[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C12N 15/24
C07K 19/00 C07K 14/54
A61K 38/20

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95192254.8

[43]公开日 1999年9月1日

[11]公开号 CN 1227604A

[22]申请日 95.2.2 [21]申请号 95192254.8
[30]优先权
[32]94.2.4 [33]US [31]08/192,325
[86]国际申请 PCT/US95/01185 95.2.2
[87]国际公布 WO95/21254 英 95.8.10
[85]进入国家阶段日期 96.9.24
[71]申请人 G·D·瑟尔公司
地址 美国伊利诺伊州
[72]发明人 C·S·包尔 M·A·阿布兰斯
S·R·布拉福－戈堡 M·H·卡帕龙
A·M·伊斯顿 B·K·克莱恩
J·P·麦基恩 P·O·奥林斯
K·派克
J·W·托马斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 卢新华 姜建成

权利要求书 41 页 说明书 393 页 附图页数 5 页

[54]发明名称 多种变异的 IL－3 造血生成融合蛋白

[57]摘要

本发明涉及与其他集落刺激因子(CSF),细胞因子、淋巴因子、白介素、造血生长因子或 IL－3 变异体融合的人白介素－3(hIL－3)变异体或突 变体蛋白(突变蛋白)。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1．一种选自如下通式的融合蛋白:

R_1-L-R_2，R_2-L-R_1，R_1-R_2，R_2-R_1，R_1-L-R_1及R_1-R_1

其中R_1是人白介素3突变多肽，其通式如下:

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn
 1               5                  10                  15

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                20                  25                  30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                50                  55                  60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                65                  70                  75

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                80                  85                  90

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                95                 100                 105

Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
               110                 115                 120

Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu Ser Leu Ala Ile Phe
```

〔SEQ ID NO: 1〕

其中

Xaa在位点17是Ser, Lys, Gly, Asp, Met, Gln, 或Arg;

Xaa在位点18是Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或Gln;

Xaa在位点19是Met, Phe, Ile, Arg, Gly, Ala, 或Cys;

Xaa 在位点 20 是 Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 21 是 Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, Glu, Gln, Asn, The, Ser 或 Val ;

Xaa 在位点 22 是 Glu, Trp, Pro, Ser, Ala, His, Asp, Asn, Gln, Leu, Val 或 Gly ;

Xaa 在位点 23 是 Ile, Val, Ala, Leu, Gly, Trp, Lys, Phe, Leu, Ser, 或 Arg ;

Xaa 在位点 24 是 Ile, Gly, Val, Arg, Ser, Phe, 或 Leu ;

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, Gly, Gln, Arg, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 26 是 His, Thr, Phe, Gly, Arg, Ala, 或 Trp ;

Xaa 在位点 27 是 Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或 Ala ;

Xaa 在位点 28 是 Lys, Arg, Leu, Gln, Gly, Pro, Val 或 Trp ;

Xaa 在位点 29 是 Gln, Asn, Leu, Pro, Arg, 或 Val ;

Xaa 在位点 30 是 Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或 Lys ;

Xaa 在位点 31 是 Pro, Asp, Gly, Ala, Arg, Leu, 或 Gln ;

Xaa 在位点 32 是 Leu, Val, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Gln ;

Xaa 在位点 33 是 Pro, Leu, Gln, Ala, Thr, 或 Glu ;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Glu, Gln, Thr, Arg, Ala, Phe, Ile, 或 Met ;

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Gly, Asn, Pro, Gln, 或 Val ;

Xaa 在位点 36 是 Asp, Leu, 或 Val ;

Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, Pro, Trp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 38 是 Asn, 或 Ala ;

Xaa 在位点 40 是 Leu, Trp, 或 Arg ;

Xaa 在位点 41 是 Asn, Cys, Arg, Leu, His, Met, 或 Pro ;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Asn, Lys, Thr, Leu, Val, Glu, Phe, Tyr, Ile, Met 或 Ala ;

Xaa 在位点 43 是 Glu, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Cys, Gln, Arg, Thr, Gly, 或 Ser ;

Xaa 在位点 44 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, Glu, Asn, Gln, Ala, 或 Pro ;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, Trp, Asp, Asn, Arg, Ser, Ala, Ile, Glu, 或 His ;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, Glu, Asn, Gln, Lys, His, Ala, Tyr, Ile, Val, 或 Gly ;

Xaa 在位点 47 是 Ile, Gly, Val, Ser, Arg, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 48 是 Leu, Ser, Cys, Arg, Ile, His, Phe, Glu, Lys, Thr, Ala, Met, Val, 或 Asn ;

Xaa 在位点 49 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Leu, Thr, Asp, Tyr, Lys, Asn, Ser, Ala, Ile, Val, His, Phe, Met, 或 Gln ;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 52 是 Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或 Thr ;

Xaa 在位点 53 是 Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, 或 Met ;

Xaa 在位点 54 是 Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, Asn, Lys, His, Ala, 或 Leu ;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, Glu, Arg, His, Thr, Ala, Tyr, Phe, Leu, Val, 或 Lys ;

Xaa 在位点 57 是 Asn 或 Gly ;

Xaa 在位点 58 是 Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys ;

Xaa 在位点 59 是 Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 60 是 Ala, Ser, Pro, Tyr, Asn, 或 Thr ;

Xaa 在位点 61 是 Phe, Asn, Glu, Pro, Lys, Arg, 或 Ser ;

Xaa 在位点 62 是 Asn, His, Val, Arg, Pro, Thr, Asp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 63 是 Arg, Tyr, Trp, Kys, Ser, His, Pro, 或 Val ;

Xaa 在位点 64 是 Ala, Asn, Pro, Ser, 或 Lys ;

Xaa 在位点 65 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser ;

Xaa 在位点 66 是 Lys, Ile, Arg, Val, Asn, Glu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 67 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Val, Trp, Ser, Ile, Phe, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, Trp, Gly, 或 Leu ;

Xaa 在位点 70 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 71 是 Ala, Met, Leu, Pro, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或 Asn ;

Xaa 在位点 72 是 Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 73 是 Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Gly, Thr, 或 Arg ;

Xaa 在位点 74 是 Ile, Met, Thr, Pro, Arg, Gly, Ala ;

Xaa 在位点 75 是 Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, Gln, 或 Leu ;

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 77 是 Ile, Ser, Arg, Thr, 或 Leu ;

Xaa 在位点 78 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Phe, Gly, 或 Arg ;

Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 80 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 81 是 Leu, Gln, Gly, Ala, Trp, Arg, Val, 或 Lys ;

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, Asp, Glu, Asn, His, Ser, Ala, Tyr, Phe, Ile, Met, 或 Val ;

Xaa 在位点 83 是 Pro, Ala, Thr, Trp, Arg, 或 Met ;

Xaa 在位点 84 是 Cys, Glu, Gly, Arg, Met, 或 Val ;

Xaa 在位点 85 是 Leu, Asn, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 86 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys ;

Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly ;

Xaa 在位点 88 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp ;

Xaa 在位点 89 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, Asn, 或 Ser ;

Xaa 在位点 90 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Asp, Ile, 或 Met ;

Xaa 在位点 91 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 92 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, Ala, Gly, Ile, 或 Leu ;

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, Gln, Lys, His, Ala, 或 Pro ;

Xaa 在位点 95 是 His, Gln, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Thr, Asn, Lys, Ser, Ala, Trp, Phe, Ile, 或 Tyr ;

Xaa 在位点 96 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr ;

Xaa 在位点 97 是 Ile, Val, Lys, Ala, 或 Asn ;

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, Glu, Gln, Ser, Phe, Met, Val, Lys, Arg, Tyr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 99 是 Ile, Leu, Arg, Asp, Val, Pro, Gln, Gly, Ser, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 100 是 Lys, Tyr, Leu, His, Arg, Ile, Ser, Gln, 或 Pro ;

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, Glu, Asn, Ser, Ala, Gly, Ile, Leu, 或 Gln ;

Xaa 在位点 102 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 103 是 Asp, 或 Ser ;

Xaa 在位点 104 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly ;

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 106 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro ;

Xaa 在位点 108 是 Arg, Lys, Asp, Leu, Thr, Ile, Gln, His, Ser, Ala, 或 Pro ;

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, Ser, 或 Gly ;

Xaa 在位点 110 是 Lys, Ala, Asn, Thr, Leu, Arg, Gln, His, Glu, Ser, Ala, 或 Trp ;

Xaa 在位点 111 是 Leu, Ile, Arg, Asp, 或 Met ;

Xaa 在位点 112 是 Thr, Val, Gln, Tyr, Glu, His, Ser, 或 Phe ;

Xaa 在位点 113 是 Phe, Ser, Cys, His, Gly, Trp, Tyr, Asp, Lys, Leu, Ile, Val, 或 Asn ;

Xaa 在位点 114 是 Tyr, Cys, His, Ser, Trp, Arg, 或 Leu ;

Xaa 在位点 115 是 Leu, Asn, Val, Pro, Arg, Ala, His, Thr, Trp, 或 Met ;

Xaa 在位点 116 是 Lys, Leu, Pro, Thr, Met, Asp, Val, Glu, Arg, Trp, Ser, Asn, His, Ala, Tyr, Phe, Gln, 或 Ile ;

Xaa 在位点 117 是 Thr, Ser, Asn, Ile, Trp, Lys, 或 Pro ;

Xaa 在位点 118 是 Leu, Ser, Pro, Ala, Glu, Cys, Asp, 或 Tyr ;

Xaa 在位点 119 是 Glu, Ser, Lys, Pro, Leu, Thr, Tyr, 或 Arg ;

Xaa 在位点 120 是 Asn, Ala, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Lys, Asp, 或 Gly ;

Xaa 在位点 122 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys ;

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu ;

并且另外可在位点 1 的氨基酸前含有 Met －； 并且其中 N 末端 1 ~ 14 氨基酸可被缺失和/或 C 末端 1 ~ 15 氨基酸可被缺失; 并且其中以 Xaa

代表的 4 ~ 44 氨基酸与天然（ 1 - 133 ）人白介素 3 的相应的氨基酸不同;

R_2 是一种 IL - 3， IL - 3 变异体或一种集落刺激因子;

而 L 是能将 R_1 与 R_2 连接的接头。

2．权利要求 1 的融合蛋白，其中所说的集落刺激因子选自 GM - CSF， CSF - 1， G - CSF， Meg - CSF（最近称为 c - mpl 配体），M - CSF，红细胞生成素（ EPO ），IL - 1， IL - 4， IL - 2， IL - 5， IL - 6， IL - 7， IL - 8， IL - 9， IL - 10， IL - 11， IL - 12， IL - 13， LIF， flt3 / flk2，人生长激素， B 细胞生长因子， B 细胞分化因子，嗜酸性细胞分化因子及干细胞因子（ CSF ）。

3．权利要求 2 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是:

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn
 1               5                  10                  15

Cys Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa
                20                  25                  30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Xaa Xaa
                35                  40                  45

Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Xaa Asn Leu Glu Xaa
                50                  55                  60

Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Ile Glu
                65                  70                  75

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr Ala
                80                  85                  90

Xaa Pro Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Xaa Xaa
                95                 100                 105

Xaa Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu Xaa
               110                 115                 120

Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu Ser Leu Ala Ile Phe
           125                 130
```

〔SEQ ID NO: 2〕

其中

Xaa 在位点 17 是 Ser, Gly, Asp, Met, 或 Gln;

Xaa 在位点 18 是 Asn, His, 或 Ile;

Xaa 在位点 19 是 Met, 或 Ile;

Xaa 在位点 21 是 Asp 或 Glu;

Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly;

Xaa 在位点 24 是 Ile, Val, 或 Leu;

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, Gln, 或 Ala;

Xaa 在位点 26 是 His, 或 Ala;

Xaa 在位点 29 是 Gln, Asn, 或 Val;

Xaa 在位点 30 是 Pro, Gly, 或 Gln;

Xaa 在位点 31 是 Pro, Asp, Gly, 或 Gln;

Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu;

Xaa 在位点 33 是 Pro 或 Glu;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr 或 Met;

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Asn, Pro, Gln, 或 Val;

Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, Pro, 或 Trp;

Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg;

Xaa 在位点 44 是 Asp 或 Glu;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met, Leu, Thr, Ala, Asn, Glu, Ser 或 Lys;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Ala, Asn, Gln, Glu, Gis, Ile, Lys, Tyr, Val 或 Cys;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Ala, Asn, Ser 或 Asp;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His;

Xaa 在位点 54 是 Arg 或 Ala;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Thr, Val, Leu, 或 Gly;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Ser, Gln, Ala, Arg, Asn, Glu, Leu, Thr, Val 或 Lys;

Xaa 在位点 60 是 Ala 或 Ser;

Xaa 在位点 62 是 Asn, Pro, Thr, 或 Ile ;

Xaa 在位点 63 是 Arg 或 Lys ;

Xaa 在位点 64 是 Ala 或 Asn ;

Xaa 在位点 65 是 Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 66 是 Lys 或 Arg ;

Xaa 在位点 67 是 Ser, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Ile, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, 或 Gly ;

Xaa 在位点 71 是 Ala, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 72 是 Ser, Glu, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 73 是 Ala 或 Leu ;

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Ala, Asn, Glu, Pro, 或 Gly ;

Xaa 在位点 77 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 80 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Ala, Asn, Glu, His, Ile, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val ;

Xaa 在位点 83 是 Pro 或 Thr ;

Xaa 在位点 85 是 Leu 或 Val ;

Xaa 在位点 87 是 Leu 或 Ser ;

Xaa 在位点 88 是 Ala 或 Trp ;

Xaa 在位点 91 是 Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, Ser, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 95 是 His, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Asn, Phe, Ser 或 Thr ;

Xaa 在位点 96 是 Pro 或 Tyr ;

Xaa 在位点 97 是 Ile 或 Val ;

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Ala, Thr, Leu, Arg, Gln, Leu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Pro ;

Xaa 在位点 99 是 Ile, Leu, 或 Val ;

Xaa 在位点 100 是 Lys, Arg, Ile, Gln, Pro, 或 Ser ;

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Pro, Asn, Ile, Leu 或 Tyr ;

Xaa 在位点 104 是 Trp 或 Leu ;

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 106 是 Glu 或 Gly ;

Xaa 在位点 108 是 Arg, Ala, 或 Ser ;

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 112 是 Thr, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 114 是 Tyr 或 Trp ;

Xaa 在位点 115 是 Leu 或 Ala ;

Xaa 在位点 116 是 Lys, Thr, Val, Trp, Ser, Ala, His, Met, Phe, Tyr 或 Ile ;

Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser ;

Xaa 在位点 120 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Asp, 或 Gly ;

Xaa 在位点 122 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys ;

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu ;

并且另外可在位点 1 的氨基酸前含有 Met - ; 并且其中 N 末端的 1 ~ 14 氨基酸可被缺失和/或 C 末端 1 ~ 15 氨基酸可被缺失; 并且其中以 Xaa 代替的 4 ~ 35 氨基酸与天然 (1 - 133)人白介素 3 相应的氨基酸不同。

4. 权利要求 3 的融合蛋白, 其中 R_1 的通式是:

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn
 1               5                  10                  15

Cys Xaa Xaa Met Ile Asp Glu Xaa Ile Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa
            20                  25                  30

Pro Xaa Pro Xaa Xaa Asp Phe Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa
            35                  40                  45

Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Glu Ala
            50                  55                  60

Phe Xaa Arg Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Asn Ala Ser Ala Ile Glu
            65                  70                  75

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Pro Cys Leu Pro Xaa Xaa Thr Ala
            80                  85                  90
```

Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Trp Xaa
95 100 105

Glu Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu Xaa
110 115 120

Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu Ser Leu Ala Ile Phe
125 130

〔SEQ ID NO: 3〕

其中

Xaa 在位点 17 是 Ser, Gly, Asp, 或 Gln ;

Xaa 在位点 18 是 Asn, His, 或 Ile ;

Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, 或 Gln ;

Xaa 在位点 26 是 His 或 Ala ;

Xaa 在位点 29 是 Gln 或 Asn ;

Xaa 在位点 30 是 Pro 或 Gly ;

Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Asn, 或 Ala ;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Ser, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr, 或 Met ;

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Asn, 或 Pro ;

Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala ;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg ;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met, Leu, Ala, Asn, Glu, 或 Lys ;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Gln, Glu, His, Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Asn, Ser 或 Asp ;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Pro, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Ser, Ala, Asn, Val, Leu 或 Gln ;

Xaa 在位点 62 是 Asn, Pro, 或 Thr ;

Xaa 在位点 64 是 Ala 或 Asn ;

Xaa 在位点 65 是 Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 67 是 Ser 或 Phe ;

Xaa 在位点 68 是 Leu 或 Phe；

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Glu, 或 Arg；

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Asn, Pro, 或 Gly；

Xaa 在位点 77 是 Ile 或 Leu；

Xaa 在位点 79 是 Lys, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Gly；

Xaa 在位点 80 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg；

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Asn, Glu, His, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val；

Xaa 在位点 87 是 Leu 或 Ser；

Xaa 在位点 88 是 Ala 或 Trp；

Xaa 在位点 91 是 Ala 或 Pro；

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, 或 Ala；

Xaa 在位点 95 是 His, Pro, Arg, Val, Gly, Asn, Ser 或 Thr；

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Ala, Thr, Gln, Glu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Leu；

Xaa 在位点 99 是 Ile 或 Leu；

Xaa 在位点 100 是 Lys 或 Arg；

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, Thr, His, Pro, Asn, Ile, Leu 或 Tyr；

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ser, Ile 或 Asp；

Xaa 在位点 108 是 Arg, Ala, 或 Ser；

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser；

Xaa 在位点 112 是 Thr 或 Gln；

Xaa 在位点 116 是 Lys, Val, Trp, Ala, His, Phe, Tyr 或 Ile；

Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser；

Xaa 在位点 120 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Pro, 或 Asp；

Xaa 在位点 122 是 Gln, Met, Trp, Phe, Pro, His, Ile, 或 Tyr；

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, Ser, 或 Leu；

并且另外可在位点 1 的氨基酸前含有 Met－；并且其中 N 末端的 1 ~ 14 氨基酸可被缺失和/或 C 末端的 1 ~ 15 氨基酸可被缺失；并且其中以 Xaa 代替的 4 ~ 44 氨基酸与天然（ 1 － 133 ）人白介素 3 的相应的氨基酸不同。

5．权利要求 4 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是:

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Ile, Leu, Met, Tyr, 或 Ala；

Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met 或 Asn；

Xaa 在位点 46 是 Asp, Ser, Gln, His 或 Val；

Xaa 在位点 50 是 Glu 或 Asp；

Xaa 在位点 51 是 Asn, Pro 或 Thr；

Xaa 在位点 62 是 Asn 或 Pro；

Xaa 在位点 76 是 Ser, 或 Pro；

Xaa 在位点 82 是 Leu, Trp, Asp, Asn, Glu, His, Phe, Ser 或 Tyr；

Xaa 在位点 95 是 His, Arg, Thr, Asn 或 Ser；

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Leu, Ala, Gln, Lys, Met, Ser, Tyr 或 Val；

Xaa 在位点 100 是 Lys 或 Arg；

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, His, Asn, Ile 或 Leu；

Xaa 在位点 105 是 Asn, 或 Pro；

Xaa 在位点 108 是 Arg, Ala, 或 Ser；

Xaa 在位点 116 是 Lys, Val, Trp, Ala, His, Phe, 或 Tyr；

Xaa 在位点 121 是 Aal, 或 Ile；

Xaa 在位点 122 是 Gln, 或 Ile； 和

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met 或 Glu。

6．一种融合蛋白，其通式选自

$R_1 - L - R_2$， $R_2 - L - R_1$， $R_1 - R_2$， $R_2 - R_1$， $R_1 - L - R_1$ 及 $R_1 - R_1$

其中 R_1 是有如下通式的人白介素 3 突变多肽:

```
Asn Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5                  10                  15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
```

50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65 70 75

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
80 85 90

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
95 100 105

Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:4]
110

其中

Xaa 在位点 3 是 Ser, Lys, Gly, Asp, Met, Gln, 或 Arg ;

Xaa 在位点 4 是 Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或 Gln ;

Xaa 在位点 5 是 Met, Phe, Ile, Arg, Gly, Ala, 或 Cys ;

Xaa 在位点 6 是 Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 7 是 Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, Glu, Gln, Asn, Thr, Ser 或 Val ;

Xaa 在位点 8 是 Glu, Trp, Pro, Ser, Ala, His, Asp, Asn, Gln, Leu, Val, 或 Gly ;

Xaa 在位点 9 是 Ile, Val, Ala, Leu, Gly, Trp, Lys, Phe, Leu, Ser, 或 Arg ;

Xaa 在位点 10 是 Ile, Gly, Val, Arg, Ser, Phe, 或 Leu ;

Xaa 在位点 11 是 Thr, His, Gln, Arg, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 12 是 His, Thr, Phe, Gly, Arg, Ala, 或 Trp ;

Xaa 在位点 13 是 Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或 Ala ;

Xaa 在位点 14 是 Lys, Arg, Leu, Gln, Gly, Pro, Val 或 Trp ;

Xaa 在位点 15 是 Gln, Asn, Leu, Pro, Arg, 或 Val ;

Xaa 在位点 16 是 Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或 Lys ;

Xaa 在位点 17 是 Pro, Asp, Gly, Ala, Arg, Leu, 或 Gln ;

Xaa 在位点 18 是 Leu, Val, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu ;

Xaa 在位点 19 是 Pro, Leu, Gln, Ala, Thr, 或 Glu ;

Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Glu, Gln, Thr, Arg, Ala, Phe, Ile 或 Met ;

Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Gly, Asn, Pro, Gln, 或 Val ;

Xaa 在位点 22 是 Asp, Leu, 或 Val ;

Xaa 在位点 23 是 Phe, Ser, Pro, Trp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 24 是 Asn, 或 Ala ;

Xaa 在位点 26 是 Leu, Trp, 或 Arg ;

Xaa 在位点 27 是 Asn, Cys, Arg, Leu, His, Met, Pro ;

Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Lys, Asn, Thr, Leu, Val, Glu, Phe, Tyr, Ile 或 Met ;

Xaa 在位点 29 是 Glu, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Cys, Gln, Arg, Thr, Gly 或 Ser ;

Xaa 在位点 30 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, Glu, Asn, Gln, Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 31 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, Asp, Asn, Arg, Ser, Ala, Ile, Glu, His 或 Trp ;

Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, Glu, Asn, Gln, Lys, His, Ala, Tyr, Ile, Val 或 Gly ;

Xaa 在位点 33 是 Ile, Gly, Val, Ser, Arg, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Ser, Cys, Arg, Ile, His, Phe, Glu, Lys, Thr, Ala, Met, Val 或 Asn ;

Xaa 在位点 35 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ;

Xaa 在位点 36 是 Glu, Leu, Thr, Asp, Tyr, Lys, Asn, Ser, Ala, Ile, Val, His, Phe, Met 或 Gln ;

Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 38 是 Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或 Thr ;

Xaa 在位点 39 是 Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, Met, 或;

Xaa 在位点 40 是 Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, Asn, Lys, His, Ala 或 Leu ;

Xaa 在位点 41 是 Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, Glu, Arg, His, Thr, Ala, Tyr, Phe, Leu, Val 或 Lys ;

Xaa 在位点 43 是 Asn 或 Gly；

Xaa 在位点 44 是 Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys；

Xaa 在位点 45 是 Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg；

Xaa 在位点 46 是 Ala, Ser, Pro, Tyr, Asn, 或 Thr；

Xaa 在位点 47 是 Phe, Asn, Glu, Pro, Lys, Arg, 或 Ser；

Xaa 在位点 48 是 Asn, His, Val, Arg, Pro, Thr, Asp, 或 Ile；

Xaa 在位点 49 是 Arg, Tyr, Trp, Lys, Ser, His, Pro, 或 Val；

Xaa 在位点 50 是 Ala, Asn, Pro, Ser, 或 Lys；

Xaa 在位点 51 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser；

Xaa 在位点 52 是 Lys, Ile, Arg, Val, Asn, Glu, 或 Ser；

Xaa 在位点 53 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His；

Xaa 在位点 54 是 Leu, Val, Trp, Ser, Ile, Phe, Thr, 或 His；

Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, Trp, Gly, 或 Leu；

Xaa 在位点 56 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala；

Xaa 在位点 57 是 Ala, Met, Leu, Pro, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或 Asn；

Xaa 在位点 58 是 Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或 Asp；

Xaa 在位点 59 是 Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Gly, Thr, 或 Arg；

Xaa 在位点 60 是 Ile, Met, Thr, Pro, Arg, Gly, Ala；

Xaa 在位点 61 是 Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, Gln, 或 Leu；

Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, Gly, 或 Asp；

Xaa 在位点 63 是 Ile, Ser, Arg, Thr, 或 Leu；

Xaa 在位点 64 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Phe, Gly, 或 Arg；

Xaa 在位点 65 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Asp；

Xaa 在位点 66 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, Glu, 或 Arg；

Xaa 在位点 67 是 Leu, Gln, Gly, Ala, Trp, Arg, Val, 或 Lys；

Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, Asp, Glu, Asn, His, Thr, Ser, Ala, Tyr, Phe, Ile, Met 或 Val；

Xaa 在位点 69 是 Pro, Ala, Thr, Trp, Arg, 或 Met；

Xaa 在位点 70 是 Cys, Glu, Gly, Arg, Met, 或 Val；

Xaa 在位点 71 是 Leu, Asn, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 72 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys；

Xaa 在位点 73 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly；

Xaa 在位点 74 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp ;

Xaa 在位点 75 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, Asn, 或 Ser ;

Xaa 在位点 76 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Asp, Ile, 或 Met ;

Xaa 在位点 77 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 78 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, Ala, Gly, Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 80 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, Gln, Lys, His, Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 81 是 His, Gln, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Thr, Asn, Lys, Ser, Ala, Trp, Phe, Ile 或 Tyr ;

Xaa 在位点 82 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr ;

Xaa 在位点 83 是 Ile, Val, Lys, Ala, 或 Asn ;

Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, Glu, Gln, Ser, Phe, Met, Val, Lys, Arg, Tyr 或 Pro ;

Xaa 在位点 85 是 Ile, Leu, Arg, Asp, Val, Pro, Gln, Gly, ser, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 86 是 Lys, Tyr, Leu, His, Arg, Ile, Ser, Gln, Pro ;

Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, Glu, Asn, Ser, Ala, Gly, Ile, Leu 或 Gln ;

Xaa 在位点 88 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 89 是 Asp, 或 Ser ;

Xaa 在位点 90 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly ;

Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Tle, Asp 或 His ;

Xaa 在位点 92 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Lys, Asp, Leu, Thr, Ile, Gln, His, Ser, Ala, 或 Pro ;

Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, Ser, 或 Gly ;

Xaa 在位点 96 是 Lys, Asn, Thr, Leu, Gln, Arg, His, Glu, Ser, Ala 或 Trp ;

Xaa 在位点 97 是 Leu, Ile, Arg, Asp, 或 Met ;

Xaa 在位点 98 是 Thr, Val, Gln, Tyr, Glu, His, Ser, 或 Phe ;

Xaa 在位点 99 是 Phe, Ser, Cys, His, Gly, Trp, Tyr, Asp, Lys, Leu, Ile, Val 或 Asn ;

Xaa 在位点 100 是 Tyr, Cys, His, Ser, Trp, Arg, 或 Leu；

Xaa 在位点 101 是 Leu, Asn, Val, Pro, Arg, Ala, His, Thr, Trp, 或 Met；

Xaa 在位点 102 是 Lys, Leu, Pro, Thr, Met, Asp, Val, Glu, Arg, Trp, Ser, Asn, His, Ala, Tyr, Phe, Gln, 或 Ile；

Xaa 在位点 103 是 Thr, Ser, Asn, Ile, Trp, Lys, 或 Pro；

Xaa 在位点 104 是 Leu, Ser, Pro, Ala, Glu, Cys, Asp, 或 Tyr；

Xaa 在位点 105 是 Glu, Ser, Lys, Pro, Leu, Thr, Tyr, 或 Arg；

Xaa 在位点 106 是 Asn, Ala, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 107 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Lys, Asp, 或 Gly；

Xaa 在位点 108 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Prc, His, Ile, Tyr, 或 Cys；

Xaa 在位点 109 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu；

并且另外可在位点 1 的氨基酸前含有 Met - 或 Met - Ala -；并且其中以 Xaa 代表的 4 ~ 44 氨基酸与天然的（ 1 ~ 133 ）人白介素 3 相应的氨基酸不同；

R_2 是一种集落刺激因子；以及

L 是一个能将 R_1 与 R_2 连接的接头。

7．权利要求 6 的融合蛋白，其中所说的集落刺激因子选自 GM - CSF，CSF - 1，G - CSF，Meg - CSF（最近称为 c - mpl 配体），M - CSF，红细胞生成素（ EPO ），IL - 1，IL - 4，IL - 2，IL - 5，IL - 6，IL - 7，IL - 8，IL - 9，IL - 10，IL - 11，IL - 12，IL - 13，LIF，flt3 / flk2，人生长激素，B 细胞生长因子，B 细胞分化因子，嗜酸性细胞分化因子及干细胞因子（ CSF ）。

8．权利要求 7 的融合蛋白，其中 R_1 的通式为：

```
Asn Cys Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Lys Xaa
1               5                  10                  15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Xaa
            20                  25                  30

Xaa Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Xaa Asn Leu Glu
            35                  40                  45
```

Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Ile
50 55 60

Glu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr
65 70 75

Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Xaa
80 85 90

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu
95 100 105

Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:5]
110

其中

Xaa 在位点 3 是 Ser, Gly, Asp, Met, 或 Gln ;

Xaa 在位点 4 是 Asn, His, 或 Ile ;

Xaa 在位点 5 是 Met 或 Ile ;

Xaa 在位点 7 是 Asp 或 Glu ;

Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 10 是 Ile, Val, 或 Leu ;

Xaa 在位点 11 是 Thr, His, Gln, 或 Ala ;

Xaa 在位点 12 是 His 或 Ala ;

Xaa 在位点 15 是 Gln, Asn, 或 Val ;

Xaa 在位点 16 是 Pro, Gly, 或 Gln ;

Xaa 在位点 17 是 Pro, Asp, Gly, 或 Gln ;

Xaa 在位点 18 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu ;

Xaa 在位点 19 是 Pro 或 Glu ;

Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr 或 Met ;

Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Asn, Pro, Gln, 或 Val ;

Xaa 在位点 23 是 Phe, Ser, Pro, 或 Trp ;

Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala ;

Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg；

Xaa 在位点 30 是 Asp 或 Glu；

Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, Met, Leu, Thr, Ala, Asn, Glu, Ser 或 Lys；

Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Ala, Asn, Gln, Glu, His, Ile, Lys, Tyr, Val 或 Cys；

Xaa 在位点 36 是 Glu, Ala, Asn, Ser 或 Asp；

Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His；

Xaa 在位点 40 是 Arg 或 Ala；

Xaa 在位点 41 是 Arg, Thr, Val, Leu, 或 Gly；

Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Ser, Gln, Ala, Arg, Asn, Glu, Leu, Thr, Val 或 Lys；

Xaa 在位点 46 是 Ala 或 Ser；

Xaa 在位点 48 是 Asn, Pro, Thr, 或 Ile；

Xaa 在位点 49 是 Arg 或 Lys；

Xaa 在位点 50 是 Ala 或 Asn；

Xaa 在位点 51 是 Val 或 Thr；

Xaa 在位点 52 是 Lys 或 Arg；

Xaa 在位点 53 是 Ser, Phe, 或 His；

Xaa 在位点 54 是 Leu, Ile, Phe, 或 His；

Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, 或 Gly；

Xaa 在位点 57 是 Ala, Pro, 或 Arg；

Xaa 在位点 58 是 Ser, Glu, Arg, 或 Asp；

Xaa 在位点 59 是 Ala 或 Leu；

Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Ala, Asn, Glu, Pro, 或 Gly；

Xaa 在位点 63 是 Ile 或 Leu；

Xaa 在位点 65 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp；

Xaa 在位点 66 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg；

Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Ala, Asn, Glu, His, Ile, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val；

Xaa 在位点 69 是 Pro 或 Thr；

Xaa 在位点 71 是 Leu 或 Val；

Xaa 在位点 73 是 Leu 或 Ser；

Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp；

Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Pro；

Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, Ser, Pro, Ala, Leu, 或 Arg；

Xaa 在位点 81 是 His, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Asn, Phe, Ser 或 Thr；

Xaa 在位点 82 是 Pro 或 Tyr；

Xaa 在位点 83 是 Ile 或 Val；

Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Leu, Ala, Thr, Leu, Arg, Gln, Leu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Pro；

Xaa 在位点 85 是 Ile, Leu, 或 Val；

Xaa 在位点 86 是 Lys, Arg, Ile, Gln, Pro, 或 Ser；

Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Asn, Ile, Leu 或 Tyr；

Xaa 在位点 90 是 Trp 或 Leu；

Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ala, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His；

Xaa 在位点 92 是 Glu, 或 Gly；

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ala, 或 Ser；

Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser；

Xaa 在位点 98 是 Thr, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 100 是 Tyr 或 Trp；

Xaa 在位点 101 是 Leu 或 Ala；

Xaa 在位点 102 是 Lys, Thr, Val, Trp, Ser, Ala, His, Met, Phe, Tyr 或 Ile；

Xaa 在位点 103 是 Thr 或 Ser；

Xaa 在位点 106 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 107 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Asp, 或 Gly；

Xaa 在位点 108 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys；

Xaa 在位点 109 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu；

它另外可在位点 1 的氨基酸前含有 Met - 或 Met - Ala -；并且其中以 Xaa 代表的 4 - 35 氨基酸与天然人白介素 3 的相应的氨基酸不同。

9．权利要求 8 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是：

```
Asn Cys Xaa Xaa Met Ile Asp Glu Xaa Ile Xaa Xaa Leu Lys Xaa
 1               5                  10                  15

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Xaa Asp Phe Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp
```

20 25 30

Xaa Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Glu
35 40 45

Ala Phe Xaa Arg Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Asn Ala Ser Ala Ile
50 55 60

Glu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Pro Cys Leu Pro Xaa Xaa Thr
65 70 75

Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Trp
80 85 90

Xaa Glu Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu
95 100 105

Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:6]
110

其中

Xaa 在位点 3 是 Ser, Gly, Asp, 或 Gln ;

Xaa 在位点 4 是 Asn, His, 或 Ile ;

Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 11 是 Thr, His, 或 Gln ;

Xaa 在位点 12 是 His 或 Ala ;

Xaa 在位点 15 是 Gln 或 Asn ;

Xaa 在位点 16 是 Pro 或 Gly ;

Xaa 在位点 18 是 Leu, Arg, Asn, 或 Ala ;

Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Ser, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr 或 Met ;

Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Asn, 或 Pro ;

Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala ;

Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg ;

Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, Met, Leu, Ala, Asn, Glu 或 Lys ;

Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Ala, Gln, Glu, His, Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 36 是 Glu, Asn, Ser 或 Asp ;

Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Pro, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 41 是 Arg, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Ser, Ala, Asn, Val, Leu 或 Gln ;

Xaa 在位点 48 是 Asn, Pro, 或 Thr ;

Xaa 在位点 50 是 Ala 或 Asn ;

Xaa 在位点 51 是 Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 53 是 Ser 或 Phe ;

Xaa 在位点 54 是 Leu 或 Phe ;

Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Asn, Pro, 或 Gly ;

Xaa 在位点 63 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 65 是 Lys, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Gly ;

Xaa 在位点 66 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Asn, Glu, His, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val ;

Xaa 在位点 73 是 Leu 或 Ser ;

Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp ;

Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, 或 Ala ;

Xaa 在位点 81 是 His, Pro, Arg, Val, Gly, Asn, Ser 或 Thr ;

Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Ala, Thr, Arg, Gln, Glu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Leu ;

Xaa 在位点 85 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 86 是 Lys 或 Arg ;

Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Pro, Asn, Ile, Leu 或 Tyr ;

Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ser, Ile 或 Asp ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ala, 或 Ser ;

Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 98 是 Thr 或 Gln ;

Xaa 在位点 102 是 Lys, Val, Trp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 103 是 Thr, Ala, His, Phe, Tyr 或 Ser ;

Xaa 在位点 106 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 107 是 Ala, Ser, Ile, Pro, 或 Asp；

Xaa 在位点 108 是 Gln, Met, Trp, Phe, Pro, His, Ile, 或 Tyr；

Xaa 在位点 109 是 Ala, Met, Glu, Ser, 或 Leu；

并且另外可在位点 1 的氨基酸前含有 Met - 或 Met - Ala -；并且其中以 Xaa 代表的 4 ~ 26 氨基酸与天然（ 1 ~ 133 ）人白介素 3 相应的氨基酸不同。

10．权利要求 9 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是：

Xaa 在位点 17 是 Ser, Lys, Asp, Met, Gln, 或 Arg；

Xaa 在位点 18 是 Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或 Gln；

Xaa 在位点 19 是 Met, Arg, Gly, Ala, 或 Cys；

Xaa 在位点 20 是 Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或 Ala；

Xaa 在位点 21 是 Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, 或 Val；

Xaa 在位点 22 是 Gly, Trp, Pro, Ser, Ala, His, 或 Gly；

Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, Gly, Trp, Lys, Leu, Ser, 或 Arg；

Xaa 在位点 24 是 Ile, Gly, Arg, 或 Ser；

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, Gly, Gln, Arg, Pro, 或 Ala；

Xaa 在位点 26 是 His, Thr, Phe, Gly, Ala, 或 Trp；

Xaa 在位点 27 是 Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或 Ala；

Xaa 在位点 28 是 Lys, Leu, Gln, Gly, Pro, Val 或 Trp；

Xaa 在位点 29 是 Gln, Asn, Pro, Arg, 或 Val；

Xaa 在位点 30 是 Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或 Lys；

Xaa 在位点 31 是 Pro, Asp, Gly, Arg, Leu, 或 Gln；

Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu；

Xaa 在位点 33 是 Pro, Leu, Gln, Thr, 或 Glu；

Xaa 在位点 34 是 Leu, Gly, Ser, 或 Lys；

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Gly, Asn, Pro, 或 Gln；

Xaa 在位点 36 是 Asp, Leu, 或 Val；

Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, 或 Pro；

Xaa 在位点 38 是 Aan, 或 Ala；

Xaa 在位点 40 是 Leu, Trp, 或 Arg；

Xaa 在位点 41 是 Asn, Cys, Arg, Leu, His, Met, Pro；

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, 或 Ala ;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Cys, 或 Ser ;

Xaa 在位点 44 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, 或 Pro ;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, 或 Trp ;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, 或 Gly ;

Xaa 在位点 47 是 Ile, Gly, Ser, Arg, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 48 是 Leu, Ser, Cys, Arg, His, Phe, 或 Asn ;

Xaa 在位点 49 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Leu, Thr, Asp, 或 Try ;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 52 是 Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或 Thr ;

Xaa 在位点 53 是 Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, 或;

Xaa 在位点 54 是 Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, 或 Leu ;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, 或 Lys ;

Xaa 在位点 57 是 Asn 或 Gly ;

Xaa 在位点 58 是 Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys ;

Xaa 在位点 59 是 Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 60 是 Ala, Ser, Tyr, Asn, 或 Thr ;

Xaa 在位点 61 是 Phe, Asn, Glu, Prc, Lys, Arg, 或 Ser ;

Xaa 在位点 62 是 Asn, His, Val, Arg, Pro, Thr, 或 Ile ;

Xaa 在位点 63 是 Arg, Tyr, Trp, Ser, Pro, 或 Val ;

Xaa 在位点 64 是 Ala, Asn, Ser, 或 Lys ;

Xaa 在位点 65 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser ;

Xaa 在位点 66 是 Lys, Ile, Val, Asn, Glu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 67 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Val, Trp, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Arg, Trp, Gly, 或 Leu ;

Xaa 在位点 70 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 71 是 Ala, Met, Leu, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或 Asn ;

Xaa 在位点 72 是 Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 73 是 Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Gly, Thr, 或 Arg ;

Xaa 在位点 74 是 Ile, Thr, Pro, Arg, Gly, Ala ;

Xaa 在位点 75 是 Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, 或 Leu ;

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 77 是 Ile, Ser, Arg, 或 Thr ;

Xaa 在位点 78 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Gly, 或 Arg ;

Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Ile, 或 Asp ;

Xaa 在位点 80 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 81 是 Leu, Gln, Gly, Ala, Trp, Arg, 或 Lys ;

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 83 是 Pro, Thr, Trp, Arg, 或 Met ;

Xaa 在位点 84 是 Cys, Glu, Cly, Arg, Met, 或 Val ;

Xaa 在位点 85 是 Leu, Asn, 或 Gln ;

Xaa 在位点 86 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys ;

Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly ;

Xaa 在位点 88 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp ;

Xaa 在位点 89 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, 或 Asn ;

Xaa 在位点 90 是 Ala, Ser, Asp, Ile, 或 Met ;

Xaa 在位点 91 是 Ala, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 92 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, 或 Leu ;

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, 或 Pro ;

Xaa 在位点 95 是 His, Gln, Pro, Val, Leu, Thr, 或 Tyr ;

Xaa 在位点 96 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr ;

Xaa 在位点 97 是 Ile, Lys, Ala, 或 Asn ;

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 99 是 Ile, Arg, Asp, Pro, Gln, Gly, Phr, 或 His ;

Xaa 在位点 100 是 Lys, Tyr, Leu, His, Ile, Ser, Gln, 或 Pro ;

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, 或 Gln ;

Xaa 在位点 102 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 103 是 Asp, 或 Ser ;

Xaa 在位点 104 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly；

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, 或 His；

Xaa 在位点 106 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro；

Xaa 在位点 108 是 Arg, Asp, Leu, Thr, Ile, 或 Pro；

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, Ser, 或 Gly；

11．权利要求 10 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是:

```
        1               5                  10
(Met)m-Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr
            15                  20
Ser Trp Val Asn Cys Ser Xaa Xaa Xaa Asp Glu Ile Ile
25                  30                  35
Xaa His Leu Lys Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Leu Asp Xaa
        40                  45              50
Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Asp Ile Leu Xaa Glu
                55                  60
Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Phe Xaa Xaa
    65                  70              75
Ala Xaa Lys Xaa Leu Xaa Asn Ala Ser Xaa Ile Glu Xaa
            80                  85
Ile Leu Xaa Asn Leu Xaa Pro Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr
90                  95                  100
Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Ile Xaa Xaa Gly
        105                 110                 115
Asp Trp Xaa Glu Phe Arg Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu
                120                 125
Xaa Xaa Leu Glu Xaa Ala Gln Xaa Gln Gln Thr Thr Leu
    130
Ser Leu Ala Ile Phe [SEQ ID NO:7]
```

其中 m 是 0 或 1； Xaa 在位点 18 是 Asn 或 Ile； Xaa 在位点 19 是 Met， Ala 或 Ile； Xaa 在位点 20 是 Ile， Pro 或 Ile； Xaa 在位点 23 是 Ile， Ala 或 Leu； Xaa 在位点 25 是 Thr 或 His； Xaa 在位点 29 是 Gln， Arg, Val 或 Ile； Xaa 在位点 32 是 Leu, Ala, Asn 或 Arg； Xaa 在位点 34 是 Leu 或 Ser； Xaa 在位点 37 是 Pha, Pro, 或 Ser； Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala； Xaa 在位点 42 是 Gly, Ala, Ser, Asp 或 Asn； Xaa 在位点 45 是

Gln, Val, 或 Met； Xaa 在位点 46 是 Asp 或 Ser； Xaa 在位点 49 是 Met, Ile, Leu 或 Asp； Xaa 在位点 50 是 Glu 或 Asp； Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 55 是 Arg, Leu, 或 Thr； Xaa 在位点 56 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 59 是 Glu 或 Leu； Xaa 在位点 60 是 Ala 或 Ser； Xaa 在位点 62 是 Asn, Val 或 Pro； Xaa 在位点 63 是 Arg 或 His； Xaa 在位点 65 是 Val 或 Ser； Xaa 在位点 67 是 Ser, Asn, His 或 Gln； Xaa 在位点 69 是 Gln 或 Glu； Xaa 在位点 73 是 Ala 或 Gly； Xaa 在位点 76 是 Ser, Ala 或 Pro； Xaa 在位点 79 是 Lys, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 82 是 Leu, Glu, Val 或 Trp； Xaa 在位点 85 是 Leu 或 Val； Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, Tyr； Xaa 在位点 88 是 Ala 或 Trp； Xaa 在位点 91 是 Ala 或 Pro； Xaa 在位点 93 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 95 是 His 或 Thr； Xaa 在位点 98 是 His, Ile, 或 Thr； Xaa 在位点 100 是 Lys 或 Arg； Xaa 在位点 101 是 Asp, Ala 或 Met； Xaa 在位点 105 是 Asn 或 Glu； Xaa 在位点 109 是 Arg, Glu 或 Leu； Xaa 在位点 112 是 Thr 或 Gln； Xaa 在位点 116 是 Lys, Val, Trp 或 Ser； Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser； Xaa 在位点 120 是 Asn, Gln, 或 His； Xaa 在位点 123 是 Ala 或 Glu；以用 Xaa 代表的 4 ~ 44 氨基酸与天然的人白介素 3 相应的氨基酸不同为条件。

12．权利要求 11 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是：

```
                1               5                  10
(Metm-Alan)p-Asn Cys Ser Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Ile
                    15                  20
Xaa His Leu Lys Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Leu Asp Xaa

