

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 39/385 (2006.01)

C07K 1/113 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99806265.0

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1243569C

[22] 申请日 1999.3.26 [21] 申请号 99806265.0

[30] 优先权

[32] 1998.3.27 [33] FR [31] 98/03814

[86] 国际申请 PCT/FR1999/000703 1999.3.26

[87] 国际公布 WO1999/049892 法 1999.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.16

[71] 专利权人 皮埃尔法博赫药品公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

[72] 发明人 C·安德瑞珀尼 I·雷尤利

T·恩盖恩 J-F·亨尤

T·保斯安特

审查员 刘玉玲

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 陈文平

权利要求书 2 页 说明书 41 页 附图 6 页

[54] 发明名称

活性 P40 结合物在鼻腔途径给药中的应用

[57] 摘要

本发明涉及至少一个肠细菌外膜蛋白 A 片段或克雷伯菌属膜蛋白片段在制备一种鼻腔施用以提高哺乳动物对抗原或半抗原的免疫性的药物组合物中的应用。

1. 肺炎克氏杆菌膜蛋白 OmpA 的至少具有 SEQ ID NO 1 序列的片段在制备通过鼻腔施用以改善哺乳动物对抗原或半抗原的免疫性的药物组合物中的应用。

2. 根据权利要求 1 的应用,其特征在於所述片段通过重组技术获得。

3. 根据权利要求 2 的应用,其特征在於所述膜蛋白或其片段在以下变性剂之一存在时复性: Zwittergent 3-14、Zwittergent 3-12 和辛基吡喃葡萄糖苷。

4. 根据权利要求 1-3 之一的应用,其特征在於该抗原或半抗原选自蛋白、肽、多糖、寡糖和核酸。

5. 根据权利要求 1-4 之一的应用,其特征在於该抗原或半抗原来源于病毒或细菌。

6. 根据权利要求 1-5 之一的应用,其特征在於该抗原或半抗原包括呼吸道致病性微生物的至少一个蛋白片段。

7. 根据权利要求 6 的应用,其特征在於所述呼吸道致病性微生物选自 RSV、副流感病毒 (PIV)、流感病毒、汉坦病毒、链球菌、肺炎球菌和脑膜炎球菌。

8. 根据权利要求 1-7 之一的应用,其特征在於该抗原或半抗原至少包括人或牛呼吸道合胞病毒 (RSV) 的一个蛋白片段。

9. 根据权利要求 8 的应用,其特征在於该抗原或半抗原包括 RSV 蛋白 G 的至少一个片段。

10. 根据权利要求 8 和 9 之任一项的应用,其特征在於该抗原或半抗原包括序列 SEQ ID No 2 至 SEQ ID No 74 中的至少一个序列。

11. 根据权利要求 1-10 之一的应用,其特征在於所述膜蛋白片段与所述抗原或半抗原共价偶联。

12. 根据权利要求 11 的应用,其特征在於一个或多个成键成分被引入膜蛋白和/或抗原或半抗原的片段中以利于偶联。

13. 根据权利要求 12 的应用,其特征引入的成键成分是氨基酸。

14. 根据权利要求 11 的应用,其特征当所述抗原或半抗原本质上是蛋白时,膜蛋白片段和该抗原或半抗原偶联后得到的杂合蛋白通过遗传重组制备。

15. 根据权利要求 14 的应用,其特征所述药物组合物包含转化宿主细胞,该宿主细胞可表达含有偶联了所述抗原或半抗原的所述膜蛋白片段的杂合蛋白。

16. 根据权利要求 12-15 之任一项的应用,其特征所述药物组合物不包含任何佐剂。

活性 P40 结合物在鼻腔途径给药中的应用

本发明涉及在鼻腔给药中有效的免疫制剂的生产。因此，本发明涉及载体蛋白的应用，当半抗原/载体蛋白结合物 (conjugate) 通过鼻腔途径施用，该载体蛋白可改善对半抗原的免疫应答。

通过口服或鼻腔给药方式使用疫苗被认为对致病微生物的根除有很大的影响。特别地，使疫苗在应用上具有更大的适应性（热稳定性，无需注射的施用等）的任何修饰都将导致更为有效和更为广泛使用的疫苗接种。另一方面，通过粘膜途径进行免疫使得有可能诱导构成防止微生物侵入的第一道屏障的局部免疫。

目前，市场上的口服疫苗仅涉及减毒或重组的活载体：

- 抗脊髓灰质炎的四价口服疫苗，
- 抗伤寒的口服疫苗。

鼻腔或口服接种疫苗的方法在文献中已有描述。

例如，对下列物质的粘膜给药已进行过实验：相应于肺炎球菌 (Pneumococcus) 表面蛋白 A 的 PspA (Briles D.E. , 专利 EP 0,682,950)、血凝素丝 (hemagglutinin filaments) (Capron A. , 专利 FR 2,718,750; Kimura A. 专利 EP 0,471,177; Shahin R.D. , 美国专利 7532327)、破伤风毒素片段 (Dougan G. 专利 WO 93/21950)、和霍乱毒素 B (CTB)。

脑膜炎奈瑟球菌 (Neisseria meningitidis) 一个外膜蛋白已被作为佐剂与半抗原混合用于鼻腔免疫 (Van de Verg L.L. , 感染和免疫 (Infection and immunity) 1996, 64: 5263-5268)。

意外地，本发明申请人发现来源于其它细菌的膜蛋白当其和抗原一起通过鼻腔施用，可诱导具有令人满意强度和质量的免疫应答，足以用于制备疫苗。

为此，本发明的主旨是使用肠细菌膜蛋白 OmpA 的至少一个片段来

制备拟通过鼻腔途径施用的药物组合物，以提高哺乳动物对抗原或半抗原的免疫性。

在本发明中，术语“OmpA”是指外膜A型蛋白（OmpA是外膜蛋白A，Outer membrane protein A）。

本发明的另一个主旨是使用克雷伯菌属（*Klebsiella*）膜蛋白的至少一个片段来制备通过鼻腔途径施用的药物组合物，以提高哺乳动物对抗原或半抗原的免疫性。

膜蛋白优选肺炎克氏杆菌（*Klebsiella pneumoniae*）的OmpA蛋白。

有利的是，根据本发明的肠细菌膜蛋白OmpA或克雷伯菌属膜蛋白的所述片段通过重组方法获得。

更有利的是，重组方法获得的所述膜蛋白或其片段经提纯后，可在下列去污剂之一存在的情况下复性：Zwittergent 3-14、Zwittergent 3-12和辛基吡喃葡糖苷，优选0.05%-2%（w/v）浓度的Zwittergent 3-14，最优选浓度接近0.1%的Zwittergent 3-14。

专利申请WO 96/14415显示肺炎克氏杆菌的主要膜蛋白，即称为P40的OmpA，与肽亚基抗原偶联，通过系统免疫途径有很强的免疫原性。在大肠细菌中以包含体形式表达的重组P40蛋白被命名为rP40。

在本发明中，尤其适合的蛋白包含序列SEQ ID No 1。

本申请人已证明，由于肠细菌肺炎克氏杆菌是一种非常广泛的病原体，故在所有成人中均发现抗P40抗体的应答。这种致敏有利于增强对在偶联了载体蛋白P40时施用的抗原或半抗原的抗体应答。该施用是在无佐剂情况下经鼻腔途径进行的。

根据本发明的所述抗原或半抗原可选自蛋白、肽、多糖、寡糖和核酸。优选地，这些物质来源于细菌或病毒。

因此，本发明适用于制备抵抗任何呼吸道致病微生物的疫苗，这些微生物例如选自RSV、副流感病毒（PIV）、流感病毒、汉坦病毒、链球菌、肺炎球菌和脑膜炎球菌。

根据本发明的抗原或半抗原将包括所述微生物的至少一个片段，

例如蛋白片段。本领域技术人员将明了如何采用诸如以下实施例中描述的常规技术检测该片段是否能赋予所期望的免疫性。

特别地，本发明适用于制备抗 RSV（或呼吸道合胞病毒）、尤其是人或牛的 RSV 的疫苗。在该情况下，根据本发明的抗原或半抗原包含病毒 RSV 的至少一个蛋白片段，特别是 RSV 的蛋白 G 的至少一个片段。

这种片段的序列特别描述于专利申请 W095/27787。

优选地，病毒 RSV 的所述蛋白片段选自具有 SEQ ID No 2 至 SEQ ID No 74 氨基酸序列的片段。

适于制备根据本发明疫苗的序列包括 SEQ ID No 2 至 SEQ ID No 74 的序列。

肽与克雷伯菌属膜蛋白如 rP40 的至少一个片段偶联形成的化学结合物可产生很好的结果，以肺炎克氏杆菌预先致敏后对免疫应答的评价显示出对这些肽的非常强的抗体应答。

优选地，来源于肠细菌膜蛋白 OmpA 或克雷伯菌属膜蛋白的蛋白片段与抗原或半抗原如 RSV 的蛋白片段共价连接。

本发明还包括根据本发明的肠细菌膜蛋白 OmpA 或克雷伯菌属膜蛋白的至少一个片段的应用，其特征在于所述片段与所述抗原或半抗原共价连接。

根据本发明，可引入一或多个成键成分，尤其是氨基酸，以利于膜蛋白片段和抗原或半抗原之间的偶联反应。

根据本发明，抗原或半抗原的共价偶联可发生在本发明的膜蛋白片段的 N 端或 C 端。能进行该偶联的双功能试剂的选择取决于选取用来进行偶联的膜蛋白片段的末端和被偶联的抗原或半抗原的性质。这些偶联技术是本领域技术人员所熟知的。

