



(12) 发明专利申请

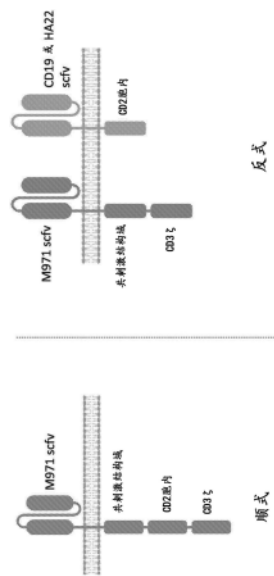
(10) 申请公布号 CN 115698285 A

(43) 申请公布日 2023. 02. 03

(21) 申请号 202180026973.0	L • 拉巴尼 C • 蒙特
(22) 申请日 2021.02.12	(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
(30) 优先权数据 62/976,997 2020.02.14 US 63/109,831 2020.11.04 US	专利代理师 封新琴
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.10.07	(51) Int.Cl. C12N 15/11 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2021/018027 2021.02.12	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/163616 EN 2021.08.19	
(71) 申请人 小利兰 • 斯坦福大学董事会 地址 美国加利福尼亚州	
(72) 发明人 R • G • 马兹纳 C • L • 麦考尔 A • 图斯利 M • 蒙耶-戴瑟罗斯	权利要求书12页 说明书42页 序列表178页 附图32页

(54) 发明名称
具有CD2激活的嵌合抗原受体

(57) 摘要
公开了保持针对CD58⁺和CD58^低肿瘤细胞的功能的包含CD2共刺激结构域的嵌合抗原受体, 以及促进针对CD58⁺和CD58^低肿瘤细胞的CAR功能的CD2共刺激受体。



1. 一种包含编码嵌合多肽的多核苷酸的核酸,所述嵌合多肽包含:(i)胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域但不包含CD3 ζ 结构域;以及以下中的至少一种:(ii)抗原结合结构域;或(iii)跨膜结构域。

2. 根据权利要求1所述的核酸,其中所述胞质信号传导结构域还包含共刺激结构域。

3. 根据权利要求2所述的核酸,其中所述共刺激结构域包含以下中的至少一种:4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、OX40信号传导结构域、CD28信号传导结构域、CD278信号传导结构域、CD40信号传导结构域、CD40L信号传导结构域、toll样受体信号传导结构域或其任何组合。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的核酸,其中所述胞质信号传导结构域包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少80%同源的氨基酸序列。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的核酸,其中所述胞质结构域由SEQ ID NO:8组成。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的核酸,其中所述嵌合多肽包含与选自SEQ ID NO:20至29和92-112的氨基酸序列至少约80%同源的氨基酸序列。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的核酸,所述核酸包含编码所述嵌合多肽的多核苷酸,其中所述嵌合多肽包含(ii)所述抗原结合结构域。

8. 根据权利要求7所述的核酸,其中所述抗原结合结构域包含抗体或其抗原结合片段。

9. 根据权利要求7所述的核酸,其中所述抗原结合结构域包含scFv、sdAb、Fab、双特异性抗体或其抗原结合片段、三特异性抗体或其抗原结合片段、双特异性双抗体、三特异性三抗体、scFv-Fc、微型抗体、VhH结构域、hcIgG结构域、V-NAR结构域或其任何组合。

10. 根据权利要求7-9中任一项所述的核酸,其中所述抗原结合结构域对B细胞表面抗原具有特异性。

11. 根据权利要求10所述的核酸,其中所述B细胞表面抗原选自HLA-DR、CD20、CD32b、CD37、CD38、CD52、CD81、CD79A、CD79B、CD138、CSI、GPRC5D、BAFF受体、APRIL、BCMA和TACI。

12. 根据权利要求7-9中任一项所述的核酸,其中所述抗原结合结构域对肿瘤相关抗原具有特异性。

13. 根据权利要求12所述的核酸,其中所述肿瘤相关抗原选自HLA-DR、CD20、CD32b、CD37、CD38、CD52、CD81、CD79A、CD79B、CD138、CSI、GPRC5D、BAFF受体、APRIL、BCMA、TACI、神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、

TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的核酸,所述核酸包含编码所述嵌合多肽的多核苷酸,其中所述嵌合多肽包含(iii)所述跨膜结构域。

15. 根据权利要求14所述的核酸,其中所述跨膜结构域选自CD3 ζ 、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、OX40、PD-1、4-1BB (CD137)、FcERI γ 、ICOS (CD278)、ILRB (CD122)、和IL-2RG (CD132)的跨膜结构域的全部或部分。

16. 一种包含编码嵌合多肽的多核苷酸的核酸,所述嵌合多肽包含与选自SEQ ID NO: 20至29和92-112的序列至少约80%同源的序列。

17. 一种核酸组合物,所述核酸组合物包含根据权利要求1-16中任一项所述的含有编码嵌合多肽的多核苷酸的核酸,并且进一步包含含有编码另外的多肽的多核苷酸的核酸。

18. 根据权利要求17所述的核酸组合物,其中所述另外的多肽包含嵌合抗原受体(CAR)、T细胞受体(TCR)或TCR-CAR。

19. 根据权利要求18所述的核酸组合物,其中所述CAR包括第一代CAR、第二代CAR或第三代CAR。

20. 根据权利要求18或19所述的核酸组合物,其中所述另外的多肽包含含有CD3 ζ 结构域的CAR。

21. 根据权利要求18-20中任一项所述的核酸组合物,其中所述另外的多肽包含含有抗原结合结构域的CAR。

22. 根据权利要求21所述的核酸组合物,其中所述抗原结合结构域包含抗体或其抗原结合片段。

23. 根据权利要求21所述的核酸组合物,其中所述抗原结合结构域包含scFv、sdAb、Fab、双特异性抗体或其抗原结合片段、三特异性抗体或其抗原结合片段、双特异性双抗体、三特异性三抗体、scFv-Fc、微型抗体、VhH结构域、hcIgG结构域、V-NAR结构域或其任何组合。

24. 根据权利要求17-23中任一项所述的核酸组合物,其中所述抗原结合结构域对B细胞表面抗原具有特异性。

25. 根据权利要求24所述的核酸组合物,其中所述B细胞表面抗原选自HLA-DR、CD20、CD32b、CD37、CD38、CD52、CD81、CD79A、CD79B、CD138、CSI、GPC5D、BAFF受体、APRIL、BCMA和TACI。

26. 根据权利要求21-23中任一项所述的核酸组合物,其中所述抗原结合结构域对肿瘤相关抗原具有特异性。

27. 根据权利要求24所述的核酸组合物,其中所述肿瘤相关抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤

病毒 (HPV) 抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。

28. 根据权利要求17-27中任一项所述的核酸组合物,其中所述另外的多肽还包含共刺激结构域。

29. 根据权利要求28所述的核酸组合物,其中所述共刺激结构域包含以下中的至少一种:4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、OX40信号传导结构域、CD28信号传导结构域、CD278信号传导结构域、CD40信号传导结构域、CD40L信号传导结构域、toll样受体信号传导结构域或其任何组合。

30. 根据权利要求17-29中任一项所述的核酸组合物,其中所述另外的多肽还包含跨膜结构域。

31. 根据权利要求30所述的核酸组合物,其中所述跨膜结构域选自CD3 ζ 、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、OX40、PD-1、4-1BB (CD137)、FcERI γ 、ICOS (CD278)、ILRB (CD122)、和IL-2RG (CD132)的跨膜结构域的全部或部分。

32. 一种载体,所述载体包含根据权利要求1-16中任一项所述的核酸或根据权利要求17-31中任一项所述的核酸组合物。

33. 一种细胞,所述细胞包含根据权利要求32所述的载体。

34. 根据权利要求33所述的细胞,其中所述细胞是免疫细胞、干细胞、哺乳动物细胞、灵长类动物细胞或人细胞。

35. 根据权利要求33或34所述的细胞,其中所述细胞是自体的或同种异体的。

36. 根据权利要求33-35中任一项所述的细胞,其中所述细胞是T细胞、CD8阳性T细胞、CD4阳性T细胞、调节性T细胞、细胞毒性T细胞或肿瘤浸润性淋巴细胞。

37. 一种治疗患有过度增殖性障碍的受试者的方法,所述方法包括:向所述受试者施用包含治疗有效数量的根据权利要求33-36中任一项所述的细胞的组合物。

38. 一种治疗患有以靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的方法;所述靶细胞(i)缺乏CD58表达;(ii)表达降低水平的CD58;或(iii)表达具有降低的激活CD2的能力的CD58形式,所述方法包括:向所述受试者施用包含治疗有效数量的根据权利要求33-36中任一项所述的细胞的组合物。

39. 一种嵌合多肽,所述嵌合多肽包含:(i)抗原结合结构域;(ii)跨膜结构域;(iii)含有CD2信号传导结构域和共刺激结构域的胞质信号传导结构域,其中

(i)所述抗原结合结构域包含与选自SEQ ID NO:1、2、3和4的序列至少约80%同源的氨基酸序列;

(ii)所述跨膜结构域包含与选自SEQ ID NO:5、6和7的序列至少约80%同源的氨基酸序列;

(iii)所述CD2信号传导结构域包含与SEQ ID NO:8的序列至少约80%同源的氨基酸序列,并且所述共刺激结构域包含与选自SEQ ID NO:10和11的序列至少约80%同源的氨基酸

序列。

40. 根据权利要求39所述的嵌合多肽,其中所述胞质信号传导结构域不包含CD3 ζ 激活结构域。

41. 根据权利要求39所述的嵌合多肽,其中所述胞质信号传导结构域包含激活结构域,其中所述激活结构域包含与SEQ ID NO:9的序列至少约80%同源的氨基酸序列。

42. 一种嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体从N末端到C末端按顺序包含:

对所选抗原具有特异性的第一抗原结合结构域;

间隔子结构域;

跨膜结构域;和

胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域、

共刺激信号传导结构域和CD3 ζ 链(CD3 ζ)激活结构域,其中所述共刺激信号传导结构域不是CD28信号传导结构域。

43. 根据权利要求42所述的CAR,其中所述共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域或OX40信号传导结构域。

44. 根据权利要求42或43所述的CAR,其中所述共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域。

45. 根据权利要求42至44中任一项所述的CAR,其中所述CAR还包含第二抗原结合结构域。

46. 根据权利要求42至45中任一项所述的CAR,其中所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域对不同抗原具有特异性。

47. 根据权利要求42至45中任一项所述的CAR,其中所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域对相同抗原的不同表位具有特异性。

48. 根据权利要求42至47中任一项所述的CAR,其中所述间隔子结构域选自CD8 α 铰链结构域、CD28铰链结构域、CTLA-4铰链结构域、IgG1铰链结构域和IgG4铰链结构域。

49. 根据权利要求48所述的CAR,其中所述间隔子结构域包含CD28铰链结构域。

50. 根据权利要求42至46中任一项所述的CAR,其中所述间隔子结构域是具有约10至约50个氨基酸的合成多肽间隔子。

51. 根据权利要求50所述的CAR,其中所述合成多肽间隔子是(GGS) $_n$ 、(SGG) $_n$ 、(GGGS) $_n$ 、(SGGG) $_n$ 或(GGGGS) $_n$,其中n为约1至约15(SEQ ID NO:87-91)。

52. 根据权利要求42至51中任一项所述的CAR,其中所述跨膜结构域选自CD3 ζ 、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、OX40、PD-1、4-1BB(CD137)、FcERI γ 、ICOS(CD278)、ILRB(CD122)、和IL-2RG(CD132)的跨膜结构域的全部或部分。

53. 根据权利要求52所述的CAR,其中所述跨膜结构域包括CD8 α 跨膜结构域。

54. 根据权利要求52所述的CAR,其中所述跨膜结构域包括CD28跨膜结构域。

55. 根据权利要求42所述的CAR,其中所述CAR具有与序列SEQ ID NO:12至29、114-134中的任一个至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的氨基酸序列。

56. 根据权利要求42至54中任一项所述的CAR,其中所述第一抗原结合结构域特异性结合肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。

57. 根据权利要求56所述的CAR,其中所述肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原选自神经胶

质瘤相关抗原、癌胚抗原 (CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白 (AFP)、凝集素反应性 AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2 (AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原 (PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1 (PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子 (IGF) -I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100 (Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒 (HPV) 抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1或GD2。

58. 根据权利要求42-57中任一项所述的CAR, 其中用转基因T细胞受体 (TCR) 增强CD2信号传导。

59. 根据权利要求58所述的CAR, 其中所述转基因TCR包含对第二抗原具有特异性的第二抗原结合结构域。

60. 根据权利要求58-59中任一项所述的CAR, 所述转基因TCR包含至少TCR V α 链CDR3和/或至少TCR V β 链CDR3。

61. 根据权利要求60所述的CAR, 其中所述转基因TCR还包含跨膜结构域。

62. 根据权利要求61所述的CAR, 其中所述跨膜结构域选自CD3 ζ 、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、OX40、PD-1、4-1BB (CD137)、FcERI γ 、ICOS (CD278)、ILRB (CD122)、和IL-2RG (CD132)。

63. 根据权利要求58-62中任一项所述的CAR, 其中所述转基因TCR还包含胞质信号传导结构域。

64. 根据权利要求63所述的CAR, 其中所述胞质信号传导结构域是CD2信号传导结构域。

65. 根据权利要求58-64中任一项所述的CAR, 其中所述转基因TCR的第二抗原是通过I类MHC或II类MHC呈递的肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。

66. 根据权利要求65所述的CAR, 其中所述第二抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原 (CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白 (AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2 (AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原 (PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1 (PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子 (IGF) -I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100 (Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒 (HPV) 抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、

NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。

67. 一种用于共刺激免疫受体的嵌合多肽,其中所述免疫受体是CAR和/或转基因TCR,其中所述CAR具有对第一抗原具有特异性的第一抗原结合结构域,并且所述转基因TCR具有第二抗原结合结构域,其中所述嵌合多肽按从N末端到C末端的顺序包含:

对第三抗原具有特异性的第三抗原结合结构域;

跨膜结构域;和

胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域,并且不包含CD3 ζ 激活结构域,并且其中所述第三抗原不是CD58。

68. 根据权利要求67所述的嵌合多肽,其中所述第三抗原是肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。

69. 根据权利要求68所述的嵌合多肽,其中所述第三抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。

70. 根据权利要求69所述的嵌合多肽,其中所述第三抗原选自B7H3、BAFF-R、CD19、CD20、CD22、GD2、GD3、GPC2、IL13R α 2和ROR1。

71. 根据权利要求67至70中任一项所述的嵌合多肽,其中所述嵌合多肽的胞质信号传导结构域包含另外的共刺激信号传导结构域。

72. 根据权利要求71所述的嵌合多肽,其中所述另外的共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、CD28信号传导结构域或OX40信号传导结构域。

73. 根据权利要求71或72所述的嵌合多肽,其中所述另外的共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域或OX40信号传导结构域。

74. 根据权利要求67所述的嵌合多肽,其中所述CAR具有与序列SEQ ID NO:20至29和114-134中的任一个至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的氨基酸序列。

75. 根据权利要求67至74中任一项所述的嵌合多肽,其中所述嵌合多肽的所述跨膜结构域源自CD8 α 、CD2或CD28。

76. 根据权利要求75所述的嵌合多肽,其中所述跨膜结构域源自CD28。

77. 一种核酸, 所述核酸编码根据权利要求42至66中任一项所述的CAR或根据权利要求67至76中任一项所述的嵌合多肽或两者。

78. 根据权利要求77所述的核酸, 所述核酸进一步编码根据权利要求58至66中任一项所述的转基因TCR。

79. 根据权利要求77所述的核酸, 其中所述核酸编码具有与序列SEQ ID NO: 41-58和92-112中的任一个至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的序列的多肽。

80. 根据权利要求77所述的核酸, 所述核酸编码根据权利要求67至76中任一项所述的嵌合多肽。

81. 根据权利要求80所述的核酸, 其中所述核酸编码具有与序列SEQ ID NO: 49-58和92-112中的任一个至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的序列的多肽。

82. 根据权利要求80所述的核酸, 所述核酸进一步编码CAR。

83. 根据权利要求82所述的核酸, 其中所述核酸编码具有与序列SEQ ID NO: 73、75、77、79、81、83、85和114-134中的任一个至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的序列的多肽。

84. 根据权利要求80所述的核酸, 其进一步编码转基因TCR。

85. 根据权利要求82-84中任一项所述的核酸, 其中所述CAR抗原结合结构域、所述转基因TCR抗原结合结构域和所述嵌合多肽抗原结合结构域对不同抗原具有特异性。

86. 根据权利要求82-84中任一项所述的核酸, 其中所述CAR抗原结合结构域、所述转基因TCR抗原结合结构域和所述嵌合多肽结合结构域对相同抗原具有特异性。

87. 根据权利要求82-84中任一项所述的核酸, 其中所述第一抗原结合结构域、所述第二抗原结合结构域和所述第三抗原结合结构域对相同抗原的不同表位具有特异性。

88. 根据权利要求82-84中任一项所述的核酸, 其中编码所述嵌合多肽的核酸、编码所述CAR的核酸和编码所述TCR的核酸各自具有单独的启动子。

89. 根据权利要求82-88中任一项所述的核酸, 其中所述CAR跨膜结构域、所述转基因TCR跨膜结构域和所述嵌合多肽跨膜结构域是不同的。

90. 根据权利要求82-89中任一项所述的核酸, 其中编码所述嵌合多肽的核酸、编码所述CAR的核酸和编码所述TCR的核酸被核糖体再进入位点分隔开。

91. 根据权利要求82所述的核酸, 其中所述嵌合多肽和所述CAR被编码为单个多肽, 其中所述嵌合多肽和所述CAR被自切割肽分隔开。

92. 根据权利要求91所述的核酸, 其中所述自切割肽是2A肽。

93. 根据权利要求77-92中任一项所述的核酸, 其中所述核酸包括DNA。

94. 根据权利要求77-92中任一项所述的核酸, 其中所述核酸包括RNA。

95. 根据权利要求82所述的核酸, 其中所述嵌合多肽和所述CAR被编码为单独的多肽以用于共转导。

96. 一种载体, 所述载体包含与启动子可操作地连接的根据权利要求77-93和95中任一项所述的核酸。

97. 根据权利要求96所述的载体, 其中所述载体是慢病毒载体。

98. 一种工程化细胞, 所述工程化细胞包含根据权利要求42至57中任一项所述的CAR、根据权利要求58至66中任一项所述的转基因TCR、和/或根据权利要求67至76中任一项所述的嵌合多肽、根据权利要求77至92中任一项所述的核酸、和/或根据权利要求95或97所述的载体。

99. 根据权利要求98所述的工程化细胞, 其中所述细胞表达根据权利要求42至66中任一项所述的CAR。

100. 根据权利要求98或99所述的工程化细胞, 其中所述细胞表达根据权利要求67至76中任一项所述的嵌合多肽。

101. 根据权利要求100所述的工程化细胞, 其中所述工程化细胞还包含一个或多个CAR。

102. 根据权利要求101所述的工程化细胞, 其中所述第一抗原、所述第二抗原和所述第三抗原彼此不同。

103. 根据权利要求101所述的工程化细胞, 其中所述第一抗原、所述第二抗原和所述第三抗原中的至少两个是相同的。

104. 根据权利要求101所述的工程化细胞, 其中所述第一结合结构域、所述第二结合结构域和所述第三抗原结合结构域对相同抗原的不同表位具有特异性。

105. 根据权利要求101至104中任一项所述的工程化细胞, 其中所述CAR跨膜结构域不同于所述嵌合多肽跨膜结构域。

106. 一种用于制备根据权利要求98至105中任一项所述的工程化细胞的方法, 所述方法包括:

a) 提供免疫细胞; 以及

b) 用根据权利要求77至95中任一项所述的核酸转导所述免疫细胞。

107. 根据权利要求106所述的方法, 其中所述免疫细胞是T细胞、NK细胞、NKT细胞、巨噬细胞或肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)。

108. 根据权利要求106所述的方法, 其中所述免疫细胞是T细胞、NK细胞、NKT细胞、巨噬细胞或肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)的前体细胞。

109. 根据权利要求106至108中任一项所述的方法, 所述方法还包括用编码免疫受体的核酸转导所述免疫细胞, 其中所述免疫受体是CAR和/或转基因TCR。

110. 根据权利要求106至109中任一项所述的方法, 其中所述核酸编码CAR和/或转基因TCR。

111. 一种用于制备具有改进的功能特征的CAR-T细胞的方法, 所述方法包括:

a) 提供免疫细胞; 以及

b) 用编码CAR的核酸和编码根据权利要求67至76中任一项所述的嵌合多肽的核酸转导所述免疫细胞以产生含有对具有第一抗原的靶细胞具有特异性的CAR的CAR-T细胞, 所述CAR-T细胞还包含根据权利要求67至76中任一项所述的嵌合多肽和/或根据权利要求58至66中任一项所述的转基因TCR; 其中所述功能特征是

i. 对下调CD58表达或基本上不表达CD58的靶细胞具有功效;

ii. 对下调所选抗原或表达所选抗原的突变形式的靶细胞具有功效;

iii. 对所述靶细胞具有改进的选择性; 或

iv. 拯救CAR靶抗原的损失。

112. 根据权利要求111所述的方法, 其中所述嵌合多肽包含对由所述靶细胞表达的抗原具有特异性的抗原结合结构域。

113. 根据权利要求111所述的方法, 其中所述转基因TCR包含对由所述靶细胞表达的抗原具有特异性的抗原结合结构域。

114. 根据权利要求111所述的方法, 其中所述CAR靶抗原是CD19。

115. 一种用于治疗患有以具有至少第一抗原的靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的方法, 所述方法包括:

a) 提供:

i) 根据权利要求99所述的工程化细胞, 其中所述工程化细胞表达对所述第一抗原具有特异性的CAR和/或对所述第二抗原具有特异性的转基因TCR; 或

ii) 根据权利要求101所述的工程化细胞, 其中所述工程化细胞表达对所述第一抗原具有特异性的CAR和/或对所述第二抗原具有特异性的转基因TCR; 和

b) 施用治疗有效数量的所述工程化细胞, 其中所述工程化细胞帮助治疗所述受试者。

116. 根据权利要求115所述的方法, 其中:

a) 根据权利要求101所述的工程化细胞包含具有至少两个共刺激结构域的CAR;

或

b) 根据权利要求99所述的工程化细胞包含除所述CD2共刺激结构域外还具有至少两个共刺激结构域的CAR。

117. 根据权利要求115或116所述的方法, 所述方法还包括确定所述靶细胞的CD58表达程度。

118. 根据权利要求115所述的方法, 所述方法还包括在施用所述工程化细胞之前提供对所述靶细胞的CD58表达的测定, 并且如果CD58表达的测定表明所述靶细胞表达突变的CD58或以低于阈值水平的水平表达CD58, 则施用治疗有效数量的所述工程化细胞。

119. 根据权利要求118所述的方法, 其中所述阈值水平为约50,000、45,000、40,000、35,000、30,000、25,000、20,000、15,000、14,000、13,000、12,000、11,000、10,000、9,000、8,000、7,000、6,000、5,000、4,000、3,000、2,000、1,000或500个CD58分子/靶细胞。

120. 根据权利要求115-119中任一项所述的方法, 所述方法还提供抗体或其抗原结合片段。

121. 根据权利要求120所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段能够刺激靶细胞微环境中的CD2信号传导。

122. 根据权利要求120-121中任一项所述的方法, 其中所述抗体是多特异性抗体。

123. 根据权利要求122的方法, 其中所述多特异性抗体对抗肿瘤抗原CD2和CD3具有特异性。

124. 根据权利要求120-121中任一项所述的方法, 其中所述抗体结合片段选自scFv、scFv-Fc、Fab、Fab'、(Fab)₂、(Fab')₂、微型抗体、双抗体、三抗体和dAb。

125. 根据权利要求124所述的方法, 其中所述抗体结合片段对抗肿瘤抗原CD2和CD3具有特异性。

126. 根据权利要求115-119中任一项所述的方法, 所述方法还提供了能够响应于所述

靶细胞微环境中表达的肿瘤特异性抗原而交联天然CD2的治疗剂。

127. 根据权利要求126所述的方法, 其中所述治疗剂是分泌的或细胞表面表达的。

128. 根据权利要求127所述的方法, 其中所述治疗剂是抗CD2 scFv、抗体、Fab、DARPIN、配体或抗原结合结构域。

129. 一种用于帮助治疗患有以具有至少第一抗原的靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的方法, 并且其中所述靶细胞表达降低水平的CD58和/或表达具有降低的激活CD2的能力的CD58形式, 所述方法包括:

a. 提供工程化细胞, 其中所述工程化细胞表达CAR, 所述CAR包含:

i. 能够特异性结合所述第一抗原的第一抗原结合结构域;

ii. 间隔子结构域;

iii. 跨膜结构域; 和

iv. 胞质信号传导结构域, 其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域和CD3 ζ 激活结构域;

b. 测定获自所述受试者的样品中功能性CD58的表达水平, 其中所述样品含有肿瘤细胞; 以及

c. 如果功能性CD58的表达水平低于预定阈值水平, 则施用治疗有效数量的工程化细胞。

130. 根据权利要求129所述的方法, 其中所述胞质信号传导结构域包含另外的共刺激结构域。

131. 根据权利要求129或130所述的方法, 其中所述另外的信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、CD28信号传导结构域或OX40信号传导结构域。

132. 根据权利要求129至131中任一项所述的方法, 其中所述阈值水平为约50,000、45,000、40,000、35,000、30,000、25,000、20,000、15,000、14,000、13,000、12,000、11,000、10,000、9,000、8,000、7,000、6,000、5,000、4,000、3,000、2,000、1,000或500个功能性CD58分子/靶细胞。

133. 根据权利要求129-132中任一项所述的方法, 其中所述工程化细胞还包含转基因TCR和/或嵌合多肽, 所述转基因TCR包含对第二抗原具有特异性的第二抗原结合结构域, 所述嵌合多肽包含对第三抗原具有特异性的第三抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域。

134. 根据权利要求129-133中任一项所述的方法, 所述方法还提供抗体或其抗原结合片段。

135. 根据权利要求134所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段能够刺激靶细胞微环境中的CD2信号传导。

136. 根据权利要求134-135中任一项所述的方法, 其中所述抗体是多特异性抗体。

137. 根据权利要求136的方法, 其中所述多特异性抗体对抗肿瘤抗原CD2和CD3具有特异性。

138. 根据权利要求134-135中任一项所述的方法, 其中所述抗体结合片段选自scFv、scFv-Fc、Fab、Fab'、(Fab)₂、(Fab')₂、微型抗体、双抗体、三抗体和dAb。

139. 根据权利要求138所述的方法, 其中所述抗体结合片段对抗肿瘤抗原CD2和CD3具

有特异性。

140. 根据权利要求129-139中任一项所述的方法,所述方法还提供了能够响应于所述靶细胞微环境中表达的肿瘤特异性抗原而交联天然CD2的治疗剂。

141. 根据权利要求140所述的方法,其中所述治疗剂是分泌的或细胞表面表达的。

142. 一种用于帮助治疗患有以具有至少第一抗原的靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的系统,所述系统包含:

根据权利要求98或权利要求101所述的工程化细胞,其中所述工程化细胞表达对所述第一抗原具有特异性的CAR;和

对CD58具有特异性的标记的结合剂。

143. 根据权利要求142所述的系统,其中所述CAR包含胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD2信号传导结构域和CD3 ζ 激活结构域。

144. 根据权利要求142所述的系统,其中所述CAR包含胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含共信号传导结构域和CD3 ζ 激活结构域,并且所述工程化细胞还包含根据权利要求67-76中任一项所述的嵌合多肽。

145. 根据权利要求142-144中任一项所述的系统,其中所述标记的结合剂包含抗CD58抗体或抗体衍生物。

146. 根据权利要求142-145中任一项所述的系统,所述工程化细胞还包含转基因TCR和/或嵌合多肽,所述转基因TCR包含对第二抗原具有特异性的第二抗原结合结构域,所述嵌合多肽包含对第三抗原具有特异性的第三抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域。

147. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:

- a. 根据权利要求77-94中任一项所述的核酸;
- b. 根据权利要求95或97所述的载体;和/或
- c. 根据权利要求98至104中任一项所述的工程化细胞;和
- d. 药学上可接受的载体。

148. 以下项用于治疗受试者中的疾病的用途:

- a. 根据权利要求42-66中任一项所述的CAR;
- b. 根据权利要求67-76中任一项所述的嵌合多肽;
- c. 根据权利要求58-66中任一项所述的转基因TCR;
- d. 根据权利要求77-94中任一项所述的核酸;
- e. 根据权利要求95-97中任一项所述的载体;
- f. 根据权利要求98-104中任一项所述的工程化细胞;
- g. 根据权利要求142-145中任一项所述的系统;和/或
- h. 根据权利要求147所述的治疗性组合物。

149. 以下项用于制造治疗受试者中的疾病的药物的用途:

- a. 根据权利要求42-66中任一项所述的CAR;
- b. 根据权利要求67-76中任一项所述的嵌合多肽;
- c. 根据权利要求58-66中任一项所述的转基因TCR;
- d. 根据权利要求77-94中任一项所述的核酸;

- e. 根据权利要求95-97中任一项所述的载体；
- f. 根据权利要求98-104中任一项所述的工程化细胞；
- g. 根据权利要求142-145中任一项所述的系统；和/或
- h. 根据权利要求147所述的治疗性组合物。

150. 根据权利要求148或149所述的用途，其中所述受试者是人。

151. 根据权利要求148或149所述的用途，其中所述用途与选自以下中的一种或多种进行组合：疫苗、溶瘤病毒、检查点抑制剂、T细胞激动剂抗体、化疗和双特异性抗体。

具有CD2激活的嵌合抗原受体

在联邦政府资助的研究与开发下完成的发明的权利的声明

[0001] 本发明是在由美国国立卫生研究院授予的合同号CA049605的政府支持下完成的。政府享有本发明的一定权利。

相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年2月14日提交的美国临时专利申请号62/976,997和2020年11月4日提交的美国临时专利申请号63/109,831的优先权,将其披露内容通过引用以其整体(包含所有附图在内)并入本文。

序列表的并入

[0003] 本申请包含序列表,将其通过引用以其整体并入本文。所附的名称为“078430_514001W0_Sequence_Listing_ST25”的序列表文本文件创建于2021年2月12日,并且为423KB。

背景技术

[0004] 对于患有B细胞淋巴瘤的患者,包括那些接受传统化疗方案后复发的患者,免疫治疗方法显示出巨大的临床功效。在最近一项针对111名患有难治性B细胞淋巴瘤的患者的II期研究中,其中101名施用了靶向CD19的CAR-T细胞(嵌合抗原受体T细胞)疗法,40%的患者在治疗后15个月显示疾病的完全缓解(S.S.Neelapu等人,N Engl J Med (2017) 377:2531-44)。在单独的研究中观察到类似的结果,分别在43%和71%的患有弥漫性大B细胞和滤泡性淋巴瘤的患者中观察到完全缓解(S.J.Schuster等人,N Engl J Med (2017) 377:2545-54)。虽然约一半的接受阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel) (Axi-cel) 的患者实现了完全反应,但相当一部分患者经历疾病进展(F.L.Locke等人,Lancet Oncol (2019) 20(1):31-42)。通过T细胞受体(CD3)与呈递非自身抗原的MHC(主要组织相容性抗原)蛋白之间的结合刺激T细胞。当由于共刺激因子如4-1BB和CD28导致共刺激发生时,T细胞应答大大改善。然而,Axi-cel和替沙仑赛(Tisagenlecleucel)各自包含构建在CAR中的共刺激结构域(分别为CD28和4-1BB),但复发和疾病进展仍继续发生。

[0005] 存在对于鉴定疾病进展的原因以及治疗使用现有CAR-T疗法未能获得缓解的患者的迫切医学需要。

[0006] 本公开文本中所提到的所有出版物和专利申请都通过引用并入本文,并入程度如同确切且单独地指示每个单独出版物或专利申请都通过引用并入一般。不承认本文引用的任何参考文献构成现有技术。参考文献的讨论陈述其著者的主张,并且诸位发明人保留质疑所引用文献的准确性和相关性的权利。应理解,尽管本文中提及许多信息源,包括科学期刊文章、专利文件和教科书;但是该提及并不意味着承认这些文件中的任何文件构成了本领域中公知常识的一部分。

发明内容

[0007] 大部分复发或对CAR-T治疗无反应的患者显示其肿瘤组织中功能性CD58的表达降

低或改变。在这些患者中,肿瘤细胞CD58表达是降低或缺失的,或CD58以具有降低或缺失的结合CD2的能力的突变形式表达。出乎意料的是,现有的CAR-T药剂依赖于CD58的肿瘤细胞表达来进行其共刺激的一部分。本文提供了克服CAR-T对肿瘤表达的CD58的依赖并恢复CAR-T疗法的活性和功效的保护性方法和试剂。本公开文本的工程化CAR-T细胞可用于治疗受试者中的癌细胞,无论待靶向的细胞是否以正常水平或降低的水平表达CD58,或表达CD58的突变或失活形式,或不表达任何形式的CD58。本公开文本的工程化细胞在许多情况下展现出比在所述CAR构建体中缺乏CD2共刺激结构域的其他CAR-T细胞更大的活性。

[0008] 本公开文本的一个方面是一种嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体从N末端到C末端按顺序包含:第一抗原结合结构域;间隔子结构域;跨膜结构域;和胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域、共刺激信号传导结构域和CD3 ζ 激活结构域,其中所述共刺激信号传导结构域不是CD28信号传导结构域。在一些实施方案中,所述共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域或OX40信号传导结构域。在一些实施方案中,所述共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域。在一些实施方案中,所述CAR还包含第二抗原结合结构域。在一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域对不同抗原具有特异性。在一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域对相同抗原的不同表位具有特异性。

[0009] 在一些实施方案中,所述间隔子结构域选自CD8 α 铰链结构域、CD28铰链结构域、CTLA-4铰链结构域、IgG1铰链结构域和IgG4铰链结构域。在一些实施方案中,所述间隔子结构域包含CD28铰链结构域。在一些实施方案中,所述间隔子结构域是具有约10至约50个氨基酸的合成多肽间隔子。在一些实施方案中,所述合成多肽间隔子是(GGS) $_n$ 、(SGG) $_n$ 、(GGGS) $_n$ 、(SGGG) $_n$ 或(GGGGS) $_n$,其中n为约1至约15(SEQ ID NO:87-91)。

[0010] 在一些实施方案中,所述跨膜结构域选自CD3 ζ 链(CD3 ζ)、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、OX40、PD-1、4-1BB(CD137)、FcERI γ 、ICOS(CD278)、ILRB(CD122)、CTLA-4和PD-1、和IL-2RG(CD132)的跨膜结构域的全部或部分。在一些实施方案中,所述跨膜结构域包含CD8 α 跨膜结构域。在一些实施方案中,所述跨膜结构域包含CD28跨膜结构域。在一些实施方案中,所述跨膜结构域包含CD3 ζ 跨膜结构域。在一些实施方案中,所述CAR具有与SEQ ID NO:12至19中之一的序列至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的氨基酸序列。

[0011] 在一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域特异性结合肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。在一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域特异性结合来自以下组的抗原:神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、

NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。

[0012] 本公开文本的另一方面是用于共刺激免疫受体如CAR和/或TCR的嵌合多肽，其中所述CAR具有对第一抗原具有特异性的第一抗原结合结构域，所述TCR具有第二抗原结合结构域，所述嵌合多肽具有第三抗原结合结构域，其中所述嵌合多肽按从N末端到C末端的顺序包含：对所述第一抗原具有特异性的第一抗原结合结构域、对所述第二抗原具有特异性的第二抗原结合结构域和对所述第三抗原具有特异性的第三抗原结合结构域；间隔子结构域；跨膜结构域；和胞质信号传导结构域，其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域，并且不包含CD3 ζ 激活结构域，并且其中所述第二抗原不是CD58。在一些实施方案中，所述第一抗原、所述第二抗原和所述第三抗原彼此不同。在一些实施方案中，所述第一抗原、所述第二抗原和所述第三抗原中的至少两个是相同的。

[0013] 在一些实施方案中，所述第二抗原是肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。在一些实施方案中，所述第二抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原 (CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白 (AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2 (AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原 (PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1 (PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子 (IGF) -I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100 (Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒 (HPV) 抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。在一些实施方案中，所述第二抗原选自B7H3、BAFF-R、CD19、CD20、CD22、GD2、GD3、GPC2、IL13R α 2和ROR1。

[0014] 在一些实施方案中，所述第三抗原是肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。在一些实施方案中，所述第三抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原 (CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白 (AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2 (AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原 (PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1 (PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子 (IGF) -I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100 (Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒 (HPV) 抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲

胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。在一些实施方案中，所述第二抗原选自B7H3、BAFF-R、CD19、CD20、CD22、GD2、GD3、GPC2、IL13R α 2和ROR1。

[0015] 在一些实施方案中，用转基因T细胞受体 (TCR) 增强CD2信号传导。在一些实施方案中，所述转基因TCR包含对第二抗原具有特异性的第二抗原结合结构域。在一些实施方案中，所述转基因TCR包含跨膜结构域。在一些实施方案中，所述跨膜结构域选自CD3 ζ 链 (CD3 ζ)、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、OX40、PD-1、4-1BB (CD137)、FcERI γ 、ICOS (CD278)、ILRB (CD122)、CTLA-4和PD-1、和IL-2RG (CD132) 的跨膜结构域的全部或部分。在一些实施方案中，所述转基因TCR还包含胞质信号传导结构域。在一些实施方案中，所述转基因TCR的第二抗原是通过I类MHC或II类MHC呈递的肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。

[0016] 在一些实施方案中，所述嵌合多肽具有包含另外的共刺激信号传导结构域的胞质信号传导结构域。在一些实施方案中，所述另外的共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、CD28信号传导结构域或OX40信号传导结构域。在一些实施方案中，所述另外的共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域或OX40信号传导结构域。在一些实施方案中，所述另外的共刺激信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域。在一些实施方案中，所述另外的共刺激信号传导结构域包含tol1样受体信号传导结构域。

[0017] 在一些实施方案中，所述嵌合多肽具有与SEQ ID NO:20至29和92-112中之一的序列至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述跨膜结构域源自CD8 α 、CD2或CD28。在一些实施方案中，所述跨膜结构域是CD28跨膜结构域。在一些实施方案中，所述跨膜结构域是CD8 α 跨膜结构域。在一些实施方案中，所述跨膜结构域是CD2跨膜结构域。

[0018] 本公开文本的另一方面是编码所述CAR、上述嵌合多肽和/或所述TCR的核酸。在一些实施方案中，所述核酸编码具有与SEQ ID NO:41至58中之一的序列至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的序列的多肽。在一些实施方案中，所述核酸编码嵌合多肽。在一些实施方案中，所述核酸编码具有与SEQ ID NO:49至58中之一的序列至少约70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的序列的多肽。

[0019] 在一些实施方案中，所述核酸编码嵌合多肽、CAR和/或TCR。在一些实施方案中，所述核酸编码具有与SEQ ID NO:72、74、76、78、82、84或86中之一的序列至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或约100%相同的序列的多肽。在一些实施方案中，所述CAR抗原结合结构域和所述嵌合多肽抗原结合结构域对不同抗原具有特异性。在一些实施方案中，所述CAR抗原结合结构域和所述嵌合多肽抗原结合结构域对相同抗原具有特异性。在一些实施方案中，所述第一结合结构域和所述第二结合结构域对相同抗原的不同表位具有特异性。在一些实施方案中，编码嵌合多肽的所述核酸和编码CAR的所述核酸各自具有单独的启动子。在一些实施方案中，编码嵌合多肽的所述核酸和编码CAR的所述核酸被核糖体再进入位点分隔开。在一些实施方案中，所述嵌合多肽和所述CAR被编码为单个多肽，其中所述嵌合多肽和所述CAR被自切割肽分隔开。在一些实施方案中，所述自切割肽是2A肽。在一些实施方案中，所述CAR跨膜结构域和所述嵌合多肽跨膜结构域是不同的。在一些实施方案

中,所述核酸包括DNA。在一些实施方案中,所述核酸包括RNA。

[0020] 本公开文本的另一方面是一种载体,所述载体包含可操作地连接至启动子的上述任何核酸。在一些实施方案中,所述载体是慢病毒载体。

[0021] 本公开文本的另一方面是一种工程化细胞,所述工程化细胞包含本文所述的CAR、嵌合多肽和/或TCR、核酸和/或载体。在一些实施方案中,所述细胞表达如本文所述具有CD2共刺激结构域的CAR。在一些实施方案中,所述细胞表达本文所述的嵌合多肽。在一些实施方案中,所述细胞表达本文所述的转基因TCR。

[0022] 在一些实施方案中,所述细胞表达对第一抗原具有特异性的CAR和对第二抗原具有特异性的嵌合多肽以及对第三抗原具有特异性的TCR。在一些实施方案中,所述第一抗原和所述第二抗原彼此不同。在一些实施方案中,所述第一抗原和所述第二抗原是相同的。在一些实施方案中,所述第一结合结构域和所述第二结合结构域对相同抗原的不同表位具有特异性。在一些实施方案中,所述CAR跨膜结构域不同于所述嵌合多肽跨膜结构域。在一些实施方案中,所述第一抗原、所述第二抗原和所述第三抗原彼此不同。在一些实施方案中,所述第一抗原、所述第二抗原和所述第三抗原中的至少两个是相同的。

[0023] 本公开文本的另一方面是一种通过提供免疫细胞以及用编码上述嵌合多肽的核酸转导所述免疫细胞来制备工程化细胞的方法。在一些实施方案中,所述免疫细胞是T细胞、NK细胞、NKT细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)或巨噬细胞。在一些实施方案中,所述免疫细胞是T细胞、NK细胞、NKT细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)或巨噬细胞的前体细胞。在一些实施方案中,将所述免疫细胞进一步用编码CAR的核酸转导。

[0024] 本公开文本的另一方面是一种通过以下方式制备具有改进的功能特征的CAR-T细胞的方法:提供免疫细胞,以及用编码CAR的核酸和编码嵌合多肽和/或TCR的核酸转导所述免疫细胞以产生含有对具有第一抗原的靶细胞具有特异性的CAR的CAR-T细胞,所述CAR-T细胞还包含嵌合多肽;其中所述功能特征是:(i)对下调CD58表达或基本上不表达CD58的靶细胞具有功效;(ii)对下调所选抗原或表达所选抗原的突变形式的靶细胞具有功效;(iii)对所述靶细胞具有改进的选择性;或(iv)拯救CAR靶抗原的损失。在一些实施方案中,所述嵌合多肽包含对由所述靶细胞表达的抗原具有特异性的抗原结合结构域。在一些实施方案中,所述转基因TCR包含对由所述靶细胞表达的抗原具有特异性的抗原结合结构域。在一些实施方案中,所损失的CAR靶抗原是CD19。

[0025] 本公开文本的另一方面是一种用于通过以下方式帮助治疗患有以具有至少第一抗原的靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的方法:提供表达具有CD2共刺激结构域和至少一个另外的共刺激结构域的CAR或表达CAR、嵌合多肽和/或TCR的工程化细胞;以及施用治疗有效数量的工程化细胞,其中所述工程化细胞帮助治疗所述受试者。在一些实施方案中,所述CAR除了CD2共刺激结构域之外还具有至少两个共刺激结构域,或者所述CAR具有至少两个共刺激结构域并与嵌合多肽一起表达。在一些实施方案中,其中所述方法还包括确定所述靶细胞的功能性CD58表达的程度。在一些实施方案中,所述方法还包括在施用所述工程化细胞之前提供对所述靶细胞的CD58表达的测定,并且如果CD58表达的测定表明所述靶细胞表达突变的CD58或以低于阈值水平的水平表达CD58,则施用治疗有效数量的所述工程化细胞。在一些实施方案中,所述阈值水平为约50,000、45,000、40,000、35,000、30,000、25,000、20,000、15,000、14,000、13,000、12,000、11,000、10,000、9,000、8,

000、7,000、6,000、5,000、4,000、3,000、2,000、1,000或500个CD58分子/靶细胞。在一些实施方案中,所述方法还提供抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段能够刺激靶细胞微环境中的CD2信号传导。在一些实施方案中,所述抗体是多特异性抗体。在一些实施方案中,所述多特异性抗体对抗肿瘤抗原CD2和/或CD3具有特异性。在一些实施方案中,所述抗体结合片段选自scFv、scFv-Fc、Fab、Fab'、(Fab) 2、(Fab') 2、微型抗体、双抗体、三抗体和dAb。在一些实施方案中,所述抗体结合片段对抗肿瘤抗原CD2和/或CD3具有特异性。在一些实施方案中,所述方法还提供了能够响应于所述靶细胞微环境中表达的肿瘤特异性抗原而交联天然CD2的治疗剂。在一些实施方案中,所述治疗剂是分泌的或细胞表面表达的。在一些实施方案中,所述治疗剂是抗CD2 scFv、抗体、Fab、DARPIN、配体或抗原结合结构域。

[0026] 本公开文本的另一方面是一种用于帮助治疗患有以具有至少第一抗原的靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的系统,其中所述系统包含具有对第一抗原具有特异性的CAR和对CD58具有特异性的标记的结合剂的本公开文本的工程化细胞。在一些实施方案中,所述CAR包含胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD2信号传导结构域和CD3 ζ 激活结构域。在一些实施方案中,所述CAR包含胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含共信号传导结构域和CD3 ζ 激活结构域,并且所述工程化细胞还包含本公开文本的嵌合多肽。在一些实施方案中,所述标记的结合剂包含抗CD58抗体或抗体衍生物。在一些实施方案中,所述工程化细胞还包含本文所述的转基因TCR。

[0027] 本公开文本的另一方面是一种用于帮助治疗患有以具有至少第一抗原的靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的方法,并且其中所述靶细胞表达降低水平的CD58和/或表达具有降低的激活CD2的能力的CD58形式,所述方法通过以下方式进行:提供工程化细胞,其中所述工程化细胞表达CAR,所述CAR包含能够特异性结合所述第一抗原的第一抗原结合结构域、间隔子结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域和CD3 ζ 激活结构域;测定获自所述受试者的样品中功能性CD58的表达水平,其中所述样品含有肿瘤细胞;以及如果功能性CD58的表达水平低于预定阈值水平,则施用治疗有效数量的工程化细胞。在一些实施方案中,所述胞质信号传导结构域包含另外的共刺激结构域。在一些实施方案中,所述另外的共刺激结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、CD28信号传导结构域或OX40信号传导结构域。在一些实施方案中,所述另外的信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域或OX40信号传导结构域。在一些实施方案中,所述另外的共刺激结构域包含4-1BB信号传导结构域。在一些实施方案中,所述阈值水平为约50,000、45,000、40,000、35,000、30,000、25,000、20,000、15,000、14,000、13,000、12,000、11,000、10,000、9,000、8,000、7,000、6,000、5,000、4,000、3,000、2,000、1,000或500个功能性CD58分子/靶细胞。

[0028] 本公开文本的另一方面是一种治疗性组合物,所述治疗性组合物包含:本公开文本的核酸、本公开文本的载体和/或本公开文本的工程化细胞;以及药学上可接受的载体。

[0029] 本公开文本的另一方面是具有CD2共刺激信号传导结构域的CAR、本公开文本的嵌合多肽、本公开文本的转基因TCR、本公开文本的核酸、本公开文本的载体、本公开文本的工程化细胞和/或本公开文本的药物组合物用于治疗人类疾病的用途。在一些实施方案中,所

述疾病是过度增殖性障碍。在一些实施方案中,所述疾病是癌症。

[0030] 本公开文本的另一方面是具有CD2共刺激信号传导结构域的CAR、本公开文本的嵌合多肽、本公开文本的核酸、本公开文本的载体、本公开文本的工程化细胞和/或本公开文本的药物组合物用于制造治疗疾病的药物的用途。

[0031] 本公开文本的另一方面是一种包含编码嵌合信号传导分子的多核苷酸的核酸,所述嵌合信号传导分子包含:(i)胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导结构域但不包含CD3 ζ 结构域;以及以下中的至少一种:(ii)抗原结合结构域;或(iii)跨膜结构域。在一些实施方案中,所述胞质信号传导结构域还包含共刺激结构域。在一些实施方案中,所述共刺激结构域包含以下中的至少一种:4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、OX40信号传导结构域、CD28信号传导结构域、CD278信号传导结构域、CD40信号传导结构域、CD40L信号传导结构域、tol1样受体信号传导结构域或其任何组合。在一些实施方案中,所述胞质信号传导结构域包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少80%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述胞质结构域由SEQ ID NO:8组成。在一些实施方案中,嵌合信号传导分子包含与选自SEQ ID NO:20至29和92-112的氨基酸序列至少约80%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述核酸可包含编码所述嵌合信号传导分子的多核苷酸,其中所述嵌合信号传导分子包含(ii)所述抗原结合结构域。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域包含抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域包含scFv、sdAb、Fab、双特异性抗体或其抗原结合片段、三特异性抗体或其抗原结合片段、双特异性双抗体、三特异性三抗体、scFv-Fc、微型抗体、VhH结构域、hcIgG结构域、V-NAR结构域或其任何组合。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域对B细胞表面抗原具有特异性。在一些实施方案中,所述B细胞表面抗原选自HLA-DR、CD20、CD32b、CD37、CD38、CD52、CD81、CD79A、CD79B、CD138、CSI、GPCR5D、BAFF受体、APRIL、BCMA和TACI。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域对肿瘤相关抗原具有特异性。在一些实施方案中,所述肿瘤相关抗原选自HLA-DR、CD20、CD32b、CD37、CD38、CD52、CD81、CD79A、CD79B、CD138、CSI、GPCR5D、BAFF受体、APRIL、BCMA、TACI、神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。在一些实施方案中,所述核酸包含编码所述嵌合信号传导分子的多核苷酸,其中所述嵌合信号传导分子包含(iii)所述跨膜结构域。在一些实施方案中,所述跨膜结构域选自CD3 ζ 、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、

OX40、PD-1、4-1BB (CD137)、FcERI γ 、ICOS (CD278)、ILRB (CD122)、和IL-2RG (CD132) 的跨膜结构域的全部或部分。

[0032] 本公开文本的另一面是一种包含编码嵌合信号传导分子的多核苷酸的核酸,所述嵌合信号传导分子包含与选自SEQ ID NO:20至29和92-112的序列至少约80%同源的序列。

[0033] 本公开文本的另一面是一种核酸组合物,所述核酸组合物包含根据权利要求1-14中任一项所述的含有编码嵌合信号传导分子的多核苷酸的核酸,并且进一步包含含有编码另外的多肽的多核苷酸的核酸。在一些实施方案中,所述另外的多肽包含嵌合抗原受体(CAR)、T细胞受体(TCR)或TCR-CAR。在一些实施方案中,所述CAR包括第一代CAR、第二代CAR或第三代CAR。在一些实施方案中,所述另外的多肽包含含有CD3 ζ 结构域的CAR。在一些实施方案中,所述另外的多肽包含含有抗原结合结构域的CAR。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域包含抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域包含scFv、sdAb、Fab、双特异性抗体或其抗原结合片段、三特异性抗体或其抗原结合片段、双特异性双抗体、三特异性三抗体、scFv-Fc、微型抗体、VhH结构域、hcIgG结构域、V-NAR结构域或其任何组合。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域对B细胞表面抗原具有特异性。在一些实施方案中,所述B细胞表面抗原选自HLA-DR、CD20、CD32b、CD37、CD38、CD52、CD81、CD79A、CD79B、CD138、CSI、GPCR5D、BAFF受体、APRIL、BCMA和TACI。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域对肿瘤相关抗原具有特异性。在一些实施方案中,所述肿瘤相关抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。在一些实施方案中,所述另外的多肽还包含共刺激结构域。在一些实施方案中,所述共刺激结构域包含以下中的至少一种:4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、OX40信号传导结构域、CD28信号传导结构域、CD278信号传导结构域、CD40信号传导结构域、CD40L信号传导结构域、toll样受体信号传导结构域或其任何组合。在一些实施方案中,所述另外的多肽还包含所述跨膜结构域。在一些实施方案中,所述跨膜结构域选自CD3 ζ 、CD2、CD8 α 、CD28、CD40、CTLA4、OX40、PD-1、4-1BB (CD137)、FcERI γ 、ICOS (CD278)、ILRB (CD122)、和IL-2RG (CD132) 的跨膜结构域的全部或部分。

[0034] 本公开文本的另一面是一种包含本文提供的核酸或本文提供的核酸组合物的载体。

[0035] 本公开文本的另一方便是一种包含本文提供的载体的细胞。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞、干细胞、哺乳动物细胞、灵长类动物细胞或人细胞。在一些实施方案中,所述细胞是自体的或同种异体的。在一些实施方案中,所述细胞是T细胞、CD8阳性T细胞、CD4阳性T细胞、调节性T细胞、细胞毒性T细胞或肿瘤浸润性淋巴细胞。

[0036] 本公开文本的另一方便是一种治疗患有过度增殖性障碍的受试者的方法,所述方法包括:向所述受试者施用包含治疗有效数量的本文所述细胞的组合物。本公开文本的另一方便是一种治疗患有以靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的受试者的方法,所述靶细胞(i)缺乏CD58表达;(ii)表达降低水平的CD58;或(iii)表达具有降低的激活CD2的能力的CD58形式,所述方法包括:向所述受试者施用包含治疗有效数量的本文所述细胞的组合物。

[0037] 本公开文本的另一方便是一种嵌合多肽,所述嵌合多肽包含:i)抗原结合结构域;ii)跨膜结构域;iii)含有CD2信号传导结构域和共刺激结构域的胞质信号传导结构域,其中所述抗原结合结构域包含与选自SEQ ID NO:1、2、3和4的序列至少约80%同源的氨基酸序列;所述跨膜结构域包含与选自SEQ ID NO:5、6和7的序列至少约80%同源的氨基酸序列;所述CD2信号传导结构域包含与SEQ ID NO:8的序列至少约80%同源的氨基酸序列,并且所述共刺激结构域包含与选自SEQ ID NO:10和11的序列至少约80%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述胞质信号传导结构域不包含CD3 ζ 激活结构域。在一些实施方案中,所述胞质信号传导结构域包含激活结构域,其中所述激活结构域包含与SEQ ID NO:9的序列至少约80%同源的氨基酸序列。

附图说明

[0038] 图1显示敲除Na1m6靶细胞中CD58表达的作用。如实施例1所述,敲除CD58表达显著降低用对照靶标产生可测量的量的那些CAR T细胞中IFN γ 和IL-2的产生。在每个小图中,三对条从左到右代表CAR CD19-28z、CD19-BBz和CD22-BBz。

[0039] 图2显示敲除Na1m6靶细胞中CD58表达的作用,如通过CD22 CAR对靶细胞的杀伤所测量的,其中靶细胞是CD58⁺或CD58⁻,如实施例2所述。

[0040] 图3显示敲除Na1m6靶细胞中CD58表达的作用,如通过CD19 CAR对靶细胞的杀伤所测量的,其中靶细胞是CD58⁺或CD58⁻,如实施例3所述。

[0041] 图4显示敲除Na1m6靶细胞中CD58表达的作用,如通过CD19 CAR对靶细胞的杀伤所测量的,其中靶细胞是CD58⁺或CD58⁻,并且靶抗原(CD19)表达从45,000个拷贝/细胞降低到约6,196个拷贝/细胞,如实施例3所述。

[0042] 图5显示敲除Na1m6靶细胞中CD58表达的作用,如通过CD19 CAR对靶细胞的杀伤所测量的,其中靶细胞是CD58⁺或CD58⁻,并且CD19表达进一步降低到约963个拷贝/细胞,如实施例3所述。

[0043] 图6显示CD22-BBz CAR T细胞可以在体内控制CD58⁺Na1m6细胞的生长,而在CD58⁻Na1m6细胞的情况下未实现超过瞬时反应,如实施例4所述。