     25                  30                  35
Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Xaa Ile Leu Xaa Glu
            40                  45
Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Phe Xaa Xaa
50                  55                  60
Ala Xaa Lys Xaa Leu Xaa Asn Ala Ser Xaa Ile Glu Xaa
        65                  70                  75
Ile Leu Xaa Asn Xaa Xaa Pro Cys Xaa Pro Xaa Ala Thr
                    80                  85
Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Ile Xaa Xaa Gly
```

90 95 100

Asp Trp Xaa Glu Phe Arg Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu

105 110

Xaa Xaa Leu Glu Xaa Ala Gln Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:8]

其中 m 是 0 或 1； n 是 0 或 1； p 是 0 或 1； Xaa 在位点 4 是 Asn 或 Ile； Xaa 在位点 5 是 Met, Ala 或 Ile； Xaa 在位点 6 是 Ile, Pro 或 Leu； Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala 或 Leu； Xaa 在位点 11 是 Thr 或 His； Xaa 在位点 15 是 Gen, Arg, Val 或 Ile； Xaa 在位点 18 是 Leu, Ala, Asn 或 Arg； Xaa 在位点 20 是 Leu 或 Ser； Xaa 在位点 23 是 Phe, Pro, 或 Ser； Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala； Xaa 在位点 28 是 Gly, Ala, Ser, Asp 或 Asn； Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, 或 Met； Xaa 在位点 32 是 Asp 或 Ser； Xaa 在位点 35 是 Met, Ile 或 Asp； Xaa 在位点 36 是 Glu 或 Asp； Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 41 是 Arg, Leu, 或 Thr； Xaa 在位点 42 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 45 是 Glu 或 Leu； Xaa 在位点 46 是 Ala 或 Ser； Xaa 在位点 48 是 Asn, Val 或 Pro； Xaa 在位点 49 是 Arg 或 His； Xaa 在位点 51 是 Val 或 Gly； Xaa 在位点 53 是 Ser, Asn, His 或 Gln； Xaa 在位点 55 是 Gln 或 Glu； Xaa 在位点 59 是 Ala 或 Gly； Xaa 在位点 62 是 Ser, Ala 或 Pro； Xaa 在位点 65 是 Lys, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 67 是 Leu, Glu, 或 Val； Xaa 在位点 68 是 Leu, Glu, Val 或 Trp； Xaa 在位点 71 是 Leu 或 Val； Xaa 在位点 73 是 Leu, Ser 或 Tyr； Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp； Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Pro； Xaa 在位点 79 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 81 是 His 或 Thr； Xaa 在位点 84 是 His, Ile, 或 Thr； Xaa 在位点 86 是 Lys 或 Arg； Xaa 在位点 87 是 Asp, Ala 或 Met； Xaa 在位点 91 是 Asn 或 Glu； Xaa 在位点 95 是 Arg, Glu, Leu； Xaa 在位点 98 是 Thr 或 Gln； Xaa 在位点 102 是 Lys, Val, Trp 或 Ser； Xaa 在位点 103 是 Thr 或 Ser； Xaa 在位点 106 是 Asn, Gln, 或 His； Xaa 在位点 109 是 Ala 或 Glu； 以用 Xaa 代表的 4 ~ 44 氨基酸与天然（ 15 ~ 125 ）人白介素 3 相应的氨基酸不同为条件。

13．权利要求 12 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是：

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:9];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:10];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser

Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:11];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:12];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:13];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:14];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly

Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:15];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:16];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:17];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser
Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:18];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:19];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:20];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser
Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:21];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr

Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:22];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:23];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:24];

Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:25];

Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser

Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:26];

Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly
Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn
Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser
Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:27];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:28];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:29];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn

Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu
Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly
Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr
Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:30];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:31];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:32];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:33];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu

Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:34];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:35];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser
Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:36];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser
Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:37];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:38];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser
Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:39].

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Ser Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:40]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ala Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
Glu Asp Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly

Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:41]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
Glu Asp Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:42]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:43]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:44]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp

Glu Asp Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:45]

Met Ala Tyr Pro Glu Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asn
Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro
Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp Val
Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu
Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln
Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:46]

Met Ala Tyr Pro Glu Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asn
Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro
Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met
Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu
Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln
Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:47] and

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Leu Ile His His Leu
Lys Ile Pro Pro Asn Pro Ser Leu Asp Ser Ala Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser

Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:48].

14. 权利要求 13 的融合蛋白，其中 R_1 的通式是:

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser
Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly
Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr
Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:30].

15. 权利要求 1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12，13，或 14 的融合蛋白，其中的集落刺激因子是 G - CSF 或 GM - CSF。

16. 权利要求 1 的融合蛋白，选自相应于 SEQ. ID. NO: 121 ~ 159 及 165 ~ 168 的氨基酸序列。

17. 权利要求 1 的融合蛋白，选自相应于 SEQ. ID. NO: 133，124，154 和 155 的氨基酸序列。

18. 一种包括治疗有效剂量的权利要求 1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12，13，14，16 或 17 的融合蛋白和一种药用载体的药用组合物。

19. 一种包括一种治疗有效剂量的权利要求 15 的融合蛋白和一种药用载体的药用组合物。

20. 一种在有这种需求的哺乳动物中增加造血生成细胞产量的方法，此方法包括施用治疗有效剂量的权利要求 1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12，13，14，16 或 17 的融合蛋白。

21. 一种在有这种需求的哺乳动物中增加造血生成细胞产量的方法，此方法包括施用治疗有效剂量的权利要求 15 的融合蛋白。

22．包括载体 DNA 和编码选自相应于 SEQ. ID. NO： 53 ~ 90 和 183 ~ 186 的核苷酸序列多肽的 DNA 的重组 DNA。

23．权利要求 22 的重组 DNA，选自相应于 SEQ. ID. NO： 60，64， 89 及 98 的核苷酸序列。

说　明　书

多种变异的 IL－3 造血生成融合蛋白

本发明是 1994.2.4 提交的美国申请，第 08/192,325 号的部分继续申请，在此将其引入作为参考。

发明领域

本发明涉及由人白介素－3（hIL－3）的突变体或变异体组成的融合分子，hIL－3 通过或不通过接头与包括细胞因子，淋巴因子，白介素，造血生长因子的第二种集落刺激因子（CSF）或 IL－3 的变异体融合。

发明背景

因为刺激骨髓细胞分化和/或增殖的集落刺激因子（CSF）对于恢复降低的造血干细胞来源细胞的水平具有治疗潜力，所以引起人们极大的兴趣。在人和小鼠系统中的 CSF 都已经鉴定并根据它们的活性区别开来。例如，粒细胞集落刺激因子（G－CSF）和巨噬细胞集落刺激因子（M－CSF）分别刺激在体外中性粒细胞和巨噬细胞集落的形成，而 GM－CSF 和白介素－3（IL－3）有较宽的活性范围，可刺激巨噬细胞，中性和嗜酸性粒细胞集落的形成。IL－3 还刺激肥大细胞，巨核细胞，和纯的以及混合的红系细胞集落的形成。

因为 IL－3 有刺激多种不同类型细胞增殖及支持祖先细胞生长和增殖的能力，所以它在一些情况下具有恢复造血细胞至正常数量的治疗应用潜力，在这些情况下，由于疾病或如放疗和/或化疗的治疗，细胞数量减小。

白介素－3 是一种造血生长因子，具有能够促进造血细胞存活，生长及分化的特性。在 IL－3 的生物学特征中有如下能力（a）支持已定型为所有或基本上所有的血细胞谱系的祖细胞的生长和分化；（b）与早期的多能干细胞作用；（c）支持多能前体细胞的生长；（d）刺激慢性髓系白血病（CML）细胞的增殖；（e）刺激肥大细胞，嗜酸及嗜碱粒细胞的增殖；（f）刺激人急性髓系白血病（AML）细胞的 DNA 合成；（g）启动细胞产生白三烯和组织胺；（h）诱导白细胞趋化性；和（i）诱导白细胞粘附所需的表面分子。

成熟的人白介素－3（hIL－3）含有133个氨基酸。它含有一个二硫桥键和两个潜在的糖基化位点（Yang，等.，CELL 47：3（1986））。

小鼠IL－3（mIL－3）最初由Ihle，等.，J. IMMUNOL. 126：2184（1981）鉴定为可诱导一种T细胞相关的酶，20－羟基类固醇脱氢酶表达的因子。该因子被纯化至均一状态并且表明该因子可调节多种造血及淋巴样祖细胞亚类的生长和分化。

1984年，分离了编码小鼠IL－3的cDNA克隆（Fung，等.，NATURE 307：233（1984）和Yokota，等.，PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 81：1070（1984））。小鼠的DNA序列编码包含推定的信号肽的166个氨基酸的多肽。

使用长臂猿cDNA表达文库获得了长臂猿的IL－3序列。接着将长臂猿的IL－3序列用作探针从人基因组文库中获取人的IL－3序列。

小鼠IL－3序列的长臂猿和人基因组DNA同源物由Yang，等.，CELL 47：3（1986）公开。Yang，等.，报道的人的序列在成熟蛋白质序列的第8位包含一个丝氨酸残基。在该报道之后，其它人报道了在蛋白质序列的第8位含脯氨酸的Pro^{8} hIL－3 cDNA的分离。因此，看来有两种等位基因形式的IL－3。

Dorssers，等.，GENE 55：115（1987），从人cDNA文库中发现了可与mIL－3杂交的克隆。二者能够杂交的原因是由于mIL－3和hIL－3 3'非编码区的高度同源性。该cDNA编码hIL－3（Pro^{8}）序列。

U. S. 4, 877, 729和U. S. 4, 959, 454公开了人IL－3和长臂猿IL－3的cDNA序列及它们编码的蛋白质序列。公开的hIL－3在蛋白质序列的第8位是丝氨酸而不是脯氨酸。

Clork－Lewis，等.，SCIENCE 231：134（1986）对用自动肽合成仪合成的小鼠IL－3类似物进行了功能分析。作者的结论是完整分子的稳定的四级结构是该分子全活性所必需的。一项有关二硫键功能的研究表明用丙氨酸取代所有四个半胱氨酸所得到的分子只有天然分子活性的1/500。用Ala取代四个Cys残基中的两个（Cys^{79}，Cys^{140} → Ala^{79}，Ala^{140}）可导致活性增加。作者的结论是：在小鼠IL－3中半胱氨酸17和80之间的单一的二硫桥键对于该分子接近生理水平的生物活性是必需的，而且该结构可能会稳定蛋白质的四级结构以提供对功能最适的构

型（ Clarke - Lewis, 等., PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 85: 7897（ 1988 ））。

国际专利申请（ PCT， WO 88/00598 ）公开了长臂猿和人类似的 IL - 3。该 hIL - 3 包括了 $Ser^8 \rightarrow Pro^8$ 的取代。建议用 Ser 取代 Cys 从而打断二硫键，并在糖基化位点取代一个或多个氨基酸。

EP - A - 0275598（ WO 88/04691 ）证明缺失 Ala^1 仍可保持其生物学活性。还提供了一些 hIL - 3 突变体的序列，例如，两个双突变体，$Ala^1 \rightarrow Asp^1$， $Trp^{13} \rightarrow Arg^{13}$（ pGB/IL - 302 ）和 $Ala^1 \rightarrow Asp^1$， $Met^1 \rightarrow Thr^3$（ pGB/IL - 304 ）和一个三突变体 $Ala^1 \rightarrow Asp^1$， $Leu^9 \rightarrow Pro^9$， $Trp^{13} \rightarrow Arg^{13}$（ pGB/IL - 303 ）。

WO 88/05469 描述了如何获得去糖基化的突变体并提示 $Arg^{54}Arg^{55}$ 和 $Arg^{108}Arg^{109}Lys^{110}$ 突变体可避免在酿酒酵母中表达时被蛋白酶 KEX2 降解。未公开突变的蛋白质。本申请中糖基化和蛋白酶 KEX2 的活性，仅在酵母中表达时才很重要。

WO 88/06161 提到多种从理论上讲构型和抗原都是中性的突变体。真正实行的突变是 $Met^2 \rightarrow Ile^2$ 和 $Ile^{131} \rightarrow Leu^{131}$。没有公开是否从这两个突变中得到了所期望的中性突变。

WO 91/00350 公开了非糖基化的 hIL - 3 类似蛋白，例如， hIL - 3（ $Pro^8Asp^{15}Asp^{70}$ ）， Met^3 rhuIL - 3（ $Pro^8Asp^{15}Asp^{70}$ ）， Thr^4 rhuIL - 3（ $Pro^8Asp^{15}Asp^{70}$ ）和 Thr^6 rhuIL - 3（ $Pro^8Asp^{15}Asp^{70}$ ）。据报道这些蛋白组合物不表现出与天然 hIL - 3 相关的某些相反的副作用如由于肥大细胞和淋巴细胞侵入真皮所引起的荨麻疹。公开的 hIL - 3 类似物蛋白在 Met^3， Thr^4，或 Thr^6 含有 N 末端。

WO 91/12874 公开了 IL - 3 的增加了半胱氨酸的突变体（ CAVs ），其中至少有一个半胱氨酸残基取代了天然的氨基酸残基。

U. S. 4, 810, 643 公开了编码人 G - CSF 的 DNA 序列。

WO 91/02754 公开了由 GM - CSF 和 IL - 3 组成的融合蛋白，该融合蛋白与单独的 GM - CSF 或 IL - 3 相比，生物活性都增加。还公开了将非糖基化的 IL - 3 和 GM - CSF 类似蛋白作为融合的组份。

WO 92/04455 公开了由 IL - 3 和从包括 IL - 3， IL - 6， IL - 7， IL - 9， IL - 11， EPO 及 G - CSF 的组中选择的一种淋巴因子融合的融合蛋白。

发明概述

本发明包括通过或不通过接头与第二种集落刺激因子（CSF）或IL－3的变异体融合的重组的人白介素－3（hIL－3）变异体或突变的蛋白质（突变蛋白），第二种集落刺激因子包括，细胞因子，淋巴因子，白介素，造血生长因子（本文统一称为“集落刺激因子”）。这些hIL－3的突变蛋白含有氨基酸取代，也可以在N末端和C末端之任一端或二端具有氨基酸的缺失。本发明包括由共价连接的多肽而形成的混合功能的集落刺激因子，每一个因子又都通过不同的和特异的细胞受体而启动互补的生物学活性。

本发明的新化合物用下式代表

R_1-L-R_2，R_2-L-R_1，R_1-R_2，R_2-R_1，R_1-L-R_1和R_1-R_1，其中R_1是包含多个氨基酸取代的hIL－3变异体，它也可含有缺失的hIL－3分子的部分，R_2是IL－3，IL－3变异体或具有不同的但却互补的活性的CSF。R_1多肽或直接或通过一个接头片段与R_2多肽融合。因此L代表与R_1和R_2融合的化学键或多肽片段。本发明的这些突变体IL－3优选含有四个或更多个与天然的hIL－3多肽相应位置的氨基酸所不同的氨基酸。本发明还涉及包含融合分子的药用组合物；编码融合分子的DNA，和使用融合分子的方法。另外，本发明涉及包括编码hIL－3融合分子的核苷酸序列的重组表达载体，相关的微生物表达系统及使用微生物表达系统制备融合分子的方法。

这些融合分子的特征在于它们具有形成融合分子的两种肽的一般活性，或进一步的特征在于具有比IL－3或第二种集落刺激因子单独存在时的加和功能更大的生物或生理活性。融合分子也可能会出人意料的提供效应增强的活性或不同于所预料的在IL－3或第二种集落刺激因子或IL－3变异体存在情况下所出现的活性。融合分子也可能具有增进的活性类型，其中与天然hIL－3分子相关的所不希望的生物活性减小了。

本发明还包括hIL－3的突变体，其中自N末端起1～14氨基酸已缺失和/或自C末端起1～15氨基酸被缺失，还包含多个氨基酸的取代，第二种集落刺激因子或IL－3变异体与上述突变体融合。本发明优选的融合分子之中，氨基酸1～14从N末端缺失，氨基酸126－133从C末端缺失，并在与第二种集落刺激因子或IL－3变异体融合的多肽序列中包含大约四到二十六个氨基酸的取代。

本发明还提供了可用作 IL - 3 拮抗物的融合分子或作为分立的抗原性片段以产生在免疫测定及免疫治疗方法中有用的抗体的融合分子.

hIL - 3 的拮抗物在阻断一些癌细胞如 AML， CML 及一些类型的 B 淋巴癌的生长中特别有用。其它拮抗物有用的情况包括血细胞以不正常的高的数量产生或血细胞由内源性配体激活。拮抗物能有效地与配体竞争，自然生成的红细胞生成素包括但又不限于 IL - 3， GM - CSF 及 IL - 5，它们也许能诱发或增加癌细胞的生长，因为它们有能力与 IL - 3 受体复合物结合但配体的内在的激活特性却消失了。 IL - 3， GM - CSF 和/或 IL - 5 还在一些气喘反应中起作用。 IL - 3 受体的拮抗物可通过阻断受体介导的炎症细胞的激活和募集而用于治疗这类疾病。

除了在体内应用本发明的融合分子之外，想象融合分子在体外的应用应包括在注入患者体内之前即可刺激骨髓和血细胞激活和生长的能力。

附图简述

图 1 是用于大肠杆菌表达的人 IL - 3 基因（ pMON 5873 ），当在大肠杆菌中表达时，编码天然的（野生型）人 IL - 3 多肽序列〔 SEQ ID NO： 49 〕，加一个启始甲硫氨酸，天然的 hIL - 3 氨基酸从 N 末端计数。

图 2 是质粒 pMON 13018 和 pMON 13021 的构建。质粒 pMON 13018 是用于构建编码多肽融合体的质粒 pMON 13021 的中间体质粒。

图 3 是甲基纤维素测定法中测定的多肽融合体 pMON 3988 的生物活性。

图 4 是甲基纤维素测定法中测定的多肽融合体 pMON 3987 和 pMON 26430， pMON 3995 及 pMON 26415 的生物活性。

图 5 是甲基纤维素测定法中测定的多肽融合体 pMON 26425 的生物活性。

图 6 是甲基纤维素测定法中测定的多肽融合体 pMON 26406 和 pMON 26433 的生物活性。

图 7 是甲基纤维素测定法中测定的多肽融合体 pMON 26431 和 pMON 26427 的生物活性。

发明详述

本发明包括通过或不通过接头与其自身 IL - 3 融合，或与第二种包

含但不限于细胞因子、淋巴因子、白介素、造血生长因子的集落刺激因子（ CSF ）或 IL - 3 变异体融合的重组的人白介素 - 3 （ hIL - 3 ）变异体或突变的蛋白质（突变蛋白）。本发明包括由共价连接的多肽形成的混合功能的集落刺激因子，每一种集落刺激因子可通过不同的和特异的细胞受体启动互补的生物活性而起作用。在所有主要谱系中血细胞的生成需要一系列复杂的细胞学过程，其中干细胞连续不断地形成大集落的成熟细胞。现在至少有 20 个已知的具造血增殖活性的调节物（ regulators ）。大多数的增殖调节物可在体外刺激一种或另一种类型的集落形成，每一种调节物所刺激的集落形成的精确模式都是完全不同的。用克隆数评价，或更重要是用谱系和组成形成中的集落的细胞的成熟模式评价，没有哪两种调节物刺激集落形成的模式是完全相同的。增殖反应可很方便的在简化的体外培养体系中分析。三种完全不同的参数可被区分：集落大小的变化，克隆数的变化及细胞谱系。两种或更多种因子可影响祖先细胞，它们诱导大量后代细胞的产生从而增加集落大小。两种或更多种因子可让增加数量的祖先细胞增殖，要么是因存在只对一种因子起反应的祖先细胞的不同子集，要么是因一些祖先细胞在能起反应之前需要两种或更多种因子的刺激。用两种或更多种因子激活细胞上的另外的受体看来可增强分裂信号，因为开始不同的信号途径合并为最后相同的到达细胞核的信号途径（ Metcalf， 1989 ）。其它的机制可解释协作作用。例如，如果一条信号途径受第二种因子的附加的中等程度的激活的限制，结果是一种添加的反应。在一些情况下，一种受体类型的激活可诱导其它受体的增强表达（ Metcalf， 1993 ）。两种或更多种的因子与单一因子相比可导致不同的细胞谱系模式。由于任何单个因子不可能有的增殖反应使得融合分子的使用有潜在的临床优势。

造血和其它生长因子的相关受体可被归纳为两个不同的家族：（ 1 ）酪氨酸激酶受体，包括那些如表皮生长因子， M - CSF （ Sherr ，1990 ）和 SCF （ Yarden 等. , 1987 ）：和(2)造血生成的受体，这类受体不包含酪氨酸激酶结构域（ domain ），但它们的胞外区具明显的同源性（ Bazar, 1990 ）。包括在后一组中的受体是红细胞生成素（ EPO ）（ D'Andrea 等. , 1989 ）， GM - CSF （ Gearing 等. , 1989 ）， IL - 3 （ Kitamura 等. , 1991 ）， G - CSF （ Fukunaga 等. , 1990 ）， IL - 6 （ Yamasaki 等. ,1988 ）， IL - 7 （ Goodwin 等. , 1990 ）， ILF （ Gearing

等.，1991）和 IL－2（Cosman 等.，1987）。大多数的后一组受体表现为高亲和性的异二聚体形式。结合配体之后，特异的α链与至少一种另外的受体链（β链，γ链）相连。许多这一类的因子共享相同的受体亚单位。GM－CSF，IL－3 及 IL－5 的α链共享相同的β链（Kitamura 等.，1991 Takaki 等.，1991）和 IL－6，LIF 及 IL－11 的受体复合物共同相同的β链（bp 130）（Taga 等.，1989；Gearing 等.，1992）。IL－2，IL－4 及 IL－7 的受体复合物共用相同的γ链（Kondo 等.，1993；Russell 等，1993；Noguchi, 等，1993）。

多因子的施用在降低对因子产生细胞及它们的诱导系统的要求方面有潜在的优点。如果细胞产生因子的能力有限制的话，那么通过合用降低每一种因子所需的浓度在减轻对因子产生细胞的要求时有用。多因子的使用可降低所需的因子的量。可能是减少了相反反应发生的可能性。

本发明的新化合物由一个通式代表，该通式选自

R_1-L-R_2，R_2-L-R_1，R_1-R_2，R_2-R_1，R_1-L-R_1 及 R_1-R_1 其中 R_1 是包含多个氨基酸取代的 hIL－3 变异体，它也可包括如在共同未决的美国专利申请，申请号第 PCT/US 93/11197 号中公开的缺失的 hIL－3 分子的部分，R_2 是 IL－3，IL－3 变异体或有不同的但互补活性的集落刺激因子。互补活性指能增强或改变对另一个细胞调制子（modulator）的反应的活性。R_1 多肽或者直接或者通过一个接头片段与 R_2 多肽融合。术语“直接地”限定的是多肽不通过肽接头相连的融合。因此 L 代表一个供 R_1 和 R_2 按阅读框融合的化学键或多肽片段，最常见的 L 是一个线性肽，R_1 和 R_2 通过酰胺键与之连接，将 R_1 的羧基末端与 L 的氨基末端相连且将 L 的羧基末端与 R_2 的氨基末端相连。按“阅读框融合”指在 R_1 和 R_2 的阅读框之间没有翻译终止或中断。符合 R_2 定义的能与本发明的 hIL－3 变异体融合的其它生长因子，集落刺激因子（CSF），细胞因子，淋巴因子，白介素，造血生长因子的非限制性的列表包括 GM－CSF，CSF－1，G－CSF，Meg－CSF（最近称 c－mpl 配体），M－CSF，红细胞生成素（EPO），IL－1，IL－4，IL－2，IL－5，IL－6，IL－7，IL－8，IL－9，IL－10，IL－11，IL－12，IL－13，LIF，flt3/flk2，人生长激素，B 细胞生长因子，B 细胞分化因子，嗜酸性细胞分化因子和也称为钢因子（steel factor）或 c－kit 配体的干细胞因子（SCF）。另外本发明

还包括对修饰的 R_2 分子或突变的或修饰的编码该 R_2 分子的 DNA 的使用。本发明还包括其中的 R_2 是 hIL - 3 变异体的融合分子，其中变异的 hIL - 3 是指有氨基酸取代且有如 PCT / US 93 / 11197 和 PCT / US 93 / 11199 中公开的缺失的 hIL - 3 分子部分的 IL - 3 以及本领域中已知的其它变异体。

连接基因（ L ）一般是长度为 1 ~ 500 个氨基酸的多肽。连接两个分子的接头优选设计为（ 1 ）允许两个分子相互独立的折叠和起作用，（ 2 ）没有形成可干扰两个蛋白质的功能域有序二级结构的倾向，（ 3 ）有最低限度的能与蛋白质功能域相作用的疏水或荷载电荷特征和（ 4 ）提供 R_2 和 R_1 的空间分离以使 R_1 和 R_2 可与在它们一个细胞上的相应的受体同时作用。易弯曲的蛋白质区域的典型表面氨基酸包括 Gly， Asn 及 Ser。实际上预计包含 Gly， Asn 及 Ser 的氨基酸序列的任何变换，都能满足上述的接头序列标准。其它的中性氨基酸如Thr 和 Ala 也可被用在接头序列中。由于为了方便融合蛋白的构建在接头序列中增加了单一限制性酶切位点，接头中还包括附加的氨基酸。

本发明优选的接头包括的序列选自通式:

$(Gly_3Ser)_n$，$(Gly_4Ser)_n$，$(Gly_5Ser)_n$，$(Gly_nSer)_n$ 或$(AlaGluSer)_n$

一种高度易弯曲接头的例子是出现在丝状噬菌体例如M13或fd噬菌体的 pIII 蛋白中的富含（ Glyser ）的间隔区域（ Schaller 等. , 1975 ）。该区域在 pIII 表面蛋白的两个结构域之间提供了一个长的易弯曲的间隔区域。该间隔区的氨基酸序列包括:

```
GlyGlyGlySerGlyGlyGlySerGlyGlyGlySerGluGlyGlyGlySerGlu
GlyGlyGlySerGluGlyGlyGlySerGluGlyGlyGlySerGlyGlyGlySer
[SEQ ID NO:50]
```

本发明还包括在其中包含内肽酶识别序列的接头。这类切割位点对于分离融合蛋白的单独的成份以鉴定它们在体外是否正确折叠和是否有活性是有价值的。多种内肽酶的例子包括但又不限于，血纤蛋白溶酶，肠激酶，激肽释放酶，尿激酶，组织血纤蛋白溶酶原激活物，梭菌蛋白酶，凝乳酶，胶原酶，鲁塞尔氏蝰蛇毒蛋白酶，脯氨酸后裂解酶， V8 蛋白酶，凝血酶及因子 Xa。

来源于免疫球蛋白 IgG， IgA， IgM， IgD 或 IgE 重链绞链区的肽接头片段在相接触的多肽之间提供了角度关系。特别有用的是那些已用

丝氨酸替换了半胱氨酸的铰链区。本发明优选的接头包括来源于小鼠 IgG γ 26 绞链区的序列，其中半胱氨酸已被换成丝氨酸。这些接头还包含一个内肽酶切割位点。这类接头例子选自下述序列

IleSerGluProSerGlyProIleSerThrIleAsnProSerProProSerLys GluSerHisLysSerPro [SEQ ID NO:51]

IleGluGlyArgIleSerGluProSerGlyProIleSerThrIleAsnProSer ProProSerLysGluSerHisLysSerPro [SEQ ID NO:52]

但本发明不受所用接头序列的形式，大小或数目的限制并且对接头的唯一要求是它不会功能性相反作用地影响融合蛋白的独立分子的折叠和功能。

另一种连接两个非造血生长因子的方法是通过非共价的作用。这类复合蛋白可用一种通式表示:

$R_1 - C_1 + R_2 - C_2$；或 $C_1 - R_1 + C_2 - R_2$； $C_1 - R_1 + R_2 - C_2$；或 $C_1 - R_1 + R_2 - C_2$

其中 R_1 是包含多个氨基酸取代的 hIL - 3 变异体，它也可以具有缺失的 hIL - 3 分子的部分， R_2 是一个有不同的但却互补活性的集落刺激因子。在 R_2 定义之内的能与本发明中 hIL - 3 变异体融合的其它生长激素，集落刺激因子（ CSFs ），细胞因子，淋巴因子，白介素，造血生长因子的非限制性列表包括 GM - CSF， CSF - 1， G - CSF， Meg - CSF（最近称为 c - mpl 配体），M - CSF，红细胞生成素（ EPO ），IL - 1，IL - 4，IL - 2，IL - 5，IL - 6，IL - 7，IL - 8，IL - 9，IL - 10，IL - 11，IL - 12，IL - 13，LIF，flt3 / flk2，人生长激素，B 细胞生长因子，B 细胞分化因子，嗜酸性细胞分化因子及也称作钢因子（ steel factor ）或 c - kit 配体的干细胞因子（ SCF ）。 C_1 和 C_2 结构域（ domain ）有典型蛋白质的要么一致要么不一致的化学结构，它们能形成一个非共价的特异的联系。 C_1 和 C_2 之间的复合物导致每一种复合物 R_1 和 R_2 之间一对一的化学计量关系。相关的结构域的例子有转录因子的“亮氨酸抗链”结构域，细菌转录抑制因子的二聚体结构域和免疫球蛋白的恒定区结构域。共价键分别联接 R_1 和 C_1，和 R_2 与 C_2。如在通式中所指出的， C_1 和 C_2 结构域可出现在它们相应的造血生长因子（ R ）的 N 末端或 C 末端。这些多聚化的结构域（ C_1 和 C_2 ）包

括那些来源于 bZIP 家族的蛋白（ Abel 等， 1989； Landshulz 等，1988； Pu 等， 1993； Kozarides 等， 1988 ）以及来源于螺旋－环－螺旋家族蛋白的多聚化结构域（ Abel 等， 1989； Murr 等， 1989； Tapscott 等， 1988； Fisher 等， 1991 ）。本发明的优选融合包括集落刺激因子的二聚化，这是由于它们作为翻译融合蛋白与 bZIP 家族蛋白 Fos 和 Jun 亮氨酸拉链二聚化结构域结合。 Jun 的亮氨酸拉链结构域能与相同的结构域相作用。另一方面， Fos 的亮氨酸拉链结构域与 Jun 的亮氨酸拉链结构域作用，但不与其它的 Fos 亮氨酸拉链结构域作用。 Fos 和 Jun 的混合物绝对会导致 Fos － Jun 异二聚体的形成。结果，当与集落刺激因子融合时， Jun 结构域可被用于指导同或异二聚体的形成。如果集落刺激因子伴侣中的一个被构建或含有 Jun 亮氨酸拉链结构域而另一个被构建成含有 Fos 拉链的话，那么即可优选形成异二聚体。

为方便融合蛋白的纯化或鉴定，可增加肽（例如多聚组氨酸）。可增加一个抗原性高的肽，此肽可用特异的单克隆抗体对融合蛋白进行快速的测定和便利的纯化。

本发明涉及由新的人白介素 3 （ hIL － 3 ）变异体组成的新的融合分子，其中的 hIL － 3 变异体在与第二种集落刺激因子或 IL － 3 变异体融合的多肽序列中有四个或更多个位点的氨基酸取代。本发明优选的融合分子是（ 15 － 125 ） hIL － 3 缺失突变体，其中 N 末端 1 ~ 14 和 C 末端 126 ~ 133 的氨基酸缺失以及在与第二种集落刺激因子或 IL － 3 变异体融合的多肽序列中有四个或更多个氨基酸的取代。

本发明包括的突变多肽最低由 hIL － 3 15 ~ 118 氨基酸残基组成并且有或没有添加的氨基酸延伸至 N 末端和/或 C 末端，进一步在与另一个集落刺激因子或 IL － 3 的变异体融合的多肽氨基酸序列中包含四个或更多个氨基酸的取代。

本文所用的人白介素 3 对应于图 1 所描述的氨基酸序列（ 1 － 133 ），（ 15 － 125 ） hIL － 3 对应于 hIL － 3 多肽的 15 ~ 125 氨基酸序列。本发明还包括了自然产生的 hIL － 3 多肽氨基酸的变异体（例如，在 hIL － 3 多肽序列中第 8 位是脯氨酸而不是丝氨酸的等位基因），如被翻译后修饰（例如糖基化）的变异体 hIL － 3 分子。

“突变的氨基酸序列”，“突变的蛋白质”或“突变的多肽”指含有的氨基酸序列与天然的序列不同的多肽或者由有目的由天然序列突变

来的核苷酸序列编码的多肽。“突变的蛋白质”，“变异的蛋白质”或“突变蛋白”意指包括突变体氨基酸序列的蛋白质，它包含与天然 hIL－3 不同的氨基酸序列的多肽，是因为氨基酸缺失，取代，或二者都有而使该蛋白与天然 hIL－3 不同。“天然序列”指氨基酸或核苷酸序列与基因或蛋白的野生型或天然形式一致。

人 IL－3 的特征在于其通过人造血祖细胞 的刺激集落形成的能力。所形成的集落表现出包括红细胞的，粒细胞，巨核细胞，粒细胞的巨噬细胞以其混合物等。在最初的灵长类，以后在人当中进行的研究中已证实人 IL－3 能将骨髓功能及外周血细胞群恢复至对治疗上有益的水平（（Gillio, A. P. 等，（1990）；Ganser, A. 等，（1990）；Falk, S, 等，（1991））。hIL－3 的其它活性包括刺激白细胞转移和趋化性的能力；引发人白细胞产生高水平的炎症介质如白三烯和组胺的能力；诱导白细胞粘附所需的分子在细胞表面表达的能力；诱导皮肤炎病反应及发热的能力。hIL－3 的许多或全部生物活性涉及信号传导和与高亲和性受体结合。本发明的融合分子表现出很多有用的特性，例如与天然 hIL－3 相比有相同或更高的生物活性或具有半衰期增加或减弱的相反的副作用，或这些特性的组合。它们作为拮抗剂也是有用的。与天然 hIL－3 相比有很小或没有活性的融合分子仍很有用，如作为拮抗剂，作为产生在免疫学或免疫治疗中有用的抗体的抗原，作为基因探针或作为构建其它有用的 hIL－3 突变蛋白的中间体。

本发明的新融合分子将优选含有人 IL－3 和与之融合的其它集落刺激因子或 IL－3 变异体的至少一种生物活性，而且可有多于一种的 IL－3 类的生物特性，或一种改善的特性，或一种人 IL－3 所不希望的生物特性的减小。本发明的一些突变体多肽也表现为改善的副作用类型。例如，当与天然 hIL－3 或（15－125）hIL－3 相比较时，表现为白三烯或组胺的释放减少。这类 hIL－3 或 hIL－3 类的生物特性可能包括一种或多种下述的生物特征以及体内和体外的活性。

这类特性的一种是对定型为红细胞的，淋巴样的，和髓系谱系的祖细胞的生长和分化的支持。例如，在标准的人骨髓测定中，IL－3 类的生物特性是对粒细胞类集落，巨核细胞类集落，单核细胞/巨噬细胞类集落，及对红细胞爆发的刺激。其它 IL－3 类的特性是与早期多能干细胞作用，维持多能前体细胞的生长，刺激慢性髓系白血病（CML）细胞增

殖的能力，刺激肥大细胞的增殖，支持多种因子依赖的细胞系生长的能力，及诱导非成熟的骨髓细胞祖细胞的能力。在本领域已公开了 IL - 3 的其它生物学特性。人 IL - 3 也有在有些情况下不希望有的生物活性，例如刺激白三烯释放的能力以及在脾细胞和骨髓培养物以及体内刺激组胺合成增加的能力。

本发明的 hIL - 3 及 hIL - 3 融合蛋白的生物活性取决于人急性髓系白血病（ AML ）细胞的 DNA 合成。依赖于因子的细胞系 AML193 适于在测定生物活性中使用。本发明中 hIL - 3 及 hIL - 3 融合蛋白的生物活性也可由骨髓测定法中的克隆形成单位的计数决定。

其它的基于体外细胞的测定法也可在决定依赖于包括融合蛋白在内的集落刺激因子的融合分子的活性中是有用的。

TF - 1 增殖测定： TF - 1 细胞系来源于红白血病患者的骨髓（ Kitamura 等， 1989 ）。 TF - 1 细胞对 IL - 3， GM - CSF， EPO 及 IL - 5 起反应。 32D 增殖测定法： 32D 是依赖于小鼠 IL - 3 的细胞系但不与人 IL - 3 反应，却又不受种属限制地可与人 G - CSF 反应。 T 1165 增殖测定法： T 1165 细胞是能与 IL - 6 及 IL - 11 反应的依赖于 IL - 6 的小鼠细胞系（ Nordan 等， 1986 ）。人血浆凝块 meg - CSF 测定法： 用于测定巨核细胞集落形成活性（ Mozur 等， 1981 ）。

本发明的一个目的是提供在与第二种集落刺激因子或 IL - 3 变异体融合的多肽系列中含有四个或更多的氨基酸取代的 hIL - 3 变异体，该变异体与天然 hIL - 3 相比或与第二种集落刺激因子或与 IL - 3 变异体相比有相似的或改善的生物活性。

本发明的 hIL - 3 变异体融合分子可含有 hIL - 3 或 hIL - 3 类的活性。例如，它们含有天然 hIL - 3 的一种或多种生物活性并在刺激由人或灵长类祖细胞产生造血细胞中有用。本发明的融合分子及包含它们的药用组合物在一些条件下对治疗有用，如由于疾病或治疗如放疗或化疗而使造血细胞群落减少或受到破坏时。本发明的包含融合分子的药用组合物可由非肠道的，静脉的，或皮下途径给药。

天然的 hIL - 3 含有必需考虑的炎症反应活性并已表明可刺激花生四烯酸代谢产物 LTC_4， LTD_4 及 LTE_4 的合成；组胺的合成及组胺的释放。天然 IL - 3 的人体临床试验证明有炎症反应（（ Biesma 等， BLOOD, 80： 1141 - 1148 （ 1992 ）及 Postmus, 等， J. CLIN. ONCOL. 10： 1131

- 1140（1992））。最近的研究表明白三烯在 IL - 3 的体内作用中有所涉及并对 IL - 3 治疗的生物效应有明显的贡献（（Penzlinger, C, 等, BLOOD, 81: 2466 - 2470（1993））。

本发明的一些融合分子与天然 hIL - 3 相比有改善的治疗效果。例如，本发明的一些融合分子与天然 hIL - 3 相比有相似的或更有潜力的生长因子活性，但不具有相似的或相应增加的对白三烯或组胺的刺激。这些融合分子有望有更好的治疗效果，因为达到所希望的生长因子活性（例如细胞增殖）所需的多肽的量将会有较少的白三烯或组胺刺激效应。在对天然 hIL - 3 的研究中，对炎症因子的刺激是治疗中所不希望的副作用。减小或去除对介导炎症反应的介质的刺激，对天然的 hIL - 3 的使用有好处。

本发明的新融合分子也可作为拮抗剂使用，它可通过特异性地与之结合并阻止促效剂的结合从而阻断 hIL - 3 受体。

本发明的新的融合分子，特别是那些保留了与天然 IL - 3 相似或更好的活性的融合分子的一种潜在的优点是有可能用较少量的生物活性突变蛋白以产生所希望的治疗效果。这可以减少产生所需治疗效果必需的治疗次数。较小剂量的使用也可减少一些潜在的抗原效应或其它可能发生的而又不希望发生的副作用产生的可能性。例如，如果一个所希望的治疗效果能用较小量的多肽达到，就可能减小或去除与施用天然 IL - 3 相关的副作用如对白三烯和/或组胺的释放的刺激。本发明的新融合分子也可在激活含有低的受体数目的干细胞或祖细胞中有用。

本发明还包括编码融合蛋白的 DNA 序列，基本上相同或行使基本上相同功能的 DNA 序列，或者是仅仅因为遗传密码的简并性而与编码本发明的融合分子的 DNA 序列不同的 DNA 序列。本发明还包括用于构建突变 DNA 的寡核苷酸中间体；以及由这些寡核苷酸所编码的多肽。这些多肽可用做拮抗物或作为抗原片段而用于产生在免疫测定法及免疫治疗方法中有用的抗体。

本发明中的化合物优选用本领域中的标准的基因工程技术制备，见美国专利 4, 935, 233 和 Sambrook 等，“分子克隆. 实验指南”，Cold Spring Harbor Laboratorg（1989）〕。一种产生优选 hIL - 3（15 - 125）突变基因的方法是盒式诱变（cassette mutagensis〔Weus，等.（1985）〕，其中质粒上的 hIL - 3 编码序列的一部分在两个限制

性酶切位点之间的基因部分被合成的编码所希望的氨基酸取代的寡核苷酸置换。以相似的方式可进行全长的 hIL - 3 基因或编码变异体 hIL - 3 基因的氨基酸取代，其中 hIL - 3 N 末端的 1 ~ 14 氨基酸缺失和/或 C 末端 1 ~ 15 氨基酸缺失。当装配合适时，这些寡核苷酸能编码含所希望的氨基酸取代和/或从 N 末端和/或 C 末端缺失氨基酸的 hIL - 3 变异体。这些和其它的突变可由本领域中的技术人员用其它的诱变方法产生，所述方法包括寡核苷酸定向诱变〔 Zoller 和 Smith （ 1982 ， 1983 ， 1984 ）， Smith （ 1985 ）， Kunkel （ 1985 ）， Taylor，等（ 1985 ），Deng 和 Nickoloff （ 1992 ）或聚合酶链式反应（ PCR ）技术〔 Saiki，（ 1985 ）〕。

可制备编码所需基因的互补的合成的寡核苷酸对并互相退火，除那些经取代和/或从序列中缺失的 DNA 序列外，寡核苷酸的 DNA 序列可编码所需基因的氨基酸序列。

质粒 DNA 可用所选择的限制性内切酶处理然后与退火的寡核苷酸连接。连接混合物可用于转化对一种合适的抗生素有抗性的感受态 JM 101 细胞。挑选单菌落并用限制性酶切分析检测质粒 DNA 和/或用 DNA 测序鉴定含所希望基因的质粒。

hIL -3 变异体的 DNA 序列与其它集落刺激因子或 IL - 3 变异体的 DNA 序列的融合可通过使用中间载体实现。另外，一个基因也可被直接克隆进一个包含其它基因的载体。接头（ linker ）和衔接子（ adaptor ）可用于 DNA 序列的连接以及替换缺失的序列，其中在所感兴趣的区域插入了一个限制性酶切位点。因此编码一种多肽，肽接头，及其它多肽的遗传物质（ DNA ）被插入一个合适的表达载体中，该载体用于转化细菌，酵母，昆虫细胞或哺乳动物细胞。培养转化的生物体并用标准技术分离蛋白。因此所得到的产物是一个 hIL - 3 变异体通过接头区与第二种集落刺激因子或 IL - 3 变异体相连接的新蛋白。

本发明的另一方面是提供了在表达这些新的融合分子中使用的质粒 DNA 载体。这些载体包含上面所描述的编码本发明新的多肽的新的 DNA 序列。合适的能转化可表达该融合分子的微生物的载体包括包含编码该融合分子的核苷酸序列的表达载体，该核苷酸序列与根据宿主细胞选择的转录和翻译调控序列连接。

掺入上述经修饰序列的载体包括在本发明中，并可用于产生融合多

肽。用于此方法中的载体也含有与本发明的DNA编码序列可操作地连接的选定的调控序列，此调控序列可指导选定的宿主细胞中本发明DNA编码序列的复制和表达。

作为本发明的另一个方面，还提供了制备新的融合分子的方法。本发明的方法包括已被载体转化的合适的细胞或细胞系的培养，该载体包含编码新的hIL－3变异体融合分子表达所用的DNA序列。合适的细胞或细胞系可以是细菌细胞，例如，各种大肠杆菌菌株在生物技术领域中作为宿主细胞是众所周知的。这类菌株的例子包括大肠杆菌菌株JM 101〔Yanish－Perron，等，（1985）〕和MON 105〔Obukowicz，等.（1992）〕。本发明还包括用基于噬菌体Mu的大肠杆菌染色体表达载体表达该融合蛋白〔Weinberg等，1993〕。各种枯草芽孢杆菌的菌株也可在该方法中应用。许多对于本领域技术人员所熟知的酵母细胞菌株也可作为宿主细胞表达本发明多肽。当在大肠杆菌细胞质中表达时，可将上面所描述的本发明的突变的变异体hIL－3融合分子的N末端构建成Met－Ala，以使在表达时Met被切割掉，N末端只剩下Ala。本发明的融合分子也包括N末端吸附有Met－，Ala－或Met－Ala－的融合多肽。当融合分子在大肠杆菌细胞质中表达时，可得到N末端带有或不带有Met的多肽。在大肠杆菌细胞质中制备的蛋白质的N末端受甲硫氨酸氨肽酶及其它可能的肽酶翻译后加工的影响（Ben－Bassat等，1987）。这些突变融合分子也可通过在N末端融合一个信号肽以在大肠杆菌中表达。信号肽可作为分泌过程的一个部分而被从多肽上切割下来。由于信号肽酶的精确性，使用大肠杆菌中的分泌可获得N末端正确的氨基酸（例如，在（15－125）hIL－3多肽中的Asn^{15}）。这与常见的在大肠杆菌细胞质中表达的蛋白质N末端观察到的异质性是相反的。

适应在本发明中使用的还有哺乳动物细胞，如中国仓鼠卵巢细胞（CHO）。在哺乳动物细胞中表达外源基因的一般方法综述如下：Kaufman, R. J. (1987) High level production of proteins in mammalian cells, in Genetic Engineering, Principles and Methods, Vol. 9, J. K. Setlow, editor, plenum press, New York。构建了一个包括一个能在哺乳动物细胞中起作用的强启动子的表达载体，该启动子可驱动的分泌信号肽编码区的转录，其中信号肽编码区与

融合分子的编码区翻译融合。例如，可使用的质粒有如 pcDNA I/Neo, pRc/RSV，及 pRc/CMV（来自 Invitroger. Corp.，San Diego, Calitornia）。真核的分泌信号肽编码区可来自 hIL - 3 基因自身或来自其它的分泌的哺乳动物蛋白质（Bayne, M. L. 等，（1987）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84，2638 - 2642）。在构建了包含 hIL - 变异体基因的载体之后，即将载体 DNA 转染入哺乳动物细胞中。例如，这些细胞可以是，COS7，HeLa，BHK，CHO，或小鼠 L 细胞系。细胞可在，例如 DMEM 培养基（JRH Scientific）中培养。在转染细胞或用新霉素抗性筛选获得稳定的细胞系后再连续表达 24 - 72 小时之后，即可用标准的生化方法回收分泌在培养基中的 hIL - 3 变异体。合适的哺乳动物宿主细胞的选择及转化，培养，扩增，筛选和产物制备及纯化的方法都是在本领域中熟知的。参见，例如，Gethiag 和 Sambrook, Nature, 293：620 - 625（1981），或另外地，Kaufman 等，Mol. Cell. Biol.，5 (7)：1750 ~ 1759（1985）或 Howley 等.，U. S. Pat. No. 4, 419, 446。其它的合适的哺乳动物细胞系是猴 COS - 1 细胞系。相似的有用的哺乳动物细胞系是 CV - 1 细胞系。

在本发明的方法中，如果需要也可用昆虫细胞作为宿主细胞。参见，例如，Miller, 等，Genetic Engineering，8：277 - 298（Plenum Press 1986）及其中所引用的文献。另外，用杆状病毒在昆虫细胞中表达外源基因的一般方法介绍如下：Summers, M. D. 及 Smith, G. E. (1987) - A manual of methods for Baculovirus vectors and insect cell culture procedures, Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No.1555。构建了一个包括杆状病毒转移载体的表达载体，其中一个强的杆状病毒（例如多角蛋白（polyhedron））启动子驱动真核的分泌信号肽编码区的转录，该信号肽与融合多肽的编码区翻译融合。例如可使用质粒 pVL 1392（得自 Invitrogen. Corp.，San Dieqo, California）。在构建了携带编码融合多肽的基因的载体之后，2 微克这种 DNA 与 1 微克杆状病毒 DNA 一起共转染入昆虫细胞，SF 9 株（参见 Summers & Smith，1987）。纯化的携带融合分子的重组体杆状病毒被用于感染，例如，在 Excell 401 无血清培养基中培养的细胞（JRH Biosciences, Lenexa, Kansos）。分泌到培养基中的融合分子可用标准的生化方法回收。来自表达该融合蛋白的哺乳动物或昆虫细胞的上清液可

先用几种商业化的浓缩设备中任一种进行浓缩。

本发明的融合分子在治疗特征为造血生成系统中髓系，红系，淋巴的，或巨核细胞的减小或它们的减少的组合的疾病中有用。另外，它们可用于激活成熟的髓系和/或淋巴样细胞。对用本发明的多肽的治疗敏感的是白细胞减少，即在外周血中循环的白细胞（白细胞）数目减少。白细胞减少可由暴露于一些病毒或射线而诱发。它常是例如暴露于化疗药物，射线下的各种类型的癌症治疗以及感染或出血的副作用。用本发明的这些融合分子治疗白细胞减少可避免现有可用药物在治疗中所产生的所不希望有的副作用。

本发明的融合分子可在治疗中性白细胞减少中有用以及，例如，在治疗如再生障碍性贫血，周期性白细胞减少，恶性白细胞减少， Chediak - Higashi 综合症，系统性红斑狼疮（ SLE ），白血病，脊髓发育不良综合症和骨髓纤维化等中有用。

本发明的融合分子也可在治疗或防止血小板减少症中有用。现在唯一的治疗血小板减小症的方法是血小板输注法，该方法花费昂贵并有极大的传染（ HIV， HBV ）和同体免疫反应（ alloimunization ）的危险。该融合分子可减少或清除对血小板输注的需求。严重的血小板减少是由遗传缺陷如范康尼氏贫血， Wiscott - Aldrich， 或 May - Hegglin 综合症引起的。获得性血小板减少是由如免疫血小板减少性紫癜，系统性红斑狼疮，溶血性贫血，或胎儿母体不相容性中的自体或异体抗体所引起的。另外，充血性脾大，散布性血管内凝固，血栓形成性血小板减少性紫癜，传染或修补的心脏瓣膜可导致血小板减少。严重的血小板减少也可由化疗和/或放疗或癌症引起。血小板减少也可由肿瘤，淋巴瘤，白血病的骨髓侵染或纤维化引起。

本发明的融合分子可能在将造血生成祖细胞和干细胞转移进入外周血中有用。已证实外周血来源的祖细胞在促进进行自体骨髓移植的病人的恢复中有效。也证实包括 G - CSF 和 GM - CSF 的造血生长因子可增加外周血中循环的祖细胞及干细胞数目。这就简化了外周干细胞的收集方法而且通过减小所需的 pheresis 的量而大大降低了该方法的花费。融合分子可在转移干细胞及进一步增强外周干细胞移植的效率中有用。

生长因子的另一个临床用途是在体外激活供基因治疗用的造血生成祖细胞及干细胞。为了将所感兴趣的基因掺入造血生成祖细胞或干细胞

的基因组中，就需要刺激细胞的分裂和DNA复制。造血生成干细胞以很低的频率进入周期，这就意味着生长因子在促进基因转导及因此增强基因治疗的临床应用前景中有用。

很多药物可造成骨髓抑制或造血生成缺陷。这些药物有在化疗中使用的药物AZT， DDI，烷基化试剂及抗代谢药，抗生素例如氯霉素，青霉素，更昔洛韦（ gancyclovir ），柔红霉素及磺胺类药物，吩噻嗪（ phnothiazones ），镇定药如眠尔通，镇痛药如氨基比林和安乃近，抗惊厥药如苯妥英或氨甲酰氮䓬，抗甲状腺药如丙基硫氧嘧啶和甲硫咪唑及利尿剂。本发明的融合分子可能在防止或治疗骨髓抑制或造血生成缺陷中有用。这类症状在用上述药物治疗的病人中经常出现。

造血生成缺陷也会由于病毒，微生物或寄生虫感染以及在治疗肾病或肾衰竭（ renal failure ）例如透析中而产生。本发明的融合分子可在治疗这类造血生成缺陷中有用。

治疗造血生成缺陷可包括对病人施用包含融合分子的药用组合物。本发明的融合分子可在激活及扩增造血生成前体细胞中有用，这可在将细胞输入病人体内之前先用本发明的融合蛋白在体外处理这些细胞。

各种免疫缺陷例如，在T和/或B淋巴细胞，或免疫紊乱中，例如，风湿性关节炎都可受到使用本发明的融合分子的治疗的有益影响。例如HTLVI， HTLVII， HTLVIII的病毒感染，严重的射线照射，癌症治疗或其它的医疗处理可导致免疫缺陷。本发明的融合分子也可单独或与其它红细胞生成素一起合用于治疗其它的血细胞缺陷，所述血细胞缺陷包括血小板减少（血小板缺陷），或贫血。这些新的多肽的其它用途是在体内和体外治疗正从骨髓移植中恢复的病人，以及用标准方法制备供诊断或治疗用的单克隆或多克隆抗体。

本发明的其它方面是治疗上述的疾病的方法及药用组合物。这类组合物包括治疗有效剂量的本发明的一种或多种融合分子与药用载体的混合物。这些组合物可通过非肠道，或静脉内的，或皮下的途径施用。在施用时，在本发明中使用的治疗组合物的优选形式是无热原的非肠道的可接受的水溶液。制备这样的非肠道的可接受的蛋白质溶液要依赖于pH，等渗性，稳定性等，都在本领域的技术范围内。

包含在治疗上述疾病方法中的用药制度由临床医师考虑各种影响药效因素后确定，例如环境，体重，性别和病人的饮食，感染的严重性，

给药次数及其它的临床因素。一般地，每天的用药量是每公斤体重 0.2 ~ 150 μg / kg 融合蛋白。该用药制度参照生物活性的标准水平制定，所述标准认为天然的 IL - 3 在本文所述的 AML 增殖测定法中的 EC_{50} 一般是或大约是 10 ~ 100 皮摩尔 。因此，所给定的融合蛋白的剂量应根据它对天然（参照）IL - 3 的活性进行调整并且应该注意剂量制度可包括低到 0.1 微克及高到 1 微克每天每公斤体重也不是不可能的。另外，在一些特定的情况下也可将融合分子的剂量调整的比 10 ~ 200 微克每公斤体重高或低。这些包括与其它的集落刺激因子或 IL - 3 变异体或生长因子合用，与化疗药物和/或射线共同施用，使用糖基化的融合蛋白，以及在此部分文章中早期提到的各种与病人相关的出版物。如上所示，治疗方法及组合物也可包括与其它的人的因子共同施用。一个非限制性的与本发明多肽同时或顺序共同施用的合适的造血生成素，SCF，细胞因子，淋巴因子，造血生长因子及白介素包括 GM - CSF，CSF - 1，G - CSF，Meg - CSF（最近称为 c - mpl 配体），M - CSF，红细胞生成素（EPO），IL - 1，IL - 4，IL - 2，IL - 5，IL - 6，IL - 7，IL - 8，IL - 9，IL - 10，IL - 11，IL - 12，IL - 13，LIF，flt3 / flk2，B 细胞生长因子，B 细胞分化因子及嗜酸性粒细胞分化因子，及也称为钢（steel）因子或 c - kit 配体的干细胞因子（SCF），或它们的组合。上面所述的剂量应根据治疗用组合物中的添加成分作调整。所治疗的病人的进程可通过对血液学情况的周期性评价进行鉴控，例如，不同的细胞计数等。

本发明也指向如下通式;

1．$R_1 - L - R_2$，$R_2 - L - R_1$，$R_1 - R_2$，$R_2 - R_1$，$R_1 - L - R_1$ 及 $R_1 - R_1$

其中 R_1 是人白介素 3 突变体多肽，通式如下:

Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65 70 75

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
80 85 90

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
95 100 105

Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
110 115 120

Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu Ser Leu Ala Ile Phe
125 130

〔SEQ ID NO: 1〕

其中

Xaa 在位点 17 是 Ser, Lys, Gly, Asp, Met, Gln, 或 Arg;

Xaa 在位点 18 是 Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或 Gln;

Xaa 在位点 19 是 Met, Phe, Ile, Arg, Gly, Ala, 或 Cys;

Xaa 在位点 20 是 Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或 Ala;

Xaa 在位点 21 是 Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, Glu, Gln, Asn, The, Ser 或 Val;

Xaa 在位点 22 是 Glu, Trp, Pro, Ser, Ala, His, Asp, Asn, Gln, Leu, Val 或 Gly;

Xaa 在位点 23 是 Ile, Val, Ala, Leu, Gly, Trp, Lys, Phe, Leu, Ser, 或 Arg;

Xaa 在位点 24 是 Ile, Gly, Val, Arg, Ser, Phe, 或 Leu;

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, Gly, Gln, Arg, Pro, 或 Ala;

Xaa 在位点 26 是 His, Thr, Phe, Gly, Arg, Ala, 或 Trp;

Xaa 在位点 27 是 Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或 Ala;

Xaa 在位点 28 是 Lys, Arg, Leu, Gln, Gly, Pro, Val 或 Trp;

Xaa 在位点 29 是 Gln, Asn, Leu, Pro, Arg, 或 Val;

Xaa 在位点 30 是 Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或 Lys;

Xaa 在位点 31 是 Pro, Asp, Gly, Ala, Arg, Leu, 或 Gln ;

Xaa 在位点 32 是 Leu, Val, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Gln ;

Xaa 在位点 33 是 Pro, Leu, Gln, Ala, Thr, 或 Glu ;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Glu, Gln, Thr, Arg, Ala, Phe, Ile, 或 Met ;

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Gly, Asn, Pro, Gln, 或 Val ;

Xaa 在位点 36 是 Asp, Leu, 或 Val ;

Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, Pro, Trp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 38 是 Asn, 或 Ala ;

Xaa 在位点 40 是 Leu, Trp, 或 Arg ;

Xaa 在位点 41 是 Asn, Cys, Arg, Leu, His, Met, 或 Pro ;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Asn, Lys, Thr, Leu, Val, Glu, Phe, Tyr, Ile, Met 或 Ala ;

Xaa 在位点 43 是 Glu, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Cys, Gln, Arg, Thr, Gly, 或 Ser ;

Xaa 在位点 44 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, Glu, Asn, Gln, Ala, 或 Pro ;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, Trp, Asp, Asn, Arg, Ser, Ala, Ile, Glu, 或 His ;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, Glu, Asn, Gln, Lys, His, Ala, Tyr, Ile, Val, 或 Gly ;

Xaa 在位点 47 是 Ile, Gly, Val, Ser, Arg, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 48 是 Leu, Ser, Cys, Arg, Ile, His, Phe, Glu, Lys, Thr, Ala, Met, Val, 或 Asn ;

Xaa 在位点 49 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Leu, Thr, Asp, Tyr, Lys, Asn, Ser, Ala, Ile, Val, His, Phe, Met, 或 Gln ;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 52 是 Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或 Thr ;

Xaa 在位点 53 是 Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, 或 Met ;

Xaa 在位点 54 是 Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, Asn, Lys, His, Ala, 或 Leu ;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, Glu, Arg, His, Thr, Ala, Tyr, Phe, Leu, Val, 或 Lys ;

Xaa 在位点 57 是 Asn 或 Gly ;

Xaa 在位点 58 是 Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys ;

Xaa 在位点 59 是 Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 60 是 Ala, Ser, Pro, Tyr, Asn, 或 Thr ;

Xaa 在位点 61 是 Phe, Asn, Glu, Pro, Lys, Arg, 或 Ser ;

Xaa 在位点 62 是 Asn, His, Val, Arg, Pro, Thr, Asp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 63 是 Arg, Tyr, Trp, Kys, Ser, His, Pro, 或 Val ;

Xaa 在位点 64 是 Ala, Asn, Pro, Ser, 或 Lys ;

Xaa 在位点 65 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser ;

Xaa 在位点 66 是 Lys, Ile, Arg, Val, Asn, Glu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 67 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Val, Trp, Ser, Ile, Phe, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, Trp, Gly, 或 Leu ;

Xaa 在位点 70 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 71 是 Ala, Met, Leu, Pro, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或 Asn ;

Xaa 在位点 72 是 Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 73 是 Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Gly, Thr, 或 Arg ;

Xaa 在位点 74 是 Ile, Met, Thr, Pro, Arg, Gly, Ala ;

Xaa 在位点 75 是 Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, Gln, 或 Leu ;

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 77 是 Ile, Ser, Arg, Thr, 或 Leu ;

Xaa 在位点 78 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Phe, Gly, 或 Arg ;

Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 80 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 81 是 Leu, Gln, Gly, Ala, Trp, Arg, Val, 或 Lys ;

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, Asp, Glu, Asn, His, Ser, Ala, Tyr, Phe, Ile, Met, 或 Val ;

Xaa 在位点 83 是 Pro, Ala, Thr, Trp, Arg, 或 Met ;

Xaa 在位点 84 是 Cys, Glu, Gly, Arg, Met, 或 Val ;

Xaa 在位点 85 是 Leu, Asn, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 86 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys ;

Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly ;

Xaa 在位点 88 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp ;

Xaa 在位点 89 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, Asn, 或 Ser ;

Xaa 在位点 90 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Asp, Ile, 或 Met ;

Xaa 在位点 91 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 92 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, Ala, Gly, Ile, 或 Leu ;

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, Gln, Lys, His, Ala, 或 Pro ;

Xaa 在位点 95 是 His, Gln, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Thr, Asn, Lys, Ser, Ala, Trp, Phe, Ile, 或 Tyr ;

Xaa 在位点 96 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr ;

Xaa 在位点 97 是 Ile, Val, Lys, Ala, 或 Asn ;

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, Glu, Gln, Ser, Phe, Met, Val, Lys, Arg, Tyr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 99 是 Ile, Leu, Arg, Asp, Val, Pro, Gln, Gly, Ser, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 100 是 Lys, Tyr, Leu, His, Arg, Ile, Ser, Gln, 或 Pro ;

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, Glu, Asn, Ser, Ala, Gly, Ile, Leu, 或 Gln ;

Xaa 在位点 102 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 103 是 Asp, 或 Ser ;

Xaa 在位点 104 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly ;

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 106 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro ;

Xaa 在位点 108 是 Arg, Lys, Asp, Leu, Thr, Ile, Gln, His, Ser, Ala, 或 Pro ;

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, Ser, 或 Gly ;

Xaa 在位点 110 是 Lys, Ala, Asn, Thr, Leu, Arg, Gln, His, Glu, Ser, Ala, 或 Trp；

Xaa 在位点 111 是 Leu, Ile, Arg, Asp, 或 Met；

Xaa 在位点 112 是 Thr, Val, Gln, Tyr, Glu, His, Ser, 或 Phe；

Xaa 在位点 113 是 Phe, Ser, Cys, His, Gly, Trp, Tyr, Asp, Lys, Leu, Ile, Val, 或 Asn；

Xaa 在位点 114 是 Tyr, Cys, His, Ser, Trp, Arg, 或 Leu；

Xaa 在位点 115 是 Leu, Asn, Val, Pro, Arg, Ala, His, Thr, Trp, 或 Met；

Xaa 在位点 116 是 Lys, Leu, Pro, Thr, Met, Asp, Val, Glu, Arg, Trp, Ser, Asn, His, Ala, Tyr, Phe, Gln, 或 Ile；

Xaa 在位点 117 是 Thr, Ser, Asn, Ile, Trp, Lys, 或 Pro；

Xaa 在位点 118 是 Leu, Ser, Pro, Ala, Glu, Cys, Asp, 或 Tyr；

Xaa 在位点 119 是 Glu, Ser, Lys, Pro, Leu, Thr, Tyr, 或 Arg；

Xaa 在位点 120 是 Asn, Ala, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Lys, Asp, 或 Gly；

Xaa 在位点 122 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys；

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu；

并且可附加性的在位点 1 前含有 Met - 氨基酸；并且 N 末端 1 ~ 14 氨基酸可缺失和/或 C 末端 1 ~ 15 氨基酸缺失；并且其中用 Xaa 代表的 4 ~ 44 氨基酸与天然的人白介素 3（1 - 133）相应的氨基酸不同；

2．1 中的融合蛋白，其中所说人白介素 3 突变多肽的通式如下：

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn
 1               5                  10                  15

Cys Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa
                20                  25                  30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Xaa Xaa
                35                  40                  45

Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Xaa Asn Leu Glu Xaa
                50                  55                  60

Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Ile Glu
```

