



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104628848 B

(45)授权公告日 2018.01.23

(21)申请号 201310565893.X

C12N 15/13(2006.01)

(22)申请日 2013.11.14

C12N 15/85(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C12N 5/10(2006.01)

申请公布号 CN 104628848 A

A61K 39/42(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

(43)申请公布日 2015.05.20

(56)对比文件

(73)专利权人 清华大学

CN 102690336 A,2012.09.26,

地址 100084 北京市海淀区北京市100084

CN 1911963 A,2007.02.14,

信箱82分箱清华大学专利办公室

CN 1914226 A,2007.02.14,

(72)发明人 张林琦 王新泉 江力玮 王年爽

CN 102015767 A,2011.04.13,

史宣玲 左腾

CN 1852921 A,2006.10.25,

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

CN 101098710 A,2008.01.02,

公司 11245

CN 101522208 A,2009.09.02,

代理人 关畅

审查员 刘新蕾

(51)Int.Cl.

权利要求书1页 说明书6页

C07K 16/10(2006.01)

序列表18页 附图2页

(54)发明名称

单克隆抗体MERS-27及其编码基因和应用

(57)摘要

本发明公开了一种单克隆抗体MERS-27及其编码基因和应用。本发明提供的抗体,命名为单克隆抗体MERS-27,由A链和B链组成;A链为(a)或(b):(a)由序列1所示的氨基酸序列组成的蛋白质;(b)将序列1经过一个或几个氨基酸残基的取代和/或缺失和/或添加且具有相同功能的由序列1衍生的蛋白质;B链为(c)或(d):(c)由序列3所示的氨基酸序列组成的蛋白质;(d)将序列3经过一个或几个氨基酸残基的取代和/或缺失和/或添加且具有相同功能的由序列3衍生的蛋白质。本发明提供的单克隆抗体能够有效抑制MERS-CoV入侵细胞,可作为MERS-CoV的预防药物或治疗药物,对于MERS-CoV的预防和治疗具有重要的理论指导价值和广泛的应用前景。

1. 一种抗体,由A链和B链组成;  
所述A链为由序列表中序列1所示的氨基酸序列组成的蛋白质;  
所述B链为由序列表中序列3所示的氨基酸序列组成的蛋白质。
2. DNA组合物,由编码权利要求1中的所述A链的DNA分子甲和编码权利要求1中的所述B链的DNA分子乙组成。
3. 如权利要求2所述的DNA组合物,其特征在于:所述DNA分子甲为序列表中序列2自5'末端第889-2301位核苷酸所示的DNA分子;所述DNA分子乙为序列表中序列4自5'末端第889-1587位核苷酸所示的DNA分子。
4. 一种表达盒组合物,由表达权利要求2或3中的所述DNA分子甲的表达盒甲和表达权利要求2或3中的所述DNA分子乙的表达盒乙组成。
5. 一种质粒组合物,由重组质粒甲和重组质粒乙组成;所述重组质粒甲为含有权利要求2或3中的所述DNA分子甲或含有权利要求4中的所述表达盒甲的重组质粒;所述重组质粒乙为含有权利要求2或3中的所述DNA分子乙或含有权利要求4中的所述表达盒乙的重组质粒。
6. 将权利要求5中的所述重组质粒甲和所述重组质粒乙共转染哺乳动物细胞得到的重组细胞。
7. 培养权利要求6所述重组细胞得到的抗体。
8. 一种药物,其活性成分为权利要求1所述的抗体;所述药物的功能为如下(I)、(II)、(III)或(IV):(I)治疗和/或预防MERS-CoV感染;(II)抑制MERS-CoV增殖;(III)抑制MERS-CoV入侵哺乳动物;(IV)治疗和/或预防MERS-CoV引起的疾病。
9. 权利要求1所述的抗体在制备药物中的应用;所述药物的功能为如下(I)、(II)、(III)或(IV):(I)治疗和/或预防MERS-CoV感染;(II)抑制MERS-CoV增殖;(III)抑制MERS-CoV入侵哺乳动物;(IV)治疗和/或预防MERS-CoV引起的疾病。

## 单克隆抗体MERS-27及其编码基因和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种单克隆抗体MERS-27及其编码基因和应用。

### 背景技术

[0002] 新型冠状病毒(MERS-CoV)于2012年首次在中东地区被发现感染人类,随后这种病毒感染引起的疾病又先后出现在欧洲几个国家和地区。超过半数的感染病人均会出现严重的呼吸道疾病,其临床症状同2003年爆发的由SARS-CoV的临床症状非常相似。由于这种疾病可以人传染给人,引起了全世界的高度关注。到目前为止,还没有特异性的药物和疫苗对这种疾病进行治疗和预防。

[0003] MERS-CoV利用其表面的膜蛋白(S蛋白)进入易感细胞。S蛋白由位于N端的S1结构域和位于近膜端的S2结构域和跨膜结构域组成,其中病毒对细胞易感性是由S1结构域决定的。通过利用MERS-CoV的S1结构域进行共纯化实验,2013年初Raj的研究小组确定了dipeptidyl peptidase4(DPP4,也称为CD26)为MERS-CoV的受体。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种单克隆抗体MERS-27及其编码基因和应用。

[0005] 本发明提供了一种抗体,命名为单克隆抗体MERS-27,由A链和B链组成;所述A链为如下(a)或(b):(a)由序列表中序列1所示的氨基酸序列组成的蛋白质;(b)将序列1的氨基酸序列经过一个或几个氨基酸残基的取代和/或缺失和/或添加且具有相同功能的由序列1衍生的蛋白质;所述B链为如下(c)或(d):(c)由序列表中序列3所示的氨基酸序列组成的蛋白质;(d)将序列3的氨基酸序列经过一个或几个氨基酸残基的取代和/或缺失和/或添加且具有相同功能的由序列3衍生的蛋白质。

[0006] 所述A链和所述B链通过二硫键形成单克隆抗体MERS-27。

[0007] 本发明还保护一种DNA组合物,由编码所述A链的DNA分子甲和编码所述B链的DNA分子乙组成。

[0008] 所述DNA分子甲可为如下(1)或(2)或(3)的DNA分子:(1)序列表中序列2自5'末端第889-2301位核苷酸所示的DNA分子;(2)在严格条件下与(1)限定的DNA序列杂交且编码所述A链的DNA分子;(3)与(1)限定的DNA序列具有90%以上同源性且编码所述A链的DNA分子。上述严格条件可为在 $6\times\text{SSC}$ , $0.5\%\text{SDS}$ 的溶液中,在 $65^{\circ}\text{C}$ 下杂交,然后用 $2\times\text{SSC}$ 、 $0.1\%\text{SDS}$ 和 $1\times\text{SSC}$ 、 $0.1\%\text{SDS}$ 各洗膜一次。

[0009] 所述DNA分子乙为如下(4)或(5)或(6)的DNA分子:(4)序列表中序列4自5'末端第889-1587位核苷酸所示的DNA分子;(5)在严格条件下与(4)限定的DNA序列杂交且编码所述B链的DNA分子;(6)与(4)限定的DNA序列具有90%以上同源性且编码所述B链的DNA分子。上述严格条件可为在 $6\times\text{SSC}$ , $0.5\%\text{SDS}$ 的溶液中,在 $65^{\circ}\text{C}$ 下杂交,然后用 $2\times\text{SSC}$ 、 $0.1\%\text{SDS}$ 和 $1\times\text{SSC}$ 、 $0.1\%\text{SDS}$ 各洗膜一次。

[0010] 本发明还保护一种表达盒组合物,由表达所述DNA分子甲的表达盒甲和表达所述

DNA分子乙的表达盒乙组成。所述表达盒甲具体可如序列表的序列2所示。所示表达盒乙具体可如序列表的序列4所示。

[0011] 本发明还保护一种质粒组合物,由重组质粒甲和重组质粒乙组成;所述重组质粒甲为含有所述DNA分子甲或所述表达盒甲的重组质粒;所述重组质粒乙为含有所述DNA分子乙或所述表达盒乙的重组质粒。所述重组质粒甲具体可为含有所述表达盒甲的pMD18-T载体。所述重组质粒乙具体可为含有所述表达盒乙的pMD18-T载体。

