attaggagta gtagtaatta cata 24

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 438
 Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1 5

<210> 439
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 439
 gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 440
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1 5 10

<210> 441
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 441
gacatccaga tgaccacgct tccttcacc ctgtctcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcaactgcc gggccagica gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaacctct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgatcttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctggac 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
aaggctct 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 toggacg 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 448
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 449
gaggtagcagc tggtaggagtc tgggggagc ctagtcaagc cgggggggct cctgagactc 60 tccctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccagcgt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agcccaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggcccaggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

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

<220>
<223> 合成的

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

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

[0070]

<400> 451
gacatccaga tgaccacgct tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaactgcc gggccagctca gactattagt agctgggtgg cctggtatca acaggtacca 120 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccctca 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca tcctcagcag cctgcagcct 240 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctggac gttcagccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 452
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 453
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 453
gaggtagcagc tggtaggagtc tgggggagc ctagtcaagc ctggggggct cctgagactc 60 tccctgtcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccagcgt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agcccaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggcccaggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

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

<220>
<223> 合成的

<400> 454
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 455
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 455
 gacatcaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcactigcc gggccagta gagtattagt agcttggttg cctggatca gcagaacca 120
 gsgaagccc ctaagctct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtg ggtccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctcgacct 240
 gtagatttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt atctctggac gttcggcca 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

[0071]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 457
 gaggtcagc tggtggagtc tgggggagc ctggtcaagc cggggggtc cctgagactc 60 tctgtacag cctctggatt caccctcagt acctataaca tgaattgggt ccgccaagct 120
 ccaggaagc gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaaita catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatgac 300
 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggaaa cctctgtcac cgtctctcta 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

[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 tgaccacgtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaactgcc gggccagtcg gactattagt agctgggttg cctggatca acagatacca 120 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccata 180
aggttcagcg gcagttggatc tgggacagaa ttaactctca tcaatcagcag cctgcagcct 240 gatgatitig caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagc 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
 aaggctct 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 tcggagc 27

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

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 472
 Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
 1 5

 <210> 473
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 473
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge ctggccaagc cgggggggct cctgagactc 60 tccctgtacag cctctggatt caccttcagt acctataaca tgaattgggt ccgccagcct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagectgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggcaggaa 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 tgaccacgct tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagctca gagtattagt agctgggtgg cctggatca acagatacca 120 gggaaagccc ctaaacctct gatctataag gcgtctagtt tagaaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtac tggacagaaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 476
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> 合成的

<400> 477
gaggtgcage tggctggagtc tgggggagc ctggccaagc ctgggggctc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt caccttcagt acctataaca tgaactgggt ccgccaggt 120
ccaggaaggg ggcctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180 gcagactcag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtgc gagagatgac 300 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaagaa 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 tgaccacgct tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggccagctca gagtattagt agctgggtgg cctggatca gcagaacca 120
gggaaagccc ctaagctctc gatctataag gcgtctagtt tagaaatgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggtac tggacagaaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300 gggaccaaggg tggaaatcaa a 321

<210> 480

[0074]

<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 ctgggggctc cctgagactc 60
 tctctgttag tctctggatt caccttgggt gactacgaca tgcactgggt cgtcaagct 120 acaggaagag gctcggagtg ggctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctatata 180
 ggctcctgga agggcggatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc ctgcatcttt 240 caaatgaaca gctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtctag agagatatata 300
 gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaacctgg 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

[0075]

<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 gcciggtttt 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 gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcacccaaga ggccactgg ctcccagcc 180 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctt 240
gaagattttg cagtttatta ctgicagcag tataataagt gccctccggt cactttcgcc 300 cctggacca aagtgattt caaa 324

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

[0076] <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
cagagtgta 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