肽与肠细菌膜蛋白 OmpA 或克雷伯菌属膜蛋白的至少一个片段的结合物可通过遗传重组制备。事实上，该杂合蛋白（结合物）可通过重组 DNA 技术产生，即通过将抗原或半抗原肽的编码序列插入或添加至编码膜蛋白片段的 DNA 序列上来获得。这些通过遗传重组制备杂合蛋白的技术是本领域技术人员所熟知的（见，例如 S. C. MAKRIDES, 1996,

微生物学评论 (Microbiologicals Reviews), 60, 3, 512-538), 在本说明书中不再详述。

因此, 本发明还包括根据本发明的应用, 其特征在于膜蛋白片段与蛋白质质的抗原或半抗原偶联获得的杂合蛋白, 是通过遗传重组制备的。

本申请人还证明, 在缺乏对肺炎克氏杆菌的致敏时, 通过鼻腔施用偶联了膜蛋白如 rP40 蛋白的至少一个片段的半抗原, 无需佐剂存在, 即可诱导抗半抗原的抗体应答。

本发明涉及根据本发明的应用, 尤其是在无佐剂的情况下的应用, 其特征在于药物组合物含有根据本发明的偶联了抗原或半抗原的膜蛋白片段, 或能表达杂合重组蛋白的转化宿主细胞, 其中该杂合重组蛋白包含根据本发明的偶联了抗原或半抗原的膜蛋白片段。能表达所述杂合蛋白的转化宿主细胞优选革兰氏阴性细菌如肺炎克氏杆菌、目前用于发酵的 K12 类大肠杆菌、或转化了含有强启动子如色氨酸启动子 (trp) 操纵子的表达载体质粒的大肠杆菌。还优选革兰氏阳性菌如非致病性葡萄球菌 (staphylococci)、肉葡萄球菌和木糖葡萄球菌, 因为这些细菌膜表面不产生任何 LPS (脂多糖)。这些葡萄球菌可被含有启动子如 trp、或脂酶分泌信号或甚至是蛋白 A 的分泌信号、亦或是肺炎克氏杆菌 OmpA 启动子信号的表达载体转染。

最后, 本发明还涉及通过重组途径制备蛋白或其一个片段的方法, 其特征在于该蛋白或其片段提纯后, 在含有下列去污剂之一的溶液中复性: Zwittergent 3-14、Zwittergent 3-12 和辛基吡喃葡萄糖苷, 而且所述重组蛋白不是干扰素 β 。

优选地, 所述蛋白是肠细菌膜蛋白, 尤其是 OmpA 类膜蛋白。非常优选地, 所述蛋白是肺炎克氏杆菌的 OmpA。

根据本发明的方法, Zwittergent 3-14 的优选浓度是 0.05%-2%, 更优选为接近 0.1% 左右。

下列实施例旨在说明本发明, 并非对其范围有任何限制。

在这些实施例中, 将参考如下附图:

图 1A 和 1B: SDS-PAGE 电泳分析纯化后的 rP40 蛋白。

图 1A: 以考马斯兰检测

- 泳道 1: 第 1 批, 2ug
- 泳道 2: 第 1 批, 10ug
- 泳道 3: 第 2 批, 2ug
- 泳道 4: 第 2 批, 10ug
- 泳道 5: 第 3 批, 2ug
- 泳道 6: 第 3 批, 10ug

图 1B: 采用抗 P40 的兔多克隆血清进行的免疫印迹和检测

- std: 分子量标准
- 泳道 1: 变性的 rP40, 100ng
- 泳道 2: 天然 rP40, 100ng.

图 2: 根据 ELISA 检测的抗 P40 抗体的 O.D. 值 (光密度值) 划分病人。

图 3: 抗 G1' 的抗体应答。

图 4: 抗 rP40 的抗体应答。

图 5: 抗 G1' 的 IgA 型抗体应答。

图 6: 第二次应答中获得的抗 G1' 免疫球蛋白的同种型分析。

图 7: 第三次应答中获得的抗 G1' 免疫球蛋白的同种型分析。

图 8: 抗 G1' 的所有 IgG 类型的血清抗体应答。

图 9: 三次免疫后血清抗 G1' 免疫球蛋白的同种型分析。

图 10: 三次免疫后支气管-肺泡冲洗物的抗 G1' 免疫球蛋白的同种型分析。

实施例 1: rP40 的克隆

rP40 基因的克隆:

通过 PCR (聚合酶链式反应) 从肺炎克氏杆菌 IP I145 株 (描述于专利 W096/14415) 的染色体 DNA 中扩增获得 rP40 的编码基因。经 DNA 测序鉴定后, 将相应于 rP40 的片段克隆至各种表达载体中, 尤其是 trp 操纵子启动子控制下的表达载体, 其中该启动子位于前导肽的 9

个氨基酸 (MKAIFVLNA) 上游。rP40 肽序列由序列列表中的 SEQ ID No 1 表示。在各种大肠杆菌 K12 株中, rP40 蛋白以包含体的形式产生, 其产量相当高 (>10%, g 蛋白/g 生物固体)。

rP40 融合蛋白的发酵

将转化了质粒 pvaLP40 的大肠杆菌 K12 接种于装有含氮苄青霉素 (100ug/ml, Sigma) 和四环素 (8ug/ml, Sigma) 的 250ml TSB (Tryptic Soy Broth, Difco) 培养基的三角瓶中。在 37℃ 振荡培养 16 小时。取 200ml 该培养物接种于含有 2L 培养基的发酵罐 (CHEMAP CF3000, ALFA LAVAL) 中。该培养基含有 (g/l): 甘油, 5; 硫酸铵, 2.6; 磷酸二氢钾, 3; 磷酸氢二钾, 2; 柠檬酸钠, 0.5; 酵母提取物, 1; 氮苄青霉素, 0.1; 四环素 0.008; 硫胺素, 0.07; 硫酸镁, 1 和 1ml/l 的微量元素溶液和 0.65ml/l 的维生素溶液。发酵过程中对下列参数进行控制: pH, 搅拌, 温度, 充氧度, 复合原料 (甘油或葡萄糖) 的供应。pH 调至 7.0。温度恒定在 37℃。通过以恒定流速 (12ml/h) 提供甘油 (87%) 以维持溶解氧压信号在 30% 来控制生长。当 (580nm 处检测的) 培养基浊度值达到 80 时 (大约培养 24 小时后), 通过添加吡啶丙烯酸 (IAA) 至终浓度 25mg/l 来诱导蛋白的产生。诱导约 4 小时后, 离心收获细胞。获得的生物量以湿生物量表示, 为约 200 g。

实施例 2: rP40 的抽提和纯化

材料和方法

rP40 的抽提

培养基离心 (4000rpm, 10 分钟, 4℃) 后, 将细胞重悬于 pH8.5 的 25mM Tris-HCl 缓冲液中。以溶菌酶处理 (0.5g/l, 1 小时/室温/轻轻搅拌), 促使包含体释放。

将离心 (10,000g, 4℃, 25 分钟) 获得的包含体沉淀悬浮于含有 5mM MgCl₂ 的 25mM Tris-HCl (pH 8.5) 缓冲液中, 然后再离心 (10,000g, 15 分钟)。

将包含体在含有 7M 尿素 (变性剂) 和 10mM 二硫苏糖醇 (二硫桥

还原)的 25mM Tris-HCl (pH 8.5) 缓冲液中于 37℃ 孵育 2 小时, 以获得蛋白的变性。离心 (10,000g, 15 分钟) 可除去包含体的不溶部分。

以 13 倍体积的含有 NaCl (8.76g/l) 和 Zwittergent 3-14 (0.1%, w/v) 的 25mM Tris-HCl (pH 8.5) 缓冲液稀释后, 混合物在接触空气的情况下于室温搅拌过夜 (通过稀释和二硫桥的再氧化实现蛋白复性)。

rP40 蛋白的纯化

阴离子交换层析步骤

再一次离心后, 将样品对含有 0.1% Zwittergent 3-14 的 25mM Tris-HCl (pH 8.5) 缓冲液 (100 倍体积的缓冲液) 4℃ 透析过夜。