[0012] 本发明还保护将所述重组质粒甲和所述重组质粒乙共转染哺乳动物细胞得到的重组细胞。所述哺乳动物细胞具体可为293T细胞。

[0013] 本发明还保护培养所述重组细胞得到的抗体(IgG1抗体)。

[0014] 本发明还保护一种药物,其活性成分为所述单克隆抗体MERS-27;所述药物的功能为如下(I)、(II)、(III)或(IV):(I)治疗和/或预防MERS-CoV感染;(II)抑制MERS-CoV增殖;(III)抑制MERS-CoV入侵哺乳动物;(IV)治疗和/或预防MERS-CoV引起的疾病。所述“抑制MERS-CoV增殖”具体可为抑制MERS-CoV在哺乳动物细胞中的增殖。所述哺乳动物细胞具体可为Huh7细胞。

[0015] 本发明还保护所述单克隆抗体MERS-27在制备药物中的应用;所述药物的功能为如下(I)、(II)、(III)或(IV):(I)治疗和/或预防MERS-CoV感染;(II)抑制MERS-CoV增殖;(III)抑制MERS-CoV入侵哺乳动物;(IV)治疗和/或预防MERS-CoV引起的疾病。所述“抑制MERS-CoV增殖”具体可为抑制MERS-CoV在哺乳动物细胞中的增殖。所述哺乳动物细胞具体可为Huh7细胞。

[0016] 本发明提供的单克隆抗体能够有效抑制MERS-CoV入侵易感细胞,可作为MERS-CoV的预防药物或治疗药物,对于MERS-CoV的预防和治疗具有重要的理论指导价值和广泛的应用前景。

## 附图说明

[0017] 图1为MERS-27溶液的SDS-PAGE电泳图。

[0018] 图2为实施例2的步骤一至步骤四的中和活性结果;纵坐标为中和活性(%),横坐标为稀释液中的蛋白浓度以e为底的对数值。

[0019] 图3为实施例2的步骤五的中和活性结果;纵坐标为中和活性(%),横坐标为稀释液中的蛋白浓度以e为底的对数值。

## 具体实施方式

[0020] 以下的实施例便于更好地理解本发明,但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法,如无特殊说明,均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料,如无特殊说明,

[0021] 均为自常规生化试剂商店购买得到的。以下实施例中的定量试验,均设置三次重复实验,结果取平均值。

[0022] 293T细胞(人肾上皮细胞系):ATCC, ATCC®CRL-11268™。Huh7细胞(肝癌细胞系):JCRB, JCR B0403。TZM-BL细胞(宫颈癌细胞系):NIH AIDS Research and Reference Reagent Program (Cat.No.8129)。pMD18-T载体:Takara。pcDNA3.1 (+)载体:Invitrogen公司。骨架质粒pNL4-3R-E-luciferase:参考文献:He J, Choe S, Walker R, Di Marzio P,

Morgan DO, Landau NR. J Virol 69:6705-6711, 1995.

[0023] 实施例1、单克隆抗体的发现

[0024] 通过序列和模型分析发现MERS-CoV可能有一个潜在的受体结合域(Receptor Binding Domain, RBD), 将RBD和可溶性DPP4蛋白共结晶, 解析蛋白的结构, 发现RBD中有与DPP4结合的关键氨基酸位点。利用纯化的RBD进行动物免疫, 发现其具有较强的诱导中和抗体产生的能力。利用RBD筛选展示在酵母表面的人类非免疫scFvs文库(scFvs的英文全称为“single-chain variable fragments”), 得到了若干具有中和活性的单克隆抗体。将其中一个单克隆抗体命名为单克隆抗体MERS-27(属于IgG1抗体)。

[0025] 实施例2、单克隆抗体MERS-27的制备

[0026] 1、合成序列表的序列2所示的双链DNA片段甲, 然后将DNA片段甲插入pMD18-T载体, 得到重组质粒甲。

[0027] 序列表的序列2中, 自5'末端第1-888位核苷酸为CMV启动子, 第889-2301位核苷酸为单克隆抗体MERS-27的重链的编码基因, 第2302-2429为p1oyA。序列表的序列2所示的双链DNA分子编码序列表的序列1所示的蛋白质。

[0028] 2、合成序列表的序列4所示的双链DNA片段乙, 然后将DNA片段乙插入pMD18-T载体, 得到重组质粒乙。

[0029] 序列表的序列4中, 自5'末端第1-888位核苷酸为CMV启动子, 第889-1587位核苷酸为单克隆抗体MERS-27的轻链的编码基因, 第1588-1715为p1oyA。序列表的序列4所示的双链DNA分子编码序列表的序列3所示的蛋白质。

[0030] 3、将重组质粒甲和重组质粒乙共转染293T细胞(转染剂量: 每 $1 \times 10^5$ 个细胞转染2微克重组质粒甲和2微克重组质粒乙, 采用的培养基为含10%FBS的DMEM培养基), 37°C静置孵育8小时, 然后将培养基更换为含2%FBS的DMEM培养基并37°C静置孵育72小时(实际应用中, 48-72小时均可), 然后收细胞培养上清, 4°C、4000rpm离心1小时, 收集上清液。

[0031] 4、取步骤3得到的上清液, 加入protein A beads(Pierce™Protein A Agarose; Thermo公司), 4°C振荡孵育12小时, 离心取上清液, 即为含有单克隆抗体MERS-27的溶液(简称MERS-27溶液), 4°C保存。

[0032] MERS-27溶液的SDS-PAGE电泳图见图1。由图1可以观察到, MERS-27溶液中并无其它杂蛋白。分别回收两个条带并测序, 一个条带的前10位氨基酸残基为序列表的序列1的前10位, 另一个条带的前10位氨基酸残基为序列表的序列3的前10位。

[0033] 实施例3、单克隆抗体MERS-27的应用

[0034] 一、检测单克隆抗体MERS-27对MERS-CoV假病毒的中和活性

[0035] 表达MERS-CoV全长膜蛋白的质粒(命名为MERS-CoV膜蛋白质粒)和骨架质粒pNL4-3R-E-luciferase共转染293T细胞, 孵育后能够得到具有感染性但没有复制能力的MERS-CoV假型病毒, 其感染性同活病毒相似。

[0036] 将序列表的序列5所示的双链DNA分子(MERS-CoV全长膜蛋白的编码基因)插入pcDNA3.1(+)载体的HindIII和XhoI酶切位点之间, 得到MERS-CoV膜蛋白质粒。

[0037] 1、MERS-CoV假病毒的制备

[0038] 将MERS-CoV膜蛋白质粒和骨架质粒pNL4-3R-E-luciferase共转染293T细胞, 37°C静置孵育, 转染48小时后收集细胞培养上清, 即为含有MERS-CoV假病毒的病毒液(简称

MERS-CoV病毒液)。利用p24定量检测的ELISA试剂盒(HIV P24抗原定量检测试剂盒,KEY-BIO,96T)检测MERS-CoV病毒液的病毒滴度,MERS-CoV病毒液的OD<sub>450nm</sub>(吸光值为1(1021TCID<sub>50</sub>/ml),吸光值越大说明病毒含量越高。

[0039] 2、检测单克隆抗体MERS-27对MERS-CoV假病毒的中和活性

[0040] (1)采用含10%FBS的DMEM培养基将实施例2制备得到的MERS-27溶液倍比稀释,依次得到蛋白浓度为50.000000μg/ml、16.666670μg/ml、5.555555μg/ml、1.851852μg/ml、0.6172839μg/ml、0.2057613μg/ml、0.06858711μg/ml、0.02286237μg/ml、0.00762079μg/ml、0.002540263μg/ml、0.000846754μg/ml、0.000282251μg/ml、0.0000940838μg/ml、0.0000313613μg/ml、0.0000104538μg/ml和0.00000348459μg/ml的稀释液。

[0041] (2)将100微升步骤(1)得到的稀释液与50微升步骤1得到的MERS-CoV病毒液混合,37℃静置孵育1小时;设置用100微升含10%FBS的DMEM培养基代替100微升稀释液的空白对照。

[0042] (3)完成步骤(2)后,加入50微升Huh7细胞的细胞液(约含 $2 \times 10^4$ 个Huh7细胞),37℃静置孵育48小时(实际应用中,48-72小时均可)。

