202246514

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202246514 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：111104426 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 02 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/86 (2006.01)* *C12N15/87 (2006.01)*
C12N15/90 (2006.01) *A61K35/768 (2015.01)*

(30)優先權：2021/02/02 美國 63/144,834

(71)申請人：美商吉奧瓦科斯公司 (美國) GEOVAX, INC. (US)
美國
美商里多公司 (美國) LEIDOS, INC. (US)
美國

(72)發明人：豪瑟 瑪莉 喬 HAUSER, MARY JO (US)；多米 阿爾班 DOMI, ARBAN (AL)；古蒂爾瑞茲 葛利爾 GUTIERREZ, GABRIEL (US)；潘努奇 詹姆士 PANNUCCI, JAMES (US)；寇崔亞 賓內亞卡 KOTRAIAH, VINAYAKA (IN)；法瑞茲 提摩西 PHARES, TIMOTHY (US)；布昂坦普 彼得 BUONTEMPO, PETER (PH)；布朗尼 賽西歐 BROWNE, CECILLE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：51 項 圖式數：16 共 646 頁

(54)名稱

用於在疫苗接種期間增強 T 細胞之促發作用之病毒構築體

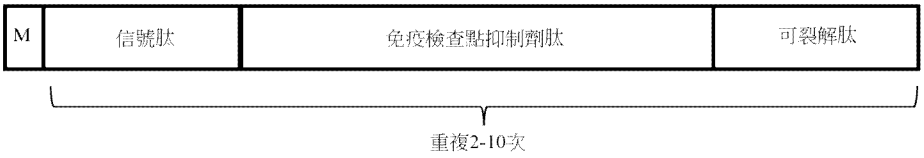
(57)摘要

本發明提供包含免疫檢查點抑制劑插入物的基於病毒之表現載體，其在疫苗接種方案期間用作增強宿主中對抗原之 T 細胞促發作用的有效佐劑。特定言之，本文所述之組合物為編碼一或多種肽之新穎重組修飾型安卡拉牛痘(MVA)病毒構築體，該一或多種肽在投與後以多聚體構形表現且隨後自該細胞裂解及分泌。此類肽能夠例如藉由抑制以下之活化來下調免疫檢查點路徑：計劃性細胞死亡蛋白 1 (PD-1)、計劃性細胞死亡配位體 1 (PD-L1)、細胞毒性 T 淋巴細胞相關蛋白 4 (CTLA-4)或另一免疫檢查點調控因子或其組合。當用在疫苗接種策略期間配合投與抗原時，表現免疫檢查點之 MVA 病毒構築體提供顯著改良之抗原特異性 CD8+ T 細胞擴增、增加之抗原反應及改良之疫苗接種功效。

The invention provides virus-based expression vectors comprising immune-checkpoint inhibitor inserts for use as effective adjuvants in enhancing T-cell priming to an antigen in a host during a vaccination regimen. In particular, the compositions described herein are novel recombinant modified vaccinia Ankara (MVA) viral constructs encoding one or more peptides which, upon administration, are expressed in a multimer conformation and subsequently cleaved and secreted from the cell. Such peptides are capable of downregulating an immune checkpoint pathway, for example, by inhibiting the activation of programmed-cell death protein 1 (PD-1), programed cell death ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), or another immune checkpoint regulator, or a combination thereof. When used in concert with the administration of an antigen during a vaccination strategy, the immune checkpoint expressing MVA viral construct provides significantly improved antigen-specific CD8+ T cell expansion, increased antigenic responses, and improved vaccination efficacy.

TW 202246514 A

指定代表圖：



【圖1A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於在疫苗接種期間增強T細胞之促發作用之病毒構築體

【英文發明名稱】

VIRAL CONSTRUCTS FOR USE IN ENHANCING T-CELL PRIMING DURING VACCINATION

【中文】

本發明提供包含免疫檢查點抑制劑插入物的基於病毒之表現載體，其在疫苗接種方案期間用作增強宿主中對抗原之T細胞促發作用的有效佐劑。特定言之，本文所述之組合物為編碼一或多種肽之新穎重組修飾型安卡拉牛痘(MVA)病毒構築體，該一或多種肽在投與後以多聚體構形表現且隨後自該細胞裂解及分泌。此類肽能夠例如藉由抑制以下之活化來下調免疫檢查點路徑：計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)、計劃性細胞死亡配位體1 (PD-L1)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)或另一免疫檢查點調控因子或其組合。當用在疫苗接種策略期間配合投與抗原時，表現免疫檢查點之MVA病毒構築體提供顯著改良之抗原特異性CD8+ T細胞擴增、增加之抗原反應及改良之疫苗接種功效。

【英文】

The invention provides virus-based expression vectors comprising immune-checkpoint inhibitor inserts for use as effective adjuvants in enhancing T-cell priming to an antigen in a host during a vaccination regimen. In particular, the compositions described herein are novel recombinant modified vaccinia Ankara (MVA) viral constructs encoding

one or more peptides which, upon administration, are expressed in a multimer conformation and subsequently cleaved and secreted from the cell. Such peptides are capable of downregulating an immune checkpoint pathway, for example, by inhibiting the activation of programmed-cell death protein 1 (PD-1), programed cell death ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), or another immune checkpoint regulator, or a combination thereof. When used in concert with the administration of an antigen during a vaccination strategy, the immune checkpoint expressing MVA viral construct provides significantly improved antigen-specific CD8+ T cell expansion, increased antigenic responses, and improved vaccination efficacy.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於在疫苗接種期間增強T細胞之促發作用之病毒構築體

【英文發明名稱】

VIRAL CONSTRUCTS FOR USE IN ENHANCING T-CELL PRIMING DURING VACCINATION

【技術領域】

【0001】 本發明提供包含免疫檢查點抑制劑插入物的基於病毒之表現載體，其在疫苗接種方案期間用作增強宿主中對抗原之T細胞促發作用的有效佐劑。特定言之，本文所述之組合物為編碼一或多種肽之新穎重組修飾型安卡拉牛痘(MVA)病毒構築體，該一或多種肽在投與後以多聚體構形表現且隨後自該細胞裂解及分泌。

【先前技術】

【0002】 疫苗被視為現代醫學中最重要的進步之一且藉由減少或消除許多嚴重傳染病而大大提高生活品質。已針對廣泛類別之人類病原體研發疫苗，包括例如細菌毒素(例如破傷風及白喉毒素)、急性病毒病原體(例如麻疹、流行性腮腺炎、風疹)、潛伏或慢性病毒病原體(例如分別為水痘帶狀疱疹病毒[VZV]及人類乳頭狀瘤病毒[HPV])、呼吸道病原體(例如流感、百日咳博德特氏菌)及腸溶病原體(例如脊髓灰白質炎病毒、傷寒沙氏桿菌)。大部分審批通過之疫苗可歸類為活減毒疫苗、非複製批發粒子疫苗(包括病毒樣粒子或VLP)及次單位疫苗。

【0003】 然而，為研發一款成功疫苗，需要由體液及細胞免疫反應組成之強大及持久保護性免疫。兩種免疫性元素均為有效消除病原體所必

需的。雖然已在研發針對多種病原體之疫苗方面取得進步，但不能引發有效、持久及保護性T細胞免疫，尤其CD8+ T細胞反應一直為一主要障礙，且為許多疫苗研發工作，尤其針對胞內病原體的疫苗研發工作失敗之主要原因(參見例如Seder等人，Vaccines against intracellular infections requiring cellular immunity. Nature. 2000年8月17日;406(6797):793-8)。

【0004】 一種克服此等固有障礙之策略為鑑別及使用增強免疫原性之佐劑，且已在評估推定佐劑對先天性免疫活化及針對模型抗原及潛在疫苗之適應性免疫反應的影響方面展開了大量工作(參見例如Halbroth等人, Development of a Molecular Adjuvant to Enhance Antigen-Specific CD8+T Cell Responses. Sci Rep. 2018年10月9日;8(1):15020; Counoupas等人, Delta inulin-based adjuvants promote the generation of polyfunctional $CD4^{+}$T cell responses and protection against Mycobacterium tuberculosis infection. Sci Rep. 2017年8月17日;7(1):8582; Thakur等人, Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies. Immunol Res. 2019年4月14日;2019:1356540)。

【0005】 舉例而言，鋁膠係充分表徵之氫氧化鋁佐劑，其當前包含於若干FDA審批通過之疫苗中。鋁膠提供儲存效應，藉此抗原在活體內更緩慢地釋放，引起長時間抗原暴露，此可能或可能不會促成輔助性(Hutchison等人，Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. FASEB J. 2012;26:1272-1279)。另外，已展示鋁膠活化炎性體，此可促成基於鋁膠之疫苗之免疫原性(Guven等人, Aluminum hydroxide adjuvant differentially activates the three complement pathways with major

involvement of the alternative pathway. PLoS One. 2013;8:e74445)。

【0006】 聚ICLC為在羧甲基纖維素中經聚-L-離胺酸穩定之雙股RNA (Levy等人，A modified polyriboinosinic-polyribocytidylic acid complex that induces interferon in primates. J. Infect. Dis. 1975;132:434-439)。其經由鐸樣受體3 (TLR3)及潛在黑素瘤分化相關蛋白質5 (MDA5)受體傳導信號，引發強I型IFN反應，且其使免疫反應朝向Th1概況反應偏斜(Wang等人, Cutting edge: polyinosinic:polycytidylic acid boosts the generation of memory CD8 T cells through melanoma differentiation-associated protein 5 expressed in stromal cells. J. Immunol. 2010;184:2751-2755)。聚ICLC已出於治療性及疫苗目的而進行了多次臨床試驗(Martins等人，Vaccine adjuvant uses of poly-ic and derivatives. Expert Rev. Vaccines. 2015;14:447-459)。

【0007】 CpG寡去氧核苷酸(或CpG ODN)係較短單股合成DNA分子，其含有後接鳥嘌呤三磷酸去氧核苷酸(「G」)之胞嘧啶三磷酸去氧核苷酸(「C」)。「p」係指連續核苷酸之間的磷酸二酯鍵，儘管一些ODN替代地具有經修飾之硫代磷酸酯(PS)主鏈。當此等CpG模體未甲基化時，其充當免疫刺激劑，且亦經檢驗為佐劑(Marshall等人，Identification of a novel cpg DNA class and motif that optimally stimulate B cell and plasmacytoid dendritic cell functions. J. Leukoc. Biol. 2003;73:781-792)。

【0008】 MPL為TLR4促效劑及GSK佐劑AS04之活性組分(Einstein等人，Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-

6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: follow-up through month 48 in a Phase III randomized study. Hum. Vaccines Immunother. 2014;10:3455-3465)。已展示MPL作為佐劑，尤其與基於鋁之佐劑(如鋁膠)或奈米粒子調配物組合高度有效(Bohannon非等人，The immunobiology of Toll-Like receptor 4 agonists: from endotoxin tolerance to immunoadjuvants. Shock. 2013;40:451-462)。

【0009】 其他熟知佐劑包括基於礬之佐劑、基於油之佐劑、傅氏佐劑(Freund's adjuvant)、specol、Ribi佐劑、牝牛分枝桿菌(myobacterium vaccae)、免疫刺激複合物(ISCOMS)、MF-59、SBAS-2、SBAS-4、detox B SE (Enhanzyn®)、脂質-A模擬物RC-529、胺基-烷基葡萄胺糖苷4-磷酸鹽(AGP)、CRX-527、單磷醯基脂質A (例如MPL-SE)、解毒皂素衍生物(例如QS-21、QS7)、七葉素、洋地黃皂苷(gigitonin)、石頭花素(gypsophila)及藜麥皂素(參見例如Alving等人, Adjuvants for Human Vaccines. Curr Opin Immunol. 2012年6月; 24(3): 310-315)。

【0010】 儘管在佐劑調配及使用方面取得了顯著進步，但大部分佐劑經設計成產生先天性發炎危險信號。雖然此等危險信號為先天性免疫活化所必需，包括抗原呈遞及細胞介素產生，但對T細胞促發作用之直接作用有限(Powell等人 Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes. Clin Exp Vaccine Res. 2015年1月;4(1):23-45; Petrovsky N. Comparative Safety of Vaccine Adjuvants: A Summary of Current Evidence and Future Needs. Drug Saf. 2015年11月;38(11):1059-74)，其中在使用常見佐劑的大部分疫苗接種策略的情況下不能激發長期記憶$CD8^+$ T細胞(Kamphorst等人, Beyond Adjuvants:

Immunomodulation strategies to enhance T cell immunity. Vaccine. 2015年6月8日; 33(0 2): B21-B28)。在針對慢性感染及癌症之疫苗接種期間尤其如此，此需要免疫調節策略以增強克服免疫抑制微環境所必需之T細胞反應。

【0011】 一種此類策略為下調免疫檢查點抑制受體，諸如計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)或計劃性細胞死亡配位體1 (PD-L1)。舉例而言，PD-1在調節T細胞對抗原呈遞之反應之閾值、強度及持續時間方面起作用(Okazaki等人, A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. Nat Immunol. 2013年12月;14(12):1212-8)。在原生T細胞活化後，PD1快速上調，此為使感染期間及感染後對宿主由於失控性發炎所致之損傷降至最低所需的(Ahn等人, Role of PD-1 during effector CD8 T cell differentiation. PNAS 2018年5月1日;115(18):4749-4754)。在非人類靈長類動物中，用SIVgag基於腺病毒之疫苗與抗PD1 mAb之組合進行的免疫接種顯著提高峰值Gag特異性T細胞反應(Finnefrock等人, PD-1 blockade in rhesus macaques: impact on chronic infection and prophylactic vaccination. J Immunol. 2009年1月15日;182(2):980-7)。

【0012】 儘管研發用於治療癌症之基於單株抗體(mAb)之檢查點抑制劑可有效恢復免疫功能，然而，其本身不易於適用於傳染病疫苗學領域。由於其較長血清半衰期，抗PD1 mAb可觸發嚴重的免疫相關不良事件(irAE)且促成自體免疫疾病(Brahmer等人, Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin

Oncol. 2010年7月1日;28(19):3167-75; Topalian等人, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012年6月28日;366(26):2443-54)，使其用作預防性疫苗佐劑為不可接受的。

【0013】 因此，需要在疫苗接種策略中使用免疫檢查點抑制劑之改良方法，提供安全且有效之免疫接種。

【發明內容】

【0014】 本文提供包含重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體的組合物，其在免疫接種方案期間在宿主(諸如人類)中用作佐劑或疫苗。rMVA經構築以表現高濃度能夠抑制一或多種免疫檢查點路徑之肽(免疫檢查點抑制劑肽)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽由多順反子多聚核酸插入物表現且自細胞分泌。

【0015】 先前已展示，在與基於腺病毒或基於經輻射子孢子的預防瘧疾疫苗組合投與時使用PD-1抑制劑肽(LD01-SEQ ID NO.: 1)增強免疫勝任小鼠中之抗原特異性CD8+ T細胞擴增(參見Phares等人. A peptide-based PD1 antagonist enhances T-cell priming and efficacy of a prophylactic malaria vaccine and promotes survival in a lethal malaria model. Front. Immunol. 11, 1377 (2020), 其以引用之方式併入本文中)。如本文所示，現已發現，使用MVA作為遞送媒劑來表現免疫檢查點抑制劑在疫苗接種策略期間提供顯著優勢，因為MVA病毒載體之天然向性包括能夠遷移至引流淋巴結且全身擴散的專業抗原呈遞細胞，諸如樹突狀細胞。咸信藉由在淋巴結環境中在宿主暴露於抗原期間表現足夠且大量的治療含量之免疫檢查點抑制劑(例如呈多順反子多聚構形)，CD8+ T細胞促發作用顯著增強。如以下實例中所示，當在疫苗接種策略期間與抗原投與

配合使用時，表現免疫檢查點之rMVA病毒構築體相較於例如裸投與此類免疫檢查點抑制劑肽，提供顯著改良之抗原特異性CD8+ T細胞擴增、增加之抗原反應及改良之疫苗接種功效，且提供對先前技術之佐劑策略的顯著改良。

【0016】 在一個態樣中，本文提供一種rMVA病毒載體，其包含編碼一或多種嵌合多肽(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10或更多種嵌合多肽)之異源多順反子核酸插入物，各嵌合多肽包含分泌信號肽及免疫檢查點抑制劑肽。在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼兩種或更多種嵌合多肽之異源核酸插入物，其中該兩種或更多種嵌合多肽由單一異源多順反子核酸插入物表現，其中編碼兩種或更多種嵌合多肽之核酸序列中之每一者在多順反子核酸序列中可操作地連接。在一些實施例中，rMVA包含兩個或更多個異源多順反子插入物，例如2、3或4個或更多個多順反子插入物。在一些實施例中，由rMVA表現之嵌合多肽的群體包含兩種或更多種不同免疫檢查點抑制劑肽。在一些實施例中，rMVA進一步編碼一或多種抗原肽，其在由rMVA表現時能夠誘導足夠免疫原性以提供或增強對感染物之保護性免疫。在一些實施例中，rMVA進一步編碼一或多種抗原肽，其在由rMVA表現時能夠誘導宿主之免疫反應，改善病症，例如傳染病或癌症之一或多種症狀或病狀。

【0017】 在一些態樣中，包含分泌信號肽及由多順反子核酸插入物編碼之免疫檢查點抑制劑肽的嵌合多肽中之每一者包括能夠在連接至免疫檢查點抑制劑肽之C端之轉譯期間或之後經裂解的肽序列。在分泌型免疫檢查點抑制劑肽以多聚構形插入之情況下，包含可裂解肽允許多聚體之各嵌合多肽在轉譯期間(例如，經由轉譯初生鏈分離事件)表現為單體，或在

一替代實施例中，在轉譯之後裂解為單體，或兩者之組合。在一些實施例中，由大部分3'核酸編碼之嵌合多肽缺乏可裂解肽序列。

【0018】 在一些實施例中，本文提供一種rMVA病毒載體，其包含編碼多肽之異源核酸插入物，其中該多肽包含序列(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)$_x$，其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。

【0019】 在一些實施例中，本文提供一種rMVA病毒載體，其包含編碼多肽之異源多順反子核酸插入物，其中該多肽包含串聯重複序列(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$，其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸(參見例如圖1A-1B)。在一些實施例中，本文提供rMVA病毒載體，其包含編碼串聯重複序列中之兩種或更多種多肽的異源多順反子核酸插入物及與串聯重複序列((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))中之最後一個多肽之C端融合的額外多肽，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸(參見例如圖2A-2B)。

【0020】 在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼兩種或更多種多肽之多順反子核酸插入物，其中該等多肽包含如本文所描述之串聯重複序列，例如包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))之第一多肽串聯重複序列，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸，其中第一多肽編碼序列以5' → 3'方向定向，且第二多肽串聯重複序列包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸，其

中第二多肽編碼序列以3' → 5'方向定向，其中各順反子包括能夠起始轉錄之痘病毒啟動子。在一些實施例中，x=3、4、5或6。

【0021】如本文所提供，rMVA係用作佐劑以在疫苗接種方案期間增加一或多種共投與抗原之免疫原性。可下調藉由表現定位的大量一或多種免疫檢查點抑制劑肽，其能夠下調一或多個檢查點抑制劑路徑，通常妨礙產生足以誘導免疫之抗原性的免疫調節活動。在某些態樣中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制由選自(但不限於)以下之受體蛋白介導的免疫檢查點路徑之活性：計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)、計劃性死亡配位體1 (PD-L1)、計劃性死亡配位體2 (PD-L2)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)、淋巴細胞活化基因3 (LAG-3)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域3 (TIM-3)、T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)、B7同源蛋白(B7)、B7同源物3蛋白質(B7-H3)、B7同源物4蛋白質(B7-H4)、B7同源物5蛋白質(B7-H5)、OX-40 (OX-40)、OX-40配位體(OX-40L)、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD137、CD40、B及T淋巴細胞衰減子(BTLA)、疱疹病毒侵入介體(HVEM)、泌乳素9 (GAL9)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)、自然殺傷細胞受體2B4 (2B4)、CD160、檢查點激酶1 (CHK1)、檢查點激酶2 (CHK2)、腺苷A2a受體(A2aR)、具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、誘導型T細胞共刺激劑(ICOS)、誘導型T細胞共刺激劑配位體(ICOS-L)或其組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-1。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-L1。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制CTLA-4。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-1、PD-L1或CTLA-4或其組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-1及

CTLA-4兩者。

【0022】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自表1中所描述之肽或其同系物、衍生物或片段。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自由SEQ ID NO: 1-56組成之群的胺基酸序列的肽或與其具有至少85%、90%、95%、97%或99%一致的胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自由SEQ ID NO: 1-5組成之群的胺基酸序列的肽或與其具有至少85%、90%、95%、97%或99%一致的胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有SEQ ID NO: 1 (CRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ)的胺基酸序列的肽或與其具有至少85%、90%、95%、97%或99%一致的胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有SEQ ID NO: 5 (STGQISTLRVNITAPLSQ)的胺基酸序列的肽或與其具有至少85%、90%、95%、97%或99%一致的胺基酸序列的胺基酸。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有SEQ ID NO: 6 (STGQISTLAVNITAPLSQ)的胺基酸序列的肽或與其具有至少85%、90%、95%、97%或99%一致的胺基酸序列的胺基酸。

【0023】在如本文所提供之一些態樣中，由rMVA表現之免疫檢查點抑制劑肽中之每一者在其N端上與分泌信號肽融合，且其中rMVA在其C端上表現兩種或更多種免疫檢查點抑制劑肽至一或多種可裂解肽。分泌信號肽允許免疫檢查點抑制劑肽易位至內質網(ER)中。在生長肽鏈共轉譯插入至ER內腔中之後，信號肽酶自免疫檢查點抑制劑肽裂解信號肽，且免疫檢查點抑制劑經分泌(參見例如圖3A、圖3B及圖3C)。供本文使用之分泌信號肽可為允許分泌免疫檢查點抑制劑肽之任何適合的信號肽。用於本

發明中之分泌信號肽為此項技術中已知的(參見例如Kober等人，Optimized signal peptides for the development of high expressing CHO cell lines. Biotechnol Bioengin. 2013;110:1164-1173，其以引用的方式併入本文中)。在一些實施例中，分泌信號肽為長度介於約15-30個胺基酸之間的衍生自天然人類分泌蛋白質之短肽。在一些實施例中，分泌信號係選自表2 (SEQ ID NO: 57-90)之分泌信號或其同系物、衍生物或片段。在一些實施例中，分泌信號肽係或衍生自例如(但不限於)人類生長因子、人類細胞介素、介白素1、介白素2、人類免疫球蛋白κ輕鏈、胰蛋白酶原、血清白蛋白、催乳素、組織纖維蛋白溶酶原活化因子、鹼性磷酸酶或如本文所描述之其他適當分泌信號序列。在一些實施例中，分泌信號肽衍生自人類組織纖維蛋白溶酶原活化因子。在一些實施例中，分泌信號肽衍生自包含胺基酸序列DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQ (SEQ ID NO: 65)之人類組織纖維蛋白溶酶原活化因子，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，分泌信號肽衍生自包含胺基酸序列DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGAR (SEQ ID NO: 66)之人類組織纖維蛋白溶酶原活化因子，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，藉由多順反子核酸插入物編碼之第一多肽之分泌信號肽進一步包含起始胺基酸甲硫胺酸(M)。

【0024】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑嵌合多肽中之一或多者包括與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合的一或多個肽序列，該免疫檢查點抑制劑肽能夠在多順反子核酸轉譯期間或之後裂解，或此期間及之後裂解(參見例如圖3A、圖3B及圖3C)。在一些實施例中，大部分C端免疫檢

查點抑制劑嵌合多肽不包括可裂解肽。在一些實施例中，可裂解肽能夠由包括例如(但不限於)弗林蛋白酶(furin)或弗林蛋白酶樣前蛋白轉化酶之前蛋白轉化酶裂解。在一些實施例中，可裂解肽序列包含鹼性胺基酸目標序列(標準地，RX(R/K)R)，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 91)。在一些實施例中，可裂解肽序列包含鹼性胺基酸目標序列(標準地，RX(R/K)R)，其中X=R、K或H (SEQ ID NO: 92)。在一些實施例中，可裂解肽序列為RAKR (SEQ ID NO: 93)。在一些實施例中，可裂解肽序列為RRRR (SEQ ID NO: 94)。在一些實施例中，可裂解肽為RKRR (SEQ ID NO: 95)。在一些實施例中，可裂解肽為RRKR (SEQ ID NO: 96)。在一些實施例中，可裂解肽係RKKR (SEQ ID NO: 97)。藉由在共價連接之嵌合多肽中之每一者上包括可裂解肽序列，在多順反子核酸插入物轉譯期間表現的多聚體多肽可在轉譯之後經由裂解機制加工成單體嵌合多肽。此使得包含免疫檢查點抑制劑肽之各嵌合多肽自細胞分泌且用於下調不合需要之免疫檢查點路徑(參見例如圖3A)。

【0025】 在一些實施例中，各嵌合多肽包括一或多個與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合的肽序列，該免疫檢查點抑制劑肽能夠在多順反子核酸轉譯期間誘導核糖核酸酶跳躍。核糖體「跳躍」為一種轉譯之替代機制，其中特定肽序列阻止核糖體共價連接新插入胺基酸，但仍然持續轉譯。此經由誘導核糖體跳躍產生聚合蛋白之「裂解」。在一些實施例中，能夠誘導核糖體跳躍之肽為順式作用水解酶元件肽(CHYSEL)。在一些實施例中，CHYSEL序列包含具有強α-螺旋傾向之胺基酸之非保守序列，後接共同序列D(V/I)EXNPGP，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98)，其中核糖體跳躍裂解發生在G與P序列之間。在一些實施例中，CHYSEL序列

包含DVEENPGP (SEQ ID NO: 99)。在一些實施例中，CHYSEL肽序列為選自表4中之序列的序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，CHYSEL肽序列為選自SEQ ID NO: 100-122之胺基酸序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，CHYSEL肽序列為選自SEQ ID NO: 118-122之胺基酸序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，CHYSEL序列包含GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 120)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。藉由包括誘導核糖體跳躍之肽序列，由多順反子核酸插入物編碼之多種嵌合多肽表現為單體，其接著自細胞分泌且用於下調不合需要之免疫檢查點路徑(參見例如圖3B)。

【0026】 在一些實施例中，可裂解肽序列包含能夠藉由不同機制裂解之兩個或更多個序列，例如能夠在多順反子核酸轉譯之後裂解的可裂解肽序列及能夠在多順反子核酸轉譯期間誘導核糖核酸酶跳躍的肽序列。藉由提供經受多個裂解模式之可裂解肽序列，可提高多順反子核酸之單體形成效率。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽已與弗林蛋白酶可裂解肽序列之其C端融合，例如肽序列RX(R/K)R)，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 91)，且與弗林蛋白酶可裂解肽序列之C端融合的該肽序列為包含例如D(V/I)EXNPGP之CHYSEL肽序列，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98)。舉例而言，藉由包括與各嵌合多肽之間的CHYSEL肽序列之N端融合的弗林蛋白酶可裂解肽序列，諸如RAKR (SEQ ID NO: 93)，經轉錄多順反子核酸在轉譯期間經歷核糖核酸酶跳躍，引起產生單體嵌合多肽，且

在轉譯後加工及裂解弗林蛋白酶肽之後，除弗林蛋白酶裂解序列之精胺酸(R)及丙胺酸(A)殘基以外的全部殘基保持在免疫檢查點抑制劑肽之C端處，限制額外胺基酸序列對免疫檢查點抑制劑肽之功能的潛在干擾(參見例如圖3C)。在替代實施例中，使用弗林蛋白酶可裂解肽RRRR(SEQ ID NO: 94)、RKRR(SEQ ID NO: 95)或RRKR(SEQ ID NO: 96)使得全部弗林蛋白酶裂解序列自免疫檢查點抑制劑肽之C端移除，其中無殘餘胺基酸剩下。在一些實施例中，雜交裂解序列為RAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 123)，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交裂解序列為RRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 124)，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交裂解序列為RKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 125)，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交裂解序列為RRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 126)，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交裂解序列為RKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 127)，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。

【0027】在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼具有選自SEQ ID NO: 309-340或SEQ ID NO: 341-348之胺基酸序列之多肽的異源多順反子核酸插入物。在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼具有SEQ ID NO: 325-340或SEQ ID NO: 345-348之胺基酸序列之多肽的異源多順反子

核酸插入物。在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼具有SEQ ID NO: 325之胺基酸序列之多肽的異源多順反子核酸插入物。在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼具有SEQ ID NO: 329之胺基酸序列之多肽的異源多順反子核酸插入物。在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼具有SEQ ID NO: 333之胺基酸序列之多肽的異源多順反子核酸插入物。在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼具有SEQ ID NO: 337之胺基酸序列之多肽的異源多順反子核酸插入物。

【0028】 核酸插入物之轉錄可藉由一或多種與MVA病毒載體相容的啟動子來起始，該病毒載體位於核酸內所含有之第一編碼序列之初始起始密碼子的5'處且可操作地與其連接。與痘病毒表現載體相容之適合啟動子為此項技術中已知且包括但不限於pmH5、p11、pSyn、pHyb或任何其他適合MVA啟動子序列。在一些實施例中，啟動子為MVA ORF之天然啟動子。在一些實施例中，啟動子係選自表7中之啟動子，或與其具有至少85%、90%、95%、97%或99%一致性之序列的核酸。在一些實施例中，啟動子序列係選自SEQ ID NO: 128-308，或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之核酸序列。在一些實施例中，啟動子序列係選自SEQ ID NO: 130-132，或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列。在一些實施例中，啟動子序列為SEQ ID NO: 130，或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列。

【0029】 在其中表現多種免疫檢查點抑制劑肽之一些實施例中，因為嵌合多肽以單一轉錄物形式轉錄，所以多順反子核酸插入物僅在最後一個嵌合多肽之ORF序列之後包括一或多個終止信號(例如終止密碼子，諸如TAA、TAG或TGA，或其組合或多者)。轉錄時，多種嵌合多肽產生單

一轉錄物，隨後經轉譯。轉譯後加工之後，產生多種單體嵌合多肽。

【0030】 本發明之所提供rMVA病毒構築體可用作佐劑用於治療或預防個體之傳染病或癌症或誘導針對傳染病或癌症之免疫反應。在一些實施例中，在預防傳染病之預防性疫苗接種方案，例如在初免階段、增強階段或初免階段及增強階段兩者中，向有需要之個體，例如人類投與rMVA病毒構築體。在一替代實施例中，在併有疫苗接種方案之治療模式下，向有需要之個體，例如人類投與rMVA病毒構築體，例如以治療癌症。因此，rMVA病毒構築體可與一或多種意欲誘導針對抗原目標之免疫反應以便在有需要之個體中誘導部分或完全免疫的抗原配合投與。

【0031】 因此，本發明之rMVA可以與一或多種靶向傳染病或癌症之抗原一起投與。rMVA可以與佐劑一起使用之抗原及抗原遞送媒劑之實例包括：抗原蛋白、多肽或肽或其片段；編碼一或多種抗原之核酸，例如mRNA或DNA；多醣或多醣與蛋白質之結合物；糖脂，例如神經節苷脂；類毒素；次單位(例如病毒、細菌、真菌、阿米巴原蟲、寄生蟲等之次單位)；病毒樣粒子；活病毒；裂解病毒(split virus)；減毒病毒；滅活病毒；包膜病毒；表現一或多種抗原的病毒載體；腫瘤相關抗原；或其任何組合。

【0032】 在特定態樣中，本發明提供一種預防或治療有需要之個體之傳染病或誘導針對傳染病之免疫反應的方法，該方法包含組合、交替或協調投與有效量的本發明之rMVA與預防有效量或治療有效量的一或多種抗原或抗原表現載體，其中該rMVA增強針對所靶向傳染病之免疫。

【0033】 在一些實施例中，所靶向感染為病毒感染，包括但不限於：雙股DNA病毒，包括但不限於腺病毒、疱疹病毒及痘病毒；單股

DNA，包括但不限於微小病毒；雙股RNA病毒，包括但不限於里奧病毒(Reovirus)；陽性單股RNA病毒，包括但不限於冠狀病毒(例如SARS-CoV2)、小核糖核酸病毒及披衣病毒(Togavirus)；負單股RNA病毒，包括但不限於正黏液病毒及棒狀病毒；單股RNA反轉錄病毒，包括但不限於反轉錄病毒；或雙股DNA反轉錄病毒，包括但不限於肝炎病毒。在一些實施例中，所靶向病毒為腺病毒、禽流感、柯薩奇病毒(coxsackievirus)、巨細胞病毒、登革熱病毒(dengue fever virus)、伊波拉病毒(ebola virus)、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、馬腦炎病毒、黃病毒、嗜肝DNA病毒、A型肝炎病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、D型肝炎病毒、E型肝炎病毒、單純疱疹病毒、人類免疫缺乏病毒、人類乳頭狀瘤病毒、流感病毒、日本腦炎病毒、JC病毒、麻疹病毒、馬堡病毒(marburg virus)、中東呼吸症候群-冠狀病毒、流行性腮腺炎病毒、正黏液病毒、乳突狀瘤病毒、副流感病毒、微小病毒、小核糖核酸病毒、脊髓灰白質炎病毒、痘病毒、狂犬病病毒、里奧病毒、呼吸道融合性病毒、反轉錄病毒、棒狀病毒、鼻病毒、東非瑞夫特河谷羊熱病病毒(Rift Valley fever virus)、輪狀病毒、風疹病毒、紅疹病毒(rubeola virus)、嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒1、嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2、天花病毒、披衣病毒、豬流感病毒、水痘帶狀疱疹病毒、大天花、小天花及黃熱病病毒。

【0034】在一些實施例中，所靶向感染為細菌，包括但不限於螺旋體屬(*Borrelia* species)，炭疽芽孢桿菌(*Bacillus anthraces*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)、百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*)、空腸彎曲桿菌(*Camphylobacter jejuni*)；披衣菌屬(*Chlamydia* species)，鸚

鸚熱衣原體(*Chlamydial psittaci*)、沙眼衣原體(*Chlamydial trachomatis*)；梭菌屬(*Clostridium* species)，破傷風梭菌(*Clostridium tetani*)、肉毒桿菌(*Clostridium botulinum*)、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)；考克斯氏體屬(*Coxiella* species)；腸球菌屬(*Enterococcus* species)；埃立希體屬(*Erlichia* species)，大腸桿菌(*Escherichia coli*)、土拉熱弗朗西斯氏菌(*Francisella tularensis*)；嗜血桿菌屬(*Haemophilus* species)，流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainjluenzae*)；乳桿菌屬(*Lactobacillus* species)；軍團桿菌屬(*Legionella* species)，嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)、鉤端螺旋體(*Leptospirosis interrogans*)；李氏菌屬(*Listeria* species)，產單核細胞李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)；分支桿菌屬(*Mycobacterium* species)，結核分支桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、麻風分支桿菌(*Mycobacterium leprae*)；黴漿菌屬(*Mycoplasma* species)，肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)；奈瑟氏菌屬(*Neisseria* species)；奈瑟氏腦膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)；肺炎球菌屬(*Pneumococcus* species)；假單胞菌屬(*Pseudomonas* species)，綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)；沙門氏菌屬(*Salmonella* species)，傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhi*)、腸沙門氏菌(*Salmonella enterica*)；鏈球菌屬(*Streptococcus* species)；立克次體屬(*Rickettsia* species)，立氏立克次體(*Rickettsia ricketsii*)、傷寒立克次體(*Rickettsia typhi*)；志賀氏菌屬(*Shigella* species)；葡萄球菌屬(*Staphylococcus* species)，金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)；鏈

球菌屬(*Streptococcus* species)，肺炎鏈球菌(*Streptococccus pneumoniae*)、釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyrogenes*)、變形鏈球菌(*Streptococcus mutans*)；密螺旋體屬(*Treponema* species)，梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*)；弧菌屬(*Vibrio* species)，霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)及鼠疫耶爾森菌(*Yersinia pesti*)。

【0035】在一些實施例中，所靶向感染為真菌感染，包括但不限於來自以下之真菌：麴菌屬(*Aspergillus* species)；念珠菌屬(*Candida* species)，白色念珠菌(*Candida albicans*)、熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)；隱球菌屬(*Cryptococcus* species)，新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、痢疾內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、莢膜組織胞漿菌(*Histoplasma capsulatum*)；利什曼原蟲屬(*Leishmania* species)，星形土壤絲菌(*Nocardia asteroides*)、鐮狀瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、剛地弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)、陰道毛滴蟲(*Trichomonas vaginalis*)；弓形蟲屬(*Toxoplasma* species)，布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、曼森氏住血吸蟲(*Schistosoma mansoni*)；鐮刀菌屬(*Fusarium* species)；及毛癬菌屬(*Trichophyton* species)。

【0036】在一些實施例中，所靶向感染為寄生蟲，包括但不限於來自以下之寄生蟲：瘧原蟲屬(*Plasmodium species*)、弓形蟲屬(*Toxoplasma species*)、內阿米巴屬(*Entamoeba species*)、巴貝蟲屬(*Babesia species*)、錐蟲屬(*Trypanosoma species*)、利什曼屬(*Leshmania species*)、肺囊蟲屬(*Pneumocystis species*)、毛滴蟲屬(*Trichomonas species*)、賈第蟲屬(*Giardia species*)及血吸蟲屬(*Schisostoma species*)。

【0037】在一些實施例中，一種預防或治療有需要之個體之癌症或

誘導針對其之免疫反應的方法，該方法包含組合、交替或協調投與有效量之本發明之rMVA與預防有效量或治療有效量之一或多種腫瘤相關抗原或腫瘤相關抗原表現載體，其中該rMVA增強針對該癌症之免疫。在一些實施例中，腫瘤相關抗原(TAA)係(但不限於)：癌胚性TAA，其通常僅在胚胎組織中及癌性體細胞中表現；癌病毒性TAA，其通常由致瘤轉化病毒編碼；過度表現/積聚之TAA，其通常由正常及贅生性組織表現，其中表現量在贅瘤中高度升高；癌症-睪丸TAA，其通常僅由癌細胞及成年生殖組織，諸如睪丸及胎盤表現；譜系限制性TAA，其通常由單一癌症組織型表現；突變型TAA，其通常僅由於基因突變或轉錄變化而由癌症表現；轉譯後變化之TAA，其通常在糖基化方面具有腫瘤相關變化；及個體基因型TAA，其通常為高度多形基因，其中腫瘤細胞表現特定「純系型」，亦即在B細胞中，T細胞淋巴瘤/白血病由純系異常導致。在一些實施例中，TAA係選自：威爾姆氏腫瘤蛋白(Wilm's tumor protein，WT1)；較佳表現於腫瘤中之黑素瘤抗原(PRAME)；存活素；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；黑素瘤相關抗原3 (MAGE-A3)；黑素瘤相關抗原4 (MAGE-A4)；蛋白酶3 (Pr3)；週期蛋白A1；高度同系滑膜肉瘤X 2 (SSX2)；嗜中性球彈性蛋白酶(NE)；黏蛋白1 (MUC1)；α胎蛋白(AFP)；癌胚抗原(CEA)；癌症抗原125 (CA-125)；上皮腫瘤抗原(ETA)；酪胺酸酶；ras異常產物；p53異常產物；埃-巴二氏病毒早期抗原(EA)、潛伏膜蛋白1 (LMP1)及潛伏膜蛋白2 (LMP2)；神經節苷脂，例如GM1b、GD1c、GM3、GM2、GM1a、GD1a、GT1a、GD3、GD2、GD1b、GT1b、GQ1b、GT3、GT2、GT1c、GQ1c及GP1c；及神經節苷脂衍生物，例如9-O-Ac-GD3、9-O-Ac-GD2、5-N-de-GM3、N-羥乙醯基GM3、NeuGcGM3及海藻糖基-

GM1；或其組合。

【0038】 在一些實施例中，抗原係衍生自SEQ ID NO: 349-394之胺基酸序列。

【0039】 在替代實施例中，除表現多種免疫檢查點抑制劑肽之能力以外，本發明之rMVA病毒載體亦可經進一步構築以編碼及表現一或多種抗原肽。一或多種抗原肽可在一或多個單獨的核酸插入物上編碼，或在一替代實施例中，一或多種抗原肽與多種免疫檢查點抑制劑肽在同一多順反子核酸插入物上編碼。在一些實施例中，本文提供一種rMVA病毒載體，其包含編碼多肽之異源多順反子核酸插入物，其中該多肽包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(抗原肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。在一些實施例中，抗原肽包含於包含與抗原肽之N端融合之分泌信號肽的嵌合多肽中，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸(參見例如圖4A-4B)。在一些實施例中，亦提供抗原肽以使得2種或更多種抗原肽編碼於多順反子核酸插入物中，其中各嵌合多肽由本文所述之可裂解肽分離。在一些實施例中，抗原肽包含於嵌合多肽中，該嵌合多肽包含與抗原肽之N端融合之分泌信號肽及與抗原肽之C端融合之可裂解肽，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_y$)，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。在一些實施例中，與最後一個含有抗原之嵌合多肽之C端融合的含有抗原之嵌合多肽不包括可裂解序列，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑

制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。在一些實施例中，包含與抗原肽之N端融合之分泌信號肽及與抗原肽之C端融合之可裂解肽的嵌合多肽中所含有之抗原肽可定向於多順反子核酸插入物中，使得含有抗原之嵌合多肽編碼核酸位於含有免疫檢查點抑制劑肽之嵌合多肽的5'處，例如((M)(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)，或替代地((M)(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，抗原肽包括其天然分泌信號肽。在替代肽中，分泌信號肽不衍生自抗原，而是衍生自不同蛋白質、合成分泌信號或共同分泌信號肽。在一些實施例中，抗原肽係選自SEQ ID NO. 349-394。

【0040】 在一些實施例中，由rMVA中之多順反子核酸插入物編碼的抗原肽包含於嵌合多肽中，該嵌合多肽包括與抗原肽之N端融合之病毒醣蛋白信號序列及與抗原肽之C端融合之病毒醣蛋白跨膜域，且rMVA經進一步構築以編碼病毒基質蛋白，其中在含有抗原之嵌合肽之轉譯裂解後，病毒基質蛋白及抗原-病毒醣蛋白嵌合多肽能夠形成非感染性病毒樣粒子(VLP)。在一些實施例中，本文提供一種rMVA病毒載體，其包含編碼多肽之異源多順反子核酸插入物，其中該多肽包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸(參見例如圖5A及圖5B)。在一些實施例中，抗原肽包含於嵌合多肽中，該嵌

合多肽包含與抗原肽之N端融合的病毒醣蛋白信號序列及與抗原肽之C端融合的病毒醣蛋白跨膜域及與病毒醣蛋白跨膜域之C端融合的可裂解肽，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_x$)，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，與最後一個含有抗原之嵌合多肽之C端融合的含有抗原之嵌合多肽不包括可裂解序列，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。在一些實施例中，(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，可定向於多順反子核酸插入物中，使得含有抗原之嵌合多肽編碼核酸位於含有免疫檢查點抑制劑肽之嵌合多肽的5'處，例如((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)，或替代地，((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在又另一實施例中，rMVA之多順反子核酸插入物進一步編碼病毒基質蛋白，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)(病毒基質蛋白))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸(參見例如圖6A及圖6B)。在替代實施例中，含有抗原之嵌合多肽及病毒基質

蛋白兩者之編碼序列包含於一或多個複本中之多順反子核酸中，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$)，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，大部分C端病毒基質蛋白缺乏可裂解肽，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_x$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$)，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸，可定向於多順反子核酸插入物中，使得序列位於含有免疫檢查點抑制劑肽之嵌合多肽之5'處，例如((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)，或替代地，((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，來自抗原之天然分泌信號經病毒醣蛋白信號肽置換。在一些實施例中，抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394。

【0041】含有目標抗原之病毒樣粒子之產生尤其適用於針對包膜病毒之疫苗策略，因為其能夠誘導強效且持久的體液及細胞免疫反應。參見

例如Salvato等人, A Single Dose of Modified Vaccinia Ankara Expressing Lassa Virus-like Particles Protects Mice from Lethal Intra-cerebral Virus Challenge. Pathogens (2019) 8:133。適用於產生含有VLP之抗原的醣蛋白及基質蛋白包括但不限於衍生自以下之蛋白質：絲狀病毒科(Filoviridae)，例如馬堡病毒、伊波拉病毒或蘇丹病毒(Sudan virus)；逆轉錄病毒科(Retroviridae)，例如1型人類免疫缺乏病毒(HIV-1)；沙粒病毒科(Arenaviridaea)，例如賴薩病毒(Lassa virus)；黃病毒科(Flaviviridae)，例如登革熱病毒(Dengue virus)及茲卡病毒(Zika virus)。在特定實施例中，醣蛋白及基質蛋白來源於馬堡病毒(MARV)。在特定實施例中，醣蛋白衍生自MARV GP蛋白(Genbank寄存編號AFV31202.1)。MARV GP蛋白質之胺基酸序列作為SEQ ID NO: 395提供於下表10中。在特定實施例中，MARV GPS域包含醣蛋白(WTTCFFISLILIQGIKTL)之胺基酸2至19 (SEQ ID NO: 396，其可由例如SEQ ID NO: 397之MVA最佳化核酸序列編碼)，GPTM域包含醣蛋白(WWTSDWGVLTNLGILLLLSIAVLIALSCICRIFTKYIG)之胺基酸序列644-673 (SEQ ID NO: 398，其可由例如SEQ ID NO: 399之MVA最佳化核酸序列編碼)。在一些實施例中，MARV GPS信號進一步包含作為第一胺基酸之甲硫胺酸。

【0042】 MARV VP40胺基酸序列可以GenBank寄存編號JX458834獲得，且作為SEQ ID NO: 400或與其具有70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高一致性之核酸序列提供於下表10中。在一些實施例中，MARV VP40信號進一步包含甲硫胺酸作為第一胺基酸。

【0043】 在一些實施例中，由rMVA中之多順反子核酸插入物編碼的rMVA抗原肽包含於嵌合多肽中，該嵌合多肽包括與抗原肽之N端融合

之病毒醣蛋白信號序列及與抗原肽之C端融合之病毒醣蛋白跨膜域，且rMVA經進一步構築以編碼病毒基質蛋白，其中在含有抗原之嵌合肽之轉譯裂解後，病毒基質蛋白及抗原-病毒醣蛋白嵌合多肽能夠形成非感染性病毒樣粒子(VLP)。

【0044】 在替代實施例中，本發明之rMVA病毒載體除表現多種免疫檢查點抑制劑肽之能力外，亦經進一步構築以編碼及表現一或多種抗原肽，其中該一或多種抗原肽係在一或多個單獨核酸插入物上編碼。

【0045】 在一些實施例中，MUC-1核酸序列作為SEQ ID NO: 403或與其具有70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高一致性之核酸序列提供。在一些實施例中，馬堡VP40核酸序列作為SEQ ID NO: 404或與其具有70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高一致性的核酸序列提供。在一些實施例中，5xLD01核酸序列作為SEQ ID NO: 408或與其具有70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高一致性之核酸序列提供。在一些實施例中，5xLD10核酸序列作為SEQ ID NO: 409或與其具有70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高一致性之核酸序列提供。

【0046】 本文亦提供穿梭載體，其包含待插入如本文所述之MVA中的多順反子核酸序列，以及包含本文所述之多順反子核酸序列插入物的經分離之核酸序列。本文亦提供包含本文所述之rMVA病毒載體的細胞。

【圖式簡單說明】

【0047】

圖1A提供編碼多種嵌合多肽之例示性重組MVA病毒載體多順反子核酸插入物開放閱讀框架(ORF)的例示性線性示意圖，其中各嵌合多肽包含分泌信號肽、與信號肽C端融合之免疫檢查點抑制劑肽及與免疫檢查點抑

制劑肽C端融合之可裂解肽。多順反子核酸插入物可編碼2至10種或更多種嵌合多肽，且包括甲硫胺酸作為其第一胺基酸。

圖1B提供例示性重組MVA病毒載體之例示性線性示意圖，該病毒載體包含編碼多種嵌合多肽之多順反子核酸插入物，其中各嵌合多肽包含分泌信號肽(SP)、與分泌信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽(ICIP)及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽(裂解序列)。如所例示，能夠起始MVA ORF之轉錄的啟動子(例如mH5啟動子(pmH5))可操作地連接於編碼多種嵌合多肽之核酸。插入物可包括轉譯起始序列，例如Kozak序列，之後為大部分5'嵌合多肽ORF之起始密碼子。如所例示，終止密碼子存在於最後一個嵌合多肽ORF之3'處。

圖2A提供編碼多種嵌合多肽的例示性重組MVA病毒載體多順反子核酸插入物開放閱讀框架(ORF)的例示性線性示意圖，其中全部嵌合多肽包含分泌信號肽(SP)、與信號肽之C端融合的免疫檢查點抑制劑肽及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合的可裂解肽，不同之處在於不具有可裂解肽之大部分C端嵌合多肽。多順反子核酸插入物可編碼2至10種或更多種嵌合多肽，且包括甲硫胺酸作為其第一胺基酸。

圖2B提供例示性重組MVA病毒載體之例示性線性示意圖，該病毒載體包含編碼多種嵌合多肽之多順反子核酸插入物，其中各嵌合多肽包含分泌信號肽(SP)、與分泌信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽(ICIP)及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽(裂解序列)，不同之處在於不具有可裂解肽之大部分C端嵌合多肽。如所例示，能夠起始MVA ORF之轉錄的啟動子(例如mH5啟動子(pmH5))可操作地連接於編碼多種嵌合多肽之核酸。插入物可包括轉譯起始序列，例如Kozak序列，之後為大部

分5'嵌合多肽ORF之起始密碼子。如所例示，終止密碼子存在於最後一個嵌合多肽ORF之3'處。

圖3A、圖3B及圖3C提供藉由本發明之多順反子核酸插入物編碼之各種表現嵌合多肽之轉譯加工的例示性示意圖。在圖3A中，嵌合多肽編碼可裂解肽序列，例如弗林蛋白酶或弗林蛋白酶樣裂解序列，其在多順反子核酸轉錄物轉譯之後裂解。另外，在轉譯期間或轉譯之後，與免疫檢查點抑制劑肽融合之分泌信號肽亦經裂解，且所得單體免疫檢查點抑制劑肽隨後自細胞分泌。在圖3B中，嵌合多肽編碼誘導核糖體跳躍之可裂解肽序列，例如CHYSEL裂解序列，其中聚合蛋白經歷共轉譯裂解，引起在轉譯期間產生單體免疫檢查點抑制劑肽。在轉譯之後或期間，嵌合多肽經歷所分泌信號肽之進一步裂解，且所得單體免疫檢查點抑制劑肽隨後自細胞分泌。在圖3C中，嵌合多肽編碼多個可裂解肽序列，例如弗林蛋白酶或弗林蛋白酶樣裂解序列及CHYSEL序列，例如RAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 123)。在轉譯期間，誘導在CHYSEL序列之C端處之甘胺酸(G)及脯胺酸(P)胺基酸處的核糖體跳躍，其中聚蛋白質經歷共轉譯裂解，引起在轉譯期間產生單體免疫檢查點抑制劑肽。單體免疫檢查點抑制劑肽在轉譯期間或之後經歷進一步加工，其中所分泌之信號肽經裂解。另外，在轉譯之後，弗林蛋白酶或弗林蛋白酶樣肽序列經裂解，產生僅含有弗林蛋白酶或弗林蛋白酶樣裂解序列之精胺酸(R)及丙胺酸(A)殘基之單體免疫檢查點抑制劑肽，減少干擾免疫檢查點抑制劑肽之可能性。

圖4A提供例示性重組MVA病毒載體多順反子核酸插入物開放閱讀框架(ORF)的例示性線性示意圖，該開放閱讀框架編碼包含分泌信號肽、與

信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽的串聯重複序列的多種嵌合多肽及包含與抗原肽融合之信號肽的嵌合多肽，含有抗原之嵌合多肽與含有免疫檢查點抑制劑之嵌合肽的大部分C端融合。多順反子核酸插入物可編碼含有嵌合肽之1至10或更多種含有免疫檢查點抑制劑之嵌合肽，且包括甲硫胺酸作為其第一胺基酸。上文所述之此相同一般概念適用於包括可裂解序列的本文提供之構築體中之任一者。

圖4B提供包含多順反子核酸插入物之例示性重組MVA病毒載體之例示性線性示意圖，該多順反子核酸插入物編碼包含分泌信號肽(SP)、與信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽(ICIP)及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽(裂解序列)之串聯重複序列的嵌合多肽及包含與抗原肽(抗原)融合的分泌信號肽(SP)的含有抗原之嵌合多肽，含有抗原之嵌合多肽與含有免疫檢查點抑制劑之嵌合肽的大部分C端融合。如所例示，能夠起始MVA ORF之轉錄的啟動子(例如mH5啟動子(pmH5))可操作地連接於編碼多種嵌合多肽之核酸。插入物可包括轉譯起始序列，例如Kozak序列，之後為大部分5'嵌合多肽ORF之起始密碼子。如所例示，終止密碼子存在於最後一個嵌合多肽ORF之3'處。

圖5A提供例示性重組MVA病毒載體多順反子核酸插入物開放閱讀框架(ORF)的例示性線性示意圖，該開放閱讀框架編碼包含分泌信號肽、與該信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽的串聯重複序列的多種嵌合多肽，及包含與抗原肽融合之病毒醣蛋白信號肽融合的含有抗原之嵌合多肽，該抗原肽與病毒醣蛋白之跨膜域融合，其中含有抗原之嵌合多肽與含有免疫檢查點抑制劑之嵌合

肽的大部分C端融合。多順反子核酸插入物可編碼1至10或更多種含有免疫檢查點抑制劑之嵌合多肽，且包括甲硫胺酸作為其第一胺基酸。

圖5B提供包含多順反子核酸插入物的例示性重組MVA病毒載體之例示性線性示意圖，該多順反子核酸插入物編碼包含分泌信號肽(SP)、與信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽(ICIP)及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽(裂解序列)的串聯重複序列的多種嵌合多肽，及包含與抗原肽(抗原)融合之病毒醣蛋白信號肽(GPSP)的含有抗原之嵌合多肽，該抗原肽與病毒醣蛋白跨膜域(GPTM)之跨膜域融合，與含有免疫檢查點抑制劑之嵌合肽的大部分C端融合。如所例示，能夠起始MVA ORF之轉錄的啟動子(例如mH5啟動子(pmH5))可操作地連接於編碼多種嵌合多肽之多順反子核酸。插入物可包括轉譯起始序列，例如Kozak序列，之後為大部分5'嵌合多肽ORF之起始密碼子。如所例示，終止密碼子存在於最後一個多肽ORF之3'處。

圖6A提供例示性重組MVA病毒載體多順反子核酸插入物開放閱讀框架(ORF)的例示性線性示意圖，該開放閱讀框架編碼包含分泌信號肽、與該信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽及與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽的串聯重複序列的多種嵌合多肽，及包含與抗原肽融合之病毒醣蛋白信號肽的含有抗原之嵌合多肽，該抗原肽與病毒醣蛋白之跨膜域融合且進一步與可裂解肽融合，其中含有抗原之嵌合多肽與含有免疫檢查點抑制劑之嵌合肽的大部分C端融合，且進一步包含病毒基質蛋白，其中病毒基質蛋白與含有抗原之嵌合多肽之可裂解肽的C端融合。多順反子核酸插入物可編碼1至10或更多種含有免疫檢查點抑制劑之嵌合多肽，且包括甲硫胺酸作為其第一胺基酸。

圖6B提供包含多順反子核酸插入物的例示性重組MVA病毒載體之例示性線性示意圖，該多順反子核酸插入物編碼包含分泌信號肽(SP)、與該信號肽之C端融合之免疫檢查點抑制劑肽(ICIP)及與該免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之可裂解肽(裂解序列)的多種嵌合多肽，及包含與抗原肽(抗原)融合之病毒醣蛋白信號肽(GPSP)的含有抗原之嵌合多肽，該抗原肽與病毒醣蛋白跨膜域(GPTM)的跨膜域融合，該跨膜域與可裂解肽融合，其中含有抗原之嵌合多肽與含有免疫檢查點抑制劑之嵌合肽的大部分C端融合，且進一步包含病毒基質蛋白，其中病毒基質蛋白與含有抗原之嵌合多肽之可裂解肽的C端融合。如所例示，能夠起始MVA ORF之轉錄的啟動子(例如mH5啟動子(pmH5))可操作地連接於編碼多種嵌合多肽之多順反子核酸。插入物可包括轉譯起始序列，例如Kozak序列，之後為大部分5'嵌合多肽ORF之起始密碼子。如所例示，終止密碼子存在於病毒基質蛋白ORF之3'處。

圖7為MVA-5X.LD01及MVA-5X.LD10載體之示意圖，其說明在MVA特異性啟動子控制下在兩個必需基因之間插入至MVA基因體中的肽序列設計。LD01及LD10序列之前為針對分泌之信號序列路徑選擇肽且接著為裂解位點以分離經複製肽。將分泌信號、肽序列及裂解位點重複5次且接著轉錄終止於終止密碼子。

圖8展示藉由MVAc感染細胞產生LD01及LD10。(圖8A) DF-1細胞經MVA-5X.LD01、MVA-5X.LD10或親本MVA感染。感染後兩天，細胞經固定、滲透且用對LD01及LD10具有特異性之抗體染色。結果展示在細胞內偵測到肽。如所示，LD01及LD10陽性細胞經染色。展現20×放大率下之顯微照片。(圖8B) DF-1細胞經MVA-5X.LD01、MVA-5X.LD10或親本

MVA感染。在感染之後兩天，收集上清液，濃縮且與化學合成之肽(LD01)一起點至膜上，且用對LD01及LD10具有特異性之抗體探測。結果表明肽自受感染細胞分泌。

圖9展示LD01或LD10經由病毒載體之遞送增強疫苗誘導之抗原特異性$CD8^+$ T細胞之擴增。(圖9A及圖9B)。在AdPyCS免疫接種後第12天，藉由使用ELISpot分析(圖9A)及流式細胞量測術(圖9B)，在用H-2kd限制性CD8抗原決定基SYVPSAEQI (SEQ ID NO: 406)刺激之後，量測脾PyCS特異性IFN-γ分泌$CD8^+$ T細胞之數目來評定免疫原性。在疫苗接種之後立即SC給予100 μg劑量之LD01或LD10da。對於病毒載體，在疫苗接種之後SC注射MVA-5X.LD01、MVA-5X.LD10或親本MVA之10^7 $TCID_{50}$。資料表示為平均值±SEM。展示來自兩個獨立實驗之一的資料。單獨AdPyCS與經治療小鼠之間的顯著差異使用雙尾非配對t測試測定且由** ($p < 0.001$)、*** ($p < 0.0005$)及**** ($p < 0.0001$)表示。對於圖9A，x軸為單獨的AdPyCS及經處理之小鼠，且y軸為以計數量測之每1×10^6個脾細胞的IFN-γ斑點數。對於圖9B，x軸為單獨的AdPyCS及經處理小鼠且y軸為以百分比量測之總CB8 T細胞內之IFN-γ CB8 T細胞之數目。

圖10展示自感染MVA-VLP-MUC-1-LD10病毒的DF-1細胞DNA樣品擴增之LD10、MUC-1及VP40插入物之PCR凝膠。收集經親本MVA感染之DF1細胞(陰性對照)、攜帶LD10、MUC-1或VP40插入物之質體(陽性對照)或MVA-VLP-MUC-1-LD10重組病毒用於病毒DNA。PC`R分析確認插入物完整性。

圖11展示自感染MVA-VLP-MUC-1-LD10病毒之DF-1細胞收集的LD10、MUC-1及VP40插入物尺寸之預期PCR片段尺寸。預期片段尺寸匹

配PCR凝膠之條帶尺寸。

圖12展示經MVA-VLP-MUC-1-LD10感染之DF-1細胞中重組MUC-1蛋白質之表現。DF1細胞用親本修飾型安卡拉牛痘(pMVA)或MVA編碼VLP-MUC-1-LD10感染。包括未感染細胞作為陰性對照。收集細胞溶解物及上清液用於蛋白質且藉由免疫墨點分析。用MUC-1抗體(小鼠單株VU4H5，Santa Cruz #sc-7313, 1:200)探測膜，在MVS-VLP-MUC-1-LD10溶解物樣品中標記大致63 kDa之蛋白質條帶。

圖13展示經MVA-VLP-MUC-1-LD10感染之DF-1細胞中重組VP40蛋白質之表現。DF1細胞用親本修飾型安卡拉牛痘(pMVA)或MVA編碼VLP-MUC-1-LD10感染。包括未感染細胞作為陰性對照。收集細胞溶解物及上清液用於蛋白質且藉由免疫墨點分析。用VP40抗體探測膜，標記MVS-VLP-MUC-1-LD10上清液及溶解物樣品中大致32 kDa之蛋白質條帶。

圖14展示經MVA-VLP-MUC-1-LD10感染之DF-1細胞中重組LD10蛋白質之表現。DF1細胞用親本修飾型安卡拉牛痘(pMVA)或MVA編碼VLP-MUC-1-LD10轉染。包括未感染細胞作為陰性對照。收集細胞溶解產物用於蛋白質且使用點漬墨法設備施加於硝化纖維素膜。亦將二十微克LD10肽裝載至膜上作為LD10抗體之陽性對照。用LD10抗體探測膜，展現MVA-VLP-MUC-1-LD10及LD10肽樣品中之信號。

圖15展示在不同量之重組MVA-VLP-MUC-1-LD10病毒感染DF-1細胞之後的MUC-1陽性溶菌斑之百分比。使DF1細胞在3個孔中各感染30個溶菌斑形成單位(PFU)及在6孔培養盤中60 PFU MVA-VLP-MUC-1-LD10病毒。用MUC-1抗體探測所有孔且對MUC-1陽性溶菌斑之數目進行計數。隨後洗滌孔，隨後用MVA抗體再次探測且對MVA陽性溶菌斑之數目

進行計數。為計算疫苗之純度，展示MUC-1陽性溶菌斑之百分相對於MVA陽性溶菌斑之數目。在圖式底部展示各個別重複之陽性溶菌斑的數目。

圖16展示在用不同量之重組MVA-VLP-MUC-1-LD10病毒感染DF-1細胞之後VP40陽性溶菌斑之百分比。使DF1細胞在3個孔中各感染30個溶菌斑形成單位(PFU)及在6孔培養盤中60 PFU MVA-VLP-MUC-1-LD10病毒。用MUC-1抗體探測所有孔且對VP40陽性溶菌斑之數目進行計數。隨後洗滌孔，隨後用MVA抗體再次探測且對MVA陽性溶菌斑之數目進行計數。為計算疫苗之純度，展示VP40陽性溶菌斑之百分相對於MVA陽性溶菌斑之數目。在圖式底部展示各個別重複之陽性溶菌斑的數目。

【實施方式】

【0048】

相關申請案之交叉引用

本申請案主張於2021年2月2日申請之美國臨時申請案第63/144,834號的優先權。本申請案之全部內容出於所有目的特此以引用之方式併入。

【0049】

定義

當術語以單數形式提供時，本發明人亦考慮由術語之複數描述之本發明之態樣。如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個參考物，例如「肽」或「嵌合多肽」包括複數種肽或嵌合多肽。因此，舉例而言，對「方法」之參考包括一或多種方法，及/或本文中所描述之類型之步驟，及/或在閱讀本發明時，其對於彼等熟習此項技術者將變得顯而易見。

【0050】 如本文所用，術語「佐劑」意謂使用如本文所述之rMVA來增強一或多種抗原之免疫原性。

【0051】 術語「抗原」係指能夠誘導免疫反應之物質或分子，諸如蛋白質或其片段，例如肽。

【0052】 如本文所用，「嵌合」或「融合」指示非天然存在的肽或蛋白質之共價連接，產生雜交多肽。本文所描述之嵌合或融合多肽之轉譯提供衍生自相應融合肽或蛋白質中之每一者的功能特性。

【0053】 如本文所用，「編碼序列」或「編碼核酸」或「編碼……之核酸序列」或類似者意謂包含編碼胺基酸序列，例如聚合蛋白、多肽、蛋白質、肽或其片段的核苷酸序列的核酸(RNA或DNA分子)。編碼序列可進一步包括起始及終止信號，其可操作地連接於調控元件，該等調控元件包括啟動子及聚腺苷酸化信號，該信號能夠引導核酸所投與之人類或哺乳動物之細胞中的表現。

【0054】 術語「保守胺基酸取代」係指天然胺基酸殘基用非天然殘基取代，使得對於在彼位置處之胺基酸殘基之尺寸、極性、電荷、疏水性或親水性之影響很小或無影響，且不產生實質上改變的免疫原性。舉例而言，此等可為以下群組內之取代：纈胺酸；甘胺酸、丙胺酸；纈胺酸、異白胺酸、白胺酸；天冬胺酸、麩胺酸；天冬醯胺、麩醯胺酸；絲胺酸、蘇胺酸；離胺酸、精胺酸；及苯丙胺酸、酪胺酸。對於多肽序列之保守胺基酸修飾(及對於編碼核苷酸之對應修飾)可產生功能特徵及化學特徵類似於親本多肽之功能特徵及化學特徵的多肽。

【0055】 在多肽或蛋白質之情形下，術語「缺失」係指自多肽或蛋白質序列移除一或多個胺基酸殘基之密碼子，其中任一側上之區接合在一

起。在核酸之情形下，術語缺失係指自核酸序列移除一或多個鹼基，其中任一側上之區接合在一起。

【0056】 在蛋白質藥劑之情形下，術語「片段」係指包含具有以下之胺基酸序列的肽或多肽：肽、多肽或蛋白質之胺基酸序列之至少2個連續胺基酸殘基、至少5個連續胺基酸殘基、至少10個連續胺基酸殘基、至少15個連續胺基酸殘基、至少20個連續胺基酸殘基、至少25個連續胺基酸殘基、至少40個連續胺基酸殘基、至少50個連續胺基酸殘基、至少60個連續胺基殘基、至少70個連續胺基酸殘基、至少80個連續胺基酸殘基、至少90個連續胺基酸殘基、至少100個連續胺基酸殘基、至少125個連續胺基酸殘基、至少150個連續胺基酸殘基、至少175個連續胺基酸殘基、至少200個連續胺基酸殘基或至少250個連續胺基酸殘基。在一個實施例中，片段構成參考多肽之整個長度之至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一個實施例中，全長蛋白之片段保留全長蛋白之活性。在另一實施例中，全長蛋白之片段不保留全長蛋白之活性。

【0057】 在核酸之情形下，術語「片段」係指包含編碼肽、多肽或蛋白質之核酸序列之至少2個連續核苷酸、至少5個連續核苷酸、至少10個連續核苷酸、至少15個連續核苷酸、至少20個連續核苷酸、至少25個連續核苷酸、至少30個連續核苷酸、至少35個連續核苷酸、至少40個連續核苷酸、至少50個連續核苷酸、至少60個連續核苷酸、至少70個連續核苷酸、至少80個連續核苷、至少90個連續核苷酸、至少100個連續核苷酸、至少125個連續核苷酸、至少150個連續核苷酸、至少175個連續核苷酸、至少200個連續核苷酸、至少250個連續核苷酸、至少300個連續核苷

酸、至少350個連續核苷酸或至少380個連續核苷酸之核酸序列的核酸。在一個實施例中，片段構成參考核酸序列之整個長度之至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一較佳實施例中，核酸之片段編碼保留全長蛋白之活性之肽或多肽。在另一實施例中，片段編碼具有全長蛋白而不保留全長蛋白之活性的肽或多肽。

【0058】 如本文所用，片語「異源序列」係指本質上通常不與另一相關核酸或蛋白質、多肽或肽序列相關的任何核酸、蛋白質、多肽或肽序列。

【0059】 如本文所用，片語「異源核酸插入物」係指已插入或待插入至本文所述之重組載體中的任何核酸序列。異源核酸插入物可指基因產物編碼序列或可指包含啟動子的序列、基因產物編碼序列(例如分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽嵌合多肽)及與其相關或可操作地連接之任何調控序列。

【0060】 術語「均聚物鏈段」係指包含至少四個不間雜任何其他核苷酸之相同核苷酸之序列，例如GGGG或TTTTTTT。

【0061】 術語「一致性百分比」、「同源性百分比」、「相似度百分比」及其類似者當用於核酸序列之情形中時，係指比較兩個序列中之殘基，其在出於最大對應性對準時相同。序列一致性比較之長度可超過序列之全長，或替代地具有至少約50至2500個核苷酸之片段。類似地，關於蛋白質或其片段之全長上的胺基酸序列，可容易地確定術語「一致性百分比」、「同源性百分比」、「相似度百分比」。適當地，片段長度為至少約8個胺基酸且可多達約7500個胺基酸。本文描述適合片段之實例。一般而言，參考「對準」序列確定「一致性」、「同源性」、「相似度」。「對準」序

列或「對準」係指通常含有相比於參考序列之缺失或額外鹼或胺基酸之校正的多個核酸序列或蛋白質(胺基酸)序列。對準可使用各種公開或可商購的多個序列對準程式中之任一者來執行。此類程式之實例包括「Clustal Omega」、「Clustal W」、「CAP Sequence Assembly」、「MAP」及「MEME」，其可經由網際網路上之網頁伺服器獲得。此類程式之其他來源為熟習此項技術者所已知。替代地，亦使用Vector NTI公用程式。本領域亦已知多種可用於量測核苷酸序列一致性的演算法，包括上述程式中所含的彼等演算法。作為另一實例，可以使用6.1版GCG中之程序Fasta™比較多核苷酸序列。Fasta™提供查詢及搜尋序列之間的最佳重疊區域之對準及序列一致性百分比。舉例而言，核酸序列之間的序列一致性百分比可使用Fasta™以其預設參數(字號為6且NOPAM因子用於計分矩陣)來測定，如6.1版GCG中所提供，其以引用之方式併入本文中。多個序列對準程式亦可用於胺基酸序列，例如「Clustal Omega」、「Clustal X」、「MAP」、「PIMA」、「MSA」、「BLOCKMAKER」、「MEME」及「Match-Box」程式。一般而言，此等程式中之任一者在預設設置下使用，但熟習此項技術者可根據需要改變此等設置。替代地，熟習此項技術者可利用另一演算法或電腦程式，其至少提供與由所提及之演算法及程式所提供之一致性或對準程度一樣的一致性或對準程度。參見例如J. D. Thomson等人, Nucl. Acids. Res., 「A comprehensive comparison of multiple sequence alignments」, 27(13):2682-2690 (1999)。

【0062】 術語「誘導免疫反應」意謂在已投與rMVA之個體中引起針對由rMVA表現之一或多種抗原蛋白或其片段之體液反應(例如產生抗體)或細胞反應(例如T細胞活化)或體液及細胞反應兩者。

【0063】術語「修飾型安卡拉牛痘(modified vaccinia Ankara/modified vaccinia ankara)」或「MVA」一般係指由Anton Mayr博士藉由對雞胚胎纖維母細胞進行連續傳代而發展的高度減毒的牛痘病毒株；或其變異體或衍生物。MVA綜述於Mayr, A.等人 1975 Infection 3:6-14中。MVA及各種變異體之基因體序列描述於例如GenBank寄存編號AY603355、U94848及DQ983238。在一些實施例中，如本文所提供之MVA可以合成方式衍生，例如經由化學合成質體且在宿主細胞中重構為全長基因體MVA序列，例如如US2018/0251736、US2021/0230560及WO2021/158565中所述，其各自以引用的方式併入本文中。

【0064】如本文所用，「核酸」或「寡核苷酸」或「聚核苷酸」意謂共價連接在一起的至少兩個核苷酸。單股之描述亦界定互補股之序列。因此，核酸亦涵蓋所描繪單股之互補股。核酸之多種變異體可用於與給定核酸相同的目的。因此，核酸亦涵蓋實質上相同的核酸及其互補序列。單股提供可在嚴格雜交條件下與目標序列雜交之探針。因此，核酸亦涵蓋在嚴格雜交條件下雜交之探針。

【0065】核酸可為單股或雙股，或可含有雙股及單股序列之部分。核酸可為基因體及cDNA之DNA、RNA或雜交體，其中核酸可含有去氧核糖核苷酸與核糖核苷酸之組合及鹼基之組合，該等鹼基包括尿嘧啶、腺嘌呤、胸(腺)嘧啶、胞嘧啶、鳥嘌呤、肌苷、黃嘌呤、次黃嘌呤、異胞嘧啶及異鳥嘌呤。核酸可藉由化學合成方法或藉由重組方法得到。

【0066】如本文所用，「可操作地連接」意謂基因之表現在與其空間連接之啟動子的控制下。啟動子可位於在其控制下之基因之5' (上游)或3' (下游)。啟動子與基因之間的距離可與啟動子與其控制之基因(啟動子所

源自之基因)之間的距離大致相同。如此項技術中已知，此距離之變化可在不損失啟動子功能之情況下調節。

【0067】 如本文所用之「肽」、「蛋白質」、「多肽」或「聚合蛋白」可意謂胺基酸之連接序列且可為天然的、合成的或天然及合成之改良版或組合。

【0068】 如本文所用，「啟動子」意謂能夠賦予、活化或增強細胞中之核酸轉錄的合成或天然衍生型分子。啟動子可包含一或多個特定轉錄調控序列，以進一步增強表現及/或改變其空間表現及/或時間表現。啟動子亦可包含遠端增強子或抑制子元件，該等元件可位於距轉錄之起始位點多達數千鹼基對處。

【0069】 術語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指由投與療法或投與療法組合所致抑制病狀(例如感染)發展或發作，或預防個體之病狀之一或多個症狀的復發、發作或發展。

【0070】 術語「預防有效量」係指足以引起預防與此相關之病狀或其症狀(例如病毒感染)或與其相關症狀之產生、復發或發作或增強或改善另一療法之預防作用的組合物(例如本文所述之目標抗原組合物及/或rMVA)之量。

【0071】 關於病毒載體而言，術語「重組」意謂已例如使用重組核酸技術進行活體外操縱以表現異源病毒核酸序列之載體(例如病毒基因體)。

【0072】 術語「調控序列(regulatory sequence/regulatory sequences)」共同指啟動子序列、聚腺苷酸化信號、轉錄終止序列、上游調節域、複製起點、內部核糖體進入位點(「IRES」)、增強子及其類似

者，其共同地提供編碼序列之轉錄及轉譯。並非全部此等控制序列需要始終存在，只要所選擇基因能夠進行轉錄及轉譯即可。

【0073】 術語「穿梭載體」係指適用於將遺傳物質自一種宿主系統轉移至另一中之基因載體(例如DNA質體)。穿梭載體可單獨在至少一種宿主(例如大腸桿菌(E. coli))中複製(不存在任何其他載體)。在MVA載體構築之情形下，穿梭載體通常為DNA質體，其可以在大腸桿菌中操控且接著引入至經MVA載體感染之培養細胞中，引起經由例如同源重組而產生新重組MVA載體。

【0074】 術語「緘默突變」意謂不造成由核苷酸序列編碼之蛋白質之一級結構變化的核苷酸序列變化，例如自AAA (編碼離胺酸)變化為AAG (亦編碼離胺酸)。

【0075】 所治療之「宿主」、「患者」或「個體」通常為人類患者，但應理解，本文中所描述之方法相對於諸如哺乳動物之其他動物為有效的。更特定言之，術語患者可包括用於分析中之動物(諸如用於臨床前測試中之彼等動物)，包括但不限於小鼠、大鼠、猴、犬、豬及家兔；以及家養豬類(豬及肉豬)、反芻動物、馬、家禽、貓科動物、牛科動物、鼠科動物、犬科動物及其類似者。可藉由根據診斷測試或個體或健康照護提供者之觀點(例如基因測試、酶或蛋白質標記、標記歷史及其類似者)而進行任何客觀或主觀判定來判定「處於風險下」之彼等個體的判定。

【0076】 術語「同義密碼子」係指使用具有不同核酸序列之密碼子來編碼相同胺基酸，例如AAA及AAG (該兩者均編碼離胺酸)。密碼子最佳化將蛋白質之密碼子改變為載體或宿主細胞最頻繁使用的同義密碼子。

【0077】 術語「治療有效量」意謂當向個體投與用於治療或預防病

症，例如感染或癌症時，足以影響對此類病症之治療或預防的組合物(例如抗原組合物及/或重組MVA載體或醫藥組合物)之量。

【0078】 術語「治療(treating/treat)」係指由於投與一或多種療法而根除或控制病症，減輕或改善病症或一或多種由病症引起之症狀的進展、嚴重程度及/或持續時間。

【0079】 術語「疫苗」意謂用於在向個體投與材料之後激起免疫反應且賦予免疫之材料。此類免疫可包括在疫苗投與後個體暴露於免疫原時出現之細胞或體液免疫反應。

【0080】 術語「病毒樣粒子」或「VLP」係指類似於病毒但因為其不含有病毒遺傳物質而不具有傳染性之結構。

【0081】 對於本文中數值範圍之敍述，明確涵蓋具有相同精確程度之其間的各插入數值。舉例而言，對於6-9之範圍，除6及9外亦涵蓋數值7及8，且對於6.0-7.0之範圍，明確涵蓋數值6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9及7.0。

【0082】

修飾型安卡拉牛痘(MVA)病毒載體

修飾型安卡拉牛痘(MVA)已尤其用作針對傳染病之安全且有效的病毒載體疫苗。MVA為由雞胚胎纖維母細胞(CEF)中之廣泛連續傳代衍生的高度減毒之牛痘病毒株(Sutter G, Staib C. Vaccinia vectors as candidate vaccines: the development of modified vaccinia virus Ankara for antigen delivery. Current Drug Targets-Infectious Disorders. 2003;3:263-71)。MVA藉由其極大的減毒(如藉由毒性減少及在靈長類細胞中複製之能力降低所證實)同時維持良好的免疫原性而著名。已分析MVA病毒以確定基因

體中相對於親本病毒株絨毛膜尿囊安卡拉牛痘病毒(CVA)病毒株之變化。已鑑別出基因體DNA之六個主要缺失(缺失I、II、III、IV、V及VI)總計31,000個鹼基對(Meyer, H.等人 1991 J Gen Virol 72: 1031 -1038)。所得MVA病毒之宿主細胞限於禽類細胞。因此，MVA疫苗可以大規模產生於雞細胞株中。

【0083】 本文提供之病毒載體組合物包含牛痘病毒株修飾型安卡拉牛痘(MVA)。修飾型安卡拉牛痘(MVA)已由雞胚胎纖維母細胞上牛痘病毒之安卡拉病毒株(CVA)之長期連續傳代產生(有關綜述，參見Mayr A等人 Abstammung, eigenschafter und verwendung des attenuierten vaccinia-stammes. Infection 3: 6-14, 1975; 瑞士專利第568,392號)。MVA病毒可作為ATCC第VR-1508號公開獲自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection)。MVA藉由其極大的減毒(如藉由毒性減少及在靈長類細胞中複製之能力降低所證實)同時維持良好的免疫原性而著名。已分析MVA病毒以判定相對於親本CVA病毒株之基因體變化。已鑑別出基因體DNA之六個主要缺失(缺失I、II、III、IV、V及VI)總計31,000個鹼基對(Meyer, H.等人 1991 J Gen Virol 72: 1031 -1038)。所得MVA病毒為限於禽類細胞之宿主細胞複製。

【0084】 在特定實施例中，供使用之MVA為可作為ATCC VR-1566獲得之MVA，一種在教授Anton Mayr實驗室中藉由安卡拉(CVA)病毒株在雞胚胎纖維母細胞(CEF)中連續傳代而分離之病毒，接著交給國立衛生研究院(National Institutes of Health)，在該研究院其在CEF細胞中經溶菌斑純化三次。VR-1566藉由自SL-29雞胚胎纖維母細胞細胞株[ATCC CRL-1590]中NIH接收之儲備液的有限進一步傳代衍生出。

【0085】 在替代實施例中，MVA衍生自具有如GenBank寄存編號AY603355、U94848及DQ983238中所述之基因體序列的MVA。在一些實施例中，如本文所提供之MVA可以合成方式衍生，例如經由化學合成質體且在宿主細胞中重構為全長基因體MVA序列，例如如US2018/0251736、US2021/0230560及WO2021/158565中所述，其各自以引用的方式併入本文中。

【0086】 本發明之重組MVA (rMVA)病毒載體的構築可以藉由此項技術中已知之方法製備。舉例而言，含有本文所述之異源多順反子核酸序列的DNA構築體可側接有MVA DNA序列，該序列鄰近於預定插入位點(例如，在諸如I8R/G1L之兩個保守必需MVA基因之間(參見例如美國專利第9133478號，以全文引用之方式併入本文中)；在經重構及修飾之缺失III中(參見例如美國專利第9,133,480號，以全文引用之方式併入本文中)；或在MVA基因體內之其他非必需位點處)，將其引入至感染有MVA之細胞中，以使同源重組。在已將DNA構築體引入至真核細胞中且外來DNA已與病毒DNA重組之後，可以本身已知之方式，較佳藉助於標記分離所需rMVA。待插入之DNA構築體可為線性或環形的。質體或聚合酶鏈式反應產物為較佳的。此類製成重組MVA載體之方法描述於例如以引用的方式併入本文中之美國專利第9,133,478號中。對於DNA序列或基因之表現，為多順反子核酸序列轉錄所需的調控序列需要在DNA上存在。此類調控序列(稱為啟動子)為熟習此項技術者所知，且包括例如下文進一步描述的彼等調控序列。可藉由轉染將DNA構築體引入至MVA感染的細胞中，例如藉助於磷酸鈣沈澱(Graham等人 1973 Virol 52:456-467；Wigler等人 1979 Cell 16:777-785)、藉助於電穿孔(Neumann等人 1982 EMBO J.

