



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107365387 B

(45) 授权公告日 2022.03.15

(21) 申请号 201610316117.X

(22) 申请日 2016.05.12

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107365387 A

(43) 申请公布日 2017.11.21

(73) 专利权人 阿思科力(苏州)生物科技有限公司  
地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区  
星湖街218号A2楼427单元

(72) 发明人 李华顺 任宝永 樊向梅

(74) 专利代理机构 北京布瑞知识产权代理有限公司 11505  
代理人 孟潭

C07K 16/30 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1795208 A, 2006.06.28

WO 2015095895 A1, 2015.06.25

CN 104487587 A, 2015.04.01

MORLOT, C.等.Structural insights into the Slit-Robo complex.《PNAS》.2007,第104卷(第38期),14923-14928.

审查员 王溯铭

(51) Int. Cl.  
C07K 16/46 (2006.01)

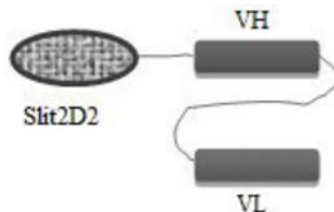
权利要求书1页 说明书6页  
序列表16页 附图2页

(54) 发明名称

一种双特异性抗原结合构建体及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种双特异性抗原结合构建体及其制备方法和应用,所述的构建体包括第一抗原结合单元和第二抗原结合单元,所述的第一抗原结合单元为特异性结合免疫细胞表面抗原的单链可变区抗体片段ScFv,所述的第二抗原结合单元为特异性结合肿瘤细胞表面抗原Robo1的Slit2D2蛋白片段。即所述的构建体能够同时结合免疫细胞表面抗原和肿瘤细胞表面Robo1分子,从而拉近肿瘤细胞和免疫细胞间的距离,有效激活静止的免疫细胞,起到杀伤肿瘤的效果,且具有分子量小、组织穿透性好等优点,对高表达Robo1肿瘤细胞具有显著的杀伤效果,可用于抗肿瘤药物的开发。



1. 一种双特异性抗原结合构建体,所述的构建体包括第一抗原结合单元和第二抗原结合单元,所述的第一抗原结合单元为特异性结合免疫细胞表面抗原CD3的单链可变区抗体片段ScFV;所述的第二抗原结合单元为特异性结合肿瘤细胞表面抗原Robo1的Slit2D2片段;

所述的免疫细胞选自:T细胞、NKT细胞和CIK细胞;

所述的单链可变区抗体片段ScFV包括VH和VL;

所述的构建体选自SEQIDNO:6、SEQIDNO:7、SEQIDNO:8和SEQIDNO:9所示的氨基酸序列。

2. 如权利要求1所述的构建体,其特征在于,所述的构建体的构建方式包括:VH-VL-Slit2D2、VL-VH-Slit2D2、Slit2D2-VH-VL、Slit2D2-VL-VH。

3. 一种如权利要求1或2所述的构建体的制备方法,其具体步骤包括:

(1) 重组载体的构建;

(2) 转化体的制备和发酵;

(3) 构建体蛋白的分离和纯化;

(4) 构建体蛋白的鉴定,

步骤(1)包括以下具体步骤:

通过全基因合成得到编码构建体蛋白的基因片段,以其为模板,通过PCR扩增得到PCR产物,纯化回收,将其克隆至载体质粒中,将得到的重组载体转化到第一宿主细胞后转种到含有氨苄青霉素的固体培养基中进行繁殖、筛选阳性克隆、通过测序确认载体构建成功并保种;

所述的载体质粒为pCDNA质粒;

所述的第一宿主细胞包括但不限于大肠杆菌菌株;

步骤(2)包括以下具体步骤:

在第一宿主细胞中提取重组载体;

培养第二宿主细胞,当细胞密度达到 $2.5 \times 10^6$ 细胞/毫升时转染已提取的重组载体,成功转染目标基因的第二宿主细胞为转化体,筛选转化体,进行转化体的发酵,5天后收集上清;所述的第二宿主细胞包括但不限于ExpiCHO细胞。

4. 一种药物组合物,包括权利要求1或2所述的双特异性抗原结合构建体以及药学上可接受的辅料。

5. 一种权利要求1或2所述的双特异性抗原结合构建体在制备抗肿瘤药物中的应用。

6. 如权利要求5所述的应用,其特征在于,所述的肿瘤为高表达Robo1的肿瘤及相关疾病。

## 一种双特异性抗原结合构建体及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及免疫学技术领域,具体涉及一种双特异性抗原结合构建体及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] Robo是一次跨膜的受体蛋白,在哺乳动物中,已经克隆到4个Robo基因。从物种进化的角度看,Robo1,2,3的胞外部分非常保守,从果蝇到人类都是由5个Ig样功能区和3个FibronectinIII型重复序列组成。Robos有很短的跨膜区域和一个较长的胞内区;按照序列的保守性,胞内区被划分为4个更小的区域,分别命名为:CC0,CC1,CC2,CC3。Robos胞外的IgG domains被认为是与配体Slit结合所必需的,较长的胞内区域则和一些重要的信号分子相互作用,参与Slit/Robo下游的信号转导,从而完成刺激信号由细胞外部到内部骨架的传递。目前,已完成slit2与Robo相互作用区域蛋白质的机构解析,发现slit2的第二个结构域D2与Robo1的Ig1结合,进而启动信号传导。