[0043] (4)完成步骤(3)后,加入100μl PBS缓冲液和50μl细胞裂解液(Bright-Glo™Luciferase Assay System,Promega,E2650),静置2min,然后用化学发光仪检测荧光素酶活性。

[0044] 每种处理设置5个复孔,结果取平均值。

[0045] 中和活性=(空白对照组的荧光强度-加入稀释液的实验组的荧光强度)/空白对照组的荧光强度×100%。

[0046] 中和活性的结果见图2。

[0047] 二、检测单克隆抗体MERS-27对SARS-CoV假病毒的中和活性

[0048] 将序列表的序列6所示的双链DNA分子(SARS-CoV全长膜蛋白的编码基因)插入pcDNA3.1(+)载体的HindIII和XhoI酶切位点之间,得到SARS-CoV膜蛋白质粒。

[0049] 1、SARS-CoV假病毒的制备

[0050] 将SARS-CoV膜蛋白质粒和骨架质粒pNL4-3R-E-luciferase共转染293T细胞,37℃静置孵育,转染48小时后收集细胞培养上清,即为含有SARS-CoV假病毒的病毒液(简称SARS-CoV病毒液)。利用p24定量检测的ELISA试剂盒(HIV P24抗原定量检测试剂盒,KEY-BIO,96T)检测SARS-CoV病毒液的病毒滴度,SARS-CoV病毒液的OD<sub>450nm</sub>(吸光值为1(1021TCID<sub>50</sub>/ml),吸光值越大说明病毒含量越高。

[0051] 2、检测单克隆抗体MERS-27对SARS-CoV假病毒的中和活性

[0052] 用SARS-CoV病毒液代替MERS-CoV病毒液,其它完全同步骤一的2。

[0053] 中和活性的结果见图2。

[0054] 三、检测单克隆抗体MERS-27对VSVG假病毒的中和活性

[0055] 将序列表的序列7所示的双链DNA分子(VSVG全长膜蛋白的编码基因)插入pcDNA3.1(+)载体的HindIII和XhoI酶切位点之间,得到VSVG膜蛋白质粒。

[0056] 1、VSVG假病毒的制备

[0057] 将VSVG膜蛋白质粒和骨架质粒pNL4-3R-E-luciferase共转染293T细胞,37℃静置孵育,转染48小时后收集细胞培养上清,即为含有VSVG假病毒的病毒液(简称VSVG病毒液)。

利用p24定量检测的ELISA试剂盒(HIV P24抗原定量检测试剂盒,KEY-BIO,96T)检测VSVG病毒液的病毒滴度,VSVG病毒液的OD<sub>450nm</sub>(吸光值为1(1021TCID<sub>50</sub>/ml),吸光值越大说明病毒含量越高。

[0058] 2、检测单克隆抗体MERS-27对VSVG假病毒的中和活性

[0059] 用VSVG病毒液代替MERS-CoV病毒液,其它完全同步骤一的2。

[0060] 中和活性的结果见图2。

[0061] 四、检测单克隆抗体MERS-27对CNE11假病毒的中和活性

[0062] 将序列表的序列8所示的双链DNA分子(CNE11全长膜蛋白的编码基因)插入pcDNA3.1(+)载体的HindIII和XhoI酶切位点之间,得到CNE11膜蛋白质粒。

[0063] 1、CNE11假病毒的制备

[0064] 将CNE11膜蛋白质粒和骨架质粒pNL4-3R-E-luciferase共转染293T细胞,37℃静置孵育,转染48小时后收集细胞培养上清,即为含有CNE11假病毒的病毒液(简称CNE11病毒液)。利用p24定量检测的ELISA试剂盒(HIV P24抗原定量检测试剂盒,KEY-BIO,96T)检测CNE11病毒液的病毒滴度,CNE11病毒液的OD<sub>450nm</sub>(吸光值为1(1021TCID<sub>50</sub>/ml),吸光值越大说明病毒含量越高。

[0065] 2、检测单克隆抗体MERS-27对CNE11假病毒的中和活性

[0066] 用CNE11病毒液代替MERS-CoV病毒液,其它完全同步骤一的2。

[0067] 中和活性的结果见图2。

[0068] 五、检测单克隆抗体VRC01对MERS-CoV假病毒、SARS-CoV假病毒、VSVG假病毒和CNE11假病毒的中和活性

[0069] 1、单克隆抗体VRC01的制备

[0070] (1)合成序列表的序列9所示的双链DNA片段,然后将DNA片段插入pMD18-T载体,得到重组质粒丙。

[0071] (2)合成序列表的序列10所示的双链DNA片段,然后将DNA片段插入pMD18-T载体,得到重组质粒丁。

[0072] (3)将重组质粒丙和重组质粒丁共转染293T细胞(转染剂量:每1×10<sup>5</sup>个细胞转染2微克重组质粒丙和2微克重组质粒丁,采用的培养基为含10%FBS的DMEM培养基),37℃静置孵育8小时,然后将培养基更换为含2%FBS的DMEM培养基并37℃静置孵育72小时(实际应用中,48-72小时均可),然后收细胞培养上清,4℃、4000rpm离心1小时,收集上清液。

[0073] (4)取步骤(3)得到的上清液,加入protein A beads(Pierce<sup>TM</sup>Protein A Agarose;Thermo公司),4℃振荡孵育12小时,离心取上清液,即为含有单克隆抗体VRC01的溶液(简称VRC01溶液),4℃保存。

[0074] 2、检测单克隆抗体VRC01对MERS-CoV假病毒的中和活性

[0075] 用VRC01溶液代替MERS-27溶液,其它均同步骤一。

[0076] 中和活性的结果见图3。

[0077] 3、检测单克隆抗体VRC01对SARS-CoV假病毒的中和活性

[0078] 用VRC01溶液代替MERS-27溶液,其它均同步骤二。

[0079] 中和活性的结果见图3。

[0080] 4、检测单克隆抗体VRC01对VSVG假病毒的中和活性

- [0081] 用VRC01溶液代替MERS-27溶液,其它均同步骤三。
- [0082] 中和活性的结果见图3。
- [0083] 5、检测单克隆抗体VRC01对CNE11假病毒的中和活性
- [0084] 用VRC01溶液代替MERS-27溶液,其它均同步骤四。
- [0085] 中和活性的结果见图3。
- [0086] 本实施例的结果表明,本发明提供的单克隆抗体MERS-27可以特异性的抑制MERS-CoV的增殖。



## 序列表

- <110> 清华大学  
 <120> 单克隆抗体 MERS-27 及其编码基因和应用  
 <130> CGGNQAY-136138  
 <160> 10  
 <210> 1  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

[0001]

<223>

<400> 1

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

	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
				100					105						110		
	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	Asp	Arg	Asp	Asp	Phe	Trp	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Lys	
			115					120					125				
	His	Trp	Gly	Leu	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	
			130				135						140				
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
	145					150						155				160	
	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
				165						170					175		
	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	
				180						185					190		
	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
			195						200						205		
[0002]	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	
			210					215							220		
	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
	225					230						235				240	
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
				245							250					255	
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
				260						265						270	
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
				275						280						285	
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
			290							295						300	
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
	305					310						315				320	
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
				325								330				335	

[0003]

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

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 2429

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 2

agtaatcaat tacggggtea ttagttcata gccatataat ggagttcegc gttacataac 60  
 ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgacc cgcgccattg acgtcaataa 120