[0077]

```

ggtgcatcc          9
<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 494
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 495
cagcagtata ataagtggcc tccgttcact          30

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

<220>
<223> 合成的

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

<210> 497
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 497
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctgtgtag tctctggatt cacctctggt gactacgaca tgcactgggt cctgcaagct 120
acaggaagag gctctggagtg ggtctcaggt attgctctcg ctggtgacac atcctatata 180
ggctcctgta agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240 caaatgaaca gcttgacaac cggggacagc 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 tgaocgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcccaggga acgaggcacc 60 etctctgca gggccagtca gactgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaanaact 120
ggcccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggeccactgg ctcccagacc 180 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggctctcgtt caactttggc 300 cctgggacca aagtggalat 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 caccctcgtt gactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
 acaggaagag gctcggagtg ggtctcagct atigtctctg ctggtgacac atactatcca 180 ggctcctgta agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctigtatctt 240
 caaatgaaca cctgagagac cggggacagc gctgtgtatt actgtgtag agaggatata 300 gcagtgcttg gttttgatta ctggggccaa ggaaccttgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 502
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 502
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

[0078]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 503
 gaaatagtga tgcagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagccacc 60 ctctcctgca gggccagta gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgacagcag tataataagt ggcctcgtt 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 tgggtcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tctgtcaagg ctctctggtta caccctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacagtc 120
 cctggacaag gcttgagtg gatggatgg gtcagcctt acaatgctca cacaactat 180 gcaatgaag tccaggcag agtcaccatg accacagaca catcagcag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacagc acggccatgt attactgtgc gagaggggt 300 gtatgtctgc cagttgtctc ccactttcac aacggtatgg acgtctgggg ccaaggacc 360
 acggtcaccg tctcctca 378

<210> 506
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 506
 Gln Ile Leu Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
 50 55 60

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

<210> 507
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 507
 ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 508
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

 <400> 508
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1 5

[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 ccccacttct 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
 atctctctgca ggtctagtc gagcctcctg cafattaatg aatacaacta ttggattgg 120 tacctaaaga agccaggcca gctcccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240 agcagatgg aggtgagga tgttgggtc tattactgca tgaagctct tcaactccg 300
 tggaggttag gccaaaggac caagtgga 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
 cagagctcc tgcattataa tgaatacaac tat 33

[0080]

<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 ttcaactcc gtggacg 27

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 520
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 521
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 521
caggttcagc tggctcagc tggacctgag gtaaggagc ctggggcctc agtgaagtc 60 tcttcaagg cttctggta cacccttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacagtc 120
cctggacaag gctctgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaaactat 180 gcaatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggtg 300 gtatgtgtgc cagttgtctc ccactttctac aacggtaigg acgtctgggg ccaaggacc 360
acggtcaccg tctctca 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 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

[0081]

<220>
<223> 合成的

<400> 523
gatattgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gcggcctcc 60 atctctgca ggtctagta gaccctctg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
tacctaaaga agccaggcca gtctccacag ctctgatctc atttgggttt taatgggcc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagttgcagt ggatcagca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg agcctgagga tgttgggttc tattactgca tgcaagtctc tcaactcgc 300 tggacttag gccaaaggac caagttgaa 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 tggctcagc tggagctgag gtaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60 tcttcaagg cttctggta cacccttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacagcc 120
cctggacaag gctctgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaaactat 180 gcaagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggtg 300 gtatgtgtgc cagttgtctc ccactttctac aacggtaigg acgtctgggg gcaaggacc 360
acggtcaccg tctctca 378

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

<220>

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 527
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccctga cccctggaga gccggctccc 60 atctctctgca ggtctagta ggcctctcg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatgggcc 180 tccgggtccc ctgacaggtt cagtggcagt ggtcagcca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggcagga tggtgggtt tattactgca tgaagctct tcaaacctcg 300 tggagcttc gccaggac caagtgga 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

[0082]

<210> 529
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 529
 gaggtgcagc tgggtggatc tggggagcc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
 tecttgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cgcgcaagca 120 acagaaaaag gctctgagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
 ggctccgtga tggccgcat caccatctcc agagacgtcg ccaaaaactc ctctatctt 240 gaaatgaaca gcctgagagt cggggacagc gctgtatatt actgtgcaag agaggaata 300
 agaaacacct atgattattg gggccagga 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

[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 acctatgat tat 33

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

<220>
<223> 合成的

<400> 536
Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 537
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 537
gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctgca gggccagtca gagtgtagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgctcagcag tataataatt ggctccatt cactttggc 300 cctgggacca aagtgatata 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
cagagtgtaa 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 ctgggggctc cctgagactc 60 tectgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cgcgcaagca 120
acaggaaaag gctctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac ataactataca 180 ggctccctgta tgggcccatt caccattccc agagacgctg ccaaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacagc gctgtatatt actgtgcaag agaggaata 300
agaacacctt atgattattg gggccagga accctgggta ccgtctctc a 351

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

<220>
<223> 合成的

<400> 546
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 547
 gaaatagtaga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctcgca gggccagta gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaaccacca ggcccaactgg taicccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgsgtc tgggacagaa ttaactctca ccaatcagcag cctgcagctt 240 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcgcc 300
 cctggacca aagtgatat caaa 324

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 548
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 549
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0085]

<220>
 <223> 合成的

<400> 549
 gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cgcacaacct 120
 acaggaanaag gctcggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtagcac atactatcca 180 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacagc gctgtgtatt actgtgcaag agaggaata 300 agaacacct atgattattg gggccaagga acccttgctca cctctctctc a 351

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 550
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 551
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 551
 gaaatagtaga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctcgca gggccagta gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaaccacca ggcccaactgg taicccagcc 180 aggttcagtg gcagtgsgtc tgggacagag ttaactctca ccaatcagcag cctgcagctt 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcgcc 300 cctggacca aagtgatat caaa 324

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 552
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 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 cgcccaagca 120
 acaggaanaag gtcctggagtg ggtctcagct atiggcagta ctggtgacac atactataca 180 ggctccgtga tggcccgatt caccatctcc agagacgctg ccanaaacct cttctatctt 240
 gnaatgaaca gctgagagt cggggacag gctgtatatt actgtgcaag agaggaata 300 agaacacct atgattatg gggccaggga gcccgggta cctgtctctc 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

[0086]

<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 ctggtgacac 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 acctatgat 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
gaatatgta tgaagcagtc tccagcaacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctctgca gggccagtcga gagtgttagc agcaatgtag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccagctc ccaggctctc catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt 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
cagagtgtta gcagcaat 18

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 565
ggtgcatcc 9

<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 tccattcaact 30

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

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 568
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
 1 5 10

 <210> 569
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 569
 gaggtgcagc tggtagc tgggggagc ttggtacagc ctgggggctc cctgagactc 60
 tctctgtagc cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cgcgcaagca 120 acaggaanaag gctctggagt ggtctcagct attggcagta ctggtgacac ataactataca 180
 ggctcctgta tggcgcgatt caccatctcc agagagctg ccaaaaactc cttctatctt 240 gaaatgaaca gcttgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtcaag agaggaata 300
 agaaacacct atgattattg ggccagga accctgtca cgtctctc 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 tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60 ctctcctgca gggccagta gagtgtagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagacc 180 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttggc 300 cctgggacca aagtgatata caaa 324

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

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 572
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

 <210> 573
 <211> 351

<212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 573
 gaggtgcagc tggiggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctgggggctc cctgagactc 60 tectgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cggccaagct 120
 acaggaanaag gctctggagtg ggtctcagct atitggcagta ctggtagacac atactatcca 180 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240
 caaatgaaca gcttgagac cggggacagc gctgtgtatt actgtgcaag agaggaata 300
 agaacacctc atgattattg ggccaagga accctgtgca cctctctctc 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
 gaaatagtaga tgaacgagtc tccagccacc ctgtctgigt ctccagggga aagagccacc 60 ctctctctgca gggccagtcga gagtgiagc agcaatttag cctgttacca gcagaaacct 120
 gggcagcttc ccagctctct catctatggt gcattccacca gggccactgg tatccacgct 180
 aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataant ggctccatt cactttcgcc 300
 cctggacca aagtggatat caaa 324

[0089]

<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 tggiggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60 tectgtgcag cctctggatt caccctttag gattatgcca tgcactgggt cggccaagct 120
 ccaggaanag gctctggagtg ggtctcaggt ataatgga acagtgtag catagcctat 180 gggcagcttg tgaaggccg atccaccatc tccagagaca agccaagca ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac accgcttgtt attactgtgt aaaaagagtg 300 actacggat actactagc tatggacgtc tggggccaag ggaccacgtt caccctctcc 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
 attaatgga acagtggtag cata 24

[0090]

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 583
 gtaaaagagg tgactacggg atactactac ggtatggacg tc 42

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 584
 Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 585
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 585
 gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgc tggccagctca gggcattage agttatitg cctggatca gaaaaacca 120 gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgs ggtcccatca 180
 agttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240 gaagatitg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcgccct 300
 gggaccaag tggatataa a 321

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

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 586
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

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

<220>
 <223> 合成的
 <400> 587
 caggcatta gcagtat 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

[0091]

<220>
 <223> 合成的
 <400> 589
 gatgatcc 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 tggstggagc tggsggagc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccittgat gattatgcca tgcactgggt cggcaagct 120
 ccaggaagg gcttcagtg ggtctcaggt attaatigga acagtggtag cataggctat 180 cgggactctg tgaaggcccg attcaccate tccagagaca acgccaagca ctctctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300 actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360 tca 363

<210> 594
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 594
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys His Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 595
gacatccagt tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtacc 60 atcacttgct gggccagtc gggcattagc agttatttag cctggatca gaaaaacca 120
gggaaagccc ciaacctct gatctatgat gcatccactt tgcaagtg ggtccatca 180 aggttcagcg gcagtgatc tggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaattatt accattcac ttctggcct 300 gggaccaag tggatatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 596
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> 合成的

<400> 597
gaagtgcasc tggtgagtc tggggagge ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60 tctctgacg cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaaagg gccctgagtg ggtctcaggt attaatgga acagtgtag cataggctat 180 gggactctg tgaaggccg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300 actacgggat 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 tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttggc gggcagtcg gggcattagc agttatttag cctggatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctctc gatctatgat gcatccactt tgcaaatgg ggtccatca 180 agttcagcg gcagtggatc tggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatatt acccatcac ttctggccct 300 gggacaaaag 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

[0093]

<400> 601
gaggtcagc tgttggagtc tggggagc tgggtacagc ctgggggct cctgagactc 60 tctctgacg cctctggatt cagctttagt agctatgcca tgaactgggt ccccgagcct 120
ccagggaaagc ggcctggattg ggtctcagct atcagtggtg atgggttag caccctactac 180 gcagactcgc tgaaggcccg gttaccatc tccagagaca ttccaagaa caccctgat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgagagc acggccgttt actactgtgc gaaagccctg 300 tattaagatt ttggggggg gaatttcgat cctctgggccc gtggcaccca 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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 605
 atcagtggta atgggttag 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
 gcaaaagccc gttattacga tttttgggg ggaatttcg 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

[0094]

<210> 609
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 609
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtttttgt cttcaggsga aagagcccac 60 ctctctcgca gggccagta gagtgtagc atcaggtact tagcctgta tcagcagaaa 120
 ctggccagc ctcccagct cctcatctat ggtcatcca gcaggccac tggcatcca 180 gacaggttca gtgtcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttaccgct cactttggc 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 gcatcagta 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 gtattcacc 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
gaggtcagc tgttgagtc tggggagcc ttggtacagc ctggggggc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caggtttagt agctatgcc tgaactgggt ccgccagct 120
ccaggaaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtgcta atgggtgtag cacctactac 180 gcagactccg tgaaggccgc gttcaccatc tccagagaca ttccaagaa cagcgtgat 240
gtcacaatgc acagcctgag agtcagagac acggccggtt actactgtgc gaaagccogt 300 tattaagatt ttggggggg gaatttcgat cctctggggc gttgccacct gtcactgtc 360 tctcca
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 atcaggtaact tagccttgta tcagcagaaa 120
 gacaggttca gttcagctgt gttcgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
 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
 gaggtcagc tgttgagtc tggggagggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 ccagggaagg gcttgsagtg ggtctcagct atcagtggtg atgggttagt cactctactc 180
 ctgcaaatga acagcctgag agcccgagacc acgcccgtat attactgtgc gaaagccgct 300
 tattacgatt ttggggggg gaatttcgat cctctgggccc gtggcaccct gttcactgtc 360
 tctctca 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 atcaggtaact tagccttgta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccagct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatccca 180
 cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caaatggtgta gttcaccgct cactttcgcc 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
 caggttcagc tggctcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tectgcaagg ctctcggta cacctttacc acctatgga tcagttgggt acgacagccc 120
 cctggacaag ggccttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaaagat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctlgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttatagtagc caccctgccct ttatlatccc tactacgita tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtea ccgtctctc a 381

<210> 626
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 626