将透析物上样至含有强阴离子交换剂类支持物 (Biorad Macro Prep High Q gel) 的柱子中, 该柱子用上述缓冲液以 15cm/h 的线性流速进行过平衡。在 280nm 处检测蛋白。rP40 蛋白用含有 0.6M NaCl、0.1% Zwittergent 3-14 的 25mM Tris-HCl (pH 8.5) 缓冲液以 60cm/h 的线性流速进行洗脱。

阳离子交换层析步骤

合并含有 rP40 蛋白的馏分, 并借助以下系统之一通过超滤进行浓缩: 采用 YM10 型 Diaflo 膜 (截流阈值为 10kDa) 用于约 100ml 体积的搅拌式 Amicon 小室系统, 或采用截流阈值为 10kDa 的膜片用于更大体积的 Milipore Minitan 切向流动过滤系统。将由此浓缩的馏分在含有 0.1% Zwittergent 3-14 的 20mM 柠檬酸缓冲液 (pH3.0) 中 4℃ 透析过夜。

透析物上样于含有强阳离子交换剂类支持物 (Biorad Macro Prep High S gel) 的柱子中, 该柱子用含有 0.1% Zwittergent 3-14 的 20mM 柠檬酸缓冲液 (pH3.0) 进行过平衡。rP40 蛋白以 0.7M 浓度 NaCl 洗脱 (速度 61cm/h)。合并含有 rP40 的馏分, 并按上述方法进行浓缩。

结果

从 1 升培养物开始, 经一个变性/复性循环可获得 300mg 蛋白 (根

据 Lowry 法分析估计)。经两个层析步骤后纯化获得 75mg rP40。

如上所述，为了获得 5-10mg/ml 的终浓度，rP40 蛋白纯化后需浓缩。电泳图谱显示了大约 95% 的纯度（图 1A）。经免疫印迹分析，该蛋白可特异地被来自小鼠的抗天然 P40 的单克隆抗体所识别（图 1B）。

通过 SDS-PAGE 监测蛋白情况。取决于其变性或天然的形式不同，从肺炎克氏杆菌膜提取的 P40 蛋白具有特征性电泳行为（迁移）。天然形式（ β -片层结构）的分子量实际上比用变性剂如尿素或盐酸胍处理或在 SDS 存在时加热至 100℃ 处理后的变性形式（ α -螺旋结构）的分子量低（图 1B）。无论复性过程中是否存在 0.1% (w/v) Zwittergent 3-14, rP40 蛋白在复性结束后均是不正确地复性。相反，在对含有 0.1% (w/v) Zwittergent 3-14 的 25mM Tris-HCl (pH8.5) 透析后可获得完全复性。然而，应该注意，只有在 Zwittergent 3-14 存在时进行稀释步骤和室温处理，才可获得这种复性（无去污剂存在时出现阴性结果）。

实施例 3: G1' 肽与 rP40 的偶联

材料和方法

G1' 肽是 15 个氨基酸的合成肽，其序列如下 (SEQ ID No74)：

N-₁SIDSNNPTOWAISK₁₅-C

在 C-末端位置无 Cys（半胱氨酸）残基时，该肽（1-14 部分）相应于呼吸道合胞病毒 G 蛋白的 174-187 部分，而且与天然肽相比存在两个主要修饰：

- 13 位 Cys 残基由 Ser（苏氨酸）残基替换，
- 形成二硫桥的 3 位和 9 位 Cys 残基分别由 Asp（天冬氨酸）和 Orn（鸟氨酸）替代，形成内酰胺型桥。

引入这些修饰的目的是为了去除天然蛋白中的 Cys 残基，以便能通过 C-末端位置引入的 Cys 残基进行该肽与蛋白的一对一偶联，而同时通过内酰胺桥的引入又维持了该肽的结构。

所述肽与蛋白的偶联采用了 BHA 或溴-N-羟基琥珀酰亚胺乙酸酯试

剂(Svenson 等, 1990, 美国科学院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 87, 1347; Bernatowicz 和 Matsueda, 1986, 分析生物化学(Anal. Biochem.) 155, 95)。这种异双功能试剂可通过溴乙酰化活化蛋白的 Lys(赖氨酸)残基, 然后通过 Cys 残基携带的自由硫醇基与肽偶联。

首先, 用 BHA 活化 rP40 蛋白。将 rP40 对含有 0.1% Zwittergent 3-14 的 0.1M 磷酸缓冲液(pH7)于 4℃透析 24 小时。透析后, 使用同样的缓冲液将浓度调至 5mg/ml, 之后按 1.2mg (50ul) /mg rP40 的比例加入 BHA。

将整个溶液置于暗处在室温搅拌 1 小时。

之后将激活的 rP40 通过凝胶过滤层析脱盐(以上述缓冲液进行洗脱)。合并含有溴乙酰化蛋白的馏分。

进行偶联时, 将肽(溶于含有 0.1% Zwittergent 3-14 的 pH7 的 0.1M 磷酸缓冲液中, 浓度为 10mg/ml)按 0.4mg/mg 蛋白的比例加入活化的蛋白中。在氮气流中饱和后, 将试管再次置于暗处室温搅拌 2 小时。

未结合多肽可通过透析步骤或分子筛层析除去。

结果

获得的结合物通过蛋白分析(BCA 或 LOWRY 法)和 SDS-PAGE 电泳鉴定。肽与蛋白的偶联程度可通过羧甲基半胱氨酸残基分析进行估计: 经 PITC(Pico-Tag 法, Waters)衍生后通过 HPLC 分析水解(6N HCl)释放的氨基酸。

由该方法测定的偶联度大约为 10 G1' 肽/摩尔 rP40。

实施例 4: 成人的天然免疫

用 ELISA 检测分析来源于临床研究的人血清, 以测定抗 P40 抗体的存在。

结果见图 2。

在稀释 400 倍后测试的 113 个血清中, 110 个血清给出抗 P40 IgG 的比色信号。在所有的病人中均有抗 P40 的循环抗体, 其水平或多或

少依赖于所研究的患者。

实施例 5: 致敏和短间隔免疫后抗 G1' 的抗体应答

为模拟人的血清阳性, 用肺炎克氏杆菌 I145 株致敏 BALB/C 小鼠两次, 或不予致敏。致敏 7 天后在无佐剂的情况下给小鼠进行鼻腔免疫。该免疫采用小剂量抗原, 小鼠接受 10ug 偶联了 rP40 的 G1' 等价物。第一次免疫的 10 到 20 天后小鼠接受一次加强免疫。第一次免疫后第 9 天和每次加强(第二次和第三次应答)后第 10 天对小鼠实施眶后窝穿刺。用 ELISA 方法分析血清的抗 G1' (图 3) 和抗载体(图 4) 抗体。

5.1 抗 G1' 血清 IgG 的分析

结果见图 3。

在初次应答中, 用肺炎克氏杆菌预先致敏和 rP40-G1' 免疫的小鼠是唯一产生抗 G1' 抗体的小鼠。

第二次免疫后, 发现用肺炎克氏杆菌预先致敏和 rP40-G1' 免疫的小鼠产生的抗 G1' 抗体水平增加。在没有预先致敏的情况下, 存在 rP40-G1' 结合物时进行的第二次免疫可诱导抗 G1' 的抗体应答。

三次免疫后, 在预先致敏和未预先致敏的小鼠中抗 G1' 抗体应答均有增加。

5.2 抗 rP40 血清 IgG 的分析

结果见图 4。

抗 P40 抗体应答显示, 无论所研究的小鼠是哪一批, 其均会被肺炎克氏杆菌以相同的方式致敏。

存在 rP40-G1' 结合物时的免疫可轻度增加抗 rP40 的抗体应答。

5.3 抗 G1' 的血清 IgA 分析

其次, 我们分析了血清 IgA 型抗 G1' 抗体应答: 通过粘膜(鼻腔或口腔)途径进行的免疫特有的免疫球蛋白。

结果见图 5。

单次免疫后, 检测不到 IgA。两次免疫后, 在用肺炎克氏杆菌预先

致敏和 rP40-G1' 免疫的小鼠中可实质上检测到抗 G1' 的 IgA。第三次免疫使该应答增强。在没有预先致敏时,在以 rP40-G1' 结合物进行两次免疫后的小鼠中检测到抗 G1' 的 IgA。第三次免疫增加了 IgA 的水平。

5.4 抗 G1' 血清免疫球蛋白的同种型分析

可观察到两类应答, Th1 和 Th2。这两类应答在产生的细胞因子情况和免疫应答中的功能方面均不同。IgG1 是 Th2 类应答所特有的,而 IgG2a 是 Th1 类应答所特有的。

Th1 和 Th2 应答的混合情况仅在以 rP40-G1' 结合物免疫的小鼠中发现,而且不论这些小鼠是否经过肺炎克氏杆菌预先致敏处理(图 6)。

三次免疫后(图 7),这种混合情况在 rP40-G1' 结合物免疫的小鼠中仍然存在。

实施例 6: 致敏和长间隔免疫后抗 G1' 的抗体应答

相对于上述实验步骤,第一次免疫和最后的致敏之间相隔 3 周而非 1 周。通过 ELISA 分析血清中的抗 G1' 抗体,以及第三次应答的支气管-肺泡冲洗物中的抗 G1' 抗体。

