



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103739711 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201410018529.6

(22)申请日 2009.10.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103739711 A

(43)申请公布日 2014.04.23

(30)优先权数据

12/260,307 2008.10.29 US

(62)分案原申请数据

200980143007.6 2009.10.27

(73)专利权人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 J·H·马丁 T·T·黄

J·L·费尔赫斯特

N·J·帕帕多普洛斯

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 史文静 黄革生

(51)Int.Cl.

C07K 16/28(2006.01)

C12N 15/13(2006.01)

C12N 15/70(2006.01)

C12N 15/85(2006.01)

C12N 1/21(2006.01)

C12N 5/10(2006.01)

C12P 21/02(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

审查员 马静

权利要求书1页 说明书13页

序列表61页

(54)发明名称

抗人IL-4受体的高亲和性人抗体

(57)摘要

一种分离的人抗体或其抗体片段,其以高亲和性(K_D)与人白细胞介素-4受体α(hIL-4Rα)结合,能够阻断hIL-4和hIL-13的活性。

1. 与人IL-4R特异性结合的抗体或抗体的抗原结合片段,其包含重链互补决定区1(HCDR1)、重链互补决定区2(HCDR2)、重链互补决定区3(HCDR3)以及轻链互补决定区1(LCDR1)、轻链互补决定区2(LCDR2)、轻链互补决定区3(LCDR3),其中HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3的氨基酸序列分别为SEQ ID NO:148、150、152、156、158、和160。

2. 如权利要求1所述之抗体或抗原结合片段,其中重链和轻链CDR氨基酸序列(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3)分别由SEQ ID NO:147、149、151、155、157、和159的核苷酸序列编码。

3. 根据权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中抗体或抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)和具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)。

4. 根据权利要求1的抗体或抗原结合片段,其特征在于针对人IL-4R的亲和力(K_D) $\leq$ 300pM。

5. 根据权利要求1的抗体或抗原结合片段,其特征在于针对人IL-4R的亲和力(K_D) $\leq$ 100pM。

6. 根据权利要求1的抗体或抗原结合片段,其特征在于针对人IL-4R的亲和力(K_D) $\leq$ 50pM。

7. 根据权利要求1-的抗体或抗原结合片段,其中抗体或其片段与猴IL-4R交叉反应。

8. 根据权利要求1的抗体或抗原结合片段,其用于治疗哮喘或特应性皮炎。

9. 核酸序列,其编码权利要求1-8中任一项的抗体或抗原结合片段。

10. 含有如权利要求9所述之核酸序列的载体。

11. 分离的宿主细胞,其含有权利要求10的载体。

12. 生产与人白细胞介素-4受体(hIL-4R)特异性结合的抗体或其抗原结合片段的方法,该方法包括在表达抗体或片段的条件下培养如权利要求11所述之宿主细胞,并回收由此表达的抗体或抗原结合片段。

13. 如权利要求12所述之方法,其中宿主细胞为原核细胞或真核细胞。

14. 如权利要求12或13所述之方法,其中宿主细胞为大肠杆菌细胞或CHO细胞。

15. 根据权利要求1至8中任一项的抗体或抗原结合片段在制备用于治疗哮喘的药物中的用途,其中哮喘通过消除、抑制或降低人白细胞介素-4(hIL-4)活性而得到改善、好转或抑制。

16. 根据权利要求1至8中任一项的抗体或抗原结合片段在制备用于治疗特应性皮炎的药物中的用途,其中特应性皮炎通过消除、抑制或降低人白细胞介素-4(hIL-4)活性而得到改善、好转或抑制。

17. 治疗组合物,其包含根据权利要求1-8的任一项的抗体或抗原结合片段,以及可接受的载体。

18. 根据权利要求17的治疗组合物,其还包含选自孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特和利纳西普的第二治疗剂。

抗人IL-4受体的高亲和性人抗体

[0001] 本申请为2009年10月27日提交的、发明名称为“抗人IL-4受体的高亲和性人抗体”的PCT申请PCT/US2009/062168的分案申请,所述PCT申请进入中国国家阶段的日期为2011年4月28日,申请号为200980143007.6。

[0002] 发明背景

[0003] 白细胞介素-4(IL-4,又称为B细胞刺激因子或BSF-1)起初是以其响应低浓度抗表面免疫球蛋白抗体而刺激B细胞增殖的能力而得到表征。IL-4已被证明具有广泛的生物活性,包括对T细胞、肥大细胞、粒细胞、巨核细胞和红细胞的生长刺激。IL-4诱导II类主要组织相容性复合物分子在静息B细胞中的表达,并通过受激B细胞增强IgE和IgG1同种型的分泌。

[0004] IL-4的生物活性是由特定的细胞表面IL-4受体介导的。人IL-4受体 α (hIL-4R)(SEQ ID NO:274)在例如美国专利5,599,905、5,767,065和5,840,869中均有描述。hIL-4R抗体在美国专利5,717,072和7,186,809中均有描述。

[0005] 生产可作为人治疗剂抗体的方法包括产生嵌合抗体和人源化抗体(参阅如美国专利6,949,245)。参阅,如W094/02602和美国专利6,596,541,其中描述了产生能生成成人抗体的非人转基因小鼠的一些方法。

[0006] 美国专利5,714,146、5,985,280和6,716,587描述了使用hIL-4R抗体的一些方法。

[0007] 发明概述

[0008] 在第一个方面,本发明提供了与人白细胞介素-4受体(hIL-4R)特异性结合的人抗体,首选的是重组人抗体。这些人抗体的特征是以高亲和性与hIL-4R结合,并能够中和hIL-4的活性。在一些具体的实施方案中,这些人抗体能够阻断与hIL-4R结合的hIL-13/hIL-13R1复合物,从而抑制hIL-13的信号发送。这些抗体可以是全长抗体(如IgG1或IgG4抗体)或者可能仅包含抗原结合部分(如Fab、F(ab')₂或scFv片段),并可被修饰而实现其功能,如消除残余效应子功能(Reddy等人(2000)J. Immunol. 164:1925-1933)。

[0009] 在一个一般的实施方案中,本发明提供了一种与hIL-4R(SEQ ID NO:274)特异性结合的抗体或其抗原结合片段,经单体和二聚体表面等离子共振分析,K_D为约300pM或以下。在一个更具体的实施方案中,此抗体或其抗原结合部分显示的K_D为约200pM或以下、约150pM或以下、约100pM或以下,或约50pM。在各种实施方案中,抗体或抗原结合片段阻断了hIL-4活性,经萤光素酶生物分析测定,IC₅₀为约100pM或以下。在一些更具体的实施方案中,经STAT6萤光素酶生物分析测定,抗体或抗原结合片段显示出IC₅₀为约50pM或以下,约30pM或以下,或约25pM或以下。在各种实施方案中,此抗体或抗原结合片段阻断了hIL-13活性,经STAT6萤光素酶生物分析测定,IC₅₀为约100pM或以下,约90pM或以下,约50pM或以下,或约20pM或以下。

[0010] 在第二个方面,本发明的抗体包含选自以下一组序列的重链可变区(HCVR)序列:SEQ ID NO:2、18、22、26、42、46、50、66、70、74、90、94、98、114、118、122、138、142、146、162、166、170、186、190、194、210、214、218、234、238、242、258和262,或与其基本上相似的序列。

[0011] 在第三个方面,本发明的抗体包含选自以下一组序列的轻链可变区(LCVR)序列:

SEQ ID NO:10、20、24、34、44、48、58、68、72、82、92、96、106、116、120、130、140、144、154、164、168、178、188、192、202、212、216、226、236、240、250、260和264,或与其基本上相似的序列。

[0012] 在一个实施方案中,本发明的抗体或抗体片段包含选自以下一组序列的HCVR和LCVR序列对(HCVR/LCVR):SEQ ID NO:2/10、18/20、22/24、26/34、42/44、46/48、50/58、66/68、70/72、74/82、90/92、94/96、98/106、114/116、118/120、122/130、138/140、142/144、146/154、162/164、166/168、170/178、186/188、190/192、194/202、210/212、214/216、218/226、234/236、238/240、242/250、258/260以及262/264。在一个优选的实施方案中,此抗体或抗体片段包含HCVR/LCVR序列对SEQ ID NO:162/164、210/212或18/20。含有这些HCVR/LCVR序列对的代表性抗体包括被命名为H4H098P(SEQ ID NO:162/164)、H4H083P(SEQ ID NO:210/212)以及H4H095P(SEQ ID NO:18/20)的抗体。

[0013] 在第四个方面,本发明提供了编码HCVR的核酸分子,其中该核酸分子是一个选自以下序列的核苷酸序列:SEQ ID NO:1、17、21、25、41、45、49、65、69、73、89、93、97、113、117、121、137、141、145、161、165、169、185、189、193、209、213、217、233、237、241、257和261,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列。

[0014] 在第五个方面,本发明提供了编码LCVR的核酸分子,其中该核酸分子是选自以下序列的序列:SEQ ID NO:9、19、23、33、43、47、57、67、71、81、91、95、105、115、119、129、139、143、153、163、167、177、187、191、201、211、215、225、235、239、249、259和263,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列。

[0015] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含由选自以下序列的核苷酸序列对所编码的HCVR和LCVR:SEQ ID NO:1/9、17/19、21/22、25/33、41/43、45/47、49/57、65/67、69/71、73/81、89/91、93/95、97/105、113/115、117/119、121/129、137/139、141/143、145/153、161/163、165/167、169/177、185/187、189/191、193/201、209/211、213/215、217/225、233/235、237/239、241/249、257/259和261/263。在一个优选的实施方案中,此抗体或抗体片段包含由选自以下序列的核酸序列编码的HCVR/LCVR序列:SEQ ID NO:161/163、209/211和17/19。在一个更优选的实施方案中,此抗体或抗体片段包含由核酸序列SEQ ID NO:161/163编码的HCVR/LCVR。