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
 100 105 110
 Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0097]

<210> 627
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 627
 ggttacacct ttaccaccta tgggt 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
 atcagcgggt 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 cctactactgt 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
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cctttggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagica aagcctcgta tacagtgatg gaaacacctt ctigaattgg 120
 ttccagcaga ggcacagta atctccaagg cgcclaattt ataaggttcc taaccgggac 180 tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttccac actgaaaatc 240
 agcaggggtg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acacttggcc 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 634
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 634
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 635
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 635
 caaagcctcg tatacagtaga tggaacacc tac 33

<210> 636
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 636
 Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 637
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 637
 aaggtttct 9

<210> 638
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 638
 Lys Val Ser
 1

[0099]

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

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 639
 atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

 <210> 640
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 640
 Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
 1 5

 <210> 641
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 641
 caggttcagc tggctcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tctctcaagg cttctggtta caccctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
 cctggacaag ggccttgagt gatgggaagg atcagcagtt acaatggtaa acaaacgat 180
 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac caccctgcctt ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaagg 360 accacggtca ccgtctctc 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
 gatgttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgctc ccttggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgtg tacagtgaig gaaacacctg ctigaattgg 120
 tttcagcaga ggcacagtc atctccaagg cgcctaattt ataaggcttc taaccgggac 180
 tctggggctc cagacagatt cagcggcagt gggctcagca ctgatttcac actgaaaatc 240 agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac 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 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 645
 <211> 381
 <212> DNA
 <223> 合成的
 <400> 645
 caggttcage tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tccctgcaagg ctctctggtta cacctttacc acctatggtta tcagctgggt gcgacagccc 120
 cctggacaag ggccttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180 gcacagaagc tccaggggcag agtcaccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgigt attactgttc gagagatcgt 300 ttatagtagtac caccctgccct ttattattacc tactacggtta 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
 gatgtttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaca gcggcctcc 60 atctctctgca ggtctagta aagcctctga tacagtgatg gaaacacctta ctigaattgg 120
 ttccagcaga ggcagagcca atctccaagg cgctaattt ataagtttc taaccggac 180
 tctgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttacc actgaaaatc 240 agcagggttg aggtcgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

[0100]

<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
 caggttcage tgggtcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tccctgcaagg ctctctggtta cacctttacc acctatggtta tcagctgggt acgacagccc 120
 cctggacaag ggccttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180 gcacagaagc tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttatagtagtac caccctgccct ttattattacc tactacggtta 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 tggt 24

<210> 652
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 652
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1 5

<210> 653
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 653
 atcagcgggtt acaatggtaa aaca 24

[0101]

<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

tgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactactgt 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
 gatgttgta tgactcagtc tcaactctcc ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60
 atctccctgca ggtctagctca aagcctcgta tacagtgatg gaacaccta ctggaattgg 120 ttccagcaga gcccaggtca atctccaagg cgcttaattt ataaggttc taaccgggac 180
 tctggsgtcc cagacagatt cagcggcagt gsgtcagca ctgatttcc actgaaaatc 240 agcagsgtgg agsgtcagga tgttggsgtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 658
 <211> 112

[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 agtgaagtc 60 tctctcaagg ctctctgtta caccctttacc acctatggta tcaagtgggt acgacagcc 120
 cctgacnag sgcttgagtg gatggatg atcagcggtt acaatgtaa acaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccagag cacagctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acgccattt attactgttc gagagatcgt 300

ttagtagtac caccctgccct 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
gatgttctga tgaactcagc tccactctcc ctgcccgta cctctggaca gccggctccc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgatg gaaacacctt ctggaattgg 120
tttcagcaga ggcacagta atctccaagg cgcctaattt ataaggttcc taaccgggac 180 tctgggtccc cacagagatt cagcggcagt gggtcagca ctgatttacc 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

[0103]

<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 ctggggctcc agtgaaggtc 60 tcttccaagg ctctcggta cactttacc acctatgta tcagctgggt gcacagccc 120
cctggcaagc ggcttgagtg gatggatgg atcagcgtt acaatgtaa acaaaactat 180 gcacagaagc tccagggcag agtcaccaatg accacagaca catccagag cacagctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacac acggcctgtt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccctgccct 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

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
gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccitggaca gccggcctcc 60 atctctgca ggtctagta aagcctcgt tacagtgat gaaacaccta ctigaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggttcc taaccgggac 180 tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtaac acactggcgc 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 672
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 672
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 673
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

[0104]

<400> 673
caggttcagc tggctcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaagtc 60 tcttcaagg cttctggta cacccttacc acctatgta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag gctctgagtg gatggatgg atcagcgtt acaatgtaa acaaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
atggactgta ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttagtagtac caccctgccct ttattattac tactacgta tggactctg gggccaagg 360
accacgtca 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

<210> 677
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 677
 atcagcggtt 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 actactactgt 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

[0105]

<210> 681
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 681
 gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgctca cccitggaca gccggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta aagcctcgt tacagtgatg gaaacacct cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggcacagta atctccaagg cgcctaattt ataaggttc taaccgggac 180 tctggggctc cagacagatt cagcggcagt gggtcagca ctgattttac actgaaaatc 240
 agcagsgtgg aggcagga tgttgggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 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

<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 gtacct 27

<210> 688
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0106]

<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 tctctgaagg cttctggta cacctttacc acctatgga tcagttgggt acgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgtt acaatgtaa acaaacgat 180 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300 ttagtatgac cactgccct ttattattac tactacgta tggacgtctg ggccaagg 360
 accacgtca cgtctctc 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 ccttgagca gccggcctcc 60 atctctgca ggtctagca aagcctcgt tacagtgatg gaaacacctt ctgaaattg 120
 ttccagcaga ggccagccta atctccaagg cgcctaattt ataaggttcc taaccgggac 180 tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggcagcga ctgatttacc actgaaatc 240

agcaggstgg aggcigagga tgttggsgtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 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
caggttcage tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
tcctgcaagg ctctcggta cacctttacc acctatgta tcagctgggt gcgacagccc 120 cctggacaag gctttgagtg gatggatgg atcagcggtt acaatgtaa aacaaactat 180
gcacagaage tccaggcag agtcaccatg accacagaca catccacag cacagcctac 240 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acgcccgtg atactgttc gagagatct 300
ttagtagtac caactgccct ttattattac tactacgta tggagctctg ggggcaagg 360 accacgctca 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
gatgttga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaca gccggcctcc 60 atctctgca ggtctagta aagcctcgt tacagtgatg gaaacacct ctgaaattg 120
ttccagcaga ggcaggcca atctccaagg cgcctaattt ataagtttc taaccgggac 180 tctgggtccc cagacagatt cagcggcagt gggtcagca ctgatttcc actgaaaatc 240
agcaggstgg aggcigagga tgttggsgtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 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 tgggggagcc ttggccaagc ctggagggtc cctgagactc 60 tccctgtgcag cctctggatt cacccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccagct 120
 ccaggggaagg ggcctggagtg gatttcatac attagtaatg atgggtgtac caaatactat 180 gtggactctg tggaggcccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcatgtat 240
 ctacatatga acagcctcag agccgagcac acggccgtgt attactgtgc gagagactag 300 ggatatattg gctacgactc gtattattac tattctctag gtagggcgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 698
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 698
 Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
 115 120 125

<210> 699
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 699
 ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 700
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[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
 ggggatatat tggtacgac 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 tcccagggga aagagccacc 60 ctctctctgta gggccagtcga gagtgtaac acaaaattct tagcctgta ccagcagaaa 120
 tetggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtagcatca gcagggccac tggcatccca 180 gacaggttca gtggcagtggt gctctggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
 cctgaagatt ttgaagigta ttattgtcaa gtatatggta actcaactca tttcggcgga 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
 cagagtgta acaacaatt c 21

[0109]

<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
 ggtgatcc 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>

<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 ttggcaagc ctggaggct cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccagct 120
ccaggaagg ggcctggagtg gatttcatac attagtaatg atgggtgtac caaatactat 180 gtggactctg tggaggccg attcaccat tccagggaca acgccaagaa ctacigtat 240
ctacatata acagcctcag agccgagac acggcctgtg attactgtgc gagagatcag 300 ggatataatg gctacgactc gtattattac tattctctag gtagggactc ctggggcaaa 360
gggaccacgg 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 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

[0110]

<220>
<223> 合成的

<400> 715
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60 ctctctgtga gggccagtc gagtgtaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcacca gcaggccac tggcatocca 180 gacaggttca gtggcagtg gctgggacc gacttcactc tcaccatcag cgcagtggag 240
cctgaagatt ttgaagtga ttattgcaa gtatatgta actcactcac ttctggcgga 300 gggccaagg 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 ttggcaagc ctggaggct cctgagactc 60 tctctgtcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccagct 120
ccaggaagg ggcctggagtg gatttcatac attagtaatg atgggtgtac caaatactac 180 gcagactctg tgaaggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctacigtat 240
ctgcaaatga acagcctcag agccgagac acggcctgtg attactgtgc gagagatcag 300 ggatataatg gctacgactc gtattattac tattctctag gtagggactc ctggggcaaa 360
gggaccacgg 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 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 tgaacgagtc tccagccacc ctgttcttct ctcaggga aagagccacc 60
 ctctctctgca gggccagtc gagtgtaac acaaatct taccctgta ccagcagaaa 120 cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcacca gcaggccac tggcatcca 180
 gacaggtica gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240 cctgaagatt ttgcagtga ttactgcaa gtaatgta actcactcac ttctgggca 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 tggatcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggctc agtgaagtc 60 tctgcaagg cttctggtta cactttacc aactacgta tcagctgggt gcagaggtc 120
 cctggacaag gcttgtagtg gatggatgg gtcagcgtt acaatgta cacaaactat 180 gcacatgaag tccaggcag agtcaccatg accacagaca catccagac cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtc gagaggggt 300 gtatgtgtgc cagttgtctc ccaacttacc aacggtatgg acgtctgggg ccaaggacc 360
 aggtcaccg tctctctca 378

<210> 722
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 722
 Gln Ile Leu Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 723
 <211> 24
 <212> DNA

[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
gtcagcgctt acaatggtca caca      24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 726
Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
1      5

<210> 727
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 727
gcgagagssg gtgtagtctg gccagtgtct ccccacttct 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 ctgcccgta cccctggaga gcggcctcc 60 atctctcgca ggtctagta gagcctctg catattaag aatacaacta ttiggattgg 120
tacctaaga agccaggcca gtctccacag ctctgatct atttgggtt taatogggcc 180 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggcagagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaaactccg 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 tgcataataa 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 tggctcagtc tggacctgag gtaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60 tccctgcaagg ctctcggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt ggcacaggtc 120
cctggacaag ggccttgagtg gatgggatgg gtcagcgtt acaatgctca cacaaactat 180 gcaatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggsgt 300 gtatgtctgc cagttgctec ccactttcac aacggatgg acgtctgggg ccaaggggacc 360
acggteaccg tctcctca 378

<210> 738
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 738
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

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

<210> 739
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 739
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctctgca ggtctagta gaggctctg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
 tacctaaaga agccaggcca gctcccacag ctctcgtatct atttgggttt taatggggcc 180 tccggsgtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacagca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagatgag aggcctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaaactccg 300 tggacgttgc gcccaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 740
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 740
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
 20 25 30
 Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

[0114]

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 741
 caggttcagc tggctcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60 tectgcaagg ctctctgta cacccttacc aactacgta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatggatgg gtcagcgtt acaatgtca cacaaactat 180 gccagaagc tccaggcag agtcaccatg accacagaca catccagag cacagcctac 240
 atggactga ggagcctgag atctgacgac acggcctgt attactgtc gagaggggt 300 gtatgtctgc cagttgctcc ccacttctac aacggatgg acgtctgggg gcaaggacc 360
 aggtcaccg tctcctca 378

<210> 742
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 742
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 743
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 743
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60 atctctctgca ggtctagta gaggctctg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gctcccacag ctctcgtatct atttgggttc taatggggcc 180 tccggsgtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacagca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggcgtgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaacctcg 300 tggacgttcg gccaaaggac caaggiggaa 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

[0115]

<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
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
1 5 10

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

[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
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60 ctgctctctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggcagcgca ctacgaggag 120
ctggctgctag ccttgcttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc 180 acagccacct tccaccgctg cgccaagat ccgtggagt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggcagccca cctctcgag tcagagcgca ctgcccgcgc cctgcagccc 300 cagctgccc gccgggata cctcacaag atcctcatg tcttccatgg ccttctctc 360
ggcttctcgg tgaagatgag tggcagcctg ctgagctgg ccttgaagt gcccatgtc 420 gactacatcg aggaggact cctctgttt gccagagca tccctggaa cctggagcgg 480
ataccctc caggtaccg ggcgatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540 gaggigtatc tctagacac cagcatacag agtaccacc ggaatcga gggcaggtc 600
atggtccagc actctgagaa tgtgcccgag gaggacggga ccgcttcca cagacagccc 660 agcaagtgtg acagtcatgg caccacctg gcagsgtgg tcagcgccg ggatccggc 720
gtggccaagg gtgcagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaaggcagc 780 gttagcgcca cctcatagg cctggagtt attcgaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
ggcccactgg tggctgctct gccctggcg ggtgggtaca gccgctct caacgccgc 900 tgcacgcgcc tggcagggc tgggtctgt ctggtcacc ctgccgcaa ctccgggac 960
gatgctgcc tctactccc agctcagct ccgaggtca tcacagttg gcccaccaat 1020 gccagagacc agcccgtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgcc caggggagga catcattggt gccctcagc actgcagcac ctgctttgtg 1140