[0044] 图7显示CD19-28z CAR T细胞能够在体内控制CD58⁺细胞的肿瘤生长,而在CD58⁻细胞的情况下仅实现瞬时反应,如实施例5所述。

[0045] 图8显示CD19-BBz CAR T细胞能够在体内控制CD58⁺细胞的肿瘤生长,而在CD58⁻细

胞的情况下仅实现瞬时反应,如实施例5所述。

[0046] 图9显示含CD2的CAR (除m971-BB-z-CD2外) 在针对CD58⁺和CD58⁻细胞的细胞毒性方面优于m971-BBz,如实施例6所述。

[0047] 图10显示含CD2的CAR (除m971-BB-z-CD2外) 在针对CD58⁻细胞的细胞因子释放方面优于m971-BBz,如实施例6所述。在每个小图中,在不存在肿瘤靶细胞的情况下没有观察到细胞因子释放。在每个小图中,中间的条形簇表示在存在CD58⁺Na1m6靶细胞的情况下的细胞因子表达,而右边的条形簇表示在存在CD58⁻Na1m6靶细胞 (“N6CD58K0”) 的情况下的表达。在中间的条形簇中,CAR从左到右为m971-BBz、m971-CD2-BBz、m971-CD2z和m971-BB-CD2z。未观察到m971-BBz-CD2或模拟转导的T细胞的表达。在每个小图右边的条形簇中,CAR从左到右为m971-CD2-BBz、m971-CD2z和m971-BB-CD2z。未观察到m971-BBz、m971-BBz-CD2或模拟转导的T细胞的表达。

[0048] 图11显示当施用给接种CD58⁻肿瘤细胞的小鼠时,与m971-BBz相比,m971-CD2-BBz CAR-T细胞表现出增强的肿瘤控制和增强的存活率,如实施例7所述。左图显示小鼠中表达萤光素酶的肿瘤细胞的通量值。上部迹线指示用模拟转导的T细胞治疗的小鼠;中间迹线指示用m971-BBz CAR-T细胞治疗的小鼠,而下部迹线指示用m971-CD2-BBz CAR-T细胞治疗的小鼠。在右图中,显示了存活百分比,表明用模拟转导的T细胞治疗的小鼠没有存活到第20天;用m971-BBz CAR-T细胞治疗的所有小鼠存活超过第20天,但没有小鼠存活到第25天;用m971-CD2-BBz CAR-T细胞治疗的所有小鼠存活超过第30天,一些小鼠存活长达第45天。

[0049] 图12显示当靶细胞表达约45,000个CD19分子/细胞时,具有或不具有CD2共刺激结构域的CD19 CAR-T细胞在针对CD58⁺和CD58⁻细胞的细胞毒性方面表现相当,如实施例7所述。

[0050] 图13显示当靶细胞表达约6,196个CD19分子/细胞时,CD19 CD2 CAR-T就针对CD58⁻细胞的细胞毒性方面优于CD19-BBz CAR-T,如实施例7所述。这种程度的CD19表达提供了在淋巴瘤中发现的CD19表达水平的更接近的近似值。

[0051] 图14显示当孵育24小时时,CD19 CD2 CAR在针对CD58⁺和CD58⁻细胞的细胞因子释放方面也优于CD19-BBz细胞,如实施例7所述。在每个小图中,在不存在肿瘤靶细胞的情况下没有观察到细胞因子释放。在每个小图中,中间的条形簇表示在存在CD58⁺Na1m6靶细胞的情况下的细胞因子表达,而右边的条形簇表示在存在CD58⁻Na1m6靶细胞 (“N6 CD58K0”) 的情况下的表达。在中间的条形簇中,CAR从左到右为CD19-BBz、CD19-CD2z和CD19-BB-CD2z。未观察到模拟转导的T细胞的表达。在每个图右边的条形簇中,CAR从左到右为CD19-BBz、CD19-CD2z和CD19-BB-CD2z。CD19-BBz中的IL-2表达在CD58⁻细胞存在下几乎检测不到。同样,未观察到模拟转导的T细胞的表达。

[0052] 图15显示向CD28共刺激结构域添加CD2共刺激结构域显著降低IL-2和IFN γ 释放,如实施例8所述。在每个小图中,在不存在肿瘤靶细胞的情况下没有观察到细胞因子释放。在每个小图中,中间的条形簇表示在存在CD58⁺Na1m6靶细胞的情况下的细胞因子表达,而右边的条形簇表示在存在CD58⁻Na1m6靶细胞 (“N6 CD58K0”) 的情况下的表达。在中间的条形簇中,CAR从左到右为m971-28z和m971-CD2-28z。未观察到模拟转导的T细胞的表达。在CD58⁻Na1m6靶细胞存在下,未检测到任一受体的IL-2表达,且未检测到m971-CD2-28z的IFN γ 表达。

[0053] 图16显示m971-28z在细胞毒性方面表现优于m971-CD2-28z,如实施例8所述。

[0054] 图17显示向4-1BB共刺激结构域添加CD2共刺激结构域改善了针对CD58K0细胞的CAR细胞因子释放,并且对于CD19 CAR,添加CD2也改善了针对CD58⁺细胞的细胞因子释放,如实施例8所述。在每个小图中,中间的条形簇表示在存在CD58⁺Na1m6靶细胞的情况下的细胞因子表达,而右边的条形簇表示在存在CD58⁻Na1m6靶细胞(“N6CD58K0”)的情况下的表达。在左图的中间的条形簇中,CAR从左到右为m971-BBz和m971-BB-CD2z。左图显示在不存在CD58⁺细胞的情况下没有观察到m971-BBz CAR-T细胞的IL-2表达。在右图中,CAR从左至右为CD19-BBz和CD19-BB-CD2z。该小图显示在不存在CD58⁺细胞的情况下没有观察到CD19-BBz的IL-2表达。

[0055] 图18显示CD19-CD2-BBz在细胞毒性方面表现优于CD19-BBz,特别是针对CD58K0细胞,如实施例8所述。

[0056] 图19示意性说明示例性CAR与CD2反式嵌合多肽之间的差异。左图描绘了CD2CAR的示意性结构,其除了CD3 ζ 激活结构域之外还具有CD2信号传导结构域和共刺激结构域。右图描绘了具有共刺激结构域的第二代CAR和具有抗原结合结构域和CD2信号传导结构域的嵌合多肽。注意,嵌合多肽缺乏CD3 ζ 激活结构域,因此仅以反式起作用以共刺激CAR。

[0057] 图20显示在针对CD58K0细胞的细胞毒性方面,除了CAR之外还具有嵌合多肽的CAR-T细胞优于不具有嵌合多肽的CAR-T细胞,如实施例9所述。

[0058] 图21在针对CD58K0细胞的细胞因子释放方面,除了CAR之外还具有嵌合多肽的CAR-T细胞优于不具有嵌合多肽的CAR-T细胞,如实施例9所述。在每个小图中,中间的条形簇表示在存在CD58⁺Na1m6靶细胞的情况下的细胞因子表达,而右边的条形簇表示在存在CD58⁻Na1m6靶细胞(“N6 CD58K0”)的情况下的表达。在左图的中间条形簇中,CAR从左至右为m971-BBz+CD19-28tm-CD2(“反式受体”,构建体m971-BBz-2A-CD19-28tm-CD2)和m971-BBz。左图显示在不存在CD58⁺细胞的情况下没有观察到m971-BBz CAR-T细胞的IL-2表达;仅观察到m971-BBz+CD19-28tm-CD2的表达。在右图(IFN γ 表达)中,CAR(有和没有CD58)从左至右为m971-BBz+CD19-28tm-CD2(来自构建体m971-BBz-2A-CD19-2tm-CD2)、m971-BBz+CD19-8tm-CD2(来自构建体m971-BBz-2A-CD19-8tm-CD2)、m971-BBz+CD19-2tm-CD2(来自构建体m971-BBz-2A-CD19-2tm-CD2)、m971-BBz+CD19-28m(对照,来自构建体m971-BBz-2A-CD19-28m-终止子*)和m971-BBz(对照,来自构建体m971-BBz-2A-终止子*)。

[0059] 图22显示反式构建体(m971-BBz-2A-CD19-28tm-CD2)在细胞毒性方面比两种顺式构建体表现更好,如实施例10所述。

[0060] 图23显示反式构建体(m971-BBz-2A-CD19-28tm-CD2)在细胞因子释放方面比两种顺式构建体表现更好,如实施例10所述。在每个小图中,CAR从左至右为m971-CD2z、m971-BB-CD2z和m971-BBz-2A-CD19-28tm-CD2。在不存在靶肿瘤细胞的情况下没有观察到细胞因子释放,并且在不存在CD58的情况下,m971-BB-CD2z没有释放可测量的IL-2。

[0061] 图24显示其中CAR和嵌合多肽靶向相同抗原的不同表位的各种CAR-T细胞在细胞毒性方面都比缺乏嵌合多肽的CAR-T细胞表现更好,如实施例11所述。

[0062] 图25显示反式构建体m971-BBz-2A-HA22-28tm-CD2在细胞因子释放方面比其顺式类似物m971-BB-CD2z表现更好,如实施例11所述。在每种情况下,CAR构建体从左至右为m971-BB-CD2z和m971-BBz-2A-HA22-28tm-CD2。

[0063] 图26显示与不含任何信号传导结构域的识别CD19的对照分子一起表达的传统m971-BBz CAR (CD22-4-1BBz+CD19-TM) 相比,含有与识别CD19的CD2信号传导CAR一起表达的m971-BBz CAR的反式CD2 CAR T细胞 (CD22-4-1BBz+CD19-CD2) 显示出针对CD58KO Nalm6的强抗肿瘤活性。

[0064] 图27显示与识别CD20的含有CD2的受体 (m971-BBz+CD20-28tm-CD2和m971-BBz+CD20-8tm-CD2) 共表达的反式CD22 CAR T细胞能够拯救针对CD58 KO细胞的CAR T功能。

[0065] 图28显示与识别CD20的含有CD2的受体 (CD19-BBz+CD20-28htm-CD2) 共表达的反式CD19 CAR T细胞能够拯救针对CD58 KO细胞的CAR T细胞功能。

[0066] 图29显示反式CD19-28z和m971-8tm-CD2-z能够拯救针对CD58 KO细胞的CAR T功能并维持针对损失CD19或CD22抗原的细胞的活性。

[0067] 图30显示反式CD19-BBz和CD20-28htm-CD2-z能够拯救针对CD58 KO细胞的CAR T细胞功能并维持针对损失靶抗原如CD19的细胞的活性。

[0068] 图31显示反式整合CD2信号传导的CD19或CD22 CAR细胞克服CD58损失并维持针对损失靶抗原CD19的细胞的活性。

[0069] 图32显示整合了CD2信号传导的靶向CD20的CAR能够克服CD58的损失和CD19的损失,这两者都是CAR T细胞疗法的免疫逃逸的常见机制。

具体实施方式

[0070] CD58 (LFA-3) 是主要在抗原呈递细胞上发现的细胞粘附蛋白,所述抗原呈递细胞例如淋巴母细胞 (F.Sanchez-Madrid等人,Proc Natl Acad Sci USA (1982) 79:7489-93)、B细胞、T细胞、单核细胞、粒细胞、血小板、血管内皮、血管平滑肌、红细胞和成纤维细胞 (A.M.Krensky等人,J Immunol (1983) 131 (2):611-16)。CD58损失或突变被认为是DLBCL的不利预后因素 (T.Menter等人,Front Oncol (2018) 8:54)。

[0071] CD2 (LFA-2) 是在T细胞和天然杀伤细胞上发现的细胞粘附蛋白。在与CD58连接后,CD2在T细胞中充当共刺激因子 (P.Selvaraj等人,Nature (1987) 326:400-03; T.A.Springer,Nature (1990) 346:425-34),增加细胞因子产生 (B.E.Bierer等人,J Exp Med (1988) 168:1145-56) 和逆转失能 (V.A.Boussiotis等人,J Exp Med (1994) 180:1665-73)。

[0072] 如本文所述,本公开文本显示当CAR-T疗法未能治疗淋巴瘤如DLBCL和其他B细胞过度增殖性障碍时,一个原因可能是肿瘤细胞上CD58的损失、减少或突变。出乎意料的是,目前用于这种疗法的CAR-T细胞部分依赖于肿瘤细胞CD58的表达以激活存在于患者来源的CAR-T细胞上的内源性CD2。在不存在CD58-CD2信号传导的情况下,CAR-T细胞产生少量的IL-2和IFN γ ,导致活性和功效的伴随降低。

[0073] 本公开文本总体上涉及用于减少或消除CAR-T对肿瘤表达的CD58的依赖性的方法;有效结合CD2信号传导的CAR;反式CD2信号传导嵌合蛋白对CAR的共刺激;及其系统。

A. 定义

[0074] 除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述”包括复数指示物。例如,术语“一种细胞”包括一种或多种细胞,包括其混合物。本文中使用“A和/或B”来包括所有的以下替代形式:“A”、“B”、“A或B”以及“A和B”。

[0075] 在提供了一系列值时,应理解的是每个中间值,到下限的第十个单位(除非上下文另外明确指出),所述范围的上限与下限之间以及任何其他陈述的或在所述陈述范围内的中间值均被涵盖在本公开文本之内。这些更小范围的上限和下限可以独立地被包括在更小范围之内,并且也被涵盖在本公开文本之内,服从于陈述的范围内的任何确切排除的界限。当陈述的范围包括一个或两个界限时,排除那些包括的界限中的任一个或两个的范围也包括在本公开文本中。

[0076] 关于本文鉴定的核酸或氨基酸序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”或“同源性”被定义为在考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分比对序列后,候选序列中与所比较的多肽中的氨基酸残基相同的核酸或氨基酸残基的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以使用公众可获得的序列比较计算机程序ALIGN-2来实现。ALIGN-2序列比较计算机程序的源代码可与用户文档一起在华盛顿特区20559的美国版权局获得,其在美国版权注册号TXU510087下注册。可编译ALIGN-2程序以在UNIX操作系统如数字UNIX V4.0D上使用。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置,并且不变。

[0077] 关于本文鉴定的核酸或氨基酸序列的“同一性百分比(%)”被定义为在考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分比对序列后,候选序列中与所比较的多肽中的氨基酸残基相同的核酸或氨基酸残基的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以使用公众可获得的序列比较计算机程序ALIGN-2来实现。ALIGN-2序列比较计算机程序的源代码可与用户文档一起在华盛顿特区20559的美国版权局获得,其在美国版权注册号TXU510087下注册。可编译ALIGN-2程序以在UNIX操作系统如数字UNIX V4.0D上使用。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置,并且不变。

[0078] 本文公开的所有范围还涵盖任何且所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围都可以被认识为充分描述相同范围并且使得相同范围能分解为至少相等的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性例子,本文中论述的每个范围可以容易地分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。同样如本领域技术人员将理解的,如“高达”、“至少”、“大于”、“小于”等所有言辞都包括所列举的数字并且涉及随后可以分解为如上所讨论的子范围的范围。最后,如本领域技术人员将理解的,范围包括每个单独成员。因此,例如,具有1-3个物品的组是指具有1、2或3个物品的组。类似地,具有1-5个物品的组是指具有1、2、3、4或5个物品的组等等。

[0079] 应了解,为明确起见在单独实施方案的上下文中描述的本公开文本的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反,为简洁起见在单个实施方案的上下文中描述的本公开文本的各种特征还可以分开地或以任何合适的子组合提供。属于本公开文本的实施方案的所有组合确切地涵盖在本公开文本中并且在本文中公开如同每个和每一种组合均单独地和明确地公开一样。此外,各种实施方案及其要素的所有子组合也确切地涵盖在本公开文本中并且在本文中公开如同每个和每一种这样的子组合均单独地和明确地在本文中公开一样。

[0080] 如本文所用,药剂的“治疗有效量”或“治疗有效数量”是足以在疾病或障碍的治疗或管理中提供治疗益处,或延迟或最小化与该疾病或障碍相关的一种或多种症状的量或数量。治疗有效量的药剂是指单独或与其他治疗剂组合的一定量的治疗剂,其在学习或管理癌症方面提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以涵盖改善疾病或障碍的整体疗法、减轻或

避免疾病或障碍的症状或原因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。“有效量”的例子是足以促成治疗、预防或减轻疾病的一种或多种症状的量,其也可以称为“治疗有效量”。症状的“减轻”意指一种或多种症状的严重程度或频率的降低或一种或多种症状的消除。组合物的确切量(包括“治疗有效量”)将取决于治疗的目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术来确定(参见例如,Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(第1-3卷,2010);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(2016);Pickar,Dosage Calculations(2012);以及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,2012,Gennaro编辑,Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0081] 过度增殖性障碍包括癌症和以细胞的不受调节的过度生长为特征的增生。过度增殖性障碍经常显示出遗传调节机制的丧失,并且可能不适当地表达天然蛋白(包括来自其他细胞类型或发育阶段的蛋白的表达、突变蛋白的表达、以及高于或低于正常水平的蛋白质表达水平)。CD58⁺过度增殖性障碍是其中正常CD58表达减少或不存在或其中CD58以突变形式表达的过度增殖性障碍。

[0082] B细胞过度增殖性障碍包括B细胞白血病和淋巴瘤,如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、B细胞幼淋巴细胞性白血病、前体B淋巴母细胞性白血病、毛细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症和特征在于B谱系细胞过度生长的其他障碍。

[0083] 免疫受例如嵌合抗原受体(CAR)和T细胞受体(TCR)通常包含胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和激活T细胞细胞毒性反应的胞质信号传导结构域。CAR通常还在抗原结合结构域和跨膜结构域之间具有间隔子结构域,其通常包括铰链结构域。如本文所述,胞质信号传导结构域还可包含一个或多个共刺激区。

[0084] CAR结构经常被缩写以列出靶抗原(或抗原结合结构域或药剂);任选地间隔子结构域;任选地跨膜结构域;以及胞质信号传导结构域的共刺激和刺激结构域。例如,具有抗CD19 scFv抗原结合结构域、CD8 α 跨膜结构域(其可包括胞外铰链区)、4-1BB共刺激结构域和CD3 ζ 激活结构域的CAR可表示为CD19-8tm-41BB ζ 。在通常使用结构域的情况下,它们通常甚至被进一步缩写,使得具有CD28跨膜结构域、4-1BB结构域和CD3 ζ 激活结构域的CAR可以被缩写为CD19-28tm-28BB ζ 。这些通常通过省略跨膜结构域的名称来进一步缩写,例如CD19-28BB ζ 。还常见的是指出特定的抗原结合结构域而不是仅仅其特异性,例如m971而不是CD22,这表明抗原结合结构域是m971 scFv。

B. CD2 CAR

[0085] 本公开文本的CD2 CAR包含抗原结合结构域、间隔子结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域。所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导(共刺激)结构域、第二共刺激结构域(除CD28外)和激活结构域如CD3 ζ 激活结构域。本公开文本的CD2CAR可单独与其他CAR组合用于CAR-T细胞。在一些实施方案中,本公开文本的CD2CAR可以与嵌合多肽和/或转基因T细胞受体(TCR)组合使用。在一些实施方案中,通过转基因TCR增强CD2信号传导。在一些实施方案中,本公开文本的CD2 CAR可以与一种或多种另外的治疗剂组合使用,所述另外的治疗剂例如抗体或其抗原结合片段,或可以响应于肿瘤微环境中的肿瘤特异性抗原而交联天然CD2的分子(施用的、分泌的或表面表达的)。如本文所述,本公开文本的CD2 CAR使得

CAR-T细胞不大依赖于靶细胞的CD58表达,并且可以进一步增加CAR-T细胞的治疗活性。

[0086] 在一些实施方案中,所述CAR是第一代CAR。在一些实施方案中,所述CAR是第二代CAR。在一些实施方案中,所述CAR是第三代CAR。第一代CAR通常具有胞内信号传导结构域,其包含CD3 ζ 、Fc γ RI或其他含ITAM的激活结构域的胞内信号传导结构域,以提供T细胞激活信号。第二代CAR还包含共刺激信号传导结构域(例如,来自内源性T细胞共刺激受体的共刺激信号传导结构域,如CD28、4-1BB或ICOS)。第三代CAR可以包含含有EGAM的激活结构域、第一共刺激信号传导结构域和第二共刺激信号传导结构域。

1. 抗原结合结构域

[0087] 所述抗原结合结构域可以是以足够的亲和力和特异性与所选抗原结合的任何分子,并且通常是抗体或抗体衍生物,例如scFv、单结构域抗体(sdAb)、Fab'片段、(Fab')₂片段、纳米抗体、双抗体等。可替代地,所述抗原结合结构域可以是特异性结合靶抗原的受体或受体片段。所述抗原结合结构域可以直接(共价)或间接(例如,通过两个或多个结合配偶体的非共价结合)连接到受体的其余部分,如下所述。

[0088] 选择第一抗原结合结构域用于特异性结合靶抗原。通常,选择靶抗原是因为它是靶细胞如肿瘤细胞的特征,而不是其他(健康)细胞的特征。肿瘤抗原是由肿瘤细胞产生的引发免疫应答、特别是T细胞介导的免疫应答的蛋白质。因此,抗原结合部分可基于待治疗的癌症的特定类型来选择。肿瘤抗原包括,例如但不限于,神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、生存素和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR和间皮素。

[0089] 所述肿瘤抗原也可以是肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)。TSA是肿瘤细胞独有的,并且在体内其他细胞上不存在。TAA不是肿瘤细胞所特有的,并且在不能诱导对抗原的免疫耐受状态的条件下也在一些正常细胞上表达。肿瘤上抗原的表达可以在使得免疫系统能够响应抗原的条件下发生。TAA可能是在胎儿发育期间在免疫系统不成熟并且无法反应时在正常细胞上表达的抗原,或者可能是通常在正常细胞上以低水平存在但是在肿瘤细胞上以更高的水平表达的抗原。

[0090] TSA和TAA的例子包括但不限于分化抗原,如MART-1/MelanA(MART-1)、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2和肿瘤特异性多谱系抗原(如MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15);过表达的胚胎抗原,如CEA;过表达的癌基因和突变的肿瘤抑制基因,如p53、Ras、HER-2;由染色体易位产生的独特肿瘤抗原,如BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR;以及病毒抗原,如EB病毒抗原EBVA和人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7。其他大的基于蛋白质的抗原包括TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO-1、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP和TPS。在一些实施方案中,所述靶抗原是CD19、CD20、CD22、ROR1或GD2。在一些实

施方案中,所述靶抗原是CD19、CD20或CD22。在一个实施方案中,所述靶抗原是CD19。在一个实施方案中,所述靶抗原是CD22。

[0091] 抗体衍生物是在其配体结合机制方面类似于抗体的分子,并且包括例如纳米抗体、duobodies、双抗体、三抗体、微型抗体、F(ab')₂片段、Fab片段、单链可变片段(scFv)、单结构域抗体(sdAb)及其功能片段。参见例如D.L.Porter等人,N Engl J Med (2011) 365 (8) : 725-33 (scFv);E.L.Smith等人,Mol Ther (2018) 26 (6) :1447-56 (scFv);S.R.Banihashemi等人,Iran J Basic Med Sci (2018) 21 (5) :455-64 (CD19纳米抗体);F.Rahbarizadeh等人,Adv Drug Deliv Rev (2019) 141:41-46 (sdAb);S.M.Kipriyanov等人,Int J Cancer (1998) 77 (5) :763-72 (双抗体);F.Le Gall等人,FEBS Lett (1999) 453 (1-2) :164-68 (三抗体);M.A.Ghetie等人,Blood (1994) 83 (5) :1329-36 (F(ab')₂) ;和M.A.Ghetie等人,Clin Cancer Res (1999) 5 (12) :3920-27 (F(ab')₂和Fab')。抗体衍生物也可由治疗性抗体制备,例如但不限于通过制备基于治疗性抗体的纳米抗体、duobody、双抗体、三抗体、微型抗体、F(ab')₂片段、Fab片段、单链可变片段(scFv)、或单结构域抗体(sdAb)。也可以使用噬菌体展示技术设计抗体衍生物(参见例如E.Romao等人,Curr Pharm Des (2016) 22 (43) :6500-18)。

[0092] 所述抗原结合结构域可以包括多个抗原的结合结构域,其可以相同或不同。例如,所述抗原结合结构域可包含对两种抗原或相同抗原上的两个表位具有特异性的双特异性(Fab')₂。多特异性抗原结合结构域可以增加CAR的敏感性,例如通过允许CAR识别多种抗原并对其起反应。

[0093] 可替代地,所述抗原结合结构域可独立于CAR的其余部分表达,并通过非共价相互作用与其结合。例如,所述CAR的胞外部分可以包含特异性结合对的一个成员,其结合独立的抗原结合结构域(不干扰抗原结合结构域的抗原结合)。例如,所述CAR胞外结构域可以包含链霉亲和素,而独立的抗原结合结构域是生物素化的。可替代地,所述CAR胞外结构域可包含对独立的抗原结合结构域具有特异性的抗体或抗体衍生物。这种分成独立的抗原结合结构域和CAR使得人们能够改变受体的抗原特异性而不转导新受体。参见例如N.G.Minutolo等人,Front Oncol (2019) 9:176。

2. 跨膜结构域

[0094] 跨膜结构域用于将受体的胞外结构域(抗原结合结构域和间隔子结构域)与胞质结构域连接。通常,能够在CAR中起作用的任何跨膜结构域可用于本公开文本的受体和方法中。跨膜结构域可以包括例如但不限于,CD3ζ链(CD3ζ)、CD28、CD2、CD4、OX40、4-1BB(CD137)、FcERI γ、ICOS(CD278)、ILRB(CD122)、IL-2RG(CD132)、CTLA-4、PD-1或CD40的跨膜结构域的全部或部分,或源自这样的跨膜结构域的序列。胞质信号传导结构域通常包括将配体结合事件转导为激活T细胞的胞内信号的结构域。经常使用所述CD3ζ胞内结构域/激活结构域,但也可以使用其他如MyD88。在一个实施方案中,所述跨膜结构域是来自CD3ζ、CD2、CD8或CD28的跨膜结构域。在一个实施方案中,所述跨膜结构域源自来自CD2或CD28的跨膜结构域。在一些实施方案中,所述跨膜结构域与CD3ζ、CD28、CD2、CD4、OX40、4-1BB(CD137)、FcERI γ、ICOS(CD278)、ILRB(CD122)、IL-2RG(CD132)或CD40跨膜结构域具有约70、75、80、85、90、92、93、94、95、96、97、98、99或约100%序列同一性。

3. 间隔子结构域

[0095] 在一些实施方案中,所述CAR进一步包含胞外间隔子结构域,其可以包括铰链结构

域。铰链结构域通常是位于靶向部分和跨膜结构域之间的柔性多肽连接区。铰链结构域序列通常源自IgG亚类(如IgG1和IgG4)、IgD、CD28和CD8结构域。在一些实施方案中,所述铰链结构域为侧翼多肽区提供结构柔性。铰链结构域可由天然或合成多肽组成。本领域技术人员将理解,铰链结构域可以通过促进抗原结合部分相对于其识别的抗原部分的最佳定位来改善CAR的功能。在一些实施方案中,最佳CAR活性可能不需要铰链结构域。在一些实施方案中,包含短氨基酸序列的铰链结构域通过协助抗原结合(例如通过解除可能以其他方式改变抗体结合动力学的空间限制)来促进CAR活性。在一些实施方案中,铰链结构域连接在抗原结合部分的下游和跨膜结构域的上游。

[0096] 合适的铰链结构域的非限制性例子包括源自CD8 α 、CD28、CTLA4、CD4、PD1、IgG1、PGK或IgG4的那些。在一些实施方案中,所述铰链结构域可以包括源自人CD8 α (亦称CD8a)分子、CD28分子以及在为侧翼区域提供柔性方面提供类似功能的任何其他受体的区域。在一些实施方案中,本文公开的CAR包含源自CD8 α 铰链结构域的铰链结构域。在一些实施方案中,本文公开的CAR包含源自CD28或CD2铰链结构域的铰链结构域。在一些实施方案中,铰链结构域与CD8 α 、CD28、CTLA4、CD4、PD1、IgG1、PGK或IgG4铰链结构域具有约70、75、80、85、90、92、93、94、95、96、97、98、99或约100%序列同一性。

[0097] 在一些实施方案中,间隔子结构域还包含接头,所述接头包含位于抗原结合结构域和胞外铰链结构域之间的一个或多个插入氨基酸残基。在一些实施方案中,所述接头位于抗原结合结构域的下游和铰链结构域的上游。原则上,对接头的长度和/或氨基酸组成没有特别限制。在一些实施方案中,包含约1至约300个氨基酸残基(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个氨基酸残基)的任何任意单链肽可以用作接头。在一些实施方案中,所述接头包括至少约5、6、7、8、9、10、11、12、15、20、25、30、35、40、45或50个氨基酸。在一些实施方案中,所述接头包括不超过约300、250、200、150、140、130、120、110、100、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35或30个氨基酸残基。在一些实施方案中,可以优化胞外间隔子的长度和氨基酸组成以改变抗原结合结构域和胞外铰链结构域彼此的取向和/或接近度,以实现所需的CAR活性。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域和胞外铰链结构域彼此的取向和/或接近度可以变化和/或优化为会增强或降低CAR功效的“调节”工具或效果。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域和铰链结构域彼此的取向和/或接近度可以变化和/或优化以产生CAR的部分功能形式。在一些实施方案中,所述胞外间隔子结构域包含对应于IgG4铰链结构域和IgG4 CH2-CH3结构域的氨基酸序列。

[0098] 可替代地,间隔子结构域可以是合成的多肽间隔子,如具有随机序列、(gly-gly-ser)_n(“GGS_n”)序列、或其变体如(SGG)_n、(GGGS)_n、(SGGG)_n、(SGGGG)_n等的间隔子,其中n可以在约1至约15的范围内(SEQ ID NO:87-91)。合成的多肽间隔子结构域还可以包括天然存在的序列,例如源自CD8 α 、IgG等的铰链结构域。

4. 胞质信号传导结构域

[0099] 通常,所述胞质信号传导结构域包含具有免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)的激活结构域,其在磷酸化时激活T细胞对抗原的反应。磷酸化是抗原结合的结果。所述激活结构域最通常源自CD3 ζ 。

[0100] 本公开文本的CAR包含CD3 ζ 激活结构域、CD2共刺激结构域和一个或多个用于增加细胞因子产生或敏感性、减少或防止失能、和/或增加增殖和细胞毒活性的另外的共刺激结

构域。这些另外的共刺激结构域可以源自共刺激蛋白,例如B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、CTLA-4、PD-1、CD278、CD122、CD132、B7-H2、B7-H3、PD-L1、PD-L2、B7-H4、PDCD6、BTLA、41BB (CD137)、FcERI γ 、CD40L、4-1BBL、GITR、BAFF、GITR-L、BAFF-R、HVEM、CD27、LIGHT、CD27L、OX40、OX40L、CD30、CD30L、TAC1、CD40、CD244、CD84、BLAME、CD229、CRACC、CD2F-10、NTB-A、CD48、SLAM (CD150)、CD58、ikaros、CD53、整合素 $\alpha 4$ 、CD82、整合素 $\alpha 4\beta 1$ 、CD90、整合素 $\alpha 4\beta 7$ 、CD96、LAG-3、CD160、LMIR、CRTAM、TCL1A、DAP12;TIM-1、Dectin-1、TIM-4、TSLP、EphB6、TSLP-R和HLA-DR。在本公开文本的实施方案中,所述胞质信号传导结构域包含CD3 ζ 激活结构域。在一些实施方案中,一个共刺激结构域是CD2共刺激结构域。在另一个实施方案中,所述胞质信号传导结构域包含CD2共刺激结构域和第二共刺激结构域,其中所述第二共刺激结构域不包含CD28共刺激结构域。在一个实施方案中,所述第二共刺激结构域包含41BB共刺激结构域。CD28共刺激结构域在本文所述方法的实践中是无效的,并且在没有CD58的情况下不能提供激活。在一些实施方案中,所述共刺激结构域包含以下中的至少一种:4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、OX40信号传导结构域、CD28信号传导结构域、CD278信号传导结构域、CD40信号传导结构域、CD40L信号传导结构域、toll样受体信号传导结构域或其任何组合(Weinkove R.等人,Clin Transl Immunology.2019;8(5):e1049)。

5. 示例性构建体

[0101] 本公开文本的示例性CAR可以包括但不限于以下中的任一种:CD19-CD2-z (SEQ ID NO:12,41)、CD19-CD2-BBz (SEQ ID NO:13,42)、CD19-BB-CD2z (SEQ ID NO:14,43)、CD19-CD2-28z (SEQ ID NO:15,44)、m971-CD2z (SEQ ID NO:16,45)、m971-CD2-BBz (SEQ ID NO:17,46)、m971-CD2-BB-CD2z (SEQ ID NO:18,47)、m971-CD2-28z (SEQ ID NO:19,48)、CD19-28tm-CD2 (SEQ ID NO:20,49)、CD19-8tm-CD2 (SEQ ID NO:21,50)、CD19-2tm-CD2 (SEQ ID NO:22,51)、m971-28tm-CD2 (SEQ ID NO:23,52)、m971-8tm-CD2 (SEQ ID NO:24,53)、HA22-28tm-CD2 (SEQ ID NO:25,54)、HA22-8tm-CD2 (SEQ ID NO:26,55)、HA22-2tm-CD2 (SEQ ID NO:27,56)、CD20-28tm-CD2 (SEQ ID NO:28,57)、CD20-8tm-CD2 (SEQ ID NO:29,58)、m971-BBz (SEQ ID NO:59,60)、m971-28z (SEQ ID NO:61,62)、CD19-28z (SEQ ID NO:63,64)、CD19-BBz (SEQ ID NO:65,66)、m971-BBz-CD2 (SEQ ID NO:67,68)、m971-BBz-2A-CD19-CD28tm-CD2 (SEQ ID NO:71,72)、m971-BBz-2A-CD19-CD8tm-CD2 (SEQ ID NO:73,74)、m971-BBz-2A-CD19-CD2tm-CD2 (SEQ ID NO:75,76)、m971-BBz-2A-HA22-CD28tm-CD2 (SEQ ID NO:81,82)、m971-BBz-2A-HA22-CD8tm-CD2 (SEQ ID NO:83,84)、m971-BBz-2A-HA22-2tm-CD2 (SEQ ID NO:85,86)、CD19-8htm-CD2-z (SEQ ID NO:92,114)、CD19-8htm-CD2-BB-z (SEQ ID NO:93,115)、CD19-8htm-BB-CD2-z (SEQ ID NO:94,116)、CD19-8htm-CD2-28-z (SEQ ID NO:95,117)、CD19-28htm-CD2-z (SEQ ID NO:96,118)、m971-8htm-CD2-z (SEQ ID NO:97,119)、m971-8htm-CD2-BB-z (SEQ ID NO:98,120)、m971-8htm-BB-CD2-z (SEQ ID NO:99,121)、m971-8htm-CD2-28-z (SEQ ID NO:100,122)、CD19-28htm-CD2 (SEQ ID NO:101,123)、CD19-8htm-CD2 (SEQ ID NO:102,124)、CD19-2htm-CD2 (SEQ ID NO:103,125)、m971-28htm-CD2 (SEQ ID NO:104,126)、m971-8htm-CD2 (SEQ ID NO:105,127)、HA22-28htm-CD2 (SEQ ID NO:106,128)、HA22-8htm-CD2 (SEQ ID NO:107,129)、HA22-2htm-CD2 (SEQ ID NO:108,130)、CD20-IgG1long-28htm-CD2 (SEQ ID NO:109,131)、CD20-IgG1long-8htm-CD2 (SEQ ID NO:110,132)、CD20-IgG1long-28htm-CD2-z (SEQ ID NO:111,133) 或CD20-IgG1long-8htm-

CD2-z (SEQ ID NO:112、134)。

[0102] 在一些实施方案中,本公开文本的CAR可以包含与选自以下的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同的氨基酸序列或核苷酸序列:CD19-CD2-z (SEQ ID NO:12、41)、CD19-CD2-BBz (SEQ ID NO:13、42)、CD19-BB-CD2z (SEQ ID NO:14、43)、CD19-CD2-28z (SEQ ID NO:15、44)、m971-CD2z (SEQ ID NO:16、45)、m971-CD2-BBz (SEQ ID NO:17、46)、m971-CD2-BB-CD2z (SEQ ID NO:18、47)、m971-CD2-28z (SEQ ID NO:19、48)、CD19-28tm-CD2 (SEQ ID NO:20、49)、CD19-8tm-CD2 (SEQ ID NO:21、50)、CD19-2tm-CD2 (SEQ ID NO:22、51)、m971-28tm-CD2 (SEQ ID NO:23、52)、m971-8tm-CD2 (SEQ ID NO:24、53)、HA22-28tm-CD2 (SEQ ID NO:25、54)、HA22-8tm-CD2 (SEQ ID NO:26、55)、HA22-2tm-CD2 (SEQ ID NO:27、56)、CD20-28tm-CD2 (SEQ ID NO:28、57)、CD20-8tm-CD2 (SEQ ID NO:29、58)、m971-BBz (SEQ ID NO:59、60)、m971-28z (SEQ ID NO:61、62)、CD19-28z (SEQ ID NO:63、64)、CD19-BBz (SEQ ID NO:65、66)、m971-BBz-CD2 (SEQ ID NO:67、68)、m971-BBz-2A-CD19-CD28tm-CD2 (SEQ ID NO:71、72)、m971-BBz-2A-CD19-CD8tm-CD2 (SEQ ID NO:73、74)、m971-BBz-2A-CD19-CD2tm-CD2 (SEQ ID NO:75、76)、m971-BBz-2A-HA22-CD28tm-CD2 (SEQ ID NO:81、82)、m971-BBz-2A-HA22-CD8tm-CD2 (SEQ ID NO:83、84)、m971-BBz-2A-HA22-2tm-CD2 (SEQ ID NO:85、86)、CD19-8htm-CD2-z (SEQ ID NO:92、114)、CD19-8htm-CD2-BB-z (SEQ ID NO:93、115)、CD19-8htm-BB-CD2-z (SEQ ID NO:94、116)、CD19-8htm-CD2-28-z (SEQ ID NO:95、117)、CD19-28htm-CD2-z (SEQ ID NO:96、118)、m971-8htm-CD2-z (SEQ ID NO:97、119)、m971-8htm-CD2-BB-z (SEQ ID NO:98、120)、m971-8htm-BB-CD2-z (SEQ ID NO:99、121)、m971-8htm-CD2-28-z (SEQ ID NO:100、122)、CD19-28htm-CD2 (SEQ ID NO:101、123)、CD19-8htm-CD2 (SEQ ID NO:102、124)、CD19-2htm-CD2 (SEQ ID NO:103、125)、m971-28htm-CD2 (SEQ ID NO:104、126)、m971-8htm-CD2 (SEQ ID NO:105、127)、HA22-28htm-CD2 (SEQ ID NO:106、128)、HA22-8htm-CD2 (SEQ ID NO:107、129)、HA22-2htm-CD2 (SEQ ID NO:108、130)、CD20-IgG1long-28htm-CD2 (SEQ ID NO:109、131)、CD20-IgG1long-8htm-CD2 (SEQ ID NO:110、132)、CD20-IgG1long-28htm-CD2-z (SEQ ID NO:111、133) 或CD20-IgG1long-8htm-CD2-z (SEQ ID NO:112、134)。

C. 嵌合多肽

[0103] 本公开文本的一个方面是在CAR-T疗法中与CAR一起使用和/或与转基因TCR组合使用的嵌合多肽。本公开文本的嵌合多肽从N末端到C末端包含抗原结合结构域、任选的间隔子结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域,其中所述胞质信号传导结构域包含CD2信号传导(共刺激)结构域,并且不包含CD3 ζ 激活结构域。这些嵌合多肽作为反式CD2信号传导受体,并且与CAR的不同之处在于它们缺乏激活结构域,例如CD3 ζ 激活结构域或等同物。因此,它们不直接激活T细胞,而是作为CAR的共受体。

[0104] 所述抗原结合结构域可以选自上述抗原结合结构域组和上述靶抗原或任何其他合适的靶标。合适的靶标将是在靶细胞上发现的抗原,并且不需要具有肿瘤特异性或与肿瘤相关,因为嵌合多肽在没有CAR或T细胞受体激活的情况下不触发免疫细胞激活。然而,使用肿瘤特异性或肿瘤相关作为嵌合多肽靶标可以增加工程化细胞对靶细胞的特异性,特别是在CAR和嵌合多肽具有不同靶抗原的情况下。

[0105] 所述CAR和所述嵌合多肽抗原结合结构域(分别为第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域)可以靶向相同抗原、不同抗原或相同抗原的不同表位。在一个实施方案中,所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域靶向不同的抗原。在一个实施方案中,所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域靶向不同的抗原。在一个实施方案中,所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域靶向相同抗原的不同表位。在一个实施方案中,所述第一抗原结合结构域对CD19或CD22具有特异性。在一个实施方案中,所述第二抗原结合结构域对CD22或CD19具有特异性。

[0106] 如上所述,嵌合多肽的抗原结合结构域可以是多特异性的,并且嵌合多肽和CAR可以靶向多个不同的或部分重叠的抗原。

[0107] 嵌合多肽跨膜结构域可以包括上述任何跨膜结构域,包括但不限于CD3 ζ 链(CD3 ζ)、CD2、CD28、OX40、4-1BB(CD137)、FcERI γ 、ICOS(CD278)、ILRB(CD122)、IL-2RG(CD132)、CTLA-4、PD-1或CD40的跨膜结构域的全部或部分。有时观察到具有相同跨膜结构域的两种不同受体导致活性的干扰或降低。因此,所述CAR和所述嵌合多肽可以选择不同跨膜结构域。在一个实施方案中,所述跨膜结构域是来自CD3 ζ 、CD2、CD8或CD28的跨膜结构域。在一个实施方案中,所述跨膜结构域是来自CD2或CD28的跨膜结构域。在一个实施方案中,所述跨膜结构域是来自CD28的跨膜结构域。在一些实施方案中,所述CAR的跨膜结构域和嵌合多肽的跨膜结构域是不同的。

[0108] 如上所述,所述嵌合多肽还可以包含间隔子结构域和/或铰链结构域。在一个实施方案中,所述嵌合多肽包含CD8 α 铰链结构域或CD28铰链结构域或CD2铰链结构域。在一个实施方案中,所述嵌合多肽包含CD28铰链结构域。

[0109] 所述嵌合多肽胞质信号传导结构域不包含CD3 ζ 激活结构域,但至少包含CD2信号传导结构域。胞质信号传导结构域可以进一步包含除了CD28信号传导结构域之外的另外的共刺激信号传导结构域。在一个实施方案中,所述嵌合多肽胞质信号传导结构域包含CD2。在一个实施方案中,所述嵌合多肽胞质信号传导结构域包含CD2和4-1BB。在一个实施方案中,所述嵌合多肽胞质信号传导结构域包含CD2和OX40。在一些实施方案中,所述共刺激结构域包含以下中的至少一种:4-1BB信号传导结构域、CD27信号传导结构域、OX40信号传导结构域、CD28信号传导结构域、CD278信号传导结构域、CD40信号传导结构域、CD40L信号传导结构域、toll样受体信号传导结构域或其任何组合(Weinkove R.等人,Clin Transl Immunology.2019;8(5):e1049)。

[0110] 在一些实施方案中,所述抗原结合结构域包含与选自SEQ ID NO:1、2、3和4的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域包含与选自SEQ ID NO:1、2、3和4的序列具有至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同的氨基酸序列。

[0111] 在一些实施方案中,所述跨膜结构域包含与选自SEQ ID NO:5、6和7的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述跨膜结构域包含与选自SEQ ID NO:5、6和7的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同的氨基酸序列。

[0112] 在一些实施方案中,所述CD2信号传导结构域包含与SEQ ID NO:8的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述CD2信号传导结构域包含与SEQ ID NO:8的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同的氨基酸序列。

[0113] 在一些实施方案中,所述共刺激信号传导结构域包含与选自SEQ ID NO:10和11的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述共刺激信号传导结构域包含与选自SEQ ID NO:10和11的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同的氨基酸序列。

[0114] 在一些实施方案中,所述激活结构域包含与SEQ ID NO:9的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列。在一些实施方案中,激活结构域包含与SEQ ID NO:9的序列至少约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同的氨基酸序列。

D. T细胞受体

[0115] 本公开文本的一个方面是在CAR-T疗法中与CAR一起使用的转基因T细胞受体。TCR可以在细胞的表面上发现或以可溶形式发现。通常,在T细胞(或T淋巴细胞)的表面上发现TCR,在此处它通常负责识别与主要组织相容性复合物(MHC)分子结合的抗原。

[0116] T细胞受体(TCR)是免疫球蛋白超家族的异二聚体细胞表面蛋白,其参与响应于抗原结合的T细胞激活。TCR复合物可以由TCR α / β 链和CD3 γ / δ / ϵ / ζ 亚基组成,它们可以通过疏水相互作用缔合。体细胞VDJ重组能够产生不同的TCR α 和TCR β 链,并且TCR $\alpha\beta$ 异二聚体通常通过结合肽-MHC复合物来负责抗原识别。CD3可通过其胞质尾中的免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)传递TCR触发的信号,但其通常不直接参与抗原识别。ITAM是含有酪氨酸的序列(YXXL/I)的串联重复,并且CD3 γ / δ / ϵ 链各自含有一个ITAM,而CD3 ζ 链含有三个。作为TCR接合的结果,ITAM磷酸化可由蛋白酪氨酸激酶(PTK)诱导,其允许其他效应分子与TCR复合物相互作用。

[0117] 在一些实施方案中,TCR是完整或全长TCR,包括呈 $\alpha\beta$ 形式或 $\gamma\delta$ 形式的TCR。在一些实施方案中,TCR是二聚体TCR(dTCR)。在一些实施方案中,TCR是单链TCR(scTCR)。在一些实施方案中,所述TCR是这样的抗原结合部分,其少于全长TCR但与在MHC分子中结合的特定肽结合,如与MHC-肽复合物结合。在一些情况下,TCR的抗原结合部分或片段可以仅含有全长或完整TCR的结构性结构域的一部分,但是仍能够结合与完整TCR结合的肽表位(如MHC-肽复合物)。在一些情况下,抗原结合部分含有TCR的可变结构域(如TCR的可变 α 链和可变 β 链),足以形成用于与特定MHC-肽复合物结合的结合位点。通常,TCR的可变链含有参与对肽、MHC和/或MHC-肽复合物的识别的互补决定区。

[0118] 在一些实施方案中,TCR可含有恒定结构域、跨膜结构域和/或短胞质尾。在一些实施方案中,TCR的每条链可以具有一个N末端免疫球蛋白可变结构域、一个免疫球蛋白恒定结构域、跨膜区和位于C末端的短胞质尾。在一些实施方案中,TCR与参与介导信号转导的

CD3复合物的不变蛋白质缔合。

[0119] 在一些实施方案中,TCR含有一个或多个恒定结构域。例如,给定TCR链(例如, α 链或 β 链)的胞外部分可含有两个免疫球蛋白样结构域,例如邻近细胞膜的可变结构域(例如, $V\alpha$ 或 $V\beta$)和恒定结构域(例如, $C\alpha$ 或 $C\beta$)。例如,在一些情况下,由两条链形成的TCR的胞外部分含有两个膜近端恒定结构域和两个膜远端可变结构域,所述可变结构域各自含有CDR。TCR的恒定结构域可以含有短连接序列,其中半胱氨酸残基形成二硫键,从而连接TCR的两条链。在一些实施方案中,TCR可以在 α 链和 β 链中的每一个中具有另外的半胱氨酸残基,使得TCR在恒定结构域中含有两个二硫键。

[0120] 在一些实施方案中,TCR是二聚体TCR(dTCR)。在一些实施方案中,dTCR含有第一多肽(其中对应于TCR α 链可变区序列的序列与对应于TCR α 链恒定区胞外序列的序列的N末端融合)和第二多肽(其中对应于TCR β 链可变区序列的序列与对应于TCR β 链恒定区胞外序列的序列的N末端融合),所述第一多肽和所述第二多肽通过二硫键连接。在一些实施方案中,所述键可以对应于二聚体TCR $\alpha\beta$ 形式中存在的天然链间二硫键。在一些实施方案中,所述链间二硫键不存在于天然TCR中。例如,在一些实施方案中,可以将一个或多个半胱氨酸掺入dTCR多肽对的恒定区胞外序列中。在一些实施方案中,dTCR可以具有天然二硫键和一个或多个非天然二硫键。在一些实施方案中,dTCR可含有跨膜序列以锚定至膜。在一些实施方案中,dTCR可含有TCR α 链,所述TCR α 链含有可变 α 结构域、恒定 α 结构域和附接至恒定 α 结构域C末端的第一二聚化基序;以及TCR β 链,所述TCR β 链包含可变 β 结构域、恒定 β 结构域和附接至恒定 β 结构域C末端的第一二聚化基序,其中所述第一和第二二聚化基序易于相互作用以在第一二聚化基序的氨基酸与第二二聚化基序的氨基酸之间形成共价键,从而将TCR α 链与TCR β 链连接在一起。

[0121] 在一些实施方案中,TCR是单链TCR(scTCR)。在一些实施方案中,scTCR可以含有非天然二硫键链间键,以促进TCR链的缔合。在一些实施方案中,scTCR是非二硫键连接的截短的TCR,其中与其C末端融合的异源亮氨酸拉链促进链缔合。在一些实施方案中,scTCR含有经由接头与TCR β 可变结构域共价连接的TCR α 可变结构域。在一些实施方案中,接头可以是能够形成单多肽链同时保留TCR结合特异性的任何接头。在一些实施方案中,scTCR可含有共价二硫键,其将 α 链的恒定结构域的免疫球蛋白区域的残基连接至 β 链的恒定结构域的免疫球蛋白区域的残基。在一些实施方案中,天然TCR中不存在链间二硫键。例如,在一些实施方案中,可以将一个或多个半胱氨酸掺入scTCR多肽的第一和第二区段的恒定区胞外序列中。在一些实施方案中,scTCR可以含有天然和非天然二硫键。

[0122] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合部分是已修饰或工程化的TCR或其抗原结合部分。在一些实施方案中,TCR的抗原结合结构域可以是多特异性的。在一些实施方案中,TCR或其抗原结合部分可以是重组产生的天然蛋白或其突变形式,其中一种或多种特性(如结合特征)已发生改变。在一些实施方案中,使用定向进化方法来产生具有改变的特性(如对特定MHC-肽复合物具有较高亲和力)的TCR。在一些实施方案中,定向进化通过展示方法实现,所述展示方法包括但不限于酵母展示。在一些实施方案中,展示方法可涉及工程化或修饰已知的亲本或参考TCR。例如,在一些情况下,野生型TCR可以用作模板以用于产生经诱变的TCR,其中CDR的一个或多个残基发生突变,并且可选择具有所希望改变的特性(如对所希望的靶抗原具有更高的亲和力)的突变体。在一些实施方案中,适用于产生TCR或抗原结

合部分的肽可以基于目标靶多肽中HLA限制性基序的存在来确定。在一些实施方案中,使用本领域技术人员已知的计算机预测模型鉴定肽。

[0123] 在一些实施方案中,TCR可以从一个或多个已知的TCR序列(如V α 和/或V β 链的序列)产生,所述一个或多个已知的TCR序列的基本上全长的编码序列是容易获得的。用于从细胞来源获得全长TCR序列(包括V链序列)的方法是熟知的。在一些实施方案中,编码TCR的核酸可以从多种来源获得,如通过一种或多种给定细胞内的或从所述一种或多种给定细胞中分离的编码TCR的核酸的聚合酶链式反应(PCR)扩增获得,或者通过公众可获得的TCR DNA序列的合成获得。

[0124] 在一些实施方案中,TCR是从生物来源获得,如来自T细胞(例如细胞毒性T细胞)、T细胞杂交瘤或其他公众可获得的来源。在一些实施方案中,所述T细胞可以从体内分离的细胞获得,例如来自人受试者。在一些实施方案中,所述TCR是胸腺选择的TCR。在一些实施方案中,所述TCR是新表位限制性TCR。在一些实施方案中,所述T细胞可以是经培养的T细胞杂交瘤或克隆。在一些实施方案中,可以根据TCR序列的知识合成产生所述TCR或其抗原结合部分。

[0125] 在一些实施方案中,TCR是从通过针对靶多肽抗原或其靶T细胞表位筛选候选TCR文库而鉴定或选择的TCR产生的。TCR文库可以通过扩增来自T细胞的V α 和V β 库来产生,所述T细胞是从受试者分离,包括存在于PBMC、脾或其他淋巴器官中的细胞。在一些情况下,T细胞可以从肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)扩增。在一些实施方案中,TCR文库可以从CD4⁺或CD8⁺细胞产生。在一些实施方案中,TCR可以从正常或健康受试者的T细胞来源,即正常TCR文库扩增。在一些实施方案中,TCR可以从患病受试者的T细胞来源,即患病TCR文库扩增。在一些实施方案中,使用简并引物扩增V α 和V β 的基因库,如在从人获得的样品(如T细胞)中通过RT-PCR扩增。在一些实施方案中,scTv文库可以从幼稚V α 和V β 文库组装,其中经扩增的产物被克隆或组装以通过接头隔开。根据受试者和细胞的来源,所述文库可以是HLA等位基因特异性的。可替代地,在一些实施方案中,TCR文库可以通过亲本或支架TCR分子的诱变或多样化产生。在一些方面,使TCR经历例如 α 或 β 链的定向进化,如通过诱变来进行。在一些实施方案中,TCR的CDR内的特定残基可被改变。在一些实施方案中,可以通过亲和力成熟来修饰选择的TCR。在一些实施方案中,可以如通过筛选以评估针对肽的CTL活性来选择抗原特异性T细胞。在一些方面,可以选择例如存在于抗原特异性T细胞上的TCR,如通过结合活性,例如对抗原的特定亲和力或亲合力来选择。

[0126] 在一些实施方案中,本公开文本的TCR与肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原结合。在一些实施方案中,肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO-1、p185erbB2、p180erbB-3、c-

met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。

[0127] 在一些实施方案中,本公开文本的TCR可将CD2胞内结构域融合至CD3 ζ 的C末端。在一些实施方案中,可产生CD3 ϵ ,其中CD2胞内结构域可融合至CD3 ϵ 的C末端或其中CD2的胞内部分可替代CD3 ϵ 的胞内部分的全部或部分。在一些实施方案中,T细胞可分泌或可具有膜结合形式的双特异性抗体,其含有抗CD3 scFv和抗CD2 scFv,从而使T细胞的天然CD2接近TCR,使得当TCR被接合/激活时细胞的天然CD2也被激活。

[0128] 在一些实施方案中,可通过几种方法增强表达转基因TCR的T细胞或离体生长的大量肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)中的CD2信号传导。然后可将TIL返还给患者。例如,T细胞可以用增强CD2信号传导的共受体(除了表达转基因TCR之外)转导。包含胞外配体结合结构域、跨膜结构域和CD2信号传导结构域的共受体可以在病毒或其他载体中转录,并且即使在靶肿瘤细胞表达低、不存在或突变的CD58时也可以反式提供CD2信号传导。共受体的胞外部分可包含识别肿瘤细胞表达的抗原的scFv或在目标靶肿瘤细胞上表达的共同受体的配体。增强CAR T细胞、转基因TCR T细胞或大量TIL中CD2信号传导的另一种方法可以包括转导T细胞以组成型表达分泌的分子,所述分泌的分子能够通过使用一种或多种抗CD2 scFv、抗体、Fab、DARPIN、配体或其他结合剂/抗原结合结构域交联细胞的天然CD2。可替代地,分泌的分子可以在激活转变下表达。分泌的分子可以是膜结合的,并且可以由通过接头连接的两个scFv组成:一个scFv结合T细胞上的CD2(激活其天然CD2信号传导),另一个scFv或配体识别在肿瘤细胞上表达的蛋白质或靶标,使得当T细胞遇到肿瘤细胞时交联并激活CD2。