[0003] 组织病理学检测显示Robo1在多种癌症中过表达,如肝细胞癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤等。有研究显示Robo1在肝癌中大量表达,而在正常组织中只有少量表达,且84.7%的肝癌组织样本为阳性表达;80%的结肠癌患者的癌组织高度表达Robo1mRNA,45%的患者是正常组织的4倍,15%的患者是正常组织的12倍,因此Robo1可以作为一种新的肿瘤相关抗原,是一种潜在的治疗和诊断靶标。

[0004] 分化簇3(CD3)分子仅存在于T细胞表面,常与T细胞受体(T cell receptor,TCR)紧密结合形成TCR-CD3复合体,具有T细胞活化信号转导,稳定TCR结构的功能。

[0005] 本发明通过提供一种具有分别可结合CD3和Robo1的抗原结合部位的双特异性抗原结合构建体,可有效地激活静止的T细胞,达到杀伤病变细胞的目的。

### 发明内容

[0006] 本发明的一个目的是提供一种双特异性抗原结合构建体,所述的构建体包括第一抗原结合单元单元和第二抗原结合单元,所述的第一抗原结合单元为特异性结合免疫细胞表面抗原的单链可变区抗体片段(single-chain variable fragment,ScFV,又称为单链抗体);所述的第二抗原结合单元为特异性结合肿瘤细胞表面抗原Robo1的Slit2D2片段,其具有与SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;

[0007] 优选的,所述的免疫细胞选自:T细胞、NKT细胞和CIK细胞;更优选为T细胞;

[0008] 优选的,所述的第一抗原结合单元特异性结合免疫细胞表面抗原CD3;

[0009] 优选的,所述的ScFV包括重链可变区结构域(heavy chain variable region,VH)和轻链可变区结构域(light chain variable region,VL);所述的ScFV中,VH通过C末端与VL的N末端连接,或VH通过N末端与VL的C末端连接;所述的连接可为直接连接,无任何连接肽,即仅通过形成肽键实现连接;也可通过连接肽实现;优选的,所述的连接通过连接肽实

现,所述的连接肽为含1-20个氨基酸的多肽,更优选为10-16个氨基酸,进一步优选为14个氨基酸;

[0010] 所述的VH具有与SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;

[0011] 所述的VL具有与SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;

[0012] 优选的,所述的ScFV具有与选自SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;

[0013] 优选的,所述的构建体中,Slit2D2通过C末端与ScFV的N末端连接,或Slit2D2通过N末端与ScFV的C末端连接;所述的连接可为直接连接,无任何连接肽,即仅通过形成肽键实现连接;也可通过连接肽实现;优选的,所述的连接通过连接肽实现,所述的连接肽为含1-10个氨基酸的寡肽,更优选为3-7个氨基酸,进一步优选为5个氨基酸;

[0014] 在本发明的一个实施例中,所述的构建体的构建方式包括:VH-VL-Slit2D2、VL-VH-Slit2D2、Slit2D2-VH-VL、Slit2D2-VL-VH,“-”表示连接键或连接肽。

[0015] 在本发明的一个优选实施例中,所述的构建体具有与选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0016] 本发明还提供一种编码上述构建体蛋白的基因。

[0017] 本发明还提供一种上述构建体相关的生物材料,包括含有上述编码构建体蛋白的基因的重组载体、重组细胞、重组菌株、重组病毒。

[0018] 本发明所述的构建体可人工合成,也可先合成其编码基因,再通过生物表达得到。

[0019] 本发明还提供一种上述构建体的制备方法,其具体步骤包括:

[0020] (1) 重组载体的构建;

[0021] (2) 转化体的制备和发酵;

[0022] (3) 构建体蛋白的分离和纯化;

[0023] 任选的,(4) 构建体蛋白的鉴定。

[0024] 所述的步骤(1)包括以下具体步骤:

[0025] 通过全基因合成得到编码构建体蛋白的基因片段,以其为模板,通过PCR扩增得到PCR产物,纯化回收上述产物,将其克隆至载体质粒中,将得到的重组载体转化到第一宿主细胞后转种到含有氨苄青霉素(AMP)的固体培养基中进行繁殖、筛选阳性克隆、通过测序确认载体构建成功并保种;

