



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103804497 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 21

(21) 申请号 201410079857. 7

(22) 申请日 2014. 03. 06

(71) 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道
639 号

(72) 发明人 王旻 王泽根 涂孝洁 金海珍

厉道娟 许卓斌 张娟 吴旻

(51) Int. Cl.

C07K 16/18 (2006. 01)

C12N 15/13 (2006. 01)

A61K 39/395 (2006. 01)

A61K 48/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书4页

序列表31页 附图4页

(54) 发明名称

一种抗人 Delta like4 单克隆抗体

(57) 摘要

本发明涉及一种抗人 Delta like4(hD114) 单克隆抗体。本发明提供的单克隆抗体或其片段的特征在于：可以与 hD114 特异性结合；可以阻断 D114 对人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 增殖的抑制；同时，可以在鸡胚尿囊膜模型中促进毛细血管的增殖。本发明具体地公开了抗人 Delta like4 单克隆抗体的筛选、其制备方法。本发明同时还公开抗人 Delta like4 单克隆抗体的重链可变区和轻链可变区的核苷酸和氨基酸序列，包括对应于互补决定区 CDR1、CDR2 和 CDR3 的核苷酸和氨基酸序列。

1. 一种单克隆抗体,其特征在于:
 - a. 该抗体特异结合人 Delta like4 配体;
 - b. 可以阻断 Delta like4 对人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 增殖的抑制;
 - c. 在鸡胚尿囊膜模型中,可促进血管的过度增殖;
 - d. 包含重链可变区和轻链可变区,重链可变区具有 SEQ ID NO :2,或 18,或 34,或 50,或 66,或 82 所示的氨基酸序列,轻链可变区具有 SEQ ID NO :10,或 26,或 42,或 58,或 74,或 90 所示的氨基酸序列。
2. 一种 DNA 分子,其特征在于:它编码权利要求 1 所示的单克隆抗体。
3. 根据权利要求 2 所述的 DNA 分子,其特征在于,该 DNA 分子含有 SEQ ID NO :1,或 17,或 33,或 49,或 65,或 81 所示的编码所述单克隆抗体重链可变区的核苷酸序列,以及 SEQ ID NO :9,或 25,或 41,或 57,或 73,或 89 所示的编码所述单克隆抗体轻链可变区的核苷酸序列。
4. 根据权利要求 1 所述的一种单克隆抗体其特征在于:

所述的抗人 Delta like4 单克隆抗体,具有重链 CDR1 域,该域包含 SEQ ID NO :4,或 20,或 36,或 52,或 68,或 84 的氨基酸序列。
5. 根据权利要求 1 所述的一种单克隆抗体其特征在于:

所述的抗人 Delta like4 单克隆抗体,具有重链 CDR2 域,该域包含 SEQ ID NO :6,或 22,或 38,或 54,或 70,或 86 的氨基酸序列。
6. 根据权利要求 1 所述的一种单克隆抗体其特征在于:

所述的抗人 Delta like4 单克隆抗体,具有重链 CDR3 域,该域包含 SEQ ID NO :8,或 24,或 40,或 56,或 72,或 88 的氨基酸序列。
7. 根据权利要求 1 所述的一种单克隆抗体其特征在于:

所述的抗人 Delta like4 单克隆抗体,具有轻链 CDR1 域,该域包含 SEQ ID NO :12,或 28,或 44,或 60,或 76,或 92 的氨基酸序列。
8. 根据权利要求 1 所述的一种单克隆抗体其特征在于:

所述的抗人 Delta like4 单克隆抗体,具有轻链 CDR2 域,该域包含 SEQ ID NO :14,或 30,或 46,或 62,或 78,或 94 的氨基酸序列。
9. 根据权利要求 1 所述的一种单克隆抗体其特征在于:

所述的抗人 Delta like4 单克隆抗体,具有轻链 CDR3 域,该域包含 SEQ ID NO :16,或 32,或 48,或 64,或 80,或 96 的氨基酸序列。
10. 根据权利要求 2 所述的 DNA 分子,其特征在于,该 DNA 分子含有 SEQ ID NO :3,或 19,或 35,或 51,或 67,或 83 所示的编码所述单克隆抗体重链 CDR1 域的核苷酸序列。
11. 根据权利要求 2 所述的 DNA 分子,其特征在于,该 DNA 分子含有 SEQ ID NO :5,或 21,或 37,或 53,或 69,或 85 所示的编码所述单克隆抗体重链 CDR2 域的核苷酸序列。
12. 根据权利要求 2 所述的 DNA 分子,其特征在于,该 DNA 分子含有 SEQ ID NO :7,或 23,或 39,或 55,或 71,或 87 所示的编码所述单克隆抗体重链 CDR3 域的核苷酸序列。
13. 根据权利要求 2 所述的 DNA 分子,其特征在于,该 DNA 分子含有 SEQ ID NO :11,或 27,或 43,或 59,或 75,或 91 所示的编码所述单克隆抗体轻链 CDR1 域的核苷酸序列。
14. 根据权利要求 2 所述的 DNA 分子,其特征在于,该 DNA 分子含有 SEQ ID NO :13,或

29, 或 45, 或 61, 或 77, 或 93 所示的编码所述单克隆抗体轻链 CDR2 域的核苷酸序列。

15. 根据权利要求 2 所述的 DNA 分子, 其特征在于, 该 DNA 分子含有 SEQ ID NO :15, 或 31, 或 47, 或 63, 或 79, 或 95 所示的编码所述单克隆抗体轻链 CDR3 域的核苷酸序列。