[0004]

tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt	180
atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgt tcatatgcca agtacgcccc	240
ctattgacgt caatgacggt aaatggcccc cctggcatta tgeccagtac atgacctat	300
gggaactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcac cgctattacc atggtgatgc	360
ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc	420
tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aatcaacgg gactttccaa	480
aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cgggtgggagg	540
tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct	600
gttttgacct ccatagaaga caccgggacc gatccagcct ccgcgcccg gaaeggtgca	660
ttggaacgcg gattccccgt gccaaagatg acglaagtac cgcctataga gctctatagc	720
ccacccctt ggettegtta gaacgggct acaattaata cataacctt tgtatcatac	780
acatacgatt taggigaac tatagaataa catccactt gcccttctct ccacaggtgt	840
ccactcccag gtccaactgc accteggttc tatcgattga attccacct gggatggcca	900
tgtatcatcc tttttctagt agcaactgca accggtgtac attctgaggt gcagctgttg	960
gagactgggg geggcttgg caagcctgga gggctcctga gactctctg tgcagectct	1020
ggattcagcc tcagtgacta ctacatgaac tggatccgcc aggtccagg gaaggggctg	1080
gagtgggtcg catacattag tageagtagt ggttacacaa attatggaga ctctgtgaag	1140
ggccgattca ccctctccag agatcaegcc aagaactcac tgtatctgca aatgaacage	1200
ctgagagtcg aggacacggc cgtttattat tgtgtgagag atcgggacga tttttggagt	1260
ggctattata aacctgggg cctgggtacc ctggctactg tctctcagc gtcgaccaag	1320
ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctgggg cacagcggcc	1380
ctgggctgcc tggcaagga ctacttcccc gaacctgtga cggctctctg gaactcagc	1440
gccctgacca gcgcgctgca caccttccc gctgtcctac agtctcagg actctactcc	1500
ctcagcagcg tggtaaccgt gccctccagc agcttgggca cccagacct catctgcaac	1560
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagccca atcttgtgac	1620
aaaactcaca catgcccacc gtgeccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	1680
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	1740
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggt cgtggacggc	1800
gtggaggtgc ataattgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtacct	1860
gtggctcagc tctcaccgt cctgcaccag gactggtgca atggcaagga gtacaagtgc	1920
aaggctccca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccactccaa agccaaaggg	1980

[0005]

```

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac      2040
caggtcagcc tgacctgcct ggteaaagge ttctatecca gegacatcgc cgtggagtgg      2100
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccaagc ctccectgct ggactccgac      2160
ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac      2220
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagccct      2280
tcctgtccc cgggtaaatg aaacttggtt attgcagctt ataatggta caaataaagc      2340
aatagcatca caaatctcac aaataaagca tttttttcac tgcattctag ttgtggttg      2400
tccaaactca tcaatgtatc ttatcatgt      2429

```

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 232

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 3

```

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

```

[0006]

Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys  
                   100                  105                  110  
 Leu Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val  
                   115                  120                  125  
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys  
                   130                  135                  140  
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg  
 145                  150                  155                  160  
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn  
                   165                  170                  175  
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
                   180                  185                  190  
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys  
                   195                  200                  205  
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr  
                   210                  215                  220  
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225                  230

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 1715

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 4

agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata gccatataat ggagttccgc gttacataac 60  
 ttacggtaaa tggeccgcct ggctgaccgc ccaacgacc cegccattg acgteataa 120

[0007]

tgacgtaigt	tcccatagta	acgccaatag	ggactttcca	ttgacgtcaa	tgggtggagt	180
atttacggta	aactgcccac	ttggcagtae	atcaagtgtg	teatatgcca	agtacgeccc	240
ctattgacgt	caatgacggt	aaatggcccc	ectggcatta	tgeccagtae	atgacctat	300
gggactttcc	tacttggcag	tacatctacg	tattagtcac	cgctattacc	atggtgatgc	360
ggttttggca	gtacatcaat	gggcgtggat	agcggtttga	ctcacgggga	tttccaagtc	420
tecaccccat	tgacgtcaat	gggagtttgt	tttggcacea	aatcaacgg	gaetttccaa	480
aatgtcgtaa	caactccgcc	ccattgacgc	aaatggggcg	taggcgtgta	cgggtgggag	540
tetatataag	cagagctcgt	ttagtgaacc	gtcagatcgc	ctggagacgc	catccacgct	600
gttttgacct	ccatagaaga	caccgggacc	gatecagcct	ccggcgccgg	gaacggtgca	660
ttggaacgcg	gattccccgt	gccaaagagt	acgtaagtac	cgcctataga	gtctataggc	720
ccacccccct	ggcttctgta	gaacgcggct	acaattaata	cataacctta	tgtatcatac	780
acatacagatt	taggtgacac	tatagaataa	catccacttt	gcctttctct	ccacaggtgt	840
ccactcccag	gtccaactgc	acctcggttc	tatcgattga	atccacccat	gggatggtea	900
tgtatcatcc	tttttctagt	agcaactgca	accggtgtac	attgtgccat	cgggatgacc	960
cagtcctcat	ctttctctgc	tgcactctga	ggagacagag	tcaccatcac	ttgccgggccc	1020
agtcaggaca	ttaacagitt	tttagcctgg	tatcagcaga	gaccggggaa	agcccctaag	1080
ctctctgalct	acggctgcatc	caacttggaa	acaggggtcc	catcaagggt	cagtgagggt	1140
ggatctggga	cagattttac	tctcaccatc	agcagcctgc	agcctgaaga	tatagcaaca	1200
tattactgtc	aacagtatga	taagctcccc	accttggccc	aaggacacg	actggagatt	1260
aaacgtacgg	tggctgcacc	atctgtcttc	atcttcccgc	catctgatga	gcagttgaaa	1320
tctggaactg	cctctgttgt	gtgcctgctg	aataacttct	atcccagaga	ggccaaagta	1380
cagtggaagg	tggataacgc	cctccaatcg	ggtaactccc	aggagagtgt	cacagagcag	1440
gacagcaagg	acagcaccta	cagcctcagc	agcacctga	cgctgagcaa	agcagactac	1500
gagaaacaca	aagtctacgc	ctgcgaagtc	accateagg	gectgagctc	gcccgtcaca	1560
aagagcttca	acaggggaga	gtgttagaac	ttgtttattg	cagcttataa	tgtttacaaa	1620
taaagcaata	gcatacaaaa	tttcacaaat	aaagcatttt	tttactgea	ttctagttgt	1680
ggtttgtcca	aactcalcaa	tgtatcttat	catgt			1715

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 4062

[0008]

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 5

atgattcaact ctgtgttccct gctgatgttc ctgetgacac caacagagtc ctatgtggat	60
glgggacctg actctgigaa gctcgcctgt attgaggtgg acatccaaca gaccttcttt	120
gacaagacct ggccaagacc aattgatgtg agcaaggctg atggcateat ctaccacag	180
ggcaggacct acagcaacat caaccaicacc taccagggac tgtttccata ccagggagat	240
catggagata tgtaatgicta ctctgctggt catgccacag gcaccacacc acagaaactg	300
tttgtggcta actacageca ggatgtgaag cagtttgcca atggctttgt ggtgaggatt	360
ggagcagcag ccaacagcac aggcacagtg attatcagcc caagcacctc tgccaccate	420
aggaagattt acctcgcctt tatgetgggc tctctgtggt gcaacttctc tgatggcaag	480
atgggcaggt tcttcaacca cacctgggtg ctgctgcctg atggctgtgg cacctgctg	540
aggctttct actgtatctt ggaaccaagg tetggcaacc actgtectgc tgccaactcc	600
tacacctcct ttgccacctc ccacacacct gccacagact gttctgatgg caactacaac	660
aggaatgcct cctgaacte cttaaggaa tacttcaacc tgaggaactg tacccttatg	720
tacacctaca acatcacaga ggatgagatt ttggagtggg ttggcateac ccagacagcc	780
cagggagtgc atctgttctc gagecagatat gtggacctct atggaggcaa tatgttccag	840
tttgcacccc tgectgteta tgacaccatc aaatactaca gcatcatccc acacagcacc	900
aggagcatcc agtetgacag gaaggcttgg gctgccttct atgtctaaa actccaacca	960
ctgaccttcc tgetggactt ctctgtggat ggctacatca ggaggctat tgactgtggc	1020
ticaatgacc tgagccaact tcactgttcc tatgagtcct ttgatgtgga gtctggagtc	1080
tactctgtgt cctcctttga ggctaagcca tetggetctg tgggtggaaca ggetgagga	1140
gtggagtgtg acttcagecc actgetgtct ggcacacctc cacaggtcta caactteaag	1200
agactgggtg tcaccaactg taactacaac ctgaccaaac tgctgtccct gttctctgtg	1260
aatgacttca ctgttagcca gattagecct getgceattg ccagcaactg ttactctctc	1320
ctgattctgg actacttctc ctaccactg agtatgaagt ctgacctgct tgtgtctctt	1380