65 70 75

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr Ala
80 85 90

Xaa Pro Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Xaa Xaa
95 100 105

Xaa Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu Xaa
110 115 120

Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu Ser Leu Ala Ile Phe
125 130

〔SEQ ID NO: 2〕

其中

Xaa 在位点 17 是 Ser, Gly, Asp, Met, 或 Gln;

Xaa 在位点 18 是 Asn, His, 或 Ile;

Xaa 在位点 19 是 Met, 或 Ile;

Xaa 在位点 21 是 Asp 或 Glu;

Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly;

Xaa 在位点 24 是 Ile, Val, 或 Leu;

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, Gln, 或 Ala;

Xaa 在位点 26 是 His, 或 Ala;

Xaa 在位点 29 是 Gln, Asn, 或 Val;

Xaa 在位点 30 是 Pro, Gly, 或 Gln;

Xaa 在位点 31 是 Pro, Asp, Gly, 或 Gln;

Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu;

Xaa 在位点 33 是 Pro 或 Glu;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr 或 Met;

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Asn, Pro, Gln, 或 Val;

Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, Pro, 或 Trp;

Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg;

Xaa 在位点 44 是 Asp 或 Glu;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met, Leu, Thr, Ala, Asn, Glu, Ser 或 Lys ;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Ala, Asn, Gln, Glu, Gis, Ile, Lys, Tyr, Val 或 Cys ;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Ala, Asn, Ser 或 Asp ;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 54 是 Arg 或 Ala ;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Thr, Val, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Ser, Gln, Ala, Arg, Asn, Glu, Leu, Thr, Val 或 Lys ;

Xaa 在位点 60 是 Ala 或 Ser ;

Xaa 在位点 62 是 Asn, Pro, Thr, 或 Ile ;

Xaa 在位点 63 是 Arg 或 Lys ;

Xaa 在位点 64 是 Ala 或 Asn ;

Xaa 在位点 65 是 Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 66 是 Lys 或 Arg ;

Xaa 在位点 67 是 Ser, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Ile, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, 或 Gly ;

Xaa 在位点 71 是 Ala, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 72 是 Ser, Glu, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 73 是 Ala 或 Leu ;

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Ala, Asn, Glu, Pro, 或 Gly ;

Xaa 在位点 77 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 80 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Ala, Asn, Glu, His, Ile, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val ;

Xaa 在位点 83 是 Pro 或 Thr ;

Xaa 在位点 85 是 Leu 或 Val ;

Xaa 在位点 87 是 Leu 或 Ser ;

Xaa 在位点 88 是 Ala 或 Trp ;

Xaa 在位点 91 是 Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, Ser, Pro, Ala, Leu, 或 Arg；

Xaa 在位点 95 是 His, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Asn, Phe, Ser 或 Thr；

Xaa 在位点 96 是 Pro 或 Tyr；

Xaa 在位点 97 是 Ile 或 Val；

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Ala, Thr, Leu, Arg, Gln, Leu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Pro；

Xaa 在位点 99 是 Ile, Leu, 或 Val；

Xaa 在位点 100 是 Lys, Arg, Ile, Gln, Pro, 或 Ser；

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Pro, Asn, Ile, Leu 或 Tyr；

Xaa 在位点 104 是 Trp 或 Leu；

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His；

Xaa 在位点 106 是 Glu 或 Gly；

Xaa 在位点 108 是 Arg, Ala, 或 Ser；

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser；

Xaa 在位点 112 是 Thr, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 114 是 Tyr 或 Trp；

Xaa 在位点 115 是 Leu 或 Ala；

Xaa 在位点 116 是 Lys, Thr, Val, Trp, Ser, Ala, His, Met, Phe, Tyr 或 Ile；

Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser；

Xaa 在位点 120 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Asp, 或 Gly；

Xaa 在位点 122 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys；

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu；

并且可附加性 在位点 1 前含有 Met - 氨基酸； 并且N末端 1 ~ 14 氨基酸可缺失和/或 C 末端 1 ~ 15 氨基酸缺失；并且其中用 Xaa 代表的 4 ~ 35 氨基酸与天然的人白介素 3（1 - 133）相应的氨基酸不同；

3．2 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变多肽通式如下：

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn
 1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Met Ile Asp Glu Xaa Ile Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa
            20                  25                  30
```

Pro Xaa Pro Xaa Xaa Asp Phe Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa
35 40 45

Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Glu Ala
50 55 60

Phe Xaa Arg Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Asn Ala Ser Ala Ile Glu
65 70 75

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Pro Cys Leu Pro Xaa Xaa Thr Ala
80 85 90

Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Trp Xaa
95 100 105

Glu Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu Xaa
110 115 120

Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu Ser Leu Ala Ile Phe
125 130

〔SEQ ID NO: 3〕

其中

Xaa 在位点 17 是 Ser, Gly, Asp, 或 Gln;

Xaa 在位点 18 是 Asn, His, 或 Ile;

Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly;

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, 或 Gln;

Xaa 在位点 26 是 His 或 Ala;

Xaa 在位点 29 是 Gln 或 Asn;

Xaa 在位点 30 是 Pro 或 Gly;

Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Asn, 或 Ala;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Ser, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr, 或 Met;

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Asn, 或 Pro;

Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met, Leu, Ala, Asn, Glu, 或 Lys;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Gln, Glu, His, Val 或 Thr;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Asn, Ser 或 Asp ;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Pro, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Ser, Ala, Asn, Val, Leu 或 Gln ;

Xaa 在位点 62 是 Asn, Pro, 或 Thr ;

Xaa 在位点 64 是 Ala 或 Asn ;

Xaa 在位点 65 是 Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 67 是 Ser 或 Phe ;

Xaa 在位点 68 是 Leu 或 Phe ;

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Asn, Pro, 或 Gly ;

Xaa 在位点 77 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 79 是 Lys, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Gly ;

Xaa 在位点 80 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Asn, Glu, His, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val ;

Xaa 在位点 87 是 Leu 或 Ser ;

Xaa 在位点 88 是 Ala 或 Trp ;

Xaa 在位点 91 是 Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, 或 Ala ;

Xaa 在位点 95 是 His, Pro, Arg, Val, Gly, Asn, Ser 或 Thr ;

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Ala, Thr, Gln, Glu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Leu ;

Xaa 在位点 99 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 100 是 Lys 或 Arg ;

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, Thr, His, Pro, Asn, Ile, Leu 或 Tyr ;

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ser, Ile 或 Asp ;

Xaa 在位点 108 是 Arg, Ala, 或 Ser ;

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 112 是 Thr 或 Gln ;

Xaa 在位点 116 是 Lys, Val, Trp, Ala, His, Phe, Tyr 或 Ile ;

Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser ;

Xaa 在位点 120 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Pro, 或 Asp；

Xaa 在位点 122 是 Gln, Met, Trp, Phe, Pro, His, Ile, 或 Tyr；

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, Ser, 或 Leu；

并且可附加性的在位点 1 前含有 Met - 氨基酸； 并且 N 末端 1 ~ 14 氨基酸可缺失和/或 C 末端 1 ~ 15 氨基酸缺失； 并且其中用 Xaa 代表的 4 ~ 44 氨基酸与天然的人白介素 3（ 1 - 133 ）相应的氨基酸不同；

4． 3 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变体多肽的通式如下：

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Ile, Leu, Met, Tyr, 或 Ala；

Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met 或 Asn；

Xaa 在位点 46 是 Asp, Ser, Gln, His 或 Val；

Xaa 在位点 50 是 Glu 或 Asp；

Xaa 在位点 51 是 Asn, Pro 或 Thr；

Xaa 在位点 62 是 Asn 或 Pro；

Xaa 在位点 76 是 Ser, 或 Pro；

Xaa 在位点 82 是 Leu, Trp, Asp, Asn, Glu, His, Phe, Ser 或 Tyr；

Xaa 在位点 95 是 His, Arg, Thr, Asn 或 Ser；

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Leu, Ala, Gln, Lys, Met, Ser, Tyr 或 Val；

Xaa 在位点 100 是 Lys 或 Arg；

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, His, Asn, Ile 或 Leu；

Xaa 在位点 105 是 Asn, 或 Pro；

Xaa 在位点 108 是 Arg, Ala, 或 Ser；

Xaa 在位点 116 是 Lys, Val, Trp, Ala, His, Phe, 或 Tyr；

Xaa 在位点 121 是 Aal, 或 Ile；

Xaa 在位点 122 是 Gln, 或 Ile； 和

Xaa 在位点 123 是 Ala, Met 或 Glu。

6． 含有选自下列通式的融合蛋白

$R_1 - L - R_2$， $R_2 - L - R_1$， $R_1 - R_2$， $R_2 - R_1$， $R_1 - L - R_1$ 及 $R_1 - R_1$

其中 R_1 是人白介素 3 突变体多肽，通式如下：

Asn Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65 70 75

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
80 85 90

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
95 100 105

Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:4]
110

其中

Xaa 在位点 3 是 Ser, Lys, Gly, Asp, Met, Gln, 或 Arg ;

Xaa 在位点 4 是 Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或 Gln ;

Xaa 在位点 5 是 Met, Phe, Ile, Arg, Gly, Ala, 或 Cys ;

Xaa 在位点 6 是 Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 7 是 Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, Glu, Gln, Asn, Thr, Ser 或 Val ;

Xaa 在位点 8 是 Glu, Trp, Pro, Ser, Ala, His, Asp, Asn, Gln, Leu, Val, 或 Gly ;

Xaa 在位点 9 是 Ile, Val, Ala, Leu, Gly, Trp, Lys, Phe, Leu, Ser, 或 Arg ;

Xaa 在位点 10 是 Ile, Gly, Val, Arg, Ser, Phe, 或 Leu ;

Xaa 在位点 11 是 Thr, His, Gln, Arg, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 12 是 His, Thr, Phe, Gly, Arg, Ala, 或 Trp ;

Xaa 在位点 13 是 Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或 Ala ;

Xaa 在位点 14 是 Lys, Arg, Leu, Gln, Gly, Pro, Val 或 Trp ;

Xaa 在位点 15 是 Gln, Asn, Leu, Pro, Arg, 或 Val ;

Xaa 在位点 16 是 Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或 Lys ;

Xaa 在位点 17 是 Pro, Asp, Gly, Ala, Arg, Leu, 或 Gln ;

Xaa 在位点 18 是 Leu, Val, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu ;

Xaa 在位点 19 是 Pro, Leu, Gln, Ala, Thr, 或 Glu ;

Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Glu, Gln, Thr, Arg, Ala, Phe, Ile 或 Met ;

Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Gly, Asn, Pro, Gln, 或 Val ;

Xaa 在位点 22 是 Asp, Leu, 或 Val ;

Xaa 在位点 23 是 Phe, Ser, Pro, Trp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 24 是 Asn, 或 Ala ;

Xaa 在位点 26 是 Leu, Trp, 或 Arg ;

Xaa 在位点 27 是 Asn, Cys, Arg, Leu, His, Met, Pro ;

Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Lys, Asn, Thr, Leu, Val, Glu, Phe, Tyr, Ile 或 Met ;

Xaa 在位点 29 是 Glu, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Cys, Gln, Arg, Thr, Gly 或 Ser ;

Xaa 在位点 30 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, Glu, Asn, Gln, Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 31 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, Asp, Asn, Arg, Ser, Ala, Ile, Glu, His 或 Trp ;

Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, Glu, Asn, Gln, Lys, His, Ala, Tyr, Ile, Val 或 Gly ;

Xaa 在位点 33 是 Ile, Gly, Val, Ser, Arg, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 34 是 Leu, Ser, Cys, Arg, Ile, His, Phe, Glu, Lys, Thr, Ala, Met, Val 或 Asn ;

Xaa 在位点 35 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ;

Xaa 在位点 36 是 Glu, Leu, Thr, Asp, Tyr, Lys, Asn, Ser, Ala, Ile, Val, His, Phe, Met 或 Gln ;

Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 38 是 Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或 Thr ;

Xaa 在位点 39 是 Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, Met, 或;

Xaa 在位点 40 是 Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, Asn, Lys, His, Ala 或 Leu ;

Xaa 在位点 41 是 Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, Glu, Arg, His, Thr, Ala, Tyr, Phe, Leu, Val 或 Lys ;

Xaa 在位点 43 是 Asn 或 Gly ;

Xaa 在位点 44 是 Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys ;

Xaa 在位点 45 是 Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 46 是 Ala, Ser, Pro, Tyr, Asn, 或 Thr ;

Xaa 在位点 47 是 Phe, Asn, Glu, Pro, Lys, Arg, 或 Ser ;

Xaa 在位点 48 是 Asn, His, Val, Arg, Pro, Thr, Asp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 49 是 Arg, Tyr, Trp, Lys, Ser, His, Pro, 或 Val ;

Xaa 在位点 50 是 Ala, Asn, Pro, Ser, 或 Lys ;

Xaa 在位点 51 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser ;

Xaa 在位点 52 是 Lys, Ile, Arg, Val, Asn, Glu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 53 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 54 是 Leu, Val, Trp, Ser, Ile, Phe, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, Trp, Gly, 或 Leu ;

Xaa 在位点 56 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 57 是 Ala, Met, Leu, Pro, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或 Asn ;

Xaa 在位点 58 是 Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 59 是 Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Gly, Thr, 或 Arg ;

Xaa 在位点 60 是 Ile, Met, Thr, Pro, Arg, Gly, Ala ;

Xaa 在位点 61 是 Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, Gln, 或 Leu ;

Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 63 是 Ile, Ser, Arg, Thr, 或 Leu ;

Xaa 在位点 64 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Phe, Gly, 或 Arg ;

Xaa 在位点 65 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Asp ;

Xaa 在位点 66 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 67 是 Leu, Gln, Gly, Ala, Trp, Arg, Val, 或 Lys ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, Asp, Glu, Asn, His, Thr, Ser, Ala, Tyr, Phe, Ile, Met 或 Val；

Xaa 在位点 69 是 Pro, Ala, Thr, Trp, Arg, 或 Met；

Xaa 在位点 70 是 Cys, Glu, Gly, Arg, Met, 或 Val；

Xaa 在位点 71 是 Leu, Asn, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 72 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys；

Xaa 在位点 73 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly；

Xaa 在位点 74 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp；

Xaa 在位点 75 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, Asn, 或 Ser；

Xaa 在位点 76 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Asp, Ile, 或 Met；

Xaa 在位点 77 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His；

Xaa 在位点 78 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, Ala, Gly, Ile 或 Leu；

Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg；

Xaa 在位点 80 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, Gln, Lys, His, Ala 或 Pro；

Xaa 在位点 81 是 His, Gln, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Thr, Asn, Lys, Ser, Ala, Trp, Phe, Ile 或 Tyr；

Xaa 在位点 82 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr；

Xaa 在位点 83 是 Ile, Val, Lys, Ala, 或 Asn；

Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, Glu, Gln, Ser, Phe, Met, Val, Lys, Arg, Tyr 或 Pro；

Xaa 在位点 85 是 Ile, Leu, Arg, Asp, Val, Pro, Gln, Gly, ser, Phe, 或 His；

Xaa 在位点 86 是 Lys, Tyr, Leu, His, Arg, Ile, Ser, Gln, Pro；

Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, Glu, Asn, Ser, Ala, Gly, Ile, Leu 或 Gln；

Xaa 在位点 88 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro；

Xaa 在位点 89 是 Asp, 或 Ser；

Xaa 在位点 90 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly；

Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Tle, Asp 或 His；

Xaa 在位点 92 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro；

Xaa 在位点 94 是 Arg, Lys, Asp, Leu, Thr, Ile, Gln, His, Ser, Ala, 或 Pro；

Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, Ser, 或 Gly；

Xaa 在位点 96 是 Lys, Asn, Thr, Leu, Gln, Arg, His, Glu, Ser, Ala 或 Trp；

Xaa 在位点 97 是 Leu, Ile, Arg, Asp, 或 Met；

Xaa 在位点 98 是 Thr, Val, Gln, Tyr, Glu, His, Ser, 或 Phe；

Xaa 在位点 99 是 Phe, Ser, Cys, His, Gly, Trp, Tyr, Asp, Lys, Leu, Ile, Val 或 Asn；

Xaa 在位点 100 是 Tyr, Cys, His, Ser, Trp, Arg, 或 Leu；

Xaa 在位点 101 是 Leu, Asn, Val, Pro, Arg, Ala, His, Thr, Trp, 或 Met；

Xaa 在位点 102 是 Lys, Leu, Pro, Thr, Met, Asp, Val, Glu, Arg, Trp, Ser, Asn, His, Ala, Tyr, Phe, Gln, 或 Ile；

Xaa 在位点 103 是 Thr, Ser, Asn, Ile, Trp, Lys, 或 Pro；

Xaa 在位点 104 是 Leu, Ser, Pro, Ala, Glu, Cys, Asp, 或 Tyr；

Xaa 在位点 105 是 Glu, Ser, Lys, Pro, Leu, Thr, Tyr, 或 Arg；

Xaa 在位点 106 是 Asn, Ala, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln；

Xaa 在位点 107 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Lys, Asp, 或 Gly；

Xaa 在位点 108 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Prc, His, Ile, Tyr, 或 Cys；

Xaa 在位点 109 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu；

并且在位点 1 前可附加性含有 Met - 或 Met - Ala - 氨基酸；

其中用 Xaa 代表的 4 ~ 44 氨基酸与天然的人白介素 3 相应的氨基酸（1 ~ 133）不同；

R_2 是一个集落刺激因子；并且 L 是一个能将 R_1 与 R_2 相连的接头。

6．5 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变多肽通式如下：

```
Asn Cys Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Lys Xaa
1               5                  10                  15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Xaa
                20                  25                  30

Xaa Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Xaa Asn Leu Glu
                35                  40                  45
```

Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Ile
50 55 60

Glu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr
65 70 75

Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Xaa
80 85 90

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu
95 100 105

Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:5]
110

其中

Xaa 在位点 3 是 Ser, Gly, Asp, Met, 或 Gln ;

Xaa 在位点 4 是 Asn, His, 或 Ile ;

Xaa 在位点 5 是 Met 或 Ile ;

Xaa 在位点 7 是 Asp 或 Glu ;

Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 10 是 Ile, Val, 或 Leu ;

Xaa 在位点 11 是 Thr, His, Gln, 或 Ala ;

Xaa 在位点 12 是 His 或 Ala ;

Xaa 在位点 15 是 Gln, Asn, 或 Val ;

Xaa 在位点 16 是 Pro, Gly, 或 Gln ;

Xaa 在位点 17 是 Pro, Asp, Gly, 或 Gln ;

Xaa 在位点 18 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu ;

Xaa 在位点 19 是 Pro 或 Glu ;

Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr 或 Met ;

Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Asn, Pro, Gln, 或 Val ;

Xaa 在位点 23 是 Phe, Ser, Pro, 或 Trp ;

Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala ;

Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg ;

Xaa 在位点 30 是 Asp 或 Glu ;

Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, Met, Leu, Thr, Ala, Asn, Glu, Ser 或 Lys ;

Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Ala, Asn, Gln, Glu, His, Ile, Lys, Tyr, Val 或 Cys ;

Xaa 在位点 36 是 Glu, Ala, Asn, Ser 或 Asp ;

Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 40 是 Arg 或 Ala ;

Xaa 在位点 41 是 Arg, Thr, Val, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Ser, Gln, Ala, Arg, Asn, Glu, Leu, Thr, Val 或 Lys ;

Xaa 在位点 46 是 Ala 或 Ser ;

Xaa 在位点 48 是 Asn, Pro, Thr, 或 Ile ;

Xaa 在位点 49 是 Arg 或 Lys ;

Xaa 在位点 50 是 Ala 或 Asn ;

Xaa 在位点 51 是 Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 52 是 Lys 或 Arg ;

Xaa 在位点 53 是 Ser, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 54 是 Leu, Ile, Phe, 或 His ;

Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, 或 Gly ;

Xaa 在位点 57 是 Ala, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 58 是 Ser, Glu, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 59 是 Ala 或 Leu ;

Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Ala, Asn, Glu, Pro, 或 Gly ;

Xaa 在位点 63 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 65 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 66 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Ala, Asn, Glu, His, Ile, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val ;

Xaa 在位点 69 是 Pro 或 Thr ;

Xaa 在位点 71 是 Leu 或 Val ;

Xaa 在位点 73 是 Leu 或 Ser ;

Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp ;

Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, Ser, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 81 是 His, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Asn, Phe, Ser 或 Thr ;

Xaa 在位点 82 是 Pro 或 Tyr ;

Xaa 在位点 83 是 Ile 或 Val ;

Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Leu, Ala, Thr, Leu, Arg, Gln, Leu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Pro ;

Xaa 在位点 85 是 Ile, Leu, 或 Val ;

Xaa 在位点 86 是 Lys, Arg, Ile, Gln, Pro, 或 Ser ;

Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Asn, Ile, Leu 或 Tyr ;

Xaa 在位点 90 是 Trp 或 Leu ;

Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ala, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 92 是 Glu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ala, 或 Ser ;

Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 98 是 Thr, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 100 是 Tyr 或 Trp ;

Xaa 在位点 101 是 Leu 或 Ala ;

Xaa 在位点 102 是 Lys, Thr, Val, Trp, Ser, Ala, His, Met, Phe, Tyr 或 Ile ;

Xaa 在位点 103 是 Thr 或 Ser ;

Xaa 在位点 106 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 107 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Asp, 或 Gly ;

Xaa 在位点 108 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys ;

Xaa 在位点 109 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu ;

可能在位点 1 前可附加性含有 Met - 或 Met - Ala - 氨基酸 ; 并且其中 Xaa 所指的 4 ~ 35 氨基酸与天然的人白介素 3 的相应的氨基酸不同。

7. 6 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变多肽的通式如下:

```
Asn Cys Xaa Xaa Met Ile Asp Glu Xaa Ile Xaa Xaa Leu Lys Xaa
 1               5                  10                  15

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Xaa Asp Phe Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp
            20                  25                  30
```

Xaa Xaa Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Glu
35 40 45

Ala Phe Xaa Arg Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Asn Ala Ser Ala Ile
50 55 60

Glu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Pro Cys Leu Pro Xaa Xaa Thr
65 70 75

Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Trp
80 85 90

Xaa Glu Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu
95 100 105

Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:6]
110

其中

Xaa 在位点 3 是 Ser, Gly, Asp, 或 Gln ;

Xaa 在位点 4 是 Asn, His, 或 Ile ;

Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 11 是 Thr, His, 或 Gln ;

Xaa 在位点 12 是 His 或 Ala ;

Xaa 在位点 15 是 Gln 或 Asn ;

Xaa 在位点 16 是 Pro 或 Gly ;

Xaa 在位点 18 是 Leu, Arg, Asn, 或 Ala ;

Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Ser, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr 或 Met ;

Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Asn, 或 Pro ;

Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala ;

Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr 或 Arg ;

Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, Met, Leu, Ala, Asn, Glu 或 Lys ;

Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Ala, Gln, Glu, His, Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 36 是 Glu, Asn, Ser 或 Asp ;

Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Pro, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 41 是 Arg, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Ser, Ala, Asn, Val, Leu 或 Gln ;

Xaa 在位点 48 是 Asn, Pro, 或 Thr ;

Xaa 在位点 50 是 Ala 或 Asn ;

Xaa 在位点 51 是 Val 或 Thr ;

Xaa 在位点 53 是 Ser 或 Phe ;

Xaa 在位点 54 是 Leu 或 Phe ;

Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Asn, Pro, 或 Gly ;

Xaa 在位点 63 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 65 是 Lys, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Gly ;

Xaa 在位点 66 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Asn, Glu, His, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr 或 Val ;

Xaa 在位点 73 是 Leu 或 Ser ;

Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp ;

Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Pro ;

Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, 或 Ala ;

Xaa 在位点 81 是 His, Pro, Arg, Val, Gly, Asn, Ser 或 Thr ;

Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Ala, Thr, Arg, Gln, Glu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val 或 Leu ;

Xaa 在位点 85 是 Ile 或 Leu ;

Xaa 在位点 86 是 Lys 或 Arg ;

Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Pro, Asn, Ile, Leu 或 Tyr ;

Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ser, Ile 或 Asp ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ala, 或 Ser ;

Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 98 是 Thr 或 Gln ;

Xaa 在位点 102 是 Lys, Val, Trp, 或 Ile ;

Xaa 在位点 103 是 Thr, Ala, His, Phe, Tyr 或 Ser ;

Xaa 在位点 106 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln ;

Xaa 在位点 107 是 Ala, Ser, Ile, Pro, 或 Asp；

Xaa 在位点 108 是 Gln, Met, Trp, Phe, Pro, His, Ile, 或 Tyr；

Xaa 在位点 109 是 Ala, Met, Glu, Ser, 或 Leu；

并且可在位点 1′前可附加性含有 Met - 或 Met - Ala - 氨基酸；其中用 Xaa 代表的 4 ~ 26 氨基酸与天然的人白介素 3 相应的氨基酸（1 ~ 133）不同。

8．7 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变多肽的通式如下：

Xaa 在位点 17 是 Ser, Lys, Asp, Met, Gln, 或 Arg；

Xaa 在位点 18 是 Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或 Gln；

Xaa 在位点 19 是 Met, Arg, Gly, Ala, 或 Cys；

Xaa 在位点 20 是 Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或 Ala；

Xaa 在位点 21 是 Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, 或 Val；

Xaa 在位点 22 是 Gly, Trp, Pro, Ser, Ala, His, 或 Gly；

Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, Gly, Trp, Lys, Leu, Ser, 或 Arg；

Xaa 在位点 24 是 Ile, Gly, Arg, 或 Ser；

Xaa 在位点 25 是 Thr, His, Gly, Gln, Arg, Pro, 或 Ala；

Xaa 在位点 26 是 His, Thr, Phe, Gly, Ala, 或 Trp；

Xaa 在位点 27 是 Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或 Ala；

Xaa 在位点 28 是 Lys, Leu, Gln, Gly, Pro, Val 或 Trp；

Xaa 在位点 29 是 Gln, Asn, Pro, Arg, 或 Val；

Xaa 在位点 30 是 Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或 Lys；

Xaa 在位点 31 是 Pro, Asp, Gly, Arg, Leu, 或 Gln；

Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu；

Xaa 在位点 33 是 Pro, Leu, Gln, Thr, 或 Glu；

Xaa 在位点 34 是 Leu, Gly, Ser, 或 Lys；

Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Gly, Asn, Pro, 或 Gln；

Xaa 在位点 36 是 Asp, Leu, 或 Val；

Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, 或 Pro；

Xaa 在位点 38 是 Aan, 或 Ala；

Xaa 在位点 40 是 Leu, Trp, 或 Arg；

Xaa 在位点 41 是 Asn, Cys, Arg, Leu, His, Met, Pro；

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, 或 Ala ;

Xaa 在位点 42 是 Gly, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Cys, 或 Ser ;

Xaa 在位点 44 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, 或 Pro ;

Xaa 在位点 45 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, 或 Trp ;

Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, 或 Gly ;

Xaa 在位点 47 是 Ile, Gly, Ser, Arg, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 48 是 Leu, Ser, Cys, Arg, His, Phe, 或 Asn ;

Xaa 在位点 49 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ;

Xaa 在位点 50 是 Glu, Leu, Thr, Asp, 或 Try ;

Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 52 是 Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或 Thr ;

Xaa 在位点 53 是 Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, 或;

Xaa 在位点 54 是 Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, 或 Leu ;

Xaa 在位点 55 是 Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或 Gly ;

Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, 或 Lys ;

Xaa 在位点 57 是 Asn 或 Gly ;

Xaa 在位点 58 是 Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys ;

Xaa 在位点 59 是 Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg ;

Xaa 在位点 60 是 Ala, Ser, Tyr, Asn, 或 Thr ;

Xaa 在位点 61 是 Phe, Asn, Glu, Prc, Lys, Arg, 或 Ser ;

Xaa 在位点 62 是 Asn, His, Val, Arg, Pro, Thr, 或 Ile ;

Xaa 在位点 63 是 Arg, Tyr, Trp, Ser, Pro, 或 Val ;

Xaa 在位点 64 是 Ala, Asn, Ser, 或 Lys ;

Xaa 在位点 65 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser ;

Xaa 在位点 66 是 Lys, Ile, Val, Asn, Glu, 或 Ser ;

Xaa 在位点 67 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His ;

Xaa 在位点 68 是 Leu, Val, Trp, Ser, Thr, 或 His ;

Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Arg, Trp, Gly, 或 Leu ;

Xaa 在位点 70 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala ;

Xaa 在位点 71 是 Ala, Met, Leu, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或 Asn ;

Xaa 在位点 72 是 Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 73 是 Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Gly, Thr, 或 Arg ;

Xaa 在位点 74 是 Ile, Thr, Pro, Arg, Gly, Ala ;

Xaa 在位点 75 是 Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, 或 Leu ;

Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, gly, 或 Asp ;

Xaa 在位点 77 是 Ile, Ser, Arg, 或 Thr ;

Xaa 在位点 78 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Gly, 或 Arg ;

Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Ile, 或 Asp ;

Xaa 在位点 80 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 81 是 Leu, Gln, Gly, Ala, Trp, Arg, 或 Lys ;

Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, 或 Asp ;

Xaa 在位点 83 是 Pro, Thr, Trp, Arg, 或 Met ;

Xaa 在位点 84 是 Cys, Glu, Cly, Arg, Met, 或 Val ;

Xaa 在位点 85 是 Leu, Asn, 或 Gln ;

Xaa 在位点 86 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys ;

Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly ;

Xaa 在位点 88 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp ;

Xaa 在位点 89 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, 或 Asn ;

Xaa 在位点 90 是 Ala, Ser, Asp, Ile, 或 Met ;

Xaa 在位点 91 是 Ala, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His ;

Xaa 在位点 92 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, 或 Leu ;

Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ;

Xaa 在位点 94 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, 或 Pro ;

Xaa 在位点 95 是 His, Gln, Pro, Val, Leu, Thr, 或 Tyr ;

Xaa 在位点 96 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr ;

Xaa 在位点 97 是 Ile, Lys, Ala, 或 Asn ;

Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 99 是 Ile, Arg, Asp, Pro, Gln, Gly, Phr, 或 His ;

Xaa 在位点 100 是 Lys, Tyr, Leu, His, Ile, Ser, Gln, 或 Pro ;

Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, 或 Gln ;

Xaa 在位点 102 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro ;

Xaa 在位点 103 是 Asp, 或 Ser ;

Xaa 在位点 104 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly；

Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, 或 His；

Xaa 在位点 106 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro；

Xaa 在位点 108 是 Arg, Asp, Leu, Thr, Ile, 或 Pro；

Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, Ser, 或 Gly；

9．8 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变多肽通式如下：

```
          1                   5                  10
(Met)m-Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr
                15                  20
Ser Trp Val Asn Cys Ser Xaa Xaa Xaa Asp Glu Ile Ile
25                  30                  35
Xaa His Leu Lys Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Leu Asp Xaa
          40                45          50
Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Asp Ile Leu Xaa Glu
                    55                  60
Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Phe Xaa Xaa
    65                  70                  75
Ala Xaa Lys Xaa Leu Xaa Asn Ala Ser Xaa Ile Glu Xaa
                80                  85
Ile Leu Xaa Asn Leu Xaa Pro Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr
90                  95                  100
Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Ile Xaa Xaa Gly
          105                 110                 115
Asp Trp Xaa Glu Phe Arg Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu
                120                 125
Xaa Xaa Leu Glu Xaa Ala Gln Xaa Gln Gln Thr Thr Leu
    130
Ser Leu Ala Ile Phe [SEQ ID NO:7]
```

其中 m 是 0 或 1； Xaa 在位点 18 是 Asn 或 Ile； Xaa 在位点 19 是 Met， Ala 或 Ile； Xaa 在位点 20 是 Ile， Pro 或 Ile； Xaa 在位点 23 是 Ile， Ala 或 Leu； Xaa 在位点 25 是 Thr 或 His； Xaa 在位点 29 是 Gln， Arg, Val 或 Ile； Xaa 在位点 32 是 Leu, Ala, Asn 或 Arg； Xaa 在位点 34

是 Leu 或 Ser； Xaa 在位点 37 是 Pha, Pro, 或 Ser； Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala； Xaa 在位点 42 是 Gly, Ala, Ser, Asp 或 Asn； Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, 或 Met； Xaa 在位点 46 是 Asp 或 Ser； Xaa 在位点 49 是 Met, Ile, Leu 或 Asp； Xaa 在位点 50 是 Glu 或 Asp； Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 55 是 Arg, Leu, 或 Thr； Xaa 在位点 56 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 59 是 Glu 或 Leu； Xaa 在位点 60 是 Ala 或 Ser； Xaa 在位点 62 是 Asn, Val 或 Pro； Xaa 在位点 63 是 Arg 或 His； Xaa 在位点 65 是 Val 或 Ser； Xaa 在位点 67 是 Ser, Asn, His 或 Gln； Xaa 在位点 69 是 Gln 或 Glu； Xaa 在位点 73 是 Ala 或 Gly； Xaa 在位点 76 是 Ser, Ala 或 Pro； Xaa 在位点 79 是 Lys, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 82 是 Leu, Glu, Val 或 Trp； Xaa 在位点 85 是 Leu 或 Val； Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, Tyr； Xaa 在位点 88 是 Ala 或 Trp； Xaa 在位点 91 是 Ala 或 Pro； Xaa 在位点 93 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 95 是 His 或 Thr； Xaa 在位点 98 是 His, Ile, 或 Thr； Xaa 在位点 100 是 Lys 或 Arg； Xaa 在位点 101 是 Asp, Ala 或 Met； Xaa 在位点 105 是 Asn 或 Glu； Xaa 在位点 109 是 Arg, Glu 或 Leu； Xaa 在位点 112 是 Thr 或 Gln； Xaa 在位点 116 是 Lys, Val, Trp 或 Ser； Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser； Xaa 在位点 120 是 Asn, Gln, 或 His； Xaa 在位点 123 是 Ala 或 Glu；根据附文 Xaa 代表的从四到四十四氨基酸与天然人白介素 3 相应的氨基酸不同。

10．9 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变多肽的通式如下：

1 5 10

$(Met_m\text{-}Ala_n)_p$-Asn Cys Ser Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Ile

15 20

Xaa His Leu Lys Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Leu Asp Xaa

25 30 35

Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Xaa Ile Leu Xaa Glu

40 45

Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Phe Xaa Xaa

50 55 60

Ala Xaa Lys Xaa Leu Xaa Asn Ala Ser Xaa Ile Glu Xaa

65 70 75

Ile Leu Xaa Asn Xaa Xaa Pro Cys Xaa Pro Xaa Ala Thr

80 85

Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro Ile Xaa Ile Xaa Xaa Gly
90 95 100
Asp Trp Xaa Glu Phe Arg Xaa Lys Leu Xaa Phe Tyr Leu
105 110
Xaa Xaa Leu Glu Xaa Ala Gln Xaa Gln Gln [SEQ ID NO:8]

其中 m 是 0 或 1； n 是 0 或 1； p 是 0 或 1； Xaa 在位点 4 是 Asn 或 Ile； Xaa 在位点 5 是 Met, Ala 或 Ile； Xaa 在位点 6 是 Ile, Pro 或 Leu； Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala 或 Leu； Xaa 在位点 11 是 Thr 或 His； Xaa 在位点 15 是 Gen, Arg, Val 或 Ile； Xaa 在位点 18 是 Leu, Ala, Asn 或 Arg； Xaa 在位点 20 是 Leu 或 Ser； Xaa 在位点 23 是 Phe, Pro, 或 Ser； Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala； Xaa 在位点 28 是 Gly, Ala, Ser, Asp 或 Asn； Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, 或 Met； Xaa 在位点 32 是 Asp 或 Ser； Xaa 在位点 35 是 Met, Ile 或 Asp； Xaa 在位点 36 是 Glu 或 Asp； Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 41 是 Arg, Leu, 或 Thr； Xaa 在位点 42 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 45 是 Glu 或 Leu； Xaa 在位点 46 是 Ala 或 Ser； Xaa 在位点 48 是 Asn, Val 或 Pro； Xaa 在位点 49 是 Arg 或 His； Xaa 在位点 51 是 Val 或 Gly； Xaa 在位点 53 是 Ser, Asn, His 或 Gln； Xaa 在位点 55 是 Gln 或 Glu； Xaa 在位点 59 是 Ala 或 Gly； Xaa 在位点 62 是 Ser, Ala 或 Pro； Xaa 在位点 65 是 Lys, Arg 或 Ser； Xaa 在位点 67 是 Leu, Glu, 或 Val； Xaa 在位点 68 是 Leu, Glu, Val 或 Trp； Xaa 在位点 71 是 Leu 或 Val； Xaa 在位点 73 是 Leu, Ser 或 Tyr； Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp； Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Pro； Xaa 在位点 79 是 Pro 或 Ser； Xaa 在位点 81 是 His 或 Thr； Xaa 在位点 84 是 His, Ile, 或 Thr； Xaa 在位点 86 是 Lys 或 Arg； Xaa 在位点 87 是 Asp, Ala 或 Met； Xaa 在位点 91 是 Asn 或 Glu； Xaa 在位点 95 是 Arg, Glu, Leu； Xaa 在位点 98 是 Thr 或 Gln； Xaa 在位点 102 是 Lus, Val, Trp 或 Ser； Xaa 在位点 103 是 Thr 或 Ser； Xaa 在位点 106 是 Asn, Gln, 或 His； Xaa 在位点 109 是 Ala 或 Gly；根据附文 Xaa 代表的四到四十四氨基酸与天然（15－125）的人白介素 3 的相应的氨基酸不同。

11. 10 中的融合蛋白，其中所说的人白介素 3 突变多肽通式如下:

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:9];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:10];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:11];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:12];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:13];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu

Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:14];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:15];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:16];

Asn Cys Ser Asn Met Ile sp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:17];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe A. . Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln

Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro
Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile
His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:18];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn
Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg
Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln
Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro
Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile
Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:19];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn
Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg
Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln
Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro
Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile
Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:20];

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu
Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn
Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg
Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln
Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro
Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile
Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:21];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu

Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu
Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu
Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro
Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile
His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
[SEQ ID NO:22];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr
Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu
Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro
Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile
His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
[SEQ ID NO:23];

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn
Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu
Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu
Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro
Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile
His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
[SEQ ID NO:24];

Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His
Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu
Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg
Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu
Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln

Gln [SEQ ID NO:25];

Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His
Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu
Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg
Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu
Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:26];

Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His
Leu Lys Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu
Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg
Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu
Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:27];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu
Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro
Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln
Gln [SEQ ID NO:28];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu

Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:29];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln [SEQ ID NO:30];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:31];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:32];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu

Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:33];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:34];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:35];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:36];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:37];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:38];

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Val
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:39].

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Ser Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro

Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:40]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ala Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:41]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:42]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:43]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu

Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:44]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:45]

Met Ala Tyr Pro Glu Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala
Glu Asp Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro
Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn
Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys
Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile
Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:46]

Met Ala Tyr Pro Glu Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro
Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn
Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys

Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:47] 和

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Leu Ile His His Leu Lys Ile Pro Pro Asn Pro Ser Leu Asp Ser Ala Asn Leu Asn Ser Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:48].

下面是本发明融合蛋白的例子

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr

Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:121]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:122]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:123]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu

Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:124]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp
Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu
Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met
Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg
Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile
Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala
Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu
Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:125]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp
Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu
Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met
Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg
Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile
Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala

Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu
Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:126]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp
Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu
Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met
Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg
Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile
Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala
Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu
Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:127]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala
Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln
Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys
Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val

Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln
Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp
Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp
Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro
Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg
Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe
Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:128]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala
Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln
Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys
Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val
Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln
Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp
Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp
Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro
Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg
Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe
Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:129]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His

Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala
Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln
Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys
Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val
Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln
Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp
Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp
Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro
Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg
Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe
Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:130]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile
Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu

Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu
Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val
Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp
Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu
Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:131]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro A n Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile
Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu
Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu
Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val
Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp
Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu
Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:132]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser

Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile
Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu
Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu
Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val
Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp
Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu
Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:133]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:134]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His

Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:135]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp
Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu
Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met
Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe al Arg

Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile
Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala
Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu
Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:136]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile
Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu
Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu
Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val
Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp
Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu
Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:137]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala

Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln
Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys
Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val
Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln
Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp
Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp
Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro
Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg
Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe
Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:138]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gln Pro Pro Val
Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asp
Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg

Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:139]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro
Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala
Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr Ala Ala Glu Met
Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp Leu Gln
Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr
Met Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro
Glu Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe
Lys Glu Asn Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp
Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu [SEQ ID NO:141]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gln Pro Pro Val
Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asp
Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro

Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala
Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr Ala Ala Glu Met
Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp Leu Gln
Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr
Met Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro
Glu Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe
Lys Glu Asn Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp
Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu [SEQ ID NO:142]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Pro Val Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
Ser Gly Ser Gly Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:143]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His

Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser
Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val Asn Ala Ile Gln Glu
Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr Ala Ala Glu
Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp Leu
Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys
Gln Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu
Thr Met Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr
Pro Glu Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser
Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe
Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu [SEQ ID NO:144]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp
Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser
Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly
Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met
Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn
Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly
Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu
Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe

Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr
Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu
Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu
Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met
Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln
Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met [SEQ ID NO:145]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Ile Glu Gly Arg
Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro
Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn
Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys
Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile
Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:146]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu

Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Ile Glu Gly Arg
Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro
Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn
Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys
Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile
Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:147]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Pro Gln Pro Pro
Val Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly
Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
Asp Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile
Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu
Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu

Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln [SEQ ID NO:148]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Ile Glu Gly Arg
Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn
Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro Asn Met
Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu
Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu
Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro
Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile
Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:149]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala

Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Ile Glu Gly Arg
Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn
Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro Asn Met
Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr
Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu
Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro
Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile
Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:150]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Ile Glu Gly Arg
Ile Ser Pro Gln Pro Pro Val Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly
Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro
Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn
Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys
Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile
Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:151]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val
Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu
Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln
Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr
Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg
Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:152]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu

Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp
Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu
Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met
Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg
Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile
Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala
Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu
Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:153]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala
Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln
Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys
Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val
Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln
Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp
Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp

Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro
Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg
Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe
Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
[SEQ ID NO:154]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser
Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu
Ser His Lys Ser Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile
Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu
Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu
Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val
Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp
Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu
Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:155]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu

Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Glu Gly Gly Gly
Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn
Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro Asn Met
Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu
Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu
Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro
Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile
Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:156]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Glu Gly Gly Gly
Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn
Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro Asn Met
Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu
Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu
Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro
Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile
Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln

[SEQ ID NO:157]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu
Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Glu Gly Gly Gly
Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro
Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn
Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys
Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile
Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln

[SEQ ID NO:158]

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly
Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys
Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu
Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala
Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu His Ser Gly Leu
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser
Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro
Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu

Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg
Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro Tyr Val Glu Gly Gly Gly
Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro
Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn
Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys
Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile
Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:159]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu
Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys
Asp Leu Arg Val Leu Ser Lys Leu Leu Arg Asp Ser His Val
Leu His Ser Arg Leu Ser Gln Cys Pro Glu Val His Pro Leu
Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala Val Asp Phe Ser Leu Gly
Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr Lys Ala Gln Asp Ile
Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly Val Met Ala Ala
Arg Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly
Gln Leu Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln
Ser Leu Leu Gly Thr Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr
Ala His Lys Asp Pro Asn Ala Ile Phe Leu Ser Phe Gln His
Leu Leu Arg Gly Lys Val Arg Phe Leu Met Leu Val Gly Gly
Ser Thr Leu Cys Val Arg [SEQ ID NO:165]

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu

Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu
Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln
Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys
Asp Leu Arg Val Leu Ser Lys Leu Leu Arg Asp Ser His Val
Leu His Ser Arg Leu Ser Gln Cys Pro Glu Val His Pro Leu
Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala Val Asp Phe Ser Leu Gly
Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr Lys Ala Gln Asp Ile
Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly Val Met Ala Ala
Arg Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly
Gln Leu Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln
Ser Leu Leu Gly Thr Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr
Ala His Lys Asp Pro Asn Ala Ile Phe Leu Ser Phe Gln His
Leu Leu Arg Gly Lys Val Arg Phe Leu Met Leu Val Gly Gly
Ser Thr Leu Cys Val Arg [SEQ ID NO:166]

Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val Leu
Ser Lys Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu
Ser Gln Cys Pro Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu
Leu Pro Ala Val Asp Phe Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln
Met Glu Glu Thr Lys Ala Gln Asp Ile Leu Gly Ala Val Thr
Leu Leu Leu Glu Gly Val Met Ala Ala Arg Gln Gln Leu Gly
Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly Gln Leu Ser Gly Gln
Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gly Thr
Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr Ala His Lys Asp Pro
Asn Ala Ile Phe Leu Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Gly Lys
Val Arg Phe Leu Met Leu Val Gly Gly Ser Thr Leu Cys Val
Arg Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser
Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp
Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu
Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met
Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg
Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile

Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala
Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu
Gln Ala Gln Glu Gln Gln [SEQ ID NO:167]

Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val Leu
Ser Lys Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu
Ser Gln Cys Pro Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu
Leu Pro Ala Val Asp Phe Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln
Met Glu Glu Thr Lys Ala Gln Asp Ile Leu Gly Ala Val Thr
Leu Leu Leu Glu Gly Val Met Ala Ala Arg Gln Gln Leu Gly
Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly Gln Leu Ser Gly Gln
Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gly Thr
Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr Ala His Lys Asp Pro
Asn Ala Ile Phe Leu Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Gly Lys
Val Arg Phe Leu Met Leu Val Gly Gly Ser Thr Leu Cys Val
Arg Glu Phe His Ala Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser
Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro
Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met
Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu
Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly
Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser
Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala
Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu
Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
[SEQ ID NO:168]

融合分子在大肠杆菌中表达的材料和方法

除非另外指出，所有特异的化学物质都来自 Sigma Co.，（St. Louis, Mo）。限制性内切酶，T_4 多核苷酸激酶，大肠杆菌 DNA 聚合酶 I 大片段（Klenow）及 T_4 DNA 连接酶来自 New England Biolabs（Beverly, Massachusetts）。

大肠杆菌菌株

JM 101 菌株: delta (pro lac), supE, thi, F1 (traD36, ropAE, lacI - Q, lacZdeltaM15) (Messing, 1979)。该菌株可从美国典型培养物保藏中心 (ATCC), 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852 获得, 登记号 33876。MON 105 (W 3100 rpoH 358) 是 W 3100 (Bachmann, 1972) 的衍生物指定的 ATCC 登记, 号为 55204。GM 48 菌株: dam - 3, dcm - 6, gal, ara, lac, tar, leu, tonA, tsx (Marinus, 1973) 被用于制备在 GATC 序列没有甲基化的质粒 DNA。

基因和质粒

用于在大肠杆菌中生产 hIL - 3 的基因来自 British Biotechnology Incorporated, Carbridage, England, 产品目录号 BBG 14。该基因被一个称为 pP 0518 的以 pUC 为基础的质粒携带。许多其它的人 CSF 基因包括 IL - 1 α, IL - 1 β, IL - 2, IL - 4, IL - 5, IL - 6, IL - 7, IL - 8, G - CSF, GM - CSF 及 LIF 可从 R & D Systems, Inc. (Minn, MN) 得到。

在大肠杆菌中生产 hIL - 3 的质粒包含其用途已公开的遗传因子 (Olins 等, 1988; Olins 和 Rangwala, 1990)。所用的复制子是 pBR 327 的复制子 (Covarrubias, 等, 1981), 其在细胞中的拷贝数维持在大约 100 个 (Sorbern 等, 1980)。在质粒上有一个编码 β - 内酰胺酶蛋白的基因。该蛋白赋于细胞对氨苄青霉素的抗性。该抗性被用做质粒在细胞中存在的选择表型。

对细胞质表达载体而言, 转录启动子来源于大肠杆菌 recA 基因 (Sancar, 等, 1980)。该启动子, 称为 precA, 包括 RNA 聚合酶结合位点及 texA 抑制子结合位点 (操纵基因)。该段 DNA 可提供高水平的转录, 甚至当 recA 启动子在一个含 pBR 327 复制起点的质粒上也受到调控 (Olinis 等, 1988) 在此被引入作为参考。

所用的核糖体结合位点来自于 T_7 噬菌体的基因 10 (Olinis 等, 1988)。该位点在临近 precA 的 100 个碱基对 (bp) 片段中被编码。在本文所用的质粒中, NcoI 酶的识别序列 (CCATGG) 接着 g10 - L。正是在 NcoI 位点 hIL - 3 基因被插入质粒中。期望在该连接点的核苷酸序列在 mRNA 中作为一个功能性的翻译起始位点而被识别 (Olinis 等, 1988)。所用的 hIL - 3 基因在该基因编码区的下游被构建有一个 HindIII

识别位点（ AAGCTT ）。在该 HindIII 位点是一个包含单链噬菌体 T_1 复制起点的 514 个碱基对的 RsaI 片段（ Dente 等， 1983； Olins, 等， 1990 ），二者都在此被引入作为参考。一种包含这些因子的质粒是 pMON 2341 。另一个包含这些因子的质粒 pMON 5847 已在美国典型培养物保藏中心， 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852 保藏，登记号 ATCC 68912 。

在分泌的表达质粒中，转录启动子来自大肠杆菌的 ara B， A，及 D 基因（ Greenfield 等， 1978 ）。该启动子称为 pAraBAD 并且被包含在一个 323 碱基对的 SacII, BglII 限制性片段中。 LamB 分泌前导序列（ leader ）在 NcoI 酶识别序列处（ 5' CCATGG 3' ）与 hIL - 3 基因的 N 末端相融合（ Wong 等， 1988； Clement 等， 1981 ）。所用的 hIL - 3 基因在接着该基因的编码区处被构建成含有一个 HindIII 识别位点（ 5' AAGCTT 3' ）。

重组 DNA 的方法

合成的基因装配

hIL - 3 突变体基因和其它 CSF 基因可通过合成的寡核苷酸的装配来构建。合成的寡核苷酸被设计成能以互补碱基对形式，与突出的单键末端退火，并当碱基对装配合适时能得到编码所需基因的一个部分的 DNA 序列。 hIL - 3 基因的氨基酸取代是通过将寡核苷酸设计为编码所需取代的寡核苷酸而实现的。互补寡核苷酸序列在加有 50mM NaCl 的连接缓冲液中以每微升 1 个皮摩尔的浓度退火。样品在沸水中用 100ml 烧杯加热并慢慢凉至室温。 1皮摩尔每种退火的寡核苷酸对与大约 0.2 皮摩尔质粒 DNA 连接，用合适的限制性酶消化，在连接缓冲液中（ 25mM Tris pH 8.0， 10mM $MgCl_2$, 10mM 二硫苏糖醇， 1mM ATP， 2mM 精胺）与来自 New England Biolabs （ Benerly, Massuchusetts ）的 T_4 DNA 连接酶一起以 20 μl总体积室温过夜。

聚合酶链式反应

聚合酶链式反应（以后称为 PCR ）技术（ Saiki， 1985 ）使用 Perkin - Elmer Cetus （ Norwalk, CT. ）的试剂盒和热循环仪。 PCR 是以来自 Thermus aquaticus 的热稳定性 DNA 聚合酶为基础的。 PCR 技术是一种模仿天然 DNA 复制过程的 DNA 扩增方法，其中以一种与体内复制相似的方式在每一个循环后， DNA 分子的数目加倍。 DNA 聚合酶介导的延

伸是5'到3'方向的。本文所用的术语“引物”指一段寡核苷酸序列，它提供一个末端以供 DNA 聚合酶添加与一个寡核苷酸序列互补的核苷酸。后一个寡核苷酸序列称为“模板”，引物与之退火。扩增的 PCR 产物定义为包括在延伸引物 5'端之间的区域。因为引物有给定的序列，产物相对于引物序列也将有不同的末端。引物延伸反应用 20 个皮摩尔（ pmols ）的每一种寡核苷酸和 1 皮克的模板质粒 DNA 进行 35 次循环（ 1 次循环限定为 94 ℃一分钟， 50 ℃两分钟及 72 ℃三分钟）。反应混合物用等体积的苯酚/氯仿（ 50 % 苯酚及 50 % 氯仿，体积比）抽提去除蛋白。包含扩增的 DNA 的水相及溶剂相在微型离心机（ Model 5414 Eppendorf Inc, Fremont CA.)中离心 5 分钟分离。为了沉淀扩增的 DNA 而将水相回收并转移到一个新的离心管中，在其中加入 1/10 体积的 3M NaOAc （ pH 5.2 ）和 2.5 倍体积的乙醇（ 100 % 贮存在 - 20 ℃）。将溶液混合并在干冰上放置 20 分钟。在微型离心机中离心 10 分钟沉淀 DNA 并去除溶液。 DNA 沉淀用 70 % 乙醇洗涤，去除乙醇并用 Speedvac concentrator （ Savant， Farmingdale， New York ）干燥。沉淀重悬于 25 μl TE （ 20mM Tris - HCl pH 7.9, 1mM EDTA ）。另外 DNA 也可用加入等体积的 4M NH_4OAc 及 1 倍体积异丙醇沉淀〔 Treco 等，（ 1988 ）〕。将溶液混合并且在室温保持 10 分钟后离心。这些方法选择性地沉淀大于 ~ 20 碱基的 DNA 片段并用于去除寡核苷酸引物。反应的四分之一被限制性酶消化了〔 Higuche,（ 1989 ）〕，为了完善本反应而加热到 70 ℃使酶灭活。

从连接混合物中回收重组质粒

将大肠杆菌 JM 101 细胞制备为感受态从而可接受 DNA 。典型地，20 ~ 100ml 细胞在 LB 培养基中生长到大约 150 Klett 单位的密度然后离心收集。细胞重悬在一半培养体积的 $CaCl_2$ 中并在 4 ℃保持 1 小时。重新离心收集细胞并将细胞重悬在 1/10 培养体积的 $CaCl_2$ 中。将 DNA 加到 150 微升的这些细胞中，并将样品在 4 ℃保持 30 分钟。将样品转移到 42 ℃ 1 分钟，加入 1 毫升 LB 培养基后，样品在 37 ℃振荡 1 小时。将这些样品中的细胞涂在含有氨苄青霉素的平板上以挑选转化体。平板在 37 ℃培养过夜。挑取单菌落，在加有氨苄青霉素的 LB 培养基中 37 ℃搅动培养过夜。分离来自这些培养物的 DNA 作限制性分析。

培养基

LB 培养基（ Maniatis 等， 1982 ）被用作供提取 DNA 用的细胞的生长。补加有 1 %酪蛋白水解物，酸水解的酪蛋白， Difco （ Detroit, Michigan ）的 M_9 最低限度培养基被用于培养在其中生产重组融合分子的微生物细胞。 M_9 培养基的组成如下： 3g/升 KH_2PO_4, 6g/l Na_2HPO_4, 0.5g/l NaCl, 1g/l NH_4Cl, 1.2mM $MgSO_4$, 0.025mM $CaCl_2$, 0.2%葡萄糖（ 0.2 %甘油和 AraBAD 启动子）， 1 %酪蛋白水解物， 0.1ml/l 痕量矿物质（每升 108g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ， 4.0g $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, 7.0 $CoCl_2 \cdot 2H_2O$, 7.0g $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$, 8.0g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 2.0g H_3BO_3, 5.0g $MnSO_4 \cdot H_2O$， 100ml 浓盐酸）。细菌培养用琼脂被用于固体培养基并且液体和固体 LB 培养基都加入 200 微克每毫升的氨苄青霉素。

在大肠杆菌中使用 recA 启动子的载体对融合分子的生产

携有所感兴趣的质粒的大肠杆菌菌株在添加酪蛋白水解物的 M_9 培养基 37 ℃生长，并在一个来自 New Brunswick Scientific （ Edison, New Jersy ）的 Gyrotory 76 型水浴振荡。生长状况用 Klett Summerson 仪（绿色 54 滤光器）， Klett Mfg. Co.（ New York, New York ）监测。当 Klett 值约为 150 时，移出培养物的等分试样（通常为 1ml ）以供蛋白质分析，在剩下的培养物中，加入于 0.1N NaOH 中的萘啶酮酸（ 10mg/ml ）至终浓度为 50 μg /ml 。加入萘啶酮酸后，将培养物在 37 ℃下振荡 3 至 4 小时。为了使所需基因产物的产量达到最高，在细菌生长的始末应保持高度通气。用光学显微镜检查细胞中包涵体的存在，移出 1ml 培养物的等分试样以供蛋白质含量的分析用。

在大肠杆菌细胞质中产生的融合蛋白的分级分离

纯化融合分子的第一步是声处理细胞。培养物的等分试样来自在声处理缓冲液中重悬的细胞沉淀，所述缓冲液的组分为 10mM Tris, pH 8.0, 1mM EDTA, 50mM NaCl 及 0.1mM PMSF 。这些重悬的细胞用来自 Heat Systems - Ultrasonics Inc.（ Farmingdale, New York ）的 W - 375 型 Sonicator 细胞破碎仪（ disrupter ）的微头（ microtip ）进行几次重复的声波冲击处理。声处理的程度的监控是通过光学显微镜下检查匀浆液进行的。当差不多所有的细胞都已破碎时，即将匀浆进行离心

分级分离。包含大多数包涵体的沉淀颗粒（ pellets ）中高度富含融合蛋白。

方法：在大肠杆菌中以包涵体形式表达的融合分子的提取，再折叠及纯化

这些融合蛋白可用多种标准方法纯化。其中一些方法在 Methods in Enzymology, Volume 182 'Guide to Protein Purification' edited by Murray Deutscher, Academic Press, San Diego, CA (1990)中有详细介绍。

在大肠杆菌中以不可溶包涵体形式生产的融合蛋白可在高浓度的变性剂中溶解，所述变性剂包括例如盐酸胍或包含二硫苏糖醇或β－巯基乙醇作为还原剂的尿素。将这些蛋白折叠为活性构型可通过不断的透析而使其中最后只含低浓度的变性剂并不含还原剂来进行。

在一些情况下，已折叠的蛋白可用结合到合适的基质上的亲合试剂例如单克隆抗体或受体亚单位的亲和试剂进行亲和纯化。可替代的，（或另外）可用各种层析方法中的任一种进行纯化，例如：离子交换，凝胶过滤或疏水层析或反相 HPLC 。

hIL－3 夹心 ELISA

融合蛋白的浓度可通过基于一个合适的亲和纯化抗体的夹心 ELISA 法确定。微量滴定板（ Dynatech Immulon II ）用 150 μl 山羊抗 rhIL－3 包被，该抗体的浓度是在 100mM $NaHCO_3$，pH 8.2 中大约为 1 μg/ml 。该板在室温 100%湿度的培养室中温育过夜。将各个板孔倒空并用 200 μl 溶液在 37 ℃和 100 % 湿度下维持 1 小时以阻断板上残留的活性位点，所述溶液中包含 10mM PBS， 3 % BSA 及 0.05% Tween 20, pH 7.4 。倒空各板孔并用包含 0.05% Tween 20 的 150mM NaCl（洗涤缓冲液）洗 4 次。然后各孔加入包含 rhIL－3 标准，对照，样品或只含稀释缓冲液的稀释缓冲液 150 μl（ 10mM PBS 中含 0.1% BSA, 0.01% Tween 20, pH 7.4 ）。通过一种 rhIL－3 的贮存溶液，制备 0.125ng/ml ~ 5ng/ml 浓度范围的标准曲线（浓度由氨基酸组合物分析确定）。将培养板在 37 ℃及 100 % 湿度下温育 2.5 小时。将板孔倒空并且每块板都用洗涤缓冲液洗 4 次。然后在每孔中加入 150 μl适度稀释（在方格盘测定形式中的确定）的与辣根过氧化物酶偶联的羊抗 rhIL－3 。将板在 37 ℃及 100 % 湿度温育 1.5 小时。将板孔倒空并将每块板用洗涤缓冲液洗 4 次。然后每孔加入

150 μl ABTS 底物溶液（Kirkegaard 及 Perry）。将板在室温下温育直到包含 5ng/ml rhIL－3 的标准孔的颜色已变得足以产生 0.5～1 的光吸收，光吸收是在 Dynatech 微量滴定板读数器上读出，测定波长为 410nm，参考波长为 570nm。未知样品的免疫反应的 rhIL－3 的浓度由滴定板读数器提供的软件根据标准曲线算出。

下面的例子将用于更加详细的说明本发明，但也要明白本发明不限于这些具体的例子。

实施例 1

构建融合分子的表达质粒

编码融合蛋白的质粒的构建由下述组成：见于质粒，pMON 13288（美国专利申请系列 PCT / US 93 / 11197 号）的 IL－3 变异体蛋白，接着是因子 Xa 蛋白水解切割位点，接着是小鼠 IgG 2b 铰链区，其中用丝氨酸代替了半胱氨酸作为融合蛋白中两个融合蛋白之间的多肽接头序列并且接着是 G－CSF。用 EcoRI（位于 IL－3 变异体基因的内部）和 HindIII（位于 IL－3 变异体终止密码子之后）消化质粒 pMON 13288 并纯化 3900 碱基对的 EcoRI，HindIII 限制性酶切片段。来源于 pMON 13288 的遗传因子有 β－内酰胺酶基因（AMP），pBR 327 复制起点，recA 启动子，g10L 核糖体结合位点，编码（15～125）IL－3 变异体基因 15－105 氨基酸的碱基，及噬菌体 f1 复制起点。设计用合成的寡核苷酸的互补的碱基对去替换 IL－3 变异体基因 EcoRI 位点后的部分（编码 106～125 氨基酸的碱基），编码因子 Xa 切割位点的 DNA 序列，编码多肽接头的 DNA 序列及用于克隆融合蛋白中第二个基因的 AflIII 限制位点的 DNA 序列。当寡核苷酸装配合适时，所得到的 DNA 序列能按读码框编码上述成分，并含有 EcoRI 和 HindIII 限制性酶切末端。在该 DNA 序列中还构建有单一的限制性位点，以便后来用有相似功能的序列去替换特定的区域（例如其它的多肽接头区域）。为了可在融合蛋白的 C 末端位置克隆其它的基因，而在 13288 基因的末端构建了单一的 SnaBI 限制性位点。在编码 Xa 因子切割位点的序列和编码多肽接头的区域之间构建了单一的 XmaI 位点。在接头区后，构建了单一的 AflIII 位点，即允许进行融合蛋白中 N 端蛋白的克隆。将来源于 pMON 13288 的 3900 碱基对片段与装配的寡核苷酸连接并转化进一个合适的大肠杆菌菌株。所得的克隆用限制性分析进行筛选并进行 DNA 测序以确定得到了所需的 DNA

序列。将所得的质粒用做中间体，其它的基因可用 NcoI, HindIII 片段的形式克隆入此质粒的 AflIII 和 HindIII 位点以产生所需的融合蛋白。NcoI 和 AflIII 所产生的突出端是相容的，但限制性识别位点的侧翼序列是不同的。克隆的结果导致 NcoI 和 AflIII 位点的消失。上面所提到的限制性位点只是作为例子并且不限于上面所介绍的。也可将具有可替换该区域的功能的其它的单一限制性位点构建入质粒中。将编码所得的融合蛋白的质粒进行测序以确定获得了所希望的 DNA 序列。其它的 IL - 3 变异体基因或其它的集落刺激因子基因可用相似的方式通过基因工程技术进行改变以产生合适的限制性位点，从而允许在上面所介绍的融合构建的 C 末端或 N 末端位点进行克隆。同样地，其它的肽酶切割位点或多肽接头也可被构建入融合质粒中。

实施例 2

融合蛋白的表达，提取，再折叠及纯化，例如 pMON 13061，在大肠杆菌中以包涵体形式表达

携带所感兴趣的质粒的大肠杆菌在 37 ℃培养过夜，并在第二天早上用新鲜的加有酪蛋白水解物的 M_9 培养基以大约 1/50 稀释。培养物在 37 ℃剧烈振荡培养 3 ~ 4 小时以到达对数中期（ mid - log ）（ OD = ~ 1 ）。加入溶于 0.1 N NaOH 中的萘啶酮酸（ 10 mg/ml ）到终浓度为 50 μg /ml 。培养物在加入萘啶酮酸后再在 37 ℃生长 3 ~ 4 小时。在细菌的整个生长过程中维持高度的通气状态，以使所希望的融合蛋白的生产能达到最大值。在融合蛋白在大肠杆菌中以不可溶的包涵体形式产生的情况下，需要在光学显微镜下检测包涵体的存在。

包含包涵体形式的融合分子的大肠杆菌细胞用声处理裂解。在 10mM Tris - HCl pH 8.0 和 1mM EDTA 中的 10 %（ w/v ）的细胞悬液被每分钟 3 ~ 4 次的脉冲处理，该脉冲通过使用一个来自 Heat Systems - Ultrasonics Inc.（ Farmingdale , New York ）的 Sonicator Cell disrupter, Model W - 375 而得到。细胞的裂解程度通过在光学显微镜下检查细胞而进行监测。当基本上所有的细胞都已裂解时，即通过 2800 × g 离心 20 分钟而收集包涵体。通过将包涵体沉淀以在声处理缓冲液中 10 % 重悬并如上所述而进行离心，将包涵体洗二次。

融合分子的溶解是将 1 克包涵体放入 10ml 含 50mM Tris - HCl pH 9.5 及 5mM DTT 的 8M 尿素中，用 Bio Homogenizer 混合 10 ~ 30

秒钟然后在 4 ℃轻微搅动 1 ~ 2 小时而实现的。已溶解的融合蛋白在 47,000 × g 离心 15 分钟进行澄清。

将该蛋白质折叠为活性构型是通过在 30 分钟时间内用高于 10mM Tris - HCl pH 9.5 中的 2.3M 的尿素将蛋白质稀释 8 倍以将尿素的浓度降低为 3M 来实现的。一般在 2 ~ 3M 的尿素中进行融合分子的折叠，尽管较高浓度的尿素也允许折叠。在这些接触空气的条件下轻轻搅动融合分子，直至蛋白质折叠及二硫键的形成完全。折叠的进程用反相高效液相色谱（ RP - HPLC ）进行监测，条件为 0.46 × 15 厘米 Vydac C4 柱子（ Hesperia, California ），线性的 35 % ~ 65 % 的乙腈（ CH_3CN ）/ 0.1% 三氟乙酸（ TFA ）梯度， 1ml/min 进行 25 分钟。

折叠完全之后，将融合蛋白溶液的 pH 值用冰醋酸降到 5.0 并在 4 ℃保温。 1 小时后，以 47, 000 × g 离心 15 分钟澄清该溶液。用乙酸将上清的 pH 降到 4.0 并用 0.45 μ 的滤器过滤以澄清溶液。滤液对 100 倍的 10mM 乙酸铵， pH 4.0 ，透析 2 次。用 NaOH 将透析后溶液的 pH 升为 6.5 。中和后的溶液然后以每毫升树脂 2mg 融合蛋白上样到用 10mM Tris - HCl pH 6.5 平衡的 DEAE Fast Flow 柱上（ Pharmacia Piscataway, NJ ）。融合蛋白用在平衡缓冲液中的 50 ~ 150mM 线性梯度的 NaCl 用 0.28 cm/min 的线性流速洗脱 12 小时。通过 RP - HPLC 分析，收集 93%或更高纯度的级分。将收集的级分对 100 倍的 10mM Tris - HCl pH 7.5 透析 2 次。透析后的蛋白溶液用 0.45 μ 的滤器除菌过滤并在 4 ℃保存。 RP - HPLC 和阳离子交换层析如 CM Fast Flow 也可单独使用或与 DEAE 层析一起使用以纯化融合蛋白。

纯化的融合蛋白用 RP - HPLC ，电子喷洒质谱仪， IEF ，及 SDS - PAGE 进行分析。蛋白的数量通过氨基酸组合物及 Bradford 蛋白测定进行。

在一些情况下，折叠的蛋白质可用结合到合适的基质上的亲和试剂如单克隆抗体或受体亚单位进行亲和纯化。可替代地，（或另外）纯化可通过各种层析方法中的任一种进行，例如：离心交换，凝胶过滤或疏水层析或反相 HPLC 。

这些和其它的蛋白质纯化方法在《酶学方法》， 182 卷‘蛋白质纯

化指导' Murray Deutscher 编，学术出版社，圣地亚哥，加利福尼亚（1990）中有详细描述。

实施例 3

融合蛋白体外活性的确定

融合蛋白的浓度可通过基于亲和纯化的多克隆抗体的夹心 ELISA 法确定。另外，蛋白质的浓度可由氨基酸组合物确定。与天然 IL－3，IL－3 变异体或 G－CSF 单独或者一起相比，融合分子的生物活性可由多种体外测定法确定。其中一种测定法是 AML－193 细胞增殖测定。AML－193 细胞对 IL－3 和 G－CSF 起反应，这就使 IL－3 变异体/G－CSF 融合蛋白的结合的生物活性可以得到确定。另外，其它因子依赖的细胞系，如小鼠 IL－3 依赖的细胞系 M－NFS－60（ATCC. CRL 1838）或 32D 也可被使用。IL－3 的活性是种属特异性的但 G－CSF 不是，因此 IL－3 变异体/G－CSF 融合蛋白中 G－CSF 组分的生物活性可以独立地进行确定。甲基纤维素测定法可用于确定 IL－3 变异体/G－CSF 融合蛋白在造血生成祖细胞的扩增及体外各种不同类型造血生成集落的模式中的作用。甲基纤维素测定法可评估前体细胞的频率，因为该方法可测定每 100, 000 输入细胞中祖细胞的频率。长期的，基质依赖的培养物可被用于描绘初始的祖细胞及干细胞。该方法可被用于确定是否融合分子刺激了很初始的祖细胞和/或干细胞的扩增。另外，可进行有限稀释培养以便指示由融合分子所刺激的初始的祖细胞的频率。

因子 Xa 切割位点在纯化和重折叠后可用于切割融合蛋白以将融合蛋白的 IL－3 和 G－CSF 组分分离开。用因子 Xa 切割之后，融合蛋白的 IL－3 和 G－CSF 组分可被纯化为均一的形式，并单独测定以证明两种组分在以融合蛋白形式被表达，再折叠及纯化后是以活性构型存在的。

实施例 4

pMON 13018 的构建

构建 pMON 13018，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列的质粒。来自 pMON 13288 的 3900 碱基对的 EcoRI, HindIII 限制性片段与下面的一对退火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #88Cterm1 [SEQ ID NO:91]
Oligo #88Cterm4 [SEQ ID NO:92]

Oligo #88Xa2 [SEQ ID NO:93]
Oligo #88Xa5 [SEQ ID NO:94]

Oligo #Glyn3 [SEQ ID NO:95]
Oligo #Glyn6 [SEQ ID NO:96]

装配的寡核苷酸产生 EcoRI 和 HindIII 限制性末端及编码（ 15 - 125 ） hIL - 3 变异体 13288 的 106 - 125 氨基酸的 DNA 序列，以及编码包括因子 Xa 切割位点和氨基酸序列 $(Gly_2Ser)_2$ 的多肽接头 1 （表 1 ）的 DNA 序列。连接产物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101 。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化体细菌。从生长在 LB 培养基中的一个菌落中提取质粒 DNA 。对 DNA 测序以确定序列是 应该有的寡核苷酸组成。构建 pMON 13018 的简图如图 2 所示。

实施例 5

pMON 13019 的构建

构建 pMON 13019，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列的质粒的。来自 pMON 13018 的 4014 碱基对的 XmaI/AflIII 限制性片段与下面的一对已退火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #IgG2b1 [SEQ ID NO:97]
Oligo #IgG2b2 [SEQ ID NO:98]

装配的寡核苷酸产生 XmaI 和 AflIII 限制性末端以及编码由因子 Xa 切割位点和小鼠 IgG2b 铰链区组成的多肽接头 4 （表 1 ）的氨基酸 9 - 33 的 DNA 序列。连接反应物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101 。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化体细菌。从生长在 LB 培养基中的菌落中提取质粒 DNA 。对 DNA 测序以确定该序列是上面所说的寡核苷酸。

实施例 6

pMON 13024 的构建

构建 pMON 13024，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列的质粒。将来自 pMON 13010 的 4091 个碱基对的 NheI, HindIII 限制性片段与下面一对已退火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #GCSFSna1 [SEQ ID NO:99]

Oligo #GCSFSna2 [SEQ ID NO:100]

装配的寡核苷酸产生 NheI 和 HindIII 限制性末端，在 G - CSF 基因的 3'端产生 SnaBI 限制性位点，以及编码 G - CSF 155 - 175 氨基酸的 DNA 序列。G - CSF 基因后的终止密码子被去掉并且 SnaBI 的识别位点的 DNA 序列在 G - CSF 的 C - 末端读码框内编码氨基酸 Tyr, Val。将连接反应物用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。从生长在 LB 培养基中的菌落中提取质粒 DNA。对 DNA 测序以确定 DNA 序列是上面的寡核苷酸。

实施例 7

pMON 13027 的构建

构建 pMON 13027，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列的质粒。质粒 pMON 13018 的 DNA 被限制性酶 NcoI 和 SnaBI 消化，结果产生 3704 个碱基对的 NcoI， SnaBI 片段，质粒 pMON 13024 的 DNA 被 NcoI 和 SnaBI 消化产生 528 个碱基对的 NcoI，SnaBI 片段。将限制性片段连接，并将连接混合物用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA，用限制性分析及测序以确定为正确的插入。

实施例 8

pMON 13032 的构建

构建 pMON 13032，该质粒是作为一个中间体质粒而用于构建包含编码融合蛋白 DNA 序列的质粒。pMON 15130 质粒的 DNA 被限制性酶 NcoI 和 SnaBI 消化并产生一个 29 个碱基对的 NcoI 和 SnaBI 片段。pMON 13024 质粒的 DNA 被 NcoI 和 SnaBI 消化结果产生一个 528 个碱基对的 NcoI， SnaBI 片段。将限制性片段连接并将连接混合物用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA，并用限制性分析，及序列测定以确定为正确的插入。

实施例 9

pMON 13041 的构建

构建 pMON 13041，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列的质粒。来自 pMON 13018 的 4018 个碱基对的

SnaBI / XmaI 限制性片段与下列已退火的互补的寡核苷酸连接:

```
Oligo #Lysxa1 [SEQ ID NO:101]
Oligo #Lysxa2 [SEQ ID NO:102]
```

装配的寡核苷酸产生 SnaBI 和 XmaI 限制性末端及编码由因子 Xa 切割位点，其中的 Arg 换成了 Lys 及氨基酸序列 $(Gly_3Ser)_2$ 组成的多肽接头 2（表 1）的氨基酸 1 ~ 8 的 DNA 序列。连接反应物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。从在 LB 培养基生长的菌落中提取 DNA。进行 DNA 测序以确定该序列是上述的寡核苷酸。

实施例 10

pMON 13042 的构建

构建 pMON 13042，该质粒是作为一个中间体质粒而用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列的质粒的。来自 pMON 13018 的 4018 个碱基对的 SnaBi / XmaI 限制性片段与下面的一对已退火的互补的寡核苷酸连接:

```
Oligo #Glyxa1 [SEQ ID NO:103]
Oligo #Glyxa2 [SEQ ID NO:104]
```

装配的寡核苷酸产生 SnaBI 和 XmaI 限制性末端以及编码多肽接头 3（表 1）的 DNA 序列。多肽接头 3 由下列的氨基酸序列组成: Tyr Val Glu Gly Gly Gly Ser Pro $(Gly_3Ser)_2$ Asn〔SEQ ID NO: 190〕。连接反应物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。从在 LB 培养基中生长的菌落中提取质粒 DNA。进行 DNA 测序以确定该 DNA 序列是上述的寡核苷酸。

实施例 11

pMON 13046 的构建

构建 pMON13046，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白 DNA 序列的质粒的。pMON 13048 质粒的 DNA 被限制性酶 NcoI 及 NsiI 消化，结果产生一个 3873 个碱基对的 NcoI, NsiI 片段。它编码 hIL - 3 变异体的 pMON 13416 质粒（美国专利申请系列第 PCT / US 93 / 11197 号），被 NcoI 和 NsiI 消化，结果产生 170 个碱基对的 NcoI, NsiI

片段。将限制性片段连接，连接反应混合物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA，作限制性分析，测序以确定所插入的为正确的序列。

实施例 12

pMON 13047 的构建

构建 pMON 13047，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白 DNA 序列的质粒的。pMON 13019 质粒的 DNA 被限制性酶 NcoI 和 NsiI 消化，结果产生一个 3918 个碱基对的 NcoI, NsiI 片段。pMON 13416 质粒的 DNA 被 NcoI 和 NsiI 消化，结果产生 170 个碱基对的 NcoI, NsiI 片段。将限制性片段连接，并将连接反应混合物用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA，作限制性分析，测定序列以确定为正确的插入。

实施例 13

pMON 13478 的构建

一个以 PUC18 为基础的包含所操作的编码人粒细胞集落刺激因子（hG - CSF）基因的质粒来自 R & D Systems（目录# BBG 13，Minneapolis MN）。将该质粒称为 pMON 13457。将来自 pMON 13457 的 3157 个碱基对的 ApaI, HindIII 片段与下面的 退火的互补的寡核苷酸对连接:

```
Oligo #hgcsfma1 [SEQ ID NO:111]
Oligo #hgcsfma2 [SEQ ID NO:112]
```

装配的寡核苷酸产生了 HindIII 和 ApaI 限制性末端，一个内部的 NcoI 限制性位点，及编码 hG - CSF 前四个氨基酸（Thr Pro Leu Gly）的 DNA 序列并且该编码过程由甲硫氨酸起始，接着是一个丙氨酸。甲硫氨酸和丙氨酸是为了在大肠杆菌中表达而增加的。连接反应混合物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA 并测序以确定为正确的插入。所得到的质粒称为 pMON 13478。

实施例 14

pMON 13498 的构建

来自 pMON 13478 的 3163 个碱基对的 NcoI, ApaI 片段与下面的一对

已退火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #hgcsfat3 [SEQ ID NO:115]
Oligo #hgcsfat4 [SEQ ID NO:116]

装配的寡核苷酸产生了 NcoI 及 ApoI 限制性末端,并使编码成熟 hG - CSF 前四个氨基酸(Thr Pro Leu Gly)的 DNA 序列的 A/T 含量最大化。改变 DNA 序列中 A/T 的含量是为了增加在大肠杆菌中蛋白质的表达水平。将连接反应混合物用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101 。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA 并测序以确定为正确的插入。寡核苷酸的 ApaI 的限制性末端与 ApaI 位点相容,但 ApaI 识别序列发生了变化。所得到的质粒称为 pMON 13498 。所进行的对 hG - CSF 基因的修饰见 DNA 序列〔 SEQ ID NO: 178 〕。

实施例 15

pMON 13010 的构建

pMON 5743 质粒(Olins 及 Rangwala[1990])的 DNA 被限制性酶 NcoI 和 EcoRI 消化,结果产生一个 3633 个碱基对的 NcoI, EcoRI 片段。质粒 pMON 13418 的 DNA 被 NcoI 及 EcoI 消化,结果产生一个 542 个碱基对的 NcoI, EcoRI 片段。将限制性片段连接,并用连接反应混合物去转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101 。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA ,作限制性分析,并测序以确定是正确的插入。 pMON 13010 质粒编码如下的氨基酸序列:

肽 #

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe
Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly
Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp
Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly
Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu
Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu
Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp
Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr
Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala

Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val

Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro [SEQ ID NO:161]

DNA 序列 # 〔 SEQ ID NO: 178 〕编码上述的 pMON 13010 的多肽。

实施例 16

pMON 13499 的构建

来自 pMON 13478 的 3163 个碱基对的 NcoI, ApaI 片段与下面一对已退火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #hgcsfat1 [SEQ ID NO:113]

Oligo #hgcsfat2 [SEQ ID NO:114]

装配的寡核苷酸产生 NcoI 及 ApoI 的限制性末端，以及使编码 hG - CSF 前三个氨基酸（ Thr Pro Leu ）的 DNA 序列的 A/T 含量最大化。DNA 序列中 A/T 含量的改变是为了增加在大肠杆菌中的表达水平。连接反应混合物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101 。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA，并测序以确定为正确的插入。所得到的质粒称为 pMON 13499 。所进行的对 hG - CSF 基因的修饰见 DNA 序列〔 SEQ ID NO: 177 〕。

实施例 17

pMON 13033 的构建

来自 pMON 13499 的 3117 个碱基对的 ApaI, BstXI 片段与下面一对已通火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #gcys18 [SEQ ID NO:107]

Oligo #gcys18lo [SEQ ID NO:108]

装配的寡核苷酸产生 ApaI 和 BstXI 限制性末端，并且编码 hG - CSF 的 5 ~ 26 氨基酸，但 17 位氨基酸由丝氨酸替换了半胱氨酸除外。用丝氨酸替换半胱氨酸是为了增加分离自大肠杆菌的蛋白质在体外的再折叠效率。连接反应混合物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101 。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA 并测序以确定插入序列正确。所得到的质粒称为 pMON 13033 。所进行的对 hG - CSF 基因的修饰见 DNA 序列〔 SEQ ID NO: 179 〕。

实施例 18

pMON 13037 的构建

pMON 5743 质粒的 DNA，用限制性酶 NcoI 和 EcoRI 消化，结果产生一个 3633 个碱基对的 NcoI, EcoRI 片段。pMON 13033 质粒的 DNA 用 NcoI 和 EcoRI 消化，结果产生一个 542 个碱基对的 NcoI, EcoRI 片段。将限制性片段连接，并将连接混合物用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA，作限制性分析，并测序以确定插入是正确的。质粒 pMON 13037 编码如下的氨基酸序列:

肽 #

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe

Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly

Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His

Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp

Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly

Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu

Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu

Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp

Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr

Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala

Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val

Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro

[SEQ ID NO:162]

DNA 序列 #〔 SEQ ID NO : 179 〕编码上述的 pMON 13037 多肽。

实施例 19

pMON 13011 的构建

以 pUC 18 为基础的包含所操作的编码人抗粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（ hGM - CSF ）的质粒得自 R & D Systems （目录# BBG12, Minneapolis MN ）。该质粒称为 pMON 13458。来自 pMON 13458 的 2986 个碱基对的 NcoI, BsmI 片段与下面一对已退火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #gm-aup [SEQ ID NO:105]

Oligo #gm-alow [SEQ ID NO:106]

装配的寡核苷酸产生了NcoI和BsmI限制性末端及编码hGM－CSF前19个氨基酸的DNA序列。为了增加在大肠杆菌中的表达水平，而将编码3，4，5，7，9，11，12，13及15氨基酸的DNA序列变成大肠杆菌优选的密码子。连接反应混合物被用于转化大肠杆菌K－12菌株JM 101。在包含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒DNA并测序以确定所插入的序列是正确的。所得到的质粒称为pMON 13011。所进行的hGM－CSF基因的修饰见DNA序列〔SEQ ID NO：176〕。

实施例 20

pMON 13012的构建

pMON 5743质粒的DNA被限制性酶NcoI和EcoRI消化，结果产生一个3633个碱基对的NcoI和EcoRI片段。pMON 13011质粒的DNA用NcoI和EcoRI消化，结果产生一个398个碱基对的NcoI，EcoRI片段。将限制性片段连接，并将连接反应混合物用于转化大肠杆菌K－12菌株JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒DNA，进行限制性分析，并测序以确定插入是正确的。质粒pMON 13012编码下述的氨基酸序列：

肽 #

Met Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu
His Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser
Arg Asp Thr Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser
Glu Met Phe Asp Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu
Glu Leu Tyr Lys Gln Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys
Gly Pro Leu Thr Met Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro
Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu
Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe
Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu [SEQ ID NO:160]

DNA序列#〔SEQ ID NO：176〕编码上述的pMON 13012多肽。

实施例 21

pMON 5865的构建

以pUC 18为基础的包含所操作的编码人白介素6（hIL－6）的基

因的质粒得自 British Biotech（目录# BBG 17）。来自该质粒的 3170 个碱基对的 HindIII / BstXI 片段与下面一对已退火的互补的寡核苷酸连接:

Oligo #HIL6231 [SEQ ID NO:109]

Oligo #HIL6232 [SEQ ID NO:110]

装配的寡核苷酸产生了 HindIII 和 BstXI 限制性位点以及编码 hIL - 6 前 10 个氨基酸加上为大肠杆菌蛋白表达所需的 N 末端 Met Ala 的 DNA 序列。该寡核苷酸还在该基因的 5'末端产生了一个 NcoI 位点。为了增加在大肠杆菌中的表达水平，而将编码前 10 个氨基酸的密码子变成了大肠杆菌优选的密码子。连接反应混合物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒 DNA 并测序以确定所插入的序列是正确的。所得到的质粒称为 pMON 5865。所进行的 hG - CSF 基因的修饰见 DNA 序列〔SEQ ID NO: 175〕。

实施例 22

pMON 13040 的构建

质粒 pMON 5743 的 DNA 用限制性酶 NcoI 和 EcoRI 消化，结果产生一个 3633 个碱基对的 NcoI， EcoRI 片段。质粒 pMON 5865 的 DNA 用 NcoI 和 EcoRI 消化，结果产生一个 572 个碱基对 NcoI， EcoRI 片段。将限制性片段连接，并将连接反应混合物用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒 DNA，作限制性分析，以及测序以确定插入是正确的。质粒 13040 编码下面的氨基酸序列:

肽 #

Met Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala
Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln
Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr
Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala
Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys
Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile
Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn
Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser

Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu

Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu

Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr

His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu

Arg Ala Leu Arg Gln Met [SEQ ID NO:163]

DNA 序列 # 〔 SEQ ID NO: 175 〕编码上述的 pMON 13040 多肽。

实施例 23

pMON 15931 的构建

构建 pMON 15931，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列质粒的。将编码丝状噬菌体 fd （ Schaller 等，1975 ）的 pIII 蛋白的富含（ Gly - Ser ）的间隔区的 DNA 序列用 PCR 技术扩增。一个包含编码丝状噬菌体 fd pIII 蛋白基因的质粒被用作 PCR 反应的模板；并用下面的寡核苷酸做为引物:

Oligo # prefor [SEQ ID NO:117]
Oligo # revpre [SEQ ID NO:118]

PCR 的引物扩增反应产生如下的 DNA 序列:

CCTGTCAACC CGGGCGGCGG CTCTGGTGGT GGTTCTGGTG GCGGCTCTGA

GGGTGGCGGC TCTGAGGGTG GCGGTTCTGA GGGTGGCGGC TCTGAGGGTG

GCGGTTCCGG TGGCGGCTCC GGTTCCGGTA ACATGTATTA TGA
[SEQ ID NO:181]

所说的 DNA 序列编码由因子 Xa 切割位点和 fd 噬菌体 pIII 蛋白富含（ Gly - Ser ）已组成的多肽接头 7（表 1 ）的 9 ~ 49 氨基酸。 PCR 产生的片段用 XmaI 和 AflIII 消化并与来自 pMON 13018 的 4014 个碱基对的 XmaI， AflIII 片段连接。连接反应混合物被用于转化大肠杆菌 K - 12 菌株 JM 101 。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒 DNA，做限制性分析，以及测序以确定插入是正确的。

实施例 24

pMON 15930 的构建

构建 pMON 15930，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的 DNA 序列的质粒的。编码丝状噬菌体 fd （ Schaller 等，

1975）pIII蛋白的富含（Gly - Ser）的间隔区及一些侧翼氨基酸的DNA序列用PCR技术扩增。一个包含编码丝状噬菌体fd pIII蛋白基因的质粒被用做PCR反应的模板，用下面的寡核苷酸作为引物：

Oligo # forxtra [SEQ ID NO:119]
Oligo # xtrarev [SEQ ID NO:120]

PCR引物扩增反应产生如下的DNA序列：

ATCGTCTGAC CTCCCGGGCC TCCTGTCAAT GCTGGCGGCG GCTCTGGTGG
TGGTTCTGGT GGCGGCTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT GGCGGTTCTG
AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT GGCGGTTCCG GTGGCGGCTC CGGTTCCGGT
GATTTTGATT ATGAAAACAT GTCAAACGCT [SEQ ID NO:182]

上述的DNA序列编码由因子Xa切割位点和fd噬菌体pIII蛋白富含（Gly - Ser）区所组成的多肽接头8（表1）的9～70个氨基酸。将PCR产生的片段用X mal和AflIII消化并与来自pMON 13018的4014个碱基对的XmaI，AflIII片段连接。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒DNA，作限制性分析，以及测序以确定插入序列是正确的。

实施例 25

pMON 13038的构建

构建pMON 13038，该质粒是作为一个中间体质粒用于构建包含编码融合蛋白的DNA序列的质粒的。pMON 13019质粒的DNA被限制性酶NcoI和SnaBI消化，结果产生一个3749个碱基对的NcoI，SnaBI片段。pMON 13024质粒的DNA用NcoI和SnaBI消化，结果产生一个528个碱基对的NcoI, SnaBI片段。将限制性片段连接，并用连接反应混合物去转化大肠杆菌K－12菌株JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒DNA，做限制性分析，以及测序以确定插入正确的。所得到的质粒称为pMON 13038。

实施例 26

pMNO 13021的构建

质粒pMON 13018的DBA用限制性酶AflIII和Hind消化，结果产生一个4023个碱基对的AflIII，HindIII片段。质粒pMON 13288的DNA用NcoI和HindIII消化，结果产生一个345个碱基对的NcoI，HindIII

片段。限制性片段被连接，并将连接反应混合物用于转化大肠杆菌 K－12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒 DNA，做限制性分析，以及测序确定插入是正确的。一个构建该质粒 pMON 13021 的简图如图 2 所示。质粒 pMON 13021 编码是如下氨基酸序列的融合蛋白：

肽 #〔SEQ ID NO：125〕

DNA 序列 #〔SEQ ID NO：54〕编码所述的 pMON 13021 多肽。

实施例 27

pMON 13022 的构建

质粒 pMON 13018 的 DNA 被限制性酶 AflIII 和 HindIII 消化，结果产生一个 4023 个碱基对的 AflIII，HindIII 片段。质粒 pMON 13012 的 DNA 用 NcoI 和 HindIII 消化，结果产生一个 586 个碱基对的 Nco，HindIII 片段。限制性片段被连接，连接反应混合物被用于转化大肠杆菌 K－12 菌株 JM 101。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化株。提取质粒 DNA，作限制性分析，以及测序以确定插入是正确的。质粒 pMON 13022 编码是下列氨基酸序列的融合蛋白：

肽 #〔SEQ ID NO：141〕

DNA 序列 #〔SEQ ID NO：55〕编码所述的 pMON 13022 多肽。

实施例 28－62

融合蛋白的进一步的例子，部分包括如表 2 所示的 hIL－3 变异体。包含编码表 2 中融合蛋白基因的质粒由材料与方法及本文所包含的实施例尤其是实施例 1，9，10，26 及 27 中所述的方法构建。如表 2 所示的 DNA 限制性片段被连接，并用所得到的大肠杆菌表达质粒（表 2）包含编码所指的多肽融合分子（表 2）DNA 序列。多肽融合分子由两个集落刺激因子（R_1 和 R_2）通过一个多肽接头（L）（表 1）融合而成，以通式 R_1－L－R_2 表示。表 2 中的一些编码多肽融合分子的基因以一个 NcoI，HindIII 限制性片段的形式从大肠杆菌表达载体中转移到一个哺乳动物细胞（BHK）表达载体 pMON 3934 中。大肠杆菌和 BHK 表达质粒如表 2 所示。表 2 中的一些多肽融合分子在 AML 193.1 细胞中的生物活性，生长启动活性如表 3 所示。表 2 中的一些多肽融合分子的在甲基纤维法测定的生物活性如图 3－7 所示。

表 1

多肽接头名称及氨基酸序列

多肽接头名称	氨基酸序列
接头 1	YVIEGRISP(GGGS)$_2$N [SEQ ID NO:188]
接头 2	YVIEGKISP(GGGS)$_2$N [SEQ ID NO:189]
接头 3	YVEGGGGSP(GGGS)$_2$N [SEQ ID NO:190]
接头 4	YVIEGRISPGEPSGPISTINPSPPSKESHKSPN [SEQ ID NO:191]
接头 5	YVIEGKISPGEPSGPISTINPSPPSKESHKSPN [SEQ ID NO:192]
接头 6	YVEGGGGSPGEPSGPISTINPSPPSKESHKSPN [SEQ ID NO:193]
接头 7	YVIEGRISP(GGGS)$_3$(EGGGS)$_4$GGGSGSGN [SEQ ID NO:194]
接头 8	YVIEGRISPQPPVNA(GGGS)$_3$(EGGGS)$_4$GGGSGSGDFDYEN [SEQ ID NO:195]
接头 9	EFHAYVEGGGGSP(GGGS)$_2$N [SEQ ID NO:196]

表 2

实施例号	载体片段	插入片段	大肠杆菌	BHK pMON	R1	接头	R2	DNA [SEQ ID NO:]	多肽 [SEQ ID NO:]
28	pMON13018 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13010 556 bp NcoI, HindIII	13023	3987	13288	Linker 1	G-CSF	[SEQ ID NO:53]	[SEQ ID NO: 121]
26	pMON13018 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13288 345 bp NcoI, HindIII	13021	3988	13288	Linker 1	13288	[SEQ ID NO:54]	[SEQ ID NO: 125]
27	pMON13018 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13012 412 bp NcoI, HindIII	13022	3989	13288	Linker 1	GM-CSF	[SEQ ID NO:55]	[SEQ ID NO: 141]
29	pMON13021 4029 bp NcoI, SnaBI	pMON 13024 528 bp NcoI, SnaBI	13026	3995	C-CSF	Linker 1	13288	[SEQ ID NO:72]	[SEQ ID NO: 146]
30	pMON15931 4148 bp AflIII/HindIII	pMON 13037 556 bp NcoI, HindIII	13062	26432	13288	Linker 8	G-CSF Ser17	[SEQ ID NO:65]	[SEQ ID NO: 139]
31	pMON15931 4148 bp AflIII/HindIII	pMON 13012 412 bp NcoI, HindIII	13031	3998	13288	Linker 8	GM-CSF	[SEQ ID NO:66]	[SEQ ID NO: 142]
32	pMON15930 4119 bp AflIII/HindIII	pMON 13010 556 bp NcoI, HindIII	15937	26405	13288	Linker 7	G-CSF	[SEQ ID NO:67]	[SEQ ID NO: 143]
33	pMON13019 4068 bp AflIII/HindIII	pMON 13010 556 bp NcoI, HindIII	13034	26406	13288	Linker 4	G-CSF	[SEQ ID NO:68]	[SEQ ID NO: 128]
34	pMON13018 4068 bp AflIII/HindIII	pMON 13012 412 bp NcoI, HindIII	13035	26407	13288	Linker 4	GM-CSF	[SEQ ID NO:69]	[SEQ ID NO: 144]

表 2（续）

实施例号	载体片段	插入片段	大肠杆菌	BHK pMON	R1	接头	R2	DNA [SEQ ID NO:]	多肽 [SEQ ID NO:]
35	pMON13019 4068 bp AflIII/HindIII	pMON 13288 345 bp NcoI, HindIII	13036	26408	13288	Linker 4	13288	[SEQ ID NO:62]	[SEQ ID NO: 131]
36	pMON13018 4257 bp AflIII/HindIII	pMON 13288 345 bp NcoI, HindIII	13063	26433	G-CSF	Linker 4	13288	[SEQ ID NO:73]	[SEQ ID NO: 150]
37	pMON13032 4337 bp AlfIII/HindIII	pMON 13288 345 bp NcoI, HindIII	13064	26434	G-CSF	Linker 8	13288	[SEQ ID NO:74]	[SEQ ID NO: 151]
38	pMON13018 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13037 556 bp NcoI, HindIII	13039	26415	13288	Linker 1	G-CSF Ser 17	[SEQ ID NO:56]	[SEQ ID NO: 122]
39	pMON13027 4212 bp AflIII/HindIII	pMON 13416 345 bp NcoI, HindIII	13043	26416	G-CSF	Linker 1	13416	[SEQ ID NO:75]	[SEQ ID NO: 147]
40	pMON13032 4337 bp AflIII/HindIII	pMON 13416 345 bp NcoI, HindIII	13044	26417	G-CSF	Linker 8	13416	[SEQ ID NO:76]	[SEQ ID NO: 148]
41	pMON13038 4257 bp AflIII/HindIII	pMON 13416 345 bp NcoI, HindIII	13045	26418	G-CSF	Linker 4	13416	[SEQ ID NO:77]	[SEQ ID NO: 149]
42	pMON13041 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13037 556 bp NcoI, HindIII	13054	26424	13288	Linker 2	G-CSF Ser 17	[SEQ ID NO:59]	[SEQ ID NO: 123]
43	pMON13042 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13037 556 bp NcoI, HindIII	13056	26426	13288	Linker 3	G-CSF Ser 17	[SEQ ID NO:60]	[SEQ ID NO: 124]

表 2（续）

实施例号	载体片段	插入片段	大肠杆菌	BHK pMON	R1	接头	R2	DNA [SEQ ID NO:]	多肽 [SEQ ID NO:]
44	pMON13041 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13288 345 bp NcoI, HindIII	13055	26425	13288	Linker 2	13288	[SEQ ID NO:58]	[SEQ ID NO: 126]
45	pMON13042 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13288 345 bp NcoI, HindIII	13057	26427	13288	Linker 3	13288	[SEQ ID NO:61]	[SEQ ID NO: 127]
46	pMON13047 4068 bp AflIII/HindIII	pMON 13416 345 bp NcoI, HindIII	13052	26422	13416	Linker 4	13416	[SEQ ID NO:82]	[SEQ ID NO: 137]
47	pMON13047 4068 bp AflIII, HindIII	pMON 13037 556 bp NcoI, HindIII	13053	26423	13416	Linker 4	G-CSF Ser 17	[SEQ ID NO:83]	[SEQ ID NO: 138]
48	pMON13023 4409 bp NsiI, NcoI	pMON 13416 170 bp NcoI, NsiI	13066	26436	13416	Linker 1	G-CSF	[SEQ ID NO:84]	[SEQ ID NO: 134]
49	pMON13046 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13037 556 bp NcoI, HindIII	13051	26421	13416	Linker 1	GM-CSF Ser 17	[SEQ ID NO:85]	[SEQ ID NO: 135]
50	pMON13046 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13416 345 bp NcoI, HindIII	13050	26420	13416	Linker 1	13416	[SEQ ID NO:86]	[SEQ ID NO: 136]
51	pMON13041 3994 bp XmaI, HindIII	pMON 13034 630 bp XmaI, HindIII	13058	26428	13288	Linker 5	G-CSF	[SEQ ID NO:70]	[SEQ ID NO: 129]

表 2（续）

实施例号	载体片段	插入片段	大肠杆菌	BHK pMON	R1	接头	R2	DNA [SEQ ID NO:]	多肽 [SEQ ID NO:]
52	pMON13042 3994 bp XmaI, HindIII	pMON 13034 630 bp XmaI, HindIII	13060	26430	13288	Linker 6	G-CSF	[SEQ ID NO:71]	[SEQ ID NO: 130]
53	pMON13041 3994 bp XmaI, HindIII	pMON 13036 419 bp XmaI, HindIII	13059	26429	13288	Linker 5	13288	[SEQ ID NO:63]	[SEQ ID NO: 132]
54	pMON13042 3994 bp XmaI, HindIII	pMON 13036 419 bp XmaI, HindIII	13061	26431	13288	Linker 6	13288	[SEQ ID NO:64]	[SEQ ID NO: 133]
55	pMON13018 4023 bp AflIII/HindIII	pMON 13040 586 bp NcoI, HindIII	13049	26435	13288	Linker 1	11, 6	[SEQ ID NO:57]	[SEQ ID NO: 145]
56	pMON13056 4409 bp NcoI, NsiI	pMON 13416 170 bp NcoI, NsiI	13145		18	Linker 8	G-CSF Ser 17	[SEQ ID NO:87]	[SEQ ID NO: 152]
57	pMON13053 4599 bp SnaBI, XmaI	GlyXa1[SEQ ID NO: 103] GlyXa2[SEQ ID NO: 104]	13146		13416	Linker 6	Ser17	[SEQ ID NO:89]	[SEQ ID NO: 154]
58	pMON13050 4343 bp SnaBI, XmaI	GlyXa1[SEQ ID NO: 103] GlyXa2[SEQ ID NO: 104]	13147		13416	Linker 8	13416	[SEQ ID NO:88]	[SEQ ID NO: 153]

表 2（续）

实施例号	载体片段	插入片段	大肠杆菌	BHK pMON	R1	接头	R2	DNA [SEQ ID NO:]	多肽 [SEQ ID NO:]
59	pMON13052 4388 bp SnaBI, XmaI	GlyXa1[SEQ ID NO: 103] GlyXa2[SEQ ID NO: 104]	13148		13416	Linker 6	13416	[SEQ ID NO:90]	[SEQ ID NO: 155]
60	pMON13043 4532 bp SnaBI, XmaI	GlyXa1[SEQ ID NO: 103] GlyXa2[SEQ ID NO: 104]	13151		G-CSF	Linker 8	13416	[SEQ ID NO:78]	[SEQ ID NO: 159]
61	pMON13151 4479 bp NcoI, BstXI	pMON13037 78 bp NcoI, BstXI	13149		G-CSF Ser 17	Linker 8	13416	[SEQ ID NO:80]	[SEQ ID NO: 158]
62	pMON13045 4577 bp SnaBI, XmaI	GlyXa1[SEQ ID NO: 103] GlyXa2[SEQ ID NO: 104]			G-CSF	Linker 6	13416	[SEQ ID NO:79]	[SEQ ID NO: 156]
63	pMON13152 4524 bp NcoI/BstXI	pMON 13037 78 bp NcoI, BstXI	13150		G-CSF Ser 17	Linker 6	13416	[SEQ ID NO:81]	[SEQ ID NO: 157]

实施例 63

c - mpl 配体（ Meg - CSF ）的 1 - 332 和 1 - 153 氨基酸形式的分离

A．逆转录反应（ c - mpl 配体的序列以 Genbank 登记号 # L 33410 为基础）。人胎儿肝 A^+ RNA 得自 Clontech （ Palo Alto， CA ）。第一条链的 cDNA 反应使用一个来自 A Invitrogen （ San Diego, CA)的 cDNA Cycle™试剂盒进行。

B． 聚合酶链式反应

在逆转录反应（ RT ）之后，经使用寡核苷酸引物的 PCR 扩增 1 - 332 c - mpl 配体，引物 c - mpl NcoI 〔 SEQ ID NO： 169 〕在紧接基因的 5'末端之前产生一个 NcoI 位点，而引物 c - mpl EcoRI 〔 SEQ ID NO： 169 〕紧接 3'末端终止密码产生一个 EcoRI 位点。在 RT 反应之后，用引物 c - mpl NcoI 〔 SEQ ID NO： 169 〕和 3'端引物 c - mpl HindIII 〔 SEQ ID NO： 171 〕扩增 1 - 153 c - mpl 配体，其中 3'端引物能紧接氨基酸 153 的密码子产生一个终止密码子和一个 HindIII 位点。

实施例 64

pMON 26448 的构建

1 - 153 c - mpl 配体的 PCR 产物为了被亚克隆入 pMON 3934 而被限制性酶 NcoI 和 HindIII 消化。 pMON 3944 是一个来自 pMON 3359 〔 Hippenmeyer 等，（ 1993 ）〕的哺乳动物表达载体，但它在 IE 110 启动子和 poly - A 信号之外还包括一个修饰的人 IL - 3 信号肽序列。该信号肽序列两侧由BamHI 和 NcoI 限制性酶位点包围，这就方便了 NcoI，HindIII 片段形式的基因的克隆和表达。 HindIII 位点在 NcoI 位点的 3'端。信号肽的 DNA 序列如下所示（限制性酶位点如上所示）。 NcoI 位点内的 ATG（甲硫氨酸）密码子也位于信号肽起始 ATG 的阅读框内（下划线的）；