16. 权利要求 1 所述抗体在治疗人 Delta like4 相关疾病的制剂中的应用。

17. 权利要求 2 所示 DNA 分子在人 Delta like4 相关疾病的制剂中的应用。

18. 权利要求 1 的抗体片段, 选自单链抗体、Fab、单链 Fv、双抗体和三抗体及抗体或抗体片段的偶联物。

一种抗人 Delta like4 单克隆抗体

技术领域

[0001] 本发明具体涉及生物技术领域,具体地说,本发明涉及一种新的抗人 Delta like4 单克隆抗体。

背景技术

[0002] 自 Folkman^[1] 于 1971 年提出的“肿瘤血管生成依赖学说”以来,抗肿瘤新生血管形成成为肿瘤治疗的重要策略之一。目前,通过阻断血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其主要受体 VEGFR2 来达到抑制肿瘤新生血管形成的目的^[2]。但临床研究发现:多种肿瘤对 VEGF 及 VEGFR2 抑制剂有拮抗作用,不能有效抑制肿瘤的生长^[3]。

[0003] Delta like ligand4(D114) 广泛存在于无脊椎及脊椎动物体内,通过与其受体 Notch 相互作用,激活 Notch 信号向细胞内传导,并调节下游靶基因的表达,从而参与生物体的生长、发育等生命过程。研究发现,D114 / Notch 在肿瘤血管生成中发挥着重要的调节作用,抑制肿瘤组织中 D114 / Notch 信号传导,会导致肿瘤组织内生成大量无功能的新生血管,不能有效地为肿瘤组织提供氧气和营养物质,最终会导致肿瘤的生长受到抑制。并且,阻断肿瘤组织中 D114 / Notch 的信号传导,同样会抑制对 VEGF 抑制剂拮抗的肿瘤组织的生长^[4,5],因此,抑制 D114 / Notch 的信号传导是抑制肿瘤生长的重要途径。

[0004] 本发明利用杂交瘤技术,以重组人 Delta like4(rhD114) 为抗原,免疫 BALB / c 小鼠,获得高亲和力和生物学活性的抗人 Delta like4(hD114) 单克隆抗体。

[0005] 参考文献:

[0006] 1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implication. J Invest Dermatol. 1972, 59 :40-43.

[0007] 2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol. 2005. 23 :1011-1027.

[0008] 3. Jain RK, Duda DG, Clark JW, et al. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2006, 3 :24-40.

[0009] 4. Ridgway J, Zhang G, Wu Y, et al. Inhibition of D114 signalling inhibits tumour growth by deregulating angiogenesis. Nature. 2006, 444 :1083-1087.

[0010] 5. Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos NJ, et al. Blockade of D114 inhibits tumor growth by promoting non-productive angiogenesis. Nature. 2006, 444 :1032-1037.

发明内容

[0011] 本发明提供一种具有潜在医学和药学价值的抗 hD114 单克隆抗体,及其相关蛋白质和核苷酸序列。为了实现上述目的,本发明提供以下技术方案。

[0012] 本发明提供一种抗 hD114 单克隆抗体,它包含重链可变区和轻链可变区,其特征

在于,重链可变区具有 SEQ ID NO :2,18,34,50,66 和 82 所示的氨基酸序列,轻链可变区具有 SEQ ID NO :10,26,42,58,74 和 90 所示的氨基酸序列。

[0013] 本发明同时提供一种 DNA 分子,该 DNA 分子含有 SEQ IDNO :1,17,33,49,65 和 81 所示的编码所述单克隆抗体重链可变区的核苷酸序列,以及 SEQ IDNO :9,25,41,57,73 和 89 所示的编码所述单克隆抗体轻链可变区的核苷酸序列。

[0014] 本发明提供了抗 hD114 单克隆抗体的重链互补决定区 CDR1、CDR2 和 CDR3 及轻链可变区 CDR1、CDR2 和 CDR3 的氨基酸和核苷酸序列。

[0015] 本发明提供制备上述单克隆抗体的制备方法。

[0016] 本发明所提供的抗 hD114 单克隆抗体在体内外均能有效地发挥其生物学功能。

附图说明

[0017] 图 1. 抗 hD114 单克隆抗体基因核酸电泳图,A :重链基因 ;B :轻链基因 ;

[0018] 图 2. 抗 hD114 单克隆抗体腹水效价,P / N 为 rhD114 组吸光值 / Control 组吸光值,当 P / N > 2 时,ELISA 结果为阳性 ;

[0019] 图 3. 抗 hD114 单克隆抗体经纯化后 SDS-PAGE 图 ;

[0020] 图 4. SPR 测定抗 hD114 单克隆抗体亲和力拟合曲线图 ;

[0021] 图 5. Western Blotting 鉴定抗 hD114 单克隆抗体与 rhD114 的特异性结合 ;

[0022] 图 6. 抗 hD114 单克隆抗体阻断 Delta like4 人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 增殖的抑制 ;

[0023] 图 7. 抗 hD114 单克隆抗体促进鸡胚尿囊膜血管过度增殖。

具体实施方式

[0024] 下面将结合实施例进一步详细地描述本发明。然而应当理解,列举这些实施例只是为了起说明作用,而并不是用来限制本发明。

[0025] 实施例 1、抗 hD114 单克隆抗体的制备 :

[0026] (1) 免疫小鼠

[0027] 以重组人 Delta like4(rhD114) 为免疫原,与 quick antibody 佐剂等体积混合,震荡混匀,肌肉注射免疫小鼠,每只小鼠注射 100 μ l。第 21 天按同样方式加强免疫一针。第 35 天按常规方法进行抗原冲击免疫。3 天后,处死小鼠,取出脾脏。