[0026] 所述的载体质粒为pCDNA质粒,优选为pCDNA4.3;

[0027] 所述的第一宿主细胞包括但不限于大肠杆菌菌株,优选为TOP10菌株;

[0028] 所述的步骤(2)包括以下具体步骤:

[0029] 在第一宿主细胞中提取重组载体;

[0030] 培养第二宿主细胞,当细胞密度达到 $2.5 \times 10^6$ 细胞/毫升时转染已提取的重组载体,成功转染目标基因的第二宿主细胞为转化体,筛选转化体,进行转化体的发酵,5天后收集上清;

[0031] 所述的第二宿主细胞包括但不限于ExpiCHO细胞。

- [0032] 所述的步骤(3)包括以下具体步骤:
- [0033] 取步骤(2)收集的培养液上清,高速离心,分离并纯化构建体蛋白;
- [0034] 所述的纯化包括但不限于离子交换层析纯化蛋白。
- [0035] 所述的步骤(4)包括以下具体步骤:
- [0036] 鉴定融合蛋白的分子量和纯度。
- [0037] 所述的融合蛋白的分子量鉴定可以通过一般的蛋白生化手段检测,包括但不限于:SDS-PAGE、Western blotting、质谱MS等。
- [0038] 所述融合蛋白的纯度通过SEC-HPLC检测蛋白。
- [0039] 本发明还提供一种药物组合物,包括上述双特异性抗原结合构建体,以及药学上可接受的辅料。
- [0040] 本发明所述的药物组合物可以为片剂(包括糖衣片剂,膜包衣片剂,舌下片剂,口腔崩解片,口腔片剂等等),丸剂,粉剂,颗粒剂,胶囊剂(包括软胶囊,微胶囊),锭剂,糖浆剂,液体,乳剂,混悬剂,控制释放制剂(例如,瞬时释放制剂,缓释制剂,缓释微囊),气雾剂,膜剂(例如,口服崩解膜剂,口腔粘膜-粘附膜剂),注射剂(例如,皮下注射,静脉注射,肌肉注射,腹膜内注射),静脉滴注剂,透皮吸收制剂,软膏剂,洗剂,粘附制剂,栓剂(例如,直肠栓剂,阴道栓剂),小药丸,鼻制剂,肺制剂(吸入剂),眼睛滴剂等等,口服或胃肠外制剂(例如,静脉内,肌肉内,皮下,器官内,鼻内,皮内,滴注,脑内,直肠内等给药形式,给药至肿瘤的附近和直接给药至病变处)。优选的,所述的药物组合物为注射剂。
- [0041] 本发明所述的药学上可接受的辅料优选为药学上可接受的注射剂辅料,例如等渗的无菌盐溶液(磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁等,或上述盐的混合物),或干燥的例如是冷冻干燥的组合物,其适当地通过加入无菌水或生理盐水形成可注射溶质。
- [0042] 本发明还提供一种上述双特异性抗原结合构建体在制备抗肿瘤药物中的应用。
- [0043] 本发明还提供一种上述双特异性抗原结合构建体在抗肿瘤药物的筛选和药效评价中的应用。
- [0044] 优选的,所述的肿瘤为高表达Robo1的肿瘤及相关疾病,此处所述的高表达指肿瘤细胞中Robo1的表达水平高于正常细胞中其表达水平。
- [0045] 本发明中术语“结构域”是指是生物大分子中具有特异结构和独立功能的区域,例如Slit2蛋白D2结构域是指Slit2蛋白中4个富含亮氨酸的重复序列中的第二结构域。
- [0046] 本发明提供的双特异性抗原结合构建体,能够同时结合免疫细胞表面抗原和肿瘤细胞表面Robo1分子,尤其是免疫细胞表面CD3分子和肿瘤细胞表面Robo1分子,从而拉近肿瘤细胞和免疫细胞间的距离,有效激活静止的免疫细胞,尤其是T细胞,起到杀伤肿瘤的效果,与传统抗体相比,具有分子量小、组织穿透性好等优点,对高表达Robo1肿瘤细胞具有显著的杀伤效果,可用于抗肿瘤药物的开发。实验表明,本发明的双特异性抗原结合构建体VH-VL-Slit2D2、LV-VH-Slit2D2、Slit2D2-VL-VH、Slit2D2-VH-VL对乳腺癌细胞MDA-MB-231、肝癌细胞SMCC7721均具有较高的杀伤活性。

