

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 38/00
G01N 33/53 C07F 5/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02824440.0

[43] 公开日 2005 年 3 月 23 日

[11] 公开号 CN 1599619A

[22] 申请日 2002. 10. 7 [21] 申请号 02824440. 0
[30] 优先权
[32] 2001. 10. 5 [33] US [31] 60/327,673
[86] 国际申请 PCT/US2002/031998 2002. 10. 7
[87] 国际公布 WO2003/030824 英 2003. 4. 17
[85] 进入国家阶段日期 2004. 6. 7
[71] 申请人 综合医院公司
地址 美国马萨诸塞州
[72] 发明人 D • K • 波多尔斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘 玥 孟凡宏

权利要求书 4 页 说明书 15 页 序列表 8 页
附图 12 页

[54] 发明名称 治疗真皮损伤的方法和组合物
[57] 摘要

本发明涉及通过局部施用三叶肽治疗和预防表皮和真皮的损伤的方法。三叶肽可以单独或与其他治疗剂如抗微生物剂、抗炎症剂或镇痛药结合来施用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 治疗或预防哺乳动物的皮肤损伤的方法，包括对损伤部位，或要防止损伤的皮肤区域施用治疗有效量的三叶肽或其生物活性片段。
- 5 2. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的三叶肽是解痉多肽、pS2 或肠三叶因子(ITF)。
3. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的生物活性片段是 ITF₁₅₋₇₃、ITF₂₁₋₇₃、ITF₁₋₇₂、ITF₁₅₋₇₂ 或 ITF₂₁₋₇₂。
4. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的哺乳动物是人。
- 10 5. 权利要求 4 所述的方法，其中所述的人是早产婴儿。
6. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的损伤是创伤损伤、外科损伤、烧伤或压力溃疡。
7. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的损伤是变应性反应、湿疹、接触性皮炎、牛皮癣或痤疮。
- 15 8. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的损伤是细菌、病毒或真菌感染引起的。
9. 权利要求 8 所述的方法，其中损伤是疱疹病毒或乳头瘤病毒引起的。
10. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的损伤是抗肿瘤治疗引起
- 20 的。
11. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的方法进一步包括对所述的哺乳动物施用第二治疗剂或治疗方案。
12. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的第二治疗剂是紫外阻挡剂。
- 25 13. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的第二治疗剂是抗炎症剂。
14. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的治疗剂是类固醇。
15. 权利要求 14 所述的方法，其中所述的类固醇是皮质类固醇。
16. 权利要求 14 所述的方法，其中所述的类固醇选自氟轻松、倍
- 30 他米松、二氟可他龙、氟地卡松、莫美他松、甲基泼尼西龙、氟倍他索、糖皮质激素、曲安西龙、氢化可地松、氟地卡松、布地耐德、泼尼松、

泼尼西龙、甲基泼尼西龙、地塞米松和倍氯美松。

17. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的第二治疗剂是抗菌剂、抗真菌剂或抗病毒剂。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述的抗菌剂是青霉素、头孢菌素、四环素、氨基糖苷、苯甲酰过氧化物、聚维酮碘、壬二酸、类维生素 A、克林霉素或红霉素。

19. 权利要求 17 所述的方法，其中所述的抗真菌剂是苯甲酸、十一碳烯烷醇酰胺、环吡酮胺、多烯、咪唑、烯丙胺、硫代氨基甲酸酯、克林霉素、益康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、制霉菌素、克霉唑、两性霉素 B、酮康唑、恩康唑、伊曲康唑、布托康唑、噻康唑或咪康唑。

20. 权利要求 17 所述的方法，其中所述的抗病毒剂是阿昔洛韦。

21. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的第二治疗剂是镇痛剂。

22. 权利要求 21 所述的方法，其中所述的镇痛剂是利多卡因、苯唑卡因或阿片。

23. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的第二治疗剂是萘林、类维生素 A、维生素 D 类似物、氮甲喋呤、苯并二氮杂萘或环孢菌素。

24. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的三叶肽和所述的第二治疗剂是在相同的制剂中施用的。

25. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的三叶肽和所述的第二治疗剂是在不同的制剂中施用的。

26. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的三叶肽和所述的第二治疗剂通过不同的施用途径施用。

27. 权利要求 11 所述的方法，其中所述的三叶肽和所述的第二治疗剂彼此在 24 小时内施用。

28. 适于对哺乳动物的皮肤局部施用的药物组合物，其中所述的组合物包括三叶肽或其生物活性片段，和药用载体。

29. 权利要求 28 所述的组合物，其中所述的三叶肽或其生物活性片段是解痉多肽、pS2 或肠三叶因子。

30. 权利要求 28 所述的组合物，其中所述的生物活性片段是 ITF₁₅-73、ITF₂₁₋₇₃、ITF₁₋₇₂、ITF₁₅₋₇₂ 或者 ITF₂₁₋₇₂。

31. 权利要求 28 所述的组合物，其中所述的组合物还包括粘膜粘

附剂或等渗剂。

32. 权利要求 28 所述的组合物, 其中所述的组合物还包括第二治疗剂。

33. 权利要求 32 所述的组合物, 其中所述的第二治疗剂是抗炎症剂或镇痛剂。

34. 权利要求 33 所述的组合物, 其中所述的镇痛剂是利多卡因、苯唑卡因或阿片。

35. 权利要求 32 所述的组合物, 其中所述的第二治疗剂是抗菌剂、抗真菌剂或抗病毒剂。

36. 权利要求 35 所述的组合物, 其中所述的抗菌剂是青霉素、头孢菌素、四环素、氨基糖苷、苯甲酰过氧化物、壬二酸、类维生素 A、聚维酮碘、克林霉素或红霉素。

37. 权利要求 35 所述的组合物, 其中所述的抗真菌剂是苯甲酸、十一碳烯烷醇酰胺、环吡酮胺、多烯、咪唑、烯丙胺、硫代氨基甲酸酯、制霉菌素、克林霉素、益康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、克霉唑、酮康唑、恩康唑、伊曲康唑、布托康唑、噻康唑、咪康唑或两性霉素 B。

38. 权利要求 35 所述的组合物, 其中所述的抗病毒剂是阿昔洛韦。

39. 权利要求 32 所述的组合物, 其中所述的第二治疗剂是类固醇。

40. 权利要求 39 所述的组合物, 其中所述的类固醇是皮质类固醇。

41. 权利要求 39 所述的组合物, 其中所述的类固醇是氟轻松、倍他米松、二氟可他龙、氟地卡松、莫美他松、甲基泼尼西龙、糖皮质激素、氟倍他索、曲安西龙、氢化可地松、氟地卡松、泼尼龙、泼尼西龙、甲基泼尼西龙、地塞米松、倍氯米松或布地耐德。

42. 权利要求 32 所述的组合物, 其中第二治疗剂是蒽林、类维生素 A、维生素 D 类似物、氨甲喋呤、苯并二氮杂革或环孢菌素。

43. 权利要求 28 所述的药物组合物, 其中所述的组合物是喷剂、油膏、糊剂、泡沫、洗液、凝胶、溶液或悬浮液。

44. 医学材料, 包括三叶肽或其生物活性片段。

45. 权利要求 44 所述的医学材料, 其中所述的三叶肽是解痉多肽、pS2 或肠三叶因子。

46. 权利要求 44 所述的医学材料, 其中所述的生物活性片段是 ITF₁₅₋₇₃、ITF₂₁₋₇₃、ITF₁₋₇₂、ITF₁₅₋₇₂ 或 ITF₂₁₋₇₂。

- 5 47. 权利要求 44 所述的医学材料, 其中所述的药用物质选自局部水凝胶敷料、贴片、封闭伤口敷料、半封闭伤口敷料、组织粘附剂、缝合线和粘附薄膜。

48. 权利要求 47 所述的组合物, 其中所述的缝合线包括选自肠线、丝、胶原、乙醇酸聚合物和尼龙的材料。

治疗真皮损伤的方法和组合物

5

发明领域

本发明涉及治疗和预防可能是创伤性、感染性，生理性或病理性原因导致的哺乳动物皮肤损伤的方法和组合物。

发明背景

10 皮肤的完全厚度(full thickness)的伤口可以是各种原因导致的，其中最常见的是创伤性或外科损害。部分厚度伤口通常是擦伤、烧伤、压力损伤或其他小的创伤引起的。皮肤上皮的破坏也可以是癌症化学治疗或皮肤放射治疗的结果。皮肤损害也可以是对局部或系统施用的治疗剂的超敏感反应的结果。除了那些可以引起直接损伤的药物，一些药物（包括许多抗生

15 素）可以诱导皮肤光敏感，可能会因而导致上皮损伤。或者，伤口和溃疡也可以是血管机能不全，通常特征为血管疾病的慢性糖尿病，以及压力坏死(pressure necrosis)和褥疮导致的。

典型地，常规伤口护理是在降低感染，保证适当的动脉供应和静脉流，在中度或严重的损伤中，通过机械方法（例如缝合或伤口钳）保证上皮表

20 面非常接近来进行的。在这一点上，重要的是要考虑致病微生物的继发感染，特别是考虑到皮肤的保护屏障功能。这些症状，当严重时是慢性致弱局部感染和败血症的威胁因子，因为微生物可以利用损伤的上皮细胞作为进入身体的人口。继发感染可以在免疫损伤(immunocompromised)的患者中进一步加剧，如在那些进行癌症治疗（化学治疗或放射治疗）的患者中。

25 除了恢复皮肤屏障功能，伤口护理也与美容效果和减少疤痕组织相关。这样，快速恢复正常的上皮层对降低疤痕的形成和伤口的继发性并发症（特别是感染）的量具有潜力。

发明概述

30 本发明的特征是通过皮肤的损伤部位，或要防止损伤的皮肤区域施用治疗有效量的三叶肽(trefoil peptide)，或其生物活性片段，治疗和预防哺乳动物的皮肤损伤。根据本发明，损伤的治疗或预防可以加速愈合、降低

疼痛、推迟或防止损伤的发生、抑制扩张(expansion)、继发感染或其他的损伤并发症。优选地，哺乳动物是人。在特别有用的实施方案中，三叶肽是解痉肽(SP)、pS2、肠三叶肽(ITF)、ITF₁₅₋₇₃、ITF₂₁₋₇₃、ITF₁₋₇₂、ITF₁₅₋₇₂或ITF₂₁₋₇₂。并且存在于含有药用载体的药物组合物中。其他有用的三叶肽

5 包括与 SP、pS2、ITF、ITF₁₅₋₇₃、ITF₂₁₋₇₃、ITF₁₅₋₇₂ 或 ITF₂₁₋₇₂ 基本相同的多肽。优选地，三叶肽是 ITF，或生物活性 ITF 片段，其可以作为单体、二体或其他多体形式施用。

本发明的方法和组合物对治疗由炎症或变应性反应如湿疹、牛皮癣或接触性皮炎；压力溃疡、痤疮引起的皮肤损伤，物理创伤或外科介入（例如局部的活检或切开）引起的损伤，化学、热或放射性烧伤引起的损伤，

10 或抗肿瘤治疗（例如化学治疗或放射治疗）引起的损伤是特别有用的。另外，微生物感染，不管是细菌、病毒（例如疱疹或乳头瘤病毒）或真菌导致的皮肤的损伤也是可以治疗的。更具体地，施用三叶肽也可用于治疗损伤，或促进上皮的生长，和表皮处于不成熟状态的早产(preterm)婴儿的成熟。

15 熟。

在这些方法和组合物中，可以包括第二治疗剂。可用的第二治疗剂包括抗炎症剂（例如 rofecoxib 或 celecoxib）、抗菌剂（例如苯甲酰过氧化物(benzoyl peroxide)、聚维酮碘、壬二酸、类维生素 A (retinoid)、克林霉素、红霉素、青霉素、头孢菌素、四环素和氨基糖苷）、抗真菌剂（例如制霉菌素、两性霉素 B、苯甲酸、十一碳烯烷醇酰胺、环吡酮胺、多烯、咪唑、烯丙胺和硫代氨基甲酸酯(thiocarbamate)）、抗病毒剂（例如无环鸟苷）、