1 :841 -845)、藉由顯微注射(Graessmann等人 1983 Meth Enzymol 101 :482-492)、藉助於脂質體(Straubinger等人 1983 Meth Enzymol 101 :512-527)、藉助於球形質體(Schaffher 1980 PNAS USA 77:2163-2167)或藉由熟習此項技術者已知之其他方法。

【0087】 在一些實施例中，如本文所提供之rMVA可以合成方式衍生，例如經由化學合成質體且在宿主細胞中重構為全長基因體MVA序列，例如如US2018/0251736、US2021/0230560及WO2021/158565中所述，其各自以引用的方式併入本文中。

【0088】 如上所述，本發明之異源多順反子核酸序列可插入至rMVA基因體序列內之任何適合之位點中。在一些實施例中，多順反子核酸序列係在天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點或在必需或非必需MVA基因之間插入至MVA載體中。

【0089】

免疫檢查點抑制劑肽

本文提供包含重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體的組合物，該病毒載體在免疫接種方案期間在宿主(諸如人類)中用作佐劑或疫苗，該rMVA經構築以表現高濃度能夠抑制一或多種免疫檢查點路徑之肽(免疫檢查點抑制劑肽)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽由多順反子核酸序列表現，該多順反子核酸序列包含能夠加工成單體且自細胞分泌以增強所靶向抗原之免疫原性的免疫檢查點抑制劑之串聯重複序列。在一些實施例中，rMVA用作佐劑以在疫苗接種方案期間增加一或多種共投與抗原之免疫原性。在一些實施例中，rMVA進一步編碼一或多種抗原肽且用作輔助疫苗。可下調藉由表現定位的大量兩種或多種免疫檢查點抑制劑肽，其

能夠下調一或多個檢查點抑制劑路徑，通常妨礙產生足以誘導免疫之抗原性的免疫調節活動。

【0090】 在某些態樣中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制由選自(但不限於)以下之受體蛋白介導的免疫檢查點路徑之活性：計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)、計劃性死亡配位體1 (PD-L1)、計劃性死亡配位體2 (PD-L2)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)、淋巴細胞活化基因3 (LAG-3)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域3 (TIM-3)、T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)、B7同源蛋白(B7)、B7同源物3蛋白質(B7-H3)、B7同源物4蛋白質(B7-H4)、B7同源物5蛋白質(B7-H5)、OX-40 (OX-40)、OX-40配位體(OX-40L)、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD137、CD40、B及T淋巴細胞衰減子(BTLA)、疱疹病毒侵入介體(HVEM)、泌乳素9 (GAL9)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)、自然殺傷細胞受體2B4 (2B4)、CD160、檢查點激酶1 (CHK1)、檢查點激酶2 (CHK2)、腺苷A2a受體(A2aR)、具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、誘導型T細胞共刺激劑(ICOS)、誘導型T細胞共刺激劑配位體(ICOS-L)或其組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-1。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-L1。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制CTLA-4。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-1、PD-L1或CTLA-4或其組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽能夠抑制PD-1及CTLA-4兩者。

【0091】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為能夠抑制PD-1、PD-L1、CTLA4、LAG-3、TIM3、OX40或其組合之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑能夠抑制PD-1及CTLA4。

【0092】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自表1中所揭示之肽序列，或其片段、同源物或衍生物。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自SEQ ID NO: 1-56之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽係選自SEQ ID NO: 1-15之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 1之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 2之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 3之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 4之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 5之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 6之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 7之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 8之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 9之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例

中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 10之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 11之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 12之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 13之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 14之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有SEQ ID No: 15之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽具有選自SEQ ID NO: 16-56之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。

表1-免疫檢查點抑制劑肽

SEQ ID NO:	肽識別符	肽序列
1	LD01	CRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ
2	LD01r	RTSTGDITSLRVITA
3	LD01 TQ19	TSTGQISTLRVNITAPLSQ
4	LD04	STLRVNITAPLSQRYRVRIR
5	LD10	STGQISTLRVNITAPLSQ
6	LD10 R9A	STGQISTLAVNITAPLSQ
7	LD10 P15A	STGQISTLRVNITAALSQ
8	LD11	CHHTSTGQISTLRVNITAPLSQ
9	LD17m	STGQISTARVNITAPLSQ
10	LD40	QISTLRVNITA
11	QP20	QTRTVPMPKIHHPPWQNVVP
12	HD20	HHHQVYQVRSHWTGMHSGHD
13	WQ20	WNLPASFHNHHIRPHEHEWIQ
14	SQ20	SSYHHFKMPELHFGKNTFHQ

15	LD12	CRRTSTGQISTARVNITAPLSQ
16	C1	YSAYQCWCWRQQGTS
17	C2	YHQYSCWCWRPPGPY
18	C3	YASYHCWCWRDPGRS
19	C4	TAYWNCWCWREKAGQ
20	C5	TYGYSCWCWRQHPWT
21	C6	STAYHCWCWREPYGN
22	C7	TTRYSCWCWRDDAYA
23	CLP001	HYPFRPHANQAS
24	CLP002	WHRSYYTWNLNT
25	CLP003	WHFSYNWRWLPP
26	CLP004	DYHDPSLPTLRK
27	人類PD-L1抑制劑I	FNWDYSWKSERLKEAYDL
28	人類PD-L1抑制劑II	FNWDYSLEELREKAKYK
29	人類PD-L1抑制劑III	TEKDYRHGNIRMKLAYDL
30	人類PD-L1抑制劑IV	GNWDYNSQRAQLYNQ
31	人類PD-L1抑制劑V	LDYVNRRKMYQ
32	PPA-1	NYSKPTDRQYHF
33	PPA-2	KHAHHTHNLRLP
34	PPA-3	AAKMDGHLHGGQ
35	PPA-4	MRNRERYPKPYY
36	PPA-5	TYLQRPSTNLER
37	P1	SCFPNWSLRPMNQM
38	P2	MDEKAQKGPAKLVFFACEKG
39	TP	SCFPNWSLRPMNQM
40	AP	MDEKAQKGPAKLVFFACEKG
41	PD6478	MLNWNRLSPSNQTEK
42	PL120131	GADYKRITVKVN
43	C17	CNMHTPMVC
44	C19	CNWMINKEC
45	C25	CVPMTYRAC
46	P29	ADFRVMADMSMY
47	P1309	SHTTTEHAKDKI
48	P26	GLIPLTTHMHIGK
49	P1310	TFLNSVPTYSYW
50	P1307	SHDTRSPFTWGR
51	P24	GSWNTFRAQPTI
52	P22	SFAGVHQFRPAP
53	P1303	ALWPSSSMSSTI
54	P1301	HDAFPRPHLFRN

55	P20	LTPHKHHKHLHA
56	GTX89379	C-KWYSHSKEKIQN

【0093】表1之免疫檢查點抑制劑先前已例如描述於以下中：SEQ ID NO: 1-15於美國專利第10,098,950號、第10,799,555號及第10,799,581號及美國專利申請第2018/0071385號、第2018/0185474號、第2018/0200328號及第2018/0339044號中；SEQ ID NO: 16-22於Li等人, Peptide Blocking of PD-1/PD-L1 Interaction for Cancer Immunotherapy, Cancer Immunol Res 2018年2月1日 (6) (2) 178-188中；SEQ ID NO: 23-26於Liu等人, Discovery of low-molecular weight anti-PD-L1 peptides for cancer immunotherapy. J. Immunotherapy Cancer 7, 270 (2019)中；SEQ ID NO: 27-31於Keir等人 D-1 and its ligands in T-cell immunity. Curr Opin Immunol. 2007;19(3):309-14 及Li等人, Discovery of peptide inhibitors targeting human programmed death 1 (PD-1) receptor. Oncotarget. 2016;7(40):64967-64976中；SEQ ID NO: 32-36於Wang等人, Journal of Medicinal Chemistry 2019 62 (4), 1715-1730中；SEQ ID NO: 37-40於Xiao等人, ACS Appl. Mater. Interfaces 2020, 12, 36, 40042-40051中；SEQ ID NO: 41-42於Boohaker等人, Rational design and development of a peptide inhibitor for the PD-1/PD-L1 interaction, Cancer Letters, 2018, 434, 第11-21頁中；SEQ ID NO: 43-45於Zhai等人, A novel cyclic peptide targeting LAG-3 for cancer immunotherapy by activating antigen-specific CD8+ T cell responses, Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(6), 第1047-1060頁; 2020年6月6日中；SEQ ID NO: 46-56於Zhong等人, The biologically functional identification of a novel TIM3-binding peptide P26 in vitro and in vivo. Cancer Chemother Pharmacol.

2020;86(6):783-792中。所有參考文獻均以引用的方式併入本文中。

【0094】

分泌信號肽

如本文所提供，由rMVA表現之免疫檢查點抑制劑肽係自細胞分泌。在一些實施例中，分泌可藉由包括與免疫檢查點抑制劑肽相關之天然分泌信號(若適用)來實現。在替代實施例中，由rMVA表現之免疫檢查點抑制劑肽可與宿主異源或可能不具有適當分泌信號傳導以確保自宿主細胞分泌。由此，免疫檢查點抑制劑肽之分泌可藉由表現包括與免疫檢查點抑制劑肽融合之分泌信號肽的嵌合多肽來實現。

【0095】 在包含分泌信號肽及免疫檢查點抑制劑肽之嵌合多肽轉譯期間，信號肽在其自核糖體出現時經識別；其由信號識別粒子(SRP)結合且轉譯停止。此整個複合物輸送至內質網(ER)之外表面，在該外表面其結合至SRP受體，且信號序列轉移至易位子。在結合至易位子時，重新開始轉譯且蛋白質穿過ER膜且進入內腔中。如此，信號肽藉由信號肽酶識別且裂解以產生免疫檢查點抑制劑肽，該免疫檢查點抑制劑肽經由高基氏體網路運輸，隨後經由經典分泌路徑自細胞分泌。

【0096】 適合用於本發明中之分泌信號可為天然存在之分泌信號、共同分泌信號(參見例如US20100305002，其以引用之方式併入本文中)或合成分泌信號。

【0097】 在一些實施例中，分泌信號係選自表2之肽序列或其同系物、衍生物或片段。在一些實施例中，分泌信號具有選自SEQ ID NO: 57-90之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。

【0098】在一些實施例中，分泌信號衍生自人類組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)分泌信號或其同系物、衍生物或片段。在一些實施例中，分泌信號肽具有SEQ ID NO: 65之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，分泌信號肽具有SEQ ID NO: 66之肽序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。已發現，tPA分泌信號為用於本發明之尤其適合之分泌信號，因為其進一步增強免疫檢查點抑制劑肽之表現。

表2-分泌信號肽

SEQ ID NO:	分泌信號	肽序列
57	人類OSM	GVLLTQRTLLSLVLALLFPSMASM
58	VSV-G	KCLLYLAFLFIGVNC
59	小鼠Igκ	ETDTLLLWVLLLWVPGSTGD
60	人類IgG2 H	GWSCIILFLVATATGVHS
61	BM40	RAWIFFLLCLAGRALA
62	分泌子(Secrecon)	WWRLWWLLLLLLLLWPMVWA
63	人類IgKVIII	DMRVPAQLLGLLLLWLRGARC
64	CD33	PLLLLLPLLWAGALA
65	組織血纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)	DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPS
66	組織血纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)	DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIH ARFRRGAR
67	人類胰凝乳蛋白酶原	AFLWLLSCWALLGTTFG
68	人類胰蛋白酶原-2	NLLLILTFVAAAVA
69	人類IL-2	YRMQLLSCIALSLALVTNS
70	高斯螢光素酶(Gaussia luc)	GVKVLFALICIAVAEA
71	白蛋白(HSA)	KWVTFISLLFSSAYS
72	流感血球凝集素	KTIIALSYIFCLVLG
73	人類胰島素	ALWMRLLPLLALLALWGPDPAAA
74	蠶絲蛋白LC	KPIFLVLL
75	鹼性磷酸酶	LGPCMLLLLLLGLRLQLSLG
76	分泌子2 (Secron 2)	RPTWAWWLFLVLLLALWAPARG
77	人類胱抑素s	AGPLRAPLLLLAILAVALAVSPAAGSS
78	乳運鐵蛋白	HKLVFLVLLFLGALGLCLA
79	紅血球生成素	GVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLG
80	人類a-1-抗胰凝乳蛋白酶	ERMLPLLALGLLAAGFCPAVLC
81	TNF受體超家族-成員6同功	HLGIWTLLPLVLTSVA

	型4	
82	人類催乳素	NIKGSPWKGSLLLLLVSNLLLCQSVAP
83	骨橋蛋白	RLAVVCLCLFGLASC
84	ATC	GRMLPLLALLLLAAGFCPAVLA
85	共同	RSLSVLALLLLLLLAPASAA
86	共同	KSLSALVLLLLLLLLPGALAA
87	共同	RGAALVLLLLLLLLLALALAAPVP
88	共同	RGAALVLLLLLLLLLAGVLAAP
89	共同	RGAALVLLLLLLLLLSPALA
90	共同	RSLSVLALLLLLLLAPASAA

【0099】 在一些實施例中，藉由多順反子核酸插入物編碼之第一多肽之分泌信號肽進一步包含起始胺基酸甲硫胺酸(M)。

【0100】

可裂解序列

除各免疫檢查點抑制劑肽之N端上的分泌信號肽之外，多肽亦可包括與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合的自裂解肽。藉由提供與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合之自裂解肽序列，多種免疫檢查點抑制劑肽可在轉譯期間或轉譯後裂解為多個單體。適合裂解序列為此項技術中已知的(參見例如Donnelly等 人, Analysis of the aphthovirus 2A/2B polyprotein 'cleavage' mechanism indicates not a proteolytic reaction, but a novel translational effect: a putative ribosomal 'skip'. J. Gen. Virol. 82, 1013-1025 (2001)，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0101】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑嵌合多肽中之一或多者包括與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合的一或多個肽序列，該免疫檢查點抑制劑肽能夠在多順反子核酸轉譯期間或之後裂解，或此期間及之後裂解(參見例如圖3A、圖3B及圖3C)。在一些實施例中，大部分C端免疫檢查點抑制劑嵌合多肽不包括可裂解肽。

【0102】 在一些實施例中，可裂解肽能夠由包括例如(但不限於)弗

林蛋白酶或弗林蛋白酶樣前蛋白轉化酶之前蛋白轉化酶裂解(表3)。在一些實施例中，可裂解肽序列包含鹼性胺基酸目標序列(標準地，RX(R/K)R)，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 91)。在一些實施例中，可裂解肽序列包含鹼性胺基酸目標序列(標準地，RX(R/K)R)，其中X=R、K或H (SEQ ID NO: 92)。在一些實施例中，可裂解肽序列為RAKR (SEQ ID NO: 93)。在一些實施例中，可裂解肽序列為RRRR (SEQ ID NO: 94)。在一些實施例中，可裂解肽為RKRR (SEQ ID NO: 95)。在一些實施例中，可裂解肽為RRKR (SEQ ID NO: 96)。在一些實施例中，可裂解肽係RKKR (SEQ ID NO: 97)。藉由在共價連接之嵌合多肽中之每一者上包括可裂解肽序列，在多順反子核酸插入物轉譯期間表現的多聚體多肽可在轉譯之後經由裂解機制加工成單體嵌合多肽。此使得包含免疫檢查點抑制劑肽之各嵌合多肽自細胞分泌且用於下調不合需要之免疫檢查點路徑(參見例如圖3A)。

表3-可裂解肽序列

SEQ ID NO:	**可裂解肽序列**
91	RX(R/K)R
92	RX(R/K)R, X = R、K或H
93	RAKR
94	RRRR
95	RKRR
96	RRKR
97	RKKR

【0103】在一些實施例中，各嵌合多肽包括一或多個與免疫檢查點抑制劑肽之C端融合的肽序列，該免疫檢查點抑制劑肽能夠在多順反子核酸轉譯期間誘導核糖核酸酶跳躍。核糖體「跳躍」為一種轉譯之替代機制，其中特定肽序列阻止核糖體共價連接新插入胺基酸，但仍然持續轉譯。此經由誘導核糖體跳躍產生聚合蛋白之「裂解」(參見例如圖3B)。

【0104】在一些實施例中，能夠誘導核糖體跳躍之肽為順式作用水解酶元件肽(CHYSEL)。在一些實施例中，CHYSEL序列包含具有強α-螺旋傾向之胺基酸之非保守序列，後接共同序列D(V/I)EXNPGP，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98)，其中核糖體跳躍裂解發生在G與P序列之間。在一些實施例中，CHYSEL序列包含DVEENPGP (SEQ ID NO: 99)。

【0105】在一些實施例中，CHYSEL裂解序列衍生自一或多種2A自加工肽。2A序列為位於病毒家族，例如小核糖核酸病毒家族之一些成員中P1與P2蛋白質之間的寡肽，且可經歷自裂解以在真核細胞中產生成熟病毒蛋白質P1及P2 (Ahier等人, Simultaneous expression of multiple proteins under a single promoter in Caenorhabditis elegans via a versatile 2A-based toolkit. Genetics. 2014;196:605-613; Luke等人, Occurrence, function and evolutionary origins of '2A-like' sequences in virus genomes. J Gen Virol. 2008年4月;89(Pt 4):1036-42; Doronina等人, Dissection of a co-translational nascent chain separation event. Biochem Soc Trans. 2008年8月;36(Pt 4):712-6; Martin等人, A Model for Nonstoichiometric, Cotranslational Protein Scission in Eukaryotic Ribosomes. Bioorganic Chemistry, 第27卷, 第1期, 1999年2月, 55-79)。第一個發現之2A為F2A (口蹄疫病毒)，其後亦鑑別出E2A (馬鼻炎A病毒)、P2A (豬捷申病毒-1 2A (porcine teschovirus-1 2A))及T2A (明脈扁刺蛾病毒2A (thosea asigna virus 2A)) (Ryan等人, Cleavage of foot-and-mouth disease virus polyprotein is mediated by residues located within a 19 amino acid sequence. The Journal of general virology. 1991;72(Pt 11):2727-2732; Szymczak等人, Development of 2A peptide-based strategies in the design

of multicistronic vectors. Expert opinion on biological therapy. 2005;5:627-638)。

【0106】在一些實施例中，CHYSEL裂解序列係衍生自表4中所提供之一或多種2A自加工肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，CHYSEL裂解序列係衍生自一或多種具有選自SEQ ID NO: 100-117之胺基酸序列的2A自加工肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。

表4-CHYSEL序列

SEQ ID NO:	來源	肽序列
98		D(V/I)EXNPGP
99		DVEENPGP
100	小核糖核酸病毒科：口瘡病毒：口蹄疫病毒	PSDARHKQRIVAPAKQLLNFDLLKLAGDVESNPGP
101	禽病毒：禽病毒A	ARRTLEWARREVGAIDETDHKDILLGGDIEENPGP
102	禽肝病毒：鴨A型肝炎病毒	RLKTLAFELNLEIESDQIRNKKDLTTEGVEPNPGP
103	心病毒：腦心肌炎：病毒	VREENVFGLYRIFNAHYAGYFADLLIHDIETNPGP
104	科薩病毒(Cosavirus)：科薩病毒A	IMADSVLPRPLTRAERDVARDLLLIAGDIESNPGP
105	馬鼻病毒：馬鼻炎B病毒	SEPIPEATLSTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGP
106	馬鼻病毒：塞內加谷病毒(Seneca Valley virus)	RYKNARAWCPSMLPFRSYKQKMLMQSGDIETNPGP
107	匈尼病毒(Hunnivirus)：匈尼病毒A	CPRPGMAIDPPAQSSGATNFSLLRLAGDVELNPGP
108	昆薩吉病毒(Kunsagivirus)：昆薩吉病毒A	SPRSLLHFLIGRPRPRVPPSPSLLLSGDVEPNPG|P
109	長翼蝠病毒(Mischivirus)：長翼蝠病毒A	DSYPASGEEEEDDFHDMEDHSDILLGGDVEENPGP
110	花葉病毒(Mosavirus)：花葉病毒A2	TNSRAKLMVDEDYVIQRSAHRSVLLDGDVESNPGP
111	帕西病毒(Pasivirus)：帕西病毒A1	DIPSFQRDFINWLGSKEELQNMILQCGDVEQNPGP
112	捷申病毒(Teschovirus)：豬捷	EGLSSAMTVMAFQGPGATNFSLLKQAGDVE

	申病毒1	ENPGP
113	傳染性軟化病毒科：傳染性軟化病毒：感染性軟化病病毒	NYPLVPSIGNVARTLTRAEIEDELIRAGIESNPGP
114	四病毒科(Tetraviridae)：β四病毒：明脈扁刺蛾病毒	RSRRLRGPRPQNLGVRAEGRGSLLTCGDVEENPGP
115	二順反子病毒科：蟋蟀麻痺病毒屬：蟋蟀麻痺病毒	FQQWKLVSSNDECRAFLRKRTQLLMSGDVESNPGP
116	里奧病毒科：輪狀病毒：人類輪狀病毒C	LKKHNGAGYPLIVANSKFQIDKILISGDIELNPGP
117	質型多角體病毒：毒蛾屬：異形質型多角體病毒1	TDFLSMTAFDFQQAVFRSNYDLLKLCGDVESNPGP

【0107】在一些實施例中，裂解序列為2A裂解序列，其來源於口蹄疫病毒(FMDV)，例如來源於包含VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID. No. 118)之胺基酸序列或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，2A裂解序列為選自以下之2A或2A樣裂解序列：GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP (SEQ ID NO: 119)、GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 120)、GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 121)或GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 122)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在特定實施例中，2A樣裂解序列為GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 120)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。

表5-2A/2A樣裂解序列

SEQ ID NO:	**肽序列**
118	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
119	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
120	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
121	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
122	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP

【0108】在一些實施例中，可裂解肽序列包含能夠藉由不同機制裂

解之兩個或更多個序列，例如能夠在多順反子核酸轉譯之後裂解的可裂解肽序列及能夠在多順反子核酸轉譯期間誘導核糖核酸酶跳躍的肽序列。藉由提供經受多個裂解模式之可裂解肽序列，可提高多順反子核酸之單體形成效率。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑肽已融合至其C端弗林蛋白酶可裂解肽序列，例如肽序列RX(R/K)R，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 91)，且融合至弗林蛋白酶可裂解肽序列之C端的肽序列為CHYSEL肽序列，例如包含胺基酸序列D(V/I)EXNPGP的肽，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98)。藉由包括與各嵌合多肽之間的CHYSEL肽序列之N端融合的弗林蛋白酶可裂解肽序列，諸如RAKR(SEQ ID NO: 93)，經轉錄多順反子核酸在轉譯期間經歷核糖核酸酶跳躍，引起產生單體嵌合多肽，且除弗林蛋白酶裂解序列之精胺酸(R)及丙胺酸(A)殘基以外的全部殘基保持在免疫檢查點抑制劑肽之C端處，限制額外胺基酸序列對免疫檢查點抑制劑肽之功能的潛在干擾(參見例如圖3C)。在替代實施例中，包括與各嵌合多肽之間的CHYSEL肽序列之N端融合的弗林蛋白酶可裂解肽序列，諸如RRRR (SEQ ID NO: 94)、RKRR (SEQ ID NO: 95)或RRKR (SEQ ID NO: 96)，經轉錄多順反子核酸在轉譯期間經歷核糖核酸酶跳躍，引起產生單體嵌合多肽，且剩餘弗林蛋白酶裂解序列及CHYSEL肽序列在免疫檢查點抑制劑肽之C端移除。

【0109】 在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與含有胺基酸序列D(V/I)EXNPGP之CHYSEL融合的RAKR (SEQ ID NO: 93)，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98)。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 100-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RAKR (SEQ ID NO: 93)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺

基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 118-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RAKR (SEQ ID NO: 93)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與胺基酸SEQ ID NO: 120之CHYSEL胺基酸序列融合之RAKR(SEQ ID NO: 93)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在特定實施例中，雜交可裂解肽為RAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 123)。

【0110】 在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與含有胺基酸序列D(V/I)EXNPGP之CHYSEL融合的RRRR (SEQ ID NO: 94)，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98)。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 100-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RRRR (SEQ ID NO: 94)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 118-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RRRR (SEQ ID NO: 93)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致性之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與胺基酸SEQ ID NO: 120之CHYSEL胺基酸序列融合之RRRR (SEQ ID NO: 94)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在特定實施例中，雜交可裂解肽為RRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 124)。

【0111】 在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與含有胺基酸序列D(V/I)EXNPGP之CHYSEL融合的RKRR (SEQ ID NO: 95)，其中X=任

何胺基酸(SEQ ID NO: 98)。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 100-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RKRR (SEQ ID NO: 95)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 118-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RKRR (SEQ ID NO: 95)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致性之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與胺基酸SEQ ID NO: 120之CHYSEL胺基酸序列融合之RKRR (SEQ ID NO: 95)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在特定實施例中，雜交可裂解肽為RKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 125)。

【0112】 在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與含有胺基酸序列D(V/I)EXNPGP之CHYSEL融合的RRKR (SEQ ID NO: 96)，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98) (表6)。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 100-123組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RRKR (SEQ ID NO: 96)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 118-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RRKR (SEQ ID NO: 96)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與胺基酸SEQ ID NO: 120之CHYSEL胺基酸序列融合之RRKR (SEQ ID NO: 96)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在特定實施例中，雜交可裂解肽為RRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ

ID NO: 126)。

【0113】 在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與含有胺基酸序列D(V/I)EXNPGP之CHYSEL融合的RKKR (SEQ ID NO: 97)，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 98)。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 100-123組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RKKR (SEQ ID NO: 97)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與選自由SEQ ID NO: 118-122組成之群的CHYSEL胺基酸序列融合之RKKR (SEQ ID NO: 97)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，雜交可裂解肽序列包含與胺基酸SEQ ID NO: 120之CHYSEL胺基酸序列融合之RKKR (SEQ ID NO: 97)或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的肽。在特定實施例中，雜交可裂解肽為RKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 127)。

表6-雜交可裂解肽序列

SEQ ID NO:	肽序列
123	RAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
124	RRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
125	RKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
126	RRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
127	RKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP

【0114】

調控序列

如本文所提供，免疫檢查點抑制劑肽係由插入至MVA基因體序列內之適合位置中的核酸序列表現。為了在rMVA基因體主鏈內表現核酸插入物，需要調控序列，諸如啟動子(其為編碼聚蛋白質之多順反子核酸轉錄

所需)位於鄰近於轉錄起始位點之核酸插入物的5'區域中，以便啟動轉錄。其中核酸插入物為編碼多種蛋白質/肽作為單一聚蛋白質之多順反子核酸，一或多個啟動子可位於與編碼聚蛋白質之N-末端大多數多肽之ORF的轉錄起始位點5'處。

【0115】 因為MVA為細胞質病毒，所以在一些實施例中，適合之啟動子包括衍生自天然存在之痘病毒啟動子的啟動子。視痘病毒基因、啟動子及轉錄因子在痘病毒感染期間之表現時序而定，其分為早期、中間及晚期類別(參見例如Assarsson等人, Kinetic analysis of a complete poxvirus transcriptome reveals an immediate-early class of genes. PNAS 2008;105(6):2140-2145; Yang Z等人, Genome-wide analysis of the 5' and 3' ends of vaccinia virus early mRNAs delineates regulatory sequences of annotated and anomalous transcripts. J Virol. 2011;85(12):5897-5909)。大部分哺乳動物細胞(非感受細胞)中之MVA複製在所有表現階段出現後之後代病毒粒子組裝期間停止。此支援所有啟動子類別(包括晚期啟動子)用於控制轉殖基因表現之效用(Sancho等人, The block in assembly of modified vaccinia virus Ankara in HeLa cells reveals new insights into vaccinia virus morphogenesis. J Virol. 2002;76(16):8318-8334; Geiben-Lynn等人, Kinetics of recombinant adenovirus type 5, vaccinia virus, modified vaccinia ankara virus, and DNA antigen expression in vivo and the induction of memory T-lymphocyte responses. Clin Vaccine Immunol. 2008;15(4):691-696)。一些痘病毒啟動子具有早期及晚期元件兩者，從而允許其開放閱讀框(ORF)或重組抗原分別在病毒基因體複製之後在病毒感染早期及晚期表現(Broyles SS, Vaccinia virus transcription. J Gen Virol.

2003;84(Pt 9):2293-2303)。痘病毒啟動子可交叉病毒株利用(參見Prideaux等人, Comparative analysis of vaccinia virus promoter activity in fowlpox and vaccinia virus recombinants. Virus Res. 1990;16(1):43-57; Tripathy等人, Regulation of foreign gene in fowlpox virus by a vaccinia virus promoter. Avian Dis. 1990;34(1):218-220)。

【0116】此類MVA啟動子序列為熟習此項技術者所知，且包括例如p11啟動子，其驅動由F17R ORF編碼之11k蛋白質之表現(Wittek等人, Mapping of a gene coding for a major late structural polypeptide on the vaccinia virus genome. J Virol. 1984;49(2):371-378)；p7.5啟動子(Cochran等人, In vitro mutagenesis of the promoter region for a vaccinia virus gene: evidence for tandem early and late regulatory signals. J Virol. 1985;54(1):30-37)；pI1L啟動子(Schmitt等人, Sequence and transcriptional analysis of the vaccinia virus HindIII I fragment. J Virol. 1988;62(6):1889-1897)；pTK啟動子(Weir and Moss, Determination of the promoter region of an early vaccinia virus gene encoding thymidine kinase. Virology. 1987;158(1):206-210)；pF7L啟動子(Coupar等人, Effect of in vitro mutations in a vaccinia virus early promoter region monitored by herpes simplex virus thymidine kinase expression in recombinant vaccinia virus. J Gen Virol. 1987;68(Pt 9):2299-2309)；pH5啟動子(Perkus等人, Cloning and expression of foreign genes in vaccinia virus, using a host range selection system. J Virol. 1989;63(9):3829-3836)；較短合成啟動子pSyn (Chakrabarti等人, Compact, synthetic, vaccinia virus early/late promoter for protein expression. Biotechniques.

1997;23(6):1094-1097；Hammond等人, A synthetic vaccinia virus promoter with enhanced early and late activity. J Virol Methods. 1997;66(1):135-1380)；pmH5啟動子(Wyatt等人, Development of a replication-deficient recombinant vaccinia virus vaccine effective against parainfluenza virus 3 infection in an animal model. Vaccine. 1996;14(15):1451-1458)；pHyb啟動子(Sancho等人, The block in assembly of modified vaccinia virus Ankara in HeLa cells reveals new insights into vaccinia virus morphogenesis. J Virol. 2002;76(16):8318-8334)；LEO啟動子(Wyatt等人, Correlation of immunogenicities and in vitro expression levels of recombinant modified vaccinia virus Ankara HIV vaccines. Vaccine. 2008;26(4):486-493)；pB8啟動子(Orubu等人, Expression and cellular immunogenicity of a transgenic antigen driven by endogenous poxviral early promoters at their authentic loci in MVA. PLoS One. 2012;7(6):e40167)；pF11啟動子(Orubu等人, Expression and cellular immunogenicity of a transgenic antigen driven by endogenous poxviral early promoters at their authentic loci in MVA. PLoS One. 2012;7(6):e40167)。在一些實施例中，啟動子係選自pMH5、p11、pSyn、pHyb或其組合中之一或多者。

【0117】在一些實施例中，啟動子為pH5啟動子AAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAA (SEQ ID NO: 128)或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列。在一些實施例中，啟動子為pH5啟動子AAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTG

AAAGCGAGAAATAATCATAAATT (SEQ ID NO: 129)或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列。

【0118】 在一些實施例中，啟動子為經修飾之pH5啟動子(pmH5) AAAAATTGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAA (SEQ ID NO: 130)或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列。在一些實施例中，啟動子為經修飾之pH5啟動子(pmH5) AAAAATTGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAG CGAGAAATAATCATAAATA (SEQ ID NO: 131)或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列。在一些實施例中，啟動子為經修飾pH5啟動子(pmH5) AAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATA (SEQ ID NO: 132)或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之核酸序列。

【0119】 可尤其適用作本發明中之啟動子的其他牛痘病毒啟動子包括衍生自天然啟動子序列(例如，如下表7中所提供)或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列的彼等牛痘病毒啟動子，其中基因座之命名法係基於最初用於牛痘病毒之WR及哥本哈根病毒株(Copenhagen strain)的ORF命名法。在一些實施例中，啟動子係選自SEQ ID. No. 133-308中之一或多者或其組合，或與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致的核酸序列。

表7-額外牛痘病毒啟動子

SEQ ID. No.	基因座	啟動子序列
128	pH5啟動子	AAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTT

		GTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAA
129	pH5啟動子	AAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTT GTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATT
130	經修飾pH5啟動子 (pmH5)	AAAAATTGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTT GTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAA
131	經修飾pH5啟動子 (pmH5)	AAAAATTGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTT GTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATA
132	經修飾pH5啟動子 (pmH5)	AAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTT GTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATA
133	C23L	AAAGTAGAAAATATA
134	假基因	TATCCGGAGACGTCA
135	C11R	ATTACTGAATTAATA
136	C10L	GCAACGTAAAACACA
137	無直系同源物	AAAAAATAAAAAAAA
138	無直系同源物	AGTAAAGAAAAAGAA
139	無直系同源物	AAAATTGATAAATAA
140	無直系同源物	AAATTAGACATTTGA
141	C9L	ATAACTGAAATGAAA
142	C7L	AAAGATGAAAAAGTA
143	C6L	ATTAATGAAATAATA
144	C5L	AAAAATGAAAATGGA
145	C4L	AAAACATAAAAATTA
146	N2L	ATAACATAAAAATAA
147	M2L	AAGATAGATTTCCTA
148	K1L	AAAAATGAAAAAATA
149	K3L	GAAAAAGAAATTCCT
150	K5L	AATGGTGAAAAAATG
151	K6L	AAAACATAAAAATAA
152	K7R	ATAATTGTAAAAACA
153	F7L	ATAATTGAAAATGGA
154	F8L	AAAAATTTAATTACA
155	F11L	AAAAGTGAAAAACAA
156	F12L	AAAAAAGAAAATAGA
157	F14L	GTAGAAGAAAATAAT
158	F15L	AAAAATGAAACGTAA
159	F16L	AAAAAACAAAATGAA
160	E1L	GAGACAGTAGTTTTA
161	E3L	AAAAATGATAAAATA
162	E4L	AATAATGAAAAAATA
163	E5R	ACAAAAGTGAATATA
164	E9L	TTAAATGAAAATATA

165	OIL	AATAATGAAAAAACA
166	I3L	TAAAGTGAAAATATA
167	I4L	ATTAATGAAAAGTTA
168	G2R	ATAACAAAAATAAAA
169	G5R	AAAAATGATAAGATA
170	G5.5R	AAAACTGTAACACGA
171	L2R	AAAACTGAAAATATA
172	J2R	TAAAGTGAACAATAA
173	J6R	AAAAGGGAAATTTGA
174	H3L	AGAATTGAAAACGAA
175	H5R	AAAAATGAAAATAAA
176	D1R	GTAAATGAAAAAAAA
177	D4R	GAAAATGAAAAGGTA
178	D7R	AAAACTGATGAAATA
179	D9R	AAAAATGAAATGATA
180	D12L	AATAATGAAAACAAA
181	A4L	AATTCTGAAACTAGA
182	A5R	AAAATTGAATTGCGA
183	A8R	TAAAGTGAAAATCTA
184	A18R	GCAATAGAAAAGATG
185	A20R	AAGAATGAAATAACA
186	A23R	AAAAATGTAATAACG
187	A29L	AAAGTCGAAAAAGAA
188	A31R	AAAACATAAATATAA
189	A33R	AATATGGAAAACTAA
190	A35R	AAAAATGAATTAATA
191	A37R	AAAATTGAAGTAATA
192	A40R	AATACTTAAAATGTA
193	A41L	AAAATATAAAATAAA
194	268	AAAAATGAACTCTTA
195	A44L	AAAATAGAATAAGTA
196	A46R	ATAAATGAAAAGATA
197	A47L	AAAACTGAAAATAAA
198	A48R	AAATTGTAAAAAATA
199	A50R	AAATATTAAAAAAAA
200	A52R	GAAATAAAAAACATA
201	A55R	AAAAATAAAAATATA
202	A56R	AATTTTGTAAAAATA
203		ATTACATATTATATA
204	B1R	AAAACTTAAAATTTA

205	B2R	ATAAAAATTAAAAAA
206	B5R	ATATCTAAAAATCTT
207	B6R	AAAAATAATGACCAA
208	B8R	ATTATTCAAAATATG
209	B11R	GAAAATGAAAATATA
210	B12R	AAAACATAAAAAACA
211	B13R	AAGATTGAAATTATA
212	B17L	AAATATGTAAATATG
213	B19R	AAAACTGATATTATA
214	假基因	ATAAATGTAGACTCT
215	C12L	TAAACTGAAGTTTAA
216	K2L	ATTTTTATACCGAACATAAAAATAAGGTTAATTATTAA TACCATAAAATC
217	K4L	GGATTTTTAATAGAGTGAAGTGATATAGGATTATTCTT TTAACAAATAAA
218	F13L	ATTCTAGAATCGTTGATAGAACAGGATGTATAAGTTT TTATGTTAACTAA
219	E11L	TTTGTATCATTTGTCCATCAACGTCATTTCAATAATAT TGGATGATATAA
220	O2L	ACTAAAGAGTTAAATAAGTCGAGATAGTTTTATATCA CTTAAATATTAAA
221	03L	GTGCCTAATATTACTATATCAAGTAATGCTGAATAAA AATATTTATAAAT
222	I1L	TTCTACTACTATTGATATATTTGTATTTAAAAGTTGTTT GGTGAACTTAA
223	I5L	ATACAACTAGGACTTTGTCACATATTCTTTGATCTAAT TTTTAGATATAA
224	I6L	TGTGATATGTGATAAATTAACTACAAAATTAAATAGA ATAGTAAACGACG
225	G4L	CAGTGATTTATTTTCCAGCAGTAACGATTTTAAGTTT TTGATACCCATAA
226	H1L	AATTACACGCGTTTACCGATAAAGTAGTTTTATCCAT TTGTACGTTATAA
227	H3L	AAAATATAACTCGTATTAAAGAGTTGTATATGATTAAT TTCAATAACTAA
228	D8L	AATTCCCATACTAAGAGCTATTTTTAAACAGTTATCAT TTCATTTTTACT
229	D11L	TAAACTACTGCTGTGATTTTTAAAACATAGTTATTACT TATCACTCATAA
230	D13L	GATATTTCTCTACGGAGTTTATTGTAAGCTTTTTCCAT TTTAAATAGAAA
231	A1L	AGGTTTTCTACTTGCTCATTAGAAGTATAAAAAAATA

		GTTCCGTAATTAA
232	A2L	AAAATGTTTTTATATAAAATATTGGACGACGAGATAC GTAGAGTGTTAAC
233	A3L	AGATTGGATATTAAAATCACGCTTTCGAGTAAAAACT ACGAATATAAATA
234	A6L	AACTCTGGAAGAGCACAAATAAATTAAACAACTAAA TCTGTAAATAAATA
235	A12L	TATAATCTAGTTAAATCTTCTGTATAAATAAAAATATT TTTAGCTTCTAA
236	A15L	CTATTTTATATCTATTTATTCGCGTCCTAAAATTAAAA CAAATGATATAA
237	A16L	GATGTTGATATACCAACATTTAACAGTTTAAATACTG ACGATTATTAAGA
238	A19L	TTGCACGATCGTGTTATAGGGCATATTCTGACTTATTT TTTACTACCTAA
239		AATTCGAAAGAAAAAGAATCACAGTCCTAAAAGCT GAACTTCGGAAATCT
240		ATCTAGAATATCAGATCTTGAAAGACAGTTGAACGA CTGTAGACGTAATA
241	A25L	TTATAATTACCCGATTGTAGTTAAGTTTTGAATAAAAT TTTTTATAATAA
242	A27L	TACCAAATATAAATAACGCAGAGTGTCAGTTTCTAAA ATCTGTACTTTAA
243	A30L	TCCATAAAAGACGAATAAGATACAAACACAAATGTT TATATAATATTTAA
244	A30.5L	ATGTTTTTTCCAAAAACCTAAGTGTATTTAAAATAGA TGCCATGTTAAAA
245	A32L	TCCATATTTTGATTTATTATCAAATTAATTTAGTAACTG TAAATATAATT
246	A38L	CAAAATAGAATAAAATAAATAACAAAGGTATCATTTT AAATAAATAAAAA
247		GATATCCATGGTATAGACCAAACAATAACGATATATAT CATAAATAAATAA
248	E6R	TAATTATTAGAATAAGAGTGTAGTATCATAGATAACTC TCTTCTATAAAA
249	E7R	TATACATAGATATAATTATCACATATTAAAAATTCACA CATTTTTGATAA
250	E8R	ACATAAAAACTCATTACATAGTTGATAAAAAGCGGT AGGATATAAATATT
251	I8R	TAGTTCTGGTATTTTACTAATTACTAAATCTGTATATCT TTCCATTTATC
252	G8R	CGACGCTGTTCTGCAGCCATTTAACTTTAAATAATTT

		ACAAAAATTTAAA
253	L4R	TTTGTAACATCGGTACGGGTATTCATTTATCACAAAA AAAACTTCTCTAA
254	J1R	TAGTAAACCGATAGTGTATAAAGATTGTGCAAAGCTT TTGCGATCAATAA
255	H7R	CTACGGATGGATGATATAGATCTTTACACAAATAATTA CAAAACCGATAA
256	D6R	ATCTCCGTAAATATATGCTCATATATTTATAGAAGATAT CACATATCTAA
257	D10R	GATAAATACGAATATCTGTCTTATATTTATAATATGCTA GTTAATAGTAA
258	A22R	CAATATTGAAAATACTAATTGTTTAAATAACCCGAGT ATTGAAACTATAT
259	A34R	TATTTTTGTGTTAAAACAATGAACTAATATTTATTTTT GTACATTAATAA
260		GATACGATACTATATGTATTCTTCGATAGTCCGCATTA TGTACCTATTCT
261	A42R	CAAGTTTATTCCAATAGATGTCTTATTAAAAACATATA TAATAAATAACA
262	A43R	AACTGGTAATTAAAATAAAAAGTAATATTCATATGTA GTGTCAATTTTAA
263	A53R	TTTTTGATGGTGGTTTAACGTTTTAAAAAAAGATTTT GTTATTGTAGTAT
264	B4R	TAACATTGTTAATTGAAAAGGGATAACATGTTACAGA ATATAAATTATAT
265	B9R	TGCATATTATACACTGGTTAACGCCCTTATAGGCTCTA ACCATTTTCAAG
266		TTGCAGTGTTCATCTCCCAACTGCAAGTGAAGGATT GATAACTGAAGGCA
267		CTCTTCTCCCTTTCCCAGAAACAAACTTTTTTTACCC ACTATAAAATAAA
268	C13L	AATAGTATAAACTAAAAATTAAACAAATCGTTATTAT AAGTAATATCAAA
269	C19L	TTCTGTTTTTCTTTCACATCTTTAATTATGAAAAAGTA AATCATTATGAG
270	C8L	CACTTACTAAATAGCCAAGGTGATTATTCGTATTTTTT TAAGGAGTAACC
271	C3L	TTTTATTATTTGTACGATGTCCAGGATAACATTTTTAC GGATAAATAAAT
272	F9L	TAGTTTCTTGGAAAAATTTATTATGAGAGACATTTTC TCAGACTGGATAA
273	F10L	TCTATCAAACCTGGACTTTCGTTTGTAAATTGGGGCT

		TTTTGTACAATAA
274	I2L	ATGAATATGATGAAGATAGCGATAAAGAAAAGCCAA TATTCAATGTATAA
275	I7L	AACGCAGTTTGGAAAAAAGAAGATATCTGGTAAATT CTTTTCCATGATAA
276	G1L	TACGATGATAACGACATACGAACATTACTTCCTATTT TACTCCTTAGTAA
277	G3L	ATCTTCTGTAAGTAGGAATTTGGACAAGTTGAACAA AATTAGATCTCTAA
278	G7L	ATTTTTATACGGATGCTCATTTTAAATTTTTGTAAATT ATTTAAAGTTAA
279	L3L	ATGAGGTTTTCTAGCAGTAGACTCATTTAGAGAAGT TTTTTTTGTGATAA
280	J5L	TTATTACAACTATAAAAATAATAGTTATATTTACACTT TAAATTTTTATC
281	H4L	TAAAAAAATTATACATCATAAACCAATTTCCTAGTTG TTTGTAACTTTAA
282	D2L	CGTTATCGTCGTTATCTACTTTGGGATACTTATTATCC TTAACTATAAAA
283	A2.5L	TATATTAGCGCTAGACATATTACAGAACTATTTTAGAT TATGATATTTAA
284	A7L	AAGACTTACATCATCGGTAGTAGATTTTCACTTTACC CCACGATATAAAT
285	A9L	AAAATCTAAATATGACAGATGGTGACTCTGTCTCTTT TGATGATGAATAA
286	A10L	ATCGTTTTGTATATCCGTCACTGGTACGGTCGTCATTT AATACTAAATAA
287	A13L	AAAAGATGATATATTGCATACTTGATCAATAGTGAAG TTATTGTCAATAA
288	A14L	GTTTATATTCCACTTTGTTCATTCGGCGATTTAAAATT TTTATTAGTTAA
289	A14.5L	ATTCGTATTATTTGAGCAAGAAAATATCCCACCACCT TTTCGTCTAGTAA
290	A17L	GGCATAAAGATTATACTCCATCTTTAATAGTGACATTT TTTAATATATAA
291	A21L	TGTACAGACTAAGTAATTCTTTTAAGTTAGTTAAATC AGCGCTAGAAGTC
292	A26L	ACTTAACTCTTTTGTTAATTAAAAGTATATTCAAAAA ATGAGTTATATAA
293	A28L	CATTGTCTGATGCGTGTAAAAAAATTTTGTCAGCTTC TAATAGATTATAA
294	F17R	TGTATGTAAAAATATAGTAGAATTTCATTTTGTTTTTT

		TCTATGCTATAA
295	E10R	TAATGCACCGAACATCCATTTATAGAATTTAGAAATA TATTTTCATTTAA
296	G6R	AGAACCTCAACGTAACTTAACAGTGCAACCTCTATT GGATATAAACTAAT
297	G9R	GATCAACATCTTTATGGCGTTTTTAGATTAATACTTTC AATGAGATAAAT
298	L1R	TCAGTTTATTATCTCTCTTGGTAATATGGATACTAATT GTAGCTATTTAA
299	L5R	AAAAGAATATTCCTCTAACAGATATTCCGACAAAGG ATTGATTACTATAA
300	H2R	GTAGTAGTAAGTATTTATACAAACTTTTCTTATCCATT TATAACGTACAA
301	H6R	AGGGAAAATCTAAAGTTGTTCGTAAAAAAGTTAAAA CTTGTAAGAAGTAA
302	D3R	ATAAAATACTACTGTTGAGTAAATCAGTTATTTTTTTT ATATCGATATTG
303	A11L	TTGATCAAGAGTAACTATTGACTTAATAGGCATCATT TATTTAGTATTAA
304	A39R	CCAATTTCCATCTAATATACTTTGTCGGATTATCTATA GTACACGGAATA
305	A45R	CCATTGCTGCCACTCATAATATCAGACTACTTATTCTA TTTTACTAAATA
306	B7R	TTTGTATAAATAATTATTTCAATATACTAGTTAAAATTT TAAGATTTTAA
307		TCCATCCACAGACGTTACCGAACCGATTAGTGATGT GACACCATCGGTGG
308		ATACGAGGACGTGTATAGAGTAAGTAAAGAAAAAG AATGTGGAATTTGCT

【0120】 另外，用於插入之核酸序列可進一步包括適合的轉譯起始序列，諸如Kozak共有序列(GCCACC/ATG)。

【0121】 另外，用於插入之多順反子核酸序列可在多肽之最後一個胺基酸編碼序列後在核酸序列之3'端處包括適當的終止密碼子，例如TAA、TAG或TGA或其組合或多者。此外，核酸序列可在聚合蛋白之最後一個終止密碼子之3'包括牛痘病毒終止序列。另外，用於插入之核酸序列可以進一步包括適用於產生穿梭載體之限制酶位點，以便於插入免疫檢

查點抑制劑編碼序列。

【0122】

抗原目標

本發明之所提供之rMVA病毒構築體可用作佐劑用於治療或預防個體之傳染病或癌症。在一些實施例中，在預防傳染病之預防性疫苗接種方案，例如在初免階段、增強階段或初免階段及增強階段兩者中，向有需要之個體，例如人類投與rMVA病毒構築體。在一替代實施例中，在併有疫苗接種方案之治療模式下，向有需要之個體，例如人類投與rMVA病毒構築體，例如以治療癌症。因此，rMVA病毒構築體可與一或多種意欲誘導針對抗原目標之免疫反應以便在有需要之個體中誘導部分或完全免疫的抗原配合投與。

【0123】 因此，本發明之rMVA可以與一或多種靶向傳染病或癌症之抗原一起投與。rMVA可以與佐劑一起使用之抗原及抗原遞送媒劑之實例包括：抗原蛋白、多肽或肽或其片段；編碼一或多種抗原之核酸，例如mRNA或DNA；多醣或多醣與蛋白質之結合物；糖脂，例如神經節苷脂；類毒素；次單位(例如病毒、細菌、真菌、阿米巴原蟲、寄生蟲等之次單位)；病毒樣粒子；活病毒；裂解病毒(split virus)；減毒病毒；滅活病毒；包膜病毒；表現一或多種抗原的病毒載體；腫瘤相關抗原；或其任何組合。

【0124】 在特定態樣中，本發明提供一種預防或治療有需要之個體之傳染病的方法，該方法包含組合、交替或協調投與有效量的本發明之rMVA與預防有效量或治療有效量的一或多種抗原或抗原表現載體，其中該rMVA增強針對所靶向傳染病之免疫。

【0125】在一些實施例中，所靶向感染為病毒感染，包括但不限於：雙股DNA病毒，包括但不限於腺病毒、疱疹病毒及痘病毒；單股DNA，包括但不限於微小病毒；雙股RNA病毒，包括但不限於里奧病毒；陽性單股RNA病毒，包括但不限於冠狀病毒、小核糖核酸病毒及披衣病毒；負單股RNA病毒，包括但不限於正黏液病毒及棒狀病毒；單股RNA反轉錄病毒，包括但不限於反轉錄病毒；或雙股DNA反轉錄病毒，包括但不限於肝炎病毒。在一些實施例中，所靶向病毒為腺病毒、禽流感、柯薩奇病毒、巨細胞病毒、登革熱病毒、伊波拉病毒、埃-巴二氏病毒、馬腦炎病毒、黃病毒、嗜肝DNA病毒、A型肝炎病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、D型肝炎病毒、E型肝炎病毒、單純疱疹病毒、人類免疫缺乏病毒、人類乳頭狀瘤病毒、流感病毒、日本腦炎病毒、JC病毒、麻疹病毒、馬堡病毒、中東呼吸症候群(MERS-CoV)-冠狀病毒、流行性腮腺炎病毒、正黏液病毒、乳突狀瘤病毒、副流感病毒、微小病毒、小核糖核酸病毒、脊髓灰白質炎病毒、痘病毒、狂犬病病毒、里奧病毒、呼吸道融合性病毒、反轉錄病毒、棒狀病毒、鼻病毒、東非瑞夫特河谷羊熱病病毒、輪狀病毒、風疹病毒、紅疹病毒、嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒1(SARS-CoV)、嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV2)、天花病毒、披衣病毒、豬流感病毒、水痘帶狀疱疹病毒、大天花、小天花及黃熱病病毒。可用作抗原之病毒之實例亦包括麻疹病毒、腮腺炎病毒(流行性腮腺炎病毒)、風疹病毒、水痘帶狀疱疹病毒或其所有四種或三種之組合(例如麻疹、腮腺炎及風疹)。

【0126】在一些實施例中，所靶向感染物係黃病毒科病毒，包括黃病毒及瘟病毒屬之病毒感染。黃病毒感染包括登革熱、凱薩努森林疾病

(Kyasanur Forest disease)、波瓦生疾病(Powassan disease)、韋塞爾斯布朗病(Wesselsbron disease)、西尼羅熱(West Nile fever)、黃熱病、茲卡病毒、熱伯維病毒(Rio bravo)、羅西奧病毒(Rocio)、根岸病毒(Negishi)及腦炎，包括：加利福尼亞腦炎(California encephalitis)、中歐腦炎(central European encephalitis)、伊利烏斯病毒(Ilheus virus)、莫雷腦炎(Murray Valley encephalitis)、聖路易腦炎(St. Louis encephalitis)、日本B型腦炎、跳躍病(Louping ill)及俄羅斯嚙齒動物春夏腦炎(Russian spring-rodents summer encephalitis)。瘟病毒感染主要包括家畜疾病，包括豬發熱、牛病毒性腹瀉病毒(BVDV)或邊界病病毒感染。

【0127】在一些實施例中，所靶向感染物為α病毒，例如東部馬腦炎(EEE)病毒、委內瑞拉馬腦炎(Venezuelan equine encephalitis，VEE)病毒、西部馬腦炎(WEE)病毒、沼澤地病毒、屈公病毒(Chikungunya virus)、馬雅羅病毒(Mayaro virus)、奧克病毒博(Ockelbo virus)、阿尼昂尼昂病毒(O'nyong-nyong virus)、羅斯河病毒(Ross River virus)、勝利基森林病毒(Semliki Forest virus)或辛得比斯病毒(Sindbis virus，SINV)。

【0128】在一些實施例中，所靶向感染物為馬動脈炎病毒、牛病毒性腹瀉病毒(BVDV)、霍亂病毒或邊界病病毒。風疹病毒屬之唯一成員為風疹病毒。

【0129】在一些實施例中，所靶向感染物為絲狀病毒科病毒，諸如伊波拉病毒及馬堡病毒；副黏液病毒科病毒，諸如麻疹病毒、腮腺炎病毒、立百病毒(*Nipah* virus)、亨德拉病毒(*Hendra* virus)、呼吸道融合病毒(RSV)及新城雞瘟(NDV)；棒狀病毒科病毒，諸如狂犬病病毒；尼式病毒科病毒(*Nyamiviridae* virus)，諸如尼式病毒(Nyavirus)；沙粒病毒科病

毒，諸如賴薩病毒；布尼亞病毒科病毒(*Bunyaviridae* virus)，諸如漢坦病毒(Hantavirus)、克里米亞-岡果出血熱(Crimean-Congo hemorrhagic fever)；或蛇形病毒科及正黏液病毒科病毒，諸如流感病毒。

【0130】在一些實施例中，抗原係獲自一或多個選自以下之細菌：螺旋體屬，炭疽芽孢桿菌、伯氏疏螺旋體、百日咳博德特氏菌、空腸彎曲桿菌；披衣菌屬，鸚鵡熱衣原體、沙眼衣原體；梭菌屬，破傷風梭菌、肉毒桿菌、產氣莢膜梭菌、白喉棒狀桿菌；考克斯氏體屬；腸球菌屬；埃立希體屬，大腸桿菌、土拉熱弗朗西斯氏菌；嗜血桿菌屬，流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌；乳桿菌屬；軍團桿菌屬，嗜肺性退伍軍人桿菌、鉤端螺旋體；李氏菌屬，產單核細胞李斯特氏菌；分支桿菌屬，結核分支桿菌、麻風分支桿菌；黴漿菌屬，肺炎黴漿菌；奈瑟氏菌屬；奈瑟氏腦膜炎菌、淋病奈瑟氏菌；肺炎球菌屬；假單胞菌屬，綠膿桿菌；沙門氏菌屬，傷寒沙門氏菌、腸沙門氏菌；鏈球菌屬；立克次體屬，立氏立克次體、傷寒立克次體；志賀氏菌屬；葡萄球菌屬，金黃色葡萄球菌；鏈球菌屬，肺炎鏈球菌、釀膿鏈球菌、變形鏈球菌；密螺旋體屬，梅毒螺旋體；弧菌屬，霍亂弧菌及鼠疫耶爾森菌。此類細菌可為全細胞(例如活細胞、減毒或不活化細胞)或此類細菌之多肽或多醣。

【0131】在一些實施例中，所靶向感染物係細菌。用於靶向之抗原細菌劑可為多醣-多肽抗原，諸如肺炎球菌(例如肺炎鏈球菌)多醣(例如細胞莢膜糖)-蛋白質(例如白喉蛋白)結合物。在一些實施例中，結合物包含與蛋白質(例如白喉蛋白)結合之肺炎鏈球菌之細胞捕獲糖，例如其中細胞莢膜糖具有與白喉蛋白結合之肺炎鏈球菌之七種血清型(4、6B、9V、14、18C、19F及23F)。在一些實施例中，結合物包含與蛋白質結合的肺

炎球菌多醣血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F及23F，該蛋白質為諸如蛋白質D，衍生自非分型流感嗜血桿菌、破傷風類毒素載體蛋白及/或白喉類毒素載體蛋白。在一些實施例中，結合物包含與白喉蛋白結合之肺炎鏈球菌莢膜多醣，例如與諸如白喉crm197蛋白之蛋白質結合的肺炎鏈球菌1、3、4、5、6a、6b、7f、9v、14、18c、23f、19a及19f型莢膜多醣。在一些實施例中，一或多種多醣蛋白質結合物包含來自與一或多種載體蛋白結合之肺炎鏈球菌之以下至少一個血清型的莢膜多醣：1、2、3、4、5、6A、6B、6C、6D、6E、6G、6H、7F、7A、7B、7C、8、9A、9L、9N、9V、10F、10A、10B、10C、11F、11A、11B、11C、11D、11E、12F、12A、12B、13、14、15F、15A、15B、15C、16F、16A、17F、17A、18F、18A、18B、18C、19F、19A、19B、19C、20A、20B、21、22F、22A、23F、23A、23B、24F、24A、24B、25F、25A、27、28F、28A、29、31、32F、32A、33F、33A、33B、33C、33D、33E、34、35F、35A、35B、35C、36、37、38、39、40、41F、41A、42、43、44、45、46、47F、47A、48、CWPS1、CWPS2、CWPS3。

【0132】 在一些實施例中，所靶向感染物為真菌，例如但不限於一或多個選自以下之真菌：麴菌屬；念珠菌屬，白色念珠菌、熱帶念珠菌；隱球菌屬，新型隱球菌、痢疾內阿米巴、莢膜組織胞漿菌；利什曼原蟲屬，星形土壤絲菌、鐮狀瘧原蟲、剛地弓形蟲、陰道毛滴蟲；弓形蟲屬，布氏錐蟲、曼森氏住血吸蟲；鐮刀菌屬；及/或毛癬菌屬。此類真菌可為全細胞(例如活的、減毒的或不活化的)或此類真菌之多肽或多醣。

【0133】 在一些實施例中，所靶向感染物係一或多種選自以下之寄

生蟲：瘧原蟲屬、弓形蟲屬、內阿米巴屬、巴貝蟲屬、錐蟲屬、利什曼屬、肺囊蟲屬、毛滴蟲屬、賈第蟲屬及/或血吸蟲屬。此類寄生蟲抗原可為全細胞(例如活的、減毒的或不活化的)或此類寄生蟲之多肽或多醣。

【0134】 在一些實施例中，抗原劑由核酸編碼。舉例而言，在一些實施例中，抗原劑由選自DNA、RNA、mRNA之核酸編碼。

【0135】 在一些實施例中，抗原為類毒素。在一些實施例中，類毒素為白喉類毒素或破傷風類毒素或來自艱難梭菌(C. Difficile)之類毒素。

【0136】 在具體實施例中，所靶向抗原來源於：伊波拉病毒，例如，伊波拉病毒扎伊爾病毒株(Zaire strain)之包膜醣蛋白(例如UniProtKB - P87671 (VGP_EBOEC))、伊波拉病毒扎伊爾病毒株之基質蛋白VP40(例如UniProtKB - Q05128 (VP40_EBOZM))或伊波拉病毒蘇丹病毒株(Sudan strain)之基質蛋白(例如UniProtKB - Q7T9D9 (VGP_EBOSU))；賴薩病毒，例如蛋白Z (例如UniProtKB - O73557 (Z_LASSJ))；茲卡病毒，例如非結構蛋白1 (NSP-1)；馬堡病毒，例如馬堡病毒醣蛋白(GenBank寄存編號AFV31202.1)、馬堡VP40基質蛋白(GenBank寄存編號JX458834)；瘧原蟲屬寄生蟲，例如鐮狀瘧原蟲，例如環子孢子蛋白(CSP)、雄性配子母細胞表面蛋白P230p (Pfs230抗原)、細胞橫穿所必需之子孢子微線體蛋白(SPECT2)，或GTP結合蛋白、推定抗原(GenBank寄存編號PF3D7_1462300)；人類免疫缺乏病毒，例如Env蛋白，例如gp41、gp120、gp160、Gag蛋白、MA、CA、SP1、NC、SP2、P6或Pol蛋白RT、RNase H、IN、PR。

【0137】 在一替代實施例中，在併有疫苗接種方案之治療模式下，向有需要之個體，例如人類投與rMVA病毒構築體，例如以治療癌症。因

此，rMVA病毒構築體可與一或多種意欲誘導針對抗原目標之免疫反應以便在有需要之個體中誘導部分或完全免疫的抗原配合投與。

【0138】 用於癌症免疫療法之抗原通常經有意選擇，其基於對腫瘤細胞之唯一性、在腫瘤細胞中相較於正常細胞之更大表現或具有抗原表現之正常細胞在不顯著損害正常細胞或組織之情況下受到不利影響之能力。腫瘤相關抗原(TAA)可鬆散歸類為癌胚性(通常僅在胚胎組織中及癌細胞中表現)、癌病毒(由致瘤轉型病毒編碼)、過度表現/積聚(由正常及贅生性組織表現，其中表現量在瘤形成中高度升高)、癌症-睪丸(僅由癌細胞及成年生殖組織，諸如睪丸及胎盤表現)，譜系限制(很大程度上由單一癌症組織類型表現)、突變(僅由由於基因突變或轉錄改變而引起之癌症表現)、轉譯後改變(糖基化中腫瘤相關改變等)或個體基因型(高度多形基因，其中腫瘤細胞表現特定「純系型」，亦即，如B細胞中，由純系異常引起之T細胞淋巴瘤/白血病)。儘管其較佳由腫瘤細胞表現，但TAA時常見於正常組織中。然而，其表現與正常組織之表現差異在於其在腫瘤中之表現程度、其蛋白質結構與其正常對應物相比之變化或其在惡性或腫瘤細胞內之異常亞細胞定位。

【0139】 癌胚腫瘤相關抗原之實例包括癌胚抗原(CEA)、不成熟層黏連蛋白受體及腫瘤相關醣蛋白(TAG) 72。過度表現/積聚之實例包括BING-4、鈣離子活化之氯離子通道(CLCA) 2、週期蛋白A_1、週期蛋白B_1、9D7、上皮細胞黏附分子(Ep-Cam)、EphA3、Her2/neu、端粒酶、間皮素、孤兒酪胺酸激酶受體(ROR1)、胃管相關蛋白酪胺酸磷酸酶1 (SAP-1)及存活素。

【0140】 癌症-睪丸抗原之實例包括b黑素瘤抗原(BAGE)家族、癌

症相關基因(CAGE)家族、G抗原(GAGE)家族、黑素瘤抗原(MAGE)家族、肉瘤抗原(SAGE)家族及X抗原(XAGE)家族、CT9、CT10、NY-ESO-1、L抗原(LAGE) 1、傾向在腫瘤中表現之黑素瘤抗原(PRAME)及滑膜肉瘤X (SSX) 2。譜系限制性腫瘤抗原之實例包括T細胞-1/2識別之黑素瘤抗原(Melan-A/MART-1/2)、Gp100/pmel17、酪胺酸相關蛋白(TRP) 1及2、胰多肽(P. polypeptide)、黑皮質素1受體(MC1R)及前列腺特異性抗原。突變腫瘤抗原之實例包括β-連環蛋白、乳癌抗原(BRCA) 1/2、週期素依賴性激酶(CDK) 4、慢性骨髓性白血病抗原(CML) 66、纖維結合蛋白、p53、Ras及TGF-βRII。轉譯後改變之腫瘤抗原之實例係黏蛋白(MUC) 1。個體基因型腫瘤抗原之實例包括免疫球蛋白(Ig)及T細胞受體(TCR)。

【0141】在一些實施例中，與疾病或病症相關之抗原係選自由以下組成之群：CD19、CD20、CD22、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受體、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、0EPHa2、ErbB2、3或4、FBP、胚胎乙醯膽鹼受體、HMW-MAA、IL-22R-α、IL-13R-α、kdr、κ輕鏈、路易斯Y(Lewis Y)、MUC16 (CA-125)、PSCA、NKG2D配位體、癌胚抗原、VEGF-R2、PSMA、雌激素受體、孕酮受體、肝配蛋白B2、CD123、CS-1、c-Met及/或生物素標記分子、及/或由HIV、HCV、HBV表現之分子或其他病原體。

【0142】例示性腫瘤抗原包括至少以下各者：腸癌之癌胚抗原(CEA)；卵巢癌之CA-125；乳癌之MUC1或上皮腫瘤抗原(ETA)或CA15-3；惡性黑素瘤之酪胺酸酶或黑素瘤相關抗原(MAGE)；及各種類型腫瘤之ras、p53之異常產物；肝癌、卵巢或睪丸癌之α胎蛋白；患有睪丸癌之男性之hCG之β次單位；前列腺癌之前列腺特異性抗原；多發性骨髓瘤及

一些淋巴瘤中之β2微球蛋白；大腸直腸、膽管及胰臟癌之CA19-9；肺及前列腺癌之染色顆粒素A；黑素瘤、軟組織肉瘤及乳房、結腸及肺癌之TA90。TAA之實例為此項技術中已知，例如N. Vigneron,「Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy,」 BioMed Research International, 第2015卷, 文章ID 948501, 17頁, 2015. doi:10.1155/2015/948501; Ilyas等人, J Immunol. (2015) 12月1日; 195(11): 5117-5122; Coulie等人, Nature Reviews Cancer (2014) 第14卷, 第135-146頁; Cheever等人, Clin Cancer Res. (2009) 9月1日;15(17):5323-37，其以全文引用的方式併入本文中。

【0143】 癌病毒TAA的實例包括人類乳頭狀瘤病毒(HPV) L1、E6及E7、艾-巴二氏病毒(EBV)艾-巴二氏核抗原(EBNA) 1及2、EBV病毒衣殼抗原(VCA) Igm或IgG、EBV早期抗原(EA)、潛伏膜蛋白(LMP) 1及2、B型肝炎表面抗原(HBsAg)、B型肝炎e抗原(HBeAg)、B型肝炎核心抗原(HBcAg)、B型肝炎x抗原(HBxAg)、C型肝炎核心抗原(HCV core Ag)、人類嗜T淋巴細胞病毒1型核心抗原(HTLV-1核心抗原)、HTLV-1 Tax抗原、HTLV-1組特異性(Gag)抗原、HTLV-1包膜(Env)、HTLV-1蛋白酶抗原(Pro)、HTLV-1 Tof、HTLV-1 Rof、HTLV-1聚合酶(Pro)抗原、人類嗜T淋巴細胞病毒2型核心抗原(HTLV-2核心抗原)、HTLV-2 Tax抗原、HTLV-2組特異性(Gag)抗原、HTLV-2包膜(Env)、HTLV-2蛋白酶抗原(Pro)、HTLV-2 Tof、HTLV-2 Rof、HTLV-2聚合酶(Pro)抗原、潛伏相關核抗原(LANA)、人類疱疹病毒-8 (HHV-8) K8.1、梅克爾細胞(Merkel cell)多瘤病毒大T抗原(LTAg)及梅克爾細胞多瘤病毒小T抗原(sTAg)。

【0144】 某些類型之醣脂(例如神經節苷脂)的表現升高與某些類型

之癌症中腫瘤存活的促進有關。神經節苷脂之實例包括例如GM1b、GD1c、GM3、GM2、GM1a、GD1a、GT1a、GD3、GD2、GD1b、GT1b、GQ1b、GT3、GT2、GT1c、GQ1c及GP1c。神經節苷脂衍生物之實例包括例如9-O-Ac-GD3、9-O-Ac-GD2、5-N-de-GM3、N-glycolyl GM3、NeuGcGM3及海藻糖基-GM1。例示性神經節苷脂通常較高水準存在於腫瘤，例如黑素瘤、小細胞肺癌、肉瘤及神經母細胞瘤中，包括GD3、GM2及GD2。

【0145】 除上文所描述之TAA之外，TAA之另一類為腫瘤特異性新抗原，其經由改變胺基酸編碼序列之突變(非同義體細胞突變)產生。此等突變肽中之一些可在細胞表面上表現、處理及展現，且隨後由T細胞識別。因為正常組織不具有此等體細胞突變，所以新抗原特異性T細胞不經受中樞及外周耐受性，且亦缺乏誘導正常組織破壞之能力。參見例如Lu及Robins, Cancer Immunotherapy Targeting Neoantigens, Seminars in Immunology, 第28卷, 第1期, 2016年2月, 第 22-27頁，其以引用之方式併入本文中。

【0146】 在一些實施例中，TAA對癌胚性TAA具有特異性，該癌胚性TAA係選自由癌胚抗原(CEA)、不成熟層黏連蛋白受體、孤兒酪胺酸激酶受體(ROR1)及腫瘤相關醣蛋白(TAG) 72組成之群。

【0147】 在一些實施例中，TAA對癌病毒TAA具有特異性，該癌病毒TAA係選自由人類乳頭狀瘤病毒(HPV) E6及E7、埃-巴二氏病毒(EBV)埃-巴二氏核抗原(EBNA) 1及2、潛伏膜蛋白(LMP) 1及LMP2組成之群。

【0148】 在一些實施例中，TAA對過度表現/積聚之TAA具有特異性，該TAA係選自由以下組成之群：BING-4、鈣離子活化之氯離子通道

(CLCA)2、週期蛋白A_1、週期蛋白B_1、9D7、上皮細胞黏附分子(Ep-Cam)、EphA3、Her2/neu、L1細胞黏附分子(L1-Cam)、端粒酶、間皮素、胃癌相關蛋白質酪胺酸磷酸酶1 (SAP-1)及存活素。

【0149】在一些實施例中，TAA對選自由以下組成之群的癌症-睪丸抗原具特異性：b黑素瘤抗原(BAGE)家族、癌症相關基因(CAGE)家族、G抗原(GAGE)家族、黑素瘤抗原(MAGE)家族、肉瘤抗原(SAGE)家族及X抗原(XAGE)家族、皮膚T細胞淋巴瘤相關抗原家族(cTAGE)、介白素13受體次單位α-1 (IL13RA)、CT9、推定腫瘤抗原NA88-A、白胺酸拉鏈蛋白質4 (LUZP4)、NY-ESO-1、L抗原(LAGE) 1、解旋酶抗原(HAGE)、脂肪酶I (LIPI)、傾向在腫瘤中表現之黑素瘤抗原(PRAME)、滑膜肉瘤X (SSX)家族、X染色體上細胞核相關之精子蛋白質(SPANX)家族、癌症/睪丸抗原2 (CTAG2)、鈣結合酪胺酸磷酸化調節之纖維性鞘蛋白質(CABYR)、頂體酶結合蛋白(ACRBP)、中心體蛋白55 (CEP55)及聯會複合蛋白質1 (SYCP1)。

【0150】在一些實施例中，TAA對選自由以下組成之群的譜系限制性腫瘤抗原具有特異性：T細胞-1/2識別之黑素瘤抗原(Melan-A/MART-1/2)、Gp100/pmel17、酪胺酸酶、酪胺酸相關蛋白質(TRP) 1及2、胰多肽、黑皮質素1受體(MC1R)及前列腺特異性抗原。

【0151】在一些實施例中，TAA對突變型TAA具有特異性，該突變型TAA係選自由β-連環蛋白、乳癌抗原(BRCA) 1/2、週期素依賴性激酶(CDK) 4、慢性骨髓性白血病抗原(CML) 66、纖維結合蛋白、MART-2、p53、Ras、TGF-βRII及截短上皮生長因子(tEGFR)組成之群。

【0152】在一些實施例中，TAA對轉譯後改變之TAA黏蛋白(MUC)

1具有特異性。

【0153】 在一些實施例中，TAA對選自由免疫球蛋白(Ig)及T細胞受體(TCR)組成之群的個體基因型TAA具有特異性。

【0154】 在一些實施例中，TAA對BCMA具有特異性。在一些實施例中，至少一個T細胞亞群對BCMA具有特異性。

【0155】 在一些實施例中，TAA對CS1具有特異性。

【0156】 在一些實施例中，TAA對XBP-1具有特異性。

【0157】 在一些實施例中，TAA對CD138具有特異性。

【0158】 在一些實施例中，TAA對WT1、PRAME、存活素、NY-ESO-1、MAGE-A3、MAGE-A4、Pr3、週期蛋白A1、SSX2、嗜中性球彈性蛋白酶(NE)、HPV E6. HPV E7、EBV LMP1、EBV LMP2、EBV EBNA1或EBV EBNA2具有特異性。

【0159】 除上文所描述之TAA之外，TAA之另一類為腫瘤特異性新抗原，其經由改變胺基酸編碼序列之突變(非同義體細胞突變)產生。此等突變肽中之一些可在細胞表面上表現、處理及展現，且隨後由T細胞識別。因為正常組織不具有此等體細胞突變，所以新抗原特異性T細胞不經受中樞及外周耐受性，且亦缺乏誘導正常組織破壞之能力。參見例如Lu及Robins, Cancer Immunotherapy Targeting Neoantigens, Seminars in Immunology, 第28卷, 第1期, 2016年2月, 第22-27頁，其以引用之方式併入本文中。

【0160】 在特定實施例中，TAA係衍生自黏蛋白1(MUC1)(UniProtKB - P15941 (MUC1_HUMAN))。在一些實施例中，TAA係衍生自週期蛋白B1 (UniProtKB - P14635 (CCNB1_HUMAN))。

【0161】

rMVA病毒載體

如本文所提供的為包含編碼能夠自細胞分泌之免疫檢查點抑制劑之異源核酸插入物的rMVA病毒載體。

【0162】 在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼多肽之異源核酸插入物，其中該多肽包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)x，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中M=甲硫胺酸。

【0163】 在一些實施例中，rMVA病毒載體包含編碼多肽之異源多順反子核酸插入物，其中該多肽包含串聯重複序列(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$，其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸(參見例如圖1A-1B)。