[0028] (2) 细胞融合

[0029] 对取出的脾脏,用常规方法制备脾脏单细胞悬液,并用台盼蓝方法检测细胞活性,确定细胞活性 > 90%。将脾脏细胞与 SP2 / 0 小鼠骨髓瘤细胞 5 :1 混合离心共沉淀,在 37°C 水浴条件下,PEG(1450) 进行细胞融合。融合时间 3 分钟后加入新鲜无血清培养基终止融合。离心沉淀后将细胞加入到含有 20% FCS1 \times HATDMEM 培养基 96 孔板中。每 3 天更换新鲜培养基 1 次,至长出克隆。

[0030] (3) 克隆筛选

[0031] 第 14 天取出上清液,用间接 ELISA 法测定抗体表达情况。挑选阳性孔亚克隆,在常规条件下传代,并对阳性孔进行亚克隆,直至所挑选克隆为全部为阳性。

[0032] 实施例 2、抗 hD114 单克隆抗体可变区基因的扩增

[0033] 根据鼠抗体基因的保守性,采用以下引物以克隆抗 hD114 单克隆抗体的可变区序列:

[0034] 扩增重链可变区 5' 端引物:

[0035] 1. ctt ccg gaattc SAR GTN MAG CTG SAG SAG TC

[0036] 2. ctt ccg gaattc SAR GTN MAG CTG SAG SAG TCW GG

[0037] 扩增重链可变区 3' 端引物:

[0038] gga agatct CTT GAC CAG GCA TCC TAGAGT CA

[0039] 扩增 Kappa 轻链可变区 5' 端引物:

[0040] gg gag ctc GAYATT GTG MTS ACM CAR WCT MCA

[0041] 扩增 Kappa 轻链可变区 3' 端引物:

[0042] ggtgcatgc GGATACAGTTGG TGCAGCATC

[0043] 上述引物中 :R=A、G ;Y=C、T ;M=A、C ;K=G、T ;S=C、G ;W=A、T ;V=A、C、G ;N=A、C、G。

[0044] 采用 Trizol 总 RNA 抽提试剂盒,从获得的杂交瘤细胞株中抽提纯化总 RNA,整个操作步骤按厂家提供说明书进行。

[0045] 在 1% 琼脂糖电泳上对上述纯化的 RNA 进行质量鉴定后,按照逆转录试剂盒说明书进行反转录获得 cDNA。

[0046] 用上述引物和 cDNA 分别进行 PCR 扩增得到 VL 和 VH 片段。PCR 反应条件如下:

[0047] 反应体系:

	5×PrimeSTAR Buffer	10μl
	dNTP Mixture (2.5 mM each)	4μl
	引物 1	0.2-0.3μM
[0048]	引物 2	0.2-0.3μM
	Template	<200ng
	PrimeSTAR HS DNA Polymerase (2.5 U/μl)	0.5μl
	灭菌蒸馏水	加水至 50μl

[0049] 反应条件:94℃ 预变性 5min,循环参数为 94℃ 变性 30s,55℃ 退火 1min,72℃ 延伸 1min,完成 35 循环后,72℃ 10min。

[0050] 完成 PCR 反应后,在 1% 琼脂糖电泳上对所扩增的产物进行鉴定,发现 VH 和 VL 反应体系在分子量约 300 至 500bp 范围内仅有一条带,见附图 1。使用胶回收试剂盒回收目的条带,并插入 pMD19-T 载体中,并转化至大肠杆菌 DH5α,然后涂布至含有氨苄抗生素的琼脂平板上筛选。挑选 10 个阳性克隆进行 PCR 鉴定,并送至测序公司测序。最后使用 IMG T 数据库对获得的抗体序列进行分析。

[0051] 实施实例 3、抗 hD114 单克隆抗体的制备

[0052] 500 μl 石蜡油致敏 8 周龄 BALB / c 小鼠 7 天后,腹腔注射 10⁶ 个对数生长期杂交瘤细胞至小鼠腹腔内。一周后,抽取小鼠腹水。并用间接 ELISA 法测定腹水效价,其效价达到 300 万左右,见附图 2。

[0053] 实施实例 4、抗 hD114 单克隆抗体的分离纯化

[0054] 4℃ 5000g 离心 20min,去除腹水内细胞及其它沉淀物质,然后使用 0.22 μm 滤膜过滤。参照 Hi-Trap ProteinA 柱说明书进行纯化。纯化后抗体浓度达到 1.98mg / ml,并使用变性电泳鉴定,见附图 3。

[0055] 实施例 5、抗 hD114 单克隆抗体的亲和力测定

[0056] 参照说明书将 rhD114 捕获至 NTA 传感芯片上,具体方法如下:采用过滤并除气的 PBS / 0.05% o P20 缓冲盐溶液作为流动相溶液,将 NTA 传感器芯片模块嵌入 BIAcore 系统;往流动室内注入 Ni²⁺ 活化芯片,然后往流动室内注入含有 His 标签蛋白,使之被捕获至芯片上,再往流动池内注入配体蛋白,监测目标蛋白与配体之间的结合过程。最后用 EDTA 洗脱再生芯片。具体过程如下表 1:

步骤	试剂	浓度	流速(μ l/min)	时间(s)
活化	NiCl ₂	0.5 mM	10	60
非特异洗脱	EDTA	3 mM	30	N/A
捕获	rhD114/His-tag protein	0.6 to 20 μ g/ml	10	60
		12.5 nM		
		3.125 nM		
[0057]		0.78 nM		
样品分析	分析	0.4 nM	30	60
		0.2 nM		
		0.1 nM		
		0.05 nM		
		0.4 nM		
再生	EDTA	350mM	30	60