20 局部止痛药（例如利多卡因和苯唑卡因）、系统止痛药（例如阿片、fentanyl 和 NSAIDS）、类固醇（例如曲安西龙、糖皮质类固醇、布地耐德、氟轻松、倍他米松、二氟可龙、氟地卡松、莫美他松、泼尼松、甲基泼尼西龙、倍他米松、地塞米松、曲安西龙和氢化可地松），和紫外阻挡剂。在与皮肤创伤相关的休克的严重的情况中，也可以系统地施用镇静剂，如苯并二氮杂_革（例如安定）。当用于治疗牛皮癣时，三叶肽可以包括局部药剂（例如蒽林、类维生素 A、维生素 D 类似物和糖皮质激素），或系统药剂（例如氨甲喋呤和环孢菌素）。第二治疗剂可以在（三叶肽施用之前或之后）14

25 天、7 天、1 天、12 小时、1 小时内，或与三叶肽同时施用。

30

第二治疗剂可以存在于和三叶肽相同或不同的药物组合物中。当第二治疗剂存在于不同的药物组合物中时，可以利用不同的施用途径。例如，

第二治疗剂可以口服，或通过静脉、肌肉内或皮下注射施用。所以，第二治疗剂不需要局部施用。

当然，药物组合物可以含有两种、三种或更多的三叶肽，或生物活性片段。或者，三叶肽的局部施用可以通过口服施用相同或不同的三叶肽来补充。

本发明的组合物也可以在治疗或将会损伤真皮或表皮的症状之前用于预防。例如，为了减轻上皮完整性上的损失，在癌症治疗之前，可以在皮肤区域应用组合物。含有三叶肽的组合物也可以在太阳暴露之前或在外科手术进行之前在皮肤的一个区域应用。

适当的药物组合物至少包括一种三叶肽和一种药用载体。利用含有本发明的组合物的三叶肽的治疗通常是自我施用的。但是，三叶肽治疗可以通过医师或其他健康护理人员给予。例如，对外科或激光除去方法后立即除去恶性损伤引起的损伤可以应用含有三叶肽的凝胶、乳液、溶液、悬浮液、油膏、喷剂，生物可降解(bioerodable)聚合物或水凝胶（非生物可降解多聚体）。在其他有用的实施方案中，有粘膜粘附剂(mucoadhesive)、等渗剂或粘性增强剂。或者，三叶肽可以配制成直接应用于损伤部位的浓缩的药膏、悬浮液、乳液或油膏的局部应用。或者，三叶肽可以配制成局部贴片(patch)，持续递送该肽。贴片可以是粘性的或非粘性的，可以是封闭性(occlusive)的或非封闭性的。一种封闭性的贴片可以通过部分裸露的上皮增强三叶肽的渗透性。其他封闭性的赋形剂（例如疏水聚合物）和渗透增强剂（脂肪酸、醇、苯甲酸酯、甘油或吡咯烷酮）也可以用于增强三叶肽的渗透。另外，在缝合之前或在外科手术过程中，可以配制三叶肽冲洗伤口。所以，三叶肽可以配制在冲洗溶液如盐或 Ringer 溶液中。或者，三叶肽可以浸渗在缝合物质中（例如肠线(gut)、丝、胶原、乙醇酸聚合物或尼龙）或伤口敷料（纱布垫、封闭敷料、半封闭敷料、藻酸、水合胶质和粘附薄膜）。

哺乳动物三叶肽是在 1982 年发现的。一种哺乳动物三叶肽 - 人的肠三叶因子(ITF; TFF3) - 已经广泛地得到了鉴定，并且在美国专利 6,063,755, 和 6,221,840 中有述，这些文献被引入作为参考。其他两个已知的人三叶肽是解痉多肽(SP; TFF2)和 pS2(TFF1)。在文献中（例如，Sand 等, Annu. Rev. Physiol. 58:253-273, 1996)广泛叙述的三叶肽是在肠胃道中表达的，并且具有保守半胱氨酸残基之间链内二硫键形成的三环结构。这些肽保护肠道不

受损伤，并且可以用于治疗肠道紊乱，如消化性溃疡和炎症大肠疾病。这些人的肽的同源物已经在许多非人动物种类中发现。这一蛋白质家族的所有成员，人或非人的，本文都称为三叶肽。人 ITF 在本申请中提到最多；但是，人 ITF 的活性与每种哺乳动物的三叶肽是一样的。

5 “三叶肽”如本文所用，包括人的解痉多肽（SP；也已知为 TFF2），人 pS2（也已知为 TFF1）和人的肠三叶因子（ITF；也已知为 TFF3）和其生物活性片段的所有哺乳动物同源物。三叶肽的同源物优选地与人序列具有 70% 的氨基酸同一性，更优选地具有 85% 的同一性，最优选地具有 95% 甚至 99% 的序列同一性。比较序列的长度通常将至少约 10 个氨基酸
10 残基，通常至少约 20 个氨基酸残基，更通常至少 30 个氨基酸残基，典型地至少 45 个氨基酸残基，优选地 60 个氨基酸残基以上。或者，三叶肽是以高严格性与 SEQ ID NO: 4、5 和 6 提供的人 ITF、pS2 或 SP cDNA，或者 SEQ ID NO: 7、8 和 9 提供的人 ITF、pS2 或者 SP 基因杂交的多核苷酸编码的多肽。

15 术语“片段”包括 SP、pS2 和 ITF 截短或缺失的多肽。优选地，这些片段是生物活性的，与人多肽序列的对应区具有 70% 的氨基酸同一性。更优选地，这些片段与他们对的人多肽序列有 85% 的同一性，最优选地有 95% 甚至有 99% 的同一性。比较序列的长度通常将至少约 10 个氨基酸残基，通常至少约 20 个氨基酸残基，更通常至少约 30 个氨基酸残基，典型地至少 45 个氨基酸残基，优选地 60 个氨基酸残基。
20

优选的片段在人的 ITF（图 1）的位置 25、35、45、50、51、62 或 71，或人 pS2（图 2）的位置 31、41、51、56、57、68 和 82 的半胱氨酸对应的任何位置中含有四个半胱氨酸残基。更优选地，这些片段在这些位置含有 5 个半胱氨酸残基。最优选地，存在 6 个或者甚至所有 7 个半胱氨酸残基。

25 SP 的片段包括截短或缺失的片段，并且优选地与对应的人 SP 多肽序列具有 70% 的序列同一性（图 3）。更优选地，这些片段与人多肽序列具有 85% 的同一性，最优选地具有 95%，或者甚至有 99% 的同一性。优选地，这些活性片段至少含有四个半胱氨酸残基，对应于人 SP 多肽中的位置 6、8、19、29、34、35、46、58、68、78、83、84、95 和 104。更优选地，
30 这些片段含有对应于这些位置的 6 个半胱氨酸残基。甚至更优选地是含有 8 个半胱氨酸的片段。最优选地，是在 10 个、12 个、甚至所有 14 个位置都含有半胱氨酸的片段。

本领域已认识到，已鉴定的半胱氨酸的一个功能是给予蛋白质特征性的三环（三叶）结构。因此，ITF 和 pS2 的优选片段至少具有一个环结构，更优选地，这些片段具有两个环结构，最优选地，具有三个环结构。本领域同样认识到的是，天然 SP 多肽具有 6 个环构型。优选的片段至少含有这
5 些环结构中的两个，更优选地，保留四个环结构，最优选地，存在 5 个、甚至所有 6 个环结构。

“共配制的”是指含有两个或多个治疗性或生物活性药剂的任意单一药物组合物。

“药物制剂”或“药物组合物”是指至少含有一种治疗性或生物活性
10 药剂的任意组合物，并且适于对患者施用。针对本发明的目的，适于递送治疗剂到皮肤的药物组合物包括，但不限于水溶液、乳液、凝胶、悬浮液、喷剂、生物可降解聚合物、水凝胶（非生物可降解凝胶聚合物）、贴片、冲洗溶液、药膏、洗液、油膏、泡沫、伤口敷料和缝合线。这些制剂中的任意一种都可以通过已知的和已接受的方法来制备。参见，例如，Remington:
15 药物科学和实践，第 19 版，（AR Gennaro 编辑），Mack 出版公司，Easton, PA, 1995。

“局部施用”是指对皮肤的外部和/或暴露的表面应用治疗有效量的药物组合物，达到真皮和/或表皮。

“治疗有效量”是指足以提供医学良好效果的量。当根据本文所述的方法对人患者给予三叶肽时，有效量将随着待治疗的损伤区域的大小而改变；但是，治疗有效量通常约是每次剂量 1-2500mg 三叶肽。优选地，每次剂量患者至少接受 10mg、100mg、500mg、750mg、1000mg、1500mg 或
20 2000mg 的三叶肽。对于大的损伤如大的热烧伤引起的可能需要更大的量。每天通常用 1-5 次剂量。

25 当指三叶肽、片段或同源物时，“生物活性”的意思是指任意的多肽，其具有与相关的天然存在的家族成员相同的活性，并且这种活性在天然存在的三叶肽的家族中是相同。与三叶肽家族的生物活性相同的例子是再构成肠胃粘膜的能力（Taupin 等，美国国家科学院院刊，97(2):799-804）。

“分离的 DNA”是指没有某些基因的 DNA，所述基因在天然存在的
30 生物体（所述 DNA 来源于该生物体）基因组中，位于所述 DNA 的两侧。所以，术语“分离的 DNA”包括例如 cDNA、克隆的基因组 DNA 和合成 DNA。

“治疗”是指为了预防和/或治疗目的给予药物组合物。药物组合物的活性成分可以治疗初步的适应症（例如上皮损伤），或继发的症状（例如伴随性感染、疼痛或炎症）。

“烧伤”是指对暴露于热、酸、腐蚀剂、化学剂、电或辐射（例如紫外辐射）导致的真皮、表皮或下面的组织的损伤，特征是皮肤的破坏和充血程度改变，经常形成水泡，严重情况下，组织烧焦，可以根据损伤的范围和程度来分类。有三个烧伤的级别。第一度的烧伤是表面的，只包括皮肤的上层（表皮）。第一度的烧伤的特征是干，皮肤红，通常5-6天愈合，而不会留下永久的疤痕。第二度的烧伤是有些厚度的烧伤，包括表皮和真皮。这些烧伤将有水泡和渗出的液体，在不治疗的情况下，通常需要3-4星期或更长时间的愈合。可能出现伤疤。最严重的是三度烧伤，破坏了所有的皮肤层，和一些下面的组织。休克和感染的并发症使三度烧伤存在潜在的生命危险。

“伤口敷料”是指覆盖一个损伤或损伤位点的任意的封闭的或半封闭的覆盖面。除了将皮肤与三叶肽接触，优选地敷料应该在损伤位点维持潮湿的环境，除去过量的渗出液，具有隔绝热的特性，允许气体通畅，并且对微生物是不透的，和/或允许自由除去创伤。敷料的选择将例如受到临床适应症如伤口类型、伤口位置、碎屑或感染的存在，渗出液的水平，患者的舒服度和价格的效果的影响。

“抗微生物剂”是指改变细菌或真菌细胞，或病毒的生长的任何化合物，从而生长被防止、稳定、或抑制或杀死微生物。用另一句话说，抗微生物剂可以是杀微生物剂或制微生物剂。

“抗肿瘤治疗”是指用于治疗癌症的任何治疗方案(regimen)。典型的抗肿瘤治疗包括化学治疗和放射治疗。

“紫外阻挡剂”是指用于阻止紫外辐射的任何治疗方案。典型的紫外辐射阻挡剂配制成乳液或药膏，可在暴露于太阳下之前应用。

“基本相同”是指与参考的氨基酸或核酸序列至少具有75%，但优选地85%，更优选地90%，最优选地95%，或99%的同一性的多肽或核酸。对于多肽，比较序列的长度通常将至少是20个氨基酸长度，优选地至少30个氨基酸长度，更优选地至少40个氨基酸长度，最优选地至少50个氨基酸长度。对于核酸，比较序列的长度通常将至少60个核苷酸，优选地至少90个核苷酸，更优选地至少120个核苷酸。