【0164】 在一些實施例中，本文提供包含異源多順反子核酸插入物的rMVA病毒載體，該異源多順反子核酸插入物編碼串聯重複序列中之一或多種多肽及與串聯重複序列((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))中之最後一個多肽之C端融合的額外多肽，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸(參見例如圖2A-2B)。在具體實施例中，編碼多肽包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$，其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，或在一替代實施例中，((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中M=甲硫胺酸，且其中分泌信號肽係選自具有選自SEQ ID NO: 57-90之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自SEQ ID NO: 1-56之胺基酸序列的肽，及

可裂解肽係選自具有選自SEQ ID NO: 91-127之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，分泌信號肽係選自具有選自SEQ ID NO: 65及66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自SEQ ID NO: 1及5之胺基酸序列的肽，且可裂解肽係選自具有選自SEQ ID NO: 93-97、120及123-127之胺基酸序列的肽。

【0165】 在一些實施例中，分泌信號肽為具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的肽。

【0166】 在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1的肽，且可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，其中x=2-10。在一些實施例中，分泌信號肽為具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的肽，且可裂解肽為具有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的肽，其中x≥4。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1的肽，且可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，其中x=4、5或6。

【0167】 在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5之肽。

【0168】 在一些實施例中，分泌信號肽為具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的肽，且可裂解肽為具有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的肽，其中x=2-

10。在一些實施例中，分泌信號肽為具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的肽，且可裂解肽為具有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的肽，其中x≥4。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5的肽，且可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，其中x=4、5或6。

【0169】在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含下表8之胺基酸之多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 309-340或SEQ ID NO: 341-348之胺基酸序列之胺基酸的多肽，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 309之胺基酸序列之胺基酸的多肽，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 310之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 311之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 312之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 313之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列

的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 314之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 315之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 316之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 317之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 318之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 319之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 320之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 321之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 322之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO:

323之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 324之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 325之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 326之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 327之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 328之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 329之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 330之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 331之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 332之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一

致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 333之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 334之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 335之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 336之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 337之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 338之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 339之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 340之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 341之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID

NO: 342之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 343之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 344之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 345之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 346之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 347之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含選自SEQ ID NO: 348之胺基酸序列之胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。

表8-rMVA病毒載體

SEQ ID NO:	序列描述	編碼多肽
309	(M)(tPA + LD01 + RAKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
310	(M)(tPA + LD01 + RRRR可裂解	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENP

	序列＋2A/2A樣可裂解序列)x	GP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
311	(M)(tPA＋LD01＋RKRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
312	(M)(tPA＋LD01＋RRKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
313	(M)(tPA＋LD10＋RAKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
314	(M)(tPA＋LD10＋RRRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
315	(M)(tPA＋LD10＋RKRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
316	(M)(tPA＋LD10＋RRKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
317	(M)(tPA＋LD01＋RAKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)x(tPA＋	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ),

	LD01)	其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
318	(M)(tPA + LD01 + RRRR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD01)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
319	(M)(tPA + LD01 + RKRR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD01)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
320	(M)(tPA + LD01 + RRKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD01)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
321	(M)(tPA + LD10 + RAKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD10)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
322	(M)(tPA + LD10 + RRRR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD10)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
323	(M)(tPA + LD10 + RKRR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD10)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。

324	(M)(tPA + LD10 + RRKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD10)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
325	(M)(tPA + LD01 + RAKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)$_5$	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
326	(M)(tPA + LD01 + RRRR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)$_5$	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
327	(M)(tPA + LD01 + RKRR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)$_5$	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
328	(M)(tPA + LD01 + RRKR可裂解	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG

	序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_5$	PDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTST GQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTG QISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPD AMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQ ISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDA MKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQI STLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
329	(M)(tPA＋LD01＋RAKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)4(tPA＋LD01)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTS TGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG PDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTST GQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTG QISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPD AMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQ ISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDA MKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQI STLRVNITAPLSQ
330	(M)(tPA＋LD01＋RRRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)4(tPA＋LD01)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTS TGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG PDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTST GQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTG QISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPD AMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQ ISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDA MKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQI STLRVNITAPLSQ
331	(M)(tPA＋LD01＋RKRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)4(tPA＋LD01)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTS TGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG PDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTST GQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTG QISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPD AMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQ ISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDA MKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQI STLRVNITAPLSQ
332	(M)(tPA＋LD01＋RRKR可裂解	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTS TGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG

	序列＋2A/2A樣可裂解序列)4(tPA＋LD01)	PDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ
333	(M)(tPA＋LD10＋RAKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_5$	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
334	(M)(tPA＋LD10＋RRRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_5$	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
335	(M)(tPA＋LD10＋RKRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_5$	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
336	(M)(tPA＋LD10＋RRKR可裂解	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAM

	序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_5$	KRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
337	(M)(tPA＋LD10＋RAKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_4$(tPA＋LD10)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRAKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ
338	(M)(tPA＋LD10＋RRRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_4$(tPA＋LD10)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ
339	(M)(tPA＋LD10＋RKRR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)4(tPA＋LD10)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ
340	(M)(tPA＋LD10＋RRKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)4(tPA＋	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPL

	LD10)	SQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRRKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ
341	(M)(tPA + LD01 + RKKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
342	(M)(tPA + LD10 + RKKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x, 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
343	(M)(tPA + LD01 + RKKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD01)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
344	(M)(tPA + LD10 + RKKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)x(tPA + LD10)	(M)(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)x(DAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ), 其中x=2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。
345	(M)(tPA + LD01 + RKKR可裂解序列 + 2A/2A樣可裂解序列)$_5$	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
346	(M)(tPA + LD10 + RKKR可裂解	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAM

	序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_5$	KRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
347	(M)(tPA＋LD01＋RKKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)4(tPA＋LD01)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARCRRTSTGQISTLRVNITAPLSQ
348	(M)(tPA＋LD10＋RKKR可裂解序列＋2A/2A樣可裂解序列)$_4$(tPA＋LD10)	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQRKKRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSQEIHARFRRGARSTGQISTLRVNITAPLSQ

【0170】 如本文所提供，編碼如本文所述之免疫檢查點抑制劑多肽之多順反子核酸插入物可以在任何適合位置，例如天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點，在非必需MVA基因中，例如MVA胸苷激酶基因座，或在必需或非必需MVA基因之間的基因間區域中插入至MVA基因體中。適合之插入位點已描述於例如美國專利第6,998,252號、美國專利第9,133,478號, Ober等人, Immunogenicity and safety of defective vaccinia virus lister: comparison with modified vaccinia virus Ankara. J. Virol.,

2002年8月 (第7713-7723頁)；美國專利第9,133,480號、美國專利第8,288,125號中，其各自以引用的方式併入本文中。

【0171】在一些實施例中，如本文所描述之編碼免疫檢查點抑制劑多肽之多順反子核酸插入物插入至天然缺失位點中，例如選自以下之缺失位點：天然缺失位點I、II、III、IV、V或VI；經修飾天然缺失位點，例如在MVA基因A50R及B1R之間(參見例如U.S. 9,133,480)、在非必需MVA基因之間、在必需MVA基因之間的經重構及修飾之缺失III位點，例如I8R及G1L或A5R及A6L，或其他合適之插入位點，在非必需基因座中，例如在MVA TK基因座中，或其組合。

【0172】在替代實施例中，本發明之rMVA病毒載體除表現多種免疫檢查點抑制劑肽之能力以外亦可經進一步構築以編碼及表現一或多種抗原肽。一或多種抗原肽可在一或多個單獨的核酸插入物上編碼，或在一替代實施例中，一或多種抗原肽與多種免疫檢查點抑制劑肽在同一多順反子核酸插入物上編碼。

【0173】在一些實施例中，本文提供一種包含編碼多肽之異源多順反子核酸插入物的rMVA病毒載體，其中該多肽包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(抗原肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，抗原肽包含於包含與抗原肽之N端融合之分泌信號肽的嵌合多肽中，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸(參見例如圖4A-4B)。在一些實施例中，亦提供抗原肽以使得2種或更多種抗原肽編碼於多順反子核酸插入物中，其中各嵌合多肽由本文所述之可裂解肽

分離。在一些實施例中，抗原肽包含於包含與抗原肽之N端融合之分泌信號肽及與抗原肽之C端融合之可裂解肽的嵌合多肽中，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_y$)，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，與最後一個含有抗原之嵌合多肽之C端融合的含有抗原之嵌合多肽不包括可裂解序列，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)x(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，包含與抗原肽之N端融合之分泌信號肽及與抗原肽之C端融合之可裂解肽的嵌合多肽中所含有之抗原肽可定向於多順反子核酸插入物中，使得含有抗原之嵌合多肽編碼核酸位於含有免疫檢查點抑制劑肽之嵌合多肽的5'處，例如((M)(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)，或替代地((M)(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。

【0174】在一些實施例中，抗原肽為來源於感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或來源於以上部分標題抗原目標中所述之藥劑的抗原，其明確併入此部分中。

【0175】在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含下表9之抗原胺基酸的多肽或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多順反子核酸插入物編碼包含胺基

酸的抗原，該胺基酸係衍生自選自SEQ ID NO: 349-396、398、400、402或405之胺基酸序列或其片段，或具有與其至少85%、90%、95%、97%或99%一致之胺基酸序列的多肽。

表9-抗原肽

SEQ ID NO:	抗原	胺基酸序列
349	人類黏蛋白1	TPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQR SSVPSSTEKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLAPA TEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPD NKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDT RPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTR PAPGSTAPPAHGVTSAPDNRPALGSTAPPVHNVTSASGSAS GSASTLVHNGTSARATTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASH STKTDASSTHHSTVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHIS NLQFNSSLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLS NIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAAS RYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGV
350	週期蛋白B1	LPGMALRVTRNSKINAENKAKINMAGAKRVPTAPAATSKP GLRPRTALGDIGNKVSEQLQAKMPMKKEAKPSATGKVID KKLPKPLEKVPMLVPVPVSEPVPEPEPEPEPEPVKEEKLSP EPILVDTASPSPMETSGCAPAEEDLCQAFSDVILAVNDVDA EDGADPNLCSEYVKDIYAYLRQLEEEQAVRPKYLLGREVT GNMRAILIDWLVQVQMKFRLLQETMYMTVSIIDRFMQNN CVPKKMLQLVGVTAMFIASKYEEMYPPEIGDFAFVTDNTY TKHQIRQMEMKILRALNFGLGRPLPLHFLRRASKIGEVDV EQHTLAKYLMELTMLDYDMVHFPPSQIAAGAFCLALKIL DNGEWTPTLQHYLSYTEESLLPVMQHLAKNVVMVNQGL TKHMTVKNKYATSKHAKISTLPQLNSALVQDLAKAVAKV
351	HBV PresS2	QWNSTTFHQTLQDPRVRGLYFPAGGSSSGAVNPVPTTASP LSSIFSRIGDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQ SLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPTCP GYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPG SSTTSTGPCRTCMTTAQGTSMYPSCCCTKPSDGNCTCIPIP SSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFVQWFVGLSPTVWL SVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI
352	HBV前核心/核心	HLFHLCLIISCSCPTVQASKLCLGWLWGMDIDPYKEFGAT VELLSFLPSDFFPSVRDLLDTASALYREALESPEHCSPHHT

		ALRQAILCWGELMTLATWVGVNLEDPASRDLVVSYVNTN MGLKFRQLLWFHISCLTFGRETVIEYLVSFGVWIRTPPAYR PPNAPILSTLPETTVVRRRGRSPRRRTPSPRRRRSQSPRRRR SQSREPQC
353	HBV截短之X基因產物	AARLCCQLDPARDVLCLRPVGAESCGRPFSGSLETLSSPSP SAVPTDHGAHLSLRGLPAMSTTDLEAYFKDCLFKDWEEL GEEIRLKVFVLGGCRHKLVCAPAPCTFFTSA
354	HBV PreS, HA (嵌合融合體，包括流感HA之信號肽、preS及流感HA之跨膜/細胞質域)	EAKLFVLFCAFTALKAMGTNLSVPNPLGFFPDHQLDPAFG ANSNNPDWDFNPIKDHWPAANQVGVGAFGPGLTPPHGGI LGWSPQAQGILTTVSTIPPPASTNRQSGRQPTPISPPLRDSH PQAMQWNSTAFHQALQDPRVRGLYLPAGGSSSGTVNPAP NIASHISSISARTGDPVTNKLESVGVHQILAIYSTVASSLVL LVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI
355	瘧原蟲屬CSP	ARPGMMRKLAILSVSSFLFVEALFQEYQCYGSSSNTRVLN ELNYDNAGTNLYNELEMNYYGKQENWYSLKKNSRSLGE NDDGNNEDNEKLRKPKHKKLKQPADGNPDPGGGSNKNN QGNGQGHNMPNDPNRNVDENANANSAVKNNNNEEPSDK HIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPK DELDYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNS
356	瘧原蟲屬CSP CSP21R (21個重複序列)	PIPGMMRKLAILSVSSFLFVEALFQEYQCYGSSSNTRVLNE LNYDNAGTNLYNELEMNYYGKQENWYSLKKNSRSLGEN DDGNNEDNEKLRKPKHKKLKQPADGNPDPNANPNVDPN ANPNVDPNANPNVDPNANPNANPNANPNANPNANPNAN PNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN ANPNANPNVDPNANPNKNNQGNGQGHNMPNDPNRNVD ENANANSAVKNNNNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPC SVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDELDYANDIEKKICKMEKC SSVFNVVNS
357	瘧原蟲屬Pfs230	PGATMSVLQSGALPSVGVDELDKIDLSYETTESGDTAVSE DSYDKYASNNTNKEYVCDFTDQLKPTESGPKVKKCEVKV NEPLIKVKIICPLKGSVEKLYDNIEYVPKKSPYVVLTKEET KLKEKLLSKLIYGLLISPTVNEKENNFKEGVIEFTLPPVVH KATVFYFICDNSKTEDDNKKGNRGIVEVYVEPYGNKING
358	人類黏蛋白-I胞外域片段	AHGVTSAPDTRPAPGSTAPP
359	人類黏蛋白-I胞外域片段	AHGVTSAPDNRPALGSTAPP
360	人類黏蛋白-I胞	AHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDNRPALGSTAPP

	外域片段	
361	人類黏蛋白-I胞外域片段	AHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDNRPALGSTAPP
362	人類黏蛋白-I胞內域片段	RRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAATSANL
363	人類黏蛋白-I 1個串聯重複序列	TPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPIAHGVTSAPDTRPAPGSTAPAAHGVTSAPDNRPALGSTAPPVHNVTSASGSASGSASTLVHNGTSARATTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHHSTVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLVCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLS YTNPAVAATSANL
364	人類黏蛋白-I 4個串聯重複序列	TPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPHGVTSAPDNRPALGSTAPPVHNVTSASGSASGSASTLVHNGTSARATTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHHSTVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLVCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAATSANL
365	賴薩病毒醣蛋白	GQIVTFFQEVPHVIEEVMNIVLIALSVLAVLKGLYNFATCGLVGLVTFLLLCGRSCTTSLYKGVYELQTLELNMETLNMTMPLSCTKNNSHHYIMVGNETGLELTLTNTSIINHKFCNLSDAHKKNLYDHALMSIISTFHLSIPNFNQYEAMSCDFNGGKISVQYNLSHSYAGDAANHCGTVANGVLQTFMRMAWGGSYIALDSGRGNWDCIMTSYQYLIIQNTTWEDHCQFSRPSPIGYLGLLSQRTRDIYISRRLLGTFTWTLSDSEGKDTPGGYCLTRWMLIEAELKCFGNTAVAKCNEKHDEEFCDMLRLFDFNKQAIQRLKAEAQMSIQLINKAVNALINDQLIMKNHLRDIMGIP

		YCNYSKYWYLNHTTTGRTSLPKCWLVSNGSYLNETHFSD DIEQQADNMITEMLQKEYMERQGKTPLGLVDLFVFSTSFY LISIFLHLVKIPTHRHIVGKSCPKPHRLNHMGICSCGLYKQP GVPVKWKR
366	賴薩病毒Z蛋白	GNKQAKAPESKDSPRASLIPDATHLGPQFCKSCWFENKGL VECNNHYLCLNCLTLLLSVSNRCPICKMPLPTKLRPSAAPT APPTGAADSIRPPPYSP
367	伊波拉病毒醣蛋白	GVTGILQLPRDRFKRTSFFLWVIILFQRTFSIPLGVIHNSTLQ VSDVDKLVCRDKLSSTNQLRSVGLNLEGNGVATDVPSVT KRWGFRSGVPPKVVNYEAGEWAENCYNLEIKKPDGSECL PAAPDGIRGFPRCRYVHKVSGTGPCAGDFAFHKEGAFFLY DRLASTVIYRGTTFAEGVVAFLILPQAKKDFFSSHPLREPV NATEDPSSGYYSTTIRYQATGFGTNETEYLFEVDNLTYVQL ESRFTPQFLLQLNETIYASGKRSNTTGKLIWKVNPEIDTTIG EWAFWETKKNLTRKIRSEELSFTAVSNGPKNISGQSPARTS SDPETNTTNEDHKIMASENSSAMVQVHSQGRKAAVSHLT TLATISTSPQPPTTKTGPDNSTHNTPVYKLDISEATQVGQH HRRADNDSTASDTPPATTAAGPLKAENTNTSKSADSLDLA TTTSPQNYSETAGNNNTHHQDTGEESASSGKLGLITNTIA GVAGLITGGRRTRREVIVNAQPKCNPNLHYWTTQDEGAAI GLAWIPYFGPAAEGIYTEGLMHNQDGLICGLRQLANETTQ ALQLFLRATTELRTFSILNRKAIDFLLQRWGGTCHILGPDC CIEPHDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWTG WRQWIPAGIGVTGVIIAVIALFCICKFVF
368	伊波拉病毒VP40蛋白	RRVILPTAPPEYMEAIYPARSNSTIARGGNSNTGFLTPESVN GDTPSNPLRPIADDTIDHASHTPGSVSSAFILEAMVNVISGP KVLMKQIPIWLPLGVADQKTYSFDSTTAAIMLASYTITHFG KATNPLVRVNRLGPGIPDHPLRLLRIGNQAFLQEFVLPPVQ LPQYFTFDLTALKLITQPLPAATWTDDTPTGSNGALRPGISF HPKLRPILLPNKSGKKGNSADLTSPEKIQAIMTSLQDFKIVP IDPTKNIMGIEVPETLVHKLTGKKVTSKNGQPIIPVLLPKYI GLDPVAPGDLTMVITQDCDTCHSPASLPAVVEK
369	茲卡病毒-茲卡的天然聚合蛋白序列，來自GenBank (ALX35659)	KNPKKKSGGFRIVNMLKRGVARVSPFGGLKRLPAGLLLG HGPIRMVLAILAFLRFTAIKPSLGLINRWGSVGKKEAMEII KKFKKDLAAMLRIINARKEKKRRGADTSVGIVGLLLTTA MAAEVTRRGSAYYMYLDRNDAGEAISFPTTLGMNKCYIQ IMDLGHTCDATMSYECPMLDEGVEPDDVDCWCNTTSTW VVYGTCHHKKGEARRSRRAVTLPSHSTRKLQTRSQTWLE SREYTKHLIRVENWIFRNPGFALAAAAIAWLLGSSTSQKVI YLVMILLIAPAYSIRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVVLEH GGCVTVMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASIS

		DMASDSRCPTQGEAYLDKQSDTQYVCKRTLVDRGWGNG CGLFGKGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVH GSQHSGMIVNDTGHETDENRAKVEITPNSPRAEATLGGFG SLGLDCEPRTGLDFSDLYYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPL PWHAGADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQTVVVLGS QEGAVHTALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRLKMDKL RLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAGTDGP CKVPAQMAVDMQTLTPVGRLITANPVITESTENSKMMLEL DPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAFEATVRGA KRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLF GGMSWFSQILIGTLLMWLGLNAKNGSISLMCLALGGVLIF LSTAVSADVGCSVDFSKKETRCGTGVFVYNDVEAWRDRY KYHPDSPRRLAAAVKQAWEDGICGISSVSRMENIMWRSV EGELNAILEENGVQLTVVVGSVKNPMWRGPQRLPVPVNE LPHGWKAWGKSYFVRAAKTNNSFVVDGDTLKECPLKHR AWNSFLVEDHGFGVFHTSVWLKVREDYSLECDPAVIGTAV KGKEAVHSDLGYWIESEKNDTWRLKRAHLIEMKTCEWP KSHTLWTDGIEESDLIIPKSLAGPLSHHNTREGYRTQMKGP WHSEELEIRFEECPGTKVHVEETCGTRGPSLRSTTASGRVI EEWCCRECTMPPLSFRAKDGCWYGMEIRPRKEPESNLVR SMVTAGSTDHMDHFSLGVLVILLMVQEGLKKRMTTKIIIS TSMAVLVAMILGGFSMSDLAKLAILMGATFAEMNTGGDV AHLALIAAFKVRPALLVSFIFRANWTPRESMLLALASCLLQ TAISALEGDLMVLINGFALAWLAIRAMVVPRTDNITLAILA ALTPLARGTLLVAWRAGLATCGGFMLLSLKGKGSVKKNL PFVMALGLTAVRLVDPINVVGLLLLTRSGKRSWPPSEVLTA VGLICALAGGFAKADIEMAGPMAAVGLLIVSYVVSGKSV DMYIERAGDITWEKDAEVTGNSPRLDVALDESGDFSLVED DGPPMREIILKVVLMTICGMNPIAIPFAAGAWYVYVKTGK RSGALWDVPAPKEVKKGETTDGVYRVMTRRLLGSTQVG VGVMQEGVFHTMWHVTKGSALRSGEGRLDPYWGDVKQ DLVSYCGPWKLDAAWDGHSEVQLLAVPPGERARNIQTLP GIFKTKDGDIGAVALDYPAGTSGSPILDKCGRVIGLYGNGV VIKNGSYVSAITQGRREEETPVECFEPSMLKKKQLTVLDL HPGAGKTRRVLPEIVREAIKTRLRTVILAPTRVVAAEMEEA LRGLPVRYMTTAVNVTHSGTEIVDLMCHATFTSRLLQPIR VPNYNLYIMDEAHFTDPSSIAARGYISTRVEMGEAAAIFM TATPPGTRDAFPDSNSPIMDTEVEVPERAWSSGFDWVTDH SGKTVWFVPSVRNGNEIAACLTKAGKRVIQLSRKTFETEF QKTKHQEWDFVVTTDISEMGANFKADRVIDSRRCLKPVIL DGERVILAGPMPVTHASAAQRRGRIGRNPNKPGDEYLYG GGCAETDEDHAHWLEARMLLDNIYLQDGLIASLYRPEAD KVAAIEGEFKLRTEQRKTFVELMKRGDLPVWLAYQVASA GITYTDRRWCFDGTTNNTIMEDSVPAEVWTRHGEKRVLK

		PRWMDARVCSDHAALKSFKEFAAGKRGAAFGVMEALGT LPGHMTERFQEAIDNLAVLMRAETGSRPYKAAAAQLPET LETIMLLGLLGTVSLGIFFVLMRNKGIGKMGFGMVTLGAS AWLMWLSEIEPARIACVLIVVFLLLVVLIPEPEKQRSPQDN QMAIIIMVAVGLLGLITANELGWLERTKSDLSHLMGRREE GATIGFSMDIDLRPASAWAIYAALTTFITPAVQHAVTTSYNN YSLMAMATQAGVLFGMGKGMPFYAWDFGVPLLMIGCYS QLTPLTLIVAIILLVAHYMYLIPGLQAAAARAAQKRTAAGI MKNPVVDGIVVTDIDTMTIDPQVEKKMGQVLLIAVAVSSA ILSRTAWGWGEAGALITAATSTLWEGSPNKYWNSSTATSL CNIFRGSYLAGASLIYTVTRNAGLVKRRGGGTGETLGEK WKARLNQMSALEFYSYKKSGITEVCREEARRALKDGVAT GGHAVSRGSAKLRWLVERGYLQPYGKVIDLGCGRGGWS YYAATIRKVQEVKGYTKGGPGHEEPVLVQSYGWNIVRLK SGVDVFHMAAEPCDTLLCDIGESSSSPEVEEARTLRVLSM VGDWLEKRPGAFCIKVLCPYTSTMMETLERLQRRYGGGL VRVPLSRNSTHEMYWVSGAKSNTIKSVSTTSQLLLGRMD GPRRPVKYEEDVNLGSGTRAVVSCAEAPNMKIIGNRIERIR SEHAETWFFDENHPYRTWAYHGSYEAPTQGSASSLINGVV RLLSKPWDVVTGVTGIAMTDTTPYGQQRVFKEKVDTRVP DPQEGTRQVMSMVSSWLWKELGKHKRPRVCTKEEFINK VRSNAALGAIFEEEKEWKTAVEAVNDPRFWALVDKEREH HLRGECQSCVYNMMGKREKKQGEFGKAKGSRAIWYMW LGARFLEFEALGFLNEDHWMGRENSGGGVEGLGLQRLG YVLEEMSRIPGGRMYADDTAGWDTRISRFDLENEALITNQ MEKGHRALALAIIKYTYQNKVVKVLRPAEKGKTVMDIIS RQDQRGSGQVVTYALNTFTNLVVQLIRNMEAEEVLEMQD LWLLRRSEKVTNWLQSNGWDRLKRMAVSGDDCVVKPID DRFAHALRFLNDMGKVRKDTQEWKPSTGWDNWEEVPFC SHHFNKLHLKDGRSIVVPCRHQDELIGRARVSPGAGWSIR ETACLAKSYAQMWQLLYFHRRDLRLMANAICSSVPVDW VPTGRTTWSIHGKGEWMTTEDMLVVWNRVWIEENDHME DKTPVTKWTDIPYLGKREDLWCGSLIGHRPRTTWAENIKN TVNMVRRIIGDEEKYMDYLSTQVRYLGEEGSTPGVL
370	茲卡病毒 - PrM + E	TRRGSAYYMYLDRNDAGEAISFPTTLGMNKCYIQIMDLG HTCDATMSYECPMLDEGVEPDDVDCWCNTTSTWVVYGT CHHKKGEARRSRRAVTLPSHSTRKLQTRSQTWLESREYT KHLIRVENWIFRNPGFALAAAAIAWLLGSSTSQKVIYLVMI LLIAPAYSIRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVVLEHGGCVT VMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASD SRCPTQGEAYLDKQSDTQYVCKRTLVDRGWGNGCGLFG KGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHS GMIVNDTGHETDENRAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLD

		CEPRTGLDFSDLYYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAG ADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQTVVVLGSQEGAVH TALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRLKMDKLRLKGVS YSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAGTDGPCKVPAQ MAVDMQTLTPVGRLITANPVITESTENSKMMLELDPPFGD SYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAFEATVRGAKRMAVL GDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFKSLFGGMSWF SQILIGTLLMWLGLNAKNGSISLMCLALGGVLIFLSTAVSA
371	茲卡病毒 - JEV信號	GKRSAGSIMWLASLAVVIACAGA
372	茲卡病毒 – JEV信號 + PrM + E	GKRSAGSIMWLASLAVVIACAGATRRGSAYYMYLDRNDA GEAISFPTTLGMNKCYIQIMDLGHTCDATMSYECPMLDEG VEPDDVDCWCNTTSTWVVYGTCHHKKGEARRSRRAVTL PSHSTRKLQTRSQTWLESREYTKHLIRVENWIFRNPGFAL AAAAIAWLLGSSTSQKVIYLVMILLIAPAYSIRCIGVSNRDF VEGMSGGTWVDVVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQSDT QYVCKRTLVDRGWGNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMT GKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDENRAK VEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYYLTMN NKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LSSGHLKCRLKMDKLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLH GTVTVEVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRLITAN PVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRS GSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLG KGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNAKNG SISLMCLALGGVLIFLSTAVSA
373	茲卡病毒 - 全長茲卡病毒NS1蛋白序列	VGCSVDFSKKETRCGTGVFVYNDVEAWRDRYKYHPDSP RRLAAAVKQAWEDGICGISSVSRMENIMWRSVEGELNAIL EENGVQLTVVVGSVKNPMWRGPQRLPVPVNELPHGWKA WGKSYFVRAAKTNNSFVVDGDTLKECPLKHRAWNSFLV EDHGFGVFHTSVWLKVREDYSLECDPAVIGTAVKGKEAV HSDLGYWIESEKNDTWRLKRAHLIEMKTCEWPKSHTLWT DGIEESDLIIPKSLAGPLSHHNTREGYRTQMKGPWHSEELE IRFEECPGTKVHVEETCGTRGPSLRSTTASGRVIEEWCCRE CTMPPLSFRAKDGCWYGMEIRPRKEPESNLVRSMVTAG
374	茲卡病毒 -茲卡病毒聚合蛋白JEV信號 + prM + E + K643-	GKRSAGSIMWLASLAVVIACAGATRRGSAYYMYLDRNDA GEAISFPTTLGMNKCYIQIMDLGHTCDATMSYECPMLDEG VEPDDVDCWCNTTSTWVVYGTCHHKKGEARRSRRAVTL PSHSTRKLQTRSQTWLESREYTKHLIRVENWIFRNPGFAL

	S644	AAAAIAWLLGSSTSQKVIYLVMILLIAPAYSIRCIGVSNRDF VEGMSGGTWVDVVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQSDT QYVCKRTLVDRGWGNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMT GKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDENRAK VEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYYLTMN NKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LSSGHLKCRLKMDKLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLH GTVTVEVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRLITAN PVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRS GSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLG KGIHQIFGAAFKSLFGGMSWFSQILIGTLLMWLGLNAKNG SISLMCLALGGVLIFLSTAVSA
375	茲卡病毒－基因產物	GKRSAGSIMWLASLAVVIACAGATRRGSAYYMYLDRNDA GEAISFPTTLGMNKCYIQIMDLGHTCDATMSYECPMLDEG VEPDDVDCWCNTTSTWVVYGTCHHKKGEARRSRRAVTL PSHSTRKLQTRSQTWLESREYTKHLIRVENWIFRNPGFAL AAAAIAWLLGSSTSQKVIYLVMILLIAPAYSIRCIGVSNRDF VEGMSGGTWVDVVLEHGGCVTVMAQDKPTVDIELVTTT VSNMAEVRSYCYEASISDMASDSRCPTQGEAYLDKQSDT QYVCKRTLVDRGWGNGCGLFGKGSLVTCAKFACSKKMT GKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHSGMIVNDTGHETDENRAK VEITPNSPRAEATLGGFGSLGLDCEPRTGLDFSDLYYLTMN NKHWLVHKEWFHDIPLPWHAGADTGTPHWNNKEALVEF KDAHAKRQTVVVLGSQEGAVHTALAGALEAEMDGAKGR LSSGHLKCRLKMDKLRLKGVSYSLCTAAFTFTKIPAETLH GTVTVEVQYAGTDGPCKVPAQMAVDMQTLTPVGRLITAN PVITESTENSKMMLELDPPFGDSYIVIGVGEKKITHHWHRS GSTIGKAFEATVRGAKRMAVLGDTAWDFGSVGGALNSLG KGIHQIFGAAFK
376	茲卡病毒 - prMsE	TRRGSAYYMYLDRNDAGEAISFPTTLGMNKCYIQIMDLG HTCDATMSYECPMLDEGVEPDDVDCWCNTTSTWVVYGT CHHKKGEARRSRRAVTLPSHSTRKLQTRSQTWLESREYT KHLIRVENWIFRNPGFALAAAAIAWLLGSSTSQKVIYLVMI LLIAPAYSIRCIGVSNRDFVEGMSGGTWVDVVLEHGGCVT VMAQDKPTVDIELVTTTVSNMAEVRSYCYEASISDMASD SRCPTQGEAYLDKQSDTQYVCKRTLVDRGWGNGCGLFG KGSLVTCAKFACSKKMTGKSIQPENLEYRIMLSVHGSQHS GMIVNDTGHETDENRAKVEITPNSPRAEATLGGFGSLGLD CEPRTGLDFSDLYYLTMNNKHWLVHKEWFHDIPLPWHAG ADTGTPHWNNKEALVEFKDAHAKRQTVVVLGSQEGAVH

		TALAGALEAEMDGAKGRLSSGHLKCRLKMDKLRLKGVS YSLCTAAFTFTKIPAETLHGTVTVEVQYAGTDGPCKVPAQ MAVDMQTLTPVGRLITANPVITESTENSKMMLELDPPFGD SYIVIGVGEKKITHHWHRSGSTIGKAFEATVRGAKRMAVL GDTAWDFGSVGGALNSLGKGIHQIFGAAFK
377	SARS-CoV2全長蛋白－武漢病毒株	FVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNP VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNA TNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSS ANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYF KIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLAL HRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENG TITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTE SIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY SVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDE VRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKV GGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEG FNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQF GRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVA SQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSM TKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIA VEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKP SKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ KFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGK IQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAI SSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREG VFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIV NNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGIN ASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWP WYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSC CKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
378	SARS-CoV2全長S蛋白 - K417T、E484K及N501Y	FVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNP VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNA TNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSS ANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYF

		KIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLAL HRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENG TITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTE SIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY SVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDE VRQIAPGQTGTIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKV GGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKG FNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQF GRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVA SQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSM TKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIA VEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKP SKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ KFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGK IQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAI SSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREG VFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIV NNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGIN ASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWP WYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSC CKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
379	SARS-CoV2全長S蛋白 - δ變異體	FVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNP VLPFNDGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNAT NVVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSAN NCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIY SKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHR SYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTIT DAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIV RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGG NYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPCNGVEGFN CYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGP KKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGR DIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVA VLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG

		CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRARSVAS QSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMT KTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAV EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPS KRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ KFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGK IQDSLSSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAI SSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREG VFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIV NNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGIN ASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWP WYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSC CKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
380	SARS-CoV2全長S蛋白 - δ變異體+	FVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHFSGTNGTKRFDNPV LPFNDGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATN VVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANN CTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYS KHTPINLVRDLPQGFSVLEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGLTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITD AVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVR FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLY NSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQI APGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNY NYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPCNGVEGFNCY FPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDI ADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAV LYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKT SVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQ DKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKR SFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKF NGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQI PFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD SLSSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV LNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAE IRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSA PHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFV

		SNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNT VYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASV VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYI WLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKF DEDDSEPVLKGVKLHYT
381	SARS-CoV2全長S蛋白 - 經2個脯胺酸取代穩定	FVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNP VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNA TNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSS ANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYF KIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLAL HRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENG TITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTE SIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY SVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDE VRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKV GGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEG FNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQF GRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVA SQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSM TKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIA VEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKP SKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ KFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGK IQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAI SSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRA AEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC KFDEDDSEPVLKGVKLHYT
382	SARS-CoV2全長穩定S蛋白 - K417T、E484K及N501Y	FVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNP VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNA TNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSS ANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYF

		KIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLAL HRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENG TITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTE SIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY SVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDE VRQIAPGQTGTIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKV GGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKG FNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQF GRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVA SQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSM TKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIA VEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKP SKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ KFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGK IQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAI SSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRA AEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC KFDEDDSEPVLKGVKLHYT
383	SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體	FVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNP VLPFNDGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNAT NVVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSAN NCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIY SKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHR SYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTIT DAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIV RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGG NYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPCNGVEGFN CYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGP KKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGR DIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVA VLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG

		CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRARSVAS QSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMT KTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAV EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPS KRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ KFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGK IQDSLSSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAI SSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRA AEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC KFDEDDSEPVLKGVKLHYT
384	SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體+	FVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKV FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHFSGTNGTKRFDNPV LPFNDGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATN VVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANN CTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYS KHTPINLVRDLPQGFSVLEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGLTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITD AVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVR FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLY NSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQI APGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNY NYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPCNGVEGFNCY FPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDI ADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAV LYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKT SVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQ DKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKR SFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKF NGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQI PFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD SLSSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV LNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEI RASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP HGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS

		NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTV YDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVV NIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
385	SARS-CoV2 E蛋白胺基酸序列	YSFVSEETGTLIVNSVLLFLAFVVFLLVTLAILTALRLCAYC CNIVNVSLVKPSFYVYSRVKNLNSSRVPDLLV
386	SARS-CoV2 M蛋白胺基酸序列	ADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANR NRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAM ACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPL HGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPK EITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLN TDHSSSSDNIALLVQ
387	SARS-CoV2 PP1ab聚合蛋白胺基酸序列	ESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSE ARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSDARTAPH GHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLVPHVGEIPVAYRKV LLRKNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQE NWNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYP LECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEI AWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNS IIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTL MKCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGY LPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRK GGRTIAFGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHTGV VGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILASF SASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAKKG AWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRV LQKAAITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYIT GGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVEF LRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFFKLV NKFLALCADSIIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCVK SREETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVLKTGDL QPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAP NMMVTNNTFTLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITF ELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTL QPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCS FYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFG ATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQDGSEDNQTTTI QTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNA DIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNN AMQVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVGP

		NVNKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHS LRVCVDTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVE QKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVTT TLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDA PYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPT DNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNE KQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQ RKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNE TLVTMPLGYVTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAV TAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGI EFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREV RTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTYLDGADV TKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTDPSFLG RYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYLATALLTL QQIELKFNPPALQDAYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVG ELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTL KGVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYLVQQ ESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHI TSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVT YKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPYP NASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFFP DLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNK ATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNL ACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPA NNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELSRVLGLK TLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRC LNRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKN TVKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLLLSVCLGSL IYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCT GSIPCSVCLSGLDSLDTYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAE WFLAYILFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMW LIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVWKSYVHVVDGCNS STCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFC KLHNWNCVNCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTD QSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLSHFVNLD NLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLM CQPILLLDQALVSDVGDSAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVP MEKLKTLVATAEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVDSD VETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMT PRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQ LRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGK IVNNWLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHTDFSSEI IGYKAIDGGVTRDIASTDTCFANKHADFDTWFSQRGGSYT NDKACPLIAAVITREVGFVVPGLPGTILRTTNGDFLHFLPR

		VFSAVGNICYTPSKLIEYTDFATSACVLAAECTIFKDASGK PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDGSIIQFPNTYL EGSVRVVTTFDSEYCRHGTCERSEAGVCVSTSGRWVLNN DYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVA GGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNTLLFLMSF TVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMV MFTPLVPFWITIAYIICISTKHFYWFFSNYLKRRVVFNGVSF STFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYN KYKYFSGAMDTTSYREAACCHLAKALNDFSNSGSDVLYQ PPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGCMVQVTCGTTTLN GLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFL VQAGNVQLRVIGHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVRI QPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGSCG SVGFNIDYDCVSFCYMHHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPF VDRQTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFT TTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDM CASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVT FQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFFLYE NAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKHAFLCLFLLPSLATVA YFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMY ASAVVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYY GNALDQAISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCV EYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLNRYF RLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNIKLL GVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSS KLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGA VDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQEAYE QAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEK MADQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKL DNDALNNIINNARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYNTY KNTCDGTTFTYASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSP NLAWPLIVTALRANSAVKLQNNELSPVALRQMSCAAGTT QTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPK SDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGLNNLNR GMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCAFAVDAAK AYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMD QESFGGASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCA NDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMLQSAD AQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKVA GFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHE ETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTKYT MADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKD WYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNA GIVGVLTLDNQDLNGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSYY

		SLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYDFTEER LKLFDRYFKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLFS TVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQD VNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFSV AALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELK HFFFAQDGNAAISDYDYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVD KYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARLY YDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLKYAISAKNRAR TVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFYG GWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRIM ASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGS LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLSTDG NKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRK HFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQNN VFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYL PYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYPLT KHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVMLTN DNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCNSQTSLRC GACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCD VTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPPISFPLCANGQVFGLYKNT CVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAA ETLKATEETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWEVGKPRPPL NRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDAVVYRGTT TYKLNVGDYFVLTSHTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPT LNISDEFSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGL ALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKALKYLPIDKCSRIIPA RARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVFDEIS MATNYDLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTKGT LEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDTVSALV YDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGV VREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSS QGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMS DRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLFKDCSKVITG LHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGIPKDMTYRRLISM MGFKMNYQVNGYPNMFITREEAIRHVRAWIGFDVEGCH ATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDFSR VSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRIKIVQMLSDTLK NLSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLCDRRAT CFSTASDTYACWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTGNLQ SNHDLYCQVHGNAHVASCDAIMTRCLAVHECFVKRVDW TIEYPIIGDELKINAACRKVQHMVVKAALLADKFPVLHDI GNPKAIKCVPQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYAT HSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLNLP GCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSPC

		ESHGKQVVSDIDYVPLKSATCITRCNLGGAVCRHHANEYR LYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLEN VAFNVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVYTKVDGVDVELF ENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDIAANT VIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIAKKPTETICAPLTVFFD GRVDGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQASLN GVTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQE FKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDFSHS QLGGLHLLIGLAKRFKESPFELEDFIPMDSTVKNYFITDAQ TGSSKCVCSVIDLLLDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKVTIDYT EISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVAMPNLYKM QRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQYLN TLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLL VDSDLNDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDMYDPK TKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQKLALGGSVAIKITEHSW NADLYKLMGHFAWWTAFVTNVNASSSEAFLIGCNYLGKP REQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPLKLR GTAVMSLKEGQINDMILSLLSKGRLIIRENNRVVISSDVLV NN
388	SARS-CoV2 PP1a聚合蛋白胺基酸序列. (Wuhan-Hu-1)	ESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSE ARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSDARTAPH GHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLVPHVGEIPVAYRKV LLRKNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQE NWNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYP LECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEI AWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNS IIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTL MKCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGY LPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRK GGRTIAFGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHTGV VGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILASF SASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAKKG AWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRV LQKAAITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYIT GGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVEF LRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFFKLV NKFLALCADSIIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCVK SREETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVLKTGDL QPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAP NMMVTNNTFTLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITF ELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTL QPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCS FYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFG

		ATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQDGSEDNQTTTI QTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNA DIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNN AMQVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVGP NVNKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHS LRVCVDTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVE QKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVTT TLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDA PYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPT DNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNE KQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQ RKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNE TLVTMPLGYVTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAV TAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGI EFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREV RTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTYLDGADV TKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTDPSFLG RYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYLATALLTL QQIELKFNPPALQDAYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVG ELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTL KGVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYLVQQ ESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHI TSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVT YKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPYP NASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFFP DLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNK ATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNL ACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPA NNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELSRVLGLK TLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRC LNRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKN TVKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLLLSVCLGSL IYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCT GSIPCSVCLSGLDSLDTYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAE WFLAYILFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMW LIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVWKSYVHVVDGCNS STCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFC KLHNWNCVNCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTD QSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLSHFVNLD NLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLM CQPILLLDQALVSDVGDSAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVP MEKLKTLVATAEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVDSD VETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMT PRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQ

		LRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGK IVNNWLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHTDFSSEI IGYKAIDGGVTRDIASTDTCFANKHADFDTWFSQRGGSYT NDKACPLIAAVITREVGFVVPGLPGTILRTTNGDFLHFLPR VFSAVGNICYTPSKLIEYTDFATSACVLAAECTIFKDASGK PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDGSIIQFPNTYL EGSVRVVTTFDSEYCRHGTCERSEAGVCVSTSGRWVLNN DYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVA GGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNTLLFLMSF TVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMV MFTPLVPFWITIAYIICISTKHFYWFFSNYLKRRVVFNGVSF STFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYN KYKYFSGAMDTTSYREAACCHLAKALNDFSNSGSDVLYQ PPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGCMVQVTCGTTTLN GLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFL VQAGNVQLRVIGHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVRI QPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGSCG SVGFNIDYDCVSFCYMHHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPF VDRQTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFT TTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDM CASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVT FQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFFLYE NAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKHAFLCLFLLPSLATVA YFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMY ASAVVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYY GNALDQAISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCV EYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLNRYF RLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNIKLL GVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSS KLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGA VDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQEAYE QAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEK MADQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKL DNDALNNIINNARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYNTY KNTCDGTTFTYASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSP NLAWPLIVTALRANSAVKLQNNELSPVALRQMSCAAGTT QTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLWARFPKS DGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGLNNLNR GMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCAFAVDAAK AYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMD QESFGGASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCA NDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMLQSAD AQSFLNGFAV

389	SARS-CoV2 NSP1-3胺基酸序列(Wuhan Hu1)	ESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSE ARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSDARTAPH GHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLVPHVGEIPVAYRKV LLRKNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQE NWNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYP LECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEI AWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNS IIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTL MKCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGY LPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRK GGRTIAFGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHTGV VGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILASF SASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAKKG AWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRV LQKAAITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYIT GGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVEF LRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFFKLV NKFLALCADSIIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCVK SREETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVLKTGDL QPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAP NMMVTNNTFTLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITF ELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTL QPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCS FYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFG ATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQDGSEDNQTTTI QTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNA DIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNN AMQVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVGP NVNKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHS LRVCVDTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVE QKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVTT TLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDA PYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPT DNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNE KQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQ RKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNE TLVTMPLGYVTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAV TAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGI EFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREV RTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTYLDGADV TKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTDPSFLG RYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYLATALLTL QQIELKFNPPALQDAYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVG ELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTL

		KGVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYLVQQ ESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHI TSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVT YKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPYP NASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFFP DLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNK ATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNL ACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPA NNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELSRVLGLK TLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRC LNRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKN TVKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLLLSVCLGSL IYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCT GSIPCSVCLSGLDSLDTYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAE WFLAYILFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMW LIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVWKSYVHVVDGCNS STCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFC KLHNWNCVNCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTD QSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLSHFVNLD NLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLM CQPILLLDQALVSDVGDSAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVP MEKLKTLVATAEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVDSD VETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMT PRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQ LRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGG
390	SARS-CoV2 NSP4-11胺基酸序列(Wuhan Hu1)	KIVNNWLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHTDFSS EIIGYKAIDGGVTRDIASTDTCFANKHADFDTWFSQRGGS YTNDKACPLIAAVITREVGFVVPGLPGTILRTTNGDFLHFL PRVFSAVGNICYTPSKLIEYTDFATSACVLAAECTIFKDASG KPVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDGSIIQFPNT YLEGSVRVVTTFDSEYCRHGTCERSEAGVCVSTSGRWVL NNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASI VAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNTLLFLM SFTVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQW MVMFTPLVPFWITIAYIICISTKHFYWFFSNYLKRRVVFNG VSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLA LYNKYKYFSGAMDTTSYREAACCHLAKALNDFSNSGSDV LYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGCMVQVTCGTT TLNGLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNH NFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKF VRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNG SCGSVGFNIDYDCVSFCYMHHMELPTGVHAGTDLEGNFY GPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLN

		RFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAV LDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCS GVTFQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFF LYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKHAFLCLFLLPSLA TVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCV MYASAVVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKV YYGNALDQAISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFM CVEYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLNR YFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNI KLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRV ESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSM QGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQE AYEQAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRK LEKMADQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTML RKLDNDALNNIINNARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYN TYKNTCDGTTFTYASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDN SPNLAWPLIVTALRANSAVKLQNNELSPVALRQMSCAAGT TQTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFP KSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGLNNLN RGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCAFAVDAA KAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANM DQESFGGASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTC ANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMLQSA DAQSFLNGFAV
391	SARS-CoV2 ORF1b聚合蛋 白NSP12-16胺 基酸序列 (Wuhan Hu1)	SADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYND KVAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNY QHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTK YTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKK DWYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRN AGIVGVLTLDNQDLNGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSY YSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYDFTEE RLKLFDRYFKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLF STVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQ DVNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFS VAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVEL KHFFFAQDGNAAISDYDYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVV DKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARL YYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLKYAISAKNRA RTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFY GGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRI MASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCG GSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLST DGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYL

		RKHFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQ NNVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYV YLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYP LTKHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVML TNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCNSQTSL RCGACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPG CDVTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPPISFPLCANGQVFGLY KNTCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKL FAAETLKATEETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWEVGKP RPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDAVVY RGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPLSAPTLVPQEHYVRITG LYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHF AIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKALKYLPIDKCSR IIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVF DEISMATNYDLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLT KGTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDTVS ALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQ IGVVREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTV DSSQGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILC IMSDRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLFKDCSK VITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGIPKDMTYRRL ISMMGFKMNYQVNGYPNMFITREEAIRHVRAWIGFDVEG CHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDF SRVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRIKIVQMLSDT LKNLSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLCDRR ATCFSTASDTYACWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTGN LQSNHDLYCQVHGNAHVASCDAIMTRCLAVHECFVKRVD WTIEYPIIGDELKINAACRKVQHMVVKAALLADKFPVLH DIGNPKAIKCVPQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSY ATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLN LPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDS PCESHGKQVVSDIDYVPLKSATCITRCNLGGAVCRHHANE YRLYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSL ENVAFNVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVYTKVDGVDVE LFENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDIAA NTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIAKKPTETICAPLTVF FDGRVDGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQAS LNGVTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYFTQSRNL QEFKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDFS HSQLGGLHLLIGLAKRFKESPFELEDFIPMDSTVKNYFITD AQTGSSKCVCSVIDLLLDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKVTID YTEISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVAMPNLYK MQRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQYL NTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTL

		LVDSDLNDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDMYDP KTKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQKLALGGSVAIKITEHS WNADLYKLMGHFAWWTAFVTNVNASSSEAFLIGCNYLG KPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPLK LRGTAVMSLKEGQINDMILSLLSKGRLIIRENNRVVISSDVL VNN
392	SARS-CoV2 NSP12胺基酸序列(Wuhan Hu1)	SADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYND KVAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNY QHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTK YTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKK DWYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRN AGIVGVLTLDNQDLNGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSY YSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYDFTEE RLKLFDRYFKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLF STVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQ DVNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFS VAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVEL KHFFFAQDGNAAISDYDYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVV DKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARL YYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLKYAISAKNRA RTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFY GGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRI MASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCG GSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLST DGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYL RKHFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQ NNVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYV YLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYP LTKHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVML TNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQ
393	SARS-CoV2 NSP13-14胺基酸序列(Wuhan Hu1)	AVGACVLCNSQTSLRCGACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHK LVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPPI SFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAG DYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVLS DRELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEY TFEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPLSA PTLVPQEHYVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMQKY STLQGPPGTGKSHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALC EKALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCT VNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVVNARLRAKHYVYI GDPAQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLG TCRRCPAEIVDTVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKG

		VITHDVSSAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQN AVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNR FNVAITRAKVGILCIMSDRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQ AENVTGLFKDCSKVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCV DIPGIPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYPNMFITREEAI RHVRAWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAV PTGYVDTPNNTDFSRVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWN VVRIKIVQMLSDTLKNLSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFV KIGPERTCCLCDRRATCFSTASDTYACWHHSIGFDYVYNPF MIDVQQWGFTGNLQSNHDLYCQVHGNAHVASCDAIMTR CLAVHECFVKRVDWTIEYPIIGDELKINAACRKVQHMVVK AALLADKFPVLHDIGNPKAIKCVPQADVEWKFYDAQPCS DKAYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSI VCRFDTRVLSNLNLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFV NLKQLPFFYYSDSPCESHGKQVVSDIDYVPLKSATCITRCN LGGAVCRHHANEYRLYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDT YNLWNTFTRLQ
394	SARS-CoV2 NSP15-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)	SLENVAFNVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVYTKVDGVD VELFENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDIA ANTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIAKKPTETICAPLTV FFDGRVDGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQA SLNGVTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYFTQSRN LQEFKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDF SHSQLGGLHLLIGLAKRFKESPFELEDFIPMDSTVKNYFIT DAQTGSSKCVCSVIDLLLDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKVTI DYTEISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVAMPNLY KMQRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQY LNTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGT LLVDSDLNDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDMYD PKTKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQKLALGGSVAIKITEH SWNADLYKLMGHFAWWTAFVTNVNASSSEAFLIGCNYL GKPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPL KLRGTAVMSLKEGQINDMILSLLSKGRLIIRENNRVVISSD VLVNN

【0176】 在一些實施例中，以上SEQ ID NO: 349-395或401中之任一者進一步包括胺基酸殘基甲硫胺酸(M)作為第一胺基酸殘基。

【0177】 在一些實施例中，抗原插入物衍生自腫瘤相關抗原。在一些實施例中，抗原插入物衍生自人類黏蛋白1或其片段。在一些實施例

中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 349、358-364或403之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列。

【0178】在一些實施例中，抗原插入物衍生自人類週期素B1蛋白質或其片段。在一些實施例中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 350之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0179】在一些實施例中，抗原插入物衍生自B型肝炎病毒蛋白質或其片段。在一些實施例中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 351-354之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0180】在一些實施例中，抗原插入物衍生自瘧原蟲屬蛋白質或其片段。在一些實施例中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 355-357之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列。

【0181】在一些實施例中，抗原插入物衍生自賴薩病毒蛋白質或其片段。在一些實施例中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 365-366之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0182】在一些實施例中，抗原插入物衍生自伊波拉病毒蛋白質或其片段。在一些實施例中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 367-368之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0183】在一些實施例中，抗原插入物衍生自茲卡病毒蛋白質或其片段。在一些實施例中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 369-376之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列。

【0184】在一些實施例中，抗原插入物衍生自一或多種SARS-CoV-2蛋白質或多肽，例如衍生自一或多種以下之蛋白質或肽：刺突(S) (NCBI參考序列YP_009724390)、膜(M) (NCBI參考序列YP_009724393)、包膜(E) (NCBI參考序列YP_009724392)、核苷(N) (NCBI參考序列YP_009724397)、ORF1AB (NCBI參考序列YP_009724389)、ORF3a (NCBI參考序列YP_009724391)、ORF6 (NCBI參考序列YP_009724394)、ORF7a (NCBI參考序列YP_009724395)、ORF7b (NCBI參考序列YP_009725318)、ORF8 (NCBI參考序列YP_009724396)或ORF10 (NCBI參考序列YP_009725255)。在某些實施例中，抗原插入物衍生自SARS-CoV2 S蛋白或其變異體。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白，且含有相比於NCBI參考序列YP_009724390之一或多個胺基酸取代。在一些實施例中，S蛋白衍生自胺基酸序列SEQ ID NO: 377或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有一或多個選自SEQ ID NO: 377之K417T、E484K或N501Y之取代。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有以下取代：SEQ ID NO: 377之K417T、E484K及N501Y。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、T478K或P681R或其組合處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步

包含在SEQ ID NO: 377之L452R、T478K及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之N440K、S443A、G476S、E484R及/或G502P或其組合處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之T19R、G142D、R158G、K417N、L452R、T478K、E484Q、D614G、P681R、D950N、E156del、F157del、N501Y、峰缺失69-70del、峰缺失144del、A570D、T716I、S982A、D1118H、P681H、L18F、D80A、D215G、242-244del、R246I、K471N、E484K、A701V、N440K、S443A、G476S、E484R及G502P或其任何組合中之一或多者處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之T19R、T95I、G142D、E156del、F157del、R158G、L452R、T478K、D614G、P681R及D950N處之取代。在一些實施例中，取代為K417N。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之T19R、V70F、T95I、G142D、E156del、F157del、R158G、A222V、W258L、K417N、L452R、T478K、D614G、P681R及D950N處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之K417N、E484K、N501Y、D614G及A701V下的取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進

一步包含在SEQ ID NO: 377之K417T、E484K、N501Y、D614G及H655Y處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、T478K、D614G及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K、D614G及Q677H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、E484Q、D614G及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之S477N、E484K、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之R346K、E484K、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452Q、F490S及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、E484Q、D614G及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之Q414K、N450K、ins214TDR及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之V367F、E484K及Q613H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、N501Y、A653V及H655Y處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S

蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K、N501T及H655Y處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之P384L、K417N、E484K、N501Y、D614G及A701V處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之K417N、E484K、N501Y、E516Q、D614G及A701V處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之S494P、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、D614G及Q677H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K、D614G、N679K及ins679GIAL處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K、D614G及A701V處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之S477N及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S

蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之E484K及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之T478K及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之N439K、E484K、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之D614G、E484K、H655Y、K417T、N501Y及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之L452R、T478K、D614G、P681R及K417N處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 377之D614G、E484K、H655Y、N501Y、N679K及Y449H處之取代。

【0185】在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且缺失SEQ ID NO: 377之一或多種刺突蛋白胺基酸H69、V70或Y144或其組合。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有一或多個選自以下之取代：SEQ ID NO: 377之D614G、A570D、P681H、T716I、S982A、D1118H、K417N或K417T、D215G、A701V、L18F、R246I、Y453F、I692V、M1229I、N439K、A222V、S477N或A376T，或其組合。在一些實施例中，變異株為在SEQ ID NO: 377之胺基酸242-244處具有刺突蛋白缺失之SARS-CoV2病毒。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有以下缺失及取代：SEQ ID NO: 377之缺失胺基酸69-70、缺失胺基酸Y144、胺基酸取代N501Y、胺基酸取代A570D、胺基酸取代D614G、胺基酸取代P681H、胺基酸取代T716I、胺基酸取代S982A及胺基酸取代D1118H。在

一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有以下缺失及取代：SEQ ID NO: 377之N501Y、K417N或K417T、E484K、D80A、A701V、L18F及胺基酸242-244處之胺基酸缺失。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有以下取代中之一或多者：SEQ ID NO: 377之D614G；D936Y；P1263L；L5F；N439K；R21I；D839Y；L54F；A879S；L18F；F1121L；R847K；L452R；T478I；A829T；Q675H；S477N；H49Y；T29I；G769V；G1124V；V1176F；K1073N；P479S；S1252P；Y145缺失；E583D；R214L；A1020V；Q1208H；D215G；H146Y；S98F；T95I；G1219C；A846V；I197V；R102I；V367F；T572I；A1078S；A831V；P1162L；T73I；A845S；G1219V；H245Y；L8V；Q675R；S254F；V483A；Q677H；D138H；D80Y；M1237T；D1146H；E654D；H655Y；S50L；S939F；S943P；G485R；Q613H；T76I；V341I；M153I；S221L；T859I；W258L；L242F；P681L；V289I；A520S；V1104L；V1228L；L176F；M1237I；T307I；T716I；L141；M1229I；A1087S；P26S；P330S；P384L；R765L；S940F；T323I；V826L；E1202Q；L1203F；L611F；V615I；A262S；A522V；A688V；A706V；A892S；E554D；Q836H；T1027I；T22I；A222V；A27S；A626V；C1247F；K1191N；M731I；P26L；S1147L；S1252F；S255F；V1264L；V308L；D80A；I670L；P251L；P631S；*1274Q；A344S；A771S；A879T；D1084Y；D253G；H1101Y；L1200F；Q14H；Q239K；A623V；D215Y；E1150D；G476S；K77M；M177I；P812S；S704L；T51I；T547I；T791I；V1122L；Y145H；D574Y；G142D；G181V；I834T；N370S；P812L；S12F；

T791P；V90F；W152L；A292S；A570V；A647S；A845V；D1163Y；G181R；L84I；L938F；P1143L；P809S；R78M；T1160I；V1133F；V213L；V615F；A831V；D839Y；D839N；D839E；S943P；P1263L；S13I；或V622F；及其組合。

【0186】在一些實施例中，S蛋白係選自SEQ ID NO: 377-384或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0187】在一些實施例中，穩定S蛋白表現為全長蛋白且含有一或多個選自SEQ ID NO: 381之K417T、E484K或N501Y之取代。在一些實施例中，穩定S蛋白表現為全長蛋白且含有以下取代：SEQ ID NO: 381之K417T、E484K及N501Y。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、T478K或P681R或其組合處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、T478K及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之N440K、S443A、G476S、E484R及/或G502P或其組合處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之T19R、G142D、R158G、K417N、L452R、T478K、E484Q、D614G、P681R、D950N、E156del、F157del、N501Y、峰缺失69-70del、峰缺失144del、A570D、T716I、S982A、D1118H、P681H、L18F、D80A、D215G、242-244del、R246I、K471N、E484K、A701V、N440K、S443A、G476S、E484R及G502P或其任何組合中之一或多者處之取代。在一些實

施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之T19R、T95I、G142D、E156del、F157del、R158G、L452R、T478K、D614G、P681R及D950N處之取代。在一些實施例中，取代為K417N。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之T19R、V70F、T95I、G142D、E156del、F157del、R158G、A222V、W258L、K417N、L452R、T478K、D614G、P681R及D950N處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之K417N、E484K、N501Y、D614G及A701V處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之K417T、E484K、N501Y、D614G及H655Y處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、T478K、D614G及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K、D614G及Q677H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、E484Q、D614G及P681R處之取代。在一些實施例

中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之S477N、E484K、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之R346K、E484K、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452Q、F490S及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 8之L452R、E484Q、D614G及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之Q414K、N450K、ins214TDR及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之V367F、E484K及Q613H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、N501Y、A653V及H655Y處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K、N501T及H655Y處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之P384L、K417N、E484K、N501Y、D614G及A701V處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之K417N、E484K、N501Y、E516Q、D614G及A701V處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進

一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之S494P、N501Y、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、D614G及Q677H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K、D614G、N679K及ins679GIAL處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K、D614G及A701V處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 8之L452R及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之S477N及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之E484K及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之T478K及D614G處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之N439K、E484K、D614G及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之D614G、E484K、H655Y、K417T、N501Y及P681H處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進

一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、T478K、D614G、P681R及K417N處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之D614G、E484K、H655Y、N501Y、N679K及Y449H處之取代。

【0188】在一些實施例中，穩定S蛋白表現為全長蛋白且缺失SEQ ID NO: 381之一或多種刺突蛋白胺基酸H69、V70或Y144或其組合。在一些實施例中，穩定S蛋白表現為全長蛋白且含有一或多個選自以下之取代：SEQ ID NO: 1之D614G、A570D、P681H、T716I、S982A、D1118H、K417N或K417T、D215G、A701V、L18F、R246I、Y453F、I692V、M1229I、N439K、A222V、S477N或A376T，或其組合。在一些實施例中，變異株為SARS-CoV2病毒，其在SEQ ID NO: 381之胺基酸242-244處具有刺突蛋白缺失。在一些實施例中，穩定S蛋白表現為全長蛋白且含有以下缺失及取代：SEQ ID NO: 381之缺失胺基酸69-70、缺失胺基酸Y144、胺基酸取代N501Y、胺基酸取代A570D、胺基酸取代D614G、胺基酸取代P681H、胺基酸取代T716I、胺基酸取代S982A及胺基酸取代D1118H。在一些實施例中，穩定S蛋白表現為全長蛋白且含有以下缺失及取代：SEQ ID NO: 381之N501Y、K417N或K417T、E484K、D80A、A701V、L18F及胺基酸242-244處之胺基酸缺失。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且缺失SEQ ID NO: 381之一或多種刺突蛋白胺基酸H69、V70或Y144或其組合。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有一或多個選自以下之取代：SEQ ID NO: 381之D614G、A570D、P681H、T716I、S982A、D1118H、K417N、K417T、D215G、A701V、L18F、R246I、Y453F、I692V、M1229I、

N439K、A222V、S477N或A376T，或其組合。在一些實施例中，刺突蛋白包括SEQ ID NO: 381之胺基酸242-244處之缺失。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有以下缺失及取代：SEQ ID NO: 381之缺失胺基酸69-70、缺失胺基酸Y144、胺基酸取代N501Y、胺基酸取代A570D、胺基酸取代D614G、胺基酸取代P681H、胺基酸取代T716I、胺基酸取代S982A及胺基酸取代D1118H。在一些實施例中，S蛋白表現為全長蛋白且含有以下缺失及取代：SEQ ID NO: 381之N501Y、K417N或K417T、E484K、D80A、A701V、L18F及胺基酸242-244處之胺基酸缺失。編碼穩定S蛋白，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之L452R、T478K及P681R處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之N440K、S443A、G476S、E484R及/或G502P或其組合處之取代。在一些實施例中，rMVA含有編碼穩定S蛋白之核酸序列，該S蛋白進一步包含在SEQ ID NO: 381之T19R、G142D、R158G、K417N、L452R、T478K、E484Q、D614G、P681R、D950N、E156del、F157del、N501Y、峰缺失69-70del、峰缺失144del、A570D、T716I、S982A、D1118H、P681H、L18F、D80A、D215G、242-244del、R246I、K471N、E484K、A701V、N440K、S443A、G476S、E484R及G502P或其任何組合中之一或多者處之取代。

【0189】在一些實施例中，穩定S蛋白表現為全長蛋白且含有以下取代中之一或多者：SEQ ID NO: 381之D614G；D936Y；P1263L；L5F；N439K；R21I；D839Y；L54F；A879S；L18F；F1121L；R847K；L452R；T478I；A829T；Q675H；S477N；H49Y；T29I；G769V；G1124V；V1176F；K1073N；P479S；S1252P；Y145缺 失 ；

E583D；R214L；A1020V；Q1208H；D215G；H146Y；S98F；T95I；G1219C；A846V；I197V；R102I；V367F；T572I；A1078S；A831V；P1162L；T73I；A845S；G1219V；H245Y；L8V；Q675R；S254F；V483A；Q677H；D138H；D80Y；M1237T；D1146H；E654D；H655Y；S50L；S939F；S943P；G485R；Q613H；T76I；V341I；M153I；S221L；T859I；W258L；L242F；P681L；V289I；A520S；V1104L；V1228L；L176F；M1237I；T307I；T716I；L141；M1229I；A1087S；P26S；P330S；P384L；R765L；S940F；T323I；V826L；E1202Q；L1203F；L611F；V615I；A262S；A522V；A688V；A706V；A892S；E554D；Q836H；T1027I；T22I；A222V；A27S；A626V；C1247F；K1191N；M731I；P26L；S1147L；S1252F；S255F；V1264L；V308L；D80A；I670L；P251L；P631S；*1274Q；A344S；A771S；A879T；D1084Y；D253G；H1101Y；L1200F；Q14H；Q239K；A623V；D215Y；E1150D；G476S；K77M；M177I；P812S；S704L；T51I；T547I；T791I；V1122L；Y145H；D574Y；G142D；G181V；I834T；N370S；P812L；S12F；T791P；V90F；W152L；A292S；A570V；A647S；A845V；D1163Y；G181R；L84I；L938F；P1143L；P809S；R78M；T1160I；V1133F；V213L；V615F；A831V；D839Y；D839N；D839E；S943P；P1263L；S13I；或V622F；及其組合。

【0190】在一些實施例中，穩定S蛋白表現為SEQ ID NO: 378、379、380、381、382、383或384之全長蛋白，或與其具有80%、85%、90%、95%、98%或99%同源之胺基酸序列。

【0191】 SARS-CoV-2為引起冠狀病毒疾病2019 (COVID-19)之包膜正義單股RNA病毒。病毒粒子包括侵入宿主細胞所需之RNA遺傳物質及結構蛋白。一旦在細胞內部，感染RNA用於編碼構成病毒粒子的結構蛋白、引導病毒組裝、轉錄、複製及宿主控制之非結構蛋白及功能尚不確定之輔助蛋白。最大基因ORF1ab含有編碼聚合蛋白PP1ab及PP1a之重疊開放閱讀框架。裂解聚合蛋白以產生16種非結構蛋白NSP1-16。較長(PP1ab)或較短蛋白質(PP1a)之產生視a-1核糖體框移事件而定。蛋白質基於與其他核心病毒之相似度，包括番木瓜樣蛋白酶蛋白質(NSP3)、3C樣蛋白酶(NSP5)、RNA依賴性RNA聚合酶(NSP12，RdRp)、解旋酶(NSP13，HEL)、endoRNAse(NSP15)、2'-O-核糖-甲基轉移酶(NSP16)及其他非結構蛋白。由ORF1ab編碼之各種NSP的描述可見於例如Arya等人, Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. J Mol Biol. 2021年1月22日; 433(2): 166725中，其以引用之方式併入本文中。在本文所提供之一些實施例中，rMVA抗原插入物係衍生自一或多種選自SEQ ID NO: 377-394之SARS-CoV-2蛋白質或多肽。

【0192】 在一些實施例中，抗原插入物衍生自馬產生病毒蛋白質或其片段。在一些實施例中，抗原插入物係衍生自選自SEQ ID NO: 395-396、398或400之胺基酸序列或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列。

【0193】 在具體實施例中，編碼多肽在各種替代實施例中包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(抗原肽))、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽))、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽-可裂解

肽)$_y$)、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽))，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中M=甲硫胺酸，且其中分泌信號肽係選自具有選自SEQ ID NO:57-90之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自SEQ ID NO: 1-56之胺基酸序列的肽，可裂解肽係選自具有選自SEQ ID NO:91-127之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原。在一些實施例中，分泌信號肽係選自具有選自SEQ ID NO: 65及66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自SEQ ID NO: 1及5之胺基酸序列的肽，且可裂解肽係選自具有選自SEQ ID NO: 93、120及123之胺基酸序列的肽。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1的肽，且可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，其中x=2-10。在一些實施例中，分泌信號肽為具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的肽，且可裂解肽為具有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的肽，其中x≥4。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1的肽，且可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，其中x=4、5或6。在一些實施例中，分泌信號肽為具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的肽，且可裂解肽為具有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的肽，其中x=2-10。在一些實施例中，分泌信號肽為具有SEQ ID NO: 66之

胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的肽，且可裂解肽為具有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的肽，其中x≥4。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5的肽，且可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，其中x=4、5或6。在一些實施例中，抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394。

【0194】在一些實施例中，由rMVA中之多順反子核酸插入物編碼的抗原肽包含於嵌合多肽中，該嵌合多肽包括與抗原肽之N端融合之病毒醣蛋白信號序列及與抗原肽之C端融合之病毒醣蛋白跨膜域，且rMVA經進一步構築以編碼病毒基質蛋白，其中在含有抗原之嵌合肽之轉譯裂解後，病毒基質蛋白及抗原-病毒醣蛋白嵌合多肽能夠形成非感染性病毒樣粒子(VLP)。在一些實施例中，本文提供一種rMVA病毒載體，其包含編碼多肽之異源多順反子核酸插入物，其中該多肽包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸(參見例如圖5A及圖5B)。在一些實施例中，抗原肽包含於嵌合多肽中，該嵌合多肽包含與抗原肽之N端融合的病毒醣蛋白信號序列及與抗原肽之C端融合的病毒醣蛋白跨膜域及與病毒醣蛋白跨膜域之C端融合的可裂解肽，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$)，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，與最後一個含有抗原之嵌合多肽之C端融合的含有抗原之嵌合多肽不包括可裂解序列，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢

查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)y，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，在多順反子核酸插入物中之方向係使得含有抗原之嵌合多肽編碼核酸位於含有免疫檢查點抑制劑肽之嵌合多肽的5'處，例如((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)，或者((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)y(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽- 免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。在又另一實施例中，rMVA之多順反子核酸插入物進一步編碼病毒基質蛋白，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)(病毒基質蛋白))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸(參見例如圖6A及圖6B))。在替代實施例中，含有抗原之嵌合多肽及病毒基質蛋白兩者之編碼序列均包含於一或多個複本中之多順反子核酸中，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$)，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且其中M=甲硫胺酸。在一些實施例中，大部分C端病毒基質蛋白缺乏可裂解肽，例如((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜

域-可裂解肽)$_x$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。在一些實施例中，((醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$)，其中y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸，可定向於多順反子核酸插入物中，使得序列位於含有免疫檢查點抑制劑肽之嵌合多肽之5'處，例如((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)，或替代地((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，且M=甲硫胺酸。

【0195】在特定實施例中，醣蛋白及基質蛋白來源於馬堡病毒(MARV)。在特定實施例中，醣蛋白衍生自MARV GP蛋白(Genbank寄存編號AFV31202.1)。MARV GP蛋白質之胺基酸序列作為SEQ ID. No. 395提供於下表10中。在具體實施例中，MARV GPS域包含醣蛋白(WTTCFFISLILIQGIKTL)之胺基酸2至19 (SEQ ID. No. 396，其可由例如SEQ ID. No. 397之MVA最佳化核酸序列編碼)，GPTM域包含醣蛋白(WWTSDWGVLTNLGILLLLSIAVLIALSCICRIFTKYIG)之胺基酸序列644-673 (SEQ ID. No. 398，其可由例如SEQ ID. No. 399之MVA最佳化核酸序列編碼)，或與其具有70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高一致性之核酸序列。在一些實施例中，MARV GPS信號進一步包含作為第一胺基酸之甲硫胺酸。

【0196】 MARV VP40胺基酸序列可以GenBank寄存編號JX458834獲得，且作為SEQ ID. No. 400提供於下表10中，其可以由例如SEQ ID. No. 401之MVA最佳化核酸序列編碼，或與其具有70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高一致性之核酸序列。在一些實施例中，MARV VP40胺基酸序列進一步包含甲硫胺酸作為第一胺基酸。

表10-MARV醣蛋白域及VP40蛋白質

SEQ ID NO:	序列
395 - GP MARV胺基酸序列	WTTCFFISLILIQGIKTLPILEIASNDQPQNVDSVCSGTLQKTEDVHLM GFTLSGQKVADSPLEASKRWAFRTGVPPKNVEYTEGEEAKTCYNISV TDPSGKSLLLDPPTNVRDYPKCKTIHHIQGQNPHAQGIALHLWGAFF LYDRIASTTMYRGKVFTEGNIAAMIVNKTVHKMIFSRQGQGYRHM NLTSTNKYWTSSNGTQTNDTGCFGTLQEYNSTKNQTCAPSKTPPPPP TAHPEIKPTSTPTDATRLNTTNPNSDDEDLTTSGSGSGEQEPYTTSDA VTKQGLSSTMPPTLSPQPGTPQQGGNNTNHSQDAATELDNTNTTAQ PPMPSHNTTTISTNNTSKHNLSTLSEPPQNTTNPNTQSMATENEKTSA PPKTTLPPTESPTTEKSTNNTKSPTTMEPNTTNGHFTSPSSTPNSTTQ HLIYFRRKRSILWREGDMFPFLDGLINAPIDFDPVPNTKTIFDESSSSG ASAEEDQHASSNISLTLSYLPHTSENTAYSGENENDCDAELRIWSVQ EDDLAAGLSWIPFFGPGIEGLYTAGLIKNQNNLVCRLRRLANQTAKS LELLLRVTTEERTFSLINRHAIDFLLTRWGGTCKVLGPDCCIGIEDLSR NISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWWTSDWGVLTNLGILLLLSIA VLIALSCICRIFTKYIG
396 - GP MARV之信號肽胺基酸序列	WTTCFFISLILIQGIKTL
397 - GP MARV之信號肽核酸序列-經最佳化	TGGACGACCTGCTTCTTCATCTCCCTAATCCTAATCCAGGGAATCA AGACCCTA
398 –GP MARV之跨膜域胺基酸序列	WWTSDWGVLTNLGILLLLSIAVLIALSCICRIFTKYIG
399 - GP MARV之跨膜域核酸序列 - 經最佳化	TGGTGGACATCTGACTGGGGAGTCCTAACGAACCTAGGAATCCTA CTACTATTGTCGATCGCGGTCCTAATCGCGCTATCCTGTATCTGTAG AATCTTCACCAAGTACATCGGA
400 - MARVVP 40胺基酸序列	ASSSNYNTYMQYLNPPPYADHGANQLIPADQLSNQHGITPNYVGDL NLDDQFKGNVCHAFTLEAIIDISAYNERTVKGVPAWLPLGIMSNFEY PLAHTVAALLTGSYTITQFTHNGQKFVRVNRLGTGIPAHPLRMLREG NQAFIQNMVIPRNFSTNQFTYNLTNLVLSVQKLPDDAWRPSKDKLIG

	NTMHPAISIHPNLPPIVLPTVKKQAYRQHKNPNNGPLLAISGILHQLR VEKVPEKTSLFRISLPADMFSVKEGMMKKRGESSPVVYFQAPENFPL NGFNNRQVVLAYANPTLSAI
401 - MARVVP 40 核酸序列 - 經最佳化	GCGTCTAGTTCTAATTATAATACTTATATGCAATATCTAAATCCACC ACCATATGCGGATCATGGTGCTAATCAACTAATTCCAGCGGATCAA CTATCTAATCAACATGGAATTACACCAAATTATGTTGGAGATCTAA ATCTAGATGATCAGTTTAAAGGAAATGTTTGTCATGCGTTTACACT AGAAGCGATTATTGATATTTCTGCGTATAATGAAAGAACAGTAAAA GGTGTACCAGCTTGGCTACCACTAGGAATTATGTCTAATTTTGAAT ATCCACTAGCGCATACAGTAGCGGCGCTATTGACAGGATCTTATAC AATTACACAGTTTACACATAATGGACAAAAgTTTGTTAGAGTAAAT AGACTAGGAACTGGAATACCAGCGCATCCACTAAGAATGCTAAGA GAAGGAAATCAAGCTTTTATTCAAAATATGGTTATTCCAAGAAATT TcTCTACAAATCAGTTTACTTATAATCTAACTAATCTAGTACTATCTG TACAAAAGCTACCAGATGATGCTTGGAGACCATCTAAAGATAAAC TAATTGGAAATACAATGCATCCAGCGATTTCTATTCATCCAAATCTA CCACCAATAGTACTACCAACTGTAAAgAAACAAGCGTATAGACAA CATAAgAATCCAAATAATGGACCACTATTGGCGATTTCTGGAATTC TACATCAACTAAGAGTAGAAAAgGTACCAGAAAAgACATCTTTGT TTAGAATTTCTCTACCAGCGGATATGTTTTCTGTAAAAGAAGGAAT GATGAAgAAAAGAGGAGAATCTTCTCCAGTAGTATATTTTCAAGC GCCAGAAAATTTTCCATTGAATGGTTTTAATAATAGACAAGTAGTA CTAGCGTATGCGAATCCAACACTATCTGCGATATAATAA

【0197】 在一些實施例中，以上SEQ ID NO: 395-396及400中之任一者進一步包括胺基酸殘基甲硫胺酸(M)作為第一胺基酸殘基。在一些實施例中，以上SEQ ID NO: 397及401中之任一者進一步包括核酸密碼子ATG作為編碼序列之第一密碼子。 在具體實施例中，編碼多肽在各種替代實施例中包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域))、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_x$)、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域))、((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢

查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)、((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)(病毒基質蛋白))、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)y(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$)、((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_x$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白))、((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$)、((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$)或((M)(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜域-可裂解肽)$_y$(病毒基質蛋白-可裂解肽)$_y$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽- 免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，y=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10，M=甲硫胺酸，且其中分泌信號肽係選自具有選自SEQ ID NO:57-90之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自SEQ ID NO: 1-56之胺基酸序列的肽，可裂解肽係選自具有選自SEQ ID NO:91-127之胺基酸序列的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原。在一些實施例中，抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394。在一些實施例中，分泌信號肽係選自具有選自SEQ ID NO: 65及66

之胺基酸序列的肽，免疫檢查點抑制劑肽係選自具有選自SEQ ID NO: 1及5之胺基酸序列的肽，可裂解肽係選自具有選自SEQ ID NO: 93、120及123之胺基酸序列的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1的肽，可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394，且其中x=1-10。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1的肽，且可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394，且其中x≥4。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1的肽，可

裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394，且其中x=4、5或6。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5的肽，可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394，且其中x=1-10。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5的肽，可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394，且其中x≥4。在一些實施例中，分泌信號肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 66的肽，免疫檢查點抑制劑肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5的肽，可裂解肽為具有胺基酸序列SEQ ID NO: 123的肽，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序

列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394，且其中x=4、5或6。在一些實施例中，編碼多肽包含SEQ ID NO. 325或333，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394。在一些實施例中，編碼多肽包含SEQ ID No. 329或337，醣蛋白信號肽為具有SEQ ID No. 396之胺基酸序列的肽，醣蛋白跨膜域為具有SEQ ID No. 398之胺基酸序列的肽，且病毒基質蛋白(若存在)為具有SEQ ID NO: 400之胺基酸序列的肽，且抗原肽為衍生自感染物之肽，例如病毒、細菌、寄生蟲、真菌或類毒素，或替代地腫瘤相關抗原，或抗原肽係選自SEQ ID NO: 349-394。

【0198】 在替代實施例中，除表現多種免疫檢查點抑制劑肽之能力以外，亦可進一步構築本發明之rMVA病毒載體以編碼及表現在一或多個獨立核酸插入物上編碼之一或多種抗原肽。在一些實施例中，將如本文所描述之編碼多種免疫檢查點抑制劑肽之核酸序列插入rMVA之一個基因座中，且將一或多種編碼抗原肽之異源核酸序列插入rMVA之單獨基因座中。一或多種抗原肽可衍生自抗原目標部分中所描述之目標中之任一者，出於所有目的，該部分全部內容併入此部分中。在一些實施例中，抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 349-396、398或400之胺基酸序列中之任一

者，或衍生自其之片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。若插入為單獨核酸插入物，則可包括編碼胺基酸殘基甲硫胺酸(M)之起始密碼子，因為抗原肽之第一殘基係衍生自選自SEQ ID NO: 349-396、398或400之胺基酸序列中之任一者，或衍生自其之片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0199】 在某些實施例中，除編碼本文所述之免疫檢查點抑制劑多肽之多順反子核酸以外，rMVA亦進一步編碼包含嵌合肽之抗原肽，該嵌合肽包含抗原之胞外域及病毒醣蛋白之跨膜域，且進一步編碼病毒基質蛋白，其中該嵌合肽及病毒基質蛋白在表現時能夠在活體內形成病毒樣粒子(VLP)。在一些實施例中，病毒醣蛋白之跨膜域衍生自胺基酸SEQ ID NO: 398或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，病毒基質蛋白來源於馬堡病毒VP40蛋白質，例如，如SEQ ID NO: 404或其片段，或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列中所提供。在一些實施例中，rMVA編碼SEQ ID NO: 329之胺基酸序列或其片段或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列、SEQ ID NO: 402之胺基酸序列或其片段或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列、或SEQ ID NO:404之胺基酸序列或其片段或與其至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

表11-MUC插入序列

SEQ ID NO: 402 - MUC-1- MARV GPTM-經最佳化核酸序列	ATGACACCTGGAACACAATCTCCATTCTTCCTACTACTACTATTGACA GTACTAACAGTAGTAACAGGATCTGGACATGCGTCTAGTACACCAGG TGGAGAGAAGGAAACATCTGCGACTCAAAGATCTTCTGTACCATCTT CTACAGAGAAGAATGCGGTATCTATGACATCTAGTGTACTATCTTCTC ATTCTCCTGGATCTGGATCTTCTACTACACAAGGACAAGATGTAACAC TAGCGCCAGCTACAGAACCAGCTTCTGGATCTGCTGCTACTTGGGGT CAAGATGTTACTTCTGTTCCAGTAACAAGACCAGCGCTAGGATCTAC AACACCACCAGCGCATGATGTAACAAGTGCGCCAGATAATAAGCCAG CGCCTGGTTCTACTGCTCCACCAGCTCATGGTGTTACTTCAGCGCCTG ATACAAGACCCGCACCCGGATCTACCGCTCCGCCTGCACACGGCGTC ACATCTGCTCCCGACACTCGTCCAGCTCCTGGTAGCACAGCACCTCC AGCGCATGGAGTAACCAGTGCACCAGATACCCGACCTGCGCCGGGC AGTACTGCCCCACCGGCCCACGGGGTGACGAGCGCCCCGGACACGC GCCCAGCTCCAGGGTCAACGGCGCCCCCTGCTCATGGTGTTACAAGT GCACCTGATAATAGACCTGCGTTGGGATCTACTGCGCCTCCAGTTCAT AATGTAACATCAGCGTCTGGAAGTGCGTCTGGTTCTGCGTCTACATTG GTTCATAATGGTACATCTGCGAGAGCGACAACAACTCCAGCGTCTAA GTCTACACCATTCTCTATTCCATCTCATCATTCTGATACACCAACAACA TTGGCGAGTCATTCTACAAAGACAGATGCGAGTTCTACACATCATTCT ACTGTACCACCACTAACATCTTCTAATCATAGTACATCTCCACAACTAT CTACTGGTGTATCTTTCTTCTTCCTATCCTTTCATATTTCTAATCTACAG TTCAATTCTAGTTTGGAAGATCCATCTACAGATTATTATCAAGAACTAC AAAGAGATATTTCTGAAATGTTTCTACAAATATATAAACAAGGAGGAT TTCTAGGACTATCTAATATTAAGTTTAGACCAGGATCTGTAGTAGTTCA ACTAACTCTAGCGTTTAGAGAAGGTACTATTAATGTACATGATGTTGA AACACAGTTTAATCAATATAAGACAGAAGCGGCGTCTAGATATAATCT AACAATTTCTGATGTATCTGTATCTGATGTTCCATTTCCATTCTCTGCG CAATCTGGTGCTGGTGTATGGTGGACATCTGATTGGGGAGTACTAACT AATCTAGGAATTCTACTATTGCTATCTATTGCGGTACTAATTGCGCTATC TTGTATATGTAGAAGAAAGAATTATGGACAACTAGATATTTTCCCAGC GAGAGATACTTATCATCCAATGTCTGAATATCCAACATATCATACACAT GGAAGATATGTACCACCTTCTTCAACAGATAGATCTCCATATGAGAAG GTATCTGCGGGAAATGGTGGTTCTTCTCTATCTTATACAAATCCAGCG GTAGCGGCGACTTCTGCGAATCTATAA
SEQ ID NO: 403 - MUC-1 - MARV GPTM-胺基酸序列	MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTE KNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLAPATEPASGSAATWGQDVT SVPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPG STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVT SAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDNRPALGSTAPPVHNVTSASGSASGSA STLVHNGTSARATTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHHS TVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQR DISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQF

	NQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVWWTSDWGVLTNLG ILLLLSIAVLIALSCICRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVP PSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAATSANL
SEQ ID NO: 404 – 馬堡病毒VP40核酸序列	ATGGCGTCTAGTTCTAATTATAATACTTATATGCAATATCTAAATCCACC ACCATATGCGGATCATGGTGCTAATCAACTAATTCCAGCGGATCAACT ATCTAATCAACATGGAATTACACCAAATTATGTTGGAGATCTAAATCTA GATGATCAGTTTAAAGGAAATGTTTGTCATGCGTTTACACTAGAAGCG ATTATTGATATTTCTGCGTATAATGAAAGAACAGTAAAAGGTGTACCA GCTTGGCTACCACTAGGAATTATGTCTAATTTTGAATATCCACTAGCGC ATACAGTAGCGGCGCTATTGACAGGATCTTATACAATTACACAGTTTA CACATAATGGACAAAAGTTTGTTAGAGTAAATAGACTAGGAACTGGA ATACCAGCGCATCCACTAAGAATGCTAAGAGAAGGAAATCAAGCTTT TATTCAAAATATGGTTATTCCAAGAAATTTCTCTACAAATCAGTTTACT TATAATCTAACTAATCTAGTACTATCTGTACAAAAGCTACCAGATGATG CTTGGAGACCATCTAAAGATAAACTAATTGGAAATACAATGCATCCAG CGATTTCTATTCATCCAAATCTACCACCAATAGTACTACCAACTGTAAA GAAACAAGCGTATAGACAACATAAGAATCCAAATAATGGACCACTAT TGGCGATTTCTGGAATTCTACATCAACTAAGAGTAGAAAAGGTACCA GAAAAGACATCTTTGTTTAGAATTTCTCTACCAGCGGATATGTTTTCT GTAAAAGAAGGAATGATGAAGAAAAGAGGAGAATCTTCTCCAGTAG TATATTTTCAAGCGCCAGAAAATTTTCCATTGAATGGTTTTAATAATAG ACAAGTAGTACTAGCGTATGCGAATCCAACACTATCTGCGATATAA
SEQ ID NO: 405 - 馬堡病毒VP40胺基酸序列	MASSSNYNTYMQYLNPPPYADHGANQLIPADQLSNQHGITPNYVGDLN LDDQFKGNVCHAFTLEAIIDISAYNERTVKGVPAWLPLGIMSNFEYPLAH TVAALLTGSYTITQFTHNGQKFVRVNRLGTGIPAHPLRMLREGNQAFIQ NMVIPRNFSTNQFTYNLTNLVLSVQKLPDDAWRPSKDKLIGNTMHPAISI HPNLPPIVLPTVKKQAYRQHKNPNNGPLLAISGILHQLRVEKVPEKTSLF RISLPADMFSVKEGMMKKRGESSPVVYFQAPENFPLNGFNNRQVVLAY ANPTLSAI

【0200】

序列最佳化

包含本文所提供之rMVA之多順反子核酸插入物的一或多個核酸序列可經最佳化以用於MVA載體中。最佳化包括密碼子最佳化，其採用緘默突變以將來自原生序列之所選擇密碼子改變為由宿主-載體系統最佳表現之同義密碼子。其他類型之最佳化包括使用緘默突變以中斷均聚物鏈段或轉錄終止子模體。此等最佳化策略中之每一者可改良基因之穩定性、改良轉錄本之穩定性或改良自序列表現蛋白質之含量。在例示性實施例中，異

源DNA插入序列中均聚物鏈段之數目將減少以使構築體穩定。可為類似於牛痘終止信號之任何東西提供緘默突變。

【0201】 在例示性實施例中，序列經密碼子最佳化以用於在MVA中表現；具有> 5個去氧鳥苷、> 5個去氧胞苷、> 5個去氧腺苷及> 5個去氧胸苷之連串(run)之序列間雜有緘默突變，以最小化歸因於框移突變所致之表現損失。

【0202】 特定言之，用於插入之核酸可藉由密碼子最佳化初始DNA序列來最佳化。舉例而言，「Invitrogen GeneArt Gene軟體」可用於密碼子最佳化DNA序列。為了充分最佳化基因序列，均聚物序列(富含G/C或T/A之區域)間雜有一或多個緘默突變。在存在於核酸插入序列中之情況下，MVA轉錄終止子(T5NT (UUUUUNU))間雜有一或多個緘默突變。其他最佳化可包括例如添加Kozak序列(GCCACC/ATG)、添加第二終止密碼子及添加牛痘病毒轉錄終止子(具體言之「TTTTTAT」)或其變異體及/或組合。

【0203】

醫藥組合物

本發明之重組MVA病毒載體容易單獨或以組合形式調配為用於獸醫學或人類用途之醫藥組合物。醫藥組合物可包含醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑、載劑或佐劑，或在替代實施例中，包含一或多種抗原劑，例如來源於傳染病之抗原，或在替代實施例中，包含腫瘤相關抗原。

【0204】 在一個實施例中，rMVA係用作對感染物有效增強免疫原性以保護免受感染及/或治療感染之佐劑，rMVA包含編碼至少兩種或超過兩種如本文所述之免疫檢查點抑制劑肽的多順反子核酸插入物。在替代實

施例中，rMVA用作有效增強感染物免疫原性以保護免受感染及/或治療感染之疫苗，該rMVA包含編碼至少兩種或更多種如本文所述之免疫檢查點抑制劑肽及一或多種抗原肽的多順反子核酸插入物。

【0205】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」涵蓋標準醫藥載劑中之任一者，諸如適合於非經腸投與(諸如藉由肌肉內、關節內(關節中)、靜脈內、皮內、腹膜內及皮下途徑)之彼等醫藥載劑。此類調配物之實例包括含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者血液等張之溶質的水性及非水性等張無菌注射溶液；及可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑之水性及非水性無菌懸浮液。一種例示性醫藥學上可接受之載劑係生理食鹽水。

【0206】 其他生理學上可接受之稀釋劑、賦形劑、載劑或額外佐劑及其調配物為熟習此項技術者已知。

【0207】 在一些實施例中，額外佐劑用作其他免疫反應增強劑。在各種實施例中，免疫反應增強劑係選自由以下組成之群：基於明礬之佐劑、基於油之佐劑、Specol、RIBI、TiterMax、Montanide ISA50或Montanide ISA 720、GM-CSF、基於非離子性嵌段共聚物之佐劑、基於溴化二甲基二(十八基)銨(DDA)之佐劑AS-1、AS-2、基於Ribi佐劑系統之佐劑、QS21、Quil A、SAF (呈其微流化形式之Syntex佐劑(SAF-m))、溴化二甲基-二(十八基)銨(DDA)、基於人類補體之佐劑m、微卡(vaccae)、ISCOMS、MF-59、SBAS-2、SBAS-4、Enhanzyn®、RC-529、AGPs、MPL-SE、QS7、七葉素(Escin)；毛地黃皂苷(Digitonin)；滿天星(Gypsophila)；及藜麥皂苷。

【0208】 用於本文所描述之方法中之組合物可藉由例如選自以下之

途徑投與：非經腸、肌肉內、動脈內、血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、經皮、透皮、經眼、吸入、頰內、舌下、經舌(perilingual)、經鼻、局部投與及經口投與。較佳的投與方法可視各種因素(例如所投與之組合物的組分及所治療之病狀之嚴重程度)而變化。適合於經口投與之調配物可由液體溶液(諸如將有效量之組合物溶解於稀釋劑(例如水、鹽水或PEG-400)中)、膠囊、藥囊或錠劑組成，各自含有預定量之疫苗。醫藥組合物亦可為供吸入至例如支氣管道的氣霧劑調配物。氣霧劑調配物可與加壓的醫藥學上可接受之推進劑(例如二氯二氟甲烷、丙烷或氮氣)混合。

【0209】 出於本發明之目的，適合於遞送治療或生物活性劑之醫藥組合物可包括例如錠劑、膠囊錠、膠囊、丸劑、散劑、顆粒劑、懸浮液、乳液、溶液、凝膠、水凝膠、口服凝膠、糊劑、滴眼劑、軟膏、乳膏、硬膏劑、頓服藥(drench)、遞送裝置、栓劑、灌腸劑、可注射劑、植入物、噴霧劑或氣霧劑。此等調配物中之任一種可藉由此項技術中熟知且公認之方法製備。參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第21版), A. R. Gennaro, Lippincott Williams及Wilkins編, 2005；及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, J. Swarbrick編, Informa Healthcare, 2006，其中之每一者在此以引用之方式併入。

【0210】 適合於經口投與之調配物可由以下組成：(a)液體溶液，諸如將有效量之疫苗溶解於稀釋劑中，該等稀釋劑諸如水、鹽水或PEG 400；(b)膠囊、藥囊或錠劑，各自含有預定量之疫苗，如液體、固體、粒劑或明膠；(c)於適當液體中之懸浮液；(d)適合的乳液；及(e)多醣聚合物，諸如幾丁質。疫苗(單獨或與其他適合的組分組合)亦可製成經由吸入至例如支氣管通道而投與的氣霧劑調配物。可將氣溶膠調配物置於可接受

之加壓推進劑中，諸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮氣及其類似物。

【0211】 適合用於直腸投與之調配物包括例如栓劑，其由疫苗與栓劑基質組成。適合的栓劑基質包括天然或合成三酸甘油酯或石蠟烴。另外，亦有可能使用明膠經直腸膠囊，其由疫苗與基質之組合組成，該基質包括例如液體三酸甘油酯、聚乙二醇及石蠟烴。本發明之疫苗亦可與細胞介素一起共投與以進一步增強免疫原性。細胞介素可藉由熟習此項技術者已知之方法投與，例如作為呈質體形式之核酸分子或作為蛋白質或融合蛋白。

【0212】

使用方法

本發明之組合物可用作佐劑以增強免疫反應或誘導免疫反應之疫苗。

【0213】 在例示性實施例中，本發明提供一種供用於預防有需要之個體(例如未暴露之個體)之感染之方法中的佐劑，該方法包含向個體投與本發明之組合物與有效量之抗原劑的組合。或者，本發明提供一種用於預防有需要之個體(例如未暴露之個體)之感染之方法中的疫苗，該方法包含向個體投與本發明之組合物。該方法之結果為個體部分或完全地對感染免疫。

【0214】 在其他例示性實施例中，本發明提供一種供用於治療有需要之個體之病狀(諸如癌症)之方法中的佐劑，該方法包含向該個體投與本發明之組合物與有效量之腫瘤相關抗原劑的組合。替代地，本發明提供一種用於治療有需要之個體之病狀(諸如癌症)之方法中的疫苗，該方法包含向該個體投與本發明之組合物。

【0215】在例示性實施例中，本發明提供一種用於治療感染物(例如，暴露個體，諸如最近已暴露但尚無症狀之個體，或最近已暴露且僅有輕度症狀之個體)之方法中的佐劑，該方法包含向該個體投與本發明之組合物與治療有效量之靶向該感染物之抗原劑的組合。在例示性實施例中，本發明提供一種用於治療感染物(例如，暴露個體，諸如最近已暴露但尚無症狀之個體，或最近已暴露且僅有輕度症狀之個體)之方法中的疫苗，該方法包含向該個體投與本發明之組合物。治療結果為個體具有改善的治療概況。結果為改善治療概況。在一些情況下，與同等的未經治療對照相比，治療可改善其病症或症狀例如5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%，如藉由任何標準技術所量測。在一些情況下，治療可引起抑制感染物複製，減少感染物力價或負載，根除或清除感染物。在其他實施例中，治療可引起改善一或多個感染症狀，包括上文鑑別之任何症狀。根據此實施例，可藉由偵測症狀之改善或不存在症狀而評定治療確認。

【0216】根據所描述之方法的待治療之個體可為已由開業醫師診斷為患有此類病狀之個體。診斷可藉由任何適合的手段執行。預防感染之發展的個體可以已接受或可以尚未接受此類診斷。熟習此項技術者應理解，歸因於存在一或多個風險因素(例如暴露於2019-nCOV等)，待根據本發明治療之個體可使用標準測試鑑別或在未檢查之情況下可鑑別為處於高風險下的個體。

【0217】在其他實施例中，治療可引起減少或消除個體將感染傳輸至另一未感染個體之能力。一般使用與用於測定病症改善之相同方法來評定根據此實施例治療之確認，但預防傳染所必需之病毒效價或病毒負荷減

少可不同於改善病症所必需之病毒效價或病毒負荷減少。

【0218】 在一個實施例中，本發明係一種藉由向個體投與編碼兩種或更多種免疫檢查點抑制劑肽與抗原劑之組合的本文所述之重組MVA病毒載體來在個體(例如人類)中誘導免疫反應之方法。免疫反應可為細胞免疫反應或體液免疫反應或其組合。

【0219】 可例如藉由注射(例如肌肉內、動脈內、血管內、靜脈內、腹膜內或皮下)投與組合物。

【0220】 應瞭解，可同時或依序(例如增強)採用大於一種投與本發明之疫苗之途徑。另外，本發明之佐劑或疫苗可與傳統免疫方法組合使用，該等傳統免疫接種方法諸如採用蛋白質抗原、牛痘病毒及滅活病毒作為疫苗。因此，在一個實施例中，向個體投與本發明之疫苗(個體用本發明之疫苗「初免」)，且接著投與傳統疫苗(個體用傳統疫苗「增強」)。在另一實施例中，首先向個體投與傳統疫苗，接著投與本發明之佐劑或疫苗。在另一實施例中，共投與本發明之傳統疫苗及佐劑或疫苗。

【0221】 儘管不受任何特定機制束縛，但咸信在用如本文所描述之醫藥組合物接種後，宿主之免疫系統對佐劑以及抗原劑或疫苗起反應，產生對感染物或腫瘤相關抗原具有特異性之抗體、分泌物及血清；及產生對靶向劑具有特異性之細胞介導之免疫反應。由於疫苗接種，宿主變得至少部分地或完全對所靶向感染免疫，或對發展由所靶向感染引起之中度或重度疾病具有抗性。

【0222】 在一些實施例中，投與為一次。在一些實施例中，重複投與至少兩次、至少3次、至少4次、至少5次、至少6次、至少7次、至少8次或超過8次。

【0223】 在一個實施例中，重複投與兩次。

【0224】 在一個實施例中，提供約2-8、約4-8或約6-8次投與。

【0225】 在一個實施例中，在投與之間提供約1至4週、2至4週、3至4週、1週、2週、3週、4週或超過4週的時間間隔。

【0226】 在一個具體實施例中，在2次投與之間使用4週間隔。

【0227】

劑量

佐劑與抗原劑或疫苗之組合以與劑量調配物相容之方式且以治療有效、免疫原性及保護性之量投與。待投與之量視所治療之個體而定，包括例如個體免疫系統合成抗體及必要時產生細胞介導之免疫反應的能力。投與所需之活性成分之精確量視醫師之判斷而定，且可基於逐個患者而進行監測。然而，適合的劑量範圍可容易地由熟習此項技術者判定，且一般在約5.0×10^6 $TCID_{50}$至約5.0×10^9 $TCID_{50}$範圍內。劑量亦可視(但不限於)以下而定：投與途徑、患者之健康狀況及體重以及調配物之性質。

【0228】 本發明之醫藥組合物以將在治療上有效增強靶向抗原之免疫原性的此類量投與。所投與之劑量視待治療之個體(例如投與方式，及所治療之個體之年齡、體重、免疫系統能力及一般健康狀況)而定。組合物以一定量投與以提供增強或引發免疫反應而無過度不良生理學作用之充足表現量。較佳地，本發明之組合物以例如以下劑量投與：在1.0×10^4與9.9×10^{12} $TCID_{50}$之間的病毒載體，較佳在1.0×10^5 $TCID_{50}$與1.0×10^{11} $TCID_{50}$ pfu之間，更佳地在1.0×10^6與1.0×10^{10} $TCID_{50}$ pfu之間，或最佳地在5.0×10^6與5.0×10^9 $TCID_{50}$之間。組合物可包括例如至少5.0×10^6 $TCID_{50}$之病毒載體(例如1.0×10^8 $TCID_{50}$之病毒載體)。醫師或研究人員

可決定適當量及給藥方案。

【0229】 該方法之組合物可包括例如1.0×10^4與9.9×10^{12} $TCID_{50}$之間的病毒載體，較佳在1.0×10^5 $TCID_{50}$與1.0×10^{11} $TCID_{50}$ pfu之間，更佳地在1.0×10^6與1.0×10^{10} $TCID_{50}$ pfu之間，或最佳地在5.0×10^6與5.0×10^9 $TCID_{50}$之間。組合物可包括例如至少5.0×10^6 $TCID_{50}$之病毒載體(例如1.0×10^8 $TCID_{50}$之病毒載體)。方法可包括例如向個體投與組合物兩次或更多次。

【0230】 術語「有效量」意謂以臨床上相關方式投與組合物以改善、抑制或減輕個體之病狀或病症之症狀(例如改善、抑制或減輕沙粒狀病毒感染，或提供對感染之有效免疫反應)之量。個體中之任何改善被認為足夠達成治療。較佳地，足以治療之量為防止所靶向感染或癌症之一或多種症狀之發生的量，或降低其嚴重程度的量，或減少個體罹患該一或多個症狀之時長(例如相對於未經本發明之組合物處理之對照個體，至少10%、20%或30%，更佳至少50%、60%或70%，且最佳至少80%、90%、95%、99%或更大)。

【0231】 在一些情況下，可能需要將本發明之rMVA與針對超過一種感染物，尤其其他病毒誘導保護性反應之免疫原性組合物組合。舉例而言，本發明之佐劑組合物可與其他基因免疫接種疫苗同時、分開或依序投與，該等其他基因免疫接種疫苗諸如針對以下之彼等疫苗：流感(Ulmer, J. B.等人, Science 259: 1745-1749 (1993)；Raz, E.等人, PNAS (USA) 91 :9519-9523 (1994))、瘧疾(Doolan, D. L.等人, J. Exp. Med. 183:1739-1746 (1996)；Sedegah, M.等人, PNAS (USA) 91 :9866-9870 (1994))及肺結核(Tascon, R. C.等人, Nat. Med. 2:888-892 (1996))。

【0232】

投與

如本文所用，術語「投與」係指向個體給予一定劑量之本發明之醫藥組合物之方法。用於本文所描述之方法中之組合物可藉由例如選自以下之途徑投與：非經腸、經皮、透皮、經眼、吸入、頰內、舌下、經舌、經鼻、經直腸、局部投與及經口投與。非經腸投與包括靜脈內、腹膜內、皮下、動脈內、血管內及肌肉內投與。較佳的投與方法可視各種因素(例如所投與之組合物的組分及所治療之病狀之嚴重程度)而變化。

【0233】 本發明之醫藥組合物(例如佐劑或疫苗)之投與可藉由熟習此項技術者已知之途徑中之任一者進行。可例如藉由肌肉內注射進行投與。用於本文所描述之方法中之組合物亦可藉由例如選自以下之途徑投與：非經腸、經皮、透皮、經眼、吸入、頰內、舌下、經舌、經鼻、經直腸、局部投與及經口投與。非經腸投與包括靜脈內、腹膜內、皮下及肌肉內投與。較佳的投與方法可視各種因素而變化，該等因素例如所投與之組合物的組分及所治療之病狀之嚴重程度。

【0234】 另外，可向個體給予單次或多次投與本發明之組合物。舉例而言，對所靶向之抗原劑尤其敏感之個體可能需要多次治療來建立及/或維持針對病毒的保護措施。由本文所描述之醫藥組合物提供的誘導之免疫水準可藉由例如量測中和分泌抗體及血清抗體之量來監測。接著，可視需要調整或重複劑量以維持所需水準之針對病毒感染的保護。

【0235】

實施例

本文中提供至少以下實施例：

1. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含異源多順反子核酸，其中多順反子核酸編碼(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$，其中x=2-10，且M為甲硫胺酸。

2. 一種包含異源多順反子核酸之rMVA病毒載體，其中多順反子核酸編碼((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸。

3. 如實施例1或2中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含選自SEQ ID NO. 1-56之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

4. 如實施例1至3中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含選自SEQ ID NO: 1-15之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

5. 如實施例1至4中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含選自SEQ ID NO: 1或5之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

6. 如實施例1至5中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

7. 如實施例1至5中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

8. 如實施例1至7中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ ID NO: 57-90之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

9. 如實施例1至8中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ ID NO: 65之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

10. 如實施例1至8中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ ID NO: 66之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

11. 如實施例1至10中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含選自SEQ ID NO: 91-127之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

12. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含選自SEQ ID NO: 93、120及123之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

13. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含胺基酸序列RX(R/K)R，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 91)。

14. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含胺基酸序列RX(R/K)R，其中X=R、K或H (SEQ ID NO: 92)。

15. 如實施例1至12中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係RAKR (SEQ ID NO: 93)。

16. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係RRRR (SEQ ID NO: 94)。

17. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係RKRR (SEQ ID NO: 95)。

18. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係RRKR (SEQ ID NO: 96)。

19. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係RKKR (SEQ ID NO: 97)。

20. 如實施例1至11中任一項之rMVA，其中該可裂解肽為SEQ ID NO: 123-127之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

21. 如實施例1至12中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係SEQ ID NO: 123之胺基酸或與其至少95%一致之胺基酸序列。

22. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼選自SEQ ID NO: 309-324之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

23. 如實施例1至22中任一項之rMVA，其中x≥4。

24. 如實施例1至22中任一項之rMVA，其中x=3、4或5。

25. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼選自SEQ ID NO: 325-340之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

26. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼選自SEQ ID NO: 341-344之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

27. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼選自SEQ ID NO: 345-348之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

28. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼SEQ ID NO: 325之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

29. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼SEQ ID NO: 329之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

30. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼SEQ ID NO: 333之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

31. 如實施例1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸編碼SEQ ID NO: 337之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

32. 如實施例1至31中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸進一步編碼抗原肽。

33. 如實施例32之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由感染物及腫瘤

相關抗原組成之群。

34. 如實施例33之rMVA，其中該感染物係病毒、細菌、真菌、寄生蟲或阿米巴原蟲。

35. 如實施例34之rMVA，其中該病毒係選自由以下組成之群：腺病毒；疱疹病毒；痘病毒；單股DNA；微小病毒；雙股RNA病毒；里奧病毒；正單股RNA病毒；冠狀病毒；小核糖核酸病毒；披衣病毒；負單股RNA病毒；正黏液病毒；棒狀病毒；單股RNA反轉錄病毒；雙股DNA反轉錄病毒；黃病毒科病毒；α病毒；絲狀病毒科病毒；副黏液病毒科病毒；棒狀病毒科病毒；尼亞米病毒科病毒；沙粒病毒科病毒；布尼亞病毒科病毒；或蛇形病毒科病毒；及正黏液病毒科病毒。

36. 如實施例32之rMVA，其中抗原肽係衍生自伊波拉病毒、伊波拉病毒之包膜醣蛋白、伊波拉病毒之基質蛋白VP40；賴薩病毒、賴薩病毒蛋白Z；茲卡病毒、茲卡病毒非結構蛋白1 (NSP-1)；馬堡病毒；馬堡病毒醣蛋白；馬堡VP40基質蛋白；瘧原蟲屬寄生蟲；鐮狀瘧原蟲；瘧原蟲屬環子孢子蛋白(CSP)；瘧原蟲屬雄配子母細胞表面蛋白P230p (Pfs230抗原)；橫穿細胞所必需之瘧原蟲屬子孢子微線體蛋白(SPECT2)；瘧原蟲屬GTP結合蛋白；推定抗原；人類免疫缺乏病毒；HIV Env蛋白；HIV gp41；HIV gp120；HIV gp160；HIV Gag蛋白；HIV MA；HIV CA；HIV SP1；HIV NC；HIV SP2；HIV P6；HIV Pol蛋白；HIV RT；HIV核糖核酸酶H；HIV IN；及HIV PR；或其片段。

37. 如實施例32之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由以下組成之群：SARS-CoV2；SARS-CoV2全長S蛋白武漢病毒株；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2 S蛋白；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異

體；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體+；藉由2個脯胺酸取代穩定之SARS-CoV2全長S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2全長穩定S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體+；SARS-CoV2 E蛋白；SARS-CoV2 M蛋白；SARS-CoV2 PP1ab聚合蛋白胺基酸序列；SARS-CoV2 PP1a聚合蛋白胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP1-3胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP4-11胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 ORF1b聚合蛋白NSP12-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP12胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP13-14胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP15-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；MUC-1 MARV GPTM胺基酸序列；馬堡病毒VP40胺基酸序列；及MUC-1-ECD-MARVTM-ICD序列；或其片段。

38. 如實施例33之rMVA，其中該腫瘤相關抗原衍生自癌胚腫瘤相關抗原、癌病毒腫瘤相關抗原、過度表現/積聚腫瘤相關抗原、癌症-睪丸腫瘤相關抗原、譜系限制性腫瘤相關抗原、突變腫瘤相關抗原或個體基因型腫瘤相關抗原或其片段。

39. 如實施例33之rMVA，其中該腫瘤相關抗原係衍生自b黑素瘤抗原(BAGE)家族、癌症相關基因(CAGE)家族、G抗原(GAGE)家族、黑素瘤抗原(MAGE)家族、肉瘤抗原(SAGE)家族及X抗原(XAGE)家族、CT9、CT10、NY-ESO-1、L抗原(LAGE) 1、傾向在腫瘤中表現之黑素瘤抗原(PRAME)及滑膜肉瘤X (SSX) 2、由T細胞-1/2識別之黑素瘤抗原(Melan-A/MART-1/2)、Gp100/pmel17、酪胺酸相關蛋白(TRP) 1及2、胰多肽、黑皮質素1受體(MC1R)及前列腺特異性抗原、β-連環蛋白、乳癌抗

原(BRCA) 1/2、週期素依賴性激酶(CDK) 4、慢性骨髓性白血病抗原(CML) 66、纖維結合蛋白、p53、Ras或TGF-βRII或其片段。

40. 如實施例32之rMVA，其中該抗原肽係衍生自黏蛋白1或其片段。

41. 如實施例40之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係由核酸序列SEQ ID NO: 402或與其至少95%一致之核酸序列編碼。

42. 如實施例40之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽為SEQ ID NO: 403，或與其至少95%一致之胺基酸序列。

43. 如實施例40之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1之胞外域片段。

44. 如實施例43之rMVA，其中人類黏蛋白1之胞外域片段係選自SEQ ID NO: 358-361或與其至少95%一致之胺基酸序列。

45. 如實施例40之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1之胞內域片段。

46. 如實施例45之rMVA，其中人類黏蛋白1之胞內域片段為SEQ ID NO: 362或與其至少95%一致之胺基酸序列。

47. 如實施例40之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1 1串聯重複。

48. 如實施例47之rMVA，其中該人類黏蛋白1 1串聯重複序列為SEQ ID NO: 363或與其至少95%一致之胺基酸序列。

49. 如實施例40之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1 4串聯重複。

50. 如實施例49之rMVA，其中該人類黏蛋白1 4串聯重複序列為

SEQ ID NO: 364或與其至少95%一致之胺基酸序列。

51. 如實施例32之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 349-357之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

52. 如實施例32之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 358-394之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

53. 如實施例51至52中任一項之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 350、354、356、365、366、367、368、369、377、379之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

54. 如實施例32至53中任一項之rMVA，其中該抗原肽包括分泌信號。

55. 如實施例54之rMVA，其中該分泌信號與該抗原肽之N端融合。

56. 如實施例55之rMVA，其中該分泌信號係選自SEQ ID NO: 57-90之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

57. 如實施例56之rMVA，其中該分泌信號係SEQ ID No. 65之胺基酸序列之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

58. 如實施例56之rMVA，其中該分泌信號係SEQ ID No. 66之胺基酸序列，或與其至少95%一致之胺基酸序列。

59. 如實施例1至58中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸插入至MVA的選自I、II、III、IV、V或VI之一或多個缺失位點中。

60. 如實施例1至58中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸係在天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點或在必需或非必需MVA基因之間插入至MVA中。

61. 如實施例1至58中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸插入至相同天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點或相同必需或非必需MVA基因之間。

62. 如實施例1至58中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸插入至不同天然缺失位點、不同經修飾之缺失位點或不同必需或非必需MVA基因之間。

63. 如實施例1至58中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸插入兩個必需及高度保守MVA基因之間。

64. 如實施例1至58中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸係選自MVA基因I8R與G1L之間、在MVA基因A50R與B1R之間的經重構及修飾之缺失位點III、或在MVA基因A5與A6L之間的位點處插入至該MVA中。

65. 如實施例32至64中任一項之rMVA，其中所編碼之抗原肽胺基酸序列係在甲硫胺酸(M)起始密碼子下游之開放閱讀框架中。

66. 一種增加患者對目標抗原之免疫反應的方法，其包含向該患者投與有效量的如實施例1至65中任一項之rMVA病毒載體，其中該患者已被投與或正被投與有效量的該目標抗原。

67. 如實施例66之方法，其中該rMVA病毒載體係與該目標抗原投與同時或在其之後投與。

68. 如實施例66至67中任一項之方法，其中該目標抗原係選自由感染物及腫瘤相關抗原組成之群。

69. 如實施例68之方法，其中該感染物係病毒、細菌、真菌、寄生蟲或阿米巴原蟲。

70. 如實施例69之方法，其中該病毒係選自由以下組成之群：腺病

毒；疱疹病毒；痘病毒；單股DNA；微小病毒；雙股RNA病毒；里奧病毒；正單股RNA病毒；冠狀病毒；小核糖核酸病毒；披衣病毒；負單股RNA病毒；正黏液病毒；棒狀病毒；單股RNA反轉錄病毒；雙股DNA反轉錄病毒；黃病毒科病毒；α病毒；絲狀病毒科病毒；副黏液病毒科病毒；棒狀病毒科病毒；尼亞米病毒科病毒；沙粒病毒科病毒；布尼亞病毒科病毒；或蛇形病毒科病毒；及正黏液病毒科病毒。

71. 如實施例66-67之方法，其中該目標抗原係衍生自伊波拉病毒、伊波拉病毒之包膜醣蛋白、伊波拉病毒之基質蛋白VP40；賴薩病毒、賴薩病毒蛋白Z；茲卡病毒、茲卡病毒非結構蛋白1 (NSP-1)；馬堡病毒；馬堡病毒醣蛋白；馬堡VP40基質蛋白；瘧原蟲屬寄生蟲；鐮狀瘧原蟲；瘧原蟲屬環子孢子蛋白(CSP)；瘧原蟲屬雄配子母細胞表面蛋白P230p (Pfs230抗原)；橫穿細胞所必需之瘧原蟲屬子孢子微線體蛋白(SPECT2)；瘧原蟲屬GTP結合蛋白；推定抗原；人類免疫缺乏病毒；HIV Env蛋白；HIV gp41；HIV gp120；HIV gp160；HIV Gag蛋白；HIV MA；HIV CA；HIV SP1；HIV NC；HIV SP2；HIV P6；HIV Pol蛋白；HIV RT；HIV核糖核酸酶H；HIV IN；及HIV PR，或其片段。

72. 如實施例66-67之方法，其中該目標抗原係衍生自由以下組成之群：SARS-CoV2；SARS-CoV2全長S蛋白武漢病毒株；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2 S蛋白；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體+；藉由2個脯胺酸取代穩定之SARS-CoV2全長S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2全長穩定S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體+；SARS-CoV2 E蛋白；

SARS-CoV2 M蛋白；SARS-CoV2 PP1ab聚合蛋白胺基酸序列；SARS-CoV2 PP1a聚合蛋白胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP1-3胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP4-11胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 ORF1b聚合蛋白NSP12-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP12胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP13-14胺基酸序列(Wuhan Hu1)；及SARS-CoV2 NSP15-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；或其片段。

73. 如實施例68之方法，其中該腫瘤相關抗原係衍生自癌胚腫瘤相關抗原、癌病毒腫瘤相關抗原、過度表現/積聚腫瘤相關抗原、癌症-睪丸腫瘤相關抗原、譜系限制性腫瘤相關抗原、突變腫瘤相關抗原或個體基因型腫瘤相關抗原或其片段。

74. 如實施例68之方法，其中該腫瘤相關抗原係衍生自b黑素瘤抗原(BAGE)家族、癌症相關基因(CAGE)家族、G抗原(GAGE)家族、黑素瘤抗原(MAGE)家族、肉瘤抗原(SAGE)家族及X抗原(XAGE)家族、CT9、CT10、NY-ESO-1、L抗原(LAGE) 1、傾向在腫瘤中表現之黑素瘤抗原(PRAME)及滑膜肉瘤X (SSX) 2、由T細胞-1/2識別之黑素瘤抗原(Melan-A/MART-1/2)、Gp100/pmel17、酪胺酸相關蛋白(TRP) 1及2、胰多肽、黑皮質素1受體(MC1R)及前列腺特異性抗原、β-連環蛋白、乳癌抗原(BRCA) 1/2、週期素依賴性激酶(CDK) 4、慢性骨髓性白血病抗原(CML) 66、纖維結合蛋白、p53、Ras或TGF-βRII或其片段。

75. 如實施例66至67中任一項之方法，其中該目標抗原係衍生自黏蛋白1或其片段。

76. 如實施例75之方法，其中該黏蛋白1抗原肽係由核酸序列SEQ

ID NO: 402或與其至少95%一致之核酸序列編碼。

77. 如實施例75之方法，其中該黏蛋白1抗原肽為SEQ ID NO: 403或與其至少95%一致之胺基酸序列。

78. 如實施例75之方法，其中該黏蛋白1目標抗原係人類黏蛋白1之胞外域片段。

79. 如實施例78之方法，其中人類黏蛋白1之胞外域片段係選自SEQ ID NO: 358-361或與其至少95%一致之胺基酸序列。

80. 如實施例75之方法，其中該黏蛋白1目標抗原係人類黏蛋白1之胞內域片段。

81. 如實施例80之方法，其中人類黏蛋白1之胞內域片段為SEQ ID NO: 362或與其至少95%一致之胺基酸序列。

82. 如實施例75之方法，其中該黏蛋白1目標抗原係人類黏蛋白1 1串聯重複序列。

83. 如實施例82之方法，其中該人類黏蛋白1 1串聯重複序列為SEQ ID NO: 363或與其至少95%一致之胺基酸序列。

84. 如實施例75之方法，其中該黏蛋白1目標抗原係人類黏蛋白1 4串聯重複序列。

85. 如實施例84之方法，其中人類黏蛋白1 4串聯重複序列為SEQ ID NO: 364或與其至少95%一致之胺基酸序列。

86. 如實施例66至67中任一項之方法，其中該目標抗原係衍生自選自SEQ ID NO: 349-357之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

87. 如實施例66至67中任一項之方法，其中該目標抗原係衍生自選自SEQ ID NO: 358-394之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

88. 如實施例66至67中任一項之方法，其中該目標抗原係衍生自選自SEQ ID NO: 350、354、356、365、366、367、368、369、377、379之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

89. 一種包含異源多順反子核酸之rMVA病毒載體，其中多順反子核酸編碼(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-抗原肽)，其中x=1-10，且M係甲硫胺酸。

90. 一種包含異源多順反子核酸之rMVA病毒載體，其中多順反子核酸編碼(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜肽)，其中x=1-10，且M係甲硫胺酸。

91. 一種包含異源多順反子核酸之rMVA病毒載體，其中多順反子核酸編碼(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(醣蛋白信號肽-抗原肽-醣蛋白跨膜肽-可裂解肽)(病毒基質蛋白)，其中x=1-10，且M係甲硫胺酸。

92. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含編碼多肽之異源多順反子核酸插入物，其中該多肽包含((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(抗原肽))，其中x=1-10，且M係甲硫胺酸。

93. 如實施例89至92中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含選自SEQ ID NO. 1-56之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

94. 如實施例89至93中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含選自SEQ ID NO. 1-15之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

95. 如實施例89至94中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑

肽包含選自SEQ ID NO. 1或5之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

96. 如實施例89至95中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含SEQ ID NO. 1之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

97. 如實施例89至95中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含SEQ ID No. 5之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

98. 如實施例89至97中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ ID NO. 57-90之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

99. 如實施例89至98中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽係SEQ ID NO. 65之胺基酸序列之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

100. 如實施例89至98中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含SEQ ID NO. 66之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

101. 如實施例89至100中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含選自SEQ ID NO. 91至126之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

102. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含選自SEQ ID NO. 93、120及123之胺基酸序列。

103. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含胺基酸序列RX(R/K)R，其中X=任何胺基酸(SEQ ID NO: 91)。

104. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含胺基酸序列RX(R/K)R，其中X=R、K或H (SEQ ID NO: 92)。

105. 如實施例89至102中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係RAKR (SEQ ID NO: 93)。

106. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽為RRRR (SEQ ID NO: 94)。

107. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽為RKRR (SEQ ID NO: 95)。

108. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽為RRKR (SEQ ID NO: 96)。

109. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽為RKKR (SEQ ID NO: 97)。

110. 如實施例89至101中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含選自SEQ ID NO. 123-127之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

111. 如實施例89至102中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含SEQ ID NO. 123之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

112. 如實施例89至111中任一項之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由感染物及腫瘤相關抗原組成之群。

113. 如實施例112之rMVA，其中該感染物係病毒、細菌、真菌、寄生蟲或阿米巴原蟲。

114. 如實施例113之rMVA，其中該病毒係選自由以下組成之群：腺病毒；疱疹病毒；痘病毒；單股DNA；微小病毒；雙股RNA病毒；里奧病毒；正單股RNA病毒；冠狀病毒；小核糖核酸病毒；披衣病毒；負單股RNA病毒；正黏液病毒；棒狀病毒；單股RNA反轉錄病毒；雙股DNA反轉錄病毒；黃病毒科病毒；α病毒；絲狀病毒科病毒；副黏液病毒科病毒；棒狀病毒科病毒；尼亞米病毒科病毒；沙粒病毒科病毒；布尼亞病毒科病毒；或蛇形病毒科病毒；及正黏液病毒科病毒。

115. 如實施例89-111之rMVA，其中抗原肽係衍生自伊波拉病毒、伊波拉病毒之包膜醣蛋白、伊波拉病毒之基質蛋白VP40；賴薩病毒、賴薩病毒蛋白Z；茲卡病毒、茲卡病毒非結構蛋白1 (NSP-1)；馬堡病毒；馬堡病毒醣蛋白；馬堡VP40基質蛋白；瘧原蟲屬寄生蟲；鐮狀瘧原蟲；瘧原蟲屬環子孢子蛋白(CSP)；瘧原蟲屬雄配子母細胞表面蛋白P230p (Pfs230抗原)；橫穿細胞所必需之瘧原蟲屬子孢子微線體蛋白(SPECT2)；瘧原蟲屬GTP結合蛋白；推定抗原；人類免疫缺乏病毒；HIV Env蛋白；HIV gp41；HIV gp120；HIV gp160；HIV Gag蛋白；HIV MA；HIV CA；HIV SP1；HIV NC；HIV SP2；HIV P6；HIV Pol蛋白；HIV RT；HIV核糖核酸酶H；HIV IN；及HIV PR；或其片段。

116. 如實施例89-111之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由以下組成之群：SARS-CoV2；SARS-CoV2全長S蛋白武漢病毒株；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2 S蛋白；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體+；藉由2個脯胺酸取代穩定之SARS-CoV2全長S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2全長穩定S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體+；SARS-CoV2 E蛋白；SARS-CoV2 M蛋白；SARS-CoV2 PP1ab聚合蛋白胺基酸序列；SARS-CoV2 PP1a聚合蛋白胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP1-3胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP4-11胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 ORF1b聚合蛋白NSP12-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP12胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP13-14胺基酸序列(Wuhan Hu1)；及SARS-CoV2 NSP15-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；或

其片段。

117. 如實施例112之rMVA，其中該腫瘤相關抗原係衍生自癌胚腫瘤相關抗原、癌病毒腫瘤相關抗原、過度表現/積聚腫瘤相關抗原、癌症-睪丸腫瘤相關抗原、譜系限制性腫瘤相關抗原、突變腫瘤相關抗原或個體基因型腫瘤相關抗原或其片段。

118. 如實施例112之rMVA，其中該腫瘤相關抗原係衍生自b黑素瘤抗原(BAGE)家族、癌症相關基因(CAGE)家族、G抗原(GAGE)家族、黑素瘤抗原(MAGE)家族、肉瘤抗原(SAGE)家族及X抗原(XAGE)家族、CT9、CT10、NY-ESO-1、L抗原(LAGE) 1、傾向在腫瘤中表現之黑素瘤抗原(PRAME)及滑膜肉瘤X (SSX) 2、由T細胞-1/2識別之黑素瘤抗原(Melan-A/MART-1/2)、Gp100/pmel17、酪胺酸相關蛋白(TRP) 1及2、胰多肽、黑皮質素1受體(MC1R)及前列腺特異性抗原、β-連環蛋白、乳癌抗原(BRCA) 1/2、週期素依賴性激酶(CDK) 4、慢性骨髓性白血病抗原(CML) 66、纖維結合蛋白、p53、Ras或TGF-βRII或其片段。

119. 如實施例89至111中任一項之rMVA，其中該抗原肽係衍生自黏蛋白1或其片段。

120. 如實施例119之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係由核酸序列SEQ ID NO: 402或與其至少95%一致之核酸序列編碼。

121. 如實施例119之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽為SEQ ID NO: 403或與其至少95%一致之胺基酸序列。

122. 如實施例119之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1之胞外域片段。

123. 如實施例122之rMVA，其中人類黏蛋白1之胞外域片段係選自

SEQ ID NO: 358-361或與其至少95%一致之胺基酸序列。

124. 如實施例119之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1之胞內域片段。

125. 如實施例124之rMVA，其中人類黏蛋白1之胞內域片段為SEQ ID NO: 362或與其至少95%一致之胺基酸序列。

126. 如實施例119之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1 1串聯重複序列。

127. 如實施例126之rMVA，其中該人類黏蛋白1 1串聯重複序列為SEQ ID NO: 363或與其至少95%一致之胺基酸序列。

128. 如實施例119之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1 4串聯重複序列。

129. 如實施例128之rMVA，其中人類黏蛋白1 4串聯重複序列為SEQ ID NO: 364或與其至少95%一致之胺基酸序列。

130. 如實施例89至111中任一項之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 349-357之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

131. 如實施例89至111中任一項之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 358-394之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

132. 如實施例89至111中任一項之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 403之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

133. 如實施例89至132中任一項之rMVA，其中醣蛋白信號肽係衍生自絲狀病毒科。

134. 如實施例89至133中任一項之rMVA，其中醣蛋白信號肽包含SEQ ID NO. 396之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

135. 如實施例89至133中任一項之rMVA，其中醣蛋白跨膜域肽包含SEQ ID NO. 398之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

136. 如實施例89至135中任一項之rMVA，其中該病毒基質蛋白包含SEQ ID NO. 400之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

137. 如實施例89至136中任一項之rMVA，其中$x \geq 4$。

138. 如實施例89至136中任一項之rMVA，其中x為3、4或5。

139. 如實施例89至138中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸插入至MVA中選自I、II、III、IV、V或VI之一或多個缺失位點中。

140. 如實施例89至138中任一項之rMVA，其中多順反子核酸係在天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點或在必需或非必需MVA基因之間插入至MVA中。

141. 如實施例89至138中任一項之rMVA，其中多順反子核酸插入至相同天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點中或相同必需或非必需MVA基因之間。

142. 如實施例89至138中任一項之rMVA，其中多順反子核酸插入至不同天然缺失位點、不同經修飾之缺失位點或不同必需或非必需MVA基因之間。

143. 如實施例89至138中任一項之rMVA，其中多順反子核酸插入兩個必需及高度保守MVA基因之間。

144. 如實施例89至138中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸係在選自MVA基因I8R與G1L之間、在MVA基因A50R與B1R之間的經重構及修飾之缺失位點III、或在MVA基因A5與A6L之間的位點處插入至該rMVA中。

145. 如實施例89至144中任一項之rMVA，其中所編碼之抗原肽胺基酸序列在甲硫胺酸(M)起始密碼子下游之開放閱讀框架中。

146. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

a)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

b)編碼抗原肽之第二核酸序列；

其中該免疫檢查點抑制劑肽係選自具有SEQ ID NO: 1-57之序列的胺基酸；及

其中該第一核酸序列及該第二核酸序列處於一或多個牛痘病毒啟動子之控制下。

147. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

a)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

b)編碼抗原肽之第二核酸序列；

其中該免疫檢查點抑制劑肽為SEQ ID NO: 1，且該第一核酸序列及該第二核酸序列處於一或多個牛痘病毒啟動子之控制下。

148. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

a)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

b)編碼抗原肽之第二核酸序列；

其中該免疫檢查點抑制劑肽為SEQ ID NO: 5，且該第一核酸序列及該第二核酸序列處於一或多個牛痘病毒啟動子之控制下。

149. 如實施例146至148中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ ID NO. 57-90之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

150. 如實施例146至149中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含SEQ ID NO. 65之胺基酸序列之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

151. 如實施例146至149中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含SEQ ID NO. 66之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

152. 如實施例146至151中任一項之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子係選自核酸序列SEQ ID NO: 128-308。

153. 如實施例152之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由感染物及腫瘤相關抗原組成之群。

154. 如實施例153之rMVA，其中該感染物係病毒、細菌、真菌、寄生蟲或阿米巴原蟲。

155. 如實施例154之rMVA，其中該病毒係選自由以下組成之群：腺病毒；疱疹病毒；痘病毒；單股DNA；微小病毒；雙股RNA病毒；里奧病毒；正單股RNA病毒；冠狀病毒；小核糖核酸病毒；披衣病毒；負單股RNA病毒；正黏液病毒；棒狀病毒；單股RNA反轉錄病毒；雙股DNA反轉錄病毒；黃病毒科病毒；α病毒；絲狀病毒科病毒；副黏液病毒科病毒；棒狀病毒科病毒；尼亞米病毒科病毒；沙粒病毒科病毒；布尼亞病毒科病毒；或蛇形病毒科病毒；及正黏液病毒科病毒。

156. 如實施例152之rMVA，其中抗原肽係衍生自伊波拉病毒、伊波

拉病毒之包膜醣蛋白、伊波拉病毒之基質蛋白VP40；賴薩病毒、賴薩病毒蛋白Z；茲卡病毒、茲卡病毒非結構蛋白1 (NSP-1)；馬堡病毒；馬堡病毒醣蛋白；馬堡VP40基質蛋白；瘧原蟲屬寄生蟲；鐮狀瘧原蟲；瘧原蟲屬環子孢子蛋白(CSP)；瘧原蟲屬雄配子母細胞表面蛋白P230p (Pfs230抗原)；橫穿細胞所必需之瘧原蟲屬子孢子微線體蛋白(SPECT2)；瘧原蟲屬GTP結合蛋白；推定抗原；人類免疫缺乏病毒；HIV Env蛋白；HIV gp41；HIV gp120；HIV gp160；HIV Gag蛋白；HIV MA；HIV CA；HIV SP1；HIV NC；HIV SP2；HIV P6；HIV Pol蛋白；HIV RT；HIV核糖核酸酶H；HIV IN；及HIV PR；或其片段。

157. 如實施例152之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由以下組成之群：SARS-CoV2；SARS-CoV2全長S蛋白武漢病毒株；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2 S蛋白；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體+；藉由2個脯胺酸取代穩定之SARS-CoV2全長S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2全長穩定S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體+；SARS-CoV2 E蛋白；SARS-CoV2 M蛋白；SARS-CoV2 PP1ab聚合蛋白胺基酸序列；SARS-CoV2 PP1a聚合蛋白胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP1-3胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP4-11胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 ORF1b聚合蛋白NSP12-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP12胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP13-14胺基酸序列(Wuhan Hu1)；及SARS-CoV2 NSP15-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；或其片段。

158. 如實施例152之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 358-394之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

159. 如實施例146至158中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列插入MVA中選自I、II、III、IV、V或VI之缺失位點中。

160. 如實施例146至158中任一項之rMVA，其中該第一核酸係在必需MVA基因之間插入至MVA中。

161. 如實施例146至160中任一項之rMVA，其中該第二核酸序列係在必需MVA基因之間插入至MVA中。

162. 如實施例146至158中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列及該第二核酸序列插入不同的天然缺失位點、不同的修飾缺失位點或不同的必需或非必需MVA基因之間。

163. 如實施例146至158中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列及該第二核酸序列插入兩個必需及高度保守MVA基因之間。

164. 如實施例146至158中任一項之rMVA，其中第一核酸序列及第二核酸序列係在選自MVA基因I8R與G1L之間、在MVA基因A50R與B1R之間的經重構及修飾之缺失位點III、或在MVA基因A5與A6L之間的位點處插入至該rMVA中。

165. 如實施例146至164中任一項之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子為SEQ ID NO: 128-130之核酸序列或與其至少95%一致之核酸序列。

166. 如實施例146至165中任一項之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子係SEQ ID NO: 130或與其至少95%一致之核酸序列。

167. 如實施例146至166中任一項之rMVA，其中所編碼之抗原肽胺基酸序列在甲硫胺酸(M)起始密碼子下游之開放閱讀框架中。

168. 如實施例146至167中任一項之rMVA，其中x≥4。

169. 如實施例146至167中任一項之rMVA，其中x為3、4或5。

170. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

i)第一核酸序列，其編碼包含(黏蛋白1胞外片段肽-醣蛋白跨膜肽-黏蛋白1胞內片段肽)之胺基酸序列；及

ii)編碼包含馬堡病毒(MARV) VP40蛋白質之胺基酸序列的第二核酸序列；及

iii)第三核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；

其中第一核酸序列、第二核酸序列及第三核酸序列處於牛痘病毒啟動子之控制下；且其中在表現後，嵌合胺基酸序列及VP40基質蛋白能夠一起組裝，形成病毒樣粒子(VLP)。

171. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

i)第一核酸序列，其包含編碼嵌合胺基酸序列之SEQ ID NO: 402之核酸序列；

ii)包含SEQ ID NO: 404之核酸序列的第二核酸序列；

iii)第三核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；

其中第一核酸序列、第二核酸序列及第三核酸序列處於牛痘病毒啟動子之控制下；且其中在表現後，嵌合胺基酸序列及VP40基質蛋白能夠一起組裝，形成病毒樣粒子(VLP)。

172. 一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

i)編碼包含SEQ ID NO: 403之胺基酸序列的嵌合胺基酸序列之第一核酸序列；及

ii)編碼包含胺基酸序列SEQ ID NO: 405之MARV VP40基質蛋白的第二核酸序列；及

iii)第三核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；

其中第一核酸序列、第二核酸序列及第三核酸序列處於牛痘病毒啟動子之控制下；且其中在表現後，嵌合胺基酸序列及VP40基質蛋白能夠一起組裝，形成病毒樣粒子(VLP)。

173. 如實施例170至172中任一項之rMVA，其中該第三核酸序列包含SEQ ID NO: 408之核酸序列或與其至少95%一致之核酸序列。

174. 如實施例170至172中任一項之rMVA，其中該第三核酸序列包含SEQ ID NO: 409之核酸序列或與其至少95%一致之核酸序列。

175. 如實施例170至172中任一項之rMVA，其中該第三核酸序列包含選自SEQ ID NO: 1、5或309-348之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸。

176. 如實施例175之rMVA，其中該第三核酸序列編碼包含SEQ ID NO: 325之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列的免疫檢查點抑制劑肽。

177. 如實施例175之rMVA，其中該第三核酸序列編碼包含SEQ ID NO: 329之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列的免疫檢查點抑

制劑肽。

178. 如實施例175之rMVA，其中該第三核酸序列編碼包含SEQ ID NO: 333之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列的免疫檢查點抑制劑肽。

179. 如實施例175之rMVA，其中該第三核酸序列編碼包含SEQ ID NO: 337之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列的免疫檢查點抑制劑肽。

180. 如實施例170至179中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列、該第二核酸序列及該第三核酸序列插入至MVA中選自I、II、III、IV、V或VI之一或多個缺失位點中。

181. 如實施例170至179中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列、該第二核酸序列及該第三核酸序列係在天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點或必需或非必需MVA基因之間插入至MVA中。

182. 如實施例170至179中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列、該第二核酸序列及該第三核酸序列插入相同的天然缺失位點、經修飾之天然缺失位點或相同的必需或非必需MVA基因之間。

183. 如實施例170至179中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列、該第二核酸序列及該第三核酸序列插入不同的天然缺失位點、不同的經修飾之缺失位點中或不同的必需或非必需MVA基因之間。

184. 如實施例170至179中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列、該第二核酸序列及該第三核酸序列係插入兩個必需及高度保守MVA基因之不同集合之間。

185. 如實施例170至179中任一項之rMVA，其中該第一核酸序列插

入MVA基因I8R與G1L之間，該第二核酸序列插入MVA基因A50R及B1R之間的經重構及修飾之缺失位點III中，且該第三核酸序列插入兩個必需MVA基因A5R與A6L之間。

186. 如實施例170至185中任一項之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子為選自SEQ ID NO: 128-308之核酸序列。

187. 如實施例170至186之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子係SEQ ID NO: 130或與其至少95%一致之核酸序列。

188. 一種增強患者之免疫反應的方法，其包含向該患者投與有效量之如實施例1至187中任一項之rMVA。

189. 一種誘導患者之針對MUC1抗原之免疫反應的方法，其包含向該患者投與有效量之如實施例89至187中任一項之rMVA。

190. 如實施例188至189之方法，其中該患者為人類。

【0236】

實例：

所主張發明藉助於以下非限制性實例進一步描述。鑒於以上揭示內容且在實驗例證之後，包括藉助於說明而非限制的，且參考附圖，本發明之其他態樣及實施例對於一般熟習此項技術者將顯而易見。

【0237】

實例1.小鼠

所有動物實驗嚴格根據美國公共衛生服務之實驗室動物之照護及用途的策略來進行。該方案由The Rockefeller University之機構動物護理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee，IACUC)批准。使用CO_2使小鼠安樂死，且作出的每種努力都為使痛苦降至最低。經

由非擬合搭配物(Advanced Bioscience Resources, Alameda, CA)獲得人類胎肝樣品。由於未獲得將識別樣品所來源之個體的資訊，因此不需要機構審查委員會批准其使用。(參見Huang J. 等人,「An AAV vector-mediated gene delivery approach facilitates reconstitution of functional human CD8$^+$ T cells in mice」, PLoS One, 2014年2月6日, 9(2), e88205. doi: 10.1371/journal.pone.0088205. eCollection 2014.PMID:24516613)

【0238】六至八週齡雌性BALB/c小鼠係購自The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)。呈現嚴重複合免疫缺乏突變及介白素(IL)-2受體γ鏈缺乏之特徵的NOD.Cgtm1Unc Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ (NSG)小鼠亦購自Jackson Laboratories，且維持在The Rockefeller University Comparative Bioscience Center之動物設施中在特定無病原體條件下。所有小鼠均在標準條件下維持在The Rockefeller University的實驗室動物研究中心且協定由The Rockefeller University的機構動物護理及使用委員會批准(保障號A3081-01)。

【0239】

實例2.產生HIS-CD8小鼠

構築編碼人類IL-3、IL-15、GM-CSF及HLAA*0201之重組AAV9 (rAAV9)載體之製備。(參見Huang J.等人,「An AAV vector-mediated gene delivery approach facilitates reconstitution of functional human CD8$^+$ T cells in mice」, PLoS One, 2014年2月6日, 9(2), e88205. doi: 10.1371/journal.pone.0088205. eCollection 2014.PMID:24516613)

【0240】四週齡NSG小鼠藉由胸周注射經rAAV9編碼HLA-A*0201及藉由IV注射經rAAV9編碼HLA-A*0201及AAV9編碼人類IL-3、IL-15及

GM-CSF轉導。(參見Huang J.等人,「An AAV vector-mediated gene delivery approach facilitates reconstitution of functional human CD8$^+$ T cells in mice」, PLoS One, 2014年2月6日, 9(2), e88205. doi: 10.1371/journal.pone.0088205. eCollection 2014.PMID:24516613)

【0241】兩週後,對小鼠進行150-Gy全身亞致死輻射用於骨髓切除,且若干小時後,各隻經轉導經輻射小鼠經靜脈內移植1×10^5 HLA-A*0201+匹配的CD34$^+$人類造血幹細胞(HSC)。使用人類CD34正向選擇套組分離衍生自HLA-A*0201+胎肝樣品之淋巴細胞中的CD34+ HSC(Stem Cell Technologies Inc. Vancouver, BC, Canada; 參見Lepus CM等人,「Comparison of human fetal liver, umbilical cord blood, and adult blood hematopoietic stem cell engraftment in NOD-scid/gammac-/-, Balb/c-Rag1-/-gammac-/-, and C.B-17-scid/bg immunodeficient mice」, Hum Immunol., 2009年10月, 70(10), 790-802. doi: 10.1016/j.humimm.2009.06.005. Epub 2009年6月12日. PMID: 19524633)。在HSC移植之後14週時,藉由流動式細胞量測分析測定人類CD45+細胞在HIS-CD8小鼠血液中之復原狀態。(參見Huang J等人,「An AAV vector-mediated gene delivery approach facilitates reconstitution of functional human CD8$^+$ T cells in mice」, PLoS One, 2014年2月6日, 9(2), e88205. doi: 10.1371/journal.pone.0088205. eCollection 2014.PMID:24516613)

【0242】

實例3. AdPyCS及AdPfCS疫苗

構築表現約氏瘧原蟲(P. yoelii)環子孢子蛋白質(PyCS) AdPyCS之重

組血清型5腺病毒的製備。(參見Rodrigues EG等人,「Single immunizing dose of recombinant adenovirus efficiently induces $CD8^+$ T cell-mediated protective immunity against malaria」, J Immunol., 1997年2月1日, 158(3), 1268-74. PMID: 9013969)。

【0243】

實例4. ELISpot分析及流式細胞量測術以量測抗原特異性$CD8^+$ T細胞

AdPyCS免疫小鼠之脾PyCS特異性IFN-γ分泌$CD8^+$ T細胞之相對數目係藉由ELISpot分析，使用小鼠IFN-γ ELISpot套組(Abcam, Cambridge, MA)及對應於PyCS內免疫顯性$CD8^+$ T細胞抗原決定基的合成9聚體肽SYVPSAEQI (SEQ ID NO: 406) (Peptide 2.0 Inc., Chantilly, VA)測定。(參見Li X等人,「Human $CD8^+$ T cells mediate protective immunity induced by a human malaria vaccine in human immune system mice」, Vaccine, 2016年8月31日, 34(38), 4501-4506. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.006. Epub 2016年8月5日; PMID: 27502569)。在AdPyCS免疫之後12天自小鼠收集脾細胞之後，將5×10^5個脾細胞置放於96孔ELISpot培養盤之各孔上，用IFN-γ抗體預塗佈培養盤，且與SYVPSAEQI (SEQ ID NO: 406)肽以5 μg/mL一起在37℃下在CO_2培育箱中培育24小時。在洗滌ELISpot培養盤之後，將其與生物素標記之抗小鼠IFN-γ抗體一起在室溫下培育2-3小時，接著同與抗生素蛋白結合之辣根過氧化酶在室溫下在暗處培育45分鐘。最後，在添加ELISpot受質(Abcam)之後產生斑點。為鑑別各孔中IFN-γ分泌$CD8^+$ T細胞之數目，使在僅與脾細胞一起培育之孔中計數之平均斑點數(一式兩份)減去在肽存在下與脾細胞一起培育之孔中計數之平均斑點數(一式兩份)。藉由流式細胞量測術測

定經免疫小鼠之脾細胞中之IFN-γ T細胞百分比。在分離脾細胞之後，將細胞洗滌兩次且在冰上使用補充有抗CD16/CD32之滅活正常小鼠血清(純系93-BioLegend, San Diego, CA, USA)阻斷5分鐘。

【0244】

實例5.用負載有**YLNKIQNSL**肽之**HLA-A/0201**四聚體染色

裝負載有對應於PfCSP $CD8^+$ T細胞抗原決定基之肽YLNKIQNSL (SEQ ID NO: 407)的別藻藍蛋白(Allophyocyanin，APC)標記之人類HLA-A*0201四聚體係由NIH Tetramer Core Facility提供(參見Blum-Tirouvanziam U等人,「Localization of HLA-A2.1-restricted T cell epitopes in the circumsporozoite protein of Plasmodium falciparum」, J Immunol., 1995年4月15日, 154(8), 3922-31; PMID: 7535817; 43; Bonelo A等人,「Generation and characterization of malaria-specific human $CD8^+$ lymphocyte clones: effect of natural polymorphism on T cell recognition and endogenous cognate antigen presentation by liver cells」, Eur J Immunol., 2000年11月, 30(11), 3079-88; doi: 10.1002/1521-4141(200011)30:11<3079::AID-IMMU3079>3.0.CO;2-7. PMID: 11093122) (表12)。

表12-合成9聚體肽序列

SEQ ID NO:	肽序列：
406	SYVPSAEQI
407	YLNKIQNSL

【0245】在用AdPfCS免疫接種HIS-CD8小鼠之後的十二天，自小鼠收集脾臟，且脾細胞用負載有YLNKIQNSL (SEQ ID NO: 407)及經PE標記之人類CD8抗體(BioLegend, San Diego, CA)的經APC標記之人類HLA-A*0201四聚體染色。使用BD LSR II流式細胞儀(Franklin Lakes, NJ)測定總人類$CD8^+$ T細胞群中HLA-A*0201限制性PfCSP特異性$CD8^+$ T

細胞之百分比。(參見Li X等人,「Human CD8$^+$ T cells mediate protective immunity induced by a human malaria vaccine in human immune system mice」, Vaccine, 2016年8月31日, 34(38), 4501-4506; doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.006. Epub 2016年8月5日. PMID: 27502569)

【0246】

實例6. MVA構築、種子儲備液製備、VLP形成及蛋白質表現

構築兩個重組MVA，MVA-5x.LD01及MVA-5x.LD10，其以多順反子型式編碼LD01 (SEQ ID NO: 408)或LD10 (SEQ ID NO: 409)之五個重複序列之最佳化核酸序列(表13)。在LD01或LD10之前添加信號序列(SEQ ID NO: 66)以引導肽自細胞分泌，且在序列之後添加雙重裂解位點(SEQ ID NO: 123)以促進由多順反子設計產生單體肽。所得LD01插入物係針對SEQ ID NO: 332之胺基酸序列編碼。所得LD10插入物係針對SEQ ID NO: 337之胺基酸序列編碼。用於重組病毒產生之起始物質為在1974年收集之親本MVA，隨後出現牛海綿狀腦病/傳染性海綿狀腦病(BSE/TSE)且使用來自不含BSE之來源的認證試劑純化溶菌斑3次。使用穿梭載體藉助於同源重組在MVA之兩個必需基因I8R/G1L之間插入LD01或LD10序列。所選擇之插入位點已鑑別為支持高表現及插入物穩定性。所有插入序列均針對MVA如下進行密碼子最佳化：

表13-序列最佳化

SEQ ID NO:	識別符	核酸序列
408	5xLD01	ATGGACGCCATGAAGAGAGGACTTTGTTGCGTCCTACTACT ATGCGGAGCGGTATTCGTATCTCCGTCGCAAGAAATTCACG CGAGATTCAGAAGAGGTGCCAGATGCAGAAGAACATCTAC CGGACAGATCTCCACCTTGAGAGTAAATATCACAGCGCCGC TATCTCAGAGAGCCAAGAGAGGATCGGGAGCGACAAACTT CTCGCTATTGAAACAAGCGGGAGATGTCGAAGAGAACCCA

		GGACCAGATGCTATGAAGAGAGGACTTTGCTGCGTATTGCT ATTGTGCGGAGCCGTCTTCGTCTCACCATCTCAAGAAATCC ATGCCAGATTCAGAAGAGGTGCTAGATGTAGAAGAACCTCC ACGGGACAAATCAGTACCCTAAGAGTTAACATCACCGCGCC GTTGAGTCAAAGAGCTAAGAGAGGTTCCGGAGCCACCAAC TTCAGTTTGCTAAAGCAGGCGGGAGATGTGGAAGAGAATCC TGGTCCTGACGCAATGAAGAGAGGACTTTGCTGCGTTCTAT TGCTATGCGGTGCCGTCTTTGTTTCTCCGAGTCAAGAGATAC ACGCTAGATTCAGAAGAGGTGCAAGATGTAGAAGAACCTC GACCGGTCAAATCTCGACGCTTAGAGTCAATATTACCGCGC CATTGTCGCAGAGAGCGAAGAGAGGATCGGGAGCCACTAA TTTCAGTCTACTTAAGCAAGCGGGAGATGTAGAGGAGAATC CTGGACCGGATGCCATGAAGAGAGGACTTTGTTGCGTTCTG TTGCTTTGCGGAGCTGTGTTCGTCAGTCCTTCTCAAGAGATT CATGCAAGATTCAGAAGAGGTGCAAGATGCAGAAGAACCA GTACGGGACAGATTTCGACATTAAGAGTGAACATTACTGCG CCTTTGTCTCAAAGAGCGAAGAGAGGTTCCGGAGCGACGA ATTTCTCGTTGCTCAAGCAAGCGGGAGATGTAGAAGAGAAC CCAGGACCTGATGCAATGAAGAGAGGACTTTGTTGCGTATT ACTTCTTTGCGGTGCAGTGTTTGTCTCGCCGTCACAAGAGA TCCACGCAAGATTCAGAAGAGGTGCCAGATGTAGAAGAAC TAGTACAGGACAAATCTCCACGCTAAGAGTAAACATAACGG CACCACTATCTCAATAA
409	5xLD10	ATGGACGCCATGAAGAGAGGACTTTGTTGCGTCCTACTACT ATGCGGAGCGGTATTCGTATCTCCGTCGCAAGAAATTCACG CGAGATTCAGAAGAGGTGCCAGATCTACAGGACAGATCTCT ACCCTAAGAGTCAATATCACAGCGCCGCTATCTCAGAGAGC GAAGAGAGGATCGGGAGCGACAAACTTCTCGCTATTGAAA CAAGCGGGAGATGTCGAGGAGAACCCAGGACCAGATGCTA TGAAGAGAGGACTTTGCTGCGTATTGCTATTGTGCGGAGCC GTGTTCGTCTCGCCATCTCAAGAAATCCATGCCAGATTCAG AAGAGGTGCTAGAAGTACCGGACAAATCTCCACGTTGAGA GTAAACATTACCGCGCCGTTGTCGCAAAGAGCTAAGAGAGG TTCCGGAGCCACTAACTTCAGTTTGCTAAAGCAGGCGGGAG ATGTGGAAGAGAATCCTGGTCCTGACGCAATGAAGAGAGG ACTTTGCTGCGTTCTATTGCTATGCGGTGCCGTCTTTGTTTCT CCGAGTCAAGAGATACACGCTAGATTCAGAAGAGGTGCTAG ATCCACGGGACAAATCAGTACCCTTAGAGTGAACATCACGG CGCCACTTTCTCAAAGAGCCAAGAGAGGTTCCGGAGCGAC CAATTTCTCGTTGCTAAAGCAAGCGGGAGATGTAGAAGAGA ATCCCGGACCGGATGCCATGAAGAGAGGACTTTGTTGCGTG CTGTTGCTTTGCGGAGCTGTGTTCGTCAGTCCTTCTCAAGA GATTCATGCAAGATTCAGAAGAGGTGCAAGATCGACCGGTC

		AAATTTCGACGCTAAGAGTTAACATAACGGCGCCCTTGAGT CAGAGAGCCAAGAGAGGATCGGGAGCCACTAACTTCTCGT TGTTGAAGCAGGCGGGAGATGTAGAAGAGAATCCGGGTCC AGATGCAATGAAGAGAGGACTTTGTTGCGTATTACTTCTTTG CGGTGCAGTGTTTGTCTCGCCGTCACAAGAGATCCACGCAA GATTCAGAAGAGGTGCCAGAAGTACGGGTCAAATTAGTACC TTGAGAGTCAATATTACGGCGCCTTTGTCACAGTAATGA

【0247】引入緘默突變以中斷均聚物序列(>4G/C及>4A/T)，其減少可能引起框移突變之RNA聚合酶誤差。所有疫苗插入物均在經修飾H5早期/晚期牛痘啟動子(SEQ ID NO: 130)控制下。載體、研究種子病毒(RSV)及研究儲備液(RS)係在專用房間中使用BSE/無TSE原材料製備，其中所有步驟全部可追蹤並完整記錄，且因此可直接用於產生cGMP種源病毒(MSV)。為產生RSV用於動物研究，將雞胚胎纖維母細胞細胞株DF-1細胞(ATCC，CRL-12203)接種至無菌組織培養燒瓶中且用MVA-5x.LD01或MVA-5x.LD10以MOI 0.01感染。細胞在感染後3天回收，藉由音波處理破壞，且大量收集材料藉由低速離心澄清。澄清的病毒收集物使用蔗糖墊超速離心來純化兩次。經純化之病毒藉由在DF1細胞中限制稀釋來滴定，在無菌PBS + 7%蔗糖中稀釋至1×10^{8} TCID50/mL，分配至無菌小瓶中，且儲存在-80℃下。

【0248】

實例7.產生抗LD01/LD10 mAb

將與KLH結合之LD01肽於Sigma佐劑系統(目錄號S6322)中調配，用於肌肉內免疫接種SJL/J小鼠。在以2週間隔的兩次類似肌肉增強之後，處死小鼠且收集脾及淋巴結。分離脾細胞及淋巴細胞且與HL-1小鼠骨髓瘤細胞融合且培養13天。在第13天，人工挑選純系且轉移至選擇培養基中。藉由ELISA使用經BSA結合肽塗佈之培養盤針對特異性篩選培養物上

清液。針對BSA結合LD01肽以及LD10篩選上清液。兩個純系(3F11及7G10)基於其與兩種肽之高度結合以及上清液抗體之高濃度來選擇。擴增此等兩個純系之單株培養物且使用上清液純化抗體。將含有2×T-75燒瓶中之至少8.0×10^7個細胞的細胞懸浮液無菌轉移至2×50 mL離心管中，且以1000 rpm離心5分鐘。所得細胞集結粒再懸浮於25 mL HyClone HYQSFMMAB培養基 + 5% FBS中且緩慢添加至含有225 mL HyClone HYQSFMMAB培養基 + 5% FBS的250 mL袋中。將袋子置放於設定在5% CO_2，37℃下之培育箱中10-14天。在生長10-14天之後，將250 mL袋之內容物轉移至250 mL離心瓶中，向其中添加10 mL中和緩衝液(1M TRIS，1.5 M NaCl，pH 8.5)，且使用Sorvall GSA轉子以8600 rpm離心10分鐘。使用0.45 μm瓶頂部過濾器過濾上清液。連接至FPLC純化系統之5 mL蛋白質A管柱用25 mL超純水，接著用25 mL 50 mM TRIS，250 mM NaCl，pH 8.0洗滌。經過濾上清液以7 mL/min之流動速率裝載至管柱上。進一步用15 mL之50 mM TRIS，250 mM NaCl，pH 8.0洗滌管柱。在含有800 μL中和緩衝液(1M Tris鹼，1.5 M NaCl，pH 7.4)之15 mL管中收集溶離份。抗體用20 mL 50 mM甘胺酸，pH 3.0溶離，且在4℃下在攪拌器上針對1-2L 1xPBS pH 7.4 (取決於經純化Ab之體積)透析隔夜。將經透析之抗體無菌過濾且等分儲存。

【0249】

實例8.點漬墨法分析

DF-1細胞用親本MVA、MVA-5X.LD01或MVA-5X.LD10以感染倍率0.5感染且48小時後收集上清液。為了濃縮所分泌的肽，使上清液穿過Pierce C-18 tips (Thermofisher, 目錄號87782)。將來自各樣品之二十微升

及125 ng合成LD01肽點樣至PVDF膜上，使其在室溫下乾燥，隨後用攔截阻斷緩衝液(Li-Cor, 目錄號927-70001)在室溫下阻斷30分鐘。膜在4℃下在以1:1000稀釋於阻斷緩衝液中之初級抗體(Leidos，純系：7G10)中培育隔夜。用PBST (含0.05% Tween-20之PBS)洗滌三次，且用抗小鼠680RD (Invitrogen, 目錄號A-21058) (1:10,000)探測膜1小時。隨後再次洗滌膜且使用Odyssey成像器來成像。

【0250】

實例9.免疫細胞化學分析

DF-1細胞用親本MVA、MVA-5X.LD01或MVA-5X.LD10以感染倍率0.5感染48小時，隨後細胞固定於1:1甲醇:丙酮中且用水洗滌。接著在室溫下用小鼠抗LD01/LD10抗體(Leidos，純系：3F11)探測細胞1小時。用水進行三次洗滌，且用以1:1000稀釋之抗小鼠HRP(VWR, 目錄號10150-400)將細胞染色1小時。接著再次洗滌細胞且用AEP基板套組(Abcam 目錄號ab64252)顯影。染色細胞之影像係使用光學顯微鏡法以20×放大率捕獲。

【0251】

實例10.資料分析

使用GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)進行統計分析。雙尾非配對t測試用於在兩個組之間測定。資料表示為平均值±SEM且$P<0.05$視為統計顯著的。

【0252】

實例11. MVA載體構築

為確定LD10是否可由病毒載體表現，根據實例6構築編碼呈多順反

子型式(MVA-5x.LD10)之LD10序列之五個重複序列的重組MVA病毒(圖7)及表現LD01序列之五個重複序列的類似重組MVA病毒(MVA-5x.LD01)(圖7)。為促進肽分泌，在LD01或LD10之前添加信號序列，且在該等序列之後添加雙重裂解位點以便於多順反子設計產生單體LD01或LD10。

【0253】 使用與LD01及LD10交叉反應之mAb進行感染細胞上之免疫組織化學；以初步確定重組MVA載體是否表現LD01或LD10。細胞經固定且用50:50甲醇/丙酮滲透。

【0254】

實例12. LD01及LD10係由病毒感染細胞產生

對經感染細胞上清液進行點漬墨法以確定LD01或LD10係由重組MVA載體分泌。如圖8B中所示，親本MVA載體展示可忽略的信號。細胞上清液鑑別之LD01及LD10片段之液相層析串聯質譜分析證實點漬墨法結果。

【0255】 經親本MVA載體感染之細胞展示無特異性染色，然而，經MVA-5X.LD01或MVA-5X.LD10載體感染之細胞展示陽性染色，如圖8A中所示；指示肽之細胞內表現。MVA-5X.LD01及MVA-5X.LD10載體樣品均展現陽性染色，說明有LD01及LD10分泌。LD01及LD10係由重組MVA載體表現及分泌。以上技術用以產生圖8中之影像。

【0256】

實例13. LD01或LD10經由病毒載體遞送增強疫苗誘導之抗原特異性$CD8^+$ T細胞之擴增

已確定LD01及LD10係在經編碼肽之MVA構築體感染的細胞中表現且分泌(圖8A及圖8B)，評定在用MVA編碼LD01或LD10治療後的AdPyCS

特異性CD8+ T細胞擴增。包括親本MVA載體作為陰性對照，而合成LD01及LD10da充當陽性對照。如圖9中所示，相對於單獨的AdPyCS，在疫苗接種後直接用100 μg LD01或LD10da治療顯著增加抗原特異性CD8+ T細胞數目。類似地，10^8 $TCID_{50}$ MVA-5X.LD01或MVA-5X.LD10的注射增強抗原特異性CD8+ T細胞擴增，此對比用親本MVA載體治療(圖9)。綜合而言，此等活體內結果指示LD01或LD10經由MVA載體之遞送引起免疫效應細胞活化增加及可能歸因於其活體內表現之免疫調節活性增加。因此，此等結果證實基於肽之免疫調節劑可由病毒載體成功地遞送且誘導顯著增強之免疫反應。

【0257】

實例14. MVA-VLP-MUC-1-LD10構築及插入物完整性之驗證

以親本MVA病毒起始，使用編碼MUC-1-MARV GPTM胺基酸序列(SEQ ID NO: 403)的穿梭載體插入經優化之MUC-1及馬堡病毒(MARV)跨膜醣蛋白(GP)跨膜域(TM)嵌合核酸序列(SEQ ID NO: 402)，在MVA基因I8R與G1L之間，編碼MARV VP40胺基酸序列(SEQ ID NO: 405)的MARV VP40核酸序列(SEQ ID NO: 404)，在MVA基因A50R及B1R之間的經重構及修飾之缺失位點III，及編碼5xLD10胺基酸序列(SEQ ID NO: 337)之5xLD10 (SEQ ID NO: 409)核酸序列，藉助於同源重組在兩個必需MVA基因A5R及A6L之間。先前證實此等插入位點支持高轉殖基因表現及穩定性。引入緘默突變以中斷均聚物序列(>4G/C及>4A/T)，其減少可能引起框移突變之RNA聚合酶誤差。所插入之序列經密碼子最佳化以藉由MVA病毒在經修飾之H5早期/晚期牛痘啟動子(SEQ ID NO: 130)控制下表現。

【0258】 病毒載體、研究種子病毒(RSV)及研究儲備液(RS)係在專

用房間中使用能夠產生cGMP種源病毒(MSV)之BSE/無TSE原材料製備，其中所有步驟全部可追蹤並完整記錄，如先前所描述(實例6)。將雞胚胎纖維母細胞細胞株DF-1細胞(ATCC，CRL-12203)接種在無菌組織培養瓶中且用親本MVA或MVA-VLP-MUC-1-LD10重組病毒感染，感染倍率為0.01。藉由PCR分析自此等細胞收集之病毒DNA樣品以檢驗轉殖基因插入序列完整性(圖10)使用各插入物上游及下游之特定引子(表14)。親本MVA病毒DNA用作陰性對照，且來自三個不同質體之含有Muc1、VP40或LD10基因的DNA用作陽性對照。該等經鑑別之條帶匹配預期尺寸(圖11)。

表14-引子序列

SEQ ID NO:	序列描述	核酸序列
410	p55 LD10 F	AGATCGGAGATGACTGCGATG
411	p54 LD10R/ GFP R	CGATGGATGGTCAGATTGTCC
412	p35 MUC-1 F	GAGAGGACGGGAGAATTAACTA
413	p36 MUC-1 R	TGGTAGGAATACCAGATACGAC
414	p44 VP40 F	GGAGCAGAGTTTACATCTTCCAA
415	p10 VP40 R	CTCCGTGAGAATATCCTTGCTC

【0259】

實例15.藉由MVA-VLP-MUC-1-LD10感染DF-1細胞產生重組蛋白之驗證

為了建立來自重組MVA-VLP-MUC-1-LD10病毒載體之MUC-1及VP40蛋白質的表現，DF1細胞在6孔培養盤中培養且親本修飾型安卡拉牛痘(pMVA)或編碼VLP-MUC-1-LD10之重組MVA病毒感染。收集細胞上清液及溶解物且藉由SDS-PAGE在Mini-Protean TGX凝膠上分析且轉移至PVDF膜。隨後用MUC1抗體(小鼠單株VU4H5，Santa Cruz #sc-7313, 1:200)探測膜。MUC-1蛋白質之預期尺寸為63 kDa。僅在MVA-VLP-MUC-1-LD10溶解物中觀測到MUC-1蛋白質之穩固表現且在感染有編碼

VLP-MUC-1-LD10之重組MVA病毒的細胞之上清液部分中未觀測到(圖12)。在所有其他陰性對照樣品中觀測到可注射的信號。

【0260】轉移之膜類似地用VP40抗體(兔多株, IBT Bioservices #0303-001, 1:1000)探測。重組VP40蛋白質之預期尺寸為32 kDa。在MVA-VLP-MUC-1-LD10細胞上清液及溶解物中觀測到VP40蛋白質之快速表現，表明VP40表現且亦分泌於感染有編碼VLP-MUC-1-LD10之重組MVA病毒的細胞中(圖13)。

【0261】為證實LD10肽之表現，對感染細胞溶解物進行點漬墨法。包括20 ng Leidos LD10肽作為陽性對照。用LD10抗體(小鼠，Leidos 014，7G10)探測膜。肽及MVA-VLP-MUC_1-LD10樣品標記確認MVA-VLP-MUC-1-LD10感染細胞中之LD10表現(圖14)。

【0262】

實例16.建立感染有MVA-VLP-MUC-1-LD10之DF-1細胞的MVA疫苗純度

DF1細胞用30個溶菌斑形成單位(PFU)之病毒技術性成一式三份感染，且單獨地在6孔盤中用60 PFU之病毒技術性成一式三份感染。用MUC-1抗體(小鼠單株VU4H5, Santa Cruz #sc-7313, 1:200)探測所有孔且對溶菌斑數目計數(圖15)。洗滌該等孔，隨後用MVA抗體再次探測且對MVA陽性溶菌斑計數。計算MUC1溶菌斑之百分比相對於MVA溶菌斑之數目以觀測疫苗之純度。對於兩種感染量之MUC1表現，約95%或更大MVA陽性溶菌斑亦呈陽性。

【0263】DF1細胞用30PFU病毒技術性成一式三份感染，且單獨地在6孔盤中用60 PFU病毒技術性成一式三份感染。用VP40抗體(兔多株,

IBT Bioservices #0303-001, 1:1000)探測所有孔且對溶菌斑數目計數(圖16)。洗滌該等孔，隨後用MVA抗體再次探測且對MVA陽性溶菌斑計數。計算VP40溶菌斑之百分比相對於MVA溶菌斑之數量以觀測疫苗之純度。對於兩種感染量下之VP40表現，約95%或更大MVA陽性溶菌斑亦呈陽性。

【序列表】

<110> 美商吉奧瓦科斯公司(GEOVAX, INC.)
美商里多公司(Leidos, Inc.)