6.1 抗 G1' 血清 IgG 的分析

如图 8 所示,第一次免疫的 7 天后,在用肺炎克氏杆菌预先致敏和 rP40-G1' 结合物免疫的小鼠中可检测到所有类型 IgG 的抗 G1' 血清抗体。两次再免疫后该抗体应答得到增强。

6.2 血清免疫球蛋白的同种型分析

结果见图 9。

在本例中,我们也观察到混合应答,实际上我们获得了相同滴度的 IgG1 和 IgG2a(图 9)。此外,在用肺炎克氏杆菌预先致敏和 3 周后 rP40-G1' 结合物免疫的小鼠中发现高水平的 IgA。

6.3 支气管-肺泡冲洗物中的免疫球蛋白同种型分析

在支气管-肺泡冲洗物中,仅在用肺炎克氏杆菌预先致敏和用 rP40-G1' 结合物免疫 3 次的小鼠中发现 4 种类型的免疫球蛋白(图 10)。

序列表

SEQ ID No: 1 的信息

rp40

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 344 氨基酸, 1032 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

```

      1
N - Met Lys Ala Ile Phe Val Leu Asn Ala Ala Pro Lys      12
5'- ATG AAA GCA ATT TTC GTA CTG AAT GCG GCT CCG AAA      30
Asp Asn Thr Trp Tyr Ala Gly Gly Lys Leu Gly Trp Ser Gln Tyr His Asp Thr
GAT AAC ACC TGG TAT GCA GGT GGT AAA CTG GGT TGG TCC CAG TAT CAC GAC ACC      48
Gly Phe Tyr Gly Asn Gly Phe Gln Asn Asn Asn Gly Pro Thr Arg Asn Asp Gln
GGT TTC TAC GGT AAC GGT TTC CAG AAC AAC AAC GGT CCG ACC CGT AAC GAT CAG      66
Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Gly Tyr Gln Val Asn Pro Tyr Leu Gly Phe Glu
CIT GGT GCT GGT GCG TTC GGT GGT TAC CAG GTT AAC CCG TAC CTC GGT TTC GAA      84
Met Gly Tyr Asp Trp Leu Gly Arg Met Ala Tyr Lys Gly Ser Val Asp Asn Gly
ATG GGT TAT GAC TGG CTG GGC CGT ATG GCA TAT AAA GGC AGC GTT GAC AAC GGT      102
Ala Phe Lys Ala Gln Gly Val Gln Leu Thr Ala Lys Leu Gly Tyr Pro Ile Thr
GCT TTC AAA GCT CAG GGC GTT CAG CTG ACC GCT AAA CTG GGT TAC CCG ATC ACT      120
Asp Asp Leu Asp Ile Tyr Thr Arg Leu Gly Gly Met Val Trp Arg Ala Asp Ser
GAC GAT CTG GAC ATC TAC ACC CGT CTG GGC GGC ATG GTT TGG CGC GCT GAC TCC      138
Lys Gly Asn Tyr Ala Ser Thr Gly Val Ser Arg Ser Glu His Asp Thr Gly Val
AAA GGC AAC TAC GCT TCT ACC GGC GTT TCC CGT AGC GAA CAC GAC ACT GGC GTT      156
Ser Pro Val Phe Ala Gly Gly Val Glu Trp Ala Val Thr Arg Asp Ile Ala Thr
TCC CCA GTA TTT GCT GGC GGC GTA GAG TGG GCT GTT ACT CGT GAC ATC GCT ACC      174
Arg Leu Glu Tyr Gln Trp Val Asn Asn Ile Gly Asp Ala Gly Thr Val Gly Thr
CGT CTG GAA TAC CAG TGG GTT AAC AAC ATC GGC GAC GCG GGC ACT GTG GGT ACC      192
Arg Pro Asp Asn Gly Met Leu Ser Leu Gly Val Ser Tyr Arg Phe Gly Gln Glu
CGT CCT GAT AAC GGC ATG CTG AGC CTG GGC GTT TCC TAC CGC TTC GGT CAG GAA      210
Asp Ala Ala Pro Val Val Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Val Ala Thr
GAT GCT GCA CCG GTT GTT GCT CCG GCT CCG GCT CCG GAA GTG GCT ACC      228
Lys His Phe Thr Leu Lys Ser Asp Val Leu Phe Asn Phe Asn Lys Ala Thr Leu
AAG CAC TTC ACC CTG AAG TCT GAC GTT CTG TTC AAC TTC AAC AAA GCT ACC CTG      246
Lys Pro Glu Gly Gln Gln Ala Leu Asp Gln Leu Tyr Thr Gln Leu Ser Asn Met
AAA CCG GAA GGT CAG CAG GCT CTG GAT CAG CTG TAC ACT CAG CTG AGC AAC ATG      264

```

Asp Pro Lys Asp Gly Ser Ala Val Val Leu Gly Tyr Thr Asp Arg Ile Gly Ser
 GAT CCG AAA GAC GGT TOC GCT GTT GTT CTG GGC TAC ACC GAC CGC ATC GGT TCC
 282
 Glu Ala Tyr Asn Gln Gln Leu Ser Glu Lys Arg Ala Gln Ser Val Val Asp Tyr
 GAA GCT TAC AAC CAG CAG CTG TCT GAG AAA CGT GCT CAG TCC GTC GTT GAC TAC
 300
 Leu Val Ala Lys Gly Ile Pro Ala Gly Lys Ile Ser Ala Arg Gly Met Gly Glu
 CTG GTT GCT AAA GGC ATC CCG GCT GGC AAA ATC TCC GCT CGC GGC ATG GGT GAA
 318
 Ser Asn Pro Val Thr Gly Asn Thr Cys Asp Asn Val Lys Ala Arg Ala Ala Leu
 TCC AAC CCG GTT ACT GGC AAC ACC TGT GAC AAC GTG AAA GCT CGC GCT GCC CTG
 336
 Ile Asp Cys Leu Ala Pro Asp Arg Arg Val Glu Ile Glu Val Lys Gly Tyr Lys
 ATC GAT TOC CTG GCT CCG GAT CGT CGT GTA GAG ATC GAA GTT AAA GGC TAC AAA
 344
 Glu Val Val Thr Gln Pro Gln Ala
 GAA GTT GTA ACT CAG CCT CAG GCT
 SEQ ID NO: 2 信息 G2A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 101 氨基酸, 303 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

130
 N - Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys
 5'- ACC GTG AAA ACC AAA APC ACC ACG ACC ACC CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA
 150
 Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe
 CAG CGT CAG APC AAA CCG CCG AAC AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC
 171 173 176 182 186
 Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn
 GTG CCG TGC AGC ATC TGC AGC AAC APC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG APC
 192
 Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe Lys Thr Thr Lys
 AAA AAA CCG GGC AAA AAA ACC ACG ACC AAA CCG ACC AAA AAA CCG ACC TTC AAA ACC ACC AAA
 213
 230
 Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro - C
 AAA GAT CAT AAA CCG CAG ACC ACC AAA CCG AAA GAA GTG CCG ACC ACC AAA CCG - 3'

SEQ ID NO: 3 的信息

G2B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 101 氨基酸, 303 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

130

N - Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys
5'- ACC GGG CAG ACC AAA GGC CGT ATC ACC ACC AGC ACC CAG ACC APC AAA CCG AGC ACC AAA

150

Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe
AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GIG TTC AAC TTC

171

173

176

182

186

Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser
GIG CCG TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA ACC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC

192

Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile Lys Pro Thr Asn Lys Pro Thr Thr Lys Thr Thr Asn
AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC AAA CCG ACC AAC AAA CCG ACC AAA ACC ACC AAC

213

230

Lys Arg Asp Pro Lys Thr Pro Ala Lys Met Pro Lys Lys Glu Ile Ile Thr Asn - C
AAA CGT GAT CCG AAA ACC CCG GCG AAA ATG CCG AAG AAG GAA ATC ATC ACC AAC - 3'

SEQ ID NO: 4 的信息

G2A8Cys

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 101 氨基酸, 303 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

130

N - Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys
5'- ACC GTG AAA ACC AAA AAC ACC ACG ACC ACC CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA

150

Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe
CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GIG TTC AAC TTC

171

173

176

182

186

Val Pro Ser Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn
GIG CCG AGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC

192

Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe Lys Thr Thr Lys
AAA AAA CCG GGC AAA AAA ACC ACG ACC AAA CCG ACC AAA AAA CCG ACC TTC AAA ACC ACC AAA

213

230

Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro - C
AAA GAT CAT AAA CCG CAG ACC ACC AAA CCG AAA GAA GIG CCG ACC ACC AAA CCG - 3'

SEQ ID NO: 5 的信息

G2B8Cys

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 101 氨基酸, 303 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