“高度严格条件”是指在含有 0.5M NaHPO₄, pH7.2, 7%SDS, 1mM EDTA, 和 1% BSA (级分 V) 的缓冲液中, 在 65℃ 的温度下, 或含有 48% 甲酰胺, 4.8X SSC, 0.2 M Tris-Cl, pH7.6, 1X Denhardt's 溶液, 10% 硫酸葡聚糖, 和 0.1% SDS, 在 42℃ 的温度下, 特征是高温和低离子强度, 并且允许与利用至少 40 个核苷酸长度的 DNA 探针产生的那些杂交可比较的任何系列的条

件。其他高严格杂交条件, 如对 PCR、Northern、Southern、或原位杂交, DNA 测序等等是分子生物学领域中的技术人员已知的。参见例如, F. Ausubel 等, <<现代分子生物学手册>>, John Wiley & Sons, 纽约, NY, 1998, 引入本文作为参考。本发明的其他特征和优点可以从下面的详细说明和权利要求中了解。

附图简述

图 1 是人肠三叶因子的氨基酸序列 (ITF; 登记号, BAA95531)。

图 2 是人 pS2 蛋白质的氨基酸序列 (登记号, NP_003216)。

图 3 是人解痉多肽的氨基酸序列 (SP; 登记号 1909187A)。

图 4 是编码人肠三叶因子的 cDNA 序列。

图 5 是编码人 pS2 蛋白质的 cDNA 序列。

图 6 是编码人解痉多肽的 cDNA 序列。

图 7 是编码人肠三叶因子的基因的核苷酸序列 (座位(locus)10280533: 52117 - 55412)。

图 8 是编码人 pS2 蛋白质的基因的核苷酸序列 (座位 10280533: 16511 - 21132)。

图 9 是编码人解痉多肽的基因的核苷酸序列 (座位 10280533: 957 - 5208)。

发明详述

本发明提供了用于治疗大范围真皮和表皮的损伤的方法和组合物。损伤可以发生在人的皮肤, 包括头皮、腹股沟和尿生殖器区域、脸、躯干、手臂、腿、足底或在脚趾之间的任何部分上。本发明的治疗可修复的真皮和表皮的损伤可以用物理创伤 (例如切、刮和外科介入), 化学和热烧伤 (例如太阳烧伤), 血管损伤(compromise) (例如糖尿病导致)、感染或炎症过程 (例如湿疹、牛皮癣、接触性皮炎、疱疹和痤疮)、微生物感染 (例

如病毒、细菌和真菌），或抗癌治疗（例如放射性治疗）来诱导。在烧伤患者的情况中，特别是那些遭受烧伤的皮肤损伤是严重的并且扩展到大部分的身体上，因为热和水的蒸腾，表皮的损失会快速变质。虽然已经可以利用机械系统如水凝胶缓解这一问题，快速恢复适当的屏障对这样的患者的康复是绝对必要的。

由于婴儿中表皮状态不成熟和角质层相对缺乏，早产婴儿的皮肤屏障功能也受到损伤。虽然，严重的程度大大地依赖于妊娠的年龄，对皮肤屏障的损害最终可以引起明显的并发症。在这点上，皮肤对水的渗透性的增强导致了明显的热消散，同时提供了外来物质的嵌入位点，包括例如变应原，微生物和毒素。整体上来说，这些损伤是通过局部单独利用三叶肽或结合其他治疗剂来治疗的。

药物制剂：油膏、糊剂、乳液、凝胶、冲洗液和组织粘附剂

皮肤的上皮的损伤，如创伤或炎症引起的那些是经得起以油膏，药膏或凝胶递送的三叶肽治疗的检验的。这些类型的制剂的粘性的特性允许直接应用于伤口位点。或者，可以用敷料覆盖伤口位点，保留含有三叶肽的组合物，保护损伤和/或吸收渗出液。如下面进一步讨论的，这些制剂可特别用于创伤外科过程（例如，皮肤活检和切入）后恢复上皮的整合。这样的粘性制剂也可以具有局部的屏障效果，从而降低刺激和疼痛。另外，三叶肽也可以存在外科中利用的任何已知的冲洗溶液（例如，0.9%的盐或Ringer溶液）。

粘膜粘附剂

在任何以上叙述的药物组合物中可以加入粘膜粘附赋形剂。粘膜粘附剂包被损伤的区域，使三叶肽保留在损伤的位点，提供了保护，抑制了刺激，和加速了发炎的或损坏的组织的愈合。适于在这些药物制剂中使用的粘膜粘附剂是本领域已知的（例如，美国专利 5,458,879）。特别有用的粘膜粘附剂是约 0.05-20%的水可溶的聚合物如聚环氧乙烷，聚乙二醇，聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸，聚羟基乙基异丁烯酸，羟乙基乙基纤维素，羟基乙基纤维素，脱乙酰壳多糖，以及其混合物组成的水凝胶。这些聚合物的制剂也可以含有分散剂，如羧甲基纤维素钠（0.5-5.0%）。

液体组成的其他优选的粘膜粘附赋形剂是允许作为可流动的液体施用的组合物，但引起组合物在皮肤上成凝胶，从而提供了在一个很长的时期

在损伤位点保持治疗剂的生物粘附效果。阴离子多糖果胶和吉兰糖是由于在粘性的液体中存在阳离子，当配制成适当的组合物时将在皮肤上成凝胶的物质的例子。含有果胶或吉兰胶的液体组合物通常将由水或水缓冲系统中的 0.01-20%w/v 的果胶或吉兰胶组成。

5 在真皮和表皮中提高粘附性和延长治疗的时间的其他有用的组合物是含有 2 - 50 % 的胶质颗粒，如二氧化硅或二氧化钛的胶质分散剂。这样的制剂的形式是可流动的低粘稠性的液体；但是，这些颗粒与糖蛋白相互作用，特别是粘蛋白，它将液体转化成粘性的凝胶，提供了有效的粘附性（例如，美国专利 5,993,846 和 6,319,513）。

10 生物粘附剂和生物可降解聚合物可用作伤口闭合的或选方法，或作为药物递送的载体。生物粘附剂对缝合，皮肤特别易破的老年人的伤口闭合是特别有用的。任何已知的生物粘附剂或聚合物都适用于本发明的三叶肽（例如，美国专利 5,990,194、6,159,498 和 6,284,235）。通过适于在这些产物中掺入任何其他治疗剂的任何方法，可以将三叶肽掺入粘附剂或聚合物。
15 物。特别的方法将依据该产物的化学组合物和制造过程。

医学材料

缝合物质，无菌伤口敷料（封闭和半封闭的，例如纱布垫），局部用的贴片，粘性薄膜，和组织粘附剂可以用本发明的三叶肽来浸渗，在切入位点使用，促进真皮和表皮的愈合。任何缝合物质，伤口敷料，局部贴片，
20 粘附薄膜和组织粘附剂也可以含有 ITF 组成的生物可降解聚合物和藻酸。

这些制剂可以根据已知的和常规的方法来生产，制备这样的制剂。例如，在挤出之前，用三叶肽加载聚合物溶液可以浸渗单丝制成的缝合线。缝合物质也可以利用含有三叶肽的溶液重复浸泡/干燥循环来浸渗。循环的次数依据浸泡溶液中三叶肽的浓度和缝合中含有的肽的最后的量。浸泡对
25 编织的缝合物质是特别有效的浸渗方法，因为三叶肽是通过表面轮廓保留的。

用三叶肽浸渗的伤口和烧伤的无菌敷料和纱布也可以用标准方法制备。通常，三叶肽存在于粘性的凝胶中（例如，水凝胶），通过不粘附到伤口的可渗透的纤维，从真皮损伤中分离。

30 治疗剂

三叶肽

治疗性的三叶肽通常是哺乳动物三叶肽或其片段。优选地，可以利用

人三叶肽或片段；但是，来自其他物种，包括大鼠，小鼠，和非人灵长类的三叶肽也可以利用。通常，三叶肽是肠三叶因子(ITF)；但是，解痉多肽(SP)，或 pS2 也可以利用。

- 依据需要治疗的损伤的特征和症状，预料的治疗的频度和时间长短，
- 5 和用于递送三叶肽的药物组合物的类型的，三叶肽或片段的施用每次剂量是 1 - 5000mg，优选地每次是 5 - 2500mg，更优选地是每次是 10 - 1500mg。三叶肽通常每天施用 1 - 5 次。

肠三叶因子(ITF)的治疗性片段

- 特别的 ITF 片段保留了生物活性，可以在利用 ITF 的任何方法或组合
- 10 物中替代。例如，在美国专利 6,063,755 和 6,221,840 和 2002 年 4 月 24 日递交的美国专利申请 10/131,363, 2001 年 9 月 6 日递交的 60/317,657, 2002 年 10 月 5 日递交的 60/327,673, 2001 年 11 月 28 日递交的 60/333,836 和 2002 年 3 月 26 日递交的 60/367,574 (在此引入作为参考) 中叙述了可以取代这些 ITF 片段的含有 ITF 的方法和组合物。

- 15 保留生物活性的特别有用的 ITF 片段包括对应于 SEQ ID NO: 1(ITF₁₅₋₇₃)的氨基酸 15 - 73 的多肽和 SEQ ID NO: 1(ITF₂₁₋₇₃)的氨基酸残基 21 - 73 的多肽。其他有用的 ITF 片段是在裂解了 C 末端苯基丙氨酸残基(即, ITF₁₋₇₂、ITF₁₅₋₇₂ 和 ITF₂₁₋₇₂) 后形成的。

- 本发明的生物活性 ITF 片段可以利用适当的方法来生产。例如，编码
- 20 需要的 ITF 片段的 cDNA 可以用本领域已知的任何方法来用于生产重组蛋白质。本文提供了可以作为例子的方法。当发酵培养基维持在 pH 约 5.0 时，用编码长的 ITF 物种如全长的 ITF(例如 SEQ ID NO: 4)或 ITF₁₅₋₇₃ 的 cDNA 转化的毕赤(Pichia)酵母表达系统可以生产 ITF 片段，特别是 ITF₂₁₋₇₃ (参见例如，美国专利 4,882,279 和 5,122,465)。

- 25 抗炎症剂

- 利用三叶肽可以配制任何适当的抗炎症剂，并且在本发明的方法中使用。适当的抗炎症剂包括，但不限于非类固醇抗炎症药物(例如，布洛芬和 tacrolimus)，环氧加氧酶 - 2 - 特异抑制剂如 rofecoxib(Vioxx®)和 celecoxib(Celebrex®)。在施用之后已知有效的抗炎症浓度是可以使用的。
- 30 例如，布洛芬可以存在于组合物中，其浓度足以每天以 25 - 800mg 递送到损伤部位。

抗微生物剂

以这些药剂通常利用的浓度在本发明的组合物中可以利用许多已知的抗微生物剂任意一种。抗微生物剂包括抗细菌剂、抗真菌剂和抗病毒剂。

虽然用于皮肤的最广泛使用的抗细菌剂是苯甲酰过氧化物、聚维酮碘、壬二酸、视黄醛、克林霉素和红霉素，其他抗细菌剂（抗生素）的例子包括青霉素（例如青霉素 G、氨苄青霉素、二甲氧基苯青霉素、苯唑西林和阿莫西林）、头孢菌素（例如头孢羟氨苄、头孢雷特、头孢噻肟、头孢曲松）、四环素（例如多西环素、小环素和四环素）、氨基糖苷（例如丁胺卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、链霉素和妥布霉素）、大环内酯（例如 azithromycin、clarithromycin 和红霉素）、氟洛喹诺龙（例如 ciprofloxacin、lomefloxacin 和 norfloxacin），和其他抗生素，包括氯霉素、克林霉素、环丝氨酸、异烟肼、利福平和万古霉素。

抗病毒剂是能够破坏或抑制病毒的复制的物质。抗病毒剂的例子包括 1, -D- 呋喃核糖基 - 1,2,4 - 三唑 - 3 - 甲酰胺、9 - β - 2 - 羟基 - 乙氧基甲基胍、金刚烷胺、5 - 碘 - 2' - 脱氧尿苷、三氟胸腺嘧啶、干扰素、腺嘌呤、阿拉伯糖苷、蛋白质抑制剂、胸腺嘧啶激酶抑制剂、蔗糖或糖蛋白质合成抑制剂、结构蛋白质合成抑制剂、附着和吸收抑制剂和核苷类似物如阿昔洛韦、陪西洛韦、法拉西洛韦和冈西洛韦。