[0009]

gctggaccaa	tcagccagtt	caactacaag	cagtcettca	gcaacceaac	ttgtctgatt	1440
ctggctacag	tgccacacaa	cctgaceacc	atcaccaagc	cactgaaata	ctcctacatc	1500
aacaagtgtg	gcagactgct	gtctgatgac	aggacagagg	tgccacaact	agtgaatgcc	1560
aaccaatata	geccatgtgt	gagcattgtg	ccaagcacag	tgtgggagga	tggagactac	1620
tacaggaagc	aacttagccc	attggaggga	ggaggctggc	tgggtggcatc	tggcagcaca	1680
gtggctatga	cagaacaact	ccaaatgggc	tttggcatca	cagtccaata	tggcacagac	1740
accaactctg	tgtgtccaaa	attggagttt	gccaatgaca	ccaagattgc	cagccaactt	1800
ggcaactgtg	tggaatactc	cctctatgga	gtgtctggca	ggggagtgtt	ccagaactgt	1860
actgctgtgg	gagtggagaca	acagagggtt	gtctatgatg	cctaccagaa	cctgggtgggc	1920
taclactctg	algalggcaa	clactactgt	ctgagggtct	gtgtgtctgt	gccgtgtctt	1980
gtgatttatg	acaaggagac	caagaccat	gccacctgt	ttggatccgt	ggcttgtgaa	2040
cacatctcca	gcacaatgag	tcaalacage	aggagcacca	ggaglatgct	gaaaaggagg	2100
gacagcacat	atggaccact	ccaaacacct	gtgggctgtg	tgctgggact	ggtgaactcc	2160
tcctgtttg	tggaggactg	taaactgcca	ctgggacaat	ccctgtgtgc	cctgectgac	2220
acaccaagca	ccctgacacc	aaggtctgtg	aggtctgtgc	ctggagagat	gagactggca	2280
agcattgcct	tcaaccaccc	aatccagggt	gaccaactta	actctctcta	cttcaaacctg	2340
agcatcccaa	ccaacttctc	ctttggagtg	accaggaat	acatccagac	caccatccag	2400
aaggtgacag	tggactgtaa	geaatatgtg	tgtaatgget	tecagaagtg	tgaacaactt	2460
ctgagggaat	atggacaatt	ctgtagcaag	ataaaccagg	ctcttcatgg	agccaacctg	2520
agacaggatg	actctgtgag	gaacctgttt	gcctctgtga	agtecageca	gtccagecca	2580
atcatccctg	gctttggagg	agacttcaac	ctgacctgt	tggaaccggt	gagcatcagc	2640
acaggcagca	ggtctgccag	gtctgccatt	gaggacctgc	tgtttgacaa	ggtgaccatt	2700
gctgacctg	gctatatgca	gggctatgat	gactgtatgc	aacagggacc	tgcctctgcc	2760
agggacctga	tttgtgecca	atatgtgget	ggctacaagg	tgetgectcc	actgatggat	2820
gtgaatatgg	aggetgccta	cacctctctc	ctgctgggca	gcattgctgg	agtgggetgg	2880
actgcaggac	tgtctctctt	tgetgectcc	ccatttgecc	agagcatctt	ctacagactg	2940
aatggagtgg	gcatcaceca	acaggtgctg	tctgagaacc	agaaactgat	tgccaacaag	3000
ttcaaccagg	ctctgggagc	tatgcagaca	ggtctcacea	ccaccaatga	ggtttccag	3060
aaggtccagg	atgctgtgaa	caacaatgcc	caggctctga	gcaaactggc	atctgaactg	3120
agcaacacct	tiggagecat	ctctgctagc	attggagaca	tcateccagag	actggatgtg	3180
tiggaacagg	algeccagat	tgacagactg	alaaatggca	gactgaccac	ccatgaatgcc	3240

[0010]

tttgtggctc aacaacttgt gaggtctgag tetgtctgecc tgtctgecca acttgccaag	3300
gacaaggtga atgagtgtgt gaaggctcaa agcaagaggt ctggcttctg tggacaaggc	3360
accacacattg tgtcctttgt ggtgaatgcc ccaaatggac tetactttat geatgtgggc	3420
tactacceca gcaaccacat tgaggctggg tctgcctatg gactgtgtga tgetgccaac	3480
ccaaccaact gtattgcccc tgtgaatggc tacttcatca agaccaaaa caccaggatt	3540
gtggatgagt ggtcctacac aggctcctcc ttctatgccc ctgaaccaat caccctcctg	3600
aacacaaaat atgtggctcc acaggctgacc taccagaaca tcagcaccaa cctgctcct	3660
ccactgctgg gcaacagcac aggcattgac ttccaggatg aactggatga gtcttcaag	3720
aatgtgagca ccagcatccc aaacttttggc tcctgaccc agataaacac caccctgctg	3780
gacctgacct algagalgtc gtcctccaa caggctggta aggtctgaa tgagctctac	3840
attgacctga aagaactggg caactacacc tactacaaca agtggccatg gtacatctgg	3900
cigggtatca tlcaggact ggtggccctg gctcctgctg tcttctttat cctgtgctgt	3960
accggctgcg ggacaaactg tatggggaag ctgaaatgta atcggctgctg tgacagatac	4020
gaggaatatg atctggagcc ccacaaggtg cactccatt aa	4062

<210> 6

<211> 3768

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>

<400> 6

atgittattt tcttatttatt tcttactctc actagtggta gtgacctga cgggtgeacc	60
acttttgatg atgttcaagc tcttaattac actcaacata ctctatctat gaggggggtt	120
tactatcctg atgaaatttt tagatcagac actcttttatt taactcagga tttatttctt	180
ccatttttatt ctaatgttac agggtttcat actattaatc atacgtttgg caacctgtc	240
atacctttta aggatggat ttatttttgc gccacagaga aatcaaatgt tgtccgtggt	300
tgggtttttg gttctaccat gaacaacaag tcacagtcgg tgattattat taacaattct	360

[0011]

actaatgttg	ttatacgagc	atgtaacttt	gaattgtgtg	acaacccttt	ctttgctggt	420
tctaaacca	tgggtacaca	gacacatact	atgatattcg	ataatgcatt	taattgcact	480
ttcgagtaca	tatctgatgc	cttttegett	gatgtttcag	aaaagtcagg	taattttaaa	540
cacttacgag	agtttgtggt	taaaaataaa	gatgggtttc	tctatgttta	taagggtat	600
caacctatag	atgtagttcg	tgatctacct	tctggtttta	acactttgaa	acctattttt	660
aagttgcctc	ttggtattaa	cattacaaat	tttagagcca	ttcttacage	cttttcacct	720
gctcaagaca	tttggggcac	gtcagctgca	gcctattttg	ttggctatit	aaagccaact	780
acatttatgc	tcaagtatga	tgaaaatggt	acaatcacag	atgctgttga	ttgttctcaa	840
aatecacttg	ctgaactcaa	atgctctgtt	aagagctttg	agattgacaa	aggaatttac	900
cagacctcta	atltcagggt	lgttccctca	ggagatgttg	tgagattccc	taatattaca	960
aacttgtgtc	cttttgaga	ggtttttaat	gctactaaat	tcccttctgt	ctatgcatgg	1020
gagagaaaa	aaatltctaa	ttgtgttget	gatlactctg	tgctctacaa	ctcaacattt	1080
ttttcaacct	ttaagtctca	tggegtttct	gccactaagt	tgaatgatct	ttgettctcc	1140
aatgtctatg	cagattcttt	tgtagtcaag	ggagatgatg	taagacaaat	agegccagga	1200
caaactgggtg	ttattgctga	ttataattat	aaattgccag	atgatttcat	gggtttgtgc	1260
cttgccttga	atactaggaa	cattgatget	acttcaactg	gtaattataa	ttataaatat	1320
aggtatctta	gacatggcaa	gcttaggccc	tttgagagag	acatatctaa	tgtgcecttc	1380
tccctgatg	geaaaccttg	caceccacct	gctcttaatt	gttattgccc	attaaatgat	1440
tatggttttt	acaccactac	tggcattggc	taccaacctt	acagagttgt	agtactttct	1500
tttgaacttt	taaatgcacc	ggccacgggt	tgtggaccaa	aattatecac	tgaccttatt	1560
aagaaccagt	gtgtcaattt	taattttaat	ggactcactg	gtactggtgt	gttaactcct	1620
tcttcaaaga	gatttcaacc	atttcaacaa	tttggecgtg	atgtttctga	tttcactgat	1680
tccgttcgag	atcctaaaae	atctgaaata	ttagacattt	caccttgctc	ttttgggggt	1740
gtaagtgtaa	ttacacctgg	aacaaatgct	tcacttgaag	ttgetgttet	ataatcaagat	1800
gttaactgca	ctgaigtttc	tacagcaatt	catgcagatc	aactcacacc	agcttggcgc	1860
atatattcta	ctggaaacaa	tgtattccag	actcaagcag	getgtcttat	aggagetgag	1920
catgtegaca	cttcttatga	gtgcgacatt	cctattggag	ctggcatttg	tgetagttag	1980
catacagttt	ctttattacg	tagtactage	caaaaateta	ttgtggetta	tactatgtct	2040
ttaggtgctg	atagttcaat	tgcttactct	aataacacca	ttgctatacc	tactaacttt	2100
tcaattagca	ttaactacaga	agtaatgect	gtttctatgg	ctaaaacctc	cgtagattgt	2160
aalatgtaca	tctgoggaga	ttctactgaa	tgtgctaatt	tgcttctcca	ataatgtagc	2220