```

tcacagatg ggacatcaca ggtgctgcc cagctggctg gcattgcagc catgatgctg 1200 tctgccagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttcctt gagaccagcc gggtactgac ccccaacctg 1320 gtggccgcc tgccccccag caccatggg gcaggtggc agctgtttg caggactgtg 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacgatg gccacagcca tgcctcctg cgcctccagt 1440 gagagctgct tgagctgctc cagtttctcc aggagtggg agcggcggg cgagcctatg 1500
gagggccaag gggcgaagct ggtctgccg gccaccaaac cttttgggg tgagggtgct 1560 tacgcatig ccaggtgctg cctgtacc ccagccaat ccaagctcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gacctgtgtc cactgccacc aacagggcca cgtctctaca 1680 gctcagct cccaactgga ggtggaggac ctggccacc acaagccgc ttgtctgagg 1740
ccacagatgc agccaacca gtccgtggc cacagggagg ccacatcca cgtctctgct 1800 tgcctatccc caggtctgga atgcaaaagt aagagcatg gaatccggc cctctaggag 1860
caggtgacc ttgctgcaga gtagggctgg acctgactg gctgcagtc cctctctggg 1920 acctccag ctacgccgta gacaacagt gtgtagctag gagccgggac 1980
gtcagacta caggcagc cagcgaagag gctgtgacac ccgttgcct ctgctgccg 2040 agccgcacc ttggcagge ctcccaggag ctccag 2076

```

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

<400> 755

```

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu 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 Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370 375 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420 425 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435 440 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450 455 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465 470 475 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
500 505 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
515 520 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
530 535 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545 550 555 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565 570 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580 585 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595 600 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
610 615 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625 630 635 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645 650 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
660 665 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
675 680 685
Gln Glu Leu Gln
690

```

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

```

[0119]