E. 核酸

[0129] 本公开文本的一个方面是编码本公开文本的CD2 CAR、转基因TCR和/或嵌合多肽的核酸。

[0130] 术语“核酸”和“多核苷酸”在本文中可互换使用,并且是指RNA分子和DNA分子两者,包括包含以下的核酸分子:cDNA、基因组DNA、和/或合成DNA、以及含有核酸类似物的DNA或RNA分子。核酸可以包含一个或多个在DNA或RNA中天然不存在的碱基和/或连接,如亚磷酰胺连接、2'-修饰的核糖或脱氧核糖、吗啉代亚磷酰胺、肽-核酸连接、锁定核酸连接、黄嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、肌苷、二氢尿嘧啶、5-甲基胞嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶等。参见例如,C.I.E.Smith等人,Ann Rev Pharmacol Toxicol (2019) 59:605-30,其通过引用并入本文。核酸可以是双链或单链的(例如,有义链或反义链)。核酸可以含有非常规的或修饰的核苷酸。如本文所用的术语“多核苷酸序列”和“核酸序列”可互换地指核酸分子的序列。本文使用37CFR§1.822中所示的核苷酸碱基命名法。

[0131] 本公开文本的核酸可以编码CD2 CAR、转基因TCR和/或嵌合多肽。在一些实施方案中,本公开文本的核酸可以编码嵌合多肽和CAR(其可以是CD2 CAR或现有技术CAR)。在一些实施方案中,本公开文本的核酸可以编码嵌合多肽和转基因TCR。在一些实施方案中,本公开文本的核酸可以编码CAR和转基因TCR。编码嵌合多肽、CAR和/或转基因TCR的核酸可以是双顺反子或三顺反子核酸,其中两个或三个编码序列被编码IRES(内部核糖体进入位点)的

序列或自切割多肽序列如2A分开,它们分别提供每种蛋白质的表达,或在表达后立即切割为两种单独的蛋白质,如实施例9-11所示。2A序列的例子包括T2A、P2A、E2A和F2A。在一个实施方案中,所述核酸编码CD2 CAR。在一些实施方案中,如实施例12-15中所示,共转染CAR和/或TCR和嵌合多肽的单独构建体。在一个实施方案中,所述核酸编码嵌合多肽。在一些实施方案中,所述核酸编码转基因TCR。在一个实施方案中,所述核酸是编码CAR和嵌合多肽的双顺反子核酸。在一个实施方案中,编码CAR和嵌合多肽的序列被2A序列分开。在一个实施方案中,所述2A序列是P2A序列。在一个实施方案中,所述核酸编码CAR和嵌合多肽。在一个实施方案中,所述核酸编码CD2 CAR和嵌合多肽。

[0132] 在一些实施方案中,所述重组核酸可操作地连接至异源核酸序列,例如编码目标蛋白质的结构基因或调节序列(例如启动子序列)。在一些实施方案中,所述重组核酸进一步被限定为表达盒或载体。在一些实施方案中,所述载体是慢病毒载体、腺病毒载体、腺相关病毒载体或逆转录病毒载体。

[0133] 本文公开的一些实施方案涉及载体或表达盒,所述载体或表达盒包含本文公开的重组核酸分子。表达盒是遗传物质的构建体,所述构建体含有编码序列和足够的调控信息以引导编码序列在体内和/或离体的受体细胞中恰当转录和/或翻译。可以将表达盒插入用于靶向期望的宿主细胞的载体中。因此,术语表达盒可以与术语“表达构建体”互换使用。

[0134] 本文还提供了含有一种或多种编码本文公开的任何CAR和嵌合多肽的核酸分子的载体、质粒或病毒。上述核酸分子可以包含在载体中,所述载体能够引导所述核酸分子在例如已用所述载体转导的细胞中的表达。用于真核细胞的合适载体是本领域已知的并且是可商购的或容易由技术人员制备的。还可以在例如以下文献中发现另外的载体:Ausubel, F.M.等人,Current Protocols in Molecular Biology, (Current Protocol,1994)和Sambrook等人,“Molecular Cloning:A Laboratory Manual,”第2版(1989)。

[0135] 因此,在一些实施方案中,本公开文本的CAR、TCR和/或嵌合多肽可以从载体表达,通常是表达载体。载体可用于在宿主细胞中自主复制,或可在引入宿主细胞后整合到宿主细胞的基因组中,从而与宿主基因组一起复制(例如,非附加型哺乳动物载体)。表达载体能够引导与其可操作地连接的编码序列的表达。通常,在重组DNA技术中有用的表达载体往往是质粒(载体)的形式。然而,还包括其他形式的表达载体,如病毒载体(例如,复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒)。

[0136] 可以经由常规转化或转染技术将DNA载体引入真核细胞中。用于转化或转染宿主细胞的合适方法可以发现于以下文献中:Sambrook等人(1989)Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Plainview,N.Y.)和其他标准分子生物学实验室手册。

[0137] 适用的载体包括用于哺乳动物细胞的pMSXND表达载体。在一些实施方案中,可以将在此类载体中编码主题CAR和/或TCR的核酸插入物可操作地连接至启动子,所述启动子基于例如寻求在其中表达的细胞的类型进行选择。可以在本公开文本中使用的病毒载体包括例如逆转录病毒、腺病毒和腺相关载体、疱疹病毒、猿猴病毒40(SV40)和牛乳头瘤病毒载体(参见例如,Gluzman(编辑),Eukaryotic Viral Vectors,纽约州冷泉港的CSH Laboratory Press)。

[0138] 在一些实施方案中,所述表达载体可以是病毒载体。术语“病毒载体”广泛用于指

代包括典型地促进核酸分子的转移或整合至细胞的基因组中的病毒来源的核酸元件的核酸分子,或者指代介导核酸转移的病毒颗粒。病毒颗粒典型地包括病毒组分,并且有时还包括除了一种或多种核酸以外的宿主细胞组分。本文所用的逆转录病毒载体含有主要源自逆转录病毒的结构性和功能性遗传元件或其部分。逆转录病毒慢病毒载体含有主要源自慢病毒(逆转录病毒的亚型)的结构性和功能性遗传元件或其部分,包括LTR。

[0139] 可以在本公开文本中使用的病毒载体包括例如逆转录病毒载体(包括慢病毒载体)、腺病毒载体和腺相关病毒载体、疱疹病毒、猿猴病毒40(SV40)和牛乳头瘤病毒载体(参见例如,Gluzman(编辑),*Eukaryotic Viral Vectors*, CSH Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)。

[0140] 在一些实施方案中,核酸分子通过本领域已知的病毒或非病毒递送媒介物递送。例如,核酸分子可以稳定地整合到宿主基因组中、或者可以以附加体复制、或者作为微环表达载体存在于重组宿主细胞中以用于稳定或瞬时表达。因此,在本文公开的一些实施方案中,所述核酸分子在重组宿主细胞中作为附加体单元被维持和复制。在一些实施方案中,所述核酸分子稳定地整合到所述重组细胞的基因组中。稳定整合也可以使用经典随机基因组重组技术或更精确的基因组编辑技术完成,如使用指导RNA引导的CRISPR/Cas9、DNA指导的核酸内切酶基因组编辑NgAgo(格氏嗜盐碱杆菌(*Natronobacterium gregoryi*) Argonaute)、或TALEN基因组编辑(转录激活因子样效应物核酸酶)。在一些实施方案中,核酸分子作为微环表达载体存在于重组宿主细胞中以用于稳定或瞬时表达。

[0141] 核酸分子可以包封在病毒衣壳或脂质纳米颗粒中。替代地,一个或多个核酸内切酶多肽可通过本领域已知的病毒或非病毒递送载体递送,如电穿孔或脂质纳米颗粒。例如,可以使用病毒转导方法实现核酸向细胞中的引入。在一个非限制性例子中,腺相关病毒(AAV)是一种非包膜病毒,其可以被工程化为经由病毒转导将核酸递送至靶细胞。已经描述了若干种AAV血清型,并且所有已知的血清型可以感染来自多种不同组织类型的细胞。AAV能够在体内转导广泛的物种和组织,没有毒性证据,并且它产生相对温和的先天性和适应性免疫应答。

[0142] 慢病毒系统也可用于经由病毒转导进行核酸递送和基因疗法。慢病毒载体作为基因递送媒介物提供了若干种有吸引力的特性,包括:(i)通过将载体稳定整合到宿主细胞基因组中进行持续的基因递送;(ii)感染分裂细胞和非分裂细胞二者的能力;(iii)具有广泛的组织趋性,包括重要的基因疗法靶细胞类型和细胞疗法靶细胞类型;(iv)载体转导后不表达病毒蛋白;(v)能够递送复杂遗传元件,如多顺反子序列或含内含子的序列;(vi)具有可能更安全的整合位点特征(例如,通过靶向具有很少或没有致癌潜力的整合位点);以及(vii)为相对容易的用于载体操纵和产生的系统。

F. 工程化细胞

[0143] 含有并表达编码CD2 CAR、转基因TCR和/或嵌合多肽的核酸的工程化细胞也是本公开文本的一个方面。本公开文本的工程化细胞是转导细胞,即,其中核酸分子,例如编码CAR和/或转基因TCR的核酸分子已通过重组DNA技术引入的细胞。这种细胞的子代也被认为在本公开文本的范围内。本公开文本的工程化细胞可用于帮助治疗过度增殖性疾病和病症如癌症。

[0144] 与缺乏本公开文本的特征的CAR-T细胞相比,本公开文本的工程化细胞可展现出

改进的功能特性。例如,具有包含CD2信号传导结构域的CAR、转基因TCR和/或嵌合多肽的本公开文本的工程化细胞可展现出针对下调CD58表达或基本上不表达CD58的靶细胞的改进的功效;针对下调所选抗原或表达所选抗原的突变形式的靶细胞的改进的功效;和/或展现出对靶细胞的改进的选择性。在一个实施方案中,工程化细胞可表达可响应于肿瘤微环境中的肿瘤特异性抗原而交联天然CD2的分子(分泌的或表面表达的)。使用表达降低水平的CD58或非功能性突变形式的CD58的靶细胞,通过将本公开文本的工程化细胞与常规CAR-T细胞进行比较的实验室实验可以确定针对下调CD58表达或基本上不表达CD58的靶细胞的改进的功效,其中改进的功效可以显示为杀死或抑制靶细胞的优越能力中的任一种。类似的实验可以确定针对下调所选靶抗原表达的靶细胞的改进的功效。改进的选择性可以通过在体内或在合适的体外模型中测量在靶上的肿瘤外活性的降低来证明。

[0145] 在一些实施方案中,可以用例如本公开文本的载体构建体对宿主细胞进行基因工程化(例如,转导、转化或转染),所述载体构建体可以是例如病毒载体或用于同源重组的载体(包含与宿主细胞基因组的一部分同源的核酸序列),或者可以是用于表达目的多肽的表达载体。宿主细胞可以是未转化的细胞或已经用至少一种核酸分子转染的细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是免疫细胞、干细胞、哺乳动物细胞、灵长类动物细胞或人细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是自体的或同种异体的。在一些实施方案中,所述宿主细胞是T细胞、CD8阳性T细胞、CD4阳性T细胞、调节性T细胞、细胞毒性T细胞或肿瘤浸润性淋巴细胞。

[0146] 宿主细胞可以用编码CD2 CAR和/或转基因TCR的核酸转导,或用编码CAR和/或转基因TCR加上嵌合多肽的一种或多种核酸转导。例如,但不限于,宿主细胞可以用编码CAR和/或转基因TCR的核酸和编码嵌合多肽的额外核酸转导。在一个实施方案中,将宿主细胞用编码CAR和嵌合多肽的双顺反子核酸转导。在一个实施方案中,将宿主细胞用编码CAR和转基因TCR的双顺反子核酸转导。在一个实施方案中,将宿主细胞用编码CAR、转基因TCR和/或嵌合多肽的三顺反子核酸转导。在一些实施方案中,将宿主细胞进一步用编码一种或多种另外的治疗剂的另外的核酸转导,所述治疗剂例如但不限于抗体、其抗体片段或能够刺激CD2的蛋白质治疗剂。在一些实施方案中,疫苗、溶瘤病毒、检查点抑制剂、T细胞激动剂抗体、化疗和/或双特异性抗体可以与CAR T细胞或其他过继转移的T细胞组合。

[0147] 在一些实施方案中,所述重组细胞是动物细胞。在一些实施方案中,所述动物细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,所述动物细胞是小鼠细胞。在一些实施方案中,所述动物细胞是人细胞。在一些实施方案中,所述重组细胞是免疫系统细胞,例如淋巴细胞(例如但不限于T细胞、自然杀伤细胞或NK细胞、自然杀伤T细胞或NKT细胞、B细胞、浆细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL))、单核细胞或巨噬细胞、或树突细胞。在一些实施方案中,所述免疫系统细胞选自B细胞、T细胞、单核细胞、树突细胞和上皮细胞。在一些实施方案中,所述免疫系统细胞是T淋巴细胞。所述免疫细胞也可以是前体细胞,即能够分化成免疫细胞的细胞。

[0148] 用于转化多种多样的上述宿主细胞和物种的技术是本领域已知的并且描述于技术和科学文献中。在一些实施方案中,将核酸分子通过转导程序、电穿孔程序或生物弹程程序引入宿主细胞中。因此,包含至少一种如本文公开的重组细胞的细胞培养物也在本申请的范围内。适合于产生和维持细胞培养物的方法和系统是本领域已知的。本公开文本的一个方面是制备工程化细胞的方法,其通过用编码本公开文本的CD2 CAR和/或嵌合多肽的核

酸转导细胞,使得核酸被表达来进行。

[0149] 在相关方面,本公开文本的一些实施方案涉及细胞培养物,所述细胞培养物包含至少一种如本文公开的重组细胞和培养基。通常,培养基可以是用于本文所述的细胞培养物的任何一种合适的培养基。在一些实施方案中,重组细胞表达本文所述的CAR和/或嵌合多肽。

G. 抗体

[0150] 本公开文本的一个方面是在CAR-T疗法中与CAR和/或转基因TCR一起使用的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段是多特异性的。在一些实施方案中,多特异性抗体是双特异性的。在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段是双特异性的(例如,肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原和CD2)。在一些实施方案中,多特异性抗体是三特异性的。在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段是三特异性的(例如,肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原、CD2和CD3)。在一些实施方案中,肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原选自神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut HSP70-2、M-CSF、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、HER2、存活蛋白和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、GD2、GD3、B7-H3、GPC2、L1CAM、EGFR、间皮素、MART-1、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、p53、Ras、HER-2、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO-1、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733/EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS CD19、CD20、CD22、ROR1和GD2。

[0151] 天然抗体和天然免疫球蛋白(Ig)可以是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由两条相同的轻链和两条相同的重链组成。抗体还可以指骆驼抗体,其可以不是四聚体。每条轻链通常可以通过一个共价二硫键连接到重链,而二硫键的数目可以在不同免疫球蛋白同种型的重链之间变化。每条重链和轻链可具有规则间隔的链内二硫键。每条重链可以在一端具有可变结构域(V_H),随后是多个恒定结构域(C_H)。每个轻链可以在一端具有可变结构域(V_L)并且在其另一端具有恒定结构域(C_L);轻链的恒定结构域可以与重链的第一恒定结构域对准,轻链可变结构域可以与重链的可变结构域对准。特定的氨基酸残基可以在轻链和重链可变结构域之间形成界面。

[0152] 在一些情况下,抗体或其抗原结合片段包括分离的抗体或其抗原结合片段、纯化的抗体或其抗原结合片段、重组抗体或其抗原结合片段、修饰的抗体或其抗原结合片段、或合成的抗体或其抗原结合片段。本文的抗体和抗原结合片段可部分或全部合成产生。抗体或抗原结合片段可以是具有结合结构域的多肽或蛋白质,所述结合结构域可以是抗原结合结构域或可以与抗原结合结构域同源。在一些情况下,抗体或其抗原结合片段可以在合适的体内动物模型中产生,然后分离和/或纯化。

[0153] 可用于本公开文本的抗体可包括单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、异缀合抗体、人源化抗体、人抗体、去免疫化抗体、其突变体、其融合物、其免疫缀合物、其抗原结合片段和/或包括所需特异性的抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其他修饰构型,包括抗体的糖基化变体、抗体的氨基酸序列变体和共价修饰的抗体。

[0154] 本文的任何抗体可以是多特异性的。在一个实施方案中,多特异性抗体可以是三特异性的(例如,抗肿瘤抗原、CD2和CD3)。在另一个实施方案中,多特异性抗体可以是双特异性的(例如,抗肿瘤抗原和CD2)。双特异性抗体可以是对至少两种不同抗原具有结合特异性的抗体,并且可以使用本文公开的抗体制备。描述了制备双特异性抗体的示例性方法(参见例如,Suresh等人,1986,Methods in Enzymology 121:210)。双特异性抗体的重组生产可以基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,这两个重链具有不同的特异性(Millstein和Cuello,1983,Nature,305,537-539)。双特异性抗体可以由一条臂中的具有第一结合特异性的杂合免疫球蛋白重链和另一条臂中的杂合免疫球蛋白重链-轻链对(提供第二结合特异性)构成。这种不对称结构(仅在双特异性分子的一半中具有免疫球蛋白轻链)可以促进所需的双特异性化合物与不需要的免疫球蛋白链组合的分离。

[0155] 还考虑了文中任何抗体的功能片段。术语“抗体的抗原结合部分”、“抗原结合片段”、“抗原结合结构域”、“抗体片段”或“抗体的功能片段”可指保留特异性结合抗原的能力的抗体的一个或多个片段。代表性的抗原结合片段包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、dsFv、可变重链结构域、可变轻链结构域、可变NAR结构域、双特异性scFv、双特异性Fab₂、三特异性Fab₃、AVIMER®、微型抗体、双抗体、三抗体、大抗体、骆驼抗体、VHH、微型抗体、内抗体、包含抗体部分的融合蛋白(例如,结构域抗体)和单链结合多肽。

[0156] “F(ab')₂”和“Fab”部分可以通过用诸如胃蛋白酶和木瓜蛋白酶等蛋白酶处理Ig来产生,并且包括通过在两条重链的每一条中的铰链区之间存在的二硫键附近消化免疫球蛋白而产生的抗体片段。例如,木瓜蛋白酶可在两条重链的每一条中的铰链区之间存在的二硫键上游切割IgG,以产生两个同源抗体片段,其中由V_L和C_L(轻链恒定区)构成的轻链和由V_H和C_{Hγ1}(重链的恒定区中的γ1区域)构成的重链片段通过二硫键在其C末端区域连接。这两个同源抗体片段中的每一个可都被称为Fab'。胃蛋白酶还可在两条重链的每一条中的铰链区之间存在的二硫键下游切割IgG,以产生比两个上述Fab'在铰链区连接的片段稍大的抗体片段。此抗体片段可被称为F(ab')₂。

[0157] Fab片段也可含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(C_{H1})。Fab'片段与Fab片段的不同之处可在于重链C_{H1}结构域的羧基末端处的几个残基的添加,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH可以是其中恒定结构域的一个或多个半胱氨酸残基带有游离巯基的Fab'。F(ab')₂抗体片段可以例如作为在它们之间具有铰链半胱氨酸的Fab'片段对产生。也可以使用抗体片段的其他化学偶联。

[0158] 如本文所用,“Fv”可以指含有完整抗原识别和抗原结合位点的抗体片段。该区域可由紧密、非共价或共价缔合的一条重链和一条轻链可变结构域的二聚体组成(已描述二硫键连接的Fv,参见例如Reiter等人(1996)Nature Biotechnology 14:1239-1245)。在此构型中,每个可变结构域的三个CDR可相互作用以将抗原结合位点限定在V_H-V_L二聚体的表面上。共同地,来自V_H和V_L链中的每一个的一个或多个CDR的组合可为抗体赋予抗原结合特异性。例如,当转移到受体抗体或其抗原结合片段的V_H和V_L链时,CDRH3和CDRL3可足以为抗

体赋予抗原结合特异性,并且可以使用例如本文所述的技术测试CDR的这种组合的结合、特异性、亲和力等。在一些情况下,即使单个可变结构域(或Fv的仅包含对抗原具有特异性的三个CDR的一半)也可具有识别和结合抗原的能力,但是可能低于当与第二可变结构域结合时的特异性或亲和力。此外,尽管Fv片段的两个结构域(V_L 和 V_H)可由分开的基因编码,但它们可以使用重组方法例如通过合成接头来连接,从而使得它们能够成为单条蛋白质链,其中 V_L 和 V_H 区配对形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等人(1988) *Science* 242:423-426;Huston等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883;和Osborn等人(1998) *Nat. Biotechnol.* 16:778)。此类scFv可涵盖在术语抗体的“抗原结合部分”内。可以将特定scFv的任何 V_H 和 V_L 序列与Fc区cDNA或基因组序列连接,以便产生编码完整Ig(例如,IgG)分子或其他同种型的表达载体。在使用蛋白质化学或重组DNA技术产生Fab、Fv或其他Ig片段中也可以使用 V_H 和 V_L 。

[0159] “单链Fv”或“sFv”抗体片段可包含抗体的 V_H 和 V_L 结构域,其中这些结构域可存在于单条多肽链中。在一些实施方案中,Fv多肽可进一步在 V_H 结构域与 V_L 结构域之间包含使得sFv能够形成抗原结合所需的结构的多肽接头。关于sFv的综述,参见例如Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*,第113卷,Rosenburg and Moore编辑 Springer-Verlag, New York,第269-315页(1994)。

[0160] 如本文所用,“dsFv”可以是例如通过将Cys残基引入重链可变区和轻链可变区中的每一个中的合适位点,然后通过二硫键稳定重链可变区和轻链可变区而获得的Fv片段。可引入Cys残基的每条链中的位点可基于通过分子建模预测的构象来确定。在本公开文本中,例如,构象可以从上述抗体的重链可变区和轻链可变区的氨基酸序列预测,然后可以构建编码重链可变区和轻链可变区中的每一个的DNA,其中基于这样的预测向所述DNA中引入突变。然后将DNA构建体整合到合适的载体中,并由用上述载体转化获得的转化体制备。

[0161] 双抗体可以是单链抗体。双抗体可以是二价、双特异性抗体,其中 V_H 和 V_L 结构域可以表达在单一多肽链上,但使用太短的接头而不允许同一链上的两个结构域之间配对,从而迫使所述结构域与另一链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点(参见例如,Holliger, P., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993); 和Poljak, R. J., 等人, *Structure*, 2:1121-1123 (1994))。

H. 治疗方法

[0162] 本公开文本的工程化细胞用于帮助治疗过度增殖性障碍,例如癌症。单独或与其他药剂(例如,抗体或其抗原结合片段、或可响应于肿瘤微环境中的肿瘤特异性抗原而交联天然CD2的分子(施用的、分泌的或表面表达的))组合施用工程化细胞(或用于原位产生工程化细胞的核酸)通过以下方式来帮助治疗或疗法:减少受试者经历的症状的数量和/或严重程度、增加总体或长期存活率、杀死病理细胞如肿瘤细胞或其他过度增殖细胞、降低肿瘤负荷、抑制肿瘤细胞或其他过度增殖细胞的生长、抑制肿瘤细胞或其他过度增殖细胞的扩散或增殖等。在一些实施方案中,疫苗、溶瘤病毒、检查点抑制剂、T细胞激动剂抗体、化疗和/或双特异性抗体可以与CAR T细胞或其他过继转移的T细胞组合。

[0163] 用于施用免疫细胞来治疗的方法是已知的,并且可以与所提供的方法和组合物结合使用。例如,过继性T细胞疗法方法描述于US 2003/0170238;US 4690915;

S.A.Rosenberg, Nat Rev Clin Oncol (2011) 8 (10) :577-85中。还参见M.Themeli等人, Nat Biotechnol (2013) 31 (10) :928-33; 和T.Tsukahara等人, Biochem Biophys Res Commun (2013) 438 (1) :84-89。在本公开文本的一个方面, 所述方法包括施用本公开文本的CAR-T细胞。

[0164] 在一些实施方案中, 本文所述的治疗剂, 例如具有嵌合多肽和/或转基因TCR的工程化CAR-T和CAR-T细胞, 可用于治疗患有癌症的个体、怀疑患有癌症的个体或可能有很高风险患上癌症的个体的方法中。在一些实施方案中, 所述癌症低表达CD58, 或表达不再连接CD2的CD58的突变形式。在一些实施方案中, 所述癌症是白血病。在这些情况下, 所述白血病通常可以是任何类型的白血病。在一些实施方案中, 所述癌症是淋巴瘤。在一些实施方案中, 所述癌症是急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、B细胞幼淋巴细胞性白血病、前体B淋巴母细胞性白血病、毛细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症或特征在于B谱系细胞过度生长的另一障碍。

[0165] 在其他实施方案中, 所述肿瘤是实体瘤癌症。在一些实施方案中, 所述实体瘤细胞是肺癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、肾癌、脑癌、头颈癌、乳腺癌、皮肤癌、直肠癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、睾丸癌、皮肤癌或食道癌。在一些实施方案中, 所述癌症包括肉瘤细胞、横纹肌样癌细胞、神经母细胞瘤细胞、视网膜母细胞瘤细胞或髓母细胞瘤细胞。在一些实施方案中, 所述癌症是子宫癌肉瘤 (UCS)、低级别脑胶质瘤 (LGG)、胸腺瘤 (THYM)、睾丸生殖细胞瘤 (TGCT)、多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 和皮肤黑色素瘤 (SKCM)、肝细胞癌 (LIHC)、葡萄膜黑色素瘤 (UVM)、肾嫌色细胞癌 (KICH)、甲状腺癌 (THCA)、肾透明细胞癌 (KIRC)、肾乳头状细胞癌 (KIRP)、胃腺癌 (STAD)、胆管癌 (CHOL)、腺样囊性癌 (ACC)、前列腺腺癌 (PRAD)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (PCPG)、DLBC、肺腺癌 (LUAD)、头颈鳞状细胞癌 (HNSC)、胰腺癌 (PAAD)、乳腺癌 (BRCA)、间皮瘤 (MESO)、结肠和直肠腺癌 (COAD)、直肠腺癌 (READ)、食道癌 (ESCA)、卵巢癌 (OV)、肺鳞状细胞癌 (LUSC)、膀胱尿道上皮癌 (BLCA)、肉瘤 (SARC) 或子宫体子宫内膜癌 (UCEC)。在一些实施方案中, 所施用的第一治疗剂抑制受试者中的肿瘤生长或癌症转移。在一些实施方案中, 所述癌症包括转移性癌细胞、多重耐药性癌细胞或复发性癌细胞。在一些实施方案中, 所施用的第一治疗剂赋予受试者增加的干扰素 γ (IFN γ) 和/或白细胞介素-2 (IL-2) 的产生。在一些实施方案中, 所述癌症具有降低的CD58表达。在一些实施方案中, 所述癌症是子宫癌肉瘤 (UCS)、低级别脑胶质瘤 (LGG)、胸腺瘤 (THYM)、睾丸生殖细胞瘤 (TGCT)、多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 或皮肤黑色素瘤 (SKCM)。

[0166] 本文所述的工程化细胞的有效量基于预期目标 (例如肿瘤消退) 来确定。例如, 在治疗现有癌症的情况下, 本文公开的治疗剂的施用量可以大于施用治疗剂用于预防癌症的情况下的量。鉴于本公开文本, 本领域普通技术人员将能够确定待施用的治疗剂的量和施用频率。根据治疗次数和剂量二者, 施用量还取决于待治疗的个体、个体的状态和所需的保护。治疗剂的精确量还取决于从业者的判断并且可因每个个体而异。根据从业者的判断, 施用频率的范围可以是1-2天、到2-6小时、到6-10小时、到1-2周或更长。

[0167] 在本公开文本的某些实施方案中, 治疗剂将是包含本文所述的工程化细胞的水性组合物。本公开文本的水性组合物含有在药学上可接受的载体或水性介质中的有效量的本文公开的治疗剂。因此, 本公开文本的“药物制剂”或“药物组合物”可以包含任何和所有溶

剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除了在任何常规培养基或药剂与本文公开的重组细胞不相容的情况下,考虑将它们用于药物组合物的制造中。还可以将补充性活性成分并入组合物中。对于人体施用,制剂应满足FDA生物制剂中心要求的无菌性、致热原性、一般安全性和纯度标准。

[0168] 本文所述的工程化细胞可用于治愈已建立的肿瘤、抑制所治疗的受试者中的肿瘤生长或癌症转移(相对于尚未被施用本文公开的治疗性组合物之一的受试者中的肿瘤生长或转移而言)。在一些实施方案中,工程化细胞可用于通过诱导干扰素 γ (IFN γ) 和/或白细胞介素-2 (IL-2) 和其他促炎性细胞因子的产生刺激针对肿瘤的免疫应答。与尚未被施用本文公开的治疗性组合物之一的受试者中干扰素 γ (IFN γ) 和/或白细胞介素-2 (IL-2) 的产生相比,干扰素 γ (IFN γ) 和/或白细胞介素-2 (IL-2) 的产生可以被刺激产生多达约20倍,如约2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍或20倍或更多。

[0169] 如本文所讨论的,工程化细胞可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用,所述另外的治疗剂例如像化疗剂或抗癌剂或抗癌疗法、抗体或其抗原结合片段、或可以响应于肿瘤微环境中的肿瘤特异性抗原而交联天然CD2的分子(施用的、分泌的或表面表达的)。与一种或多种另外治疗剂“组合”施用包括同时(并行)施用和以任何顺序连续施用。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂、化学治疗剂、抗癌剂或抗癌疗法选自化疗、放射疗法、免疫疗法、激素疗法、毒素疗法和手术。“化疗”和“抗癌剂”在本文中可互换使用。可以使用各种类别的抗癌剂。非限制性例子包括:烷化剂、抗代谢物、蒽环霉素、植物生物碱、拓扑异构酶抑制剂、鬼臼毒素、抗体(例如,单克隆或多克隆)、检查点抑制剂、免疫调节剂、细胞因子、纳米颗粒、放射疗法、酪氨酸激酶抑制剂(例如,甲磺酸伊马替尼)、激素治疗、可溶性受体和其他抗肿瘤药。在一些实施方案中,治疗剂是分泌的、表面表达的或施用的分子,其能够响应于肿瘤微环境中表达的肿瘤特异性抗原而交联细胞的天然CD2。在一些实施方案中,可以通过使用一种或多种抗CD2 scFv、抗体、Fab、DARPIN、配体或其他结合剂/抗原结合结构域来转导T细胞以组成型表达能够交联细胞的天然CD2的分泌分子。可替代地,分泌的分子可以在激活转变下表达。分泌的分子可以是膜结合的,并且可以由通过接头连接的两个scFv组成:一个scFv结合T细胞上的CD2(激活其天然CD2信号传导),另一个scFv或配体识别在肿瘤细胞上表达的蛋白质或靶标,使得当T细胞遇到肿瘤细胞时交联并激活CD2。

[0170] 拓扑异构酶抑制剂也是可用于本文的另一类抗癌剂。拓扑异构酶是维持DNA拓扑结构的基本的酶。对I型或II型拓扑异构酶的抑制会通过扰乱正确的DNA超螺旋化来干扰DNA的转录和复制。一些I型拓扑异构酶抑制剂包括喜树碱:伊立替康和拓扑替康。II型抑制剂的例子包括安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷和替尼泊苷。这些是鬼臼毒素的半合成衍生物,所述鬼臼毒素是天然存在于美洲八角莲(美洲鬼臼(*Podophyllum peltatum*))根中的生物碱。

[0171] 抗肿瘤药包括免疫抑制剂更生霉素、多柔比星、表柔比星、博来霉素、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺。抗肿瘤化合物通常通过化学修饰细胞的DNA起作用。

[0172] 烷化剂可以在存在于细胞中的条件下将许多亲核官能团烷基化。顺铂和卡铂以及奥沙利铂是烷化剂。它们通过与生物学重要分子中的氨基、羧基、巯基和磷酸基团形成共价

键来损害细胞功能。

[0173] 长春花生物碱与微管蛋白上的特定位点结合,从而抑制微管蛋白装配成微管(细胞周期的M期)。长春花生物碱包括:长春新碱、长春碱、长春瑞滨和长春地辛。

[0174] 抗代谢物类似于嘌呤(硫唑嘌呤、巯基嘌呤)或嘧啶,并可防止这些物质在细胞周期的“S”期期间掺入DNA中,从而阻止正常发育和分裂。抗代谢物还影响RNA合成。

[0175] 植物生物碱和萜类化合物从植物中获得,并通过阻止微管功能阻断细胞分裂。由于微管对细胞分裂至关重要,没有它们,细胞分裂就不会发生。主要的例子是长春花生物碱和紫杉烷。作为组的紫杉烷包括紫杉醇和多西紫杉醇。紫杉醇是一种天然产品,最初称为泰素(Taxol),且最初来自太平洋紫杉的树皮。多西紫杉醇是紫杉醇的半合成类似物。紫杉烷增强微管的稳定性,从而防止染色体在细胞分裂后期期间分离。

[0176] 鬼臼毒素是源自植物的化合物,据报道它有助于消解,以及可用于产生其他两种细胞抑制药物即依托泊苷和替尼泊苷。它们阻止细胞进入G1期(DNA复制的开始)和DNA复制(S期)。

[0177] 在一些实施方案中,所述抗癌剂可以选自类克(remicade)、多西紫杉醇、塞来昔布、美法仑、地塞米松(Decadron®)、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、特莫达(temodar)、卡铂、丙卡巴肼、格立得(gliadel)、他莫昔芬、拓扑替康、甲氨蝶呤、吉非替尼(Iressa®)、泰素、泰素帝、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、伊立替康、希罗达(xeloda)、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如,PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、噻替帕、氟达拉滨、卡铂、脂质体道诺霉素、阿糖胞苷、doxorubicin、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、棕榈酸酯、克拉霉素(biaxin)、白消安、泼尼松、硼替佐米(Velcade®)、二膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星(Doxil®)、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠(Emcyt®)、舒林酸、依托泊苷及其任何组合。

[0178] 在其他实施方案中,所述抗癌剂可以选自硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松、多柔比星、干扰素- α 、来那度胺、美法仑、聚乙二醇化干扰素- α 、泼尼松、沙利度胺或长春新碱。

[0179] 在一些实施方案中,本文所述的治疗方法进一步包括施用抑制一种或多种免疫检查点分子的化合物。在一些实施方案中,所述一种或多种免疫检查点分子包括CTLA4、PD-1、PD-L1、A2AR、B7-H3、B7-H4、TIM3及其任何组合中的一种或多种。在一些实施方案中,抑制所述一种或多种免疫检查点分子的化合物包括拮抗性抗体。在一些实施方案中,拮抗性抗体是伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、替西木单抗或阿维单抗。

[0180] 在一些方面,所述一种或多种抗癌疗法是放射疗法。在一些实施方案中,放射疗法可以包括施用放射以杀伤癌细胞。放射与细胞中的分子(如DNA)相互作用以诱导细胞死亡。放射还会损害细胞膜和核膜以及其他细胞器。根据放射类型,DNA损伤的机制可能会有所不同,相关的生物有效性也可能会有所不同。例如,重粒子(质子和中子)直接损伤DNA并具有更高的相对生物有效性。电磁辐射通过主要由细胞水电离产生的短寿命羟基自由基导致间接电离作用。放射的临床应用由外射束放射(来自外部源)和近距离放射治疗(使用植入或插入患者体内的放射源)组成。外射束放射由X射线和/或 γ 射线组成,而近距离放射治疗使用放射性核素,这些放射性核素会衰变并发射 α 粒子或 β 粒子以及 γ 射线。本文还考虑的放射包括例如将放射性同位素定向递送至癌细胞。本文还考虑了其他形式的DNA损伤因子,如微波和UV辐照。

[0181] 可以按单剂量或以剂量分次时间表中的一系列小剂量给予放射。本文考虑的放射量范围为约1至约100Gy,包括例如约5至约80、约10至约50Gy或约10Gy。总剂量可以按分次方案应用。例如,所述方案可以包括2Gy的分次单独剂量。放射性同位素的剂量范围变化很大,并取决于同位素的半衰期以及所发射的放射的强度和类型。当放射包括使用放射性同位素时,同位素可以与靶向剂如治疗性抗体缀合,所述靶向剂将药剂携带至靶组织(例如,肿瘤组织)。

[0182] 本文所述的手术包括切除术,其中全部或部分癌组织被物理去除、锻炼和/或破坏。肿瘤切除是指物理去除肿瘤的至少一部分。除肿瘤切除外,手术治疗还包括激光手术、低温手术、电外科和显微控制手术(莫氏手术)。本文还考虑去除癌前组织或正常组织。

[0183] 因此,在一些实施方案中,本公开文本的方法还包括向个体施用第二治疗剂,如抗癌剂、化疗剂或抗癌疗法。在一些实施方案中,所述第二抗癌剂或抗癌疗法选自化疗、放射疗法、免疫疗法、激素疗法、毒素疗法和手术。在一些实施方案中,将所述第一治疗剂和所述第二抗癌剂或疗法伴随施用。在一些实施方案中,将所述第一治疗剂和所述第二抗癌剂或疗法依序施用。在一些实施方案中,将所述第一治疗剂在所述第二抗癌剂或疗法之前施用。在一些实施方案中,将所述第一治疗剂或疗法在所述第二抗癌剂或疗法之前和/或之后施用。在一些实施方案中,将所述第一治疗剂和所述第二抗癌剂或疗法交替施用。在一些实施方案中,将所述第一治疗剂与所述第二抗癌剂或疗法同时施用。在一些实施方案中,将所述第一治疗剂和所述第二抗癌剂或疗法在单一配制品中一起施用。

[0184] 在一些实施方案中,在施用本公开文本的工程化细胞之前测定靶细胞(例如肿瘤细胞)的功能性CD58的表达。本公开文本的工程化细胞针对具有功能性CD58的低表达的靶细胞(例如,表达低量CD58或不表达CD58,或表达突变使得其不再有效连接CD2的CD58的靶细胞)起作用的能力使得它们在靶细胞表现出这种特征时成为治疗选择。在一个实施方案中,在施用工程化细胞之前测定一个或多个靶细胞上的功能性CD58表达水平。该测定可以由第三方提供。在一个实施方案中,只有当功能性CD58表达水平低于阈值时才施用工程化细胞。在一个实施方案中,所述阈值为约50,000、45,000、40,000、35,000、30,000、25,000、20,000、15,000、14,000、13,000、12,000、11,000、10,000、9,000、8,000、7,000、6,000、5,000、4,000、3,000、2,000、1,000或500个功能性CD58分子/靶细胞(能够连接CD2)。功能性CD58的表达水平可以通过标准方法,例如流式细胞术或质量细胞术,使用对CD58的功能性表位具有特异性的抗体来测定(参见例如,T.J.Dengler等人,Eur J Immunol (1992) 22 (11):2809-17)。表达水平还可以使用T细胞激活测定来确定,例如通过测量CAR-T细胞响应于与表达CAR靶抗原的靶细胞的接触而产生的IL-2和/或IFN γ 的量(参见例如,以下实施例6)来测定:这些结果可以针对以不同已知水平(例如,通过流式细胞术测定的)表达CD58的模型靶细胞(例如,nalm6细胞)进行校准。该方法可用于测定靶细胞表达具有受损的CD2结合能力的突变形式的CD58的情况下的表达水平,相当于全功能CD58的表达水平。例如,如果靶细胞诱导的CAR-T细胞激活程度与每细胞表达11,000个CD58分子的模型细胞诱导的激活最相似,则11,000将是用于确定阈值表达的功能性CD58表达水平,而不管靶细胞表达的CD58分子的实际数量(由于突变,其或多或少能够激活CD2)。在一些实施方案中,CD58的损失可显著减少CAR T治疗中的IFN γ 和IL-2产生,导致CAR T细胞的功效降低。在一些实施方案中,本文提供的CAR不受CD58损失的影响或拯救CD58损失的影响。在一些实施方案中,本

文提供的CAR包含CD2,并且无论CD58状态如何都优于没有CD2的常规CAR。在一些实施方案中,与没有CD2的常规CAR相比,本文提供的CAR增强肿瘤控制和存活。在一些实施方案中,本文提供的CAR在细胞毒性方面表现相当。在一些实施方案中,向4-1BB共刺激结构域添加CD2共刺激结构域改进了针对CD58损失的细胞因子释放。在一些实施方案中,一个或多个反式CAR和CD2构建体比顺式CAR和CD2构建体表现更好。在一些实施方案中,与识别CD20的含有CD2的受体共表达的反式CAR可以拯救针对CD58损失的CAR T细胞功能。在一些实施方案中,与识别CD20的含有CD2的受体共表达的反式CAR可以拯救针对CD58损失的CAR T细胞功能并维持针对丧失靶抗原(例如CD19)的细胞的活性。

I. 系统

[0185] 本公开文本的另一方面是通过施用本公开文本的工程化细胞来帮助治疗有需要的受试者的系统。一般而言,受试者将被诊断为患有或处于患有以具有至少第一抗原的靶细胞的增殖为特征的过度增殖性障碍的风险中。工程化细胞表达对第一抗原具有特异性的CD2 CAR、或与转基因TCR和/或嵌合多肽组合的CAR。在一些实施方案中,靶细胞表现出CD58表达减少或不表达,或表达不再有效连接CD2的突变CD58。该系统还包括标记的结合剂,用于确定靶细胞上存在的CD58的状态。这使得从业者能够确定何时使用本公开文本的工程化细胞将优于使用另一种药剂。由于本公开文本的工程化细胞能够发挥功能并杀死表达很少或不表达野生型CD58的靶细胞,因此当确定靶细胞表达很少或不表达野生型CD58时,它们特别适用。

[0186] 在一个实施方案中,标记的结合剂包括标记的抗体或抗体衍生物,或特异性结合CD58的化合物。在一个实施方案中,对CD58具有特异性的标记的结合剂包括标记的抗体。在一个实施方案中,所述标记的结合剂是可溶性CD2蛋白。在一个实施方案中,所述标记包括可通过射线成像的放射性原子。在一个实施方案中,所述标记包括荧光分子。在一个实施方案中,所述标记包括发光分子。在一个实施方案中,所述标记包括比色分子。在一个实施方案中,所述标记包括能够结合另一种可检测分子(例如放射性标记的抗生物素蛋白)的结合剂,例如生物素、抗生物素蛋白或链霉亲和素。本公开文本的标记的结合剂可以在体内或离体使用。

实施例

[0187] 除非另有说明,否则本公开文本的实践将采用本领域技术人员众所周知的分子生物学、微生物学、细胞生物学、生物化学、核酸化学和免疫学的常规技术。在文中引用的文献中对此类技术进行了充分解释。

[0188] 在以下实施例中进一步详细公开了另外的实施方案,所述实施例仅以说明方式提供,而并非旨在以任何方式限制本公开文本或权利要求的范围。

材料和方法

[0189] 以下方法和材料用于下述实施例中。

1. 嵌合抗原受体(CAR)和嵌合多肽的合成

[0190] 编码scFv的基因被合成为基因片段(gBlock, IDT DNA)或由GeneArt (Life Technologies)合成的基因编码质粒,然后使用限制性克隆(Roche)或In-fusion克隆(Takara)克隆到MSGV1逆转录病毒表达载体中。构建具有CD19-BBz或CD22-BBz的CAR,其具有CD8 α 铰链结构域和CD8 α 跨膜结构域。构建具有CD19-28z的CAR,其具有CD28铰链和跨膜结

构域。构建具有CD2信号传导结构域的CAR,其具有CD8 α 铰链和跨膜结构域。

2. 逆转录病毒载体产生和T细胞转导

[0191] 如前所述,通过瞬时转染293GP包装细胞系产生逆转录病毒上清液。简言之,通过Lipofectamine® 2000 (Life Technologies) 在150mm聚-d-赖氨酸培养皿中用编码CAR和RD114包膜蛋白的质粒共转染70%汇合度细胞。在转染后24和48小时更换培养基。转染后48和72小时收获病毒上清液并离心以去除细胞碎片并在-80℃下储存直至使用。

[0192] 使用RosetteSep人T细胞富集试剂盒 (Stem Cell Technologies),使用从Stanford Blood Center获得的血沉棕黄层从健康供体分离原代人T细胞,并根据制造商的方案使用Lymphoprep®密度梯度培养基和SepMate-50管进行处理。将分离的T细胞在CryoStor CS10冷冻保存培养基 (Stem Cell Technologies) 中冷冻保存。将冷冻保存的T细胞解冻并用人T-Expander CD3/CD28 Dynabeads (Gibco) 以3:1的珠粒:细胞比率在补充有5%FBS、10mM HEPES、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素 (Gibco) 和100IU/ml重组IL-2 (Preprotech) 的AIM-V培养基中激活。在激活后第2天和第3天用逆转录病毒载体转导T细胞,并在第5天去除抗CD3/CD28珠粒。将CAR T细胞在含有IL-2的T细胞培养基中以 $0.3-1 \times 10^6$ 个细胞/mL维持。与用Dylight650标记的可溶性重组人CD19或CD22孵育后,通过流式细胞术评估CAR表达。将CAR-T细胞在激活后第10天用于体外测定或转移到小鼠中。

3. ELISA

[0193] 通过在完全RPMI-1640中一式三份共孵育 1×10^5 个CAR+ T细胞和 1×10^5 个肿瘤细胞来测定细胞因子释放。在24小时,收集培养基并使用IFN γ 和IL-2MAb (BioLegend) 测量细胞因子。

4. IncuCyte® 杀伤测定

[0194] 对于IncuCyte®培养箱杀伤测定,将 5×10^4 个GFP阳性肿瘤细胞一式三份铺板在96孔平底板中,并在200 μ l RPMI-1640中与CAR阳性T细胞或同等数量的对照CAR T细胞以1:1效应物与靶标比率共同孵育。使用IncuCyte® ZOOM活细胞分析系统 (Essen Bioscience) 每2-3小时将板成像,并在每个时间点以10倍变焦每孔收集4张图像。将每孔的总积分GFP强度评估为活的GFP阳性肿瘤细胞的定量量度。将值针对起始测量值归一化并随时间作图。

实施例1: CD58缺失对CAR-T细胞因子释放的损害

[0195] 进行该实验以确定CD58缺失对CAR-T细胞因子释放的影响。

[0196] 使用标准技术构建了三种CAR:CD19-28z (SEQ ID NO:63、64)、CD19-BBz (SEQ ID NO:65、66) 和CD22-BBz (m971-BBz; SEQ ID NO:59、60),并将其转导到原代人T细胞中以提供CAR T细胞。表达CRISPR Cas9的Nalm6细胞 (B细胞白血病细胞系) 在有或没有对CD58具有特异性的指导RNA (gRNA) 的情况下使用,以敲除一个Nalm6组中的CD58表达 (Nalm6 CD58KO) 或提供对照Nalm6组 (Nalm6 Cas9)。

[0197] 将每个CAR组与100,000个靶Nalm6细胞以1:1的比率共培养24小时,然后通过ELISA测量培养上清液中的IFN γ 和IL-2。如图1中所示,CD58的缺失显著降低所有三种CAR T构建体中的IFN γ 产生,并且显著降低CD19-28z和CD19-BBz CAR T中的IL-2产生 (CD22-BBz在有或没有CD58的情况下不产生大量的IL-2)。

实施例2: CD58缺失对CD22 CAR-T细胞毒性的损害

[0198] 进行该实验以确定CD58缺失对CD22 CAR-T活性的影响。

[0199] 用两种CAR即m971-BBz (SEQ ID NO:59、60) 和m971-28z (SEQ ID NO:61、62) 中的任一种制备CD22 CAR T细胞,每一种均使用m971抗CD22 scFv (SEQ ID NO:2)。将具有和不具有CD58表达的Na1m6靶细胞工程化以表达GFP,使得能够通过GFP荧光定量肿瘤细胞杀伤。

[0200] 将每个CAR T组与50,000个靶细胞以1:1的比率孵育72小时。在IncuCyte® Zoom活细胞分析系统中测量随时间而变的荧光。如图2所示,两种CAR T对CD58敲除 (CD58K0) 细胞均具有降低的功效。

实施例3:CD58缺失对CD19 CAR-T细胞毒性的损害

[0201] 进行该实验以确定CD58缺失以及在不同水平的CD19表达下对CD19 CAR-T活性的影响。用作体外靶标以刺激CAR-T细胞的细胞系通常表达高水平的抗原,如CD19。这种CD19表达水平不一定反映经常在患有淋巴瘤的受试者中发现的CD19的表达,因为肿瘤细胞可以下调靶抗原的表达(和/或经历针对靶抗原表达的选择压力)。这种下调导致常规CAR-T构型中的CAR-T活性降低。因此,在该实施例中,修饰Na1m6细胞系以在两种降低的表达水平下表达CD19,以便在更接近类似临床环境的条件下测试本公开文本的CAR-T细胞。

[0202] 用两种CAR即CD19-BBz (SEQ ID NO:65、66) 和CD19-28z (SEQ ID NO:63、64) 中的任一种制备CD19 CAR T细胞,每一种均使用抗CD19 scFv (SEQ ID NO:1)。将具有和不具有CD58表达的Na1m6靶细胞工程化以表达GFP,使得能够通过GFP荧光定量肿瘤细胞杀伤。野生型Na1m6靶细胞在无进一步修饰的情况下表达估计45,000个拷贝的CD19/细胞。另外的靶细胞被工程化以仅表达6,196个拷贝的CD19/细胞(平均)或963个拷贝/细胞(平均)。

[0203] 将每个CAR T组与来自每个靶标组的50,000个靶细胞以1:1的比率孵育72小时。在IncuCyte® Zoom活细胞分析系统中测量随时间而变的荧光。如图3所示,两种CAR-T在45,000个CD19/细胞下不受CD58K0的影响,但在较低水平的CD19表达下,两者都对CD58敲除 (CD58K0) 细胞的功效有所降低。图4和图5显示当CD19表达分别降低至每个细胞6,196和963个CD19分子时,CAR具有降低的功效,并且CD58缺失具有更大的影响。

实施例4:CD22 CAR-T体内细胞毒性的损害

[0204] 进行该实验以证明在不存在CD58表达的情况下肿瘤从常规CD22 CAR-T细胞治疗中逃逸。

[0205] Na1m6细胞被工程化以表达萤光素酶,并且在一组中敲除CD58表达。用100万个细胞的Na1m6 Cas9(用不含gRNA的Cas9电穿孔,CD58⁺)或Na1m6-CD58K0(用含CD58特异性gRNA的Cas9电穿孔,CD58⁻)接种小鼠(每组N=10)。三天后,每组中的一半接受3,000,000个CD22-41BBz (SEQ ID NO:59、60) CAR T细胞或3,000,000个模拟(未转导)T细胞。每周测量1-2次总发光通量(肿瘤BLI)。

[0206] 如图6所示,肿瘤在接受模拟转导的T细胞(Cas9模拟物和CD58K0模拟物)的所有小鼠中快速生长。常规的m971-BBz CAR T细胞能够控制CD58⁺细胞(Cas9 3M CD22)的肿瘤生长,但只能实现对CD58⁻细胞(CD58K0 3M CD22)的瞬时反应。

实施例5:CD19 CAR-T体内细胞毒性的损害

[0207] 进行该实验以证明在不存在CD58表达的情况下肿瘤从常规CD19 CAR-T细胞治疗中逃逸。

[0208] Na1m6细胞被工程化以表达萤光素酶,并且在一组中敲除CD58表达。用100万个细

胞的NaIm6 Cas9 (表达不含gRNA的Cas9, CD58⁺) 或NaIm6-CD58K0 (CD58⁻) 接种小鼠 (每组N=10)。三天后, 每组中的一半接受3,000,000个CD19-28z (SEQ ID NO:63、64) CAR T细胞或3,000,000个模拟 (未转导) T细胞。每周测量1-2次总发光通量 (肿瘤BLI)。

[0209] 如图7所示, 肿瘤在接受模拟转导的T细胞的所有小鼠中快速生长。常规的CD19-28z CAR T细胞能够控制CD58⁺细胞 (CD19-28z对于N6 CD58⁺) 的肿瘤生长, 但只能实现对CD58⁻细胞 (CD19-28z对于N6 CD58 K0) 的瞬时反应。

[0210] 用常规CD19-BBz (SEQ ID NO:65、66) CAR-T细胞重复该实验, 其具有类似结果, 如图8所示。

实施例6:CD22 CD2 CAR

[0211] 进行该实验以比较具有和不具有CD2结构域的CD22 CAR与具有和不具有4-1BB结构域的CAR。

[0212] 使用抗CD22 scFv m971 (SEQ ID NO:2、31) 和CD8 α 跨膜结构域 (SEQ ID NO:5、34) 构建以下CAR:m971-BBz (SEQ ID NO:59、60)、m971-CD2-BBz (SEQ ID NO:17、46)、m971-CD2-z (SEQ ID NO:16、45)、m971-BB-CD2z (SEQ ID NO:18、47) 和m971-BBz-CD2 (SEQ ID NO:67、68)。如上所述将这些CAR转导到T细胞中。

[0213] 将每种CAR-T (50,000个细胞) 与50,000个NaIm6肿瘤细胞 (GFP⁺, CD58⁺或CD58⁻) 在IncuCyte®培养箱中孵育72小时。如图9所示, m971-BBz-CD2是无效的, 但所有其他含CD2的CAR (m971-CD2-BBz;m971-CD2-z; 和m971-BB-CD2-z) 对CD58⁺和CD58⁻细胞均优于常规m971-BBz CAR。

[0214] 还将100,000个CAR-T细胞与NaIm6 CD58⁺或NaIm6 CD58⁻细胞一起孵育24小时, 并通过ELISA测试培养物上清液的IL-2和IFN γ 释放。如图10所示, m971-BBz-CD2是无效的, 但所有其他含CD2的CAR (m971-CD2-BBz;m971-CD2-z; 和m971-BB-CD2-z) 对CD58⁻细胞均优于常规m971-BBz CAR。

[0215] 用100万个表达萤光素酶的NaIm6 CD58K0细胞接种小鼠 (每组N=5)。三天后, 用300万个模拟物 (未转导)、m971-BBz或m971-CD2-BBz T细胞治疗小鼠。如图11所示, 与常规m971-BBz CAR相比, m971-CD2-BBz CAR-T细胞显示出增强的肿瘤控制和增强的存活率。

实施例7:CD19 CD2 CAR的构建

[0216] 进行该实验以比较具有和不具有CD2结构域的CD19 CAR与具有和不具有4-1BB结构域的CAR。

[0217] 使用抗CD19 scFv和CD8 α 跨膜结构域构建以下CAR:CD19-BBz (SEQ ID NO:65、66)、CD19-CD2-BBz (SEQ ID NO:13、42)、CD19-CD2z (SEQ ID NO:12、41) 和CD19-BB-CD2z (SEQ ID NO:14、43)。如所述将这些CAR转导到T细胞中。

[0218] 将每种CAR-T (50,000个细胞) 与50,000个NaIm6肿瘤细胞 (GFP⁺, CD58⁺或CD58⁻) 在IncuCyte®培养箱中孵育72小时。如图12所示, 所有这些CAR-T细胞在针对CD58⁺和CD58⁻细胞的细胞毒性方面表现相当。

[0219] 据估计, NaIm6细胞表达约45,000个CD19分子/细胞。据报道, 正常B细胞表达约 22×10^3 个CD19分子/细胞, 而白血病B细胞表达显著更少 (在用靶向CD19的疗法治疗之前, CLL-13 $\times 10^3$ 个/细胞; 套细胞淋巴瘤-10 $\times 10^3$ 个/细胞) (参见例如, L Ginaldi等人, J Clin Pathol (1998) 51:364-69)。在此, NaIm6细胞被工程化以将CD19表达降低至约6,196或963个

CD19分子/细胞,其水平接近患者中发现的生理水平,以研究肿瘤细胞中下降的抗原存在的影响。

[0220] 将每种CAR-T (50,000个细胞)与50,000个NaIm6 (6196)肿瘤细胞 (GFP⁺,CD58⁺或CD58⁻) 在IncuCyte®培养箱中孵育72小时。如图13所示,CD2CAR-T在对CD58⁻细胞的细胞毒性方面优于常规CD19-BBz CAR-T细胞。如图14所示,如上所述,当孵育24小时时,这些CD2 CAR在针对CD58⁺和CD58⁻细胞的细胞因子释放方面也优于常规CD19-BBz CAR-T细胞。