## 附图说明

- [0047] 图1为本发明的双特异性抗原结合构建体的构建示意图。

[0048] 图2为本发明的双特异性抗原结合构建体表达载体图谱。

[0049] 图3为实施例1中双特异性抗原结合构建体蛋白的SDS-PAGE电泳图,其中M为标志物泳道,6和7为双特异性抗原结合构建体蛋白泳道。

[0050] 图4为实施例2中检测药物活性的肿瘤杀伤实验结果。

## 具体实施方式

[0051] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0052] 实施例1:双特异性抗原结合构建体Slit2D2-ScFV的制备

[0053] 本实施例制备的双特异性抗原结合构建体为Slit2D2-VH-VL,其构建示意图如图1所示。

[0054] 1. 蛋白表达

[0055] 1.1实验材料:

[0056] 细胞株:ExpiCHO-S<sup>TM</sup> cells (Gibco Catalog No.A29127)

[0057] 转染试剂盒:ExpiFectamine<sup>TM</sup> CHO Transfection Kit (Gibco Catalog No.A29129) OptiPRO<sup>TM</sup> SFM (Gibco Catalog No.12309-050)

[0058] 培养基:ExpiCHO<sup>TM</sup> Expression Medium (Gibco Catalog No.A29100-01)

[0059] pCDNA3.4质粒载体 (Invitron)

[0060] 1.2实验过程:

[0061] 依据设计的Slit2D2-ScFV的基因序列(如SEQ ID NO:8所示),通过全基因合成得到Slit2D2-VH-VL基因片段,并以其为模板通过PCR扩增得到PCR产物,用胶回收试剂盒纯化回收上述产物。根据T-A克隆原理,将其克隆至pCDNA3.4载体中,重组质粒图谱如图2所示,然后转化至大肠杆菌TOP10中,氨苄青霉素筛选并挑取阳性克隆,并通过测序确认载体构建成功。用无内毒素DNA提取试剂盒提取质粒DNA,用于转染ExpiCHO-S<sup>TM</sup>细胞。培养ExpiCHO-S<sup>TM</sup>细胞,培养条件为:37℃、含8%CO<sub>2</sub>的培养箱,摇床培养,当密度达到 $2.5 \times 10^6$ 细胞/毫升时进行转染。在ExpiCHO<sup>TM</sup> Expression Medium中培养转染后的ExpiCHO-S<sup>TM</sup>细胞,转染5天后收集培养液上清,高速离心,保留上清,用于后续纯化。

[0062] 2. 蛋白纯化

[0063] 2.1实验仪器和材料:

[0064] AKTA蛋白纯化系统;

[0065] Binding Buffer:20mM磷酸盐、0.5M NaCl、20mM咪唑,调pH至7.4;

[0066] Elution Buffer:20mM磷酸盐、0.5M NaCl、500mM咪唑,调pH至7.4;

[0067] 去离子水;

[0068] 20%的乙醇溶液;

[0069] 2.2实验过程:

[0070] (1) 启动AKTA设备,将His柱与AKTA连接;

[0071] (2) 使用3-5个柱体积的去离子水清洗His柱;

- [0072] (3) 使用5个柱体积的Binding Buffer平衡His柱；  
[0073] (4) 取出过滤的细胞上清液，依次流过His柱；  
[0074] (5) 使用Binding Buffer清洗杂蛋白，直至UV280处吸光值趋近于0；  
[0075] (6) 使用Elution Buffer洗脱目的蛋白，当UV280>400的时候开始收集洗脱液；  
[0076] (7) PBS于4℃透析收集的蛋白洗脱液，透析后的蛋白保存于-80℃；  
[0077] (8) 蛋白收集结束后，使用10个柱体积的Binding Buffer冲洗His柱；  
[0078] (9) 使用10个柱体积的去离子水清洗His柱；  
[0079] (10) 使用10个柱体积的20%的乙醇清洗His柱，并将His柱保存于20%的乙醇中，4℃存放；

[0080] (11) 透析袋透析去除盐离子，置换为PBS溶液保存蛋白。

[0081] 注：a. 纯化过程中所使用的试剂均需用0.45um滤膜过滤。

[0082] b. 纯化过程中禁止空气进入His柱。

[0083] c. 整个过程应在冰上操作，以防蛋白失活。

### [0084] 2.3实验结果

[0085] 利用上述纯化过程获得目的蛋白，其SDS-PAGE电泳图如图3所示。由图3可知，目的蛋白分子量约为55KD，且纯度非常高，未检测到杂蛋白，表明已成功构建Slit2D2-VH-VL的重组表达载体，并实现其在宿主细胞中的表达。

[0086] 实施例2肿瘤杀伤实验检测药物活性

[0087] 采用乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase;LDH)释放法测定药物对肿瘤细胞的杀伤活性。

#### [0088] 1.1实验材料：

[0089] 检测试剂盒：CytoTox96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay kit (promega)；

[0090] 试剂盒成分：5vials Substrate Mix、60ml Assay Buffer、25μl LDH Positive Control、5ml Lysis Solution(10X)、65ml Stop Solution；