<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 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

```

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

[0121]

<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

180 185 190
 Asp His Asp Pro Phe Pro Arg Tyr Asp Pro Thr Asn Glu Asn Lys His
 195 200 205
 Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Ile Ala Met Gln Ala Asn Asn His Lys
 210 215 220
 Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser Lys Val Gly Gly Ile Arg Met
 225 230 235 240
 Leu Asp Gly Ile Val Thr Asp Ala Ile Glu Ala Ser Ser Ile Gly Phe
 245 250 255
 Asn Pro Gly His Val Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Asn Asp
 260 265 270
 Asp Gly Lys Thr Val Glu Gly Pro Gly Arg Leu Ala Gln Lys Ala Phe
 275 280 285
 Glu Tyr Gly Val Lys Gln Gly Arg Gln Gly Lys Gly Ser Ile Phe Val
 290 295 300
 Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Gln Gly Asp Asn Cys Asp Cys Asp
 305 310 315 320
 Gly Tyr Thr Asp Ser Ile Tyr Thr Ile Ser Ile Ser Ser Ala Ser Gln
 325 330 335
 Gln Gly Leu Ser Pro Trp Tyr Ala Glu Lys Cys Ser Ser Thr Leu Ala
 340 345 350
 Thr Ser Tyr Ser Ser Gly Asp Tyr Thr Asp Gln Arg Ile Thr Ser Ala
 355 360 365