[0016] 在第六个方面,本发明提供了一种包含HCDR3和LCDR3的抗体或抗原结合片段,其中HCDR3结构域选自以下一组序列:SEQ ID NO:8、32、56、80、104、128、152、176、200、224和248;LCDR3结构域选自以下一组序列:SEQ ID NO:16、40、64、88、112、136、160、184、208、232和256。在一个优选的实施方案中,HCDR3/LCDR3序列为SEQ ID NO:152/160、8/16或200/208。在一个更优选的实施方案中,HCDR3和LCDR3序列为SEQ ID NO:152和160。

[0017] 在另一个实施方案中,此抗体或抗体片段进一步包含选自以下一组序列的HCDR1序列:SEQ ID NO:4、28、52、76、100、124、148、172、196、220和244,或与其基本上相似的序列;选自以下一组序列的HCDR2序列:SEQ ID NO:6、30、54、78、102、126、150、174、198、222和246,或与其基本上相似的序列;选自以下一组序列的HCDR3序列:SEQ ID NO:8、32、56、80、104、128、152、176、200、224和248,或与其基本上相似的序列;选自以下一组序列的LCDR1序列:SEQ ID NO:12、36、60、84、108、132、156、180、204、228和252,或与其基本上相似的序列;选自以下一组序列的LCDR2序列:SEQ ID NO:14、38、62、86、110、134、158、182、206、230和

252,或与其基本上相似的序列,以及选自以下一组序列的LCDR3序列:SEQ ID NO:16、40、64、88、112、136、160、184、208、232和256,或与其基本上相似的序列。在一个优选的实施方案中,此抗体或抗原结合片段包含HCDR序列SEQ ID NO:148、150和152以及LCDR序列SEQ ID NO:156、158和160;HCDR序列SEQ ID NO:4、6和8和LCDR序列SEQ ID NO:12、14和16;以及HCDR序列SEQ ID NO:196、198和200和LCDR序列SEQ ID NO:204、206和208。

[0018] 根据某些实施方案,本发明提供了抗hIL-4R抗体或其抗原结合片段,它们含有选自以下一组序列的HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3序列:SEQ ID NO:148/150/152/156/158/160;4/6/8/12/14/16;以及196/198/200/204/206/208。含有这些HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3序列的代表性抗体包括被命名为H4H098P(SEQ ID NO:148/150/152/156/158/160)、H4H083P(SEQ ID NO:196/198/200/204/206/208),以及H4H095P(SEQ ID NO:4/6/8/12/14/16)的抗体。

[0019] 在第七个方面,本发明的特点是包含HCDR3和LCDR3的人抗体或抗体片段,其中HCDR3由选自以下一组序列的核苷酸序列编码:SEQ ID NO:7、31、55、79、103、127、151、175、199、223和247,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列;且LCDR3由选自以下一组序列的核苷酸序列编码:SEQ ID NO:15、39、63、87、111、135、159、183、207、231和255,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明的特点是人抗体或抗体片段,其包含由选自以下序列的核苷酸序列编码的HCDR1结构域:SEQ ID NO:3、27、51、75、99、123、147、171、195、219和243,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列;由选自以下序列的核苷酸序列编码的HCDR2结构域:SEQ ID NO:5、29、53、77、101、125、149、173、197、221和245,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列;由选自以下序列的核苷酸序列编码的HCDR3结构域:SEQ ID NO:7、31、55、79、103、127、151、175、199、223和247,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列;由选自以下序列的核苷酸序列编码的LCDR1结构域:SEQ ID NO:11、35、59、83、107、131、155、179、203、227和251,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列;由选自以下序列的核苷酸序列编码的LCDR2结构域:SEQ ID NO:13、37、61、85、109、133、157、181、205、229和253,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列;以及由选自以下序列的核苷酸序列编码的LCDR3结构域:SEQ ID NO:15、39、63、87、111、135、159、183、207、231和255,或其至少具有95%同源性的基本上相同的序列。在一个优选的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含由核苷酸序列SEQ ID NO:147、149、151、155、157和159;195、197、199、203、205和207;以及3、5、7、11、13和15编码的HCDR和LCDR序列。

[0021] 在一个具体的实施方案中,本发明的抗hIL-4R抗体或抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:162所示氨基酸序列的HCVR和含有SEQ ID NO:164所示氨基酸序列的LCVR,且其特征为:在25℃和37℃时, K_D 值分别为约100pM或以下(单体底物)或70pM或以下(二聚体底物); K_D 值分别为约160pM或以下(单体底物)或40pM或以下(二聚体底物);以及 IC_{50} 值为约10pM或以下(25pM二聚体底物)或约100pM或以下(200pM单体底物),它既能阻断hIL-4也能阻断hIL-13的活性,其 IC_{50} 为约30pM或以下(由生物分析法获得)并可与猴IL-4R交叉反应。

[0022] 在一个具体的实施方案中,本发明的抗hIL-4R抗体或抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的HCVR和含有SEQ ID NO:20所示氨基酸序列的LCVR,其特征为: K_D 值为约450pM或以下(单体或二聚体底物), IC_{50} 为约或40pM或以下(25pM二聚体底物)或约

100pM或以下(200pM单体底物),它既能阻断hIL-4也能阻断hIL-13的活性,其IC₅₀为约100pM或以下(由生物分析法获得)。

[0023] 在一个具体的实施方案中,本发明的抗hIL-4R抗体或抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:210所示氨基酸序列的HCVR和含有SEQ ID NO:212所示氨基酸序列的LCVR,其特征为:分别在25℃和37℃时,K_D值为约50pM或以下(单体底物)或30pM或以下(二聚体底物);K_D值为约200pM或以下(单体底物)或40pM或以下(二聚体底物);以及IC₅₀值为约10pM或以下(25pM二聚体底物)或约90pM或以下(200pM单体底物),它既能阻断hIL-4也能阻断hIL-13的活性,其IC₅₀为约25pM或以下(由生物分析法获得)且不与猴IL-4R交叉反应。

[0024] 在第八个方面,本发明的特点是与hIL-4R特异性结合的抗体或抗体的抗原结合片段,该抗体或抗原结合片段包含三个重链和三个轻链互补决定区(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3),其中HCDR1包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸(SEQ ID NO:265)的氨基酸序列,其中X¹=Gly;X²=Phe;X³=Thr;X⁴=Phe;X⁵=Asp或Arg;X⁶=Asp或Ser;X⁷=Tyr;且X⁸=Ala或Gly;HCDR2包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸(SEQ ID NO:266)的氨基酸序列,其中X¹=Ile或Leu,X²=Ser,X³=Gly,Tyr或Arg,X⁴=Ser、Asp或Thr,X⁵=Gly或Ser,X⁶=Gly、Ser或Val,X⁷=Ser或Asn,且X⁸=Thr、Lys或Ile;HCDR3包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹²-X¹³-X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷-X¹⁸(SEQ ID NO:267)的氨基酸序列,其中X¹=Ala,X²=Lys,X³=Asp、Glu或Trp,X⁴=Gly或Arg,X⁵=Leu、Thr或Arg,X⁶=Gly、Arg或Ser,X⁷=Ile或Gly,X⁸=Thr、Phe或Tyr,X⁹=Ile,Asp或Phe,X¹⁰=Arg、Tyr或Asp,X¹¹=Pro、Tyr或缺失,X¹²=Arg或缺失,X¹³=Tyr或缺失,X¹⁴=Tyr或缺失,X¹⁵=Gly或缺失,X¹⁶=Leu或缺失,X¹⁷=Asp或缺失,且X¹⁸=Val或缺失;LCDR1包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹(SEQ ID NO:268)的氨基酸序列,其中X¹=Gln,X²=Asp,Ser或Val,X³=Ile或Leu,X⁴=Ser、Leu或Asn,X⁵=Asn、Tyr或Ile,X⁶=Trp、Ser或Tyr;X⁷=Ile或缺失;X⁸=Gly或缺失;X⁹=Tyr或缺失;X¹⁰=Asn或缺失;且X¹¹=Tyr或缺失;LCDR2包含结构式为X¹-X²-X³(SEQ ID NO:269)的氨基酸序列,其中X¹=Leu、Ala或Val,X²=Ala或Gly,且X³=Ser;且LCDR3包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹(SEQ ID NO:270)的氨基酸序列,其中X¹=Gln或Met,X²=Gln,X³=Ala或Tyr,X⁴=Leu或Asn,X⁵=Gln或Ser,X⁶=Thr、Phe或His,X⁷=Pro,X⁸=Tyr,Ile或Trp,且X⁹=Thr。

[0025] 在一个更具体的实施方案中,HCDR1包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸(SEQ ID NO:265)的氨基酸序列,其中X¹=Gly;X²=Phe;X³=Thr;X⁴=Phe;X⁵=Arg;X⁶=Asp或Ser;X⁷=Tyr;且X⁸=Ala或Gly;HCDR2包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸(SEQ ID NO:266)的氨基酸序列,其中X¹=Ile,X²=Ser,X³=Gly或Tyr,X⁴=Ser或Thr,X⁵=Gly,X⁶=Gly或Ser,X⁷=Asn,且X⁸=Thr或Lys;HCDR3包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹²-X¹³-X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷-X¹⁸(SEQ ID NO:267)的氨基酸序列,其中X¹=Ala,X²=Lys,X³=Asp或Glu,X⁴=Gly或Arg,X⁵=Leu或Arg,X⁶=Gly或Ser,X⁷=Ile或Gly,X⁸=Thr或Phe,X⁹=Ile或Asp,X¹⁰=Arg或Tyr,X¹¹=Pro或缺失,X¹²=Arg或缺失,X¹³=Tyr或缺失,X¹⁴=Tyr或缺失,X¹⁵=Gly或缺失,X¹⁶=Leu或缺失,X¹⁷=Asp或缺失,且X¹⁸=Val或缺失;LCDR1包含结构式为X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹(SEQ ID NO:268)的氨基酸序列,其中X¹=Gln,X²=Ser或Val,X³=Ile或Leu,X⁴=Leu或Asn,X⁵=Asn或Tyr,X⁶=Ser或Tyr;X⁷=Ile或缺失;X⁸=Gly或缺失;X⁹=Tyr或缺失;X¹⁰=Asn或缺失;且X¹¹=Tyr或缺失;LCDR2包含结构式为X¹-X²-X³(SEQ ID