[0012]

ttttgcacac aactaaatcg tgcactctca ggtattgctg ctgaacagga tcgcaacaca	2280
cgtgaagtgt tegetcaagt caaacaaatg tacaaaacce caaetttgaa atattttggt	2340
ggttttaatt tttcacaaat attacetgac cctctaaage caactaagag gtettttatt	2400
gaggacttgc tttttaataa ggtgacactc gctgatgctg gcttcatgaa gcaatatggc	2460
gaatgcctag gtgatattaa tgctagagat ctcattingtg cgcagaagti caatggactt	2520
acagtgttgc cacctctgct cactgatgat atgattgctg cctacactgc tgetctagtt	2580
agtggtaactg ccactgctgg atggacattt ggtgctggcg ctgctcttca aatacctttt	2640
gctatgcaaa tggcatatag gttcaatggc attggagtta cccaaaatgt tctctatgag	2700
aaccaaaaac aaategceaa ccaatttaac aaggcgatta gtcaaattca agaatcaectt	2760
acaacaacat caactgcatt gggcaagctg caagacgttg ttaaccagaa tgcicaagca	2820
ttaaacacac ttgttaaaca acttagctct aattttggtg caatttcaag tbtgctaaat	2880
gatalccttt cgcgacttga taaagtcgag gggagggtac aaattgacag gttaatlaca	2940
ggcagacttc aaagccttca aacctatgta acacaacaac taatcagggc tgetgaaatc	3000
agggettctg ctaatcttgc tgetactaaa atgtctgagt gtgttcttgg acaatcaaaa	3060
agagttgact tttgtgaaa gggctaccac cttatgtcct tcccacaage agecccgcat	3120
ggtgttgtct tctacatgt cacgtatgtg ccateccagg agaggaactt caccacagcg	3180
ccagcaattt gtcatgaagg caaagcatac ttccctcgtg aagggttttt tbtgtttaat	3240
ggcacttctt ggtttattac acagaggaac ttcttttctc cacaaataat tactacagac	3300
aatacatttg tctcaggaaa ttgtgatgtc gttattggca tcattaaca cacagtttat	3360
gatcctctgc aacctgagct tgactcattc aaagaagagc tggacaagta cttcaaaaat	3420
catacatcac cagatgttga ttttggcgac atttcaggca ttaacgettc tgetgtcaac	3480
attcaaaaag aaattgaccg cctcaatgag gtcgctaaaa atttaaatga atcactcatt	3540
gaccttcaag aattgggaaa atatgagcaa tatattaaat ggccttggta tgtttggctc	3600
ggcttcatig ctggactaat tgccatcgtc atggttaciaa ttttgetttg ttgeatgact	3660
agttgttgca gtigccitcaa ggggtcatgc ttttgtggtt cttgctgcaa gtttgatgag	3720
gatgactctg agccagttct caagggtgtc aaattacatt acacataa	3768

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 1554

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

[0013]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 7

atgttgctctt atctaattct tgcaattatt gtttgcctta ttttaggeaa aattgaaatc	60
gtcttccctc agcatactac tggagattgg aagagggttc ctcatgaata caattactgt	120
cccactagtg cagataaaaa ctcacatggg actcagacag gaattcctgt tgagctaaca	180
atgceccaagg gactaacaac acatcagggtt gatgggttta tgtgtcactc tgccttatgg	240
atgaccactt gfgatttcag atggtatgga cctaaataca taacceactc tatacataat	300
gaggagccta cagattacca atgtttggaa gccatcaagg catataaaga tgggtttagc	360
tttaatccag ggttccctcc teagagetgt gggtatggta eggtcacgga cgetgaagcc	420
catattataa cagtcactcc tcactctggt aaagtagatg agtacactgg agagtggatt	480
gacccacatt tcacggggg aagatgcaag ggcaaaattt gtgaaacagt ccacaactcc	540
acaaaatggt ttacatcttc agatggagaa agtgtctgta gtcaattatt cactctagtt	600
ggaggaactt tttctctga ctcagaggaa attacttcaa tgggactacc agaaacaggg	660
atgaggagta attattttcc ttacatatcc acagagggaa tatgcaagat gccgttctgc	720
agaaaagccag ggtacaaact taagaatgac ctctggtttc agatcacgga tecagattg	780
gataaaaacag ttagggatct tccgcacatc aaagattgtg atctctctc atccallata	840
acaccagggg aacatgcaac agacatatcc ctgatatcag atgtggaaag aatcctggat	900
tatgctcttt gtcaaaaacac atggagcaaa atlgaagccg gagaaccaat cactccigta	960
gatctcagct accttggacc aaagaatccc ggagtaggcc cggtttttac cgtcataaat	1020
ggttctttgc attacttcaac atcaaaatat ctgcgtgtgg aactggaaag tctgttata	1080
cccagaatgg aaggagaggt tgcaggaact agaattgtgc ggcaattgtg ggatcaatgg	1140
ttcccttttg gagaggetga gattggacce aatggtgtgt tgaagaccaa gcaaggatac	1200
aaattcccat tacacatcat tggaacagga gaggtagata gtgacatcaa aatggagagg	1260
attgttaaac actgggaaca cccccacatt gaagccctc agacattttt aaaaaaagat	1320
gatacagaag aagtcactca ttatggcgac acaggggtat caaaaaacce agttgagtia	1380
gttgaggget ggtttagtgg atggaggagc tctatcatgg gagtgggtgc tgtgattatc	1440
ggattcgtga ttttaattt ttttaattaga ctgattggag tcttatccag tctttttaga	1500

[0014]

caaaaaagaa ggccaattta taaatcggat gtagagatgg cccacttccg ttaa 1554

<210> 8

<211> 2571

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>

<400> 8

atgagagtga cggggatcag gaagaattat cagcatttat ggagatgggg caccatgctc 60  
 cttgggatgt tgatgatctg tagtgctgca gaaaaattgt gggttacagt ctattatggg 120  
 gtacctgtat ggaaagaagc aaataccact ttattttgtg catcagatgc taaageatat 180  
 gatacagagg tacataatgt ttgggccaca catgectgtg taccacaga ccccagccca 240  
 caagaagtat tcttggaaaa tgtgacagaa aactttaaca tgttgaaaa tgacatggta 300  
 gaacagatgc atgaagatat aatcagttta tgggatcaaa gectaaagcc atgigtaaaa 360  
 gtaaccccac tctgtgttac tttaaattgc actaatttgg ggaatactac taataccagt 420  
 aglaatgcca glaglatgat agagggagga gaaaataaaa actgctcttt caatallacc 480  
 acaagcatga gaactaaggt gaaagattat gcattatttt ataaacttga tatagtacca 540  
 atagataata aggataatac cagctatagg ttgataaatt gtaacacete agtcattaca 600  
 caagcttgtc caaaggtatc ctttgagcca attcccatac attattgtac cccggtgtgt 660  
 ttggegatte taaagtgtaa cgataaaaacg ttcaatggaa caggaccatg taaaatgtc 720  
 agtacagtac aatgtacaca tggatttagg ccagtagtat caaccaact gctgttaaat 780  
 ggcagtttag cagaagaaga ggtagtaatt agatctagca atttcacgaa caatgctaaa 840  
 gtcataatag tacagctgaa tgaatctgta ataattaatt gtacaagacc caacaacaat 900  
 acaagaaaaa gtatacatct aggacaaggg cgagcatggt atacaacagg acaaataata 960  
 ggagatataa gacaagcaca ttgtaacctt agtagaacag aatggaataa cactttaaag 1020  
 cagatagcta aaaaattaag agaacaattt gggaacaaaa caataatctt taatcaatct 1080  
 tcaggagggg acccagagat tgtaatgcac agttttaatt gtggagggga attttctac 1140