130

N - Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys
5'- ACC GGG CAG ACC AAA GGC CGT ATC ACC ACC AGC ACC CAG ACC APC AAA CCG AGC ACC AAA

150

Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe
 AGC CGT AGC AAA APC CCG CCG AAA AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC
 171 173 176 182 186

Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser
 GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC
 192

Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile Lys Pro Thr Asn Lys Pro Thr Thr Lys Thr Thr Asn
 AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC AAA CCG ACC AAC AAA CCG ACC ACC AAA ACC ACC AAC
 213 230

Lys Arg Asp Pro Lys Thr Pro Ala Lys Met Pro Lys Lys Glu Ile Ile Thr Asn - C
 AAA CGT GAT CCG AAA ACC CCG GCG AAA ATG CCG AAG AAG GAA ATC ATC ACC AAC - 3'

SEQ ID NO: 6 的信息 G1ACys

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 14 氨基酸, 42 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys - C
 5' - AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA - 3'

SEQ ID NO: 7 的信息 G1BCys

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 14 氨基酸, 42 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys - C
 5' - AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA - 3'

SEQ ID NO: 8 的信息 G1A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 14 氨基酸, 42 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys - C
5' - AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA - 3'

SEQ ID NO: 9 的信息 G1B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 14 氨基酸, 42 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys - C
5' - AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA - 3'

SEQ ID NO: 10 的信息 G1'A

序列类型: 氨基酸

序列长度: 14 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Cys Lys - C

SEQ ID NO: 11 的信息 G1'B

序列类型: 氨基酸

序列长度: 14 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Cys Lys - C

SEQ ID NO: 12 的信息 G1'A δ C

序列类型: 氨基酸

序列长度: 14 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys - C

SEQ ID NO: 13 的信息 G1'B8C

序列类型: 氨基酸

序列长度: 14 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Ser Lys - C

SEQ ID NO: 14 的信息 G2A8CF

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 101 氨基酸, 303 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

130
N - Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys
5'- ACC GTG AAA ACC AAA AAC ACC ACG ACC ACC CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA
150
Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn Asn Asp Ser His Ser Glu Val Ser Asn Ser
CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC
171 173 176 182 186
Val Pro Ser Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn
GTG CCG AGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGC GCG ATC ACC AAA CGT ATC CCG AAC
192
Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe Lys Thr Thr Lys
AAA AAA CCG GGC AAA AAA ACC ACG ACC AAA CCG ACC AAA AAA CCG ACC TTC AAA ACC ACC AAA
213
Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro - C
AAA GAT CAT AAA CCG CAG ACC ACC AAA CCG AAA GAA GTG CCG ACC ACC AAA CCG - 3'
230

SEQ ID NO: 15 的信息 G4A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 17 氨基酸, 51 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```

      171      173      176      182      186 187
N - Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys - C
5' - GTG CCG TGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA - 3'

```

SEQ ID NO: 16 的信息 G4AδC

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 17 氨基酸, 51 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```

      171      173      176      182      186 187
N - Val Pro Ser Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys - C
5' - GTG CCG AGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA - 3'

```

SEQ ID NO: 17 的信息 G4B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 17 氨基酸, 51 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```

      171      173      176      182      186 187
N - Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys - C
5' - GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA - 3'

```

SEQ ID NO: 18 的信息 G4BδC

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 17 氨基酸, 51 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型：肽

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys - C
5' -GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA - 3'

SEQ ID NO: 19 的信息 G4'A

序列类型：氨基酸

序列长度：17 氨基酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：肽

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Asp Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Orn Lys - C

SEQ ID NO: 20 的信息 G4'AδC

序列类型：氨基酸

序列长度：17 氨基酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：肽

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys - C

SEQ ID NO: 21 的信息 G4'B

序列类型：氨基酸

序列长度：17 氨基酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：肽

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Asp Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Orn Lys - C

SEQ ID NO: 22 的信息 G4BδC

序列类型：氨基酸

序列长度: 17 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Ser Lys - C

SEQ ID NO: 23 的信息 G200A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 61 氨基酸, 183 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158 173 176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
177 182 186
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC
196 200
Lys Lys Thr Thr Thr - C
AAA AAA ACC ACG ACC - 3'

SEQ ID NO: 24 的信息 G198A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 59 氨基酸, 177 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158 173 176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
177 182 186
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC

196 198
Lys Lys Thr - C
AAA AAA ACC - 3'

SEQ ID NO: 25 的信息 G196A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 57 氨基酸, 171 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型: 蛋白

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5' - CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158 173 176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
177 182 186
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC
196
Lys - C
AAA - 3'

SEQ ID NO: 26 的信息 G194A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 55 氨基酸, 165 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型: 蛋白

	140																	
N -	Gln	Thr	Gln	Pro	Ser	Lys	Pro	Thr	Thr	Lys	Gln	Arg	Gln	Asn	Lys	Pro	Pro	Asn
5'-	CAG	ACC	CAG	CCG	AGC	AAA	CCG	ACC	ACC	AAA	CAG	CGT	CAG	AAC	AAA	CCG	CCG	AAC
158																		
																173		176
Lys	Pro	Asn	Asn	Asp	Phe	His	Phe	Glu	Val	Phe	Asn	Phe	Val	Pro	Cys	Ser	Ile	Cys
AAA	CCG	AAC	AAC	GAT	TTC	CAT	TTC	GAA	GTC	TTC	AAC	TTC	GTC	CCG	TGC	AGC	ATC	TGC
177						182				186								194
Ser	Asn	Asn	Pro	Thr	Cys	Trp	Ala	Ile	Cys	Lys	Arg	Ile	Pro	Asn	Lys	Lys	Pro	- C
AGC	AAC	AAC	CCG	ACC	TGC	TGG	GCG	ATC	TGC	AAA	CGT	ATC	CCG	AAC	AAA	AAA	CCG	- 3

SEQ ID NO: 27 的信息 G192A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 52 氨基酸, 159 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158                                     173                                     176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
177                                     182                                     186                                     192
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys - C
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA - 3'

```

SEQ ID NO: 28 的信息 G6A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 51 氨基酸, 153 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158                                     173                                     176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
177                                     182                                     186                                     190
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro - C
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 29 的信息 G7A

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 33 氨基酸, 99 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

```

158                                     173
N - Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile
5'- AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC
176                                     182                                     186                                     190
Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro - C
TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 30 的信息 G200A δ C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 61 氨基酸, 183 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

```

      140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
      158                                     173         176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
      177               182               186
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GCG
      196               200
Lys Lys Thr Thr Thr - C
AAA AAA ACC ACG ACC - 3'

```

SEQ ID NO: 31 的信息 G198A δ C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 59 氨基酸, 177 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白质

```

      140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
      158                                     173         176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
      177               182               186
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GCG
      196               198
Lys Lys Thr - C
AAA AAA ACC - 3'

```

SEQ ID NO: 32 的信息 G196A δ C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 57 氨基酸, 171 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
 177 182 186
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GCG
 196
 Lys - C
 AAA - 3'

SEQ ID NO: 33 的信息 G194A8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 55 氨基酸, 165 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
 177 182 186 194
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG - 3'

SEQ ID NO: 34 的信息 G192A8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 53 氨基酸, 159 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
 177 182 186 192
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA - 3'

SEQ ID NO: 35 的信息 G6A8C

序列类型：氨基酸和核苷酸

序列长度：51 氨基酸，153 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：蛋白

```

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158                                     173         176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GIG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
177         182         186         190
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro - C
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG - 3'
SEQ ID NO: 36 的信息      G7A8C

```

序列类型：氨基酸和核苷酸

序列长度：33 氨基酸，99 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：蛋白

```

158                                     173
N - Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile
5'- AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GIG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC
176         182         186         190
Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro - C
TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 37 的信息 G200B

序列类型：氨基酸和核苷酸

序列长度：61 氨基酸，183 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：蛋白

```

140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA CCG
160                                     173         176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
182         186         200
Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile- C
CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC- 3'

```

SEQ ID NO: 38 的信息 G198B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 59 氨基酸, 177 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC APC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160                               173               176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
182               186                               198
Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro - C
CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC APC AAA CCG AAA AAG AAA CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 39 的信息 G196B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 57 氨基酸, 171 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160                               173               176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
182               186                               196
Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys - C
CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC APC AAA CCG AAA AAG - 3'

```

SEQ ID NO: 40 的信息 G194B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 55 氨基酸, 165 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG

160                                     173             176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TCC AGC ATC TCC GGC AAC AAC CAG
182                               186                               194
Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro - C
CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 41 的信息 G192B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 55 氨基酸, 159 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160                                     173             176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
182                               186                               192
Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn - C
CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC - 3'

```

SEQ ID NO: 42 的信息 G6B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 51 氨基酸, 153 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GCC AAC AAC CAG
182
Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro - C
CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 43 的信息 G7B

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 33 氨基酸, 99 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

158
N - Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly
5'- AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GCC
182
Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro - C
AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 44 的信息 G200Bdc