NO:269)的氨基酸序列,其中 X^1 =Leu或Ala, X^2 =Ala或Gly和 X^3 =Ser;且LCDR3包含结构式为 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9$ (SEQ ID NO:270)的氨基酸序列,其中 X^1 =Gln或Met, X^2 =Gln, X^3 =Ala或Tyr, X^4 =Leu或Asn, X^5 =Gln或Ser, X^6 =Thr或His, X^7 =Pro, X^8 =Tyr或Trp,且 X^9 =Thr。

[0026] 在另一个更具体的实施方案中,HCDR1包含结构式为 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8$ (SEQ ID NO:265)的氨基酸序列,其中 X^1 =Gly; X^2 =Phe; X^3 =Thr; X^4 =Phe; X^5 =Asp或Arg; X^6 =Asp; X^7 =Tyr;且 X^8 =Ala;HCDR2包含结构式为 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8$ (SEQ ID NO:266)的氨基酸序列,其中 X^1 =Ile或Leu, X^2 =Ser, X^3 =Gly或Arg, X^4 =Ser或Thr, X^5 =Gly或Ser, X^6 =Gly或Val, X^7 =Ser或Asn,且 X^8 =Thr或Ile;HCDR3包含结构式为 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}$ (SEQ ID NO:267)的氨基酸序列,其中 X^1 =Ala, X^2 =Lys, X^3 =Asp或Trp, X^4 =Gly或Arg, X^5 =Leu或Thr, X^6 =Arg或Ser, X^7 =Ile或Gly, X^8 =Thr或Tyr, X^9 =Ile或Phe, X^{10} =Arg或Asp, X^{11} =Pro、Tyr或缺失, X^{12} =Arg或缺失, X^{13} =Tyr或缺失, X^{14} =Tyr或缺失, X^{15} =Gly或缺失, X^{16} =Leu或缺失, X^{17} =Asp或缺失,且 X^{18} =Val或缺失;LCDR1包含结构式为 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}$ (SEQ ID NO:268)的氨基酸序列,其中 X^1 =Gln, X^2 =Asp或Ser, X^3 =Ile或Leu, X^4 =Ser或Leu, X^5 =Tyr或Ile, X^6 =Trp或Ser; X^7 =Ile或缺失; X^8 =Gly或缺失; X^9 =Tyr或缺失; X^{10} =Asn或缺失;且 X^{11} =Tyr或缺失;LCDR2包含结构式为 $X^1-X^2-X^3$ (SEQ ID NO:269)的氨基酸序列,其中 X^1 =Leu或Val, X^2 =Ala或Gly,且 X^3 =Ser;且LCDR3包含结构式为 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9$ (SEQ ID NO:270)的氨基酸序列,其中 X^1 =Gln或Met, X^2 =Gln, X^3 =Ala, X^4 =Leu或Asn, X^5 =Gln或Ser, X^6 =Thr或Phe, X^7 =Pro, X^8 =Tyr或Ile,且 X^9 =Thr。

[0027] 在第九个方面,本发明提供了含有得自HCVR和LCVR对的HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3序列的抗体或抗原结合片段,其中HCVR/LCVR序列选自以下一组序列:SEQ ID NO:162/164、210/212和18/20。在一个更具体的实施方案中,重链和轻链CDR序列为包含在HCVR SEQ ID NO:162和LCVR SEQ ID NO:164中的序列。在另一个更具体的实施方案中,重链和轻链CDR序列为包含在HCVR SEQ ID NO:18和LCVR SEQ ID NO:20中的序列。在另一个具体的实施方案中,重链和轻链CDR序列为包含在HCVR SEQ ID NO:210和LCVR SEQ ID NO:212中的序列。

[0028] 本发明涵盖了具有经修饰的糖基化模式的抗hIL-4R抗体。在某些应用中,进行修饰以除去不需要的糖基化位点可能是很有用的,例如在寡糖链上缺少岩藻糖基元的抗体,可以增加抗体依赖性细胞毒性(ADCC)功能(参阅Shield等人(2002)JBC277:26733)。在其它一些应用中,可进行半乳糖基化修饰以改变补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0029] 在第十个方面,本发明提供了带有本发明核酸分子的重组表达载体以及包含这些载体的宿主细胞,以及通过培养本发明的宿主细胞而制备本发明的抗体或抗原结合片段的方法。此宿主细胞可为原核细胞或真核细胞,优选的宿主细胞为大肠杆菌细胞或哺乳动物细胞,如CHO细胞。

[0030] 在第十一个方面,本发明的特点是组合物,其包含与hIL-4R特异性结合的重组人抗体和可接受的载体。

[0031] 在第十二个方面,本发明的特点是利用本发明的抗体或其抗原结合部分抑制hIL-4活性的方法。在一些具体的实施方案中,本发明的抗体还能阻断与hIL-4R结合的hIL-13/

hIL-13R1复合物。在一个实施方案中,本发明的方法包括使本发明的抗体或其抗原结合部分与hIL-4R接触,从而抑制hIL-4或hIL-4/hIL-13的活性。在另一个实施方案中,本发明的方法包括给患有可通过抑制hIL-4或hIL-4/hIL-13活性而得到改善的疾病的人类受试者施用本发明的抗体或其抗原结合部分。所治疗的疾病是可通过消除、抑制或降低hIL-4或hIL-4/hIL-13活性而得到改善、好转、抑制或预防的任何疾病或病症。

[0032] 用本发明的抗体或抗体片段治疗的IL-4相关疾病包括例如关节炎(包括脓性关节炎)、疱疹(herpetiformis)、慢性原发性荨麻疹、硬皮病、肥大性瘢痕、Whipple病(Whipple's Disease)、良性前列腺增生、肺病,如轻度、中度和重度哮喘、炎症性疾病,如炎症性肠病、变应性反应、川崎病、镰状细胞病、Churg-Strauss综合征、格雷夫斯氏病、先兆子痫、舍格伦综合征、自体免疫淋巴组织增生综合征、自体免疫溶血性贫血、巴雷特食管、自体免疫葡萄膜炎、结核(病)和肾病。

[0033] 在阅读下面的详细说明后,本发明的其它目标和优势将变得明显。

[0034] 详细说明

[0035] 在描述本发明的方法之前,应当理解,本发明并不限于所描述的特定方法和实验条件,因为这些方法和条件是可以改变的。还应当理解,本文所用的术语只是出于描述具体实施方案的目的,并非意在加以限制,因为本发明的范围仅受所附权利要求书的限制。

[0036] 除非另有定义,本文所用的一切技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通专业人员通常理解的同样的含义。尽管任何与本文所述的方法和材料类似或相当的方法和材料均可采用,但下面描述的是优选的方法和材料。

[0037] 定义

[0038] 本文所用的术语“人IL4R”(hIL-4R)意指与白细胞介素-4(IL-4)、IL-4R α (SEQ ID NO:274)特异性结合的人细胞因子受体。术语“人白细胞介素-13”(hIL-13)意指与IL-13受体特异性结合的细胞因子,“hIL-13/hIL-13R1复合物”意指由hIL-13与hIL-13R1复合物结合而形成的复合物,该复合物与hIL-4受体结合以启动生物活性。

[0039] 本文所用的术语“抗体”指由四条多肽链即由二硫键互联的两条重链(H)和两条轻链(L)组成的免疫球蛋白分子。每条重链包含重链可变区(HCVR或VH)和重链恒定区。重链恒定区包含CH1、CH2和CH3三个结构域。每条轻链包含轻链可变区(LCVR或VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(CL1)。VH和VL区可进一步分成被称为互补决定区(CDR)的高变区,其中散布着较保守的被称为框架区(FR)的区域。每个VH和VL由三个CDR和四个FR组成,从氨基酸末端到羧基末端按下列次序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0040] 本文所用的术语抗体的“抗原结合部分”(或简称“抗体部分”或“抗体片段”)指抗体中保留了与抗原(如hIL-4R)特异性结合能力的一个或多个片段。业已证明,抗体的抗原结合功能可由全长抗体的某些片段来实现。抗体的“抗原结合部分”这一术语所涵盖的结合片段的实例包括(i)Fab片段,即由VL、VH、CL1和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')₂片段,即由较链区的二硫键连接的两个F(ab')片段组成的二价片段;(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体的单臂VL和VH结构域组成的Fv片段;(v)由VH结构域组成的dAb片段(Ward等人(1989)Nature241:544-546);以及(vi)CDR。此外,尽管Fv片段的两个结构域VL和VH是由不同的基因编码的,但它们可通过重组方法,由一种合成的接头连接在一起而成为单独的相连的链,其中VL和VH区配对而形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参阅例如

Bird 等人(1988) *Science* 242:423-426; 以及 Huston 等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。这样的单链抗体也涵盖在抗体的“抗原结合部分”的术语范围内。其它形式的单链抗体,如双特异抗体也涵盖在内(参阅如 Holliger 等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448)。

[0041] 本文所用的“中和”或“阻断”抗体意指其与 hIL-4R 的结合造成对 hIL-4 和/或 hIL-13 生物活性抑制的抗体。这种 hIL-4 和/或 IL-13 生物活性的抑制可通过测量本领域众所周知的一个或多个 hIL-4/或 hIL-13 生物活性指标,如 hIL-4/或 hIL-13 诱导的细胞活化和 hIL-4 与 hIL-4R 的结合等指标来评估(参阅下面的实施例)。

[0042] “CDR”或互补决定区是散布在较保守的被称为框架区(FR)的区域内的超变区。在本发明的抗 hIL-4R 抗体或片段的不同实施方案中,FR 可能与人种系序列相同,或者可能经过天然或人工修饰。

[0043] 本文所用的术语“表面等离子共振”指的是一种光学现象,它使得可通过检测一种生物传感器基质中蛋白质浓度的改变来进行实时互动分析,例如使用 BIACORE™ 系统 (Pharmacia Biosensor AB) 进行分析。