```
BamHI
GGATCCACCATGAGCCGCCTGCCCGTCCTGCTCCTGCTCCAACTCCTGGTCCGCCCC
          MetSerArgLeuProValLeuLeuLeuLeuGlnLeuLeuValArgPro
  NcoI
GCCATGG   [SEQ ID NO:140]
AlaMet    [SEQ ID NO:187]
```

所得到的质粒称为 pMON 26448。质粒 pMON 26448 编码是下列氨基酸序列的融合分子:

肽 #

Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val Leu Ser
Lys Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu Ser Gln
Cys Pro Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala
Val Asp Phe Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr
Lys Ala Gln Asp Ile Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly
Val Met Ala Ala Arg Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser
Leu Leu Gly Gln Leu Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala
Leu Gln Ser Leu Leu Gly Thr Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr
Thr Ala His Lys Asp Pro Asn Ala Ile Phe Leu Ser Phe Gln His
Leu Leu Arg Gly Lys Val Arg Phe Leu Met Leu Val Gly Gly Ser
Thr Leu Cys Val Arg [SEQ ID NO:164]

DNA 序列 # 〔SEQ ID NO: 180〕编码所述的 pMON 26448 多肽。

实施例 65

分离有修饰的 C 末端的 c - mpl 配体 (Meg - CSF)的氨基酸 1 ~ 153 形式的 cDNA 序列

A. 逆转录酶反应 (c - mpl 配体序列以 Genbank 登记号 # 33410 为基础)。人胎儿肝 A^+ RNA 得自 Clontech (Palo Alto, CA)。第一条链的 cDNA 反应用一个得自 Invitrogen (San Diego, CA)的 cDNA Cycle™试剂盒进行。

B. 聚合酶链式反应

在逆转录酶 (RT) 反应之后, 经使用寡核苷酸引物的 PCR 扩增 1 - 332 c - mpl 配体, 其中引物 c - mpl NcoI 〔SEQ ID NO: 169〕紧接基因的 5'末端之前产生一个 NcoI 位点, 而引物 c - mpl EcoRI 〔SEQ ID NO: 170〕紧接终止密码子产生一个 EcoRI 位点。用上面的 PCR 反应做为模板, 再用引物 c - mpl NcoI 〔SEQ ID NO: 169〕和 3' 端引物, Eco - mpl 〔SEQ ID NO: 172〕扩增 1 - 153 c - mpl 配体, 其中 3'引物紧接 3'端 153 氨基酸密码子产生一个 EcoRI 位点并编码该基因 C 末端读码框内的 Glu Phe 氨基酸。 1-153 c - mpl 配体的

PCR 产物被 NcoI 和 EcoRI 消化。所得的 467 碱基对的 NcoI， EcoRI 限制性片段接着被克隆进一个中间体质粒中以产生融合多肽，该质粒在本文中实施例中有介绍。

实施例 66

pMON 26460 的构建

质粒 pMON 13018 的 DNA 用限制性酶 AflIII 和 HindIII 消化，结果产生一个 4023 个碱基对 AflIII, HindIII 片段。质粒 pMON 26448 的 DNA 用限制性酶 NcoI 和 HindIII 消化，结果产生一个 468 个碱基对的 NcoI，HindIII 片段。将限制性片段连接，并将连接混合物用于转化大肠杆菌。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌，提取质粒 DNA，作限制性分析，以及测序以确定插入是正确的。大肠杆菌表达质粒 pMON 26460 编码是下列氨基酸序列的融合分子:

肽 # 〔 SEQ ID NO: 165 〕

DNA 序列 # 〔 SEQ ID NO: 183 〕编码所述的 pMON 20460 多肽。

编码融合分子的基因以 NcoI, HindIII 片段的形式被转移到哺乳动物表达载体 pMON 3934 中，所得到的质粒称为 pMON 26463 。

实施例 67

pMON 26461 的构建

将来自 pMON 13057 的 4029 碱基对的 NcoI， SnaBI 片段与来自实施例 65 的 PCR 产生的 467 碱基对的 NcoI， EcoRI 片段以及两个寡核苷酸（ Ecosna1 〔 SEQ ID NO: 173 〕， Ecosna2 〔 SEQ ID NO: 174 〕）连接。连接反应的混合物被用于转化大肠杆菌。在含氨苄青霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒 DNA，作限制性分析，以及测序以确定插入是正确的。大肠杆菌表达质粒， pMON 26461 编码是下列氨基酸序列的融合分子:

肽 # 〔 SEQ ID NO: 168 〕

DNA 序列 # 〔 SEQ ID NO: 186 〕编码上述的 pMON 26461 多肽。

将编码融合分子的基因以 NcoI, HindIII 片段的形式转移到哺乳动物表达载体 pMON3934 中，所得到的质粒称为 pMON 26464 。

实施例 68

pMON 26471 的构建

将来自 pMON 3935 的 3285 个碱基对的 NcoI, HindIII 片段与来自 pMON 26462 的 362 个碱基对的 NcoI, SmaI 限制性片段以及来自 pMON 26460 的 494 个碱基对的 SmaI, HindIII 片段连接，并将连接反应混合物用于转化大肠杆菌。在含链霉素的平板上筛选转化菌。提取质粒 DNA，作限制性分析，以及测序以确定插入是正确的。大肠杆菌表达质粒 pMON 26471 编码是下列氨基酸序列的融合分子:

肽 # 〔 SEQ ID NO: 166 〕

DNA 序列 # 〔 SEQ ID NO: 184 〕编码所述的 pMON 26471 多肽。

将编码融合分子的基因以 NcoI, HindIII 片段的形式转移到哺乳动物表达载体 pMON 3934 中，所得到的质粒称为 pMON26473 。

实施例 69

pMON 26472 的构建

将来自 pMON 3935 的 3285 碱基对 NcoI, HindIII 片段与来自 pMON 26461 的 481 个碱基对 Nco， SnaBI 限制性片段及来自 pMON 3988 的 399 个碱基对的 SnaBI， HindIII 限制性片段连接，并将连接反应混合物用于转化大肠杆菌。在含链霉素的平板上筛选转化菌。分离质粒 DNA，作限制性分析，并测序以确定插入序列是正确的。大肠杆菌表达质粒， pMON 26472，编码是下列氨基酸序列的融合分子:

肽 # 〔 SEQ ID NO: 167 〕

DNA 序列 # 〔 SEQ ID NO: 185 〕编码所述的 pMON 26472 多肽。将编码融合分子的基因以 NcoI, HindIII 片段的形式转移到哺乳动物表达载体 pMON 3943 中，所得到的质粒称为 pMON 26474 。

在不背离本发明的精神实质和发明范围的情况下，在读过这些内容之后，对于本领域的技术人员来讲，各种基本类型的例子将是显而易见的。希望所有其它的实施例都包括在所附的权利要求的范围之内。

有生物活性人白介素 3 的 AML 增殖测定法

依赖于因子的细胞系 AML 193 得自美国典型培养物保藏中心（ ATCC， Rockville, MD ）。该细胞系建自一个患有急性髓系白血病的患者，它是一个依赖生长因子的细胞系，它在补加有 GM - CSF 的培养

基中显示出生长增强（ Lange, B. , 等. , (1987); Valtieri, M. , 等, (1987 ）。也有报道 AML 193 细胞有能在人 IL - 3 存在下增殖的能力（ Santeli, D. , 等. , (1987 ））。一个该细胞系的变异体， AML 193 1.3 被使用，该变异体是在去除生长因子并使依赖细胞因子的 AML 细胞对生长因子饥饿 24 小时，然后在 IL - 3 中做长时间的适应而获得。该细胞然后在含 100U/ml IL - 3 的培养基的 24 孔培养板中以 1 × 10^5 细胞/孔重新种植。使细胞能在 IL - 3 快速生长大约需 3 个月时间。这些细胞以后就在补加有人 IL - 3 的组织培养基（见下）中以 AML 193 1.3 细胞保存。

将 AML 193 1.3 细胞在冷的 Hanks 平衡盐溶液（ HBSS, Gibco, Grand Island, NY ）中洗 6 次，方法是以 250 × g 离心细胞悬液 10 分钟，然后倒掉上清液。沉淀细胞在 HBSS 中重悬，重复该操作直到完成了 6 次洗涤。用这种方法洗过 6 次的细胞，在组织培养培养基中以 2 × 10^5 ~ 5 × 10^5 活细胞/ml 的密度重悬。该培养基的制备是在 Iscove 改良 Dulbecco's 培养基（ IMDM, Hazelton, Lenexa, KS ）中加入白蛋白，转铁因子，脂类，2 - 巯基乙醇。加入牛白蛋白（ Boehringer - Mannheim, Indianapolis, IN ）浓度为 500 μg /ml ；加入人转铁因子（ Boehringer - Mannheim, Indianapolis, IN ）的浓度为 100 μg /ml ，加入大豆脂类（ Boehringer - Mannheim, Indianapolis, IN ）的浓度为 50 μg/ml ；及加入 2 - 巯基乙醇（ Sigma, St. Louis, MO ）的浓度 5 × 10^{-5} M 。

如上所述在 Costar 3596 96 孔组织培养板中做三组人白介素 3 或融合蛋白（ hIL - 3 突变蛋白）的系列稀释。在系列稀释完成后，每孔含 50 μl 包含白介素 3 或融合蛋白的培养基。对照孔只含组织培养基（阴性对照）。通过在每孔中吸入 50 μl （ 2.5 × 10^4 细胞）将如上所述所制备的 AML 193 1.3 细胞悬液加到各孔中。组织培养板在 37 ℃， 5 % CO_2 饱和湿度下培养 3 天。在第 3 天，在 50 μl 组织培养基中加入 0.5 μ Ci ^3H 胸腺嘧啶（ 2Ci/mM, New England Nuclear, Boston, MA ）。在 37 ℃ 5% CO_2 潮湿空气下温育 18 - 24 小时。用一个 TOMTEC 细胞收获器（ TOMTEC , Orange, CT ）将细胞 DNA 收获到玻璃滤垫上（ filter mats ）（ Pharmacial LKB, Gaithersburg, MD ），该收集器使用一个水洗循环，接着一个 70 % 乙醇洗涤循环。将滤垫（ filter mats ）空气干燥并放入加有闪烁液（ Scintiverse II, Fisher Scientific St. Louis,

MO 或 Betaplate Scintillation Fluid, Pharmacia LKB, Gaithersburg, MD）的样品袋中。在 LKB Betaplate 1205 型闪烁计数仪（Pharmacia LKB, Gaithersburg, MD）上计数每个组织培养孔的 β 发射，并将数值表示为掺入到每个组织培养孔细胞中的 ^3H 胸腺嘧啶的每分钟的计数。通过测定梯度浓度的白介素 3 或融合蛋白诱导的细胞增殖（^3H 胸腺嘧啶掺入）来定量每一个人白介素 3 样品或融合蛋白样品的活性。典型地，0.05pM - 10^5 pM 的范围可在这些方法中闪烁测定。活性由测量能达到 50 % 最大增殖的白介素 3 或融合分子的量确定〔EC_{50} = 0.5 ×（在所有测试的白介素 3 浓度的三个培养物中每孔 ^3H 胸腺嘧啶的掺入的每分钟的计数的最大平均值 - 有三个缺少白介素 3 的培养物中观察到的 ^3H 胸腺嘧啶掺入测定背景增殖〕。该 EC_{50} 值也等于 1 个单位的生物活性。每一个测定中都用天然的白介素 3 作为一个对照标准，以便指定相对的活性水平。

一般地，融合蛋白在 2000pM ~ 0.06pM 的浓度范围在系列的 2 倍的稀释液中滴定。融合分子生物活性与下面所介绍的标准相比较:

部分包含 G - CSF，pMON 3987，pMON 3995，pMON 3997，pMON 26406，pMON 26433，pMON 26415，pMON 26416 及 pMON 26430 的蛋白融合物与等摩尔浓度的 hG - CSF 及 pMON 13288 或 pMON 13416 的测量反应曲线相比较。部分包含 GM - CSF，pMON 3989 及 pMON 3998 的蛋白融合物与等摩尔浓度的 hGM - CSF 及 pMON 13288 的剂量反应曲线相比较。包含 hIL - 3 变异体，二聚体，pMON 3988，pMON 26425，pMON 26427，pMON 26420，pMON 26429 及 pMON 26431 的蛋白融合物与 pMON 13288 或 pMON 13416 的剂量反应曲线相比。

每个样品的活性由给出 50 % 最大反应的浓度通过给该数据提供一个四参数的计算模型而确定。发现样品的上平台（最大反应）与用于比较的标准没有不同。因此，每个样品相对效力的计算由对每个样品 EC_{50} 的估算及上面所指的标准来确定。表 3 中所报道相对效力（标准的 EC_{50} 被样品的 EC_{50} 相除）除非特别指出是至少两次独立的测定的平均值。

AML 193. 1.3 细胞的增殖对 hIL - 3，hGM - CSF 及 hG - CSF 反应。因此，下面的其它的测定法是用于证明融合蛋白的 G - CSF 或 GM - CSF 部分是有活性的。增殖测定在使用 pMON 13288 的中和多克隆抗体

的情况下进行。另外，含因子 Xa 切割位点的融合分子被切割然后纯化，并测定该两部分的增殖活性。这些实验表明融合蛋白的两部分都是有活性的。

表 3　AML 细胞增殖测定

pMON	R1	接头	R2	生物活性 (相对效力)
pMON3987	13288	接头 1	G-CSF	0.35 ±0.11
pMON3988	13288	接头 1	13288	0.64 ±0.13
pMON3989	13288	接头 1	GM-CSF	0.6 ±0.09
pMON3995	G-CSF	接头 1	13288	0.41 ±0.44
pMON3997	13288	接头 7	G-CSF	0.26 (n=1)
pMON3998	13288	接头 7	GM-CSF	0.21 (n=1)
pMON26406	13288	接头 4	G-CSF	0.37 ±0.30
pMON26433	G-CSF	接头 4	13288	0.79 ±0.35
pMON26415	13288	接头 1	G-CSF Ser17	0.46 ±0.08
pMON26416	G-CSF	接头 1	13416	0.43 ±0.02
pMON26425	13288	接头 2	13288	1.32 ±0.41
pMON26427	13288	接头 3	13288	1.41 ±0.91
pMON26420	13416	接头 1	13416	2.09 ±0.52
pMON26430	13288	接头 6	G-CSF	1.04 ±0.69
pMON26429	13288	接头 5	13288	1.88 ±0.09
pMON26431	13288	接头 6	13288	0.66 ±0.26

甲基纤维素测定法

该测定法给出了集落刺激因子在体外刺激正常骨髓细胞产生不同的造血生成集落生长活性的合适的近似值（ Bradley, 等, 1966, Pluznik , 等, 1965 ）。

方法

从个体得到大约 30ml 新鲜的，正常的，健康的骨髓提取物。在无菌条件下，样品用在 50ml 圆锥形管(# 25339 - 50 Corning, Corning MD)

中的 1 × PBS 溶液（ # 14040. 059 Life technologies, Gaithersourg, MD.）进行 1 : 5 的稀释。将 Ficoll （ Histopague 1077 Sigma H - 8889 ）铺在稀释样品的底部并在 300 × g 离心 30 分钟。回收单核细胞层并用 1 × PBS 洗二次及 1 % BSA PBS （ Cellpro. Co. , Bothel, WA ）洗一次。计数单核细胞并用 Ceprate LC (CD 34) 试剂盒（ Cellpro Co. , Bothel, WA ）柱选择 CD 34+细胞。这种分离能够进行，是因为在骨髓中所有的干细胞及祖细胞都显露出 CD 34 表面抗原。

培养分三组以 1.0ml 的终体积在一个 35 × 10mm 的培养皿中进行（ Nunc # 174926 ）。培养用培养基购自 Terry Fox Labs,。（ HCC - 4230 培养基（ Terry Fox Labs, Vancouver, B. C. , Canada ）并将红细胞生成素） Amgen, Thousands Oaks, CA.）加入到培养基中。每皿加入 3, 000 ~ 10, 000 个 CD 34+细胞。加入天然的 IL - 3 和融合分子使终浓度为 .001nM 10nM。天然 IL - 3 和融合分子由自己制备。 G - SCF （ Neupogen ）来自 Amgen 。培养物用一个 3cc 的注射器重悬并且是每皿分液 1.0ml 。对照（基线反应）培养物不加入集落刺激因子。阳性对照培养物加入条件培养基（ PHA 刺激的人细胞: Terry Fox Lab, H 2400 ）。培养物在 37 ℃， 5 % CO_2 饱和湿度下温育。用 40 x 物镜的 Nikon 倒置相差显微镜，在峰反应的天数上（ 10 ~ 11 ）计数定义为大于 50 个细胞的造血细胞集落。包含少于 50 个细胞的集落称为簇。另外，可将集落铺在载片上染色进行鉴定或挑取集落，重悬并甩到一个细胞甩片载片上进行染色。

人脐带血造血生长因子测定法

一般用骨髓细胞作体外的造血细胞集落刺激因子（ CSF ）活性的测定。但是，人外周血并不是总能供应上，而且在供体之间有应该考虑的变异性。脐带血作为造血生成干细胞和祖细胞的来源，与骨髓是相似的（ Broxmeyer 等， 1992； Mayani 等， 1993 ）。但与骨髓相反，在一般情况下，脐带血可更加方便的得到。通过从几个供体收集新鲜的细胞，或为此目的而建立一个低温保存细胞库，还有可能减小该测定法的变异性。通过改良培养条件，和/或分析谱系特异的标记，就有可能特异性地测定粒细胞/巨噬细胞集落（ CFU - GM ），巨核细胞 CSF 活性，或高增殖潜力克隆形成细胞（ HRP - CFC ）的活性。

方法

在脐带血收集的 24 小时内，用一个标准的密度梯度（ 1.077g/ml Histopaque ）分离单核细胞。用几种方法进一步富集脐带血 MNC 中的干细胞和祖细胞，所述方法包括 CD14 －， CD34+细胞的免疫磁性选择；用来自 Applied Immue Science （ Santa Clare, CA ）的镀层烧瓶淘洗筛选 SBA-， CD34+级分；以及用 Cellpro （ Bothell, WA ）抗生物素蛋白质柱做 CD34+筛选。或者是新鲜分离的，或者是低温保藏的 CD34+富集的级分都可用于该测定法中。对样品的每个系列稀释（浓度范围 1pM ~ 1204pM ）的双重培养的准备都是在 1ml 包含不加生长因子的培养基的 .9%甲基纤维素中加入 1 × 10^4 细胞（来自 Stem Cell Technologies, Vancouver, BC. Methocult H 4230 ）。在一些实验中，用包含红细胞生成素（ EPO ）的 Methocult H 4330 代替 Methocult，或加入干细胞因子（ SCF ）， 50ng/ml （ Biosource International, Camarillo, CA ）。在培养 7 － 9 天之后，计数包含>30 个细胞的集落。为了排除在计数中的有目的倾向性，测定计数是随机的。

c － mpl 配体增殖活性的分析

方法

1．骨髓增殖测定

a． CD34+ 细胞的纯化

在获得同意后，可从正常的同种骨髓供体得到 15 － 20ml 骨髓提取物。细胞在磷酸缓冲盐溶液中（ PBS， Gibco － BRL ）以 1 ：3 稀释，在 15ml Histopaque － 1077 （ Sigma)上铺上 30ml 稀释液并以 300 RCF 离心 30 分钟。收集单核细胞层并在 PBS 中洗涤。按厂家的说明用亲和柱（ Cellpro, Inc, Bothell WA ）从单核细胞样品中富集 CD34+ 细胞。在富集后，用结合荧光素的抗 CD34 单克隆抗体和结合藻红蛋白的 CD38（ Becton Dickinson, San Jose CA ）做流式细胞术测定， CD34+ 细胞的纯度平均是 70 %。

将细胞在 X － Vivo 10 培养基（ Bio － Wnittaker, Walkersville, MD ）中以 40, 000 细胞/ml 重悬并在 12 孔组织培养板（ Costar ）中加入 1ml。在一些孔中加入 100ng/ml （ pMON 5873 ）生长因子 rhIL － 3。变异体 hIL － 3， pMON 13288 的使用浓度是 10ng/ml 或 100ng/ml。通过将 100 μl 上清液加入到 1ml 培养物中（大约 10 % 稀释），测定来自转染有编

码 c - mpl 配体的质粒的 BHK 细胞的条件培养基。细胞在 5 % CO_2，37%，饱和湿度的培养器中培养 8 - 14 天。

b．细胞收获和分析

在培养阶段的末期，将会得到每一种条件下的总细胞计数。为了作荧光分析及倍性确定而将细胞在巨核细胞缓冲液中洗涤（ MK 缓冲液，13.6mM 柠檬酸钠， 1mM 茶碱， 2.2 μM PGEI， 11mM 葡萄糖， 3 % w/v BSA，在 PBS 中， pH 7.4 ）〔 Tomer 等，（ 1987 ）〕，重悬在 500 μl 包含 FITC 标记的抗 CD41a 的抗体的 MK 缓冲液中并在 MK 缓冲液（ 1 :200， AMAC Westbrook， ME ）中洗涤。为做 DNA 分析而将细胞在含 0.5 % Tween 20 的 MK 缓冲液（ Fisher, Fair Lawn NJ ）中在冰上渗透 20 分钟，然后在 0.5 % Tween - 20 和 1 % 多聚甲醛中（ Fisher Chemical ）中固定 30 分钟，接着在冰上在含 RNA - ase （ 400U/ml ）的 55 % v/v MK 缓冲液（ 200mOsm ）的碘化丙锭（ Calbiochem, La Jolla Ca ）（ 50 μg /ml ）中保温 1 ~ 2 小时。细胞在一个 FACScan 或 Vantage 流式细胞仪（ Becton Dickison, San Jose, CA ）上做分析。与红色荧光（ PI ）的线性和 log 信号一起收集绿色荧光（ CD41a - FITC ）以确定 DNA 的倍性。收集所有的细胞以确定 CD41+ 细胞的百分比例。用 LYSIS 软件（ Becton Dickison, San Jose, CA ）进行数据分析。从流式细胞术分析中可得到表达 CD41 抗原的细胞的百分比（百分比）。CD41+ 细胞的绝对数 (Abs)/ml 计算如下： (Abs) = (细胞计数)*(百分比)/100 。

2．巨核细胞血纤蛋白凝块测定法

如上所述分离富含 CD34+ 的群落。将细胞在含/不含细胞因子的培养基中以 25, 000 细胞/ml 悬浮，所述培养基含有补加有 0.3% BSA, 0.4mg/ml 去 - 转铁蛋白， 6.67 μM $FeCl_2$， 25 μg /ml L - 天门冬氨酸， 500 μg /ml E - 氨基 - n - 己酸及青霉素/链霉素的基本 Iscoves IMDM 培养基。在种入 35mm 平板之前，加入凝血酶） 0.25 单位/ml ）以启动凝块形成。将细胞在 37 ℃的潮湿的培养器中 37 ℃ 5 % CO_2 下培养 13 天。

在培养阶段结束时用甲醇 : 丙酮（ 1 : 3 ）固定平板，空气干燥并保存在 - 200C 直到染色。一种应用包括抗 CD41a， CD42 及 CD61 的初级单克隆抗体的混合物（ cocktail ）的过氧化物酶免疫细胞化学染色方法被

使用（ Zymed, Histostain - SP. San Francisco, CA ）。在染色后进行集落计数并分类如下：阴性的， CFU - MK（小集落， 1 ~ 2 中心并大约少于 25 个细胞）， BFU - MK（大的，多中心集落大于 25 个细胞）或混合集落（阳性及阴性细胞二者的混合物）。

实施例 70

hIL - 变异体， pMON 13288，及 c - mpl 配体融合分子的施用对巨核细胞的扩大比两个细胞因子之一的单用有大于加性的效应

巨核细胞血纤蛋白凝块培养物的获得按方法部分所介绍的进行。 pMON 26448 是 c - mpl 配体（ Meg - CSF ）的 1 - 153 氨基酸形式。 pMON 26463 是一个包括 hIL 3 变异体， pMON 13288 及 1 - 153 氨基酸形式的 c - mpl 配体的融合分子。在 hIL 3 变异体， pMON 13288 存在下的培养，使除少数小的 CFU - MK 集落（ 23/114 ）外，主要增加的是巨核细胞标记阴性的集落（ 86/114，（表 4 ））。 pMON 26448 单独使用除少数几个阴性集落（ 3/175 ）外，主要增加 CFU - MK 集落（ 172/175 ）。 hIL3 变异体， pMON 13288 及 pMON 26448 的合用，大量增加的主要是 BFU - MK 型态的阳性集落（ 295/414 ）。同时还有阴性集落（ 119/414 ）。合用的阳性集落的总数要比两种细胞因子之一单独使用的集落数的加和要多。 pMON 26463 融合分子，得到与 hIL3 变异体， pMON 13288 及 pMON 26448 三者合用相似的结果。阴性细胞的数目比 hIL3 变异体， pMON 13288 少，可能是由于 pMON 13288 在制品中的较低的浓度所致（大约是作为融合分子的一部分 10ng/ml 对 100ng/ml hIL3 变异体， pMON 13288 ）。

表 4

集落 / 孔					
细胞因子处理	阴性	CFU-MK	BFU-MK	混合的	总数
pMON13288	86	23	0	5	114
pMON26448	3	73	98	1	175
pMON26448 + pMON13288	119	29	244	22	414
pMON26463	10	30	165	17	222
集落 /100,000 种植					
细胞因子处理	阴性	CFU-MK	BFU-MK	混合的	总数
pMON13288	344	92	0	20	456
pMON26448	12	292	392	4	700
pMON26448 + pMON13288	476	116	976	88	1656
pMON26463	40	120	660	68	888

IL - 3 介导的人单核细胞硫化白三烯（ Sulfidoleukotriene ）的释放

下述方法用于测定 IL - 3 介导的人单核细胞硫化白三烯（ Sulfidoleukotriene ）的释放。

收集含肝素的人血并将其铺在一个等体积的便于使用培养基（密度 1.077 g/ml ）的 Ficoll - Paque （ Pharmacia # 17 - , 0840 - 02 ）上。Ficoll 在使用前先加热到室温并使用干净的 50ml 的聚苯乙烯管。将 Ficoll 梯度使用一个 H1000B 转头在一个 Sorvall RT6000B 冷冻离心机中在室温以 300 × g 旋转 30 分钟。仔细回收包含单核细胞的带，用 Dulbecco's 磷酸缓冲盐溶液（ Gibco Labotatories Cat. # 310 - 4040RK ）将体积调整为 50mls，在 4 ℃以 400 × g 旋转 10 分钟并小心上清。将细胞沉淀用 HA 缓冲液〔 20mM Hepes （ Sigma # H - 3375 ）, 125mM NaCl （ Fisher # S271 - 500 ）, 5mM KCl （ Sigma # P - 9541 ）, 0.5mM 葡萄糖（ Sigma # G - 5000 ）, 0.025 % 人血清白蛋白（ Calbiochem # 126654 ）洗两次并在 300 × g , 4 ℃离心 10 分钟。将细胞在 HACM 缓冲液中（ HA 缓冲液补加有 1mM $CaCl_2$（ Fisher # C79 - 500 ）及 1mM $MgCl_2$（ Fisher # M - 33 ）以 1 × 10^6 细胞/ml 重悬并转移到 96 孔组织培养板中，每孔 180 μl。使细胞在 37 ℃适应 15 分钟。细胞被加入到每孔的 10 μls 20 x 储备的各种浓度的细胞因子所激活（典型地，

100000，20000，4000，800，160，32，6.4，1.28，0 fM IL3）。将细胞在 37 ℃温育 15 分钟。硫化白三烯的释放由添加的 10 μls 20X（1000nM）fmet - leu - phe（Calbiochem # 344252）终浓度 50nM FMLP 所激活并在 37 ℃温育 10 分钟。将平板在 4 ℃以 350 × g 旋转 20 分钟。回收上清液并按厂家的说明用 Cayman's Leukotriene C_4 EIA 试剂盒（Cat. # 420211）测定硫化白三烯（Sulfidoleukotrine）。在每个测定中，用天然 hIL - 3 作为一个标准对照。

对本领域的技术人员进一步的细节可见 T. Maniatis, 等, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory（1982）以及在本文引入作为参考的曾在书中作为参考文献所引用的参考文献；和 J. Sambrook, 等, Moleeular Cloning, A Laboratory Manual, 第二版, Cold Spring Harbor Laboratory（1989）及在此处引入作为参考的曾在书中作为参考文献所引用的。

如何制备融合蛋白的补充的细节可见 WO 92 / 04455 及 WO 91 / 02754。

关于淋巴因子和变异体的补充细节可参见美国专利 4,810,643，及 5,218,092；欧洲专利申请 02174004。

所有的参考文献，专利或申请都在此全文引入作为参考，就好象已在本文写出来的一样。

下面给出标准的氨基酸的单字母或三字母缩写：

简称		氨基酸
A	Ala	丙氨酸
C	Cys	半胱氨酸
D	Asp	天冬氨酸
E	Glu	谷氨酸
F	Phe	苯丙氨酸
G	Gly	甘氨酸
H	His	组氨酸
I	Ile	异亮氨酸
K	Lys	赖氨酸
L	Leu	亮氨酸
M	Met	甲硫氨酸

N	Asn	天冬酰胺
P	Pro	脯氨酸
Q	Gln	谷氨酰胺
R	Arg	精氨酸
S	Ser	丝氨酸
T	The	苏氨酸
V	Val	缬氨酸
W	Trp	色氨酸
Y	Tyr	酪氨酸

表 5

寡核苷酸

88CTERM1.REQ 长度：000041

AATTCCGGGA AAAACTGACG TTCTATCTGG TTACCCTTGA G [SEQ ID NO:91]

88CTERM4.REQ 长度：000046

CTGCGCTTGC TCAAGGGTAA CCAGATAGAA CGTCAGTTTT TCCCGG
[SEQ ID NO:92]

88XA2.REQ 长度：000039

CAAGCGCAGG AACAACAGTA CGTAATCGAG GGAAGGATT [SEQ ID NO:93]

88XA5.REQ 长度：000039

ACCCGGGGAA ATCCTTCCCT CGATTACGTA CTGTTGTTC [SEQ ID NO:94]

GLYN3.REQ 长度：000063

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGTAAG GTACCGCATG
CAAGCTTAGA TCT [SEQ ID NO:95]

GLYN6.REQ 长度：000058

AGCTAGATCT AAGCTTGCAT GCGGTACCTT ACATGTTGGA GCCGCCGCCA GAACCACC [SEQ ID NO:96]

IGG2B1.REQ 长度：000074

CCGGGTGAAC CGTCTGGTCC AATCTCTACT ATCAACCCGT CTCTTCCGTC TAAAGAATCT CATAAATCTC CAAA [SEQ ID NO:97]

IGG2B2.REQ 长度：000074

CATGTTTGGA GATTTATGAG ATTCTTTAGA CGGAGGAGAC GGGTTGATAG TAGAGATTGG ACCAGACGGT TCAC [SEQ ID NO:98]

GCSFSNA1.REQ 长度：000068

CTAGCCATCT GCAGAGCTTC CTGGAGGTGT CGTACCGCGT TCTACGCCAC CTTGCGCAGC CCTACGTA [SEQ ID NO:99]

GCSFSNA2.REQ 长度：000068

AGCtTACGTA GGGCTGCGCA AGGTGGCGTA GAACGCGGTA CGACACCTCC AGGAAGCTCT GCAGATGG [SEQ ID NO:100]

LYSXA1.REQ 长度：000021

GTAATCGAGG GAAAGATTTC C [SEQ ID NO:101]

LYSXA2.REQ 长度：000025

CCGGGGAAAT CTTTCCCTCG ATTAC [SEQ ID NO:102]

GLYXA1.REQ 长度：000021

GTAGAGGGCG GTGGAGGCTC C [SEQ ID NO:103]

GLYXA2.REQ 长度：000025

CCGGGGAGCC TCCACCGCCC TCTAC [SEQ ID NO:104]

GM-AUP.REQ 长度：000058

CATGGCACCA GCAAGATCAC CATCACCATC AACTCAACCT TGGGAACATG TGAATGCC [SEQ ID NO:105]

GM-ALOW.REQ 长度：000052

CATTCACATG TTCCCAAGGT TGAGTTGATG GTGATGGTGA TCTTGCTGGT GC [SEQ ID NO:106]

G-CYS18.REQ 长度：000066

CTGCCAGCTC CCTGCCCCAG AGCTTCCTGC TCAAGTCTTT AGAGCAAGTG AGGAAGATCC AGGGCG [SEQ ID NO:107]

GCYS18LO.REQ 长度：000066

CTGGATCTTC CTCACTTGCT CTAAAGACTT GAGCAGGAAG CTCTGGGGCA GGGAGCTGGC AGGGCC [SEQ ID NO:108]

HIL6231.REQ 长度：000048

AGCTTACCTG CCATGGCTCC AGTACCACCA GGTGAAGATT CCAAAGAT
[SEQ ID NO:109]

HIL6232.REQ 长度：000040

TTGGAATCTT CACCTGGTGG TACTGGAGCC ATGGCAGGTA [SEQ ID NO:110]

HGCSFMA1.REQ 长度：000026

AGCTTCCATG GCTACCCCCC TGGGCC [SEQ ID NO:111]

HGCSFMA2.REQ 长度：000018

CAGGGGGGTA GCCATGGA [SEQ ID NO:112]

HGCSFAT1.REQ 长度：000020

CATGGCTACA CCATTGGGCC [SEQ ID NO:113]

HGCSFAT2.REQ 长度：000012

CAATGGTGTA GC [SEQ ID NO:114]

HGCSFAT3.REQ 长度：000020

CATGGCTACA CCATTAGGAC [SEQ ID NO:115]

HGCSFAT4.REQ 长度：000012

TAATGGTGTA GC [SEQ ID NO:116]

PREFOR.REQ

CCTGTCAACC CGGGCGGCGG CTCTGGTGGT [SEQ ID NO:117]

REVPRE.REQ

TCATAATACA TGTTACCGGA ACGGAGCCGC C [SEQ ID NO:118]

FORXTRA.REQ

ATCGTCTGAC CTCCCGGGAC CTCCTGTCAA TGCT [SEQ ID NO:119]

XTRAREV.REQ

AGCGTTTGAC ATGTTTTCAT AATCAAAATC [SEQ ID NO:120]

c-mplNcoI

ACGTCCATGGCNTCNCCNGCNCCNCCTGCTTGTGACCTCCGAGTC [SEQ ID NO:169
(其中 N= G, C, T or A)

c-mplEcoRI

AATAGCTGAATTCTTACCCTTCCTGAGACAGATT [SEQ ID NO:170]

c-mplHindIII

TGACAAGCTTACCTGACGCAGAGGGTGGACCCT [SEQ ID NO:171]

Eco-mpl

ATGCACGAATTCCCTGACGCAGAGGGTGGA [SEQ ID NO:172]

EcoSnaI

AATTCCATGCATAC [SEQ ID NO:173]

ECOSNA2

GGTACGTATG [SEQ ID NO:174]

表 6

DNA 序列

pMON13023

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG
ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG
ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA
AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG
TAATCTCCAC CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC
CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA
GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA
CACCATTAGG CCCTGCCAGC TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTGC
TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA
GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG GTGCTGCTCG
GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG
GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT
CTACCAGGGG CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC
CCACCTTGGA CACACTGCAG CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC
TAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC ACCCAGGGTG CCATGCCGGC
CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG GTTGCTAGCC
ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG CCACCTTGCG
CAGCCC [SEQ ID NO:53]

pMON13021

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

ACTGCTCTAT AATGATCGAT GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT

AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT TCTGAAGACA TGGATATCCT

GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT GCTCGCATTC GTAAGGGCTG

TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT

CATCAAGGCA GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC

TGGTTACCCT TGAGCAAGCG CAGGAACAAC AG [SEQ ID NO:54]

pMON13022

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCAC

CGGCTCGTTC CCCGTCCCCG TCTACCCAGC CGTGGGAACA CGTGAATGCC

ATCCAGGAGG CCCGGCGTCT CCTGAACCTG AGTAGAGACA CTGCTGCTGA

GATGAATGAA ACAGTAGAAG TGATATCAGA AATGTTTGAC CTCCAGGAGC

CGACTTGCCT ACAGACCCGC CTGGAGCTGT ACAAGCAGGG CCTGCGGGGC

AGCCTCACCA AGCTCAAGGG CCCCTTGACC ATGATGGCCA GCCACTACAA

GCAGCACTGC CCTCCAACCC CGGAAACTTC CTGTGCAACC CAGATTATCA

CCTTTGAAAG TTTCAAAGAG AACCTGAAGG ACTTCCTGCT TGTCATCCCC

TTTGACTGCT GGGAGCCAGT CCAGGAG [SEQ ID NO:55]

pMON13039

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

CACCATTGGG CCCTGCCAGC TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT

TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA

GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG GTGCTGCTCG

GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT

CTACCAGGGG CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC

CCACCTTGGA CACACTGCAG CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC

TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC CCTGCCCTGC AGCCCACCCA

GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG GCAGGAGGGG

TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C [SEQ ID NO:56]

pMON13049

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTC

CAGTACCACC AGGTGAAGAT TCCAAAGATG TGGCCGCCCC ACACAGACAG

CCACTCACCT CTTCAGAACG AATTGACAAA CAAATTCGGT ACATCCTCGA

CGGGATATCA GCCCTGAGAA AGGAGACATG TAACAAGAGT AACATGTGTG

AAAGCAGCAA AGAGGCGCTA GCAGAAAACA ACCTGAACCT TCCAAAGATG

GCTGAAAAAG ATGGATGCTT CCAATCCGGA TTCAATGAGG AGACTTGCCT

GGTGAAAATC ATCACTGGTC TTTTGGAGTT TGAGGTATAC CTCGAGTACC

TCCAGAACAG ATTTGAGAGT AGTGAGGAAC AAGCCAGAGC TGTGCAGATG

TCGACAAAAG TCCTGATCCA GTTCCTGCAG AAAAAGGCAA AGAATCTAGA

TGCAATAACC ACCCCTGACC CAACCACAAA TGCATCCCTG CTGACGAAGC

TGCAGGCACA GAACCAGTGG CTGCAGGACA TGACAACTCA TCTCATTCTG

CGCAGCTTTA AGGAGTTCCT GCAGTCCAGC CTGAGGGCTC TTCGGCAAAT

G [SEQ ID NO:57]

pMON13055

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAAGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

ACTGCTCTAT AATGATCGAT GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT

AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT TCTGAAGACA TGGATATCCT

GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT GCTCGCATTC GTAAGGGCTG

TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT

CATCAAGGCA GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC

TGGTTACCCT TGAGCAAGCG CAGGAACAAC AG [SEQ ID NO:58]

pMON13054

ATGGCTAAC. GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAAGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGCTTA

CACCATTGGG CCCTGCCAGC TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT

TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA

GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG GTGCTGCTCG

GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT

CTACCAGGGG CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC

CCACCTTGGA CACACTGCAG CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC

TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC CCTGCCCTGC AGCCCACCCA

GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG GCAGGAGGGG

TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C [SEQ ID NO:59]

pMON13056

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG

CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

CACCATTGGG CCCTGCCAGC TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT

TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA

GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG GTGCTGCTCG

GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT

CTACCAGGGG CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC

CCACCTTGGA CACACTGCAG CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC

TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC CCTGCCCTGC AGCCCACCCA

GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG GCAGGAGGGG

TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C [SEQ ID NO:60]

pMON13057

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG

CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

ACTGCTCTAT AATGATCGAT GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT

AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT TCTGAAGACA TGGATATCCT

GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT GCTCGCATTC GTAAGGGCTG

TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT

CATCAAGGCA GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC

TGGTTACCCT TGAGCAAGCG CAGGAACAAC AG [SEQ ID NO:61]

pMON13036

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG
ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG
ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA
AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG
TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC
CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA
GGGAAGGATT TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC
CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC
TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC TTAAAGAGAC CACCTAACCC
TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATTCTGA AGACATGGAT ATCCTGATGG
AACGAAACCT TCGAACTCCA AACCTGCTC CATTCGTAAG GGCTGTCAAG
CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGC. ATTCTTCGTA ATCTCCAACC
ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA
AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT
ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG [SEQ ID NO:62]

pMON13059

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG
ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG
ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA
AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG
TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC
CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA
GGGAAAGATT TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC
CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC
TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC TTAAAGAGAC CACCTAACCC
TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATTCTGA AGACATGGAT ATCCTGATGG
AACGAAACCT TCGAACTCCA AACCTGCTCG CATTCGTAAG GGCTGTCAAG

CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC

ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA

AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT

ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG [SEQ ID NO:63]

pMON13061

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG

CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC

CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC

TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC TTAAAGAGAC CACCTAACCC

TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATTCTGA AGACATGGAT ATCCTGATGG

AACGAAACCT TCGAACTCCA AACCTGCTCG CATTCGTAAG GGCTGTCAAG

CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC

ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA

AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT

ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG [SEQ ID NO:64]

pMON13062

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCCGGGC CTCCTGTCAA TGCTGGCGGC GGCTCTGGTG

GTGGTTCTGG TGGCGGCTCT GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCT

GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCC GGTGGCGGCT CCGGTTCCGG

TGATTTTGAT TATGAAAACA TGGCTACACC ATTGGGCCCT GCCAGCTCCC

TGCCCCAGAG CTTCCTGCTC AAGTCTTTAG AGCAAGTGAG GAAGATCCAG

GGCGATGGCG CAGCGCTCCA GGAGAAGCTG TGTGCCACCT ACAAGCTGTG

CCACCCCGAG GAGCTGGTGC TGCTCGGACA CTCTCTGGGC ATCCCCTGGG

CTCCCCTGAG CTCCTGCCCC AGCCAGGCCC TGCAGCTGGC AGGCTGCTTG

AGCCAACTCC ATAGCGGCCT TTTCCTCTAC CAGGGGCTCC TGCAGGCCCT

GGAAGGGATA TCCCCCGAGT TGGGTCCCAC CTTGGACACA CTGCAGCTGG

ACGTCGCCGA CTTTGCCACC ACCATCTGGC AGCAGATGGA AGAACTGGGA

ATGGCCCCTG CCCTGCAGCC CACCCAGGGT GCCATGCCGG CCTTCGCCTC

TGCTTTCCAG CGCCGGGCAG GAGGGGTCCT GGTTGCTAGC CATTTGCAGA

GCTTCCTGGA GGTGTCGTAC CGCGTTCTAC GCCACCTTGC GCA..CC

[SEQ ID NO:65]

pMON13031

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCCGGGC CTCCTGTCAA TGCTGGCGGC GGCTCTGGTG

GTGGTTCTGG TGGCGGCTCT GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCT

GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCC GGTGGCGGCT CCGGTTCCGG

TGATTTTGAT TATGAAAACA TGGCACCGGC TCGTTCCCCG TCCCCGTCTA

CCCAGCCGTG GGAACACGTG AATGCCATCC AGGAGGCCCG GCGTCTCCTG

AACCTGAGTA GAGACACTGC TGCTGAGATG AATGAAACAG TAGAAGTGAT

ATCAGAAATG TTTGACCTCC AGGAGCCGAC TTGCCTACAG ACCCGCCTGG

AGCTGTACAA GCAGGGCCTG CGGGGCAGCC TCACCAAGCT CAAGGGCCCC

TTGACCATGA TGGCCAGCCA CTACAAGCAG CACTGCCCTC CAACCCCGGA

AACTTCCTGT GCAACCCAGA TTATCACCTT TGAAAGTTTC AAAGAGAACC

TGAAGGACTT CCTGCTTGTC ATCCCCTTTG ACTGCTGGGA GCCAGTCCAG

GAG [SEQ ID NO:66]

PMON15937

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCCGGTG GCGGCGGCTC TGGTGGTGGT TCTGGTGGCG

GCTCTGAGGG TGGCGGCTCT GAGGGTGGCG GTTCTGAGGG TGGCGGCTCT

GAGGGTGGCG GTTCCGGTGG CGGCTCCGGT TCCGGTAACA TGGCTACACC

ATTAGGCCCT GCCAGCTCCC TGCCCCAGAG CTTCCTGCTC AAGTGCTTAG

AGCAAGTGAG GAAGATCCAG GGCGATGGCG CAGCGCTCCA GGAGAAGCTG

TGTGCCACCT ACAAGCTGTG CCACCCCGAG GAGCTGGTGC TGCTCGGACA

CTCTCTGGGC ATCCCCTGGG CTCCCCTGAG CTCCTGCCCC AGCCAGGCCC

TGCAGCTGGC AGGCTGCTTG AGCCAACTCC ATAGCGGCCT TTTCCTCTAC

CAGGGGCTCC TGCAGGCCCT GGAAGGGATA TCCCCCGAGT TGGGTCCCAC

CTTGGACACA CTGCAGCTGG ACGTCGCCGA CTTTGCCACC ACCATCTGGC

AGCAGATGGA AGAACTGGGA ATGGCCCCTG CCCTGCAGCC CACCCAGGGT

GCCATGCCGG CCTTCGCCTC TGCTTTCCAG CGCCGGGCAG GAGGGGTCCT

GGTTGCTAGC CATCTGCAGA GCTTCCTGGA GGTGTCGTAC CGCGTTCTAC

GCCACCTTGC GCAGCCC [SEQ ID NO:67]

PMON13034

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTCCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC

CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA

TTAGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC TTCCTGCTCA AGTGCTTAGA

GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG GAGAAGCTGT

GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT

GCAGCTGGCA GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC

AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC

TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC TTTGCCACCA CCATCTGGCA

GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC ACCCAGGGTG

CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG

CCACCTTGCG CAGCCC [SEQ ID NO:68]

PMON13035

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC

CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCACCGGCT

CGTTCCCCGT CCCCGTCTAC CCAGCCGTGG GAACACGTGA ATGCCATCCA

GGAGGCCCGG CGTCTCCTGA ACCTGAGTAG AGACACTGCT GCTGAGATGA

ATGAAACAGT AGAAGTGATA TCAGAAATGT TTGACCTCCA GGAGCCGACT

TGCCTACAGA CCCGCCTGGA GCTGTACAAG CAGGGCCTGC GGGGCAGCCT

CACCAAGCTC AAGGGCCCCT TGACCATGAT GGCCAGCCAC TACAAGCAGC

ACTGCCCTCC AACCCCGGAA ACTTCCTGTG CAACCCAGAT TATCACCTTT

GAAAGTTTCA AAGAGAACCT GAAGGACTTC CTGCTTGTCA TCCCCTTTGA

CTGCTGGGAG CCAGTCCAGG AG [SEQ ID NO:69]

PMON13058

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAAGATT TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC

CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA

TTAGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC TTCCTGCTCA AGTGCTTAGA

GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG GAGAAGCTGT

GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT

GCAGCTGGCA GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC

AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC

TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC TTTGCCACCA CCATCTGGCA

GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC ACCCAGGGTG

CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG

CCACCTTGCG CAGCCC [SEQ ID NO:70]

PMON13060

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG
ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG
ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA
AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG
TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC
CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG
CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC
CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA
TTAGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC TTCCTGCTCA AGTGCTTAGA
GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG GAGAAGCTGT
GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC
TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT
GCAGCTGGCA GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC
AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC
TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC TTTGCCACCA CCATCTGGCA
GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC ACCCAGGGTG
CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG
GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG
CCACCTTGCG CAGCCC [SEQ ID NO:71]

PMON13026

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT
CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC
AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG
CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC
CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC
TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG
TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC
CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA
GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA
CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG GGAAGGATTT
CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA
ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTA ACCCTTTGCT
GGACCCGAAC AACCTCAATT CTGAAGACAT GGATATCCTG ATGGAACGAA
ACCTTCGAAC TCCAAACCTG CTCGCATTCG TAAGGGCTGT CAAGCACTTA
GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT CGTAATCTCC AACCATGTCT
GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC ATCAAGGCAG
GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT
GAGCAAGCGC AGGAACAACA G [SEQ ID NO:72]

PMON13063

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT
CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC
AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG
CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC
CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC
TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG
TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC
CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC
CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA
GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA
CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG GGAAGGATTT
CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG
TCTAAAGAAT CTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT
CGATGAAATT ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTAACCCT TTGCTGGACC
CGAACAACCT CAATTCTGAA GACATGGATA TCCTGATGGA ACGAAACCTT
CGAACTCCAA ACCTGCTCGC ATTCGTAAGG GCTGTCAAGC ACTTAGAAAA

TGCATCAGGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA TGTCTGCCCT

CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC

TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA

AGCGCAGGAA CAACAG [SEQ ID NO:73]

PMON13064

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG GGAAGGATTT

CCCCCGGGCC TCCTGTCAAT GCTGGCGGCG GCTCTGGTGG TGGTTCTGGT

GGCGGCTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT GGCGGTTCTG AGGGTGGCGG

CTCTGAGGGT GGCGGTTCCG GTGGCGGCTC CGGTTCCGGT GATTTTGATT

ATGAAAACAT GGCTAACTGC TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC

TTAAAGAGAC CACCTAACCC TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATTCTGA

AGACATGGAT ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGAACTCCA AACCTGCTCG

CATTCGTAAG GGCTGTCAAG CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA

ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC

TCGACATCCA ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA

AACTGACGTT CTATCTGGTT ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG

[SEQ ID NO:74]

PMON13043

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG GGAAGGATTT

CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA

ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTG CACCTTTGCT

GGACCCGAAC AACCTCAATG ACGAAGACGT CTCTATCCTG ATGGAACGAA

ACCTTCGACT TCCAAACCTG GAGAGCTTCG TAAGGGCTGT CAAGAACTTA

GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT CGTAATCTCC AACCATGTCT

GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC ATCAAGGCAG

GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT

GAGCAAGCGC AGGAACAACA G [SEQ ID NO:75]

PMON13044

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG GGAAGGATTT

CCCCCGGGCC TCCTGTCAAT GCTTCGGCG GCTCTGGTGG TGGTTCTGGT

GGCGGCTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT GGCGGTTCTG AGGGTGGCGG

CTCTGAGGGT GGCGGTTCCG GTGGCGGCTC CGGTTCCGGT GATTTTGATT

ATGAAAACAT GGCTAACTGC TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC

TTAAAGAGAC CACCTGCACC TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATGACGA

AGACGTCTCT ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGACTTCCA AACCTGGAGA

GCTTCGTAAG GGCTGTCAAG AACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA

ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC

TCGACATCCA ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA

AACTGACGTT CTATCTGGTT ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG

[SEQ ID NO:76]

PMON13045

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG GGAAGGATTT

CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG

TCTAAAGAAT CTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT

CGATGAAATT ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTGCACCT TTGCTGGACC

CGAACAACCT CAATGACGAA GACGTCTCTA TCCTGATGGA ACGAAACCTT

CGACTTCCAA ACCTGGAGAG CTTCGTAAGG GCTGTCAAGA ACTTAGAAAA

TGCATCAGGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA TGTCTGCCCT

CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC

TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA

AGCGCAGGAA CAACAG [SEQ ID NO:77]

PMON13151

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC GGTGGAGGCT

CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA

ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTG CACCTTTGCT

GGACCCGAAC AACCTCAATG ACGAAGACGT CTCTATCCTG ATGGAACGAA

ACCTTCGACT TCCAAACCTG GAGAGCTTCG TAAGGGCTGT CAAGAACTTA

GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT CGTAATCTCC AACCATGTCT

GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC ATCAAGGCAG

GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT

GAGCAAGCGC AGGAACAACA G [SEQ ID NO:78]

PMON13152

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC GGTGGAGGCT

CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG

TCTAAAGAAT CTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT

CGATGAAATT ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTGCACCT TTGCTGGACC

CGAACAACCT CAATGACGAA GACGTCTCTA TCCTGATGGA ACGAAACCTT

CGACTTCCAA ACCTGGAGAG CTTCGTAAGG GCTGTCAAGA ACTTAGAAAA

TGCATCACGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA TGTCTGCCCT

CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC

TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA

AGCGCAGGAA CAACAG [SEQ ID NO:79]

PMON13149

ATGGCTACAC CATTGGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTCTTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC GGTGGAGGCT

CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA

ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTG CACCTTTGCT

GGACCCGAAC AACCTCAATG ACGAAGACGT CTCTATCCTG ATGGAACGAA

ACCTTCGACT TCCAAACCTG GAGAGCTTCG TAAGGGCTGT CAAGAACTTA

GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT CGTAATCTCC AACCATGTCT

GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC ATCAAGGCAG

GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT

GAGCAAGCGC AGGAACAACA G [SEQ ID NO:80]

PMON13150

ATGGCTACAC CATTGGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTCTTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC GGTGGAGGCT

CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG

TCTAAAGAAT CTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT

CGATGAAATT ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTGCACCT TTGCTGGACC

CGAACAACCT CAATGACGAA GACGTCTCTA TCCTGATGGA ACGAAACCTT

CGACTTCCAA ACCTGGAGAG CTTCGTAAGG GCTGTCAAGA ACTTAGAAAA

TGCATCAGGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA TGTCTGCCCT

CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC

TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA

AGCGCAGGAA CAACAG [SEQ ID NO:81]

PMON13052

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC

CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC

TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC TTAAAGAGAC CACCTGCACC

TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATGACGA AGACGTCTCT ATCCTGATGG

AACGAAACCT TCGACTTCCA AACCTGGAGA GCTTCGTAAG GGCTGTCAAG

AACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGG[illegible]ATTCTTCGTA ATCTCCAACC

ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA

AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT

ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG [SEQ ID NO:82]

PMON13053

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC

CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA

TTGGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC TTCCTGCTCA AGTCTTTAGA

GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AG[illegible]GCTCCAG GAGAAGCTGT

GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT

GCAGCTGGCA GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC

AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC

TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC TTTGCCACCA CCATCTGGCA

GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC ACCCAGGGTG

CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG

CCACCTTGCG CAGCCCTGAT AAGGATCCGA ATTC [SEQ ID NO:83]

PMON13066

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

CACCATTAGG CCCTGCCAGC TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTGC

TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA

GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG GTGCTGCTCG

GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT

CTACCAGGGG CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC

CCACCTTGGA CACACTGCAG CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC

TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC CCTGCCCTGC AGCCCACCCA

GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG GCAGGAGGGG

TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C [SEQ ID NO:84]

PMON13051

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

CACCATTGGG CCCTGCCAGC TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT

TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA

GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG GTGCTGCTCG

GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT

CTACCAGGGG CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC

CCACCTTGGA CACACTGCAG CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC

TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC CCTGCCCTGC AGCCCACCCA

GGGTGCCATC CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG GCAGGAGGGG

TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C [SEQ ID NO:85]

PMON13050

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

ACTGCTCTAT AATGATCGAT GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT

GCACCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT GACGAAGACG TCTCTATCCT

GATGGAACGA AACCTTCGAC TTCCAAACCT GGAGAGCTTC GTAAGGGCTG

TCAAGAACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT

CATCAAGGCA GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC

TGGTTACCCT TGAGCAAGCG CAGGAACAAC AG [SEQ ID NO:86]

PMON13145

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG

CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

CACCATTGGG CCCTGCCAGC TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT

TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA

GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG GTGCTGCTCG

GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT

CTACCAGGGG CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC

CCACCTTGGA CACACTGCAG CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC

TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC CCTGCCCTGC AGCCCACCCA

GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG GCAGGAGGGG

TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C [SEQ ID NO:87]

PMON13147

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG

CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA

ACTGCTCTAT AATGATCGAT GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT

GCACCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT GACGAAGACG TCTCTATCCT

GATGGAACGA AACCTTCGAC TTCCAAACCT GGAGAGCTTC GTAAGGGCTG

TCAAGAACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCGAATCAT

CATCAAGGCA GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC

TGGTTACCCT TGAGCAAGCG CAGGAACAAC AG [SEQ ID NO:88]

PMON13146

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT

CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA

AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG

CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC

CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA

TTGGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC TTCCTGCTCA AGTCTTTAGA

GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG GAGAAGCTGT

GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT

GCAGCTGGCA GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC

AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC

TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC TTTGCCACCA CCATCTGGCA

GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC ACCCAGGGTG

CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG

CCACCTTGCG CAGCCC [SEQ ID NO:89]

PMON13148

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG
ACCACCTGCA CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT
CTATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA
AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG
TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC
CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG
CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC
CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC
TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC TTAAAGAGAC CACCTGCACC
TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATGACGA AGACGTCTCT ATCCTGATGG
AACGAAACCT TCGACTTCCA AACCTGGAGA GCTTCGTAAG GGCTGTCAAG
AACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC
ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA
AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT
ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG [SEQ ID NO:90]

pMON13040

ATGGCTCCAG TACCACCAGG TGAAGATTCC AAAGATGTGG CCGCCCCACA
CAGACAGCCA CTCACCTCTT CAGAACGAAT TGACAAACAA ATTCGGTACA
TCCTCGACGG GATATCAGCC CTGAGAAAGG AGACATGTAA CAAGAGTAAC
ATGTGTGAAA GCAGCAAAGA GGCGCTAGCA GAAAACAACC TGAACCTTCC
AAAGATGGCT GAAAAAGATG GATGCTTCCA ATCCGGATTC AATGAGGAGA
CTTGCCTGGT GAAAATCATC ACTGGTCTTT TGGAGTTTGA GGTATACCTC
GAGTACCTCC AGAACAGATT TGAGAGTAGT GAGGAACAAG CCAGAGCTGT
GCAGATGTCG ACAAAAGTCC TGATCCAGTT CCTGCAGAAA AAGGCAAAGA
ATCTAGATGC AATAACCACC CCTGACCCAA CCACAAATGC ATCCCTGCTG
ACGAAGCTGC AGGCACAGAA CCAGTGGCTG CAGGACATGA CAACTCATCT

CATTCTGCGC AGCTTTAAGG AGTTCCTGCA GTCCAGCCTG AGGGCTCTTC GGCAAATGTA G [SEQ ID NO:175]

pMON13012

ATGGCACCGG CTCGTTCCCC GTCCCCGTCT ACCCAGCCGT GGGAACACGT GAATGCCATC CAGGAGGCCC GGCGTCTCCT GAACCTGAGT AGAGACACTG CTGCTGAGAT GAATGAAACA GTAGAAGTGA TATCAGAAAT GTTTGACCTC CAGGAGCCGA CTTGCCTACA GACCCGCCTG GAGCTGTACA AGCAGGGCCT GCGGGGCAGC CTCACCAAGC TCAAGGGCCC CTTGACCATG ATGGCCAGCC ACTACAAGCA GCACTGCCCT CCAACCCCGG AAACTTCCTG TGCAACCCAG ATTATCACCT TTGAAAGTTT CAAAGAGAAC CTGAAGGACT TCCTGCTTGT CATCCCCTTT GACTGCTGGG AGCCAGTCCA GGAGTGATAA GGATCCGAAT TC [SEQ ID NO:176]

pMON13499

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTG ATAAGGATCC GAATTC [SEQ ID NO:177]

pMON13498/pMON13010

ATGGCTACAC CATTAGGACC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTGCTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTG ATAAGGATCC GAATTC

[SEQ ID NO:178]

pMON13033/pMON13037

ATGGCTACAC CATTGGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT

CAAGTCTTTA GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC

AGGAGAAGCT GTGTGCCACC TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG

CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC

CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC CATAGCGGCC

TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC

CACCATCTGG CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC

CCACCCAGGG TGCCATGCCG GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA

GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA

CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTG ATAAGGATCC GAATTC

[SEQ ID NO:179]

pMON26448

ATGGCGTCTC CGGCGCCGCC TGCTTGTGAC CTCCGAGTCC TCAGTAAACT

GCTTCGTGAC TCCCATGTCC TTCACAGCAG ACTGAGCCAG TGCCCAGAGG

TTCACCCTTT GCCTACACCT GTCCTGCTGC CTGCTGTGGA CTTTAGCTTG

GGAGAATGGA AAACCCAGAT GGAGGAGACC AAGGCACAGG ACATTCTGGG

AGCAGTGACC CTTCTGCTGG AGGGAGTGAT GGCAGCACGG GGACAACTGG

GACCCACTTG CCTCTCATCC CTCCTGGGGC AGCTTTCTGG ACAGGTCCGT

CTCCTCCTTG GGGCCCTGCA GAGCCTCCTT GGAACCCAGC TTCCTCCACA

GGGCAGGACC ACAGCTCACA AGGATCCCAA TGCCATCTTC CTGAGCTTCC

AACACCTGCT CCGAGGAAAG GTGCGTTTCC TGATGCTTGT AGGAGGGTCC

ACCCTCTGCG TCAGG [SEQ ID NO:180]

pMON26463

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA

GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCGT

CTCCGGCGCC GCCTGCTTGT GACCTCCGAG TCCTCAGTAA ACTGCTTCGT

GACTCCCATG TCCTTCACAG CAGACTGAGC CAGTGCCCAG AGGTTCACCC

TTTGCCTACA CCTGTCCTGC TGCCTGCTGT GGACTTTAGC TTGGGAGAAT

GGAAAACCCA GATGGAGGAG ACCAAGGCAC AGGACATTCT GGGAGCAGTG

ACCCTTCTGC TGGAGGGAGT GATGGCAGCA CGGGGACAAC TGGGACCCAC

TTGCCTCTCA TCCCTCCTGG GGCAGCTTTC TGGACAGGTC CGTCTCCTCC

TTGGGGCCCT GCAGAGCCTC CTTGGAACCC AGCTTCCTCC ACAGGGCAGG

ACCACAGCTC ACAAGGATCC CAATGCCATC TTCCTGAGCT TCCAACACCT

GCTCCGAGGA AAGGTGCGTT TCCTGATGCT TGTAGGAGGG TCCACCCTCT

GCGTCAGG [SEQ ID NO:183]

pMON26473

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG

ACCACCTAAC CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG

ATATCCTGAT GGAACGAAAC CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA

AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA GGTATTGAGG CAATTCTTCG

TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC TCTCGACATC

CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG

CGGTGGAGGC TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCGT

CTCCGGCGCC GCCTGCTTGT GACCTCCGAG TCCTCAGTAA ACTGCTTCGT

GACTCCCATG TCCTTCACAG CAGACTGAGC CAGTGCCCAG AGGTTCACCC

TTTGCCTACA CCTGTCCTGC TGCCTGCTGT GGACTTTAGC TTGGGAGAAT

GGAAAACCCA GATGGAGGAG ACCAAGGCAC AGGACATTCT GGGAGCAGTG

ACCCTTCTGC TGGAGGGAGT GATGGCAGCA CGGGGACAAC TGGGACCCAC

TTGCCTCTCA TCCCTCCTGG GGCAGCTTTC TGGACAGGTC CGTCTCCTCC

TTGGGGCCCT GCAGAGCCTC CTTGGAACCC AGCTTCCTCC ACAGGGCAGG

ACCACAGCTC ACAAGGATCC CAATGCCATC TTCCTGAGCT TCCAACACCT

GCTCCGAGGA AAGGTGCGTT TCCTGATGCT TGTAGGAGGG TCCACCCTCT

GCGTCAGG [SEQ ID NO:184]

pMON26474

ATGGCGTCTC CGGCGCCGCC TGCTTGTGAC CTCCGAGTCC TCAGTAAACT

GCTTCGTGAC TCCCATGTCC TTCACAGCAG ACTGAGCCAG TGCCCAGAGG

TTCACCCTTT GCCTACACCT GTCCTGCTGC CTGCTGTGGA CTTTAGCTTG

GGAGAATGGA AAACCCAGAT GGAGGAGACC AAGGCACAGG ACATTCTGGG

AGCAGTGACC CTTCTGCTGG AGGGAGTGAT GGCAGCACGG GGACAACTGG

GACCCACTTG CCTCTCATCC CTCCTGGGGC AGCTTTCTGG ACAGGTCCGT

CTCCTCCTTG GGGCCCTGCA GAGCCTCCTT GGAACCCAGC TTCCTCCACA

GGGCAGGACC ACAGCTCACA AGGATCCCAA TGCCATCTTC CTGAGCTTCC

AACACCTGCT CCGAGGAAAG GTGCGTTTCC TGATGCTTGT AGGAGGGTCC

ACCCTCTGCG TCAGGATCGA GGGAAGGATT TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG

CGGCGGCTCC AACATGGCTA ACTGCTCTAT AATGATCGAT GAAATTATAC

ATCACTTAAA GAGACCACCT AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT

TCTGAAGACA TGGATATCCT GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT

GCTCGCATTC GTAAGGGCTG TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG

AGGCAATTCT TCGTAATCTC CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA

CCCTCTCGAC ATCCAATCAT CATCAAGGCA GGTGACTGGC AAGAATTCCG

GGAAAAACTG ACGTTCTATC TGGTTACCCT TGAGCAAGCG CAGGAACAAC

AG [SEQ ID NO:185]

PMON26464

ATGGCGTCTC CGGCGCCGCC TGCTTGTGAC CTCCGAGTCC TCAGTAAACT

GCTTCGTGAC TCCCATGTCC TTCACAGCAG ACTGAGCCAG TGCCCAGAGG

TTCACCCTTT GCCTACACCT GTCCTGCTGC CTGCTGTGGA CTTTAGCTTG

GGAGAATGGA AAACCCAGAT GGAAGACC AAGGCACAGG ACATTCTGGG

AGCAGTGACC CTTCTGCTGG AGGGAGTGAT GGCAGCACGG GGACAACTGG

GACCCACTTG CCTCTCATCC CTCCTGGGGC AGCTTTCTGG ACAGGTCCGT

CTCCTCCTTG GGGCCCTGCA GAGCCTCCTT GGAACCCAGC TTCCTCCACA

GGGCAGGACC ACAGCTCACA AGGATCCCAA TGCCATCTTC CTGAGCTTCC

AACACCTGCT CCGAGGAAAG GTGCGTTTCC TGATGCTTGT AGGAGGGTCC

ACCCTCTGCG TCAGGGAATT CCATGCATAC GTAGAGGGCG GTGGAGGCTC

CCCGGGTGGT GGTTCTGGCG GCGGCTCCAA CATGGCTAAC TGCTCTATAA

TGATCGATGA AATTATACAT CACTTAAAGA GACCACCTAA CCCTTTGCTG

GACCCGAACA ACCTCAATTC TGAAGACATG GATATCCTGA TGGAACGAAA

CCTTCGAACT CCAAACCTGC TCGCATTCGT AAGGGCTGTC AAGCACTTAG

AAAATGCATC AGGTATTGAG GCAATTCTTC GTAATCTCCA ACCATGTCTG

CCCTCTGCCA CGGCCGCACC CTCTCGACAT CCAATCATCA TCAAGGCAGG

TGACTGGCAA GAATTCCGGG AAAAACTGAC GTTCTATCTG GTTACCCTTG

AGCAAGCGCA GGAACAACAG [SEQ ID NO:186]

参考文献

Abel, T. 和 T. Maniatis. Nature 341: 24 - 25, (1989)。

Adams, S. P., Kavka, K. S., Wykes, E. J., Holder, S. B. 和 Galluppi, G. R. 在两个 DNA 51 聚体合成中被阻断的二烃基氨基核苷酸磷酸酯试剂。J. Am. Chem. Soc., 105, 661 - 663 (1983)。

Atkinson, T. 和 Smith, M., in Gait, M. J., 寡核苷酸合成 (1984) (IRL Press, Oxford England)。

Bachmann, B., 一些大肠杆菌 K - 12 突变株的谱系, Bacterioloircal Reviews, 36: 525 - 557 (1972)。

Bayne, M. L., 在培养的小鼠成纤维细胞中编码人胰岛素类生长因子 I 的合成基团的表达。Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84, 2638 - 2642 (1987)。

Bazan, J. F., 造血生成受体和螺旋状细胞因子。Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87 (18): 6934 - 8 (1990)。

Ben - Bassat, A., K. Bauer, S - Y. Chang, K. Myambo, A. Boosman 和 S. Ching. 来自蛋白质的启始甲硫氨酸的处理: 大肠杆菌甲硫氨酸氨肽酶的特征及其基因结构。J. Bacteriol., 169: 751 - 757 (1987)。

Biesma, B. 等., 白介素 - 3 在严重卵巢癌化疗后的作用。Blood, 80: 1141 - 1148 (1990)。

Birnboim, H. C. 和 J. Doly. 一种快速的筛选重组质粒 DNA 的碱提取方法。Nucleic Acids Research, 7 (6): 1513 - 1523 (1979)。

Bradford, M. M., 一种应用蛋白染料结合规律的快速和敏感的微克级蛋

白的定量方法， Analytical Biochemistry, 72： 248 - 254 （ 1976 ）。

Bradley, TR 和 Metcalf, D. 体外小鼠骨髓细胞的生长。 Aust. Exp. Biol. Med. Sci. 44： 287 - 300 （ 1966 ）。

Broxmeyer, H. E. 等，人脐带血的生长特征及扩增和其在成人中移植潜力的评估， Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 39： 4109 - 4113 （ 1992 ）。

Clark - Lewis, I. , L. E. Hood. 和 S. B. H. Kent. 二硫桥键在决定白介素 3 的生物活性中的作用， Proc. Natl. Acad. Sci., 85： 7897 - 7901 （ 1988 ）。

Clement, J. M. 和 Hofnung, M. 受体，大肠杆菌 K12 的一种外膜蛋白的基因序列。 Cell, 27： 504 - 514 （ 1981 ）。

Covarrubias, L. , Cervantes, A. Covarrubias, X. Soberon, I. Vichido, A. Blanco. Y. , Kupersrtoch - Portnoy 和 F. Bolivar. 新的克隆载体的构建及其特征及 pBR332 和几个缺失衍生物包含 pBR327 和 pBR328 的移动和编码特性。 Gene 13： 25 - 35 （ 1981 ）。

D'Andrea, A. D. , Lodish, H. G. , Wong, G. G. ： 小鼠促红细胞生成素受体的表达克隆。 Cell, 57： 277， 1989 。

Deng, W. P. & Nickoloff, J. A. 通过去除单一位点对基本上任意质粒的位点导向的突变。 Anal. Biochem. 200： 81 （ 1992 ）。

Dente, L. , G. Cesareni 和 R. Cortese, pEMBL： 一种新的单链质粒家族， Nucleic Acids Rerearch, 11： 1645 - 1655 （ 1983 ）。

Dunn, J. J. 和 Studier, F. W. ，噬菌体 T_7 DNA 完整的核苷酸序列和 T_7 遗传因子的位置。 J. Mol. Biol. 166： 477 - 535 （ 1983 ）。

Falk, S. , G. Seipelt, A. Ganser, O. G. Ottmann, D. Hoelzer, H. J. Stutte 和 K. Hubner. Hematopathology 95: 355 (1991) 。

Farese, A. M. , Williams, D. E. , Seiler, F. R. , 和 MacVittie, T. J. , 在射线诱导的骨髓发育不全的灵长类模型中白介素 3 和粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子的细胞因子治疗的联合治疗方案、 Blood 82 (10): 3012 ~ 3018 (1993) 。

Fisher, D. E. , C. S. Carr, L. A. Parent 和 P. A. Sharp. Genes and Developmant 5: 2342 - 2352 (1991) 。

Fling, M. E. , 等, 编码一个氨基糖苷修饰酶 3″(9)-O-核苷酸化转移酶的转座子 Tn7 基因的核苷酸序列。 Nucl. Acids. Res. 13: 7095 - 7106 , (1985) 。

Fukunaga, R. , Ishizaka - Ikeda, E. , 和 Nagata, S. , 小鼠粒细胞集落刺激因子受体的纯化及特征描述, J. Biol. Chem. 265 (23) : 14008 - 15 (1990) 。

Ganser, A. , A. Lindemann, G. Seipelt, O. G. Ottmann, F. Herrmann, M. Eder, J. Frisch; G. Schulz, R. Mertelsmann 和 D. Hoelzer. 重组人白介素 3 在正常造血生成病人和有骨髓缺陷病人中的作用效果, Blood 76: 666 (1990) 。

Gearing, D. P. , King; J. A. , Gough, N. M. , Nicola, N. A. : 人粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子受体的表达克隆。 EMBO J 8: 3667 , 1989 。

Gearing, D. P. , Thut, C. J. , VandenBos, T. , T. , Gimpel, S. D. , Delaney, P. B. , King, J. A. , Price. V. , Cosman, D. , Beckmann. MP: 白血病抑制因子受体在结构上与 IL - 6 信号转导物相关, gp130。 EMBO J. 10: 2839, 1991 。

Gearing, D. P. , Comeau, M. R. , Friend, D. J. , Gimpel, S. D. , Thut, C. J. , McGourty, J. , Bragher, K. K. , King, J. A. , Gills, S. , 和 Mosely, B. , Ziegler, F. , 和 Cosman, D. , IL - 6 信号转导物, GP130: 一种制瘤素 M 受体和 LIF 受体的亲和转换器。 Science 255 (5050): 1434 - 7 (1992)。

Gething 和 Sambrook, 用来自 RNA 基因的克隆的 DNA 拷贝在细胞表面表达感冒病毒血凝素, Nature, 293: 620 - 625 (1981)。

Gillio, A. P. , C. , Gasparetto, J. Laver, M. Abboud, M. A. Bonilla, M. B. Garnick 和 R. J. O'Reilly. J. Clin. Invest. 85: 1560 (1990)。

Goodwin, R. G. , Friend, D. J. , Ziegler, S. F. , Jerry, R. , Falk, B. A. , Gimpel, S. D. , Cosman, D., Dower, S. K. , March, C. J. , Namen, A. E. , 人和小鼠白介素 7 受体的克隆: 对一个新的受体超家族的可溶性形式和同源物的证明。 Cell 60 (6): 941 - 51 (1990)。

Gouy, M. 和 G. Gautier , 细菌中密码子的使用: 与基因的表现度的关系, Nuceic Acids Research, 10: 7055 ~ 7074 (1982)。

Greenfield, L. , T. Boone, 和 G. Wilcox. 在大肠杆菌 B/r 中 araBAD 启动子的 DNA 序列。 Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 75: 4724 - 4728 (1978)。

Harada, N. , Castle, B. E. , Gorman, D. M. , Itoh, N. , Schreurs, J. , Barrett. R. L. , Howard, M. , Miyajima, A.: 以配基结合为基础的编码小鼠白介素 4 受体的 cDNA 的表达克隆。 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87: 857, 1990。

Higuchi, R. , 在《PCR 技术》中, H. A. Erlich ed. , Stockton Press, N. Y. 2 - 6 章 (1989)。

Hippenmeyer, P. , 和 Highkin, M. 用疱疹病毒 VP16 反式激活蛋白在哺乳动物细胞培养中高水平, 稳定生产重组蛋白。 Bio/Technology, 11: 1037

- 1041（ 1993 ）。

Hunkapiller, M. W. , R. W. Hewick, R. J. Dreyer 和 L. E. Hood. 用气相测序仪的高度敏感的测序。 Methods in Enzymology 153： 399 - 413（ 1983 ）。

Kaufman 等，在中国仓鼠卵巢细胞中人组织类型纤维蛋白溶酶激活因子和小鼠二氢叶酸还原酶序列的共扩增和共表达， Mol. Cell. Biol. , 5(7): 1750 - 1759（ 1985 ）。

Kaufman, R. J. 哺乳动物细胞中蛋白的高表达，在《基因工程，原理及方法》。 Vol, 9, J. K. Setlow, editor, Plenum. Press, New York（ 1987 ）。

Kelso, A. , Gough, N. M.: 在小鼠同种反应 T 淋巴细胞克隆中粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子、γ - 干扰素和白介素 3 和 4 的共表达是随机的。 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85： 9189， 1988。

Kitamura, T. , Sato, N. , Arai, K. , Miyajima, A.: 人 IL - 3 受体 cDNA 的克隆表达指示了人 IL - 3 和 GM - CSF 受体共享的β亚单位。 Cell 66: 1165， 1991。

Kondo, M. , Takeshita, T. , Ishii, N. , Nakamura, M. , Watanabe, S. , Arai, K - I, Sugamura, K. ： 在 IL - 2 和 IL - 4 受体之间共享白介素 2（ IL - 2 ）受体γ链。 Science 262： 1874， 17 Dec. 1993。

Kozarides, T. 和 E. Zitt, Nature 336： 646 - 65，（ 1988 ）。

Kunkel, T. A. 不必表型选择的快速及有效的位点特异的突变。 Proc. Natl. Acad. Sci. USA， 82： 488 - 492（ 1985 ）。

Laemmli, U. K. , 在装配 T4 噬菌体头部时结构蛋白的剪切， Nature，

227: 680 - 685 (1970)。

Landshulz, W. H. , P. F. Johnson 和 S. L. Knight, Science 240: 1759 - 1764 (1988)。

Lange, B. , M. , Valtieri, D. Santoli, D. Caracciolo, F. Mavilio, I. Gemperlein, C. Grittin, B. Emanuel, J. Finan, P. Nowell, 和 G. Rovera. 儿童急性白血病对生长因子的需求: 建立 GM - CSF 依赖的细胞株。 Blood. 70: 192 (1987)。

Maekawa, T. , Metcalf, D. , Gearing, D. P. : IL - 6, LIF, GM - CSF 和 G - CSF 联合使用对人髓系白血病细胞株的增强的抑制作用, Int. J. Cancer 45: 353, 1989。

Mahler, H. R. 和 E. H. Cordes, in Biological Chemistry, p. 128, New York, Harper and Row (1966)。

Maniatis, T., E. F. Frifsch 和 J. Sambrook, 《分子克隆》操作指南。 Cold Spring Harbor Laboratory (1982)。

Marinus, M. G. 在大肠杆菌 K - 12 基因图上 DNA 甲基化基因的位置。 Molec. Gen. Genet. 127: 47 - 55 (1973)。

Mayani, H. 等, 红系细胞对来自纯化的脐带血前体细胞的细胞因子诱导的选择性扩增和成熟, Blood, Vol. 81: 3252 - 3258, (1993)。

Mazur, E.等, Blood. 57: 277 - 286, (1981)。

McBride, L. J. 和 Caruthers, M. H. 对几个脱氧核苷酸氨基磷酸酯的调查。 Tetrahedron Lett. , 24, 245 - 248, (1983)。

Messing, J. , 基于单链 DNA 噬菌体 M13 的采用的克隆系统。 Recombinant. DNA. Technical. Bulletin , NIH Publication NO. 79 - 99 , Vol. 2, pp 43 - 48 (1979) 。

Metcalf, D. , Begley, C. G. , Williamson, D. , Nice, E. C. , DeLamarter, J. , Mermod. J-J. Thatcher, D. , Schmidt, A. : 在注射有纯化的重组小鼠 GM - CSF 的小鼠中的造血生成反应。 Exp. Hematol, 15 : 1 , 1987 。

Metcalf, D. , Nicola, N. A. : 在体外干细胞因子对小鼠骨髓细胞的直接增殖作用，集落刺激因子合用的结果。 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 : 6239 , 1991 。

Metcalf, D. , 造血生成调节子: 多余还是太少？ Blood. 82 (12): 3515 - 3523 (1993) 。

Murre, C. S. P. S. McCaw 和 D. Baltimore. Cell. 56 : 777 - 783 , (1989) 。

Murre, C. S. , P. S. McCaw, H. Vassin, M. Caudy, L. Y. Jan, Y. N. Jan, C. V. Cabrera, J. N. Bushkin, S. Hauschka, A. B. Lassar, H. Weintraub 和 D. Baltimore, Cell 58 : 537 - 544 , (1989) 。

Noguchi, M. , Nakumura, Y. , Russell, S. M. , Ziegler, S. F. , Tsang, M. , Xiqing, C. , Leonard, W. J.: 白介素 - 2 受体 g 链: 一个白介素 - 7 受体的功能性成份。 Science 262 : 1877 , 17 Dec 1993 。

Nordon, P, 和 Potter, M. 一种浆细胞瘤在体外存活和生长所需要的巨噬细胞来源的因子， Science 233 : 566 , (1986) 。

Obukowicz, M. G. , Staten, N. R. 和 Krivi, G. G. , 在大肠杆菌新的 rpoH 突变体中增强的杂合体基因的表达。 Applied. and. Enviromental.

Microbiology. 58， No. 5, p. 1511 - 1523 （ 1992 ）。

Olins, P. O. , C. S. Devine, S. H. Rangwala and K. S. Favaka, T_7噬菌体先导基因 RNA，一个能在大肠杆菌中增强表达外源基因的核糖体结合位点， Gene, 73： 227 - 235 （ 1988 ）。

Plunznik, DH 和 Sachs, L. 在组织培养中克隆正常的“乳突”细胞。 J Cell Comp Physiol 66： 319 - 324 （ 1965 ）。

Postmus, 等，重组的人白介素在重犯的小细胞肺癌病人化疗中的作用：一种剂量依赖的发现。 J. Clin. Oncol. , 10： 1131 - 1140 （ 1992 ）。

Prober, J. M. , G. L. Trainor, R. J. Dam, F. W. Hobbs, C. W. Robertson, R. J. Zagursky, A. J. Cocuzza, M. A. Jensen 和 K. Baumeister. 一种应用荧光链终止双脱氧核苷酸的快速 DNA 测序系统。 Science 238： 336 - 341 （ 1987 ）。

Pu, W. T. 和 K. Struhl， Nucleic Acids Research 21： 4348 - 4355， （ 1993 ）。

Renart, J. , J. Reiser 和 G. R. Stark，从凝胶向重氮苯基氧化甲基低转移蛋白并用抗血清检测：一种研究抗体特异性和抗原结构的方法， Proc. Natl. Acad. Sci. USA， 76： 3116 - 3120， （ 1979 ）。

Russell, S. M. , Keegan, A. D. , Harada, N. , Nakamura, Y. , Noguchi, M. , Leland, P. , Fridemann, M. C. , Miyajima, A. , Puri, R. K. , Paul, W. E. , Leonard, W. J. ： 白介素 - 2 受体 g 链：白介素 - 4 受体的一种功能性组分。 Science 262： 1880， 17 Dec 1993 。

Saiki, R. K. , Schorf, S. , Faloona, F. , Mullis, K. B. , Horn, G. T., Erlich, H. A. 和 Arnheim, N. , β - 珠蛋白基因组序列的酶促扩增以及镰刀型细胞贫

血病诊断用的限制性位点分析。 Science, 230: 1350 - 1354 (1985)。

Sambrook, J. , 等, 《分子克隆》操作指南, 第二版, 冷泉港实验室 (1989)。

Sancar, A. , C. Stachelek, W. Konigsberg 和 W. D. Rupp, rec A 基因和蛋白的序列, Proc. Natl. Acad. Sci. , 77: 2611 - 2615 (1980)。

Sanger, F. , S. Nicklen 和 A. R. Coulson. 应用链终止抑制子的 DNA 测序。 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 74: 5463 - 5467 (1977)。

Santoli, D. , Y. Yang, S. C. Clark, B. L. Kreider, D. Caracciolo, 和 G. Rovera. 重组的人白介素 (IL - 3), IL - 1, 粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子 (G - CSF 和 M - CSF) 在 GM - CSF 依赖的白血病细胞系的生长中的协同和拮抗作用, J. Immunol. 139: 348 (1987)。

Schaller, 等, PROC NATL ACID SCI USA 72: 737 - 741 (1975)。

Sherr, C. J. : 集落刺激因子 - I 受体, Blood 75: 1, 1990。

Smith, M. 体外突变, Ann. Rev. Genet. , 19: 423 - 462 (1985)。

Soberon, X. , L. Convarrubias 和 F. Bolivar, 新的克隆工具的构建和特征描述。 IV. pBR322 和 pBR325 的缺失衍生物, Gene, 9: 211 - 223 (1980)。

Stader, J. A. 和 T. J. Salhavy. 构建大肠杆菌以分泌杂合基因产品, Methods in Enzymology, 185: 166 - 87 (1990)。

Summers, M. D. 和 G. E. Smith. 杆状病毒载体和昆虫培养程序的方法手

册， Texas Agricultural Experiment Station bulletin No. 1555（1987）。

Maga, T., Hibi, M., Yamasaki, K., Yasukswa, K., Matsuda, T., Hirano, T., 和 Kishimoto, T. 白介素－6通过可能的信号转导物， gp130刺激与它的受体的联系。 Cell 58（3）： 573－81（1989）。

Takaki, S., Tominage, A., Hitoshi, M., Mita S., Sonada, E., Yamaguchi, N., Takatsu, K.： 小鼠白介素5受体的分子克隆和表达， EMBO J 9：4367， 1990。

Takaki, S., Mita, S., Kitamura, T., Yonehara, S., Yamaguchi, N., Tominaga, A., Miyajima, A.，和 Tapatsu, S.，小鼠白介素5第二个亚单位的鉴定：白介素3受体类的蛋白， AIC2B是白介素5受体的高亲和性的组成部分， EMBO. J.: 10（10）： 2833－8（1991）。

Tapscott, S. J., R. L. Davis, M. J. Thayer, P. F. Cheng, H. Weintraub 和 A. B. Lassar, Science 242： 405－411（1988）。

Taylor, J. W. Ott, J. 和 Eckstein, F.，用磷醇硫酯（Phorphorothioate）修饰的DNA高频快速产生寡核苷酸导向的突变体。 Nucl. Acids. Res. 13：8764－8785（1985）。

Tomer, A., Harker; L. A.；和 Burstein, S. A. 用荧光激活的细胞分选纯化人巨核细胞， Blood, 70（6）： 1735－1742（1987）。

Treco, D. A.，（1989），见《分子生物学现代技术》， Seidman 等编。J. Wiley. N. T., Unit 2.1。

Valtieri, M., D. Santoli, D. Caracciolo, B. L. Kreider, S. W. Altmann, D. J. Tweardy, I. Gemperlein, F. Mavilio, B. J. Lange 和 G. Rovera. 一种需要粒

细胞－巨噬细胞集落刺激因子用于生长的未分化的人 T 白血病细胞系的建立和特征描述， J. Immunol. 138： 4042 （ 1987 ）。

Voet, D. , W. B. Gatzer, R. A. Cox, P. Doty, 普通碱基的吸收光谱， Biopolymers 1： 193 （ 1963 ）。

Weinberg, R. A. , De Ciechi, P. A. , Obukowicz, M.: 一种基于噬菌体 Mu 的大肠杆菌的染色体表达载体。 Gene, 126 （ 1993 ） 25 － 33 。

Wells, J. A., Vasser, M. , 和 Powers, D. B. 盒式突变: 一种在期望的点上产生多个突这的有效方法。 Gene， 34： 315 － 323 （ 1985 ）。

Wong, Y. Y. , R. Seetnraram, C. Kottes, R. A. Heeren, B. K. Klein, S. B. Braford, K. J. Mathis, B. F. Bishop, N. R. Siegel, C. E. Smith 和 W. C. Tacon. 分泌的 IGF-1 在大肠杆菌中的表达， Gene， 68： 193 － 203 （ 1988 ）。

Yanisch － Perron, C. J. , Viera 和 J. Messing. 改进的 M13 噬菌体克隆载体和宿主菌株: M13mp16 和 pUC19 载体的核苷酸序列， Gene， 33： 103 － 119 （ 1985 ）。

Yamasaki, K. , Taga, T. , Hirata, Y. , Yawata, H. , Kawanishi, Y. , Seed, B. , Taniguchi, T. , Hirano, T. , Kishimoto, T. : 人白介素 6 （ BSF － 2 IFN β2 ）受体的克隆和表达， Science 241： 825， 1988 。

Yarden, Y. , Kuang, W － J. , Yang － Feng, T. , Coussens, L. , Munemitsu, S. , Dull, T. J. , Chen, E. , Schlesinger, J. , Francke, U. , Ullrich, A. , 人原癌基因 c － 试剂盒: 一种未确定配基的新的表面受体酪氨酸激酶， EMBO J. 6： 3341， 1987 。

Zoller, M. J. 和 Smith, M. 应用 M13 － 来源的载体的寡核苷酸导向的突变: 一种在任意的 DNA 片段中产生点突变的有效和一般的方法， Nuclic

Acid Research, 10: 6487 - 6500 (1982)。

Zoller, M. J. 和 Smith, M. 克隆入 M13 载体的 DNA 片段的寡核苷酸导向的突变。酶学方法, 100: 468 - 500 (1983)。

Zoller, M. J. 和 Smith, M. 寡核苷酸导向的突变: 一种应用两个寡核苷酸引物和一个单链 DNA 模板的简单方法, DNA, 3: 479 (1984)。

序列表

（1）一般信息

（i）申请人

（A）姓名：G. D. Searle & Co.

（B）街道：P. O. Box 5100

（C）城市：芝加哥

（D）州：依利诺斯

（E）国家：美国

（F）邮编（ZIP）：60680

（G）电话：（708）470 - 6501

（H）电传：（708）470 - 6881

（A）姓名：Monsanto Company

（B）街道：800 North Lindbergh Boulevard

（C）城市：圣路易斯

（D）州：密西西比

（E）国家：美利坚合众国

（F）邮编（ZIP）：63167

（G）电话：（314）694 - 3131

（H）电传：（314）694 - 5435

（ii）发明题目：多种变异的 IL - 3 造血生成融合蛋白

（iii）序列数：196

（iv）计算机可读形式

（A）介质类型：软盘

（B）计算机：IBM PC 兼容机

（C）操作系统：PC - DOS / MS - DOS

（D）软件：PatentIn Release # 1.0, Version # 1.30 (EPO)

（vi）现有申请资料

（A）申请号：US 08 / 192325

（B）提交日：14 - FEB - 1994

（2）SEQ ID NO：1 的信息：

（i）序列特征：

（A）长度：133 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“可在或不在位点 1 氨基酸前含有 Met－”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：17

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 17 是 Ser, Lys, Gly, Asp, Met, Gln, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：18

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 18 是 Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：19

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 19 是 Met, Phe, Ile, Arg, Gly, Ala, 或 Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：20

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 20 是 Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：21



（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 21 是 Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, Glu, Gln, Asn, Thr, Ser, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：22

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 22 是 Glu, Trp, Pro, Ser, Ala, His, Asp, Asn, Gln, Leu, Val, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：23

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 23 是 Ile, Val, Ala, Leu, Gly, Trp, Lys, Phe, Ser, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：24

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 24 是 Ile, Gly, Val, Arg, Ser, Phe, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：25

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 25 是 Thr, His, Gly, Gln, Arg, Pro, 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：26

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 26 是 His, Thr, Phe, Gly, Arg, Ala, 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：27

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 27 是 Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：28

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 28 是 Lys, Arg, Leu, Gln, Gly, Pro, Val, 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：29

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 29 是 Gln, Asn, Leu, Pro, Arg, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：30

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 30 是 Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：31

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 31 是 Pro, Asp, Gly, Ala, Arg, Leu, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：32

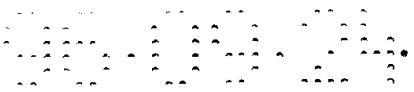
（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 32 是 Leu, Val, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：33

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 33 是 Pro, Leu, Gln, Ala, Thr, 或 Glu”



（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 34

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Glu, Gln, Thr, Arg, Ala, Phe, Ile, 或 Met"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 35

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Gly, Ser, Lys, Glu, Gln, Thr, Arg, Ala, Phe, Ile, 或 Met"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 36

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 36 是 Asp, Leu, 或 Val"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 37

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, Pro, Trp, 或 Ile"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 38

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 38 是 Asn, 或 Ala"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 40

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 40 是 Leu, Trp, 或 Arg"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 41

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 41 是 Asn, Gys, Arg, Leu, His, Met, 或 Pro"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 42

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Asn, Lys, Thr, Leu, Val, Glu, Phe, Tyr, Ile, Met, 或 Ala"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 43

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 43 是 Glu, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Gys, Gln, Arg, Thr, Gly, 或 Ser"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 44

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 44 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, Glu, Asn, Gln, Ala, 或 Pro"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 45

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 45 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, Trp, Asp, Asn, Arg, Ser, Ala, Ile, Glu, 或 His"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 46

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, Glu, Asn, Gln, Lys, His, Ala, Tyr, Ile, Val, 或 Gly ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：47

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 47 是 Ile, Gly, Val, Ser, Arg, Pro, 或 His ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：48

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 48 是 Leu, Ser, Cys, Arg, Ile, His, Phe, Glu, Lys, Thr, Ala, Met, Val, 或 Asn ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：49

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 49 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：50

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 50 是 Glu, Leu, Thr, Asp, Tyr, Lys, Asn, Ser, Ala, Ile, Val, His, Phe, Met, 或 Gln ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：51

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：52

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点52是Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：53

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点53是Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, 或Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：54

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点54是Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, Asn, Lys, His, Ala, 或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：55

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点55是Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：56

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点56是Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, Glu, Arg, His, Thr, Ala, Tyr, Phe, Leu, Val, 或Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：57

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点57是Asn或Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：58

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 58 是 Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：59

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 59 是 Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：60

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 60 是 Ala, Ser, Pro, Tyr, Asn, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：61

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 61 是 Phe, Asn, Glu, Pro, Lys, Arg, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：62

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 62 是 Asn, His, Val, Arg, Pro, Thr, Asp, 或 Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：63

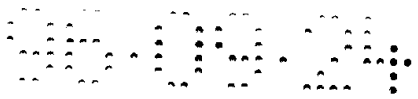
（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 63 是 Arg, Tyr, Trp, Lys, Ser, His, Pro, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：64

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 64 是 Ala, Asn, Pro, Ser, 或 Lys”



(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 65

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 65 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 66

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 66 是 Lys, Ile, Arg, Val, Asn, Glu, 或 Ser "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 67

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 67 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 68

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 68 是 Leu, Val, Trp, Ser, Ile, Phe, Thr, 或 His "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 69

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, Trp, Gly, 或 Leu "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 70

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 70 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点：71

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点71是Ala, Met, Leu, Pro, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：72

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点72是Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：73

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点73是Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Thr, 或Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：74

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点74是Ile, Met, Thr, Pro, Arg, Gly, 或Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：75

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点75是Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, Gln, 或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

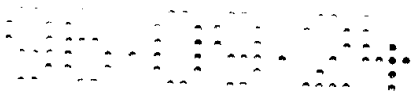
（B）位点：76

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点76是Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, Gly, 或Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：77



（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 77 是 Ile, Ser, Arg, Thr, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：78

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 78 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Phe, Gly, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：79

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：80

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 80 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, Glu, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：81

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 81 是 Leu, Gln, Gly, Ala, Trp, Arg, Val, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：82

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, Asp, Glu, Asn, His, Thr, Ser, Ala, Tyr, Phe, Ile, Met, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：83

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 83 是 Pro, Ala, Thr, Trp, Arg, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：84

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 84 是 Cys, Glu, Gly, Arg, Met, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：85

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 85 是 Leu, Asn, Val, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：86

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 86 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：87

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：88

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 88 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：89

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 89 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, Asn, 或 Ser”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 90

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 90 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Asp, Ile, 或 Met ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 91

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 91 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 92

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 92 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, Ala, Gly, Ile, 或 Leu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 93

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 93 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 94

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 94 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, Gln, Lys, His, Ala, 或 Pro ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 95

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 95 是 His, Gln, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Thr, Asn, Lys, Ser, Ala, Trp, Phe, Ile, 或 Tyr ”

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 96

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 96 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 97

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 97 是 Ile, Val, Lys, Ala, 或 Asn"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 98

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, Glu, Gln, Ser, Phe, Met, Val, Lys, Arg, Tyr, 或 Pro"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 99

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 99 是 Ile, Leu, Arg, Asp, Val, Pro, Gln, Gly, Ser, Phe, 或 His"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 100

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 100 是 Lys, Tyr, Leu, His, Arg, Ile, Ser, Gln, 或 Pro"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 101

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, Glu, Asn, Ser, Ala, Gly, Ile, Leu, 或 Gln"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 102

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 102 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 103

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 103 是 Asp, 或 Ser"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 104

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 104 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 105

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 106

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 106 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 108

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 108 是 Arg, Lys, Asp, Leu, Thr, Ile, Gln, His, Ser, Ala, 或 Pro"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 109

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, ser, 或 Gly"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 110

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 110 是 Lys, Ala, Asn, Thr, Leu, Arg, Gln, His, Glu, Ser, Ala, 或 Trp"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 111

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 111 是 Leu, Ile, Arg, Asp, 或 Met"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 112

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 112 是 Thr, Val, Gln, Tyr, Glu, His, Ser, 或 Phe"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 113

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 113 是 Phe, Ser, Cys, His, Gly, Trp, Tyr, Asp, Lys, Leu, Ile, Val, 或 Asn"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 114

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 114 是 Tyr, Cys, His, Ser, Trp, Arg, 或 Leu"

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 115

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 115 是 Leu, Asn, Val, Pro, Arg, Ala, His, Thr, Trp, 或 Met "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 116

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 116 是 Lys, Leu, Pro, Thr, Met, Asp, Val, Glu, Arg, Trp, Ser, Asn, His, Ala, Tyr, Phe, Gln, 或 Ile "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 117

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 117 是 Thr, Ser, Asn, Ile, Trp, Lys, 或 Pro "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 118

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 118 是 Leu, Ser, Pro, Ala, Glu, Cys, Asp, 或 Tyr "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 119

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 119 是 Glu, Ser, Lys, Pro, Leu, Thr, Tyr, 或 Arg "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 120

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 120 是 Asn, Ala, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 121

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Lys, Asp, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 122

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 122 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 123

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu ”

（ xi ）序列描述: SEQ ID NO: 1:

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn Cys
1               5                  10                  15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
    50                  55                  60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65                  70                  75                  80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                85                  90                  95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            100                 105                 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu
        115                 120                 125

Ser Leu Ala Ile Phe
    130
```