实施例8:CD2 CAR中共刺激结构域的选择

[0221] 进行该实验以确定哪些共刺激结构域可用于含有CD2共刺激结构域的CAR。

[0222] 如所述制备CAR m971-28z (SEQ ID NO:61、62)和m971-CD2-28z (SEQ ID NO:19、48)并将其转导到T细胞中。将CAR-T细胞 (100,000)与等量的NaIm6 CD58⁺或CD58⁻细胞共培养24小时,并通过ELISA检测培养上清液的细胞因子释放。如图15所示,向CD28共刺激结构域添加CD2共刺激结构域实际上显著降低IL-2和IFN γ 释放。当与靶细胞在IncuCyte®中共培养72小时并检测细胞毒性时,常规m971-28z CAR-T细胞比m971-CD2-28z CAR-T细胞表现更好,如图16所示。

[0223] 相反,向4-1BB CAR中添加CD2提高了活性,特别是针对CD58K0细胞的活性。如所述制备CAR m971-BBz (SEQ ID NO:59、60)、m971-CD2-BBz (SEQ ID NO:17、46)、CD19-BBz (SEQ ID NO:65、66)和CD19-CD2-BBz (SEQ ID NO:13、42)并将其转导到T细胞中。将CAR-T细胞 (100,000)与等量的NaIm6 CD58⁺或CD58⁻细胞共培养24小时,并通过ELISA检测培养上清液的细胞因子释放。如图17所示,将CD2共刺激结构域添加至4-1BB共刺激结构域改善了针对CD58K0细胞的细胞因子释放,并且对于CD19CAR,添加CD2也改善了针对CD58⁺细胞的细胞因子释放。如图18所示,当在IncuCyte®中与靶细胞共培养72小时并检测细胞毒性时,m971-CD2-BBz CAR-T细胞比常规m971-BBz CAR-T细胞表现更好,特别是针对CD58K0 (CD58⁻) 细胞。

实施例9:反式CD2嵌合多肽

[0224] 进行该实验以证明反式CD2嵌合多肽的表达和功效。

[0225] 制备双顺反子构建体以表达CAR m971-BBz (具有CD8 α 跨膜结构域)和CD2嵌合多肽,其用2A序列分隔编码结构域 (SEQ ID NO:69、70)。本文所用的2A序列 (P2A)经修饰以包含弗林蛋白酶切割序列 (RKRR)和P2A序列上游的EcoRI切割位点和下游的XhoI切割位点。构建体如下:m971-BBz-2A-CD19-CD28tm-CD2 (SEQ ID NO:71、72)、m971-BBz-2A-CD19-CD8tm-CD2 (SEQ ID NO:73、74)、m971-BBz-2A-CD19-CD2tm-CD2 (SEQ ID NO:75、76)、m971-BBz-2A-CD19-CD28tm-终止子 (对照) (SEQ ID No:77、78)和m971-BBz-2A-终止子 (对照) (SEQ ID NO:79、80)。由此构建的CD2嵌合多肽还具有不同的跨膜 (tm) 结构域:CD28tm、CD8tm和CD2tm。图19示意性说明示例性CAR与CD2反式嵌合多肽之间的差异。左图描绘了CD2 CAR的示意性结构,其除了CD3 ζ 激活结构域之外还具有4-1BB和CD2共刺激结构域。右图描绘了具有4-1BB共刺激结构域的第二代CAR和具有抗原结合结构域和CD2共刺激结构域的嵌合多肽。注意,嵌合多肽缺乏CD3 ζ 激活结构域,因此仅以反式起作用以共刺激CAR。

[0226] 将每种CAR-T (50,000个细胞)与50,000个NaIm6肿瘤细胞 (GFP⁺,CD58⁺或CD58⁻) 在IncuCyte®培养箱中孵育72小时。如图20所示,所有CAR对CD58⁺细胞表现相似,而只有m971-

BBz-2A-CD19-28tm-CD2和m971-BBz-2A-CD19-2tm-CD2对CD58K0细胞表现良好。不受任何理论的束缚,据信这是由于具有基本上相同tm结构域的两种受体之间的干扰所致。

[0227] 将CAR-T细胞(100,000)与等量的NaIm6 CD58⁺或CD58⁻细胞共培养24小时,并通过ELISA检测培养上清液的细胞因子释放。如图21所示,除了CAR之外还具有嵌合多肽的CAR-T细胞在针对CD58K0细胞的细胞因子释放方面优于没有嵌合多肽的CAR-T细胞。

实施例10:顺式与反式CD2嵌合多肽

[0228] 进行该实验以比较反式CAR-嵌合多肽组合与含有CD2结构域的顺式CAR。

[0229] 用m971-BBz-2A-CD19-28tm-CD2 (SEQ ID NO:71、72)、m971-BBz-CD2z (SEQ ID NO:18、47)或m971-CD2z (SEQ ID NO:16、45)构建体制备CAR-T细胞。将每组CAR-T (50,000个细胞)与50,000个NaIm6肿瘤细胞(GFP⁺,CD58⁺或CD58⁻) 在IncuCyte®培养箱中孵育72小时。如图22所示,反式构建体(m971-BBz-2A-CD19-28tm-CD2)比两种顺式构建体表现更好。

[0230] 将CAR-T细胞(100,000)与等量的NaIm6 CD58⁺或CD58⁻细胞共培养24小时,并通过ELISA检测培养上清液的细胞因子释放。如图23所示,反式构建体(m971-BBz-2A-CD19-28tm-CD2)再次比两种顺式构建体表现更好。

实施例11:互补位嵌合多肽

[0231] 进行该实验以研究靶向由CAR靶向的相同抗原的不同表位的嵌合多肽的作用。scFv的m971和HA22各自靶向CD22的不同表位。在这种情况下,HA22与CAR构建体中的m971组合用于嵌合多肽构建体。

[0232] 用m971-BBz-2A-HA22-28tm-CD2 (SEQ ID NO:81、82)、m971-BBz-2A-HA22-8tm-CD2 (SEQ ID NO:83、84)、m971-BBz-2A-HA22-2tm-CD2 (SEQ ID NO:85、86)、m971-BBz-2A-终止子(对照) (SEQ ID NO:79、80)和m971-BBz-2A-HA22-28tm-终止子(对照) (SEQ ID NO:77、78)制备CAR-T细胞。将每组CAR-T (50,000个细胞)与50,000个NaIm6肿瘤细胞(GFP⁺,CD58⁺或CD58⁻) 在IncuCyte®培养箱中孵育72小时。如图24所示,反式CAR-嵌合多肽组合中的每一种都比单独的CAR表现更好。

[0233] 将CAR-T细胞(100,000/组)与等量的NaIm6 CD58⁺或CD58⁻细胞共培养24小时,并通过ELISA检测培养上清液的细胞因子释放。如图25所示,m971-BBz-2A-HA22-28tm-CD2在细胞因子释放方面比m971-BB-CD2z表现得更好一些。

实施例12:CD22 CD2 CAR的抗肿瘤活性

[0234] 进行该实验以研究CD22 CAR (m971-BBz)在有或没有CD2信号结构域的情况下对CD58 KO的抗肿瘤活性。

[0235] 用100万个所示的肿瘤系接种NSG小鼠,这两种肿瘤系均表达萤光素酶以通过生物发光跟踪肿瘤。接种后3天,用300万模拟物(未转导的)或具有CD19-TM或CD19-CD2的反式m971-BBz治疗小鼠。每周1-2次测量肿瘤BLI。

[0236] 如图26所示,与不含任何信号传导结构域的识别CD19的对照分子(SEQ ID NO:113、135)一起表达(共转导)的传统m971-BBz CAR (SEQ ID NO:59、60) (CD22-4-1BBz+CD19-TM)相比,含有与识别CD19的CD2信号传导CAR (SEQ ID NO:101、123)一起表达(共转导)的m971-BBz CAR (SEQ ID NO:59、60)的反式CD2 CAR T细胞(CD22-4-1BBz+CD19-CD2)显示出针对CD58K0 NaIm6的强抗肿瘤活性。

实施例13:反式CAR和CD2体外拯救CD58 KO

[0237] 进行该实验以研究反式CAR和CD2体外拯救CD58损失。

[0238] 识别CD20的含有CD2的受体(具有CD8或CD28跨膜结构域)(SEQ ID NO:109或110)与CD22 CAR(m971-BBz;SEQ ID NO:59、60)共表达。将100,000个CAR T细胞以1:1的比率与Raji或Nalm6肿瘤细胞系共培养24小时。通过ELISA测量上清液中的IL-2水平。如图27所示,与识别CD20的含有CD2的受体(m971-BBz+CD20-28tm-CD2和m971-BBz+CD20-8tm-CD2)共表达(共转导)的反式CD22 CAR T细胞能够拯救针对CD58K0细胞的CAR T功能。这种针对CD58损失的拯救仅在肿瘤表达CD2受体的靶标(即本实验中的CD20)时才发生。

[0239] 识别CD20的含有CD2的受体(具有CD28铰链跨膜结构域,具有或不具有CD2;SEQ ID NO:111或113)与CD19 CAR(CD19-BBz;SEQ ID NO:65、66)共表达。将100,000个CAR T细胞以1:1的比率与CD58+和CD58-Raji肿瘤细胞系共培养24小时。通过ELISA测量上清液中的IL-2水平。如图28所示,与识别CD20的含有CD2的受体(CD19-BBz+CD20-28htm-CD2)共表达的反式CD19 CAR T细胞能够拯救针对CD58 K0细胞的CAR T细胞功能。

[0240] 含有CD2和CD3z胞内结构域的识别CD22的CAR(m971-8tm-CD2-z;SEQ ID NO:92)与CD19-28z CAR(SEQ ID NO:63,64)反式共表达。将100,000个CAR T细胞以1:1的比率与CD58+和CD58-Nalm6肿瘤细胞系共培养24小时。通过ELISA测量上清液中的IL-2水平。如图29所示,反式CD19-28z和m971-8tm-CD2-z能够拯救针对CD58 K0细胞的CAR T功能并维持针对损失CD19或CD22抗原的细胞的活性。

[0241] 含有CD2和CD3z胞内结构域的识别C20的CAR(CD20-IgG1long-28htm-CD2-z;SEQ ID NO:111、133)与CD19-BBz CAR(SEQ ID NO:65、66)反式共表达(共转染)。将100,000个CAR T细胞以1:1的比率与CD58+和CD58-Raji肿瘤细胞系共培养24小时。通过ELISA测量上清液中的IL-2水平。如图30所示,反式CD19-BBz(SEQ ID NO:65、66)和CD20-28htm-CD2-z(CD20-IgG1long-28htm-CD2-z;SEQ ID NO:111、133)能够拯救针对CD58 K0细胞的CAR T细胞功能并维持针对损失靶抗原如CD19的细胞的活性。反式CD19-BBz和CD20-28htm对照受体(SEQ ID NO:113、135)不能拯救功能。

实施例14:反式CAR和CD2体内拯救CD58 K0

[0242] 进行该实验以研究反式CAR和CD2体内拯救CD58损失。

[0243] 用100万个所示的肿瘤系接种NSG小鼠,这两种肿瘤系均表达萤光素酶以通过生物发光跟踪肿瘤。肿瘤接种3天后,如图31所示,用300万个CAR T细胞治疗小鼠。每周1-2次测量肿瘤生物发光。每组N=5只小鼠。如图31所示,反式整合CD2信号传导的CD19 CAR或CD22 CAR细胞克服了CD58损失。在该实验中,含有反式CD2的受体也整合了CD3ζ(CD19-28tm-CD2-z;SEQ ID NO:98、118)使得它们可以拯救针对CD58K0细胞的CAR T细胞功能并且还维持针对损失靶抗原如CD19的细胞的活性。

实施例15:CD20 CD2 CAR拯救CD58和CD19损失

[0244] 进行该实验以比较CD20 CD2 CAR在CD58损失和CD19损失中的作用。

[0245] 将三种CAR(CD19-28htm-BBz;CD20-8htm-CD2-z;CD20-28htm-CD2-z)的100,000个CAR T细胞以1:1的比率与Raji肿瘤细胞系(CD58+;CD58-;CD19-)共培养24小时。通过ELISA测量上清液中的IL-2水平。如图32所示,整合了CD2信号传导的靶向CD20的CAR能够克服CD58的损失和CD19的损失,这两者都是CAR T细胞疗法的免疫逃逸的常见机制。

实施例16:增强CD2信号传导

[0246] 可通过若干种方法增强表达转基因TCR的T细胞或离体生长的大量肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)中的CD2信号传导。然后可将TIL返还给患者。

[0247] 例如,T细胞可以用增强CD2信号传导的共受体(除了表达转基因TCR之外)转导。包含胞外配体结合结构域、跨膜结构域和CD2信号传导结构域的共受体可以在病毒或其他载体中转录,并且即使在靶肿瘤细胞表达低、不存在或突变的CD58时也可以反式提供CD2信号传导。共受体的胞外部分可包含识别肿瘤细胞表达的抗原的scFv或在目标靶肿瘤细胞上表达的共同受体的配体。

[0248] 增强CAR T细胞、转基因TCR T细胞或大量TIL中CD2信号传导的另一种方法可以包括转导T细胞以组成型表达分泌的分子,所述分泌的分子能够通过使用一种或多种抗CD2 scFv、抗体、Fab、DARPIN、配体或其他结合剂/抗原结合结构域交联细胞的天然CD2。可替代地,分泌的分子可以在激活转变下表达。分泌的分子可以是膜结合的,并且可以由通过接头连接的两个scFv组成:一个scFv结合T细胞上的CD2(激活其天然CD2信号传导),另一个scFv或配体识别在肿瘤细胞上表达的蛋白质或靶标,使得当T细胞遇到肿瘤细胞时交联并激活CD2。

序列表

<110> 小利兰·斯坦福大学董事会

<120> 具有CD2激活的嵌合抗原受体

<130> 078430-514001W0

<140> 同时随同提交

<141> 2021-01-28

<150> US 62/976,997

<151> 2020-02-14

<150> US 63/109,831

<151> 2020-11-04

<160> 135

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 267

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 1

```

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

```

145	150	155	160
Pro Ser Gln Ser Leu	Ser Val Thr Cys Thr Val	Ser Gly Val Ser Leu	
	165	170	175
Pro Asp Tyr Gly Val	Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		
	180	185	190
Glu Trp Leu Gly Val	Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
	195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu	Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
	210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn	Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235	240
Tyr Cys Ala Lys His Tyr	Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
	245	250	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser	Val Thr Val Ser Ser		
	260	265	

<210> 2

<211> 258

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 2

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

130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser		
145	150	155
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala		
165	170	175
Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly		
180	185	190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly		
195	200	205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
245	250	255
Ile Lys		
<210> 3		
<211> 268		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 3		
Met Val Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
20	25	30
Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala		
35	40	45
Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr		
50	55	60
Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly		
65	70	75
Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
85	90	95
Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu		
100	105	110
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His		
115	120	125

Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu		
	165	170
Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn		
	180	185
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu		
	195	200
Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
	210	215
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu		
225	230	235
Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro		
	245	250
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
	260	265

<210> 4

<211> 503

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 4

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

Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
115	120	125
Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
130	135	140
Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro		
145	150	155
Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr		
165	170	175
Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu		
180	185	190
Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln		
195	200	205
Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr		
210	215	220
Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp		
245	250	255
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser		
260	265	270
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		
275	280	285
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
290	295	300
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
305	310	315
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
325	330	335
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr		
340	345	350
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
355	360	365
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
370	375	380
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
385	390	395
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
405	410	415
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		

420	425	430
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	Thr Pro Pro
435	440	445
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	Leu Thr Val
450	455	460
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly	Asn Val Phe Ser Cys Ser	Val Met
465	470	475
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr	Thr Gln Lys Ser Leu Ser	Leu Ser
485	490	495
Pro Gly Lys Lys Asp Pro Lys		
500		

<210> 5

<211> 72

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 5

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

<210> 6

<211> 69

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 6

Ala Ala Ala Ile Glu Val Met	Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu	Asp Asn Glu
1	5	10
Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile	His Val Lys Gly Lys His	Leu Cys Pro
20	25	30

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 35 40 45

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 50 55 60

Ile Ile Phe Trp Val
 65

<210> 7

<211> 68

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 7

Ala Ala Ala Val Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys
 1 5 10 15

Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu
 20 25 30

Pro Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly
 35 40 45

Ile Cys Gly Gly Gly Ser Leu Leu Met Val Phe Val Ala Leu Leu Val
 50 55 60

Phe Tyr Ile Thr
 65

<210> 8

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 8

Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr
 1 5 10 15

Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln
 20 25 30

Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro
 35 40 45

Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro
 50 55 60

Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 11

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 11

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
1 5 10 15
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
20 25 30
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 12

<211> 567

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 12

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

130	135	140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala		
145	150	155
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu		
165	170	175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		
180	185	190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
245	250	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr		
260	265	270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln		
275	280	285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala		
290	295	300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala		
305	310	315
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
325	330	335
Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu		
340	345	350
Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys		
355	360	365
Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln		
370	375	380
His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg		
385	390	395
Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro		
405	410	415
Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu		
420	425	430
Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn		
435	440	445

Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
 450 455 460
 Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
 465 470 475 480
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
 485 490 495
 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
 500 505 510
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
 515 520 525
 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 530 535 540
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 545 550 555 560
 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 565

<210> 13

<211> 609

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 13

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

Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser		
130	135	140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala		
145	150	155 160
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu		
	165	170 175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		
	180	185 190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
	195	200 205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
	210	215 220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235 240
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
	245	250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr		
	260	265 270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln		
	275	280 285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala		
	290	295 300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala		
305	310	315 320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
	325	330 335
Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu		
	340	345 350
Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys		
	355	360 365
Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln		
	370	375 380
His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg		
385	390	395 400
Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro		
	405	410 415
Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu		
	420	425 430
Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn		

435	440	445
Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr		
450	455	460
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu		
465	470	475
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu		480
485	490	495
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln		
500	505	510
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu		
515	520	525
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly		
530	535	540
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln		
545	550	555
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu		
565	570	575
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr		
580	585	590
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro		
595	600	605
Arg		
<210> 14		
<211> 609		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 14		
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser		15
20	25	30
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser		
35	40	45
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly		
50	55	60
Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val		
65	70	75
		80

Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	
				85					90					95		
Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	
				100					105					110		
Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	
				115					120					125		
Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	
				130					135					140		
Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	
145					150					155					160	
Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	
				165					170					175		
Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Arg	Lys	Gly	Leu	
				180					185					190		
Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	
				195					200					205		
Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	
				210					215					220		
Val	Phe	Leu	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	
225					230					235					240	
Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
				245					250					255		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	
				260					265					270		
Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	
				275					280					285		
Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	
				290					295					300		
Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	
305					310					315					320	
Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	
				325					330					335		
Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	
				340					345					350		
Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	
				355					360					365		
Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Lys	Arg	Lys	
				370					375					380		
Lys	Gln	Arg	Ser	Arg	Arg	Asn	Asp	Glu	Glu	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	His	

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

Arg

<210> 15

<211> 609

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 15

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro			
1	5	10	15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser			
	20	25	30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser		
35	40	45
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly		
50	55	60
Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val		
65	70	75
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr		
	85	90
Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln		
	100	110
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
	115	125
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser		
	130	140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala		
145	150	160
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu		
	165	175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		
	180	190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
	195	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
	210	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	240
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
	245	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr		
	260	270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln		
	275	285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala		
	290	300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala		
305	310	320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
	325	335
Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu		

340	345	350
Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys		
355	360	365
Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln		
370	375	380
His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg		
385	390	395
Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro		
405	410	415
Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu		
420	425	430
Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn		
435	440	445
Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu		
450	455	460
His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg		
465	470	475
Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg		
485	490	495
Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln		
500	505	510
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu		
515	520	525
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly		
530	535	540
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln		
545	550	555
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu		
565	570	575
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr		
580	585	590
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro		
595	600	605

Arg

<210> 16

<211> 558

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 16

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

290	295	300
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp	Ala Pro Leu Ala Gly Thr	Cys Gly Val Leu
305	310	315
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr	Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys	Gln Arg
325	330	335
Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu	Leu Glu Thr Arg Ala His Arg	Val Ala
340	345	350
Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys	Pro His Gln Ile Pro Ala Ser	Thr Pro
355	360	365
Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln	His Pro Pro Pro Pro Gly	His Arg
370	375	380
Ser Gln Ala Pro Ser His Arg	Pro Pro Pro Gly His Arg	Val Gln
385	390	395
His Gln Pro Gln Lys Arg Pro	Pro Ala Pro Ser Gly Thr	Gln Val His
405	410	415
Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu	Pro Arg Pro Arg Val Gln	Pro Lys Pro
420	425	430
Pro His Gly Ala Ala Glu Asn	Ser Leu Ser Pro Ser Ser	Asn Arg Val
435	440	445
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp	Ala Pro Ala Tyr Lys Gln	Gly Gln Asn
450	455	460
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn	Leu Gly Arg Arg Glu Glu	Tyr Asp Val
465	470	475
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg	Asp Pro Glu Met Gly Gly	Lys Pro Arg
485	490	495
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly	Leu Tyr Asn Glu Leu Gln	Lys Asp Lys
500	505	510
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu	Ile Gly Met Lys Gly Glu	Arg Arg Arg
515	520	525
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu	Tyr Gln Gly Leu Ser Thr	Ala Thr Lys
530	535	540
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His	Met Gln Ala Leu Pro Pro	Arg
545	550	555

<210> 17

<211> 600

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 17

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

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

<210> 18

<211> 600

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 18

```

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

```

260	265	270
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
275	280	285
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
290	295	300
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
305	310	315
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
325	330	335
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
340	345	350
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
355	360	365
Gly Cys Glu Leu Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu		
370	375	380
Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg		
385	390	395
Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser		
405	410	415
Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His		
420	425	430
Arg Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg		
435	440	445
Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro		
450	455	460
Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu		
465	470	475
Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala		
485	490	495
Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu		
500	505	510
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly		
515	520	525
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu		
530	535	540
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser		
545	550	555
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly		
565	570	575

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
 580 585 590
 His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 595 600
 <210> 19
 <211> 600
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 19
 Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly
 20 25 30
 Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly
 35 40 45
 Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser
 50 55 60
 Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys
 65 70 75 80
 Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn
 85 90 95
 Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr
 100 105 110
 Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Thr Gly Asp
 115 120 125
 Leu Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 130 135 140
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
 145 150 155 160
 Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
 165 170 175
 Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
 180 185 190
 Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly
 195 200 205
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 210 215 220

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

530	535	540
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser		
545	550	555
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly		560
	565	570
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu		575
	580	585
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		590
	595	600
<210> 20		
<211> 452		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 20		
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser		15
	20	25
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser		30
	35	40
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly		45
	50	55
Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val		60
65	70	75
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr		80
	85	90
Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln		95
	100	105
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		110
	115	120
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser		125
	130	135
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala		140
145	150	155
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu		160
	165	170
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		175

180	185	190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp	Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser	
195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr	Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln	
210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser	Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr	
225	230	235
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr	Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr	
245	250	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val	Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu	
260	265	270
Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr	Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr	
275	280	285
Ile Ile His Val Lys Gly Lys	His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro	
290	295	300
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp	Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu	
305	310	315
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val	Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val	
325	330	335
Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser	Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr	
340	345	350
Arg Ala His Arg Val Ala Thr	Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln	
355	360	365
Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln	Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro	
370	375	380
Pro Pro Pro Gly His Arg Ser	Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro	
385	390	395
Pro Gly His Arg Val Gln His	Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro	
405	410	415
Ser Gly Thr Gln Val His Gln	Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro	
420	425	430
Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro	His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser	
435	440	445
Pro Ser Ser Asn		
450		
<210> 21		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列		

<220>

<223> 合成构建体

<400> 21

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

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 290 295 300
 Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 325 330 335
 Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu
 340 345 350
 Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys
 355 360 365
 Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln
 370 375 380
 His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg
 385 390 395 400
 Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro
 405 410 415
 Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu
 420 425 430
 Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn
 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn
 450 455
 <210> 22
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 22
 Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly
 50 55 60
 Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	
				85					90					95		
Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	
				100					105					110		
Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	
				115					120					125		
Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	
				130					135					140		
Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	
145					150					155					160	
Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	
				165					170					175		
Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Arg	Lys	Gly	Leu	
				180					185					190		
Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	
				195					200					205		
Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	
				210					215					220		
Val	Phe	Leu	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	
225					230					235					240	
Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
				245					250					255		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Val	Ile	
				260					265					270		
Thr	His	Lys	Trp	Thr	Thr	Ser	Leu	Ser	Ala	Lys	Phe	Lys	Cys	Thr	Ala	
				275					280					285		
Gly	Asn	Lys	Val	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Val	Glu	Pro	Val	Ser	Cys	Pro	
				290					295					300		
Glu	Lys	Gly	Leu	Asp	Ile	Tyr	Leu	Ile	Ile	Gly	Ile	Cys	Gly	Gly	Gly	
305					310					315					320	
Ser	Leu	Leu	Met	Val	Phe	Val	Ala	Leu	Leu	Val	Phe	Tyr	Ile	Thr	Lys	
				325					330					335		
Arg	Lys	Lys	Gln	Arg	Ser	Arg	Arg	Asn	Asp	Glu	Glu	Leu	Glu	Thr	Arg	
				340					345					350		
Ala	His	Arg	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Arg	Gly	Arg	Lys	Pro	His	Gln	Ile	
				355					360					365		
Pro	Ala	Ser	Thr	Pro	Gln	Asn	Pro	Ala	Thr	Ser	Gln	His	Pro	Pro	Pro	
				370					375					380		
Pro	Pro	Gly	His	Arg	Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	His	Arg	Pro	Pro	Pro	Pro	

385	390	395	400
Gly His Arg Val	Gln His Gln Pro	Gln Lys Arg Pro	Pro Ala Pro Ser
	405	410	415
Gly Thr Gln Val	His Gln Gln Lys	Gly Pro Pro Leu	Pro Arg Pro Arg
	420	425	430
Val Gln Pro Lys	Pro Pro His Gly	Ala Ala Glu Asn	Ser Leu Ser Pro
	435	440	445
Ser Ser Asn			
450			
<210> 23			
<211> 443			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 23			
Met Leu Leu Leu Val	Thr Ser Leu Leu Leu	Cys Glu Leu Pro	His Pro
1	5	10	15
Ala Phe Leu Leu Ile	Pro Gln Val Gln	Leu Gln Gln Ser	Gly Pro Gly
	20	25	30
Leu Val Lys Pro Ser	Gln Thr Leu Ser	Leu Thr Cys Ala	Ile Ser Gly
	35	40	45
Asp Ser Val Ser Ser	Asn Ser Ala Ala	Trp Asn Trp Ile	Arg Gln Ser
50	55	60	
Pro Ser Arg Gly Leu	Glu Trp Leu Gly	Arg Thr Tyr Tyr	Arg Ser Lys
65	70	75	80
Trp Tyr Asn Asp Tyr	Ala Val Ser Val	Lys Ser Arg Ile	Thr Ile Asn
	85	90	95
Pro Asp Thr Ser Lys	Asn Gln Phe Ser	Leu Gln Leu Asn	Ser Val Thr
	100	105	110
Pro Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr Cys	Ala Arg Glu Val	Thr Gly Asp
	115	120	125
Leu Glu Asp Ala Phe	Asp Ile Trp Gly	Gln Gly Thr Met	Val Thr Val
	130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Asp Ile	Gln Met Thr Gln	Ser Pro Ser
145	150	155	160
Ser Leu Ser Ala Ser	Val Gly Asp Arg	Val Thr Ile Thr	Cys Arg Ala
	165	170	175
Ser Gln Thr Ile Trp	Ser Tyr Leu Asn	Trp Tyr Gln Gln	Arg Pro Gly

180	185	190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly	
195	200	205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
245	250	255
Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp		
260	265	270
Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu		
275	280	285
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu		
290	295	300
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val		
305	310	315
Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg		
325	330	335
Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu		
340	345	350
Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro		
355	360	365
Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala		
370	375	380
Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro		
385	390	395
Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys		
405	410	415
Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly		
420	425	430
Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn		
435	440	

<210> 24

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 24

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

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg
 325 330 335
 Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala
 340 345 350
 Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro
 355 360 365
 Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg
 370 375 380
 Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln
 385 390 395 400
 His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His
 405 410 415
 Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro
 420 425 430
 Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn
 435 440 445

<210> 25

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 25

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

Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His		
115	120	125
Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu		
165	170	175
Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn		
180	185	190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu		
195	200	205
Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
210	215	220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu		
225	230	235
Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro		
245	250	255
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile		
260	265	270
Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly		
275	280	285
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe		
290	295	300
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val		
305	310	315
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp		
325	330	335
Val Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu		
340	345	350
Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His		
355	360	365
Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro		
370	375	380
Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro		
385	390	395
Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala		
405	410	415
Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg		

420	425	430
Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Ser Ser Asn		
450		
<210> 26		
<211> 456		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 26		
Met Val Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
20	25	30
Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala		
35	40	45
Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr		
50	55	60
Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly		
65	70	75
Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
85	90	95
Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu		
100	105	110
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His		
115	120	125
Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu		
165	170	175
Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn		
180	185	190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu		
195	200	205
Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		

210	215	220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu		
225	230	235
Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro		240
	245	250
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr		255
	260	265
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser		270
	275	280
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly		285
290	295	300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp		
305	310	315
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile		320
	325	330
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu		335
	340	345
Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg		350
355	360	365
Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser		
370	375	380
Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His		
385	390	395
Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg		400
	405	410
Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro		415
	420	425
Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu		430
	435	440
Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn		445
450	455	
<210> 27		
<211> 452		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 27		
Met Val Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		

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

Gly Ser Leu Leu Met Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe Tyr Ile Thr															
				325						330				335	
Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr															
				340						345				350	
Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln															
				355						360				365	
Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro															
				370						375				380	
Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro															
385										390				395	400
Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro															
				405						410				415	
Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro															
				420						425				430	
Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser															
				435						440				445	
Pro Ser Ser Asn															
450															
<210> 28															
<211> 688															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成构建体															
<400> 28															
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro															
1				5						10				15	
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile															
				20						25				30	
Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser															
				35						40				45	
Ser Ser Val Asn Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser															
				50						55				60	
Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro															
65										70				75	80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile															
				85						90				95	
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp															
				100						105				110	

Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
115	120	125
Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
130	135	140
Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro		
145	150	155
Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr		
165	170	175
Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu		
180	185	190
Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln		
195	200	205
Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr		
210	215	220
Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp		
245	250	255
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser		
260	265	270
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		
275	280	285
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
290	295	300
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
305	310	315
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
325	330	335
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr		
340	345	350
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
355	360	365
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
370	375	380
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
385	390	395
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
405	410	415
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		

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

<210> 29

<211> 691

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 29

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

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

610	615	620
Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro		
625	630	635
Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser		
645	650	655
Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg		
660	665	670
Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro		
675	680	685
Ser Ser Asn		

690

<210> 30

<211> 801

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 30

```

atgtctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgac taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggctccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc t 801

```

<210> 31

<211> 774

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 31

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggccc ggacctacta ccggtccaag 240
 tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagtg accatcacct gtcggggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccca gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaa 774

<210> 32

<211> 804

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 32

atggttttat tggtcacatc actgctcctc tgtgaactgc ctcatcccgc ttttttattg 60
 attccccgaca ctgaagtcca gctcgtggaa tctggagggg gcctggtgaa acctggggga 120
 tctctcaaac tgtcttgtgc cgcttctggc tttgctttta gcactctacga catgtcctgg 180
 gtccggcaga cacctgaaaa acgcctggag tgggtcgcct acatttctag tgggggcgga 240
 acatactacc ccgataccgt gaagggacgc ttacaattt ctagggataa cgccaaaaac 300
 accctgtacc tccagatgtc atccctgaaa tctgaggata ctgcatgta ctactgtgct 360
 aggcatctctg gctacggaac acattgggga gtgctcttcg cttactgggg ccaggggact 420
 ctcgtcactg tctctgctgg cgggggaggg tctggcggag gcggttccgg aggcggaggg 480
 agtgatattc agatgactca gaccacctct tctctgtccg cttctctggg cgatagagtg 540
 acaatctcct gtcgggcacg acaggatatt agcaattacc tgaactggta ccagcagaaa 600
 cccgatggaa ccgtcaaaact gctcatctac tacacctcca tcctccactc tggcgtgcc 660
 tctcgatttt ctggatctgg ctctggaacc gactactctc tcacaatctc caacctggaa 720
 caggaggatt ttgccaccta cttttgtcag cagggcaata ctctgccttg gacctttggg 780
 ggcggaacca aactggaaat caag 804

<210> 33

<211> 1509

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 33

```

atgctgctgc tggtcacatc tctgctgctg tgcgaactgc cccatcctgc ctttctgctg 60
atccccgata tcgtgctgac acagagccct gccattctgt ctgctagccc tggcgagaaa 120
gtgaccatga cctgtagagc cagcagctcc gtgaactaca tggactggta tcagaagaag 180
cccggcagca gcccgaagcc ttggatctac gctacaagca atctggccag cggcgtgcc 240
gccagatttt ctggttctgg cagcggcacc agctacagcc tgacaatctc tagagtggaa 300
gccgaggacg ccgccacctc ctattgccag cagtggctct tcaatcctcc tacctttggc 360
ggaggcacca agctggaaat caagggctct acatctggcg gcggttctgg tggtggaagc 420
ggaggcggag gatcttctga agttcagctg cagcagctg gcgccgaact tgtgaaacct 480
ggcgctctg tgaagatgag ctgcaaggcc tctggctaca cttcacaag ctacaacatg 540
cactgggtca agcagacccc tggacaggga ctgcaatgga tcggagccat ctatcccggc 600
aacggcgaca cctcctacaa ccagaagttc aagggcaaag ccacactgac cgccgacaag 660
agcagctcta cagcctacat gcagctgagc agcctgacca gcgaggacag cgccgattac 720
tactgcgcca gaagcaacta ctacggcagc tcctactggt tcttcgatgt gtggggagcc 780
ggcaccacag tgacagtgtc tagcgagcct aagagctgcg acaagacca cacctgtcct 840
ccatgtcctg ctctccagc ggccggacct tccgtgttcc tgttccctcc aaagcctaag 900
gacaccctga tgatcagcag gaccctgaa gtgacctgtg tggtggtcga tgtgtccac 960
gaggaccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1020
accaagccta gagaggaaca gtaccagagc acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg 1080
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1140
cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agccaagaga accccaggtt 1200
tacacactgc ctccaagcag ggacgagctg accaagaatc aggtgtccct gacctgcctc 1260
gtgaagggtc tctacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag 1320
aacaactaca agacaacccc tctgtgtctg gacagcgacg gctcattctt cctgtacagc 1380
aagctgacag tggacaagtc cagatggcag cagggaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1440
cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aaaagcctgt ctctgagccc cggcaagaag 1500
gaccctaaa 1509

```

<210> 34

<211> 216

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 34

```

gcggccgcaa caacaacacc agtcctaga cctccaactc ctgctcctac aatcgccagc 60
cagcctctgt ctctcagacc tgaagcctgt agacctgctg ctggcggagc tgtgcatacc 120
agaggactgg atttcgcctg cgacatctac atttgggccc ctctggctgg aacatgtggc 180
gtgctgctgc tgtctctggt catcacctg tactgc 216

```

<210> 35

<211> 207

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 35

gcggccgcca ttgaggtcat gtaccaccca cttacctcg acaacgaaaa atcaaacggg 60
acgattatttc acgtcaaagg caagcatctg tgcccgtcac ctctgttccc cggaccaagc 120
aaaccgttct ggggtgcttg tgtcgtcggc ggggtccttg cttgttactc acttctgggt 180
accgttgctt ttatcatttt ttgggtg 207

<210> 36

<211> 204

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 36

gcggccgccc tgattacaca caagtggaca acaagcctga gcgccaagtt caagtgcacc 60
gccggcaaca aggtgtccaa agaaagcagc gtggaacccg tgtcttgccc cgagaaaggc 120
ctggacatct acctgatcat cggcatctgt ggcggcggaa gcctgctgat ggtttttgtg 180
gccctgctgg tgttctacat cacc 204

<210> 37

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 37

aagcggaaga agcagcggag cagacggaac gacgaggaac tggaacaag agcccacaga 60
gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc caccagattc cagcctccac acctcagaat 120
cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca cctggacaca gatctcaggc cccatctcat 180
agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag caccagctc agaaaagacc tctgcacct 240
agcggaacac aggtgcacca gcaaaaaggc cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct 300
aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc ctgtctcta gcagcaac 348

<210> 38

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 38

agagtgaagt tctctagatc tgccgacgct cccgcctaca agcagggcca gaatcagctg 60
tacaacgagc tgaacctggg gagaagagaa gactacgacg tgctggataa gcgagaggc 120
agagatcctg agatgggcgg caagcccaga cggaagaatc ctcaagaggg cctgtataat 180
gagctgcaga aagacaagat ggccgaggcc tacagcgaga tcggaatgaa gggcgagcgc 240
agaagaggca agggccacga tggactgtat cagggcctga gcacagccac caaggatacc 300
tatgatgccc tgcacatgca ggccctgcct ccaagataa 339

<210> 39

<211> 126

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 39

aagcggggca gaaagaagct gctgtacatc ttcaagcagc cttcatgcg gcccgctgcag 60
accacacaag aggaagatgg ctgctcctgc agattccccg aggaagaaga aggcggctgc 120
gagctg 126

<210> 40

<211> 126

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 40

gtgcggagca agagaagcag actgctgcac agcgactaca tgaacatgac ccctagacgg 60
cccgaccta ccagaaagca ctaccagcct tacgtcctc ctcgggactt tgccgcctat 120
cggagc 126

<210> 41

<211> 1704

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 41

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180

aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgac taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggctccggc accgactaca gcctgacat ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acaccctgcc ctacaccttc 360
 ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
 ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
 ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggctgggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
 cctgtctcta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
 gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttgggcc 960
 cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcacct gtactgcaag 1020
 cggaagaagc agcggagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagt 1080
 gccaccgagg aaagaggcag aaagccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
 gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
 ccaccacctc caggacacag agtgcagcac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
 ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct cactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
 cctcctcatg gcgccgctga gaatagcctg tctcctagca gcaacagagt gaagttctct 1380
 agatctgccg acgctcccg cctacaagcag ggccagaatc agctgtacaa cgagctgaac 1440
 ctggggagaa gagaagagta cgacgtgctg gataagcggg gaggcagaga tcctgagatg 1500
 ggcggcaagc ccagacggaa gaatcctcaa gagggcctgt ataatgagct gcagaaagac 1560
 aagatggccg aggcctacag cgagatcgga atgaaggcg agcgcagaag aggcaagggc 1620
 cacgatggac tgtatcaggg cctgagcaca gccaccaagg atacctatga tgccctgcac 1680
 atgcaggccc tgcctccaag ataa 1704

<210> 42

<211> 1830

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 42

atgctgctgc tcgtgacatc tctgtgctg tgctgagctgc cccaccccg ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgac taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggctccggc accgactaca gcctgacat ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acaccctgcc ctacaccttc 360

ggcgaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcgcaa gcctggatct 420
 ggcgaggaa gcaccaaggg cgaagtgaat ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
 ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
 cctgtccta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
 gctggcgag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttggggc 960
 cctctggctg gaacatgtgg cgtgtctgtg ctgtctctgg tcatcacct gtactgcaag 1020
 cggaagaagc agcgagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagt 1080
 gccaccgagg aaagaggcag aaagccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
 gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
 ccaccacctc caggacacag agtgcagcac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
 ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct cactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
 cctctcatg gcgccgtga gaatagcctg tctcctagca gcaacaagcg gggcagaaag 1380
 aagctgctgt acatcttcaa gcagccctt atgcggcccg tgcagaccac acaagaggaa 1440
 gatggctgct cctgcagatt ccccgaggaa gaagaaggcg gctgcgagct gagagtgaag 1500
 ttctctagat ctgccgacgc tccgcctac aagcagggcc agaatacagct gtacaacgag 1560
 ctgaacctgg ggagaagaga agagtacgac gtgctggata agcgagagg cagagatcct 1620
 gagatgggcg gcaagcccag acggaagaat cctcaagagg gcctgtataa tgagctgcag 1680
 aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg cagaagaggc 1740
 aagggccacg atggactgta tcagggcctg agcacagcca ccaaggatac ctatgatgcc 1800
 ctgcacatgc aggccctgcc tccaagataa 1830

<210> 43

<211> 1830

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 43

atgctgctgc tcgtgacatc tctgtgtgtg tgcgagctgc cccaccccg ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgtgtgat taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctactttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
 ggcgaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcgcaa gcctggatct 420

ggcgaggggaa gcaccaaggg cgaagtga aa ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
 ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
 cctgtccta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
 gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttggggc 960
 cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcaccct gtactgcaag 1020
 cggggcagaa agaagctgct gtacatcttc aagcagccct tcatgcggcc cgtgcagacc 1080
 acacaagagg aagatggctg ctctgcaga ttccccgagg aagaagaagg cggctgcgag 1140
 ctgaagcggg agaagcagcg gagcagacgg aacgacgagg aactggaaac aagagcccac 1200
 agagtggcca ccgaggaaaag aggcagaaaag ccccaccaga ttccagcctc cacacctcag 1260
 aatcccggca catctcaaca ccctccacct ccacctggac acagatctca ggccccatct 1320
 catagaccac cacctccagg acacagagtg cagcaccagc ctcagaaaag acctcctgca 1380
 cctagcggaa cacaggtgca ccagcaaaaa ggccctccac tgcctagacc tagggtgcag 1440
 cctaaacctc ctcatggcgc cgctgagaat agcctgtctc ctagcagcaa cagagtgaag 1500
 ttctctagat ctgccgacgc tcccgcctac aagcagggcc agaatcagct gtacaacgag 1560
 ctgaacctgg ggagaagaga agagtacgac gtgctggata agcggagagg cagagatcct 1620
 gagatgggcg gcaagcccag acggaagaat cctcaagagg gcctgtataa tgagctgcag 1680
 aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg cagaagaggc 1740
 aagggccacg atggactgta tcagggcctg agcacagcca ccaaggatac ctatgatgcc 1800
 ctgcacatgc aggccctgcc tccaagataa 1830

<210> 44

<211> 1830

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 44

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
 ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
 ggcgaggggaa gcaccaaggg cgaagtga aa ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480

```

ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
cctgttccta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttgggccc 960
cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcacctt gtactgcaag 1020
cggaagaagc agcggagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagtg 1080
gccaccgagg aaagaggcag aaagccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
ccaccacctc caggacacag agtgacgac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct ccaactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
cctcctcatg gcgccgctga gaatagcctg tctcctagca gcaacgtgcg gagcaagaga 1380
agcagactgc tgcacagcga ctacatgaac atgaccctta gacggcccgg acctaccaga 1440
aagcactacc agccttacgc tcctcctcgg gactttgccg cctatcggag cagagtgaag 1500
ttctctagat ctgccgacgc tcccgccctac aagcagggcc agaatacagct gtacaacgag 1560
ctgaacctgg ggagaagaga agagtacgac gtgctggata agcggagagg cagagatcct 1620
gagatgggcg gcaagcccag acggaagaat cctcaagagg gcctgtataa tgagctgcag 1680
aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg cagaagaggc 1740
aagggccacg atggactgta tcagggcctg agcacagcca ccaaggatac ctatgatgcc 1800
ctgcacatgc aggccctgcc tccaagataa 1830

```

<210> 45

<211> 1677

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 45

```

atgctttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
agcctgacct gtgcatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
atcagacaga gccctagcag aggctggaa tggctgggccc ggacctacta ccggtccaag 240
tggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccgatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
tccttgagcg ccagcgtggg agacagagtg accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540

```

tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatcccccac gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctctgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcgggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaacaaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaagacc tctgcacct agcggaaac aggtgcacca gcaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaacag agtgaagttc tctagatctg ccgacgtcc cgcctacaag 1380
 cagggccaga atcagctgta caacgagctg aacctgggga gaagagaaga gtacgacgtg 1440
 ctggataagc ggagaggcag agatcctgag atgggcggca agcccagacg gaagaatcct 1500
 caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc 1560
 ggaatgaagg gcgagcgcag aagaggcaag ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc 1620
 acagccacca aggataccta tgatgccctg cacatgcagg ccctgcctcc aagataa 1677

<210> 46

<211> 1803

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 46

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcttgga tggtctgggc ggacctacta ccggtccaag 240
 tggtagaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatcccccac gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780

gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctctgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcgggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaaagacc tctgtcacct agcgggaacac aggtgcacca gaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaacaa gcggggcaga aagaagctgc tgtacatctt caagcagccc 1380
 ttcatgcggc ccgtgcagac cacacaagag gaagatggct gctcctgcag attccccgag 1440
 gaagaagaag gcggctgcga gctgagagtg aagttctcta gatctgccga cgctcccgcc 1500
 tacaagcagg gccagaatca gctgtacaac gagctgaacc tggggagaag agaagagtac 1560
 gacgtgctgg ataagcggag aggcagagat cctgagatgg gcggcaagcc cagacggaag 1620
 aatcctcaag agggcctgta taatgagctg cagaaagaca agatggccga ggcctacagc 1680
 gagatcgga tgaaggcgga gcgcagaaga ggcaagggcc acgatggact gtatcagggc 1740
 ctgagcacag ccaccaagga tacctatgat gccctgcaca tgcaggccct gcctccaaga 1800
 taa 1803

<210> 47

<211> 1803

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 47

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggtgtggcc ggacctacta ccggtccaag 240
 tggtagaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccgatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccc gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840

ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttctg cctgcgacat ctacatttgg gccctcttgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcggggca gaaagaagct gctgtacatc 1020
 ttcaagcagc ccttcatgcg gcccggtgcag accacacaag aggaagatgg ctgctcctgc 1080
 agattccccg aggaagaaga aggcggctgc gagctgaagc ggaagaagca gcggagcaga 1140
 cggaacgacg aggaactgga aacaagagcc cacagagtgg ccaccgagga aagaggcaga 1200
 aagccccacc agattccagc ctccacacct cagaatcccc ccacatctca acaccctcca 1260
 cctccacctg gacacagatc tcaggcccca tctcatagac caccacctcc aggacacaga 1320
 gtgcagcacc agcctcagaa aagacctcct gcacctagcg gaacacaggt gcaccagcaa 1380
 aaaggccctc cactgcctag acctagggtg cagcctaaac ctctctatgg cgccgctgag 1440
 aatagcctgt ctcttagcag caacagagtg aagttctcta gatctgccga cgctcccgcc 1500
 tacaagcagg gccagaatca gctgtacaac gagctgaacc tggggagaag agaagagtac 1560
 gacgtgctgg ataagcggag aggcagagat cctgagatgg gcggcaagcc cagacggaag 1620
 aatcctcaag agggcctgta taatgagctg cagaaagaca agatggccga ggcctacagc 1680
 gagatcgga tgaaggcgga gcgcagaaga ggcaagggcc acgatggact gtatcagggc 1740
 ctgagcacag ccaccaagga tacctatgat gccctgcaca tgcaggccct gcctccaaga 1800

taa 1803

<210> 48

<211> 1803

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 48

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccacctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagacctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggtggggcc ggacctacta ccggtccaag 240
 tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaaccg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccca gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900

ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctcttgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggtcacac cctgtactgc aagcggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaagacc tcctgcacct agcggaacac aggtgcacca gcaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaacgt gcggagcaag agaagcagac tgctgcacag cgactacatg 1380
 aacatgaccc ctagacggcc cggacctacc agaaagcact accagcctta cgctcctcct 1440
 cgggactttg ccgcctatcg gagcagagtg aagttctcta gatctgccga cgctcccgcc 1500
 tacaagcagg gccagaatca gctgtacaac gagctgaacc tggggagaag agaagagtac 1560
 gacgtgctgg ataagcggag aggcagagat cctgagatgg gcggcaagcc cagacggaag 1620
 aatcctcaag agggcctgta taatgagctg cagaaagaca agatggccga ggcctacagc 1680
 gagatcgga tgaaggcgga gcgcagaaga ggcaagggcc acgatggact gtatcagggc 1740
 ctgagcacag ccaccaagga tacctatgat gccctgcaca tgcaggccct gcctccaaga 1800
 taa 1803

<210> 49

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 49

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccg ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
 ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
 ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaat ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
 ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc ccccagaaag ggctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccgcc tgaccatcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcgcc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgcc attgaggtca tgtaccacc accttacctc 840
 gacaacgaaa aatcaaacgg gacgattatt caggtcaaag gcaagcatct gtgcccgtca 900
 cctctgttcc ccggaccaag caaaccttc tgggtgcttg ttgtcgtcgg cggggtcctt 960

gcttggttact cacttctggt taccgttgct tttatcattt tttgggtgaa gcggaagaag 1020
 cagcggagca gacggaacga cgaggaactg gaaacaagag cccacagagt ggccaccgag 1080
 gaaagaggca gaaagcccca ccagattcca gcctccacac ctcagaatcc cgccacatct 1140
 caacaccctc cacctccacc tggacacaga tctcaggccc catctcatag accaccacct 1200
 ccaggacaca gagtgcagca ccagcctcag aaaagacctc ctgcacctag cggaacacag 1260
 gtgcaccagc aaaaaggccc tccactgcct agacctaggg tgcagcctaa acctcctcat 1320
 ggcgccgctg agaatagcct gtctcctagc agcaac 1356

<210> 50

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 50

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgac taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acaccctgcc ctacaccttc 360
 ggcggaggca ccaagctgga aatcacccgc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
 ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
 ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgacctcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
 cctgctccta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
 gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttgggcc 960
 cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcacct gtactgcaag 1020
 cggaagaagc agcggagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagtg 1080
 gccaccgagg aaagaggcag aaagcccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
 gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
 ccaccacctc caggacacag agtgcagcac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
 ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct ccaactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
 cctcctcatg gcgccgctga gaatagcctg tctcctagca gcaac 1365

<210> 51

<211> 1353

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 51

```

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctactttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgacctcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgcc gtgattacac acaagtggac aacaagcctg 840
agcgccaagt tcaagtgcac cgccggcaac aaggtgtcca aagaaagcag cgtggaaccc 900
gtgtcttgcc ccgagaaaagg cctggacatc tacctgatca tcggcatctg tggcggcgga 960
agcctgctga tggtttttgt ggccctgctg gtgtttctaca tcaccaagcg gaagaagcag 1020
cggagcagac ggaacgacga ggaactggaa acaagagccc acagagtggc caccgaggaa 1080
agaggcagaa agccccacca gattccagcc tccacacctc agaatcccgc cacatctcaa 1140
caccctccac ctccacctgg acacagatct caggccccat ctcatagacc accacctcca 1200
ggacacagag tgcagcacca gcctcagaaa agacctctg cacctagcgg aacacaggtg 1260
caccagcaaa aaggccctcc actgcctaga ctaggggtgc agcctaaacc tcctcatggc 1320
gccgctgaga atagcctgtc tcctagcagc aac 1353

```

<210> 52

<211> 1329

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 52

```

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240

```

tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccc gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gccattgagg tcatgtaccc accaccttac ctgcacaacg aaaaatcaaa cgggacgatt 840
 attcacgtca aaggcaagca tctgtgcccc tcacctctgt tccccggacc aagcaaaccg 900
 ttctgggtgc ttgttgctgt cggcgggggtc cttgcttggt actcacttct ggttaccgtt 960
 gcttttatca ttttttgggt gaagcgggaag aagcagcggg gcagacggaa cgacaggaa 1020
 ctggaaacaa gagccccag agtggccacc gaggaagag gcagaaagcc ccaccagatt 1080
 ccagcctcca cacctcagaa tcccgccaca tctcaacacc ctccacctcc acctggacac 1140
 agatctcagg ccccatctca tagaccacca cctccaggac acagagtgc gcaccagcct 1200
 cagaaaagac ctctgcacc tagcgggaaca caggtgcacc agcaaaaagg ccctccactg 1260
 cctagaccta ggggtgcagcc taaacctcct catggcgccg ctgagaatag cctgtctcct 1320
 agcagcaac 1329

<210> 53

<211> 1338

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 53

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
 agcctgacct gtgcatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240
 tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccc gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780

gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctctgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaaagacc tctgtcacct agcggaaacac aggtgcacca gaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaac 1338

<210> 54

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 54

atggttttat tggtcacatc actgctcctc tgtgaactgc ctcacccgc ttttttattg 60
 attcccgaca ctgaagtcca gctcgtggaa tctggagggg gcctggtgaa acctggggga 120
 tctctcaaac tgtcttgtgc cgcttctggc tttgctttta gcatctacga catgtcctgg 180
 gtccggcaga cacctgaaaa acgcctggag tgggtcgcct acatttctag tgggggcgga 240
 acatactacc ccgataccgt gaagggacgc tttaacaattt ctagggataa cgccaaaaac 300
 accctgtacc tccagatgtc atccctgaaa tctgaggata ctgccatgta ctactgtgct 360
 aggcatctctg gctacggaac acattgggga gtgctcttcg cttactgggg ccaggggact 420
 ctcgtcactg tctctgctgg cgggggaggc tctggcggag gcggttccgg aggcggaggg 480
 agtgaatattc agatgactca gaccacctct tctctgtccg cttctctggg cgatagagtg 540
 acaatctcct gtcgggcatc acaggatatt agcaattacc tgaactggta ccagcagaaa 600
 cccgatggaa ccgtcaaaact gctcatctac tacacctcca tcctccactc tggcgtgcca 660
 tctcgatttt ctggatctgg ctctggaacc gactactctc tcacaatctc caacctggaa 720
 caggaggatt ttgccaccta cttttgtcag cagggaata ctctgccttg gacctttggg 780
 ggcggaacca aactggaaat caaggcggc gccattgagg tcatgtacc accaccttac 840
 ctcgacaacg aaaaatcaaa cgggacgatt attcacgtca aaggcaagca tctgtgccc 900
 tcacctctgt tccccggacc aagcaaaccg ttctgggtgc ttgttgtcgt cggcggggtc 960
 cttgcttgtt actcacttct ggttaccgtt gcttttatca ttttttgggt gaagcggaag 1020
 aagcagcgga gcagacggaa cgacaggaa ctggaaacaa gagcccacag agtggccacc 1080
 gaggaagag gcagaaagcc ccaccagatt ccagcctcca cacctcagaa tcccgcaca 1140
 tctcaacacc ctccacctcc acctggacac agatctcagg ccccatctca tagaccacca 1200
 cctccaggac acagagtgca gcaccagcct cagaaaagac ctctgcacc tagcggaaaca 1260
 caggtgcacc agcaaaaagg ccctccactg cctagaccta ggtgcagcc taaacctcct 1320

catggcgccg ctgagaatag cctgtctcct agcagcaac 1359

<210> 55

<211> 1368

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 55

```

atggttttat tggtcacatc actgtcctc tgtgaactgc ctcatccgc ttttttattg 60
attcccgaca ctgaagtcca gctcgtggaa tctggagggg gcctggtgaa acctggggga 120
tctctcaaac tgtcttgtgc cgttcttgge tttgtttta gcactacga catgtcctgg 180
gtccggcaga cacctgaaaa acgcctggag tgggtcgctt acatttctag tgggggcgga 240
acatactacc ccgataccgt gaaggacgc tttacaattt ctagggataa cgccaaaaac 300
accctgtacc tccagatgtc atccctgaaa tctgaggata ctgcatgta ctactgtgct 360
aggcattctg gctacggaac acattgggga gtgctcttcg cttactgggg ccaggggact 420
ctcgtcactg tctctgctgg cgggggaggc tctggcggag gcggttccgg aggcggaggg 480
agtgatattc agatgactca gaccacctct tctctgtccg cttctctggg cgatagagtg 540
acaatctcct gtcgggcatac acaggatatt agcaattacc tgaactggta ccagcagaaa 600
cccgatggaa ccgtcaaact gctcatctac tacacctcca tcctccactc tggcgtgcc 660
tctcgatttt ctggatctgg ctctggaacc gactactctc tcacaatctc caacctggaa 720
caggaggatt ttgccaccta cttttgtcag cagggaata ctctgccttg gacctttggg 780
ggcggaacca aactggaaat caaggcggcc gcaacaaca caccagctcc tagacctcca 840
actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct 900
gctgctggcg gagctgtgca taccagagga ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg 960
gccccctctg ctggaacatg tggcgtgctg ctgctgtctc tggtcatcac cctgtactgc 1020
aagcggaaga agcagcggag cagacggaac gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga 1080
gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc caccagattc cagcctccac acctcagaat 1140
cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca cctggacaca gatctcaggc cccatctcat 1200
agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag caccagcctc agaaaagacc tcctgcacct 1260
agcggaacac aggtgcacca gcaaaaaggc cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct 1320
aaacctcctc atggcgccgc tgagaatagc ctgtctccta gcagcaac 1368