[0044] 术语“表位”是与抗体分子中称为互补位的可变区之特定抗原结合位点相互作用的抗原决定簇。单个抗原可能有一个以上表位。表位可为构象的,也可为线性的。构象表位是由线性多肽链不同片段上空间并列排布的氨基酸产生的。线性的表位是由多肽链上相邻的氨基酸残基形成的。在某些情况下,表位可包括抗原上的糖类、磷酸基,或磺酰基部分。

[0045] 术语“基本同一性”或“基本上相同”当其指核酸或其片段时,表示当以适当的核苷酸插入或删除与另一个核酸(或其互补链)进行最佳比对时,用下述任何著名的序列同一性计算程序如 FASTA、BLAST 或 Gap 计算,在至少约 95%,更优选在至少约 96%、97%、98% 或 99% 的核苷酸碱基中具有核苷酸序列同一性。

[0046] 当应用于多肽时,术语“基本相似性”或“基本上相似”意为当以 GAP 或 BESTFIT 等程序用默认空位权重进行最佳比对时,两个肽序列至少具有 95% 的序列同一性,更优选的是至少具有 98% 或 99% 的序列同一性。更优选的是,不相同的残基位置的区别在于保守的氨基酸取代。“保守的氨基酸取代”是指这样的取代,其中氨基酸残基被另一个含有具有类似化学性质(如电荷或疏水性)的侧链(R基团)的氨基酸残基所取代。一般来说,保守的氨基酸取代不会从实质上改变蛋白质的功能性质。在两个或两个以上氨基酸序列由于保守的取代而彼此不同的情况下,可向上调节序列同一性百分数或类似程度,以修正取代的保守性。进行这种调节的方法为本领域的专业人员所熟知。参阅如 Pearson(1994) *Methods Mol. Biol.* 24:307-331。含有具有类似化学性质侧链的氨基酸群的实例包括(1)脂族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;(2)脂族-羟基侧链:丝氨酸和苏氨酸;(3)含酰胺侧链:天冬酰胺和谷氨酰胺;(4)芳香族侧链:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;(5)碱性侧链:赖氨酸、精氨酸和组氨酸;(6)酸性侧链:天冬氨酸和谷氨酸,以及(7)含硫侧链:半胱氨酸和甲硫氨酸。优选的保守的氨基酸取代群为:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸、谷氨酸-天冬氨酸,以及天冬酰胺-谷氨酰胺。或者,保守的取代可以是在 Gonnet 等人(1992) *Science* 256:1443-1445 所披露的 PAM250 对数-似然矩阵中具有正值的任何变化。“中度保守的”取代是 PAM250 对数-似然矩阵中具有非负值的任何变化。

[0047] 多肽的序列相似性也称为序列同一性,通常是由序列分析软件测量的。蛋白质分

析软件利用各种取代、删除和其它修饰,包括保守的氨基酸取代的相似性测量值来对相似的序列进行匹配。例如,GCG软件包含诸如Gap和Bestfit等程序,可用默认参数来确定密切相关的多肽例如来自不同生物种的同源多肽的序列同源性或序列同一性,或确定野生型蛋白质与其突变蛋白质之间的序列同源性或序列同一性,参阅如GCG6.1版。还可以用GCG6.1版中的FASTA程序,用默认或建议的参数来比较多肽序列。FASTA(如FASTA2和FASTA3)提供了查询的和搜索到的序列之间最佳迭合区域的比对和序列同一性百分数(Pearson(2000),如上)。当对本发明的序列和包含大量源自不同生物的序列的数据库进行比较时,另一种优选的计算程序是计算机程序BLAST,尤其是BLASTP或TBLASTN,在比较时采用默认参数。参阅如Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-410和Altschul等人(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-402。

[0048] 人抗体的制备

[0049] 产生人抗体的方法包括美国专利6,596,541、Green等人(1994)Nature Genetics7:13-21),以及美国专利5,545,807和6,787,637中描述的方法。

[0050] 可采用本领域已知的任何方法对啮齿类动物进行免疫(参阅如Harlow and Lane (1988)Antibodies:A Laboratory Manual1988Cold Spring Harbor Laboratory;Malik and Lillehoj(1994)Antibody Techniques,Academic Press,CA)。本发明抗体的优选制备方法是采用VELOCIMMUNETM技术(美国专利6,596,541)。利用所研究抗原激发其中内源免疫球蛋白重链和轻链可变区被对应的人可变区取代的转基因小鼠,并从表达抗体的小鼠收获淋巴细胞(如B-细胞)。淋巴细胞可与骨髓瘤细胞系融合来制备永生杂交瘤细胞系,然后对这种杂交瘤细胞系进行筛选,以识别能产生对所研究抗原具有特异性的抗体的杂交瘤细胞系。可将编码重链和轻链可变区的DNA分离出来并与所需的重链和轻链同种型恒定区连接。这样的抗体蛋白质可在细胞,如CHO细胞中形成。或者,编码抗原特异的嵌合抗体或轻链和重链可变区的DNA可直接从抗原特异的淋巴细胞中分离出来。

[0051] 编码抗体的重链和轻链可变区的DNA可被分离出来并有效连接到编码人重链和轻链恒定区的DNA上。然后在能够表达完全人抗体的细胞中表达该DNA。在一个具体的实施方案中,该细胞为CHO细胞。

[0052] 抗体可能具有治疗作用,这种作用是通过阻断配体-受体相互作用或抑制受体组成部分的相互作用来实现的,而不是通过补体固定(补体依赖性细胞毒性)(CDC)和参与抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)而杀死细胞来实现的。抗体的恒定区对抗体固定补体和介导细胞依赖性细胞毒性的能力是很重要的。因此,可根据是否需要抗体介导细胞毒性来选择抗体的同种型。

[0053] 人免疫球蛋白可以两种与铰链异质性相关的形式存在。在一种形式中,免疫球蛋白分子包含约为150-160kDa的稳定四链结构,其中二聚体通过链间重链二硫键连接在一起。在第二种形式中,二聚体不是通过链间二硫键连接的,而是形成了由共价连接的轻链和重链组成的约为75-80kDa的分子(半抗体)。这些形式极难分离,甚至在亲和提纯后也是如此。第二种形式在各种完整的IgG同种型中出现的频度是由于但不限于与抗体的铰链区同种型相关的结构差别。事实上,人IgG4铰链的铰链区的单个氨基酸取代可将第二种形式(Angal等人(1993)Molecular Immunology30:105)的出现频度显著地降低到利用人IgG1铰链通常所观察到的水平。本发明涵盖在铰链、CH2或CH3区中具有一个或多个突变的抗体。这

类抗体可能是可取的,例如,可在生产中提高所需抗体形式的产率。

[0054] 优先,分离出具有人可变区和小鼠恒定区的高亲和嵌合抗体。如下所述,鉴定抗体的特征并选择所需的特征,包括与hIL-4R结合亲和性、阻断hIL-4与hIL-4R结合的能力,和/或对人蛋白质的选择性。用所需的人恒定区取代小鼠恒定区以产生本发明的完全人抗体,如野生型或经修饰的IgG4或IgG1(如SEQ ID NO:271、272、273)。尽管所选择的恒定区可依具体用途而改变,但高亲和性抗原结合和靶标特异性特征则在于可变区。

[0055] 表位作图和相关技术

[0056] 为了筛选与某特定表位结合的抗体,可进行常规交叉阻断分析,例如如上Harlow和Lane所述的。其它方法包括丙氨酸扫描突变体、肽印迹(Reineke(2004)Methods Mol Biol248:443-63)或肽裂解分析。此外,还可采用诸如表位切除、表位提取和抗原的化学修饰等方法(Tomer(2000)Protein Science:9:487-496)。

[0057] 修饰协助分类法(MAP),又称为基于抗原结构的抗体分类法(ASAP)是一种将大量针对相同的抗原的单克隆抗体(mAb)按照每种抗体对化学或酶学修饰的抗原表面的结合特性的相似性进行分类的方法(美国专利申请公开书2004/0101920)。每一类别可能反映了独特的表位,它可能与另一类别所代表的表位显著不同或与之部分重叠。这一技术使得能快速过滤遗传上相同的抗体,从而使对特征的鉴定着重于遗传上显著不同的抗体。当应用于杂交瘤筛选时,MAP可促进带有所需特征的稀少杂交瘤克隆的识别。MAP可用来将本发明的hIL-4R抗体分成可与不同表位结合的抗体组。

[0058] 对改变固定化抗原的结构有用的试剂有酶如蛋白水解酶和化学试剂。抗原蛋白可固定在生物传感器芯片表面或聚苯乙烯珠上。后者可用例如分析法来处理,如多重LUMINEX™检测分析(Luminex Corp.,TX)。由于LUMINEX™有能力处理多达100种不同聚苯乙烯珠的多重分析,该方法提供了几乎无限的具有各种修饰的抗原表面,结果在抗体表位特性分析方面比生物传感器分析有更高的分辨率。

[0059] 双特异性

[0060] 本发明的抗体可以是单特异、双特异或多特异抗体。多特异抗体可对靶标肽的不同表位显示特异性,或也可包含对一个以上靶标肽显示特异性的抗原结合域。参阅如Tutt等人(1991)J.Immunol.147:60-69。人抗IL-4R抗体可被连接到另一个功能分子如另一个肽或蛋白质上,或与之共表达。例如,抗体或其片段可功能性地(如通过化学偶联、基因融合、非共价结合或其它方式)与一个或多个其它分子如另一个抗体或抗体片段连接,以产生带有第二结合特异性的双特异或多特异抗体。

[0061] 治疗给药方式和配方

[0062] 本发明提供了包含本发明的抗IL-4R抗体或其抗原结合片段的治疗组合物。本发明的治疗组合物将与适当的载体、赋形剂以及其它制剂一起施用。这些制剂纳入配方是为了改善传送、递送和耐受性等。在所有药剂化学家熟知的药典:雷氏药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA)中可找到大量适当的配方。这些配方包括,如粉剂、糊剂、油膏、凝胶、蜡剂、油剂、脂类、含有脂(阳离子或阴离子)的液囊(如LIPOFECTINTM)、DNA偶联物、无水吸收性糊剂、水包油或油包水乳剂、乳胶状碳蜡(各种分子量的聚乙二醇)、半固体状凝胶以及含有碳蜡的半固体状混合物。另请参阅Powell等人“Compendium of excipients for parenteral formulations”PDA(1998)J