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 61 氨基酸, 183 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

      140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160                               173           176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
182           186                               200
Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile- C
CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC- 3'

```

SEQ ID NO: 45 的信息 G198B8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 59 氨基酸, 177 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

      140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160                               173           176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
182           186                               198
Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro - C
CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 46 的信息 G196B8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 57 氨基酸, 171 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

      140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160                               173           176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG

```

182 186 196
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AYC AAA CCG AAA ANG - 3'

SEQ ID NO: 47 的信息 G194BδC

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 55 氨基酸, 165 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 194
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG - 3'

SEQ ID NO: 48 的信息 G192BδC

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 53 氨基酸, 159 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 192
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC - 3'

SEQ ID NO: 49 的信息 G6AδC

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 51 氨基酸, 153 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：蛋白

```

140
N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
160                                     173       176
Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
182       186       190
Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro - C
CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 50 的信息 G7B8C

序列类型：氨基酸和核苷酸

序列长度：33 氨基酸，99 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：蛋白

```

158                                     173       176
N - Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly
5'- AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC GGC
182       186       190
Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro - C
AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG - 3'

```

SEQ ID NO: 51 的信息 G2V

序列类型：氨基酸和核苷酸

序列长度：101 氨基酸，303 核苷酸

链型：单链

拓扑结构：线性

分子类型：蛋白

```

130
N - Gln Asn Arg Lys Ile Lys Gly Gln Ser Thr Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn
5'- CAA AAC AGA AAA ATC AAA GGT CAA TCA ACA CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT

```

150

Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr
 CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT
 171 173 176 182 186
 Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu
 GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA
 192
 Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile Thr Leu Lys Lys Thr Pro Lys Pro Lys Thr Thr Lys
 AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC ACC CTC AAA AAG ACA CCA AAA CCA AAA ACC ACA AAA
 213 230
 Lys Pro Thr Lys Thr Thr Ile His His Arg Thr Ser Pro Glu Thr Lys Leu Gln - C
 AAG CCA ACC AAG ACA ACA ATC CAT CAC AGA ACC AGC CCA GAA ACC AAA CTG CAA - 3'

SEQ ID NO: 52 的信息 G2V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 101 氨基酸, 303 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

130

N - Gln Asn Arg Lys Ile Lys Gly Gln Ser Thr Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn
 5'- CAA APC AGA AAA ATC AAA GGT CAA TCA ACA CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT
 150
 Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr
 CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT
 171 173 176 182 186
 Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu
 GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA
 192
 Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile Thr Leu Lys Lys Thr Pro Lys Pro Lys Thr Thr Lys
 AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC ACC CTC AAA AAG ACA CCA AAA CCA AAA ACC ACA AAA
 213 230
 Lys Pro Thr Lys Thr Thr Ile His His Arg Thr Ser Pro Glu Thr Lys Leu Gln - C
 AAG CCA ACC AAG ACA ACA ATC CAT CAC AGA ACC AGC CCA GAA ACC AAA CTG CAA - 3'

SEQ ID NO: 53 的信息 G200V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 61 氨基酸, 183 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160                               173           176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182           186                               200
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG AGG GAA AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC - 3'

```

SEQ ID NO: 54 的信息 G198V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 59 氨基酸, 177 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160                               173           176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182           186                               198
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG AGG GAA AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA - 3'

```

SEQ ID NO: 55 的信息 G196V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 57 氨基酸, 171 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160                               173           176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182           186                               196

```

Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA - 3'

SEQ ID NO: 56 的信息 G194V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 55 氨基酸, 165 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160 173 176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182 186 194
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA - 3'

SEQ ID NO: 57 的信息 G192V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 53 氨基酸, 159 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160 173 176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182 186 192
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA - 3'

SEQ ID NO: 58 的信息 G6V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 51 氨基酸, 153 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA OCA GCC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
160
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG - 3'

```

SEQ ID NO: 59 的信息 G7V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 33 氨基酸, 99 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

158
N - Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys
5'- AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT
182
Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr - C
GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG - 3'

```

SEQ ID NO: 60 的信息 G200V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 61 氨基酸, 183 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160                               173           176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182           186                               200
Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile - C
GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG AGG GAA AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC - 3'

```

SEQ ID NO: 61 的信息 G198V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 59 氨基酸, 177 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160                               173           176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182           186                               198
Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro - C
GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG AGG GAA AGA CCA CCA AGC AGA GCA CCA - 3'

```

SEQ ID NO: 62 的信息 G196V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 57 氨基酸, 171 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160                               173           176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182           186                               196

```

Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg - C
GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA OCA AGC AGA - 3'

SEQ ID NO: 63 的信息 G194V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 55 氨基酸, 165 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA OCA GCC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
160 173 176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC OCC TAT GTT OCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182 186 194
Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro - C
GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA OCA - 3'

SEQ ID NO: 64 的信息 G192V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 53 氨基酸, 159 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA OCA GCC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
160 173 176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC OCC TAT GTT OCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182 186 192
Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg - C
GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA - 3'

SEQ ID NO: 65 的信息 G6V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 51 氨基酸, 153 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

140
N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160                                     173         176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182         186         190
Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr - C
GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG - 3'

```

SEQ ID NO: 66 的信息 G7VδC

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 33 氨基酸, 99 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 蛋白

```

158                                     173         176
N - Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys
5'- AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT
182         186         190
Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr - C
GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG - 3'

```

SEQ ID NO: 67 的信息 G4V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 17 氨基酸, 51 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```

171         173         176         182         186 187
N - Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His - C
5'- GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT - 3'

```

SEQ ID NO: 68 的信息 G4V8C

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 17 氨基酸, 51 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```
      171      173      176      182      186 187
N - Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His - C
5' - GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT - 3'
```

SEQ ID NO: 69 的信息 G4'V

序列类型: 氨基酸

序列长度: 17 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```
      171      173      176      182      186 187
N - Val Pro Asp Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Orn His - C
```

SEQ ID NO: 70 的信息 G4'V8C

序列类型: 氨基酸

序列长度: 17 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```
      171      173      176      182      186 187
N - Val Pro Ser Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Ser His - C
```

SEQ ID NO: 71 的信息 G1V

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 14 氨基酸, 42 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```

      174      176                      182                      186 187
N - Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His - C
5'- AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT - 3'

```

SEQ ID NO: 72 的信息 G1VδC

序列类型: 氨基酸和核苷酸

序列长度: 14 氨基酸, 42 核苷酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```

      174      176                      182                      186 187
N - Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His - C
5'- AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT - 3'

```

SEQ ID NO: 73 的信息 G1'VδC

序列类型: 氨基酸

序列长度: 14 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

```

      174      176                      182                      186 187
N - Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Ser His - C

```

SEQ ID NO: 74 的信息 G1'