（2）SEQ ID NO：2的信息：

（i）序列特征

（A）长度：133氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“Met－可或不在位点1启始氨基酸”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：17

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点17是Ser, Gly, Asp, Met, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：18

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点18是Asn, His, 或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：19

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点19是Met或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：21

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点21是Asp或Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：23

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点23是Ile, Ala, Leu, 或Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：24

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点24是Ile, Val, 或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：25

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点25是Thr, His, Gln, 或Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：26

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点26是His或Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：29

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点29是Gln, Asn, 或Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：30

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点30是Pro, Gly, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：31

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点31是Pro, Asp, Gly, 或Gln”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 32

（ D ）其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 33

（ D ）其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 33 是 Pro 或 Glu "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 34

（ D ）其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phr, Thr, 或 Met "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 35

（ D ）其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Asn, Pro, Gln, 或 Val "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 37

（ D ）其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 37 是 Phe, Ser, Pro, 或 Trp "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 38

（ D ）其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 42

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：44

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 44 是 Asp 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：45

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met, Leu, Thr, Ala, Asn, Glu, Ser, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：46

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Ala, Asn, Gln, Glu, His, Ile, Lys, Tyr, Val, 或 Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：50

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 50 是 Glu, Ala, Asn, Ser, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：51

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：54

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 54 是 Arg 或 Ala”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 55

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 55 是 Arg, Thr, Val, Leu, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 56

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Ser, Gln, Ala, Arg, Asn, Glu, Leu, Thr, Val, 或 Lys ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 60

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 60 是 Ala 或 Ser ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 62

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 62 是 Asn, Pro, Thr, 或 Ile ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 63

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 63 是 Arg 或 Lys ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 64

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 64 是 Ala 或 Asn ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 65

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 65 是 Val 或 Thr ”



（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 66

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 66 是 Lys 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 67

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 67 是 Ser, Phe 或 His ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 68

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 68 是 Leu, Ile, Phe, 或 His ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 69

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 71

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 71 是 Ala, Pro, 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 72

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 72 是 Ser, Glu, Arg, 或 Asp ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 73

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 73 是 Ala 或 Leu"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 76

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Ala, Asn, Glu, Pro, 或 Gly"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 77

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 77 是 Ile 或 Leu"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 79

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 79 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 80

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 80 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 82

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Ala, Asn, Glu, His, Ile, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr, 或 Val"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 83

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 83 是 Pro 或 Thr"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点：85

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点85是Leu或Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：87

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点87是Leu或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：88

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点88是Ala或Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：91

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点91是Ala或Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：93

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点93是Thr, Asp, Ser, Pro, Ala, Leu, 或Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：95

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点95是His, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Asn, Phe, Ser, 或Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：96

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点96是Pro或Tyr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：97

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点97是Ile或Val”

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 98

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 98 是 His, Ile, Asn, Leu, Ala, Thr, Arg, Gln, Lys, Met, Ser, Tyr, Val, 或 Pro "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 99

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 99 是 Ile, Leu, 或 Val "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 100

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 100 是 Lys, Arg, Ile, Gln, Pro, 或 Ser "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 101

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 101 是 Asp, Pro, Met, Lys, Thr, His, Asn, Ile, Leu, 或 Tyr "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 104

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 104 是 Trp 或 Leu "

(ix) 特征:

(A) 名称/关键词: 已修饰的位点

(B) 位点: 105

(D) 其它信息: /注释 = " Xaa 在位点 105 是 Asn, Pro, Ala, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 106

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 106 是 Glu 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 108

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 108 是 Arg, Ala, 或 Ser ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 109

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 109 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 112

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 112 是 Thr, Val, 或 Gln ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 114

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 114 是 Tyr 或 Trp ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 115

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 115 是 Leu 或 Ala ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 116

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 116 是 Lys, Thr, Val, Trp, Ser, Ala, His, Met, Phe, Tyr, 或 Ile ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 117

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 120

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 120 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 121

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Asp, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 122

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 122 是 Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或 Cys ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 123

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或 Leu ”

（ ix ）序列描述: SEQ ID NO: 2:

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn Cys
1               5                  10                  15

Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30

Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Ile Leu
        35                  40                  45

Met Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Xaa Asn Leu Glu Xaa Phe Xaa Xaa Xaa
    50                  55                  60
```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Ile Glu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
65 70 75 80

Leu Xaa Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa
100 105 110

Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu
115 120 125

Ser Leu Ala Ile Phe
130

（2）SEQ ID NO：3的信息：

（i）序列特征

（A）长度：133氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“可在或不在位点1氨基酸前含有Met－”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：17

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点17是Ser, Gly, Asp, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：18

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点18是Asn, His, 或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：23

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：25

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 25 是 Thr, His, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：26

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 26 是 His 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：29

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 29 是 Gln 或 Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：30

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 30 是 Pro 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：32

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 32 是 Leu, Arg, Asn, 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：34

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 34 是 Leu, Val, Ser, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：35

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 35 是 Leu, Ala, Asn, 或 Pro ”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：38

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala ”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：42

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 42 是 Gly, Asp, Ser, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr, 或 Arg ”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：45

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 45 是 Gln, Val, Met, Leu, Ala, Asn, Glu, 或 Lys ”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：46

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 46 是 Asp, Phe, Ser, Gln, Glu, His, Val, 或 Thr ”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：50

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 50 是 Glu, Asn, Ser, 或 Asp ”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：51

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 51 是 Asn, Arg, Pro, Thr, 或 His ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 55

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 55 是 Arg, Leu, 或 Gly "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 56

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 56 是 Pro, Gly, Ser, Ala, Asn, Val, Leu, 或 Gln "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 62

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 62 是 Asn, Pro, 或 Thr "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 64

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 64 是 Ala 或 Asn "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 65

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 65 是 Val 或 Thr "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 67

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 67 是 Ser 或 Phe "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 68

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 68 是 Leu 或 Phe "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 69

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 69 是 Gln, Ala, Glu, 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 76

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 76 是 Ser, Val, Asn, Pro, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 77

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 77 是 Ile 或 Leu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 79

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 79 是 Lys, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 80

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 80 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 82

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 82 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Asn, Glu, His, Met, Phe, Ser,Thr, Tyr, 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点：87

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点87是Leu或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：88

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点88是Ala或Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：91

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点91是Ala或Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：93

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点93是Thr, Asp, 或Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：95

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点95是His, Pro, Arg, Val, Gly, Asn, Ser, 或Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：98

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点98是His, Ile, Asn, Ala, Thr, Gln, Glu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val, 或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：99

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点99是Ile或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：100

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点100是Lys或Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：101

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点101是Asp, Pro, Met, Lys, Thr, His, Asn, Ile, Leu, 或Tyr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：105

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点105是Asn, Pro, Ser, Ile, 或Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：108

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点108是Arg, Ala, 或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：109

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点109是Arg, Thr, Glu, Leu, 或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：112

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点112是Thr或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：116

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点116是Lys, Val, Trp, Ala, His, Phe, Tyr, 或Ile”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 117

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 117 是 Thr 或 Ser "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 120

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 120 是 Asn, Pro, Leu, His, Val, 或 Gln "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 121

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 121 是 Ala, Ser, Ile, Pro, 或 Asp "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 122

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 122 是 Gln, Met, Trp, Phe, Pro, His, Ile, 或 Tyr "

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 123

（ D ）其它信息: /注释= " Xaa 在位点 123 是 Ala, Met, Glu, Ser, 或 Leu "

（ xi ）序列描述: SEQ ID NO: 3:

P224

```
Xaa Xaa Met Ile Asp Glu Xaa Ile Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa Pro Xaa
            20                  25                  30

Pro Xaa Xaa Asp Phe Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Xaa Ile Leu
        35                  40                  45

Met Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Glu Ala Phe Xaa Arg Xaa
    50                  55                  60
```

```
Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Asn Ala Ser Ala Ile Glu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
65                  70                  75                  80

Leu Xaa Pro Cys Leu Pro Xaa Xaa Thr Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro
                85                  90                  95

Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Trp Xaa Glu Phe Xaa Xaa Lys Leu Xaa
            100                 105                 110

Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln Thr Thr Leu
        115                 120                 125

Ser Leu Ala Ile Phe
    130
```

（2）SEQ ID NO：4的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“Met－或Met-Ala-可或不在位点1启始氨基酸”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：3

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点3是Ser, Lys, Gly, Asp, Met, Gln, 或Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：4

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点4是Asn, His, Leu, Ile, Phe, Arg, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：5

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点5是Met, Phe, Ile, Arg, Gly, Ala, 或Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：6

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点6是Ile, Cys, Gln, Glu, Arg, Pro, 或Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：7

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点7是Asp, Phe, Lys, Arg, Ala, Gly, Glu, Gln, Asn, Thr, Ser, 或Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：8

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点8是Glu, Trp, Pro, Ser, Ala, His, Asp, Asn, Gln, Leu, Val, 或Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：9

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点9是Ile, Val, Ala, Leu, Gly, Trp, Lys, Phe, Leu, Ser或Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：10

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点10是Ile, Gly, Val, Arg, Ser, Phe, 或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：11

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点11是Thr, His, Gly, Gln, Arg, Pro, 或Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：12

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点12是His, Thr, Phe, Gly, Arg, Ala, 或Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：13

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点13是Leu, Gly, Arg, Thr, Ser, 或Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：14

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点14是Lys, Arg, Leu, Gln, Gly, Pro, Val, 或Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：15

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点15是Gln, Asn, Leu, Pro, Arg, 或Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：16

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点16是Pro, His, Thr, Gly, Asp, Gln, Ser, Leu, 或Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：17

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点17是Pro, Asp, Gly,

Ala, Arg, Leu, 或 Gln ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 18

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 18 是 Leu, Val, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 19

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 19 是 Pro, Leu, Gln, Ala, Thr, 或 Glu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 20

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Glu, Gln, Thr, Arg, Ala, Phe, Ile, 或 Met ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 21

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Gly, Asn, Pro, Gln, 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 22

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 22 是 Asp, Leu, 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 23

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 23 是 Phe, Ser, Pro, Trp, 或 Ile ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 24

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 26

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 26 是 Leu, Trp, 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 27

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 27 是 Asn, Cys, Arg, Leu, His, Met, 或 Pro ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 28

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Lys, Asn, Thr, Leu, Val, Glu, Phe, Tyr, Ile, 或 Met ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 29

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 29 是 Glu, Asn, Tyr, Leu, Phe, Asp, Ala, Cys, Gln, Arg, Thr,Gly, 或 Ser ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 30

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 30 是 Asp, Ser, Leu, Arg, Lys, Thr, Met, Trp, Glu, Asn, Gln, Ala,

或 Pro ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 31

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 31 是 Gln, Pro, Phe, Val, Met, Leu, Thr, Lys, Asp, Asn, Arg, Ser, Ala, Ile, Glu, His, 或 Trp ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 32

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Cys, Glu, Asn, Gln, Lys, His, Ala, Tys, Ile, Val, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 33

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 33 是 Ile, Gly, Val, Ser, Arg, Pro, 或 His ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 34

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 34 是 Leu, Ser, Cys, Arg, Ile, His, Phe, Glu, Lys, Thr, Ala, Met, Val, 或 Asn ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 35

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 35 是 Met, Arg, Ala, Gly, Pro, Asn, His, 或 Asp ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 36

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 36 是 Glu, Leu, Thr, Asp, Tyr, Lys, Asn, Ser, Ala, Ile, Val, His, Phe, Met, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：37

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：38

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 38 是 Asn, His, Arg, Leu, Gly, Ser, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：39

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 39 是 Leu, Thr, Ala, Gly, Glu, Pro, Lys, Ser, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：40

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 40 是 Arg, Asp, Ile, Ser, Val, Thr, Gln, Asn, Lys, His, Ala, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：41

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 41 是 Arg, Thr, Val, Ser, Leu, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：42

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点42是Pro, Gly, Cys, Ser, Gln, Glu, Arg, His, Thr, Ala, Tyr, Phe, Leu, Val, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：43

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点43是Asn或Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：44

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点44是Leu, Ser, Asp, Arg, Gln, Val, 或 Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：45

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点45是Glu, Tyr, His, Leu, Pro, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：46

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点46是Ala, Ser, Pro, Tyr, Asn, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：47

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点47是Phe, Asn, Glu, Pro, Lys, Arg, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：48

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点48是Asn, His, Val,

Arg, Pro, Thr, Asp, 或 Ile"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 49

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 49 是 Arg, Tyr, Trp, Lys, Ser, His, Pro, 或 Val"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 50

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 50 是 Ala, Asn, Pro, Ser, 或 Lys"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 51

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 51 是 Val, Thr, Pro, His, Leu, Phe, 或 Ser"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 52

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 52 是 Lys, Ile, Arg, Val, Asn, Glu, 或 Ser"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 53

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 53 是 Ser, Ala, Phe, Val, Gly, Asn, Ile, Pro, 或 His"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 54

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 54 是 Leu, Val, Trp, Ser, Ile, Phe, Thr, 或 His"

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：55

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, Trp, Gly, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：56

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 56 是 Asn, Leu, Val, Trp, Pro, 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：57

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 57 是 Ala, Met, Leu, Pro, Arg, Glu, Thr, Gln, Trp, 或 Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：58

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 58 是 Ser, Glu, Met, Ala, His, Asn, Arg, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：59

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 59 是 Ala, Glu, Asp, Leu, Ser, Gly, Thr, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：60

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 60 是 Ile, Met, Thr, Pro, Arg, Gly, Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：61

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 61 是 Glu, Lys, Gly, Asp, Pro, Trp, Arg, Ser, Gln, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：62

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Ala, Asn, Trp, Glu, Pro, Gly, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：63

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 63 是 Ile, Ser, Arg, Thr, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：64

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 64 是 Leu, Ala, Ser, Glu, Phe, Gly, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：65

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 65 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：66

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 66 是 Asn, Trp, Val, Gly, Thr, Leu, Glu, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：67

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 67 是 Leu, Gln, Gly,

Ala, Trp, Arg, Val, 或 Lys ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 68

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Lys, Trp, Arg, Asp, Glu, Asn, His, Thr, Ser, Ala, Tyr, Phr, Ile, Met, 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 69

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 69 是 Pro, Ala, Thr, Trp, Arg, 或 Met ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 70

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 70 是 Cys, Glu, Gly, Arg, Met, 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 71

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 71 是 Leu, Asn, Val, 或 Gln ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 72

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 72 是 Pro, Cys, Arg, Ala, 或 Lys ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 73

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 73 是 Leu, Ser, Trp, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 74

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 74 是 Ala, Lys, Arg, Val, 或 Trp ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 75

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 75 是 Thr, Asp, Cys, Leu, Val, Glu, His, Asn, 或 Ser ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 76

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 76 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Asp, Ile, 或 Met ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 77

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 77 是 Ala, Pro, Ser, Thr, Phe, Leu, Asp, 或 His ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 78

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 78 是 Pro, Phe, Arg, Ser, Lys, His, Ala, Gly, Ile, 或 Leu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 79

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, Ser, Asn, Pro, Ala, Leu, 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：80

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 80 是 Arg, Ile, Ser, Glu, Leu, Val, Gln, Lys, His, Ala, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：81

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 81 是 His, Gln, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Thr, Asn, Lys, Ser, Ala, Trp, Phe, Ile, 或 Tyr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：82

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 82 是 Pro, Lys, Tyr, Gly, Ile, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：83

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 83 是 Ile, Val, Lys, Ala, 或 Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：84

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Leu, Asp, Ala, Thr, Glu, Gln, Ser, Phe, Met, Val, Lys, Arg, Tyr, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：85

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 85 是 Ile, Leu, Arg, Asp, Val, Pro, Gln, Gly, Ser, Phe, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：86

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 86 是 Lys, Tyr, Leu, His, Arg, Ile, Ser, Gln, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：87

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Val, Tyr, Glu, Asn, Ser, Ala, Gly, Ile, Leu, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：88

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 88 是 Gly, Leu, Glu, Lys, Ser, Tyr, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：89

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 89 是 Asp 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：90

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 90 是 Trp, Val, Cys, Tyr, Thr, Met, Pro, Leu, Gln, Lys, Ala, Phe, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：91

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ala, Phe, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：92

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 92 是 Glu, Ser, Ala, Lys, Thr, Ile, Gly, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：94

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 94 是 Arg, Lys, Asp, Leu, Thr, Ile, Gln, His, Ser, Ala, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：95

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Pro, Glu, Tyr, Leu, Ser, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：96

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 96 是 Lys, Asn, Thr, Leu, Gln, Arg, His, Glu, Ser, Ala, 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：97

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 97 是 Leu, Ile, Arg, Asp, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：98

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 98 是 Thr, Val, Gln, Tyr, Glu, His, Ser, 或 Phe”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：99

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 99 是 Phe, Ser, Cys, His, Gly, Trp, Tyr, Asp, Lys, Leu, Ile, Val, 或 Asn ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：100

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 100 是 Tyr, Cys, His, Ser, Trp, Arg, 或 Leu ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：101

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 101 是 Leu, Asn, Val, Pro, Arg, Ala, His, Thr, Trp, 或 Met ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：102

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 102 是 Lys, Leu, Pro, Thr, Met, Asp, Val, Glu, Arg, Trp, Ser, Asn, His, Ala, Tyr, Phe, Gln, 或 Ile ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：103

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 103 是 Thr, Ser, Asn, Ile, Trp, Lys, 或 Pro ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：104

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 104 是 Leu, Ser, Pro, Ala, Glu, Cys, Asp, 或 Tyr ”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：105

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点105是Glu, Ser, Lys, Pro, Leu, Thr, 或Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：106

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点106是Asn, Ala, Pro, Leu, His, Val, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：107

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点107是Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Lys, Asp, 或Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：108

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点108是Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, His, Ile, Tyr, 或Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：109

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点109是Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或Leu”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：4：