```

<210> 56

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 56

```

atggttttat tggtcacatc actgtcctc tgtgaactgc ctcatccgc ttttttattg 60

```

attccccgaca ctgaagtcca gctcgtggaa tctggagggg gcctggtgaa acctggggga 120
 tctctcaaac tgtcttgtgc cgcttctggc tttgctttta gcattctacga catgtccttg 180
 gtccggcaga cacctgaaaa acgcctggag tgggtcgcct acatttctag tgggggcgga 240
 acatactacc ccgataccgt gaagggacgc tttacaattt ctagggataa cgccaaaaac 300
 accctgtacc tccagatgtc atccctgaaa tctgaggata ctgcatgta ctactgtgct 360
 aggcatctctg gctacggaac acattgggga gtgctcttcg cttactgggg ccaggggact 420
 ctcgtcactg tctctgctgg cgggggaggg tctggcggag gcggttccgg aggcgagggg 480
 agtgatatctc agatgactca gaccacctct tctctgtccg cttctctggg cgatagagtg 540
 acaatctcct gtcgggcatc acaggatatt agcaattacc tgaactggta ccagcagaaa 600
 cccgatggaa ccgtcaaaact gctcatctac tacacctcca tcttccactc tggcgtgcca 660
 tctcgatttt ctggatctgg ctctggaacc gactactctc tcacaatctc caacctggaa 720
 caggaggatt ttgccaccta cttttgtcag cagggaata ctctgccttg gacctttggg 780
 ggcggaacca aactggaaat caaggcggcc gccgtgatta cacacaagtg gacaacaagc 840
 ctgagcgcca agttcaagt caccgccggc aacaaggtgt ccaaagaaag cagcgtggaa 900
 cccgtgtctt gccccgagaa aggctggac atctacctga tcatcgcat ctgtggcggc 960
 ggaagcctgc tgatggtttt tgtggccctg ctggtgttct acatcaccaa gcggaagaag 1020
 cagcggagca gacggaacga cgaggaactg gaaacaagag cccacagagt ggccaccgag 1080
 gaaagaggca gaaagcccca ccagattcca gcctccacac ctcagaatcc cgccacatct 1140
 caacaccctc cacctccacc tggacacaga tctcaggccc catctcatag accaccacct 1200
 ccaggacaca gagtgcagca ccagcctcag aaaagacctc ctgcacctag cggaacacag 1260
 gtgcaccagc aaaaaggccc tccactgcct agacctaggg tgcagcctaa acctctcat 1320
 ggcgccgctg agaatagcct gtctcctagc agcaac 1356

<210> 57

<211> 2064

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 57

atgctgctgc tggtcacatc tctgctgctg tgcgaactgc cccatcctgc ctttctgctg 60
 atccccgata tcgtgctgac acagagccct gccattctgt ctgctagccc tggcgagaaa 120
 gtgaccatga cctgtagagc cagcagctcc gtgaactaca tggactggta tcagaagaag 180
 cccggcagca gcccgaagcc ttggatctac gctacaagca atctggccag cggcgtgcca 240
 gccagatttt ctggttcttg cagcggcacc agctacagcc tgacaatctc tagagtggaa 300
 gccgaggacg ccgccaccta ctattgccag cagtggctct tcaatctctc tacctttggc 360
 ggaggcacca agctggaaat caagggtctt acatctggcg gcggttcttg tgggtggaagc 420
 ggaggcggag gatcttctga agttcagctg cagcagctct gcgccgaact tgtgaaacct 480
 ggcgcctctg tgaagatgag ctgcaaggcc tctggctaca ctttcacaag ctacaacatg 540
 cactgggtca agcagacccc tggacaggga ctcgaatgga tcggagccat ctatcccggc 600

aacggcgaca cctcctacaa ccagaagttc aaggggcaaag ccacactgac cgccgacaag 660
 agcagctcta cagcctacat gcagctgagc agcctgacca gcgaggacag cgccgattac 720
 tactgcgcca gaagcaacta ctacggcagc tcctactggt tcttcgatgt gtggggagcc 780
 ggcaccacag tgacagtgtc tagcgagcct aagagctgcg acaagacca cacctgtcct 840
 ccatgtcctg ctctccaggt ggccggacct tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag 900
 gacaccctga tgatcagcag gaccctgaa gtgacctgtg tgggtggtcga tgtgtccac 960
 gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaa 1020
 accaagccta gagaggaaca gtaccagagc acctacagag tgggtgtccgt gctgacctg 1080
 ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1140
 cctgtccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agccaagaga accccaggtt 1200
 tacacactgc ctccaagcag ggacgagctg accaagaatc aggtgtccct gacctgcctc 1260
 gtgaagggtt tctacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag 1320
 aacaactaca agacaacccc tctgtgtctg gacagcgacg gctcattctt cctgtacagc 1380
 aagctgacag tggacaagtc cagatggcag caggggcaacg tgttctctctg ttctgtgatg 1440
 cagaggccc tgcacaacca ctacaccag aaaagcctgt ctctgagccc cggcaagaag 1500
 gaccctaaag cggccgcat tgaggtcatg taccaccac cttacctga caacgaaaa 1560
 tcaaacggga cgattattca cgtcaaaggc aagcatctgt gcccgtcacc tctgttcccc 1620
 ggaccaagca aaccgttctg ggtgcttgtt gtcgtcggcg gggtccttgc ttgttactca 1680
 cttctggtta ccgttgcttt tatcattttt tgggtgaagc ggaagaagca gcgagcaga 1740
 cggaacgacg aggaactgga aacaagagcc cacagagtgg ccaccgagga aagaggcaga 1800
 aagccccacc agattccagc ctccacacct cagaatcccg ccacatctca acacctcca 1860
 cctccacctg gacacagatc tcaggcccca tctcatagac caccacctcc aggacacaga 1920
 gtgcagcacc agcctcagaa aagacctcct gcacctagcg gaacacaggt gcaccagcaa 1980
 aaaggccctc cactgcctag acctagggtg cagcctaaac ctctcatgg cgccgctgag 2040
 aatagcctgt ctctagcag caac 2064

<210> 58

<211> 2073

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 58

atgctgctgc tggtcacatc tctgtgtctg tgcgaaactgc cccatcctgc ctttctgctg 60
 atccccgata tcgtgctgac acagagccct gccattctgt ctgctagccc tggcgagaaa 120
 gtgaccatga cctgtagagc cagcagctcc gtgaactaca tggactggta tcagaagaag 180
 cccggcagca gccccaaaggc ttggatctac gctacaagca atctggccag cggcgtgcc 240
 gccagatttt ctggttctgg cagcggcacc agctacagcc tgacaatctc tagagtggaa 300
 gccgaggacg ccgccaccta ctattgccag cagtgttctt tcaatcctcc tacctttggc 360
 ggaggcacca agctggaaat caagggtctt acatctggcg gcggttctgg tgggtggaagc 420

```

ggaggcggag gatcttctga agttcagctg cagcagtctg gcgccgaact tgtgaaacct 480
ggcgctcttg tgaagatgag ctgcaaggcc tctggctaca ccttcacaag ctacaacatg 540
cactgggtca agcagacccc tggacaggga ctgcaatgga tcggagccat ctatcccggc 600
aacggcgaca cctcctacaa ccagaagttc aagggcaaag ccacactgac cgccgacaag 660
agcagctcta cagcctacat gcagctgagc agcctgacca gcgaggacag cgccgattac 720
tactgcgcca gaagcaacta ctacggcagc tcctactggt tcttcgatgt gtggggagcc 780
ggcaccacag tgacagtgtc tagcgagcct aagagctgcg acaagacca cacctgtcct 840
ccatgtcctg ctccctccagt ggccggacct tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag 900
gacacctga tgatcagcag gaccctgaa gtgacctgtg tgggtggtcga tgtgtccac 960
gaggaccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaaag 1020
accaagccta gagaggaaca gtaccagagc acctacagag tgggtgtcctg gctgacctg 1080
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1140
cctgtccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agccaagaga accccaggtt 1200
tacacactgc ctccaagcag ggacgagctg accaagaatc aggtgtccct gacctgcctc 1260
gtgaagggtc tctacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag 1320
aacaactaca agacaacccc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctgtacagc 1380
aagctgacag tggacaagtc cagatggcag cagggaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1440
cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aaaagcctgt ctctgagccc cggcaagaag 1500
gaccctaaag cggccgcaac aacaacacca gtcctagac ctccaactcc tgctcctaca 1560
atgccagcc agcctctgtc tctcagacct gaagcctgta gacctgtgc tggcggagct 1620
gtgcatacca gaggactgga tttcgctgc gacatctaca tttgggcccc tctggctgga 1680
acatgtggcg tgctgtgct gtctctggtc atcacctgt actgcaagcg gaagaagcag 1740
cggagcagac ggaacgacga ggaactggaa acaagagccc acagagtggc caccgaggaa 1800
agaggcagaa agccccacca gattccagcc tccacacctc agaatcccgc cacatctcaa 1860
caccctccac ctccacctgg acacagatct caggccccat ctcatagacc accacctcca 1920
ggacacagag tgcagacca gcctcagaaa agacctctg cacctagcgg aacacaggtg 1980
caccagcaaa aaggccctcc actgcctaga ctagggtgc agcctaaacc tcctcatggc 2040
gccgctgaga atagcctgtc tcctagcagc aac 2073

```

<210> 59

<211> 484

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 59

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly

20 25 30

Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly
35				40				45							
Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser
50				55				60							
Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys
65				70				75				80			
Trp	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn
				85				90				95			
Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr
100				105				110							
Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Val	Thr	Gly	Asp
115				120				125							
Leu	Glu	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val
130				135				140							
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser
145				150				155				160			
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala
				165				170				175			
Ser	Gln	Thr	Ile	Trp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly
180				185				190							
Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly
195				200				205							
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
210				215				220							
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
225				230				235				240			
Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
				245				250				255			
Ile	Lys	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro
260				265				270							
Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys
275				280				285							
Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala
290				295				300							
Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu
305				310				315				320			
Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys
				325				330				335			
Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr

340	345	350
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
355	360	365
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
370	375	380
Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
385	390	395
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
405	410	415
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
420	425	430
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
435	440	445
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
450	455	460
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
465	470	475
Leu Pro Pro Arg		

<210> 60

<211> 1455

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 60

```

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
atcagacaga gccctagcag aggctggaa tggtctgggc ggacctacta ccggtccaag 240
tggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
cagagctaca gcatccccc gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840

```

ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctcttgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcggggca gaaagaagct gctgtacatc 1020
 ttcaagcagc ccttcatgcg gcccggtgcag accacacaag aggaagatgg ctgctcctgc 1080
 agattccccc aggaagaaga aggcggctgc gagctgagag tgaagttctc tagatctgcc 1140
 gacgctcccc cctacaagca gggccagaat cagctgtaca acgagctgaa cctggggaga 1200
 agagaagagt acgacgtgct ggataagcgg agaggcagag atcctgagat gggcggcaag 1260
 cccagacgga agaatacctca agagggcctg tataatgagc tgcagaaaga caagatggcc 1320
 gaggcctaca gcgagatcgg aatgaagggc gagcgagaa gaggcaaggg ccacgatgga 1380
 ctgtatcagg gcctgagcac agccaccaag gatacctatg atgccttgca catgcaggcc 1440
 ctgcctccaa gataa 1455

<210> 61

<211> 484

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 61

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

				165						170					175		
Ser	Gln	Thr	Ile	Trp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly		
				180													
Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly		
				195													
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu		
				210													
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln		
225						230					235				240		
Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu		
				245							250				255		
Ile	Lys	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro		
				260							265				270		
Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys		
				275							280				285		
Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala		
				290							295				300		
Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu		
305						310					315				320		
Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser		
				325							330				335		
Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly		
				340							345				350		
Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala		
				355							360				365		
Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala		
				370							375				380		
Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg		
385						390					395				400		
Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu		
				405							410				415		
Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn		
				420							425				430		
Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met		
				435							440				445		
Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly		
				450							455				460		
Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala		
465						470					475				480		

Leu Pro Pro Arg

<210> 62

<211> 1455

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 62

```

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
atcagacaga gccctagcag aggctggaa tggctgggccc ggacctacta ccggtccaag 240
tggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcggggccag ccagaccatc 540
tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
cagagctaca gcatccccc gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctctgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
ctgctgtctc tgggtcatcac cctgtactgc gtgcggagca agagaagcag actgctgcac 1020
agcgactaca tgaacatgac ccctagacgg cccggaccta ccagaaagca ctaccagcct 1080
tacgctcctc ctcgggactt tgccgcctat cggagcagag tgaagttctc tagatctgcc 1140
gacgctcccc cctacaagca gggccagaat cagctgtaca acgagctgaa cctggggaga 1200
agagaagagt acgacgtgct ggataagcgg agaggcagag atcctgagat gggcggcaag 1260
cccagacgga agaatcctca agagggcctg tataatgagc tgcagaaaga caagatggcc 1320
gaggcctaca gcgagatcgg aatgaagggc gagcgagaa gaggcaaggg ccacgatgga 1380
ctgtatcagg gcctgagcac agccaccaag gatacctatg atgcctgca catgcaggcc 1440
ctgcctccaa gataa 1455

```

<210> 63

<211> 493

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 63

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

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala			
305	310	315	320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr			
	325	330	335
Leu Tyr Cys Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr			
	340	345	350
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln			
	355	360	365
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys			
	370	375	380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln			
385	390	395	400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu			
	405	410	415
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg			
	420	425	430
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met			
	435	440	445
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly			
	450	455	460
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp			
465	470	475	480
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
	485	490	

<210> 64

<211> 1482

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 64

```

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctactttctgt cagcaaggca acaccctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaat ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480

```

ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccttg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
 cctgttccta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
 gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttggggc 960
 cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcaccct gtactgcgtg 1020
 cggagcaaga gaagcagact gctgcacagc gactacatga acatgacccc tagacggccc 1080
 ggacctacca gaaagcacta ccagccttac gctcctctc gggactttgc cgcctatcgg 1140
 agcagagtga agttctctag atctgccgac gctcccgctt acaagcaggg ccagaatcag 1200
 ctgtacaacg agctgaacct ggggagaaga gaagagtacg acgtgctgga taagcggaga 1260
 ggcagagatc ctgagatggg cggcaagccc agacggaaga atcctcaaga gggcctgtat 1320
 aatgagctgc agaaagacaa gatggccgag gcctacagcg agatcggaat gaagggcgag 1380
 cgcagaagag gcaagggcca cgatggactg tatcagggcc tgagcacagc caccaaggat 1440
 acctatgatg ccctgcacat gcaggccctg cctccaagat aa 1482

<210> 65

<211> 493

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 65

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

115	120	125
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser		
130	135	140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala		
145	150	155
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu		
165	170	175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		
180	185	190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
245	250	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr		
260	265	270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln		
275	280	285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala		
290	295	300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala		
305	310	315
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
325	330	335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln		
340	345	350
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser		
355	360	365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys		
370	375	380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln		
385	390	395
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu		
405	410	415
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg		
420	425	430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 435 440 445
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 450 455 460
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 465 470 475 480
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 66

<211> 1482

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 66

```

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgctg taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggctccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acaccctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcacccgc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgacctcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
cctgtccta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttgggcc 960
cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcaccct gtactgcaag 1020
cggggcagaa agaagctgct gtacatcttc aagcagccct tcatgcggcc cgtgcagacc 1080
acacaagagg aagatggctg ctctgcaga ttccccgagg aagaagaagg cggctgcgag 1140
ctgagagtga agttctctag atctgccgac gctcccgcct acaagcaggg ccagaatcag 1200
ctgtacaacg agctgaacct ggggagaaga gaagagtacg acgtgctgga taagcggaga 1260
ggcagagatc ctgagatggg cggcaagccc agacggaaga atcctcaaga gggcctgtat 1320
aatgagctgc agaaagacaa gatggccgag gcctacagcg agatcggaat gaagggcgag 1380
cgcagaagag gcaagggccca cgatggactg tatcagggcc tgagcacagc caccaaggat 1440

```

acctatgatg ccctgcacat gcaggccctg cctccaagat aa 1482

<210> 67

<211> 528

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 67

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

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

<210> 68

<211> 1803

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 68

```
atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggccc ggacctacta ccggtccaag 240
tggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
tccctgagcg ccagcgtggg agacagagtg accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
cagagctaca gcatccccca gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
ctggatttctg cctgcgacat ctacatttgg gccctcttg ctggaacatg tggcgtgctg 960
ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcggggca gaaagaagct gctgtacatc 1020
ttcaagcagc ccttcatgcg gcccgctgcag accacacaag aggaagatgg ctgctcctgc 1080
agattccccg aggaagaaga aggcggctgc gagctgagag tgaagttctc tagatctgcc 1140
gacgctcccc cctacaagca gggccagaat cagctgtaca acgagctgaa cctggggaga 1200
agagaagagt acgacgtgct ggataagcgg agaggcagag atcctgagat gggcggcaag 1260
cccagacgga agaatcctca agagggcctg tataatgagc tgcagaaaga caagatggcc 1320
gaggcctaca gcgagatcgg aatgaagggc gagcgagaa gaggaaggg ccacgatgga 1380
ctgtatcagg gcctgagcac agccaccaag gatacctatg atgccctgca catgcaggcc 1440
ctgcctccaa gataaaagcg gaagaagcag cggagcagac ggaacgacga ggaactggaa 1500
acaagagccc acagagtggc caccgaggaa agaggcagaa agccccacca gattccagcc 1560
tccacacctc agaatcccgc cacatctcaa caccctccac ctccacctgg acacagatct 1620
caggccccat ctcatagacc accacctcca ggacacagag tgcagacca gcctcagaaa 1680
agacctcctg cacctagcgg aacacaggtg caccagcaaa aaggccctcc actgcctaga 1740
cctagggtgc agcctaaacc tcctcatggc gccgctgaga atagcctgtc tcctagcagc 1800
aac 1803
```

<210> 69

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 69

Lys Arg Arg Glu Phe Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly
1 5 10 15
Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Leu Glu
20 25

<210> 70

<211> 78

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 70

aagagaagag aattcgcaac aaactttctct ctgctgaaac aagccggaga tgtcgaagag 60
aatcctggac cgctcgag 78

<210> 71

<211> 960

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 71

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

130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser		
145	150	155
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala		
165	170	175
Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly		
180	185	190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly		
195	200	205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
245	250	255
Ile Lys Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro		
260	265	270
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro		
275	280	285
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp		
290	295	300
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu		
305	310	315
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu		
325	330	335
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu		
340	345	350
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys		
355	360	365
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys		
370	375	380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu		
385	390	395
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly		
405	410	415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu		
420	425	430
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly		
435	440	445

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser		
450	455	460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro		
465	470	475 480
Pro Arg Lys Arg Arg Glu Phe Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln		
	485 490	495
Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Leu Glu Met Leu Leu Leu		
	500 505	510
Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe Leu Leu		
	515 520	525
Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser		
	530 535	540
Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser		
545	550 555	560
Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu		
	565 570	575
Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe		
	580 585	590
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu		
	595 600	605
Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu		
610	615 620	
Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr		
625	630 635	640
Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu		
	645 650	655
Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser		
	660 665	670
Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly		
	675 680	685
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly		
690	695 700	
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser		
705	710 715	720
Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys		
	725 730	735
Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys		
	740 745	750
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		

755	760	765
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro	
770	775	780
Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val		
785	790	795
Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys		
805	810	815
Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser		
820	825	830
Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Lys Lys		
835	840	845
Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg		
850	855	860
Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser		
865	870	875
Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly		
885	890	895
His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg		
900	905	910
Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln		
915	920	925
Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro		
930	935	940
Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn		
945	950	955
		960

<210> 72

<211> 2883

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 72

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctggtctcg tcaaaccttc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggttttgaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420

atgggtcaccg tatctagtgg cgggtggtggt tctgatatac aaatgacgca atccccctct 480
 tcccttttctg cctcgggtggg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgatac 540
 tggagctacc tgaattggta tcaacagaga cctggtaaag cgccaaatct tcttatatac 600
 gctgccagca gcttgacgtc aggagttccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
 gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgccaa 720
 cagtcctatt ctattcctca aactttcggg cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
 actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccgacca ttgcttcaca accactcagt 840
 ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
 tttgcttgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggg attgcttctt 960
 tccctggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catttttaag 1020
 cagcctttca tgcgccctgt tcagaccacg caggaggagg acggatgctc ttgtcgcttc 1080
 cctgaggagg aggagggcgg ctgcgagttg aggggtcaaat tttctcgatc cgcggatgag 1140
 cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
 gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaaccacgg 1260
 cgtaaaaaatc cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
 tattccgaaa tcggcatgaa gggtagagga cgacgaggca aaggacatga cggctctctat 1380
 caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
 ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaaacaagc cggagatgtc 1500
 gaagagaatc ctggaccgct cgagatgctg ctgctcgtga catctctgct gctgtgcgag 1560
 ctgccccacc ccgcctttct gctgatcccc gacatccaga tgaccagac caccagcagc 1620
 ctgagcgcca gcctgggcga tagagtgacc atcagctgca gagccagcca ggacatcagc 1680
 aagtacctga actggtatca gcagaaacc gacggcaccg tgaagctgct gatctaccac 1740
 accagcagac tgcacagcgg cgtgcccagc agattttctg gcagcggctc cggcaccgac 1800
 tacagcctga ccatctccaa cctggaacag gaagatatcg ctacctactt ctgtcagcaa 1860
 ggcaacaccc tgccctacac cttcggcgga ggcaccaagc tggaaatcac cggcagcaca 1920
 agcggcagcg gcaagcctgg atctggcgag ggaagcacca agggcgaagt gaaactgcag 1980
 gaaagcggcc ctggactggt ggccccaagc cagtctctga gcgtgacctg taccgtgtcc 2040
 ggcgtgtccc tgccctgacta tggcgtgtcc tggatcagac agccccccag aaagggcctg 2100
 gaatggctgg gagtgatctg gggcagcgag acaacctact acaacagcgc cctgaagtcc 2160
 cggctgacca tcatcaagga caactccaag agccagggtg tcctgaagat gaacagcctg 2220
 cagaccgacg acaccgcat ctactactgc gccaaact actactacgg cggcagctac 2280
 gctatggact actggggcca gggcaccagc gtgacctgt catctgcggc cgccattgag 2340
 gtcattgtacc caccacctta cctcgacaac gaaaaatcaa acgggacgat tattcacgtc 2400
 aaaggcaagc atctgtgccc gtcacctctg ttccccggac caagcaaacc gttctgggtg 2460
 cttgttgtcg tcggcggggg cettgcttgt tactcacttc tggttaccgt tgcttttate 2520
 attttttggg tgaagcggaa gaagcagcgg agcagacgga acgacgagga actggaacaa 2580
 agagcccaca gaggggccac cgaggaaaga ggcagaaagc cccaccagat tccagcctcc 2640
 acacctcaga atcccgccac atctcaacac cctccacctc cacctggaca cagatctcag 2700
 gccccatctc atagaccacc acctccagga cacagagtgc agcaccagcc tcagaaaaga 2760

cctcctgcac ctagcggaac acaggtgcac cagcaaaaag gccctccact gcctagacct 2820
 aggggtgcagc ctaaacctcc tcatggcgcc gctgagaata gcctgtctcc tagcagcaac 2880
 taa 2883

<210> 73

<211> 963

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 73

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

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

Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser			
545	550	555	560
Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu			
	565	570	575
Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe			
	580	585	590
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu			
	595	600	605
Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu			
	610	615	620
Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr			
	625	630	635
Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu			
	645	650	655
Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser			
	660	665	670
Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly			
	675	680	685
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly			
	690	695	700
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser			
	705	710	715
Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys			
	725	730	735
Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys			
	740	745	750
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
	755	760	765
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro			
	770	775	780
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu			
	785	790	795
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg			
	805	810	815
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly			
	820	825	830
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys			
	835	840	845
Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg			

850	855	860
Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile		
865	870	875
Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro		
885	890	895
Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro		
900	905	910
Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser		
915	920	925
Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg		
930	935	940
Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro		
945	950	955
Ser Ser Asn		

<210> 74

<211> 2892

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 74

```

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctgggtctcg tcaaaccttc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggttttgaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420
atgggtcaccg tatctagtgg cgggtggtgg tctgatatac aaatgacgca atccccctct 480
tccctttctg cctcgggtgg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgata 540
tgagactacc tgaattggta tcaacagaga cctggtaaag cgccaaatct tcttatatac 600
gctgccagca gcttgacgtc aggagtccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgcaa 720
cagtcctatt ctattcctca aactttcgga cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccacca ttgcttcaca accactcagt 840
ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
tttgettgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggt attgcttctt 960
tccttggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catttttaag 1020
cagcctttca tgcgccctgt tcagaccacg caggaggagg acgatgctc ttgtcgcttc 1080

```

cctgaggagg aggagggcgg ctgcgagttg aggggtcaaatt tttctcgatc cgcggatgcg 1140
 cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
 gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaaccacgg 1260
 cgtaaaaaatc cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
 tattccgaaa tcggcatgaa ggggtgagaga cgacgaggca aaggacatga cgggtctctat 1380
 caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
 ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaaacaagc cggagatgtc 1500
 gaagagaatc ctggaccgct cgagatgctg ctgctcgtga catctctgct gctgtgagag 1560
 ctgccccacc ccgcctttct gctgatcccc gacatccaga tgaccagac caccagcagc 1620
 ctgagcgcca gcctgggcga tagagtgacc atcagctgca gagccagcca ggacatcagc 1680
 aagtacctga actggtatca gcagaaaccc gacggcaccg tgaagctgct gatctaccac 1740
 accagcagac tgcacagcgg cgtgcccagc agattttctg gcagcggctc cggcaccgac 1800
 tacagcctga ccatctccaa cctggaacag gaagatatcg ctacctactt ctgtcagcaa 1860
 ggcaacaccc tgccctacac cttcggcgga ggcaccaagc tggaaatcac cggcagcaca 1920
 agcggcagcg gcaagcctgg atctggcgag ggaagcacca agggcgaagt gaaactgcag 1980
 gaaagcggcc ctggactggt ggccccaaagc cagtctctga gcgtgacctg taccgtgtcc 2040
 ggcgtgtccc tgccctgacta tggcgtgtcc tggatcagac agccccccag aaagggcctg 2100
 gaatggctgg gagtgatctg gggcagcgag acaacctact acaacagcgc cctgaagtcc 2160
 cggctgacca tcatcaagga caactccaag agccaggtgt tcctgaagat gaacagcctg 2220
 cagaccgacg acaccgcat ctactactgc gccaaagcact actactacgg cggcagctac 2280
 gctatggact actggggcca gggcaccagc gtgaccgtgt catctgcggc cgcaacaaca 2340
 acaccagctc ctagacctcc aactcctgct cctacaatcg ccagccagcc tctgtctctc 2400
 agacctgaag cctgtagacc tgctgctggc ggagctgtgc ataccagagg actggatttc 2460
 gcctgcgaca tctacatttg ggcccctctg gctggaacat gtggcgtgct gctgctgtct 2520
 ctgggtcatca ccctgtactg caagcgggaag aagcagcgga gcagacggaa cgacgaggaa 2580
 ctggaaacaa gagcccacag agtggccacc gaggaagag gcagaaagcc ccaccagatt 2640
 ccagcctcca cacctcagaa tcccgccaca tctcaacacc ctccacctcc acctggacac 2700
 agatctcagg ccccatctca tagaccacca cctccaggac acagagtgca gcaccagcct 2760
 cagaaaagac ctctgcacc tagcgggaaca caggtgcacc agcaaaaagg ccctccactg 2820
 cctagacctg ggggtgcagcc taaacctctt catggcgccg ctgagaatag cctgtctctt 2880
 agcagcaact ga 2892

<210> 75

<211> 959

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 75

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

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

Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu			
																325	330	335
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu			
																340	345	350
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys			
																355	360	365
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys			
																370	375	380
Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu			
																385	390	395
Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly			
																405	410	415
Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu			
																420	425	430
Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly			
																435	440	445
Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser			
																450	455	460
Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro			
																465	470	475
Pro	Arg	Lys	Arg	Arg	Glu	Phe	Ala	Thr	Asn	Phe	Ser	Leu	Leu	Lys	Gln			
																485	490	495
Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro	Leu	Glu	Met	Leu	Leu	Leu			
																500	505	510
Val	Thr	Ser	Leu	Leu	Leu	Cys	Glu	Leu	Pro	His	Pro	Ala	Phe	Leu	Leu			
																515	520	525
Ile	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser			
																530	535	540
Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser			
																545	550	555
Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Leu			
																565	570	575
Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe			
																580	585	590
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu			
																595	600	605
Glu	Gln	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu			
																610	615	620
Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Thr	Gly	Ser	Thr			

625	630	635	640
Ser Gly Ser Gly Lys	Pro Gly Ser Gly Glu	Gly Ser Thr Lys Gly	Glu
645	650	655	
Val Lys Leu Gln Glu	Ser Gly Pro Gly Leu	Val Ala Pro Ser Gln	Ser
660	665	670	
Leu Ser Val Thr Cys Thr	Val Ser Gly Val Ser	Leu Pro Asp Tyr Gly	
675	680	685	
Val Ser Trp Ile Arg Gln	Pro Pro Arg Lys Gly	Leu Glu Trp Leu Gly	
690	695	700	
Val Ile Trp Gly Ser Glu	Thr Thr Tyr Tyr Asn	Ser Ala Leu Lys Ser	
705	710	715	720
Arg Leu Thr Ile Ile Lys	Asp Asn Ser Lys Ser	Gln Val Phe Leu Lys	
725	730	735	
Met Asn Ser Leu Gln Thr	Asp Asp Thr Ala Ile	Tyr Tyr Cys Ala Lys	
740	745	750	
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly	Ser Tyr Ala Met Asp	Tyr Trp Gly Gln Gly	
755	760	765	
Thr Ser Val Thr Val Ser	Ser Ala Ala Ala Val	Ile Thr His Lys Trp	
770	775	780	
Thr Thr Ser Leu Ser Ala	Lys Phe Lys Cys Thr	Ala Gly Asn Lys Val	
785	790	795	800
Ser Lys Glu Ser Ser Val	Glu Pro Val Ser Cys	Pro Glu Lys Gly Leu	
805	810	815	
Asp Ile Tyr Leu Ile Ile	Gly Ile Cys Gly Gly	Gly Ser Leu Leu Met	
820	825	830	
Val Phe Val Ala Leu Leu	Val Phe Tyr Ile Thr	Lys Arg Lys Lys Gln	
835	840	845	
Arg Ser Arg Arg Asn Asp	Glu Glu Leu Glu Thr	Arg Ala His Arg Val	
850	855	860	
Ala Thr Glu Glu Arg Gly	Arg Lys Pro His Gln	Ile Pro Ala Ser Thr	
865	870	875	880
Pro Gln Asn Pro Ala Thr	Ser Gln His Pro Pro	Pro Pro Pro Gly His	
885	890	895	
Arg Ser Gln Ala Pro Ser	His Arg Pro Pro Pro	Gly His Arg Val	
900	905	910	
Gln His Gln Pro Gln Lys	Arg Pro Pro Ala Pro	Ser Gly Thr Gln Val	
915	920	925	
His Gln Gln Lys Gly Pro	Pro Leu Pro Arg Pro	Arg Val Gln Pro Lys	
930	935	940	

Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn

945

950

955

<210> 76

<211> 2880

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 76

```

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctggtctcg tcaaaccctc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggttttgaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420
atggtcaccg tatctagtgg cgggtggtgt tctgatatac aaatgacgca atccccctct 480
tccctttctg cctcgggtgg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgata 540
tgagagctacc tgaattggta tcaacagaga cctggtaaag cgccaaatct tcttatatac 600
gctgccagca gcttgacgtc aggagtccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgcaa 720
cagtcctatt ctattcctca aactttcgga cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccgacca ttgcttcaca accactcagt 840
ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
tttgcttgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggg attgcttctt 960
tccctggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catttttaag 1020
cagcctttca tgcgccctgt tcagaccacg caggaggagg acggatgctc ttgtcgcttc 1080
cctgaggagg aggaggcggt ctgcgagttg aggggtcaaat tttctcgatc cgcggatgcg 1140
cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaaccacgg 1260
cgtaaaaaat cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
tattccgaaa tcggcatgaa ggggtgagaga cgacgaggca aaggacatga cggctcttat 1380
caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaaacaagc cggagatgtc 1500
gaagagaatc ctggaccgct cgagatgctg ctgctcgtga catctctgct gctgtgcgag 1560
ctgccccacc ccgcctttct gctgatcccc gacatccaga tgaccagac caccagcagc 1620
ctgagcgcca gcctgggcca tagagtgacc atcagctgca gagccagcca ggacatcagc 1680
aagtacctga actggtatca gcagaaaccc gacggcaccg tgaagctgct gatctaccac 1740
accagcagac tgcacagcgg cgtgcccagc agattttctg gcagcggctc cggcaccgac 1800

```

tacagcctga ccatctccaa cctggaacag gaagatatcg ctacctactt ctgtcagcaa 1860
 ggcaacacccc tggcctacac cttcggcgga ggcaccaagc tggaaatcac cggcagcaca 1920
 agcggcagcg gcaagcctgg atctggcgag ggaagcacca agggcgaagt gaaactgcag 1980
 gaaagcggcc ctggactggg ggccccaagc cagtctctga gcgtgacctg taccgtgtcc 2040
 ggcgtgtccc tgcctgacta tggcgtgtcc tggatcagac agccccccag aaagggcctg 2100
 gaatggctgg gagtgatctg gggcagcgag acaacctact acaacagcgc cctgaagtcc 2160
 cggctgacca tcatcaagga caactccaag agccaggtgt tcctgaagat gaacagcctg 2220
 cagaccgacg acaccgcat ctactactgc gccaaagcact actactacgg cggcagctac 2280
 gctatggact actggggcca gggcaccagc gtgacctgt catctgcggc cgccgtgatt 2340
 acacacaagt ggacaacaag cctgagcgcc aagttcaagt gcaccgccgg caacaaggtg 2400
 tccaaagaaa gcagcgtgga acccgtgtct tgccccgaga aaggcctgga catctacctg 2460
 atcatcggca tctgtggcgg cggaagcctg ctgatggttt ttgtggccct gctggtgttc 2520
 tacatcacca agcgggaagaa gcagcggagc agacggaacg acgaggaact ggaaacaaga 2580
 gccacagag tggccaccga ggaaagaggc agaaagcccc accagattcc agccagcaca 2640
 cctcagaatc ccgccacatc tcaacaccct ccacctccac ctggacacag atctcaggcc 2700
 ccatctcata gacctccacc acctggccat agagtgcagc accagcctca gaaaagacct 2760
 cctgtccta gcggaacaca ggtgcaccag caaaaaggcc ctccactgcc tagacctagg 2820
 gtgcagccta aacctcctca tggcgccgct gagaatagcc tgtctcctag cagcaactga 2880

<210> 77

<211> 846

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 77

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

Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Val	Thr	Gly	Asp	
115					120					125						
Leu	Glu	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	
130					135					140						
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	
145					150					155					160	
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	
165					170					175						
Ser	Gln	Thr	Ile	Trp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	
180					185					190						
Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	
195					200					205						
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	
210					215					220						
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	
225					230					235					240	
Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
245					250					255						
Ile	Lys	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	
260					265					270						
Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	
275					280					285						
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	
290					295					300						
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	
305					310					315					320	
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	
325					330					335						
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	
340					345					350						
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	
355					360					365						
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	
370					375					380						
Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	
385					390					395					400	
Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	
405					410					415						
Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	

420	425	430
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly		
435	440	445
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser		
450	455	460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro		
465	470	475
Pro Arg Lys Arg Arg Glu Phe Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln		
485	490	495
Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Leu Glu Met Leu Leu Leu		
500	505	510
Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe Leu Leu		
515	520	525
Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser		
530	535	540
Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser		
545	550	555
Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu		
565	570	575
Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe		
580	585	590
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu		
595	600	605
Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu		
610	615	620
Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr		
625	630	635
Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu		
645	650	655
Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser		
660	665	670
Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly		
675	680	685
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly		
690	695	700
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser		
705	710	715
Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys		
725	730	735

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys		
740	745	750
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
755	760	765
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro		
770	775	780
Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val		
785	790	795
Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys		
805	810	815
Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser		
820	825	830
Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg		
835	840	845

<210> 78

<211> 2541

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 78

```

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctgggtctcg tcaaaccctc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggttttgaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420
atgggtcaccg tatctagtgg cggtggtggt tctgatatac aaatgacgca atccccctct 480
tccctttctg cctcggtggg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgata 540
tgagagctacc tgaattggta tcaacagaga cctggtaaag cgccaaatct tcttatatac 600
gctgccagca gcttgagtc aggagtccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgcca 720
cagtcctatt ctattcctca aactttcgga cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccacca ttgcttcaca accactcagt 840
ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
tttgccttgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggt attgcttctt 960
tccttggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catttttaag 1020
cagcctttca tgcgccctgt tcagaccacg caggaggagg acggatgctc ttgtcgttc 1080

```

cctgaggagg aggagggcgg ctgcgagttg aggggtcaaatt tttctcgatc cgcggatgcg 1140
 cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
 gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaaccacgg 1260
 cgtaaaaaatc cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
 tattccgaaa tcggcatgaa ggggtgagaga cgacgaggca aaggacatga cggctctctat 1380
 caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
 ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaaacaagc cggagatgtc 1500
 gaagagaatc ctggaccgct cgagatgctg ctgctcgtga catctctgct gctgtgcgag 1560
 ctgccccacc ccgcctttct gctgatcccc gacatccaga tgaccagac caccagcagc 1620
 ctgagcgcca gcctgggcga tagagtgacc atcagctgca gagccagcca ggacatcagc 1680
 aagtacctga actggtatca gcagaaaccc gacggcaccg tgaagctgct gatctaccac 1740
 accagcagac tgcacagcgg cgtgcccagc agattttctg gcagcggctc cggcaccgac 1800
 tacagcctga ccatctccaa cctggaacag gaagatatcg ctacctactt ctgtcagcaa 1860
 ggcaacaccc tgccctacac cttcggcgga ggcaccaagc tggaaatcac cggcagcaca 1920
 agcggcagcg gcaagcctgg atctggcgag ggaagcacca agggcgaagt gaaactgcag 1980
 gaaagcggcc ctggactggt ggccccaagc cagtctctga gcgtgacctg taccgtgtcc 2040
 ggcgtgtccc tgccctgacta tggcgtgtcc tggatcagac agccccccag aaagggcctg 2100
 gaatggctgg gagtgatctg gggcagcgag acaacctact acaacagcgc cctgaagtcc 2160
 cggctgacca tcatcaagga caactccaag agccaggtgt tcctgaagat gaacagcctg 2220
 cagaccgacg acaccgccat ctactactgc gccaagcact actactacgg cggcagctac 2280
 gctatggact actggggcca gggcaccagc gtgaccgtgt catctgcggc cgccattgag 2340
 gtcatgtacc caccacctta cctcgacaac gaaaaatcaa acgggacgat tattcacgtc 2400
 aaaggcaagc atctgtgccc gtcacctctg ttccccggac caagcaaacc gttctgggtg 2460
 cttgttgtcg tcggcgggggt ccttgcttgt tactcacttc tggttaccgt tgcttttatc 2520
 attttttggg tgaagcggta a 2541

<210> 79

<211> 515

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 79

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly

20 25 30

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly

35 40 45

Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser

50	55	60
Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys		
65	70	75
Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn		80
85	90	95
Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr		
100	105	110
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Thr Gly Asp		
115	120	125
Leu Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser		
145	150	155
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala		
165	170	175
Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly		
180	185	190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly		
195	200	205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
245	250	255
Ile Lys Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro		
260	265	270
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro		
275	280	285
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp		
290	295	300
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu		
305	310	315
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu		
325	330	335
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu		
340	345	350
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys		
355	360	365

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys		
370	375	380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu		
385	390	395 400
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly		
405	410	415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu		
420	425	430
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly		
435	440	445
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser		
450	455	460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro		
465	470	475 480
Pro Arg Lys Arg Arg Glu Phe Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln		
485	490	495
Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Leu Glu Pro Pro Pro Cys		
500	505	510
Cys Cys Ser		
515		

<210> 80

<211> 1548

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 80

```

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctgggtctcg tcaaaccttc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggtttggaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420
atggtcaccg tatctagtgg cgggtgtggt tctgatatac aatgacgca atccccctct 480
tccctttctg cctcgggtggg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgata 540
tgagactacc tgaattggta tcaacagaga cctggtaaag cgccaaatct tcttatatac 600
gctgccagca gcttgacgtc aggagttccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgccaa 720

```

cagtcctatt ctattcctca aactttcggg cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
 actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccgacca ttgcttcaca accactcagt 840
 ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
 tttgcttgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggt attgcttctt 960
 tccctgggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catttttaag 1020
 cagcctttca tgcgccctgt tcagaccacg caggaggagg acggatgctc ttgtcgcttc 1080
 cctgaggagg aggagggcgg ctgcgagttg aggggtcaaat tttctcgatc cgcggatgcg 1140
 cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
 gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaaccacgg 1260
 cgtaaaaaatc cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
 tattccgaaa tcggcatgaa ggggtgagaga cgacgaggca aaggacatga cggctctctat 1380
 caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
 ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaaacaagc cggagatgct 1500
 gaagagaatc ctggaccgct cgagccgcca ccatgctgct gctcgtga 1548

<210> 81

<211> 961

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 81

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

Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser
145						150				155					160
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala
						165				170					175
Ser	Gln	Thr	Ile	Trp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly
						180				185					190
Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly
						195				200					205
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
						210				215					220
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
225						230				235					240
Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
						245				250					255
Ile	Lys	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro
						260				265					270
Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro
						275				280					285
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp
						290				295					300
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu
305						310				315					320
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu
						325				330					335
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu
						340				345					350
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys
						355				360					365
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys
						370				375					380
Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu
385						390				395					400
Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly
						405				410					415
Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
						420				425					430
Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly
						435				440					445
Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser

450	455	460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro		
465	470	475
Pro Arg Lys Arg Arg Glu Phe Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln		
485	490	495
Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Leu Glu Met Val Leu Leu		
500	505	510
Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe Leu Leu		
515	520	525
Ile Pro Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val		
530	535	540
Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala		
545	550	555
Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg		
565	570	575
Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro		
580	585	590
Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
595	600	605
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met		
610	615	620
Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly Val Leu		
625	630	635
Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly		
645	650	655
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln		
660	665	670
Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val		
675	680	685
Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp		
690	695	700
Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr		
705	710	715
Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser		
725	730	735
Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe		
740	745	750
Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly		
755	760	765

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr			
770	775	780	
Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His			
785	790	795	800
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser			
	805	810	815
Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr			
	820	825	830
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Lys			
	835	840	845
Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His			
	850	855	860
Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala			
865	870	875	880
Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Pro			
	885	890	895
Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His			
	900	905	910
Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr			
	915	920	925
Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln			
	930	935	940
Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser			
945	950	955	960

Asn

<210> 82

<211> 2886

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 82

```

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctggtctcg tcaaaccttc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggttttgaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420

```

```

atggtcaccg tatctagtgg cggtggtggt tctgatatac aaatgacgca atccccctct 480
tccctttctg cctcggtagg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgata 540
tgagagctacc tgaattggta tcaacagaga cctggtaaag cgccaaatct tcttatatac 600
gctgccagca gcttgagtc aggagttccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgcaa 720
cagtcctatt ctattcctca aactttcgga cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccagca ttgcttcaca accactcagt 840
ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
tttgcttgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggg attgcttctt 960
tccctggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catttttaag 1020
cagcctttca tgcgccctgt tcagaccag caggaggagg acggatgctc ttgtcgcttc 1080
cctgaggagg aggagggcgg ctgcgagttg agggatcaat tttctcgatc cgcggatgag 1140
cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaacacgg 1260
cgtaaaaatc cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
tattccgaaa tcggcatgaa gggtagagga cgacgaggca aaggacatga cggctcttat 1380
caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaaacaagc cggagatgct 1500
gaagagaatc ctggaccgct cgagatgggt ttattggtca catcactgct cctctgtgaa 1560
ctgcctcatc ccgctttttt attgattccc gacactgaag tccagctcgt ggaatctgga 1620
gggggcctgg tgaaacctgg gggatctctc aaactgtctt gtgccgcttc tggctttgct 1680
tttagcatct acgacatgct ctgggtccgg cagacacctg aaaaacgcct ggagtgggtc 1740
gcctacattt ctagtggggg cggaacatac taccgagata ccgtgaaggg acgctttaca 1800
atttctaggg ataacgcaa aaacaccctg tacctccaga tgtcatccct gaaatctgag 1860
gatactgcca tgtactactg tgctaggcat tctggctacg gaacacattg gggagtgctc 1920
ttcgcttact ggggccaggg gactctctgc actgtctctg ctggcggggg aggctctggc 1980
ggaggcgggt ccggaggcgg agggagtgat attcagatga ctcagaccac ctcttctctg 2040
tccgcttctc tgggcgatag agtgacaatc tctgtcggg catcacagga tattagcaat 2100
tacctgaact ggtaccagca gaaacccgat ggaaccgtca aactgctcat ctactacac 2160
tccatcctcc actctggcgt gccatctcga ttttctggat ctggctctgg aaccgactac 2220
tctctcacia tctccaacct ggaacaggag gattttgcca cctacttttg tcagcagggc 2280
aatactctgc cttggacctt tgggggcgga accaaactgg aaatcaaggc ggccgccatt 2340
gaggtcatgt acccaccacc ttacctcgac aacgaaaaat caaacgggac gattattcac 2400
gtcaaaggca agcatctgtg ccgctcacct ctgttccccg gaccaagcaa accgttctgg 2460
gtgcttggtg tcgtcggcgg ggtccttgct tgttactcac ttctggttac cgttgctttt 2520
atcatttttt ggggtgaagcg gaagaagcag cggagcagac ggaacgacga ggaactggaa 2580
acaagagccc acagagtggc caccgaggaa agaggcagaa agccccacca gattccagcc 2640
tccacacctc agaatcccgc cacatctcaa caccctccac ctccacctgg acacagatct 2700
caggcccat ctcatagacc accacctcca ggacacagag tgcagacca gcctcagaaa 2760

```

agacctcctg cacctagcgg aacacaggtg caccagcaaa aaggccctcc actgcctaga 2820
 cctaggggtgc agcctaaacc tcctcatggc gccgctgaga atagcctgtc tcctagcagc 2880
 aactaa 2886

<210> 83

<211> 964

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 83

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

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

Lys	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ala	545	550	555	560
Phe	Ser	Ile	Tyr	Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Glu	Lys	Arg	565	570	575	
Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Tyr	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Pro	580	585	590	
Asp	Thr	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	595	600	605	
Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	610	615	620	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	His	Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	His	Trp	Gly	Val	Leu	625	630	635	640
Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	645	650	655	
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	660	665	670	
Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	675	680	685	
Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	690	695	700	
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr	705	710	715	720
Ser	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	725	730	735	
Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp	Phe	740	745	750	
Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	755	760	765	
Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	770	775	780	
Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	785	790	795	800
Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	805	810	815	
Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	820	825	830	
Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	835	840	845	
Lys	Arg	Lys	Lys	Gln	Arg	Ser	Arg	Arg	Asn	Asp	Glu	Glu	Leu	Glu	Thr				

850	855	860
Arg Ala His Arg Val	Ala Thr Glu Glu Arg Gly	Arg Lys Pro His Gln
865	870	875
Ile Pro Ala Ser Thr	Pro Gln Asn Pro Ala Thr	Ser Gln His Pro Pro
885	890	895
Pro Pro Pro Gly His	Arg Ser Gln Ala Pro Ser	His Arg Pro Pro Pro
900	905	910
Pro Gly His Arg Val	Gln His Gln Pro Gln Lys	Arg Pro Pro Ala Pro
915	920	925
Ser Gly Thr Gln Val	His Gln Gln Lys Gly Pro	Pro Leu Pro Arg Pro
930	935	940
Arg Val Gln Pro Lys	Pro Pro His Gly Ala Ala	Glu Asn Ser Leu Ser
945	950	955
Pro Ser Ser Asn		

<210> 84

<211> 2895

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 84

```

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctgggtctcg tcaaaccttc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggttttgaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420
atgggtcaccg tatctagtgg cggtggtggt tctgatatac aaatgacgca atccccctct 480
tccctttctg cctcgggtggg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgata 540
tgagactacc tgaattggta tcaacagaga cctggtaaag cgccaaatct tcttatatac 600
gctgccagca gcttgagtc aggagtccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgcca 720
cagtcctatt ctattcctca aactttcgga cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccacca ttgcttcaca accactcagt 840
ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
tttgettgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggt attgcttctt 960
tccttggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catttttaag 1020
cagcctttca tgcgccctgt tcagaccacg caggaggagg acggatgctc ttgtcgttc 1080

```

cctgaggagg aggagggcgg ctgcgagttg aggggtcaaatt tttctcgatc cgcggatgcg 1140
 cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
 gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaaccacgg 1260
 cgtaaaaaatc cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
 tattccgaaa tcggcatgaa ggggtgagaga cgacgaggca aaggacatga cggctctctat 1380
 caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
 ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaaacaagc cggagatgtc 1500
 gaagagaatc ctggaccgct cgagatgggt ttattgggtca catcactgct cctctgtgaa 1560
 ctgcctcatc ccgctttttt attgattccc gacactgaag tccagctcgt ggaatctgga 1620
 gggggcctgg tgaaacctgg gggatctctc aaactgtctt gtgccgcttc tggctttgct 1680
 ttttagcatct acgacatgtc ctgggtccgg cagacacctg aaaaacgcct ggagtgggtc 1740
 gcctacatct ctagtggggg cggaacatac taccctgata ccgtgaaggg acgctttaca 1800
 atttctaggg ataacgcca aaacacctg tacctccaga tgtcatccct gaaatctgag 1860
 gatactgcca tgtactactg tgctagggcat tctggctacg gaacacattg gggagtgtct 1920
 ttgccttact ggggccaggg gactctctgc actgtctctg ctggcggggg aggtctctggc 1980
 ggaggcgggt ccggaggcgg agggagtgat attcagatga ctcagaccac ctcttctctg 2040
 tccgttctc tgggcgatag agtgacaatc tcctgtcggg catcacagga tattagcaat 2100
 tacctgaact ggtaccagca gaaacccgat ggaaccgtca aactgtcat ctactacacc 2160
 tccatcctcc actctggcgt gccatctcga ttttctggat ctggctctgg aaccgactac 2220
 tctctcacia tctccaacct ggaacaggag gatcttgcca cctacttttg tcagcagggc 2280
 aatactctgc ctggacctt tgggggcgga accaaactgg aaatcaaggc ggccgcaaca 2340
 acaacaccag ctccatagacc tccaactcct gctcctacaa tcgccagcca gcctctgtct 2400
 ctcagacctg aagcctgtag acctgtgtgt ggccgagctg tgcataccag aggactggat 2460
 ttgcctgcg acatctacat ttgggcccct ctggctggaa catgtggcgt gctgtgtgtg 2520
 tctctggtca tcacctgta ctgcaagcgg aagaagcagc ggagcagacg gaacgacgag 2580
 gaactggaaa caagagccca cagagtggcc accgaggaaa gaggcagaaa gcccaccag 2640
 attccagcct ccacacctca gaatcccgcc acatctcaac accctccacc tccacctgga 2700
 cacagatctc agggcccatc tcatagacca ccacctccag gacacagagt gcagcaccag 2760
 cctcagaaaa gacctcctgc acctagcgga acacaggtgc accagcaaaa aggccttcca 2820
 ctgcctagac ctaggggtgca gcctaaacct cctcatggcg ccgctgagaa tagcctgtct 2880
 cctagcagca actga 2895

<210> 85

<211> 960

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 85

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

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

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

625	630	635	640
Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly			
	645	650	655
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln			
	660	665	670
Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val			
	675	680	685
Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp			
	690	695	700
Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr			
705	710	715	720
Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser			
	725	730	735
Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe			
	740	745	750
Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly			
	755	760	765
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Val Ile Thr His Lys			
	770	775	780
Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys			
785	790	795	800
Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly			
	805	810	815
Leu Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly Ile Cys Gly Gly Gly Ser Leu Leu			
	820	825	830
Met Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe Tyr Ile Thr Lys Arg Lys Lys			
	835	840	845
Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg			
	850	855	860
Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser			
865	870	875	880
Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Pro Gly			
	885	890	895
His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg			
	900	905	910
Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln			
	915	920	925
Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro			
	930	935	940

Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn

945 950 955 960

<210> 86

<211> 2883

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 86

```

atgctgctgc tggtcactag tctgcttttg tgtgagctgc cacaccctgc atttttgctt 60
ataccacagg tgcagttgca acaatctgga cctggtctcg tcaaaccctc ccagaccctt 120
agcttgacgt gtgcgattag tggcgatagc gtcagtagca acagtgcagc atggaactgg 180
ataagacaat ctcccagccg aggttttgaa tggctggggc gcacgtacta tcgatccaaa 240
tggtataatg actacgcagt ttccgtaaag tcacggatta ctataaatcc ggacacatca 300
aaaaatcaat tcagtctgca gctcaactct gtaacgccag aagataccgc tgtctactat 360
tgtgcacggg aggtaactgg tgaccttgag gacgcattcg atatatgggg ccaaggaacg 420
atggtcaccg tatctagtgg cggttggtgt tctgatatac aaatgacgca atccccctct 480
tccctttctg cctcgggtgg agatcgagta accattacgt gcagagcttc tcagacgata 540
tgagagctacc tgaattggta tcaacagaga cctggttaaag cgccaaatct tcttatatac 600
gctgccagca gcttgacgtc aggagtccg tccagattca gcggtagggg gtctgggacc 660
gattttacat tgaccatcag tagtcttcag gctgaagatt ttgcaacata ttactgcaa 720
cagtcctatt ctattcctca aactttcgga cagggaacca aattggaaat aaagcttact 780
actacaccgg caccagggc acctacacct gcaccgacca ttgcttcaca accactcagt 840
ctccgacctg aagcctgtag acctgctgct ggcggtgcag tccataccag aggactcgat 900
tttgcttgcg acatttatat atgggcacct ttggcaggaa cctgcggggg attgcttctt 960
tccctggtga tcacactgta ttgtaagcga gggaggaaaa agttgttata catTTTTaag 1020
cagcctttca tgcgccctgt tcagaccacg caggaggagg acggatgctc ttgtcgcttc 1080
cctgaggagg aggagggcgg ctgcgagttg aggggtcaaat tttctcgatc cgcggatgcg 1140
cctgcatata aacaagggca aaatcaactc tacaatgaac ttaacttagg acgacgggaa 1200
gaatatgatg tactcgataa gcgccgagga cgcgatccgg aaatgggtgg caaaccacgg 1260
cgtaaaaaat cacaagaggg gttatataac gagttacaaa aagacaaaat ggccgaagca 1320
tattccgaaa tcggcatgaa ggggtgagaga cgacgaggca aaggacatga cggctcttat 1380
caaggccttt caactgccac taaggatacg tatgatgcac ttcatatgca agccttacca 1440
ccacgcaaga gaagagaatt cgcaacaaac ttctctctgc tgaacaagc cggagatgtc 1500
gaagagaatc ctggaccgct cgagatggtt ttattggtca catcactgct cctctgtgaa 1560
ctgcctcatc ccgctttttt attgattccc gacactgaag tccagctcgt ggaatctgga 1620
gggggcctgg tgaaacctgg gggatctctc aaactgtctt gtgccgcttc tggctttgct 1680
tttagcatct acgacatgtc ctgggtccgg cagacacctg aaaaacgcct ggagtgggtc 1740
gcctacattt ctagtggggg cggaacatac taccgata ccgtgaaggg acgctttaca 1800