<120> 用於在疫苗接種期間增強T細胞之促發作用之病毒構築體

<130> 19101-014WO1US1

<140> TW 111104426
<141> 2022-02-07

<150> US 63/144,834
<151> 2021-02-02

<160> 415

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD01

<400> 1

Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile
1 5 10 15

Thr Ala Pro Leu Ser Gln
20

<210> 2
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD01r

<400> 2

Arg Thr Ser Thr Gly Asp Ile Thr Ser Leu Arg Val Ile Thr Ala
1 5 10 15

<210> 3
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD01 TQ19

<400> 3

Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
1 5 10 15

Leu Ser Gln

<210> 4
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD04

<400> 4

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg
1 5 10 15

Val Arg Ile Arg
20

<210> 5
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD10

<400> 5

Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 6
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD10 R9A

<400> 6

Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Ala Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 7
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD10 P15A

<400> 7

Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Ala Leu
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 8
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD11

<400> 8

Cys His His Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile
1 5 10 15

Thr Ala Pro Leu Ser Gln
20

<210> 9
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD17m

<400> 9

Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Ala Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD40

<400> 10

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala
1 5 10

<210> 11
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> QP20

<400> 11

Gln Thr Arg Thr Val Pro Met Pro Lys Ile His His Pro Pro Trp Gln
1 5 10 15

Asn Val Val Pro
20

<210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HD20

<400> 12

His His His Gln Val Tyr Gln Val Arg Ser His Trp Thr Gly Met His
1 5 10 15

Ser Gly His Asp
20

<210> 13
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> WQ20

<400> 13

Trp Asn Leu Pro Ala Ser Phe His Asn His His Ile Arg Pro His Glu
1 5 10 15

His Glu Trp Ile Gln
20

<210> 14
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SQ20

<400> 14

Ser Ser Tyr His His Phe Lys Met Pro Glu Leu His Phe Gly Lys Asn
1 5 10 15

Thr Phe His Gln
20

<210> 15
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LD12

<400> 15

Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Ala Arg Val Asn Ile
1 5 10 15

Thr Ala Pro Leu Ser Gln
20

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C1

<400> 16

Tyr Ser Ala Tyr Gln Cys Trp Cys Trp Arg Gln Gln Gly Thr Ser
1 5 10 15

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2

<400> 17

Tyr His Gln Tyr Ser Cys Trp Cys Trp Arg Pro Pro Gly Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3

<400> 18

Tyr Ala Ser Tyr His Cys Trp Cys Trp Arg Asp Pro Gly Arg Ser
1 5 10 15

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C4

<400> 19

Thr Ala Tyr Trp Asn Cys Trp Cys Trp Arg Glu Lys Ala Gly Gln
1 5 10 15

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C5

<400> 20

Thr Tyr Gly Tyr Ser Cys Trp Cys Trp Arg Gln His Pro Trp Thr
1 5 10 15

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C6

<400> 21

Ser Thr Ala Tyr His Cys Trp Cys Trp Arg Glu Pro Tyr Gly Asn
1 5 10 15

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C7

<400> 22

Thr Thr Arg Tyr Ser Cys Trp Cys Trp Arg Asp Asp Ala Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 23
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CLP001

<400> 23

His Tyr Pro Phe Arg Pro His Ala Asn Gln Ala Ser
1 5 10

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CLP002

<400> 24

Trp His Arg Ser Tyr Tyr Thr Trp Asn Leu Asn Thr
1 5 10

<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CLP003

<400> 25

Trp His Phe Ser Tyr Asn Trp Arg Trp Leu Pro Pro
1 5 10

<210> 26
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CLP004

<400> 26

Asp Tyr His Asp Pro Ser Leu Pro Thr Leu Arg Lys
1 5 10

<210> 27
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-L1抑制劑I

<400> 27

Phe Asn Trp Asp Tyr Ser Trp Lys Ser Glu Arg Leu Lys Glu Ala Tyr
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-L1抑制劑II

<400> 28

Phe Asn Trp Asp Tyr Ser Leu Glu Glu Leu Arg Glu Lys Ala Lys Tyr
1 5 10 15

Lys

<210> 29
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-L1抑制劑III

<400> 29

Thr Glu Lys Asp Tyr Arg His Gly Asn Ile Arg Met Lys Leu Ala Tyr
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-L1抑制劑IV

<400> 30

Gly Asn Trp Asp Tyr Asn Ser Gln Arg Ala Gln Leu Tyr Asn Gln
1 5 10 15

<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-L1抑制劑V

<400> 31

Leu Asp Tyr Val Asn Arg Arg Lys Met Tyr Gln
1 5 10

<210> 32
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PPA-1

<400> 32

Asn Tyr Ser Lys Pro Thr Asp Arg Gln Tyr His Phe
1 5 10

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PPA-2

<400> 33

Lys His Ala His His Thr His Asn Leu Arg Leu Pro
1 5 10

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PPA-3

<400> 34

Ala Ala Lys Met Asp Gly His Leu His Gly Gly Gln
1 5 10

<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PPA-4

<400> 35

Met Arg Asn Arg Glu Arg Tyr Pro Lys Pro Tyr Tyr
1 5 10

<210> 36
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PPA-5

<400> 36

Thr Tyr Leu Gln Arg Pro Ser Thr Asn Leu Glu Arg
1 5 10

<210> 37
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P1

<400> 37

Ser Cys Phe Pro Asn Trp Ser Leu Arg Pro Met Asn Gln Met
1 5 10

<210> 38
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P2

<400> 38

Met Asp Glu Lys Ala Gln Lys Gly Pro Ala Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5 10 15

Cys Glu Lys Gly
20

<210> 39
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TP

<400> 39

Ser Cys Phe Pro Asn Trp Ser Leu Arg Pro Met Asn Gln Met
1 5 10

<210> 40
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AP

<400> 40

Met Asp Glu Lys Ala Gln Lys Gly Pro Ala Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5 10 15

Cys Glu Lys Gly
20

<210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD6478

<400> 41

Met Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys
1 5 10 15

<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PL120131

<400> 42

Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val Asn
1 5 10

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C17

<400> 43

Cys Asn Met His Thr Pro Met Val Cys
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> C19

<400> 44

Cys Asn Trp Met Ile Asn Lys Glu Cys
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C25

<400> 45

Cys Val Pro Met Thr Tyr Arg Ala Cys
1 5

<210> 46
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P29

<400> 46

Ala Asp Phe Arg Val Met Ala Asp Met Ser Met Tyr
1 5 10

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P1309

<400> 47

Ser His Thr Thr Thr Glu His Ala Lys Asp Lys Ile
1 5 10

<210> 48
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P26

<400> 48

Gly Leu Ile Pro Leu Thr Thr His Met His Ile Gly Lys
1 5 10

<210> 49
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P1310

<400> 49

Thr Phe Leu Asn Ser Val Pro Thr Tyr Ser Tyr Trp
1 5 10

<210> 50
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P1307

<400> 50

Ser His Asp Thr Arg Ser Pro Phe Thr Trp Gly Arg
1 5 10

<210> 51
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P24

<400> 51

Gly Ser Trp Asn Thr Phe Arg Ala Gln Pro Thr Ile
1 5 10

<210> 52
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P22

<400> 52

Ser Phe Ala Gly Val His Gln Phe Arg Pro Ala Pro
1 5 10

<210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P1303

<400> 53

Ala Leu Trp Pro Ser Ser Ser Met Ser Ser Thr Ile
1 5 10

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P1301

<400> 54

His Asp Ala Phe Pro Arg Pro His Leu Phe Arg Asn
1 5 10

<210> 55
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P20

<400> 55

Leu Thr Pro His Lys His His Lys His Leu His Ala
1 5 10

<210> 56
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GTX89379

<400> 56

Cys Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn
1 5 10

<210> 57
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類OSM

<400> 57

Gly Val Leu Leu Thr Gln Arg Thr Leu Leu Ser Leu Val Leu Ala Leu
1 5 10 15

Leu Phe Pro Ser Met Ala Ser Met
20

<210> 58
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VSV-G

<400> 58

Lys Cys Leu Leu Tyr Leu Ala Phe Leu Phe Ile Gly Val Asn Cys
1 5 10 15

<210> 59
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠Igκ

<400> 59

Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly
1 5 10 15

Ser Thr Gly Asp
20

<210> 60
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IgG2 H

<400> 60

Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly Val
1 5 10 15

His Ser

<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BM40

<400> 61

Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu Ala
1 5 10 15

<210> 62
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌子(Secrecon)

<400> 62

Trp Trp Arg Leu Trp Trp Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Trp Pro
1 5 10 15

Met Val Trp Ala
20

<210> 63
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IgKVIII

<400> 63

Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CD33

<400> 64

Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

<210> 65
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)

<400> 65

Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala
1 5 10 15

Val Phe Val Ser Pro Ser
20

<210> 66
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)

<400> 66

Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala
1 5 10 15

Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly
20 25 30

Ala Arg

<210> 67
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類胰凝乳蛋白酶原

<400> 67

Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr Phe
1 5 10 15

Gly

<210> 68
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類胰蛋白酶原-2

<400> 68

Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 69
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IL-2

<400> 69

Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu Val
1 5 10 15

Thr Asn Ser

<210> 70
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 高斯螢光素酶

<400> 70

Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu Ala
1 5 10 15

<210> 71
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 白蛋白(HSA)

<400> 71

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

<210> 72
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 流感血球凝集素

<400> 72

Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Val Leu Gly
1 5 10 15

<210> 73
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類胰島素

<400> 73

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Trp
1 5 10 15

Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala
20

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蠶絲蛋白LC

<400> 74

Lys Pro Ile Phe Leu Val Leu Leu
1 5

<210> 75
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鹼性磷酸酶

<400> 75

Leu Gly Pro Cys Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Arg Leu
1 5 10 15

Gln Leu Ser Leu Gly
20

<210> 76
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌子2 (Secron 2)

<400> 76

Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Trp Ala Pro Ala Arg Gly
20

<210> 77
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類胱抑素s

<400> 77

Ala Gly Pro Leu Arg Ala Pro Leu Leu Leu Leu Ala Ile Leu Ala Val
1 5 10 15

Ala Leu Ala Val Ser Pro Ala Ala Gly Ser Ser
20 25

<210> 78
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 乳運鐵蛋白

<400> 78

His Lys Leu Val Phe Leu Val Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu Gly Leu
1 5 10 15

Cys Leu Ala

<210> 79
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 紅血球生成素

<400> 79

Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Leu Ser Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly
20 25

<210> 80
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類a-1-抗胰凝乳蛋白酶

<400> 80

Glu Arg Met Leu Pro Leu Leu Ala Leu Gly Leu Leu Ala Ala Gly Phe
1 5 10 15

Cys Pro Ala Val Leu Cys
20

<210> 81
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF受體超家族-成員6同功型4

<400> 81

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

<210> 82
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人類催乳素

<400> 82

Asn Ile Lys Gly Ser Pro Trp Lys Gly Ser Leu Leu Leu Leu Leu Val
1 5 10 15

Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Ser Val Ala Pro
20 25

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 骨橋蛋白

<400> 83

Arg Leu Ala Val Val Cys Leu Cys Leu Phe Gly Leu Ala Ser Cys
1 5 10 15

<210> 84
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ATC

<400> 84

Gly Arg Met Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Phe
1 5 10 15

Cys Pro Ala Val Leu Ala
20

<210> 85
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 共同

<400> 85

Arg Ser Leu Ser Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

Ala Ser Ala Ala
20

<210> 86
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同

<400> 86

Lys Ser Leu Ser Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Leu Ala Ala
20

<210> 87
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同

<400> 87

Arg Gly Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Ala Ala Pro Val Pro
20

<210> 88
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同

<400> 88

Arg Gly Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Val Leu Ala Ala Pro
20

<210> 89
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同

<400> 89

Arg Gly Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ser
1 5 10 15

Pro Ala Leu Ala
20

<210> 90
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同

<400> 90

Arg Ser Leu Ser Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

Ala Ser Ala Ala
20

<210> 91
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可裂解肽序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 91

Arg Xaa Xaa Arg
1

<210> 92
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可裂解肽序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 92

Arg Xaa Xaa Arg
1

<210> 93
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可裂解肽序列

<400> 93

Arg Ala Lys Arg
1

<210> 94
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可裂解肽序列

<400> 94

Arg Arg Arg Arg
1

<210> 95
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可裂解肽序列

<400> 95

Arg Lys Arg Arg
1

<210> 96
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可裂解肽序列

<400> 96

Arg Arg Lys Arg
1

<210> 97
<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可裂解肽序列

<400> 97

Arg Lys Lys Arg
1

<210> 98
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 順式作用水解酶元件肽(CHYSEL)

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 98

Asp Xaa Glu Xaa Asn Pro Gly Pro
1 5

<210> 99
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 順式作用水解酶元件肽(CHYSEL)

<400> 99

Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
1 5

<210> 100
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小核糖核酸病毒科：口瘡病毒：口蹄疫病毒

<400> 100

Pro Ser Asp Ala Arg His Lys Gln Arg Ile Val Ala Pro Ala Lys Gln
1 5 10 15

Leu Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 101
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 禽病毒：禽病毒A

<400> 101

Ala Arg Arg Thr Leu Glu Trp Ala Arg Arg Glu Val Gly Ala Ile Asp
1 5 10 15

Glu Thr Asp His Lys Asp Ile Leu Leu Gly Gly Asp Ile Glu Glu Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 102
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 禽肝病毒：鴨A型肝炎病毒

<400> 102

Arg Leu Lys Thr Leu Ala Phe Glu Leu Asn Leu Glu Ile Glu Ser Asp
1 5 10 15

Gln Ile Arg Asn Lys Lys Asp Leu Thr Thr Glu Gly Val Glu Pro Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 103
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 心病毒：腦心肌炎：病毒

<400> 103

Val Arg Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr Arg Ile Phe Asn Ala His
1 5 10 15

Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile Glu Thr Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 104
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 科薩病毒(Cosavirus)：科薩病毒A

<400> 104

Ile Met Ala Asp Ser Val Leu Pro Arg Pro Leu Thr Arg Ala Glu Arg

1 5 10 15

Asp Val Ala Arg Asp Leu Leu Leu Ile Ala Gly Asp Ile Glu Ser Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 105
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 馬鼻病毒：馬鼻炎B病毒

<400> 105

Ser Glu Pro Ile Pro Glu Ala Thr Leu Ser Thr Ile Leu Ser Glu Gly
1 5 10 15

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

Pro Gly Pro
35

<210> 106
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 馬鼻病毒：塞內加谷病毒(Seneca Valley virus)

<400> 106

Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro Phe Arg
1 5 10 15

Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu Thr Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 107
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 匈尼病毒(Hunnivirus)：匈尼病毒A

<400> 107

Cys Pro Arg Pro Gly Met Ala Ile Asp Pro Pro Ala Gln Ser Ser Gly
1 5 10 15

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Arg Leu Ala Gly Asp Val Glu Leu Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 108
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 昆薩吉病毒(Kunsagivirus)：昆薩吉病毒A

<400> 108

Ser Pro Arg Ser Leu Leu His Phe Leu Ile Gly Arg Pro Arg Pro Arg
1 5 10 15

Val Pro Pro Ser Pro Ser Leu Leu Leu Ser Gly Asp Val Glu Pro Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 109

<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 長翼蝠病毒(Mischivirus)：長翼蝠病毒A

<400> 109

Asp Ser Tyr Pro Ala Ser Gly Glu Glu Glu Glu Asp Asp Phe His Asp
1 5 10 15

Met Glu Asp His Ser Asp Ile Leu Leu Gly Gly Asp Val Glu Glu Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 110
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 花葉病毒(Mosavirus)：花葉病毒A2

<400> 110

Thr Asn Ser Arg Ala Lys Leu Met Val Asp Glu Asp Tyr Val Ile Gln
1 5 10 15

Arg Ser Ala His Arg Ser Val Leu Leu Asp Gly Asp Val Glu Ser Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 111
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕西病毒(Pasivirus)：帕西病毒A1

<400> 111

Asp Ile Pro Ser Phe Gln Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Gly Ser Lys
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Asn Met Ile Leu Gln Cys Gly Asp Val Glu Gln Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 112
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 捷申病毒(Teschovirus)：豬捷申病毒1

<400> 112

Glu Gly Leu Ser Ser Ala Met Thr Val Met Ala Phe Gln Gly Pro Gly
1 5 10 15

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 113
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 傳染性軟化病毒科：傳染性軟化病毒：感染性軟化病病毒

<400> 113

Asn Tyr Pro Leu Val Pro Ser Ile Gly Asn Val Ala Arg Thr Leu Thr
1 5 10 15

Arg Ala Glu Ile Glu Asp Glu Leu Ile Arg Ala Gly Ile Glu Ser Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 114
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 四病毒科(Tetraviridae)：β四病毒：明脈扁刺蛾病毒

<400> 114

Arg Ser Arg Arg Leu Arg Gly Pro Arg Pro Gln Asn Leu Gly Val Arg
1 5 10 15

Ala Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 115
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 二順反子病毒科：蟋蟀麻痺病毒屬：蟋蟀麻痺病毒

<400> 115

Phe Gln Gln Trp Lys Leu Val Ser Ser Asn Asp Glu Cys Arg Ala Phe
1 5 10 15

Leu Arg Lys Arg Thr Gln Leu Leu Met Ser Gly Asp Val Glu Ser Asn
20 25 30

Pro Gly Pro

35

<210> 116
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 里奧病毒科：輪狀病毒：人類輪狀病毒C

<400> 116

Leu Lys Lys His Asn Gly Ala Gly Tyr Pro Leu Ile Val Ala Asn Ser
1 5 10 15

Lys Phe Gln Ile Asp Lys Ile Leu Ile Ser Gly Asp Ile Glu Leu Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 117
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 質型多角體病毒：毒蛾屬：異形質型多角體病毒1

<400> 117

Thr Asp Phe Leu Ser Met Thr Ala Phe Asp Phe Gln Gln Ala Val Phe
1 5 10 15

Arg Ser Asn Tyr Asp Leu Leu Lys Leu Cys Gly Asp Val Glu Ser Asn
20 25 30

Pro Gly Pro
35

<210> 118
<211> 22
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 來自口蹄疫病毒(FMDV)之2A裂解序列

<400> 118

Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 119
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A或2A樣裂解序列

<400> 119

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 120
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A或2A樣裂解序列

<400> 120

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 121
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A或2A樣裂解序列

<400> 121

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 122
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A或2A樣裂解序列

<400> 122

Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 123
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 雜交可裂解肽

<400> 123

Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln
1 5 10 15

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 124
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 雜交可裂解肽

<400> 124

Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln
1 5 10 15

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 125
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 雜交可裂解肽

<400> 125

Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln
1 5 10 15

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 126
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 雜交可裂解肽

<400> 126

Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln
1 5 10 15

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 127
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 雜交可裂解肽

<400> 127

Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln
1 5 10 15

Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 128
<211> 67
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pH5啓動子

<400> 128
aaaaaatgaa aataaataca aaggttcttg agggttgtgt taaattgaaa gcgagaaata 60

atcataa 67

<210> 129
<211> 70
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pH5啓動子

<400> 129

aaaaaatgaa aataaataca aaggttcttg agggttgtgt taaattgaaa gcgagaaata 60

atcataaatt 70

<210> 130
<211> 67
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾pH5啓動子(pmH5)

<400> 130
aaaaattgaa aataaataca aaggttcttg agggttgtgt taaattgaaa gcgagaaata 60

atcataa 67

<210> 131
<211> 70
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾pH5啓動子(pmH5)

<400> 131
aaaaattgaa aataaataca aaggttcttg agggttgtgt taaattgaaa gcgagaaata 60

atcataaata 70

<210> 132
<211> 70
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾pH5啓動子(pmH5)

<400> 132
aaaaaatgaa aataaataca aaggttcttg agggttgtgt taaattgaaa gcgagaaata 60

atcataaata 70

<210> 133
<211> 15
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> C23L

<400> 133
aaagtagaaa atata 15

<210> 134
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 假基因

<400> 134
tatccggaga cgtca 15

<210> 135
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C11R

<400> 135
attactgaat taata 15

<210> 136
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C10L

<400> 136
gcaacgtaaa acaca 15

<210> 137
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 無直系同源物

<400> 137
aaaaaataaa aaaaa 15

<210> 138
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 無直系同源物

<400> 138
agtaaagaaa aagaa 15

<210> 139
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 無直系同源物

<400> 139
aaaattgata aataa 15

<210> 140
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 無直系同源物

<400> 140
aaattagaca tttga 15

<210> 141
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C9L

<400> 141
ataactgaaa tgaaa 15

<210> 142
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C7L

<400> 142
aaagatgaaa aagta 15

<210> 143
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C6L

<400> 143
attaatgaaa taata 15

<210> 144
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C5L

<400> 144
aaaaatgaaa atgga 15

<210> 145
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C4L

<400> 145

aaaacataaa aatta 15

<210> 146
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> N2L

<400> 146
ataacataaa aataa 15

<210> 147
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> M2L

<400> 147
aagatagatt tccta 15

<210> 148
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> K1L

<400> 148
aaaaatgaaa aaata 15

<210> 149
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> K3L

<400> 149
gaaaaagaaa ttcct 15

<210> 150
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> K5L

<400> 150
aatggtgaaa aaatg 15

<210> 151
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> K6L

<400> 151
aaaacataaa aataa 15

<210> 152
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> K7R

<400> 152
ataattgtaa aaaca 15

<210> 153
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F7L

<400> 153
ataattgaaa atgga 15

<210> 154

<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F8L

<400> 154
aaaaatttaa ttaca 15

<210> 155
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F11L

<400> 155
aaaagtgaaa aacaa 15

<210> 156
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F12L

<400> 156
aaaaaagaaa ataga 15

<210> 157
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F14L

<400> 157
gtagaagaaa ataat 15

<210> 158
<211> 15
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> F15L

<400> 158
aaaaatgaaa cgtaa 15

<210> 159
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F16L

<400> 159
aaaaaacaaa atgaa 15

<210> 160
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E1L

<400> 160
gagacagtag tttta 15

<210> 161
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E3L

<400> 161
aaaaatgata aaata 15

<210> 162
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E4L

<400> 162
aataatgaaa aaata 15

<210> 163
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E5R

<400> 163
acaaaagtga atata 15

<210> 164
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E9L

<400> 164
ttaaatgaaa atata 15

<210> 165
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> OIL

<400> 165
aataatgaaa aaaca 15

<210> 166
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I3L

<400> 166
taaagtgaaa atata 15

<210> 167
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I4L

<400> 167
attaatgaaa agtta 15

<210> 168
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G2R

<400> 168
ataacaaaaa taaaa 15

<210> 169
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G5R

<400> 169
aaaaatgata agata 15

<210> 170
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G5.5R

<400> 170

aaaactgtaa cacga 15

<210> 171
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> L2R

<400> 171
aaaactgaaa atata 15

<210> 172
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> J2R

<400> 172
taaagtgaac aataa 15

<210> 173
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> J6R

<400> 173
aaaagggaaa tttga 15

<210> 174
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H3L

<400> 174
agaattgaaa acgaa 15

<210> 175
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H5R

<400> 175
aaaaatgaaa ataaa 15

<210> 176
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D1R

<400> 176
gtaaatgaaa aaaaa 15

<210> 177
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D4R

<400> 177
gaaaatgaaa aggta 15

<210> 178
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D7R

<400> 178
aaaactgatg aaata 15

<210> 179

<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D9R

<400> 179
aaaaatgaaa tgata 15

<210> 180
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D12L

<400> 180
aataatgaaa acaaa 15

<210> 181
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A4L

<400> 181
aattctgaaa ctaga 15

<210> 182
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A5R

<400> 182
aaaattgaat tgcga 15

<210> 183
<211> 15
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> A8R

<400> 183
taaagtgaaa atcta 15

<210> 184
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A18R

<400> 184
gcaatagaaa agatg 15

<210> 185
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A20R

<400> 185
aagaatgaaa taaca 15

<210> 186
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A23R

<400> 186
aaaaatgtaa taacg 15

<210> 187
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A29L

<400> 187
aaagtcgaaa aagaa 15

<210> 188
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A31R

<400> 188
aaaacataaa tataa 15

<210> 189
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A33R

<400> 189
aatatggaaa actaa 15

<210> 190
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A35R

<400> 190
aaaaatgaat taata 15

<210> 191
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A37R

<400> 191
aaaattgaag taata 15

<210> 192
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A40R

<400> 192
aatacttaaa atgta 15

<210> 193
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A41L

<400> 193
aaaatataaa ataaa 15

<210> 194
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 268

<400> 194
aaaaatgaac tctta 15

<210> 195
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A44L

<400> 195

aaaatagaat aagta 15

<210> 196
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A46R

<400> 196
ataaatgaaa agata 15

<210> 197
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A47L

<400> 197
aaaactgaaa ataaa 15

<210> 198
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A48R

<400> 198
aaattgtaaa aaata 15

<210> 199
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A50R

<400> 199
aaatattaaa aaaaa 15

<210> 200
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A52R

<400> 200
gaaataaaaa acata 15

<210> 201
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A55R

<400> 201
aaaaataaaa atata 15

<210> 202
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A56R

<400> 202
aattttgtaa aaata 15

<210> 203
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 203
attacatatt atata 15

<210> 204

<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B1R

<400> 204
aaaacttaaa attta 15

<210> 205
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B2R

<400> 205
ataaaaatta aaaaa 15

<210> 206
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B5R

<400> 206
atatctaaaa atctt 15

<210> 207
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B6R

<400> 207
aaaaataatg accaa 15

<210> 208
<211> 15
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> B8R

<400> 208
attattcaaa atatg 15

<210> 209
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B11R

<400> 209
gaaaatgaaa atata 15

<210> 210
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B12R

<400> 210
aaaacataaa aaaca 15

<210> 211
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B13R

<400> 211
aagattgaaa ttata 15

<210> 212
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B17L

<400> 212
aaatatgtaa atatg 15

<210> 213
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B19R

<400> 213
aaaactgata ttata 15

<210> 214
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 假基因

<400> 214
ataaatgtag actct 15

<210> 215
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C12L

<400> 215
taaactgaag tttaa 15

<210> 216
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> K2L

<400> 216
attttatac cgaacataaa aataaggtta attattaata ccataaaatc 50

<210> 217
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> K4L

<400> 217
ggatttttaa tagagtgaag tgatatagga ttattctttt aacaaataaa 50

<210> 218
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F13L

<400> 218
attctagaat cgttgataga acaggatgta taagttttta tgttaactaa 50

<210> 219
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E11L

<400> 219
tttgtatcat ttgtccatca acgtcatttc aataatattg gatgatataa 50

<210> 220
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> O2L

<400> 220

actaaagagt taaataagtc gagatagttt tatatcactt aaatattaaa 50

<210> 221
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 03L

<400> 221
gtgcctaata ttactatatc aagtaatgct gaataaaaat atttataaat 50

<210> 222
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I1L

<400> 222
ttctactact attgatatat ttgtatttaa aagttgtttg gtgaacttaa 50

<210> 223
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I5L

<400> 223
atacaactag gactttgtca catattcttt gatctaattt ttagatataa 50

<210> 224
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I6L

<400> 224
tgtgatatgt gataaattaa ctacaaaatt aaatagaata gtaaacgacg 50

<210> 225
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G4L

<400> 225
cagtgattta ttttccagca gtaacgattt taagtttttg atacccataa 50

<210> 226
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H1L

<400> 226
aattacacgc gtttaccgat aaagtagttt tatccatttg tacgttataa 50

<210> 227
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H3L

<400> 227
aaaatataac tcgtattaaa gagttgtata tgattaattt caataactaa 50

<210> 228
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D8L

<400> 228
aattcccata ctaagagcta tttttaaaca gttatcattt catttttact 50

<210> 229

<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D11L

<400> 229
taaactactg ctgtgatttt taaaacatag ttattactta tcactcataa 50

<210> 230
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D13L

<400> 230
gatatttctc tacggagttt attgtaagct ttttccattt taaatagaaa 50

<210> 231
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A1L

<400> 231
aggttttcta cttgctcatt agaagtataa aaaaatagtt ccgtaattaa 50

<210> 232
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A2L

<400> 232
aaaatgtttt tatataaaat attggacgac gagatacgta gagtgttaac 50

<210> 233
<211> 50
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> A3L

<400> 233
agattggata ttaaaatcac gctttcgagt aaaaactacg aatataaata 50

<210> 234
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A6L

<400> 234
aactctggaa gagcacaaat aaattaaaca actaaatctg taaataaata 50

<210> 235
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A12L

<400> 235
tataatctag ttaaatcttc tgtataaata aaaatatttt tagcttctaa 50

<210> 236
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A15L

<400> 236
ctattttata tctatttatt cgcgtcctaa aattaaaaca aatgatataa 50

<210> 237
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A16L

<400> 237
gatgttgata taccaacatt taacagttta aatactgacg attattaaga 50

<210> 238
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A19L

<400> 238
ttgcacgatc gtgttatagg gcatattctg acttattttt tactacctaa 50

<210> 239
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 239
aattcgaaag aaaaagaatc acagtcctaa aagctgaact tcggaaatct 50

<210> 240
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 240
atctagaata tcagatcttg aaagacagtt gaacgactgt agacgtaata 50

<210> 241
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A25L

<400> 241
ttataattac ccgattgtag ttaagttttg aataaaattt tttataataa 50

<210> 242
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A27L

<400> 242
taccaaatat aaataacgca gagtgtcagt ttctaaaatc tgtactttaa 50

<210> 243
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A30L

<400> 243
tccataaaag acgaataaga tacaaacaca aatgtttata taatatttaa 50

<210> 244
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A30.5L

<400> 244
atgtttttc caaaaaccta agtgtattta aaatagatgc catgttaaaa 50

<210> 245
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A32L

<400> 245

tccatatttt gatttattat caaattaatt tagtaactgt aaatataatt 50

<210> 246
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A38L

<400> 246
caaaatagaa taaaataaat aacaaaggta tcattttaaa taaataaaaa 50

<210> 247
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 247
gatatccatg gtatagacca aacaataacg atatatatca taaataaata a 51

<210> 248
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E6R

<400> 248
taattattag aataagagtg tagtatcata gataactctc ttctataaaa 50

<210> 249
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E7R

<400> 249
tatacataga tataattatc acatattaaa aattcacaca tttttgataa 50

<210> 250
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E8R

<400> 250
acataaaaac tcattacata gttgataaaa agcggtagga tataaatatt 50

<210> 251
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I8R

<400> 251
tagttctggt attttactaa ttactaaatc tgtatatctt tccatttatc 50

<210> 252
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G8R

<400> 252
cgacgctgtt ctgcagccat ttaactttaa ataatttaca aaaatttaaa 50

<210> 253
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> L4R

<400> 253
tttgtaacat cggtacgggt attcatttat cacaaaaaaa acttctctaa 50

<210> 254

<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> J1R

<400> 254
tagtaaaccg atagtgtata aagattgtgc aaagcttttg cgatcaataa 50

<210> 255
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H7R

<400> 255
ctacggatgg atgatataga tctttacaca aataattaca aaaccgataa 50

<210> 256
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D6R

<400> 256
atctccgtaa atatatgctc atatatttat agaagatatc acatatctaa 50

<210> 257
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D10R

<400> 257
gataaatacg aatatctgtc ttatatttat aatatgctag ttaatagtaa 50

<210> 258
<211> 50
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> A22R

<400> 258
caatattgaa aatactaatt gtttaaataa cccgagtatt gaaactatat 50

<210> 259
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A34R

<400> 259
tatttttgtg ttaaaacaat gaactaatat ttatttttgt acattaataa 50

<210> 260
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 260
gatacgatac tatatgtatt cttcgatagt ccgcattatg tacctattct 50

<210> 261
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A42R

<400> 261
caagtttatt ccaatagatg tcttattaaa aacatatata ataaataaca 50

<210> 262
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A43R

<400> 262
aactggtaat taaaataaaa agtaatattc atatgtagtg tcaattttaa 50

<210> 263
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A53R

<400> 263
tttttgatgg tggtttaacg ttttaaaaaa agattttgtt attgtagtat 50

<210> 264
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B4R

<400> 264
taacattgtt aattgaaaag ggataacatg ttacagaata taaattatat 50

<210> 265
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B9R

<400> 265
tgcatattat acactggtta acgcccttat aggctctaac cattttcaag 50

<210> 266
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 266
ttgcagtgtt catctcccaa ctgcaagtga aggattgata actgaaggca 50

<210> 267
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 267
ctcttctccc tttcccagaa acaaactttt tttacccact ataaaataaa 50

<210> 268
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C13L

<400> 268
aatagtataa actaaaaatt aaacaaatcg ttattataag taatatcaaa 50

<210> 269
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C19L

<400> 269
ttctgttttt ctttcacatc tttaattatg aaaaagtaaa tcattatgag 50

<210> 270
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C8L

<400> 270

cacttactaa atagccaagg tgattattcg tatttttta aggagtaacc 50

<210> 271
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3L

<400> 271
ttttattatt tgtacgatgt ccaggataac atttttacgg ataaataaat 50

<210> 272
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9L

<400> 272
tagtttcttg gaaaaattta ttatgagaga cattttctca gactggataa 50

<210> 273
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F10L

<400> 273
tctatcaaac ctggactttc gtttgtaaat tggggctttt tgtacaataa 50

<210> 274
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I2L

<400> 274
atgaatatga tgaagatagc gataaagaaa agccaatatt caatgtataa 50

<210> 275
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> I7L

<400> 275
saacgcagtt tggaaaaaag aagatatctg gtaaattctt ttccatgata a 51

<210> 276
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G1L

<400> 276
tacgatgata acgacatacg aacattactt cctattttac tccttagtaa 50

<210> 277
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G3L

<400> 277
atcttctgta agtaggaatt tggacaagtt gaacaaaatt agatctctaa 50

<210> 278
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G7L

<400> 278
atttttatac ggatgctcat tttaaatttt tgtaaattat ttaaagttaa 50

<210> 279

<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> L3L

<400> 279
atgaggtttt ctagcagtag actcatttag agaagttttt tttgtgataa 50

<210> 280
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> J5L

<400> 280
ttattacaac tataaaaata atagttatat ttacacttta aatttttatc 50

<210> 281
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H4L

<400> 281
taaaaaaatt atacatcata aaccaatttc ctagttgttt gtaactttaa 50

<210> 282
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D2L

<400> 282
cgttatcgtc gttatctact ttgggatact tattatcctt aactataaaa 50

<210> 283
<211> 50
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> A2.5L

<400> 283
tatattagcg ctagacatat tacagaacta ttttagatta tgatatttaa 50

<210> 284
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A7L

<400> 284
aagacttaca tcatcggtag tagattttca ctttacccca cgatataaat 50

<210> 285
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A9L

<400> 285
aaaatctaaa tatgacagat ggtgactctg tctcttttga tgatgaataa 50

<210> 286
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A10L

<400> 286
atcgttttgt atatccgtca ctggtacggt cgtcatttaa tactaaataa 50

<210> 287
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A13L

<400> 287
aaaagatgat atattgcata cttgatcaat agtgaagtta ttgtcaataa 50

<210> 288
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A14L

<400> 288
gtttatattc cactttgttc attcggcgat ttaaaatttt tattagttaa 50

<210> 289
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A14.5L

<400> 289
attcgtatta tttgagcaag aaaatatccc accacctttt cgtctagtaa 50

<210> 290
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A17L

<400> 290
ggcataaaga ttatactcca tctttaatag tgacattttt taatatataa 50

<210> 291
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A21L

<400> 291
tgtacagact aagtaattct tttaagttag ttaaatcagc gctagaagtc 50

<210> 292
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A26L

<400> 292
acttaactct tttgttaatt aaaagtatat tcaaaaaatg agttatataa 50

<210> 293
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A28L

<400> 293
cattgtctga tgcgtgtaaa aaaattttgt cagcttctaa tagattataa 50

<210> 294
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F17R

<400> 294
tgtatgtaaa aatatagtag aatttcattt tgttttttc tatgctataa 50

<210> 295
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E10R

<400> 295

taatgcaccg aacatccatt tatagaattt agaaatatat tttcatttaa 50

<210> 296
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G6R

<400> 296
agaacctcaa cgtaacttaa cagtgcaacc tctattggat ataaactaat 50

<210> 297
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G9R

<400> 297
gatcaacatc tttatggcgt ttttagatta atactttcaa tgagataaat 50

<210> 298
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> L1R

<400> 298
tcagtttatt atctctcttg gtaatatgga tactaattgt agctatttaa 50

<210> 299
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> L5R

<400> 299
aaaagaatat tcctctaaca gatattccga caaaggattg attactataa 50

<210> 300
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H2R

<400> 300
gtagtagtaa gtatttatac aaacttttct tatccattta taacgtacaa 50

<210> 301
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> H6R

<400> 301
agggaaaatc taaagttgtt cgtaaaaaag ttaaaacttg taagaagtaa 50

<210> 302
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D3R

<400> 302
ataaaatact actgttgagt aaatcagtta tttttttttat atcgatattg 50

<210> 303
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A11L

<400> 303
ttgatcaaga gtaactattg acttaatagg catcatttat ttagtattaa 50

<210> 304

<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A39R

<400> 304
ccaatttcca tctaatatac tttgtcggat tatctatagt acacggaata 50

<210> 305
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> A45R

<400> 305
ccattgctgc cactcataat atcagactac ttattctatt ttactaaata 50

<210> 306
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> B7R

<400> 306
tttgtataaa taattatttc aatatactag ttaaaatttt aagattttaa 50

<210> 307
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 307
tccatccaca gacgttaccg aaccgattag tgatgtgaca ccatcggtgg 50

<210> 308
<211> 50
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 牛痘病毒啓動子

<400> 308
atacgaggac gtgtatagag taagtaaaga aaaagaatgt ggaatttgct 50

<210> 309
<211> 83
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 309

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro

<210> 310

<211> 83
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 310

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro

<210> 311
<211> 83
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT

<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 311

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro

<210> 312
<211> 83
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 312

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg

20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro

<210> 313
<211> 79
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 313

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
65 70 75

<210> 314
<211> 79
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 314

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
65 70 75

<210> 315
<211> 79
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 315

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
65 70 75

<210> 316
<211> 79
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 316

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
65 70 75

<210> 317
<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 317

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu

85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
130 135

<210> 318
<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 318

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
130 135

<210> 319
<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 319

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
130 135

<210> 320
<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 320

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
130 135

<210> 321
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 321

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe

50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln
130

<210> 322
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 322

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln
130

<210> 323
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 323

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr

35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln
130

<210> 324
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 324

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln
130

<210> 325
<211> 411
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 325

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

```
Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly
    50                  55                  60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65                  70                  75                  80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
                85                  90                  95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
            100                 105                 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
        115                 120                 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145                 150                 155                 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
                165                 170                 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
            180                 185                 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
        195                 200                 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys
    210                 215                 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225                 230                 235                 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
```

245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
385 390 395 400

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
405 410

<210> 326
<211> 411
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 326

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys

385 390 395 400

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
405 410

<210> 327
<211> 411
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 327

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly

130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

```
Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
        355                 360                 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
    370                 375                 380

Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
385                 390                 395                 400

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
                405                 410
```

<210> 328
<211> 411
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 328

```
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1               5                   10                  15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
            20                  25                  30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
        35                  40                  45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly
    50                  55                  60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65                  70                  75                  80
```

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly

275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
385 390 395 400

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
405 410

<210> 329
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 329

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg

20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys
210 215 220

```
Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225                 230                 235                 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
                245                 250                 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
            260                 265                 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
        275                 280                 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
    290                 295                 300

Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305                 310                 315                 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
                325                 330                 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
        355                 360                 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
    370                 375                 380

Gln
385
```

<210> 330
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 330

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala

180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln
385

<210> 331
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 331

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

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

340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln
385

<210> 332
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 332

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe

100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln
385

<210> 333
<211> 391
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 333

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145 150 155 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
165 170 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
245 250 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly

260 265 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
275 280 285

Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
290 295 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305 310 315 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys
355 360 365

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
370 375 380

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
385 390

<210> 334
<211> 391
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 334

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg

20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145 150 155 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
165 170 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

```
Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225                 230                 235                 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
                245                 250                 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
            260                 265                 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
        275                 280                 285

Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
    290                 295                 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305                 310                 315                 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
                325                 330                 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
            340                 345                 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg
        355                 360                 365

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
    370                 375                 380

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
385                 390
```

<210> 335
<211> 391
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 335

```
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1               5                  10                  15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
            20                  25                  30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
        35                  40                  45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
    50                  55                  60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65                  70                  75                  80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
                85                  90                  95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
            100                 105                 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
        115                 120                 125

Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
    130                 135                 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145                 150                 155                 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
                165                 170                 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
```

180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
245 250 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
260 265 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
275 280 285

Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
290 295 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305 310 315 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg
355 360 365

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
370 375 380

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
385 390

<210> 336
<211> 391
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 336

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

```
Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145                 150                 155                 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
                165                 170                 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
            180                 185                 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
        195                 200                 205

Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
    210                 215                 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225                 230                 235                 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
                245                 250                 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
            260                 265                 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
        275                 280                 285

Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
    290                 295                 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305                 310                 315                 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
                325                 330                 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
```

340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys
355 360 365

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
370 375 380

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
385 390

<210> 337
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 337

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala

100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145 150 155 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
165 170 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
245 250 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
260 265 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
275 280 285

Ala Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
290 295 300

```
Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305                 310                 315                 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
                325                 330                 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
            340                 345                 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
        355                 360                 365
```

<210> 338
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 338

```
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1               5                   10                  15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
            20                  25                  30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
        35                  40                  45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
    50                  55                  60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65                  70                  75                  80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
                85                  90                  95
```

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145 150 155 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
165 170 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
245 250 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
260 265 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
275 280 285

Arg Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala

290 295 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305 310 315 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
355 360 365

<210> 339
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 339

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val

85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145 150 155 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
165 170 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
245 250 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
260 265 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
275 280 285

Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
290 295 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305 310 315 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
355 360 365

<210> 340
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 340

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145 150 155 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
165 170 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
245 250 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
260 265 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg

275 280 285

Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
290 295 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305 310 315 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
355 360 365

<210> 341
<211> 83
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 341

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro

<210> 342
<211> 79
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 342

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
65 70 75

<210> 343

<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(83)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 343

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
130 135

<210> 344
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<220>
<221> REPEAT
<222> (2)..(79)
<223> 重複2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次

<400> 344

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln

130

<210> 345
<211> 411
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 345

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu

145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
385 390 395 400

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
405 410

<210> 346
<211> 391
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 346

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

```
Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
            100                 105                 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
        115                 120                 125

Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
    130                 135                 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145                 150                 155                 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
                165                 170                 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
            180                 185                 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
        195                 200                 205

Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
    210                 215                 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225                 230                 235                 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
                245                 250                 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
            260                 265                 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
        275                 280                 285

Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
```

290 295 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305 310 315 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys
355 360 365

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
370 375 380

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
385 390

<210> 347
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 347

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
35 40 45

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly

50 55 60

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
65 70 75 80

Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu
85 90 95

Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe
100 105 110

Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr
115 120 125

Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly
130 135 140

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
145 150 155 160

Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu
165 170 175

Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala
180 185 190

Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys
210 215 220

Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
225 230 235 240

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys
245 250 255

Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile
260 265 270

His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser Thr Gly
275 280 285

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
290 295 300

Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
325 330 335

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Cys Arg Arg Thr Ser
355 360 365

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
370 375 380

Gln
385

<210> 348
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rMVA病毒載體編碼多肽

<400> 348

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr
35 40 45

Ala Pro Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
50 55 60

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
85 90 95

Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala
100 105 110

Arg Ser Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met
145 150 155 160

Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val
165 170 175

Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser
180 185 190

Thr Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
195 200 205

Gln Arg Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys

210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro
245 250 255

Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly
260 265 270

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
275 280 285

Lys Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
290 295 300

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu
305 310 315 320

Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg Gly Ala Arg Ser Thr Gly Gln Ile
340 345 350

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
355 360 365

<210> 349
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白I

<400> 349

Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr Val

1 5 10 15

Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly
20 25 30

Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr
35 40 45

Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His Ser
50 55 60

Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu Ala
65 70 75 80

Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln Asp
85 90 95

Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr Pro
100 105 110

Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro Gly
115 120 125

Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg
130 135 140

Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala
145 150 155 160

Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly
165 170 175

Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro
180 185 190

Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly
195 200 205

Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Arg
210 215 220

Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser Ala
225 230 235 240

Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly Thr
245 250 255

Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro Phe Ser
260 265 270

Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr Leu Ala Ser His Ser
275 280 285

Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser Thr Val Pro Pro Leu
290 295 300

Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser
305 310 315 320

Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser Ser
325 330 335

Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile
340 345 350

Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu
355 360 365

Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu
370 375 380

Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe
385 390 395 400

Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile Ser

405 410 415

Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly
420 425 430

Ala Gly Val
435

<210> 350
<211> 436
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 週期蛋白B1

<400> 350

Leu Pro Gly Met Ala Leu Arg Val Thr Arg Asn Ser Lys Ile Asn Ala
1 5 10 15

Glu Asn Lys Ala Lys Ile Asn Met Ala Gly Ala Lys Arg Val Pro Thr
20 25 30

Ala Pro Ala Ala Thr Ser Lys Pro Gly Leu Arg Pro Arg Thr Ala Leu
35 40 45

Gly Asp Ile Gly Asn Lys Val Ser Glu Gln Leu Gln Ala Lys Met Pro
50 55 60

Met Lys Lys Glu Ala Lys Pro Ser Ala Thr Gly Lys Val Ile Asp Lys
65 70 75 80

Lys Leu Pro Lys Pro Leu Glu Lys Val Pro Met Leu Val Pro Val Pro
85 90 95

Val Ser Glu Pro Val Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
100 105 110

Val Lys Glu Glu Lys Leu Ser Pro Glu Pro Ile Leu Val Asp Thr Ala

115 120 125

Ser Pro Ser Pro Met Glu Thr Ser Gly Cys Ala Pro Ala Glu Glu Asp
130 135 140

Leu Cys Gln Ala Phe Ser Asp Val Ile Leu Ala Val Asn Asp Val Asp
145 150 155 160

Ala Glu Asp Gly Ala Asp Pro Asn Leu Cys Ser Glu Tyr Val Lys Asp
165 170 175

Ile Tyr Ala Tyr Leu Arg Gln Leu Glu Glu Glu Gln Ala Val Arg Pro
180 185 190

Lys Tyr Leu Leu Gly Arg Glu Val Thr Gly Asn Met Arg Ala Ile Leu
195 200 205

Ile Asp Trp Leu Val Gln Val Gln Met Lys Phe Arg Leu Leu Gln Glu
210 215 220

Thr Met Tyr Met Thr Val Ser Ile Ile Asp Arg Phe Met Gln Asn Asn
225 230 235 240

Cys Val Pro Lys Lys Met Leu Gln Leu Val Gly Val Thr Ala Met Phe
245 250 255

Ile Ala Ser Lys Tyr Glu Glu Met Tyr Pro Pro Glu Ile Gly Asp Phe
260 265 270

Ala Phe Val Thr Asp Asn Thr Tyr Thr Lys His Gln Ile Arg Gln Met
275 280 285

Glu Met Lys Ile Leu Arg Ala Leu Asn Phe Gly Leu Gly Arg Pro Leu
290 295 300

Pro Leu His Phe Leu Arg Arg Ala Ser Lys Ile Gly Glu Val Asp Val
305 310 315 320

Glu Gln His Thr Leu Ala Lys Tyr Leu Met Glu Leu Thr Met Leu Asp
325 330 335

Tyr Asp Met Val His Phe Pro Pro Ser Gln Ile Ala Ala Gly Ala Phe
340 345 350

Cys Leu Ala Leu Lys Ile Leu Asp Asn Gly Glu Trp Thr Pro Thr Leu
355 360 365

Gln His Tyr Leu Ser Tyr Thr Glu Glu Ser Leu Leu Pro Val Met Gln
370 375 380

His Leu Ala Lys Asn Val Val Met Val Asn Gln Gly Leu Thr Lys His
385 390 395 400

Met Thr Val Lys Asn Lys Tyr Ala Thr Ser Lys His Ala Lys Ile Ser
405 410 415

Thr Leu Pro Gln Leu Asn Ser Ala Leu Val Gln Asp Leu Ala Lys Ala
420 425 430

Val Ala Lys Val
435

<210> 351
<211> 280
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV PresS2

<400> 351

Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val
1 5 10 15

Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Ala Val Asn
20 25 30

Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Pro Leu Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile
35 40 45

Gly Asp Pro Ala Leu Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly
50 55 60

Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu
65 70 75 80

Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu
85 90 95

Gly Gly Thr Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser
100 105 110

Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp
115 120 125

Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys
130 135 140

Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val
145 150 155 160

Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg
165 170 175

Thr Cys Met Thr Thr Ala Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys
180 185 190

Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser
195 200 205

Ser Trp Ala Phe Gly Lys Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe
210 215 220

Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu

225 230 235 240

Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly
245 250 255

Pro Ser Leu Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile
260 265 270

Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
275 280

<210> 352
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV前核心/核心

<400> 352

His Leu Phe His Leu Cys Leu Ile Ile Ser Cys Ser Cys Pro Thr Val
1 5 10 15

Gln Ala Ser Lys Leu Cys Leu Gly Trp Leu Trp Gly Met Asp Ile Asp
20 25 30

Pro Tyr Lys Glu Phe Gly Ala Thr Val Glu Leu Leu Ser Phe Leu Pro
35 40 45

Ser Asp Phe Phe Pro Ser Val Arg Asp Leu Leu Asp Thr Ala Ser Ala
50 55 60

Leu Tyr Arg Glu Ala Leu Glu Ser Pro Glu His Cys Ser Pro His His
65 70 75 80

Thr Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu Leu Met Thr Leu
85 90 95

Ala Thr Trp Val Gly Val Asn Leu Glu Asp Pro Ala Ser Arg Asp Leu

100 105 110

Val Val Ser Tyr Val Asn Thr Asn Met Gly Leu Lys Phe Arg Gln Leu
115 120 125

Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu Thr Phe Gly Arg Glu Thr Val Ile
130 135 140

Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg Thr Pro Pro Ala Tyr
145 150 155 160

Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu Pro Glu Thr Thr Val
165 170 175

Val Arg Arg Arg Gly Arg Ser Pro Arg Arg Arg Thr Pro Ser Pro Arg
180 185 190

Arg Arg Arg Ser Gln Ser Pro Arg Arg Arg Arg Ser Gln Ser Arg Glu
195 200 205

Pro Gln Cys
210

<210> 353
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV截短之X基因產物

<400> 353

Ala Ala Arg Leu Cys Cys Gln Leu Asp Pro Ala Arg Asp Val Leu Cys
1 5 10 15

Leu Arg Pro Val Gly Ala Glu Ser Cys Gly Arg Pro Phe Ser Gly Ser
20 25 30

Leu Glu Thr Leu Ser Ser Pro Ser Pro Ser Ala Val Pro Thr Asp His

35 40 45

Gly Ala His Leu Ser Leu Arg Gly Leu Pro Ala Met Ser Thr Thr Asp
50 55 60

Leu Glu Ala Tyr Phe Lys Asp Cys Leu Phe Lys Asp Trp Glu Glu Leu
65 70 75 80

Gly Glu Glu Ile Arg Leu Lys Val Phe Val Leu Gly Gly Cys Arg His
85 90 95

Lys Leu Val Cys Ala Pro Ala Pro Cys Thr Phe Phe Thr Ser Ala
100 105 110

<210> 354
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV PreS, HA (嵌合融合體，包括流感HA之信號肽、preS及流感HA之跨膜/細胞質域)

<400> 354

Glu Ala Lys Leu Phe Val Leu Phe Cys Ala Phe Thr Ala Leu Lys Ala
1 5 10 15

Met Gly Thr Asn Leu Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
20 25 30

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp
35 40 45

Asp Phe Asn Pro Ile Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly
50 55 60

Val Gly Ala Phe Gly Pro Gly Leu Thr Pro Pro His Gly Gly Ile Leu
65 70 75 80

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Ser Thr Ile

85 90 95

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
100 105 110

Ile Ser Pro Pro Leu Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
115 120 125

Ser Thr Ala Phe His Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
130 135 140

Tyr Leu Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Ala Pro
145 150 155 160

Asn Ile Ala Ser His Ile Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro
165 170 175

Val Thr Asn Lys Leu Glu Ser Val Gly Val His Gln Ile Leu Ala Ile
180 185 190

Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala
195 200 205

Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys
210 215 220

Ile
225

<210> 355
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 瘧原蟲屬CSP

<400> 355

Ala Arg Pro Gly Met Met Arg Lys Leu Ala Ile Leu Ser Val Ser Ser

1 5 10 15

Phe Leu Phe Val Glu Ala Leu Phe Gln Glu Tyr Gln Cys Tyr Gly Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Thr Arg Val Leu Asn Glu Leu Asn Tyr Asp Asn Ala Gly
35 40 45

Thr Asn Leu Tyr Asn Glu Leu Glu Met Asn Tyr Tyr Gly Lys Gln Glu
50 55 60

Asn Trp Tyr Ser Leu Lys Lys Asn Ser Arg Ser Leu Gly Glu Asn Asp
65 70 75 80

Asp Gly Asn Asn Glu Asp Asn Glu Lys Leu Arg Lys Pro Lys His Lys
85 90 95

Lys Leu Lys Gln Pro Ala Asp Gly Asn Pro Asp Pro Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Asn Lys Asn Asn Gln Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro Asn Asp
115 120 125

Pro Asn Arg Asn Val Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Ser Ala Val Lys
130 135 140

Asn Asn Asn Asn Glu Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Lys Glu Tyr Leu
145 150 155 160

Asn Lys Ile Gln Asn Ser Leu Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val
165 170 175

Thr Cys Gly Asn Gly Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser Ala Asn
180 185 190

Lys Pro Lys Asp Glu Leu Asp Tyr Ala Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile
195 200 205

Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser
210 215 220

<210> 356
<211> 319
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 瘧原蟲屬CSP CSP21R (21個重複序列)

<400> 356

Pro Ile Pro Gly Met Met Arg Lys Leu Ala Ile Leu Ser Val Ser Ser
1 5 10 15

Phe Leu Phe Val Glu Ala Leu Phe Gln Glu Tyr Gln Cys Tyr Gly Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Thr Arg Val Leu Asn Glu Leu Asn Tyr Asp Asn Ala Gly
35 40 45

Thr Asn Leu Tyr Asn Glu Leu Glu Met Asn Tyr Tyr Gly Lys Gln Glu
50 55 60

Asn Trp Tyr Ser Leu Lys Lys Asn Ser Arg Ser Leu Gly Glu Asn Asp
65 70 75 80

Asp Gly Asn Asn Glu Asp Asn Glu Lys Leu Arg Lys Pro Lys His Lys
85 90 95

Lys Leu Lys Gln Pro Ala Asp Gly Asn Pro Asp Pro Asn Ala Asn Pro
100 105 110

Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro
115 120 125

Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
130 135 140

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
145 150 155 160

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
165 170 175

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro
180 185 190

Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro
195 200 205

Asn Lys Asn Asn Gln Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro Asn Asp
210 215 220

Pro Asn Arg Asn Val Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Ser Ala Val Lys
225 230 235 240

Asn Asn Asn Asn Glu Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Lys Glu Tyr Leu
245 250 255

Asn Lys Ile Gln Asn Ser Leu Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val
260 265 270

Thr Cys Gly Asn Gly Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser Ala Asn
275 280 285

Lys Pro Lys Asp Glu Leu Asp Tyr Ala Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile
290 295 300

Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser
305 310 315

<210> 357
<211> 200
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 瘧原蟲屬Pfs230

<400> 357

```
Pro Gly Ala Thr Met Ser Val Leu Gln Ser Gly Ala Leu Pro Ser Val
1               5                  10                  15

Gly Val Asp Glu Leu Asp Lys Ile Asp Leu Ser Tyr Glu Thr Thr Glu
            20                  25                  30

Ser Gly Asp Thr Ala Val Ser Glu Asp Ser Tyr Asp Lys Tyr Ala Ser
        35                  40                  45

Asn Asn Thr Asn Lys Glu Tyr Val Cys Asp Phe Thr Asp Gln Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Thr Glu Ser Gly Pro Lys Val Lys Lys Cys Glu Val Lys Val Asn
65                  70                  75                  80

Glu Pro Leu Ile Lys Val Lys Ile Ile Cys Pro Leu Lys Gly Ser Val
                85                  90                  95

Glu Lys Leu Tyr Asp Asn Ile Glu Tyr Val Pro Lys Lys Ser Pro Tyr
            100                 105                 110

Val Val Leu Thr Lys Glu Glu Thr Lys Leu Lys Glu Lys Leu Leu Ser
        115                 120                 125

Lys Leu Ile Tyr Gly Leu Leu Ile Ser Pro Thr Val Asn Glu Lys Glu
    130                 135                 140

Asn Asn Phe Lys Glu Gly Val Ile Glu Phe Thr Leu Pro Pro Val Val
145                 150                 155                 160

His Lys Ala Thr Val Phe Tyr Phe Ile Cys Asp Asn Ser Lys Thr Glu
                165                 170                 175

Asp Asp Asn Lys Lys Gly Asn Arg Gly Ile Val Glu Val Tyr Val Glu
```

180 185 190

Pro Tyr Gly Asn Lys Ile Asn Gly
195 200

<210> 358
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白-I胞外域片段

<400> 358

Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Ala Pro Pro
20

<210> 359
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白-I胞外域片段

<400> 359

Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser
1 5 10 15

Thr Ala Pro Pro
20

<210> 360
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白-I胞外域片段

<400> 360

Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro
20 25 30

Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro
35 40

<210> 361
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白-I胞外域片段

<400> 361

Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro
20 25 30

Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro
35 40 45

Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val
50 55 60

Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro
65 70 75 80

Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser
85 90 95

Thr Ala Pro Pro

100

<210> 362
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白-I胞內域片段

<400> 362

Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr
1 5 10 15

Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr
20 25 30

Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala
35 40 45

Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala
50 55 60

Thr Ser Ala Asn Leu
65

<210> 363
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白-I 1個串聯重複序列

<400> 363

Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr Val
1 5 10 15

Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly
20 25 30

Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr
35 40 45

Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His Ser
50 55 60

Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu Ala
65 70 75 80

Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln Asp
85 90 95

Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr Pro
100 105 110

Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro Gly
115 120 125

Ser Thr Ala Pro Pro Ile Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
130 135 140

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala Ala His Gly Val Thr
145 150 155 160

Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val
165 170 175

His Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr
180 185 190

Leu Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser
195 200 205

Lys Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr
210 215 220

Thr Leu Ala Ser His Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His

225 230 235 240

Ser Thr Val Pro Pro Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln
245 250 255

Leu Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn
260 265 270

Leu Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln
275 280 285

Glu Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln
290 295 300

Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val
305 310 315 320

Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His
325 330 335

Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg
340 345 350

Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro
355 360 365

Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu
370 375 380

Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile
385 390 395 400

Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp
405 410 415

Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr
420 425 430

Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser
435 440 445

Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr
450 455 460

Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
465 470 475

<210> 364
<211> 532
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類黏蛋白-I 4個串聯重複序列

<400> 364

Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr Val
1 5 10 15

Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly
20 25 30

Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr
35 40 45

Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His Ser
50 55 60

Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu Ala
65 70 75 80

Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln Asp
85 90 95

Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr Pro
100 105 110

Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro Gly
115 120 125

Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg
130 135 140

Pro Ala Pro Gly Ser Thr Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro
145 150 155 160

Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val
165 170 175

Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro
180 185 190

Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser
195 200 205

Thr Ala Pro Pro His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala
210 215 220

Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly
225 230 235 240

Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly Thr Ser Ala
245 250 255

Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro
260 265 270

Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr Leu Ala Ser His Ser Thr Lys
275 280 285

Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser Thr Val Pro Pro Leu Thr Ser
290 295 300

Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe

305 310 315 320

Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu
325 330 335

Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu
340 345 350

Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn
355 360 365

Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe
370 375 380

Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val
405 410 415

Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly
420 425 430

Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val
435 440 445

Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg
450 455 460

Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr
465 470 475 480

His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val
485 490 495

Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly
500 505 510

Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr
515 520 525

Ser Ala Asn Leu
530

<210> 365
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 賴薩病毒醣蛋白

<400> 365

Gly Gln Ile Val Thr Phe Phe Gln Glu Val Pro His Val Ile Glu Glu
1 5 10 15

Val Met Asn Ile Val Leu Ile Ala Leu Ser Val Leu Ala Val Leu Lys
20 25 30

Gly Leu Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Leu Val Gly Leu Val Thr Phe
35 40 45

Leu Leu Leu Cys Gly Arg Ser Cys Thr Thr Ser Leu Tyr Lys Gly Val
50 55 60

Tyr Glu Leu Gln Thr Leu Glu Leu Asn Met Glu Thr Leu Asn Met Thr
65 70 75 80

Met Pro Leu Ser Cys Thr Lys Asn Asn Ser His His Tyr Ile Met Val
85 90 95

Gly Asn Glu Thr Gly Leu Glu Leu Thr Leu Thr Asn Thr Ser Ile Ile
100 105 110

Asn His Lys Phe Cys Asn Leu Ser Asp Ala His Lys Lys Asn Leu Tyr
115 120 125

```
Asp His Ala Leu Met Ser Ile Ile Ser Thr Phe His Leu Ser Ile Pro
    130                 135                 140

Asn Phe Asn Gln Tyr Glu Ala Met Ser Cys Asp Phe Asn Gly Gly Lys
145                 150                 155                 160

Ile Ser Val Gln Tyr Asn Leu Ser His Ser Tyr Ala Gly Asp Ala Ala
                165                 170                 175

Asn His Cys Gly Thr Val Ala Asn Gly Val Leu Gln Thr Phe Met Arg
            180                 185                 190

Met Ala Trp Gly Gly Ser Tyr Ile Ala Leu Asp Ser Gly Arg Gly Asn
        195                 200                 205

Trp Asp Cys Ile Met Thr Ser Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Thr
    210                 215                 220

Thr Trp Glu Asp His Cys Gln Phe Ser Arg Pro Ser Pro Ile Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Leu Gly Leu Leu Ser Gln Arg Thr Arg Asp Ile Tyr Ile Ser Arg Arg
                245                 250                 255

Leu Leu Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu Ser Asp Ser Glu Gly Lys Asp
            260                 265                 270

Thr Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Arg Trp Met Leu Ile Glu Ala Glu
        275                 280                 285

Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val Ala Lys Cys Asn Glu Lys His
    290                 295                 300

Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg Leu Phe Asp Phe Asn Lys Gln
305                 310                 315                 320

Ala Ile Gln Arg Leu Lys Ala Glu Ala Gln Met Ser Ile Gln Leu Ile
```

325 330 335

Asn Lys Ala Val Asn Ala Leu Ile Asn Asp Gln Leu Ile Met Lys Asn
340 345 350

His Leu Arg Asp Ile Met Gly Ile Pro Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Tyr
355 360 365

Trp Tyr Leu Asn His Thr Thr Thr Gly Arg Thr Ser Leu Pro Lys Cys
370 375 380

Trp Leu Val Ser Asn Gly Ser Tyr Leu Asn Glu Thr His Phe Ser Asp
385 390 395 400

Asp Ile Glu Gln Gln Ala Asp Asn Met Ile Thr Glu Met Leu Gln Lys
405 410 415

Glu Tyr Met Glu Arg Gln Gly Lys Thr Pro Leu Gly Leu Val Asp Leu
420 425 430

Phe Val Phe Ser Thr Ser Phe Tyr Leu Ile Ser Ile Phe Leu His Leu
435 440 445

Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile Val Gly Lys Ser Cys Pro Lys
450 455 460

Pro His Arg Leu Asn His Met Gly Ile Cys Ser Cys Gly Leu Tyr Lys
465 470 475 480

Gln Pro Gly Val Pro Val Lys Trp Lys Arg
485 490

<210> 366
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 賴薩病毒Z蛋白

<400> 366

Gly Asn Lys Gln Ala Lys Ala Pro Glu Ser Lys Asp Ser Pro Arg Ala
1 5 10 15

Ser Leu Ile Pro Asp Ala Thr His Leu Gly Pro Gln Phe Cys Lys Ser
20 25 30

Cys Trp Phe Glu Asn Lys Gly Leu Val Glu Cys Asn Asn His Tyr Leu
35 40 45

Cys Leu Asn Cys Leu Thr Leu Leu Leu Ser Val Ser Asn Arg Cys Pro
50 55 60

Ile Cys Lys Met Pro Leu Pro Thr Lys Leu Arg Pro Ser Ala Ala Pro
65 70 75 80

Thr Ala Pro Pro Thr Gly Ala Ala Asp Ser Ile Arg Pro Pro Pro Tyr
85 90 95

Ser Pro

<210> 367
<211> 675
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊波拉病毒醣蛋白

<400> 367

Gly Val Thr Gly Ile Leu Gln Leu Pro Arg Asp Arg Phe Lys Arg Thr
1 5 10 15

Ser Phe Phe Leu Trp Val Ile Ile Leu Phe Gln Arg Thr Phe Ser Ile
20 25 30

Pro Leu Gly Val Ile His Asn Ser Thr Leu Gln Val Ser Asp Val Asp

35 40 45

Lys Leu Val Cys Arg Asp Lys Leu Ser Ser Thr Asn Gln Leu Arg Ser
50 55 60

Val Gly Leu Asn Leu Glu Gly Asn Gly Val Ala Thr Asp Val Pro Ser
65 70 75 80

Val Thr Lys Arg Trp Gly Phe Arg Ser Gly Val Pro Pro Lys Val Val
85 90 95

Asn Tyr Glu Ala Gly Glu Trp Ala Glu Asn Cys Tyr Asn Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Lys Pro Asp Gly Ser Glu Cys Leu Pro Ala Ala Pro Asp Gly Ile
115 120 125