 Asp Leu His Asn Asp Cys Thr Glu Thr His Thr Gly Thr Ser Ala Ser
 370 375 380
 Ala Pro Leu Ala Ala Gly Ile Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala Asn Pro
 385 390 395 400
 Asn Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Val Val Trp Thr Ser Glu
 405 410 415
 Tyr Asp Pro Leu Ala Asn Asn Pro Gly Trp Lys Lys Asn Gly Ala Gly
 420 425 430
 Leu Met Val Asn Ser Arg Phe Gly Phe Gly Leu Leu Asn Ala Lys Ala
 435 440 445
 Leu Val Asp Leu Ala Asp Pro Arg Thr Trp Arg Ser Val Pro Glu Lys
 450 455 460
 Lys Glu Cys Val Val Lys Asp Asn Asp Phe Glu Pro Arg Ala Leu Lys
 465 470 475 480
 Ala Asn Gly Glu Val Ile Ile Glu Ile Pro Thr Arg Ala Cys Glu Gly
 485 490 495
 Gln Glu Asn Ala Ile Lys Ser Leu Glu His Val Gln Phe Glu Ala Thr
 500 505 510
 Ile Glu Tyr Ser Arg Arg Gly Asp Leu His Val Thr Leu Thr Ser Ala
 515 520 525
 Ala Gly Thr Ser Thr Val Leu Leu Ala Glu Arg Glu Arg Asp Thr Ser
 530 535 540
 Pro Asn Gly Phe Lys Asn Trp Asp Phe Met Ser Val His Thr Trp Gly
 545 550 555 560
 Glu Asn Pro Ile Gly Thr Trp Thr Leu Arg Ile Thr Asp Met Ser Gly
 565 570 575
 Arg Ile Gln Asn Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Lys Leu Ile Leu His
 580 585 590
 Gly Thr Ser Ser Gln Pro Glu His Met Lys Gln Pro Arg Val Tyr Thr