[0058] 最后对所测得结果进行拟合,推算出抗 hD114 单克隆抗体的亲和力为 3pM,结果见附图 4 所示。

[0059] 实施例 6、抗 hD114 单克隆抗体的生物活性测定

[0060] (1) 免疫印迹实验

[0061] 免疫印迹实验表明,上述抗 hD114 单克隆抗体都能与 hD114 特异性结合,结果见附图 5。

[0062] (2) 抗 hD114 单克隆抗体阻断 rhD114 对 HUVEC 细胞增殖的抑制

[0063] 往 96 孔板中加入 100 μ l 已用碳酸盐缓冲液稀释至 1 μ g / ml 的 rhD114,4 $^{\circ}$ C 包被过夜。次日,PBS 洗两遍,往每孔中加入 4000 个人脐静脉内皮细胞,和不同浓度的抗体,每个浓度 3 个复孔;同时准备一块没有包被 rhD114 的 96 孔板,往每孔中加入 4000 个人脐静脉内皮细胞,和不同浓度的抗体,每个浓度 3 个复孔。与 37 $^{\circ}$ C,5% CO₂ 中培养 72h,MTT 法检测细胞的增殖,结果见附图 6。

[0064] (3) 抗 hD114 单克隆抗体促进鸡胚尿囊膜毛细血管过度增殖

[0065] 受精鸡蛋置于 37 $^{\circ}$ C,湿度约为 55% 孵育箱中培养 6 天。然后使用医用弯镊开窗,窗口的面积约为 1cm² 左右,孵育箱中孵育过夜。第二天加入不同的载药滤纸:rhD114(1 μ g / ml,100 μ l),抗人 Deltalike4 抗体(100ng / ml,100 μ l),药片的位置以无主血管的为佳,生理盐水作对照;每个药物浓度均做 10 个鸡蛋。加药后的鸡胚于 37 $^{\circ}$ C 孵育 48 小时。接着,加入固定液(甲醇:丙酮=1:1)约 1.5ml,并静止 15min。最后,用医用弯剪剪下尿囊膜,用生理盐水清洗后平铺于载玻片上并且拍照。结果见附图 7。

[0001]

序列表

<110> 中国药科大学

<120> 一种抗人 Delta like 4 单克隆抗体及其应用

<130> 2014

<160> 96

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 297

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(297)

<400> 1

gaagttaagc tgcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc	60
acctgcactg tctctggcta ctcaccgata accagtgatt atgcttgaa ctggatccgg	120
cagtttccag gaacaaact ggagtggatg ggctacataa gctacagtgg tagcactagc	180
tacaacccat ctctcaaaag tcgaatctct atcactcgag acacatccaa gaaccagttc	240
ttctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgccaga	297

<210> 2

<211> 99

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(99)

<400> 2

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

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser

[0002]

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

<210> 3
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(30)

<400> 3
 ggctactcac cgatcaccag tgattatgcc 30

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(10)

<400> 4
 Gly Tyr Ser Pro Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
 1 5 10

<210> 5
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(21)

<400> 5
 ataagctaca gtggtagcac t 21

<210> 6

[0003]

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (7)

<400> 6
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 7
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1).. (51)

<400> 7
gccagaatgg gggattacta cgatattaga agctactggt acttcgatgt c 51

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (17)

<400> 8
Ala Arg Met Gly Asp Tyr Tyr Asp Ile Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
1 5 10 15
Val

<210> 9
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature

[0004]

<222> (1).. (363)

<400> 9

```

gatattgtga tgaccagac tacactcagt ttgtcggta ccattggaca accagcctcc      60
atctcttgca agtcaagtca gacaccttta catagtgatg gaaagacata tttgaattgg      120
ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaactt atctgggtgc taaactggac      180
tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcatgga cagatttcac actgaaagtc      240
agcagagtgg aggctgagga ttggggagtt tattattgct ggcaaggtgc acatttttcg      300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacggg ctgatgetgc accaactgta      360
tcc                                                                                   363

```

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (121)

<400> 10

```

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

```

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1).. (33)

[0005]

- <400> 11
cagagcctct tacatagtga tggaaagaca tat 33
- <210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(11)
- <400> 12
Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10
- <210> 13
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
- <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
- <400> 13
ctggtgtct 9
- <210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(3)
- <400> 14
Leu Val Ser
1
- <210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

[0006]

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(27)	
<400>	15	
	tggcaaggtg cacatttttc gtacacg	27
<210>	16	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<221>	MISC_FEATURE	
<222>	(1)..(9)	
<400>	16	
	Trp Gln Gly Ala His Phe Ser Tyr Thr	
	1 5	
<210>	17	
<211>	294	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(294)	
<400>	17	
	gaagttaagc tgcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc	60
	acctgcactg tctctggcta ctcaatcacc agtgattatg cctggaactg gatccggcag	120
	tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacataagct acagtggtag cactagctac	180
	aacctatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc	240
	ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc caga	294
<210>	18	
<211>	98	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<221>	MISC_FEATURE	
<222>	(1)..(98)	
<400>	18	
	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	

[0007]

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

<210> 19
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (27)

<400> 19
 ggctactcaa tcaccagtga ttatgcc

27

<210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (9)

<400> 20
 Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
 1 5

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

<220>
 <221> misc_feature

[0008]

<222> (1).. (21)

<400> 21

ataagctaca gtggtagcac t

21

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (7)

<400> 22

Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 23

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1).. (51)

<400> 23

gccagaatgg gggattacta cgatattaga agctactggc acttcgatgt c

51

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (17)

<400> 24

Ala Arg Met Gly Asp Tyr Tyr Asp Ile Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 25

<211> 348

[0009]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(348)