[0091] 靶细胞：乳腺癌细胞MDA-MB-231、肝癌细胞SMCC7721、PBMC；

[0092] 药物：双特异性抗原结合构建体蛋白Slit2D2-VH-VL(实施例1制备纯化得到)；

[0093] 培养基：DMEM(10%FBS,5%双抗)(Gibco)、T细胞培养基(Gibco)；

[0094] 试剂准备：Assay Buffer在37℃下孵育，取12ml Assay Buffer加入Substrate Mix瓶中配制成CytoTox 96® Reagent。

#### [0095] 1.2实验过程

[0096] (1) 取靶细胞(MDA-MB-231/SMCC7721)，按100μl/4×10<sup>3</sup>/孔加入96孔板；

[0097] 取效应细胞PBMC，按100ul/2×10<sup>5</sup>/孔加入96孔板(即效靶比50:1)；

[0098] 药物设为3个梯度：1.2ug/ml、0.12ug/ml、0.012ug/ml；

[0099] LDH释放对照组的设计(每组均设6个复孔)：

[0100] (a) 培养液对照组：单纯无血清1640培养液；

[0101] (b) LDH低释放组：靶细胞4×10<sup>3</sup>/孔；

[0102] (c) LDH高释放组：靶细胞4×10<sup>3</sup>/孔(培养结束后处理)；

[0103] (d) 效应细胞对照组：PBMC 2×10<sup>5</sup>/孔；

[0104] (2) 将已加入细胞的96孔板置于37℃、体积分数5%CO<sub>2</sub>的培养箱中培养过夜(18-24小时)；

[0105] (3) 培养结束后,在LDH高释放组中加入细胞裂解液(Lysis Solution10X),10μl/孔,37℃孵育45-60min；

[0106] (4) 将每孔细胞分别转移到EP管中,1000rpm离心5min；

[0107] (5) 取50ul上述离心所得的上清液,加入酶标板中,于每孔中加入50ul CytoTox 96® Reagent,室温孵育30min；

[0108] (6) 于每孔中加入50ul终止液(Stop Solution)终止反应；

[0109] (7) 利用酶标仪检测步骤(6)得到的样品在492nm处的吸光度数值。

[0110] 1.3实验结果：

[0111] 对肿瘤细胞的杀伤活性的计算公式为：

$$[0112] \quad \% \text{细胞毒性} = \frac{\text{实验组} - \text{LDH低释放组} - \text{效应细胞对照组}}{\text{LDH高释放组} - \text{LDH低释放组}} \times 100\%$$

[0113] 实验结果如图4所示,由图4可知,药物(实施例1制备纯化的双特异性抗原结合构建体蛋白Slit2D2-VH-VL)对肝癌细胞SMCC-7721和乳腺癌细胞MDA-MB-231细胞均具有显著的杀伤活性,且其杀伤活性随药物浓度升高而增强。

[0114] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换等,均应包含在本发明的保护范围之内。



## SEQUENCE LISTING

<110> 李华顺

<120> 一种双特异性抗原结合构建体及其制备方法和应用

<210> 1

<211> 209

<212> PRT

<213> 人工序列

<400> 1

Leu His Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn Ile Val Asp Cys  
 1                    5                    10                    15  
 [0001] Arg Gly Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu Pro Glu Thr Ile  
                   20                    25                    30  
 Thr Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Thr Ile Lys Val Ile Pro Pro Gly  
                   35                    40                    45  
 Ala Phe Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Ile Asp Leu Ser Asn Asn  
                   50                    55                    60  
 Gln Ile Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ser Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu Leu Pro Lys Ser  
                   85                    90                    95  
 Leu Phe Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn  
                   100                    105                    110  
 Lys Ile Asn Ser Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp Leu His Asn Leu  
                   115                    120                    125  
 Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr Ile Ala Lys Gly

130	135	140	
Thr Phe Ser Pro Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His Leu Ala Gln Asn			
145	150	155	160
Pro Phe Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala Asp Tyr Leu His			
	165	170	175
Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr Ser Pro Arg Arg			
	180	185	190
Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys			
	195	200	205
Ser			

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

[0002] &lt;213&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 2

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu  
 115 120

<210> 3  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<400> 3

Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser  
 1 5 10 15  
 [0003] Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser  
 20 25 30  
 Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
 65 70 75 80  
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro  
 85 90 95  
 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 4  
 <211> 243

<212> PRT

<213> 人工序列

<400> 4

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20                    25                    30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35                    40                    45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50                    55                    60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

[0004]                    85                    90                    95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115                    120                    125

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

130                    135                    140

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

145                    150                    155                    160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser

165                    170                    175

Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser

180                    185                    190

Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

195                    200                    205

Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

210 215 220  
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu  
 225 230 235 240  
 Glu Leu Lys