Pharm Sci Technol52:238-311。

[0063] 剂量随受药的受试者年龄和体型大小、目标疾病、症状、施用途径等不同而可以改变。当本发明的抗体用来治疗成人的各种与IL-4R相关的病症和疾病时,有利的是采用静脉给药本发明抗体,通常单剂按每公斤体重计约0.01至约20mg/kg给药,更优选的是约0.02至约7、约0.03至约5,或约0.05至约3mg/kg体重。根据病症的严重性,可对治疗的频度和持续时间进行调整。

[0064] 已知有各种药物递送系统可用来施用本发明的药物组合物,例如包在脂质体、微颗粒、微胶囊中的胶囊化,能够表达变异病毒的重组细胞,受体介导的胞吞作用(参阅如Wu等人(1987),J.Biol.Chem.262:4429-4432)。引入药物的方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜,和口腔等途径。该药物组合物可采用任何方便的途径施用,如通过灌注或静脉团注、上皮和粘膜层(如口腔粘膜、直肠和小肠粘膜)吸收,并可与其它生物活性药剂一起施用。施用方式可为全身性或局部性施用。

[0065] 该药物组合物也可通过液囊递送,尤其是通过脂质体液囊递送(参阅Langer(1990)Science249:1527-1533;Treat等人(1989)in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer,Lopez Berestein and Fidler(编著),Liss,New York,第353-365页;Lopez-Berestein,同上,第317-327页;一般参阅如上。

[0066] 在某些情况下,该药物组合物可以受控释放系统递送。在一个实施方案中,可使用泵(参阅Langer,如上;Sefton(1987)CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201)。在另一个实施方案中,可采用聚合物材料(参阅Medical Applications of Controlled Release,Langer and Wise(编著),CRC Pres.,Boca Raton,Florida(1974)。在又一个实施方案中,可在该药物组合物的目标附近放置受控释放系统,因此仅需要使用全身剂量的一部分(参阅如Goodson,in Medical Applications of Controlled Release,同上,第2卷,第115-138页,1984)。关于其它受控释放系统的讨论见Langer(1990)Science249:1527-1533。

[0067] 注射制剂可包括用于静脉内、皮下、皮内和肌肉内注射、滴注等的剂型。这些注射制剂可用已公开的方法制备。例如,注射制剂可通过将抗体或其盐溶于、悬浮于或乳化于惯常用于注射的无菌水介质或油介质的方式来制备。用于注射的水性介质有,例如生理盐水、含有葡萄糖和其它辅助剂的等渗溶液等。它们可与适当的增溶剂如醇(如乙醇)、多元醇(如丙二醇、聚乙二醇)、非离子型表面活性剂[如聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50摩尔)加成物)等结合使用。所用的油介质有,如芝麻油、大豆油等。它们可与增溶剂如苯甲酸苄酯、苯甲醇等结合使用。这样制备的注射剂最好封装在适当的安瓿瓶中。

[0068] 有利的是,上述用于口服或非经肠施用的药物组合物可制备成能容纳活性成分剂量的单位剂量形式。这样的单位剂量形式包括,如片剂、丸剂、胶囊、注射剂(安瓿)、栓剂等。每个单位剂量所包含的上述抗体的量一般为约5到500毫克,尤其是在注射剂中,所包含的上述抗体的量最好为约5到100毫克;对于其它剂量形式,最好为约10到250毫克。

[0069] 单一治疗和联合治疗本发明的抗体和抗体片段对于治疗可通过降低IL-4活性而得到改善、抑制或者好转的疾病和紊乱很有用。这些疾病包括那些以IL-4异常表达或过度表达或宿主对IL-4生成的异常反应为特征的疾病。用本发明的抗体或抗体片段治疗的与IL-4相关的疾病包括例如关节炎(包括脓毒性关节炎)、疱疹、慢性原发性荨麻疹、硬皮病、肥大性瘢痕、Whipple病、良性前列腺增生、肺病,如哮喘(轻度、中度和重度)、炎症性疾病,

如炎症性肠病、变应性反应、川崎病、镰状细胞病、Churg-Strauss综合征、格雷夫斯氏病、先兆子痫、舍格伦综合征、自体免疫淋巴组织增生综合征、自体免疫溶血性贫血、巴雷特食管、自体免疫葡萄膜炎、结核(病)、遗传过敏性皮炎、溃疡性结肠炎、纤维症和肾病(参阅美国专利7,186,809)。

[0070] 本发明涵盖联合治疗,其中抗IL-4R抗体或抗体片段与第二种治疗药剂联合施用。共同给药和联合治疗并不限于同时给药,而是还包括在涉及给予患者至少一种其它治疗药剂的疗程中至少给予一次抗IL-4R抗体或抗体片段的治疗方案。第二种治疗药剂可能为另一种IL-4拮抗剂,如另一种抗体/抗体片段,或可溶的细胞因子受体、IgE拮抗剂、可通过吸入或其它适当方式给药的抗哮喘药物(皮质类固醇、非类固醇药剂、 β 激动剂、白三烯、拮抗剂、黄嘌呤类、氟替卡松、沙美特罗、舒喘宁)。在一个具体的实施方案中,本发明的抗IL-4R抗体或抗体片段可与IL-1拮抗剂,如利纳西普(rilonacept)或IL-13拮抗剂一起施用。第二种药剂可能包括一种或多种白三烯受体拮抗剂,以治疗诸如变应性发炎疾病,如哮喘和过敏症。白三烯受体拮抗剂的实例包括但不限于孟鲁司特、普仑司特和扎鲁司特。第二种药剂可包括细胞因子抑制剂,如一种或多种TNF(依那西普,ENBRELTM)、IL-9、IL-5或IL-17拮抗剂。

[0071] 本发明还包括本文所述的任何抗IL-4R抗体或抗原结合片段在制备治疗疾病或症状的药物中的应用,其中的疾病或症状是通过消除、抑制或降低人白细胞介素-4(hIL-4)活性而得到改善、好转或抑制的。这类疾病或症状的实例包括,例如,关节炎、疱疹、慢性原发性荨麻疹、硬皮病、肥大性瘢痕、Whipple病、良性前列腺增生、肺病、哮喘、炎症性疾病、变应性反应、川崎病、镰状细胞病、Churg-Strauss综合征、格雷夫斯氏病、先兆子痫、舍格伦综合征、自体免疫淋巴组织增生性综合征、自体免疫性溶血性贫血、巴雷特食管、自体免疫葡萄膜炎、结核(病)、肾病、遗传过敏性皮炎以及哮喘。

实施例

[0072] 我们提供以下实施例以便向本领域普通技术人员就如何制备本发明的组合物和如何使用本发明的方法提供完整的披露和说明,它们并非意在限制本发明之发明人所认为的发明的范围。已经作出努力以保证所用数字(例如数量、温度等)的准确性,但是,也应考虑到会有一些实验误差和偏差。除非另外注明,份数为重量份数,分子量为平均分子量,温度为摄氏度,压力为大气压或接近大气压。

[0073] 实施例1. 人IL-4受体人抗体的生成

[0074] 将VELOCIMMUNETM小鼠(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; US 6,596,541)用人IL-4R(hIL-4R, SEQ ID NO:274)或hIL-4R和食蟹猴(*Macaca fascicularis*)IL-4R(mfIL-4R, SEQ ID NO:275)蛋白质或DNA的组合进行免疫。为了获得最佳免疫反应,随后每3-4周对动物进行加强免疫并在每次加强免疫后10天获得血样以评估抗抗原反应的进展。

[0075] 当小鼠达到最大免疫反应时,收获表达抗体的B细胞并与小鼠骨髓瘤细胞融合以形成杂交瘤。或者,不与骨髓瘤细胞融合而直接从B细胞分离抗原特异的抗体,如美国专利公开书2007/0280945A1所述,该公开书特别通过引用而以其整体纳入本文。从分离的适当重组细胞建立了稳定的表达抗体的重组CHO细胞系。通过筛查杂交瘤或转染细胞的培养条件的特异性、抗原结合亲和性以及阻断hIL-4与hIL-4R结合的效能(如下所述),选择了具

有所需功能的单克隆抗体。

[0076] 通过前述方法获得了几种抗hIL-4R抗体,包括被命名为H4H083P、H4H094P和H4H095P、H4H098P和H4H099P的代表性抗体。这些代表性抗hIL-4R抗体以及它们的生物特性将在以下实施例中更为详细地叙述。

[0077] 实施例2. 抗原结合亲和性测定

[0078] 利用实时生物传感器表面等离子共振分析(BIACORE™2000),于25℃或37℃测定了所选择抗体相对于hIL-4R的结合亲和性(K_D)。简言之,将抗体捕获到通过与BIACORE™芯片直接偶联而产生的山羊抗hFc多克隆抗体的表面上,以形成抗体得到捕获的表面。在25℃或37°,将各种不同浓度(范围从50nM到12.5nM)的单体hIL-4R(R&D Systems)或二聚体hIL-4R-mFc注射到抗体得到捕获的表面,注射速率为10 μ l/min,注射时间为2.5分钟。对抗原与抗体的结合以及所结合复合物的离解进行实时监控。利用BIA评估软件进行动力学分析确定了平衡解离常数(K_D)和解离速率常数。还利用BIA评估软件计算了抗原/抗体复合物解离的半衰期($T_{1/2}$)。其结果如表1所示。NB:在实验条件下未观察到抗体-抗原结合。对照:完整的人抗IL-4R抗体(美国专利7,186,809;SEQ ID NO:10和12)。

[0079] 表1

[0080]

抗体	25°C				37°C			
	单体		二聚体		单体		二聚体	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
对照	1100	18	94	186	3970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38.1	163
H4H094P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94.1	243	67.6	237	157	129	38.8	158
H4H099P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-