<400> 25

```

gatattgtgc tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaga tagcgtcagt      60
ctttcctgca gggccagcca aagtattagc aacaacctaa actggtatca acaaaaatca      120
catgagtctc caaggttctt catcaagtat gcttcccagt ccattctctgg gatcccctcc      180
aggttcagtg cgagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtgcagact      240
gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agttacagct ggccgtggac gttcggtgga      300
ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcacca ctgtatcc      348

```

<210> 26

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(116)

<400> 26

```

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

```

<210> 27

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

[0010]

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(18)	
<400>	27	
	caaagtatta gcaacaac	18
<210>	28	
<211>	6	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<221>	MISC_FEATURE	
<222>	(1)..(6)	
<400>	28	
	Gln Ser Ile Ser Asn Asn	
	1 5	
<210>	29	
<211>	9	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(9)	
<400>	29	
	tatgcttcc	9
<210>	30	
<211>	3	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<221>	MISC_FEATURE	
<222>	(1)..(3)	
<400>	30	
	Tyr Ala Ser	
	1	
	[0011]	

<210> 31
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(27)

 <400> 31
 caacagagtt acagctggcc gtggacg 27

 <210> 32
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(9)

 <400> 32
 Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Trp Thr
 1 5

 <210> 33
 <211> 297
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(297)

 <400> 33
 gaagttaagc tgcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggcta ctcaatcacc agtgattatg cctggaactg gatccggcag 120
 tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacataagct acagtttcgg tagcactagc 180
 tacaacccat ctctcaaaag tcgaatctct atcactcgag acacatccaa gaaccagttc 240
 ttctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgccaga 297

 <210> 34
 <211> 99
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0012]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(99)

<400> 34

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

<210> 35

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(27)

<400> 35

ggctactcaa tcaccagtga ttatgcc

27

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<400> 36

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
 1 5

[0013]

- <210> 37
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (24)

 <400> 37
 ataagctaca gtttcggtag cact 24

 <210> 38
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (8)

 <400> 38
 Ile Ser Tyr Ser Phe Gly Ser Thr
 1 5

 <210> 39
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (51)

 <400> 39
 gccagaatgg gggattacta cgatattaga agctactggt acttcgatgt c 51

 <210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (17)

[0014]

<400> 40

Ala Arg Met Gly Asp Tyr Tyr Asp Ile Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 41

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(366)

<400> 41

gatattgtga tgaccagac tacaactcagt ttgtcgggta ccattggaca accagcctcc	60
atctcttgca agtcaagtca gagcctctta catagtgatg gaaagacata ttgaattgg	120
ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaactc atctgggtgc tgacaaactg	180
gactctggag tccctgacag gttcactggc agtggatcat ggacagattt cacactgaaa	240
gtcagcagag tggaggctga ggatttggga gtttattatt gctggcaagg tgcacatttt	300
tcgtacacgt tccgaggggg gaccaagctg gaaataaac gggctgatgc tgcaccaact	360
gtatcc	366

<210> 42

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(122)

<400> 42

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Thr Leu Ser Leu Ser Val Thr Ile Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Trp Thr Asp Phe Thr Leu Lys

65 70 75 80

[0015]

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

<210> 43
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(33)

<400> 43
 cagagcctct tacatagtga tggaaagaca tat 33

<210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(11)

<400> 44
 Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
 1 5 10

<210> 45
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)

<400> 45
 ctggtgtctg ac 12

<210> 46
 <211> 4

[0016]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(4)

<400> 46
Leu Val Ser Asp
1

<210> 47
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(27)

<400> 47
tggcaaggtg cacatttttc gtacacg

27

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(9)

<400> 48
Trp Gln Gly Ala His Phe Ser Tyr Thr
1 5

<210> 49
<211> 291
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(291)

<400> 49
gaggtccagc tggaggagtc tgggactgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttg

60

[0017]

tcttgcaagg cttctggcta catctttagt gtaggctact ggatgcagtg gataaacag 120
 aggcctggac agggctctgga atggattggg gctatttate ctggagatgg tgatactagg 180
 tacactcaga agttcaaggg caaggccaca ttgactgcag ataaatcctc cagtacagcc 240
 tacatgcaac tcagcagctt ggcactctgag gactctgcgg tctattactg t 291

<210> 50
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(97)

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

<210> 51
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(27)

<400> 51
 ggetacatct ttagtgtagg ctactgg 27

<210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0018]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (9)

<400> 52

Gly Tyr Ile Phe Ser Val Gly Tyr Trp

1 5

<210> 53

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1).. (24)

<400> 53

atttatcctg gagatggtga tact

24

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (8)

<400> 54

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr

1 5

<210> 55

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1).. (27)

<400> 55

gccgggggta acttcttctt tgactac

27

[0019]

<210> 56
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (9)

<400> 56
 Ala Gly Gly Asn Phe Phe Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 57
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (348)

<400> 57
 gacattgtgc tcacacagtc tacagcttca ctgtctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
 atcacatgtg gagcaagtga gaatatttac agtgctttaa attggtatca gcggaacag 120
 ggaaaatctc ctcagctcct gatctatggt gcaaccaact tggcagatgg catgcatcg 180
 aggttcagtg gcagtgatc tggtagacag tattctctca agatcagtag cctgcatcct 240
 gacgatgttg caacgtatta ctgtcaaat gtgttaacta ctcctacac gttcggaggg 300
 gggccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgatatcc 348

<210> 58
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (116)

<400> 58
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Thr Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ala
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45

[0020]

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

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

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(18)

<400> 59
 gagaatattt acagtgct

18

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(6)

<400> 60
 Glu Asn Ile Tyr Ser Ala
 1 5

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

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(9)
 <400> 61
 ggtgcaacc

9

[0021]

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (3)

<400> 62
 Gly Ala Thr
 1

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

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (27)

<400> 63
 caaaatgtgt taactactcc gtacacg

27

<210> 64
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (9)