```

atttctaggg ataacgcaa aaacaccctg tacctccaga tgtcatccct gaaatctgag 1860
gatactgcca tgtactactg tgctaggcat tctggctacg gaacacattg gggagtgtctc 1920
ttcgcttact ggggccaggg gactctcgtc actgtctctg ctggcggggg aggctctggc 1980
ggaggcggtt ccggaggcgg agggagtgat attcagatga ctcagaccac ctcttctctg 2040
tccgcttctc tgggcgatag agtgacaatc tcctgtcggg catcacagga tattagcaat 2100
tacctgaact ggtaccagca gaaacccgat ggaaccgtca aactgctcat ctactacacc 2160
tccatcctcc actctggcgt gccatctcga ttttctggat ctggctctgg aaccgactac 2220
tctctcacia tctccaacct ggaacaggag gattttgcc aactactttg tcagcagggc 2280
aatactctgc cttggacctt tgggggcgga accaaactgg aaatcaaggc ggccgccgtg 2340
attacacaca agtggaacaac aagcctgagc gccaaagtta agtgcaccgc cggcaacaag 2400
gtgtccaaag aaagcagcgt ggaacccgtg tcttgccccg agaaaggcct ggacatctac 2460
ctgatcatcg gcatctgtgg cggcggaagc ctgctgatgg tttttgtggc cctgctggtg 2520
ttctacatca ccaagcggaa gaagcagcgg agcagacgga acgacgagga actggaaaca 2580
agagcccaca gagtggccac cgaggaaaga ggcagaaagc cccaccagat tccagccagc 2640
acacctcaga atcccgccac atctcaacac cctccacctc cacctggaca cagatctcag 2700
gccccatctc atagacctcc accacctggc catagagtgc agcaccagcc tcagaaaaga 2760
cctctgtctc ctacggaac acaggtgcac cagcaaaaag gccctccact gcctagacct 2820
agggtgcagc ctaaacctcc tcatggcgcc gctgagaata gcctgtctcc tagcagcaac 2880
tga 2883

<210> 87

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (4) .. (45)

<223> 这些核苷酸可能不存在

<400> 87

gsgsgsgsgsg gsgsgsgsgsg ssgsgsgsgsg gsgsgsgsgsg gsggs 45

<210> 88

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (4) .. (45)
<223> 这些核苷酸可能不存在
<400> 88
sggssggssggs ggsggssggs sgsgsggs sggssggs ggs 45
<210> 89
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (60)
<223> 这些核苷酸可能不存在
<400> 89
gggsgggs sgsggs ggs sgsggs sgsggs ggs sgsggs 60
<210> 90
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (60)
<223> 这些核苷酸可能不存在
<400> 90
sggs sggs sggs sggs sggs sggs sggs sggs 60
<210> 91
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (6) .. (75)
<223> 这些核苷酸可能不存在
<400> 91

ggggsggggs gggsggggs gggsggggs gggsggggs gggsggggs gggsggggs 60
ggggsggggs ggggs 75

<210> 92

<211> 1704

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 92

atgctgctgc tctgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccg ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgate taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgacctcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga cgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
cctgtccta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
gctggcggag ctgtgcatc cagaggactg gatttcgct gcgacatcta catttgggc 960
cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcaccct gtactgcaag 1020
cggaagaagc agcggagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagtg 1080
gccaccgagg aaagaggcag aaagccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
ccaccacctc caggacacag agtgacgac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct ccaactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
cctcctcatg gcgccgctga gaatagcctg tctcctagca gcaacagagt gaagtctctt 1380
agatctgccg acgctcccgc ctacaagcag ggccagaatc agctgtacaa cgagctgaac 1440
ctggggagaa gagaagagta cgacgtgctg gataagcgga gaggcagaga tctgagatg 1500
ggcggcaagc ccagacggaa gaatcctcaa gagggcctgt ataatgagct gcagaaagac 1560
aagatggccg aggcctacag cgagatcgga atgaaggcg agcgagaag aggcaagggc 1620
cacgatggac tgtatcaggg cctgagcaca gccaccaagg atacctatga tgccctgcac 1680
atgcaggccc tgccccaag ataa 1704

<210> 93

<211> 1830

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 93

```
atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctactttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcacccgc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaat ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcttggagt ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccttg aagtcccgcg tgacctcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcgcg agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
cctgtcctca caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttgggcc 960
cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcacct gtactgcaag 1020
cggaagaagc agcggagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagt 1080
gccaccgagg aaagaggcag aaagccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
ccaccacctc caggacacag agtgcagcac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct cactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
cctcctcatg gcgccgctga gaatagcctg tctcctagca gcaacaagcg gggcagaaag 1380
aagctgctgt acatcttcaa gcagccctc atgcggcccc tgcagaccac acaagaggaa 1440
gatggctgct cctgcagatt ccccaggaa gaagaaggcg gctgcgagct gagagtgaag 1500
ttctctagat ctgccgacgc tcccgcctac aagcagggcc agaatacagct gtacaacgag 1560
ctgaacctgg ggagaagaga agagtacgac gtgctggata agcggagagg cagagatcct 1620
gagatgggcg gcaagcccag acggaagaat cctcaagagg gcctgtataa tgagctgcag 1680
aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg cagaagaggc 1740
aagggccacg atggactgta tcagggcctg agcacagcca ccaaggatac ctatgatgcc 1800
ctgcacatgc aggccctgcc tccaagataa 1830
```

<210> 94

<211> 1830

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 94

```
atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgctg taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctactttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgacctcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
cctgtctcta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgct gcgacatcta catttgggcc 960
cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcacct gtactgcaag 1020
cggggcgaaa agaagctgct gtacatcttc aagcagcct tcatgcggcc cgtgcagacc 1080
acacaagagg aagatggctg ctctgcaga ttccccgagg aagaagaagg cggctgcgag 1140
ctgaagcggg agaagcagcg gagcagacgg aacgacgagg aactggaaac aagagccac 1200
agagtggcca ccgaggaaag aggcagaaa cccaccaga ttccagcctc cacacctcag 1260
aatcccccca catctcaaca ccctccacct ccacctggac acagatctca ggccccatct 1320
catagaccac cacctccagg acacagagtg cagcaccagc ctcagaaaag acctcctgca 1380
cctagcggaa cacaggtgca ccagcaaaaa ggccctccac tgcctagacc tagggtgcag 1440
cctaaacctc ctcatggcgc cgctgagaat agcctgtctc ctagcagcaa cagagtgaag 1500
ttctctagat ctgccgacgc tcccgcctac aagcagggcc agaatcagct gtacaacgag 1560
ctgaacctgg ggagaagaga agagtacgac gtgctggata agcggagagg cagagatcct 1620
gagatgggcg gcaagcccag acggaagaat cctcaagagg gcctgtataa tgagctgcag 1680
aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg cagaagaggc 1740
aagggccacg atggactgta tcagggcctg agcacagcca ccaaggatac ctatgatgcc 1800
ctgcacatgc aggccctgcc tccaagataa 1830
```

<210> 95

<211> 1830

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 95

```

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccacccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggctccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcttggagt ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccgcg tgacctcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcgcg agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
cctgtcctca caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgcct gcgacatcta catttgggcc 960
cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcacct gtactgcaag 1020
cggaagaagc agcggagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagt 1080
gccaccgagg aaagaggcag aaagccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
ccaccacctc caggacacag agtgcagcac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct cactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
cctcctcatg gcgccgctga gaatagcctg tctcctagca gcaacgtgcg gagcaagaga 1380
agcagactgc tgcacagcga ctacatgaac atgaccctta gacggcccg acctaccaga 1440
aagcactacc agccttacgc tctcctcgg gactttgccg cctatcgag cagagtgaag 1500
ttctctagat ctgccgacgc tcccgcctac aagcagggcc agaatacagc gtacaacgag 1560
ctgaacctgg ggagaagaga agagtacgac gtgctggata agcggagagg cagagatcct 1620
gagatgggcg gcaagcccag acggaagaat cctcaagagg gcctgtataa tgagctgcag 1680
aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg cagaagaggc 1740
aagggccacg atggactgta tcagggcctg agcacagcca ccaaggatac ctatgatgcc 1800
ctgcacatgc aggccctgcc tccaagataa 1830

```

<210> 96

<211> 1695

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 96

```
atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggctccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctactttctgt cagcaaggca acaccctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc ccccagaaag ggcttggagt ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgacctcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgcc attgaggtca tgtaccacc accttacctc 840
gacaacgaaa aatcaaacgg gacgattatt cacgtcaaag gcaagcatct gtgcccgtca 900
cctctgttcc ccggaccaag caaacggtc tgggtgcttg ttgtcgtcgg cggggtcctt 960
gcttggttact cacttctggt taccgttgct tttatcattt tttgggtgaa gcggaagaag 1020
cagcggagca gacggaacga cgaggaactg gaaacaagag cccacagagt ggccaccgag 1080
gaaagaggca gaaagcccca ccagattcca gcctccacac ctcagaatcc cgccacatct 1140
caacaccctc cacctccacc tggacacaga tctcaggccc catctcatag accaccacct 1200
ccaggacaca gagtgcagca ccagcctcag aaaagacctc ctgcacctag cggaacacag 1260
gtgcaccagc aaaaaggccc tccactgcct agacctaggg tgcagcctaa acctcctcat 1320
ggcgccgctg agaatagcct gtctcctagc agcaacagag tgaagttctc tagatctgcc 1380
gacgtcccg cctacaagca gggccagaat cagctgtaca acgagctgaa cctggggaga 1440
agagaagagt acgacgtgct ggataagcgg agaggcagag atcctgagat gggcggcaag 1500
cccagacgga agaatacctca agagggcctg tataatgagc tgcagaaaga caagatggcc 1560
gaggcctaca gcgagatcgg aatgaagggc gagcgagaa gaggcaaggg ccacgatgga 1620
ctgtatcagg gcctgagcac agccaccaag gatacctatg atgcctgca catgcaggcc 1680
ctgcctccaa gataa 1695
```

<210> 97

<211> 1677

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 97

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240
 tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagtg accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccca gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcgcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctctgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaagacc tcctgcacct agcggaacac aggtgcacca gcaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctcctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaacag agtgaagttc tctagatctg ccgacgctcc cgcctacaag 1380
 cagggccaga atcagctgta caacgagctg aacctgggga gaagagaaga gtacgacgtg 1440
 ctggataagc ggagaggcag agatcctgag atgggcggca agcccagacg gaagaatcct 1500
 caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc 1560
 ggaatgaagg gcgagcgcag aagaggcaag ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc 1620
 acagccacca aggataccta tgatgcctg cacatgcagg ccctgcctcc aagataa 1677

<210> 98

<211> 1803

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 98

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240

tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagtg accatcacct gtcggggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccca gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctcttgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcgggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaagacc tcctgcacct agcggaaacac aggtgcacca gcaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaacaa gcggggcaga aagaagctgc tgtacatctt caagcagccc 1380
 ttcatgcggc ccgtgcagac cacacaagag gaagatggct gctcctgcag attccccgag 1440
 gaagaagaag gcggctgcga gctgagagtg aagttctcta gatctgccga cgctcccgc 1500
 tacaagcagg gccagaatca gctgtacaac gagctgaacc tggggagaag agaagagtac 1560
 gacgtgctgg ataagcggag aggagagat cctgagatgg gcggcaagcc cagacggaag 1620
 aatcctcaag agggcctgta taatgagctg cagaaagaca agatggccga ggcctacagc 1680
 gagatcgga tgaagggcga gcgcagaaga ggcaagggcc acgatggact gtatcagggc 1740
 ctgagcacag ccaccaagga tacctatgat gccctgcaca tgcaggccct gcctccaaga 1800
 taa 1803

<210> 99

<211> 1803

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 99

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240
 tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300

aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccca gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctcttg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggtcacac cctgtactgc aagcggggca gaaagaagct gctgtacatc 1020
 ttcaagcagc ccttcatgcg gccctgcag accacacaag aggaagatgg ctgctcctgc 1080
 agattccccg aggaagaaga aggcggctgc gagctgaagc ggaagaagca gcggagcaga 1140
 cggaacgacg aggaactgga aacaagagcc cacagagtgg ccaccgagga aagaggcaga 1200
 aagccccacc agattccagc ctccacacct cagaatccc ccacatctca acacctcca 1260
 cctccacctg gacacagatc tcaggcccc tctcatagac caccacctcc aggacacaga 1320
 gtgcagcacc agcctcagaa aagacctcct gcacctagcg gaacacaggt gcaccagcaa 1380
 aaaggccctc cactgcctag acctagggtg cagcctaaac ctctcatgag cgccgctgag 1440
 aatagcctgt ctcttagcag caacagagtg aagtctctta gatctgccga cgctcccgcc 1500
 tacaagcagg gccagaatca gctgtacaac gagctgaacc tggggagaag agaagagtac 1560
 gacgtgctgg ataagcggag aggcagagat cctgagatgg gcggcaagcc cagacggaag 1620
 aatcctcaag agggcctgta taatgagctg cagaaagaca agatggccga ggcctacagc 1680
 gagatcgga tgaaggcgga gcgcagaaga ggcaagggcc acgatggact gtatcagggc 1740
 ctgagcacag ccaccaagga tacctatgat gccctgcaca tgcaggccct gcctccaaga 1800
 taa 1803
 <210> 100
 <211> 1803
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 100
 atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccacctgc ctttctgctg 60
 atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagacctg 120
 agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
 atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240
 tggtaacaac actacgccgt gtccgtgaag tcccgatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360

tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccagc 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccc gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggattttcg cctgcgacat ctacatttgg gccctctgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaagacc tcctgcacct agcggaacac aggtgcacca gcaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaacgt gcggagcaag agaagcagac tgctgcacag cgactacatg 1380
 aacatgaccc ctagacggcc cggacctacc agaaagcact accagcctta cgctcctcct 1440
 cgggactttg ccgcctatcg gagcagagtg aagttctcta gatctgccga cgctcccgcc 1500
 tacaagcagg gccagaatca gctgtacaac gagctgaacc tggggagaag agaagagtac 1560
 gacgtgctgg ataagcggag aggagagat cctgagatgg gcggcaagcc cagacggaag 1620
 aatcctcaag agggcctgta taatgagctg cagaaagaca agatggccga ggcctacagc 1680
 gagatcgga tgaaggcgga gcgcagaaga ggcaagggcc acgatggact gtatcagggc 1740
 ctgagcacag ccaccaagga tacctatgat gccctgcaca tgcaggccct gcctccaaga 1800
 taa 1803

<210> 101

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 101

atgctgctgc tcgtgacatc tctgtgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgtgctg taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctactttctgt cagcaaggca acaccctgcc ctacaccttc 360
 ggcgagggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420

```

ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtga aa ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcttggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgcc attgaggtca tgtaccacc acccttacctc 840
gacaacgaaa aatcaaacgg gacgattatt caggtcaaag gcaagcatct gtgcccgtca 900
cctctgttcc ccggaccaag caaaccttcc tgggtgcttg ttgtcgtcgg cggggtcctt 960
gcttgttact cacttctggt tacctgtgct tttatcattt tttgggtgaa gcggaagaag 1020
cagcggagca gacggaacga cgaggaactg gaaacaagag cccacagagt ggccaccgag 1080
gaaagaggca gaaagcccca ccagattcca gcctccacac ctcagaatcc cgccacatct 1140
caacaccctc cacctccacc tggacacaga tctcaggccc catctcatag accaccacct 1200
ccaggacaca gagtgcagca ccagcctcag aaaagacctc ctgcacctag cggaacacag 1260
gtgcaccagc aaaaaggccc tccactgcct agacctaggg tgcagcctaa acctctcat 1320
ggcgccgctg agaatagcct gtctcctagc agcaac 1356

```

<210> 102

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 102

```

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgac taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtga aa ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggcttggaat ggctgggagt gatctggggc 600
agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgca acaacaacac cagctcctag acctccaact 840
cctgtctcta caatcgccag ccagcctctg tctctcagac ctgaagcctg tagacctgct 900
gctggcggag ctgtgcatac cagaggactg gatttcgctt gcgacatcta catttgggcc 960

```

cctctggctg gaacatgtgg cgtgctgctg ctgtctctgg tcatcacctt gtactgcaag 1020
 cggaagaagc agcggagcag acggaacgac gaggaactgg aaacaagagc ccacagagtg 1080
 gccaccgagg aaagaggcag aaagccccac cagattccag cctccacacc tcagaatccc 1140
 gccacatctc aacaccctcc acctccacct ggacacagat ctcaggcccc atctcataga 1200
 ccaccacctc caggacacag agtgcagcac cagcctcaga aaagacctcc tgcacctagc 1260
 ggaacacagg tgcaccagca aaaaggccct cactgccta gacctagggt gcagcctaaa 1320
 cctcctcatg gcgccgctga gaatagcctg tctcctagca gcaac 1365

<210> 103

<211> 1353

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 103

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgac taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggctccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
 ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
 ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaac ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
 ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc cccagaaaag ggctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgacctcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgcc gtgattacac acaagtggac aacaagcctg 840
 agcgccaagt tcaagtgcac cgccggcaac aaggtgtcca aagaaagcag cgtggaacct 900
 gtgtcttgcc ccgagaaaagg cctggacatc tacctgatca tcggcatctg tggcggcgga 960
 agcctgctga tggtttttgt ggccctgctg gtgttctaca tcaccaagcg gaagaagcag 1020
 cggagcagac ggaacgacga ggaactggaa acaagagccc acagagtggc caccgaggaa 1080
 agaggcagaa agccccacca gattccagcc tccacacctc agaatcccgc cacatctcaa 1140
 caccctccac ctccacctgg acacagatct caggccccat ctcatagacc accacctcca 1200
 ggacacagag tgcagcacca gcctcagaaa agacctctg cacctagcgg aacacaggtg 1260
 caccagcaaa aaggccctcc actgcctaga ctagggtgc agcctaaacc tcctcatggc 1320
 gccgctgaga atagcctgtc tcctagcagc aac 1353

<210> 104

<211> 1329

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 104

```

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240
tggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccagc 300
aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
atggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccage 480
tccctgagcg ccagcgtggg agacagagt accatcacct gtcgggccag ccagaccatc 540
tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
cagagctaca gcatccccca gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
gccattgagg tcatgtaccc accaccttac ctgcacaacg aaaaatcaaa cgggacgatt 840
attcacgtca aaggcaagca tctgtgcccc tcacctctgt tccccggacc aagcaaaccg 900
ttctgggtgc ttgttgtcgt cggcggggtc cttgcttggt actcacttct ggttaccgtt 960
gcttttatca ttttttgggt gaagcggaag aagcagcgga gcagacggaa cgacaggaa 1020
ctggaaacaa gagcccacag agtggccacc gagaaagag gcagaaagcc ccaccagatt 1080
ccagcctcca cacctcagaa tcccgccaca tctcaacacc ctccacctcc acctggacac 1140
agatctcagg ccccatctca tagaccacca cctccaggac acagagtgc gcaccagcct 1200
cagaaaagac ctctgcacc tagcggaaca caggtgcacc agcaaaaagg ccctccactg 1260
cctagacctg ggggtgcagcc taaacctcct catggcgccg ctgagaatag cctgtctcct 1320
agcagcaac 1329

```

<210> 105

<211> 1338

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 105

```

atgcttctgc tcgtgacaag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccctgc ctttctgctg 60
atccctcagg tgcagctgca gcagtctggc cctggcctcg tgaagcctag ccagaccctg 120
agcctgacct gtgccatcag cggcgatagc gtgtccagca atagcgccgc ctggaactgg 180
atcagacaga gccctagcag aggcctggaa tggctgggcc ggacctacta ccggtccaag 240

```

tgggtacaacg actacgccgt gtccgtgaag tcccggatca ccatcaaccc cgacaccage 300
 aagaaccagt tctccctgca gctgaacagc gtgacccccg aggataccgc cgtgtactac 360
 tgcgccagag aagtgaccgg cgacctggaa gatgccttcg acatctgggg ccagggcaca 420
 atgggtcaccg tgtctagcgg aggcggcgga agcgacatcc agatgacaca gagccccage 480
 tccctgagcg ccagcgtggg agacagagtg accatcacct gtcggggccag ccagaccatc 540
 tggtcctacc tgaactggta tcagcagcgg cctggcaagg cccccaacct gctgatctat 600
 gccgccagct cactgcagag cggcgtgccc agcagatttt ccggcagagg cagcggcacc 660
 gacttcaccc tgacaatcag ttccctgcag gccgaggact tcgccaccta ctactgccag 720
 cagagctaca gcatccccc gaccttcggc caggggacca agctggaaat caaagcggcc 780
 gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct 840
 ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct gctgctggcg gagctgtgca taccagagga 900
 ctggatttctg cctgcgacat ctacatttgg gccctcttgg ctggaacatg tggcgtgctg 960
 ctgctgtctc tggatcatcac cctgtactgc aagcgggaaga agcagcggag cagacggaac 1020
 gacgaggaac tggaaacaag agcccacaga gtggccaccg aggaaagagg cagaaagccc 1080
 caccagattc cagcctccac acctcagaat cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca 1140
 cctggacaca gatctcaggc cccatctcat agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag 1200
 caccagcctc agaaaagacc tcctgcacct agcggaacac aggtgcacca gcaaaaaggc 1260
 cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct aaacctctc atggcgccgc tgagaatagc 1320
 ctgtctccta gcagcaac 1338

<210> 106

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 106

atggttttat tggtcacatc actgtctctc tgtgaactgc ctcatcccgc ttttttattg 60
 attcccgcaca ctgaagtcca gctcgtggaa tctggagggg gcctggtgaa acctggggga 120
 tctctcaaac tgtcttgtgc cgcttctggc tttgctttta gcattctacga catgtccttg 180
 gtccggcaga cacctgaaaa acgcctggag tgggtcgcct acatttctag tgggggcgga 240
 acatactacc ccgataccgt gaaggacgc tttacaattt ctagggataa cgccaaaaac 300
 accctgtacc tccagatgtc atccctgaaa tctgaggata ctgccatgta ctactgtgct 360
 aggcatctctg gctacggaac acattgggga gtgctcttcg cttactgggg ccaggggact 420
 ctcgtcactg tctctgctgg cgggggaggg tctggcggag gcggttcagg aggcggaggg 480
 agtgatattc agatgactca gaccacctct tctctgtccg cttctctggg cgatagagtg 540
 acaatctcct gtcgggcatc acaggatatt agcaattacc tgaactggta ccagcagaaa 600
 cccgatggaa cgtcaaaact gctcatctac tacacctcca tcctccactc tggcgtgcca 660
 tctcgatttt ctggatctgg ctctggaacc gactactctc tcacaatctc caacctggaa 720
 caggaggatt ttgccaccta cttttgtcag cagggaata ctctgccttg gacctttggg 780

ggcggaaacca aactggaaat caaggcggcc gccattgagg tcatgtaccc accaccttac 840
 ctcgacaacg aaaaatcaaa cgggacgatt attcacgtca aaggcaagca tctgtgcccc 900
 tcacctctgt tccccggacc aagcaaaccg ttctgggtgc ttgttgtcgt cggcggggtc 960
 cttgcttggt actcacttct ggttaccgtt gcttttatca ttttttgggt gaagcggaag 1020
 aagcagcgga gcagacggaa cgacgaggaa ctggaaacaa gagcccacag agtggccacc 1080
 gaggaagag gcagaaagcc ccaccagatt ccagcctcca cacctcagaa tcccgccaca 1140
 tctcaacacc ctccacctcc acctggacac agatctcagg ccccatctca tagaccacca 1200
 cctccaggac acagagtgc gaccagcct cagaaaagac ctctgcacc tagcggaaca 1260
 caggtgcacc agcaaaaagg cctccactg ctagaccta ggtgcagcc taaacctcct 1320
 catggcgccg ctgagaatag cctgtctcct agcagcaac 1359

<210> 107

<211> 1368

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 107

atggttttat tggtcacatc actgctcctc tgtgaactgc ctcacccgc ttttttattg 60
 attcccgaca ctgaagtcca gctcgtggaa tctggagggg gcctggtgaa acctggggga 120
 tctctcaaac tgtcttgtgc cgcttctggc tttgctttta gcatctacga catgtcctgg 180
 gtccggcaga cacctgaaaa acgcctggag tgggtcgctt acatttctag tgggggcgga 240
 acatactacc ccgataccgt gaagggacgc ttacaattt ctagggataa cgccaaaaac 300
 accctgtacc tccagatgtc atccctgaaa tctgaggata ctgccatgta ctactgtgct 360
 aggcatctctg gctacggaac acattgggga gtgctcttcg cttactgggg ccaggggact 420
 ctcgtcactg tctctgctgg cgggggaggg tctggcggag gcggttccgg aggcggaggg 480
 agtgatatctc agatgactca gaccacctct tctctgtccg cttctctggg cgatagagtg 540
 acaatctcct gtcgggcatc acaggatatt agcaattacc tgaactggta ccagcagaaa 600
 cccgatggaa ccgtcaaact gctcatctac tacacctcca tcctccactc tggcgtgcca 660
 tctcgatttt ctggatctgg ctctggaacc gactactctc tcacaatctc caacctggaa 720
 caggaggatt ttgccaccta cttttgtcag cagggaata ctctgccttg gacctttggg 780
 ggcggaacca aactggaaat caaggcggcc gcaacaacaa caccagctcc tagacctcca 840
 actcctgctc ctacaatcgc cagccagcct ctgtctctca gacctgaagc ctgtagacct 900
 gctgctggcg gagctgtgca taccagagga ctggatttcg cctgcgacat ctacatttgg 960
 gccctctctg ctggaacatg tggcgtgctg ctgctgtctc tggtcacac cctgtactgc 1020
 aagcggaaga agcagcgag cagacggaac gacgaggaac tggaacaag agcccacaga 1080
 gtggccaccg aggaagagg cagaaagccc caccagattc cagcctccac acctcagaat 1140
 cccgccacat ctcaacaccc tccacctcca cctggacaca gatctcaggc cccatctcat 1200
 agaccaccac ctccaggaca cagagtgcag caccagcctc agaaaagacc tcctgcacct 1260
 agcggaacac aggtgcacca gcaaaaaggc cctccactgc ctagacctag ggtgcagcct 1320

aaacctcctc atggcgccgc tgagaatagc ctgtctccta gcagcaac 1368

<210> 108

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 108

```

atggtttttat tggtcacatc actgctcctc tgtgaactgc ctcaccccgc ttttttattg 60
attccccgaca ctgaagtcca gctcgtggaa tctggagggg gcctggtgaa acctggggga 120
tctctcaaac tgtcttgtgc cgttcttgge tttgttttta gcactacga catgtcctgg 180
gtccggcaga cacctgaaaa acgcctggag tgggtcgctt acatttctag tgggggcgga 240
acatactacc ccgataccgt gaaggacgc tttacaattt ctagggataa cgccaaaaac 300
accctgtacc tccagatgtc atccctgaaa tctgaggata ctgcatgta ctactgtgct 360
aggcattctg gctacggaac acattgggga gtgctcttcg cttactgggg ccaggggact 420
ctcgtcactg tctctgctgg cgggggaggc tctggcggag gcggttccgg aggcggaggg 480
agtgatattc agatgactca gaccacctct tctctgtccg cttctctggg cgatagagtg 540
acaatctcct gtcgggcatac acaggatatt agcaattacc tgaactggta ccagcagaaa 600
cccgatggaa ccgtcaaact gctcatctac tacacctcca tcctccactc tggcgtgcc 660
tctcgatttt ctggatctgg ctctggaacc gactactctc tcacaatctc caacctggaa 720
caggaggatt ttgccaccta cttttgtcag cagggaata ctctgccttg gacctttggg 780
ggcggaaacca aactggaaat caaggcggcc gccgtgatta cacacaagtg gacaacaagc 840
ctgagcgcca agttcaagtg caccgccggc aacaagggtg ccaaagaaag cagcgtggaa 900
cccgtgtctt gccccgagaa aggcctggac atctacctga tcacggcat ctgtggcggc 960
ggaagcctgc tgatggtttt tgtggccctg ctggtgttct acatcaccaa gcggaagaag 1020
cagcggagca gacggaacga cgaggaactg gaaacaagag cccacagagt ggccaccgag 1080
gaaagaggca gaaagcccca ccagattcca gcctccacac ctcagaatcc cgccacatct 1140
caacaccctc cacctccacc tggacacaga tctcaggccc catctcatag accaccacct 1200
ccaggacaca gagtgcagca ccagcctcag aaaagacctc ctgcacctag cggaacacag 1260
gtgcaccagc aaaaaggccc tccactgcct agacctaggg tgcagcctaa acctcctcat 1320
ggcgccgctg agaatagcct gtctcctagc agcaac 1356

```

<210> 109

<211> 2064

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 109

atgctgctgc tggtcacatc tctgctgctg tgcgaactgc cccatcctgc ctttctgctg 60

atccccgata tcgtgctgac acagagccct gccattctgt ctgctagccc tggcgagaaa 120
gtgaccatga cctgtagagc cagcagctcc gtgaactaca tggactggta tcagaagaag 180
cccggcagca gcccgaagcc ttggatctac gctacaagca atctggccag cggcgtgcc 240
gccagatttt ctggttctgg cagcggcacc agctacagcc tgacaatctc tagagtggaa 300
gccgaggacg ccgccaccta ctattgccag cagtggctct tcaatcctcc tacctttggc 360
ggaggcacca agctggaaat caagggctct acatctggcg gcggttctgg tggtggaagc 420
ggaggcggag gatcttctga agttcagctg cagcagctg gcgccgaact tgtgaaacct 480
ggcgctctg tgaagatgag ctgcaaggcc tctggctaca cttcacaag ctacaacatg 540
cactgggtca agcagacccc tggacaggga ctgcaatgga tcggagccat ctatcccggc 600
aacggcgaca cctcctacaa ccagaagttc aagggcaaag ccacactgac cgccgacaag 660
agcagctcta cagcctacat gcagctgagc agcctgacca gcgaggacag cgccgattac 720
tactgcgcca gaagcaacta ctacggcagc tctactggt tcttcgatgt gtggggagcc 780
ggcaccacag tgacagtgtc tagcgagcct aagagctgcg acaagacca cacctgtcct 840
ccatgtcctg ctctccagtg ggccggacct tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag 900
gacaccctga tgatcagcag gaccctgaa gtgacctgtg tgggtggtcga tgtgtccac 960
gaggaccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1020
accaagccta gagaggaaca gtaccagagc acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg 1080
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg 1140
cctgtccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agccaagaga accccaggtt 1200
tacacactgc ctccaagcag ggacgagctg accaagaatc aggtgtccct gacctgcctc 1260
gtgaagggtc tctacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag 1320
aacaactaca agacaacccc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctgtacagc 1380
aagctgacag tggacaagtc cagatggcag cagggaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1440
cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aaaagcctgt ctctgagccc cggcaagaag 1500
gaccctaaag cggccgcat tgaggctatg taccaccac cttacctga caacgaaaaa 1560
tcaaacggga cgattattca cgtcaaaggc aagcatctgt gcccgtcacc tctgttcccc 1620
ggaccaagca aaccgttctg ggtgcttgtt gtcgtcggcg gggtccttgc ttgttactca 1680
cttctgggta ccgttgcttt tatcattttt tgggtgaagc ggaagaagca gcggagcaga 1740
cggaacgacg aggaactgga aacaagagcc cacagagtgg ccaccgagga aagaggcaga 1800
aagccccacc agattccagc ctccacacct cagaatcccg ccacatctca acaccctcca 1860
cctccacctg gacacagatc tcaggcccca tctcatagac caccacctcc aggacacaga 1920
gtgcagcacc agcctcagaa aagacctct gcacctagcg gaacacaggt gcaccagcaa 1980
aaaggccctc cactgcctag acctagggtg cagcctaaac ctctcatgg cgccgctgag 2040
aatagcctgt ctccatagcag caac 2064

<210> 110

<211> 2073

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 110

```

atgctgctgc tggtcacatc tctgctgctg tgcgaactgc cccatcctgc ctttctgctg 60
atccccgata tcgtgctgac acagagccct gccattctgt ctgctagccc tggcgagaaa 120
gtgaccatga cctgtagagc cagcagctcc gtgaactaca tggactggta tcagaagaag 180
cccggcagca gcccgaagcc ttggatctac gctacaagca atctggccag cggcgtgcc 240
gccagatttt ctggttctgg cagcggcacc agctacagcc tgacaatctc tagagtggaa 300
gccgaggacg ccgccaccta ctattgccag cagtggctct tcaatcctcc tacctttggc 360
ggaggcacca agctggaaat caagggtctt acatctggcg gcggttctgg tggtggaagc 420
ggaggcggag gatcttctga agttcagctg cagcagctg gcgccgaact tgtgaaacct 480
ggcgctctg tgaagatgag ctgcaaggcc tctggctaca cttcacaag ctacaacatg 540
cactgggtca agcagacccc tggacaggga ctgcaatgga tcggagccat ctatcccggc 600
aacggcgaca cctcctacaa ccagaagttc aagggcaaag ccacactgac cgccgacaag 660
agcagctcta cagcctacat gcagctgagc agcctgacca gcgaggacag cgccgattac 720
tactgcgcca gaagcaacta ctacggcagc tcctactggt tcttcgatgt gtggggagcc 780
ggcaccacag tgacagtgtc tagcgagcct aagagctgcg acaagacca cacctgtcct 840
ccatgtcctg ctctccagtg ggccggacct tccgtgtttc tgttcctcc aaagcctaag 900
gacaccctga tgatcagcag gaccctgaa gtgacctgtg tgggtggtcga tgtgtccac 960
gaggaccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaa 1020
accaagccta gagaggaaca gtaccagagc acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg 1080
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1140
cctgtccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agccaagaga accccaggtt 1200
tacacactgc ctccaagcag ggacgagctg accaagaatc aggtgtccct gacctgcctc 1260
gtgaagggtc tctacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag 1320
aacaactaca agacaacccc tctgtgtctg gacagcgacg gctcattctt cctgtacagc 1380
aagctgacag tggacaagtc cagatggcag cagggaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1440
cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aaaagcctgt ctctgagccc cggcaagaag 1500
gaccctaaag cgccgcaac aacaacacca gtcctagac ctccaactcc tgctcctaca 1560
atcgccagcc agcctctgtc tctcagacct gaagcctgta gacctgctgc tggcggagct 1620
gtgcatacca gaggactgga ttctgctgac gacatctaca ttggggcccc tctggctgga 1680
acatgtggcg tgctgctgct gtctctggtc atcacctgt actgcaagcg gaagaagcag 1740
cggagcagac ggaacgacga ggaactggaa acaagagccc acagagtggc caccgaggaa 1800
agaggcagaa agccccacca gattccagcc tccacacctc agaatcccgc cacatctcaa 1860
caccctccac ctccacctgg acacagatct caggccccat ctcatagacc accacctcca 1920
ggacacagag tgcagacca gcctcagaaa agacctctg cacctagcgg aacacaggtg 1980
caccagcaaa aaggccctcc actgcctaga ctagggtgac agcctaaacc tcctcatggc 2040
gccgctgaga atagcctgtc tcctagcagc aac 2073

```

<210> 111

<211> 2403

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 111

```

atgctgctgc tggtcacatc tctgctgctg tgcgaaactgc cccatcctgc ctttctgctg 60
atccccgata tcgtgctgac acagagccct gccattctgt ctgctagccc tggcgagaaa 120
gtgaccatga cctgtagagc cagcagctcc gtgaactaca tggactggta tcagaagaag 180
cccggcagca gccccaaagg ttggatctac gctacaagca atctggccag cggcgtgcc 240
gccagatttt ctggttctgg cagcggcacc agctacagcc tgacaatctc tagagtggaa 300
gccgaggacg ccgccaccta ctattgccag cagtggctct tcaatcctcc tacctttggc 360
ggaggcacca agctggaaat caagggtctt acatctggcg gcggttctgg tgggtggaagc 420
ggaggcggag gatcttctga agttcagctg cagcagctct gcgccgaact tgtgaaacct 480
ggcgctcttg tgaagatgag ctgcaaggcc tctggctaca cttcacaag ctacaacatg 540
cactgggtca agcagacccc tggacaggga ctgcaatgga tcggagccat ctatcccgcc 600
aacggcgaca cctcctacaa ccagaagttc aagggcaaag ccacactgac cgccgacaag 660
agcagctcta cagcctacat gcagctgagc agcctgacca gcgaggacag cgccgattac 720
tactgcgcca gaagcaacta ctacggcagc tcctactggt tcttcgatgt gtggggagcc 780
ggcaccacag tgacagtgtc tagcgagcct aagagctgcg acaagacca cacctgtcct 840
ccatgtcctg ctctccagtg ggccggacct tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag 900
gacaccctga tgatcagcag gaccctgaa gtgacctgtg tgggtggtcga tgtgtccac 960
gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaa 1020
accaagccta gagaggaaca gtaccagagc acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg 1080
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1140
cctgtccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agccaagaga accccaggtt 1200
tacacactgc ctccaagcag ggacgagctg accaagaatc aggtgtccct gacctgcctc 1260
gtgaagggtt tctacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag 1320
aacaactaca agacaacccc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctgtacagc 1380
aagctgacag tggacaagtc cagatggcag cagggaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1440
cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aaaagcctgt ctctgagccc cggcaagaag 1500
gaccctaaag cgcccgccat tgaggtcatg taccaccac cttacctga caacgaaaaa 1560
tcaaacggga cgattattca cgtcaaaggc aagcatctgt gccgctcacc tctgttcccc 1620
ggaccaagca aaccgttctg ggtgcttgtt gtcgtcggcg gggtccttgc ttgttactca 1680
cttctggtta ccgttgcttt tatcattttt tgggtgaagc ggaagaagca gcggagcaga 1740
cggaacgacg aggaactgga aacaagagcc cacagagtgg ccaccgagga aagaggcaga 1800
aagccccacc agattccagc ctccacacct cagaatcccg ccacatctca acacctcca 1860
cctccacctg gacacagatc tcaggcccca tctcatagac caccacctcc aggacacaga 1920
gtgcagcacc agcctcagaa aagacctcct gcacctagcg gaacacaggt gcaccagcaa 1980
aaaggccctc cactgcctag acctagggtg cagcctaaac ctctcatggt cgccgctgag 2040

```

aatagcctgt ctcctagcag caacagagtg aagttctcta gatctgccga cgctcccgcc 2100
 tacaagcagg gccagaatca gctgtacaac gagctgaacc tggggagaag agaagagtac 2160
 gacgtgctgg ataagcggag aggcagagat cctgagatgg gcggcaagcc cagacggaag 2220
 aatcctcaag agggcctgta taatgagctg cagaaagaca agatggccga ggcctacagc 2280
 gagatcggaa tgaagggcga gcgcagaaga ggcaagggcc acgatggact gtatcagggc 2340
 ctgagcacag ccaccaagga tacctatgat gccctgcaca tgcaggccct gcctccaaga 2400
 taa 2403
 <210> 112
 <211> 2412
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 112
 atgctgctgc tggtcacatc tctgctgctg tgcgaactgc cccatcctgc ctttctgctg 60
 atccccgata tcgtgctgac acagagccct gccattctgt ctgctagccc tggcgagaaa 120
 gtgaccatga cctgtagagc cagcagctcc gtgaactaca tggactggta tcagaagaag 180
 cccggcagca gcccgaagcc ttggatctac gctacaagca atctggccag cggcgtgcc 240
 gccagatttt ctggttctgg cagcggcacc agctacagcc tgacaatctc tagagtggaa 300
 gccgaggacg ccgccaccta ctattgccag cagtggctct tcaatcctcc tacctttggc 360
 ggaggcacca agctggaaat caagggctct acatctggcg gcggttctgg tgggtggaagc 420
 ggaggcggag gatcttctga agttcagctg cagcagctg gcgccgaact tgtgaaacct 480
 ggcgcctctg tgaagatgag ctgcaaggcc tctggctaca cttcacaag ctacaacatg 540
 cactgggtca agcagacccc tggacaggga ctgcaatgga tcggagccat ctatcccggc 600
 aacggcgaca cctcctacaa ccagaagttc aagggcaaag ccacactgac cgccgacaag 660
 agcagctcta cagcctacat gcagctgagc agcctgacca gcgaggacag cgccgattac 720
 tactgcgcca gaagcaacta ctacggcagc tcctactggt tcttcgatgt gtggggagcc 780
 ggcaccacag tgacagtgtc tagcgagcct aagagctgcg acaagacca cacctgtcct 840
 ccatgtcctg ctccctccagt ggccggacct tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag 900
 gacaccctga tgatcagcag gaccctgaa gtgacctgtg tgggtggtcga tgtgtccac 960
 gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaaag 1020
 accaagccta gagaggaaca gtaccagagc acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg 1080
 ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1140
 cctgtccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agccaagaga accccaggtt 1200
 tacacactgc ctccaagcag ggacgagctg accaagaatc aggtgtccct gacctgcctc 1260
 gtgaagggct tctacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag 1320
 aacaactaca agacaacccc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctgtacagc 1380
 aagctgacag tggacaagtc cagatggcag cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1440
 cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aaaagcctgt ctctgagccc cggaagaag 1500

gaccctaaag cggccgcaac aacaacacca gtccttagac ctccaactcc tgctcctaca 1560
 atcgccagcc agcctctgtc tctcagacct gaagcctgta gacctgctgc tggcgagct 1620
 gtgcatacca gaggactgga tttcgctgc gacatctaca tttgggcccc tctggctgga 1680
 acatgtggcg tgctgctgct gtctctgtgc atcacctgt actgcaagcg gaagaagcag 1740
 cggagcagac ggaacgacga ggaactggaa acaagagccc acagagtggc caccgaggaa 1800
 agaggcagaa agccccacca gattccagcc tccacacctc agaatcccgc cacatctcaa 1860
 caccctccac ctccacctgg acacagatct caggccccat ctcatagacc accacctcca 1920
 ggacacagag tgcagcacca gcctcagaaa agacctctg cacctagcgg aacacaggtg 1980
 caccagcaaa aaggccctcc actgcctaga ctaggggtgc agcctaaacc tcctcatggc 2040
 gccgctgaga atagcctgtc tcctagcagc aacagagtga agttctctag atctgccgac 2100
 gctcccgcct acaagcaggg ccagaatcag ctgtacaacg agctgaacct ggggagaaga 2160
 gaagagtacg acgtgctgga taagcggaga ggcagagatc ctgagatggg cggcaagccc 2220
 agacggaaga atcctcaaga gggcctgtat aatgagctgc agaaagacaa gatggccgag 2280
 gcctacagcg agatcggaat gaagggcgag cgcagaagag gcaagggcca cgatggactg 2340
 tatcagggcc tgagcacagc caccaaggat acctatgatg ccctgcacat gcaggccctg 2400
 cctccaagat aa 2412

<210> 113

<211> 1017

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 113

atgctgctgc tcgtgacatc tctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60
 atccccgaca tccagatgac ccagaccacc agcagcctga gcgccagcct gggcgataga 120
 gtgaccatca gctgcagagc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180
 aaacccgacg gcaccgtgaa gctgctgata taccacacca gcagactgca cagcggcgtg 240
 cccagcagat tttctggcag cggtccggc accgactaca gcctgacct ctccaacctg 300
 gaacaggaag atatcgctac ctacttctgt cagcaaggca acacctgcc ctacaccttc 360
 ggcggaggca ccaagctgga aatcaccggc agcacaagcg gcagcggcaa gcctggatct 420
 ggcgagggaa gcaccaaggg cgaagtgaat ctgcaggaaa gcggccctgg actggtggcc 480
 ccaagccagt ctctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc tgactatggc 540
 gtgtcctgga tcagacagcc ccccagaaag ggctggaat ggctgggagt gatctggggc 600
 agcgagacaa cctactacaa cagcgccctg aagtcccggc tgaccatcat caaggacaac 660
 tccaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720
 tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcta tggactactg gggccagggc 780
 accagcgtga ccgtgtcatc tgcggccgcc attgaggtca tgtaccacc accttacctc 840
 gacaacgaaa aatcaaacgg gacgattatt caggtcaaag gcaagcatct gtgcccgtca 900
 cctctgttcc ccggaccaag caaaccttc tgggtgcttg ttgtcgtcgg cggggtcctt 960

gcttggttact cacttctggt taccgttgct tttatcattt tttgggtgaa gcggtaa 1017

<210> 114

<211> 567

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 114

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

				245					250					255			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr		
				260					265					270			
Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln		
				275					280					285			
Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala		
				290					295					300			
Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala		
305						310				315					320		
Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr		
				325					330					335			
Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Lys	Lys	Gln	Arg	Ser	Arg	Arg	Asn	Asp	Glu	Glu		
				340					345					350			
Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	His	Arg	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Arg	Gly	Arg	Lys		
				355					360					365			
Pro	His	Gln	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Pro	Gln	Asn	Pro	Ala	Thr	Ser	Gln		
				370					375					380			
His	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	His	Arg		
385						390				395					400		
Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Val	Gln	His	Gln	Pro	Gln	Lys	Arg	Pro		
				405					410					415			
Pro	Ala	Pro	Ser	Gly	Thr	Gln	Val	His	Gln	Gln	Lys	Gly	Pro	Pro	Leu		
				420					425					430			
Pro	Arg	Pro	Arg	Val	Gln	Pro	Lys	Pro	Pro	His	Gly	Ala	Ala	Glu	Asn		
				435					440					445			
Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Ser	Asn	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp		
				450					455					460			
Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn		
465						470				475					480		
Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg		
				485					490					495			
Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly		
				500					505					510			
Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu		
				515					520					525			
Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu		
				530					535					540			
Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His		
545						550				555					560		

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

565

<210> 115

<211> 609

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 115

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser

35 40 45

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly

50 55 60

Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln

100 105 110

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

115 120 125

Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

130 135 140

Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala

145 150 155 160

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu

165 170 175

Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu

180 185 190

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser

195 200 205

Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln

210 215 220

Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr

225 230 235 240

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

545	550	555	560
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu			
	565	570	575
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr			
	580	585	590
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro			
	595	600	605
Arg			
<210> 116			
<211> 609			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 116			
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro			
1	5	10	15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser			
	20	25	30
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser			
	35	40	45
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly			
	50	55	60
Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val			
65	70	75	80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr			
	85	90	95
Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln			
	100	105	110
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile			
	115	120	125
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser			
	130	135	140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala			
145	150	155	160
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu			
	165	170	175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu			
	180	185	190

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
	245	250
		255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr		
	260	265
		270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln		
	275	280
		285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala		
	290	295
		300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala		
305	310	315
		320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
	325	330
		335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln		
	340	345
		350
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser		
	355	360
		365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Lys Arg Lys		
	370	375
		380
Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His		
385	390	395
		400
Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala		
	405	410
		415
Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Pro		
	420	425
		430
Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His		
	435	440
		445
Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr		
	450	455
		460
Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln		
465	470	475
		480
Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser		
	485	490
		495
Asn Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln		

500	505	510
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu		
515	520	525
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly		
530	535	540
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln		
545	550	555
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu		
565	570	575
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr		
580	585	590
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro		
595	600	605
Arg		
<210> 117		
<211> 609		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 117		
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser		
20	25	30
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser		
35	40	45
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly		
50	55	60
Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val		
65	70	75
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr		
85	90	95
Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln		
100	105	110
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
115	120	125
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser		
130	135	140

Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala
145					150				155						160
Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu
			165					170						175	
Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Arg	Lys	Gly	Leu
		180						185					190		
Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser
	195						200						205		
Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln
	210					215						220			
Val	Phe	Leu	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr
225				230						235					240
Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
			245						250					255	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr
		260						265						270	
Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln
	275							280					285		
Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala
	290					295							300		
Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala
305				310						315					320
Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr
			325						330					335	
Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Lys	Lys	Gln	Arg	Ser	Arg	Arg	Asn	Asp	Glu	Glu
		340						345					350		
Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	His	Arg	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Arg	Gly	Arg	Lys
	355						360					365			
Pro	His	Gln	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Pro	Gln	Asn	Pro	Ala	Thr	Ser	Gln
	370					375						380			
His	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	His	Arg
385					390					395					400
Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Val	Gln	His	Gln	Pro	Gln	Lys	Arg	Pro
			405						410					415	
Pro	Ala	Pro	Ser	Gly	Thr	Gln	Val	His	Gln	Gln	Lys	Gly	Pro	Pro	Leu
	420							425				430			
Pro	Arg	Pro	Arg	Val	Gln	Pro	Lys	Pro	Pro	His	Gly	Ala	Ala	Glu	Asn
	435						440					445			
Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Ser	Asn	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu

450	455	460
His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg		
465	470	475
Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg		
485	490	495
Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln		
500	505	510
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu		
515	520	525
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly		
530	535	540
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln		
545	550	555
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu		
565	570	575
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr		
580	585	590
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro		
595	600	605
Arg		
<210> 118		
<211> 564		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 118		
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser		
20	25	30
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser		
35	40	45
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly		
50	55	60
Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val		
65	70	75
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr		
85	90	95

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln		
100	105	110
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
115	120	125
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser		
130	135	140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala		
145	150	155
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu		
165	170	175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		
180	185	190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
245	250	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu		
260	265	270
Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr		
275	280	285
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro		
290	295	300
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu		
305	310	315
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val		
325	330	335
Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr		
340	345	350
Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln		
355	360	365
Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro		
370	375	380
Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro		
385	390	395
Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro		

	405		410		415
Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro					
	420		425		430
Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser					
	435		440		445
Pro Ser Ser Asn Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala					
	450		455		460
Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg					
465		470		475	480
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu					
	485		490		495
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn					
	500		505		510
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met					
	515		520		525
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly					
	530		535		540
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala					
545		550		555	560
Leu Pro Pro Arg					
<210> 119					
<211> 558					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成构建体					
<400> 119					
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro					
1	5		10		15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly					
	20		25		30
Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly					
	35		40		45
Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser					
50		55		60	
Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys					
65		70		75	80
Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn					
	85		90		95

Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr
100				105				110							
Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Val	Thr	Gly	Asp
115				120				125							
Leu	Glu	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val
130				135				140							
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser
145				150				155				160			
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala
165				170				175							
Ser	Gln	Thr	Ile	Trp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly
180				185				190							
Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly
195				200				205							
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
210				215				220							
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
225				230				235				240			
Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
245				250				255							
Ile	Lys	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro
260				265				270							
Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys
275				280				285							
Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala
290				295				300							
Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu
305				310				315				320			
Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Lys	Lys	Gln	Arg
325				330				335							
Ser	Arg	Arg	Asn	Asp	Glu	Glu	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	His	Arg	Val	Ala
340				345				350							
Thr	Glu	Glu	Arg	Gly	Arg	Lys	Pro	His	Gln	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Pro
355				360				365							
Gln	Asn	Pro	Ala	Thr	Ser	Gln	His	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg
370				375				380							
Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	His	Arg	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Val	Gln
385				390				395				400			
His	Gln	Pro	Gln	Lys	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Ser	Gly	Thr	Gln	Val	His

	405		410		415
Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro					
	420		425		430
Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Arg Val					
	435		440		445
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn					
	450		455		460
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val					
465		470		475	480
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg					
	485		490		495
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys					
	500		505		510
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg					
	515		520		525
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys					
	530		535		540
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg					
545		550		555	
<210> 120					
<211> 488					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成构建体					
<400> 120					
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro					
1	5		10		15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly					
	20		25		30
Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly					
	35		40		45
Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser					
	50		55		60
Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys					
65		70		75	80
Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn					
	85		90		95
Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr					

100	105	110
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Thr Gly Asp		
115	120	125
Leu Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser		
145	150	155
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala		
165	170	175
Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly		
180	185	190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly		
195	200	205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
245	250	255
Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
260	265	270
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
275	280	285
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
290	295	300
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
305	310	315
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg		
325	330	335
Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala		
340	345	350
Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro		
355	360	365
Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg		
370	375	380
Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln		
385	390	395
His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His		
405	410	415

Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro
 420 425 430
 Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Lys Arg
 435 440 445
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 450 455 460
 Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 465 470 475 480
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 485

<210> 121

<211> 600

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 121

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

Ser	Gln	Thr	Ile	Trp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly			
																180	185	190
Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly			
																195	200	205
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu			
																210	215	220
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln			
																225	230	235
Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu			
																245	250	255
Ile	Lys	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro			
																260	265	270
Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys			
																275	280	285
Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala			
																290	295	300
Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu			
																305	310	315
Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys			
																325	330	335
Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr			
																340	345	350
Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly			
																355	360	365
Gly	Cys	Glu	Leu	Lys	Arg	Lys	Lys	Gln	Arg	Ser	Arg	Arg	Asn	Asp	Glu			
																370	375	380
Glu	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	His	Arg	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Arg	Gly	Arg			
																385	390	395
Lys	Pro	His	Gln	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Pro	Gln	Asn	Pro	Ala	Thr	Ser			
																405	410	415
Gln	His	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	His			
																420	425	430
Arg	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Val	Gln	His	Gln	Pro	Gln	Lys	Arg			
																435	440	445
Pro	Pro	Ala	Pro	Ser	Gly	Thr	Gln	Val	His	Gln	Gln	Lys	Gly	Pro	Pro			
																450	455	460
Leu	Pro	Arg	Pro	Arg	Val	Gln	Pro	Lys	Pro	Pro	His	Gly	Ala	Ala	Glu			
																465	470	475
Asn	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Ser	Asn	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala			

				485				490				495			
Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
				500				505				510			
Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly
				515				520				525			
Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu
				530				535				540			
Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser
545				550				555				560			
Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly
				565				570				575			
Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu
				580				585				590			
His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg								
				595				600							
<210> 122															
<211> 600															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成构建体															
<400> 122															
Met	Leu	Leu	Leu	Val	Thr	Ser	Leu	Leu	Leu	Cys	Glu	Leu	Pro	His	Pro
1				5				10				15			
Ala	Phe	Leu	Leu	Ile	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly
				20				25				30			
Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly
				35				40				45			
Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser
50				55				60							
Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys
65				70				75				80			
Trp	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn
				85				90				95			
Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr
				100				105				110			
Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Val	Thr	Gly	Asp
				115				120				125			
Leu	Glu	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val

130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser		
145	150	155
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala		
165	170	175
Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly		
180	185	190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly		
195	200	205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
245	250	255
Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
260	265	270
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
275	280	285
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
290	295	300
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
305	310	315
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg		
325	330	335
Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala		
340	345	350
Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro		
355	360	365
Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg		
370	375	380
Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln		
385	390	395
His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His		
405	410	415
Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro		
420	425	430
Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Val Arg		
435	440	445

Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro
450							455				460				
Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro
465						470				475					480
Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala
				485					490					495	
Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
			500					505					510		
Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly
		515					520					525			
Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu
		530				535					540				
Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser
545					550					555					560
Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly
				565					570					575	
Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu
			580					585						590	
His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg								
		595					600								
<210> 123															
<211> 452															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成构建体															
<400> 123															
Met	Leu	Leu	Leu	Val	Thr	Ser	Leu	Leu	Leu	Cys	Glu	Leu	Pro	His	Pro
1				5					10					15	
Ala	Phe	Leu	Leu	Ile	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser
			20					25					30		
Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser
		35					40					45			
Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly
	50					55				60					
Thr	Val	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val
65					70					75					80
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr
				85					90					95	