抗真菌剂包括杀真菌剂和制真菌剂，如苯甲酸、十一碳烯醇酰胺、环吡酮胺、多烯、咪唑、烯丙胺、噻氨基甲酸酯、两性霉素 B、丁基对羟基苯甲酸、氟林肯霉素、益康唑(econazole)、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、制霉菌素、酮康唑。

已知局部施用有效的抗微生物浓度也可以使用。例如，在组合物中可以存在四环素，已知浓度是每天在局部应用后，在损伤部位 100 - 1000mg。

镇痛剂和麻醉剂

任何通常使用的局部镇痛剂可以本发明的组合物中使用。镇痛剂存在的量能提供皮肤损伤部位利多卡因的一半和 5% 浓度之间的浓度（例如，每个液体剂量的 20 - 40ml 中 5 - 50mg/ml）。其他有用的麻醉剂的例子包括，普罗卡因、利多卡因、盐酸卡因、辛可卡因、苯佐卡因、p-丁噻氨基苯甲酸 2-（二乙基氨基）乙基酯 HCl、甲哌卡因、哌罗卡因和达克罗宁。

其他镇痛剂可以系统地施用，包括阿片样物质，如吗啡、可待因、氢可酮和羟考酮。这些镇痛剂的任意一种都可以与其他具有镇痛或抗炎特性的化合物如对乙酰氨基酚、阿斯匹林和布洛芬共同配制。

类固醇

类固醇可以用于治疗皮肤的损伤，并且可以配制，在本发明的组合物中使用。通常利用的局部类固醇药剂包括但不限于，氟轻松、曲安西龙、倍他米松、二氟可他龙、氟他卡松、氢化可地松、莫美他松、甲基泼尼松龙和氟倍他松。在极端的皮肤刺激的例子中，也可以施用系统类固醇药剂，如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、倍他米松、地塞米松、曲安西龙和羟基可地松。

剂量

在本发明的局部组合物中利用所有治疗剂，包括三叶肽成分，可以在目前已知的剂量范围内使用，并且对这些药剂使用。下面是本发明的组合物的活性成分的剂量范围的说明性例子。不同浓度的三叶肽或其他药剂可以根据患者的临床症状，治疗的目的（治疗或预防），和预期的时间或药剂给予的损伤的严重程度来使用。在剂量选择中的其他考虑的问题包括：疾病的病因、患者的年龄（儿童、成年人、老年）、健康情况和饮食。

三叶肽的生产

通过本领域任何已知的方法都可以生产三叶肽和片段，表达重组蛋白质。编码三叶肽（例如人肠三叶因子（图 4 和 7）、人 pS2（图 5 和 8）和人解痉多肽（图 6 和 9）或其片段）的核酸可以导入各种细胞类型，或无细胞系统来表达，从而允许大范围的生产，纯化和治疗患者。

可以生产在质粒或其他载体中导入三叶肽基因序列的真核生物和原核生物三叶肽表达系统，然后用于转化活细胞。三叶肽 cDNA 含有以准确方向在表达质粒中插入完全开放读码框架的构建体可以用于蛋白质的表达。原核和真核表达系统允许恢复和表达其中三叶肽共价连接到末端分子的三叶肽融合蛋白质，简化鉴定和/或纯化。在三叶肽和末端分子之间可以将酶或化学裂解位点工程化，可以在纯化后除去末端。

典型的表达载体含有在含有质粒的细胞中指导对应于插入的三叶肽核酸的大量的 mRNA 的合成的启动子。他们也可以包括允许在寄主有机体内自我复制的复制序列的真核和原核生物的原点，编码允许在毒性药物的存在中选择含有载体的细胞的遗传实验的序列，和增强翻译合成的 mRNA 的效率的序列。利用例如病毒的调节元素（例如来自 Epstein Barr 病毒基因组的 OriP 序列），由于自由复制的本质可以维持稳定的长期的载体。也可以生产已经将载体整合进基因组 DNA 的细胞系，并且以这样的方式可以连

续地生产基因产物。

在细菌中如大肠杆菌中外源序列的表达需要在细菌表达载体中插入三叶肽核酸序列。这样的质粒载体含有细菌中质粒的繁殖和在质粒中插入的 DNA 的表达需要的几个元素。只含有质粒的细菌的繁殖可以通过在质粒中
5 导入编码可选择标记的序列来完成，允许含有质粒的细菌在存在毒性药物时生长。质粒也含有能够从克隆基因生产大量 mRNA 的转录启动子。这样的启动子可以（但不必须）是可诱导启动子，在诱导的基础上启动转录。质粒优选地也可以含有多接头，在载体内以准确的方向简化基因的插入。哺乳动物细胞也可以用于表达三叶肽。利用三叶肽表达载体可以生产稳定的或暂时的细胞系克隆，生产可溶（截短和标记）形式的三叶肽。适当的
10 细胞系包括例如 COS、HEK293T、CHO 或 NIH 细胞系。

一旦构建了适当的表达载体，可以通过转化技术如但不限于磷酸钙转染、DEAE 葡聚糖转染、电穿孔、微注射、原生质体融合或脂质体介导的转染，将他们导入适当的寄主细胞。用本发明的载体转染的寄主细胞可以
15 包括（但不限于）大肠杆菌，或其他细菌、酵母、真菌、昆虫细胞（利用例如，在 SF9 昆虫细胞中表达的杆状病毒载体）或起源于小鼠，人或其他动物的细胞。三叶肽的体外表达、融合或克隆的 DNA 编码的多肽片段也可以利用。分子生物学领域的那些技术人员将理解，各种表达系统和纯化系统都可以用于生产重组三叶肽和其片段。这些系统中的一些如 Ausubel 等
20 所述（现代分子生物学方案，John Wiley & Sons, 纽约，NY 2000，引入本文作为参考）。

转基因植物、植物细胞和藻类也特别可用于生产重组的三叶肽，用于本发明的方法和组合物。例如，利用本领域已知的技术可以生产表达三叶肽的转基因烟草植物或培养的转基因烟草植物细胞（参见，例如，美国专利 5,202,422 和 6,140,075）。转基因藻类表达系统也可以用于生产重组三叶肽（参见例如，Chen 等, Curr. Genet. 39: 365-370, 2001）。

一旦重组蛋白质得到表达，它可以利用蛋白质纯化技术如亲和层析从细胞溶解物中分离。一旦分离，重组蛋白质如果需要可以通过例如高效液相层析（HPLC；例如，参见 Fisher, 生物化学和分子生物学实验室技术，
30 Work and Burdon, Eds, Elsevier, 1980）来进一步纯化。

利用例如，Merrifield 固相合成、溶液固相合成，或两者的结合（参见，例如，<<固相肽合成>>所述的方法，第二版，1984，Pierce 化学公司，

Rockford,IL)也可以生产本发明的多肽,特别是三叶肽的片段。或者,然后,用标准肽装配化学浓缩肽片段。

下面的实施例解释本发明的原理和三叶肽治疗适应的情况。下面的实施例不是限制性的。

5

实施例 1: 在外科介入下的 ITF 治疗

为了加速外科切入的愈合和减少伤疤的形成,用各种感觉上的方式对外科患者给予含 ITF 的制剂。正是在外科手术之前,在即将发生切入的位点上的皮肤应用含有 ITF 的凝胶。在外科手术后,用无菌盐水或另外含有 25mg/ml ITF 的冲洗溶液冲洗切入口。用浸渗 ITF 缝合丝线封闭切入口,切入位点用含有 5mg/ml ITF 的药膏或凝胶制剂来治疗。在每个敷料改变的过程中再应用含有 ITF 的药膏或凝胶。优选地,再应用药膏或凝胶至少三天,更优选地至少 5 天,最优选地 7 天,甚至 10 天。直到切入口完全愈合,从身体除去或吸收缝合线。

15

实施例 2: 烧伤治疗

烧伤-伤口治疗的最终目的是伤口的闭合和愈合。在这一方面,伤疤是第二和第三度烧伤的常见的结果。当成纤维细胞的繁殖和迁移能力超过了上皮细胞时,就形成了伤疤,促进上皮再构成的治疗将减弱伤疤的形成。另外,已知,局部或系统地施用抗微生物剂可以剧烈地降低烧伤伤口的细菌负荷,降低烧伤伤口感染的机会。

三种广泛使用的局部抗微生物剂,银磺胺嘧啶乳液,磺胺米隆乙酸乳液,和硝酸银可以混合,单独或结合 ITF 来治疗烧伤伤口。所以,烧伤患者是用含有 1%磺胺嘧啶银,磺胺米隆乙酸乳液和/或硝酸银和局部镇痛剂,和 10mg/ml ITF 一起来治疗的。为了长久治疗,每 12 小时再应用局部治疗。除了局部应用含有 ITF 的软膏,烧伤位点可以包裹在 ITF 浸渗的绷带中。

通常,一旦出现满意的毛细管发育和上皮化,镇痛和抗生素治疗将停止。为了使伤疤最小,继续 ITF 治疗直到形成上皮。在侵入性的伤口感染情况中,可以给予抗生素的系统治疗和 ITF 治疗的局部治疗。

实施例 3: 疱疹损伤的治疗

患有任何单纯性疱疹病毒引起的损伤的患者可以用 ITF 的结合性或单独治疗。疱疹损伤通常在脸上,或生殖器上,可以用抗病毒剂治疗。直接接触开放的伤口或与感染的主体继发接触会传递 HSV I 和 HSV II。所以,

促进表皮愈合的药剂将不仅修复损伤产生的化妆损伤，而且降低病毒传递的可能性。

目前，疱疹损伤是用标准的口服施用的抗病毒治疗。根据本发明，可以将 ITF 与 5mg/ml 的局部制剂（例如，糊剂或凝胶）共同施用。或者，将
5 抗病毒剂与 ITF 一起配制局部施用。为了治疗严重的损伤，ITF 的量可以增加至 25mg/ml，或者更多，并且可以再结合缓解继发症状的药剂。皮质类固醇例如可以包括在局部的制剂中，缓解瘙痒。通常，对损伤每 12 小时应用一次药剂直到出现消退，并且损伤解体。伤口可以用抗病毒和 ITF 浸透绷带或纱布来覆盖作为或选的，更方便的药物递送方法。

10 实施例 4：手部皮炎的治疗

手的皮炎的治疗与避开刺激剂，治疗继发感染，和减弱炎症关系最密切。在手上的损伤可以用三叶肽浸透的冷的敷料来治疗，干燥和清除急性炎症损伤，以及降低肿胀。应用用 5mg/ml ITF 配制的中度到高度势能的局部糖皮质类固醇（例如，4% w/v 羟基可地松）也可以对损伤部位施用。在
15 每个敷料改变时，或如经常需要可以再应用含有局部类固醇的三叶肽。受影响的患者的手应该用手套保护，保持敷料，糖皮质类固醇和 ITF 在应该存在的地方。如果需要，也可以通过系统施用类固醇。也推荐用含有三叶肽的局部抗生素制剂治疗来限制继发感染。

<110> 综合医院公司

<120> 治疗真皮损伤的方法和组合物

<130> 50206/004W02

<150> PCT/US02/31998

<151> 2002-10-07

<150> US 60/327,673

<151> 2001-10-05

<160> 9

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 73

<212> PRT

<213> 人

<400> 1

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

<210> 2

<211> 84

<212> PRT

<213> 人

<400> 2

```
Met Ala Thr Met Glu Asn Lys Val Ile Cys Ala Leu Val Leu Val Ser
```

```

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

```

<210> 3

<211> 106

<212> PRT

<213> 人

<400> 3

```

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

```

<210> 4

<211> 222

<212> DNA

<213> 人

<400> 4

```

atgtgtggggc tggctctggc cttgtgtgcc tccagctctg ctgaggagta cgtgggcctg 60
tctgcaaaccc agtgtgccgt gccagccaag gacagggtgg actgcggcta ccccatgtc 120
acccccaagg agtgaacaa cgggggtgc tgccttgact ccaggatccc tggagtgcct 180