<210> 5  
 <211> 243  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<400> 5

[0005] Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser  
 20 25 30  
 Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
 65 70 75 80  
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro  
 85 90 95  
 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Ser Gly  
 100 105 110  
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Lys Leu Gln Gln  
 115 120 125  
 Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys

130                      135                      140  
 Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys  
 145                      150                      155                      160  
 Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser  
                             165                      170                      175  
 Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu  
                             180                      185                      190  
 Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu  
                             195                      200                      205  
 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp  
                             210                      215                      220  
 His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Val Glu

[0006]

<210> 6  
 <211> 488  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<400> 6

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

	50	55	60	
	Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg			
	65	70	75	80
	Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr			
		85	90	95
	Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr			
		100	105	110
	Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His			
		115	120	125
	Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser			
		130	135	140
	Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	145	150	155	160
	Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser			
		165	170	175
[0007]	Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser			
		180	185	190
	Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp			
		195	200	205
	Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser			
		210	215	220
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu			
	225	230	235	240
	Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro			
		245	250	255
	Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Gly Gly			
		260	265	270
	Ser Leu His Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn Ile Val Asp			
		275	280	285
	Cys Arg Gly Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu Pro Glu Thr			
		290	295	300

Ile Thr Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Thr Ile Lys Val Ile Pro Pro  
 305                    310                    315                    320  
 Gly Ala Phe Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Ile Asp Leu Ser Asn  
                          325                    330                    335  
 Asn Gln Ile Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ser  
                          340                    345                    350  
 Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu Leu Pro Lys  
                          355                    360                    365  
 Ser Leu Phe Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu Leu Leu Asn Ala  
                          370                    375                    380  
 Asn Lys Ile Asn Ser Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp Leu His Asn  
 385                    390                    395                    400  
 Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr Ile Ala Lys  
                          405                    410                    415  
 Gly Thr Phe Ser Pro Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His Leu Ala Gln  
 [0008]                    420                    425                    430  
 Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala Asp Tyr Leu  
                          435                    440                    445  
 His Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr Ser Pro Arg  
                          450                    455                    460  
 Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys Lys Phe Arg  
 465                    470                    475                    480  
 Cys Ser His His His His His His  
                          485

<210> 7

<211> 488

<212> PRT

<213> 人工序列



&lt;400&gt; 7

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

35                    40                    45

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

50                    55                    60

Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val

65                    70                    75                    80

Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

85                    90                    95

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

[0009]                    100                    105                    110

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr

115                    120                    125

Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130                    135                    140

Ser Gly Gly Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg

145                    150                    155                    160

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe

165                    170                    175

Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

180                    185                    190

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn

195                    200                    205

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser

210                    215                    220

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

225	230	235	240
Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp			
	245	250	255
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Gly Gly			
	260	265	270
Ser Leu His Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn Ile Val Asp			
	275	280	285
Cys Arg Gly Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu Pro Glu Thr			
	290	295	300
Ile Thr Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Thr Ile Lys Val Ile Pro Pro			
305	310	315	320
Gly Ala Phe Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Ile Asp Leu Ser Asn			
	325	330	335
Asn Gln Ile Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ser			
	340	345	350
[0010] Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu Leu Pro Lys			
	355	360	365
Ser Leu Phe Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu Leu Leu Asn Ala			
	370	375	380
Asn Lys Ile Asn Ser Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp Leu His Asn			
385	390	395	400
Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr Ile Ala Lys			
	405	410	415
Gly Thr Phe Ser Pro Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His Leu Ala Gln			
	420	425	430
Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala Asp Tyr Leu			
	435	440	445
His Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr Ser Pro Arg			
	450	455	460
Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys Lys Phe Arg			
465	470	475	480

Cys Ser His His His His His His

485

<210> 8

<211> 488

<212> PRT

<213> 人工序列

<400> 8

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1                    5                    10                    15

Gly Ser Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu His Cys Pro Ala Ala Cys

20                    25                    30

[0011] Thr Cys Ser Asn Asn Ile Val Asp Cys Arg Gly Lys Gly Leu Thr Glu

35                    40                    45

Ile Pro Thr Asn Leu Pro Glu Thr Ile Thr Glu Ile Arg Leu Glu Gln

50                    55                    60

Asn Thr Ile Lys Val Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser Pro Tyr Lys Lys

65                    70                    75                    80

Leu Arg Arg Ile Asp Leu Ser Asn Asn Gln Ile Ser Glu Leu Ala Pro

85                    90                    95

Asp Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ser Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Leu Gln Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Ser Leu Arg Val

130                    135                    140

Asp Ala Phe Gln Asp Leu His Asn Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp

145                    150                    155                    160

Asn Lys Leu Gln Thr Ile Ala Lys Gly Thr Phe Ser Pro Leu Arg Ala  
 165 170 175  
 Ile Gln Thr Met His Leu Ala Gln Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys His  
 180 185 190  
 Leu Lys Trp Leu Ala Asp Tyr Leu His Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser  
 195 200 205  
 Gly Ala Arg Cys Thr Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly  
 210 215 220  
 Gln Ile Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp  
 225 230 235 240  
 Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser  
 245 250 255  
 Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr  
 260 265 270  
 Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
 [0012] 275 280 285  
 Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 290 295 300  
 Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
 305 310 315 320  
 Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 325 330 335  
 Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 340 345 350  
 Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly  
 355 360 365  
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro  
 370 375 380  
 Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg  
 385 390 395 400  
 Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly

405                      410                      415  
 Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly  
 420                      425                      430  
 Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu  
 435                      440                      445  
 Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln  
 450                      455                      460  
 Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu  
 465                      470                      475                      480  
 Leu Lys His His His His His His  
 485

<210> 9  
 <211> 488  
 [0013] <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <400> 9

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

	85	90	95	
	Asp Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ser Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly			
	100	105	110	
	Asn Lys Ile Thr Glu Leu Pro Lys Ser Leu Phe Glu Gly Leu Phe Ser			
	115	120	125	
	Leu Gln Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Ser Leu Arg Val			
	130	135	140	
	Asp Ala Phe Gln Asp Leu His Asn Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp			
	145	150	155	160
	Asn Lys Leu Gln Thr Ile Ala Lys Gly Thr Phe Ser Pro Leu Arg Ala			
	165	170	175	
	Ile Gln Thr Met His Leu Ala Gln Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys His			
	180	185	190	
	Leu Lys Trp Leu Ala Asp Tyr Leu His Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser			
	195	200	205	
[0014]	Gly Ala Arg Cys Thr Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly			
	210	215	220	
	Gln Ile Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val			
	225	230	235	240
	Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro			
	245	250	255	
	Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr			
	260	265	270	
	Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile			
	275	280	285	
	Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly			
	290	295	300	
	Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala			
	305	310	315	320
	Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu			

	325	330	335
	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Ser Gly Gly		
	340	345	350
	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser		
	355	360	365
	Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys		
	370	375	380
	Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln		
	385	390	395
	Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg		
	405	410	415
	Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr		
	420	425	430
	Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr		
	435	440	445
[0015]	Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His		
	450	455	460
	Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser		
	465	470	475
	Val Glu His His His His His His		
	485		

<210> 10

<211> 1467

<212> DNA

<213> 人工序列

<400> 10

atggagaccg acacactgct cctgtgggctc ctgctcctct gggtgccagg aagtacagga 60

ggaggaggag gaagcctgca ttgtccagca gcttgcaacct gcagcaaca catcgtggat 120

	tgacagaggca agggcctgac agagatccct accaacctgc ccgagacat caccgagatc	180
	cggctggagc agaacacat caaggtcadc cctcccggcg cctttagccc ttacaagaag	240
	ctgcggcgga tcgacctgag caacaatcag atcagcgcgc tggctccaga cgcctttcag	300
	ggactgagaa gctgaacag cctggtgctg tacggcaaca agatcaccga gctgcccac	360
	agcctgttcg agggactgtt cagcctgcag ctgctgctgc tgaacgcaa caagatcaac	420
	agcctgagag tggacgcctt ccaggatctg cacaacctga acctgctgag cctgtacgac	480
	aacaagctgc agaccatcgc caagggcaca ttcagccccc tgagagccat ccagaccatg	540
	cacctggccc agaaccctt catctgcgat tgccacctca agtggctggc cgattacctg	600
	caccaatc ctatcgagac cagcggagcc aggtgcacca gccctagaag actggccaac	660
	aagcggatcg gccagatcaa gagcaagaag tttagatgca gcggcggagg cggaagcgat	720
	atcaagctgc agcagagcgg cgcagaactg gctagaccag gcgccagcgt gaagatgtct	780
[0016]	tgcaagacca gcggctacac cttaccagg tacaccatgc attgggtgaa gcagagacce	840
	ggccagggac tcgagtggat cgggtacatt aaccacagc ggggctacac caactacaac	900
	cagaagtca aggacaaggc caccctgacc accgacaagt ctagcagcac cgcctacatg	960
	cagctgagct ctctgaccag cgaggatagc gccgtgtact attgcgcccg gtactacgac	1020
	gaccactatt gcttgacta ttggggccag ggcacaacac tgaccgtgtc tagcgtggag	1080
	ggaggaagcg gaggaagcgg aggaagcggg ggaagcggag gactggacga tatccagctg	1140
	accagagcc cagctatcat gagcgcctct cccggcgaga aagtacat gacttgacag	1200
	gccagcagca gcgtgtccta catgaattgg taccagcaga agagcggcac cagcccaaag	1260
	cgctggatct acgacaccag caaggtggca agcggcgtgc cttacagatt cagcgggaagc	1320
	ggcagcggca catcttacag cctgaccatc tctagcatgg aggccgaaga cgcctgaca	1380
	tactactgcc agcagtggag cagcaacccc ctgaccttg gagccggaac caagctggag	1440
	ctgaagcacc accaccatca ccaactaa	1467