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln		
100	105	110
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
115	120	125
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser		
130	135	140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala		
145	150	155
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu		
165	170	175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu		
180	185	190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser		
195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
245	250	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu		
260	265	270
Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr		
275	280	285
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro		
290	295	300
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu		
305	310	315
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val		
325	330	335
Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr		
340	345	350
Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln		
355	360	365
Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro		
370	375	380
Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro		
385	390	395
Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro		

	405		410		415
Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro					
	420		425		430
Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser					
	435		440		445
Pro Ser Ser Asn					
450					
<210> 124					
<211> 455					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成构建体					
<400> 124					
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro					
1	5		10		15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser					
	20		25		30
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser					
	35		40		45
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly					
	50		55		60
Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val					
65	70		75		80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr					
	85		90		95
Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln					
	100		105		110
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile					
	115		120		125
Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser					
	130		135		140
Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala					
145	150		155		160
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu					
	165		170		175
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu					
	180		185		190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser					

195	200	205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln		
210	215	220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr		
245	250	255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr		
260	265	270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln		
275	280	285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala		
290	295	300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala		
305	310	315
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
325	330	335
Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu		
340	345	350
Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys		
355	360	365
Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln		
370	375	380
His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg		
385	390	395
Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro		
405	410	415
Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu		
420	425	430
Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn		
435	440	445
Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn		
450	455	
<210> 125		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		

<400> 125

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

Glu Lys Gly Leu Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly Ile Cys Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Ser Leu Leu Met Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe Tyr Ile Thr Lys
 325 330 335
 Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg
 340 345 350
 Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile
 355 360 365
 Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro
 370 375 380
 Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro
 385 390 395 400
 Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser
 405 410 415
 Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg
 420 425 430
 Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Ser Ser Asn
 450
 <210> 126
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 126
 Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly
 20 25 30
 Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly
 35 40 45
 Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser
 50 55 60
 Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys
 65 70 75 80
 Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn
 85 90 95

Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr		
100	105	110
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Thr Gly Asp		
115	120	125
Leu Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser		
145	150	155
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala		
165	170	175
Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly		
180	185	190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly		
195	200	205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
245	250	255
Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp		
260	265	270
Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu		
275	280	285
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu		
290	295	300
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val		
305	310	315
Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg		
325	330	335
Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu		
340	345	350
Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro		
355	360	365
Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala		
370	375	380
Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro		
385	390	395
Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys		

	405		410		415
Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly					
	420		425		430
Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn					
	435		440		
<210> 127					
<211> 446					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成构建体					
<400> 127					
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro					
1	5		10		15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly					
	20		25		30
Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly					
	35		40		45
Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser					
	50		55		60
Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys					
65	70		75		80
Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn					
	85		90		95
Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr					
	100		105		110
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Thr Gly Asp					
	115		120		125
Leu Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val					
	130		135		140
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser					
145	150		155		160
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala					
	165		170		175
Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly					
	180		185		190
Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly					
	195		200		205
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu					

210	215	220
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
225	230	235
Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		240
	245	250
Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		255
	260	265
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		270
	275	280
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		285
290	295	300
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
305	310	315
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg		320
	325	330
Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala		335
	340	345
Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro		350
	355	360
Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly His Arg		365
370	375	380
Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln		
385	390	395
His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His		400
	405	410
Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro		415
	420	425
Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn		430
	435	440
		445
<210> 128		
<211> 453		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 128		
Met Val Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		15

20	25	30
Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala		
35	40	45
Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr		
50	55	60
Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly		
65	70	75
Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
85	90	95
Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu		
100	105	110
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His		
115	120	125
Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu		
165	170	175
Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn		
180	185	190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu		
195	200	205
Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
210	215	220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu		
225	230	235
Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro		
245	250	255
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile		
260	265	270
Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly		
275	280	285
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe		
290	295	300
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val		
305	310	315
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp		
325	330	335

Val Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu
 340 345 350
 Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His
 355 360 365
 Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro
 370 375 380
 Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro
 385 390 395 400
 Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala
 405 410 415
 Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg
 420 425 430
 Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Ser Ser Asn
 450
 <210> 129
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 129
 Met Val Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 20 25 30
 Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
 35 40 45
 Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr
 50 55 60
 Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly
 65 70 75 80
 Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 85 90 95
 Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu
 100 105 110
 Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His
 115 120 125

Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu		
	165	170
Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn		
	180	185
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu		
	195	200
Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
	210	215
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu		
225	230	235
Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro		
	245	250
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr		
	260	265
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser		
	275	280
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly		
290	295	300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp		
305	310	315
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile		
	325	330
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu		
	340	345
Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg		
	355	360
Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser		
	370	375
Gln His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His		
385	390	395
Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg		
	405	410
Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro		
	420	425
Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu		

435	440	445
Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn		
450	455	
<210> 130		
<211> 452		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 130		
Met Val Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro		
1	5	10
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
20	25	30
Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala		
35	40	45
Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr		
50	55	60
Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly		
65	70	75
Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
85	90	95
Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu		
100	105	110
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His		
115	120	125
Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
130	135	140
Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu		
165	170	175
Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn		
180	185	190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu		
195	200	205
Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
210	215	220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu		

225	230	235	240
Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro			
	245	250	255
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Val			
	260	265	270
Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe Lys Cys Thr			
	275	280	285
Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro Val Ser Cys			
	290	295	300
Pro Glu Lys Gly Leu Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly Ile Cys Gly Gly			
305	310	315	320
Gly Ser Leu Leu Met Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe Tyr Ile Thr			
	325	330	335
Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr			
	340	345	350
Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln			
	355	360	365
Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro			
370	375	380	
Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro			
385	390	395	400
Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro			
	405	410	415
Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro			
	420	425	430
Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser			
	435	440	445
Pro Ser Ser Asn			
450			
<210> 131			
<211> 688			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 131			
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro			
1	5	10	15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile			

20	25	30
Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser		
35	40	45
Ser Ser Val Asn Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser		
50	55	60
Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro		
65	70	75
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile		
85	90	95
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp		
100	105	110
Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
115	120	125
Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
130	135	140
Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro		
145	150	155
Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr		
165	170	175
Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu		
180	185	190
Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln		
195	200	205
Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr		
210	215	220
Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp		
245	250	255
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser		
260	265	270
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		
275	280	285
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
290	295	300
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
305	310	315
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
325	330	335

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

					645						650						655
Val	His	Gln	Gln	Lys	Gly	Pro	Pro	Leu	Pro	Arg	Pro	Arg	Val	Gln	Pro		
					660						665						670
Lys	Pro	Pro	His	Gly	Ala	Ala	Glu	Asn	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Ser	Asn		
					675						680						685
<210>	132																
<211>	691																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	合成构建体																
<400>	132																
Met	Leu	Leu	Leu	Val	Thr	Ser	Leu	Leu	Leu	Cys	Glu	Leu	Pro	His	Pro		
1				5					10					15			
Ala	Phe	Leu	Leu	Ile	Pro	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile		
				20				25						30			
Leu	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser		
				35				40					45				
Ser	Ser	Val	Asn	Tyr	Met	Asp	Trp	Tyr	Gln	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser		
				50			55				60						
Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro		
65				70					75					80			
Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile		
				85					90					95			
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp		
				100				105					110				
Ser	Phe	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
				115			120					125					
Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
				130			135					140					
Ser	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro		
145				150					155					160			
Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr		
				165					170					175			
Ser	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu		
				180				185					190				
Trp	Ile	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln		
				195			200					205					
Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr		

210	215	220
Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp		240
	245	250
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser		255
	260	265
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		270
	275	280
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		285
290	295	300
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
305	310	315
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		320
	325	330
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr		335
	340	345
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		350
355	360	365
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
370	375	380
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
385	390	395
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		400
	405	410
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		415
	420	425
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		430
	435	440
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		445
450	455	460
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
465	470	475
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		480
	485	490
Pro Gly Lys Lys Asp Pro Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro		495
	500	505
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu		510
515	520	525

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 530 535 540
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 545 550 555 560
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
 565 570 575
 Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg
 580 585 590
 Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile
 595 600 605
 Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro
 610 615 620
 Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro
 625 630 635 640
 Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser
 645 650 655
 Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg
 660 665 670
 Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro
 675 680 685
 Ser Ser Asn
 690
 <210> 133
 <211> 800
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 133
 Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Val Asn Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60
 Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile		
	85	90
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp		
	100	105
Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
	115	120
Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
	130	135
Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro		
145	150	155
Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr		
	165	170
Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu		
	180	185
Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln		
	195	200
Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr		
	210	215
Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr		
225	230	235
Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp		
	245	250
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser		
	260	265
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		
	275	280
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
	290	295
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
305	310	315
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
	325	330
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr		
	340	345
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
	355	360
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
	370	375
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		

385	390	395	400
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	405	410	415
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	420	425	430
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	435	440	445
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	450	455	460
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
465	470	475	480
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	485	490	495
Pro Gly Lys Lys Asp Pro Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro			
	500	505	510
Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val			
	515	520	525
Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys			
	530	535	540
Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser			
545	550	555	560
Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Lys Lys			
	565	570	575
Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg			
	580	585	590
Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser			
	595	600	605
Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Gly			
	610	615	620
His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg			
625	630	635	640
Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln			
	645	650	655
Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro			
	660	665	670
Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn			
	675	680	685
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly			
	690	695	700

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr			
705	710	715	720
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys			
	725	730	735
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys			
	740	745	750
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg			
	755	760	765
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala			
	770	775	780
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
785	790	795	800
<210> 134			
<211> 803			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 134			
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro			
1	5	10	15
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile			
	20	25	30
Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser			
	35	40	45
Ser Ser Val Asn Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser			
	50	55	60
Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro			
65	70	75	80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile			
	85	90	95
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp			
	100	105	110
Ser Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	115	120	125
Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly			
	130	135	140
Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro			
145	150	155	160

Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	
				165					170					175		
Ser	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	
				180					185					190		
Trp	Ile	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	
				195					200					205		
Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	
				210					215					220		
Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Asp	Tyr	
225					230					235					240	
Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	Tyr	Trp	Phe	Phe	Asp	
				245					250					255		
Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	
				260					265					270		
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	
				275					280					285		
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	
				290					295					300		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
305					310					315					320	
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
				325					330					335		
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gln	Ser	Thr	Tyr	
				340					345					350		
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
				355					360					365		
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
				370					375					380		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
385					390					395					400	
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
				405					410					415		
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
				420					425					430		
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
				435					440					445		
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
				450					455					460		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	

465	470	475	480
His Glu Ala Leu	His Asn His Tyr Thr	Gln Lys Ser Leu	Ser Leu Ser
	485	490	495
Pro Gly Lys Lys	Asp Pro Lys Ala Ala	Ala Thr Thr Thr	Pro Ala Pro
	500	505	510
Arg Pro Pro Thr	Pro Ala Pro Thr	Ile Ala Ser Gln	Pro Leu Ser Leu
	515	520	525
Arg Pro Glu Ala	Cys Arg Pro Ala	Ala Gly Gly Ala	Val His Thr Arg
	530	535	540
Gly Leu Asp Phe	Ala Cys Asp Ile	Tyr Ile Trp Ala	Pro Leu Ala Gly
545	550	555	560
Thr Cys Gly Val	Leu Leu Leu Ser	Leu Val Ile Thr	Leu Tyr Cys Lys
	565	570	575
Arg Lys Lys Gln	Arg Ser Arg Arg	Asn Asp Glu Glu	Leu Glu Thr Arg
	580	585	590
Ala His Arg Val	Ala Thr Glu Glu	Arg Gly Arg Lys	Pro His Gln Ile
	595	600	605
Pro Ala Ser Thr	Pro Gln Asn Pro	Ala Thr Ser Gln	His Pro Pro Pro
	610	615	620
Pro Pro Gly His	Arg Ser Gln Ala	Pro Ser His Arg	Pro Pro Pro Pro
625	630	635	640
Gly His Arg Val	Gln His Gln Pro	Gln Lys Arg Pro	Pro Ala Pro Ser
	645	650	655
Gly Thr Gln Val	His Gln Gln Lys	Gly Pro Pro Leu	Pro Arg Pro Arg
	660	665	670
Val Gln Pro Lys	Pro Pro His Gly	Ala Ala Glu Asn	Ser Leu Ser Pro
	675	680	685
Ser Ser Asn Arg	Val Lys Phe Ser	Arg Ser Ala Asp	Ala Pro Ala Tyr
	690	695	700
Lys Gln Gly Gln	Asn Gln Leu Tyr	Asn Glu Leu Asn	Leu Gly Arg Arg
705	710	715	720
Glu Glu Tyr Asp	Val Leu Asp Lys	Arg Arg Gly Arg	Asp Pro Glu Met
	725	730	735
Gly Gly Lys Pro	Arg Arg Lys Asn	Pro Gln Glu Gly	Leu Tyr Asn Glu
	740	745	750
Leu Gln Lys Asp	Lys Met Ala Glu	Ala Tyr Ser Glu	Ile Gly Met Lys
	755	760	765
Gly Glu Arg Arg	Arg Gly Lys Gly	His Asp Gly Leu	Tyr Gln Gly Leu
770	775	780	

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 785 790 795 800
 Pro Pro Arg
 <210> 135
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 135
 Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly
 50 55 60
 Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
 100 105 110
 Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125
 Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
 130 135 140
 Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala
 145 150 155 160
 Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
 165 170 175
 Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu
 180 185 190
 Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser
 195 200 205
 Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
 210 215 220
 Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr

225					230					235					240
Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
					245					250					255
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu
					260					265					270
Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr
					275					280					285
Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro
					290					295					300
Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu
305															
Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val
					325					330					335
Lys	Arg														