```

tggtgtttca agccctgca ggaagcagaa tgcaccttct ga 222

<210> 5

<211> 255

<212> DNA

<213> 人

<400> 5

atggccacca tggagaacaa ggtgatctgc gccctggtcc tggtgtccat gctggccctc 60
ggcaccctgg cggagcccca gacagagacg tgtacagtgg ccccccgtga aagacagaat 120
tgtggttttc ctggtgtcac gccctcccag tgtgcaaata agggctgctg ttctgacgac 180
accgttcgtg gggctcccctg gtgcttctat cctaatacca tcgaagtcct tccagaagag 240
gagtgtgaat tttag 255

<210> 6

<211> 390

<212> DNA

<213> 人

<400> 6

atgggacggc gagacgcca gctcctggca gcgctcctcg tcctggggct atgtgccctg 60
gcggggagtg agaaaccctc cccctgccag tgcctcaggc tgagcccca taacaggacg 120
aactgcggct tccctggaat caccagtgc cagtgttttg acaatggatg ctgtttcgac 180
tccagtgtca ctgggggtccc ctggtgtttc caccctctcc caaagcaaga gtcggatcag 240
tgcgtcatgg aggtctcaga ccgaagaaac tgtggctacc cgggcatcag ccccgaggaa 300
tgcgcctctc ggaagtgtg ctctctcaac ttcattcttg aagtgcctg gtgcttcttc 360
ccgaagtctg tggaagactg ccattactaa 390

<210> 7

<211> 3280

<212> DNA

<213> 人

<400> 7

atgctggggc tggctcctggc cttgctgtcc tccagctctg ctgaggagta cgtgggcctg 60
tgtgagtact gccctgactg ccccggtggc aggggtggcg tgaagggaag ggatccagga 120
taagggggga ttctgcattc atttaataat ggccacctgt cacatataca ctttttctctg 180
cgctagccct ttgaagtggg tctttattgt cccatttca cagacaagga aaccgaggct 240
cagagaaagt taacaactta tccaaggcag cctgcccag tctgtgttga aatcagggtt 300
tgagcctgag cccatcccct atgaccccat agccatcttt gctggagatt totaaattac 360
aatataggtc tttatgcatt gttccacatt tacaaagaaa aaggaaagat gcaggagaaa 420
aaccctgact tcagaacact gtcaataccg gcaggcacia ggttcattta gccattgcat 480
agcaaccctg ccatggggtg tggtctctcc attaacccaa gtttgaagga atgagggcac 540
ggctttttatc tgggtgtctt ctgagcaggg tcaaaggcag tggttcccga acttcagacc 600

cattagaatc acctggagag ctttaaaaat cctaattgctt ggggcacacc agttacatca 660
gggcatctcc aggcaagatc caggcctcag ctgttttgtt ttgagatagc cttgctttgt 720
cactcactgc tggagtgcag tggcacaaatc tcagctcact gcaacctccg cctcctgggt 780
tcaagcaatt cttgtgcctc ggcttcaagt agctgggatt acaggeatgc accaccatgc 840
ccagctaatt ttttgattt ttagtagaga tggagtctcg ctatgttggc caagctggtc 900
tcaaactcct ggctcgaagt gatcctcctg ccttggcctc ccaaagtgt ggaattacag 960
gtgtaagcca ccattgccag ccaacgtcag tcatttttaa agctctgcag ctgattccag 1020
tgtgagcgaa gtttgatgc caggaggata agcaattacg gactgggagc aagagaaggg 1080
aatgtaagac actgcacgtg attgccattt tctaaggaa ataactcagtt cgttaatgaa 1140
acgcagtcaa cttctgctgc acatacagac atagaggctt gcctgaaaca tgaatatatt 1200
ggggactgaa ggatgtcccg ggagggtggg acatgctcaa caattcagga aggggagatg 1260
cagaaaaaag tgaagaagcag gcagcatgcg ttgcaatgat ctctatggcg tgtgcctctc 1320
ctgtcacggt tttcatttaa aacaaagggg caaggttttg ttggtcaaac aatgaagggt 1380
aactttgttt ctgggttcaa gggaccccag attccccagg ggttcctgcc agctggaagg 1440
taccaggtc cgtatgtgac ttcccgagaa ggtgataaga gcgtgccaag gagaaagaca 1500
cttagcaaa tggccagagt ccccgagctg agcatttaac agactgcctc tctttaata 1560
ttcacaggga aagtgcattt tctaagggc gagggtttca gcagtgggtg aactcggcgg 1620
gggtggggcg agcgggagga tgcaaaactg caaagtgaag caaacacact caccgcagcc 1680
cagcaagggc tctggcagct gacagggtt tgtctgggac agctgcaaac cagtgtgccg 1740
tgccagccaa ggacagggtg gactgcggt acccccatgt ccccccaag gagtgaaca 1800
accggggtg ctgctttgac tccaggatcc ctggagtgc ttggtgtttc aagcccctgc 1860
aggaagcagg taaggcccca gtggcatcgt ggtctgggac cagccccata aggcaggggg 1920
tctcagggac tccctgtcct ttctgggctg gagatggagg cacaaggacc ccaggaagcc 1980
acacacacac acctgttcca aggcctcaga gcagaggctt cacacttagg gcagccatgg 2040
ccaggggctg tctctttctg tcccctttat gtaaaacata aaagcaattg tttcaaaaag 2100
gtgttcaaaa tgatggcatc gcatagaggg aactgattta gtaactattc ttgagagaag 2160
tggaacgcca taggtgtgga aagccgggac gacttttggg ctgtttttgc aaatcgcccc 2220
cccagagtct tgtcatttgt ggcatccct acacagaagg caggcggtcc cagccctaga 2280
cgtcaggcct cgggtccaca cccacctcc cccactctgc cccccacaag ggtcatctcc 2340
tctccctctc tctgcggtg tggaggcgag gtgcagggca accaccctgg gggttccctc 2400
cccaggggog gagagcctgc gtgctgtgcg ggtaacagat ggccctgcac acgggtttgc 2460
caccctggct ccaccaggct tagctgcccc acatcgtggg tggggcgatt ggctataagc 2520
catctgccat gtccaagtgc cagctcagcc cccacgaagg ccgcacctgc gtgaggtacc 2580
ttcctggaac cagcatccag aggggcctct cttgcccttt gtcctagggt gaaatgcggg 2640
aggctgagtc ctgctggccc cggtccctg atcaatgatg ggccctgcc cagggcctcc 2700
cttcacctc cccagcaagt ccagggtagg ggtgggggtg ggggtccaga gaaggccagg 2760
agagagaggg gtctggttac gtccactgc cggtcctgtt ccttcagctc cactggaact 2820
acactctcct ctgagtcca gccatggccc tgccaaggcc catctcgtt gttatctgcc 2880
tgatccctgg gtccactat cttgcttagc aaccgaggt gggaatctg gctattcccc 2940
catgtggtgg ggactcaaca ctccccgtg actctgggga ggaggcagca ctaggtgctg 3000
gccttggagc ctgcctgac cttgggaagc tgggcagcgt ggggtggagag agactgctca 3060
cacaagcctt tgcctgttt gcagaatgca cctctgagg cacctccagc tgccccggc 3120
cgggggatgc gaggctcgga gcaccttgc ccggtgtga ttgctgccag gcaactgttca 3180
tctcagcttt tctgtccctt tgtcccggc aagcgtctt gctgaaagtt catatctgga 3240

gcctgatgtc ttaacgaata aaggteccat gctccacccg

3280

<210> 8

<211> 4623

<212> DNA

<213> 人

<400> 8

```

decctggggt gcagctgagc tagacatggg acggcgagac gccagctcc tggcagcgt 60
cctcgtcctg gggctatgtg ccctggcggg gagtgagaaa ccctgtaagt gaaggagagg 120
gtctttttat gtgctttctt tatttctctt aaagaaaaaa aaaaagcaca accataaatt 180
aacttgagag ggggaatggc tataaaggea tctggcaatg tgtgttggtt acatgggatt 240
tgccactgct caggagggtg gctccaagaa gggcctccct cctagggaaa ggctgagtga 300
cggcaggtgt cagcgggccc cgtgtcgggc caggagggea ttcccaccaa gggtccttgg 360
agtcccagag cactcacctc tcgctggat cttggccttg ggtccatctg ttcaccctcc 420
tctaggaggg ttttgttttt gtttttttcc gagacaggat ctggctttgc cgcccaggca 480
ggagtgcagt ggtgtgatct tggtcactg caacctctgc cteccagget caagtgatec 540
tcccacctca gccgcctgag tagctgaaac cacagttgtg gaccatcatg cccggccaat 600
tttttttttt gtattgtttg tagagatggg gtttcgacat gttgccagg atggtcttga 660
actcctgagc tcaagcaatc tgcccgcctc ggcttcctaa agtcttgga ttataggtat 720
gagccacat gcctggcttt tttttttttt tccttttaaa ctaatataac aatttcagca 780
aagccctatc ggcttctcag gaggaaaccg cattgcttaa atatgggcaa gataagactt 840
tgtgtttctc tatgtggcaa caagacagta gaggcatccc ctagaacctc tgagagaagg 900
agcagtgtgg tctggggtac cagggtgggg ccgactgagg gtctttccac agccccctgc 960
cagtgtcca ggctgagccc ccataacagg acgaactgcg gcttccttgg aatcaccagt 1020
gaccagtgtt ttgacaatgg atgctgtttc gactccagtg tccctgggtt cccctgggtt 1080
ttccaccccc tcccaaagca aggtaatctt ccagggaatc ttcttgggcc agcagctggc 1140
aaccaggac ccagcttcac aggcggagcc cagagcaggg gccggaggag gccagttgc 1200
tagtctaggg ttagcctggg tgggttagtc tcgagctagc ccgggttggt tagtctgggg 1260
ctagcccagg ttggttagtc tagagctagc ccaggttggt tagtctgggg ctagcccagg 1320
ttggttagtc tgggctagc ccaggttggt tagtctaggg ctagtgtagg ctagttagtc 1380
taaggctagc ccaggttggt tagtttgag ctagcgcagg ttggttagtc tgggctagt 1440
agcccagggt ggtagcctg gactagccc aggttggtta gtctagggt agcgtaggt 1500
ggttagtctg gggctagccc aggttggtta gtctggagct agcccagggt ggtagtctg 1560
gggctagtag ccaggttggt ttagtctggg gctagcccag gttggttagt ctagggctag 1620
ttaggctag ttagtctagg gctagcccag gttagttagt ttggagctag cacaggttga 1680
ttagtctggg gctagtagcc taggttggtt agtctggagc tagcccaagt tggtagtct 1740
agggctagca taggttggtt agtctggggt tagtagccta ggtttgttag tctggagcta 1800
gccaggttg gtagtctag ggctagcgtt ggctgggttag tctagggcta gccaggttg 1860
gttaatcgga gctagcccag gttggttagt ctggagctag ccaggttggt ttagtctgag 1920
gctagtagcc caggttggtt agtctggggt tagcccaggt ttgttagtct ggagctagcc 1980
caggttggtt agtctggagc tagcccaggt tgggttagtct gggactagcc tggactgcta 2040
gtctagaggt agcctagagg actgctagtc tagaggtagt ctagggctag ccaggttggt 2100
ttagtctggg gctagcccat gttggttagt ctagactag cctggactgc tagtctagag 2160