<400> 64
 Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 65
 <211> 288
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature

[0022]

<222> (1)..(288)

<400> 65
 gaggtccagc tggaggagtc tgggactgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttg 60
 tcttgcgaagg cttctggcta catcttttagt ggctactgga tgcagtggat aaacagagg 120
 cctggacagg gtcctggaatg gattggggct atttatcctg gagatgggtga tactaggtac 180
 actcagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctccag tacagcctac 240
 atgcaactca gcagcttggc atctgaggac tctgcggtct attactgt 288

<210> 66
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(96)

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

<210> 67
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(24)

<400> 67
 ggctacatct ttagtggcta ctgg 24

<210> 68
 <211> 8

[0023]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (8)

<400> 68

Gly Tyr Ile Phe Ser Gly Tyr Trp

1 5

<210> 69

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1).. (24)

<400> 69

atttatcctg gagatgggta tact

24

<210> 70

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (8)

<400> 70

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr

1 5

<210> 71

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1).. (27)

<400> 71

gccgggggta acttcttctt tgactac

27

[0024]

<210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (9)

<400> 72
 Ala Gly Gly Asn Phe Phe Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 73
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (351)

<400> 73
 gatattgtgc tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaga tagcgtcagt 60
 ctttctgca gggccagcca aagtattagc aacaacctaa actggtatca acaaaaatca 120
 catgagtctc caaggettct catcaagtat gctctgtccc agtccatctc tgggateccc 180
 tccaggttca gtggcagtgg atcagggaca gatttcactc tcagtatcaa cagtgtgcag 240
 actgaagatt ttggaatgta tttctgtcaa cagagttaca gctggccgtg gacgttcggt 300
 ggaggacca agctggaaat caaacgggct gatgctgcac caactgtatc c 351

<210> 74
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (117)

<400> 74
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
 20 25 30

[0025]

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

<210> 75
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(18)

<400> 75
 caaagtatta gcaacaac

18

<210> 76
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(6)

<400> 76
 Gln Ser Ile Ser Asn Asn
 1 5

<210> 77
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)

[0026]

<400> 77
tatgctctgt cc 12

<210> 78
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (4)

<400> 78
Tyr Ala Leu Ser
1

<210> 79
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1).. (27)

<400> 79
caacagagtt acagctggcc gtggacg 27

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (9)

<400> 80
Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 81
<211> 291
<212> DNA
<213> 人工序列

[0027]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (291)

<400> 81
 gaggtccagc tggaggagtc tgggactgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttg 60
 tcctgcaagg ctctggcta catcttagt ggctactgga tgcagtggat aaaacagagg 120
 cctggacagg gcttggaatg gattggggct atttatcctg gaaccgatgg tgatactagg 180
 tacactcaga agttcaaggg caaggccaca ttgactgcag ataaatcctc cagtacagcc 240
 tacatgcaac tcagcagctt ggcactctgag gactctgcgg tctattactg t 291

<210> 82
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (97)

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

<210> 83
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (24)

[0028]

<400> 83
ggctacatct ttagtggtta ctgg 24

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (8)

<400> 84
Gly Tyr Ile Phe Ser Gly Tyr Trp
1 5

<210> 85
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1).. (27)

<400> 85
atttatcctg gaaccgatgg tgatact 27

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1).. (9)

<400> 86
Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Gly Asp Thr
1 5

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

[0029]

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(27)

<400> 87
gccgggggta acttcttctt tgactac 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(9)

<400> 88
Ala Gly Gly Asn Phe Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 89
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)

<400> 89
gacattgtgc tcacacagtc tacagcttca ctgtctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtg gagcaagtga gaatatttac agtgctttaa attggtatca gcggaacag 120
ggaaaaatc ctcagctcct gatctatggt gcaaccaaga acttggcaga tgccatgtca 180
tcgaggttca gtggcagtgg atctggtaga cagtattctc tcaagatcag tagcctgcat 240
cctgacgatg ttgcaacgta ttactgtcaa aatgtgttaa ctactcgtta cacgttcgga 300
gggggggcca agctggaaat aaaacgggct gatgctgcac caactgtatc c 351

<210> 90
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(117)

[0030]

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

<210> 91
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(18)

<400> 91
 gagaatattt acagtgct

18

<210> 92
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(6)

<400> 92
 Glu Asn Ile Tyr Ser Ala
 1 5

<210> 93
 <211> 12
 <212> DNA

[0031]

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(12)

<400> 93

ggtgcaacca ag

12

<210> 94

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(4)

<400> 94

Gly Ala Thr Lys

1

<210> 95

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(27)