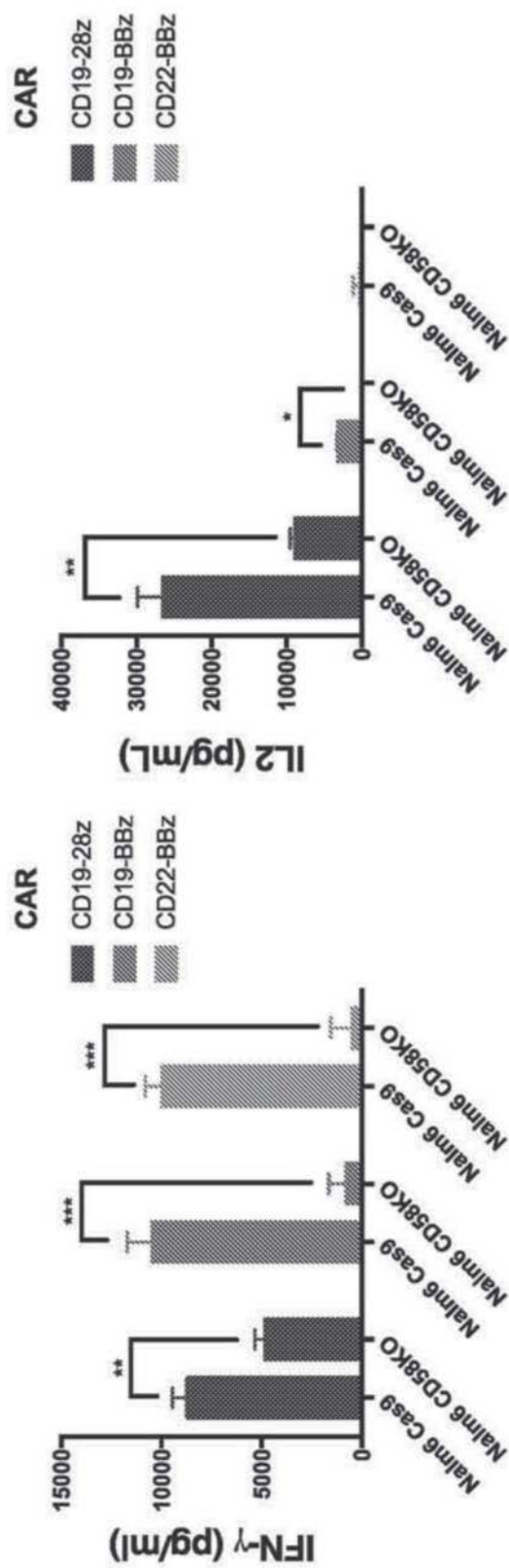


FIG.1

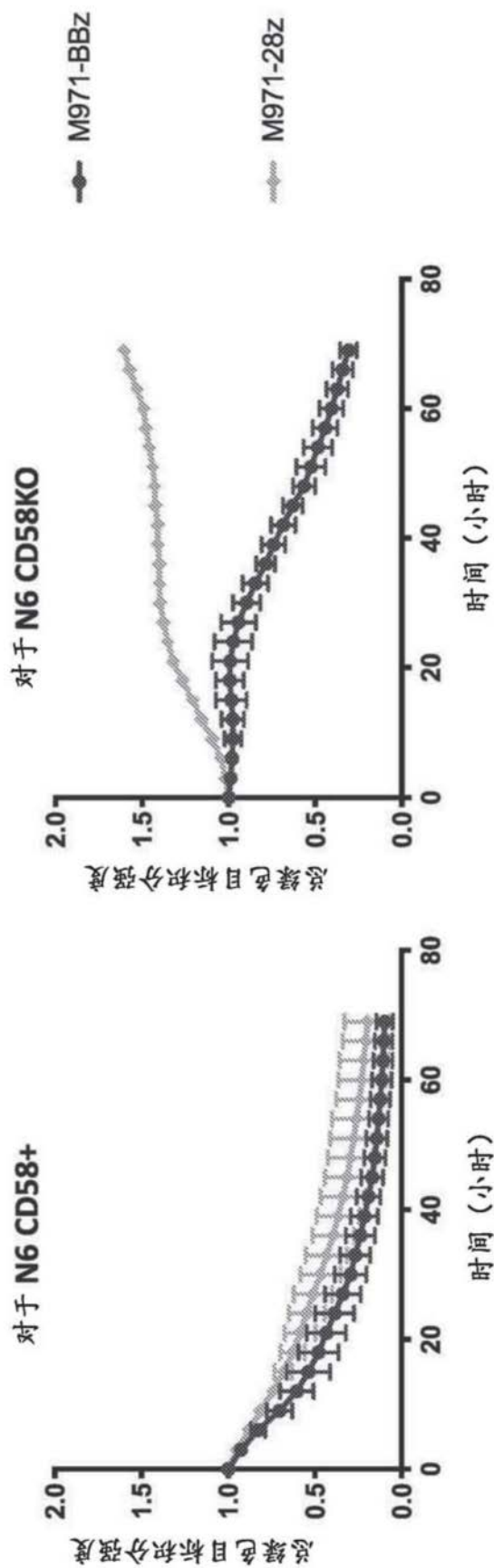


FIG.2

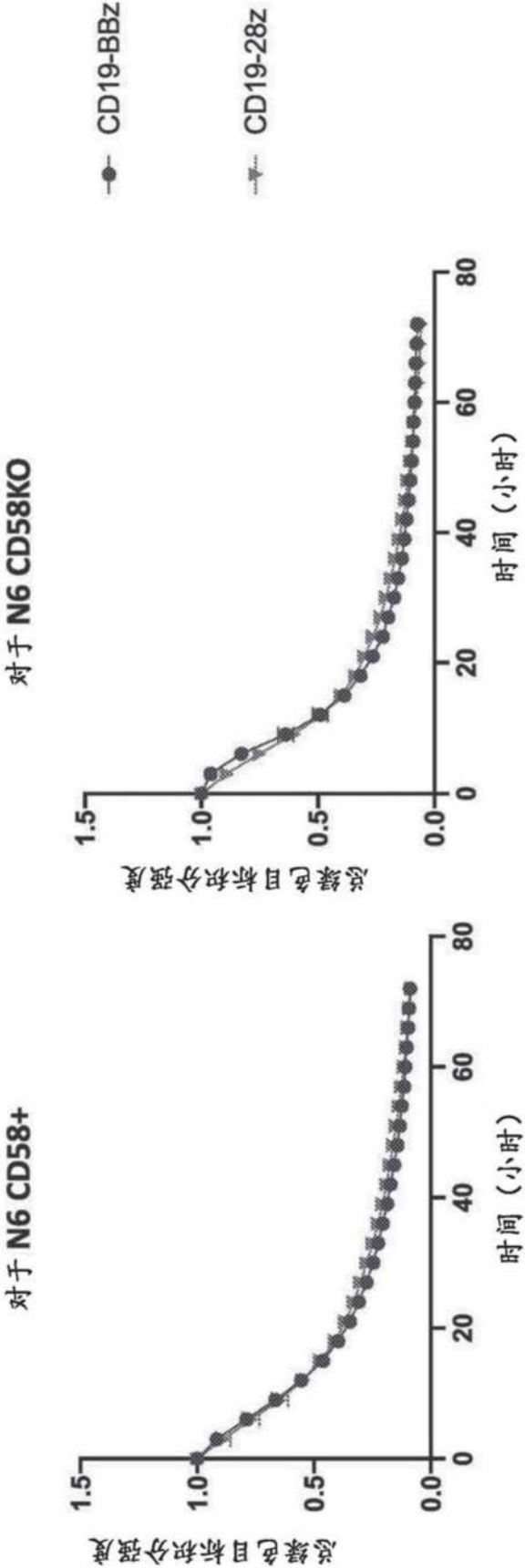


FIG.3

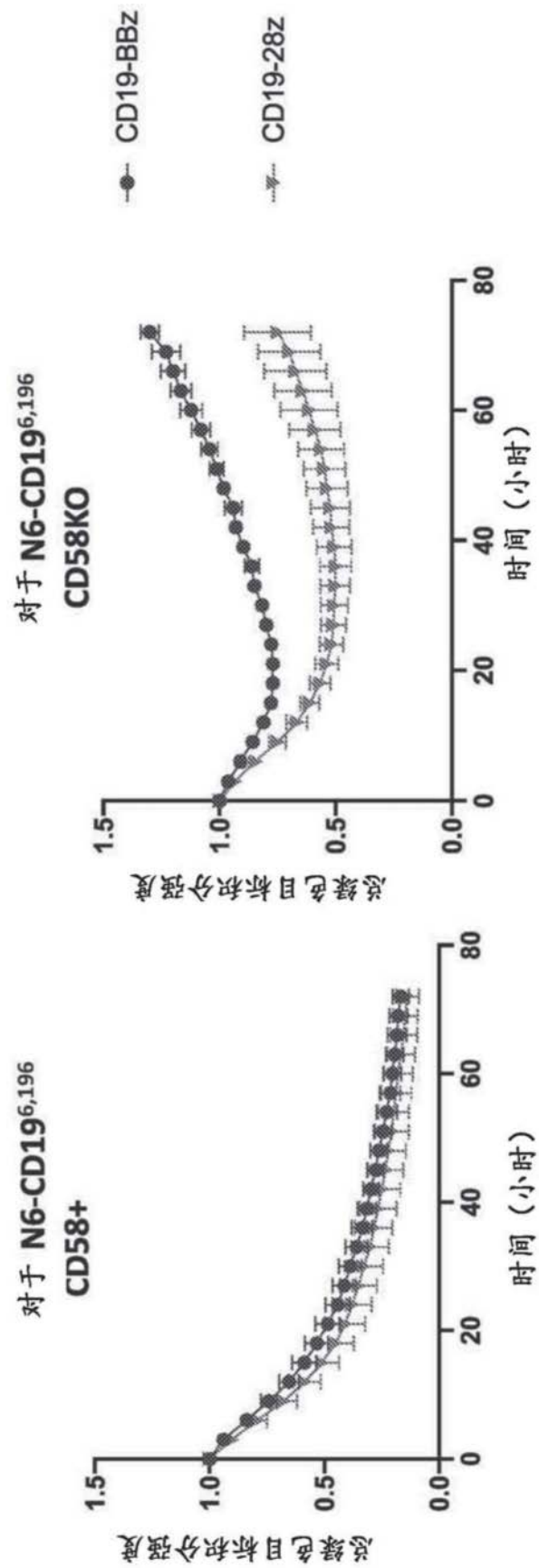


FIG.4

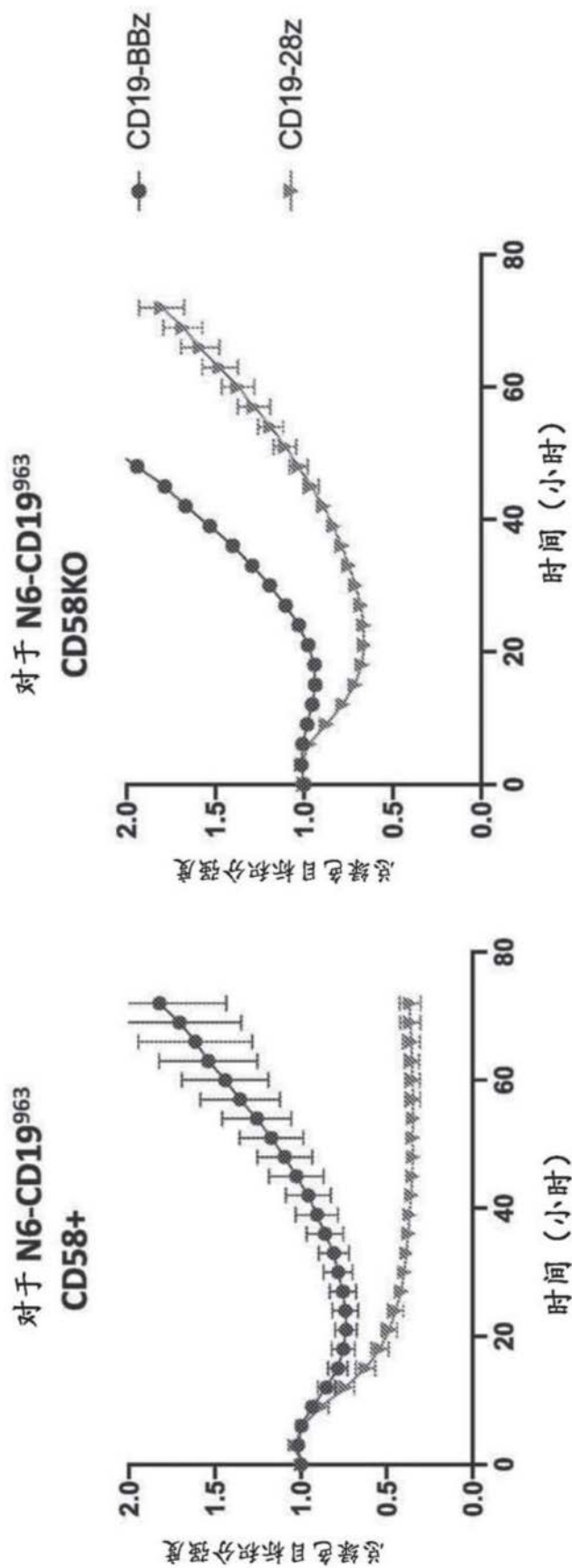


FIG.5

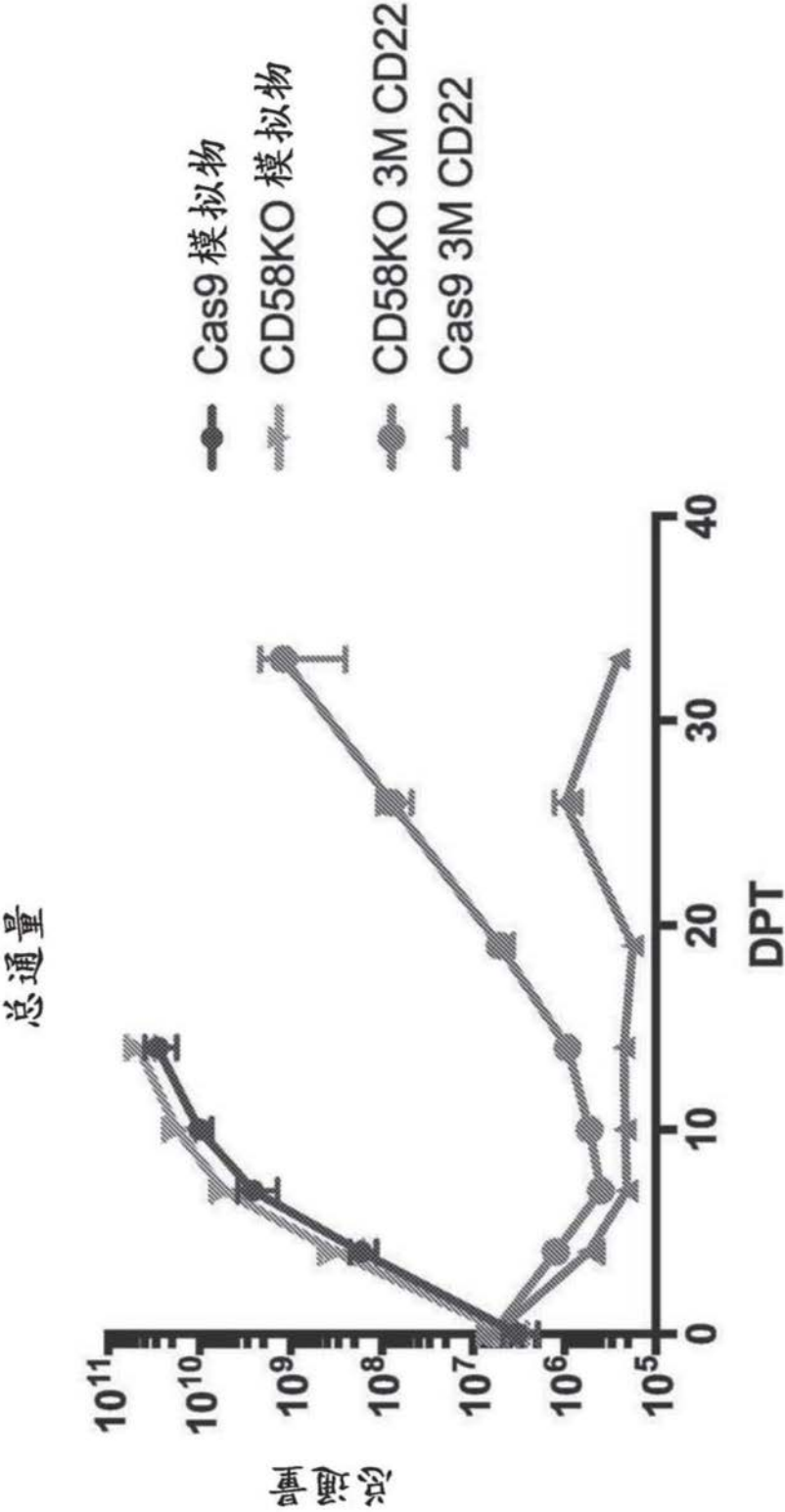


FIG.6

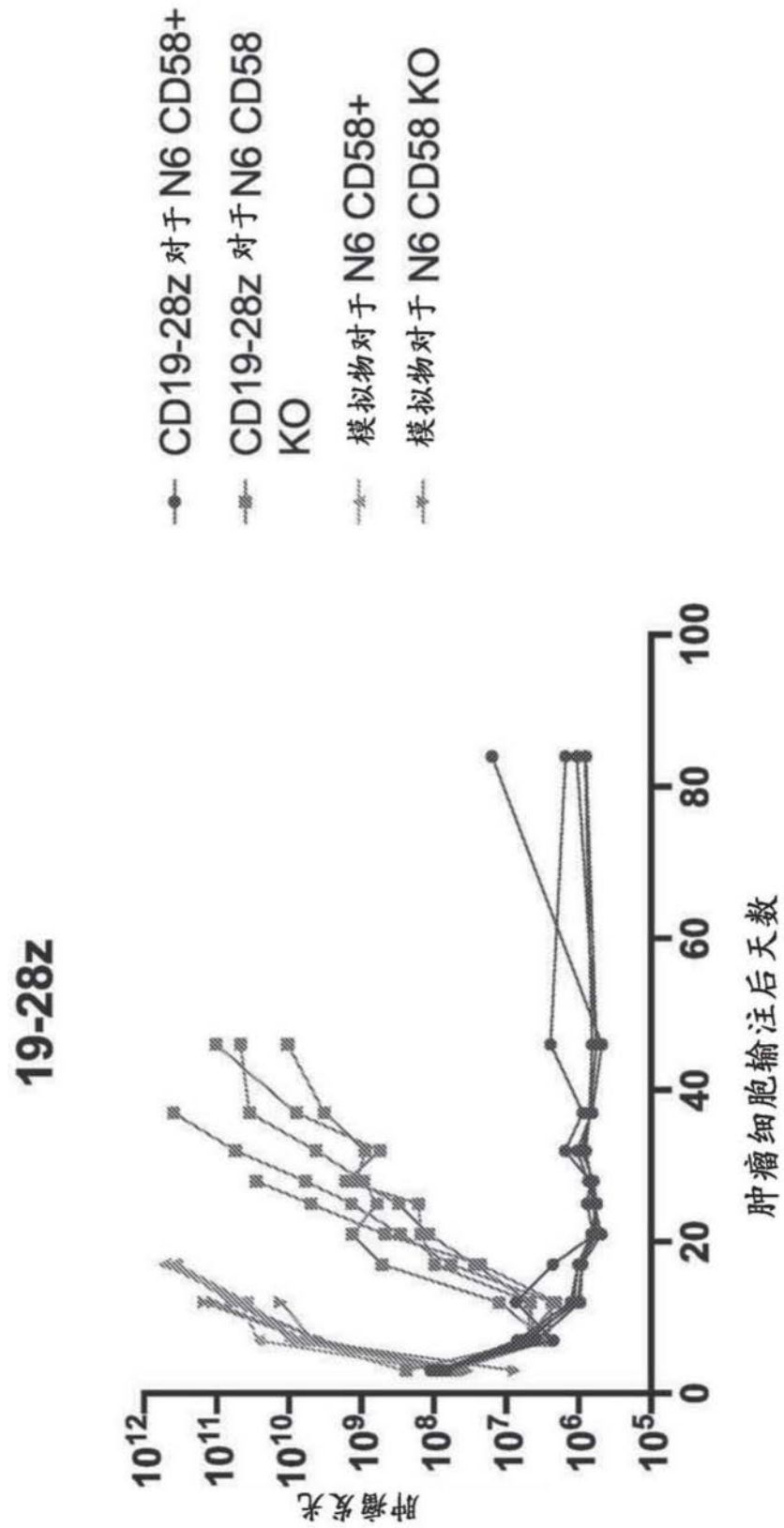


FIG.7

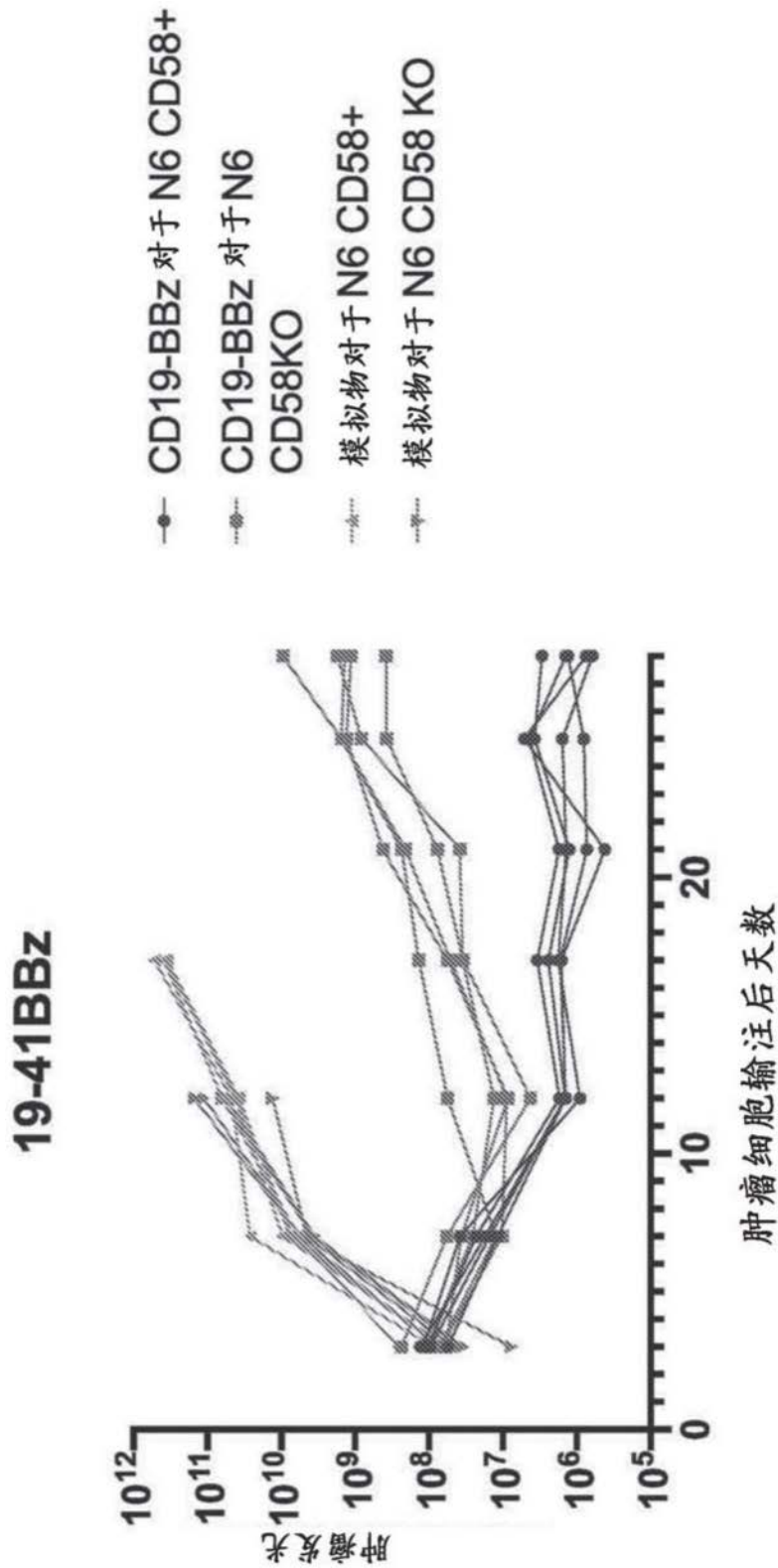


FIG.8

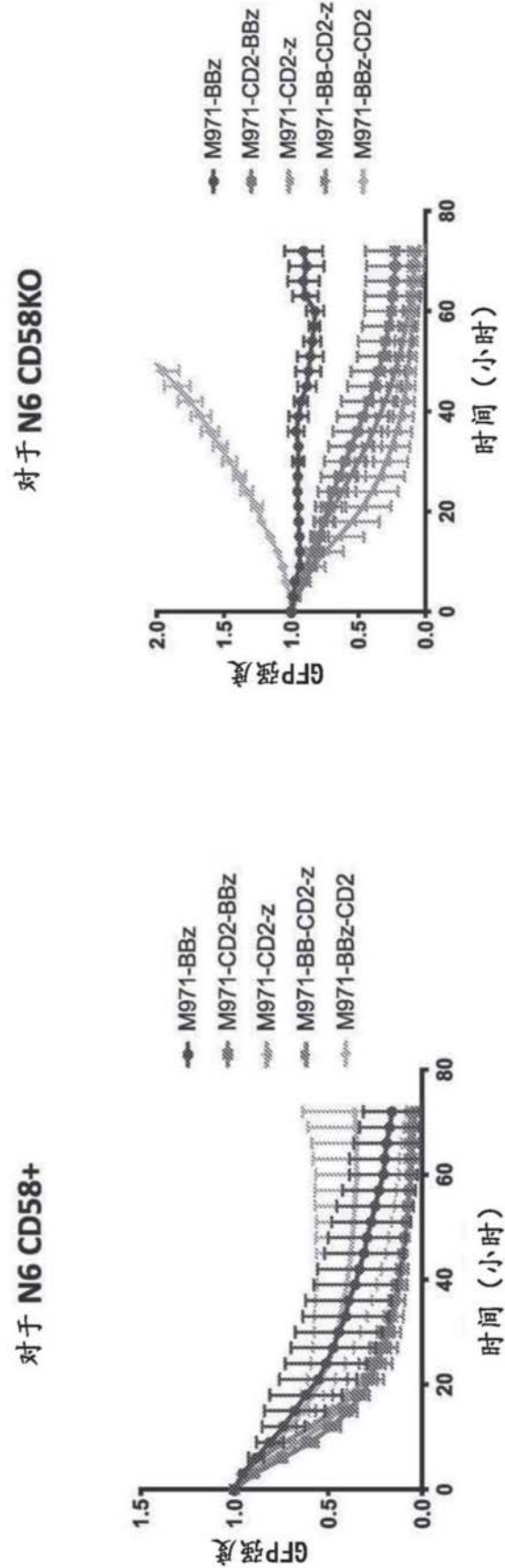


FIG.9

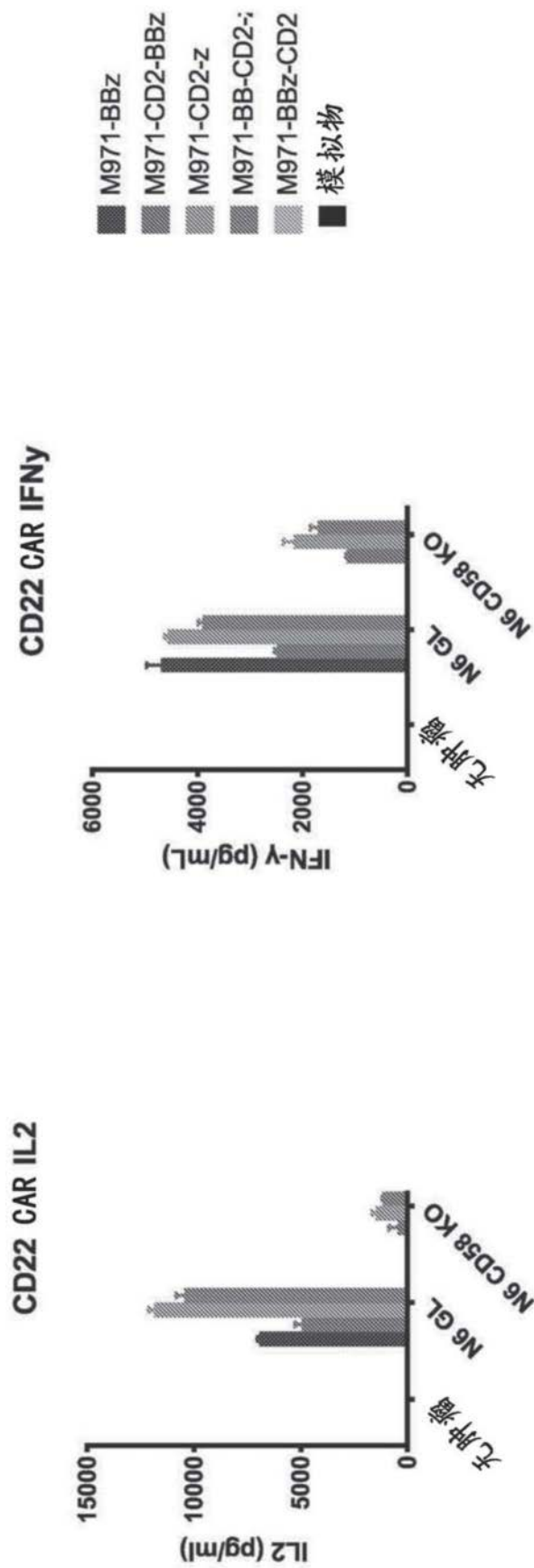


FIG.10

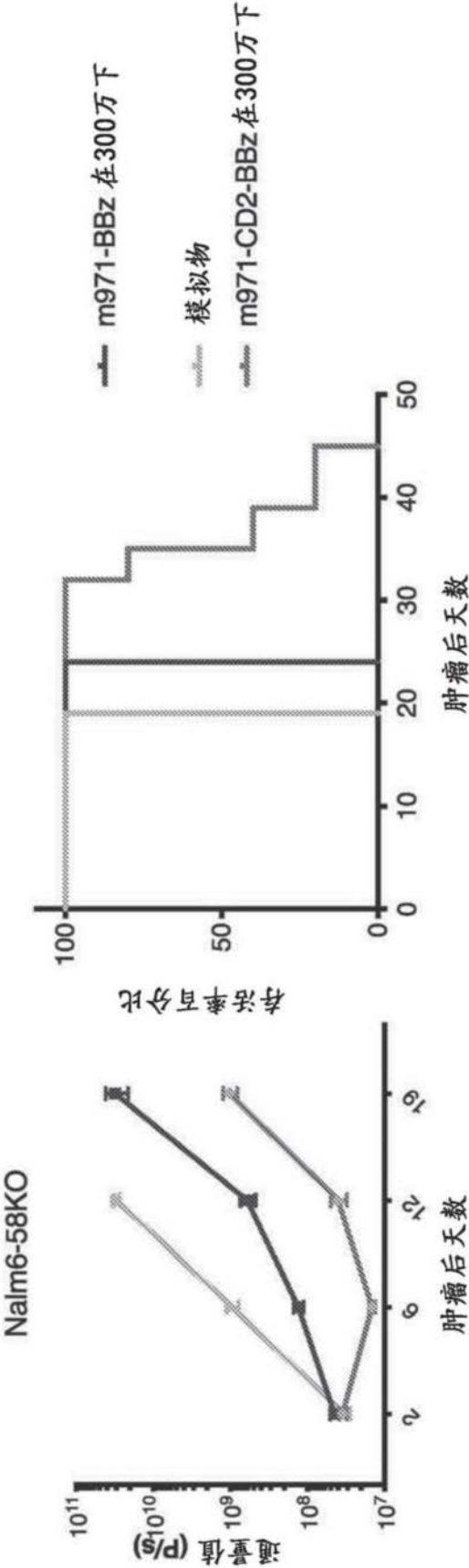


FIG.11

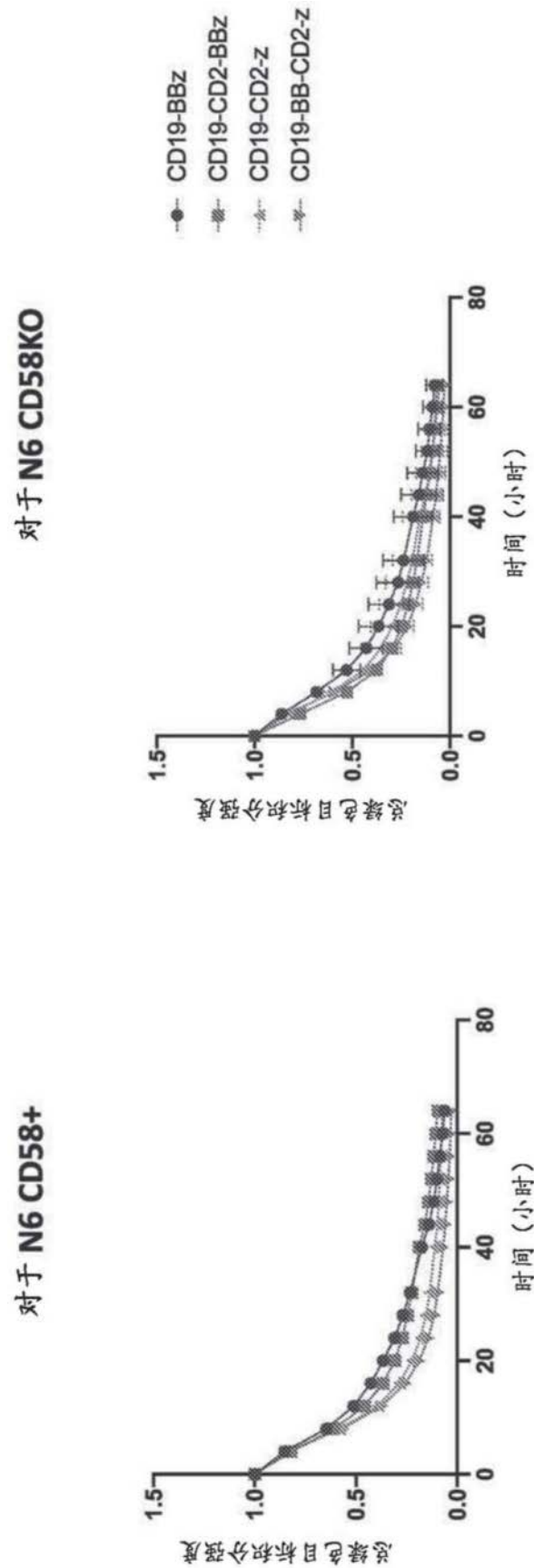


FIG.12

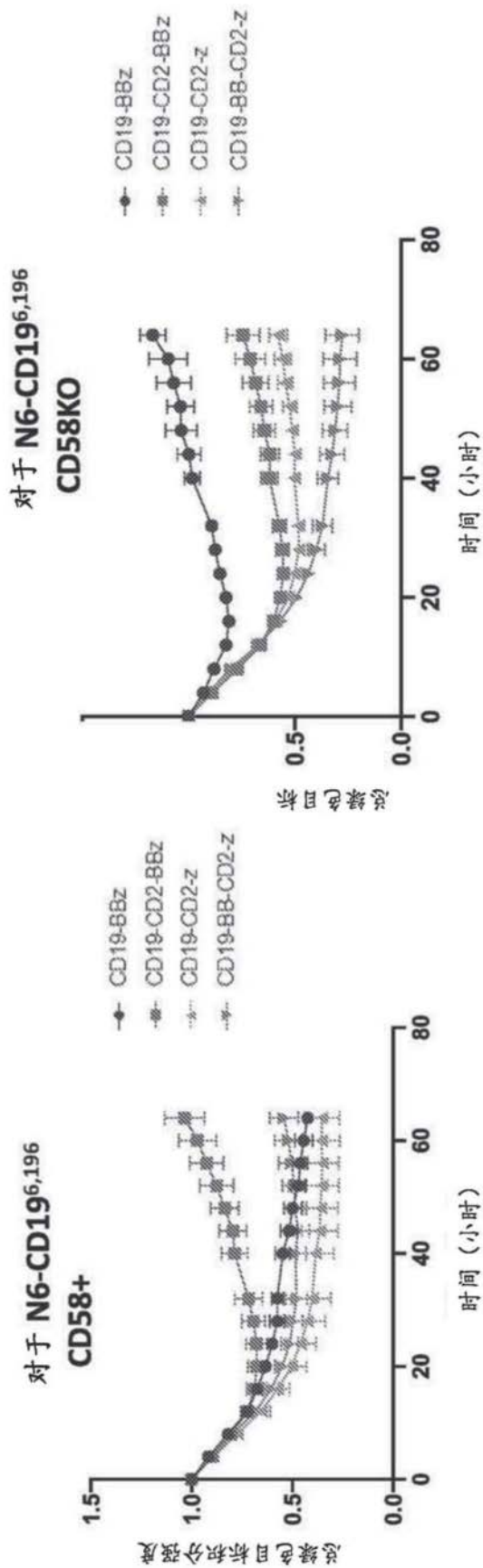


FIG.13

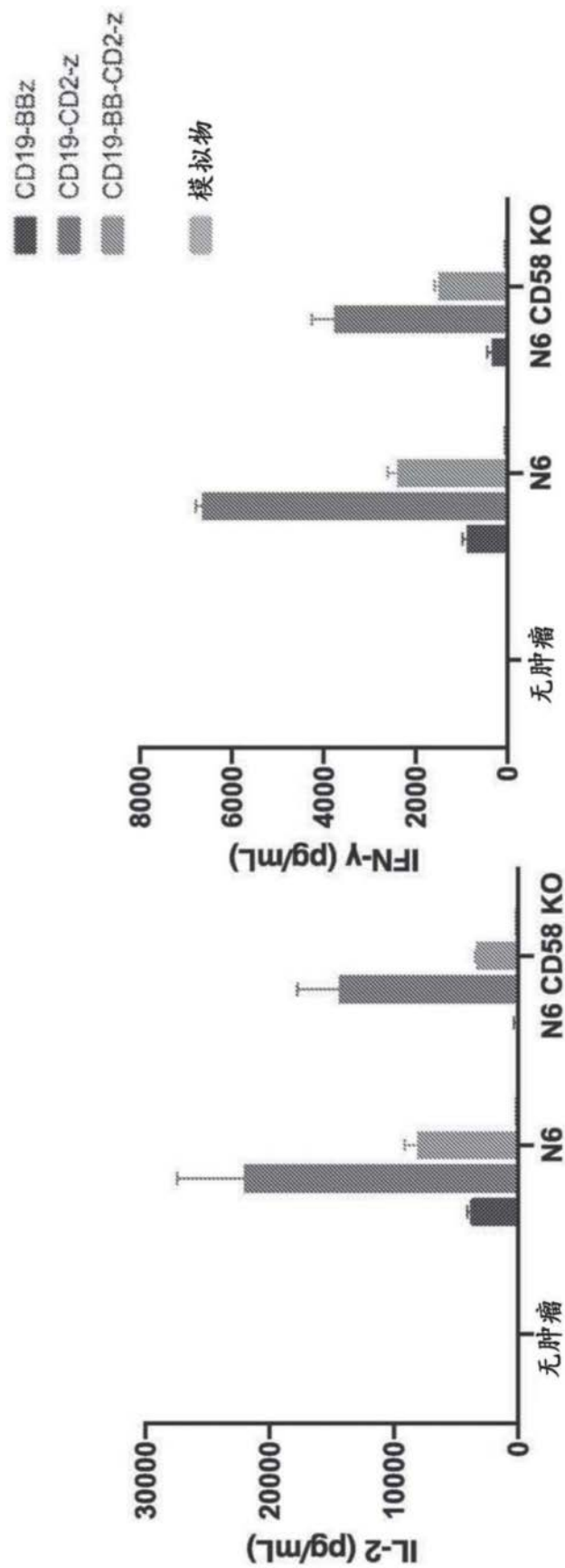


FIG.14

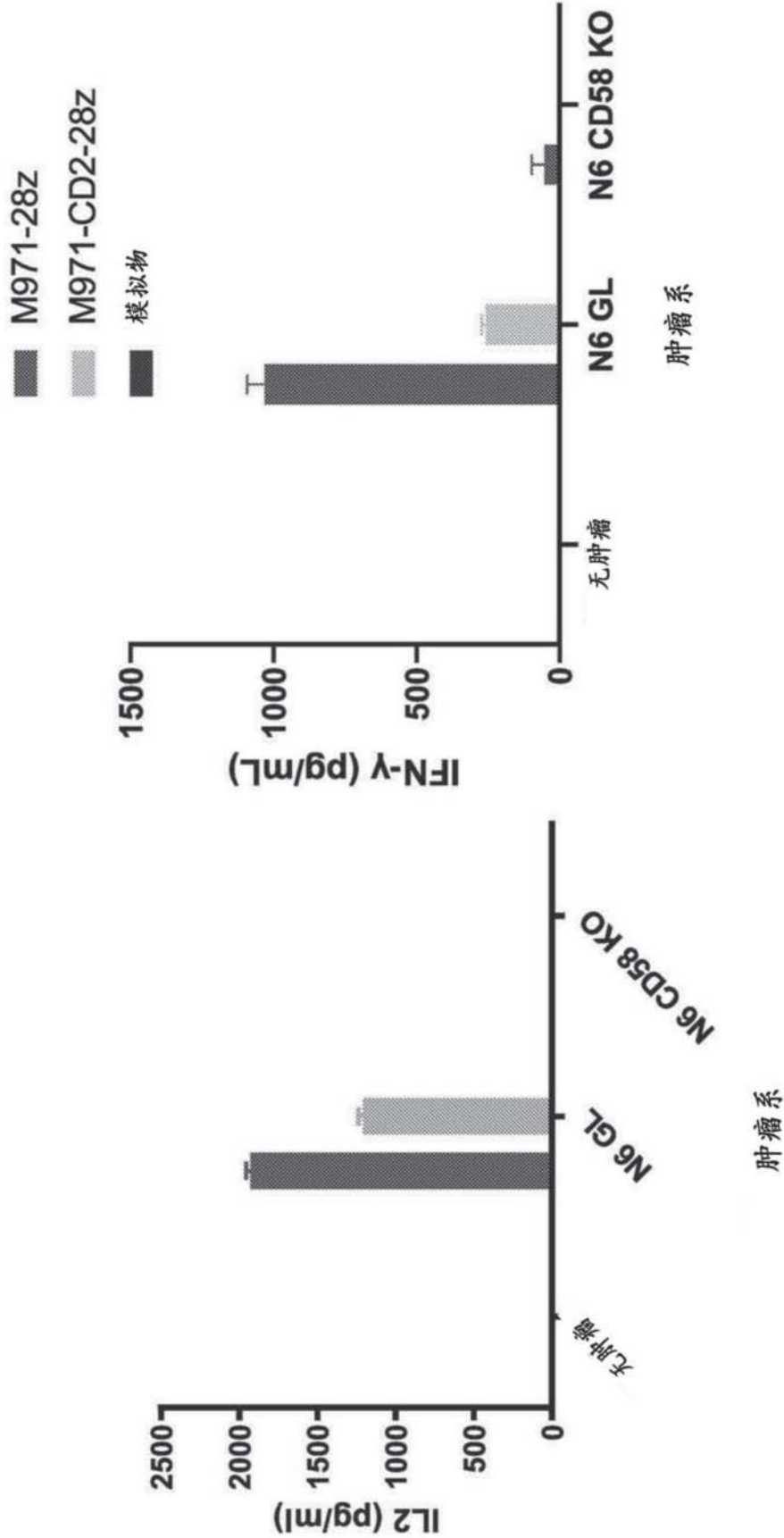


FIG.15

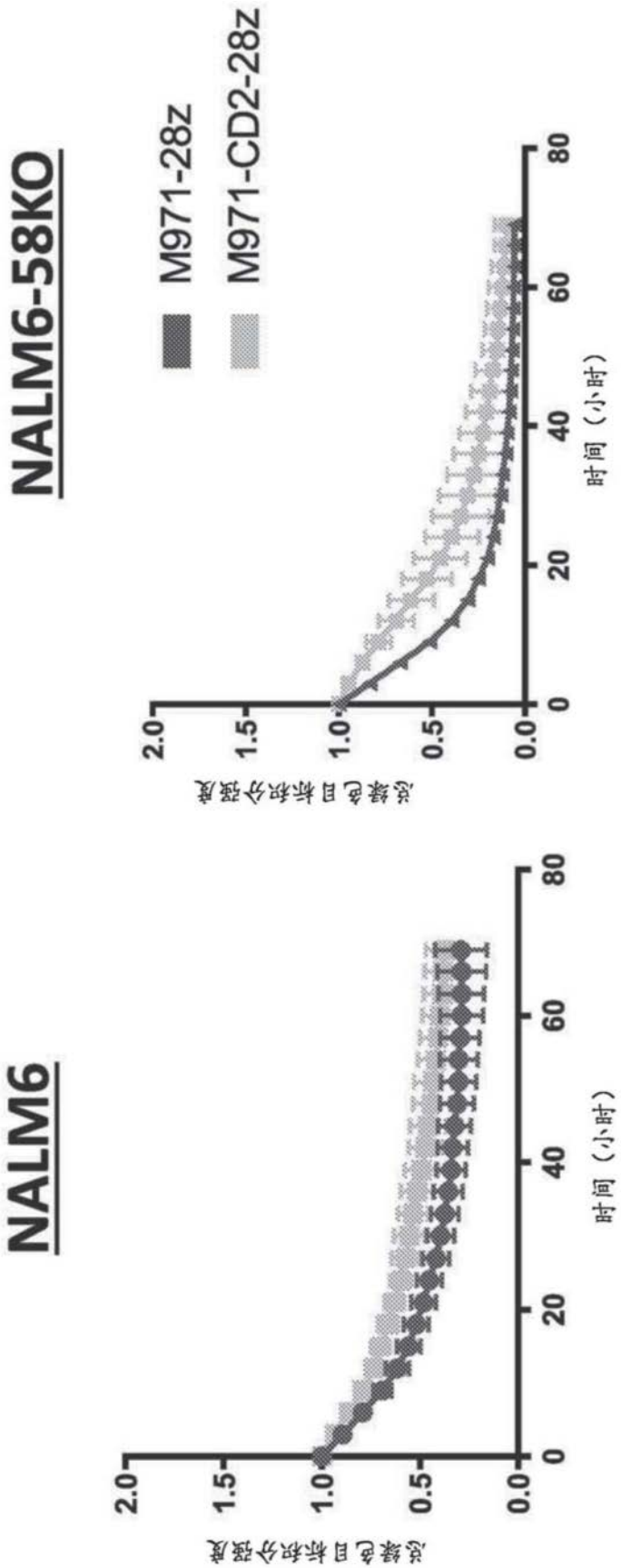


FIG.16

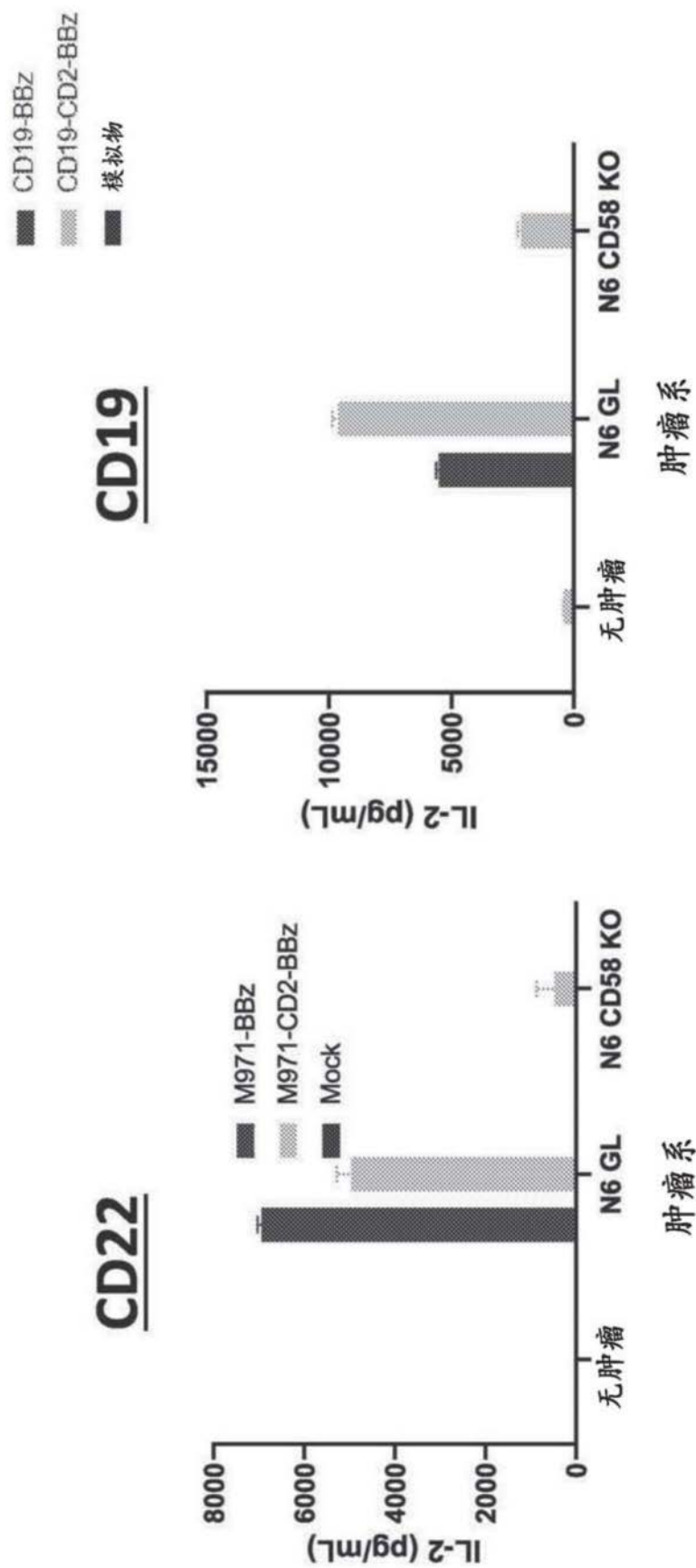


FIG.17

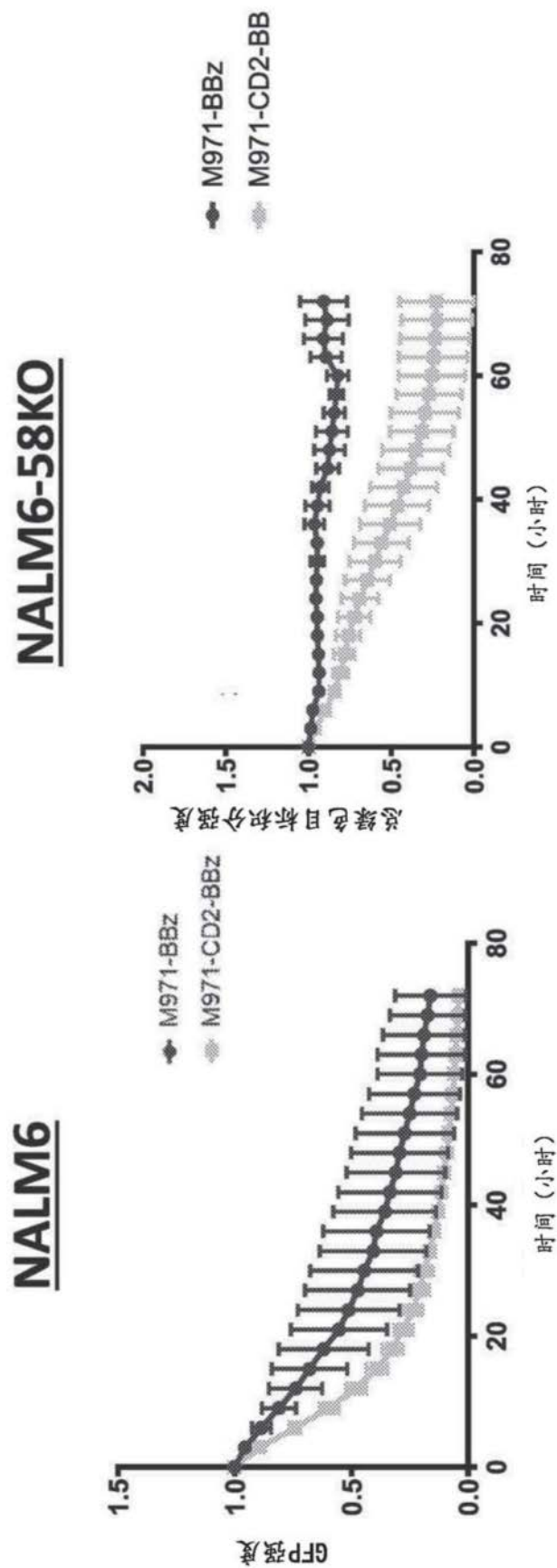


FIG.18

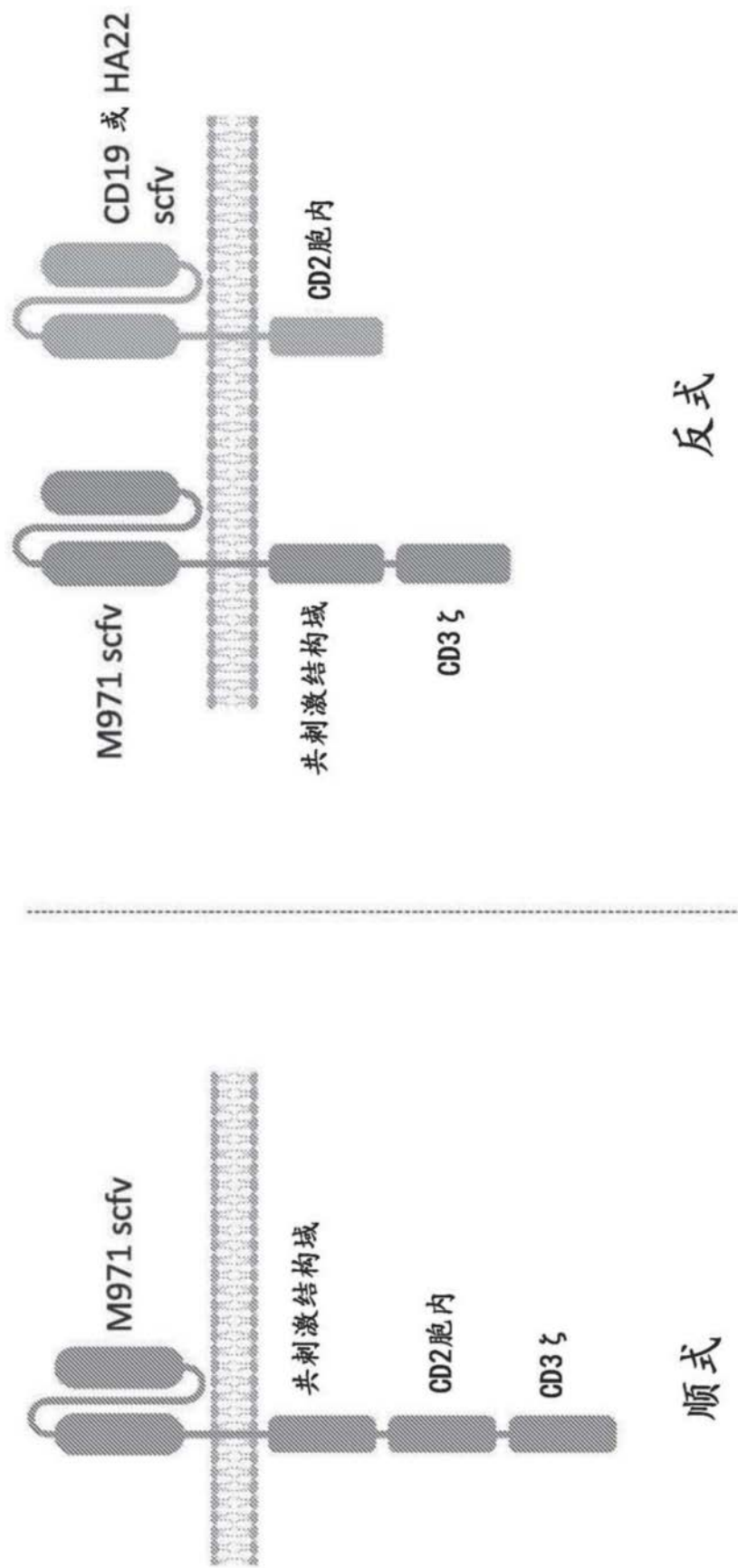


FIG.19

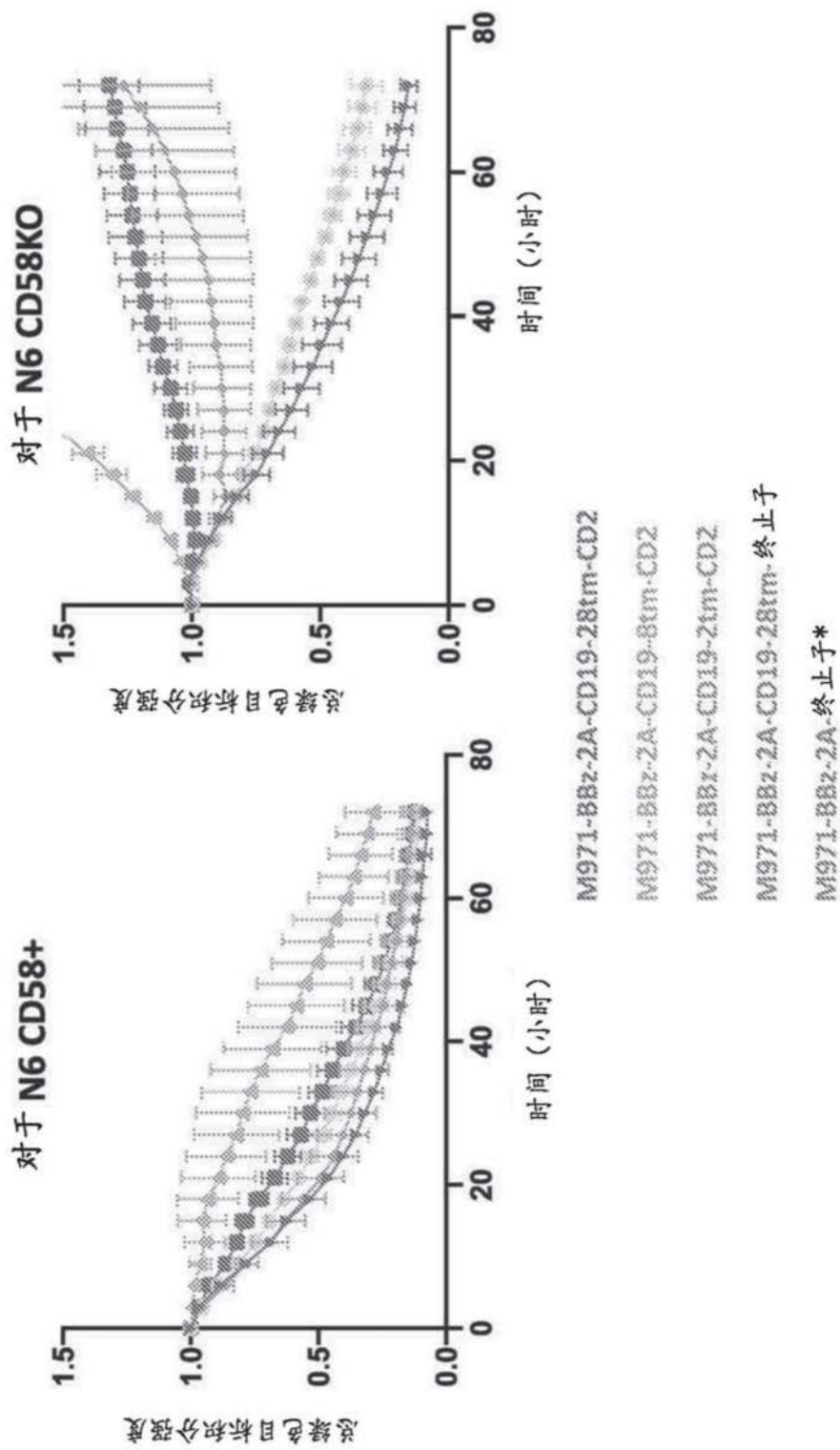


FIG.20

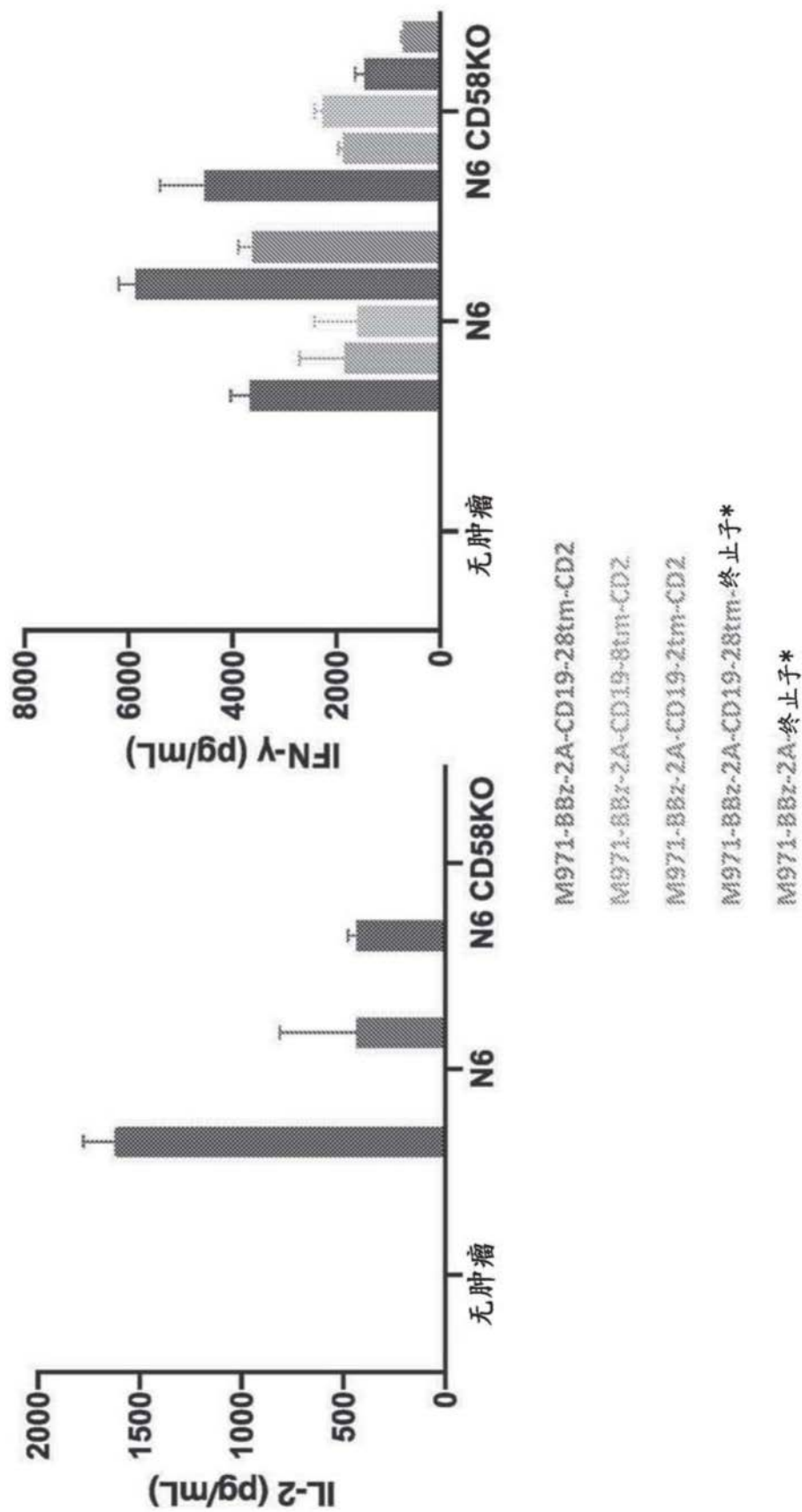


FIG.21

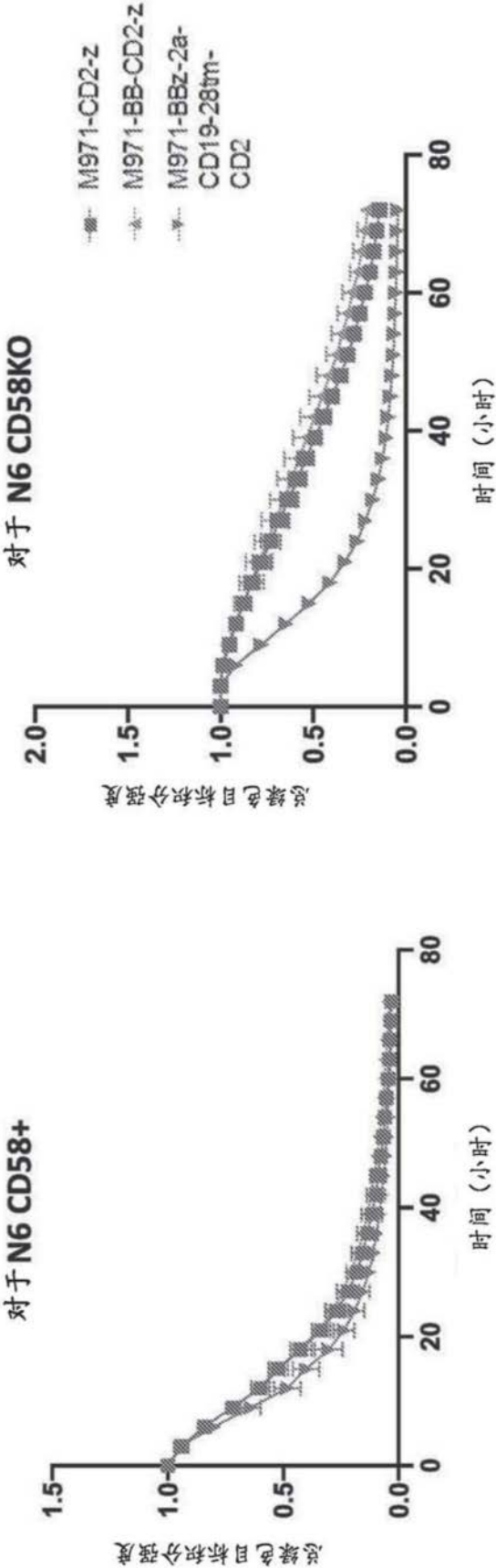


FIG.22

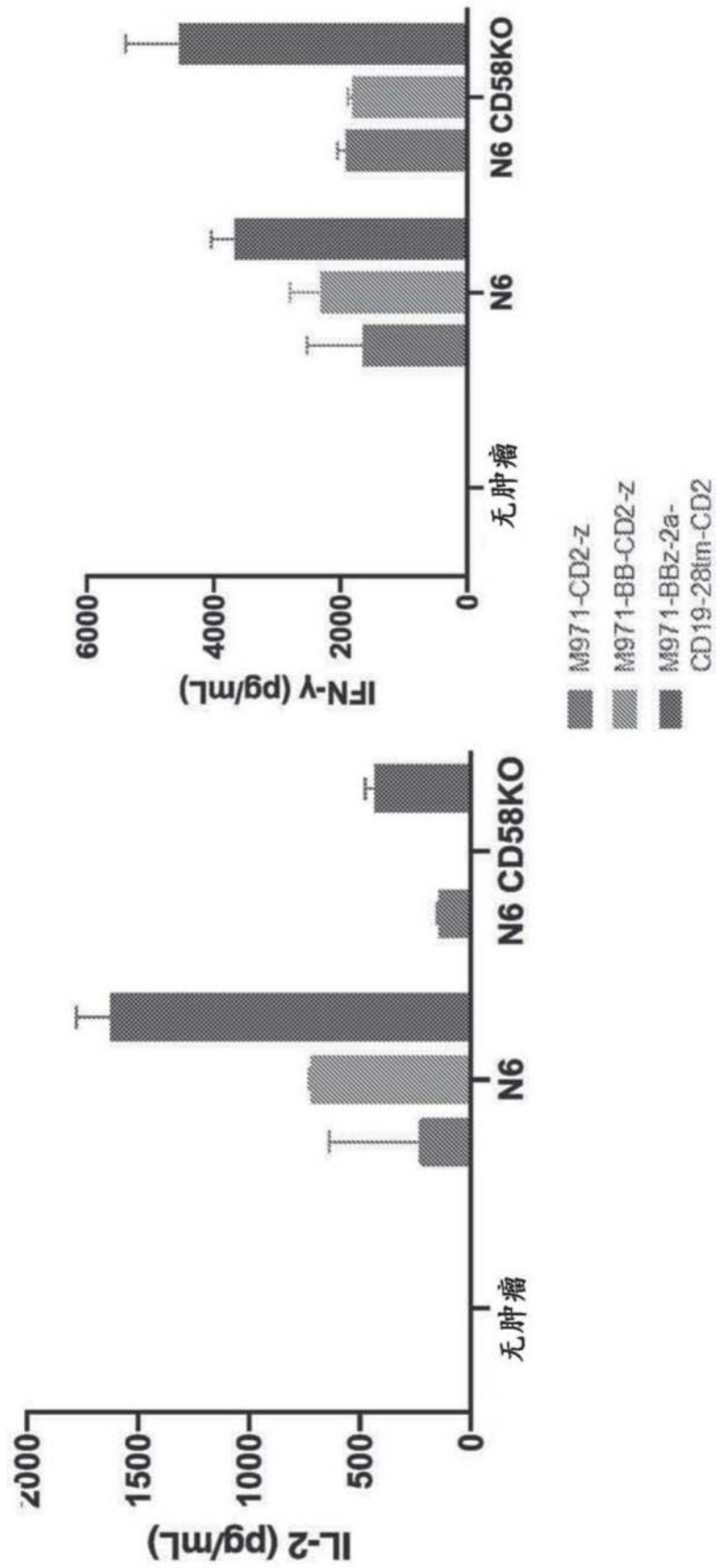


FIG. 23

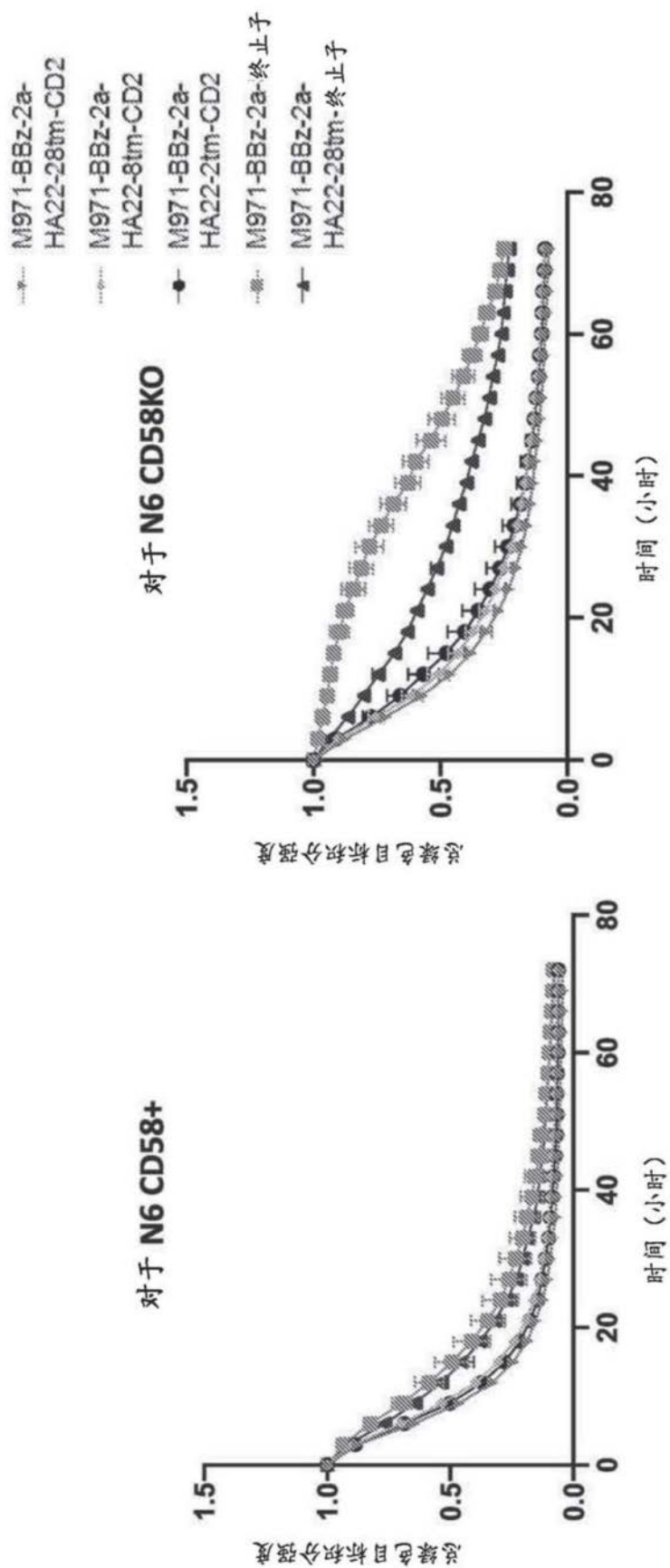


FIG.24

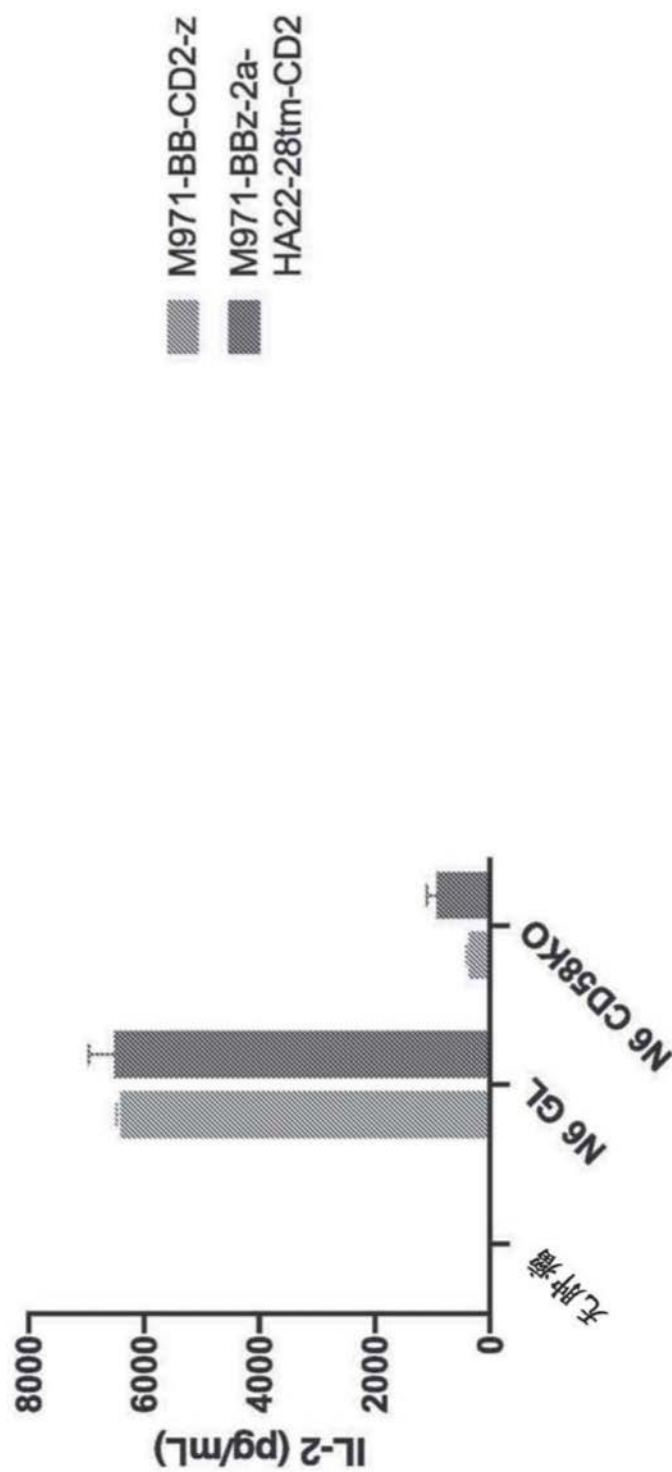


FIG.25

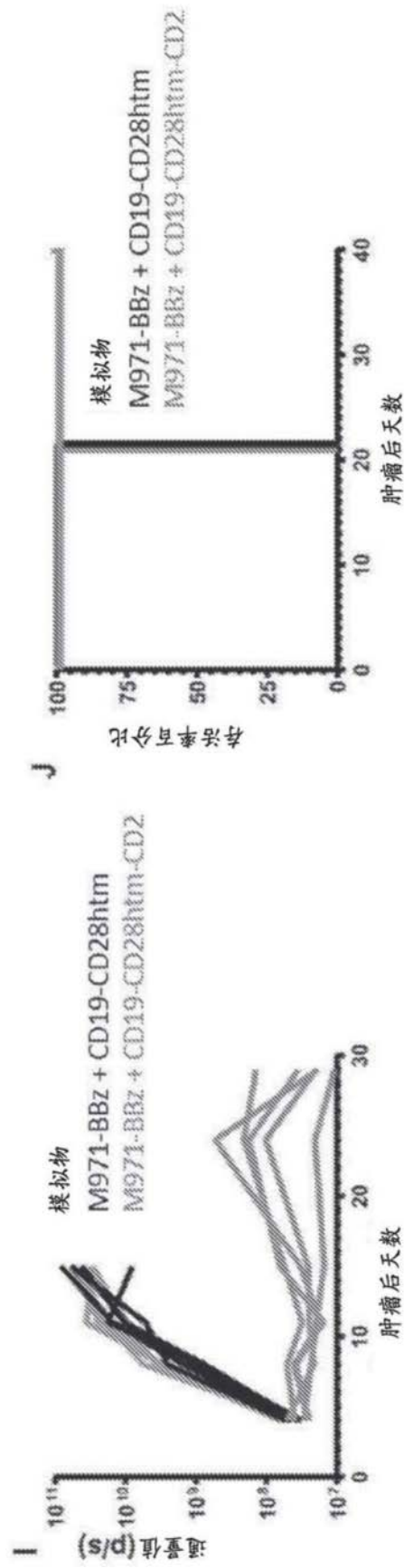


FIG.26

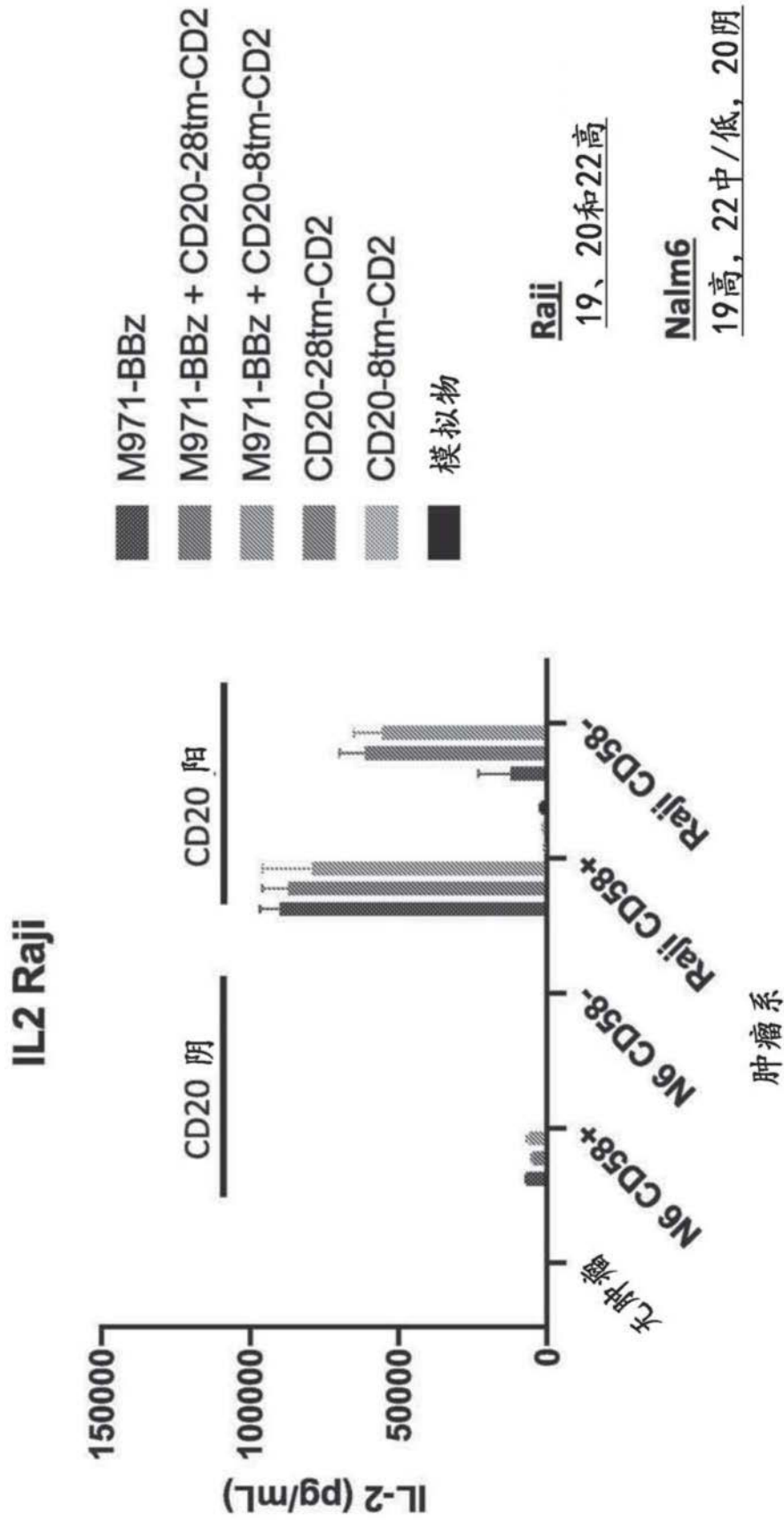


FIG.27

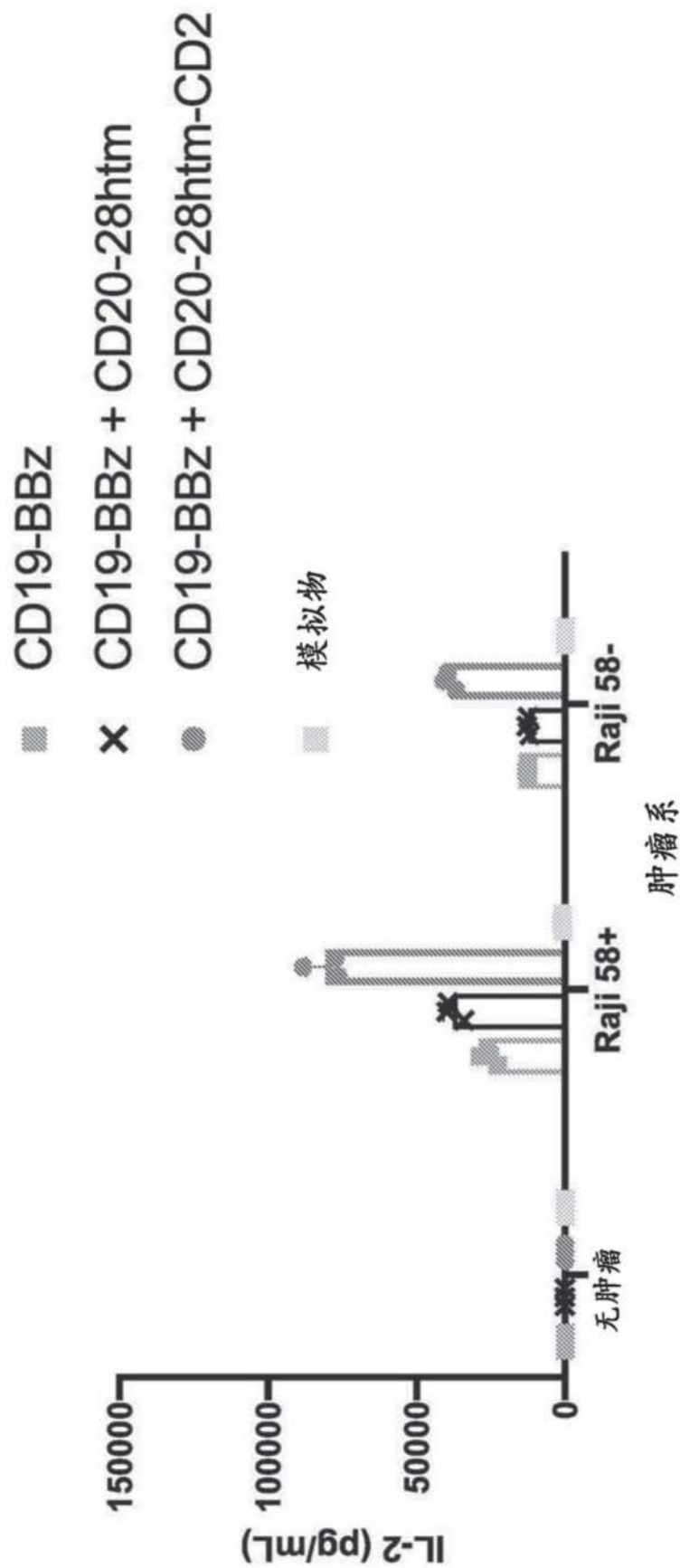


FIG.28

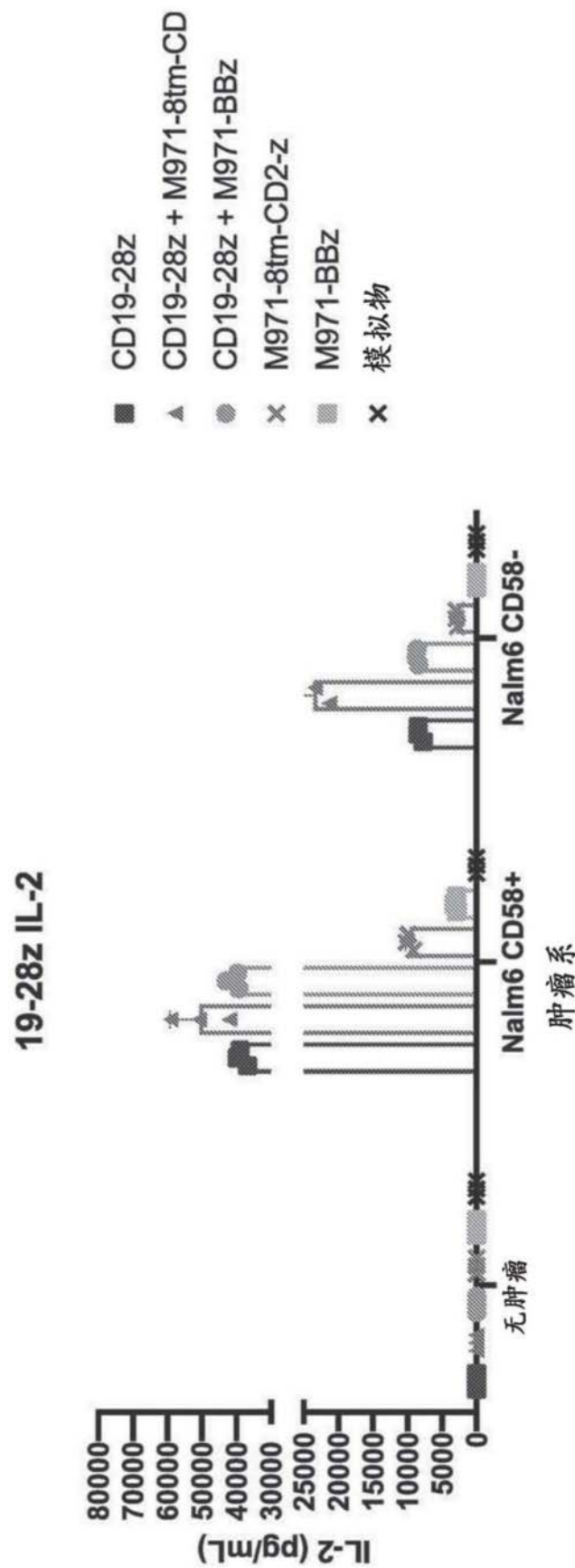


FIG.29

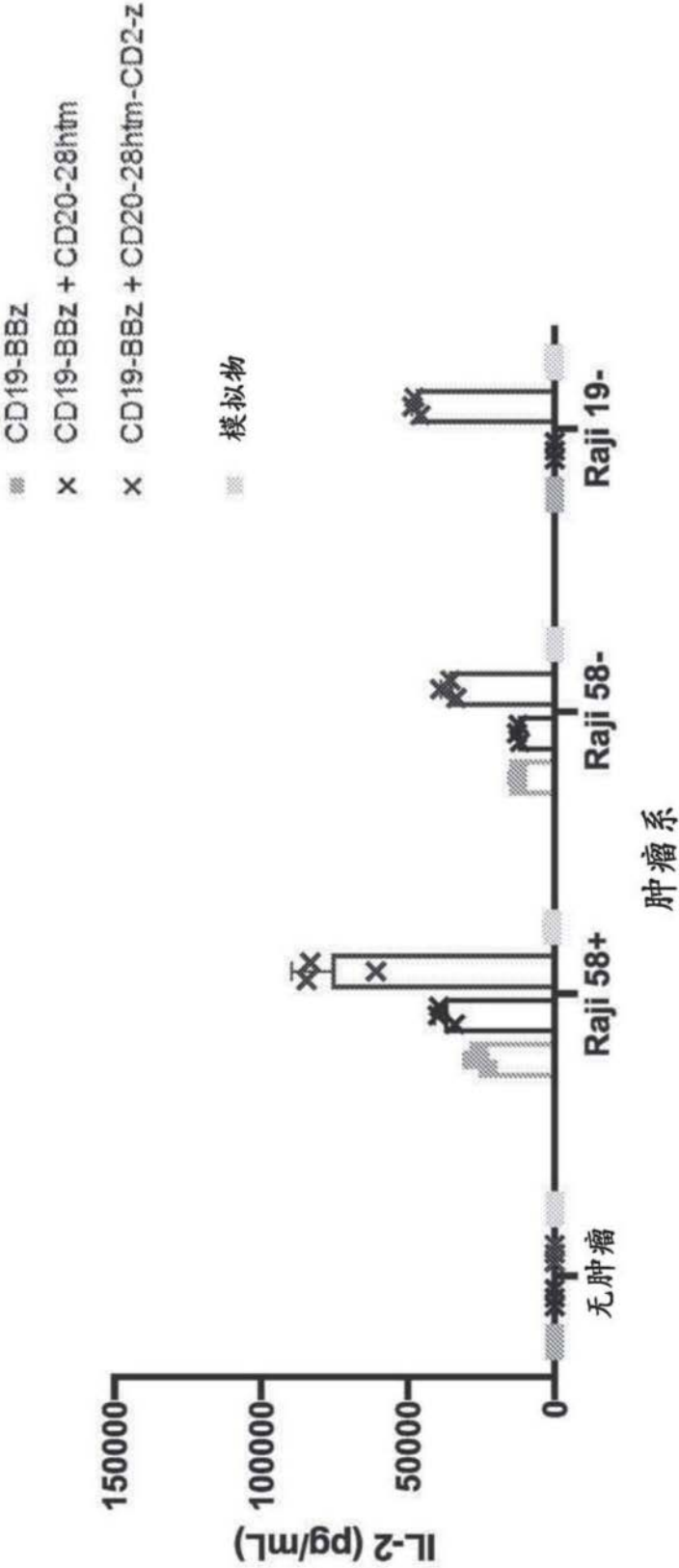


FIG.30

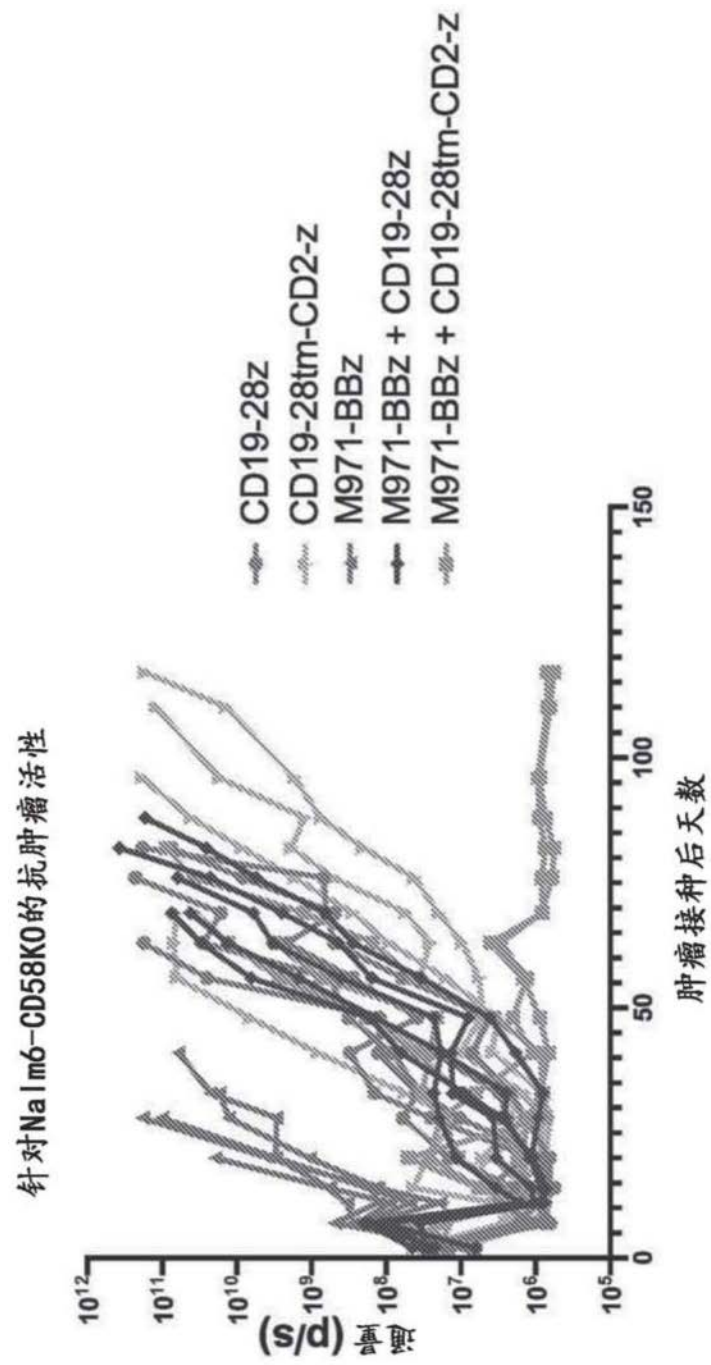


FIG.31

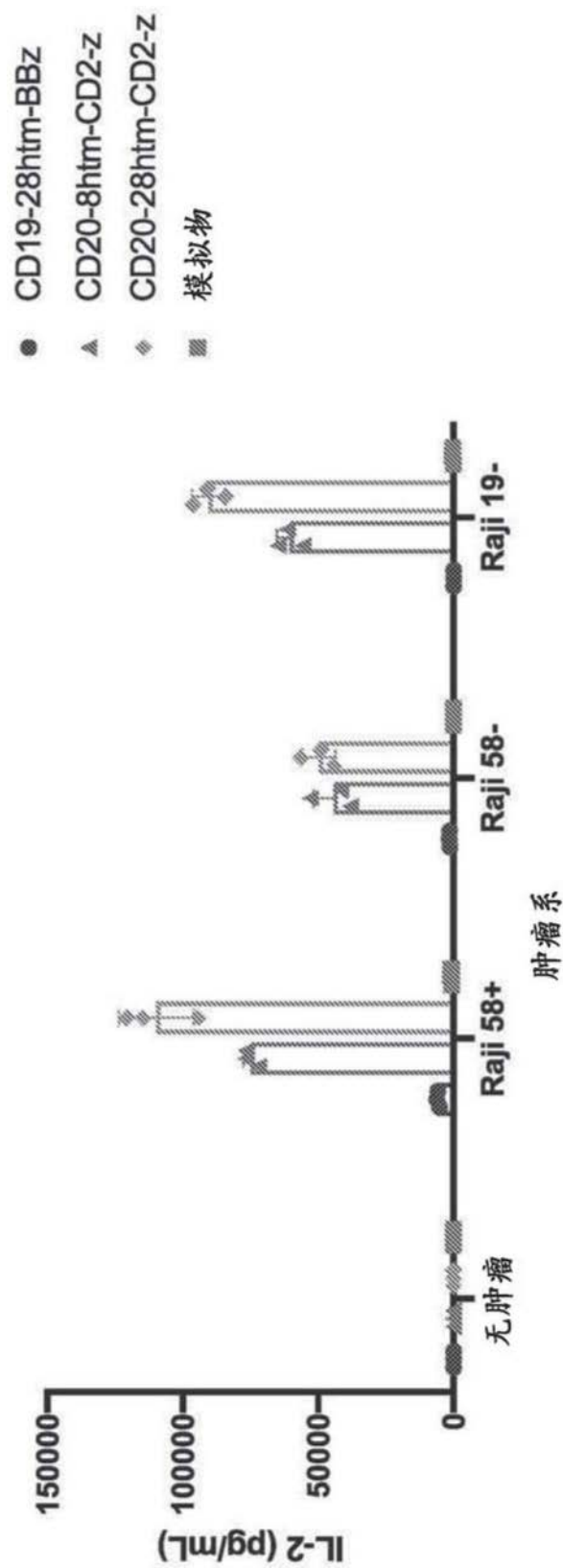


FIG.32