序列类型: 氨基酸

序列长度: 15 氨基酸

链型: 单链

拓扑结构: 线性

分子类型: 肽

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys Cys - C

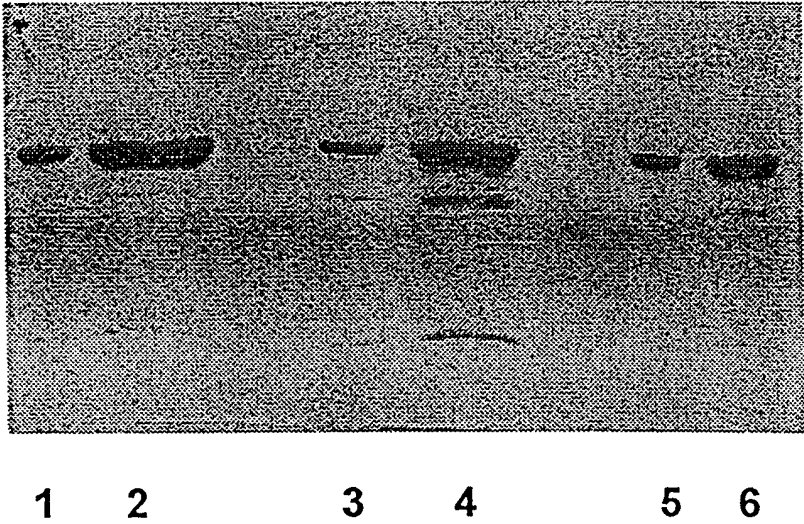


图 1A

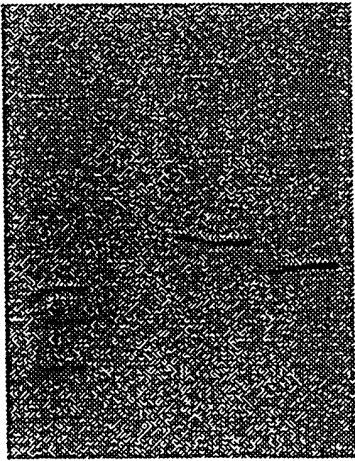


图 1B

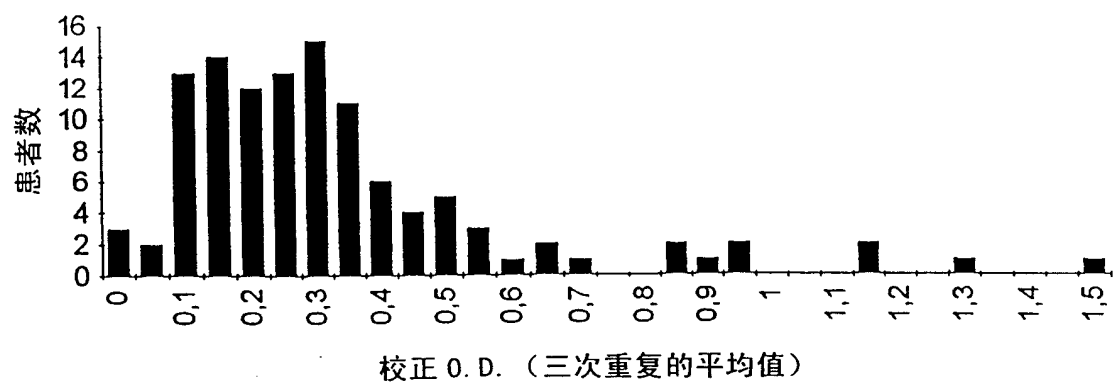


图 2

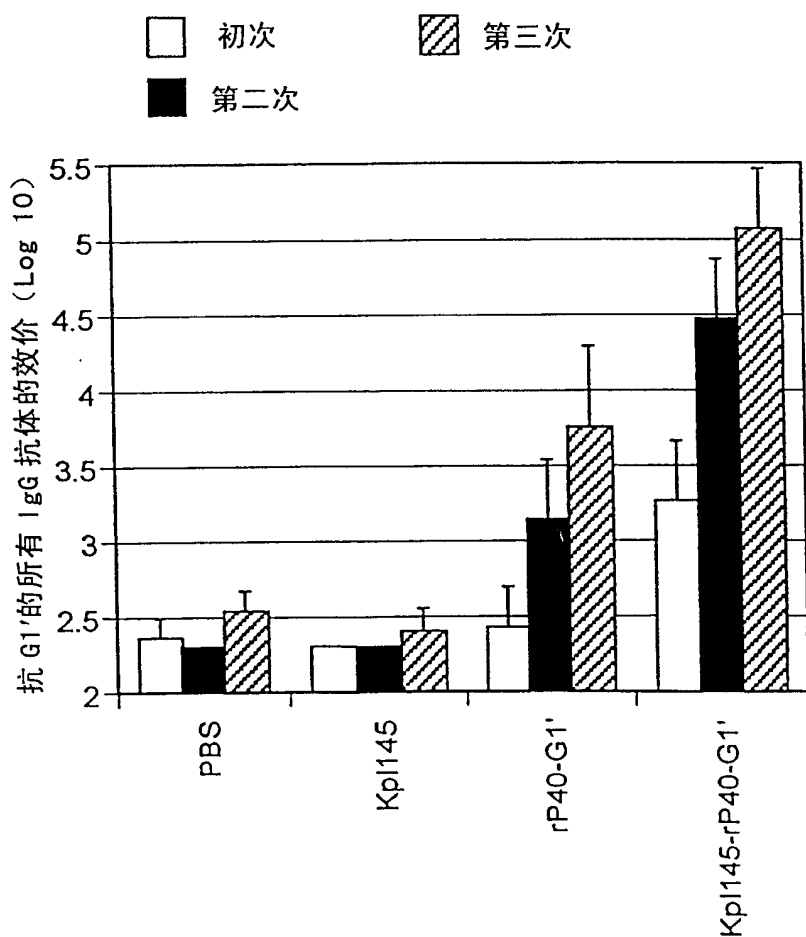


图 3