 595 600 605
 Ser Tyr Asn Thr Val Gln Asn Asp Arg Arg Gly Val Glu Lys Met Val
 610 615 620
 Asp Pro Gly Glu Glu Gln Pro Thr Gln Glu Asn Pro Lys Glu Asn Thr
 625 630 635 640
 Leu Val Ser Lys Ser Pro Ser Ser Ser Ser Val Gly Gly Arg Arg Asp
 645 650 655
 Glu Leu Glu Glu Gly Ala Pro Ser Gln Ala Met Leu Arg Leu Leu Gln
 660 665 670
 Ser Ala Phe Ser Lys Asn Ser Pro Pro Lys Gln Ser Pro Lys Lys Ser
 675 680 685
 Pro Ser Ala Lys Leu Asn Ile Pro Tyr Glu Asn Phe Tyr Glu Ala Leu
 690 695 700
 Glu Lys Leu Asn Lys Pro Ser Gln Leu Lys Asp Ser Glu Asp Ser Leu
 705 710 715 720
 Tyr Asn Asp Tyr Val Asp Val Phe Tyr Asn Thr Lys Pro Tyr Lys His
 725 730 735
 Arg Asp Asp Arg Leu Leu Gln Ala Leu Val Asp Ile Leu Asn Glu Glu
 740 745 750
 Asn

[0122]

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

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

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

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

[0123]

<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

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

[0124]

<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
 65 70 75