[0081] 还利用上述实时生物传感器表面等离子共振分析,在单体mfIL-4R-myc-myc-his(mfIL-4R-mmh)或二聚体mfIL-4R-mFc的各种浓度(范围从100nM到25nM)下,于25℃或37℃测定了所选择抗体相对于食蟹猴(*Macaca fascicularis*)IL-4R(mfIL-4R)的结合亲和性(K_D)。只有抗体H4H098P能够在25℃与单体和二聚体mfIL-4R两者都结合, K_D 分别为552nM和9.08nM。此外,抗体H4H098P还能够在37℃与二聚体mfIL-4R结合, K_D 为24.3nM。H4H083P与二聚体mfIL-4R仅有微弱的结合。

[0082] 还利用基于ELISA溶液竞争分析评估了抗体-抗原结合亲和性。简言之,首先用5 μ g/ml抗生物素蛋白过夜包被96孔MAXISORP™板,然后用BSA封闭1小时。再将包被有抗生物素蛋白的板与250ng/ml生物素-hIL4一起孵育2小时。然后用板在抗体滴定样品溶液中测量游离hIL-4R-mFc(二聚体hIL-4R)或游离hIL-4R-myc-myc-his(hIL4R-mmh,单体hIL4R)。为了制备抗体滴定样品,将恒定量的25pM的hIL-4R-mFc或200pM的hIL-4R-mmh与各种不同剂量

的抗体(范围从0到约10nM的系列稀释液)预混合,然后在室温下孵育1小时以让抗体-抗原结合达到平衡。然后将平衡的样品溶液转移到hIL-4包被的板上,以测量游离hIL-4R-mFc或游离hIL-4R-mmh。结合1小时后,清洗板,然后用HRP偶联的小鼠抗mFc多克隆抗体或HRP偶联的山羊抗myc多克隆抗体检测结合的hIL-4R-mFc。测定了IC₅₀值(表2)。

[0083] 表2

抗体	IC ₅₀ (pM)	
	25pM 的 hIL-4R-mFc	200pM 的 hIL-4R-mmh
对照	8.2	87
H4H083P	9.6	80
H4H094P	>10,000	>10,000
H4H095P	40	90
H4H098P	8.8	74
H4H099P	>10,000	>10,000

[0085] 也利用了基于ELISA的溶液竞争分析以测定抗体对猴IL-4R的交叉反应性。对于mfIL-4R-mFc,抗体H4H098P的IC₅₀为300pM,对于mfIL-4R-mmh,IC₅₀为20nM。

[0086] 实施例3. 体外中和hIL-4和hIL-13的生物效应

[0087] 开发了一种生物分析方法,利用含有人STAT6和STAT6萤光酶素报导基因的基因工程化HK293细胞系,测定纯化的抗hIL-4R抗体在体外中和hIL-4R介导的细胞功能的能力。按如下步骤测定对hIL-4R-诱导的萤光素酶活性的抑制:将培养液中的细胞以每孔1x10⁴细胞加到96孔板上,然后在37℃和5%CO₂条件下培养过夜。向细胞中加入抗体蛋白质浓度范围为0到20nM的系列稀释液,并加入10pM的hIL-4或40pM的hIL-13。然后在37℃和5%CO₂条件下培养细胞6小时。用萤光素酶分析法(Promega Biotech)测量细胞的反应程度。其结果如表3所示。NB:在上述实验条件下,萤光素酶活性未被阻断。此外,在360fM mfIL-4存在的情况下,H4H098P能够阻断mfIL-4R-介导的细胞功能,IC₅₀为150nM。

[0088] 表3

抗体	IC ₅₀ (pM)	
	10pM 的 hIL-4	40pM 的 hIL-13
对照	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25
H4H099P	NB	11,000

序列表

<110> 瑞泽恩制药公司

<120> 抗人IL-4受体的高亲和性人抗体

<130> 6Q30B-W0

<140> 待指定

<141> 2009-10-28

<150> 12/260,307

<151> 2008-10-29

<160> 275

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccctccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccate tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
agggggggat ttgactactg gggccaggga atcccggta cgtctctctc a 351
```

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2

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

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 3

ggattcacct tccgctetta tggc

24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

[0001]

[0002]	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	4	
	Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly		
	1 5		
	<210>	5	
	<211>	24	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	5	
	atatcatatg atggaagtaa taaa		24
	<210>	6	
	<211>	8	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	6	
	Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys		
	1 5		
	<210>	7	
	<211>	30	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	7	
	gcgaaaagagg ggaggggggg atttgactac		30
	<210>	8	
	<211>	10	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	8	
	Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr		
	1 5 10		
	<210>	9	
	<211>	324	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	9	
	gacatccaga tgaccagtc tccatcccca ctgtctgcac ctgtaggaga cagagtcacc 60		
	atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120		
	gggaaagtc ctaagtccct gatccatgct gcctccagtt tacaaagtgg ggteccatca 180		
	aagltcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccacagcag ctgcagcct 240		
	gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gtteggccaa 300		
	gggaccaagg tggaaatcaa acga		324
	<210>	10	
	<211>	108	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		

<223> 合成的

<400> 10

```

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

```

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 11

caggtcataa acaattat

18

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0003]

<400> 12

```

Gln Val Ile Asn Asn Tyr
1           5

```

<210> 13

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 13

gctgcatcc

9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 14

```

Ala Ala Ser
1

```

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 15

caacagtata atagtcaccc gtggacg

27

<210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 16
 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
 1 5

<210> 17
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 17
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtagtcacgc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag ccctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgcccaggt 120
 ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
 atagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
 ctgcaaatga acagccctgag acctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 agggggggat ttgactactg gggccaggga acctgtgtca ccgtctcttc a 351

<210> 18
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0004]

<400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 19
 gacatccaga tgaccacgac tccatcccca ctgtctgcac ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtcg ggtcataaac aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcctccagtt tacaaagtgg ggteccatca 180
 aagltcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccacagcag ctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc accgtggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 20

```

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

```

<210> 21

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 21

```

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccctccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaaggcccg attaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggtgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
agggggggat ttgactactg gggccaggga accctgtgta ccgtctctc a 351

```

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 22

```

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

```

<210> 23

<211> 322

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 23

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgc ggccgagca ggtcctaac aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat itcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
gaagattttt caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcgcccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

```

[0005]

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 25
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 25
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag ccctctggatt caccctcaga agctatggca tacactgggt cgcgccaggt 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggecg attaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
 ctgcanaatga acagcctgat aactgaggac acggtgtgtggt attattgtgt gaaagagggg 300
 aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacgggtca ccgtctctc a 351

[0006]

<210> 26
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 26
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 27
 ggattcacct tcagaagcta tggc

24

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

 <220>
 <223> 合成的

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

 <210> 29
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 29
 atatcatatg atggaagtaa taaa 24

 <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 30
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

 [0007] <210> 31
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 31
 gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30

 <210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 32
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

 <210> 33
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 33
 gacatccaga tgaccagtc tccatccca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtc ctaagtcctf gatccatgct gcatercagtt tgcaagagg ggcccatca 180
 aagttcagcg gcagttggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttattt ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gtccggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 35
caggtcatta afaattat

18

[0008]

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 36
Gln Val Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 37
gtgtcatcc

9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 38
Ala Ala Ser
1

<210> 39
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 39
caacaatata atagttaccc gtggacg

27

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 40
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 41
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41
caggtcacgc tggiggagtc tgggggaggc gtggtcacgc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcaga agctatggca tacactgggt ccgccagget 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgaetactg gggccaggga accctggtea ccgtctctc a 351

<210> 42
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

[0009]

<220>
<223> 合成的

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 43
gacatccaga tgaccacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtcg ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtccct gatccatget gcattccagtt tgcaaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggate tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 44
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 45
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 45
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag ccctgtgatt caccctcaga agctatggca tgcactgggt cgcgccaggt 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggecg attaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
 ctgcanaatga acagcctgag agctgaggac accgtgtgtt attactgtgt gaaagagggg 300
 aggggggggt ttgactactg ggcccaggga accctggcca ccgtctctc a 351

[0010]

<210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 46
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 47
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 47
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

```

atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgagtc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataantagtt acccgtagac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

<210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 49
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0011]

<400> 49
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cgggggggct cttgagacte 60
 tctgtgcag gctctggatt caggtttaga gactatgcca tgacctgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gctgcacgc attagtggtt ccggtggtaa cacatacttc 180
 gcagactccg tgaaggcccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgttat 240
 ctgcaaaatga acagccttag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acctatttat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
 gtaacctgtc cctca 375

<210> 50
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 51
 <211> 24
 <212> DNA

[0012]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 51	
	ggattcacgt ttagagacta tgcc	24
	<210> 52	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 52	
	Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala	
	1 5	
	<210> 53	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 53	
	attagtgggtt ccggtggtaa caca	24
	<210> 54	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 54	
	Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr	
	1 5	
	<210> 55	
	<211> 54	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 55	
	gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgetatt atggtttga cgtc	54
	<210> 56	
	<211> 18	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 56	
	Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu	
	1 5 10 15	
	Asp Val	
	<210> 57	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 57
 gacatccaga tgaccacgac tccatcccca ctgtctgcat ctgttgagga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtc ggcattaac aatcatttag cctgggttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gtaaccagtt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 58
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 58
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 59
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0013]

<220>
 <223> 合成的

<400> 59
 caggccatta acaatcat 18

<210> 60
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 60
 Gln Ala Ile Asn Asn His
 1 5

<210> 61
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 61
 gctgtatcc 9

<210> 62
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 62

Ala Val Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 63
caacagtata atagttaccc gtggacg 27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 64
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 65
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 65
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc tfggaacagc cgggggggtc cttgagaetc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtegcateg attagtgtt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccaic tccagagaca attccaagaa cacctgtgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgecc acgtattat ggtttggaag tctggggcca agggaccacg 360
gtacacgtct cc 372

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 67
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 67

```

gacatccaga tgacccagtc tccatctctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc ggcgcagtcg ggcatttacc aatcatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctttgct giatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcatctctc ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

```

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 68

```

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

```

<210> 69

<211> 373

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 69

```

gaggttcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgtcag cctctggatt cacttttaga gactatgccg tgagctgggt cgcagggt 120
ccagggaagg ggcctggagt ggtctcagct attagtgtt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccangaa cncgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgtattat gggttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373

```

<210> 70

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 70