```

```

gtagcccagg ttgttttagtc tggtagtagc ctggactgtt agtctagagg tagcccaggt 2220
tggttaggtt ggtagtagctg ggactagtct ggactgttag tctagaggta gccaggttg 2280
gttagtctgg gactagcctg gactgttagt ctagaggtag ccagattgg ttagtctggg 2340
actagtctgg actgctagtc tagaggtagc ccaggttgg tagcctgggg ccagcctgga 2400
ctgttagtct agaggtaacc caggtcagcc aacagtgaga tgaaaatttc ccacctacc 2460
tgtttctaca ctgttagttc tttcaacaga catgtgtgtg tggagccatc agttttactt 2520
tagttgagaa aaaaatatat atatatatag taggtctcct ctagtttttg aagtgtgact 2580
tctgaagaag cttccatggg gaaatgaagg tatttaatag gacagcagta acataagggc 2640
tgacagccct caaatgttag ggaaggaagt gaagccttct agggttcttt gggagtgagt 2700
tttatgttag tgcacgggat caggacccaa gttgtaacgc cgacgagtgc tcaaagggaag 2760
gttgtgtgtg tgtcgtgca cgtgtgtgct ggaaccaggc acgtcctctg gagaaggagg 2820
attcatcccc aagattgttg ctgggaggct tgcctggccc cgcagggaaa ccaggcagat 2880
ggtggattgt tcacgagcgc ccactgaatg gcagtgtctt tgggaatcaa taccatgtcc 2940
aaaagctttc catcttacca aggtgccac aaacctttc tcctcttggc cggggggacc 3000
acccatttta ctgagaacac tgagtcctga gaggcaaat gatttcccc aggcggggga 3060
ctccagagct tctgactgtg accacccac atgggcccc ccttcgcgga ggacaggcca 3120
gccaaagcgc gctggggcgc aacttccac agtccccggg ggaggcggtc ccaggggccg 3180
acaattccac agtccccggg ggaggcgcgc ccgggggatg ctgccccagg cagcacctca 3240
tgatccacgg aggcctgcaa tcagcgtgc tctcagagga ggaaggggtg gagctttcca 3300
gggcacagca ggcctgactg ggtctcgggt ctgtgcctgt cccatggcag agtcggatca 3360
gtgcgtcatg gaggtctcag accgaagaaa ctgtggctac cggggcatca gccccagga 3420
atgcgcctct eggaagtgt gttctccaa cttcatcttt gaagtgcctt ggtgcttctt 3480
cccgaagtct gtggaaggta acgtcgtgt gggactctct gtctggttcc cggacaccat 3540
gattcctcct cgtccgtag aggtgggggt caggaggagg agtgcctcg cagcctcagt 3600
gccatcgagg ccagggcccc tgcctcctat gggattctga aggcaattcc agaattgtct 3660
tggaagac agcgtctttt caataagttt atagcctcca gcattgccac tgcgtcatct 3720
gtgatggctc tagaaacagc ggtcctatcc tgttgcctcc ccaggtgttg caacgttcag 3780
aggcgttgcc tgttttattg caagcccatc tgcatttga ggctactgag tgtcttgac 3840
tgtctgggt accagagagg gcccaactca agcagacctg gccccttct cgtggcttc 3900
cccgttctcc ccacatgac ccgaatgac aaacctcct cacaacgtcc tgcctcgggc 3960
agtccccgga gggctccgcc ggcagagggt aacgggtcca cttctccac ccgttagtg 4020
atagtgtgtt cctgactcgg agtgtggcga ggtaaaaaaa gaccaagcag atccaggaaa 4080
atggggaaag agctactggc ccttgaagga tgcctttct tttcctttt ttaggatatc 4140
aaagcactcc aaagagcgaa atattcatg ttcaggattt tccagtgat ttttttatg 4200
tgacctaaag gtccacctag aaaatgttca cttgtctggg gagaatgcgc ccacagagg 4260
aaactctggc ctggggtggg aagatttggc ccttttacac cccctcccc ggaaaggagc 4320
tcctttctca gtaggaagct cctgggcaaa gtgatgcacg cccaccccag ctgcagcc 4380
taggaactcc catttctggg gtcccttac caacctctt gcatttaaac ttctagactg 4440
ccattactaa gagaggctgg ttccagagga tgcctctggc tcaccgggtg ttccgaaacc 4500
aaagaagaaa ctgcctta tcagcttcat acttcagaa atcctgggtt ttcttaacca 4560
tctttctctc attttcaatg gtttaacata taatttctt aaataaaacc cttaaatct 4620
gct 4623

```

<211> 4252

<212> DNA

<213> 人

<400> 9

```

atccctgact cggggtgcc tttggagcag agaggaggca atggccacca tggagaacaa 60
ggtgatctgc gccctggtcc tgggtgccat gctggccctc ggcaccctgg ccgaggccca 120
gacaggtaag gcgtgcttct tectgctctg tggggccaca gccagctctg gcagcctccg 180
ccaggagcca ctgttttaca tacatatatt tgagcacctg ttttgtgcca ggtgctgttc 240
taggccctta aaagtatata caatttacag gatcgccaaa agcagggtgga gagtaactca 300
gggtggcagg gcccccgagg accttcgaga agtgcgacga ggagggggct gccttcagtc 360
ggggctgttt tctgtgttta ggaagactat acaatcctcc caagtgtcat gtttcaaaga 420
ggaagtgttg gcgtggggtc tcagaatagt gcttttgact gttcatgcca acatctcccc 480
caggggcaga cctcccaag gcccatccag ataggcccaa atgccggtcc cagtgatggc 540
cacctgggag accctctccc acaggcccca atgccggtcc cagtgggtggc caactgggag 600
accctctcct acaggttctt gggctcccc gggatccatg ctctgggagt caaagccacc 660
tctctcatga gtgcgtggct ggcaacccat attccctggt gttgtcaagt ggatcggttg 720
ccttgggtcc ttctaggagg tggaggagga ggccattctt gcttccttgg gaagtgtttg 780
catctcaact cctttacctg cagaatggat caacggtctg ccttagggct gtcaggaaat 840
gctgtgtggc agcatctgcg acttgcaact tgccagctgt ggggagctga ataacttatt 900
tgccgttatt aggtacagtt tcaaggtggg ggcaggagaa agggctttct acgtttccaa 960
agcaagggtt tccagagagg cctgaagagg gagcgcccag tgggtgctgc cgtgccccca 1020
ctgccctcca gccacctctt gatctctgct gtgggggtacc gggcctgagg ggtgggcttg 1080
ggcagcgtag aagagcagcc agcattgggc tgcagtggga agacccccaa gcccatggca 1140
gggagcgggg gagctttgga acccgagaga ggaagtggcc tcggtgtaca gaacgaactg 1200
ggtgggtccc cgtgctggcc acccccaggc ccatctgcct gcgcccttgc cccacccca 1260
gccccagct ctgccccctg tgetgtggga tcacagagge cgtggcaaac tccccctccc 1320
acccacaca cctctggct caaggctcag agcgtcttgc cgggtcactc aggtccatga 1380
tctgttaca actgaaatct agaaaattgt gattacagtt tagtgcatte gtgtgtggaa 1440
accatttcca tttatttcca tcatgcgaca aagacaaagc ggggtgggcaa gacagagtct 1500
gocggaggca gagcacgggg gctggaatc ttcctccctg aggaggaaac cccccgacc 1560
cccaggatga tgatctctcc tcaccaggg gcctctcttg acccccacag tgctccgggg 1620
gtgggcgatg atcaccttca cgtcgcgatg gatccagacc ccaggagggc aaggttccca 1680
tggaagctgc tgggcagcgg gagctgaaca cggatccttc ccagcaagcc aggaacactt 1740
tctccaaaga catctcgagg cagtcctga tagcaaagca gacaagagaa cagccctct 1800
cgccctcccc tggggcgccc tcacctgagc cagtgtggcc agactgagtt cctccccctc 1860
tatgccccaa ggcagggaca gggaccggag ggtgctctgg gctctctttt caccctctgc 1920
tgcaggctgt caaccaccag atcctaata gttgctttct gagacctttg attccgcgga 1980
gctcagagcc tgaagctctg gtgttagaac ctcttgcata agatcctgcg gcagccccc 2040
gccagcccca tctgtccacg tgtcttctc ctctagatcc ctttctctac tgccctgctt 2100
caagctgttt cacagcttgt accctctgtc ggtcctctct agaccacccc acccggtcct 2160
ctcaccttac ctgcaatggg ttctcacctc ctgaacacac ctgggtctct ggaatggcct 2220
ttgcccatgc ggtcccatct tcacctggtg aacctctctc tgcagggagc cccctgctt 2280
tgttcaacct gcttgtcatt ggctctctcc gggagtgcgc taccctcgtg gttaccttg 2340

```

```

gcaccctggg acgatggcct tgcgttgtct egcacatgtt cttgccttcc tccctccatca 2400
gacccctaga ctcttttttt tttttttttg agatggagtc ttgctctgtc actcaggctg 2460
gagtgcgaatg gtgcgatctt ggctcactac aacctctgcc tccctgggttc aagtgattct 2520
cctgcctcag cctcccaagt agctgggatt acagaogtgt gccacaatgc ccgcctaatt 2580
ttttgtattt ttagtagaga tggggcttca ccatttttgt caggctggtc ttgaactcct 2640
gacctcaagt gattcacctc cttcagcctc ccaaagtgtt gggattacag gcatgagcct 2700
gggcccagat atttagactc ttattaatga cttctcttgt tttaatttct gggctctctct 2760
cacctggcac agtgccctggc ttttgccatg ctagctccca cttctcatgc acacaaatgg 2820
tgctcagtaa atatttatgt attgagtaaa atttaataat catttggtga aattaaaaag 2880
tgaataaata agttacctag aaagatgcaa agtccacaaa cctggggcac cttgcatttt 2940
ccctgagcgt aatgtttgca catcaggatg tgaggaccac gtctccctct catgtcctga 3000
gggttttata tccgcctcac tggacagttg ctgatgtcat tggagaagga agctggatgg 3060
gtgtgtgcat gataacatca aggaattcag cccacaactt actttgcttc ttacctgtgc 3120
actttcagag acgtgtacag tggccccccg tgaagacag aattgtggtt ttctgtgtgt 3180
cacgcctcc cagtgtgcaa ataagggtg ctgtttogac gacaccgttc gtgggggtccc 3240
ctgggtgctc tatcctaata ccacgacgt cctccagaa ggtatggcct ttttatacga 3300
tgggtttctga agatttagaa ttagttagaa aagtcattta agactacaga ggcctctgac 3360
agcatcacca gctatgcctt tacacagagt cacggccgcc agtggtggtg caatggggta 3420
gcctgagtca ggctgcattc aggtccagga atagaaaggc agggctaagg gacttgggaa 3480
gaaacctgat tcccccccg cttctcttca catctctaac caaaagcctg ggaagagcca 3540
ctgttggtaa cgttttctag cttgcctagg atagaggggg aaggcatgac gaaatctgaa 3600
gacatttcat gtattctttt ttttttttt tttttgaaat ggagtctcgc tccgttgccc 3660
ctgagctgga gtgcaatggt gcgatcttgg ctcaactgcaa tctctgcctc ctgagttcaa 3720
cctcagcttc ctagtagctg agattacagg tgtgtgccac tacgccagc taaatttttt 3780
ttgtattttt agtatagacg gggtttcacc atgttggeca gaccoggtctt gaactcttga 3840
cctcaggtga tctgcccgcc tcagcctccc agagagctgg gattacaggc gtgagccacc 3900
gtgcccggt gacagttcat gttttctaaa gaatgtgcct atggatactt taaagtaaaa 3960
actctgtaat tgtttaaatg tgaagaaaa tgtttatcct caataagca tctctttctc 4020
cctccccctc acccctgtag aggagtgtga attttagaca cttctgcagg gatctgcctg 4080
catcctgacg cgggtgccgtc cccagcacgg tgattagtcc cagagctcgg ctgccacctc 4140
cacccgacac ctcagacacg cttctgcagc tgtgcctcgg ctcacaacac agattgactg 4200
ctctgacttt gactactcaa aattggccta aaaattaaaa gagatcgata tt 4252

```

1 MLGLVLALLS SSSAEYVGL SANQCAVPAK DRVDCGYPHV
41 TPKECNRRGC CFDSRIPGVP WCFKPLQEAE CTF

图 1

1 MATMENKVIC ALVLVSMMLAL GTLAEAQTET CTVAPRERQN
41 CGFPGVTPSQ CANKGCCFDD TVRGVPWCFY PNTIDVPPEE
81 ECEF

图 2

1 EKSPCQCSR LSPHNRTNCG FPGITSDQCF DNGCCFDSSV
41 TGVPWCFHPL PKQESDQCVM EVSDRRNCGY PGISPEECAS
81 RKCCFSNFIF EVPWCFFPNS VEDCHY