Arg Gly Phe Pro Arg Cys Arg Tyr Val His Lys Val Ser Gly Thr Gly
130 135 140

Pro Cys Ala Gly Asp Phe Ala Phe His Lys Glu Gly Ala Phe Phe Leu
145 150 155 160

Tyr Asp Arg Leu Ala Ser Thr Val Ile Tyr Arg Gly Thr Thr Phe Ala
165 170 175

Glu Gly Val Val Ala Phe Leu Ile Leu Pro Gln Ala Lys Lys Asp Phe
180 185 190

Phe Ser Ser His Pro Leu Arg Glu Pro Val Asn Ala Thr Glu Asp Pro
195 200 205

Ser Ser Gly Tyr Tyr Ser Thr Thr Ile Arg Tyr Gln Ala Thr Gly Phe
210 215 220

Gly Thr Asn Glu Thr Glu Tyr Leu Phe Glu Val Asp Asn Leu Thr Tyr
225 230 235 240

Val Gln Leu Glu Ser Arg Phe Thr Pro Gln Phe Leu Leu Gln Leu Asn
245 250 255

Glu Thr Ile Tyr Ala Ser Gly Lys Arg Ser Asn Thr Thr Gly Lys Leu
260 265 270

Ile Trp Lys Val Asn Pro Glu Ile Asp Thr Thr Ile Gly Glu Trp Ala
275 280 285

Phe Trp Glu Thr Lys Lys Asn Leu Thr Arg Lys Ile Arg Ser Glu Glu
290 295 300

Leu Ser Phe Thr Ala Val Ser Asn Gly Pro Lys Asn Ile Ser Gly Gln
305 310 315 320

Ser Pro Ala Arg Thr Ser Ser Asp Pro Glu Thr Asn Thr Thr Asn Glu
325 330 335

Asp His Lys Ile Met Ala Ser Glu Asn Ser Ser Ala Met Val Gln Val
340 345 350

His Ser Gln Gly Arg Lys Ala Ala Val Ser His Leu Thr Thr Leu Ala
355 360 365

Thr Ile Ser Thr Ser Pro Gln Pro Pro Thr Thr Lys Thr Gly Pro Asp
370 375 380

Asn Ser Thr His Asn Thr Pro Val Tyr Lys Leu Asp Ile Ser Glu Ala
385 390 395 400

Thr Gln Val Gly Gln His His Arg Arg Ala Asp Asn Asp Ser Thr Ala
405 410 415

Ser Asp Thr Pro Pro Ala Thr Thr Ala Ala Gly Pro Leu Lys Ala Glu
420 425 430

Asn Thr Asn Thr Ser Lys Ser Ala Asp Ser Leu Asp Leu Ala Thr Thr

435 440 445

Thr Ser Pro Gln Asn Tyr Ser Glu Thr Ala Gly Asn Asn Asn Thr His
450 455 460

His Gln Asp Thr Gly Glu Glu Ser Ala Ser Ser Gly Lys Leu Gly Leu
465 470 475 480

Ile Thr Asn Thr Ile Ala Gly Val Ala Gly Leu Ile Thr Gly Gly Arg
485 490 495

Arg Thr Arg Arg Glu Val Ile Val Asn Ala Gln Pro Lys Cys Asn Pro
500 505 510

Asn Leu His Tyr Trp Thr Thr Gln Asp Glu Gly Ala Ala Ile Gly Leu
515 520 525

Ala Trp Ile Pro Tyr Phe Gly Pro Ala Ala Glu Gly Ile Tyr Thr Glu
530 535 540

Gly Leu Met His Asn Gln Asp Gly Leu Ile Cys Gly Leu Arg Gln Leu
545 550 555 560

Ala Asn Glu Thr Thr Gln Ala Leu Gln Leu Phe Leu Arg Ala Thr Thr
565 570 575

Glu Leu Arg Thr Phe Ser Ile Leu Asn Arg Lys Ala Ile Asp Phe Leu
580 585 590

Leu Gln Arg Trp Gly Gly Thr Cys His Ile Leu Gly Pro Asp Cys Cys
595 600 605

Ile Glu Pro His Asp Trp Thr Lys Asn Ile Thr Asp Lys Ile Asp Gln
610 615 620

Ile Ile His Asp Phe Val Asp Lys Thr Leu Pro Asp Gln Gly Asp Asn
625 630 635 640

Asp Asn Trp Trp Thr Gly Trp Arg Gln Trp Ile Pro Ala Gly Ile Gly
645 650 655

Val Thr Gly Val Ile Ile Ala Val Ile Ala Leu Phe Cys Ile Cys Lys
660 665 670

Phe Val Phe
675

<210> 368
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊波拉病毒VP40蛋白

<400> 368

Arg Arg Val Ile Leu Pro Thr Ala Pro Pro Glu Tyr Met Glu Ala Ile
1 5 10 15

Tyr Pro Ala Arg Ser Asn Ser Thr Ile Ala Arg Gly Gly Asn Ser Asn
20 25 30

Thr Gly Phe Leu Thr Pro Glu Ser Val Asn Gly Asp Thr Pro Ser Asn
35 40 45

Pro Leu Arg Pro Ile Ala Asp Asp Thr Ile Asp His Ala Ser His Thr
50 55 60

Pro Gly Ser Val Ser Ser Ala Phe Ile Leu Glu Ala Met Val Asn Val
65 70 75 80

Ile Ser Gly Pro Lys Val Leu Met Lys Gln Ile Pro Ile Trp Leu Pro
85 90 95

Leu Gly Val Ala Asp Gln Lys Thr Tyr Ser Phe Asp Ser Thr Thr Ala
100 105 110

```
Ala Ile Met Leu Ala Ser Tyr Thr Ile Thr His Phe Gly Lys Ala Thr
        115                 120                 125

Asn Pro Leu Val Arg Val Asn Arg Leu Gly Pro Gly Ile Pro Asp His
    130                 135                 140

Pro Leu Arg Leu Leu Arg Ile Gly Asn Gln Ala Phe Leu Gln Glu Phe
145                 150                 155                 160

Val Leu Pro Pro Val Gln Leu Pro Gln Tyr Phe Thr Phe Asp Leu Thr
                165                 170                 175

Ala Leu Lys Leu Ile Thr Gln Pro Leu Pro Ala Ala Thr Trp Thr Asp
            180                 185                 190

Asp Thr Pro Thr Gly Ser Asn Gly Ala Leu Arg Pro Gly Ile Ser Phe
        195                 200                 205

His Pro Lys Leu Arg Pro Ile Leu Leu Pro Asn Lys Ser Gly Lys Lys
    210                 215                 220

Gly Asn Ser Ala Asp Leu Thr Ser Pro Glu Lys Ile Gln Ala Ile Met
225                 230                 235                 240

Thr Ser Leu Gln Asp Phe Lys Ile Val Pro Ile Asp Pro Thr Lys Asn
                245                 250                 255

Ile Met Gly Ile Glu Val Pro Glu Thr Leu Val His Lys Leu Thr Gly
            260                 265                 270

Lys Lys Val Thr Ser Lys Asn Gly Gln Pro Ile Ile Pro Val Leu Leu
        275                 280                 285

Pro Lys Tyr Ile Gly Leu Asp Pro Val Ala Pro Gly Asp Leu Thr Met
    290                 295                 300

Val Ile Thr Gln Asp Cys Asp Thr Cys His Ser Pro Ala Ser Leu Pro
```

305 310 315 320

Ala Val Val Glu Lys
325

<210> 369
<211> 3422
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒-茲卡的天然聚合蛋白序列，來自GenBank (ALX35659)

<400> 369

Lys Asn Pro Lys Lys Lys Ser Gly Gly Phe Arg Ile Val Asn Met Leu
1 5 10 15

Lys Arg Gly Val Ala Arg Val Ser Pro Phe Gly Gly Leu Lys Arg Leu
20 25 30

Pro Ala Gly Leu Leu Leu Gly His Gly Pro Ile Arg Met Val Leu Ala
35 40 45

Ile Leu Ala Phe Leu Arg Phe Thr Ala Ile Lys Pro Ser Leu Gly Leu
50 55 60

Ile Asn Arg Trp Gly Ser Val Gly Lys Lys Glu Ala Met Glu Ile Ile
65 70 75 80

Lys Lys Phe Lys Lys Asp Leu Ala Ala Met Leu Arg Ile Ile Asn Ala
85 90 95

Arg Lys Glu Lys Lys Arg Arg Gly Ala Asp Thr Ser Val Gly Ile Val
100 105 110

Gly Leu Leu Leu Thr Thr Ala Met Ala Ala Glu Val Thr Arg Arg Gly
115 120 125

Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Asp Arg Asn Asp Ala Gly Glu Ala Ile

130 135 140

Ser Phe Pro Thr Thr Leu Gly Met Asn Lys Cys Tyr Ile Gln Ile Met
145 150 155 160

Asp Leu Gly His Thr Cys Asp Ala Thr Met Ser Tyr Glu Cys Pro Met
165 170 175

Leu Asp Glu Gly Val Glu Pro Asp Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Thr
180 185 190

Thr Ser Thr Trp Val Val Tyr Gly Thr Cys His His Lys Lys Gly Glu
195 200 205

Ala Arg Arg Ser Arg Arg Ala Val Thr Leu Pro Ser His Ser Thr Arg
210 215 220

Lys Leu Gln Thr Arg Ser Gln Thr Trp Leu Glu Ser Arg Glu Tyr Thr
225 230 235 240

Lys His Leu Ile Arg Val Glu Asn Trp Ile Phe Arg Asn Pro Gly Phe
245 250 255

Ala Leu Ala Ala Ala Ala Ile Ala Trp Leu Leu Gly Ser Ser Thr Ser
260 265 270

Gln Lys Val Ile Tyr Leu Val Met Ile Leu Leu Ile Ala Pro Ala Tyr
275 280 285

Ser Ile Arg Cys Ile Gly Val Ser Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Met
290 295 300

Ser Gly Gly Thr Trp Val Asp Val Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val
305 310 315 320

Thr Val Met Ala Gln Asp Lys Pro Thr Val Asp Ile Glu Leu Val Thr
325 330 335

Thr Thr Val Ser Asn Met Ala Glu Val Arg Ser Tyr Cys Tyr Glu Ala
340 345 350

Ser Ile Ser Asp Met Ala Ser Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu
355 360 365

Ala Tyr Leu Asp Lys Gln Ser Asp Thr Gln Tyr Val Cys Lys Arg Thr
370 375 380

Leu Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly
385 390 395 400

Ser Leu Val Thr Cys Ala Lys Phe Ala Cys Ser Lys Lys Met Thr Gly
405 410 415

Lys Ser Ile Gln Pro Glu Asn Leu Glu Tyr Arg Ile Met Leu Ser Val
420 425 430

His Gly Ser Gln His Ser Gly Met Ile Val Asn Asp Thr Gly His Glu
435 440 445

Thr Asp Glu Asn Arg Ala Lys Val Glu Ile Thr Pro Asn Ser Pro Arg
450 455 460

Ala Glu Ala Thr Leu Gly Gly Phe Gly Ser Leu Gly Leu Asp Cys Glu
465 470 475 480

Pro Arg Thr Gly Leu Asp Phe Ser Asp Leu Tyr Tyr Leu Thr Met Asn
485 490 495

Asn Lys His Trp Leu Val His Lys Glu Trp Phe His Asp Ile Pro Leu
500 505 510

Pro Trp His Ala Gly Ala Asp Thr Gly Thr Pro His Trp Asn Asn Lys
515 520 525

Glu Ala Leu Val Glu Phe Lys Asp Ala His Ala Lys Arg Gln Thr Val

530 535 540

Val Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Val His Thr Ala Leu Ala Gly
545 550 555 560

Ala Leu Glu Ala Glu Met Asp Gly Ala Lys Gly Arg Leu Ser Ser Gly
565 570 575

His Leu Lys Cys Arg Leu Lys Met Asp Lys Leu Arg Leu Lys Gly Val
580 585 590

Ser Tyr Ser Leu Cys Thr Ala Ala Phe Thr Phe Thr Lys Ile Pro Ala
595 600 605

Glu Thr Leu His Gly Thr Val Thr Val Glu Val Gln Tyr Ala Gly Thr
610 615 620

Asp Gly Pro Cys Lys Val Pro Ala Gln Met Ala Val Asp Met Gln Thr
625 630 635 640

Leu Thr Pro Val Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Ile Thr Glu
645 650 655

Ser Thr Glu Asn Ser Lys Met Met Leu Glu Leu Asp Pro Pro Phe Gly
660 665 670

Asp Ser Tyr Ile Val Ile Gly Val Gly Glu Lys Lys Ile Thr His His
675 680 685

Trp His Arg Ser Gly Ser Thr Ile Gly Lys Ala Phe Glu Ala Thr Val
690 695 700

Arg Gly Ala Lys Arg Met Ala Val Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe
705 710 715 720

Gly Ser Val Gly Gly Ala Leu Asn Ser Leu Gly Lys Gly Ile His Gln
725 730 735

Ile Phe Gly Ala Ala Phe Lys Ser Leu Phe Gly Gly Met Ser Trp Phe
740 745 750

Ser Gln Ile Leu Ile Gly Thr Leu Leu Met Trp Leu Gly Leu Asn Ala
755 760 765

Lys Asn Gly Ser Ile Ser Leu Met Cys Leu Ala Leu Gly Gly Val Leu
770 775 780

Ile Phe Leu Ser Thr Ala Val Ser Ala Asp Val Gly Cys Ser Val Asp
785 790 795 800

Phe Ser Lys Lys Glu Thr Arg Cys Gly Thr Gly Val Phe Val Tyr Asn
805 810 815

Asp Val Glu Ala Trp Arg Asp Arg Tyr Lys Tyr His Pro Asp Ser Pro
820 825 830

Arg Arg Leu Ala Ala Ala Val Lys Gln Ala Trp Glu Asp Gly Ile Cys
835 840 845

Gly Ile Ser Ser Val Ser Arg Met Glu Asn Ile Met Trp Arg Ser Val
850 855 860

Glu Gly Glu Leu Asn Ala Ile Leu Glu Glu Asn Gly Val Gln Leu Thr
865 870 875 880

Val Val Val Gly Ser Val Lys Asn Pro Met Trp Arg Gly Pro Gln Arg
885 890 895

Leu Pro Val Pro Val Asn Glu Leu Pro His Gly Trp Lys Ala Trp Gly
900 905 910

Lys Ser Tyr Phe Val Arg Ala Ala Lys Thr Asn Asn Ser Phe Val Val
915 920 925

Asp Gly Asp Thr Leu Lys Glu Cys Pro Leu Lys His Arg Ala Trp Asn

930 935 940

Ser Phe Leu Val Glu Asp His Gly Phe Gly Val Phe His Thr Ser Val
945 950 955 960

Trp Leu Lys Val Arg Glu Asp Tyr Ser Leu Glu Cys Asp Pro Ala Val
965 970 975

Ile Gly Thr Ala Val Lys Gly Lys Glu Ala Val His Ser Asp Leu Gly
980 985 990

Tyr Trp Ile Glu Ser Glu Lys Asn Asp Thr Trp Arg Leu Lys Arg Ala
995 1000 1005

His Leu Ile Glu Met Lys Thr Cys Glu Trp Pro Lys Ser His Thr
1010 1015 1020

Leu Trp Thr Asp Gly Ile Glu Glu Ser Asp Leu Ile Ile Pro Lys
1025 1030 1035

Ser Leu Ala Gly Pro Leu Ser His His Asn Thr Arg Glu Gly Tyr
1040 1045 1050

Arg Thr Gln Met Lys Gly Pro Trp His Ser Glu Glu Leu Glu Ile
1055 1060 1065

Arg Phe Glu Glu Cys Pro Gly Thr Lys Val His Val Glu Glu Thr
1070 1075 1080

Cys Gly Thr Arg Gly Pro Ser Leu Arg Ser Thr Thr Ala Ser Gly
1085 1090 1095

Arg Val Ile Glu Glu Trp Cys Cys Arg Glu Cys Thr Met Pro Pro
1100 1105 1110

Leu Ser Phe Arg Ala Lys Asp Gly Cys Trp Tyr Gly Met Glu Ile
1115 1120 1125

```
Arg Pro  Arg Lys Glu Pro Glu  Ser Asn Leu Val Arg  Ser Met Val
    1130                1135                1140

Thr Ala  Gly Ser Thr Asp His  Met Asp His Phe Ser  Leu Gly Val
    1145                1150                1155

Leu Val  Ile Leu Leu Met Val  Gln Glu Gly Leu Lys  Lys Arg Met
    1160                1165                1170

Thr Thr  Lys Ile Ile Ile Ser  Thr Ser Met Ala Val  Leu Val Ala
    1175                1180                1185

Met Ile  Leu Gly Gly Phe Ser  Met Ser Asp Leu Ala  Lys Leu Ala
    1190                1195                1200

Ile Leu  Met Gly Ala Thr Phe  Ala Glu Met Asn Thr  Gly Gly Asp
    1205                1210                1215

Val Ala  His Leu Ala Leu Ile  Ala Ala Phe Lys Val  Arg Pro Ala
    1220                1225                1230

Leu Leu  Val Ser Phe Ile Phe  Arg Ala Asn Trp Thr  Pro Arg Glu
    1235                1240                1245

Ser Met  Leu Leu Ala Leu Ala  Ser Cys Leu Leu Gln  Thr Ala Ile
    1250                1255                1260

Ser Ala  Leu Glu Gly Asp Leu  Met Val Leu Ile Asn  Gly Phe Ala
    1265                1270                1275

Leu Ala  Trp Leu Ala Ile Arg  Ala Met Val Val Pro  Arg Thr Asp
    1280                1285                1290

Asn Ile  Thr Leu Ala Ile Leu  Ala Ala Leu Thr Pro  Leu Ala Arg
    1295                1300                1305

Gly Thr  Leu Leu Val Ala Trp  Arg Ala Gly Leu Ala  Thr Cys Gly
```

1310 1315 1320

Gly Phe Met Leu Leu Ser Leu Lys Gly Lys Gly Ser Val Lys Lys
1325 1330 1335

Asn Leu Pro Phe Val Met Ala Leu Gly Leu Thr Ala Val Arg Leu
1340 1345 1350

Val Asp Pro Ile Asn Val Val Gly Leu Leu Leu Leu Thr Arg Ser
1355 1360 1365

Gly Lys Arg Ser Trp Pro Pro Ser Glu Val Leu Thr Ala Val Gly
1370 1375 1380

Leu Ile Cys Ala Leu Ala Gly Gly Phe Ala Lys Ala Asp Ile Glu
1385 1390 1395

Met Ala Gly Pro Met Ala Ala Val Gly Leu Leu Ile Val Ser Tyr
1400 1405 1410

Val Val Ser Gly Lys Ser Val Asp Met Tyr Ile Glu Arg Ala Gly
1415 1420 1425

Asp Ile Thr Trp Glu Lys Asp Ala Glu Val Thr Gly Asn Ser Pro
1430 1435 1440

Arg Leu Asp Val Ala Leu Asp Glu Ser Gly Asp Phe Ser Leu Val
1445 1450 1455

Glu Asp Asp Gly Pro Pro Met Arg Glu Ile Ile Leu Lys Val Val
1460 1465 1470

Leu Met Thr Ile Cys Gly Met Asn Pro Ile Ala Ile Pro Phe Ala
1475 1480 1485

Ala Gly Ala Trp Tyr Val Tyr Val Lys Thr Gly Lys Arg Ser Gly
1490 1495 1500

Ala Leu Trp Asp Val Pro Ala Pro Lys Glu Val Lys Lys Gly Glu
1505 1510 1515

Thr Thr Asp Gly Val Tyr Arg Val Met Thr Arg Arg Leu Leu Gly
1520 1525 1530

Ser Thr Gln Val Gly Val Gly Val Met Gln Glu Gly Val Phe His
1535 1540 1545

Thr Met Trp His Val Thr Lys Gly Ser Ala Leu Arg Ser Gly Glu
1550 1555 1560

Gly Arg Leu Asp Pro Tyr Trp Gly Asp Val Lys Gln Asp Leu Val
1565 1570 1575

Ser Tyr Cys Gly Pro Trp Lys Leu Asp Ala Ala Trp Asp Gly His
1580 1585 1590

Ser Glu Val Gln Leu Leu Ala Val Pro Pro Gly Glu Arg Ala Arg
1595 1600 1605

Asn Ile Gln Thr Leu Pro Gly Ile Phe Lys Thr Lys Asp Gly Asp
1610 1615 1620

Ile Gly Ala Val Ala Leu Asp Tyr Pro Ala Gly Thr Ser Gly Ser
1625 1630 1635

Pro Ile Leu Asp Lys Cys Gly Arg Val Ile Gly Leu Tyr Gly Asn
1640 1645 1650

Gly Val Val Ile Lys Asn Gly Ser Tyr Val Ser Ala Ile Thr Gln
1655 1660 1665

Gly Arg Arg Glu Glu Glu Thr Pro Val Glu Cys Phe Glu Pro Ser
1670 1675 1680

Met Leu Lys Lys Lys Gln Leu Thr Val Leu Asp Leu His Pro Gly

1685 1690 1695

Ala Gly Lys Thr Arg Arg Val Leu Pro Glu Ile Val Arg Glu Ala
1700 1705 1710

Ile Lys Thr Arg Leu Arg Thr Val Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val
1715 1720 1725

Val Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Val Arg
1730 1735 1740

Tyr Met Thr Thr Ala Val Asn Val Thr His Ser Gly Thr Glu Ile
1745 1750 1755

Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr Phe Thr Ser Arg Leu Leu Gln
1760 1765 1770

Pro Ile Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu Tyr Ile Met Asp Glu Ala
1775 1780 1785

His Phe Thr Asp Pro Ser Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser
1790 1795 1800

Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Ala Ile Phe Met Thr Ala
1805 1810 1815

Thr Pro Pro Gly Thr Arg Asp Ala Phe Pro Asp Ser Asn Ser Pro
1820 1825 1830

Ile Met Asp Thr Glu Val Glu Val Pro Glu Arg Ala Trp Ser Ser
1835 1840 1845

Gly Phe Asp Trp Val Thr Asp His Ser Gly Lys Thr Val Trp Phe
1850 1855 1860

Val Pro Ser Val Arg Asn Gly Asn Glu Ile Ala Ala Cys Leu Thr
1865 1870 1875

Lys Ala Gly Lys Arg Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Phe Glu
1880 1885 1890

Thr Glu Phe Gln Lys Thr Lys His Gln Glu Trp Asp Phe Val Val
1895 1900 1905

Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala Asp Arg
1910 1915 1920

Val Ile Asp Ser Arg Arg Cys Leu Lys Pro Val Ile Leu Asp Gly
1925 1930 1935

Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His Ala Ser
1940 1945 1950

Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Asn Lys Pro
1955 1960 1965

Gly Asp Glu Tyr Leu Tyr Gly Gly Gly Cys Ala Glu Thr Asp Glu
1970 1975 1980

Asp His Ala His Trp Leu Glu Ala Arg Met Leu Leu Asp Asn Ile
1985 1990 1995

Tyr Leu Gln Asp Gly Leu Ile Ala Ser Leu Tyr Arg Pro Glu Ala
2000 2005 2010

Asp Lys Val Ala Ala Ile Glu Gly Glu Phe Lys Leu Arg Thr Glu
2015 2020 2025

Gln Arg Lys Thr Phe Val Glu Leu Met Lys Arg Gly Asp Leu Pro
2030 2035 2040

Val Trp Leu Ala Tyr Gln Val Ala Ser Ala Gly Ile Thr Tyr Thr
2045 2050 2055

Asp Arg Arg Trp Cys Phe Asp Gly Thr Thr Asn Asn Thr Ile Met

2060 2065 2070

Glu Asp Ser Val Pro Ala Glu Val Trp Thr Arg His Gly Glu Lys
2075 2080 2085

Arg Val Leu Lys Pro Arg Trp Met Asp Ala Arg Val Cys Ser Asp
2090 2095 2100

His Ala Ala Leu Lys Ser Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly Lys Arg
2105 2110 2115

Gly Ala Ala Phe Gly Val Met Glu Ala Leu Gly Thr Leu Pro Gly
2120 2125 2130

His Met Thr Glu Arg Phe Gln Glu Ala Ile Asp Asn Leu Ala Val
2135 2140 2145

Leu Met Arg Ala Glu Thr Gly Ser Arg Pro Tyr Lys Ala Ala Ala
2150 2155 2160

Ala Gln Leu Pro Glu Thr Leu Glu Thr Ile Met Leu Leu Gly Leu
2165 2170 2175

Leu Gly Thr Val Ser Leu Gly Ile Phe Phe Val Leu Met Arg Asn
2180 2185 2190

Lys Gly Ile Gly Lys Met Gly Phe Gly Met Val Thr Leu Gly Ala
2195 2200 2205

Ser Ala Trp Leu Met Trp Leu Ser Glu Ile Glu Pro Ala Arg Ile
2210 2215 2220

Ala Cys Val Leu Ile Val Val Phe Leu Leu Leu Val Val Leu Ile
2225 2230 2235

Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Ser Pro Gln Asp Asn Gln Met Ala
2240 2245 2250

```
Ile Ile  Ile Met Val Ala Val  Gly Leu Leu Gly Leu  Ile Thr Ala
    2255                2260                2265

Asn Glu  Leu Gly Trp Leu Glu  Arg Thr Lys Ser Asp  Leu Ser His
    2270                2275                2280

Leu Met  Gly Arg Arg Glu Glu  Gly Ala Thr Ile Gly  Phe Ser Met
    2285                2290                2295

Asp Ile  Asp Leu Arg Pro Ala  Ser Ala Trp Ala Ile  Tyr Ala Ala
    2300                2305                2310

Leu Thr  Thr Phe Ile Thr Pro  Ala Val Gln His Ala  Val Thr Thr
    2315                2320                2325

Ser Tyr  Asn Asn Tyr Ser Leu  Met Ala Met Ala Thr  Gln Ala Gly
    2330                2335                2340

Val Leu  Phe Gly Met Gly Lys  Gly Met Pro Phe Tyr  Ala Trp Asp
    2345                2350                2355

Phe Gly  Val Pro Leu Leu Met  Ile Gly Cys Tyr Ser  Gln Leu Thr
    2360                2365                2370

Pro Leu  Thr Leu Ile Val Ala  Ile Ile Leu Leu Val  Ala His Tyr
    2375                2380                2385

Met Tyr  Leu Ile Pro Gly Leu  Gln Ala Ala Ala Ala  Arg Ala Ala
    2390                2395                2400

Gln Lys  Arg Thr Ala Ala Gly  Ile Met Lys Asn Pro  Val Val Asp
    2405                2410                2415

Gly Ile  Val Val Thr Asp Ile  Asp Thr Met Thr Ile  Asp Pro Gln
    2420                2425                2430

Val Glu  Lys Lys Met Gly Gln  Val Leu Leu Ile Ala  Val Ala Val
```

2435 2440 2445

Ser Ser Ala Ile Leu Ser Arg Thr Ala Trp Gly Trp Gly Glu Ala
2450 2455 2460

Gly Ala Leu Ile Thr Ala Ala Thr Ser Thr Leu Trp Glu Gly Ser
2465 2470 2475

Pro Asn Lys Tyr Trp Asn Ser Ser Thr Ala Thr Ser Leu Cys Asn
2480 2485 2490

Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Ser Leu Ile Tyr Thr
2495 2500 2505

Val Thr Arg Asn Ala Gly Leu Val Lys Arg Arg Gly Gly Gly Thr
2510 2515 2520

Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ala Arg Leu Asn Gln Met
2525 2530 2535

Ser Ala Leu Glu Phe Tyr Ser Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Thr Glu
2540 2545 2550

Val Cys Arg Glu Glu Ala Arg Arg Ala Leu Lys Asp Gly Val Ala
2555 2560 2565

Thr Gly Gly His Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp
2570 2575 2580

Leu Val Glu Arg Gly Tyr Leu Gln Pro Tyr Gly Lys Val Ile Asp
2585 2590 2595

Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Ala Ala Thr Ile
2600 2605 2610

Arg Lys Val Gln Glu Val Lys Gly Tyr Thr Lys Gly Gly Pro Gly
2615 2620 2625

His Glu Glu Pro Val Leu Val Gln Ser Tyr Gly Trp Asn Ile Val
2630 2635 2640

Arg Leu Lys Ser Gly Val Asp Val Phe His Met Ala Ala Glu Pro
2645 2650 2655

Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Ser Ser Pro
2660 2665 2670

Glu Val Glu Glu Ala Arg Thr Leu Arg Val Leu Ser Met Val Gly
2675 2680 2685

Asp Trp Leu Glu Lys Arg Pro Gly Ala Phe Cys Ile Lys Val Leu
2690 2695 2700

Cys Pro Tyr Thr Ser Thr Met Met Glu Thr Leu Glu Arg Leu Gln
2705 2710 2715

Arg Arg Tyr Gly Gly Gly Leu Val Arg Val Pro Leu Ser Arg Asn
2720 2725 2730

Ser Thr His Glu Met Tyr Trp Val Ser Gly Ala Lys Ser Asn Thr
2735 2740 2745

Ile Lys Ser Val Ser Thr Thr Ser Gln Leu Leu Leu Gly Arg Met
2750 2755 2760

Asp Gly Pro Arg Arg Pro Val Lys Tyr Glu Glu Asp Val Asn Leu
2765 2770 2775

Gly Ser Gly Thr Arg Ala Val Val Ser Cys Ala Glu Ala Pro Asn
2780 2785 2790

Met Lys Ile Ile Gly Asn Arg Ile Glu Arg Ile Arg Ser Glu His
2795 2800 2805

Ala Glu Thr Trp Phe Phe Asp Glu Asn His Pro Tyr Arg Thr Trp

2810 2815 2820

Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Ala Pro Thr Gln Gly Ser Ala Ser
2825 2830 2835

Ser Leu Ile Asn Gly Val Val Arg Leu Leu Ser Lys Pro Trp Asp
2840 2845 2850

Val Val Thr Gly Val Thr Gly Ile Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro
2855 2860 2865

Tyr Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Val
2870 2875 2880

Pro Asp Pro Gln Glu Gly Thr Arg Gln Val Met Ser Met Val Ser
2885 2890 2895

Ser Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys His Lys Arg Pro Arg Val
2900 2905 2910

Cys Thr Lys Glu Glu Phe Ile Asn Lys Val Arg Ser Asn Ala Ala
2915 2920 2925

Leu Gly Ala Ile Phe Glu Glu Glu Lys Glu Trp Lys Thr Ala Val
2930 2935 2940

Glu Ala Val Asn Asp Pro Arg Phe Trp Ala Leu Val Asp Lys Glu
2945 2950 2955

Arg Glu His His Leu Arg Gly Glu Cys Gln Ser Cys Val Tyr Asn
2960 2965 2970

Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Gln Gly Glu Phe Gly Lys Ala
2975 2980 2985

Lys Gly Ser Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe
2990 2995 3000

Leu Glu Phe Glu Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Met
3005 3010 3015

Gly Arg Glu Asn Ser Gly Gly Gly Val Glu Gly Leu Gly Leu Gln
3020 3025 3030

Arg Leu Gly Tyr Val Leu Glu Glu Met Ser Arg Ile Pro Gly Gly
3035 3040 3045

Arg Met Tyr Ala Asp Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Ser
3050 3055 3060

Arg Phe Asp Leu Glu Asn Glu Ala Leu Ile Thr Asn Gln Met Glu
3065 3070 3075

Lys Gly His Arg Ala Leu Ala Leu Ala Ile Ile Lys Tyr Thr Tyr
3080 3085 3090

Gln Asn Lys Val Val Lys Val Leu Arg Pro Ala Glu Lys Gly Lys
3095 3100 3105

Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Gln Asp Gln Arg Gly Ser Gly
3110 3115 3120

Gln Val Val Thr Tyr Ala Leu Asn Thr Phe Thr Asn Leu Val Val
3125 3130 3135

Gln Leu Ile Arg Asn Met Glu Ala Glu Glu Val Leu Glu Met Gln
3140 3145 3150

Asp Leu Trp Leu Leu Arg Arg Ser Glu Lys Val Thr Asn Trp Leu
3155 3160 3165

Gln Ser Asn Gly Trp Asp Arg Leu Lys Arg Met Ala Val Ser Gly
3170 3175 3180

Asp Asp Cys Val Val Lys Pro Ile Asp Asp Arg Phe Ala His Ala

3185 3190 3195

Leu Arg Phe Leu Asn Asp Met Gly Lys Val Arg Lys Asp Thr Gln
3200 3205 3210

Glu Trp Lys Pro Ser Thr Gly Trp Asp Asn Trp Glu Glu Val Pro
3215 3220 3225

Phe Cys Ser His His Phe Asn Lys Leu His Leu Lys Asp Gly Arg
3230 3235 3240

Ser Ile Val Val Pro Cys Arg His Gln Asp Glu Leu Ile Gly Arg
3245 3250 3255

Ala Arg Val Ser Pro Gly Ala Gly Trp Ser Ile Arg Glu Thr Ala
3260 3265 3270

Cys Leu Ala Lys Ser Tyr Ala Gln Met Trp Gln Leu Leu Tyr Phe
3275 3280 3285

His Arg Arg Asp Leu Arg Leu Met Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ser
3290 3295 3300

Val Pro Val Asp Trp Val Pro Thr Gly Arg Thr Thr Trp Ser Ile
3305 3310 3315

His Gly Lys Gly Glu Trp Met Thr Thr Glu Asp Met Leu Val Val
3320 3325 3330

Trp Asn Arg Val Trp Ile Glu Glu Asn Asp His Met Glu Asp Lys
3335 3340 3345

Thr Pro Val Thr Lys Trp Thr Asp Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg
3350 3355 3360

Glu Asp Leu Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly His Arg Pro Arg Thr
3365 3370 3375

Thr Trp Ala Glu Asn Ile Lys Asn Thr Val Asn Met Val Arg Arg
3380 3385 3390

Ile Ile Gly Asp Glu Glu Lys Tyr Met Asp Tyr Leu Ser Thr Gln
3395 3400 3405

Val Arg Tyr Leu Gly Glu Glu Gly Ser Thr Pro Gly Val Leu
3410 3415 3420

<210> 370
<211> 669
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒 - PrM + E

<400> 370

Thr Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Asp Arg Asn Asp Ala
1 5 10 15

Gly Glu Ala Ile Ser Phe Pro Thr Thr Leu Gly Met Asn Lys Cys Tyr
20 25 30

Ile Gln Ile Met Asp Leu Gly His Thr Cys Asp Ala Thr Met Ser Tyr
35 40 45

Glu Cys Pro Met Leu Asp Glu Gly Val Glu Pro Asp Asp Val Asp Cys
50 55 60

Trp Cys Asn Thr Thr Ser Thr Trp Val Val Tyr Gly Thr Cys His His
65 70 75 80

Lys Lys Gly Glu Ala Arg Arg Ser Arg Arg Ala Val Thr Leu Pro Ser
85 90 95

His Ser Thr Arg Lys Leu Gln Thr Arg Ser Gln Thr Trp Leu Glu Ser
100 105 110

```
Arg Glu Tyr Thr Lys His Leu Ile Arg Val Glu Asn Trp Ile Phe Arg
        115                 120                 125

Asn Pro Gly Phe Ala Leu Ala Ala Ala Ala Ile Ala Trp Leu Leu Gly
    130                 135                 140

Ser Ser Thr Ser Gln Lys Val Ile Tyr Leu Val Met Ile Leu Leu Ile
145                 150                 155                 160

Ala Pro Ala Tyr Ser Ile Arg Cys Ile Gly Val Ser Asn Arg Asp Phe
                165                 170                 175

Val Glu Gly Met Ser Gly Gly Thr Trp Val Asp Val Val Leu Glu His
            180                 185                 190

Gly Gly Cys Val Thr Val Met Ala Gln Asp Lys Pro Thr Val Asp Ile
        195                 200                 205

Glu Leu Val Thr Thr Thr Val Ser Asn Met Ala Glu Val Arg Ser Tyr
    210                 215                 220

Cys Tyr Glu Ala Ser Ile Ser Asp Met Ala Ser Asp Ser Arg Cys Pro
225                 230                 235                 240

Thr Gln Gly Glu Ala Tyr Leu Asp Lys Gln Ser Asp Thr Gln Tyr Val
                245                 250                 255

Cys Lys Arg Thr Leu Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu
            260                 265                 270

Phe Gly Lys Gly Ser Leu Val Thr Cys Ala Lys Phe Ala Cys Ser Lys
        275                 280                 285

Lys Met Thr Gly Lys Ser Ile Gln Pro Glu Asn Leu Glu Tyr Arg Ile
    290                 295                 300

Met Leu Ser Val His Gly Ser Gln His Ser Gly Met Ile Val Asn Asp
```

305 310 315 320

Thr Gly His Glu Thr Asp Glu Asn Arg Ala Lys Val Glu Ile Thr Pro
325 330 335

Asn Ser Pro Arg Ala Glu Ala Thr Leu Gly Gly Phe Gly Ser Leu Gly
340 345 350

Leu Asp Cys Glu Pro Arg Thr Gly Leu Asp Phe Ser Asp Leu Tyr Tyr
355 360 365

Leu Thr Met Asn Asn Lys His Trp Leu Val His Lys Glu Trp Phe His
370 375 380

Asp Ile Pro Leu Pro Trp His Ala Gly Ala Asp Thr Gly Thr Pro His
385 390 395 400

Trp Asn Asn Lys Glu Ala Leu Val Glu Phe Lys Asp Ala His Ala Lys
405 410 415

Arg Gln Thr Val Val Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Val His Thr
420 425 430

Ala Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ala Glu Met Asp Gly Ala Lys Gly Arg
435 440 445

Leu Ser Ser Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Lys Met Asp Lys Leu Arg
450 455 460

Leu Lys Gly Val Ser Tyr Ser Leu Cys Thr Ala Ala Phe Thr Phe Thr
465 470 475 480

Lys Ile Pro Ala Glu Thr Leu His Gly Thr Val Thr Val Glu Val Gln
485 490 495

Tyr Ala Gly Thr Asp Gly Pro Cys Lys Val Pro Ala Gln Met Ala Val
500 505 510

```
Asp Met Gln Thr Leu Thr Pro Val Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro
        515                 520                 525

Val Ile Thr Glu Ser Thr Glu Asn Ser Lys Met Met Leu Glu Leu Asp
    530                 535                 540

Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile Gly Val Gly Glu Lys Lys
545                 550                 555                 560

Ile Thr His His Trp His Arg Ser Gly Ser Thr Ile Gly Lys Ala Phe
                565                 570                 575

Glu Ala Thr Val Arg Gly Ala Lys Arg Met Ala Val Leu Gly Asp Thr
            580                 585                 590

Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ala Leu Asn Ser Leu Gly Lys
        595                 600                 605

Gly Ile His Gln Ile Phe Gly Ala Ala Phe Lys Ser Leu Phe Gly Gly
    610                 615                 620

Met Ser Trp Phe Ser Gln Ile Leu Ile Gly Thr Leu Leu Met Trp Leu
625                 630                 635                 640

Gly Leu Asn Ala Lys Asn Gly Ser Ile Ser Leu Met Cys Leu Ala Leu
                645                 650                 655

Gly Gly Val Leu Ile Phe Leu Ser Thr Ala Val Ser Ala
            660                 665
```

<210> 371
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒 - JEV信號

<400> 371

Gly Lys Arg Ser Ala Gly Ser Ile Met Trp Leu Ala Ser Leu Ala Val
1 5 10 15

Val Ile Ala Cys Ala Gly Ala
20

<210> 372
<211> 692
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒 - JEV信號 + PrM + E

<400> 372

Gly Lys Arg Ser Ala Gly Ser Ile Met Trp Leu Ala Ser Leu Ala Val
1 5 10 15

Val Ile Ala Cys Ala Gly Ala Thr Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Met
20 25 30

Tyr Leu Asp Arg Asn Asp Ala Gly Glu Ala Ile Ser Phe Pro Thr Thr
35 40 45

Leu Gly Met Asn Lys Cys Tyr Ile Gln Ile Met Asp Leu Gly His Thr
50 55 60

Cys Asp Ala Thr Met Ser Tyr Glu Cys Pro Met Leu Asp Glu Gly Val
65 70 75 80

Glu Pro Asp Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Thr Thr Ser Thr Trp Val
85 90 95

Val Tyr Gly Thr Cys His His Lys Lys Gly Glu Ala Arg Arg Ser Arg
100 105 110

Arg Ala Val Thr Leu Pro Ser His Ser Thr Arg Lys Leu Gln Thr Arg
115 120 125

Ser Gln Thr Trp Leu Glu Ser Arg Glu Tyr Thr Lys His Leu Ile Arg
130 135 140

Val Glu Asn Trp Ile Phe Arg Asn Pro Gly Phe Ala Leu Ala Ala Ala
145 150 155 160

Ala Ile Ala Trp Leu Leu Gly Ser Ser Thr Ser Gln Lys Val Ile Tyr
165 170 175

Leu Val Met Ile Leu Leu Ile Ala Pro Ala Tyr Ser Ile Arg Cys Ile
180 185 190

Gly Val Ser Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Met Ser Gly Gly Thr Trp
195 200 205

Val Asp Val Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val Thr Val Met Ala Gln
210 215 220

Asp Lys Pro Thr Val Asp Ile Glu Leu Val Thr Thr Thr Val Ser Asn
225 230 235 240

Met Ala Glu Val Arg Ser Tyr Cys Tyr Glu Ala Ser Ile Ser Asp Met
245 250 255

Ala Ser Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala Tyr Leu Asp Lys
260 265 270

Gln Ser Asp Thr Gln Tyr Val Cys Lys Arg Thr Leu Val Asp Arg Gly
275 280 285

Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Leu Val Thr Cys
290 295 300

Ala Lys Phe Ala Cys Ser Lys Lys Met Thr Gly Lys Ser Ile Gln Pro
305 310 315 320

Glu Asn Leu Glu Tyr Arg Ile Met Leu Ser Val His Gly Ser Gln His

325 330 335

Ser Gly Met Ile Val Asn Asp Thr Gly His Glu Thr Asp Glu Asn Arg
340 345 350

Ala Lys Val Glu Ile Thr Pro Asn Ser Pro Arg Ala Glu Ala Thr Leu
355 360 365

Gly Gly Phe Gly Ser Leu Gly Leu Asp Cys Glu Pro Arg Thr Gly Leu
370 375 380

Asp Phe Ser Asp Leu Tyr Tyr Leu Thr Met Asn Asn Lys His Trp Leu
385 390 395 400

Val His Lys Glu Trp Phe His Asp Ile Pro Leu Pro Trp His Ala Gly
405 410 415

Ala Asp Thr Gly Thr Pro His Trp Asn Asn Lys Glu Ala Leu Val Glu
420 425 430

Phe Lys Asp Ala His Ala Lys Arg Gln Thr Val Val Val Leu Gly Ser
435 440 445

Gln Glu Gly Ala Val His Thr Ala Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ala Glu
450 455 460

Met Asp Gly Ala Lys Gly Arg Leu Ser Ser Gly His Leu Lys Cys Arg
465 470 475 480

Leu Lys Met Asp Lys Leu Arg Leu Lys Gly Val Ser Tyr Ser Leu Cys
485 490 495

Thr Ala Ala Phe Thr Phe Thr Lys Ile Pro Ala Glu Thr Leu His Gly
500 505 510

Thr Val Thr Val Glu Val Gln Tyr Ala Gly Thr Asp Gly Pro Cys Lys
515 520 525

Val Pro Ala Gln Met Ala Val Asp Met Gln Thr Leu Thr Pro Val Gly
530 535 540

Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Ile Thr Glu Ser Thr Glu Asn Ser
545 550 555 560

Lys Met Met Leu Glu Leu Asp Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val
565 570 575

Ile Gly Val Gly Glu Lys Lys Ile Thr His His Trp His Arg Ser Gly
580 585 590

Ser Thr Ile Gly Lys Ala Phe Glu Ala Thr Val Arg Gly Ala Lys Arg
595 600 605

Met Ala Val Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly
610 615 620

Ala Leu Asn Ser Leu Gly Lys Gly Ile His Gln Ile Phe Gly Ala Ala
625 630 635 640

Phe Lys Ser Leu Phe Gly Gly Met Ser Trp Phe Ser Gln Ile Leu Ile
645 650 655

Gly Thr Leu Leu Met Trp Leu Gly Leu Asn Ala Lys Asn Gly Ser Ile
660 665 670

Ser Leu Met Cys Leu Ala Leu Gly Gly Val Leu Ile Phe Leu Ser Thr
675 680 685

Ala Val Ser Ala
690

<210> 373
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒 - 全長茲卡病毒NS1蛋白序列

<400> 373

```
Val Gly Cys Ser Val Asp Phe Ser Lys Lys Glu Thr Arg Cys Gly Thr
1               5                  10                  15

Gly Val Phe Val Tyr Asn Asp Val Glu Ala Trp Arg Asp Arg Tyr Lys
            20                  25                  30

Tyr His Pro Asp Ser Pro Arg Arg Leu Ala Ala Ala Val Lys Gln Ala
        35                  40                  45

Trp Glu Asp Gly Ile Cys Gly Ile Ser Ser Val Ser Arg Met Glu Asn
    50                  55                  60

Ile Met Trp Arg Ser Val Glu Gly Glu Leu Asn Ala Ile Leu Glu Glu
65                  70                  75                  80

Asn Gly Val Gln Leu Thr Val Val Val Gly Ser Val Lys Asn Pro Met
                85                  90                  95

Trp Arg Gly Pro Gln Arg Leu Pro Val Pro Val Asn Glu Leu Pro His
            100                 105                 110

Gly Trp Lys Ala Trp Gly Lys Ser Tyr Phe Val Arg Ala Ala Lys Thr
        115                 120                 125

Asn Asn Ser Phe Val Val Asp Gly Asp Thr Leu Lys Glu Cys Pro Leu
    130                 135                 140

Lys His Arg Ala Trp Asn Ser Phe Leu Val Glu Asp His Gly Phe Gly
145                 150                 155                 160

Val Phe His Thr Ser Val Trp Leu Lys Val Arg Glu Asp Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Glu Cys Asp Pro Ala Val Ile Gly Thr Ala Val Lys Gly Lys Glu Ala
```

180 185 190

Val His Ser Asp Leu Gly Tyr Trp Ile Glu Ser Glu Lys Asn Asp Thr
195 200 205

Trp Arg Leu Lys Arg Ala His Leu Ile Glu Met Lys Thr Cys Glu Trp
210 215 220

Pro Lys Ser His Thr Leu Trp Thr Asp Gly Ile Glu Glu Ser Asp Leu
225 230 235 240

Ile Ile Pro Lys Ser Leu Ala Gly Pro Leu Ser His His Asn Thr Arg
245 250 255

Glu Gly Tyr Arg Thr Gln Met Lys Gly Pro Trp His Ser Glu Glu Leu
260 265 270

Glu Ile Arg Phe Glu Glu Cys Pro Gly Thr Lys Val His Val Glu Glu
275 280 285

Thr Cys Gly Thr Arg Gly Pro Ser Leu Arg Ser Thr Thr Ala Ser Gly
290 295 300

Arg Val Ile Glu Glu Trp Cys Cys Arg Glu Cys Thr Met Pro Pro Leu
305 310 315 320

Ser Phe Arg Ala Lys Asp Gly Cys Trp Tyr Gly Met Glu Ile Arg Pro
325 330 335

Arg Lys Glu Pro Glu Ser Asn Leu Val Arg Ser Met Val Thr Ala Gly
340 345 350

<210> 374
<211> 692
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒 - 茲卡病毒聚合蛋白JEV信號 + prM + E + K643-S644

<400> 374

Gly Lys Arg Ser Ala Gly Ser Ile Met Trp Leu Ala Ser Leu Ala Val
1 5 10 15

Val Ile Ala Cys Ala Gly Ala Thr Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Met
20 25 30

Tyr Leu Asp Arg Asn Asp Ala Gly Glu Ala Ile Ser Phe Pro Thr Thr
35 40 45

Leu Gly Met Asn Lys Cys Tyr Ile Gln Ile Met Asp Leu Gly His Thr
50 55 60

Cys Asp Ala Thr Met Ser Tyr Glu Cys Pro Met Leu Asp Glu Gly Val
65 70 75 80

Glu Pro Asp Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Thr Thr Ser Thr Trp Val
85 90 95

Val Tyr Gly Thr Cys His His Lys Lys Gly Glu Ala Arg Arg Ser Arg
100 105 110

Arg Ala Val Thr Leu Pro Ser His Ser Thr Arg Lys Leu Gln Thr Arg
115 120 125

Ser Gln Thr Trp Leu Glu Ser Arg Glu Tyr Thr Lys His Leu Ile Arg
130 135 140

Val Glu Asn Trp Ile Phe Arg Asn Pro Gly Phe Ala Leu Ala Ala Ala
145 150 155 160

Ala Ile Ala Trp Leu Leu Gly Ser Ser Thr Ser Gln Lys Val Ile Tyr
165 170 175

Leu Val Met Ile Leu Leu Ile Ala Pro Ala Tyr Ser Ile Arg Cys Ile
180 185 190

Gly Val Ser Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Met Ser Gly Gly Thr Trp
195 200 205

Val Asp Val Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val Thr Val Met Ala Gln
210 215 220

Asp Lys Pro Thr Val Asp Ile Glu Leu Val Thr Thr Thr Val Ser Asn
225 230 235 240

Met Ala Glu Val Arg Ser Tyr Cys Tyr Glu Ala Ser Ile Ser Asp Met
245 250 255

Ala Ser Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala Tyr Leu Asp Lys
260 265 270

Gln Ser Asp Thr Gln Tyr Val Cys Lys Arg Thr Leu Val Asp Arg Gly
275 280 285

Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Leu Val Thr Cys
290 295 300

Ala Lys Phe Ala Cys Ser Lys Lys Met Thr Gly Lys Ser Ile Gln Pro
305 310 315 320

Glu Asn Leu Glu Tyr Arg Ile Met Leu Ser Val His Gly Ser Gln His
325 330 335

Ser Gly Met Ile Val Asn Asp Thr Gly His Glu Thr Asp Glu Asn Arg
340 345 350

Ala Lys Val Glu Ile Thr Pro Asn Ser Pro Arg Ala Glu Ala Thr Leu
355 360 365

Gly Gly Phe Gly Ser Leu Gly Leu Asp Cys Glu Pro Arg Thr Gly Leu
370 375 380

Asp Phe Ser Asp Leu Tyr Tyr Leu Thr Met Asn Asn Lys His Trp Leu

385 390 395 400

Val His Lys Glu Trp Phe His Asp Ile Pro Leu Pro Trp His Ala Gly
405 410 415

Ala Asp Thr Gly Thr Pro His Trp Asn Asn Lys Glu Ala Leu Val Glu
420 425 430

Phe Lys Asp Ala His Ala Lys Arg Gln Thr Val Val Val Leu Gly Ser
435 440 445

Gln Glu Gly Ala Val His Thr Ala Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ala Glu
450 455 460

Met Asp Gly Ala Lys Gly Arg Leu Ser Ser Gly His Leu Lys Cys Arg
465 470 475 480

Leu Lys Met Asp Lys Leu Arg Leu Lys Gly Val Ser Tyr Ser Leu Cys
485 490 495

Thr Ala Ala Phe Thr Phe Thr Lys Ile Pro Ala Glu Thr Leu His Gly
500 505 510

Thr Val Thr Val Glu Val Gln Tyr Ala Gly Thr Asp Gly Pro Cys Lys
515 520 525

Val Pro Ala Gln Met Ala Val Asp Met Gln Thr Leu Thr Pro Val Gly
530 535 540

Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Ile Thr Glu Ser Thr Glu Asn Ser
545 550 555 560

Lys Met Met Leu Glu Leu Asp Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val
565 570 575

Ile Gly Val Gly Glu Lys Lys Ile Thr His His Trp His Arg Ser Gly
580 585 590

Ser Thr Ile Gly Lys Ala Phe Glu Ala Thr Val Arg Gly Ala Lys Arg
595 600 605

Met Ala Val Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly
610 615 620

Ala Leu Asn Ser Leu Gly Lys Gly Ile His Gln Ile Phe Gly Ala Ala
625 630 635 640

Phe Lys Ser Leu Phe Gly Gly Met Ser Trp Phe Ser Gln Ile Leu Ile
645 650 655

Gly Thr Leu Leu Met Trp Leu Gly Leu Asn Ala Lys Asn Gly Ser Ile
660 665 670

Ser Leu Met Cys Leu Ala Leu Gly Gly Val Leu Ile Phe Leu Ser Thr
675 680 685

Ala Val Ser Ala
690

<210> 375
<211> 642
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒 - 基因產物

<400> 375

Gly Lys Arg Ser Ala Gly Ser Ile Met Trp Leu Ala Ser Leu Ala Val
1 5 10 15

Val Ile Ala Cys Ala Gly Ala Thr Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Met
20 25 30

Tyr Leu Asp Arg Asn Asp Ala Gly Glu Ala Ile Ser Phe Pro Thr Thr
35 40 45

```
Leu Gly Met Asn Lys Cys Tyr Ile Gln Ile Met Asp Leu Gly His Thr
    50                  55                  60

Cys Asp Ala Thr Met Ser Tyr Glu Cys Pro Met Leu Asp Glu Gly Val
65                  70                  75                  80

Glu Pro Asp Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Thr Thr Ser Thr Trp Val
                85                  90                  95

Val Tyr Gly Thr Cys His His Lys Lys Gly Glu Ala Arg Arg Ser Arg
            100                 105                 110

Arg Ala Val Thr Leu Pro Ser His Ser Thr Arg Lys Leu Gln Thr Arg
        115                 120                 125

Ser Gln Thr Trp Leu Glu Ser Arg Glu Tyr Thr Lys His Leu Ile Arg
    130                 135                 140

Val Glu Asn Trp Ile Phe Arg Asn Pro Gly Phe Ala Leu Ala Ala Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ile Ala Trp Leu Leu Gly Ser Ser Thr Ser Gln Lys Val Ile Tyr
                165                 170                 175

Leu Val Met Ile Leu Leu Ile Ala Pro Ala Tyr Ser Ile Arg Cys Ile
            180                 185                 190

Gly Val Ser Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Met Ser Gly Gly Thr Trp
        195                 200                 205

Val Asp Val Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val Thr Val Met Ala Gln
    210                 215                 220

Asp Lys Pro Thr Val Asp Ile Glu Leu Val Thr Thr Thr Val Ser Asn
225                 230                 235                 240

Met Ala Glu Val Arg Ser Tyr Cys Tyr Glu Ala Ser Ile Ser Asp Met
```

245 250 255

Ala Ser Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala Tyr Leu Asp Lys
260 265 270

Gln Ser Asp Thr Gln Tyr Val Cys Lys Arg Thr Leu Val Asp Arg Gly
275 280 285

Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Leu Val Thr Cys
290 295 300

Ala Lys Phe Ala Cys Ser Lys Lys Met Thr Gly Lys Ser Ile Gln Pro
305 310 315 320

Glu Asn Leu Glu Tyr Arg Ile Met Leu Ser Val His Gly Ser Gln His
325 330 335

Ser Gly Met Ile Val Asn Asp Thr Gly His Glu Thr Asp Glu Asn Arg
340 345 350

Ala Lys Val Glu Ile Thr Pro Asn Ser Pro Arg Ala Glu Ala Thr Leu
355 360 365

Gly Gly Phe Gly Ser Leu Gly Leu Asp Cys Glu Pro Arg Thr Gly Leu
370 375 380

Asp Phe Ser Asp Leu Tyr Tyr Leu Thr Met Asn Asn Lys His Trp Leu
385 390 395 400

Val His Lys Glu Trp Phe His Asp Ile Pro Leu Pro Trp His Ala Gly
405 410 415

Ala Asp Thr Gly Thr Pro His Trp Asn Asn Lys Glu Ala Leu Val Glu
420 425 430

Phe Lys Asp Ala His Ala Lys Arg Gln Thr Val Val Val Leu Gly Ser
435 440 445

Gln Glu Gly Ala Val His Thr Ala Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ala Glu
450 455 460

Met Asp Gly Ala Lys Gly Arg Leu Ser Ser Gly His Leu Lys Cys Arg
465 470 475 480

Leu Lys Met Asp Lys Leu Arg Leu Lys Gly Val Ser Tyr Ser Leu Cys
485 490 495

Thr Ala Ala Phe Thr Phe Thr Lys Ile Pro Ala Glu Thr Leu His Gly
500 505 510

Thr Val Thr Val Glu Val Gln Tyr Ala Gly Thr Asp Gly Pro Cys Lys
515 520 525

Val Pro Ala Gln Met Ala Val Asp Met Gln Thr Leu Thr Pro Val Gly
530 535 540

Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Ile Thr Glu Ser Thr Glu Asn Ser
545 550 555 560

Lys Met Met Leu Glu Leu Asp Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val
565 570 575

Ile Gly Val Gly Glu Lys Lys Ile Thr His His Trp His Arg Ser Gly
580 585 590

Ser Thr Ile Gly Lys Ala Phe Glu Ala Thr Val Arg Gly Ala Lys Arg
595 600 605

Met Ala Val Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly
610 615 620

Ala Leu Asn Ser Leu Gly Lys Gly Ile His Gln Ile Phe Gly Ala Ala
625 630 635 640

Phe Lys

<210> 376
<211> 619
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 茲卡病毒 - prMsE

<400> 376

```
Thr Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Asp Arg Asn Asp Ala
1               5                  10                  15

Gly Glu Ala Ile Ser Phe Pro Thr Thr Leu Gly Met Asn Lys Cys Tyr
            20                  25                  30

Ile Gln Ile Met Asp Leu Gly His Thr Cys Asp Ala Thr Met Ser Tyr
        35                  40                  45

Glu Cys Pro Met Leu Asp Glu Gly Val Glu Pro Asp Asp Val Asp Cys
    50                  55                  60

Trp Cys Asn Thr Thr Ser Thr Trp Val Val Tyr Gly Thr Cys His His
65                  70                  75                  80

Lys Lys Gly Glu Ala Arg Arg Ser Arg Arg Ala Val Thr Leu Pro Ser
                85                  90                  95

His Ser Thr Arg Lys Leu Gln Thr Arg Ser Gln Thr Trp Leu Glu Ser
            100                 105                 110

Arg Glu Tyr Thr Lys His Leu Ile Arg Val Glu Asn Trp Ile Phe Arg
        115                 120                 125

Asn Pro Gly Phe Ala Leu Ala Ala Ala Ala Ile Ala Trp Leu Leu Gly
    130                 135                 140

Ser Ser Thr Ser Gln Lys Val Ile Tyr Leu Val Met Ile Leu Leu Ile
```

145 150 155 160

Ala Pro Ala Tyr Ser Ile Arg Cys Ile Gly Val Ser Asn Arg Asp Phe
165 170 175

Val Glu Gly Met Ser Gly Gly Thr Trp Val Asp Val Val Leu Glu His
180 185 190

Gly Gly Cys Val Thr Val Met Ala Gln Asp Lys Pro Thr Val Asp Ile
195 200 205

Glu Leu Val Thr Thr Thr Val Ser Asn Met Ala Glu Val Arg Ser Tyr
210 215 220

Cys Tyr Glu Ala Ser Ile Ser Asp Met Ala Ser Asp Ser Arg Cys Pro
225 230 235 240

Thr Gln Gly Glu Ala Tyr Leu Asp Lys Gln Ser Asp Thr Gln Tyr Val
245 250 255

Cys Lys Arg Thr Leu Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu
260 265 270

Phe Gly Lys Gly Ser Leu Val Thr Cys Ala Lys Phe Ala Cys Ser Lys
275 280 285

Lys Met Thr Gly Lys Ser Ile Gln Pro Glu Asn Leu Glu Tyr Arg Ile
290 295 300

Met Leu Ser Val His Gly Ser Gln His Ser Gly Met Ile Val Asn Asp
305 310 315 320

Thr Gly His Glu Thr Asp Glu Asn Arg Ala Lys Val Glu Ile Thr Pro
325 330 335

Asn Ser Pro Arg Ala Glu Ala Thr Leu Gly Gly Phe Gly Ser Leu Gly
340 345 350

Leu Asp Cys Glu Pro Arg Thr Gly Leu Asp Phe Ser Asp Leu Tyr Tyr
355 360 365

Leu Thr Met Asn Asn Lys His Trp Leu Val His Lys Glu Trp Phe His
370 375 380

Asp Ile Pro Leu Pro Trp His Ala Gly Ala Asp Thr Gly Thr Pro His
385 390 395 400

Trp Asn Asn Lys Glu Ala Leu Val Glu Phe Lys Asp Ala His Ala Lys
405 410 415

Arg Gln Thr Val Val Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Val His Thr
420 425 430

Ala Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ala Glu Met Asp Gly Ala Lys Gly Arg
435 440 445

Leu Ser Ser Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Lys Met Asp Lys Leu Arg
450 455 460

Leu Lys Gly Val Ser Tyr Ser Leu Cys Thr Ala Ala Phe Thr Phe Thr
465 470 475 480

Lys Ile Pro Ala Glu Thr Leu His Gly Thr Val Thr Val Glu Val Gln
485 490 495

Tyr Ala Gly Thr Asp Gly Pro Cys Lys Val Pro Ala Gln Met Ala Val
500 505 510

Asp Met Gln Thr Leu Thr Pro Val Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro
515 520 525

Val Ile Thr Glu Ser Thr Glu Asn Ser Lys Met Met Leu Glu Leu Asp
530 535 540

Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile Gly Val Gly Glu Lys Lys

545 550 555 560

Ile Thr His His Trp His Arg Ser Gly Ser Thr Ile Gly Lys Ala Phe
565 570 575

Glu Ala Thr Val Arg Gly Ala Lys Arg Met Ala Val Leu Gly Asp Thr
580 585 590

Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ala Leu Asn Ser Leu Gly Lys
595 600 605

Gly Ile His Gln Ile Phe Gly Ala Ala Phe Lys
610 615

<210> 377
<211> 1272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長S蛋白 - 武漢病毒株

<400> 377

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
65 70 75 80

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

85 90 95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
100 105 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
115 120 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
130 135 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
145 150 155 160

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
165 170 175

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
180 185 190

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
195 200 205

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
210 215 220

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
225 230 235 240

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
245 250 255

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
260 265 270

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
275 280 285

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
290 295 300

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
305 310 315 320

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
325 330 335

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
340 345 350

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
355 360 365

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
370 375 380

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
385 390 395 400

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
405 410 415

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
420 425 430

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
435 440 445

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
450 455 460

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
465 470 475 480

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

485 490 495

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
500 505 510

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
515 520 525

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
530 535 540

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
545 550 555 560

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
565 570 575

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
580 585 590

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
595 600 605

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
610 615 620

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
625 630 635 640

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
645 650 655

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
660 665 670

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
675 680 685

```
Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
    690                 695                 700

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
                725                 730                 735

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
            740                 745                 750

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
        755                 760                 765

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
    770                 775                 780

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
785                 790                 795                 800

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
                805                 810                 815

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
            820                 825                 830

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
        835                 840                 845

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
    850                 855                 860

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
865                 870                 875                 880

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
```

885 890 895

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
900 905 910

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
915 920 925

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
930 935 940

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
945 950 955 960

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
965 970 975

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
980 985 990

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
995 1000 1005

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu
1010 1015 1020

Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg
1025 1030 1035

Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln
1040 1045 1050

Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro
1055 1060 1065

Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp
1070 1075 1080

Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly
1085 1090 1095

Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile
1100 1105 1110

Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val
1115 1120 1125

Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu
1130 1135 1140

Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His
1145 1150 1155

Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala
1160 1165 1170

Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val
1175 1180 1185

Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly
1190 1195 1200

Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly
1205 1210 1215

Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu
1220 1225 1230

Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser
1235 1240 1245

Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val
1250 1255 1260

Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 378
<211> 1272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長S蛋白 - K417T、E484K及N501Y

<400> 378

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
65 70 75 80

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
85 90 95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
100 105 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
115 120 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
130 135 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

145 150 155 160

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
165 170 175

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
180 185 190

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
195 200 205

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
210 215 220

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
225 230 235 240

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
245 250 255

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
260 265 270

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
275 280 285

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
290 295 300

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
305 310 315 320

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
325 330 335

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
340 345 350

```
Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
        355                 360                 365

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
    370                 375                 380

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
385                 390                 395                 400

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Thr
                405                 410                 415

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
            420                 425                 430

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
        435                 440                 445

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
    450                 455                 460

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
465                 470                 475                 480

Gly Val Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
                485                 490                 495

Gln Pro Thr Tyr Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
            500                 505                 510

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
        515                 520                 525

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
    530                 535                 540

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
```

545 550 555 560

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
565 570 575

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
580 585 590

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
595 600 605

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
610 615 620

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
625 630 635 640

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
645 650 655

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
660 665 670

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
675 680 685

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
690 695 700

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
705 710 715 720

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
725 730 735

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
740 745 750

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
755 760 765

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
770 775 780

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
785 790 795 800

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
805 810 815

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
820 825 830

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
835 840 845

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
850 855 860

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
865 870 875 880

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
885 890 895

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
900 905 910

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
915 920 925

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
930 935 940

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

945 950 955 960

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
965 970 975

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
980 985 990

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
995 1000 1005

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu
1010 1015 1020

Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg
1025 1030 1035

Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln
1040 1045 1050

Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro
1055 1060 1065

Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp
1070 1075 1080

Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly
1085 1090 1095

Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile
1100 1105 1110

Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val
1115 1120 1125

Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu
1130 1135 1140

Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His
1145 1150 1155

Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala
1160 1165 1170

Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val
1175 1180 1185

Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly
1190 1195 1200

Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly
1205 1210 1215

Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu
1220 1225 1230

Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser
1235 1240 1245

Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val
1250 1255 1260

Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 379
<211> 1270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長S蛋白 - δ變異體

<400> 379

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

Leu Arg Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
65 70 75 80

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Ile Glu Lys
85 90 95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
100 105 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
115 120 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Asp Val Tyr Tyr
130 135 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Gly Val Tyr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu
165 170 175

Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys
180 185 190

Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn
195 200 205

Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val

210 215 220

Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala
225 230 235 240

Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr
245 250 255

Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe
260 265 270

Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys
275 280 285

Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr
290 295 300

Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr
305 310 315 320

Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
325 330 335

Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg
340 345 350

Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser
355 360 365

Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu
370 375 380

Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg
385 390 395 400

Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala
405 410 415

Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala
420 425 430

Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr
435 440 445

Arg Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp
450 455 460

Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Lys Pro Cys Asn Gly Val
465 470 475 480

Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro
485 490 495

Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe
500 505 510

Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr
515 520 525

Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr
530 535 540

Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln
545 550 555 560

Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro
565 570 575

Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val
580 585 590

Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu
595 600 605

Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp

610 615 620

Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe
625 630 635 640

Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser
645 650 655

Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln
660 665 670

Thr Gln Thr Asn Ser Arg Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser
675 680 685

Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr
690 695 700

Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr
705 710 715 720

Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr
725 730 735

Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln
740 745 750

Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala
755 760 765

Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln
770 775 780

Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser
785 790 795 800

Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu
805 810 815

Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys
820 825 830

Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys
835 840 845

Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp
850 855 860

Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr
865 870 875 880

Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala
885 890 895

Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val
900 905 910

Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile
915 920 925

Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys
930 935 940

Leu Gln Asn Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val
945 950 955 960

Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp
965 970 975

Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg
980 985 990

Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln
995 1000 1005

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala

1010 1015 1020

Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp
1025 1030 1035

Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala
1040 1045 1050

Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln
1055 1060 1065

Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys
1070 1075 1080

Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His
1085 1090 1095

Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr
1100 1105 1110

Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
1115 1120 1125

Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
1130 1135 1140

Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser
1145 1150 1155

Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val
1160 1165 1170

Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
1175 1180 1185

Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
1190 1195 1200

Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile
1205 1210 1215

Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys
1220 1225 1230

Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly
1235 1240 1245

Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys
1250 1255 1260

Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 380
<211> 1270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長S蛋白 - δ變異體+

<400> 380

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

Leu Arg Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Phe Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
65 70 75 80

```
Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Ile Glu Lys
                85                  90                  95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
            100                 105                 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
        115                 120                 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Asp Val Tyr Tyr
    130                 135                 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Gly Val Tyr Ser Ser Ala
145                 150                 155                 160

Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu
                165                 170                 175

Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys
            180                 185                 190

Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn
        195                 200                 205

Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Val Leu Glu Pro Leu Val
    210                 215                 220

Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala
225                 230                 235                 240

Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Leu Thr
                245                 250                 255

Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe
            260                 265                 270

Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys
```

275 280 285

Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr
290 295 300

Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr
305 310 315 320

Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
325 330 335

Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg
340 345 350

Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser
355 360 365

Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu
370 375 380

Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg
385 390 395 400

Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala
405 410 415

Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala
420 425 430

Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr
435 440 445

Arg Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp
450 455 460

Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Lys Pro Cys Asn Gly Val
465 470 475 480

Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro
485 490 495

Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe
500 505 510

Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr
515 520 525

Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr
530 535 540

Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln
545 550 555 560

Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro
565 570 575

Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val
580 585 590

Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu
595 600 605

Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp
610 615 620

Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe
625 630 635 640

Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser
645 650 655

Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln
660 665 670

Thr Gln Thr Asn Ser Arg Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser

675 680 685

Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr
690 695 700

Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr
705 710 715 720

Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr
725 730 735

Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln
740 745 750

Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala
755 760 765

Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln
770 775 780

Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser
785 790 795 800

Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu
805 810 815

Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys
820 825 830

Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys
835 840 845

Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp
850 855 860

Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr
865 870 875 880

Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala
885 890 895

Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val
900 905 910

Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile
915 920 925

Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys
930 935 940

Leu Gln Asn Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val
945 950 955 960

Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp
965 970 975

Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg
980 985 990

Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln
995 1000 1005

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala
1010 1015 1020

Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp
1025 1030 1035

Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala
1040 1045 1050

Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln
1055 1060 1065

Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys

1070 1075 1080

Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His
1085 1090 1095

Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr
1100 1105 1110

Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
1115 1120 1125

Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
1130 1135 1140

Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser
1145 1150 1155

Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val
1160 1165 1170

Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
1175 1180 1185

Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
1190 1195 1200

Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile
1205 1210 1215

Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys
1220 1225 1230

Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly
1235 1240 1245

Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys
1250 1255 1260

Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 381
<211> 1272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長S蛋白-經2個脯胺酸取代穩定

<400> 381

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
65 70 75 80

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
85 90 95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
100 105 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
115 120 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
130 135 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
145 150 155 160

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
165 170 175

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
180 185 190

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
195 200 205

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
210 215 220

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
225 230 235 240

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
245 250 255

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
260 265 270

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
275 280 285

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
290 295 300

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
305 310 315 320

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
325 330 335

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp

340 345 350

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
355 360 365

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
370 375 380

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
385 390 395 400

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
405 410 415

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
420 425 430

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
435 440 445

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
450 455 460

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
465 470 475 480

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
485 490 495

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
500 505 510

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
515 520 525

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
530 535 540

```
Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
545                 550                 555                 560

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
                565                 570                 575

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
            580                 585                 590

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
        595                 600                 605

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
    610                 615                 620

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
625                 630                 635                 640

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
                645                 650                 655

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
            660                 665                 670

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
        675                 680                 685

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
    690                 695                 700

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
                725                 730                 735

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
```

740 745 750

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
755 760 765

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
770 775 780

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
785 790 795 800

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
805 810 815

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
820 825 830

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
835 840 845

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
850 855 860

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
865 870 875 880

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
885 890 895

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
900 905 910

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
915 920 925

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
930 935 940

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
945 950 955 960

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
965 970 975

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
980 985 990

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
995 1000 1005

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu
1010 1015 1020

Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg
1025 1030 1035

Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln
1040 1045 1050

Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro
1055 1060 1065

Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp
1070 1075 1080

Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly
1085 1090 1095

Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile
1100 1105 1110

Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val
1115 1120 1125

Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu

1130 1135 1140

Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His
1145 1150 1155

Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala
1160 1165 1170

Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val
1175 1180 1185

Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly
1190 1195 1200

Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly
1205 1210 1215

Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu
1220 1225 1230

Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser
1235 1240 1245

Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val
1250 1255 1260

Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 382
<211> 1272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長穩定S蛋白 - K417T、E484K及N501Y

<400> 382

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn

1 5 10 15

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
65 70 75 80

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
85 90 95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
100 105 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
115 120 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
130 135 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
145 150 155 160

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
165 170 175

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
180 185 190

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
195 200 205

```
Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
    210                 215                 220

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
225                 230                 235                 240

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
            260                 265                 270

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
        275                 280                 285

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
    290                 295                 300

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
305                 310                 315                 320

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
                325                 330                 335

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
            340                 345                 350

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
        355                 360                 365

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
    370                 375                 380

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
385                 390                 395                 400

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Thr
```

405 410 415

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
420 425 430

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
435 440 445

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
450 455 460

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
465 470 475 480

Gly Val Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
485 490 495

Gln Pro Thr Tyr Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
500 505 510

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
515 520 525

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
530 535 540

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
545 550 555 560

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
565 570 575

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
580 585 590

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
595 600 605

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
610 615 620

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
625 630 635 640

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
645 650 655

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
660 665 670

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
675 680 685

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
690 695 700

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
705 710 715 720

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
725 730 735

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
740 745 750

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
755 760 765

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
770 775 780

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
785 790 795 800

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe

805 810 815

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
820 825 830

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
835 840 845

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
850 855 860

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
865 870 875 880

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
885 890 895

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
900 905 910

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
915 920 925

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
930 935 940

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
945 950 955 960

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
965 970 975

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
980 985 990

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
995 1000 1005

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu
1010 1015 1020

Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg
1025 1030 1035

Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln
1040 1045 1050

Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro
1055 1060 1065

Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp
1070 1075 1080

Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly
1085 1090 1095

Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile
1100 1105 1110

Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val
1115 1120 1125

Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu
1130 1135 1140

Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His
1145 1150 1155

Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala
1160 1165 1170

Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val
1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly
1205 1210 1215

Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu
1220 1225 1230

Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser
1235 1240 1245

Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val
1250 1255 1260

Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 383
<211> 1270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體

<400> 383

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

Leu Arg Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

65 70 75 80

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Ile Glu Lys
85 90 95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
100 105 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
115 120 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Asp Val Tyr Tyr
130 135 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Gly Val Tyr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu
165 170 175

Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys
180 185 190

Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn
195 200 205

Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val
210 215 220

Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala
225 230 235 240

Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr
245 250 255

Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe
260 265 270

```
Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys
        275                 280                 285

Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr
    290                 295                 300

Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr
305                 310                 315                 320

Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
                325                 330                 335

Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg
            340                 345                 350

Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser
        355                 360                 365

Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu
    370                 375                 380

Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg
385                 390                 395                 400

Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala
                405                 410                 415

Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala
            420                 425                 430

Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr
        435                 440                 445

Arg Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp
    450                 455                 460

Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Lys Pro Cys Asn Gly Val
```

465 470 475 480

Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro
485 490 495

Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe
500 505 510

Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr
515 520 525

Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr
530 535 540

Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln
545 550 555 560

Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro
565 570 575

Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val
580 585 590

Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu
595 600 605

Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp
610 615 620

Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe
625 630 635 640

Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser
645 650 655

Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln
660 665 670

Thr Gln Thr Asn Ser Arg Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser
675 680 685

Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr
690 695 700

Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr
705 710 715 720

Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr
725 730 735

Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln
740 745 750

Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala
755 760 765

Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln
770 775 780

Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser
785 790 795 800

Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu
805 810 815

Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys
820 825 830

Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys
835 840 845

Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp
850 855 860

Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr

865 870 875 880

Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala
885 890 895

Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val
900 905 910

Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile
915 920 925

Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys
930 935 940

Leu Gln Asn Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val
945 950 955 960

Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp
965 970 975

Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg
980 985 990

Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln
995 1000 1005

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala
1010 1015 1020

Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp
1025 1030 1035

Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala
1040 1045 1050

Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln
1055 1060 1065

Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys
1070 1075 1080

Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His
1085 1090 1095

Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr
1100 1105 1110

Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
1115 1120 1125

Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
1130 1135 1140

Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser
1145 1150 1155

Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val
1160 1165 1170

Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
1175 1180 1185

Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
1190 1195 1200

Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile
1205 1210 1215

Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys
1220 1225 1230

Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly
1235 1240 1245

Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys

1250 1255 1260

Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 384
<211> 1270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體+

<400> 384

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

Leu Arg Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
20 25 30

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
35 40 45

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
50 55 60

His Ala Ile His Phe Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
65 70 75 80

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Ile Glu Lys
85 90 95

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
100 105 110

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
115 120 125

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Asp Val Tyr Tyr

130 135 140

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Gly Val Tyr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu
165 170 175

Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys
180 185 190

Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn
195 200 205

Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Val Leu Glu Pro Leu Val
210 215 220

Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala
225 230 235 240

Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Leu Thr
245 250 255

Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe
260 265 270

Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys
275 280 285

Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr
290 295 300

Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr
305 310 315 320

Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
325 330 335

```
Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg
            340                 345                 350

Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser
        355                 360                 365

Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu
    370                 375                 380

Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg
385                 390                 395                 400

Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala
                405                 410                 415

Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala
            420                 425                 430

Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr
        435                 440                 445

Arg Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp
    450                 455                 460

Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Lys Pro Cys Asn Gly Val
465                 470                 475                 480

Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro
                485                 490                 495

Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe
            500                 505                 510

Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr
        515                 520                 525

Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr
```

530 535 540

Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln
545 550 555 560

Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro
565 570 575

Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val
580 585 590

Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu
595 600 605

Tyr Gln Gly Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp
610 615 620

Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe
625 630 635 640

Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser
645 650 655

Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln
660 665 670

Thr Gln Thr Asn Ser Arg Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser
675 680 685

Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr
690 695 700

Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr
705 710 715 720

Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr
725 730 735

Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln
740 745 750

Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala
755 760 765

Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln
770 775 780

Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser
785 790 795 800

Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu
805 810 815

Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys
820 825 830

Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys
835 840 845

Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp
850 855 860

Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr
865 870 875 880

Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala
885 890 895

Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val
900 905 910

Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile
915 920 925

Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys

930 935 940

Leu Gln Asn Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val
945 950 955 960

Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp
965 970 975

Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg
980 985 990

Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln
995 1000 1005

Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala
1010 1015 1020

Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp
1025 1030 1035

Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala
1040 1045 1050

Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln
1055 1060 1065

Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys
1070 1075 1080

Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His
1085 1090 1095

Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr
1100 1105 1110

Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly
1115 1120 1125

Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
1130 1135 1140

Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser
1145 1150 1155

Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val
1160 1165 1170

Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
1175 1180 1185

Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
1190 1195 1200

Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile
1205 1210 1215

Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys
1220 1225 1230

Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly
1235 1240 1245

Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys
1250 1255 1260

Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 385
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 E蛋白胺基酸序列

<400> 385

```
Tyr Ser Phe Val Ser Glu Glu Thr Gly Thr Leu Ile Val Asn Ser Val
1               5                  10                  15

Leu Leu Phe Leu Ala Phe Val Val Phe Leu Leu Val Thr Leu Ala Ile
            20                  25                  30

Leu Thr Ala Leu Arg Leu Cys Ala Tyr Cys Cys Asn Ile Val Asn Val
        35                  40                  45

Ser Leu Val Lys Pro Ser Phe Tyr Val Tyr Ser Arg Val Lys Asn Leu
    50                  55                  60

Asn Ser Ser Arg Val Pro Asp Leu Leu Val
65                  70
```