<400> 95

caaatgtgt taactactcc gtacacg

27

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<400> 96

Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Tyr Thr

1

5

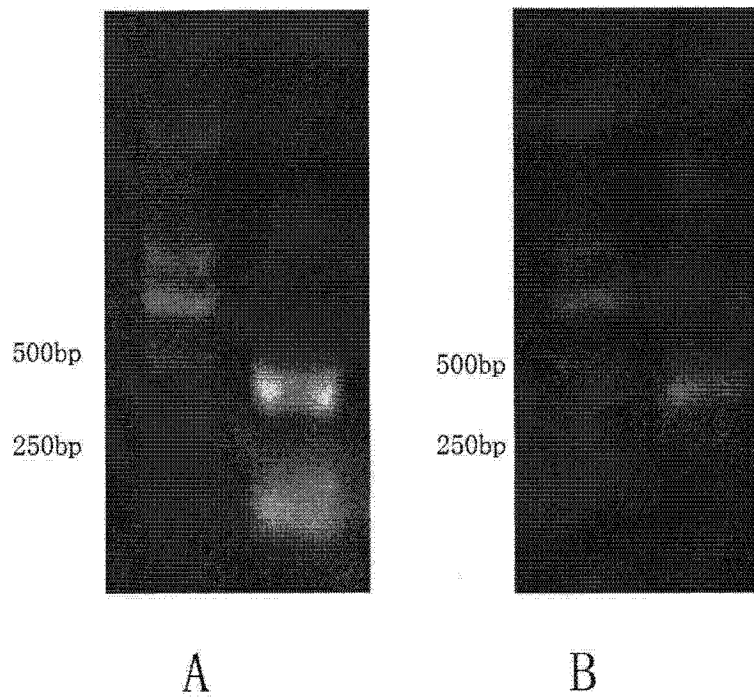


图 1

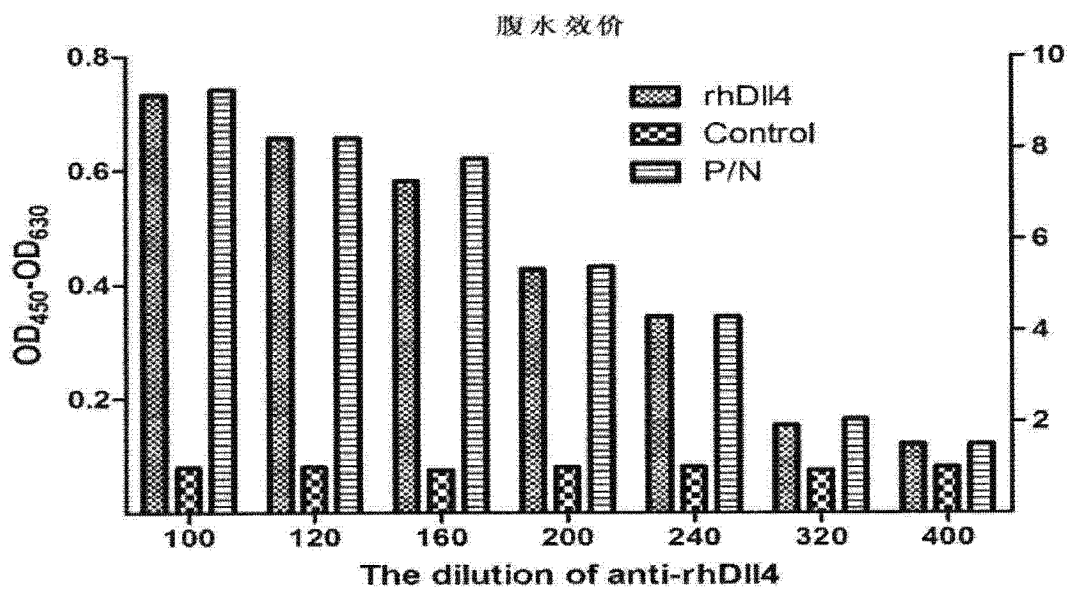