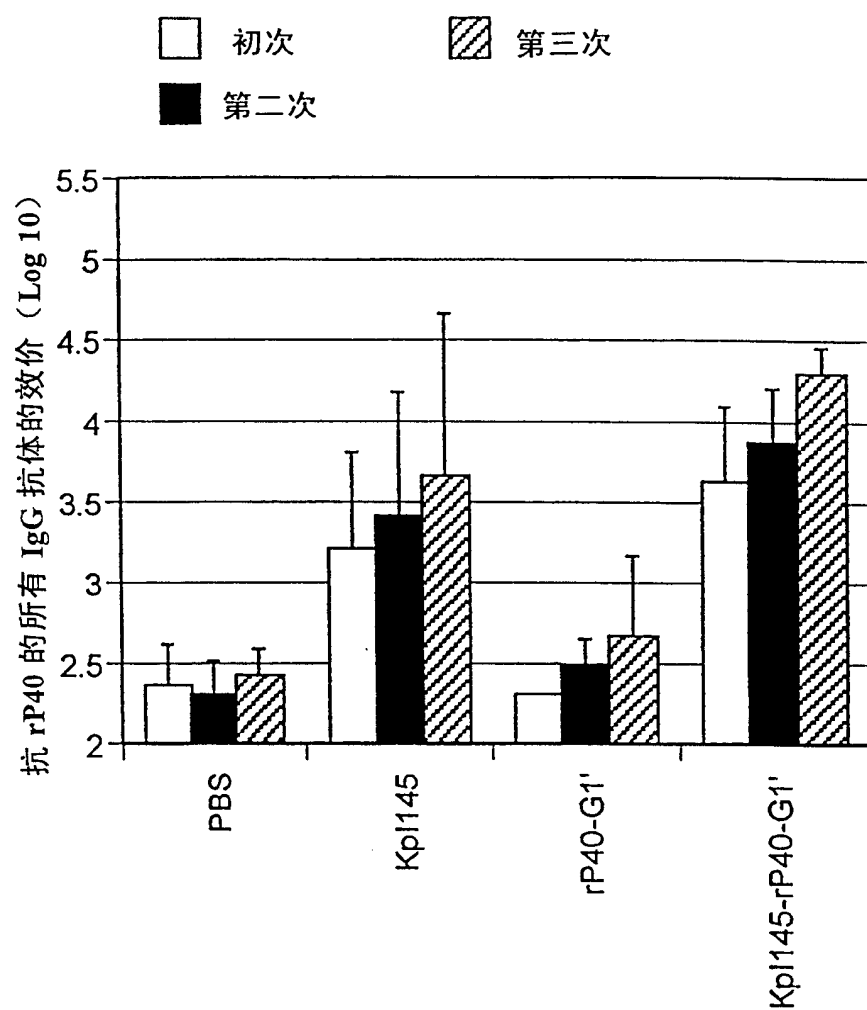


图 4

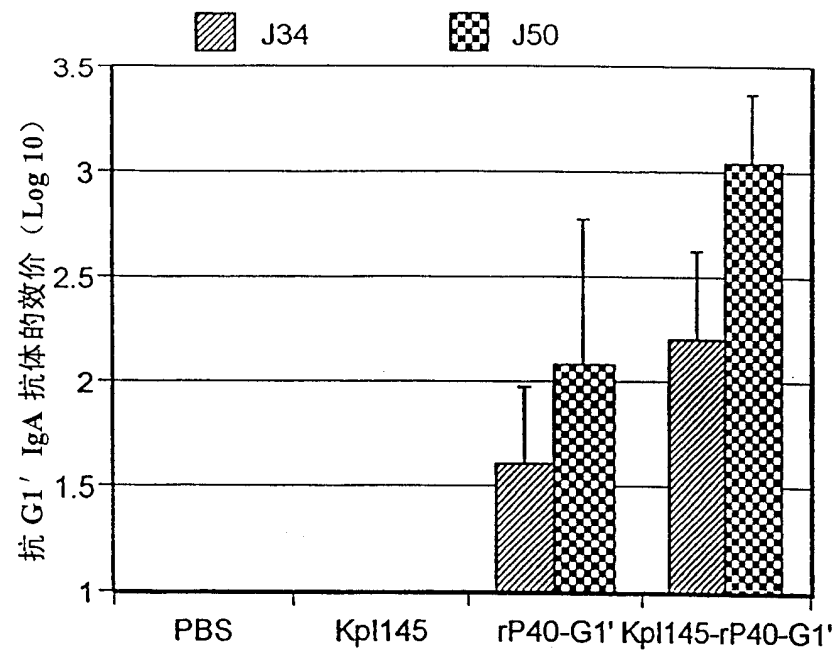


图 5

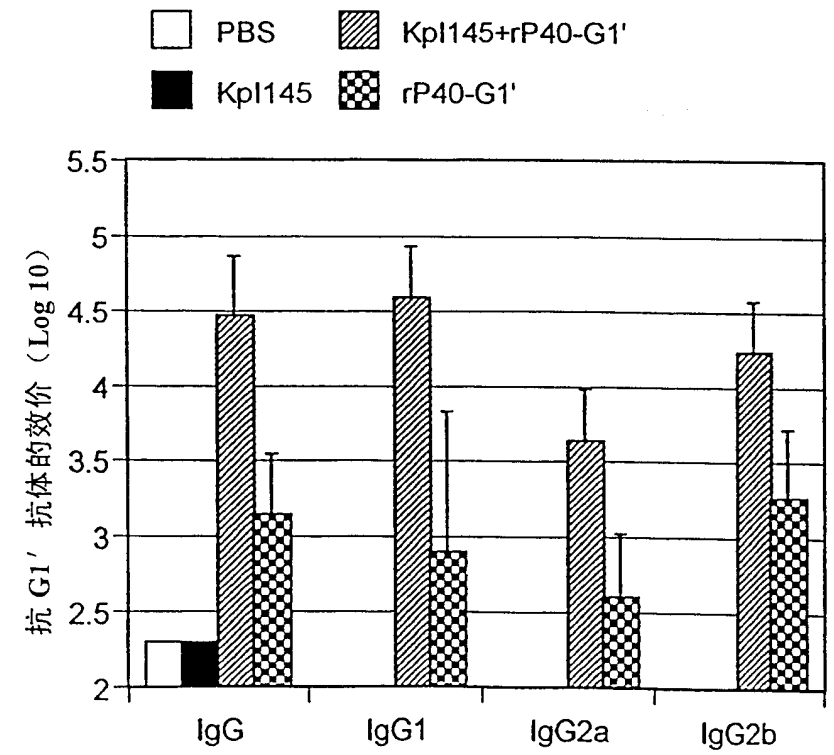


图 6

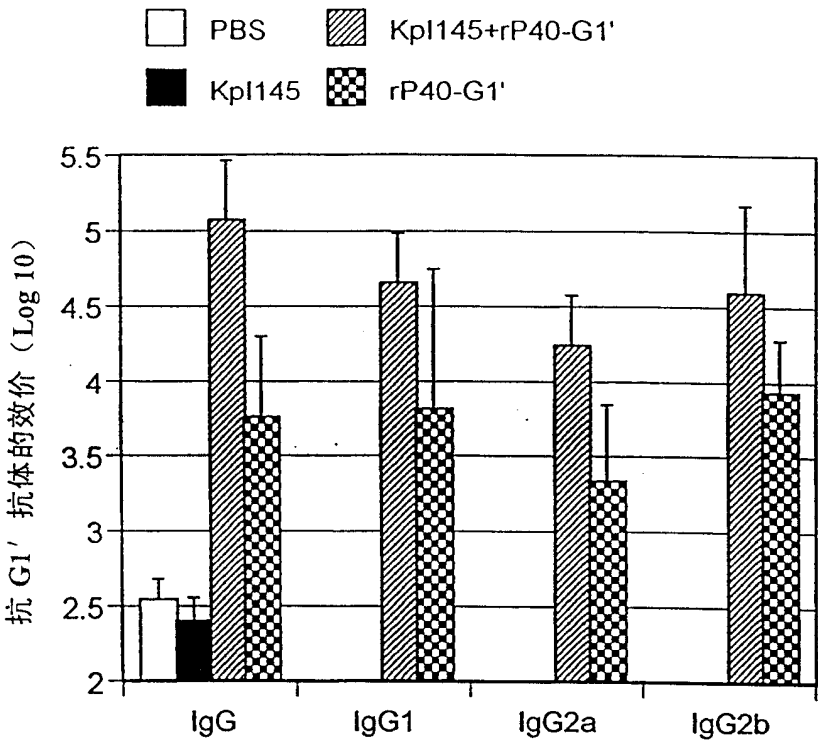


图 7

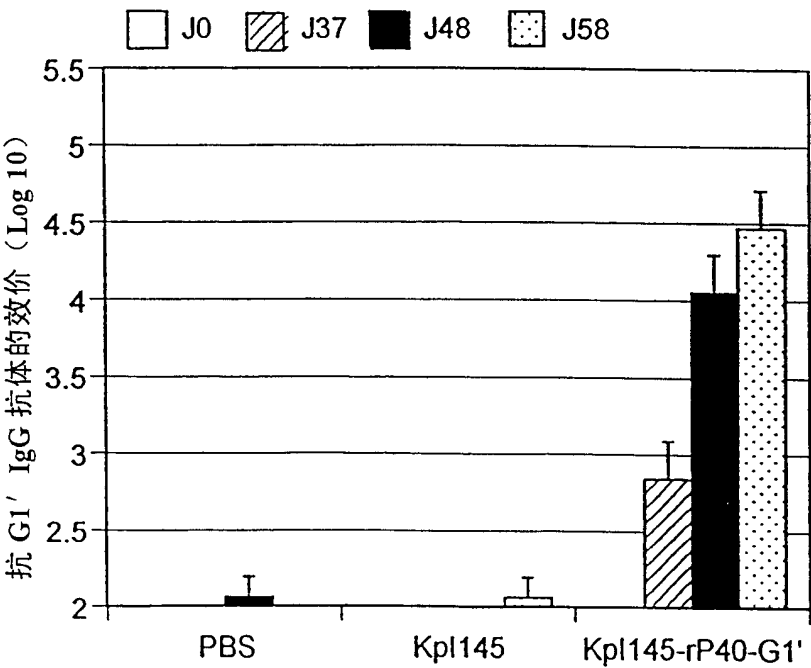


图 8

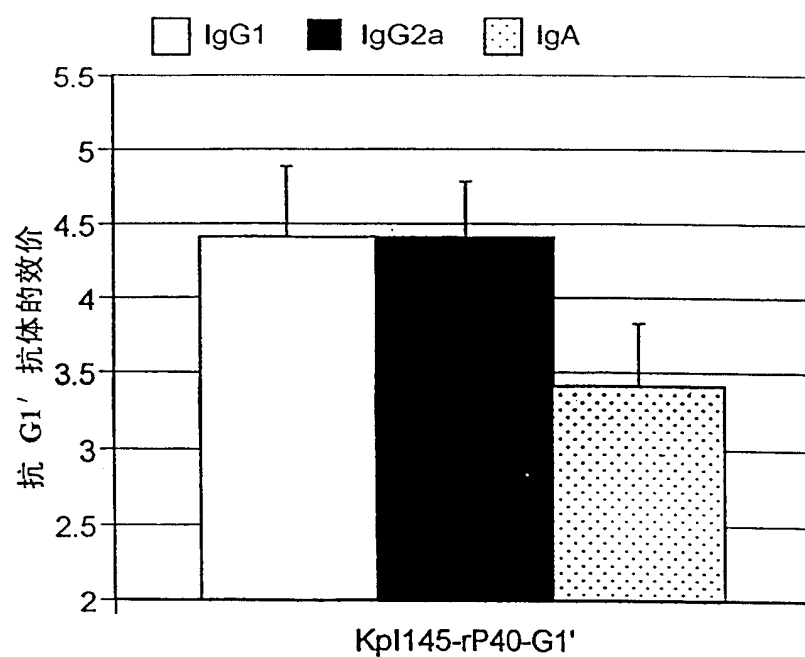


图 9

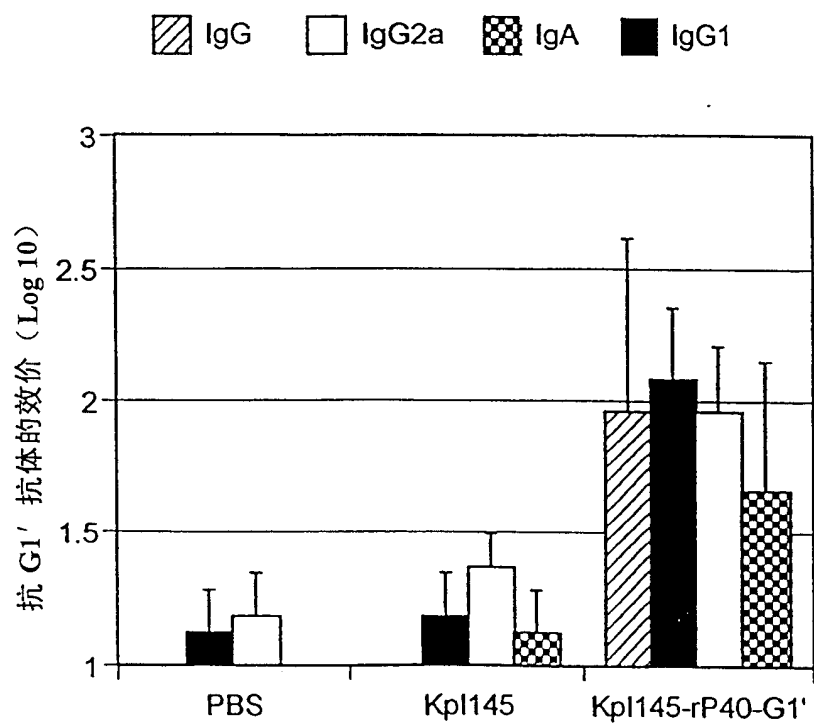


图 10