<210> 386
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 M蛋白胺基酸序列

<400> 386

```
Ala Asp Ser Asn Gly Thr Ile Thr Val Glu Glu Leu Lys Lys Leu Leu
1               5                  10                  15

Glu Gln Trp Asn Leu Val Ile Gly Phe Leu Phe Leu Thr Trp Ile Cys
            20                  25                  30

Leu Leu Gln Phe Ala Tyr Ala Asn Arg Asn Arg Phe Leu Tyr Ile Ile
        35                  40                  45

Lys Leu Ile Phe Leu Trp Leu Leu Trp Pro Val Thr Leu Ala Cys Phe
    50                  55                  60

Val Leu Ala Ala Val Tyr Arg Ile Asn Trp Ile Thr Gly Gly Ile Ala
65                  70                  75                  80
```

```
Ile Ala Met Ala Cys Leu Val Gly Leu Met Trp Leu Ser Tyr Phe Ile
                85                  90                  95

Ala Ser Phe Arg Leu Phe Ala Arg Thr Arg Ser Met Trp Ser Phe Asn
            100                 105                 110

Pro Glu Thr Asn Ile Leu Leu Asn Val Pro Leu His Gly Thr Ile Leu
        115                 120                 125

Thr Arg Pro Leu Leu Glu Ser Glu Leu Val Ile Gly Ala Val Ile Leu
    130                 135                 140

Arg Gly His Leu Arg Ile Ala Gly His His Leu Gly Arg Cys Asp Ile
145                 150                 155                 160

Lys Asp Leu Pro Lys Glu Ile Thr Val Ala Thr Ser Arg Thr Leu Ser
                165                 170                 175

Tyr Tyr Lys Leu Gly Ala Ser Gln Arg Val Ala Gly Asp Ser Gly Phe
            180                 185                 190

Ala Ala Tyr Ser Arg Tyr Arg Ile Gly Asn Tyr Lys Leu Asn Thr Asp
        195                 200                 205

His Ser Ser Ser Ser Asp Asn Ile Ala Leu Leu Val Gln
    210                 215                 220
```

<210> 387
<211> 7095
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 PP1ab聚合蛋白胺基酸序列

<400> 387

```
Glu Ser Leu Val Pro Gly Phe Asn Glu Lys Thr His Val Gln Leu Ser
1               5                   10                  15
```

Leu Pro Val Leu Gln Val Arg Asp Val Leu Val Arg Gly Phe Gly Asp
20 25 30

Ser Val Glu Glu Val Leu Ser Glu Ala Arg Gln His Leu Lys Asp Gly
35 40 45

Thr Cys Gly Leu Val Glu Val Glu Lys Gly Val Leu Pro Gln Leu Glu
50 55 60

Gln Pro Tyr Val Phe Ile Lys Arg Ser Asp Ala Arg Thr Ala Pro His
65 70 75 80

Gly His Val Met Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Glu Gly Ile Gln Tyr
85 90 95

Gly Arg Ser Gly Glu Thr Leu Gly Val Leu Val Pro His Val Gly Glu
100 105 110

Ile Pro Val Ala Tyr Arg Lys Val Leu Leu Arg Lys Asn Gly Asn Lys
115 120 125

Gly Ala Gly Gly His Ser Tyr Gly Ala Asp Leu Lys Ser Phe Asp Leu
130 135 140

Gly Asp Glu Leu Gly Thr Asp Pro Tyr Glu Asp Phe Gln Glu Asn Trp
145 150 155 160

Asn Thr Lys His Ser Ser Gly Val Thr Arg Glu Leu Met Arg Glu Leu
165 170 175

Asn Gly Gly Ala Tyr Thr Arg Tyr Val Asp Asn Asn Phe Cys Gly Pro
180 185 190

Asp Gly Tyr Pro Leu Glu Cys Ile Lys Asp Leu Leu Ala Arg Ala Gly
195 200 205

Lys Ala Ser Cys Thr Leu Ser Glu Gln Leu Asp Phe Ile Asp Thr Lys

210 215 220

Arg Gly Val Tyr Cys Cys Arg Glu His Glu His Glu Ile Ala Trp Tyr
225 230 235 240

Thr Glu Arg Ser Glu Lys Ser Tyr Glu Leu Gln Thr Pro Phe Glu Ile
245 250 255

Lys Leu Ala Lys Lys Phe Asp Thr Phe Asn Gly Glu Cys Pro Asn Phe
260 265 270

Val Phe Pro Leu Asn Ser Ile Ile Lys Thr Ile Gln Pro Arg Val Glu
275 280 285

Lys Lys Lys Leu Asp Gly Phe Met Gly Arg Ile Arg Ser Val Tyr Pro
290 295 300

Val Ala Ser Pro Asn Glu Cys Asn Gln Met Cys Leu Ser Thr Leu Met
305 310 315 320

Lys Cys Asp His Cys Gly Glu Thr Ser Trp Gln Thr Gly Asp Phe Val
325 330 335

Lys Ala Thr Cys Glu Phe Cys Gly Thr Glu Asn Leu Thr Lys Glu Gly
340 345 350

Ala Thr Thr Cys Gly Tyr Leu Pro Gln Asn Ala Val Val Lys Ile Tyr
355 360 365

Cys Pro Ala Cys His Asn Ser Glu Val Gly Pro Glu His Ser Leu Ala
370 375 380

Glu Tyr His Asn Glu Ser Gly Leu Lys Thr Ile Leu Arg Lys Gly Gly
385 390 395 400

Arg Thr Ile Ala Phe Gly Gly Cys Val Phe Ser Tyr Val Gly Cys His
405 410 415

Asn Lys Cys Ala Tyr Trp Val Pro Arg Ala Ser Ala Asn Ile Gly Cys
420 425 430

Asn His Thr Gly Val Val Gly Glu Gly Ser Glu Gly Leu Asn Asp Asn
435 440 445

Leu Leu Glu Ile Leu Gln Lys Glu Lys Val Asn Ile Asn Ile Val Gly
450 455 460

Asp Phe Lys Leu Asn Glu Glu Ile Ala Ile Ile Leu Ala Ser Phe Ser
465 470 475 480

Ala Ser Thr Ser Ala Phe Val Glu Thr Val Lys Gly Leu Asp Tyr Lys
485 490 495

Ala Phe Lys Gln Ile Val Glu Ser Cys Gly Asn Phe Lys Val Thr Lys
500 505 510

Gly Lys Ala Lys Lys Gly Ala Trp Asn Ile Gly Glu Gln Lys Ser Ile
515 520 525

Leu Ser Pro Leu Tyr Ala Phe Ala Ser Glu Ala Ala Arg Val Val Arg
530 535 540

Ser Ile Phe Ser Arg Thr Leu Glu Thr Ala Gln Asn Ser Val Arg Val
545 550 555 560

Leu Gln Lys Ala Ala Ile Thr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Gln Tyr Ser
565 570 575

Leu Arg Leu Ile Asp Ala Met Met Phe Thr Ser Asp Leu Ala Thr Asn
580 585 590

Asn Leu Val Val Met Ala Tyr Ile Thr Gly Gly Val Val Gln Leu Thr
595 600 605

Ser Gln Trp Leu Thr Asn Ile Phe Gly Thr Val Tyr Glu Lys Leu Lys

610 615 620

Pro Val Leu Asp Trp Leu Glu Glu Lys Phe Lys Glu Gly Val Glu Phe
625 630 635 640

Leu Arg Asp Gly Trp Glu Ile Val Lys Phe Ile Ser Thr Cys Ala Cys
645 650 655

Glu Ile Val Gly Gly Gln Ile Val Thr Cys Ala Lys Glu Ile Lys Glu
660 665 670

Ser Val Gln Thr Phe Phe Lys Leu Val Asn Lys Phe Leu Ala Leu Cys
675 680 685

Ala Asp Ser Ile Ile Ile Gly Gly Ala Lys Leu Lys Ala Leu Asn Leu
690 695 700

Gly Glu Thr Phe Val Thr His Ser Lys Gly Leu Tyr Arg Lys Cys Val
705 710 715 720

Lys Ser Arg Glu Glu Thr Gly Leu Leu Met Pro Leu Lys Ala Pro Lys
725 730 735

Glu Ile Ile Phe Leu Glu Gly Glu Thr Leu Pro Thr Glu Val Leu Thr
740 745 750

Glu Glu Val Val Leu Lys Thr Gly Asp Leu Gln Pro Leu Glu Gln Pro
755 760 765

Thr Ser Glu Ala Val Glu Ala Pro Leu Val Gly Thr Pro Val Cys Ile
770 775 780

Asn Gly Leu Met Leu Leu Glu Ile Lys Asp Thr Glu Lys Tyr Cys Ala
785 790 795 800

Leu Ala Pro Asn Met Met Val Thr Asn Asn Thr Phe Thr Leu Lys Gly
805 810 815

Gly Ala Pro Thr Lys Val Thr Phe Gly Asp Asp Thr Val Ile Glu Val
820 825 830

Gln Gly Tyr Lys Ser Val Asn Ile Thr Phe Glu Leu Asp Glu Arg Ile
835 840 845

Asp Lys Val Leu Asn Glu Lys Cys Ser Ala Tyr Thr Val Glu Leu Gly
850 855 860

Thr Glu Val Asn Glu Phe Ala Cys Val Val Ala Asp Ala Val Ile Lys
865 870 875 880

Thr Leu Gln Pro Val Ser Glu Leu Leu Thr Pro Leu Gly Ile Asp Leu
885 890 895

Asp Glu Trp Ser Met Ala Thr Tyr Tyr Leu Phe Asp Glu Ser Gly Glu
900 905 910

Phe Lys Leu Ala Ser His Met Tyr Cys Ser Phe Tyr Pro Pro Asp Glu
915 920 925

Asp Glu Glu Glu Gly Asp Cys Glu Glu Glu Glu Phe Glu Pro Ser Thr
930 935 940

Gln Tyr Glu Tyr Gly Thr Glu Asp Asp Tyr Gln Gly Lys Pro Leu Glu
945 950 955 960

Phe Gly Ala Thr Ser Ala Ala Leu Gln Pro Glu Glu Glu Gln Glu Glu
965 970 975

Asp Trp Leu Asp Asp Asp Ser Gln Gln Thr Val Gly Gln Gln Asp Gly
980 985 990

Ser Glu Asp Asn Gln Thr Thr Thr Ile Gln Thr Ile Val Glu Val Gln
995 1000 1005

Pro Gln Leu Glu Met Glu Leu Thr Pro Val Val Gln Thr Ile Glu

1010 1015 1020

Val Asn Ser Phe Ser Gly Tyr Leu Lys Leu Thr Asp Asn Val Tyr
1025 1030 1035

Ile Lys Asn Ala Asp Ile Val Glu Glu Ala Lys Lys Val Lys Pro
1040 1045 1050

Thr Val Val Val Asn Ala Ala Asn Val Tyr Leu Lys His Gly Gly
1055 1060 1065

Gly Val Ala Gly Ala Leu Asn Lys Ala Thr Asn Asn Ala Met Gln
1070 1075 1080

Val Glu Ser Asp Asp Tyr Ile Ala Thr Asn Gly Pro Leu Lys Val
1085 1090 1095

Gly Gly Ser Cys Val Leu Ser Gly His Asn Leu Ala Lys His Cys
1100 1105 1110

Leu His Val Val Gly Pro Asn Val Asn Lys Gly Glu Asp Ile Gln
1115 1120 1125

Leu Leu Lys Ser Ala Tyr Glu Asn Phe Asn Gln His Glu Val Leu
1130 1135 1140

Leu Ala Pro Leu Leu Ser Ala Gly Ile Phe Gly Ala Asp Pro Ile
1145 1150 1155

His Ser Leu Arg Val Cys Val Asp Thr Val Arg Thr Asn Val Tyr
1160 1165 1170

Leu Ala Val Phe Asp Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Leu Val Ser Ser
1175 1180 1185

Phe Leu Glu Met Lys Ser Glu Lys Gln Val Glu Gln Lys Ile Ala
1190 1195 1200

Glu Ile Pro Lys Glu Glu Val Lys Pro Phe Ile Thr Glu Ser Lys
1205 1210 1215

Pro Ser Val Glu Gln Arg Lys Gln Asp Asp Lys Lys Ile Lys Ala
1220 1225 1230

Cys Val Glu Glu Val Thr Thr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Phe Leu
1235 1240 1245

Thr Glu Asn Leu Leu Leu Tyr Ile Asp Ile Asn Gly Asn Leu His
1250 1255 1260

Pro Asp Ser Ala Thr Leu Val Ser Asp Ile Asp Ile Thr Phe Leu
1265 1270 1275

Lys Lys Asp Ala Pro Tyr Ile Val Gly Asp Val Val Gln Glu Gly
1280 1285 1290

Val Leu Thr Ala Val Val Ile Pro Thr Lys Lys Ala Gly Gly Thr
1295 1300 1305

Thr Glu Met Leu Ala Lys Ala Leu Arg Lys Val Pro Thr Asp Asn
1310 1315 1320

Tyr Ile Thr Thr Tyr Pro Gly Gln Gly Leu Asn Gly Tyr Thr Val
1325 1330 1335

Glu Glu Ala Lys Thr Val Leu Lys Lys Cys Lys Ser Ala Phe Tyr
1340 1345 1350

Ile Leu Pro Ser Ile Ile Ser Asn Glu Lys Gln Glu Ile Leu Gly
1355 1360 1365

Thr Val Ser Trp Asn Leu Arg Glu Met Leu Ala His Ala Glu Glu
1370 1375 1380

Thr Arg Lys Leu Met Pro Val Cys Val Glu Thr Lys Ala Ile Val

1385 1390 1395

Ser Thr Ile Gln Arg Lys Tyr Lys Gly Ile Lys Ile Gln Glu Gly
1400 1405 1410

Val Val Asp Tyr Gly Ala Arg Phe Tyr Phe Tyr Thr Ser Lys Thr
1415 1420 1425

Thr Val Ala Ser Leu Ile Asn Thr Leu Asn Asp Leu Asn Glu Thr
1430 1435 1440

Leu Val Thr Met Pro Leu Gly Tyr Val Thr His Gly Leu Asn Leu
1445 1450 1455

Glu Glu Ala Ala Arg Tyr Met Arg Ser Leu Lys Val Pro Ala Thr
1460 1465 1470

Val Ser Val Ser Ser Pro Asp Ala Val Thr Ala Tyr Asn Gly Tyr
1475 1480 1485

Leu Thr Ser Ser Ser Lys Thr Pro Glu Glu His Phe Ile Glu Thr
1490 1495 1500

Ile Ser Leu Ala Gly Ser Tyr Lys Asp Trp Ser Tyr Ser Gly Gln
1505 1510 1515

Ser Thr Gln Leu Gly Ile Glu Phe Leu Lys Arg Gly Asp Lys Ser
1520 1525 1530

Val Tyr Tyr Thr Ser Asn Pro Thr Thr Phe His Leu Asp Gly Glu
1535 1540 1545

Val Ile Thr Phe Asp Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Leu Arg Glu
1550 1555 1560

Val Arg Thr Ile Lys Val Phe Thr Thr Val Asp Asn Ile Asn Leu
1565 1570 1575

His Thr Gln Val Val Asp Met Ser Met Thr Tyr Gly Gln Gln Phe
1580 1585 1590

Gly Pro Thr Tyr Leu Asp Gly Ala Asp Val Thr Lys Ile Lys Pro
1595 1600 1605

His Asn Ser His Glu Gly Lys Thr Phe Tyr Val Leu Pro Asn Asp
1610 1615 1620

Asp Thr Leu Arg Val Glu Ala Phe Glu Tyr Tyr His Thr Thr Asp
1625 1630 1635

Pro Ser Phe Leu Gly Arg Tyr Met Ser Ala Leu Asn His Thr Lys
1640 1645 1650

Lys Trp Lys Tyr Pro Gln Val Asn Gly Leu Thr Ser Ile Lys Trp
1655 1660 1665

Ala Asp Asn Asn Cys Tyr Leu Ala Thr Ala Leu Leu Thr Leu Gln
1670 1675 1680

Gln Ile Glu Leu Lys Phe Asn Pro Pro Ala Leu Gln Asp Ala Tyr
1685 1690 1695

Tyr Arg Ala Arg Ala Gly Glu Ala Ala Asn Phe Cys Ala Leu Ile
1700 1705 1710

Leu Ala Tyr Cys Asn Lys Thr Val Gly Glu Leu Gly Asp Val Arg
1715 1720 1725

Glu Thr Met Ser Tyr Leu Phe Gln His Ala Asn Leu Asp Ser Cys
1730 1735 1740

Lys Arg Val Leu Asn Val Val Cys Lys Thr Cys Gly Gln Gln Gln
1745 1750 1755

Thr Thr Leu Lys Gly Val Glu Ala Val Met Tyr Met Gly Thr Leu

1760 1765 1770

Ser Tyr Glu Gln Phe Lys Lys Gly Val Gln Ile Pro Cys Thr Cys
1775 1780 1785

Gly Lys Gln Ala Thr Lys Tyr Leu Val Gln Gln Glu Ser Pro Phe
1790 1795 1800

Val Met Met Ser Ala Pro Pro Ala Gln Tyr Glu Leu Lys His Gly
1805 1810 1815

Thr Phe Thr Cys Ala Ser Glu Tyr Thr Gly Asn Tyr Gln Cys Gly
1820 1825 1830

His Tyr Lys His Ile Thr Ser Lys Glu Thr Leu Tyr Cys Ile Asp
1835 1840 1845

Gly Ala Leu Leu Thr Lys Ser Ser Glu Tyr Lys Gly Pro Ile Thr
1850 1855 1860

Asp Val Phe Tyr Lys Glu Asn Ser Tyr Thr Thr Thr Ile Lys Pro
1865 1870 1875

Val Thr Tyr Lys Leu Asp Gly Val Val Cys Thr Glu Ile Asp Pro
1880 1885 1890

Lys Leu Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys Asp Asn Ser Tyr Phe Thr Glu
1895 1900 1905

Gln Pro Ile Asp Leu Val Pro Asn Gln Pro Tyr Pro Asn Ala Ser
1910 1915 1920

Phe Asp Asn Phe Lys Phe Val Cys Asp Asn Ile Lys Phe Ala Asp
1925 1930 1935

Asp Leu Asn Gln Leu Thr Gly Tyr Lys Lys Pro Ala Ser Arg Glu
1940 1945 1950

Leu Lys Val Thr Phe Phe Pro Asp Leu Asn Gly Asp Val Val Ala
1955 1960 1965

Ile Asp Tyr Lys His Tyr Thr Pro Ser Phe Lys Lys Gly Ala Lys
1970 1975 1980

Leu Leu His Lys Pro Ile Val Trp His Val Asn Asn Ala Thr Asn
1985 1990 1995

Lys Ala Thr Tyr Lys Pro Asn Thr Trp Cys Ile Arg Cys Leu Trp
2000 2005 2010

Ser Thr Lys Pro Val Glu Thr Ser Asn Ser Phe Asp Val Leu Lys
2015 2020 2025

Ser Glu Asp Ala Gln Gly Met Asp Asn Leu Ala Cys Glu Asp Leu
2030 2035 2040

Lys Pro Val Ser Glu Glu Val Val Glu Asn Pro Thr Ile Gln Lys
2045 2050 2055

Asp Val Leu Glu Cys Asn Val Lys Thr Thr Glu Val Val Gly Asp
2060 2065 2070

Ile Ile Leu Lys Pro Ala Asn Asn Ser Leu Lys Ile Thr Glu Glu
2075 2080 2085

Val Gly His Thr Asp Leu Met Ala Ala Tyr Val Asp Asn Ser Ser
2090 2095 2100

Leu Thr Ile Lys Lys Pro Asn Glu Leu Ser Arg Val Leu Gly Leu
2105 2110 2115

Lys Thr Leu Ala Thr His Gly Leu Ala Ala Val Asn Ser Val Pro
2120 2125 2130

Trp Asp Thr Ile Ala Asn Tyr Ala Lys Pro Phe Leu Asn Lys Val

2135 2140 2145

Val Ser Thr Thr Thr Asn Ile Val Thr Arg Cys Leu Asn Arg Val
2150 2155 2160

Cys Thr Asn Tyr Met Pro Tyr Phe Phe Thr Leu Leu Leu Gln Leu
2165 2170 2175

Cys Thr Phe Thr Arg Ser Thr Asn Ser Arg Ile Lys Ala Ser Met
2180 2185 2190

Pro Thr Thr Ile Ala Lys Asn Thr Val Lys Ser Val Gly Lys Phe
2195 2200 2205

Cys Leu Glu Ala Ser Phe Asn Tyr Leu Lys Ser Pro Asn Phe Ser
2210 2215 2220

Lys Leu Ile Asn Ile Ile Ile Trp Phe Leu Leu Leu Ser Val Cys
2225 2230 2235

Leu Gly Ser Leu Ile Tyr Ser Thr Ala Ala Leu Gly Val Leu Met
2240 2245 2250

Ser Asn Leu Gly Met Pro Ser Tyr Cys Thr Gly Tyr Arg Glu Gly
2255 2260 2265

Tyr Leu Asn Ser Thr Asn Val Thr Ile Ala Thr Tyr Cys Thr Gly
2270 2275 2280

Ser Ile Pro Cys Ser Val Cys Leu Ser Gly Leu Asp Ser Leu Asp
2285 2290 2295

Thr Tyr Pro Ser Leu Glu Thr Ile Gln Ile Thr Ile Ser Ser Phe
2300 2305 2310

Lys Trp Asp Leu Thr Ala Phe Gly Leu Val Ala Glu Trp Phe Leu
2315 2320 2325

Ala Tyr Ile Leu Phe Thr Arg Phe Phe Tyr Val Leu Gly Leu Ala
2330 2335 2340

Ala Ile Met Gln Leu Phe Phe Ser Tyr Phe Ala Val His Phe Ile
2345 2350 2355

Ser Asn Ser Trp Leu Met Trp Leu Ile Ile Asn Leu Val Gln Met
2360 2365 2370

Ala Pro Ile Ser Ala Met Val Arg Met Tyr Ile Phe Phe Ala Ser
2375 2380 2385

Phe Tyr Tyr Val Trp Lys Ser Tyr Val His Val Val Asp Gly Cys
2390 2395 2400

Asn Ser Ser Thr Cys Met Met Cys Tyr Lys Arg Asn Arg Ala Thr
2405 2410 2415

Arg Val Glu Cys Thr Thr Ile Val Asn Gly Val Arg Arg Ser Phe
2420 2425 2430

Tyr Val Tyr Ala Asn Gly Gly Lys Gly Phe Cys Lys Leu His Asn
2435 2440 2445

Trp Asn Cys Val Asn Cys Asp Thr Phe Cys Ala Gly Ser Thr Phe
2450 2455 2460

Ile Ser Asp Glu Val Ala Arg Asp Leu Ser Leu Gln Phe Lys Arg
2465 2470 2475

Pro Ile Asn Pro Thr Asp Gln Ser Ser Tyr Ile Val Asp Ser Val
2480 2485 2490

Thr Val Lys Asn Gly Ser Ile His Leu Tyr Phe Asp Lys Ala Gly
2495 2500 2505

Gln Lys Thr Tyr Glu Arg His Ser Leu Ser His Phe Val Asn Leu

2510 2515 2520

Asp Asn Leu Arg Ala Asn Asn Thr Lys Gly Ser Leu Pro Ile Asn
2525 2530 2535

Val Ile Val Phe Asp Gly Lys Ser Lys Cys Glu Glu Ser Ser Ala
2540 2545 2550

Lys Ser Ala Ser Val Tyr Tyr Ser Gln Leu Met Cys Gln Pro Ile
2555 2560 2565

Leu Leu Leu Asp Gln Ala Leu Val Ser Asp Val Gly Asp Ser Ala
2570 2575 2580

Glu Val Ala Val Lys Met Phe Asp Ala Tyr Val Asn Thr Phe Ser
2585 2590 2595

Ser Thr Phe Asn Val Pro Met Glu Lys Leu Lys Thr Leu Val Ala
2600 2605 2610

Thr Ala Glu Ala Glu Leu Ala Lys Asn Val Ser Leu Asp Asn Val
2615 2620 2625

Leu Ser Thr Phe Ile Ser Ala Ala Arg Gln Gly Phe Val Asp Ser
2630 2635 2640

Asp Val Glu Thr Lys Asp Val Val Glu Cys Leu Lys Leu Ser His
2645 2650 2655

Gln Ser Asp Ile Glu Val Thr Gly Asp Ser Cys Asn Asn Tyr Met
2660 2665 2670

Leu Thr Tyr Asn Lys Val Glu Asn Met Thr Pro Arg Asp Leu Gly
2675 2680 2685

Ala Cys Ile Asp Cys Ser Ala Arg His Ile Asn Ala Gln Val Ala
2690 2695 2700

Lys Ser His Asn Ile Ala Leu Ile Trp Asn Val Lys Asp Phe Met
2705 2710 2715

Ser Leu Ser Glu Gln Leu Arg Lys Gln Ile Arg Ser Ala Ala Lys
2720 2725 2730

Lys Asn Asn Leu Pro Phe Lys Leu Thr Cys Ala Thr Thr Arg Gln
2735 2740 2745

Val Val Asn Val Val Thr Thr Lys Ile Ala Leu Lys Gly Gly Lys
2750 2755 2760

Ile Val Asn Asn Trp Leu Lys Gln Leu Ile Lys Val Thr Leu Val
2765 2770 2775

Phe Leu Phe Val Ala Ala Ile Phe Tyr Leu Ile Thr Pro Val His
2780 2785 2790

Val Met Ser Lys His Thr Asp Phe Ser Ser Glu Ile Ile Gly Tyr
2795 2800 2805

Lys Ala Ile Asp Gly Gly Val Thr Arg Asp Ile Ala Ser Thr Asp
2810 2815 2820

Thr Cys Phe Ala Asn Lys His Ala Asp Phe Asp Thr Trp Phe Ser
2825 2830 2835

Gln Arg Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Asp Lys Ala Cys Pro Leu Ile
2840 2845 2850

Ala Ala Val Ile Thr Arg Glu Val Gly Phe Val Val Pro Gly Leu
2855 2860 2865

Pro Gly Thr Ile Leu Arg Thr Thr Asn Gly Asp Phe Leu His Phe
2870 2875 2880

Leu Pro Arg Val Phe Ser Ala Val Gly Asn Ile Cys Tyr Thr Pro

2885 2890 2895

Ser Lys Leu Ile Glu Tyr Thr Asp Phe Ala Thr Ser Ala Cys Val
2900 2905 2910

Leu Ala Ala Glu Cys Thr Ile Phe Lys Asp Ala Ser Gly Lys Pro
2915 2920 2925

Val Pro Tyr Cys Tyr Asp Thr Asn Val Leu Glu Gly Ser Val Ala
2930 2935 2940

Tyr Glu Ser Leu Arg Pro Asp Thr Arg Tyr Val Leu Met Asp Gly
2945 2950 2955

Ser Ile Ile Gln Phe Pro Asn Thr Tyr Leu Glu Gly Ser Val Arg
2960 2965 2970

Val Val Thr Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Cys Arg His Gly Thr Cys
2975 2980 2985

Glu Arg Ser Glu Ala Gly Val Cys Val Ser Thr Ser Gly Arg Trp
2990 2995 3000

Val Leu Asn Asn Asp Tyr Tyr Arg Ser Leu Pro Gly Val Phe Cys
3005 3010 3015

Gly Val Asp Ala Val Asn Leu Leu Thr Asn Met Phe Thr Pro Leu
3020 3025 3030

Ile Gln Pro Ile Gly Ala Leu Asp Ile Ser Ala Ser Ile Val Ala
3035 3040 3045

Gly Gly Ile Val Ala Ile Val Val Thr Cys Leu Ala Tyr Tyr Phe
3050 3055 3060

Met Arg Phe Arg Arg Ala Phe Gly Glu Tyr Ser His Val Val Ala
3065 3070 3075

```
Phe Asn  Thr Leu Leu Phe Leu  Met Ser Phe Thr Val  Leu Cys Leu
    3080                 3085                 3090

Thr Pro  Val Tyr Ser Phe Leu  Pro Gly Val Tyr Ser  Val Ile Tyr
    3095                 3100                 3105

Leu Tyr  Leu Thr Phe Tyr Leu  Thr Asn Asp Val Ser  Phe Leu Ala
    3110                 3115                 3120

His Ile  Gln Trp Met Val Met  Phe Thr Pro Leu Val  Pro Phe Trp
    3125                 3130                 3135

Ile Thr  Ile Ala Tyr Ile Ile  Cys Ile Ser Thr Lys  His Phe Tyr
    3140                 3145                 3150

Trp Phe  Phe Ser Asn Tyr Leu  Lys Arg Arg Val Val  Phe Asn Gly
    3155                 3160                 3165

Val Ser  Phe Ser Thr Phe Glu  Glu Ala Ala Leu Cys  Thr Phe Leu
    3170                 3175                 3180

Leu Asn  Lys Glu Met Tyr Leu  Lys Leu Arg Ser Asp  Val Leu Leu
    3185                 3190                 3195

Pro Leu  Thr Gln Tyr Asn Arg  Tyr Leu Ala Leu Tyr  Asn Lys Tyr
    3200                 3205                 3210

Lys Tyr  Phe Ser Gly Ala Met  Asp Thr Thr Ser Tyr  Arg Glu Ala
    3215                 3220                 3225

Ala Cys  Cys His Leu Ala Lys  Ala Leu Asn Asp Phe  Ser Asn Ser
    3230                 3235                 3240

Gly Ser  Asp Val Leu Tyr Gln  Pro Pro Gln Thr Ser  Ile Thr Ser
    3245                 3250                 3255

Ala Val  Leu Gln Ser Gly Phe  Arg Lys Met Ala Phe  Pro Ser Gly
```

3260 3265 3270

Lys Val Glu Gly Cys Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr
3275 3280 3285

Leu Asn Gly Leu Trp Leu Asp Asp Val Val Tyr Cys Pro Arg His
3290 3295 3300

Val Ile Cys Thr Ser Glu Asp Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp
3305 3310 3315

Leu Leu Ile Arg Lys Ser Asn His Asn Phe Leu Val Gln Ala Gly
3320 3325 3330

Asn Val Gln Leu Arg Val Ile Gly His Ser Met Gln Asn Cys Val
3335 3340 3345

Leu Lys Leu Lys Val Asp Thr Ala Asn Pro Lys Thr Pro Lys Tyr
3350 3355 3360

Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro Gly Gln Thr Phe Ser Val Leu Ala
3365 3370 3375

Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly Val Tyr Gln Cys Ala Met Arg
3380 3385 3390

Pro Asn Phe Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Asn Gly Ser Cys Gly
3395 3400 3405

Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys Val Ser Phe Cys Tyr
3410 3415 3420

Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His Ala Gly Thr Asp
3425 3430 3435

Leu Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Pro Phe Val Asp Arg Gln Thr Ala
3440 3445 3450

```
Gln Ala  Ala Gly Thr Asp Thr  Thr Ile Thr Val Asn  Val Leu Ala
    3455                 3460                 3465

Trp Leu  Tyr Ala Ala Val Ile  Asn Gly Asp Arg Trp  Phe Leu Asn
    3470                 3475                 3480

Arg Phe  Thr Thr Thr Leu Asn  Asp Phe Asn Leu Val  Ala Met Lys
    3485                 3490                 3495

Tyr Asn  Tyr Glu Pro Leu Thr  Gln Asp His Val Asp  Ile Leu Gly
    3500                 3505                 3510

Pro Leu  Ser Ala Gln Thr Gly  Ile Ala Val Leu Asp  Met Cys Ala
    3515                 3520                 3525

Ser Leu  Lys Glu Leu Leu Gln  Asn Gly Met Asn Gly  Arg Thr Ile
    3530                 3535                 3540

Leu Gly  Ser Ala Leu Leu Glu  Asp Glu Phe Thr Pro  Phe Asp Val
    3545                 3550                 3555

Val Arg  Gln Cys Ser Gly Val  Thr Phe Gln Ser Ala  Val Lys Arg
    3560                 3565                 3570

Thr Ile  Lys Gly Thr His His  Trp Leu Leu Leu Thr  Ile Leu Thr
    3575                 3580                 3585

Ser Leu  Leu Val Leu Val Gln  Ser Thr Gln Trp Ser  Leu Phe Phe
    3590                 3595                 3600

Phe Leu  Tyr Glu Asn Ala Phe  Leu Pro Phe Ala Met  Gly Ile Ile
    3605                 3610                 3615

Ala Met  Ser Ala Phe Ala Met  Met Phe Val Lys His  Lys His Ala
    3620                 3625                 3630

Phe Leu  Cys Leu Phe Leu Leu  Pro Ser Leu Ala Thr  Val Ala Tyr
```

3635 3640 3645

Phe Asn Met Val Tyr Met Pro Ala Ser Trp Val Met Arg Ile Met
3650 3655 3660

Thr Trp Leu Asp Met Val Asp Thr Ser Leu Ser Gly Phe Lys Leu
3665 3670 3675

Lys Asp Cys Val Met Tyr Ala Ser Ala Val Val Leu Leu Ile Leu
3680 3685 3690

Met Thr Ala Arg Thr Val Tyr Asp Asp Gly Ala Arg Arg Val Trp
3695 3700 3705

Thr Leu Met Asn Val Leu Thr Leu Val Tyr Lys Val Tyr Tyr Gly
3710 3715 3720

Asn Ala Leu Asp Gln Ala Ile Ser Met Trp Ala Leu Ile Ile Ser
3725 3730 3735

Val Thr Ser Asn Tyr Ser Gly Val Val Thr Thr Val Met Phe Leu
3740 3745 3750

Ala Arg Gly Ile Val Phe Met Cys Val Glu Tyr Cys Pro Ile Phe
3755 3760 3765

Phe Ile Thr Gly Asn Thr Leu Gln Cys Ile Met Leu Val Tyr Cys
3770 3775 3780

Phe Leu Gly Tyr Phe Cys Thr Cys Tyr Phe Gly Leu Phe Cys Leu
3785 3790 3795

Leu Asn Arg Tyr Phe Arg Leu Thr Leu Gly Val Tyr Asp Tyr Leu
3800 3805 3810

Val Ser Thr Gln Glu Phe Arg Tyr Met Asn Ser Gln Gly Leu Leu
3815 3820 3825

```
Pro Pro  Lys Asn Ser Ile Asp  Ala Phe Lys Leu Asn  Ile Lys Leu
    3830                3835                3840

Leu Gly  Val Gly Gly Lys Pro  Cys Ile Lys Val Ala  Thr Val Gln
    3845                3850                3855

Ser Lys  Met Ser Asp Val Lys  Cys Thr Ser Val Val  Leu Leu Ser
    3860                3865                3870

Val Leu  Gln Gln Leu Arg Val  Glu Ser Ser Ser Lys  Leu Trp Ala
    3875                3880                3885

Gln Cys  Val Gln Leu His Asn  Asp Ile Leu Leu Ala  Lys Asp Thr
    3890                3895                3900

Thr Glu  Ala Phe Glu Lys Met  Val Ser Leu Leu Ser  Val Leu Leu
    3905                3910                3915

Ser Met  Gln Gly Ala Val Asp  Ile Asn Lys Leu Cys  Glu Glu Met
    3920                3925                3930

Leu Asp  Asn Arg Ala Thr Leu  Gln Ala Ile Ala Ser  Glu Phe Ser
    3935                3940                3945

Ser Leu  Pro Ser Tyr Ala Ala  Phe Ala Thr Ala Gln  Glu Ala Tyr
    3950                3955                3960

Glu Gln  Ala Val Ala Asn Gly  Asp Ser Glu Val Val  Leu Lys Lys
    3965                3970                3975

Leu Lys  Lys Ser Leu Asn Val  Ala Lys Ser Glu Phe  Asp Arg Asp
    3980                3985                3990

Ala Ala  Met Gln Arg Lys Leu  Glu Lys Met Ala Asp  Gln Ala Met
    3995                4000                4005

Thr Gln  Met Tyr Lys Gln Ala  Arg Ser Glu Asp Lys  Arg Ala Lys
```

4010 4015 4020

Val Thr Ser Ala Met Gln Thr Met Leu Phe Thr Met Leu Arg Lys
4025 4030 4035

Leu Asp Asn Asp Ala Leu Asn Asn Ile Ile Asn Asn Ala Arg Asp
4040 4045 4050

Gly Cys Val Pro Leu Asn Ile Ile Pro Leu Thr Thr Ala Ala Lys
4055 4060 4065

Leu Met Val Val Ile Pro Asp Tyr Asn Thr Tyr Lys Asn Thr Cys
4070 4075 4080

Asp Gly Thr Thr Phe Thr Tyr Ala Ser Ala Leu Trp Glu Ile Gln
4085 4090 4095

Gln Val Val Asp Ala Asp Ser Lys Ile Val Gln Leu Ser Glu Ile
4100 4105 4110

Ser Met Asp Asn Ser Pro Asn Leu Ala Trp Pro Leu Ile Val Thr
4115 4120 4125

Ala Leu Arg Ala Asn Ser Ala Val Lys Leu Gln Asn Asn Glu Leu
4130 4135 4140

Ser Pro Val Ala Leu Arg Gln Met Ser Cys Ala Ala Gly Thr Thr
4145 4150 4155

Gln Thr Ala Cys Thr Asp Asp Asn Ala Leu Ala Tyr Tyr Asn Thr
4160 4165 4170

Thr Lys Gly Gly Arg Phe Val Leu Ala Leu Leu Ser Asp Leu Gln
4175 4180 4185

Asp Leu Lys Trp Ala Arg Phe Pro Lys Ser Asp Gly Thr Gly Thr
4190 4195 4200

Ile Tyr Thr Glu Leu Glu Pro Pro Cys Arg Phe Val Thr Asp Thr
4205 4210 4215

Pro Lys Gly Pro Lys Val Lys Tyr Leu Tyr Phe Ile Lys Gly Leu
4220 4225 4230

Asn Asn Leu Asn Arg Gly Met Val Leu Gly Ser Leu Ala Ala Thr
4235 4240 4245

Val Arg Leu Gln Ala Gly Asn Ala Thr Glu Val Pro Ala Asn Ser
4250 4255 4260

Thr Val Leu Ser Phe Cys Ala Phe Ala Val Asp Ala Ala Lys Ala
4265 4270 4275

Tyr Lys Asp Tyr Leu Ala Ser Gly Gly Gln Pro Ile Thr Asn Cys
4280 4285 4290

Val Lys Met Leu Cys Thr His Thr Gly Thr Gly Gln Ala Ile Thr
4295 4300 4305

Val Thr Pro Glu Ala Asn Met Asp Gln Glu Ser Phe Gly Gly Ala
4310 4315 4320

Ser Cys Cys Leu Tyr Cys Arg Cys His Ile Asp His Pro Asn Pro
4325 4330 4335

Lys Gly Phe Cys Asp Leu Lys Gly Lys Tyr Val Gln Ile Pro Thr
4340 4345 4350

Thr Cys Ala Asn Asp Pro Val Gly Phe Thr Leu Lys Asn Thr Val
4355 4360 4365

Cys Thr Val Cys Gly Met Trp Lys Gly Tyr Gly Cys Ser Cys Asp
4370 4375 4380

Gln Leu Arg Glu Pro Met Leu Gln Ser Ala Asp Ala Gln Ser Phe

4385 4390 4395

Leu Asn Arg Val Cys Gly Val Ser Ala Ala Arg Leu Thr Pro Cys
4400 4405 4410

Gly Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Val Tyr Arg Ala Phe Asp Ile
4415 4420 4425

Tyr Asn Asp Lys Val Ala Gly Phe Ala Lys Phe Leu Lys Thr Asn
4430 4435 4440

Cys Cys Arg Phe Gln Glu Lys Asp Glu Asp Asp Asn Leu Ile Asp
4445 4450 4455

Ser Tyr Phe Val Val Lys Arg His Thr Phe Ser Asn Tyr Gln His
4460 4465 4470

Glu Glu Thr Ile Tyr Asn Leu Leu Lys Asp Cys Pro Ala Val Ala
4475 4480 4485

Lys His Asp Phe Phe Lys Phe Arg Ile Asp Gly Asp Met Val Pro
4490 4495 4500

His Ile Ser Arg Gln Arg Leu Thr Lys Tyr Thr Met Ala Asp Leu
4505 4510 4515

Val Tyr Ala Leu Arg His Phe Asp Glu Gly Asn Cys Asp Thr Leu
4520 4525 4530

Lys Glu Ile Leu Val Thr Tyr Asn Cys Cys Asp Asp Asp Tyr Phe
4535 4540 4545

Asn Lys Lys Asp Trp Tyr Asp Phe Val Glu Asn Pro Asp Ile Leu
4550 4555 4560

Arg Val Tyr Ala Asn Leu Gly Glu Arg Val Arg Gln Ala Leu Leu
4565 4570 4575

Lys Thr Val Gln Phe Cys Asp Ala Met Arg Asn Ala Gly Ile Val
4580 4585 4590

Gly Val Leu Thr Leu Asp Asn Gln Asp Leu Asn Gly Asn Trp Tyr
4595 4600 4605

Asp Phe Gly Asp Phe Ile Gln Thr Thr Pro Gly Ser Gly Val Pro
4610 4615 4620

Val Val Asp Ser Tyr Tyr Ser Leu Leu Met Pro Ile Leu Thr Leu
4625 4630 4635

Thr Arg Ala Leu Thr Ala Glu Ser His Val Asp Thr Asp Leu Thr
4640 4645 4650

Lys Pro Tyr Ile Lys Trp Asp Leu Leu Lys Tyr Asp Phe Thr Glu
4655 4660 4665

Glu Arg Leu Lys Leu Phe Asp Arg Tyr Phe Lys Tyr Trp Asp Gln
4670 4675 4680

Thr Tyr His Pro Asn Cys Val Asn Cys Leu Asp Asp Arg Cys Ile
4685 4690 4695

Leu His Cys Ala Asn Phe Asn Val Leu Phe Ser Thr Val Phe Pro
4700 4705 4710

Pro Thr Ser Phe Gly Pro Leu Val Arg Lys Ile Phe Val Asp Gly
4715 4720 4725

Val Pro Phe Val Val Ser Thr Gly Tyr His Phe Arg Glu Leu Gly
4730 4735 4740

Val Val His Asn Gln Asp Val Asn Leu His Ser Ser Arg Leu Ser
4745 4750 4755

Phe Lys Glu Leu Leu Val Tyr Ala Ala Asp Pro Ala Met His Ala

4760 4765 4770

Ala Ser Gly Asn Leu Leu Leu Asp Lys Arg Thr Thr Cys Phe Ser
4775 4780 4785

Val Ala Ala Leu Thr Asn Asn Val Ala Phe Gln Thr Val Lys Pro
4790 4795 4800

Gly Asn Phe Asn Lys Asp Phe Tyr Asp Phe Ala Val Ser Lys Gly
4805 4810 4815

Phe Phe Lys Glu Gly Ser Ser Val Glu Leu Lys His Phe Phe Phe
4820 4825 4830

Ala Gln Asp Gly Asn Ala Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Tyr Tyr Arg
4835 4840 4845

Tyr Asn Leu Pro Thr Met Cys Asp Ile Arg Gln Leu Leu Phe Val
4850 4855 4860

Val Glu Val Val Asp Lys Tyr Phe Asp Cys Tyr Asp Gly Gly Cys
4865 4870 4875

Ile Asn Ala Asn Gln Val Ile Val Asn Asn Leu Asp Lys Ser Ala
4880 4885 4890

Gly Phe Pro Phe Asn Lys Trp Gly Lys Ala Arg Leu Tyr Tyr Asp
4895 4900 4905

Ser Met Ser Tyr Glu Asp Gln Asp Ala Leu Phe Ala Tyr Thr Lys
4910 4915 4920

Arg Asn Val Ile Pro Thr Ile Thr Gln Met Asn Leu Lys Tyr Ala
4925 4930 4935

Ile Ser Ala Lys Asn Arg Ala Arg Thr Val Ala Gly Val Ser Ile
4940 4945 4950

Cys Ser Thr Met Thr Asn Arg Gln Phe His Gln Lys Leu Leu Lys
4955 4960 4965

Ser Ile Ala Ala Thr Arg Gly Ala Thr Val Val Ile Gly Thr Ser
4970 4975 4980

Lys Phe Tyr Gly Gly Trp His Asn Met Leu Lys Thr Val Tyr Ser
4985 4990 4995

Asp Val Glu Asn Pro His Leu Met Gly Trp Asp Tyr Pro Lys Cys
5000 5005 5010

Asp Arg Ala Met Pro Asn Met Leu Arg Ile Met Ala Ser Leu Val
5015 5020 5025

Leu Ala Arg Lys His Thr Thr Cys Cys Ser Leu Ser His Arg Phe
5030 5035 5040

Tyr Arg Leu Ala Asn Glu Cys Ala Gln Val Leu Ser Glu Met Val
5045 5050 5055

Met Cys Gly Gly Ser Leu Tyr Val Lys Pro Gly Gly Thr Ser Ser
5060 5065 5070

Gly Asp Ala Thr Thr Ala Tyr Ala Asn Ser Val Phe Asn Ile Cys
5075 5080 5085

Gln Ala Val Thr Ala Asn Val Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asp Gly
5090 5095 5100

Asn Lys Ile Ala Asp Lys Tyr Val Arg Asn Leu Gln His Arg Leu
5105 5110 5115

Tyr Glu Cys Leu Tyr Arg Asn Arg Asp Val Asp Thr Asp Phe Val
5120 5125 5130

Asn Glu Phe Tyr Ala Tyr Leu Arg Lys His Phe Ser Met Met Ile

5135 5140 5145

Leu Ser Asp Asp Ala Val Val Cys Phe Asn Ser Thr Tyr Ala Ser
5150 5155 5160

Gln Gly Leu Val Ala Ser Ile Lys Asn Phe Lys Ser Val Leu Tyr
5165 5170 5175

Tyr Gln Asn Asn Val Phe Met Ser Glu Ala Lys Cys Trp Thr Glu
5180 5185 5190

Thr Asp Leu Thr Lys Gly Pro His Glu Phe Cys Ser Gln His Thr
5195 5200 5205

Met Leu Val Lys Gln Gly Asp Asp Tyr Val Tyr Leu Pro Tyr Pro
5210 5215 5220

Asp Pro Ser Arg Ile Leu Gly Ala Gly Cys Phe Val Asp Asp Ile
5225 5230 5235

Val Lys Thr Asp Gly Thr Leu Met Ile Glu Arg Phe Val Ser Leu
5240 5245 5250

Ala Ile Asp Ala Tyr Pro Leu Thr Lys His Pro Asn Gln Glu Tyr
5255 5260 5265

Ala Asp Val Phe His Leu Tyr Leu Gln Tyr Ile Arg Lys Leu His
5270 5275 5280

Asp Glu Leu Thr Gly His Met Leu Asp Met Tyr Ser Val Met Leu
5285 5290 5295

Thr Asn Asp Asn Thr Ser Arg Tyr Trp Glu Pro Glu Phe Tyr Glu
5300 5305 5310

Ala Met Tyr Thr Pro His Thr Val Leu Gln Ala Val Gly Ala Cys
5315 5320 5325

Val Leu Cys Asn Ser Gln Thr Ser Leu Arg Cys Gly Ala Cys Ile
5330 5335 5340

Arg Arg Pro Phe Leu Cys Cys Lys Cys Cys Tyr Asp His Val Ile
5345 5350 5355

Ser Thr Ser His Lys Leu Val Leu Ser Val Asn Pro Tyr Val Cys
5360 5365 5370

Asn Ala Pro Gly Cys Asp Val Thr Asp Val Thr Gln Leu Tyr Leu
5375 5380 5385

Gly Gly Met Ser Tyr Tyr Cys Lys Ser His Lys Pro Pro Ile Ser
5390 5395 5400

Phe Pro Leu Cys Ala Asn Gly Gln Val Phe Gly Leu Tyr Lys Asn
5405 5410 5415

Thr Cys Val Gly Ser Asp Asn Val Thr Asp Phe Asn Ala Ile Ala
5420 5425 5430

Thr Cys Asp Trp Thr Asn Ala Gly Asp Tyr Ile Leu Ala Asn Thr
5435 5440 5445

Cys Thr Glu Arg Leu Lys Leu Phe Ala Ala Glu Thr Leu Lys Ala
5450 5455 5460

Thr Glu Glu Thr Phe Lys Leu Ser Tyr Gly Ile Ala Thr Val Arg
5465 5470 5475

Glu Val Leu Ser Asp Arg Glu Leu His Leu Ser Trp Glu Val Gly
5480 5485 5490

Lys Pro Arg Pro Pro Leu Asn Arg Asn Tyr Val Phe Thr Gly Tyr
5495 5500 5505

Arg Val Thr Lys Asn Ser Lys Val Gln Ile Gly Glu Tyr Thr Phe

5510 5515 5520

Glu Lys Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Val Val Tyr Arg Gly Thr Thr
5525 5530 5535

Thr Tyr Lys Leu Asn Val Gly Asp Tyr Phe Val Leu Thr Ser His
5540 5545 5550

Thr Val Met Pro Leu Ser Ala Pro Thr Leu Val Pro Gln Glu His
5555 5560 5565

Tyr Val Arg Ile Thr Gly Leu Tyr Pro Thr Leu Asn Ile Ser Asp
5570 5575 5580

Glu Phe Ser Ser Asn Val Ala Asn Tyr Gln Lys Val Gly Met Gln
5585 5590 5595

Lys Tyr Ser Thr Leu Gln Gly Pro Pro Gly Thr Gly Lys Ser His
5600 5605 5610

Phe Ala Ile Gly Leu Ala Leu Tyr Tyr Pro Ser Ala Arg Ile Val
5615 5620 5625

Tyr Thr Ala Cys Ser His Ala Ala Val Asp Ala Leu Cys Glu Lys
5630 5635 5640

Ala Leu Lys Tyr Leu Pro Ile Asp Lys Cys Ser Arg Ile Ile Pro
5645 5650 5655

Ala Arg Ala Arg Val Glu Cys Phe Asp Lys Phe Lys Val Asn Ser
5660 5665 5670

Thr Leu Glu Gln Tyr Val Phe Cys Thr Val Asn Ala Leu Pro Glu
5675 5680 5685

Thr Thr Ala Asp Ile Val Val Phe Asp Glu Ile Ser Met Ala Thr
5690 5695 5700

Asn Tyr Asp Leu Ser Val Val Asn Ala Arg Leu Arg Ala Lys His
5705 5710 5715

Tyr Val Tyr Ile Gly Asp Pro Ala Gln Leu Pro Ala Pro Arg Thr
5720 5725 5730

Leu Leu Thr Lys Gly Thr Leu Glu Pro Glu Tyr Phe Asn Ser Val
5735 5740 5745

Cys Arg Leu Met Lys Thr Ile Gly Pro Asp Met Phe Leu Gly Thr
5750 5755 5760

Cys Arg Arg Cys Pro Ala Glu Ile Val Asp Thr Val Ser Ala Leu
5765 5770 5775

Val Tyr Asp Asn Lys Leu Lys Ala His Lys Asp Lys Ser Ala Gln
5780 5785 5790

Cys Phe Lys Met Phe Tyr Lys Gly Val Ile Thr His Asp Val Ser
5795 5800 5805

Ser Ala Ile Asn Arg Pro Gln Ile Gly Val Val Arg Glu Phe Leu
5810 5815 5820

Thr Arg Asn Pro Ala Trp Arg Lys Ala Val Phe Ile Ser Pro Tyr
5825 5830 5835

Asn Ser Gln Asn Ala Val Ala Ser Lys Ile Leu Gly Leu Pro Thr
5840 5845 5850

Gln Thr Val Asp Ser Ser Gln Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr Val Ile
5855 5860 5865

Phe Thr Gln Thr Thr Glu Thr Ala His Ser Cys Asn Val Asn Arg
5870 5875 5880

Phe Asn Val Ala Ile Thr Arg Ala Lys Val Gly Ile Leu Cys Ile

5885 5890 5895

Met Ser Asp Arg Asp Leu Tyr Asp Lys Leu Gln Phe Thr Ser Leu
5900 5905 5910

Glu Ile Pro Arg Arg Asn Val Ala Thr Leu Gln Ala Glu Asn Val
5915 5920 5925

Thr Gly Leu Phe Lys Asp Cys Ser Lys Val Ile Thr Gly Leu His
5930 5935 5940

Pro Thr Gln Ala Pro Thr His Leu Ser Val Asp Thr Lys Phe Lys
5945 5950 5955

Thr Glu Gly Leu Cys Val Asp Ile Pro Gly Ile Pro Lys Asp Met
5960 5965 5970

Thr Tyr Arg Arg Leu Ile Ser Met Met Gly Phe Lys Met Asn Tyr
5975 5980 5985

Gln Val Asn Gly Tyr Pro Asn Met Phe Ile Thr Arg Glu Glu Ala
5990 5995 6000

Ile Arg His Val Arg Ala Trp Ile Gly Phe Asp Val Glu Gly Cys
6005 6010 6015

His Ala Thr Arg Glu Ala Val Gly Thr Asn Leu Pro Leu Gln Leu
6020 6025 6030

Gly Phe Ser Thr Gly Val Asn Leu Val Ala Val Pro Thr Gly Tyr
6035 6040 6045

Val Asp Thr Pro Asn Asn Thr Asp Phe Ser Arg Val Ser Ala Lys
6050 6055 6060

Pro Pro Pro Gly Asp Gln Phe Lys His Leu Ile Pro Leu Met Tyr
6065 6070 6075

Lys Gly Leu Pro Trp Asn Val Val Arg Ile Lys Ile Val Gln Met
6080 6085 6090

Leu Ser Asp Thr Leu Lys Asn Leu Ser Asp Arg Val Val Phe Val
6095 6100 6105

Leu Trp Ala His Gly Phe Glu Leu Thr Ser Met Lys Tyr Phe Val
6110 6115 6120

Lys Ile Gly Pro Glu Arg Thr Cys Cys Leu Cys Asp Arg Arg Ala
6125 6130 6135

Thr Cys Phe Ser Thr Ala Ser Asp Thr Tyr Ala Cys Trp His His
6140 6145 6150

Ser Ile Gly Phe Asp Tyr Val Tyr Asn Pro Phe Met Ile Asp Val
6155 6160 6165

Gln Gln Trp Gly Phe Thr Gly Asn Leu Gln Ser Asn His Asp Leu
6170 6175 6180

Tyr Cys Gln Val His Gly Asn Ala His Val Ala Ser Cys Asp Ala
6185 6190 6195

Ile Met Thr Arg Cys Leu Ala Val His Glu Cys Phe Val Lys Arg
6200 6205 6210

Val Asp Trp Thr Ile Glu Tyr Pro Ile Ile Gly Asp Glu Leu Lys
6215 6220 6225

Ile Asn Ala Ala Cys Arg Lys Val Gln His Met Val Val Lys Ala
6230 6235 6240

Ala Leu Leu Ala Asp Lys Phe Pro Val Leu His Asp Ile Gly Asn
6245 6250 6255

Pro Lys Ala Ile Lys Cys Val Pro Gln Ala Asp Val Glu Trp Lys

6260 6265 6270

Phe Tyr Asp Ala Gln Pro Cys Ser Asp Lys Ala Tyr Lys Ile Glu
6275 6280 6285

Glu Leu Phe Tyr Ser Tyr Ala Thr His Ser Asp Lys Phe Thr Asp
6290 6295 6300

Gly Val Cys Leu Phe Trp Asn Cys Asn Val Asp Arg Tyr Pro Ala
6305 6310 6315

Asn Ser Ile Val Cys Arg Phe Asp Thr Arg Val Leu Ser Asn Leu
6320 6325 6330

Asn Leu Pro Gly Cys Asp Gly Gly Ser Leu Tyr Val Asn Lys His
6335 6340 6345

Ala Phe His Thr Pro Ala Phe Asp Lys Ser Ala Phe Val Asn Leu
6350 6355 6360

Lys Gln Leu Pro Phe Phe Tyr Tyr Ser Asp Ser Pro Cys Glu Ser
6365 6370 6375

His Gly Lys Gln Val Val Ser Asp Ile Asp Tyr Val Pro Leu Lys
6380 6385 6390

Ser Ala Thr Cys Ile Thr Arg Cys Asn Leu Gly Gly Ala Val Cys
6395 6400 6405

Arg His His Ala Asn Glu Tyr Arg Leu Tyr Leu Asp Ala Tyr Asn
6410 6415 6420

Met Met Ile Ser Ala Gly Phe Ser Leu Trp Val Tyr Lys Gln Phe
6425 6430 6435

Asp Thr Tyr Asn Leu Trp Asn Thr Phe Thr Arg Leu Gln Ser Leu
6440 6445 6450

```
Glu Asn  Val Ala Phe Asn Val  Val Asn Lys Gly His  Phe Asp Gly
    6455                6460                6465

Gln Gln  Gly Glu Val Pro Val  Ser Ile Ile Asn Asn  Thr Val Tyr
    6470                6475                6480

Thr Lys  Val Asp Gly Val Asp  Val Glu Leu Phe Glu  Asn Lys Thr
    6485                6490                6495

Thr Leu  Pro Val Asn Val Ala  Phe Glu Leu Trp Ala  Lys Arg Asn
    6500                6505                6510

Ile Lys  Pro Val Pro Glu Val  Lys Ile Leu Asn Asn  Leu Gly Val
    6515                6520                6525

Asp Ile  Ala Ala Asn Thr Val  Ile Trp Asp Tyr Lys  Arg Asp Ala
    6530                6535                6540

Pro Ala  His Ile Ser Thr Ile  Gly Val Cys Ser Met  Thr Asp Ile
    6545                6550                6555

Ala Lys  Lys Pro Thr Glu Thr  Ile Cys Ala Pro Leu  Thr Val Phe
    6560                6565                6570

Phe Asp  Gly Arg Val Asp Gly  Gln Val Asp Leu Phe  Arg Asn Ala
    6575                6580                6585

Arg Asn  Gly Val Leu Ile Thr  Glu Gly Ser Val Lys  Gly Leu Gln
    6590                6595                6600

Pro Ser  Val Gly Pro Lys Gln  Ala Ser Leu Asn Gly  Val Thr Leu
    6605                6610                6615

Ile Gly  Glu Ala Val Lys Thr  Gln Phe Asn Tyr Tyr  Lys Lys Val
    6620                6625                6630

Asp Gly  Val Val Gln Gln Leu  Pro Glu Thr Tyr Phe  Thr Gln Ser
```

6635 6640 6645

Arg Asn Leu Gln Glu Phe Lys Pro Arg Ser Gln Met Glu Ile Asp
6650 6655 6660

Phe Leu Glu Leu Ala Met Asp Glu Phe Ile Glu Arg Tyr Lys Leu
6665 6670 6675

Glu Gly Tyr Ala Phe Glu His Ile Val Tyr Gly Asp Phe Ser His
6680 6685 6690

Ser Gln Leu Gly Gly Leu His Leu Leu Ile Gly Leu Ala Lys Arg
6695 6700 6705

Phe Lys Glu Ser Pro Phe Glu Leu Glu Asp Phe Ile Pro Met Asp
6710 6715 6720

Ser Thr Val Lys Asn Tyr Phe Ile Thr Asp Ala Gln Thr Gly Ser
6725 6730 6735

Ser Lys Cys Val Cys Ser Val Ile Asp Leu Leu Leu Asp Asp Phe
6740 6745 6750

Val Glu Ile Ile Lys Ser Gln Asp Leu Ser Val Val Ser Lys Val
6755 6760 6765

Val Lys Val Thr Ile Asp Tyr Thr Glu Ile Ser Phe Met Leu Trp
6770 6775 6780

Cys Lys Asp Gly His Val Glu Thr Phe Tyr Pro Lys Leu Gln Ser
6785 6790 6795

Ser Gln Ala Trp Gln Pro Gly Val Ala Met Pro Asn Leu Tyr Lys
6800 6805 6810

Met Gln Arg Met Leu Leu Glu Lys Cys Asp Leu Gln Asn Tyr Gly
6815 6820 6825

```
Asp Ser  Ala Thr Leu Pro Lys  Gly Ile Met Met Asn  Val Ala Lys
    6830                 6835                 6840

Tyr Thr  Gln Leu Cys Gln Tyr  Leu Asn Thr Leu Thr  Leu Ala Val
    6845                 6850                 6855

Pro Tyr  Asn Met Arg Val Ile  His Phe Gly Ala Gly  Ser Asp Lys
    6860                 6865                 6870

Gly Val  Ala Pro Gly Thr Ala  Val Leu Arg Gln Trp  Leu Pro Thr
    6875                 6880                 6885

Gly Thr  Leu Leu Val Asp Ser  Asp Leu Asn Asp Phe  Val Ser Asp
    6890                 6895                 6900

Ala Asp  Ser Thr Leu Ile Gly  Asp Cys Ala Thr Val  His Thr Ala
    6905                 6910                 6915

Asn Lys  Trp Asp Leu Ile Ile  Ser Asp Met Tyr Asp  Pro Lys Thr
    6920                 6925                 6930

Lys Asn  Val Thr Lys Glu Asn  Asp Ser Lys Glu Gly  Phe Phe Thr
    6935                 6940                 6945

Tyr Ile  Cys Gly Phe Ile Gln  Gln Lys Leu Ala Leu  Gly Gly Ser
    6950                 6955                 6960

Val Ala  Ile Lys Ile Thr Glu  His Ser Trp Asn Ala  Asp Leu Tyr
    6965                 6970                 6975

Lys Leu  Met Gly His Phe Ala  Trp Trp Thr Ala Phe  Val Thr Asn
    6980                 6985                 6990

Val Asn  Ala Ser Ser Ser Glu  Ala Phe Leu Ile Gly  Cys Asn Tyr
    6995                 7000                 7005

Leu Gly  Lys Pro Arg Glu Gln  Ile Asp Gly Tyr Val  Met His Ala
```

7010 7015 7020

Asn Tyr Ile Phe Trp Arg Asn Thr Asn Pro Ile Gln Leu Ser Ser
7025 7030 7035

Tyr Ser Leu Phe Asp Met Ser Lys Phe Pro Leu Lys Leu Arg Gly
7040 7045 7050

Thr Ala Val Met Ser Leu Lys Glu Gly Gln Ile Asn Asp Met Ile
7055 7060 7065

Leu Ser Leu Leu Ser Lys Gly Arg Leu Ile Ile Arg Glu Asn Asn
7070 7075 7080

Arg Val Val Ile Ser Ser Asp Val Leu Val Asn Asn
7085 7090 7095

<210> 388
<211> 4403
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 PP1a聚合蛋白胺基酸序列. (Wuhan-Hu-1)

<400> 388

Glu Ser Leu Val Pro Gly Phe Asn Glu Lys Thr His Val Gln Leu Ser
1 5 10 15

Leu Pro Val Leu Gln Val Arg Asp Val Leu Val Arg Gly Phe Gly Asp
20 25 30

Ser Val Glu Glu Val Leu Ser Glu Ala Arg Gln His Leu Lys Asp Gly
35 40 45

Thr Cys Gly Leu Val Glu Val Glu Lys Gly Val Leu Pro Gln Leu Glu
50 55 60

Gln Pro Tyr Val Phe Ile Lys Arg Ser Asp Ala Arg Thr Ala Pro His

65 70 75 80

Gly His Val Met Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Glu Gly Ile Gln Tyr
85 90 95

Gly Arg Ser Gly Glu Thr Leu Gly Val Leu Val Pro His Val Gly Glu
100 105 110

Ile Pro Val Ala Tyr Arg Lys Val Leu Leu Arg Lys Asn Gly Asn Lys
115 120 125

Gly Ala Gly Gly His Ser Tyr Gly Ala Asp Leu Lys Ser Phe Asp Leu
130 135 140

Gly Asp Glu Leu Gly Thr Asp Pro Tyr Glu Asp Phe Gln Glu Asn Trp
145 150 155 160

Asn Thr Lys His Ser Ser Gly Val Thr Arg Glu Leu Met Arg Glu Leu
165 170 175

Asn Gly Gly Ala Tyr Thr Arg Tyr Val Asp Asn Asn Phe Cys Gly Pro
180 185 190

Asp Gly Tyr Pro Leu Glu Cys Ile Lys Asp Leu Leu Ala Arg Ala Gly
195 200 205

Lys Ala Ser Cys Thr Leu Ser Glu Gln Leu Asp Phe Ile Asp Thr Lys
210 215 220

Arg Gly Val Tyr Cys Cys Arg Glu His Glu His Glu Ile Ala Trp Tyr
225 230 235 240

Thr Glu Arg Ser Glu Lys Ser Tyr Glu Leu Gln Thr Pro Phe Glu Ile
245 250 255

Lys Leu Ala Lys Lys Phe Asp Thr Phe Asn Gly Glu Cys Pro Asn Phe
260 265 270

Val Phe Pro Leu Asn Ser Ile Ile Lys Thr Ile Gln Pro Arg Val Glu
275 280 285

Lys Lys Lys Leu Asp Gly Phe Met Gly Arg Ile Arg Ser Val Tyr Pro
290 295 300

Val Ala Ser Pro Asn Glu Cys Asn Gln Met Cys Leu Ser Thr Leu Met
305 310 315 320

Lys Cys Asp His Cys Gly Glu Thr Ser Trp Gln Thr Gly Asp Phe Val
325 330 335

Lys Ala Thr Cys Glu Phe Cys Gly Thr Glu Asn Leu Thr Lys Glu Gly
340 345 350

Ala Thr Thr Cys Gly Tyr Leu Pro Gln Asn Ala Val Val Lys Ile Tyr
355 360 365

Cys Pro Ala Cys His Asn Ser Glu Val Gly Pro Glu His Ser Leu Ala
370 375 380

Glu Tyr His Asn Glu Ser Gly Leu Lys Thr Ile Leu Arg Lys Gly Gly
385 390 395 400

Arg Thr Ile Ala Phe Gly Gly Cys Val Phe Ser Tyr Val Gly Cys His
405 410 415

Asn Lys Cys Ala Tyr Trp Val Pro Arg Ala Ser Ala Asn Ile Gly Cys
420 425 430

Asn His Thr Gly Val Val Gly Glu Gly Ser Glu Gly Leu Asn Asp Asn
435 440 445

Leu Leu Glu Ile Leu Gln Lys Glu Lys Val Asn Ile Asn Ile Val Gly
450 455 460

Asp Phe Lys Leu Asn Glu Glu Ile Ala Ile Ile Leu Ala Ser Phe Ser

465 470 475 480

Ala Ser Thr Ser Ala Phe Val Glu Thr Val Lys Gly Leu Asp Tyr Lys
485 490 495

Ala Phe Lys Gln Ile Val Glu Ser Cys Gly Asn Phe Lys Val Thr Lys
500 505 510

Gly Lys Ala Lys Lys Gly Ala Trp Asn Ile Gly Glu Gln Lys Ser Ile
515 520 525

Leu Ser Pro Leu Tyr Ala Phe Ala Ser Glu Ala Ala Arg Val Val Arg
530 535 540

Ser Ile Phe Ser Arg Thr Leu Glu Thr Ala Gln Asn Ser Val Arg Val
545 550 555 560

Leu Gln Lys Ala Ala Ile Thr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Gln Tyr Ser
565 570 575

Leu Arg Leu Ile Asp Ala Met Met Phe Thr Ser Asp Leu Ala Thr Asn
580 585 590

Asn Leu Val Val Met Ala Tyr Ile Thr Gly Gly Val Val Gln Leu Thr
595 600 605

Ser Gln Trp Leu Thr Asn Ile Phe Gly Thr Val Tyr Glu Lys Leu Lys
610 615 620

Pro Val Leu Asp Trp Leu Glu Glu Lys Phe Lys Glu Gly Val Glu Phe
625 630 635 640

Leu Arg Asp Gly Trp Glu Ile Val Lys Phe Ile Ser Thr Cys Ala Cys
645 650 655

Glu Ile Val Gly Gly Gln Ile Val Thr Cys Ala Lys Glu Ile Lys Glu
660 665 670

Ser Val Gln Thr Phe Phe Lys Leu Val Asn Lys Phe Leu Ala Leu Cys
675 680 685

Ala Asp Ser Ile Ile Ile Gly Gly Ala Lys Leu Lys Ala Leu Asn Leu
690 695 700

Gly Glu Thr Phe Val Thr His Ser Lys Gly Leu Tyr Arg Lys Cys Val
705 710 715 720

Lys Ser Arg Glu Glu Thr Gly Leu Leu Met Pro Leu Lys Ala Pro Lys
725 730 735

Glu Ile Ile Phe Leu Glu Gly Glu Thr Leu Pro Thr Glu Val Leu Thr
740 745 750

Glu Glu Val Val Leu Lys Thr Gly Asp Leu Gln Pro Leu Glu Gln Pro
755 760 765

Thr Ser Glu Ala Val Glu Ala Pro Leu Val Gly Thr Pro Val Cys Ile
770 775 780

Asn Gly Leu Met Leu Leu Glu Ile Lys Asp Thr Glu Lys Tyr Cys Ala
785 790 795 800

Leu Ala Pro Asn Met Met Val Thr Asn Asn Thr Phe Thr Leu Lys Gly
805 810 815

Gly Ala Pro Thr Lys Val Thr Phe Gly Asp Asp Thr Val Ile Glu Val
820 825 830

Gln Gly Tyr Lys Ser Val Asn Ile Thr Phe Glu Leu Asp Glu Arg Ile
835 840 845

Asp Lys Val Leu Asn Glu Lys Cys Ser Ala Tyr Thr Val Glu Leu Gly
850 855 860

Thr Glu Val Asn Glu Phe Ala Cys Val Val Ala Asp Ala Val Ile Lys

865 870 875 880

Thr Leu Gln Pro Val Ser Glu Leu Leu Thr Pro Leu Gly Ile Asp Leu
885 890 895

Asp Glu Trp Ser Met Ala Thr Tyr Tyr Leu Phe Asp Glu Ser Gly Glu
900 905 910

Phe Lys Leu Ala Ser His Met Tyr Cys Ser Phe Tyr Pro Pro Asp Glu
915 920 925

Asp Glu Glu Glu Gly Asp Cys Glu Glu Glu Glu Phe Glu Pro Ser Thr
930 935 940

Gln Tyr Glu Tyr Gly Thr Glu Asp Asp Tyr Gln Gly Lys Pro Leu Glu
945 950 955 960

Phe Gly Ala Thr Ser Ala Ala Leu Gln Pro Glu Glu Glu Gln Glu Glu
965 970 975

Asp Trp Leu Asp Asp Asp Ser Gln Gln Thr Val Gly Gln Gln Asp Gly
980 985 990

Ser Glu Asp Asn Gln Thr Thr Thr Ile Gln Thr Ile Val Glu Val Gln
995 1000 1005

Pro Gln Leu Glu Met Glu Leu Thr Pro Val Val Gln Thr Ile Glu
1010 1015 1020

Val Asn Ser Phe Ser Gly Tyr Leu Lys Leu Thr Asp Asn Val Tyr
1025 1030 1035

Ile Lys Asn Ala Asp Ile Val Glu Glu Ala Lys Lys Val Lys Pro
1040 1045 1050

Thr Val Val Val Asn Ala Ala Asn Val Tyr Leu Lys His Gly Gly
1055 1060 1065

Gly Val Ala Gly Ala Leu Asn Lys Ala Thr Asn Asn Ala Met Gln
1070 1075 1080

Val Glu Ser Asp Asp Tyr Ile Ala Thr Asn Gly Pro Leu Lys Val
1085 1090 1095

Gly Gly Ser Cys Val Leu Ser Gly His Asn Leu Ala Lys His Cys
1100 1105 1110

Leu His Val Val Gly Pro Asn Val Asn Lys Gly Glu Asp Ile Gln
1115 1120 1125

Leu Leu Lys Ser Ala Tyr Glu Asn Phe Asn Gln His Glu Val Leu
1130 1135 1140

Leu Ala Pro Leu Leu Ser Ala Gly Ile Phe Gly Ala Asp Pro Ile
1145 1150 1155

His Ser Leu Arg Val Cys Val Asp Thr Val Arg Thr Asn Val Tyr
1160 1165 1170

Leu Ala Val Phe Asp Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Leu Val Ser Ser
1175 1180 1185

Phe Leu Glu Met Lys Ser Glu Lys Gln Val Glu Gln Lys Ile Ala
1190 1195 1200

Glu Ile Pro Lys Glu Glu Val Lys Pro Phe Ile Thr Glu Ser Lys
1205 1210 1215

Pro Ser Val Glu Gln Arg Lys Gln Asp Asp Lys Lys Ile Lys Ala
1220 1225 1230

Cys Val Glu Glu Val Thr Thr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Phe Leu
1235 1240 1245

Thr Glu Asn Leu Leu Leu Tyr Ile Asp Ile Asn Gly Asn Leu His

1250 1255 1260

Pro Asp Ser Ala Thr Leu Val Ser Asp Ile Asp Ile Thr Phe Leu
1265 1270 1275

Lys Lys Asp Ala Pro Tyr Ile Val Gly Asp Val Val Gln Glu Gly
1280 1285 1290

Val Leu Thr Ala Val Val Ile Pro Thr Lys Lys Ala Gly Gly Thr
1295 1300 1305

Thr Glu Met Leu Ala Lys Ala Leu Arg Lys Val Pro Thr Asp Asn
1310 1315 1320

Tyr Ile Thr Thr Tyr Pro Gly Gln Gly Leu Asn Gly Tyr Thr Val
1325 1330 1335

Glu Glu Ala Lys Thr Val Leu Lys Lys Cys Lys Ser Ala Phe Tyr
1340 1345 1350

Ile Leu Pro Ser Ile Ile Ser Asn Glu Lys Gln Glu Ile Leu Gly
1355 1360 1365

Thr Val Ser Trp Asn Leu Arg Glu Met Leu Ala His Ala Glu Glu
1370 1375 1380

Thr Arg Lys Leu Met Pro Val Cys Val Glu Thr Lys Ala Ile Val
1385 1390 1395

Ser Thr Ile Gln Arg Lys Tyr Lys Gly Ile Lys Ile Gln Glu Gly
1400 1405 1410

Val Val Asp Tyr Gly Ala Arg Phe Tyr Phe Tyr Thr Ser Lys Thr
1415 1420 1425

Thr Val Ala Ser Leu Ile Asn Thr Leu Asn Asp Leu Asn Glu Thr
1430 1435 1440

Leu Val Thr Met Pro Leu Gly Tyr Val Thr His Gly Leu Asn Leu
1445 1450 1455

Glu Glu Ala Ala Arg Tyr Met Arg Ser Leu Lys Val Pro Ala Thr
1460 1465 1470

Val Ser Val Ser Ser Pro Asp Ala Val Thr Ala Tyr Asn Gly Tyr
1475 1480 1485

Leu Thr Ser Ser Ser Lys Thr Pro Glu Glu His Phe Ile Glu Thr
1490 1495 1500

Ile Ser Leu Ala Gly Ser Tyr Lys Asp Trp Ser Tyr Ser Gly Gln
1505 1510 1515

Ser Thr Gln Leu Gly Ile Glu Phe Leu Lys Arg Gly Asp Lys Ser
1520 1525 1530

Val Tyr Tyr Thr Ser Asn Pro Thr Thr Phe His Leu Asp Gly Glu
1535 1540 1545

Val Ile Thr Phe Asp Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Leu Arg Glu
1550 1555 1560

Val Arg Thr Ile Lys Val Phe Thr Thr Val Asp Asn Ile Asn Leu
1565 1570 1575

His Thr Gln Val Val Asp Met Ser Met Thr Tyr Gly Gln Gln Phe
1580 1585 1590

Gly Pro Thr Tyr Leu Asp Gly Ala Asp Val Thr Lys Ile Lys Pro
1595 1600 1605

His Asn Ser His Glu Gly Lys Thr Phe Tyr Val Leu Pro Asn Asp
1610 1615 1620

Asp Thr Leu Arg Val Glu Ala Phe Glu Tyr Tyr His Thr Thr Asp

1625 1630 1635

Pro Ser Phe Leu Gly Arg Tyr Met Ser Ala Leu Asn His Thr Lys
1640 1645 1650

Lys Trp Lys Tyr Pro Gln Val Asn Gly Leu Thr Ser Ile Lys Trp
1655 1660 1665

Ala Asp Asn Asn Cys Tyr Leu Ala Thr Ala Leu Leu Thr Leu Gln
1670 1675 1680

Gln Ile Glu Leu Lys Phe Asn Pro Pro Ala Leu Gln Asp Ala Tyr
1685 1690 1695

Tyr Arg Ala Arg Ala Gly Glu Ala Ala Asn Phe Cys Ala Leu Ile
1700 1705 1710

Leu Ala Tyr Cys Asn Lys Thr Val Gly Glu Leu Gly Asp Val Arg
1715 1720 1725

Glu Thr Met Ser Tyr Leu Phe Gln His Ala Asn Leu Asp Ser Cys
1730 1735 1740

Lys Arg Val Leu Asn Val Val Cys Lys Thr Cys Gly Gln Gln Gln
1745 1750 1755

Thr Thr Leu Lys Gly Val Glu Ala Val Met Tyr Met Gly Thr Leu
1760 1765 1770

Ser Tyr Glu Gln Phe Lys Lys Gly Val Gln Ile Pro Cys Thr Cys
1775 1780 1785

Gly Lys Gln Ala Thr Lys Tyr Leu Val Gln Gln Glu Ser Pro Phe
1790 1795 1800

Val Met Met Ser Ala Pro Pro Ala Gln Tyr Glu Leu Lys His Gly
1805 1810 1815

Thr Phe Thr Cys Ala Ser Glu Tyr Thr Gly Asn Tyr Gln Cys Gly
1820 1825 1830

His Tyr Lys His Ile Thr Ser Lys Glu Thr Leu Tyr Cys Ile Asp
1835 1840 1845

Gly Ala Leu Leu Thr Lys Ser Ser Glu Tyr Lys Gly Pro Ile Thr
1850 1855 1860

Asp Val Phe Tyr Lys Glu Asn Ser Tyr Thr Thr Thr Ile Lys Pro
1865 1870 1875

Val Thr Tyr Lys Leu Asp Gly Val Val Cys Thr Glu Ile Asp Pro
1880 1885 1890

Lys Leu Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys Asp Asn Ser Tyr Phe Thr Glu
1895 1900 1905