图 2

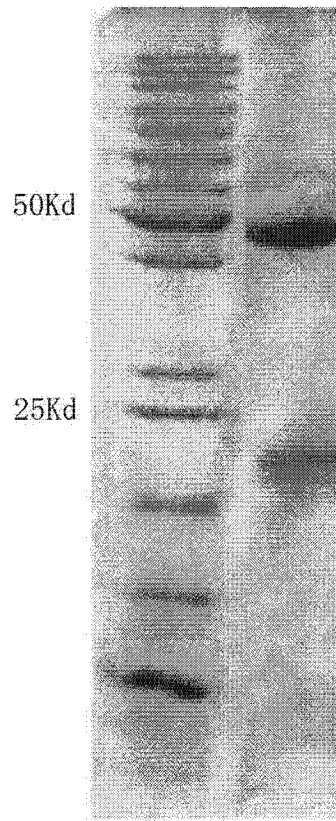


图 3

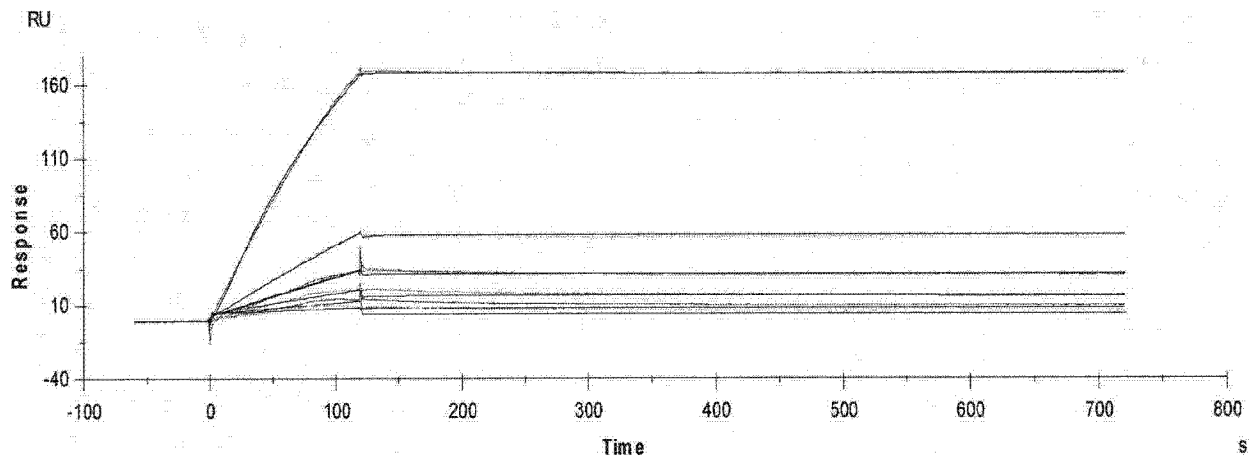


图 4

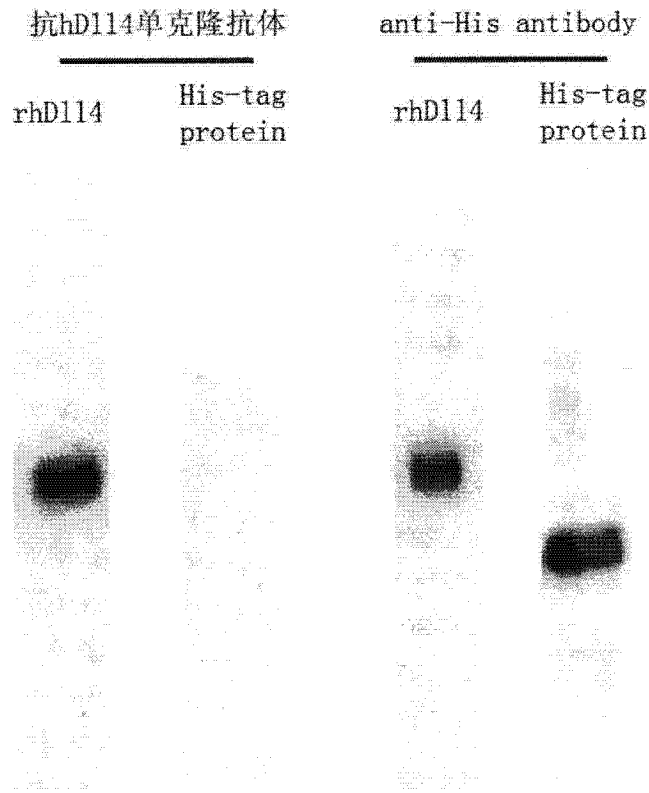


图 5

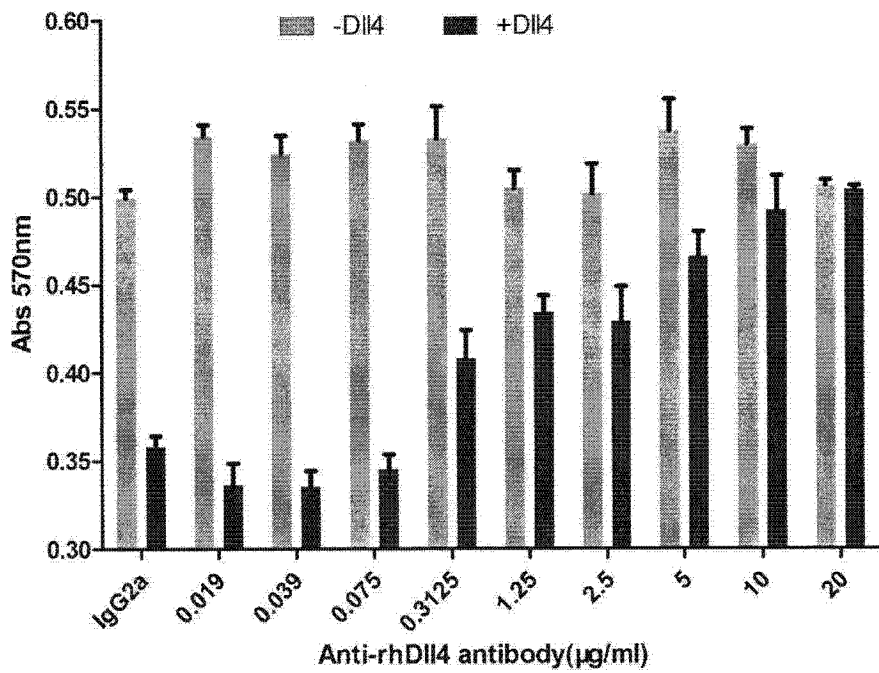


图 6

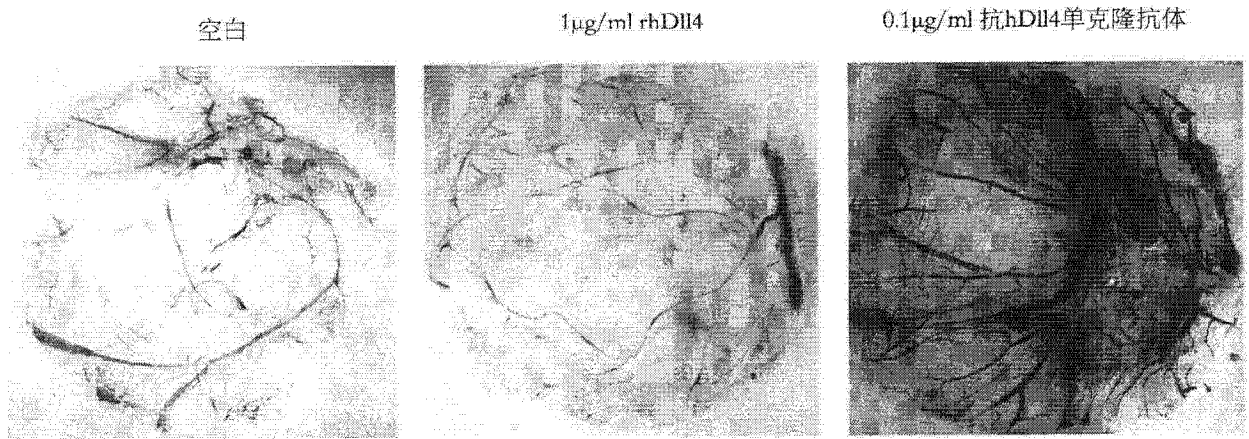


图 7