```

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

```

[0015]

<210> 71
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 71
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaaagccc ctaagtcctt gatctatget gttaccagtt tgcaaaagtgg ggteccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggacagat ttactcttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatttgg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtaggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 72
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

[0016]

<210> 73
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 73
 caggtgcagc tggtagagtc tgggggagc ttggaacagc cgggggggct cttgagacac 60
 tctgtgcag gccttgatt cagttttaga gactatgcca tgacctgggt cgcagggt 120
 ccagggaagg gcttgagtg gctgcctcg attagtgtt ccggtggtaa cacatacttc 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgtattat ggtttggaag tctggggcca aggttccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 74
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 74
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 75
 ggattcacgt ttagagacta fgcc 24

<210> 76
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 76
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 77
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0017]

<220>
 <223> 合成的

<400> 77
 attagtgggt ccggtggtaa caca 24

<210> 78
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 78
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

<210> 79
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 79
 gogaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgtatt atggtttgga cgte 54

<210> 80
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 80
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 81
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 81
gaaatagtgt tgaagcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctccctgca ggtctagta gagectctctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agtcaggga gtctecacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtec ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggcagagga tgttgggttt tattactgca tgcgaagctct acaaaactcg 300
tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga 339

<210> 82
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 82
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

[0018]

<210> 83
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 83
cagagctccc tgtatagtat tggatacaac tat 33

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 84
Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 85
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 85
ttgggttct 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 86
Leu Gly Ser
1

<210> 87
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 87
atgcagctc tacaaactcc gtacact 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

[0019]

<210> 89
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89
gaggtagcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggaaacagc cggggggggtc cttagagactc 60
tccgtgtcag gccttggtatt cactgttiaga gactatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtagcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaaggcccg gtaccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagccctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgtatttat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 90
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 85 90 95
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 105 110
 120

<210> 91
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 91
 gatattgtga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagta gagectctcg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 taccctgcaga agtcaggga gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggtacaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggtcagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactcc 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaaa 336

<210> 92
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

[0020]

<210> 93
 <211> 373
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 93
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc tiggatcagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tccigtgcag cctctggatt cacttttaga gactatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgtt ccggtggtta cacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gtccaccatc tccagagaca attccaaga cactgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccttat attactgtc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattgccc acgtattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtaccctgt cct 373

<210> 94
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 94
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30

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

<210> 95
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 95
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagta gagectctctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 taectcgaga agccaggga gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggtt tattactgca tgcagctct acaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0021]

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

<210> 97
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 97
 caggtgcagc tgggtggagc tgagggacac ttggaacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cagctgtat 240
 ctgcgaatga acagccigag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgtattac ggtctggacg tctggggcca aggggccacg 360
 gtcacgtct cctca 375

<210> 98
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 98

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

<210> 99

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 99

ggattcaact ttagagactt tgcc

24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 100

Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala
1 5

<210> 101

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 101

attagtggtgta gtggtagtaa taca

24

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 102

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr
1 5

<210> 103

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 103

[0022]

gcgaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgtatt acggtctgga cgtc 54

<210> 104
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 105
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc ggccgagtc ggacattagc aattattttg cctggatca gcagaagcca 120
gggaagttc ctaagctcct gatctttgct gcateccatt tgcateccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattgcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg cccgtacac ttltggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

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

[0023]

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 107
caggacatta gcaattat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 108

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 109
gctgcatcc

9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 110
Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 111
caaaaatatg acagtgcgcc gtacact

27

[0024]

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 112
Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 113
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 113
gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggactc ttggaacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggctcactc attagtgga giggtaglaa tacatactac 180
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cagctgtat 240
ctgcgaatga acagctgag agccgaagac seggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgcc acgtattac ggtctggacg tcgggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 114
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 114

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

<210> 115
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 115
 gacatccaga tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc ggccgagtc ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagagcca 120
 gggaagttc ctaagctct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaa tatgacagtg ccccgtaac ttttgccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 116
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0025]

<220>
 <223> 合成的

<400> 116
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 117
 <211> 373
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 117
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta tgggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
 ctgcaaatga acagctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaagatcga 300
 ctctctataa caattcgc acgtattac ggtctggagc tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 118
 <211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 118
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 119
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 119
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccateagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtaac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

[0026]

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

<220>
<223> 合成的

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

<210> 121
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 121
cagggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggte cctgagactc 60
tccigtglag clctggatc caccctaac aacttggca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgeta gtggtgtag tatatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
 ctcgaaatga acagccigag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga accccttga ctattggggc cagggaacca cggtcaccgt ctctctca 357

<210> 122
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 122
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 123
 ggattcacc c ttaacaaett tgtc

24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 124
 Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val
 1 5

<210> 125
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 125
 attagtgc ta gtggtggtag tata

24

<210> 126
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 126
 Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
 1 5

[0027]

<210> 127
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 127
gcgaatcccc cgtataactg gaaccccttt gactat 36

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 128
Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 129
gacatccagt tgaccacgtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga acgagccacc 60
ctctccgtca gggccagtcct gactgtttacg agcaaattag cctggtagca geagacacct 120
ggccaggtct ccagactcct catctatagt gcctccaccc ggcccaactgg tatccacgtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatacagcag cctgcagtcct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag taiaatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggacca aggtggagat caaacga 327

[0028]

<210> 130
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 130
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 131
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 131
ctgagtgtta gcagcaaa 18

<210> 132

[0029]	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 132	
	Leu Ser Val Ser Ser Lys	
	1 5	
	<210> 133	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 133	
	agtgcctcc	9
	<210> 134	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 134	
	Ser Ala Ser	
	1	
	<210> 135	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 135	
	cagcagtata atcattggcc tccgtacact	30
	<210> 136	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 136	
	Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr	
	1 5 10	
	<210> 137	
	<211> 357	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 137	
	gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagaetc 60	
	tcctgtgtag ctcttggaatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccaggtt 120	
	ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcctt gttgtggtag tatatactac 180	
	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca ctccaagaa cacattatat 240	
	ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300	
	tataactgga acccttttga ctattgggac cagggaaccg tggtcaccgt ctctctca 357	
	<210> 138	
	<211> 119	

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 138
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 139
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcttgea gggccagctct gactgttiage agcaaatag cctggtaeca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccacce gggccactgg tatccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccateagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

[0030]

<210> 140
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 141
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 141
gaggtgcage tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggte cctgagactc 60
tccigtgcag cctciggatl cacccttaac aactttgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagct attagtgeta gtggtgtag tatatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
 ctgcaaatga acagccctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga acccttttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctccctca 357

<210> 142
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 142
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 143
 <211> 325
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0031]

<400> 143
 gaaatagiga tgaagccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctga ggccagctct gactgttagc agcaaattag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggtct ccagctect catctatagt gctccacca ggccactgg tateccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 144
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 145
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 145

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggacacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gcctctggatt caccctttaga gactatgccca tgacctgggt cggccagget 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt cgggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccttat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgtatttat gggttggacg tctggggcca aggttccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 146

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 146

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

[0032]

<210> 147

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 147

```
ggattcacct ttagagacta tgcc
```

24

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 148

```
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5
```

<210> 149

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 149

```
attagtgggt ccggtggtaa caca
```

24

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 150
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 151
gcgaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 152
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 152
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

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

[0033]

<220>
<223> 合成的

<400> 153
gacatcgtgt tgaaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctctctga ggcttagtca gaggctctcg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agtcaggcca gtctccacag ctcttattct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggctc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtcaggga tgttgggttt tattactgca tgcgaagctct acaaaactcc 300
tacaattttg gccaggggac caagctggag atcaaaacga 339

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

<220>
<223> 合成的

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

<210> 155

[0034]

<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 155
cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33

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

<220>
<223> 合成的

<400> 156
Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

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

<220>
<223> 合成的

<400> 157
ttgggttct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 158
Leu Gly Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 159
atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 160
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 161
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 161
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagge ttggaacage cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt caccctttaga gactatgcc a tgacctgggt cccgaggct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgtt cgggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccate tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttgacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372

<210> 162
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 162
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

[0035]

<210> 163
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 163
 gacatcgtga tgaccacgtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gcggccctcc 60
 atctcctgca ggctcagtc gagectccig tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agtcaggcca gtctccacag ctcttatctc atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggtec ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggcctgagga tgittgggttt tattactgca tgcaagctct acaaaactcc 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 164
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 165
 <211> 373
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 165
 gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc tiggtagcagc ctaggggggc cctgagacfc 60
 tccctgtcag cctctggatt caccctttaga gactatgccg tagctgggt cggccaggct 120
 ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcagct attagtgttt ccggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaaggggcg gttaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaalga acagctgag agccgaggac acggccglat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgcgc acgtctattat ggcttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 166
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 166
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

[0036]

<210> 167
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 167
 gatatttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagctctctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcttgatct atttgggttc taatcgsgcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg agcctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
 tacaattttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 168
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

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

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

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ 合成的

[illegible]

<210>	170
<211>	125
<212>	PRT
<213>	人工序列

合成的

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

<210>	171
<211>	24
<212>	DNA
<213>	人工序列

合 成 的

<400> 171
ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210>	172
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列

合成的

<400> 172
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

$\langle 210 \rangle$	173
$\langle 211 \rangle$	24
$\langle 212 \rangle$	DNA

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 173	
	attagtggta gtggiggtaa taca	24
	<210> 174	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 174	
	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr	
	1 5	
	<210> 175	
	<211> 54	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 175	
	gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgtattt acggtttgga cgtc	54
	<210> 176	
	<211> 18	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0038]	<223> 合成的	
	<400> 176	
	Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu	
	1 5 10 15	
	Asp Val	
	<210> 177	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 177	
	gatatlgta tgaaccagtc tccatccccc cgtctgcat cgtlaggaga cagagtcacc 60	
	attacttgcc gggcgagtcg ggacattagc aattatittg cctggatatc gcagaagcca 120	
	gggaaagttc ctaaaatctc gttctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180	
	cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctc ccattagtag cctgcagcct 240	
	gaagatgttg caacttatta cgtcctaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttgccag 300	
	gggaccaagg tggaaatcaa acga 324	
	<210> 178	
	<211> 108	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 178	
	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
	1 5 10 15	
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr	
	20 25 30	
	Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile	
	35 40 45	

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

<210> 179
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 179
 caggacatta gcaattat 18

<210> 180
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 180
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5

<210> 181
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0039]

<220>
 <223> 合成的

<400> 181
 gctgcatcc 9

<210> 182
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 182
 Ala Ala Ser
 1

<210> 183
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 183
 caaaagtata acagtgtccc gtacact 27

<210> 184
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 184

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 185
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 185
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctggggggtc cctgagactc 60
tctgtacag cctctggatt cacttttaga gactatgcca tgacctgggt ccgacaggct 120
ccagggaagg ggcctggagt ggtctcatct attagtggta gtgggtgtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattgccc acgtatttac ggittggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgict cc 372

<210> 186
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

[0040]

<210> 187
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 187
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtc ggcattagc aattattttg cctggatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaaactcct gatctttgct gcattccatt tgcattccagg ggteccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttitggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 188
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 188
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