 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 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

[0127]

<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

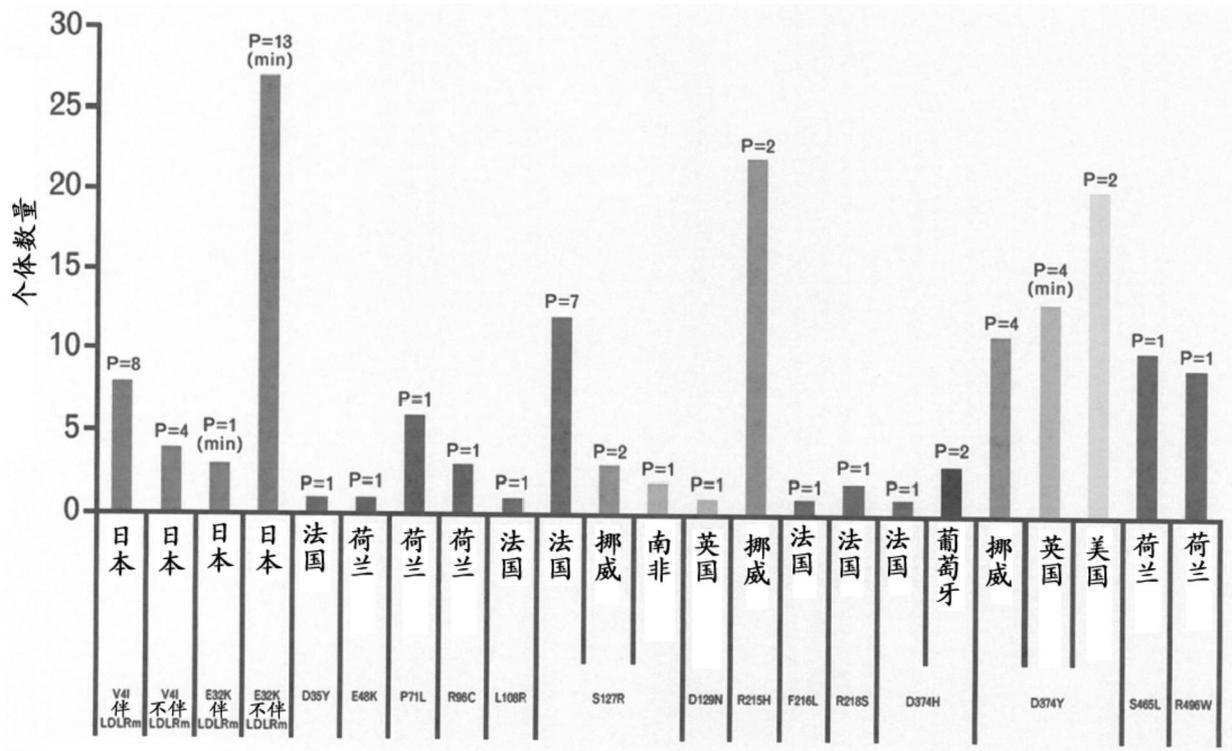


图1A

突变 蛋白(DNA)	外显子	N	国家 (N)	总胆固醇	LDL	CAD	受影响的人数/评估的人数			
				(毫克/分升) Mean±SD (N)	(毫克/分升) Mean±SD (N)		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
S127R (381T>A)	2	17	法国 ⁽¹²⁾ 挪威 ⁽³⁾ 南非 ⁽²⁾	419.2±80.4* (16)	368.5±82.4** (9)	2/15	0/14	0/12	4/15	8/15
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
D374H (1120G>C)	7	4	法国 ⁽¹⁾ 葡萄牙 ⁽³⁾ 挪威 ⁽¹⁾	408.7±123.4 (4)	372.0±185.2 (2)	3/4	0/4	0/4	1/4	1/4
D374Y (1120G>T)	7	44	英国 ⁽¹³⁾ 美国 ⁽²⁰⁾	419.6±105.2*** (42)	329.1±102.5*** (35)	13/39	0/10	1/10	3/22	14/22
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

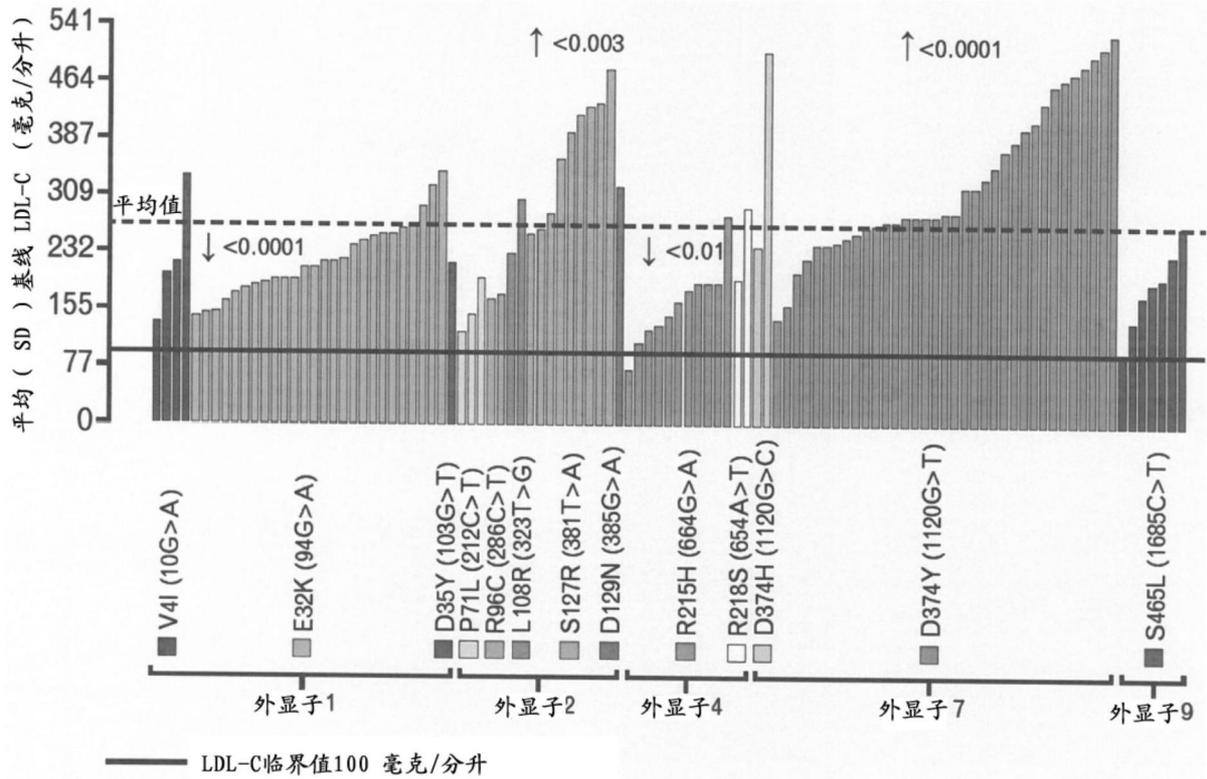


图2

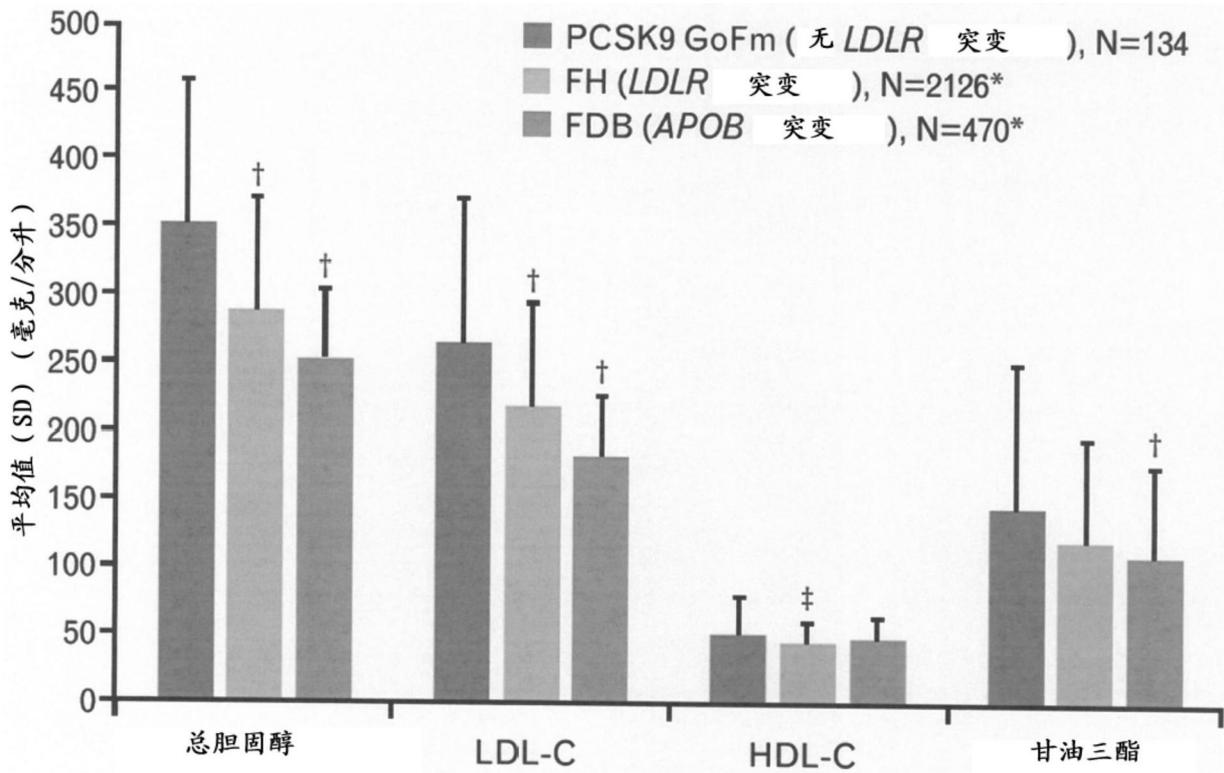


图3

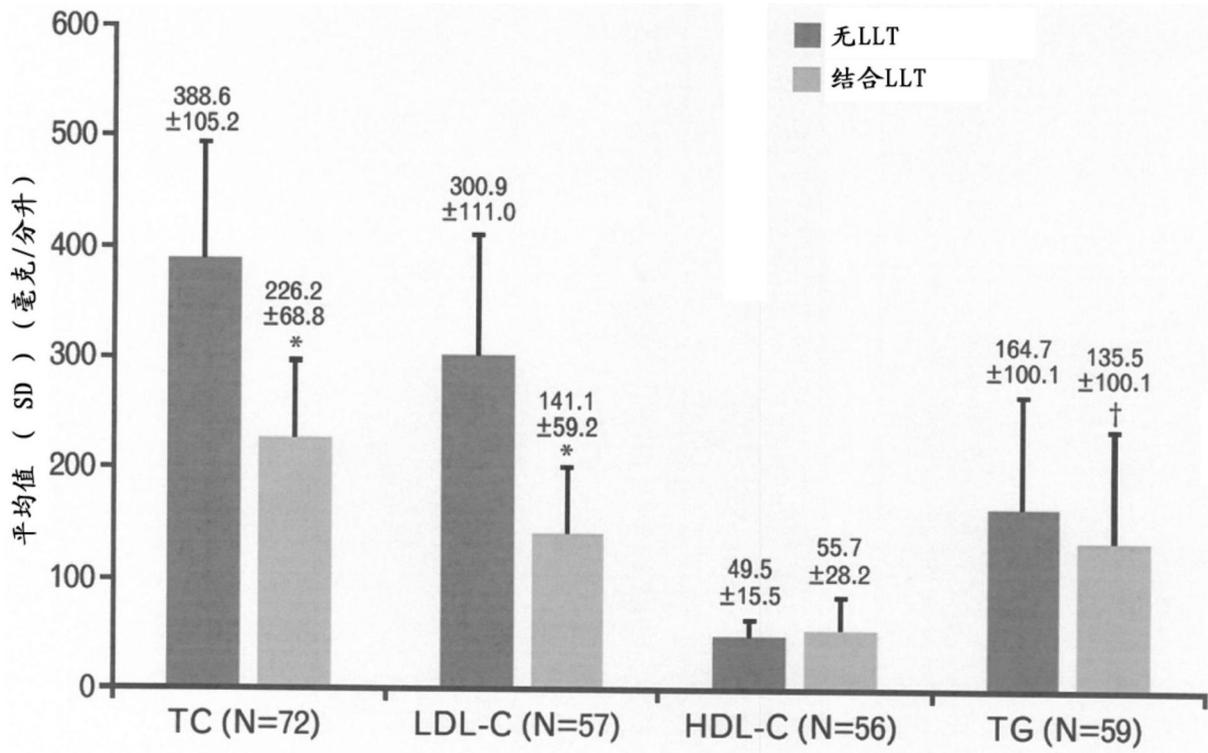


图4

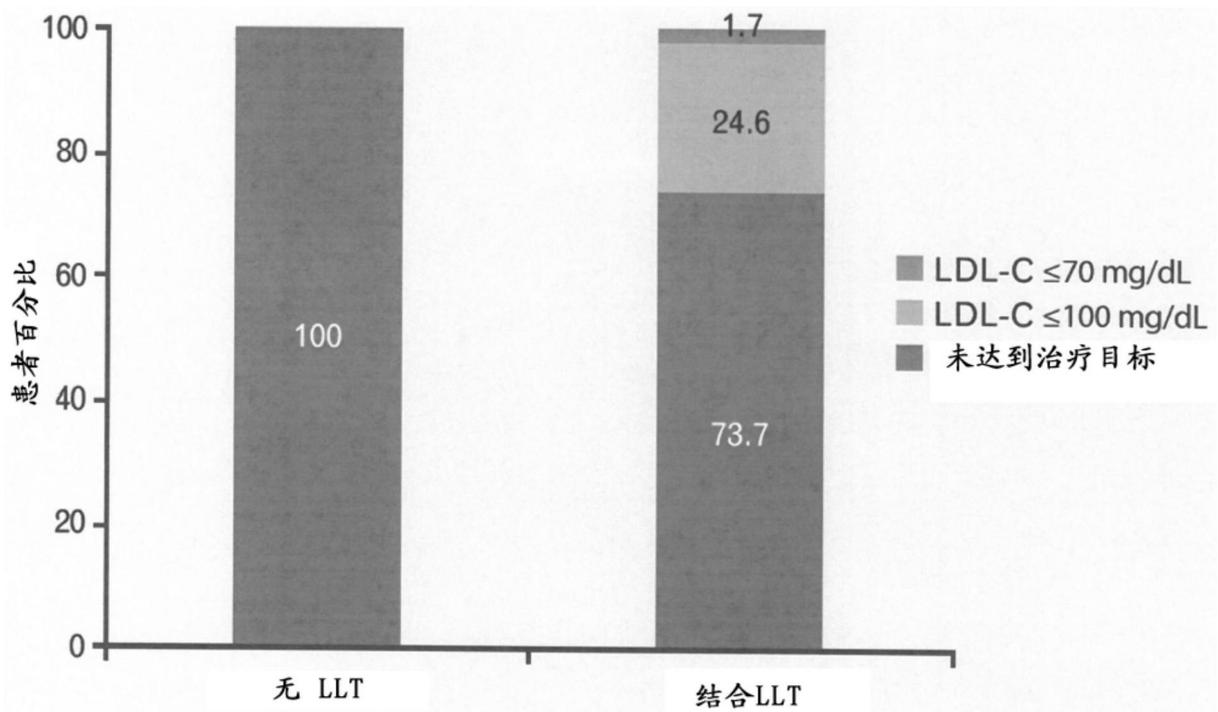


图5

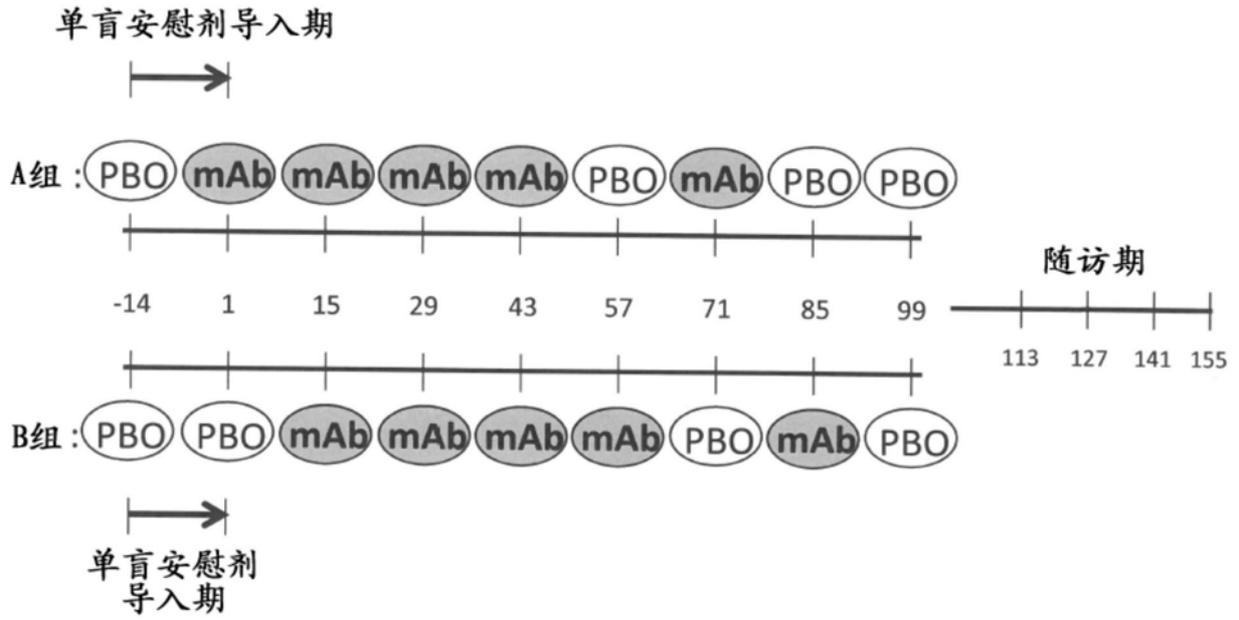


图6

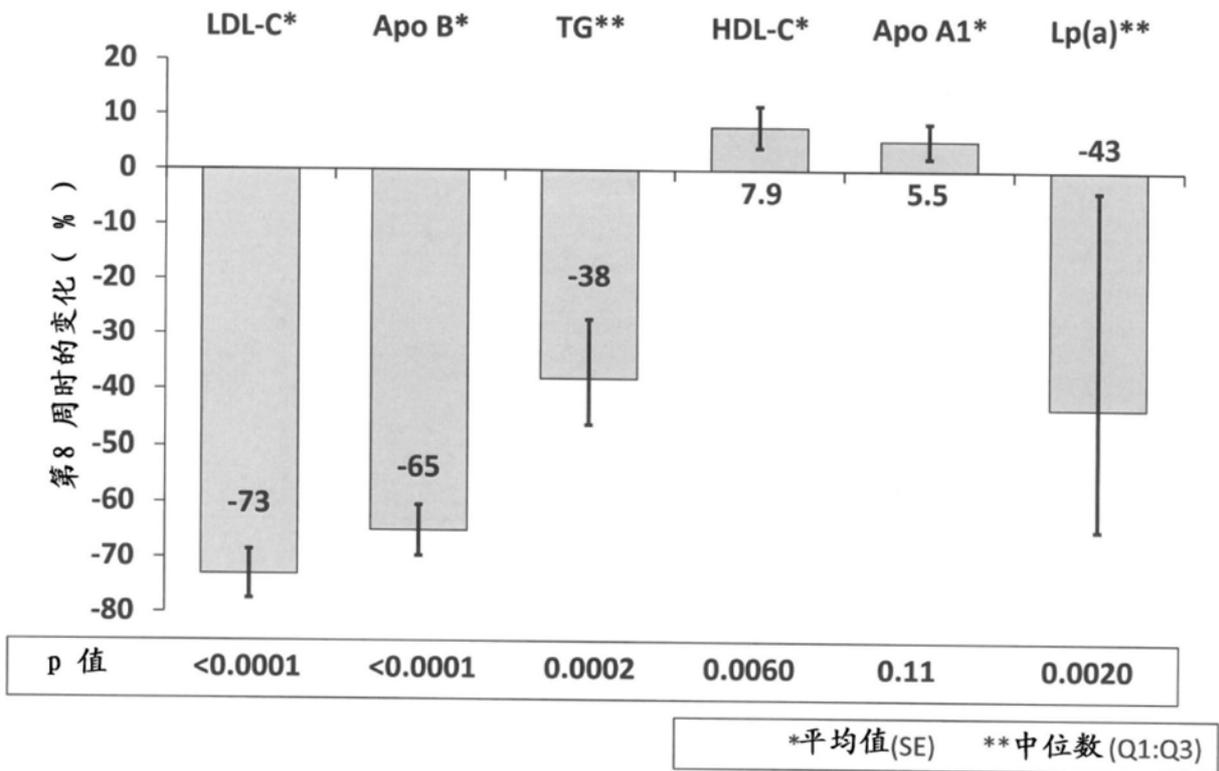


图7

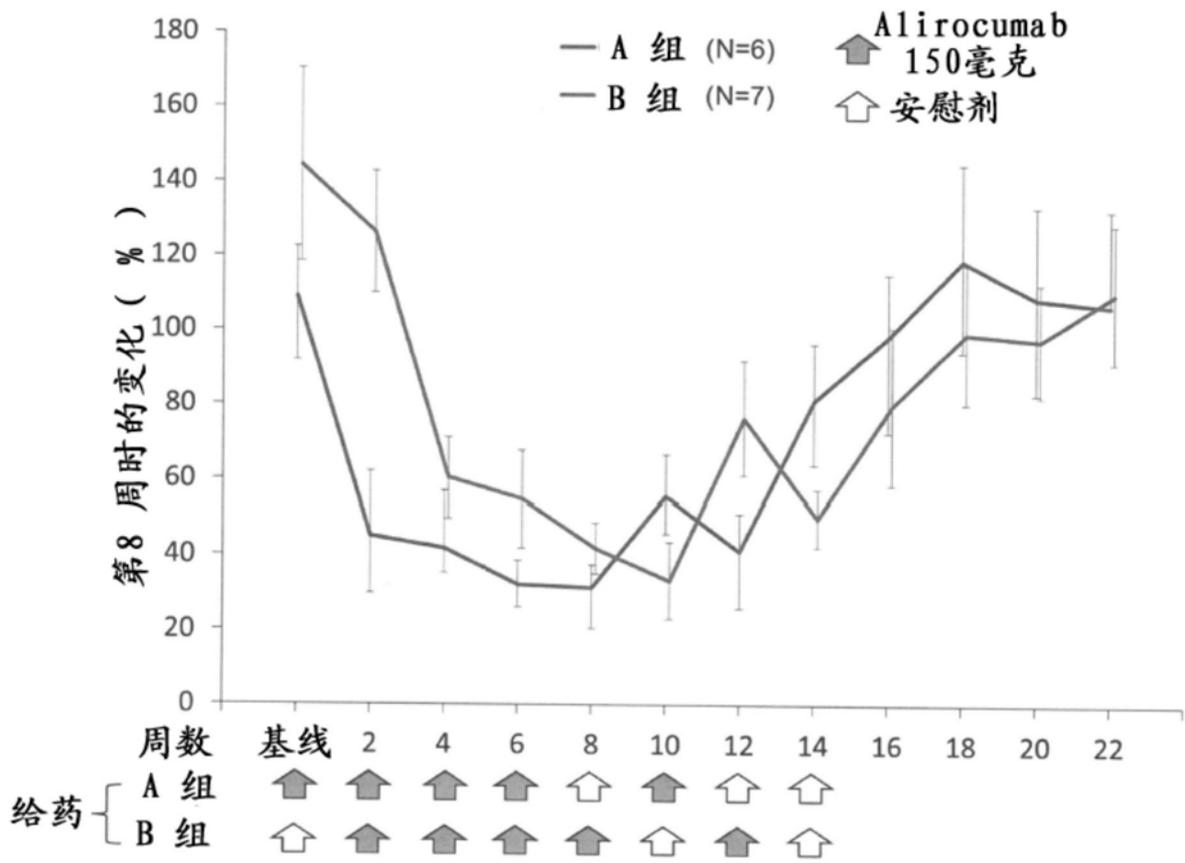


图8

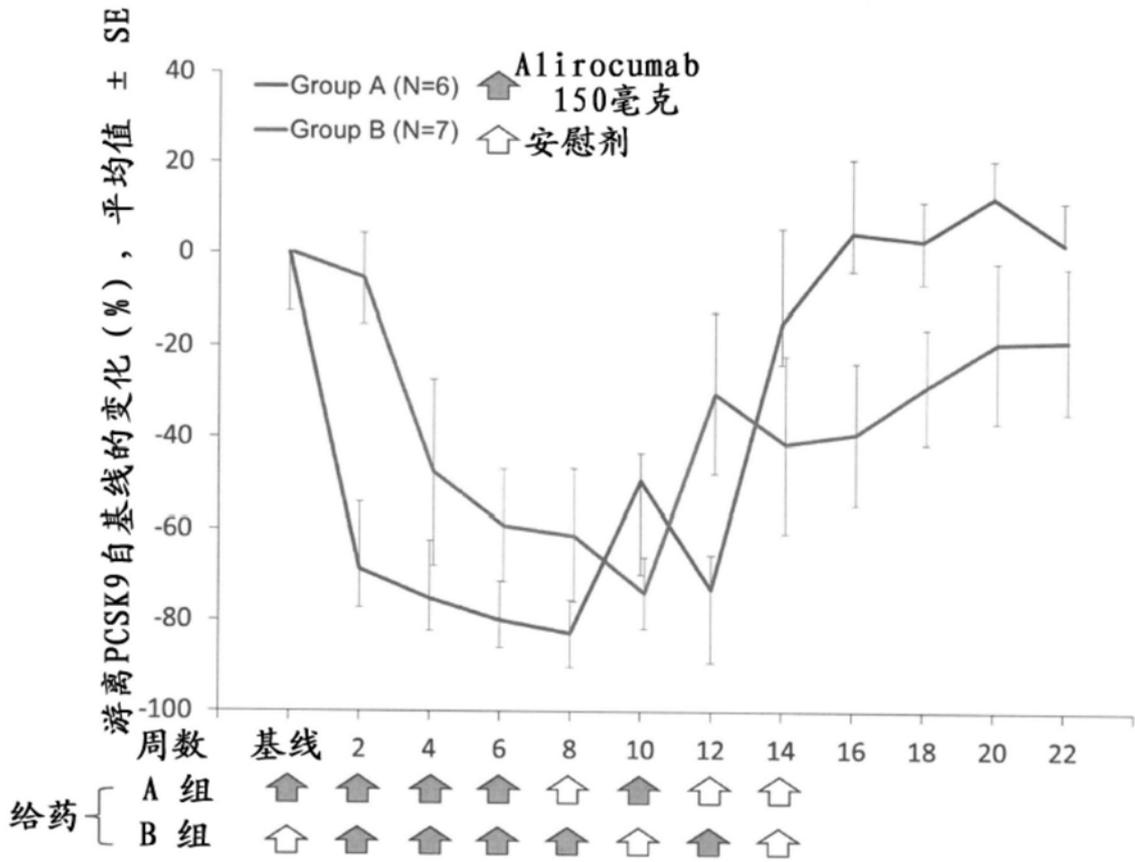


图9

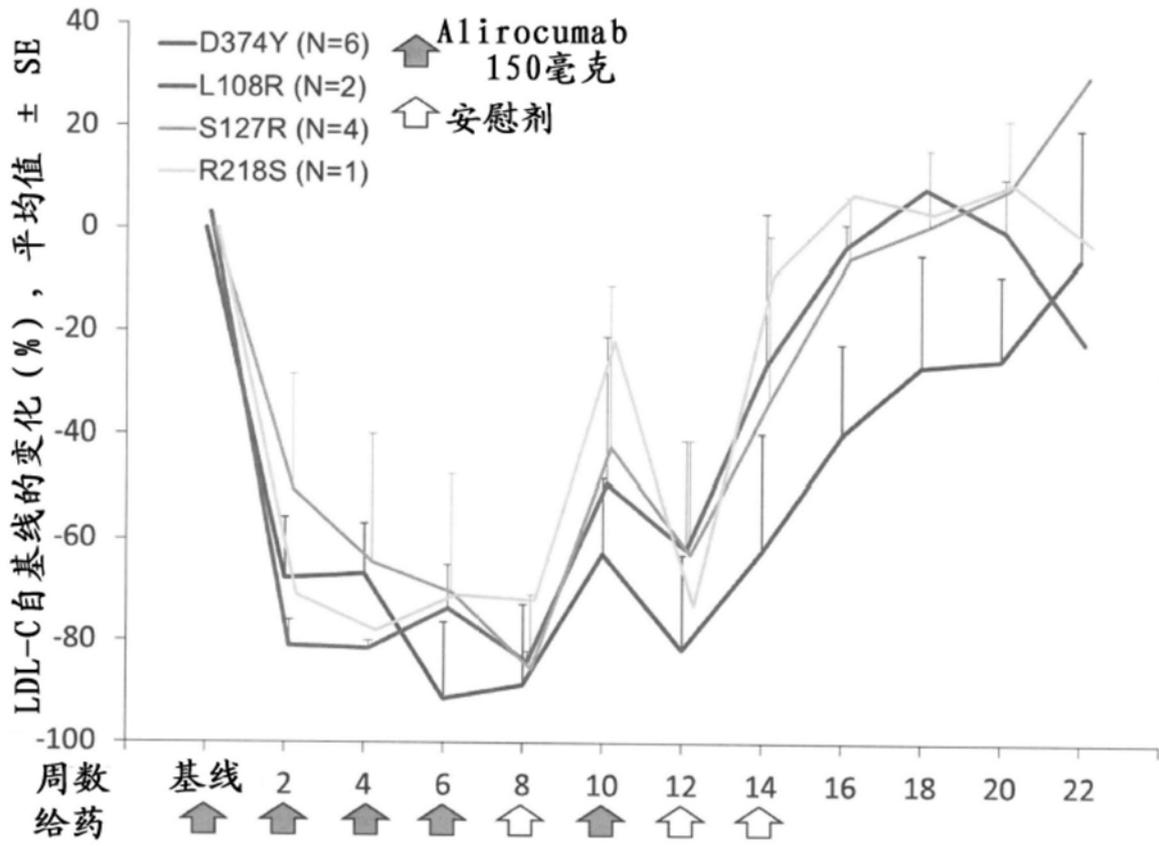


图10

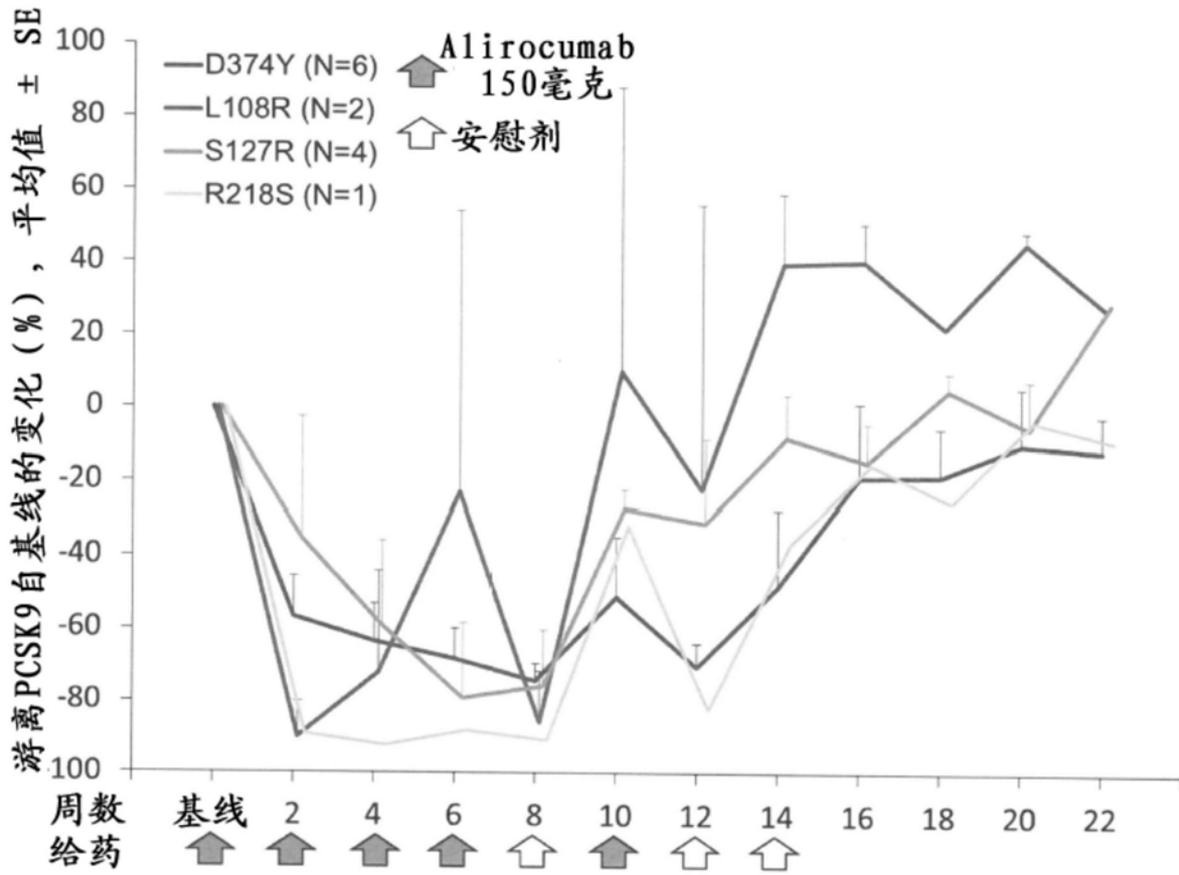


图11