图 3

```
1   atgctggggc tggtcctggc cttgctgtcc tccagctctg ctgaggagta cgtgggcctg
61  tctgcaaacc agtgtgccgt gccagccaag gacagggtgg actgcggcta ccccatgtc
121 accccaagg agtgcaacaa ccggggctgc tgctttgact ccaggatccc tggagtgcct
181 tgggtgtttca agcccctgca ggaagcagaa tgcaccttct ga
```

图 4

```
1   atggccacca tggagaacaa ggtgatctgc gccctggtcc tgggtgtccat gctggccctc
61  ggcaccctgg ccgaggccca gacagagacg tgtacagtgg ccccccgtga aagacagaat
121 tgtggttttc ctggtgtcac gccctcccag tgtgcaaata agggctgctg tttcgacgac
181 accgttcgtg ggggtcccctg gtgcttctat cctaatacca tcgacgtccc tccagaagag
241 gagtgtgaat tttag
```

图 5

```
1   atgggacggc gagacgcca gtcctggca gcgctcctcg tcctggggct atgtgccctg
61  gcggggagtg agaaaccctc cccctgccag tgctccaggc tgagcccca taacaggacg
121 aactgcggct tcctggaat caccagtga cagtgttttg acaatggatg ctgtttcgac
181 tccagtgtca ctggggtecc ctgggtgttc caccctcc caaagcaaga gtcggatcag
241 tgcgatcatg aggtctcaga ccgaagaaac tgtggctacc cgggcatcag ccccgaggaa
301 tgcgctcttc ggaagtgtg cttctccaac ttcattcttg aagtgcctg gtgcttcttc
361 ccgaagtctg tggaagactg ccattactaa
```

图 6

(2页中的第1页)

```

1   atgctggggc tggctcctggc cttgctgtcc tccagctctg ctgaggagta cgtgggcctg
61  tgtgagtact gccctgactg ccccggtggc aggggtgggcg tgaagggaag ggatccagga
121 taagggggga ttctgcattc atttaataat ggccacctgt cacatataca ctttttcctg
181 cgctagccct ttgaagtggg tctttattgt ccccatctca cagacaagga aaccgaggct
241 cagagaaagt taacaactta tccaaggcag ccctgcccag tctgtgttga aatcagggtt
301 tgagcctgag cccatccccct atgaccccat agccatcttt gctggagatt tctaaattac
361 aatataggtc tttatgcatt gttccacatt tacaaagaaa aaggaaagat gcaggagaaa
421 aaccctgact tcagaacact gtcaataccg gcaggcacia ggttcattta gccattgcat
481 agcaaccctg ccatgggggtg tggctgtctc attaacccaa gtttgaagga atgagggcat
541 ggctttttatc tgggtgtctt ctgagcaggg tcaaaggcag tggttcccg aactgcagcc
601 cattagaatc acctggagag ctttaaaaat cctaattgctt ggggcacacc agttacatca
661 gggcatctcc aggcaagatc caggcctcag ctgttttgtt ttgagatagc cttgctttgt
721 cactcactgc tggagtgcag tggcacaatc tcagctcact gcaacctcgc cctcctgggt
781 tcaagcaatt cttgtgcctc ggcttcaagt agctgggatt acaggcatgc accaccatgc
841 ccagctaatt ttttgattt ttagtagaga tggagtctcg ctatgttggc caagctggtc
901 tcaaactcct ggctcaagt gatcctcctg ccttggcctc ccaaagtgtc ggaattacag
961 gtgtaagcca ccatgccag ccaacgtcag tcatttttaa agctctgcag ctgattccag
1021 tgtgagcgaa gtttgatgc caggaggata agcaattacg gactgggagc aagagaaggg
1081 aatgtaagac actgcacgtg attgccattt tcctaaggaa atactcagtt cgtaaatgaa
1141 acgcagtgaa cttctgtctc acatacagac atagaggctt gcctgaaaca tgaaaatatt
1201 ggggactgaa ggatgtcccg ggagggtggg acatgctcaa caattcagga aggggagatg
1261 cagaaaaaag tgaaaagcag gcagcatgcg ttgcaatgat ctctatggcg tgtgcctctc
1321 ctgtcacggg tttcatttaa aacaaagggg caaggttttg ttggtcaaac aatgaagggg
1381 aactttgttt ctgggttcaa gggaccccg attccccagg ggctcctgcc agctggaagg
1441 taccaggtc cgtatgtgac ttcccagaaa ggtgataaga gcgtgccaag gagaaagaca
1501 cttaggcaaa tggccagagt ccccgagctg agcatttaac agactgcctc tctttaaata
1561 ttcacagggg aagtgcattc tcctaagggc gaggttttca gcagtgggtg aactcggcgg
1621 ggtggggcgg agcgggagga tgcaaaactg caaagtgaag caaacacact caccgcagcc
1681 cagcaagggc tctggcagct gacagggtt tgtctgggac agctgcaaac cagtgtgccg
1741 tgccagccaa ggacagggtg gactgcggct acccccatgt caccaccaag gagtgcaaca
1801 accggggctg ctgctttgac tccaggatcc ctggagtgc ttggtgtttc aagccctgc
1861 aggaagcagg taaggcccca gtggcatcgt ggtctgggccc cagcccatac aggcaggggg
1921 tctcagggcc tcctgtcct ttctgggctg gagatggagg cacaaggacc ccaggaagcc
1981 acacacacac acctgttcca aggcctcaga gcagaggctt cacacttagg gcagccatgg
2041 ccaggggctg tcctctctg tcccctttat gtaaaacata aaagcaattg tttcaaaaag
2101 gtgttcaaaa tgatggcatc gcatagaggg aactgattta gtaactattc ttgagagaag
2161 tggaaacgca taggtgtgga aagccgggccc gacttttggg ctgtttttgc aaatcggccc
2221 ccagaggtct tgtcatttgt ggcattcccct acacagacgg caggcgggtc cagccctaga
2281 cgtcaggcct cgggtgccaca cccacctcc cccactctgc ccccaacaag ggtcatctcc
2341 tctccctctc tctgccgtgg tggagggcag gtgcagggca accaccctgg gggttccctc
2401 ccagggggcg gagagcctgc gtgctgtgcg ggtaacagat ggccctgcac acgggtttgc
2461 caccctggct ccaccaggct tagctgcccc acatcgtggg tggggcgatt ggctataagc
2521 catctgccat gtccaagtgc cagctcagcc cccacgaagg ccgcacctgc gtgaggtacc
2581 ttcttgaac cagcatccag aggggcctct cttgcccttt gtcctagggt gaaatgcggg
2641 aggtctgagtc ctgctggccc cggctccctg atcaatgatg ggccctgcc cagggcctcc

```

图 7

(2页中的第2页)

```

2701 cttcaccctc cccagcaagt ccagggtagg ggtgggggtg ggggtccaga gaaggccagg
2761 agagagaggg gtctggctac tgtccactgc cggtcctgtt ccttcagctc cactggaact
2821 acactctcct ctgagtcca gccatggccc tgccaaggcc catctcgctt gttatctgcc
2881 tgatccctgg gtcccactat cttgcttagc aacccgaggt gggaatcttg gctattcccc
2941 catgtggtgg ggactcaaca ctccccggtg actctgggga ggaggcagca ctaggtgctg
3001 gccttggagc ctgccctgac cttgggaagc tgggcagcgt gggtaggagag agactgctca
3061 cacaagcctt tgctctgttt gcagaatgca cttctgagg cacctccagc tggccccggc
3121 cgggggatgc gaggtcgga gcacccttgc ccggctgtga ttgctgccag gaactgttca
3181 tctcagcttt tctgtccctt tgctcccggc aagcgcttct gctgaaagtt catatctgga
3241 gcctgatgtc ttaacgaata aaggtcccat gctccaccg

```

图 7

(2页中的第1页)

```

1  ccctgggggtg cagctgagct agacatggga cggcgagacg cccagctcct ggcagcctc
61  ctcgtcctgg ggctatgtgc cctggcgggg agtgagaaac cctgtaagtg aaggagaggg
121 tctttttatg tgctttcttt atttctctta aagaaaaaaa aaaagcacia ccataaatta
181 acttgagagg gggaatggct ataaaggcat ctggcaatgt gtgttggtca catgggattt
241 gccactgctc aggaggggtg ctccaagaag ggcctccctc ctagggaag gctgagtac
301 ggcaggtgtc agcgggcccc gtgtcgggcc aggagggcat tcccaccaag ggtccttga
361 gtcccagagc actcacctct cgctggatc ttggccttgg gtccatctgt tcacctcct
421 ctaggagggt tttgtttttg ttttttccg agacaggatc tggctttgcc gccaggcag
481 gagtgcagtg gtgtgatctt ggtcactgc aacctctgcc tccaggctc aagtgatcct
541 cccacctcag ccgctgagt agctgaaacc acagttgtgg accatcatgc ccggccaatt
601 tttttttttg tattgtttgt agagatgggg ttctgacatg ttgccagga tggctctgaa
661 ctctgagct caagcaatct gcccgcctcg gcttctaaa gtgctgggat tataggtatg
721 agccaccatg cctggctttt tttttttttt ctttttaaac taatataaca atttcagcaa
781 agccctatcg gcttctcagg aggaaccgc attgcttaa tatgggcaag ataagacttt
841 gtgtttctct atgtggcaac aagacagtag aggcattccc tagaacctct gagagaagga
901 gcagtgtggt ctggggtacc aggggtgggg cgactgaggg tctttccaca gccccctgcc
961 agtgctccag gctgagcccc cataacagga cgaactgcgg ctccctgga atcaccagtg
1021 accagtgttt tgacaatgga tgctgtttcg actccagtgt cactgggggtc ccctgggtgtt
1081 tccacccccct cccaaagcaa ggtaatcttc cagggaatct tccggggcca gcagctggca
1141 acccaggacc cagcttcaca ggcggagccc agagcagggg ccggaggagg cccagttgct
1201 agtctagggt tagcctgggt gggttagtct cgagctagcc ccggttggtt agtctggggc
1261 tagcccaggt tggttagtct agagctagcc caggttggtt agtctggggc tagcccaggt
1321 tggttagtct ggggctagcc caggttggtt agtctagggc tagttaggct tagttagtct
1381 aaggctagcc caggttggtt agtttgagc tagcgaggt tggttagtct ggggctagta
1441 gccaggttg gttagcctgg agctagccca ggttggttag tctagggcta gcgtaggctg
1501 gttagtctgg ggctagccca ggttggttag tctggagcta gccagggttg gttagtctgg
1561 ggctagtagc ccaggttggt tagtctgggg ctagcccagg ttggttagtc tagggctagt
1621 gtaggctagt tagtctaggg ctagcccagg ttagttagtt tggagctagt acaggttagt
1681 tagtctgggg ctagtgcct aggttggtta gtctggagct agcccaagtt ggttagtcta
1741 gggctagcat aggctgggta gtctggggct agtagcctag gtttggtagt ctggagctag
1801 cccagggttg ttagtctagg gctagcgtag gctggtagt ctagggctag cccagggttg
1861 ttaatcggag ctagcccagg ttggttagtc tggagctagc ccaggttggt tagtctgagg
1921 ctagtagccc aggttggtta gtctggggct agcccaggtt tgtagtctg gagctagccc
1981 aggttggtta gtctggagct agcccaggtt ggttagtctg ggactagcct ggactgctag
2041 tctagaggta gcctagagga ctgctagtct agaggtagtc tagggctagc ccaggttggt
2101 tagtctgggg ctagcccatg ttggttagtc ttagactagc ctggactgct agtctagagg
2161 tagcccaggt tgttttagtct ggtactagcc tggactgtta gtctagaggt agcccagggt
2221 ggttaggttg gttagtctgg gactagtctg gactgttagt cttagaggtag cccagggttg
2281 ttagtctggg actagcctgg actgttagtc tagaggtagc ccagattggt tagtctggga
2341 ctagtctgga ctgctagtct agaggtagcc caggttggtt agcctggggc cagcctggac
2401 tgtagtcta gaggtaacce aggtcagcca acagtgagat gaaaatttcc cacctaccct
2461 gtttctacac tgttagttct ttcaacagac atgtgtgtgt ggagccatca gttttacttt
2521 agttgagaaa aaaatatata tatatatagt aggtctctc tagtttttga agtgtgactt
2581 ctgaagaagc ttccatgggg aaatgaaggt atttaatagg acagcagtaa cataagggtc
2641 gacagccctc aaatgttagg gaaggaagtg aagccttcta gggttctttg ggagttagtt