```

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

```

<210> 189
 <211> 373
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

```

<400> 189
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cacccttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggagt ggtctcagct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggcgc gtaccacalc tccagagaca atccaagaa cagcgcgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgtatttac ggtttggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtaccgtctt cct 373

```

<210> 190
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0041]

```

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

```

<210> 191
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

```

<400> 191
gacatccagc tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagica ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtgc ctaagctctt gatctatgct gcatecactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtaac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

```

<210> 192
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 192
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 193
 <211> 355
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 193
 gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctgtgagg cctctggatt caectttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
 ggggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
 ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaaatggggg 300
 acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccttgg tcaccgtctc ctccag 355

<210> 194
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0042]

<220>
 <223> 合成的

<400> 194
 Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 195
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 195
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

	<223> 合成的	
	<400> 196	
	Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala	
	1 5	
	<210> 197	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 197	
	cttagtcgga caagtgtcac tata	24
	<210> 198	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 198	
	Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile	
	1 5	
	<210> 199	
	<211> 33	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0043]	<400> 199	
	gcaaaatggg ggaccgggg gtaatttgac tac	33
	<210> 200	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 200	
	Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 201	
	<211> 322	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 201	
	gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60	
	atcacttgte gggcgagtca ggaattagt atttgattag cctgggtatca gcagagtcca 120	
	gggaaagccc ctaaactcct gateaatgtt gcatcccggt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180	
	agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaetctca ccatcaacag tctgcagcct 240	
	gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac ctteggccaa 300	
	gggacacgac tggcgaccaa ac 322	
	<210> 202	
	<211> 107	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 202
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Asn Val Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Ala Thr Lys
 100 105

<210> 203
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 203
 caggatatta gtatttgg 18

<210> 204
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0044] <400> 204
 Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 1 5

<210> 205
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 205
 gttgcatcc 9

<210> 206
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 206
 Val Ala Ser
 1

<210> 207
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 207
 caacaggcta acagtttccc gateacc 27

<210> 208

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 208
 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
 1 5

<210> 209
 <211> 355
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 209
 gaggtgcagg tgggtggagtc tggggggagge ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tccctgtgagg cctctggatt caectttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtccga caagtgtcag tataggctat 180
 gccgactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
 ttggaaatga acagctctgag acctgaggac acggcctfat attactgtgc aaatggggg 300
 acccgggggt attttgacta ctggggccag gsaaccttgg tcacctctc ctacg 355

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

<220>
 <223> 合成的

[0045] <400> 210
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 211
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 211
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcaac 60
 atcacttgtc ggscgagtc ggaatattagt atttggttag cctgggtatca gcagagtcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcateccgtt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagttggatc tgggacagat ttcaacttca ccatcaacag tctgcagcct 240
 gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

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

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 213
 gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggagge ttggtacage ctggcaggte cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt caccctttagt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaget 120
 ccagggaagg gccctggagt ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tatagctat 180
 ggggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtcigag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
 acccggggtt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355

<210> 214
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0046]

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 215
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 215
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 aicacttgte gggeagtcga gatatattgt atttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccgatcac ctteggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 216

<211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 216
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 217
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 217
 gaggtgcagc tgltaggagtc tggggggagc ttgclacagc cgggggggct cctgaggctc 60
 tctgtgcag cctctggaat cacttttagc acctatgcc a tagctgggt cctcaggct 120
 ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtagtgatag cacatcctac 180
 gcagactccg tgaagggcg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
 gcagctcgtc ctcactggaa ctccgatctc tggggccgtg gcacctggt cactgtctcc 360
 tca 363

[0047]

<210> 218
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 219
 ggaatcacct ttagcaccta tgec 24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 220
 Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
 1 5

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 221
 attagtggta gtggtagatag caca 24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 222
 Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
 1 5

[0048]

<210> 223
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 223
 gcgaaagtca tagcagctcg tectcactgg aacttcgac tc 42

<210> 224
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 224
 Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 225
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 225
 gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggggg aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggatca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggtccf catctatgat gcatecaaca gggccactgg catccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcaacttca ccatecagcag cctagagcct 240
 gaagattttg gatttatia ctgtcagcag cgtatgact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 226
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 226
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 227
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 227
 cagagtgtta gtagatat

18

[0049]

<210> 228
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 228
 Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1 5

<210> 229
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 229
 gatgcatcc

9

<210> 230
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 230
 Asp Ala Ser
 1

<210> 231
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 231
cagcagcgta gtgactggcc gctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 232
Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 233
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 233
gaggtgcagc tgttagagtc tgggggaggc ttgetacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggaat caccttttagc acctatgcc a tgagctgggt ccgtcagget 120
ccaggagagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcaactggaa ctccgacttc tggggccgig gcacctcgtt cactgtctcc 360
tca 363

<210> 234
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

[0050]

<220>
<223> 合成的

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

<210> 235
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 235
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc a ggtgttagt agatatttag cctggatatca acagaaacct 120
ggccaggtc cagggctect catctatgat gcatecaaca gggccactgg cateccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttactctca ccateagcag cctagagcct 240
gaagattttg gattttatta ctgtcagcag cgtagtgtact ggccgtcac ttccggcgga 300
ggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 236
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 236
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 237
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 237
 gaggtgcagc tgttggagtc igggggaggc ttggtacagc cggggggggt cctgagaetc 60
 tccgtgtcag cctctggaat caccctttagc acctatgccg tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttenaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgttat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
 gcagctgtgc ctcactggaa cttegatctc tggggccgtg gcacccttgt cactgtctcc 360
 tca 363

[0051]

<210> 238
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 239
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 239
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ciccaggga aagagccacc 60
 ctctcttgea gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggatatc acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctect catctatgat gcattcaaca gggccactgg catccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtatgtact ggccgtcac tticggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 240
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 240
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 241
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0052]

<220>
 <223> 合成的

<400> 241
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtggtccage ctgggaggtc cctgagactc 60
 accigtgcag cctctggatl cacclicagt aglaaigga tgcactgggt ccgccaggt 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggecg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggtgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tccctggggcc agggaaccct ggteaccgtc 360
 tctca 366

<210> 242
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 242
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 243

	<211> 24 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 243 ggattcacct tcagtagtaa tggc	24
	<210> 244 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 244 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly 1 5	
	<210> 245 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 245 atatcatatg atggaataa tcaa	24
	<210> 246 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列	
[0053]	<220> <223> 合成的	
	<400> 246 Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln 1 5	
	<210> 247 <211> 45 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 247 acaaaagcca tctctataag tggaaattac aactggtteg attcc	45
	<210> 248 <211> 15 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 248 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser 1 5 10 15	
	<210> 249 <211> 324 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	

<400> 249
 gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctcaggggga aagagccacc 60
 ctctcctgea gggccagtc gagtggttag aggtacttag cctggtagca acagaaacct 120
 ggccagcttc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 321

<210> 250
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<210> 251
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0054]

<220>
 <223> 合成的

<400> 251
 cagagtgtta gcaggtac 18

<210> 252
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 252
 Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1 5

<210> 253
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 253
 gatgcatcc 9

<210> 254
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 254

Asp Ala Ser
 1

<210> 255
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 255
 caacagcgta gcaactggcc gctcact 27

<210> 256
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 256
 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 257
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 257
 cagggtgcag tgggtggagtc tggggggagtc gttgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 acctgtgcag cctctggatt cacccttcagt agtaatggca tgcactgggt cgcgcaggct 120
 ccaggcaagg ggcctggagt ggtggcaatt atatcatatg atggaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgtgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttacaa ctggttegat tcctggggcc aggaaccctt ggtcaccgtc 360
 tcttca 366

<210> 258
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 258
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 259
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 259

```
gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgttagc aggtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcateccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttfcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324
```

<210> 260

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 260

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

<210> 261

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 261

```
caggctcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggctccagc ctgggaggte cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gctctggagtg gctggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca attccangaa cncgetgiat 240
ctgcanaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcttggggcc agggaaacct ggtaaccgtc 360
tctca 366
```

<210> 262

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 262

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

[0056]

<210> 263
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 263
 gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctga gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtagca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctctc catctatgal gcatccaaca gggccacagg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 264
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

[0057]

<210> 265
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<400> 265
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 266
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

<400> 266
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 267
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (18)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 267
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa

<210> 268
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 变体
<222> (1)... (11)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 268
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

[0058]

<210> 269
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<400> 269
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<400> 270
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 271
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 271

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

[0059]

<210> 272

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 272

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

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

<210> 273
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

[0060]

<400> 273
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 274

<211> 207
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 274
 Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile
 1 5 10 15
 Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr
 35 40 45
 Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu
 50 55 60
 Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
 65 70 75 80
 Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val
 85 90 95
 Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp
 100 105 110
 Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu
 115 120 125
 Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro
 130 135 140
 Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val
 165 170 175
 Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro
 180 185 190
 Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His
 195 200 205

[0061]

<210> 275
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> 食蟹猴

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