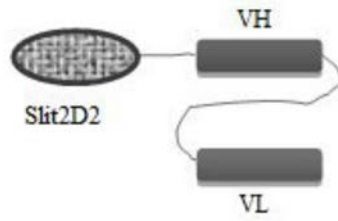


图1

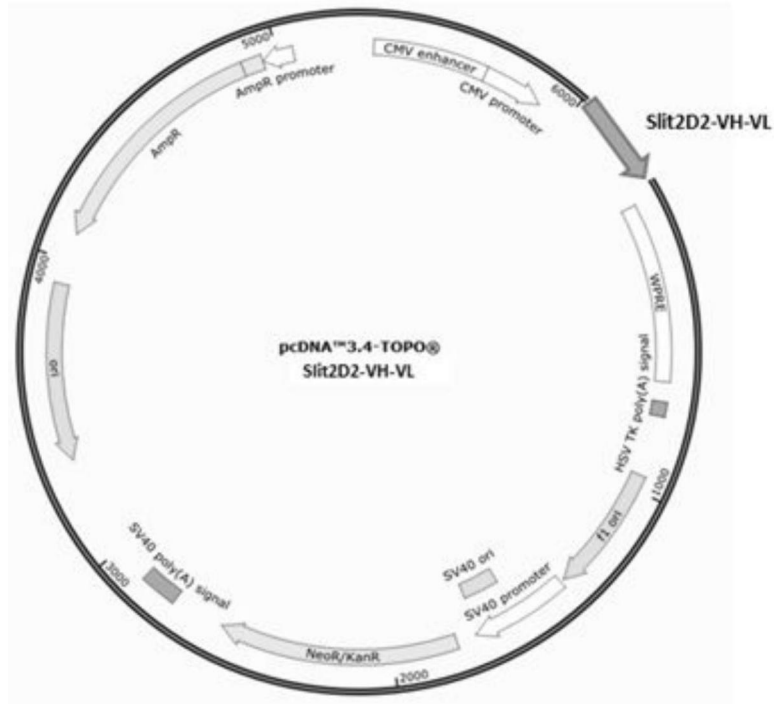


图2

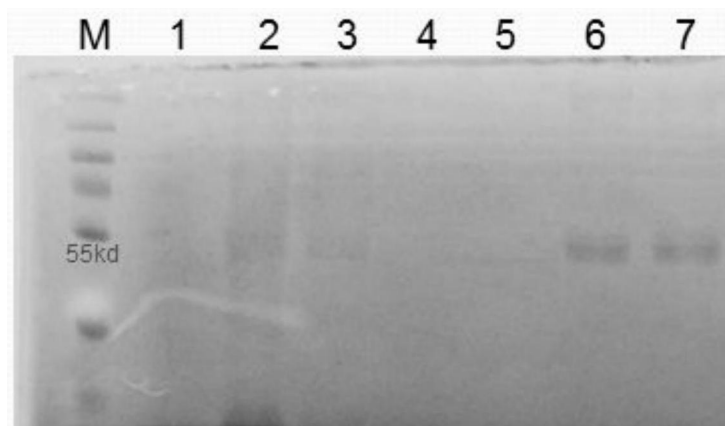


图3

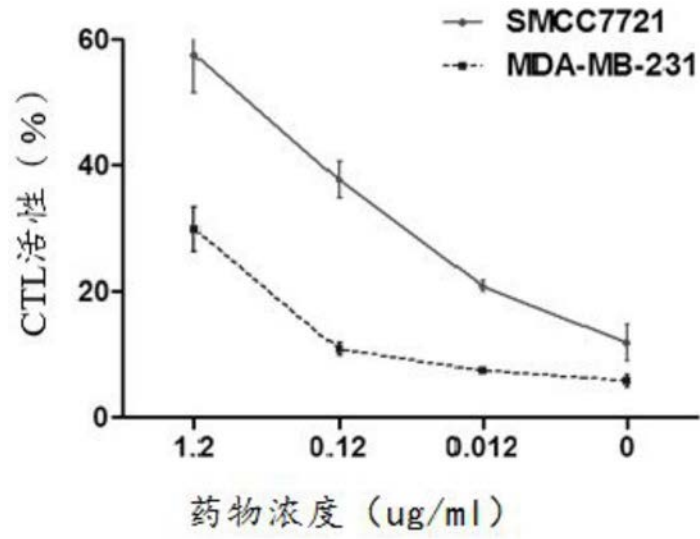


图4