```
Asn Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
    50                  55                  60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65                  70                  75                  80
```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln
100 105 110

（2）SEQ ID NO：5的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“可在或不在位点1氨基酸前含有Met－或Met－Ala－”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：3

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点3是Ser, Gly, Asp, Met, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：4

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点4是Asn, His, 或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：5

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点5是Met或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点： 7

（D）其它信息： /注释= “Xaa 在位点 7 是 Asp 或 Glu”

（ix）特征:

（A）名称/关键词： 已修饰的位点

（B）位点： 9

（D）其它信息： /注释= “Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly”

（ix）特征:

（A）名称/关键词： 已修饰的位点

（B）位点： 10

（D）其它信息： /注释= “Xaa 在位点 10 是 Ile, Val, 或 Leu”

（ix）特征:

（A）名称/关键词： 已修饰的位点

（B）位点： 11

（D）其它信息： /注释= “Xaa 在位点 11 是 Thr, His, Gln, 或 Ala”

（ix）特征:

（A）名称/关键词： 已修饰的位点

（B）位点： 12

（D）其它信息： /注释= “Xaa 在位点 12 是 His 或 Ala”

（ix）特征:

（A）名称/关键词： 已修饰的位点

（B）位点： 15

（D）其它信息： /注释= “Xaa 在位点 15 是 Gln, Asn, 或 Val”

（ix）特征:

（A）名称/关键词： 已修饰的位点

（B）位点： 16

（D）其它信息： /注释= “Xaa 在位点 16 是 Pro, Gly, 或 Gln”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：17

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 17 是 Pro, Asp, Gly, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：18

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 18 是 Leu, Arg, Gln, Asn, Gly, Ala, 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：19

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 19 是 Pro 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：20

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Gly, Ser, Lys, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：21

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Asn, Pro, Gln, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：23

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 23 是 Phe, Ser, Pro, 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：24

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：28

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Cys, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：30

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 30 是 Asp 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：31

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, Met, Leu, Thr, Ala, Asn, Glu, Ser, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：32

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Thr, Ala, Asn, Gln, Glu, His, Ele, Lys, Tyr, Val, 或 Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：36

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 36 是 Glu, Ala, Asn, Ser, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：37

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Met, Pro, Ser, Thr, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：40

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 40 是 Arg 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：41

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 41 是 Arg, Thr, Val, Leu, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：42

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Ser, Gln, Ala, Arg, Asn, Glu, Leu, Thr, Val, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：46

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 46 是 Ala 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：48

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 48 是 Asn, Pro, Thr, 或 Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：49

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 49 是 Arg 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：50

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 50 是 Ala 或 Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：51

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 51 是 Val 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：52

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 52 是 Lys 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：53

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 53 是 Ser, Phe, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：54

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 54 是 Leu, Ile, Phe, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：55

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Pro, Thr, Glu, Arg, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：57

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 57 是 Ala, Pro, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：58

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 58 是 Ser, Glu, Arg, 或 Asp”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 59

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 59 是 Ala 或 Leu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 62

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Ala, Asn, Glu, Pro, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 63

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 63 是 Ile 或 Leu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 65

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 65 是 Lys, Thr, Gly, Asn, Met, Arg, Ile, Gly, 或 Asp ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 66

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 66 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 68

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Ala, Asn, Glu, His, Ile, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr, 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点：69

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点69是Pro或Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：71

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点71是Leu或Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：73

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点73是Leu或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：74

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点74是Ala或Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：77

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点77是Ala或Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：79

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点79是Thr, Asp, Ser, Pro, Ala, Leu, 或Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：81

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点81是His, Pro, Arg, Val, Leu, Gly, Asn, Phe, Ser, 或Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：82

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点82是Pro或Tyr”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 83

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 83 是 Ile 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 84

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Leu, Ala, Thr, Arg, Gln, Lys, Met, Ser, Tyr, Val, 或 Pro ” ，

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 85

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 85 是 Ile, Leu, 或 Val ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 86

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 86 是 Lys, Arg, Ile, Gln, Pro, 或 Ser ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 87

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Thr, Asn, Ile, Leu, 或 Tyr ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 90

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 90 是 Trp 或 Leu ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 91

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ala, Ser, Trp, Gln, Tyr, Leu, Lys, Ile, Asp, 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：92

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 92 是 Glu 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：94

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 94 是 Arg, Ala, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：95

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：98

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 98 是 Thr, Val, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：100

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 100 是 Tyr 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：101

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 101 是 Leu 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：102

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点102是Lys, Thr, Val, Trp, Ser, Ala, His, Met, Phe, Tyr, 或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：103

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点103是Thr或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：106

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点106是Asn, Pro, Leu, His, Val, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：107

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点107是Ala, Ser, Ile, Asn, Pro, Asp, 或Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：108

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点108是Gln, Ser, Met, Trp, Arg, Phe, Pro, His, Ile, Tyr, 或Cys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：109

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点109是Ala, Met, Glu, His, Ser, Pro, Tyr, 或Leu”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：5：

```
Asn Cys Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa
1               5                  10                  15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
```

```
Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Xaa Asn Leu Glu Xaa Phe Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Ile Glu Xaa Xaa Leu
    50                  55                  60

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr Ala Xaa Pro Xaa Arg
65                  70                  75                  80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Lys
                85                  90                  95

Leu Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：6的信息:

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“可在或不在位点1氨基酸前含有Met－或Met－Ala－”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：3

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点3是Ser, Gly, Asp, 或Gln”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：4

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点4是Asn, His, 或Ile”

（ix）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：9

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 9 是 Ile, Ala, Leu, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：11

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 11 是 Thr, His, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：12

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 12 是 His 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：15

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 15 是 Gln 或 Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：16

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 16 是 Pro 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：18

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 18 是 Leu, Arg, Asn, 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：20

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 20 是 Leu, Val, Ser, Ala, Arg, Gln, Glu, Ile, Phe, Thr, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：21

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 21 是 Leu, Ala, Asn, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：24

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：28

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 28 是 Gly, Asp, Ser, Ala, Asn, Ile, Leu, Met, Tyr, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：31

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, Met, Leu, Ala, Asn, Glu, 或 Lys”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：32

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 32 是 Asp, Phe, Ser, Ala, Gln, Glu, His, Val, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：36

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 36 是 Glu, Asn, Ser, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：37

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, Pro, Thr, 或 His”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 41

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 41 是 Arg, Leu, 或 Gly ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 42

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 42 是 Pro, Gly, Ser, Ala, Asn, Val, Leu, 或 Gln ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 48

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 48 是 Asn, Pro, 或 Thr ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 50

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 50 是 Ala 或 Asn ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 51

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 51 是 Val 或 Thr ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 53

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 53 是 Ser 或 Phe ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 54

（ D ）其它信息: /注释= “ Xaa 在位点 54 是 Leu 或 Phe ”

（ ix ）特征:

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：55

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 55 是 Gln, Ala, Glu, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：62

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 62 是 Ser, Val, Asn, Pro, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：63

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 63 是 Ile 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：65

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 65 是 Lys, Asn, Met, Arg, Ile, 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：66

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 66 是 Asn, Gly, Glu, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：68

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 68 是 Leu, Gln, Trp, Arg, Asp, Asn, Glu, His, Met, Phe, Ser, Thr, Tyr, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：73

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 73 是 Leu 或 Ser"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 74

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 77

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Prp"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 79

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 79 是 Thr, Asp, 或 Ala"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 81

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 81 是 His, Pro, Arg, Val, Gly, Asn, Ser, 或 Thr"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 84

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 84 是 His, Ile, Asn, Leu, Ala, Thr, Arg, Gln, Glu, Lys, Met, Ser, Tyr, Val, 或 Leu"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 85

（D）其它信息: /注释= "Xaa 在位点 85 是 Ile 或 Leu"

（ix）特征:

（A）名称/关键词: 已修饰的位点

（B）位点: 86

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 86 是 Lys 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：87

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 87 是 Asp, Pro, Met, Lys, His, Pro, Asn, Ile, Leu, 或 Tyr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：91

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 91 是 Asn, Pro, Ser, Ile, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：94

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 94 是 Arg, Ala, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：95

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 95 是 Arg, Thr, Glu, Leu, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：98

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 98 是 Thr 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：102

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 102 是 Lys, Val, Trp, 或 Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：103

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点103是Thr, Ala, His, Phe, Tyr, 或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：106

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点106是Asn, Pro, Leu, His, Val, 或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：107

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点107是Ala, Ser, Ile, Pro, 或Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：108

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点108是Gln, Met, Trp, Phe, Pro, His, Ile, 或Tyr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：109

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点109是Ala, Met, Glu, Ser, 或Leu”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：6：

```
Asn Cys Xaa Xaa Met Ile Asp Glu Xaa Ile Xaa Xaa Leu Lys Xaa Xaa
1               5                  10                  15

Pro Xaa Pro Xaa Xaa Asp Phe Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Xaa
            20                  25                  30

Ile Leu Met Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Glu Ala Phe Xaa
        35                  40                  45

Arg Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Asn Ala Ser Ala Ile Glu Xaa Xaa Leu
    50                  55                  60

Xaa Xaa Leu Xaa Pro Cys Leu Pro Xaa Xaa Thr Ala Xaa Pro Xaa Arg
65                  70                  75                  80
```

Xaa Pro Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Trp Xaa Glu Phe Xaa Xaa Lys
85 90 95

Leu Xaa Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Gln
100 105 110

（2）SEQ ID NO：7的信息：

（i）序列特征

（A）长度：133氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“可在或不在位点1氨基酸前含有Met－”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：18

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点18是Asn或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：19

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点19是Met, Ala, 或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：20

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点20是Ile, Pro, 或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：23

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 23 是 Ile, Ala, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：25

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 25 是 Thr 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：29

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 29 是 Gln, Arg, Val, 或 Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：32

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 32 是 Leu, Ala, Asn, 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：34

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 34 是 Leu 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：37

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 37 是 Phe, Pro, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：38

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 38 是 Asn 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：42

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点42是Gly, Ala, Ser, Asp, 或Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：45

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点45是Gln, Val, 或Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：46

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点46是Asp或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：49

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点49是Met, Ile, Leu, 或Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：50

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点50是Glu或Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：51

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点51是Asn, Arg, 或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：55

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点55是Arg, Leu, 或Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：56

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 56 是 Pro 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：59

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 59 是 Glu 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：60

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 60 是 Ala 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：62

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 62 是 Asn, Val, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：63

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 63 是 Arg 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：65

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 65 是 Val 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：67

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 67 是 Ser, Asn, His, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：69

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 69 是 Gln 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：73

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 73 是 Ala 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：76

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 76 是 Ser, Ala, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：79

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 79 是 Lys, Arg, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：82

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 82 是 Leu, Glu, Val, 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：85

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 85 是 Leu 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：87

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 87 是 Leu, Ser, 或 Tyr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：88

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 88 是 Ala 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：91

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 91 是 Ala 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：93

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 93 是 Pro 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：95

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 95 是 His 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：98

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 98 是 His, Ile, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：100

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 100 是 Lys 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：101

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 101 是 Asp, Ala, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：105

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 105 是 Asn 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：109

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点109是Arg, Glu, 或Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：112

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点112是Thr或Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：116

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点116是Lys, Val, Trp, 或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：117

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点117是Thr或Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：120

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点120是Asn, Gln, 或His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：123

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点123是Ala或Glu”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：7：

```
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn Cys
1               5                  10                  15

Ser Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Ile Xaa His Leu Lys Xaa Pro Pro Xaa
            20                  25                  30

Pro Xaa Leu Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Xaa Ile Leu
        35                  40                  45
```

```
Xaa Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Ala
    50                  55                  60

Xaa Lys Xaa Leu Xaa Asn Ala Ser Xaa Ile Glu Xaa Ile Leu Xaa Asn
65                  70                  75                  80

Leu Xaa Pro Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr Ala Xaa Pro Xaa Arg Xaa Pro
                85                  90                  95

Ile Xaa Ile Xaa Xaa Gly Asp Trp Xaa Glu Phe Arg Xaa Lys Leu Xaa
            100                 105                 110

Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu Xaa Ala Gln Xaa Gln Gln Thr Thr Leu
        115                 120                 125

Ser Leu Ala Ile Phe
    130
```

（2）SEQ ID NO：8的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：1

（D）其它信息：/注释＝“Met－或Met-Ala可或不在位点1启始氨基酸”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：4

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点4是Asn或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：5

（D）其它信息：/注释＝“Xaa在位点5是Met, Ala, 或Ile”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：6

（D）其它信息：/注释="Xaa在位点6是Ile, Pro, 或Leu"

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：9

（D）其它信息：/注释="Xaa在位点9是Ile, Ala, 或Leu"

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：11

（D）其它信息：/注释="Xaa在位点11是Thr或His"

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：15

（D）其它信息：/注释="Xaa在位点15是Gln, Arg, Val, 或Ile"

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：18

（D）其它信息：/注释="Xaa在位点18是Leu, Ala, Asn, 或Arg"

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：20

（D）其它信息：/注释="Xaa在位点20是Leu或Ser"

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：23

（D）其它信息：/注释="Xaa在位点23是Phe, Pro, 或Ser"

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：24

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 24 是 Asn 或 Ala”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：28

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 28 是 Gly, Ala, Ser, Asp, 或 Asn”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：31

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 31 是 Gln, Val, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：32

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 32 是 Asp 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：35

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 35 是 Met, Ile, 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：36

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 36 是 Glu 或 Asp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：37

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 37 是 Asn, Arg, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：41

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 41 是 Arg, Leu, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：42

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 42 是 Pro 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：45

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 45 是 Glu 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：46

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 46 是 Ala 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：48

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 48 是 Asn, Val, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：49

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 49 是 Arg 或 His”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：51

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 51 是 Val 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：53

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 53 是 Ser, Asn, His, 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：55

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 55 是 Gln 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：59

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 59 是 Ala 或 Gly”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：62

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 62 是 Ser, Ala, 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：65

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 65 是 Lys, Arg, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：67

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 67 是 Leu, Glu, 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：68

（D）其它信息：/注释= “Xaa 在位点 68 是 Leu, Glu, Val, 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：71

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 71 是 Leu 或 Val”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：73

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 73 是 Leu, Ser, 或 Tyr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：74

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 74 是 Ala 或 Trp”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：77

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 77 是 Ala 或 Pro”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：79

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 79 是 Pro 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：81

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 81 是 His 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：84

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 84 是 His, Ile, 或 Thr”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：86

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 86 是 Lys 或 Arg”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：87

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 87 是 Asp, Ala, 或 Met”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：91

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 91 是 Asn 或 Glu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：95

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 95 是 Arg, Glu, 或 Leu”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：98

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 98 是 Thr 或 Gln”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：102

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 102 是 Lys, Val, Trp, 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：103

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 103 是 Thr 或 Ser”

（ix）特征：

（A）名称/关键词：已修饰的位点

（B）位点：106

（D）其它信息：/注释＝“Xaa 在位点 106 是 Asn, Gln, 或

His ”

（ ix ）特征:

（ A ）名称/关键词: 已修饰的位点

（ B ）位点: 109

（ D ）其它信息: /注释 = “ Xaa 在位点 109 是 Ala 或 Glu ”

（ xi ）序列描述: SEQ ID NO: 8:

```
Asn Cys Ser Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Ile Xaa His Leu Lys Xaa Pro
1               5                  10                  15

Pro Xaa Pro Xaa Leu Asp Xaa Xaa Asn Leu Asn Xaa Glu Asp Xaa Xaa
            20                  25                  30

Ile Leu Xaa Xaa Xaa Asn Leu Arg Xaa Xaa Asn Leu Xaa Xaa Phe Xaa
        35                  40                  45

Xaa Ala Xaa Lys Xaa Leu Xaa Asn Ala Ser Xaa Ile Glu Xaa Ile Leu
    50                  55                  60

Xaa Asn Xaa Xaa Pro Cys Xaa Pro Xaa Xaa Thr Ala Xaa Pro Xaa Arg
65                  70                  75                  80

Xaa Pro Ile Xaa Ile Xaa Xaa Gly Asp Trp Xaa Glu Phe Arg Xaa Lys
                85                  90                  95

Leu Xaa Phe Tyr Leu Xaa Xaa Leu Glu Xaa Ala Gln Xaa Gln Gln
            100                 105                 110
```

（ 2 ） SEQ ID NO: 9 的信息:

（ i ）序列特征

（ A ）长度: 111 氨基酸

（ B ）类型: 氨基酸

（ D ）拓扑学: 线性

（ ii ）分子类型: 肽

（ xi ）序列描述: SEQ ID NO: 9:

```
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro
1               5                  10                  15

Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp Val Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80
```

```
His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：10的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：10：

```
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro
1               5                  10                  15

Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：11的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：11：

```
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Val Pro
1               5                  10                  15

Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：12 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：12：

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：13 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：13：

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：14 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：14：

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
```

85 90 95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
100 105 110

（2）SEQ ID NO：15的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：15：

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1 5 10 15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
20 25 30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
35 40 45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu
50 55 60

Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg
65 70 75 80

His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Arg Lys
85 90 95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
100 105 110

（2）SEQ ID NO：16的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：16：

Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1 5 10 15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
20 25 30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
35 40 45

```
Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu
 50                  55                  60

Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Arg Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：17的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：17：

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
 50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Glu Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：18的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 18:

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Glu Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO: 19 的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 111 氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 19:

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu
    50                  55                  60

Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO: 20 的信息:

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 111 氨基酸

（ B ）类型： 氨基酸

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： 肽

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 20：

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu
    50                  55                  60

Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
            100                 105                 110
```

（ 2 ） SEQ ID NO： 21 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 111 氨基酸

（ B ）类型： 氨基酸

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： 肽

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 21：

```
Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro
1               5                  10                  15

Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu
    50                  55                  60

Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg
65                  70                  75                  80
```

```
His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：22的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：22：

```
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro
1               5                  10                  15

Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp Val Asp
            20                  25                  30

Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val
        35                  40                  45

Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65                  70                  75                  80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
            100                 105                 110
```

（2）SEQ ID NO：23的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：23：

```
Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro
1               5                  10                  15

Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp
            20                  25                  30
```

Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val
35 40 45

Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
50 55 60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65 70 75 80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
85 90 95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
100 105 110

（2）SEQ ID NO：24的信息：

（i）序列特征

（A）长度：111氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：24：

Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Val Pro
1 5 10 15

Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp
20 25 30

Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val
35 40 45

Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu
50 55 60

Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg
65 70 75 80

His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys
85 90 95

Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln
100 105 110

（2）SEQ ID NO：25的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 25:

```
Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys
1               5                  10                  15

Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp
            20                  25                  30

Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala
        35                  40                  45

Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO: 26 的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 113 氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 26:

```
Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys
1               5                  10                  15

Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp
            20                  25                  30

Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala
        35                  40                  45

Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：27的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：27：

```
Met Ala Asn Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys
1               5                  10                  15

Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp
            20                  25                  30

Gln Asp Ile Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala
        35                  40                  45

Phe Asn Arg Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110
Gln
```

（2）SEQ ID NO：28的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：28：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp
            20                  25                  30

Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser
    50                  55                  60
```

```
Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：29的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：29：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser
    50                  55                  60

Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：30的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 30:

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser
    50                  55                  60

Ile Leu Lys Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Thr Arg His Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Arg Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO: 31的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 113氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 31:

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp
            20                  25                  30

Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：32的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：32：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：33的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：33：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45
```

```
Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：34的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：34：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp
            20                  25                  30

Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：35的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：35：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：36 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：36：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110
```

Gln

（2）SEQ ID NO：37的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：37：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Val Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Ser Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：38的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：38：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45
```

```
Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：39的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：39：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp
            20                  25                  30

Val Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Val Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Thr Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Ser Leu Glu His Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：40的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：40：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp
            20                  25                  30

Val Asp Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Ser Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：41的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：41：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ala Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Ser Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：42的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：42：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：43的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：43：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp
            20                  25                  30

Val Asp Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60
```

```
Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：44的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：44：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：45的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：45：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Met Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln
```

（2）SEQ ID NO：46 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：125 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：46：

```
Met Ala Tyr Pro Glu Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asn Cys
1               5                  10                  15

Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala
            20                  25                  30

Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ala Glu Asp Val Asp Ile Leu
        35                  40                  45

Met Glu Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala
    50                  55                  60

Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
                85                  90                  95

Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
            100                 105                 110
```

```
Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
        115                 120                 125
```

（2）SEQ ID NO：47的信息：

（i）序列特征

（A）长度：125氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：47：

```
Met Ala Tyr Pro Glu Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asn Cys
1               5                  10                  15

Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn
            20                  25                  30

Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu
        35                  40                  45

Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala
    50                  55                  60

Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
                85                  90                  95

Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
            100                 105                 110

Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
        115                 120                 125
```

（2）SEQ ID NO：48的信息：

（i）序列特征

（A）长度：113氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：48：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Leu Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Ile Pro Pro Asn Pro Ser Leu Asp Ser Ala Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45
```

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln

（2）SEQ ID NO：49的信息：

（i）序列特征

（A）长度：134氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：49：

Met Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Ser Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Cys Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile
35 40 45

Leu Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg
50 55 60

Ala Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys
65 70 75 80

Asn Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His
85 90 95

Pro Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu
100 105 110

Thr Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln Thr Thr
115 120 125

Leu Ser Leu Ala Ile Phe
130

（2）SEQ ID NO：50的信息：

（i）序列特征

（A）长度：36 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：50：

```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
            20                  25                  30

Gly Gly Gly Ser
        35
```

（2）SEQ ID NO：51 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：24 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：51：

```
Ile Ser Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro
1               5                  10                  15

Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
            20
```

（2）SEQ ID NO：52 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：28 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：52：

```
Ile Glu Gly Arg Ile Ser Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn
1               5                  10                  15

Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
            20                  25
```

（2）SEQ ID NO：53的信息：

（i）序列特征

（A）长度：906碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：53：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA CACCATTAGG CCCTGCCAGC 420

TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTGC TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT 480

GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG 540

GTGCTGCTCG GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG 600

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT CTACCAGGGG 660

CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC CCACCTTGGA CACACTGCAG 720

CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC TAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC 780

ACCCAGGGTG CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG 840

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG CCACCTTGCG 900

CAGCCC 906

（2）SEQ ID NO：54的信息：

（i）序列特征

（A）长度：732碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：54：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA ACTGCTCTAT AATGATCGAT 420

GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT 480

TCTGAAGACA TGGATATCCT GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT GCTCGCATTC 540

GTAAGGGCTG TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC 600

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT CATCAAGGCA 660

GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC TGGTTACCCT TGAGCAAGCG 720

CAGGAACAAC AG 732

（2）SEQ ID NO：55 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：777 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：55：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCAC CGGCTCGTTC CCCGTCCCCG 420

TCTACCCAGC CGTGGGAACA CGTGAATGCC ATCCAGGAGG CCCGGCGTCT CCTGAACCTG 480

AGTAGAGACA CTGCTGCTGA GATGAATGAA ACAGTAGAAG TGATATCAGA AATGTTTGAC 540

CTCCAGGAGC CGACTTGCCT ACAGACCCGC CTGGAGCTGT ACAAGCAGGG CCTGCGGGGC 600

AGCCTCACCA AGCTCAAGGG CCCCTTGACC ATGATGGCCA GCCACTACAA GCAGCACTGC 660

CCTCCAACCC CGGAAACTTC CTGTGCAACC CAGATTATCA CCTTTGAAAG TTTCAAAGAG 720

AACCTGAAGG ACTTCCTGCT TGTCATCCCC TTTGACTGCT GGGAGCCAGT CCAGGAG 777

（2）SEQ ID NO：56的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：56：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA CACCATTGGG CCCTGCCAGC 420

TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT 480

GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG 540

GTGCTGCTCG GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG 600

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT CTACCAGGGG 660

CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC CCACCTTGGA CACACTGCAG 720

CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC 780

CCTGCCCTGC AGCCCACCCA GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG 840

GCAGGAGGGG TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT 900

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C 921

（2）SEQ ID NO：57的信息：

（i）序列特征

（A）长度：951碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：57：

```
ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC   60
CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC  120
CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA  180
GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC  240
TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG  300
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT  360
TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTC CAGTACCACC AGGTGAAGAT  420
TCCAAAGATG TGGCCGCCCC ACACAGACAG CCACTCACCT CTTCAGAACG AATTGACAAA  480
CAAATTCGGT ACATCCTCGA CGGGATATCA GCCCTGAGAA AGGAGACATG TAACAAGAGT  540
AACATGTGTG AAAGCAGCAA AGAGGCGCTA GCAGAAAACA ACCTGAACCT TCCAAAGATG  600
GCTGAAAAAG ATGGATGCTT CCAATCCGGA TTCAATGAGG AGACTTGCCT GGTGAAAATC  660
ATCACTGGTC TTTTGGAGTT TGAGGTATAC CTCGAGTACC TCCAGAACAG ATTTGAGAGT  720
AGTGAGGAAC AAGCCAGAGC TGTGCAGATG TCGACAAAAG TCCTGATCCA GTTCCTGCAG  780
AAAAAGGCAA AGAATCTAGA TGCAATAACC ACCCCTGACC CAACCACAAA TGCATCCCTG  840
CTGACGAAGC TGCAGGCACA GAACCAGTGG CTGCAGGACA TGACAACTCA TCTCATTCTG  900
CGCAGCTTTA AGGAGTTCCT GCAGTCCAGC CTGAGGGCTC TTCGGCAAAT G           951
```

（2）SEQ ID NO：58的信息：

（i）序列特征

（A）长度：732碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：58：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAAGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA ACTGCTCTAT AATGATCGAT 420

GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT 480

TCTGAAGACA TGGATATCCT GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT GCTCGCATTC 540

GTAAGGGCTG TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC 600

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT CATCAAGGCA 660

GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC TGGTTACCCT TGAGCAAGCG 720

CAGGAACAAC AG 732

（2）SEQ ID NO：59 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：59：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAAGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA CACCATTGGG CCCTGCCAGC 420

TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT 480

GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG 540

GTGCTGCTCG GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG 600

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT CTACCAGGGG 660

CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC CCACCTTGGA CACACTGCAG 720

CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC 780

CCTGCCCTGC AGCCCACCCA GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG 840

GCAGGAGGGG TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT 900

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C 921

（2）SEQ ID NO：60的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：60：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA CACCATTGGG CCCTGCCAGC 420

TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT 480

GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG 540

GTGCTGCTCG GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG 600

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT CTACCAGGGG 660

CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC CCACCTTGGA CACACTGCAG 720

CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC 780

CCTGCCCTGC AGCCCACCCA GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG 840

GCAGGAGGGG TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT 900

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C 921

（2）SEQ ID NO：61的信息：

（i）序列特征

（A）长度：732碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：61：

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA ACTGCTCTAT AATGATCGAT 420

GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT 480

TCTGAAGACA TGGATATCCT GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT GCTCGCATTC 540

GTAAGGGCTG TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC 600

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT CATCAAGGCA 660

GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC TGGTTACCCT TGAGCAAGCG 720

CAGGAACAAC AG 732

（2）SEQ ID NO：62的信息：

（i）序列特征

（A）长度：777碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：62：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC 480

TTAAAGAGAC CACCTAACCC TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATTCTGA AGACATGGAT 540

ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGAACTCCA AACCTGCTCG CATTCGTAAG GGCTGTCAAG 600

CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC 660

TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA 720

TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG 777

（2）SEQ ID NO：63的信息：

（i）序列特征

（A）长度：777碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：63：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAAGATT 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC 480

TTAAAGAGAC CACCTAACCC TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATTCTGA AGACATGGAT 540

ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGAACTCCA AACCTGCTCG CATTCGTAAG GGCTGTCAAG 600

CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC 660

TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA 720

TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG 777

（2）SEQ ID NO：64的信息：

（i）序列特征

（A）长度：777碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：64：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC 480

TTAAAGAGAC CACCTAACCC TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATTCTGA AGACATGGAT 540

ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGAACTCCA AACCTGCTCG CATTCGTAAG GGCTGTCAAG 600

CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC 660

TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA 720

TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG 777

（2）SEQ ID NO：65的信息：

（i）序列特征

（A）长度：1047碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：65：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCCGGGC CTCCTGTCAA TGCTGGCGGC GGCTCTGGTG GTGGTTCTGG TGGCGGCTCT 420

GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCT GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCC 480

GGTGGCGGCT CCGGTTCCGG TGATTTTGAT TATGAAAACA TGGCTACACC ATTGGGCCCT 540

GCCAGCTCCC TGCCCCAGAG CTTCCTGCTC AAGTCTTTAG AGCAAGTGAG GAAGATCCAG 600

GGCGATGGCG CAGCGCTCCA GGAGAAGCTG TGTGCCACCT ACAAGCTGTG CCACCCCGAG 660

GAGCTGGTGC TGCTCGGACA CTCTCTGGGC ATCCCCTGGG CTCCCCTGAG CTCCTGCCCC 720

AGCCAGGCCC TGCAGCTGGC AGGCTGCTTG AGCCAACTCC ATAGCGGCCT TTTCCTCTAC 780

CAGGGGCTCC TGCAGGCCCT GGAAGGGATA TCCCCCGAGT TGGGTCCCAC CTTGGACACA 840

CTGCAGCTGG ACGTCGCCGA CTTTGCCACC ACCATCTGGC AGCAGATGGA AGAACTGGGA 900

ATGGCCCCTG CCCTGCAGCC CACCCAGGGT GCCATGCCGG CCTTCGCCTC TGCTTTCCAG 960

CGCCGGGCAG GAGGGGTCCT GGTTGCTAGC CATCTGCAGA GCTTCCTGGA GGTGTCGTAC 1020

CGCGTTCTAC GCCACCTTGC GCAGCCC 1047

（2）SEQ ID NO：66 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：903 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：66：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCCGGGC CTCCTGTCAA TGCTGGCGGC GGCTCTGGTG GTGGTTCTGG TGGCGGCTCT 420

GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCT GAGGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGTTCC 480

GGTGGCGGCT CCGGTTCCGG TGATTTTGAT TATGAAAACA TGGCACCGGC TCGTTCCCCG 540

TCCCCGTCTA CCCAGCCGTG GGAACACGTG AATGCCATCC AGGAGGCCCG GCGTCTCCTG 600

AACCTGAGTA GAGACACTGC TGCTGAGATG AATGAAACAG TAGAAGTGAT ATCAGAAATG 660

TTTGACCTCC AGGAGCCGAC TTGCCTACAG ACCCGCCTGG AGCTGTACAA GCAGGGCCTG 720

CGGGGCAGCC TCACCAAGCT CAAGGGCCCC TTGACCATGA TGGCCAGCCA CTACAAGCAG 780

CACTGCCCTC CAACCCCGGA AACTTCCTGT GCAACCCAGA TTATCACCTT TGAAAGTTTC 840

AAAGAGAACC TGAAGGACTT CCTGCTTGTC ATCCCCTTTG ACTGCTGGGA GCCAGTCCAG 900

GAG 903

（2）SEQ ID NO：67的信息:

（i）序列特征

（A）长度：1017碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：67：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCCGGTG GCGGCGGCTC TGGTGGTGGT TCTGGTGGCG GCTCTGAGGG TGGCGGCTCT 420

GAGGGTGGCG GTTCTGAGGG TGGCGGCTCT GAGGGTGGCG GTTCCGGTGG CGGCTCCGGT 480

TCCGGTAACA TGGCTACACC ATTAGGCCCT GCCAGCTCCC TGCCCCAGAG CTTCCTGCTC 540

AAGTGCTTAG AGCAAGTGAG GAAGATCCAG GGCGATGGCG CAGCGCTCCA GGAGAAGCTG 600

TGTGCCACCT ACAAGCTGTG CCACCCCGAG GAGCTGGTGC TGCTCGGACA CTCTCTGGGC 660

ATCCCCTGGG CTCCCCTGAG CTCCTGCCCC AGCCAGGCCC TGCAGCTGGC AGGCTGCTTG 720

AGCCAACTCC ATAGCGGCCT TTTCCTCTAC CAGGGGCTCC TGCAGGCCCT GGAAGGGATA 780

TCCCCCGAGT TGGGTCCCAC CTTGGACACA CTGCAGCTGG ACGTCGCCGA CTTTGCCACC 840

ACCATCTGGC AGCAGATGGA AGAACTGGGA ATGGCCCCTG CCCTGCAGCC CACCCAGGGT 900

GCCATGCCGG CCTTCGCCTC TGCTTTCCAG CGCCGGGCAG GAGGGGTCCT GGTTGCTAGC 960

CATCTGCAGA GCTTCCTGGA GGTGTCGTAC CGCGTTCTAC GCCACCTTGC GCAGCCC 1017

（2）SEQ ID NO：68的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：68：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA TTAGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC 480

TTCCTGCTCA AGTGCTTAGA GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG 540

GAGAAGCTGT GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC 600

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT GCAGCTGGCA 660

GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG 720

GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC 780

TTTGCCACCA CCATCTGGCA GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC 840

ACCCAGGGTG CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG 900

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG CCACCTTGCG 960

CAGCCC 966

（2）SEQ ID NO：69的信息：

（i）序列特征

（A）长度：822碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：69：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCACCGGCT CGTTCCCCGT CCCCGTCTAC CCAGCCGTGG 480

GAACACGTGA ATGCCATCCA GGAGGCCCGG CGTCTCCTGA ACCTGAGTAG AGACACTGCT 540

GCTGAGATGA ATGAAACAGT AGAAGTGATA TCAGAAATGT TTGACCTCCA GGAGCCGACT 600

TGCCTACAGA CCCGCCTGGA GCTGTACAAG CAGGGCCTGC GGGGCAGCCT CACCAAGCTC 660

AAGGGCCCCT TGACCATGAT GGCCAGCCAC TACAAGCAGC ACTGCCCTCC AACCCCGGAA 720

ACTTCCTGTG CAACCCAGAT TATCACCTTT GAAAGTTTCA AAGAGAACCT GAAGGACTTC 780

CTGCTTGTCA TCCCCTTTGA CTGCTGGGAG CCAGTCCAGG AG 822

（2）SEQ ID NO：70的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：70：

```
ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC      60
CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC     120
CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA     180
GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC     240
TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG     300
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAAGATT     360
TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA     420
TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA TTAGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC     480
TTCCTGCTCA AGTGCTTAGA GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG     540
GAGAAGCTGT GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC     600
TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT GCAGCTGGCA     660
GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG     720
GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC     780
TTTGCCACCA CCATCTGGCA GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC     840
ACCCAGGGTG CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG     900
GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG CCACCTTGCG     960
CAGCCC                                                                966
```

（2）SEQ ID NO：71 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：71：

```
ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC      60
CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC     120
CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA     180
GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC     240
```

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA TTAGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC 480

TTCCTGCTCA AGTGCTTAGA GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG 540

GAGAAGCTGT GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC 600

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT GCAGCTGGCA 660

GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG 720

GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC 780

TTTGCCACCA CCATCTGGCA GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC 840

ACCCAGGGTG CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG 900

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG CCACCTTGCG 960

CAGCCC 966

（2）SEQ ID NO：72的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：72：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG 540

GGAAGGATTT CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA 600

ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTA ACCCTTTGCT GGACCCGAAC 660

AACCTCAATT CTGAAGACAT GGATATCCTG ATGGAACGAA ACCTTCGAAC TCCAAACCTG 720

CTCGCATTCG TAAGGGCTGT CAAGCACTTA GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT 780

CGTAATCTCC AACCATGTCT GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC 840

ATCAAGGCAG GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT 900

GAGCAAGCGC AGGAACAACA G 921

（2）SEQ ID NO：73的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：73：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCAGCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG 540

GGAAGGATTT CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG 600

TCTAAAGAAT CTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT CGATGAAATT 660

ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTAACCCT TTGCTGGACC CGAACAACCT CAATTCTGAA 720

GACATGGATA TCCTGATGGA ACGAAACCTT CGAACTCCAA ACCTGCTCGC ATTCGTAAGG 780

GCTGTCAAGC ACTTAGAAAA TGCATCAGGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA 840

TGTCTGCCCT CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC 900

TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA AGCGCAGGAA 960

CAACAG 966

（2）SEQ ID NO：74的信息：

（i）序列特征

（A）长度：1047碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：74：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG 540

GGAAGGATTT CCCCCGGGCC TCCTGTCAAT GCTGGCGGCG GCTCTGGTGG TGGTTCTGGT 600

GGCGGCTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT GGCGGTTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT 660

GGCGGTTCCG GTGGCGGCTC CGGTTCCGGT GATTTTGATT ATGAAAACAT GGCTAACTGC 720

TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC TTAAAGAGAC CACCTAACCC TTTGCTGGAC 780

CCGAACAACC TCAATTCTGA AGACATGGAT ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGAACTCCA 840

AACCTGCTCG CATTCGTAAG GGCTGTCAAG CACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA 900

ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA 960

ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT 1020

ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG 1047

（2）SEQ ID NO：75的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 921 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 双

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： DNA （基因组）

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 75：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG 540

GGAAGGATTT CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA 600

ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTG CACCTTTGCT GGACCCGAAC 660

AACCTCAATG ACGAAGACGT CTCTATCCTG ATGGAACGAA ACCTTCGACT TCCAAACCTG 720

GAGAGCTTCG TAAGGGCTGT CAAGAACTTA GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT 780

CGTAATCTCC AACCATGTCT GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC 840

ATCAAGGCAG GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT 900

GAGCAAGCGC AGGAACAACA G 921

（ 2 ） SEQ ID NO： 76 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 1047 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 双

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： DNA （基因组）

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 76：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG 540

GGAAGGATTT CCCCCGGGCC TCCTGTCAAT GCTGGCGGCG GCTCTGGTGG TGGTTCTGGT 600

GGCGGCTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT GGCGGTTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT 660

GGCGGTTCCG GTGGCGGCTC CGGTTCCGGT GATTTTGATT ATGAAAACAT GGCTAACTGC 720

TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC TTAAAGAGAC CACCTGCACC TTTGCTGGAC 780

CCGAACAACC TCAATGACGA AGACGTCTCT ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGACTTCCA 840

AACCTGGAGA GCTTCGTAAG GGCTGTCAAG AACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA 900

ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA 960

ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT 1020

ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG 1047

（2）SEQ ID NO：77的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：77：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAATCGAG 540

GGAAGGATTT CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG 600

TCTAAAGAAT CTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT CGATGAAATT 660

ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTGCACCT TTGCTGGACC CGAACAACCT CAATGACGAA 720

GACGTCTCTA TCCTGATGGA ACGAAACCTT CGACTTCCAA ACCTGGAGAG CTTCGTAAGG 780

GCTGTCAAGA ACTTAGAAAA TGCATCAGGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA 840

TGTCTGCCCT CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC 900

TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA AGCGCAGGAA 960

CAACAG 966

（2）SEQ ID NO：78的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：78：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC 540

GGTGGAGGCT CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA 600

ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTG CACCTTTGCT GGACCCGAAC 660

AACCTCAATG ACGAAGACGT CTCTATCCTG ATGGAACGAA ACCTTCGACT TCCAAACCTG 720

GAGAGCTTCG TAAGGGCTGT CAAGAACTTA GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT 780

CGTAATCTCC AACCATGTCT GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC 840

ATCAAGGCAG GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT 900

GAGCAAGCGC AGGAACAACA G 921

（2）SEQ ID NO：79的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：79：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC 540

GGTGGAGGCT CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG 600

TCTAAAGAAT CTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT CGATGAAATT 660

ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTGCACCT TTGCTGGACC CGAACAACCT CAATGACGAA 720

GACGTCTCTA TCCTGATGGA ACGAAACCTT CGACTTCCAA ACCTGGAGAG CTTCGTAAGG 780

GCTGTCAAGA ACTTAGAAAA TGCATCAGGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA 840

TGTCTGCCCT CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC 900

TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA AGCGCAGGAA 960

CAACAG 966

（2）SEQ ID NO：80的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：80：

```
ATGGCTACAC CATTGGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTCTTTA      60
GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC     120
TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG     180
GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC     240
CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG     300
TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG     360
CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG     420
GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG     480
AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC     540
GGTGGAGGCT CCCCGGGTGG TGGTTCTGGC GGCGGCTCCA ACATGGCTAA CTGCTCTATA     600
ATGATCGATG AAATTATACA TCACTTAAAG AGACCACCTG CACCTTTGCT GGACCCGAAC     660
AACCTCAATG ACGAAGACGT CTCTATCCTG ATGGAACGAA ACCTTCGACT TCCAAACCTG     720
GAGAGCTTCG TAAGGGCTGT CAAGAACTTA GAAAATGCAT CAGGTATTGA GGCAATTCTT     780
CGTAATCTCC AACCATGTCT GCCCTCTGCC ACGGCCGCAC CCTCTCGACA TCCAATCATC     840
ATCAAGGCAG GTGACTGGCA AGAATTCCGG GAAAAACTGA CGTTCTATCT GGTTACCCTT     900
GAGCAAGCGC AGGAACAACA G                                               921
```

（2）SEQ ID NO：81的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：81：

```
ATGGCTACAC CATTGGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTCTTTA      60
GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC     120
TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG     180
GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC     240
CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG     300
TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG     360
CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG     420
GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG     480
AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTA CGTAGAGGGC     540
GGTGGAGGCT CCCCGGGTGA ACCGTCTGGT CCAATCTCTA CTATCAACCC GTCTCCTCCG     600
TCTAAAGAAT ÇTCATAAATC TCCAAACATG GCTAACTGCT CTATAATGAT CGATGAAATT     660
ATACATCACT TAAAGAGACC ACCTGCACCT TTGCTGGACC CGAACAACCT CAATGACGAA     720
GACGTCTCTA TCCTGATGGA ACGAAACCTT CGACTTCCAA ACCTGGAGAG CTTCGTAAGG     780
GCTGTCAAGA ACTTAGAAAA TGCATCAGGT ATTGAGGCAA TTCTTCGTAA TCTCCAACCA     840
TGTCTGCCCT CTGCCACGGC CGCACCCTCT CGACATCCAA TCATCATCAA GGCAGGTGAC     900
TGGCAAGAAT TCCGGGAAAA ACTGACGTTC TATCTGGTTA CCCTTGAGCA AGCGCAGGAA     960
CAACAG                                                               966
```

（2）SEQ ID NO：82 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：777 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：82：

```
ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA      60
CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC     120
CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA     180
GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC     240
```

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC 480

TTAAAGAGAC CACCTGCACC TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATGACGA AGACGTCTCT 540

ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGACTTCCA AACCTGGAGA GCTTCGTAAG GGCTGTCAAG 600

AACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC 660

TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA 720

TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG 777

（2）SEQ ID NO：83的信息：

（i）序列特征

（A）长度：984碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：83：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA TTGGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC 480

TTCCTGCTCA AGTCTTTAGA GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG 540

GAGAAGCTGT GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC 600

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT GCAGCTGGCA 660

GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG 720

GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC 780

TTTGCCACCA CCATCTGGCA GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC 840

ACCCAGGGTG CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG 900

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG CCACCTTGCG 960

CAGCCCTGAT AAGGATCCGA ATTC 984

（2）SEQ ID NO：84的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：84：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA CACCATTAGG CCCTGCCAGC 420

TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTGC TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT 480

GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG 540

GTGCTGCTCG GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG 600

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT CTACCAGGGG 660

CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC CCACCTTGGA CACACTGCAG 720

CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC 780

CCTGCCCTGC AGCCCACCCA GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG 840

GCAGGAGGGG TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT 900

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C 921

（2）SEQ ID NO：85的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：85：

```
ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA      60
CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC     120
CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA     180
GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC     240
TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG     300
TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT     360
TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA CACCATTGGG CCCTGCCAGC     420
TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT     480
GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG     540
GTGCTGCTCG GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG     600
GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT CTACCAGGGG     660
CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC CCACCTTGGA CACACTGCAG     720
CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC     780
CCTGCCCTGC AGCCCACCCA GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG     840
GCAGGAGGGG TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT     900
CTACGCCACC TTGCGCAGCC C                                               921
```

（2）SEQ ID NO：86 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：732 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：86：

```
ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA      60
CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC     120
```

CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA ACTGCTCTAT AATGATCGAT 420

GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT GCACCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT 480

GACGAAGACG TCTCTATCCT GATGGAACGA AACCTTCGAC TTCCAAACCT GGAGAGCTTC 540

GTAAGGGCTG TCAAGAACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC 600

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT CATCAAGGCA 660

GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC TGGTTACCCT TGAGCAAGCG 720

CAGGAACAAC AG 732

（2）SEQ ID NO：87的信息：

（i）序列特征

（A）长度：921碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：87：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA CACCATTGGG CCCTGCCAGC 420

TCCCTGCCCC AGAGCTTCCT GCTCAAGTCT TTAGAGCAAG TGAGGAAGAT CCAGGGCGAT 480

GGCGCAGCGC TCCAGGAGAA GCTGTGTGCC ACCTACAAGC TGTGCCACCC CGAGGAGCTG 540

GTGCTGCTCG GACACTCTCT GGGCATCCCC TGGGCTCCCC TGAGCTCCTG CCCCAGCCAG 600

GCCCTGCAGC TGGCAGGCTG CTTGAGCCAA CTCCATAGCG GCCTTTTCCT CTACCAGGGG 660

CTCCTGCAGG CCCTGGAAGG GATATCCCCC GAGTTGGGTC CCACCTTGGA CACACTGCAG 720

CTGGACGTCG CCGACTTTGC CACCACCATC TGGCAGCAGA TGGAAGAACT GGGAATGGCC 780

CCTGCCCTGC AGCCCACCCA GGGTGCCATG CCGGCCTTCG CCTCTGCTTT CCAGCGCCGG 840

GCAGGAGGGG TCCTGGTTGC TAGCCATCTG CAGAGCTTCC TGGAGGTGTC GTACCGCGTT 900

CTACGCCACC TTGCGCAGCC C 921

（2）SEQ ID NO：88的信息：

（i）序列特征

（A）长度：732碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：88：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA ACTGCTCTAT AATGATCGAT 420

GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT GCACCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT 480

GACGAAGACG TCTCTATCCT GATGGAACGA AACCTTCGAC TTCCAAACCT GGAGAGCTTC 540

GTAAGGGCTG TCAAGAACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC 600

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT CATCAAGGCA 660

GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC TGGTTACCCT TGAGCAAGCG 720

CAGGAACAAC AG 732

（2）SEQ ID NO：89的信息：

（i）序列特征

（A）长度：966碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：89：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTACACCA TTGGGCCCTG CCAGCTCCCT GCCCCAGAGC 480

TTCCTGCTCA AGTCTTTAGA GCAAGTGAGG AAGATCCAGG GCGATGGCGC AGCGCTCCAG 540

GAGAAGCTGT GTGCCACCTA CAAGCTGTGC CACCCCGAGG AGCTGGTGCT GCTCGGACAC 600

TCTCTGGGCA TCCCCTGGGC TCCCCTGAGC TCCTGCCCCA GCCAGGCCCT GCAGCTGGCA 660

GGCTGCTTGA GCCAACTCCA TAGCGGCCTT TTCCTCTACC AGGGGCTCCT GCAGGCCCTG 720

GAAGGGATAT CCCCCGAGTT GGGTCCCACC TTGGACACAC TGCAGCTGGA CGTCGCCGAC 780

TTTGCCACCA CCATCTGGCA GCAGATGGAA GAACTGGGAA TGGCCCCTGC CCTGCAGCCC 840

ACCCAGGGTG CCATGCCGGC CTTCGCCTCT GCTTTCCAGC GCCGGGCAGG AGGGGTCCTG 900

GTTGCTAGCC ATCTGCAGAG CTTCCTGGAG GTGTCGTACC GCGTTCTACG CCACCTTGCG 960

CAGCCC 966

（2）SEQ ID NO：90 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：777 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：90：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTGCA 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATGAC GAAGACGTCT CTATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGACTTC CAAACCTGGA GAGCTTCGTA AGGGCTGTCA AGAACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG AACCGTCTGG TCCAATCTCT ACTATCAACC CGTCTCCTCC GTCTAAAGAA 420

TCTCATAAAT CTCCAAACAT GGCTAACTGC TCTATAATGA TCGATGAAAT TATACATCAC 480

TTAAAGAGAC CACCTGCACC TTTGCTGGAC CCGAACAACC TCAATGACGA AGACGTCTCT 540

ATCCTGATGG AACGAAACCT TCGACTTCCA AACCTGGAGA GCTTCGTAAG GGCTGTCAAG 600

AACTTAGAAA ATGCATCAGG TATTGAGGCA ATTCTTCGTA ATCTCCAACC ATGTCTGCCC 660

TCTGCCACGG CCGCACCCTC TCGACATCCA ATCATCATCA AGGCAGGTGA CTGGCAAGAA 720

TTCCGGGAAA AACTGACGTT CTATCTGGTT ACCCTTGAGC AAGCGCAGGA ACAACAG 777

（2）SEQ ID NO：91的信息：

（i）序列特征

（A）长度：41碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：91：

AATTCCGGGA AAAACTGACG TTCTATCTGG TTACCCTTGA G 41

（2）SEQ ID NO：92的信息：

（i）序列特征

（A）长度：46碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：92：

CTGCGCTTGC TCAAGGGTAA CCAGATAGAA CGTCAGTTTT TCCCGG 46

（2）SEQ ID NO：93的信息：

（i）序列特征

（A）长度：39碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：93：

CAAGCGCAGG AACAACAGTA CGTAATCGAG GGAAGGATT 39

（2）SEQ ID NO：94的信息：

（i）序列特征

（A）长度：39碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：94：

ACCCGGGGAA ATCCTTCCCT CGATTACGTA CTGTTGTTC 39

（2）SEQ ID NO：95的信息：

（i）序列特征

（A）长度：58碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：95：

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGTAAG GTACCGCATG CAAGCTTAGA 60

TCT 63

（2）SEQ ID NO：96 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：58 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：96：

（2）SEQ ID NO：97 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：74 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：97：

（2）SEQ ID NO：98 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：74 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：98：

（2）SEQ ID NO：99 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：68 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：99：

（2）SEQ ID NO：100 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：68 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：100：

（2）SEQ ID NO：101的信息：

（i）序列特征

（A）长度：21碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：101：

（2）SEQ ID NO：102的信息：

（i）序列特征

（A）长度：25碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：102：

（2）SEQ ID NO：103的信息：

（i）序列特征

（A）长度：21碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：103：

（2）SEQ ID NO：104 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：25 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：104：

（2）SEQ ID NO：105 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：58 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：105：

（2）SEQ ID NO：106 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：52 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：106：

（2）SEQ ID NO：107 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：66 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：107：

（2）SEQ ID NO：108 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：66 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：108：

（2）SEQ ID NO：109 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 48 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 单

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： 其它核酸

（ A ）描述： /desc = “合成的 DNA ”

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 109：

（ 2 ）SEQ ID NO： 110 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 40 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 单

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： 其它核酸

（ A ）描述： /desc = “合成的 DNA ”

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 110：

（ 2 ）SEQ ID NO： 111 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 26 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 单

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： 其它核酸

（ A ）描述： /desc = “合成的 DNA ”

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 111：

（2）SEQ ID NO：112的信息：

（i）序列特征

（A）长度：18碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：112：

（2）SEQ ID NO：113的信息：

（i）序列特征

（A）长度：20碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：113：

（2）SEQ ID NO：114的信息：

（i）序列特征

（A）长度：12碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：114：

（2）SEQ ID NO：115的信息：

（i）序列特征

（A）长度：20碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：115：

（2）SEQ ID NO：116的信息：

（i）序列特征

（A）长度：12碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：116：

TAATGGTGTA GC 12

（2）SEQ ID NO：117的信息：

（i）序列特征

（A）长度：30碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：117：

CCTGTCAACC CGGGCGGCGG CTCTGGTGGT 30

（2）SEQ ID NO：118 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：31 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：118：

TCATAATACA TGTTACCGGA ACGGAGCCGC C 31

（2）SEQ ID NO：119 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：34 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：119：

ATCGTCTGAC CTCCCGGGAC CTCCTGTCAA TGCT 34

（2）SEQ ID NO：120 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：30 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：120：

```
AGCGTTTGAC ATGTTTTCAT AATCAAAATC
```

（2）SEQ ID NO：121 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：121：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
    130                 135                 140

Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp
145                 150                 155                 160

Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
                165                 170                 175
```

```
Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
            180                 185                 190

Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu
        195                 200                 205

Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
    210                 215                 220

Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln
225                 230                 235                 240

Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu
                245                 250                 255

Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
            260                 265                 270

Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser
        275                 280                 285

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu
    290                 295                 300

Ala Gln Pro
305
```

（2）SEQ ID NO：122的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：122：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala

    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80
```

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
130 135 140

Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp
145 150 155 160

Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
165 170 175

Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
180 185 190

Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu
195 200 205

Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
210 215 220

Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu
245 250 255

Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
260 265 270

Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser
275 280 285

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu
290 295 300

Ala Gln Pro
305

（2）SEQ ID NO：123的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：123：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
130 135 140

Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp
145 150 155 160

Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
165 170 175

Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
180 185 190

Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu
195 200 205

Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
210 215 220

Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu
245 250 255

Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
260 265 270

Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser
275 280 285

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu
290 295 300

Ala Gln Pro

（2）SEQ ID NO: 124的信息:

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：124：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
    130                 135                 140

Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp
145                 150                 155                 160

Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
                165                 170                 175

Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
            180                 185                 190

Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu
        195                 200                 205

Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
    210                 215                 220

Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln
225                 230                 235                 240

Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu
                245                 250                 255

Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
            260                 265                 270
```

Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser
275 280 285

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu
290 295 300

Ala Gln Pro
305

（2）SEQ ID NO：125的信息：

（i）序列特征

（A）长度：244氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：125：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His
130 135 140

His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
145 150 155 160

Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn

```
                    165                 170                 175

Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr
        195                 200                 205

Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
    210                 215                 220

Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gln Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：126的信息：

（i）序列特征

（A）长度：244氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：126：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His
    130                 135                 140

His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
                  165                 170                 175

Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly
             180                 185                 190

Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr
         195                 200                 205

Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
     210                 215                 220

Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gln Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：127的信息：

（i）序列特征

（A）长度：244氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：127：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His
    130                 135                 140
```

```
His Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
145                 150                 155                 160

Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr
        195                 200                 205

Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
    210                 215                 220

Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gln Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：128的信息：

（i）序列特征

（A）长度：322氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：128：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
        115                 120                 125
```

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
130 135 140

Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
145 150 155 160

Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly
165 170 175

Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro
180 185 190

Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro
195 200 205

Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
210 215 220

Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu
225 230 235 240

Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu
245 250 255

Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
260 265 270

Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe
275 280 285

Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His
290 295 300

Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala
305 310 315 320

Gln Pro

（2）SEQ ID NO: 129的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 322氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 蛋白质

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 129:

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala

50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
115 120 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
130 135 140

Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
145 150 155 160

Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly
165 170 175

Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro
180 185 190

Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro
195 200 205

Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
210 215 220

Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu
225 230 235 240

Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu
245 250 255

Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
260 265 270

Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe
275 280 285

Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His
290 295 300

Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala
305 310 315 320

Gln Pro

（2）SEQ ID NO：130的信息：

（i）序列特征

（A）长度：322氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：130：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
    130                 135                 140

Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
145                 150                 155                 160

Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro
            180                 185                 190

Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
    210                 215                 220

Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu
                245                 250                 255

Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
            260                 265                 270

Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe
        275                 280                 285
```

```
Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His
290                 295                 300

Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gln Pro
```

（2）SEQ ID NO：131的信息：

（i）序列特征

（A）长度：259氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：131：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
    130                 135                 140

Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
145                 150                 155                 160

Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
                165                 170                 175

Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu
            180                 185                 190
```

Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
195 200 205

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
210 215 220

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
225 230 235 240

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
245 250 255

Glu Gln Gln

（2）SEQ ID NO：132 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：259 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：132：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
115 120 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
130 135 140

Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
145 150 155 160

Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
165 170 175

Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu
180 185 190

Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
195 200 205

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
210 215 220

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
225 230 235 240

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
245 250 255

Glu Gln Gln

（2）SEQ ID NO：133的信息：

（i）序列特征

（A）长度：259氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：133：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
115 120 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
130 135 140

```
Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
145                 150                 155                 160

Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
                165                 170                 175

Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu
            180                 185                 190

Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
        195                 200                 205

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
    210                 215                 220

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
225                 230                 235                 240

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
                245                 250                 255

Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：134的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：134：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110
```

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
130 135 140

Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp
145 150 155 160

Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
165 170 175

Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
180 185 190

Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu
195 200 205

Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
210 215 220

Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu
245 250 255

Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
260 265 270

Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser
275 280 285

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu
290 295 300

Ala Gln Pro
305

（2）SEQ ID NO：135的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：135：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
20 25 30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala

50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
130 135 140

Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp
145 150 155 160

Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
165 170 175

Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
180 185 190

Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu
195 200 205

Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
210 215 220

Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu
245 250 255

Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
260 265 270

Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser
275 280 285

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu
290 295 300

Ala Gln Pro
305

（2）SEQ ID NO: 136的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 244氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：136：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His
    130                 135                 140

His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
145                 150                 155                 160

Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr
        195                 200                 205

Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
    210                 215                 220

Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gln Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：137的信息：

（i）序列特征

（A）长度：259氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：137：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
    130                 135                 140

Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
145                 150                 155                 160

Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
                165                 170                 175

Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu
            180                 185                 190

Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
        195                 200                 205

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
    210                 215                 220

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
225                 230                 235                 240

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
                245                 250                 255

Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：138的信息：

（i）序列特征

（A）长度：322氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 蛋白质

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 138:

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
    130                 135                 140

Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
145                 150                 155                 160

Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro
            180                 185                 190

Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
    210                 215                 220

Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu
                245                 250                 255

Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
            260                 265                 270

Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe
```

275 280 285

Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His
290 295 300

Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala
305 310 315 320

Gln Pro

（2）SEQ ID NO：139的信息：

（i）序列特征

（A）长度：349氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：139：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gln Pro Pro Val Asn Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala Thr
165 170 175

```
Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser
            180                 185                 190

Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu
        195                 200                 205

Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
    210                 215                 220

Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly
                245                 250                 255

Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro
            260                 265                 270

Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe
        275                 280                 285

Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala
    290                 295                 300

Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln
305                 310                 315                 320

Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu
                325                 330                 335

Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
            340                 345
```

（2）SEQ ID NO：140的信息：

（i）序列特征

（A）长度：64碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（xi）序列描述：SEQ ID NO：140：

```
GGATCCACCA TGAGCCGCCT GCCCGTCCTG CTCCTGCTCC AACTCCTGGT CCGCCCCGCC    60

ATGG                                                                 64
```

（2）SEQ ID NO：141的信息：

（i）序列特征

（A）长度：259氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：141：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Trp Glu His Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu
145                 150                 155                 160

Ser Arg Asp Thr Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser
                165                 170                 175

Glu Met Phe Asp Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu
            180                 185                 190

Leu Tyr Lys Gln Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro
        195                 200                 205

Leu Thr Met Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro
    210                 215                 220

Glu Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu
225                 230                 235                 240

Asn Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro
                245                 250                 255

Val Gln Glu
```

（2）SEQ ID NO：142 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：301 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：142：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gln Pro Pro Val Asn Ala
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala Pro
                165                 170                 175

Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val Asn Ala
            180                 185                 190

Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr Ala Ala
        195                 200                 205

Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp Leu Gln
    210                 215                 220

Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln Gly Leu
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met Ala Ser
                245                 250                 255

His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys Ala Thr
            260                 265                 270

Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp Phe Leu
        275                 280                 285
```

Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
290 295 300

（2）SEQ ID NO: 143的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 335氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 蛋白质

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 143:

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Pro Val Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asn Met
145 150 155 160

Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu
165 170 175

Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu
180 185 190

Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu
195 200 205

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
210 215 220

```
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His
225                 230                 235                 240

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile
                245                 250                 255

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala
            260                 265                 270

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala
        275                 280                 285

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala
    290                 295                 300

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser
305                 310                 315                 320

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                325                 330                 335
```

（2）SEQ ID NO：144的信息：

（i）序列特征

（A）长度：274氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：144：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                   10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
        115                 120                 125
```

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
130 135 140

Pro Asn Met Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp
145 150 155 160

Glu His Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser
165 170 175

Arg Asp Thr Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu
180 185 190

Met Phe Asp Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu
195 200 205

Tyr Lys Gln Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu
210 215 220

Thr Met Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu
225 230 235 240

Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn
245 250 255

Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val
260 265 270

Gln Glu

(2) SEQ ID NO: 145 的信息:

(i) 序列特征

(A) 长度: 317 氨基酸

(B) 类型: 氨基酸

(C) 链型:

(D) 拓扑学: 线性

(ii) 分子类型: 蛋白质

(xi) 序列描述: SEQ ID NO: 145:

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln

100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Met Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val
130 135 140

Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys
145 150 155 160

Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr
165 170 175

Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu
180 185 190

Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln
195 200 205

Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu
210 215 220

Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser
225 230 235 240

Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile
245 250 255

Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro
260 265 270

Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn
275 280 285

Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys
290 295 300

Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
305 310 315

（2）SEQ ID NO：146的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：146：

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1 5 10 15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
20 25 30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
35 40 45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
50 55 60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65 70 75 80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
85 90 95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
100 105 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
115 120 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
130 135 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145 150 155 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
165 170 175

Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
180 185 190

Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
195 200 205

Leu Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser
210 215 220

Glu Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu
225 230 235 240

Leu Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
245 250 255

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
260 265 270

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
275 280 285

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
290 295 300

Glu Gln Gln
305

（2）SEQ ID NO：147的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：147：

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                  10                  15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
        35                  40                  45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65                  70                  75                  80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
                85                  90                  95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
            100                 105                 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                165                 170                 175

Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            180                 185                 190

Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
        195                 200                 205

Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
    210                 215                 220

Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
                245                 250                 255

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
            260                 265                 270
```

```
Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
        275                 280                 285

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
    290                 295                 300

Glu Gln Gln
305
```

（2）SEQ ID NO：148的信息：

（i）序列特征

（A）长度：337氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：148：

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                  10                  15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
        35                  40                  45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65                  70                  75                  80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
                85                  90                  95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
            100                 105                 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                165                 170                 175

Tyr Val Pro Gln Pro Pro Val Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            180                 185                 190

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu
        195                 200                 205
```

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Asp Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu
225 230 235 240

Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn
245 250 255

Asn Leu Asn Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg
260 265 270

Leu Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
275 280 285

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
290 295 300

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
305 310 315 320

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
325 330 335

Gln

（2）SEQ ID NO：149的信息：

（i）序列特征

（A）长度：322氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：149：

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1 5 10 15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
20 25 30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
35 40 45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
50 55 60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65 70 75 80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
85 90 95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
100 105 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
115 120 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
130 135 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145 150 155 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
165 170 175

Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile
180 185 190

Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
195 200 205

Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
210 215 220

Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu
245 250 255

Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu
260 265 270

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

Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe
290 295 300

Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu
305 310 315 320

Gln Gln

（2）SEQ ID NO：150的信息：

（i）序列特征

（A）长度：322氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：150：

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1 5 10 15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala



20 25 30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
35 40 45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
50 55 60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65 70 75 80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
85 90 95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
100 105 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
115 120 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
130 135 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145 150 155 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
165 170 175

Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile
180 185 190

Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
195 200 205

Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
210 215 220

Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu
225 230 235 240

Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu
245 250 255

Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu
260 265 270

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

Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe
290 295 300

Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu
305 310 315 320

Gln Gln

(2) SEQ ID NO: 151的信息:

(i) 序列特征

（A）长度：349 氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：151：

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                  10                  15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
        35                  40                  45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65                  70                  75                  80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
                85                  90                  95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
            100                 105                 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                165                 170                 175

Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gln Pro Pro Val Asn Ala Gly
            180                 185                 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
        195                 200                 205

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Glu Asn Met Ala Asn Cys
225                 230                 235                 240

Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro Asn
                245                 250                 255
```

```
Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile Leu
            260                 265                 270

Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg Ala
        275                 280                 285

Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn
    290                 295                 300

Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His Pro
305                 310                 315                 320

Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr
                325                 330                 335

Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
            340                 345
```

（2）SEQ ID NO：152的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：151：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
    130                 135                 140
```

Ser Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp
145 150 155 160

Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His
165 170 175

Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
180 185 190

Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu
195 200 205

Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala
210 215 220

Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu
245 250 255

Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
260 265 270

Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser
275 280 285

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu
290 295 300

Ala Gln Pro
305

（2）SEQ ID NO：153的信息：

（i）序列特征

（A）长度：244氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：153：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
20 25 30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

```
Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His
    130                 135                 140

His Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn
145                 150                 155                 160

Asp Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr
        195                 200                 205

Ala Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln
    210                 215                 220

Glu Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gln Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：154的信息：

（i）序列特征

（A）长度：322氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：154：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
```

65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
115 120 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
130 135 140

Pro Asn Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser
145 150 155 160

Phe Leu Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly
165 170 175

Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro
180 185 190

Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro
195 200 205

Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser
210 215 220

Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu
225 230 235 240

Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu
245 250 255

Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu
260 265 270

Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe
275 280 285

Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His
290 295 300

Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala
305 310 315 320

Gln Pro

（2）SEQ ID NO：155的信息：

（i）序列特征

（A）长度：259氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 155:

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu Asp
            20                  25                  30

Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu Ser
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser
    130                 135                 140

Pro Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
145                 150                 155                 160

Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
                165                 170                 175

Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu
            180                 185                 190

Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
        195                 200                 205

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
    210                 215                 220

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
225                 230                 235                 240

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
                245                 250                 255

Glu Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO: 156 的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 322 氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：156：

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                  10                  15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
        35                  40                  45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
                85                  90                  95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
            100                 105                 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                165                 170                 175

Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile
            180                 185                 190

Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
        195                 200                 205

Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
    210                 215                 220

Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu
225                 230                 235                 240

Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu
                245                 250                 255

Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu
            260                 265                 270

Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala
        275                 280                 285
```

```
Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe
290                 295                 300

Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu
305                 310                 315                 320

Gln Gln
```

（2）SEQ ID NO：157的信息：

（i）序列特征

（A）长度：322氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：157：

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                   10                  15

Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
        35                  40                  45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
                85                  90                  95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
            100                 105                 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                165                 170                 175

Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile
            180                 185                 190
```

Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
195 200 205

Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
210 215 220

Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu Glu
245 250 255

Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu
260 265 270

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

Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe
290 295 300

Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu
305 310 315 320

Gln Gln

（2）SEQ ID NO：158的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：158：

Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1 5 10 15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
20 25 30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
35 40 45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
50 55 60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu
65 70 75 80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
85 90 95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
100 105 110

```
Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                165                 170                 175

Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            180                 185                 190

Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
        195                 200                 205

Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
    210                 215                 220

Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
                245                 250                 255

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
        275                 280                 285

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
    290                 295                 300

Glu Gln Gln
305
```

（2）SEQ ID NO：159的信息：

（i）序列特征

（A）长度：307氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：159：

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                   10                  15

Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30
```

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
35 40 45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
50 55 60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gly Leu
65 70 75 80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
85 90 95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
100 105 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
115 120 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
130 135 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145 150 155 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
165 170 175

Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
180 185 190

Ser Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His
195 200 205

Leu Lys Arg Pro Pro Ala Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Asp
210 215 220

Glu Asp Val Ser Ile Leu Met Asp Arg Asn Leu Arg Leu Pro Asn Leu
225 230 235 240

Glu Ser Phe Val Arg Ala Val Lys Asn Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile
245 250 255

Glu Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala
260 265 270

Ala Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu
275 280 285

Phe Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln
290 295 300

Glu Gln Gln
305

（2）SEQ ID NO: 160的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 128氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 蛋白质

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 160:

```
Met Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His
1               5                  10                  15

Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe
        35                  40                  45

Asp Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys
    50                  55                  60

Gln Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met
65                  70                  75                  80

Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys
            100                 105                 110

Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
        115                 120                 125
```

（2）SEQ ID NO: 161 的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 176 氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 蛋白质

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 161:

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                  10                  15

Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
        35                  40                  45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65                  70                  75                  80
```

```
His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
                85                  90                  95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
            100                 105                 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
                165                 170                 175
```

（2）SEQ ID NO：162的信息：

（i）序列特征

（A）长度：176氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：162：

```
Met Ala Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu
1               5                   10                  15

Leu Lys Ser Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala
            20                  25                  30

Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu
        35                  40                  45

Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu
65                  70                  75                  80

His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly
                85                  90                  95

Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val
            100                 105                 110

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met
        115                 120                 125

Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser
    130                 135                 140
```

Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln
145 150 155 160

Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
165 170 175

（2）SEQ ID NO：163的信息：

（i）序列特征

（A）长度：186氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：163：

Met Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro
1 5 10 15

His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg
20 25 30

Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys
35 40 45

Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu
50 55 60

Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe
65 70 75 80

Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe
85 90 95

Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu
100 105 110

Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu
115 120 125

Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr
130 135 140

Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu
145 150 155 160

Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
180 185

（2）SEQ ID NO：164的信息：

（i）序列特征

（A）长度：155氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：164：

```
Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val Leu Ser Lys
1               5                  10                  15

Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu Ser Gln Cys Pro
            20                  25                  30

Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala Val Asp Phe
        35                  40                  45

Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr Lys Ala Gln Asp
    50                  55                  60

Ile Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly Val Met Ala Ala Arg
65                  70                  75                  80

Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly Gln Leu Ser
                85                  90                  95

Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gly Thr
            100                 105                 110

Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr Ala His Lys Asp Pro Asn Ala
        115                 120                 125

Ile Phe Leu Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Gly Lys Val Arg Phe Leu
    130                 135                 140

Met Leu Val Gly Gly Ser Thr Leu Cys Val Arg
145                 150                 155
```

（2）SEQ ID NO：165的信息：

（i）序列特征

（A）长度：286氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：165：

Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1 5 10 15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
20 25 30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
35 40 45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
50 55 60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65 70 75 80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
85 90 95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
100 105 110

Gln Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val
130 135 140

Leu Ser Lys Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu Ser
145 150 155 160

Gln Cys Pro Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala
165 170 175

Val Asp Phe Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr Lys
180 185 190

Ala Gln Asp Ile Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly Val Met
195 200 205

Ala Ala Arg Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly
210 215 220

Gln Leu Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln Ser Leu
225 230 235 240

Leu Gly Thr Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr Ala His Lys Asp
245 250 255

Pro Asn Ala Ile Phe Leu Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Gly Lys Val
260 265 270

Arg Phe Leu Met Leu Val Gly Gly Ser Thr Leu Cys Val Arg
275 280 285

（2）SEQ ID NO: 166的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 286氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：166：

```
Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys
1               5                  10                  15

Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp
            20                  25                  30

Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala
        35                  40                  45

Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln
            100                 105                 110

Gln Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val
    130                 135                 140

Leu Ser Lys Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Gln Cys Pro Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Val Asp Phe Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr Lys
            180                 185                 190

Ala Gln Asp Ile Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly Val Met
        195                 200                 205

Ala Ala Arg Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly
    210                 215                 220

Gln Leu Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln Ser Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Thr Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr Ala His Lys Asp
                245                 250                 255

Pro Asn Ala Ile Phe Leu Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Gly Lys Val
            260                 265                 270
```

Arg Phe Leu Met Leu Val Gly Gly Ser Thr Leu Cys Val Arg
275 280 285

（2）SEQ ID NO：167的信息：

（i）序列特征

（A）长度：286氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：167：

Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val Leu Ser Lys
1 5 10 15

Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu Ser Gln Cys Pro
20 25 30

Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala Val Asp Phe
35 40 45

Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr Lys Ala Gln Asp
50 55 60

Ile Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly Val Met Ala Ala Arg
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly Gln Leu Ser
85 90 95

Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gly Thr
100 105 110

Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr Ala His Lys Asp Pro Asn Ala
115 120 125

Ile Phe Leu Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Gly Lys Val Arg Phe Leu
130 135 140

Met Leu Val Gly Gly Ser Thr Leu Cys Val Arg Tyr Val Ile Glu Gly
145 150 155 160

Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Met Ala Asn
165 170 175

Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu Lys Arg Pro Pro
180 185 190

Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu Asp Met Asp Ile
195 200 205

Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu Ala Phe Val Arg
210 215 220

Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu Ala Ile Leu Arg
225 230 235 240

Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala Pro Ser Arg His
245 250 255

Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe Arg Glu Lys Leu
260 265 270

Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu Gln Gln
275 280 285

（2）SEQ ID NO：168的信息：

（i）序列特征

（A）长度：290氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：蛋白质

（xi）序列描述：SEQ ID NO：168：

Met Ala Ser Pro Ala Pro Pro Ala Cys Asp Leu Arg Val Leu Ser Lys
1 5 10 15

Leu Leu Arg Asp Ser His Val Leu His Ser Arg Leu Ser Gln Cys Pro
20 25 30

Glu Val His Pro Leu Pro Thr Pro Val Leu Leu Pro Ala Val Asp Phe
35 40 45

Ser Leu Gly Glu Trp Lys Thr Gln Met Glu Glu Thr Lys Ala Gln Asp
50 55 60

Ile Leu Gly Ala Val Thr Leu Leu Leu Glu Gly Val Met Ala Ala Arg
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gly Pro Thr Cys Leu Ser Ser Leu Leu Gly Gln Leu Ser
85 90 95

Gly Gln Val Arg Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gly Thr
100 105 110

Gln Leu Pro Pro Gln Gly Arg Thr Thr Ala His Lys Asp Pro Asn Ala
115 120 125

Ile Phe Leu Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Gly Lys Val Arg Phe Leu
130 135 140

Met Leu Val Gly Gly Ser Thr Leu Cys Val Arg Glu Phe His Ala Tyr
145 150 155 160

Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
165 170 175

Asn Met Ala Asn Cys Ser Ile Met Ile Asp Glu Ile Ile His His Leu
180 185 190

Lys Arg Pro Pro Asn Pro Leu Leu Asp Pro Asn Asn Leu Asn Ser Glu
195 200 205

Asp Met Asp Ile Leu Met Glu Arg Asn Leu Arg Thr Pro Asn Leu Leu
210 215 220

Ala Phe Val Arg Ala Val Lys His Leu Glu Asn Ala Ser Gly Ile Glu
225 230 235 240

Ala Ile Leu Arg Asn Leu Gln Pro Cys Leu Pro Ser Ala Thr Ala Ala
245 250 255

Pro Ser Arg His Pro Ile Ile Ile Lys Ala Gly Asp Trp Gln Glu Phe
260 265 270

Arg Glu Lys Leu Thr Phe Tyr Leu Val Thr Leu Glu Gln Ala Gln Glu
275 280 285

Gln Gln
290

（2）SEQ ID NO：169的信息：

（i）序列特征

（A）长度：45碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：169：

ACGTCCATGG CNTCNCCNGC NCCNCCTGCT TGTGACCTCC GAGTC

（2）SEQ ID NO：170的信息：

（i）序列特征

（A）长度：34碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：170：

AATAGCTGAA TTCTTACCCT TCCTGAGACA GATT 34

（2）SEQ ID NO：171 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：33 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：171：

TGACAAGCTT ACCTGACGCA GAGGGTGGAC CCT 33

（2）SEQ ID NO：172 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：30 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = “合成的 DNA”

（xi）序列描述：SEQ ID NO：172：

ATGCACGAAT TCCCTGACGC AGAGGGTGGA 30

（2）SEQ ID NO：173 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：14 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = "合成的 DNA"

（xi）序列描述：SEQ ID NO：173：

AATTCCATGC ATAC 14

（2）SEQ ID NO：174 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：10 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：单

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：其它核酸

（A）描述：/desc = "合成的 DNA"

（xi）序列描述：SEQ ID NO：174：

GGTACGTATG 10

（2）SEQ ID NO：175 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：561 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：175：

ATGGCTCCAG TACCACCAGG TGAAGATTCC AAAGATGTGG CCGCCCCACA CAGACAGCCA 60

CTCACCTCTT CAGAACGAAT TGACAAACAA ATTCGGTACA TCCTCGACGG GATATCAGCC 120

CTGAGAAAGG AGACATGTAA CAAGAGTAAC ATGTGTGAAA GCAGCAAAGA GGCGCTAGCA 180

GAAAACAACC TGAACCTTCC AAAGATGGCT GAAAAAGATG GATGCTTCCA ATCCGGATTC 240

AATGAGGAGA CTTGCCTGGT GAAAATCATC ACTGGTCTTT TGGAGTTTGA GGTATACCTC 300

GAGTACCTCC AGAACAGATT TGAGAGTAGT GAGGAACAAG CCAGAGCTGT GCAGATGTCG 360

ACAAAAGTCC TGATCCAGTT CCTGCAGAAA AAGGCAAAGA ATCTAGATGC AATAACCACC 420

CCTGACCCAA CCACAAATGC ATCCCTGCTG ACGAAGCTGC AGGCACAGAA CCAGTGGCTG 480

CAGGACATGA CAACTCATCT CATTCTGCGC AGCTTTAAGG AGTTCCTGCA GTCCAGCCTG 540

AGGGCTCTTC GGCAAATGTA G 561

（2）SEQ ID NO：176的信息：

（i）序列特征

（A）长度：402碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：176：

ATGGCACCGG CTCGTTCCCC GTCCCCGTCT ACCCAGCCGT GGGAACACGT GAATGCCATC 60

CAGGAGGCCC GGCGTCTCCT GAACCTGAGT AGAGACACTG CTGCTGAGAT GAATGAAACA 120

GTAGAAGTGA TATCAGAAAT GTTTGACCTC CAGGAGCCGA CTTGCCTACA GACCCGCCTG 180

GAGCTGTACA AGCAGGGCCT GCGGGGCAGC CTCACCAAGC TCAAGGGCCC CTTGACCATG 240

ATGGCCAGCC ACTACAAGCA GCACTGCCCT CCAACCCCGG AAACTTCCTG TGCAACCCAG 300

ATTATCACCT TTGAAAGTTT CAAAGAGAAC CTGAAGGACT TCCTGCTTGT CATCCCCTTT 360

GACTGCTGGG AGCCAGTCCA GGAGTGATAA GGATCCGAAT TC 402

（2）SEQ ID NO：177的信息：

（i）序列特征

（A）长度：546碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：177：

ATGGCTACAC CATTAGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTG ATAAGGATCC 540

GAATTC 546

（2）SEQ ID NO：178的信息：

（i）序列特征

（A）长度：546碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：178：

ATGGCTACAC CATTAGGACC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTGCTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTG ATAAGGATCC 540

GAATTC 546

（2）SEQ ID NO：179的信息：

（i）序列特征

（A）长度：546碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：179：

ATGGCTACAC CATTGGGCCC TGCCAGCTCC CTGCCCCAGA GCTTCCTGCT CAAGTCTTTA 60

GAGCAAGTGA GGAAGATCCA GGGCGATGGC GCAGCGCTCC AGGAGAAGCT GTGTGCCACC 120

TACAAGCTGT GCCACCCCGA GGAGCTGGTG CTGCTCGGAC ACTCTCTGGG CATCCCCTGG 180

GCTCCCCTGA GCTCCTGCCC CAGCCAGGCC CTGCAGCTGG CAGGCTGCTT GAGCCAACTC 240

CATAGCGGCC TTTTCCTCTA CCAGGGGCTC CTGCAGGCCC TGGAAGGGAT ATCCCCCGAG 300

TTGGGTCCCA CCTTGGACAC ACTGCAGCTG GACGTCGCCG ACTTTGCCAC CACCATCTGG 360

CAGCAGATGG AAGAACTGGG AATGGCCCCT GCCCTGCAGC CCACCCAGGG TGCCATGCCG 420

GCCTTCGCCT CTGCTTTCCA GCGCCGGGCA GGAGGGGTCC TGGTTGCTAG CCATCTGCAG 480

AGCTTCCTGG AGGTGTCGTA CCGCGTTCTA CGCCACCTTG CGCAGCCCTG ATAAGGATCC 540

GAATTC 546

（2）SEQ ID NO：180 的信息：

（i）序列特征

（A）长度：465 碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：180：

ATGGCGTCTC CGGCGCCGCC TGCTTGTGAC CTCCGAGTCC TCAGTAAACT GCTTCGTGAC 60

TCCCATGTCC TTCACAGCAG ACTGAGCCAG TGCCCAGAGG TTCACCCTTT GCCTACACCT 120

GTCCTGCTGC CTGCTGTGGA CTTTAGCTTG GGAGAATGGA AAACCCAGAT GGAGGAGACC 180

AAGGCACAGG ACATTCTGGG AGCAGTGACC CTTCTGCTGG AGGGAGTGAT GGCAGCACGG 240

GGACAACTGG GACCCACTTG CCTCTCATCC CTCCTGGGGC AGCTTTCTGG ACAGGTCCGT 300

CTCCTCCTTG GGGCCCTGCA GAGCCTCCTT GGAACCCAGC TTCCTCCACA GGGCAGGACC 360

ACAGCTCACA AGGATCCCAA TGCCATCTTC CTGAGCTTCC AACACCTGCT CCGAGGAAAG 420

GTGCGTTTCC TGATGCTTGT AGGAGGGTCC ACCCTCTGCG TCAGG 465

（2）SEQ ID NO：181 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 143 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 双

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： DNA （基因组）

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 181：

CCTGTCAACC CGGGCGGCGG CTCTGGTGGT GGTTCTGGTG GCGGCTCTGA GGGTGGCGGC 60

TCTGAGGGTG GCGGTTCTGA GGGTGGCGGC TCTGAGGGTG GCGGTTCCGG TGGCGGCTCC 120

GGTTCCGGTA ACATGTATTA TGA 143

（ 2 ）SEQ ID NO： 182 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 180 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 双

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： DNA （基因组）

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 182：

ATCGTCTGAC CTCCCGGGCC TCCTGTCAAT GCTGGCGGCG GCTCTGGTGG TGGTTCTGGT 60

GGCGGCTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT GGCGGTTCTG AGGGTGGCGG CTCTGAGGGT 120

GGCGGTTCCG GTGGCGGCTC CGGTTCCGGT GATTTTGATT ATGAAAACAT GTCAAACGCT 180

（ 2 ）SEQ ID NO： 183 的信息：

（ i ）序列特征

（ A ）长度： 858 碱基对

（ B ）类型： 核酸

（ C ）链型： 双

（ D ）拓扑学： 线性

（ ii ）分子类型： DNA （基因组）

（ xi ）序列描述： SEQ ID NO： 183：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAATCGA GGGAAGGATT 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCGT CTCCGGCGCC GCCTGCTTGT 420

GACCTCCGAG TCCTCAGTAA ACTGCTTCGT GACTCCCATG TCCTTCACAG CAGACTGAGC 480

CAGTGCCCAG AGGTTCACCC TTTGCCTACA CCTGTCCTGC TGCCTGCTGT GGACTTTAGC 540

TTGGGAGAAT GGAAAACCCA GATGGAGGAG ACCAAGGCAC AGGACATTCT GGGAGCAGTG 600

ACCCTTCTGC TGGAGGGAGT GATGGCAGCA CGGGGACAAC TGGGACCCAC TTGCCTCTCA 660

TCCCTCCTGG GGCAGCTTTC TGGACAGGTC CGTCTCCTCC TTGGGGCCCT GCAGAGCCTC 720

CTTGGAACCC AGCTTCCTCC ACAGGGCAGG ACCACAGCTC ACAAGGATCC CAATGCCATC 780

TTCCTGAGCT TCCAACACCT GCTCCGAGGA AAGGTGCGTT TCCTGATGCT TGTAGGAGGG 840

TCCACCCTCT GCGTCAGG 858

（2）SEQ ID NO：184的信息：

（i）序列特征

（A）长度：858碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：184：

ATGGCTAACT GCTCTATAAT GATCGATGAA ATTATACATC ACTTAAAGAG ACCACCTAAC 60

CCTTTGCTGG ACCCGAACAA CCTCAATTCT GAAGACATGG ATATCCTGAT GGAACGAAAC 120

CTTCGAACTC CAAACCTGCT CGCATTCGTA AGGGCTGTCA AGCACTTAGA AAATGCATCA 180

GGTATTGAGG CAATTCTTCG TAATCTCCAA CCATGTCTGC CCTCTGCCAC GGCCGCACCC 240

TCTCGACATC CAATCATCAT CAAGGCAGGT GACTGGCAAG AATTCCGGGA AAAACTGACG 300

TTCTATCTGG TTACCCTTGA GCAAGCGCAG GAACAACAGT ACGTAGAGGG CGGTGGAGGC 360

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCGT CTCCGGCGCC GCCTGCTTGT 420

GACCTCCGAG TCCTCAGTAA ACTGCTTCGT GACTCCCATG TCCTTCACAG CAGACTGAGC 480

CAGTGCCCAG AGGTTCACCC TTTGCCTACA CCTGTCCTGC TGCCTGCTGT GGACTTTAGC 540

TTGGGAGAAT GGAAAACCCA GATGGAGGAG ACCAAGGCAC AGGACATTCT GGGAGCAGTG 600

ACCCTTCTGC TGGAGGGAGT GATGGCAGCA CGGGGACAAC TGGGACCCAC TTGCCTCTCA 660

TCCCTCCTGG GGCAGCTTTC TGGACAGGTC CGTCTCCTCC TTGGGGCCCT GCAGAGCCTC 720

CTTGGAACCC AGCTTCCTCC ACAGGGCAGG ACCACAGCTC ACAAGGATCC CAATGCCATC 780

TTCCTGAGCT TCCAACACCT GCTCCGAGGA AAGGTGCGTT TCCTGATGCT TGTAGGAGGG 840

TCCACCCTCT GCGTCAGG 858

（2）SEQ ID NO：185的信息：

（i）序列特征

（A）长度：852碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：185：

ATGGCGTCTC CGGCGCCGCC TGCTTGTGAC CTCCGAGTCC TCAGTAAACT GCTTCGTGAC 60

TCCCATGTCC TTCACAGCAG ACTGAGCCAG TGCCCAGAGG TTCACCCTTT GCCTACACCT 120

GTCCTGCTGC CTGCTGTGGA CTTTAGCTTG GGAGAATGGA AAACCCAGAT GGAGGAGACC 180

AAGGCACAGG ACATTCTGGG AGCAGTGACC CTTCTGCTGG AGGGAGTGAT GGCAGCACGG 240

GGACAACTGG GACCCACTTG CCTCTCATCC CTCCTGGGGC AGCTTTCTGG ACAGGTCCGT 300

CTCCTCCTTG GGGCCCTGCA GAGCCTCCTT GGAACCCAGC TTCCTCCACA GGGCAGGACC 360

ACAGCTCACA AGGATCCCAA TGCCATCTTC CTGAGCTTCC AACACCTGCT CCGAGGAAAG 420

GTGCGTTTCC TGATGCTTGT AGGAGGGTCC ACCCTCTGCG TCAGGATCGA GGGAAGGATT 480

TCCCCGGGTG GTGGTTCTGG CGGCGGCTCC AACATGGCTA ACTGCTCTAT AATGATCGAT 540

GAAATTATAC ATCACTTAAA GAGACCACCT AACCCTTTGC TGGACCCGAA CAACCTCAAT 600

TCTGAAGACA TGGATATCCT GATGGAACGA AACCTTCGAA CTCCAAACCT GCTCGCATTC 660

GTAAGGGCTG TCAAGCACTT AGAAAATGCA TCAGGTATTG AGGCAATTCT TCGTAATCTC 720

CAACCATGTC TGCCCTCTGC CACGGCCGCA CCCTCTCGAC ATCCAATCAT CATCAAGGCA 780

GGTGACTGGC AAGAATTCCG GGAAAAACTG ACGTTCTATC TGGTTACCCT TGAGCAAGCG 840

CAGGAACAAC AG 852

（2）SEQ ID NO：186的信息：

（i）序列特征

（A）长度：870碱基对

（B）类型：核酸

（C）链型：双

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：DNA（基因组）

（xi）序列描述：SEQ ID NO：186：

```
ATGGCGTCTC CGGCGCCGCC TGCTTGTGAC CTCCGAGTCC TCAGTAAACT GCTTCGTGAC     60
TCCCATGTCC TTCACAGCAG ACTGAGCCAG TGCCCAGAGG TTCACCCTTT GCCTACACCT    120
GTCCTGCTGC CTGCTGTGGA CTTTAGCTTG GGAGAATGGA AAACCCAGAT GGAGGAGACC    180
AAGGCACAGG ACATTCTGGG AGCAGTGACC CTTCTGCTGG AGGGAGTGAT GGCAGCACGG    240
GGACAACTGG GACCCACTTG CCTCTCATCC CTCCTGGGGC AGCTTTCTGG ACAGGTCCGT    300
CTCCTCCTTG GGGCCCTGCA GAGCCTCCTT GGAACCCAGC TTCCTCCACA GGGCAGGACC    360
ACAGCTCACA AGGATCCCAA TGCCATCTTC CTGAGCTTCC AACACCTGCT CCGAGGAAAG    420
GTGCGTTTCC TGATGCTTGT AGGAGGGTCC ACCCTCTGCG TCAGGGAATT CCATGCATAC    480
GTAGAGGGCG GTGGAGGCTC CCCGGGTGGT GGTTCTGGCG GCGGCTCCAA CATGGCTAAC    540
TGCTCTATAA TGATCGATGA AATTATACAT CACTTAAAGA GACCACCTAA CCCTTTGCTG    600
GACCCGAACA ACCTCAATTC TGAAGACATG GATATCCTGA TGGAACGAAA CCTTCGAACT    660
CCAAACCTGC TCGCATTCGT AAGGGCTGTC AAGCACTTAG AAAATGCATC AGGTATTGAG    720
GCAATTCTTC GTAATCTCCA ACCATGTCTG CCCTCTGCCA CGGCCGCACC CTCTCGACAT    780
CCAATCATCA TCAAGGCAGG TGACTGGCAA GAATTCCGGG AAAAACTGAC GTTCTATCTG    840
GTTACCCTTG AGCAAGCGCA GGAACAACAG                                     870
```

（2）SEQ ID NO：187的信息：

（i）序列特征

（A）长度：18氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：187：

Met Ser Arg Leu Pro Val Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Val Arg Pro
1 5 10 15

Ala Met

（2）SEQ ID NO：188的信息：

（i）序列特征

（A）长度：18氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：188：

Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Asn

（2）SEQ ID NO：189的信息：

（i）序列特征

（A）长度：18氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：189：

Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Asn

（2）SEQ ID NO：190的信息：

（i）序列特征

（A）长度：18氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 190:

```
Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Asn
```

（2）SEQ ID NO: 191 的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 33 氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 191:

```
Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile
1               5                  10                  15

Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
            20                  25                  30

Asn
```

（2）SEQ ID NO: 192 的信息:

（i）序列特征

（A）长度: 33 氨基酸

（B）类型: 氨基酸

（C）链型:

（D）拓扑学: 线性

（ii）分子类型: 肽

（xi）序列描述: SEQ ID NO: 192:

```
Tyr Val Ile Glu Gly Lys Ile Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile
1               5                  10                  15
```

Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
20 25 30

Asn

（2）SEQ ID NO：193的信息：

（i）序列特征

（A）长度：33氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：193：

Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Glu Pro Ser Gly Pro Ile
1 5 10 15

Ser Thr Ile Asn Pro Ser Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro
20 25 30

Asn

（2）SEQ ID NO：194的信息：

（i）序列特征

（A）长度：49氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：194：

Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Asn

（2）SEQ ID NO：195的信息：

（i）序列特征

（A）长度：60氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：195：

```
Tyr Val Ile Glu Gly Arg Ile Ser Pro Gln Pro Pro Val Asn Ala Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
            20                  25                  30

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Glu Asn
    50                  55                  60
```

（2）SEQ ID NO：196的信息：

（i）序列特征

（A）长度：22氨基酸

（B）类型：氨基酸

（C）链型：

（D）拓扑学：线性

（ii）分子类型：肽

（xi）序列描述：SEQ ID NO：196：

```
Glu Phe His Ala Tyr Val Glu Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Gly Gly Gly Ser Asn
            20
```

说 明 书 附 图

```
                                                
```

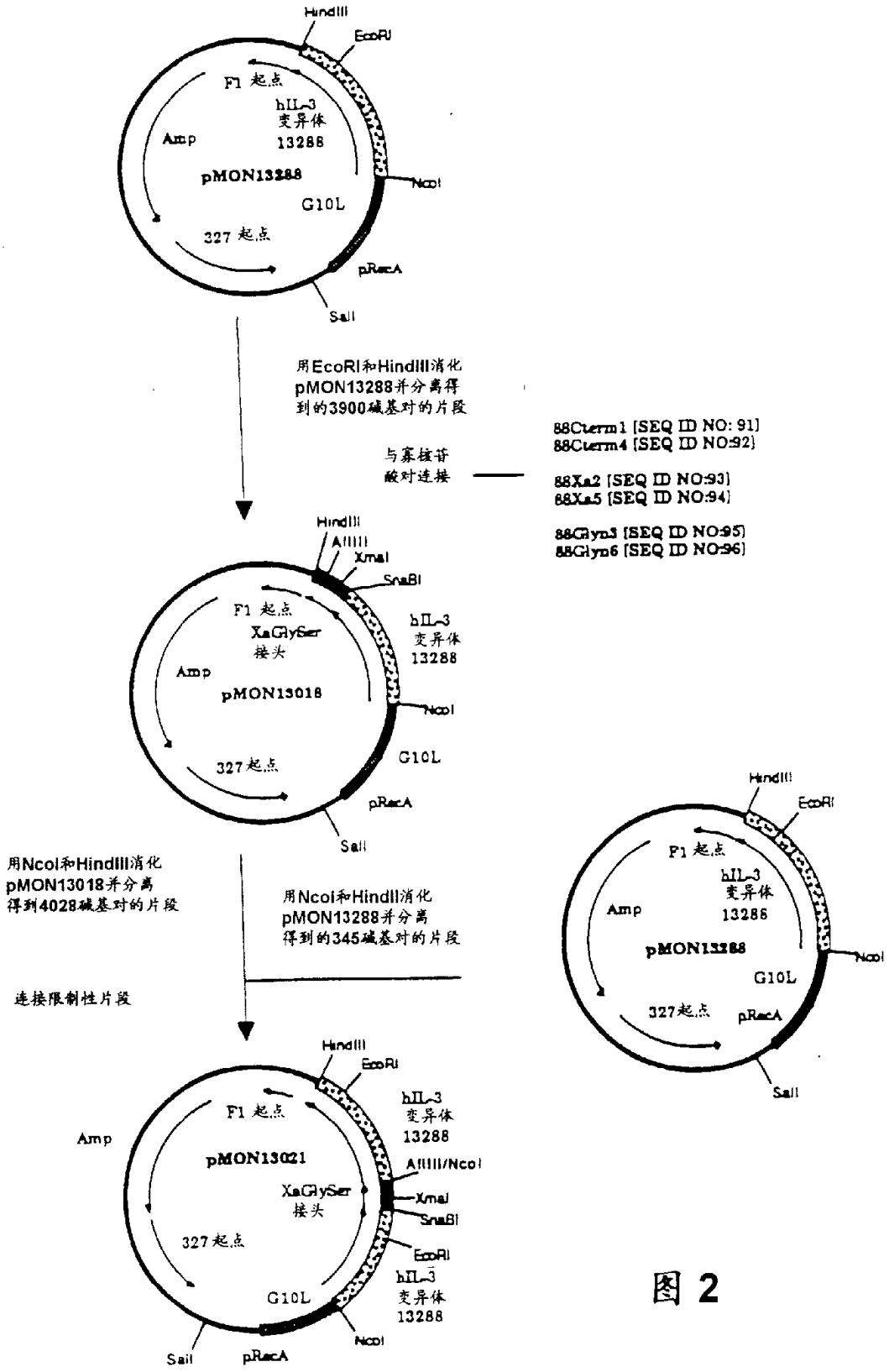

HindIII
EcoRI
F1 起点
hIL-3
变异体
13288
Amp
pMON13288
NcoI
G10L
327 起点
pRecA
SalI
用EcoRI和HindIII消化
pMON13288并分离得
到的3900碱基对的片段
与寡核苷
酸对连接
88Cterm1 [SEQ ID NO: 91]
88Cterm4 [SEQ ID NO:92]
88Xa2 [SEQ ID NO:93]
88Xa5 [SEQ ID NO:94]
88Glyn3 [SEQ ID NO:95]
88Glyn6 [SEQ ID NO:96]
HindIII
AflIII
XmaI
SnaBI
F1 起点
XaGlySer
接头
hIL-3
变异体
13288
Amp
pMON13018
NcoI
327起点
G10L
pRecA
SalI
用NcoI和HindIII消化
pMON13018并分离
得到4028碱基对的片段
用NcoI和HindIII消化
pMON13288并分离
得到的345碱基对的片段
连接限制性片段
HindIII
EcoRI
hIL-3
变异体
13288
F1 起点
Amp
pMON13021
AflIII/NcoI
XaGlySer
接头
XmaI
SnaBI
327起点
EcoRI
hIL-3
变异体
13288
G10L
NcoI
SalI
pRecA
HindIII
EcoRI
F1 起点
hIL-3
变异体
13288
Amp
pMON13288
NcoI
G10L
327起点
pRecA
SalI

图 2

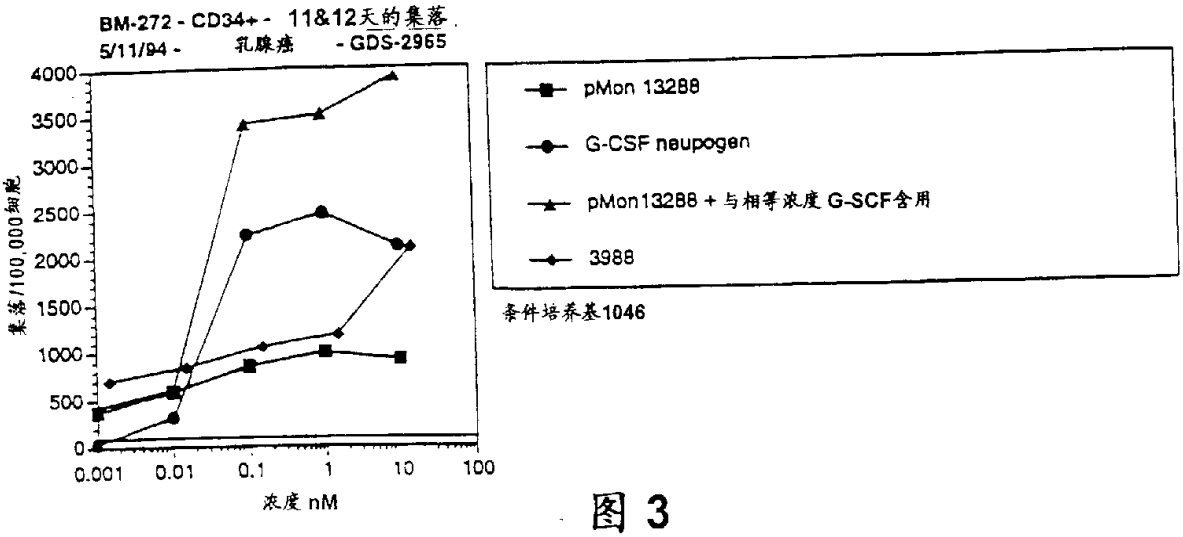

BM-272 - CD34+ - 11&12天的集落
5/11/94 - 乳腺癌 - GDS-2965
集落/100,000细胞
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度 nM
pMon 13288
G-CSF neupogen
pMon13288 + 与相等浓度 G-SCF合用
3988
条件培养基1046

图 3

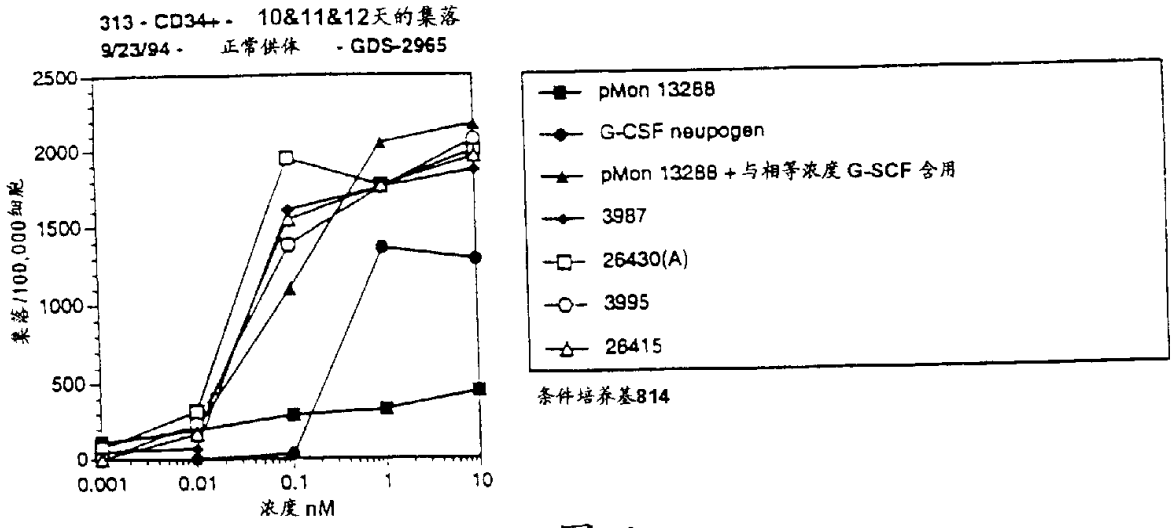

313 - CD34+ - 10&11&12天的集落
9/23/94 - 正常供体 - GDS-2965
集落/100,000细胞
2500
2000
1500
1000
500
0
0.001
0.01
0.1
1
10
浓度 nM
pMon 13288
G-CSF neupogen
pMon 13288 + 与相等浓度 G-SCF 合用
3987
26430(A)
3995
26415
条件培养基814

图 4

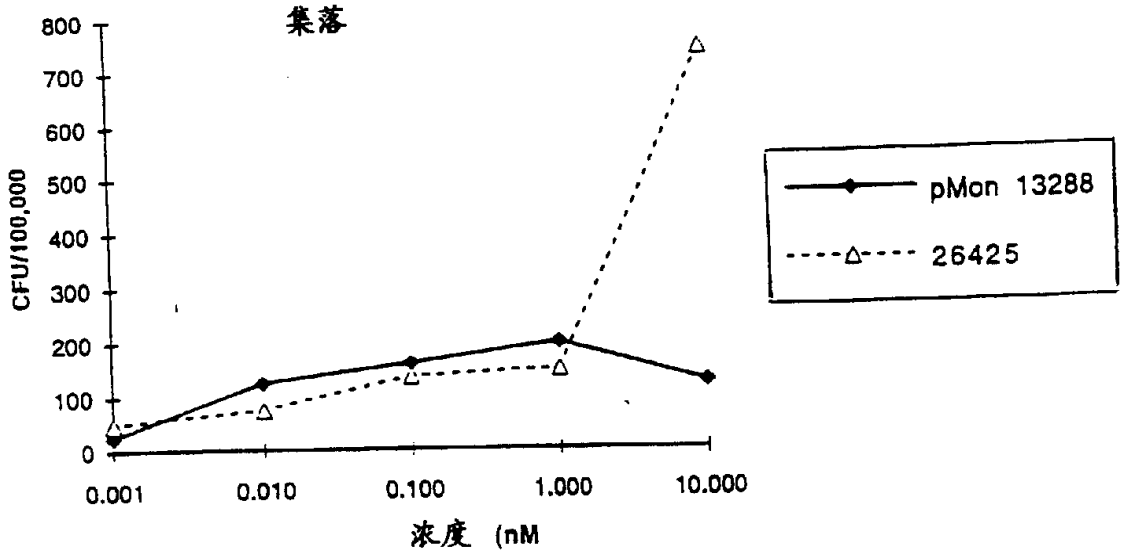

集落
800
700
600
500
400
300
200
100
0
CFU/100,000
0.001
0.010
0.100
1.000
10.000
浓度 (nM
pMon 13288
26425

图 5

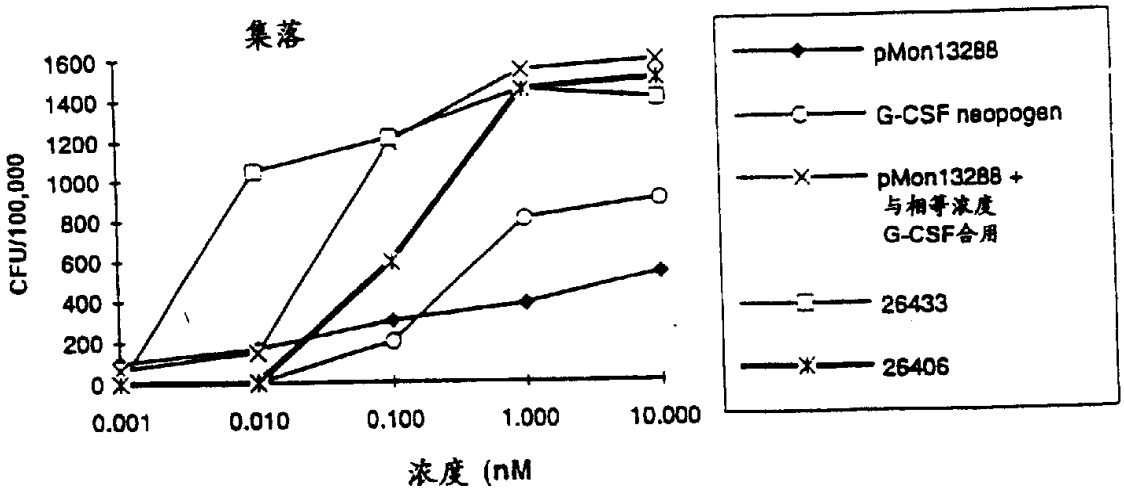

集落
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
CFU/100,000
0.001
0.010
0.100
1.000
10.000
浓度 (nM
pMon13288
G-CSF neopogen
pMon13288 +
与相等浓度
G-CSF合用
26433
26406

图 6

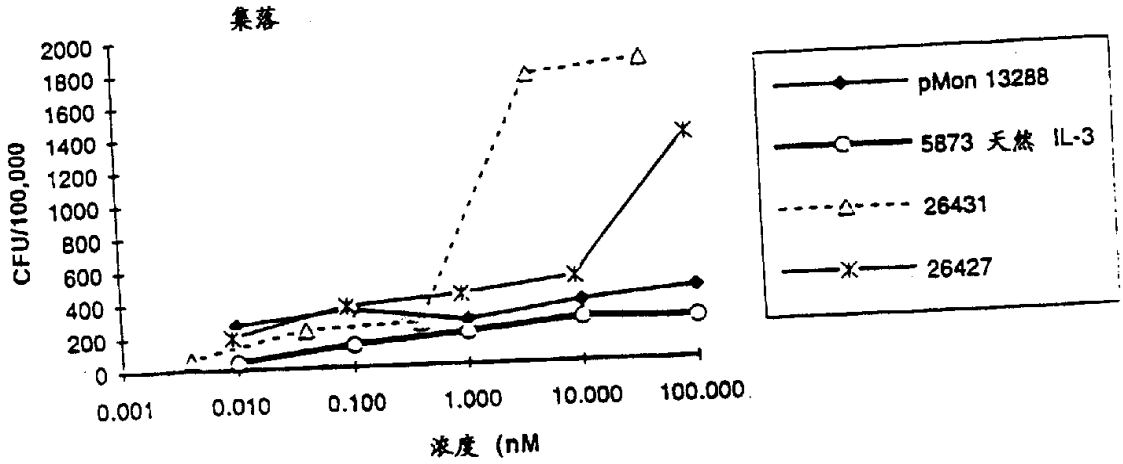

集落
CFU/100,000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0.001
0.010
0.100
1.000
10.000
100.000
浓度 (nM
pMon 13288
5873 天然 IL-3
26431
26427

图 7