```

图 8

(2页中的第2页)

```

2701 ttatgttagt gcacgggata aggacccaag ttgtaacgcc gacgagtgtt caaaggaagg
2761 ttgtgtgtgt gtcgtgcacc tgtgtgcgtg gaaccaggca cgtcctctgg agaaggagga
2821 ttcaccccca agattgttgc tgggaggctt gctgggcccc gcagggaaac caggcagatg
2881 gtggattgtt cacgagcgcc cactgaatgg cagtgtcttt gggaatcaat accatgtcca
2941 aacgctttcc atcttaccaa ggtgcccaca aaccttttct catcttggcc cgggggacca
3001 cccattttac tgagaacact gagtcccag aggcaaatg atttcccaa ggcgggggac
3061 tccagagctt ctgactgtga ccaccccaca tgggccccac cttcgcggag gacaggccag
3121 ccaagcgtcg ctggggccga cacttccaca gtccccgggg gaggcggtcc caggggcccga
3181 cacttccaca gtccccgggg gaggcggtcc cgggggatgc tgccccaggc agcacctcat
3241 gatccacgga ggctgcaaat cagcgtgct ctacaggag gaaggggtgg agctttccag
3301 ggcacagcag gcctgactgg gtctcggtgc tgtgcctgtc ccatggcaga gtcggatcag
3361 tgcgtcatgg aggtctcaga ccgaagaaac tgtggctacc cgggcatcag ccccgaggaa
3421 tgcgcctctc ggaagtgtct cttctccaac ttcactttg aagtgccttg gtgcttcttc
3481 ccgaagtctg tgaaggttaa cgtcgtgtg ggactctctg tctggttccc ggacaccatg
3541 attcctcttc cgtccgtaga ggtggggtgc agggagggga gctgcctcgc agcctcagtg
3601 ccatcgaggc cagggcccct gcctcctatg ggattctgaa ggcaattcca gaatgttctt
3661 ggcaaagaca gcgtcttttc aataagttta tagcctccag cattgccact gcgtcatctg
3721 tgatggctct agaaacagcg gctcatccct gttgcctccc cagggtgttg aacgttcaga
3781 ggcgttgctt gttttattgc aagcccatct gcatttgagg gctactgagt gtcttgcact
3841 gtgctgggta ccagagaggg cccaactcaa gcagacctgg ccccttctcc cgtggcttcc
3901 ccgttctccc ccacatgacc ccgaatgaca aacctcatcc acaacgtcct gctccgggca
3961 gtcccgaggg ggtcccgcgc gcagaggtga acgggtccac ttctcccacc cgettagtga
4021 tagtgtgttc ctgactcgga gtgtggcgag gtaaaaaaag accaagcaga tccaggaaaa
4081 tggggaaaga gctactggcc cttgaaggat gccttttctt ttcttttgt taggatata
4141 aagcactcca aagagcgaaa tatttcatgt tcaggatttt ccgagtgatt ttttttatgt
4201 gacctaaagg tccacctaga aaatgttcac ttgtctgggg agaatgcgcc ccacagagga
4261 aactctggcc tggggtggga agatttggtc cctttacacc cctccccgg gaaaggagct
4321 ccttcttcag taggaagctc ctgggcaag tgatgcacgc ccacccagc ttcgcagcct
4381 aggcactccc atttctgggg ttcccttacc aaccatcttg catttaaaact tctagactgc
4441 cattactaag agaggctggg tccagaggat gcactctggc caccgggtgt tccgaaacca
4501 aagaagaaac ttgccttat cagcttcata cttcatgaaa tcctgggttt tcttaaccat
4561 cttttcctca ttttcaatgg tttaacatat aatttcttta aataaaaccc ttaaaatctg
4621 ct

```

图 8

(2页中的第1页)

```

1  atccctgact  cgggggtcgcc  tttggagcag  agaggaggca  atggccacca  tggagaacaa
61  ggtgatctgc  gccctgggtcc  tgggtgtccat  gctggccctc  ggcaccctgg  ccgaggccca
121  gacaggtaag  gcgtgcttct  tcctgctctg  tggggccaca  gccagctctg  gcagctcog
181  ccaggagcca  ctgtttttaca  tacatatatt  tgagcacctg  ttttgtgcca  ggtgctgttc
241  taggccctta  aaagtatatc  caatttacag  gatcggaaca  agcagggtga  gactaactca
301  ggggtggcagg  gcccccgagg  accttcgaga  agtgcgacga  ggagggggct  gccttcagtc
361  ggggctgttt  tcctgtgtta  ggaagactat  acaatcctcc  caagtgtcat  gtttcaaaga
421  ggaagtgttg  gcgtggggtc  tcagaatagt  gcttttgact  gttcatgcca  acatctcccc
481  caggggcaga  cccctccaag  gcccatccag  ataggcccaa  atgccgggtc  cagtgtggc
541  cacctgggag  accctctccc  acaggcccca  atgcccgtcc  cagtgggtgg  caactgggag
601  accctctcct  acagggttcc  gggctccccc  gggatccatg  ctctgggagt  caaagccacc
661  tctctcatga  gtgcgtggct  ggcaacccat  attccctggg  gttgtcaagt  ggatcggttg
721  ccctgggtcc  ttctagggag  tggaggagga  ggccattctt  gcttctcttg  gaagtgtttg
781  catctcaact  cctttacctg  cagaatggat  caacgggtct  ccctagggct  gtcaggaaat
841  gctgtgtggc  agcatctgcg  acttgcaact  tgccagctgt  ggggagctga  ataacttatt
901  tgcggttatt  aggtacagtt  tcaagggtgg  ggcaggagaa  agggctttct  acgtttccaa
961  agcaagggtt  tccagagagg  cctgaaggag  gagcgcccag  tgggtgctgt  cgtgccccca
1021  ctgcccctca  gccacctctt  gatctctgct  gtgggggtacc  gggcctgagg  ggtgggcttg
1081  ggcagcgtag  aagagcagcc  agcattgggc  tgcagtggga  agaccccaa  gcccatggca
1141  gggagcgggg  gagctttgga  acccgagaga  ggaagtggcc  tcggtgtaca  gaacgaactg
1201  ggtgggtccc  cgtgctggcc  acccccaggc  ccatctgcct  gcgcccctgc  ccccacccca
1261  gccccagct  ctgccccctg  tgctgtggga  tcacagaggc  cgtggcaaac  tcccctcccc
1321  accccacaca  ccctctggct  caaggctcag  agcgtctttg  cgggtcactc  aggtccatga
1381  tcctgttaca  actgaaatct  agaaaattgt  gattacagtt  tagtgcattc  gtgtgtggaa
1441  accatttcca  tttatttcca  tcatgcgaca  aagacaaaag  ggggtgggca  gacagagtct
1501  gccggaggca  gagcacccgg  gctggaaatc  ttctccctg  aggaggaaac  ccccccgacc
1561  ccaggatga  tgatcctccc  tcaccacggg  gcctctcttg  acccccacag  tgtcccgggg
1621  gtgggcgatg  atcaccttca  cgtcgcgatg  gatccagacc  ccaggagggc  aaggttccca
1681  tggaagctgc  tgggcagcgg  gagctgaaca  cggatccttc  ccagcaagcc  aggaacactt
1741  tctccaaaga  catctcgagg  cagtccctga  tagcaaagca  gacaagagaa  gaccccctct
1801  cggcctcccc  tggggcgccc  tcacctgagc  cagtgtggcc  agactgagtt  cctcccctcc
1861  tatgcccaca  ggcagggaca  gggaccggag  ggtgctctgg  gctcctcttt  caccctctgc
1921  tgcaggctgt  caaccaccag  atcctaatag  gttgctttct  gagaccttg  attccgcgga
1981  gctcagagcc  tgaagctctg  gtgttagaac  ctcttgcata  agatcctgcg  gcagcccca
2041  gccagcccca  tctgtccacg  tgtcttctc  ctctagatcc  ctttctctac  tgccctgctt
2101  caagctgttt  cacagcttgt  accctctgtc  ggctcctcct  agaccacccc  acccggtcct
2161  ctcaccttac  ctgcaatggg  tttccacctc  ctgaacacac  ctgggtctct  ggaatggcct
2221  ttgcccctgc  ggctccatct  tcacctgggt  aacctctctc  tgcaggggag  cccctgctt
2281  tgttcaacct  gcttgtcatt  ggctctctcg  gggagtgcct  taccctcgtg  gttacctgg
2341  gcacctggg  acgatggcct  tgcgttgtct  cgcacatgtt  cttgcctttc  tctccatca
2401  gatccttaga  ctcttttttt  tttttttttg  agatggagtc  ttgctctgtc  actcaggctg
2461  gagtgcaatg  gtgcgatctt  ggctcactac  aacctctgcc  tcctgggttc  aagtgttct
2521  cctgctcag  cctcccaagt  agctgggatt  acagacgtgt  gccacaatgc  ccgcctaatt
2581  ttttgtattt  ttagtagaga  tggggcttca  ccattttggg  caggctggtc  ttgaactcct
2641  gacctcaagt  gattcacctc  cttcagcctc  ccaaagtgt  gggattacag  gcatgagcct
2701  gggcccagat  atttagactc  ttattaatga  cttctctggt  ttttaattct  gggctctctc

```

图 9

(2页中的第2页)

```

2761 cacctggcac agtgccctggc ttttgccatg ctagctccca cttctcatgc acacaaatgg
2821 tgctcagtaa atatttatgt attgagtaaa atttaataat catttggtga aattaaaaag
2881 tgaataaata agttacctag aaagatgcaa agtccacaaa cctggggcac cttgcatttt
2941 ccctgagcgt aatgtttgca catcaggatg tgaggaccac gtctccctct catgtcctga
3001 ggggttttata tccgcctcac tggacagttg ctgatgtcat tggagaagga agctggatgg
3061 gtgtgtgcat gataacatca aggaattcag cccacaactt actttgcttc ttacctgtgc
3121 actttcagag acgtgtacag tggcccccgg tgaaagacag aattgtgggt ttacctgggt
3181 cacgccctcc cagtgtgcaa ataagggtcg ctgtttcgac gacaccgttc gtgggggtccc
3241 ctggtgcttc taccctaata ccacgacgt ccctccagaa ggtatggcct ttttatacga
3301 tgggttctga agatttagaa ttagttagaa aagtcattta agactacaga ggctctgatc
3361 agcatcacca gctatgcctt tacacagagt cacggccgcc agtgggtggg caatggggta
3421 gcctgagtca ggctgcattc aggtccagga atagaaaggc agggctaagg gacttgggaa
3481 gaaacctgat ttcccccggt cttctcttca catctctaac caaaagcctg ggaagagcca
3541 ctggttggtaa cgctttctag cttgcctagg atagaggggg aaggcatgac gaaatctgaa
3601 gacatttcat gtattctttt tttttttttt tttttgaaat ggagtctcgc tccgttgccc
3661 ctgagctgga gtgcaatggt gcgactcttg ctcaactgcaa tctctgcctc ctgagttcaa
3721 cctcagcttc ctagtagctg agattacagg tgtgtgccac tacgcccagc taaatttttt
3781 ttgtattttt agtatagacg gggtttcacc atgttggcca gaccggtctt gaactcttga
3841 cctcaggtga tctgcccgcc tcagcctccc agagagctgg gattacaggc gtgagccacc
3901 gtgcccggct gacagttcat gttttctaaa gaatgtgcct atggatactt taaagtaaaa
3961 actctgtaat tgtttaaatg tgaaagaaaa tgtttatcct cactaaagca tctctttctc
4021 cctccccctc acccctgtag aggagtgtga attttagaca cttctgcagg gatctgcctg
4081 catcctgacg cgggtgccgc cccagcacgg tgattagtcc cagagctcgg ctgccacctc
4141 caccggacac ctcagacacg cttctgcagc tgtgcctcgg ctcacaacac agattgactg
4201 ctctgacttt gactactcaa aattggccta aaaattaaaa gagatcgata tt

```

图 9