[0015]

tgtaatacat cacaactggt taatagtact tggaataata atagtacttg gaatgatact	1200
agtatttggg atgatactac aggaaatgac aatateacgc tceettgcag aataaaacaa	1260
attataaaca tgtggcagga agtagggaaa gcaatgtatg cccctcccat tgcaggacaa	1320
attagatggt cateaaatat tacagggtta ctattaacaa gagatggtgg tactaatgaa	1380
agcgagacca ccgagatett cagacctgca ggaggagaca tgagagacaa ttggagaagt	1440
gaattatata aatataaagt agtgaaaatt gaaccaatag gaatagcacc caccaaggca	1500
aagagaagag tgggtgcagag agaaaaaaga gcagtgggaa cgataggagc tatgttccct	1560
gggttcttgg gagcagcagg aagcactatg ggccagcgt caatgacgt gacggtacag	1620
gccagacaat tgatgtctgg tatagtgcaa cagcagagaa atttctgag ggetattgag	1680
gcgcaacagc alctgligca actcacagtc tggggcatca agcagctcca ggcaagagtc	1740
ttggetgtgg aaagatacct aaaggatcaa cagegcctag ggatttgggg ttgctctgga	1800
aaactcaitt gcaccactgc tgtgccttgg aatagtagtt ggagtaataa aaatctgagt	1860
gagatttggg ataaaatgac ttggatgcag tgggaaagag aaattgacaa ttacacaaga	1920
gaaatataca ccttaattga aaaatcgcag aaccaacaag aaaagaatga actagaacta	1980
ttggaattgg ataagtgggc aagcttgtgg aattggtttg acataacaca atggetgtgg	2040
tatatcaaga tattcataat gatagtagga ggcttggtag gtttaagaat agtttttact	2100
gtactttctc tagtaaatag agttaggcag ggatactcac cattgtcatt acagaccgc	2160
ttcccaacce agaggggacc cggeaggccc gaaggaatcg aagaagaagg tggagagcga	2220
gacagagaca gatecgagag attagtgacc ggattcttga ctttttctg ggaggatcta	2280
cggagcctgt geetcttcag ctaccaaccgc ttgagagact tactcttgat tgtaacaagg	2340
attgtggaac ttctgggacg caggggttgg gaagccctca aatattggtg gaatctcctg	2400
cagtattgga ttcaggaact aaagaatagt getattagct tgettaacgc cacagecata	2460
gcagtagctg aggggacaga tagggttata gaaatagcac aaagagcttt tagggctatt	2520
ctccacatac ctacgagaat cagacagggc tttgaaaggg ctttgetata a	2571

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 2429

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

[0016]

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 9

agtaatcaat tacggggtea ttagttcata geccatataat ggagttcegc gttacataac	60
ttacggtaaa tggccccgect ggctgaccgc ccaacgaccc cegcccattg acgtcaataa	120
tgacgtatgt teccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgteaa tgggtggagt	180
atttacggta aactgeccac ttggcagtae atcaagtgt tcatatgcca agtacgcccc	240
ctattgacgt caatgaeggt aaatggcccc cctggcatta tgcccagtae atgaccttat	300
gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcac cgctattacc atgggtgatgc	360
ggttttggca gtacatcaat gggegtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc	420
tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa	480
aatgtcgtaa caactcegcc ceattgaecg aaatggggcg taggctgtga cgggtgggag	540
tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct	600
gttttgacct ccatagaaga caccgggacc gatccagcct cegcggccgg gaacggtgca	660
ttggaacgcg gattccccgt gccaaagatg acgtaagtac cgcctataga gtctatagcc	720
ccacccccct ggcttegtta gaacgcggct acaattaata cataacctta tgtatcatac	780
acatacgatt taggtgacac tatagaataa catccacttt gccittctct ccacaggtgt	840
ccactcccag gtccaactgc acctcggttc tategattga attccacct gggatggtea	900
tgtatcatcc tttttctagt agcaactgca accgggtgac attctcaggt gcagctgggtg	960
cagtctgggg gtcagatgaa gaagcctggc gagtcgatga gaatttcttg tgggcttct	1020
ggatatgaat ttattgattg tacgctaaat tggattcgtc tggeccccgg aaaaaggect	1080
gagtggatgg gatggctgaa gcctcggggg ggggccgtca actacgcacg tccacttcag	1140
ggcagagtga ceatgaetg agacgtttat tccgacacag cttttttgga gctgcgctg	1200
ttgacagtag acgacacggc cgtctacttt tgtactaggg gaaaaaactg tgattacaat	1260
tgggactteg aacactgggg ceggggcacc ceggicateg tctcctcage gtegaccaag	1320
ggccccatgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc	1380
ctgggctgcc tggteaagga ctacttcccc gaacctgtga cggctctgtg gaactcagge	1440
gccctgacca gggcgctgca caccttcccc gctgtcttac agtctcaggt actctactcc	1500
ctcagcagcg tggtagccgt gccctccage agcttgggca cccagaccta catctgcaac	1560
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac	1620



[0017]

aaaactcaca	catgeccacc	gtgeccagca	cetgaactcc	tggggggacc	gtcagtcctc	1680
ctcttcccc	caaaacccaa	ggacacectc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacatgc	1740
gtggtggagg	acgtgagcca	cgaagaccct	gagggtcaagt	teaactggta	cgtggacggc	1800
gtggagggtgc	ataatgccaa	gacaaagccg	cgggaggagc	agtacaacag	cacgtaccgt	1860
gtggtcagcg	tecteacegt	cctgcaccag	gactggctga	atggcaagga	gtacaagtgc	1920
aaggtctcca	acaaagccct	cccagccccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	agccaaaggg	1980
cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccctg	cccccatccc	gggaggagat	gaccaagaac	2040
caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc	ttctatccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	2100
gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacgc	ctcectgct	ggaectcegac	2160
ggctccttct	tectctatag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	2220
gtcttctcat	gctcegtgat	gcattgagct	ctgeacaacc	actacacgea	gaagagcctc	2280
tccctgtccc	egggtaaatg	aaactigtgt	attgcagctt	ataatggta	caaataaagc	2340
aatagcatca	caaatttcac	aaataaagca	tttttttcac	tgcattctag	ttgtggtttg	2400
tccaaactca	tcaatgtatc	ttatcatgt				2429

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 1706

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 10

agtaatcaat	tacggggtea	ttagttcata	gcccataat	ggagttccgc	gttacataac	60
ttacggtaaa	tggcccgcct	ggctgaccgc	ccaacgacc	ccgccattg	acgtcaataa	120
tgacgtatgt	teccatagta	acgccaatag	ggactttcca	ttgacgtcaa	tgggtggagt	180
atttacggta	aaactgccac	ttggcagta	atcaagtgt	tcatatgcca	agtacgccc	240
ctattgacgt	caatgacgg	aaatggccc	cctggcatta	tgccagta	atgacctat	300
gggaattcc	tacttggcag	tacatctac	tattagtc	cgctattacc	atggtgatgc	360

[0018]

ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc	420
tccaccccat tgacgtcaat gggagittgt ttggcacca aatcaacgg gactttccaa	480
aatgtcgtaa caactecgcc ccattgacgc aatggggcgg taggcgtgta cggtgggagg	540
tctatataag cagagctcgt ttagtgaace gtcagatcgc ctggagacgc catecaaget	600
gttttgacct ccatagaaga caccgggacc gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca	660
ttggaacgcg gattccccgt gccaaagatg acgtaagtac cgcctataga gtctatagcc	720
ccacccccctt ggcttcgtta gaacgcggct acaattaata cataacctta tgtatcatac	780
acatacgatt taggtgacac tatagaataa catccacttt gccittctct ccacaggtgt	840
ccactcccag gtccaactgc acctcggttc tategattga attccacat gggatggtca	900
tgtatcatcc tttttctagt agcaactgca accggttccct gggccgaaat tgtgttgaca	960
cagtctccag gcacctgtc tttgtctcca ggggaaacag ccatcatctc ttgtcggacc	1020
agtcagtatg gttcccttagc ctggtatcaa cagaggcccc gccaggcccc caggctcgtc	1080
atctattcgg getctactcg ggccctggc atcccagaca ggttcagegg eagtcggtgg	1140
gggccagact acaatctcac catcagcaac ctggagtcgg gagattttgg tgtttattat	1200
tgccagcagt atgaatTTTT tggccagggg accaaggtcc aggtcgacat taagegaggt	1260
cagcccaagg ctgccccctc ggtaactctg tccccccct cgagtgagga gettcaagec	1320
aacaaggcca cactgggtgt tctcataagt gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc	1380
tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa	1440
agcaacaaca agtaecgggc cagcagctac ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtec	1500
cacagaagct acagctgccg ggtcacgcat gaaggagca ccgtggagaa gacagtggcc	1560
cctacagaat gtccatagaa cttgtttatt gcagcttata atggttacia ataaagcaat	1620
agcatcacia atttcacaaa taaagcattt ttttactgc attctagttg tggtttgtcc	1680
aaactcatca atgtatctta tcatgt	1706

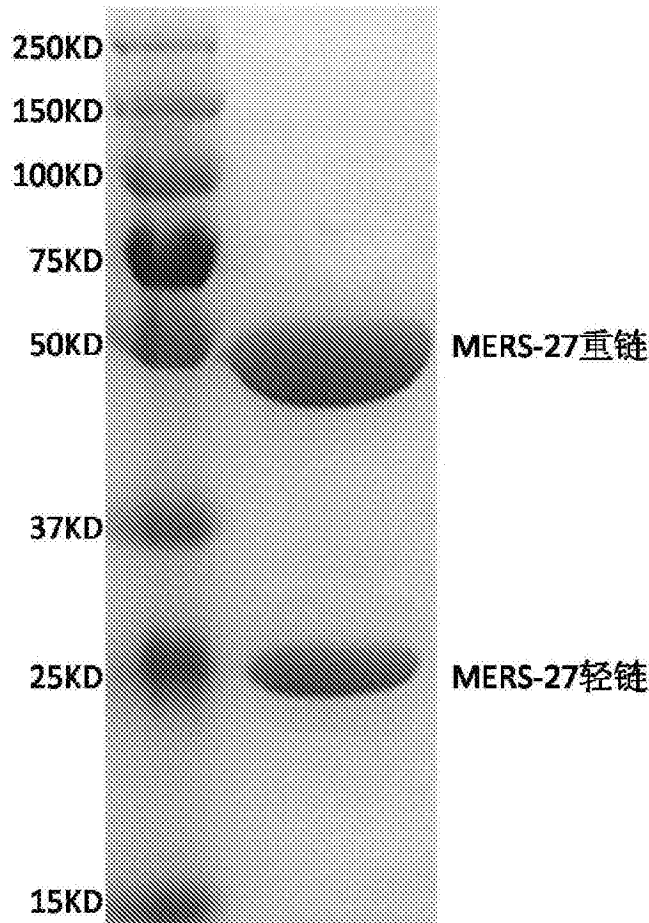


图1

MERS-27

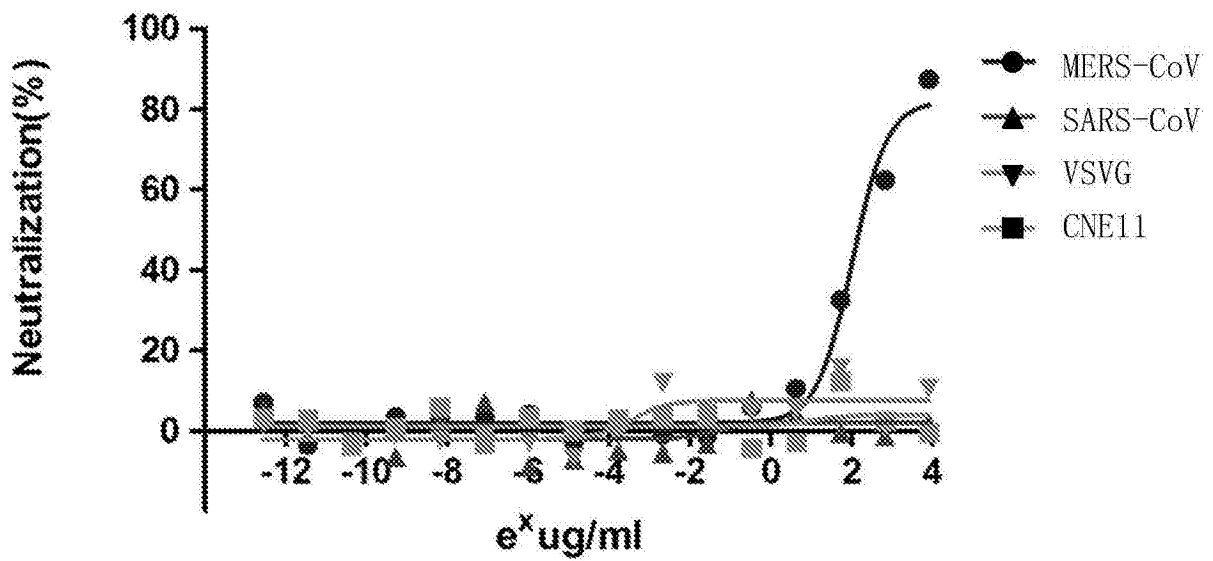


图2

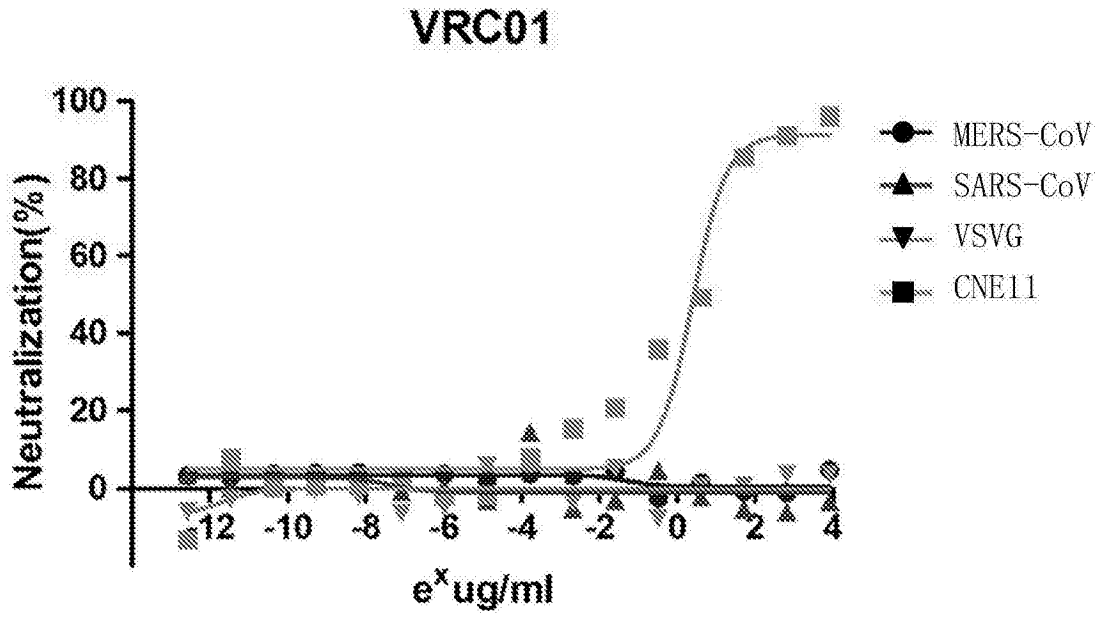


图3