Gln Pro Ile Asp Leu Val Pro Asn Gln Pro Tyr Pro Asn Ala Ser
1910 1915 1920

Phe Asp Asn Phe Lys Phe Val Cys Asp Asn Ile Lys Phe Ala Asp
1925 1930 1935

Asp Leu Asn Gln Leu Thr Gly Tyr Lys Lys Pro Ala Ser Arg Glu
1940 1945 1950

Leu Lys Val Thr Phe Phe Pro Asp Leu Asn Gly Asp Val Val Ala
1955 1960 1965

Ile Asp Tyr Lys His Tyr Thr Pro Ser Phe Lys Lys Gly Ala Lys
1970 1975 1980

Leu Leu His Lys Pro Ile Val Trp His Val Asn Asn Ala Thr Asn
1985 1990 1995

Lys Ala Thr Tyr Lys Pro Asn Thr Trp Cys Ile Arg Cys Leu Trp

2000 2005 2010

Ser Thr Lys Pro Val Glu Thr Ser Asn Ser Phe Asp Val Leu Lys
2015 2020 2025

Ser Glu Asp Ala Gln Gly Met Asp Asn Leu Ala Cys Glu Asp Leu
2030 2035 2040

Lys Pro Val Ser Glu Glu Val Val Glu Asn Pro Thr Ile Gln Lys
2045 2050 2055

Asp Val Leu Glu Cys Asn Val Lys Thr Thr Glu Val Val Gly Asp
2060 2065 2070

Ile Ile Leu Lys Pro Ala Asn Asn Ser Leu Lys Ile Thr Glu Glu
2075 2080 2085

Val Gly His Thr Asp Leu Met Ala Ala Tyr Val Asp Asn Ser Ser
2090 2095 2100

Leu Thr Ile Lys Lys Pro Asn Glu Leu Ser Arg Val Leu Gly Leu
2105 2110 2115

Lys Thr Leu Ala Thr His Gly Leu Ala Ala Val Asn Ser Val Pro
2120 2125 2130

Trp Asp Thr Ile Ala Asn Tyr Ala Lys Pro Phe Leu Asn Lys Val
2135 2140 2145

Val Ser Thr Thr Thr Asn Ile Val Thr Arg Cys Leu Asn Arg Val
2150 2155 2160

Cys Thr Asn Tyr Met Pro Tyr Phe Phe Thr Leu Leu Leu Gln Leu
2165 2170 2175

Cys Thr Phe Thr Arg Ser Thr Asn Ser Arg Ile Lys Ala Ser Met
2180 2185 2190

```
Pro Thr  Thr Ile Ala Lys Asn  Thr Val Lys Ser Val  Gly Lys Phe
    2195                2200                2205

Cys Leu  Glu Ala Ser Phe Asn  Tyr Leu Lys Ser Pro  Asn Phe Ser
    2210                2215                2220

Lys Leu  Ile Asn Ile Ile Ile  Trp Phe Leu Leu Leu  Ser Val Cys
    2225                2230                2235

Leu Gly  Ser Leu Ile Tyr Ser  Thr Ala Ala Leu Gly  Val Leu Met
    2240                2245                2250

Ser Asn  Leu Gly Met Pro Ser  Tyr Cys Thr Gly Tyr  Arg Glu Gly
    2255                2260                2265

Tyr Leu  Asn Ser Thr Asn Val  Thr Ile Ala Thr Tyr  Cys Thr Gly
    2270                2275                2280

Ser Ile  Pro Cys Ser Val Cys  Leu Ser Gly Leu Asp  Ser Leu Asp
    2285                2290                2295

Thr Tyr  Pro Ser Leu Glu Thr  Ile Gln Ile Thr Ile  Ser Ser Phe
    2300                2305                2310

Lys Trp  Asp Leu Thr Ala Phe  Gly Leu Val Ala Glu  Trp Phe Leu
    2315                2320                2325

Ala Tyr  Ile Leu Phe Thr Arg  Phe Phe Tyr Val Leu  Gly Leu Ala
    2330                2335                2340

Ala Ile  Met Gln Leu Phe Phe  Ser Tyr Phe Ala Val  His Phe Ile
    2345                2350                2355

Ser Asn  Ser Trp Leu Met Trp  Leu Ile Ile Asn Leu  Val Gln Met
    2360                2365                2370

Ala Pro  Ile Ser Ala Met Val  Arg Met Tyr Ile Phe  Phe Ala Ser
```

2375 2380 2385

Phe Tyr Tyr Val Trp Lys Ser Tyr Val His Val Val Asp Gly Cys
2390 2395 2400

Asn Ser Ser Thr Cys Met Met Cys Tyr Lys Arg Asn Arg Ala Thr
2405 2410 2415

Arg Val Glu Cys Thr Thr Ile Val Asn Gly Val Arg Arg Ser Phe
2420 2425 2430

Tyr Val Tyr Ala Asn Gly Gly Lys Gly Phe Cys Lys Leu His Asn
2435 2440 2445

Trp Asn Cys Val Asn Cys Asp Thr Phe Cys Ala Gly Ser Thr Phe
2450 2455 2460

Ile Ser Asp Glu Val Ala Arg Asp Leu Ser Leu Gln Phe Lys Arg
2465 2470 2475

Pro Ile Asn Pro Thr Asp Gln Ser Ser Tyr Ile Val Asp Ser Val
2480 2485 2490

Thr Val Lys Asn Gly Ser Ile His Leu Tyr Phe Asp Lys Ala Gly
2495 2500 2505

Gln Lys Thr Tyr Glu Arg His Ser Leu Ser His Phe Val Asn Leu
2510 2515 2520

Asp Asn Leu Arg Ala Asn Asn Thr Lys Gly Ser Leu Pro Ile Asn
2525 2530 2535

Val Ile Val Phe Asp Gly Lys Ser Lys Cys Glu Glu Ser Ser Ala
2540 2545 2550

Lys Ser Ala Ser Val Tyr Tyr Ser Gln Leu Met Cys Gln Pro Ile
2555 2560 2565

```
Leu Leu  Leu Asp Gln Ala Leu  Val Ser Asp Val Gly  Asp Ser Ala
    2570                 2575                 2580

Glu Val  Ala Val Lys Met Phe  Asp Ala Tyr Val Asn  Thr Phe Ser
    2585                 2590                 2595

Ser Thr  Phe Asn Val Pro Met  Glu Lys Leu Lys Thr  Leu Val Ala
    2600                 2605                 2610

Thr Ala  Glu Ala Glu Leu Ala  Lys Asn Val Ser Leu  Asp Asn Val
    2615                 2620                 2625

Leu Ser  Thr Phe Ile Ser Ala  Ala Arg Gln Gly Phe  Val Asp Ser
    2630                 2635                 2640

Asp Val  Glu Thr Lys Asp Val  Val Glu Cys Leu Lys  Leu Ser His
    2645                 2650                 2655

Gln Ser  Asp Ile Glu Val Thr  Gly Asp Ser Cys Asn  Asn Tyr Met
    2660                 2665                 2670

Leu Thr  Tyr Asn Lys Val Glu  Asn Met Thr Pro Arg  Asp Leu Gly
    2675                 2680                 2685

Ala Cys  Ile Asp Cys Ser Ala  Arg His Ile Asn Ala  Gln Val Ala
    2690                 2695                 2700

Lys Ser  His Asn Ile Ala Leu  Ile Trp Asn Val Lys  Asp Phe Met
    2705                 2710                 2715

Ser Leu  Ser Glu Gln Leu Arg  Lys Gln Ile Arg Ser  Ala Ala Lys
    2720                 2725                 2730

Lys Asn  Asn Leu Pro Phe Lys  Leu Thr Cys Ala Thr  Thr Arg Gln
    2735                 2740                 2745

Val Val  Asn Val Val Thr Thr  Lys Ile Ala Leu Lys  Gly Gly Lys
```

2750 2755 2760

Ile Val Asn Asn Trp Leu Lys Gln Leu Ile Lys Val Thr Leu Val
2765 2770 2775

Phe Leu Phe Val Ala Ala Ile Phe Tyr Leu Ile Thr Pro Val His
2780 2785 2790

Val Met Ser Lys His Thr Asp Phe Ser Ser Glu Ile Ile Gly Tyr
2795 2800 2805

Lys Ala Ile Asp Gly Gly Val Thr Arg Asp Ile Ala Ser Thr Asp
2810 2815 2820

Thr Cys Phe Ala Asn Lys His Ala Asp Phe Asp Thr Trp Phe Ser
2825 2830 2835

Gln Arg Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Asp Lys Ala Cys Pro Leu Ile
2840 2845 2850

Ala Ala Val Ile Thr Arg Glu Val Gly Phe Val Val Pro Gly Leu
2855 2860 2865

Pro Gly Thr Ile Leu Arg Thr Thr Asn Gly Asp Phe Leu His Phe
2870 2875 2880

Leu Pro Arg Val Phe Ser Ala Val Gly Asn Ile Cys Tyr Thr Pro
2885 2890 2895

Ser Lys Leu Ile Glu Tyr Thr Asp Phe Ala Thr Ser Ala Cys Val
2900 2905 2910

Leu Ala Ala Glu Cys Thr Ile Phe Lys Asp Ala Ser Gly Lys Pro
2915 2920 2925

Val Pro Tyr Cys Tyr Asp Thr Asn Val Leu Glu Gly Ser Val Ala
2930 2935 2940

Tyr Glu Ser Leu Arg Pro Asp Thr Arg Tyr Val Leu Met Asp Gly
2945 2950 2955

Ser Ile Ile Gln Phe Pro Asn Thr Tyr Leu Glu Gly Ser Val Arg
2960 2965 2970

Val Val Thr Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Cys Arg His Gly Thr Cys
2975 2980 2985

Glu Arg Ser Glu Ala Gly Val Cys Val Ser Thr Ser Gly Arg Trp
2990 2995 3000

Val Leu Asn Asn Asp Tyr Tyr Arg Ser Leu Pro Gly Val Phe Cys
3005 3010 3015

Gly Val Asp Ala Val Asn Leu Leu Thr Asn Met Phe Thr Pro Leu
3020 3025 3030

Ile Gln Pro Ile Gly Ala Leu Asp Ile Ser Ala Ser Ile Val Ala
3035 3040 3045

Gly Gly Ile Val Ala Ile Val Val Thr Cys Leu Ala Tyr Tyr Phe
3050 3055 3060

Met Arg Phe Arg Arg Ala Phe Gly Glu Tyr Ser His Val Val Ala
3065 3070 3075

Phe Asn Thr Leu Leu Phe Leu Met Ser Phe Thr Val Leu Cys Leu
3080 3085 3090

Thr Pro Val Tyr Ser Phe Leu Pro Gly Val Tyr Ser Val Ile Tyr
3095 3100 3105

Leu Tyr Leu Thr Phe Tyr Leu Thr Asn Asp Val Ser Phe Leu Ala
3110 3115 3120

His Ile Gln Trp Met Val Met Phe Thr Pro Leu Val Pro Phe Trp

3125 3130 3135

Ile Thr Ile Ala Tyr Ile Ile Cys Ile Ser Thr Lys His Phe Tyr
3140 3145 3150

Trp Phe Phe Ser Asn Tyr Leu Lys Arg Arg Val Val Phe Asn Gly
3155 3160 3165

Val Ser Phe Ser Thr Phe Glu Glu Ala Ala Leu Cys Thr Phe Leu
3170 3175 3180

Leu Asn Lys Glu Met Tyr Leu Lys Leu Arg Ser Asp Val Leu Leu
3185 3190 3195

Pro Leu Thr Gln Tyr Asn Arg Tyr Leu Ala Leu Tyr Asn Lys Tyr
3200 3205 3210

Lys Tyr Phe Ser Gly Ala Met Asp Thr Thr Ser Tyr Arg Glu Ala
3215 3220 3225

Ala Cys Cys His Leu Ala Lys Ala Leu Asn Asp Phe Ser Asn Ser
3230 3235 3240

Gly Ser Asp Val Leu Tyr Gln Pro Pro Gln Thr Ser Ile Thr Ser
3245 3250 3255

Ala Val Leu Gln Ser Gly Phe Arg Lys Met Ala Phe Pro Ser Gly
3260 3265 3270

Lys Val Glu Gly Cys Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr
3275 3280 3285

Leu Asn Gly Leu Trp Leu Asp Asp Val Val Tyr Cys Pro Arg His
3290 3295 3300

Val Ile Cys Thr Ser Glu Asp Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp
3305 3310 3315

Leu Leu Ile Arg Lys Ser Asn His Asn Phe Leu Val Gln Ala Gly
3320 3325 3330

Asn Val Gln Leu Arg Val Ile Gly His Ser Met Gln Asn Cys Val
3335 3340 3345

Leu Lys Leu Lys Val Asp Thr Ala Asn Pro Lys Thr Pro Lys Tyr
3350 3355 3360

Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro Gly Gln Thr Phe Ser Val Leu Ala
3365 3370 3375

Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly Val Tyr Gln Cys Ala Met Arg
3380 3385 3390

Pro Asn Phe Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Asn Gly Ser Cys Gly
3395 3400 3405

Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys Val Ser Phe Cys Tyr
3410 3415 3420

Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His Ala Gly Thr Asp
3425 3430 3435

Leu Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Pro Phe Val Asp Arg Gln Thr Ala
3440 3445 3450

Gln Ala Ala Gly Thr Asp Thr Thr Ile Thr Val Asn Val Leu Ala
3455 3460 3465

Trp Leu Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp Phe Leu Asn
3470 3475 3480

Arg Phe Thr Thr Thr Leu Asn Asp Phe Asn Leu Val Ala Met Lys
3485 3490 3495

Tyr Asn Tyr Glu Pro Leu Thr Gln Asp His Val Asp Ile Leu Gly

3500 3505 3510

Pro Leu Ser Ala Gln Thr Gly Ile Ala Val Leu Asp Met Cys Ala
3515 3520 3525

Ser Leu Lys Glu Leu Leu Gln Asn Gly Met Asn Gly Arg Thr Ile
3530 3535 3540

Leu Gly Ser Ala Leu Leu Glu Asp Glu Phe Thr Pro Phe Asp Val
3545 3550 3555

Val Arg Gln Cys Ser Gly Val Thr Phe Gln Ser Ala Val Lys Arg
3560 3565 3570

Thr Ile Lys Gly Thr His His Trp Leu Leu Leu Thr Ile Leu Thr
3575 3580 3585

Ser Leu Leu Val Leu Val Gln Ser Thr Gln Trp Ser Leu Phe Phe
3590 3595 3600

Phe Leu Tyr Glu Asn Ala Phe Leu Pro Phe Ala Met Gly Ile Ile
3605 3610 3615

Ala Met Ser Ala Phe Ala Met Met Phe Val Lys His Lys His Ala
3620 3625 3630

Phe Leu Cys Leu Phe Leu Leu Pro Ser Leu Ala Thr Val Ala Tyr
3635 3640 3645

Phe Asn Met Val Tyr Met Pro Ala Ser Trp Val Met Arg Ile Met
3650 3655 3660

Thr Trp Leu Asp Met Val Asp Thr Ser Leu Ser Gly Phe Lys Leu
3665 3670 3675

Lys Asp Cys Val Met Tyr Ala Ser Ala Val Val Leu Leu Ile Leu
3680 3685 3690

```
Met Thr  Ala Arg Thr Val Tyr  Asp Asp Gly Ala Arg  Arg Val Trp
    3695                3700                3705

Thr Leu  Met Asn Val Leu Thr  Leu Val Tyr Lys Val  Tyr Tyr Gly
    3710                3715                3720

Asn Ala  Leu Asp Gln Ala Ile  Ser Met Trp Ala Leu  Ile Ile Ser
    3725                3730                3735

Val Thr  Ser Asn Tyr Ser Gly  Val Val Thr Thr Val  Met Phe Leu
    3740                3745                3750

Ala Arg  Gly Ile Val Phe Met  Cys Val Glu Tyr Cys  Pro Ile Phe
    3755                3760                3765

Phe Ile  Thr Gly Asn Thr Leu  Gln Cys Ile Met Leu  Val Tyr Cys
    3770                3775                3780

Phe Leu  Gly Tyr Phe Cys Thr  Cys Tyr Phe Gly Leu  Phe Cys Leu
    3785                3790                3795

Leu Asn  Arg Tyr Phe Arg Leu  Thr Leu Gly Val Tyr  Asp Tyr Leu
    3800                3805                3810

Val Ser  Thr Gln Glu Phe Arg  Tyr Met Asn Ser Gln  Gly Leu Leu
    3815                3820                3825

Pro Pro  Lys Asn Ser Ile Asp  Ala Phe Lys Leu Asn  Ile Lys Leu
    3830                3835                3840

Leu Gly  Val Gly Gly Lys Pro  Cys Ile Lys Val Ala  Thr Val Gln
    3845                3850                3855

Ser Lys  Met Ser Asp Val Lys  Cys Thr Ser Val Val  Leu Leu Ser
    3860                3865                3870

Val Leu  Gln Gln Leu Arg Val  Glu Ser Ser Ser Lys  Leu Trp Ala
```

3875 3880 3885

Gln Cys Val Gln Leu His Asn Asp Ile Leu Leu Ala Lys Asp Thr
3890 3895 3900

Thr Glu Ala Phe Glu Lys Met Val Ser Leu Leu Ser Val Leu Leu
3905 3910 3915

Ser Met Gln Gly Ala Val Asp Ile Asn Lys Leu Cys Glu Glu Met
3920 3925 3930

Leu Asp Asn Arg Ala Thr Leu Gln Ala Ile Ala Ser Glu Phe Ser
3935 3940 3945

Ser Leu Pro Ser Tyr Ala Ala Phe Ala Thr Ala Gln Glu Ala Tyr
3950 3955 3960

Glu Gln Ala Val Ala Asn Gly Asp Ser Glu Val Val Leu Lys Lys
3965 3970 3975

Leu Lys Lys Ser Leu Asn Val Ala Lys Ser Glu Phe Asp Arg Asp
3980 3985 3990

Ala Ala Met Gln Arg Lys Leu Glu Lys Met Ala Asp Gln Ala Met
3995 4000 4005

Thr Gln Met Tyr Lys Gln Ala Arg Ser Glu Asp Lys Arg Ala Lys
4010 4015 4020

Val Thr Ser Ala Met Gln Thr Met Leu Phe Thr Met Leu Arg Lys
4025 4030 4035

Leu Asp Asn Asp Ala Leu Asn Asn Ile Ile Asn Asn Ala Arg Asp
4040 4045 4050

Gly Cys Val Pro Leu Asn Ile Ile Pro Leu Thr Thr Ala Ala Lys
4055 4060 4065

Leu Met Val Val Ile Pro Asp Tyr Asn Thr Tyr Lys Asn Thr Cys
4070 4075 4080

Asp Gly Thr Thr Phe Thr Tyr Ala Ser Ala Leu Trp Glu Ile Gln
4085 4090 4095

Gln Val Val Asp Ala Asp Ser Lys Ile Val Gln Leu Ser Glu Ile
4100 4105 4110

Ser Met Asp Asn Ser Pro Asn Leu Ala Trp Pro Leu Ile Val Thr
4115 4120 4125

Ala Leu Arg Ala Asn Ser Ala Val Lys Leu Gln Asn Asn Glu Leu
4130 4135 4140

Ser Pro Val Ala Leu Arg Gln Met Ser Cys Ala Ala Gly Thr Thr
4145 4150 4155

Gln Thr Ala Cys Thr Asp Asp Asn Ala Leu Ala Tyr Tyr Asn Thr
4160 4165 4170

Thr Lys Gly Gly Arg Phe Val Leu Ala Leu Leu Ser Asp Leu Gln
4175 4180 4185

Asp Leu Trp Ala Arg Phe Pro Lys Ser Asp Gly Thr Gly Thr Ile
4190 4195 4200

Tyr Thr Glu Leu Glu Pro Pro Cys Arg Phe Val Thr Asp Thr Pro
4205 4210 4215

Lys Gly Pro Lys Val Lys Tyr Leu Tyr Phe Ile Lys Gly Leu Asn
4220 4225 4230

Asn Leu Asn Arg Gly Met Val Leu Gly Ser Leu Ala Ala Thr Val
4235 4240 4245

Arg Leu Gln Ala Gly Asn Ala Thr Glu Val Pro Ala Asn Ser Thr

4250 4255 4260

Val Leu Ser Phe Cys Ala Phe Ala Val Asp Ala Ala Lys Ala Tyr
4265 4270 4275

Lys Asp Tyr Leu Ala Ser Gly Gly Gln Pro Ile Thr Asn Cys Val
4280 4285 4290

Lys Met Leu Cys Thr His Thr Gly Thr Gly Gln Ala Ile Thr Val
4295 4300 4305

Thr Pro Glu Ala Asn Met Asp Gln Glu Ser Phe Gly Gly Ala Ser
4310 4315 4320

Cys Cys Leu Tyr Cys Arg Cys His Ile Asp His Pro Asn Pro Lys
4325 4330 4335

Gly Phe Cys Asp Leu Lys Gly Lys Tyr Val Gln Ile Pro Thr Thr
4340 4345 4350

Cys Ala Asn Asp Pro Val Gly Phe Thr Leu Lys Asn Thr Val Cys
4355 4360 4365

Thr Val Cys Gly Met Trp Lys Gly Tyr Gly Cys Ser Cys Asp Gln
4370 4375 4380

Leu Arg Glu Pro Met Leu Gln Ser Ala Asp Ala Gln Ser Phe Leu
4385 4390 4395

Asn Gly Phe Ala Val
4400

<210> 389
<211> 2762
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 NSP1-3胺基酸序列(Wuhan Hu1)

<400> 389

Glu Ser Leu Val Pro Gly Phe Asn Glu Lys Thr His Val Gln Leu Ser
1 5 10 15

Leu Pro Val Leu Gln Val Arg Asp Val Leu Val Arg Gly Phe Gly Asp
20 25 30

Ser Val Glu Glu Val Leu Ser Glu Ala Arg Gln His Leu Lys Asp Gly
35 40 45

Thr Cys Gly Leu Val Glu Val Glu Lys Gly Val Leu Pro Gln Leu Glu
50 55 60

Gln Pro Tyr Val Phe Ile Lys Arg Ser Asp Ala Arg Thr Ala Pro His
65 70 75 80

Gly His Val Met Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Glu Gly Ile Gln Tyr
85 90 95

Gly Arg Ser Gly Glu Thr Leu Gly Val Leu Val Pro His Val Gly Glu
100 105 110

Ile Pro Val Ala Tyr Arg Lys Val Leu Leu Arg Lys Asn Gly Asn Lys
115 120 125

Gly Ala Gly Gly His Ser Tyr Gly Ala Asp Leu Lys Ser Phe Asp Leu
130 135 140

Gly Asp Glu Leu Gly Thr Asp Pro Tyr Glu Asp Phe Gln Glu Asn Trp
145 150 155 160

Asn Thr Lys His Ser Ser Gly Val Thr Arg Glu Leu Met Arg Glu Leu
165 170 175

Asn Gly Gly Ala Tyr Thr Arg Tyr Val Asp Asn Asn Phe Cys Gly Pro
180 185 190

Asp Gly Tyr Pro Leu Glu Cys Ile Lys Asp Leu Leu Ala Arg Ala Gly
195 200 205

Lys Ala Ser Cys Thr Leu Ser Glu Gln Leu Asp Phe Ile Asp Thr Lys
210 215 220

Arg Gly Val Tyr Cys Cys Arg Glu His Glu His Glu Ile Ala Trp Tyr
225 230 235 240

Thr Glu Arg Ser Glu Lys Ser Tyr Glu Leu Gln Thr Pro Phe Glu Ile
245 250 255

Lys Leu Ala Lys Lys Phe Asp Thr Phe Asn Gly Glu Cys Pro Asn Phe
260 265 270

Val Phe Pro Leu Asn Ser Ile Ile Lys Thr Ile Gln Pro Arg Val Glu
275 280 285

Lys Lys Lys Leu Asp Gly Phe Met Gly Arg Ile Arg Ser Val Tyr Pro
290 295 300

Val Ala Ser Pro Asn Glu Cys Asn Gln Met Cys Leu Ser Thr Leu Met
305 310 315 320

Lys Cys Asp His Cys Gly Glu Thr Ser Trp Gln Thr Gly Asp Phe Val
325 330 335

Lys Ala Thr Cys Glu Phe Cys Gly Thr Glu Asn Leu Thr Lys Glu Gly
340 345 350

Ala Thr Thr Cys Gly Tyr Leu Pro Gln Asn Ala Val Val Lys Ile Tyr
355 360 365

Cys Pro Ala Cys His Asn Ser Glu Val Gly Pro Glu His Ser Leu Ala
370 375 380

Glu Tyr His Asn Glu Ser Gly Leu Lys Thr Ile Leu Arg Lys Gly Gly

385 390 395 400

Arg Thr Ile Ala Phe Gly Gly Cys Val Phe Ser Tyr Val Gly Cys His
405 410 415

Asn Lys Cys Ala Tyr Trp Val Pro Arg Ala Ser Ala Asn Ile Gly Cys
420 425 430

Asn His Thr Gly Val Val Gly Glu Gly Ser Glu Gly Leu Asn Asp Asn
435 440 445

Leu Leu Glu Ile Leu Gln Lys Glu Lys Val Asn Ile Asn Ile Val Gly
450 455 460

Asp Phe Lys Leu Asn Glu Glu Ile Ala Ile Ile Leu Ala Ser Phe Ser
465 470 475 480

Ala Ser Thr Ser Ala Phe Val Glu Thr Val Lys Gly Leu Asp Tyr Lys
485 490 495

Ala Phe Lys Gln Ile Val Glu Ser Cys Gly Asn Phe Lys Val Thr Lys
500 505 510

Gly Lys Ala Lys Lys Gly Ala Trp Asn Ile Gly Glu Gln Lys Ser Ile
515 520 525

Leu Ser Pro Leu Tyr Ala Phe Ala Ser Glu Ala Ala Arg Val Val Arg
530 535 540

Ser Ile Phe Ser Arg Thr Leu Glu Thr Ala Gln Asn Ser Val Arg Val
545 550 555 560

Leu Gln Lys Ala Ala Ile Thr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Gln Tyr Ser
565 570 575

Leu Arg Leu Ile Asp Ala Met Met Phe Thr Ser Asp Leu Ala Thr Asn
580 585 590

Asn Leu Val Val Met Ala Tyr Ile Thr Gly Gly Val Val Gln Leu Thr
595 600 605

Ser Gln Trp Leu Thr Asn Ile Phe Gly Thr Val Tyr Glu Lys Leu Lys
610 615 620

Pro Val Leu Asp Trp Leu Glu Glu Lys Phe Lys Glu Gly Val Glu Phe
625 630 635 640

Leu Arg Asp Gly Trp Glu Ile Val Lys Phe Ile Ser Thr Cys Ala Cys
645 650 655

Glu Ile Val Gly Gly Gln Ile Val Thr Cys Ala Lys Glu Ile Lys Glu
660 665 670

Ser Val Gln Thr Phe Phe Lys Leu Val Asn Lys Phe Leu Ala Leu Cys
675 680 685

Ala Asp Ser Ile Ile Ile Gly Gly Ala Lys Leu Lys Ala Leu Asn Leu
690 695 700

Gly Glu Thr Phe Val Thr His Ser Lys Gly Leu Tyr Arg Lys Cys Val
705 710 715 720

Lys Ser Arg Glu Glu Thr Gly Leu Leu Met Pro Leu Lys Ala Pro Lys
725 730 735

Glu Ile Ile Phe Leu Glu Gly Glu Thr Leu Pro Thr Glu Val Leu Thr
740 745 750

Glu Glu Val Val Leu Lys Thr Gly Asp Leu Gln Pro Leu Glu Gln Pro
755 760 765

Thr Ser Glu Ala Val Glu Ala Pro Leu Val Gly Thr Pro Val Cys Ile
770 775 780

Asn Gly Leu Met Leu Leu Glu Ile Lys Asp Thr Glu Lys Tyr Cys Ala

785 790 795 800

Leu Ala Pro Asn Met Met Val Thr Asn Asn Thr Phe Thr Leu Lys Gly
805 810 815

Gly Ala Pro Thr Lys Val Thr Phe Gly Asp Asp Thr Val Ile Glu Val
820 825 830

Gln Gly Tyr Lys Ser Val Asn Ile Thr Phe Glu Leu Asp Glu Arg Ile
835 840 845

Asp Lys Val Leu Asn Glu Lys Cys Ser Ala Tyr Thr Val Glu Leu Gly
850 855 860

Thr Glu Val Asn Glu Phe Ala Cys Val Val Ala Asp Ala Val Ile Lys
865 870 875 880

Thr Leu Gln Pro Val Ser Glu Leu Leu Thr Pro Leu Gly Ile Asp Leu
885 890 895

Asp Glu Trp Ser Met Ala Thr Tyr Tyr Leu Phe Asp Glu Ser Gly Glu
900 905 910

Phe Lys Leu Ala Ser His Met Tyr Cys Ser Phe Tyr Pro Pro Asp Glu
915 920 925

Asp Glu Glu Glu Gly Asp Cys Glu Glu Glu Glu Phe Glu Pro Ser Thr
930 935 940

Gln Tyr Glu Tyr Gly Thr Glu Asp Asp Tyr Gln Gly Lys Pro Leu Glu
945 950 955 960

Phe Gly Ala Thr Ser Ala Ala Leu Gln Pro Glu Glu Glu Gln Glu Glu
965 970 975

Asp Trp Leu Asp Asp Asp Ser Gln Gln Thr Val Gly Gln Gln Asp Gly
980 985 990

Ser Glu Asp Asn Gln Thr Thr Thr Ile Gln Thr Ile Val Glu Val Gln
995 1000 1005

Pro Gln Leu Glu Met Glu Leu Thr Pro Val Val Gln Thr Ile Glu
1010 1015 1020

Val Asn Ser Phe Ser Gly Tyr Leu Lys Leu Thr Asp Asn Val Tyr
1025 1030 1035

Ile Lys Asn Ala Asp Ile Val Glu Glu Ala Lys Lys Val Lys Pro
1040 1045 1050

Thr Val Val Val Asn Ala Ala Asn Val Tyr Leu Lys His Gly Gly
1055 1060 1065

Gly Val Ala Gly Ala Leu Asn Lys Ala Thr Asn Asn Ala Met Gln
1070 1075 1080

Val Glu Ser Asp Asp Tyr Ile Ala Thr Asn Gly Pro Leu Lys Val
1085 1090 1095

Gly Gly Ser Cys Val Leu Ser Gly His Asn Leu Ala Lys His Cys
1100 1105 1110

Leu His Val Val Gly Pro Asn Val Asn Lys Gly Glu Asp Ile Gln
1115 1120 1125

Leu Leu Lys Ser Ala Tyr Glu Asn Phe Asn Gln His Glu Val Leu
1130 1135 1140

Leu Ala Pro Leu Leu Ser Ala Gly Ile Phe Gly Ala Asp Pro Ile
1145 1150 1155

His Ser Leu Arg Val Cys Val Asp Thr Val Arg Thr Asn Val Tyr
1160 1165 1170

Leu Ala Val Phe Asp Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Leu Val Ser Ser

1175 1180 1185

Phe Leu Glu Met Lys Ser Glu Lys Gln Val Glu Gln Lys Ile Ala
1190 1195 1200

Glu Ile Pro Lys Glu Glu Val Lys Pro Phe Ile Thr Glu Ser Lys
1205 1210 1215

Pro Ser Val Glu Gln Arg Lys Gln Asp Asp Lys Lys Ile Lys Ala
1220 1225 1230

Cys Val Glu Glu Val Thr Thr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Phe Leu
1235 1240 1245

Thr Glu Asn Leu Leu Leu Tyr Ile Asp Ile Asn Gly Asn Leu His
1250 1255 1260

Pro Asp Ser Ala Thr Leu Val Ser Asp Ile Asp Ile Thr Phe Leu
1265 1270 1275

Lys Lys Asp Ala Pro Tyr Ile Val Gly Asp Val Val Gln Glu Gly
1280 1285 1290

Val Leu Thr Ala Val Val Ile Pro Thr Lys Lys Ala Gly Gly Thr
1295 1300 1305

Thr Glu Met Leu Ala Lys Ala Leu Arg Lys Val Pro Thr Asp Asn
1310 1315 1320

Tyr Ile Thr Thr Tyr Pro Gly Gln Gly Leu Asn Gly Tyr Thr Val
1325 1330 1335

Glu Glu Ala Lys Thr Val Leu Lys Lys Cys Lys Ser Ala Phe Tyr
1340 1345 1350

Ile Leu Pro Ser Ile Ile Ser Asn Glu Lys Gln Glu Ile Leu Gly
1355 1360 1365

Thr Val Ser Trp Asn Leu Arg Glu Met Leu Ala His Ala Glu Glu
1370 1375 1380

Thr Arg Lys Leu Met Pro Val Cys Val Glu Thr Lys Ala Ile Val
1385 1390 1395

Ser Thr Ile Gln Arg Lys Tyr Lys Gly Ile Lys Ile Gln Glu Gly
1400 1405 1410

Val Val Asp Tyr Gly Ala Arg Phe Tyr Phe Tyr Thr Ser Lys Thr
1415 1420 1425

Thr Val Ala Ser Leu Ile Asn Thr Leu Asn Asp Leu Asn Glu Thr
1430 1435 1440

Leu Val Thr Met Pro Leu Gly Tyr Val Thr His Gly Leu Asn Leu
1445 1450 1455

Glu Glu Ala Ala Arg Tyr Met Arg Ser Leu Lys Val Pro Ala Thr
1460 1465 1470

Val Ser Val Ser Ser Pro Asp Ala Val Thr Ala Tyr Asn Gly Tyr
1475 1480 1485

Leu Thr Ser Ser Ser Lys Thr Pro Glu Glu His Phe Ile Glu Thr
1490 1495 1500

Ile Ser Leu Ala Gly Ser Tyr Lys Asp Trp Ser Tyr Ser Gly Gln
1505 1510 1515

Ser Thr Gln Leu Gly Ile Glu Phe Leu Lys Arg Gly Asp Lys Ser
1520 1525 1530

Val Tyr Tyr Thr Ser Asn Pro Thr Thr Phe His Leu Asp Gly Glu
1535 1540 1545

Val Ile Thr Phe Asp Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Leu Arg Glu

1550 1555 1560

Val Arg Thr Ile Lys Val Phe Thr Thr Val Asp Asn Ile Asn Leu
1565 1570 1575

His Thr Gln Val Val Asp Met Ser Met Thr Tyr Gly Gln Gln Phe
1580 1585 1590

Gly Pro Thr Tyr Leu Asp Gly Ala Asp Val Thr Lys Ile Lys Pro
1595 1600 1605

His Asn Ser His Glu Gly Lys Thr Phe Tyr Val Leu Pro Asn Asp
1610 1615 1620

Asp Thr Leu Arg Val Glu Ala Phe Glu Tyr Tyr His Thr Thr Asp
1625 1630 1635

Pro Ser Phe Leu Gly Arg Tyr Met Ser Ala Leu Asn His Thr Lys
1640 1645 1650

Lys Trp Lys Tyr Pro Gln Val Asn Gly Leu Thr Ser Ile Lys Trp
1655 1660 1665

Ala Asp Asn Asn Cys Tyr Leu Ala Thr Ala Leu Leu Thr Leu Gln
1670 1675 1680

Gln Ile Glu Leu Lys Phe Asn Pro Pro Ala Leu Gln Asp Ala Tyr
1685 1690 1695

Tyr Arg Ala Arg Ala Gly Glu Ala Ala Asn Phe Cys Ala Leu Ile
1700 1705 1710

Leu Ala Tyr Cys Asn Lys Thr Val Gly Glu Leu Gly Asp Val Arg
1715 1720 1725

Glu Thr Met Ser Tyr Leu Phe Gln His Ala Asn Leu Asp Ser Cys
1730 1735 1740

```
Lys Arg  Val Leu Asn Val Val  Cys Lys Thr Cys Gly  Gln Gln Gln
    1745                1750                1755

Thr Thr  Leu Lys Gly Val Glu  Ala Val Met Tyr Met  Gly Thr Leu
    1760                1765                1770

Ser Tyr  Glu Gln Phe Lys Lys  Gly Val Gln Ile Pro  Cys Thr Cys
    1775                1780                1785

Gly Lys  Gln Ala Thr Lys Tyr  Leu Val Gln Gln Glu  Ser Pro Phe
    1790                1795                1800

Val Met  Met Ser Ala Pro Pro  Ala Gln Tyr Glu Leu  Lys His Gly
    1805                1810                1815

Thr Phe  Thr Cys Ala Ser Glu  Tyr Thr Gly Asn Tyr  Gln Cys Gly
    1820                1825                1830

His Tyr  Lys His Ile Thr Ser  Lys Glu Thr Leu Tyr  Cys Ile Asp
    1835                1840                1845

Gly Ala  Leu Leu Thr Lys Ser  Ser Glu Tyr Lys Gly  Pro Ile Thr
    1850                1855                1860

Asp Val  Phe Tyr Lys Glu Asn  Ser Tyr Thr Thr Thr  Ile Lys Pro
    1865                1870                1875

Val Thr  Tyr Lys Leu Asp Gly  Val Val Cys Thr Glu  Ile Asp Pro
    1880                1885                1890

Lys Leu  Asp Asn Tyr Tyr Lys  Lys Asp Asn Ser Tyr  Phe Thr Glu
    1895                1900                1905

Gln Pro  Ile Asp Leu Val Pro  Asn Gln Pro Tyr Pro  Asn Ala Ser
    1910                1915                1920

Phe Asp  Asn Phe Lys Phe Val  Cys Asp Asn Ile Lys  Phe Ala Asp
```

1925 1930 1935

Asp Leu Asn Gln Leu Thr Gly Tyr Lys Lys Pro Ala Ser Arg Glu
1940 1945 1950

Leu Lys Val Thr Phe Phe Pro Asp Leu Asn Gly Asp Val Val Ala
1955 1960 1965

Ile Asp Tyr Lys His Tyr Thr Pro Ser Phe Lys Lys Gly Ala Lys
1970 1975 1980

Leu Leu His Lys Pro Ile Val Trp His Val Asn Asn Ala Thr Asn
1985 1990 1995

Lys Ala Thr Tyr Lys Pro Asn Thr Trp Cys Ile Arg Cys Leu Trp
2000 2005 2010

Ser Thr Lys Pro Val Glu Thr Ser Asn Ser Phe Asp Val Leu Lys
2015 2020 2025

Ser Glu Asp Ala Gln Gly Met Asp Asn Leu Ala Cys Glu Asp Leu
2030 2035 2040

Lys Pro Val Ser Glu Glu Val Val Glu Asn Pro Thr Ile Gln Lys
2045 2050 2055

Asp Val Leu Glu Cys Asn Val Lys Thr Thr Glu Val Val Gly Asp
2060 2065 2070

Ile Ile Leu Lys Pro Ala Asn Asn Ser Leu Lys Ile Thr Glu Glu
2075 2080 2085

Val Gly His Thr Asp Leu Met Ala Ala Tyr Val Asp Asn Ser Ser
2090 2095 2100

Leu Thr Ile Lys Lys Pro Asn Glu Leu Ser Arg Val Leu Gly Leu
2105 2110 2115

Lys Thr Leu Ala Thr His Gly Leu Ala Ala Val Asn Ser Val Pro
2120 2125 2130

Trp Asp Thr Ile Ala Asn Tyr Ala Lys Pro Phe Leu Asn Lys Val
2135 2140 2145

Val Ser Thr Thr Thr Asn Ile Val Thr Arg Cys Leu Asn Arg Val
2150 2155 2160

Cys Thr Asn Tyr Met Pro Tyr Phe Phe Thr Leu Leu Leu Gln Leu
2165 2170 2175

Cys Thr Phe Thr Arg Ser Thr Asn Ser Arg Ile Lys Ala Ser Met
2180 2185 2190

Pro Thr Thr Ile Ala Lys Asn Thr Val Lys Ser Val Gly Lys Phe
2195 2200 2205

Cys Leu Glu Ala Ser Phe Asn Tyr Leu Lys Ser Pro Asn Phe Ser
2210 2215 2220

Lys Leu Ile Asn Ile Ile Ile Trp Phe Leu Leu Leu Ser Val Cys
2225 2230 2235

Leu Gly Ser Leu Ile Tyr Ser Thr Ala Ala Leu Gly Val Leu Met
2240 2245 2250

Ser Asn Leu Gly Met Pro Ser Tyr Cys Thr Gly Tyr Arg Glu Gly
2255 2260 2265

Tyr Leu Asn Ser Thr Asn Val Thr Ile Ala Thr Tyr Cys Thr Gly
2270 2275 2280

Ser Ile Pro Cys Ser Val Cys Leu Ser Gly Leu Asp Ser Leu Asp
2285 2290 2295

Thr Tyr Pro Ser Leu Glu Thr Ile Gln Ile Thr Ile Ser Ser Phe

2300 2305 2310

Lys Trp Asp Leu Thr Ala Phe Gly Leu Val Ala Glu Trp Phe Leu
2315 2320 2325

Ala Tyr Ile Leu Phe Thr Arg Phe Phe Tyr Val Leu Gly Leu Ala
2330 2335 2340

Ala Ile Met Gln Leu Phe Phe Ser Tyr Phe Ala Val His Phe Ile
2345 2350 2355

Ser Asn Ser Trp Leu Met Trp Leu Ile Ile Asn Leu Val Gln Met
2360 2365 2370

Ala Pro Ile Ser Ala Met Val Arg Met Tyr Ile Phe Phe Ala Ser
2375 2380 2385

Phe Tyr Tyr Val Trp Lys Ser Tyr Val His Val Val Asp Gly Cys
2390 2395 2400

Asn Ser Ser Thr Cys Met Met Cys Tyr Lys Arg Asn Arg Ala Thr
2405 2410 2415

Arg Val Glu Cys Thr Thr Ile Val Asn Gly Val Arg Arg Ser Phe
2420 2425 2430

Tyr Val Tyr Ala Asn Gly Gly Lys Gly Phe Cys Lys Leu His Asn
2435 2440 2445

Trp Asn Cys Val Asn Cys Asp Thr Phe Cys Ala Gly Ser Thr Phe
2450 2455 2460

Ile Ser Asp Glu Val Ala Arg Asp Leu Ser Leu Gln Phe Lys Arg
2465 2470 2475

Pro Ile Asn Pro Thr Asp Gln Ser Ser Tyr Ile Val Asp Ser Val
2480 2485 2490

Thr Val Lys Asn Gly Ser Ile His Leu Tyr Phe Asp Lys Ala Gly
2495 2500 2505

Gln Lys Thr Tyr Glu Arg His Ser Leu Ser His Phe Val Asn Leu
2510 2515 2520

Asp Asn Leu Arg Ala Asn Asn Thr Lys Gly Ser Leu Pro Ile Asn
2525 2530 2535

Val Ile Val Phe Asp Gly Lys Ser Lys Cys Glu Glu Ser Ser Ala
2540 2545 2550

Lys Ser Ala Ser Val Tyr Tyr Ser Gln Leu Met Cys Gln Pro Ile
2555 2560 2565

Leu Leu Leu Asp Gln Ala Leu Val Ser Asp Val Gly Asp Ser Ala
2570 2575 2580

Glu Val Ala Val Lys Met Phe Asp Ala Tyr Val Asn Thr Phe Ser
2585 2590 2595

Ser Thr Phe Asn Val Pro Met Glu Lys Leu Lys Thr Leu Val Ala
2600 2605 2610

Thr Ala Glu Ala Glu Leu Ala Lys Asn Val Ser Leu Asp Asn Val
2615 2620 2625

Leu Ser Thr Phe Ile Ser Ala Ala Arg Gln Gly Phe Val Asp Ser
2630 2635 2640

Asp Val Glu Thr Lys Asp Val Val Glu Cys Leu Lys Leu Ser His
2645 2650 2655

Gln Ser Asp Ile Glu Val Thr Gly Asp Ser Cys Asn Asn Tyr Met
2660 2665 2670

Leu Thr Tyr Asn Lys Val Glu Asn Met Thr Pro Arg Asp Leu Gly

2675 2680 2685

Ala Cys Ile Asp Cys Ser Ala Arg His Ile Asn Ala Gln Val Ala
2690 2695 2700

Lys Ser His Asn Ile Ala Leu Ile Trp Asn Val Lys Asp Phe Met
2705 2710 2715

Ser Leu Ser Glu Gln Leu Arg Lys Gln Ile Arg Ser Ala Ala Lys
2720 2725 2730

Lys Asn Asn Leu Pro Phe Lys Leu Thr Cys Ala Thr Thr Arg Gln
2735 2740 2745

Val Val Asn Val Val Thr Thr Lys Ile Ala Leu Lys Gly Gly
2750 2755 2760

<210> 390
<211> 1642
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 NSP4-11胺基酸序列(Wuhan Hu1)

<400> 390

Lys Ile Val Asn Asn Trp Leu Lys Gln Leu Ile Lys Val Thr Leu Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Val Ala Ala Ile Phe Tyr Leu Ile Thr Pro Val His Val
20 25 30

Met Ser Lys His Thr Asp Phe Ser Ser Glu Ile Ile Gly Tyr Lys Ala
35 40 45

Ile Asp Gly Gly Val Thr Arg Asp Ile Ala Ser Thr Asp Thr Cys Phe
50 55 60

Ala Asn Lys His Ala Asp Phe Asp Thr Trp Phe Ser Gln Arg Gly Gly

65 70 75 80

Ser Tyr Thr Asn Asp Lys Ala Cys Pro Leu Ile Ala Ala Val Ile Thr
85 90 95

Arg Glu Val Gly Phe Val Val Pro Gly Leu Pro Gly Thr Ile Leu Arg
100 105 110

Thr Thr Asn Gly Asp Phe Leu His Phe Leu Pro Arg Val Phe Ser Ala
115 120 125

Val Gly Asn Ile Cys Tyr Thr Pro Ser Lys Leu Ile Glu Tyr Thr Asp
130 135 140

Phe Ala Thr Ser Ala Cys Val Leu Ala Ala Glu Cys Thr Ile Phe Lys
145 150 155 160

Asp Ala Ser Gly Lys Pro Val Pro Tyr Cys Tyr Asp Thr Asn Val Leu
165 170 175

Glu Gly Ser Val Ala Tyr Glu Ser Leu Arg Pro Asp Thr Arg Tyr Val
180 185 190

Leu Met Asp Gly Ser Ile Ile Gln Phe Pro Asn Thr Tyr Leu Glu Gly
195 200 205

Ser Val Arg Val Val Thr Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Cys Arg His Gly
210 215 220

Thr Cys Glu Arg Ser Glu Ala Gly Val Cys Val Ser Thr Ser Gly Arg
225 230 235 240

Trp Val Leu Asn Asn Asp Tyr Tyr Arg Ser Leu Pro Gly Val Phe Cys
245 250 255

Gly Val Asp Ala Val Asn Leu Leu Thr Asn Met Phe Thr Pro Leu Ile
260 265 270

Gln Pro Ile Gly Ala Leu Asp Ile Ser Ala Ser Ile Val Ala Gly Gly
275 280 285

Ile Val Ala Ile Val Val Thr Cys Leu Ala Tyr Tyr Phe Met Arg Phe
290 295 300

Arg Arg Ala Phe Gly Glu Tyr Ser His Val Val Ala Phe Asn Thr Leu
305 310 315 320

Leu Phe Leu Met Ser Phe Thr Val Leu Cys Leu Thr Pro Val Tyr Ser
325 330 335

Phe Leu Pro Gly Val Tyr Ser Val Ile Tyr Leu Tyr Leu Thr Phe Tyr
340 345 350

Leu Thr Asn Asp Val Ser Phe Leu Ala His Ile Gln Trp Met Val Met
355 360 365

Phe Thr Pro Leu Val Pro Phe Trp Ile Thr Ile Ala Tyr Ile Ile Cys
370 375 380

Ile Ser Thr Lys His Phe Tyr Trp Phe Phe Ser Asn Tyr Leu Lys Arg
385 390 395 400

Arg Val Val Phe Asn Gly Val Ser Phe Ser Thr Phe Glu Glu Ala Ala
405 410 415

Leu Cys Thr Phe Leu Leu Asn Lys Glu Met Tyr Leu Lys Leu Arg Ser
420 425 430

Asp Val Leu Leu Pro Leu Thr Gln Tyr Asn Arg Tyr Leu Ala Leu Tyr
435 440 445

Asn Lys Tyr Lys Tyr Phe Ser Gly Ala Met Asp Thr Thr Ser Tyr Arg
450 455 460

Glu Ala Ala Cys Cys His Leu Ala Lys Ala Leu Asn Asp Phe Ser Asn

465 470 475 480

Ser Gly Ser Asp Val Leu Tyr Gln Pro Pro Gln Thr Ser Ile Thr Ser
485 490 495

Ala Val Leu Gln Ser Gly Phe Arg Lys Met Ala Phe Pro Ser Gly Lys
500 505 510

Val Glu Gly Cys Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr Leu Asn
515 520 525

Gly Leu Trp Leu Asp Asp Val Val Tyr Cys Pro Arg His Val Ile Cys
530 535 540

Thr Ser Glu Asp Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp Leu Leu Ile Arg
545 550 555 560

Lys Ser Asn His Asn Phe Leu Val Gln Ala Gly Asn Val Gln Leu Arg
565 570 575

Val Ile Gly His Ser Met Gln Asn Cys Val Leu Lys Leu Lys Val Asp
580 585 590

Thr Ala Asn Pro Lys Thr Pro Lys Tyr Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro
595 600 605

Gly Gln Thr Phe Ser Val Leu Ala Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly
610 615 620

Val Tyr Gln Cys Ala Met Arg Pro Asn Phe Thr Ile Lys Gly Ser Phe
625 630 635 640

Leu Asn Gly Ser Cys Gly Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys
645 650 655

Val Ser Phe Cys Tyr Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His
660 665 670

Ala Gly Thr Asp Leu Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Pro Phe Val Asp Arg
675 680 685

Gln Thr Ala Gln Ala Ala Gly Thr Asp Thr Thr Ile Thr Val Asn Val
690 695 700

Leu Ala Trp Leu Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp Phe Leu
705 710 715 720

Asn Arg Phe Thr Thr Thr Leu Asn Asp Phe Asn Leu Val Ala Met Lys
725 730 735

Tyr Asn Tyr Glu Pro Leu Thr Gln Asp His Val Asp Ile Leu Gly Pro
740 745 750

Leu Ser Ala Gln Thr Gly Ile Ala Val Leu Asp Met Cys Ala Ser Leu
755 760 765

Lys Glu Leu Leu Gln Asn Gly Met Asn Gly Arg Thr Ile Leu Gly Ser
770 775 780

Ala Leu Leu Glu Asp Glu Phe Thr Pro Phe Asp Val Val Arg Gln Cys
785 790 795 800

Ser Gly Val Thr Phe Gln Ser Ala Val Lys Arg Thr Ile Lys Gly Thr
805 810 815

His His Trp Leu Leu Leu Thr Ile Leu Thr Ser Leu Leu Val Leu Val
820 825 830

Gln Ser Thr Gln Trp Ser Leu Phe Phe Phe Leu Tyr Glu Asn Ala Phe
835 840 845

Leu Pro Phe Ala Met Gly Ile Ile Ala Met Ser Ala Phe Ala Met Met
850 855 860

Phe Val Lys His Lys His Ala Phe Leu Cys Leu Phe Leu Leu Pro Ser

865 870 875 880

Leu Ala Thr Val Ala Tyr Phe Asn Met Val Tyr Met Pro Ala Ser Trp
885 890 895

Val Met Arg Ile Met Thr Trp Leu Asp Met Val Asp Thr Ser Leu Ser
900 905 910

Gly Phe Lys Leu Lys Asp Cys Val Met Tyr Ala Ser Ala Val Val Leu
915 920 925

Leu Ile Leu Met Thr Ala Arg Thr Val Tyr Asp Asp Gly Ala Arg Arg
930 935 940

Val Trp Thr Leu Met Asn Val Leu Thr Leu Val Tyr Lys Val Tyr Tyr
945 950 955 960

Gly Asn Ala Leu Asp Gln Ala Ile Ser Met Trp Ala Leu Ile Ile Ser
965 970 975

Val Thr Ser Asn Tyr Ser Gly Val Val Thr Thr Val Met Phe Leu Ala
980 985 990

Arg Gly Ile Val Phe Met Cys Val Glu Tyr Cys Pro Ile Phe Phe Ile
995 1000 1005

Thr Gly Asn Thr Leu Gln Cys Ile Met Leu Val Tyr Cys Phe Leu
1010 1015 1020

Gly Tyr Phe Cys Thr Cys Tyr Phe Gly Leu Phe Cys Leu Leu Asn
1025 1030 1035

Arg Tyr Phe Arg Leu Thr Leu Gly Val Tyr Asp Tyr Leu Val Ser
1040 1045 1050

Thr Gln Glu Phe Arg Tyr Met Asn Ser Gln Gly Leu Leu Pro Pro
1055 1060 1065

Lys Asn Ser Ile Asp Ala Phe Lys Leu Asn Ile Lys Leu Leu Gly
1070 1075 1080

Val Gly Gly Lys Pro Cys Ile Lys Val Ala Thr Val Gln Ser Lys
1085 1090 1095

Met Ser Asp Val Lys Cys Thr Ser Val Val Leu Leu Ser Val Leu
1100 1105 1110

Gln Gln Leu Arg Val Glu Ser Ser Ser Lys Leu Trp Ala Gln Cys
1115 1120 1125

Val Gln Leu His Asn Asp Ile Leu Leu Ala Lys Asp Thr Thr Glu
1130 1135 1140

Ala Phe Glu Lys Met Val Ser Leu Leu Ser Val Leu Leu Ser Met
1145 1150 1155

Gln Gly Ala Val Asp Ile Asn Lys Leu Cys Glu Glu Met Leu Asp
1160 1165 1170

Asn Arg Ala Thr Leu Gln Ala Ile Ala Ser Glu Phe Ser Ser Leu
1175 1180 1185

Pro Ser Tyr Ala Ala Phe Ala Thr Ala Gln Glu Ala Tyr Glu Gln
1190 1195 1200

Ala Val Ala Asn Gly Asp Ser Glu Val Val Leu Lys Lys Leu Lys
1205 1210 1215

Lys Ser Leu Asn Val Ala Lys Ser Glu Phe Asp Arg Asp Ala Ala
1220 1225 1230

Met Gln Arg Lys Leu Glu Lys Met Ala Asp Gln Ala Met Thr Gln
1235 1240 1245

Met Tyr Lys Gln Ala Arg Ser Glu Asp Lys Arg Ala Lys Val Thr

1250 1255 1260

Ser Ala Met Gln Thr Met Leu Phe Thr Met Leu Arg Lys Leu Asp
1265 1270 1275

Asn Asp Ala Leu Asn Asn Ile Ile Asn Asn Ala Arg Asp Gly Cys
1280 1285 1290

Val Pro Leu Asn Ile Ile Pro Leu Thr Thr Ala Ala Lys Leu Met
1295 1300 1305

Val Val Ile Pro Asp Tyr Asn Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Asp Gly
1310 1315 1320

Thr Thr Phe Thr Tyr Ala Ser Ala Leu Trp Glu Ile Gln Gln Val
1325 1330 1335

Val Asp Ala Asp Ser Lys Ile Val Gln Leu Ser Glu Ile Ser Met
1340 1345 1350

Asp Asn Ser Pro Asn Leu Ala Trp Pro Leu Ile Val Thr Ala Leu
1355 1360 1365

Arg Ala Asn Ser Ala Val Lys Leu Gln Asn Asn Glu Leu Ser Pro
1370 1375 1380

Val Ala Leu Arg Gln Met Ser Cys Ala Ala Gly Thr Thr Gln Thr
1385 1390 1395

Ala Cys Thr Asp Asp Asn Ala Leu Ala Tyr Tyr Asn Thr Thr Lys
1400 1405 1410

Gly Gly Arg Phe Val Leu Ala Leu Leu Ser Asp Leu Gln Asp Leu
1415 1420 1425

Lys Trp Ala Arg Phe Pro Lys Ser Asp Gly Thr Gly Thr Ile Tyr
1430 1435 1440

Thr Glu Leu Glu Pro Pro Cys Arg Phe Val Thr Asp Thr Pro Lys
1445 1450 1455

Gly Pro Lys Val Lys Tyr Leu Tyr Phe Ile Lys Gly Leu Asn Asn
1460 1465 1470

Leu Asn Arg Gly Met Val Leu Gly Ser Leu Ala Ala Thr Val Arg
1475 1480 1485

Leu Gln Ala Gly Asn Ala Thr Glu Val Pro Ala Asn Ser Thr Val
1490 1495 1500

Leu Ser Phe Cys Ala Phe Ala Val Asp Ala Ala Lys Ala Tyr Lys
1505 1510 1515

Asp Tyr Leu Ala Ser Gly Gly Gln Pro Ile Thr Asn Cys Val Lys
1520 1525 1530

Met Leu Cys Thr His Thr Gly Thr Gly Gln Ala Ile Thr Val Thr
1535 1540 1545

Pro Glu Ala Asn Met Asp Gln Glu Ser Phe Gly Gly Ala Ser Cys
1550 1555 1560

Cys Leu Tyr Cys Arg Cys His Ile Asp His Pro Asn Pro Lys Gly
1565 1570 1575

Phe Cys Asp Leu Lys Gly Lys Tyr Val Gln Ile Pro Thr Thr Cys
1580 1585 1590

Ala Asn Asp Pro Val Gly Phe Thr Leu Lys Asn Thr Val Cys Thr
1595 1600 1605

Val Cys Gly Met Trp Lys Gly Tyr Gly Cys Ser Cys Asp Gln Leu
1610 1615 1620

Arg Glu Pro Met Leu Gln Ser Ala Asp Ala Gln Ser Phe Leu Asn

1625 1630 1635

Gly Phe Ala Val
1640

<210> 391
<211> 2704
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 ORF1b聚合蛋白NSP12-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)

<400> 391

Ser Ala Asp Ala Gln Ser Phe Leu Asn Arg Val Cys Gly Val Ser Ala
1 5 10 15

Ala Arg Leu Thr Pro Cys Gly Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Val Tyr
20 25 30

Arg Ala Phe Asp Ile Tyr Asn Asp Lys Val Ala Gly Phe Ala Lys Phe
35 40 45

Leu Lys Thr Asn Cys Cys Arg Phe Gln Glu Lys Asp Glu Asp Asp Asn
50 55 60

Leu Ile Asp Ser Tyr Phe Val Val Lys Arg His Thr Phe Ser Asn Tyr
65 70 75 80

Gln His Glu Glu Thr Ile Tyr Asn Leu Leu Lys Asp Cys Pro Ala Val
85 90 95

Ala Lys His Asp Phe Phe Lys Phe Arg Ile Asp Gly Asp Met Val Pro
100 105 110

His Ile Ser Arg Gln Arg Leu Thr Lys Tyr Thr Met Ala Asp Leu Val
115 120 125

Tyr Ala Leu Arg His Phe Asp Glu Gly Asn Cys Asp Thr Leu Lys Glu

130 135 140

Ile Leu Val Thr Tyr Asn Cys Cys Asp Asp Asp Tyr Phe Asn Lys Lys
145 150 155 160

Asp Trp Tyr Asp Phe Val Glu Asn Pro Asp Ile Leu Arg Val Tyr Ala
165 170 175

Asn Leu Gly Glu Arg Val Arg Gln Ala Leu Leu Lys Thr Val Gln Phe
180 185 190

Cys Asp Ala Met Arg Asn Ala Gly Ile Val Gly Val Leu Thr Leu Asp
195 200 205

Asn Gln Asp Leu Asn Gly Asn Trp Tyr Asp Phe Gly Asp Phe Ile Gln
210 215 220

Thr Thr Pro Gly Ser Gly Val Pro Val Val Asp Ser Tyr Tyr Ser Leu
225 230 235 240

Leu Met Pro Ile Leu Thr Leu Thr Arg Ala Leu Thr Ala Glu Ser His
245 250 255

Val Asp Thr Asp Leu Thr Lys Pro Tyr Ile Lys Trp Asp Leu Leu Lys
260 265 270

Tyr Asp Phe Thr Glu Glu Arg Leu Lys Leu Phe Asp Arg Tyr Phe Lys
275 280 285

Tyr Trp Asp Gln Thr Tyr His Pro Asn Cys Val Asn Cys Leu Asp Asp
290 295 300

Arg Cys Ile Leu His Cys Ala Asn Phe Asn Val Leu Phe Ser Thr Val
305 310 315 320

Phe Pro Pro Thr Ser Phe Gly Pro Leu Val Arg Lys Ile Phe Val Asp
325 330 335

Gly Val Pro Phe Val Val Ser Thr Gly Tyr His Phe Arg Glu Leu Gly
340 345 350

Val Val His Asn Gln Asp Val Asn Leu His Ser Ser Arg Leu Ser Phe
355 360 365

Lys Glu Leu Leu Val Tyr Ala Ala Asp Pro Ala Met His Ala Ala Ser
370 375 380

Gly Asn Leu Leu Leu Asp Lys Arg Thr Thr Cys Phe Ser Val Ala Ala
385 390 395 400

Leu Thr Asn Asn Val Ala Phe Gln Thr Val Lys Pro Gly Asn Phe Asn
405 410 415

Lys Asp Phe Tyr Asp Phe Ala Val Ser Lys Gly Phe Phe Lys Glu Gly
420 425 430

Ser Ser Val Glu Leu Lys His Phe Phe Phe Ala Gln Asp Gly Asn Ala
435 440 445

Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Tyr Tyr Arg Tyr Asn Leu Pro Thr Met Cys
450 455 460

Asp Ile Arg Gln Leu Leu Phe Val Val Glu Val Val Asp Lys Tyr Phe
465 470 475 480

Asp Cys Tyr Asp Gly Gly Cys Ile Asn Ala Asn Gln Val Ile Val Asn
485 490 495

Asn Leu Asp Lys Ser Ala Gly Phe Pro Phe Asn Lys Trp Gly Lys Ala
500 505 510

Arg Leu Tyr Tyr Asp Ser Met Ser Tyr Glu Asp Gln Asp Ala Leu Phe
515 520 525

Ala Tyr Thr Lys Arg Asn Val Ile Pro Thr Ile Thr Gln Met Asn Leu

530 535 540

Lys Tyr Ala Ile Ser Ala Lys Asn Arg Ala Arg Thr Val Ala Gly Val
545 550 555 560

Ser Ile Cys Ser Thr Met Thr Asn Arg Gln Phe His Gln Lys Leu Leu
565 570 575

Lys Ser Ile Ala Ala Thr Arg Gly Ala Thr Val Val Ile Gly Thr Ser
580 585 590

Lys Phe Tyr Gly Gly Trp His Asn Met Leu Lys Thr Val Tyr Ser Asp
595 600 605

Val Glu Asn Pro His Leu Met Gly Trp Asp Tyr Pro Lys Cys Asp Arg
610 615 620

Ala Met Pro Asn Met Leu Arg Ile Met Ala Ser Leu Val Leu Ala Arg
625 630 635 640

Lys His Thr Thr Cys Cys Ser Leu Ser His Arg Phe Tyr Arg Leu Ala
645 650 655

Asn Glu Cys Ala Gln Val Leu Ser Glu Met Val Met Cys Gly Gly Ser
660 665 670

Leu Tyr Val Lys Pro Gly Gly Thr Ser Ser Gly Asp Ala Thr Thr Ala
675 680 685

Tyr Ala Asn Ser Val Phe Asn Ile Cys Gln Ala Val Thr Ala Asn Val
690 695 700

Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asp Gly Asn Lys Ile Ala Asp Lys Tyr Val
705 710 715 720

Arg Asn Leu Gln His Arg Leu Tyr Glu Cys Leu Tyr Arg Asn Arg Asp
725 730 735

Val Asp Thr Asp Phe Val Asn Glu Phe Tyr Ala Tyr Leu Arg Lys His
740 745 750

Phe Ser Met Met Ile Leu Ser Asp Asp Ala Val Val Cys Phe Asn Ser
755 760 765

Thr Tyr Ala Ser Gln Gly Leu Val Ala Ser Ile Lys Asn Phe Lys Ser
770 775 780

Val Leu Tyr Tyr Gln Asn Asn Val Phe Met Ser Glu Ala Lys Cys Trp
785 790 795 800

Thr Glu Thr Asp Leu Thr Lys Gly Pro His Glu Phe Cys Ser Gln His
805 810 815

Thr Met Leu Val Lys Gln Gly Asp Asp Tyr Val Tyr Leu Pro Tyr Pro
820 825 830

Asp Pro Ser Arg Ile Leu Gly Ala Gly Cys Phe Val Asp Asp Ile Val
835 840 845

Lys Thr Asp Gly Thr Leu Met Ile Glu Arg Phe Val Ser Leu Ala Ile
850 855 860

Asp Ala Tyr Pro Leu Thr Lys His Pro Asn Gln Glu Tyr Ala Asp Val
865 870 875 880

Phe His Leu Tyr Leu Gln Tyr Ile Arg Lys Leu His Asp Glu Leu Thr
885 890 895

Gly His Met Leu Asp Met Tyr Ser Val Met Leu Thr Asn Asp Asn Thr
900 905 910

Ser Arg Tyr Trp Glu Pro Glu Phe Tyr Glu Ala Met Tyr Thr Pro His
915 920 925

Thr Val Leu Gln Ala Val Gly Ala Cys Val Leu Cys Asn Ser Gln Thr

930 935 940

Ser Leu Arg Cys Gly Ala Cys Ile Arg Arg Pro Phe Leu Cys Cys Lys
945 950 955 960

Cys Cys Tyr Asp His Val Ile Ser Thr Ser His Lys Leu Val Leu Ser
965 970 975

Val Asn Pro Tyr Val Cys Asn Ala Pro Gly Cys Asp Val Thr Asp Val
980 985 990

Thr Gln Leu Tyr Leu Gly Gly Met Ser Tyr Tyr Cys Lys Ser His Lys
995 1000 1005

Pro Pro Ile Ser Phe Pro Leu Cys Ala Asn Gly Gln Val Phe Gly
1010 1015 1020

Leu Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Ser Asp Asn Val Thr Asp Phe
1025 1030 1035

Asn Ala Ile Ala Thr Cys Asp Trp Thr Asn Ala Gly Asp Tyr Ile
1040 1045 1050

Leu Ala Asn Thr Cys Thr Glu Arg Leu Lys Leu Phe Ala Ala Glu
1055 1060 1065

Thr Leu Lys Ala Thr Glu Glu Thr Phe Lys Leu Ser Tyr Gly Ile
1070 1075 1080

Ala Thr Val Arg Glu Val Leu Ser Asp Arg Glu Leu His Leu Ser
1085 1090 1095

Trp Glu Val Gly Lys Pro Arg Pro Pro Leu Asn Arg Asn Tyr Val
1100 1105 1110

Phe Thr Gly Tyr Arg Val Thr Lys Asn Ser Lys Val Gln Ile Gly
1115 1120 1125

Glu Tyr Thr Phe Glu Lys Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Val Val Tyr
1130 1135 1140

Arg Gly Thr Thr Thr Tyr Lys Leu Asn Val Gly Asp Tyr Phe Val
1145 1150 1155

Leu Thr Ser His Thr Val Met Pro Leu Ser Ala Pro Thr Leu Val
1160 1165 1170

Pro Gln Glu His Tyr Val Arg Ile Thr Gly Leu Tyr Pro Thr Leu
1175 1180 1185

Asn Ile Ser Asp Glu Phe Ser Ser Asn Val Ala Asn Tyr Gln Lys
1190 1195 1200

Val Gly Met Gln Lys Tyr Ser Thr Leu Gln Gly Pro Pro Gly Thr
1205 1210 1215

Gly Lys Ser His Phe Ala Ile Gly Leu Ala Leu Tyr Tyr Pro Ser
1220 1225 1230

Ala Arg Ile Val Tyr Thr Ala Cys Ser His Ala Ala Val Asp Ala
1235 1240 1245

Leu Cys Glu Lys Ala Leu Lys Tyr Leu Pro Ile Asp Lys Cys Ser
1250 1255 1260

Arg Ile Ile Pro Ala Arg Ala Arg Val Glu Cys Phe Asp Lys Phe
1265 1270 1275

Lys Val Asn Ser Thr Leu Glu Gln Tyr Val Phe Cys Thr Val Asn
1280 1285 1290

Ala Leu Pro Glu Thr Thr Ala Asp Ile Val Val Phe Asp Glu Ile
1295 1300 1305

Ser Met Ala Thr Asn Tyr Asp Leu Ser Val Val Asn Ala Arg Leu

1310 1315 1320

Arg Ala Lys His Tyr Val Tyr Ile Gly Asp Pro Ala Gln Leu Pro
1325 1330 1335

Ala Pro Arg Thr Leu Leu Thr Lys Gly Thr Leu Glu Pro Glu Tyr
1340 1345 1350

Phe Asn Ser Val Cys Arg Leu Met Lys Thr Ile Gly Pro Asp Met
1355 1360 1365

Phe Leu Gly Thr Cys Arg Arg Cys Pro Ala Glu Ile Val Asp Thr
1370 1375 1380

Val Ser Ala Leu Val Tyr Asp Asn Lys Leu Lys Ala His Lys Asp
1385 1390 1395

Lys Ser Ala Gln Cys Phe Lys Met Phe Tyr Lys Gly Val Ile Thr
1400 1405 1410

His Asp Val Ser Ser Ala Ile Asn Arg Pro Gln Ile Gly Val Val
1415 1420 1425

Arg Glu Phe Leu Thr Arg Asn Pro Ala Trp Arg Lys Ala Val Phe
1430 1435 1440

Ile Ser Pro Tyr Asn Ser Gln Asn Ala Val Ala Ser Lys Ile Leu
1445 1450 1455

Gly Leu Pro Thr Gln Thr Val Asp Ser Ser Gln Gly Ser Glu Tyr
1460 1465 1470

Asp Tyr Val Ile Phe Thr Gln Thr Thr Glu Thr Ala His Ser Cys
1475 1480 1485

Asn Val Asn Arg Phe Asn Val Ala Ile Thr Arg Ala Lys Val Gly
1490 1495 1500

Ile Leu Cys Ile Met Ser Asp Arg Asp Leu Tyr Asp Lys Leu Gln
1505 1510 1515

Phe Thr Ser Leu Glu Ile Pro Arg Arg Asn Val Ala Thr Leu Gln
1520 1525 1530

Ala Glu Asn Val Thr Gly Leu Phe Lys Asp Cys Ser Lys Val Ile
1535 1540 1545

Thr Gly Leu His Pro Thr Gln Ala Pro Thr His Leu Ser Val Asp
1550 1555 1560

Thr Lys Phe Lys Thr Glu Gly Leu Cys Val Asp Ile Pro Gly Ile
1565 1570 1575

Pro Lys Asp Met Thr Tyr Arg Arg Leu Ile Ser Met Met Gly Phe
1580 1585 1590

Lys Met Asn Tyr Gln Val Asn Gly Tyr Pro Asn Met Phe Ile Thr
1595 1600 1605

Arg Glu Glu Ala Ile Arg His Val Arg Ala Trp Ile Gly Phe Asp
1610 1615 1620

Val Glu Gly Cys His Ala Thr Arg Glu Ala Val Gly Thr Asn Leu
1625 1630 1635

Pro Leu Gln Leu Gly Phe Ser Thr Gly Val Asn Leu Val Ala Val
1640 1645 1650

Pro Thr Gly Tyr Val Asp Thr Pro Asn Asn Thr Asp Phe Ser Arg
1655 1660 1665

Val Ser Ala Lys Pro Pro Pro Gly Asp Gln Phe Lys His Leu Ile
1670 1675 1680

Pro Leu Met Tyr Lys Gly Leu Pro Trp Asn Val Val Arg Ile Lys

1685 1690 1695

Ile Val Gln Met Leu Ser Asp Thr Leu Lys Asn Leu Ser Asp Arg
1700 1705 1710

Val Val Phe Val Leu Trp Ala His Gly Phe Glu Leu Thr Ser Met
1715 1720 1725

Lys Tyr Phe Val Lys Ile Gly Pro Glu Arg Thr Cys Cys Leu Cys
1730 1735 1740

Asp Arg Arg Ala Thr Cys Phe Ser Thr Ala Ser Asp Thr Tyr Ala
1745 1750 1755

Cys Trp His His Ser Ile Gly Phe Asp Tyr Val Tyr Asn Pro Phe
1760 1765 1770

Met Ile Asp Val Gln Gln Trp Gly Phe Thr Gly Asn Leu Gln Ser
1775 1780 1785

Asn His Asp Leu Tyr Cys Gln Val His Gly Asn Ala His Val Ala
1790 1795 1800

Ser Cys Asp Ala Ile Met Thr Arg Cys Leu Ala Val His Glu Cys
1805 1810 1815

Phe Val Lys Arg Val Asp Trp Thr Ile Glu Tyr Pro Ile Ile Gly
1820 1825 1830

Asp Glu Leu Lys Ile Asn Ala Ala Cys Arg Lys Val Gln His Met
1835 1840 1845

Val Val Lys Ala Ala Leu Leu Ala Asp Lys Phe Pro Val Leu His
1850 1855 1860

Asp Ile Gly Asn Pro Lys Ala Ile Lys Cys Val Pro Gln Ala Asp
1865 1870 1875

```
Val Glu  Trp Lys Phe Tyr Asp  Ala Gln Pro Cys Ser  Asp Lys Ala
    1880                 1885                 1890

Tyr Lys  Ile Glu Glu Leu Phe  Tyr Ser Tyr Ala Thr  His Ser Asp
    1895                 1900                 1905

Lys Phe  Thr Asp Gly Val Cys  Leu Phe Trp Asn Cys  Asn Val Asp
    1910                 1915                 1920

Arg Tyr  Pro Ala Asn Ser Ile  Val Cys Arg Phe Asp  Thr Arg Val
    1925                 1930                 1935

Leu Ser  Asn Leu Asn Leu Pro  Gly Cys Asp Gly Gly  Ser Leu Tyr
    1940                 1945                 1950

Val Asn  Lys His Ala Phe His  Thr Pro Ala Phe Asp  Lys Ser Ala
    1955                 1960                 1965

Phe Val  Asn Leu Lys Gln Leu  Pro Phe Phe Tyr Tyr  Ser Asp Ser
    1970                 1975                 1980

Pro Cys  Glu Ser His Gly Lys  Gln Val Val Ser Asp  Ile Asp Tyr
    1985                 1990                 1995

Val Pro  Leu Lys Ser Ala Thr  Cys Ile Thr Arg Cys  Asn Leu Gly
    2000                 2005                 2010

Gly Ala  Val Cys Arg His His  Ala Asn Glu Tyr Arg  Leu Tyr Leu
    2015                 2020                 2025

Asp Ala  Tyr Asn Met Met Ile  Ser Ala Gly Phe Ser  Leu Trp Val
    2030                 2035                 2040

Tyr Lys  Gln Phe Asp Thr Tyr  Asn Leu Trp Asn Thr  Phe Thr Arg
    2045                 2050                 2055

Leu Gln  Ser Leu Glu Asn Val  Ala Phe Asn Val Val  Asn Lys Gly
```

2060 2065 2070

His Phe Asp Gly Gln Gln Gly Glu Val Pro Val Ser Ile Ile Asn
2075 2080 2085

Asn Thr Val Tyr Thr Lys Val Asp Gly Val Asp Val Glu Leu Phe
2090 2095 2100

Glu Asn Lys Thr Thr Leu Pro Val Asn Val Ala Phe Glu Leu Trp
2105 2110 2115

Ala Lys Arg Asn Ile Lys Pro Val Pro Glu Val Lys Ile Leu Asn
2120 2125 2130

Asn Leu Gly Val Asp Ile Ala Ala Asn Thr Val Ile Trp Asp Tyr
2135 2140 2145

Lys Arg Asp Ala Pro Ala His Ile Ser Thr Ile Gly Val Cys Ser
2150 2155 2160

Met Thr Asp Ile Ala Lys Lys Pro Thr Glu Thr Ile Cys Ala Pro
2165 2170 2175

Leu Thr Val Phe Phe Asp Gly Arg Val Asp Gly Gln Val Asp Leu
2180 2185 2190

Phe Arg Asn Ala Arg Asn Gly Val Leu Ile Thr Glu Gly Ser Val
2195 2200 2205

Lys Gly Leu Gln Pro Ser Val Gly Pro Lys Gln Ala Ser Leu Asn
2210 2215 2220

Gly Val Thr Leu Ile Gly Glu Ala Val Lys Thr Gln Phe Asn Tyr
2225 2230 2235

Tyr Lys Lys Val Asp Gly Val Val Gln Gln Leu Pro Glu Thr Tyr
2240 2245 2250

Phe Thr Gln Ser Arg Asn Leu Gln Glu Phe Lys Pro Arg Ser Gln
2255 2260 2265

Met Glu Ile Asp Phe Leu Glu Leu Ala Met Asp Glu Phe Ile Glu
2270 2275 2280

Arg Tyr Lys Leu Glu Gly Tyr Ala Phe Glu His Ile Val Tyr Gly
2285 2290 2295

Asp Phe Ser His Ser Gln Leu Gly Gly Leu His Leu Leu Ile Gly
2300 2305 2310

Leu Ala Lys Arg Phe Lys Glu Ser Pro Phe Glu Leu Glu Asp Phe
2315 2320 2325

Ile Pro Met Asp Ser Thr Val Lys Asn Tyr Phe Ile Thr Asp Ala
2330 2335 2340

Gln Thr Gly Ser Ser Lys Cys Val Cys Ser Val Ile Asp Leu Leu
2345 2350 2355

Leu Asp Asp Phe Val Glu Ile Ile Lys Ser Gln Asp Leu Ser Val
2360 2365 2370

Val Ser Lys Val Val Lys Val Thr Ile Asp Tyr Thr Glu Ile Ser
2375 2380 2385

Phe Met Leu Trp Cys Lys Asp Gly His Val Glu Thr Phe Tyr Pro
2390 2395 2400

Lys Leu Gln Ser Ser Gln Ala Trp Gln Pro Gly Val Ala Met Pro
2405 2410 2415

Asn Leu Tyr Lys Met Gln Arg Met Leu Leu Glu Lys Cys Asp Leu
2420 2425 2430

Gln Asn Tyr Gly Asp Ser Ala Thr Leu Pro Lys Gly Ile Met Met

2435 2440 2445

Asn Val Ala Lys Tyr Thr Gln Leu Cys Gln Tyr Leu Asn Thr Leu
2450 2455 2460

Thr Leu Ala Val Pro Tyr Asn Met Arg Val Ile His Phe Gly Ala
2465 2470 2475

Gly Ser Asp Lys Gly Val Ala Pro Gly Thr Ala Val Leu Arg Gln
2480 2485 2490

Trp Leu Pro Thr Gly Thr Leu Leu Val Asp Ser Asp Leu Asn Asp
2495 2500 2505

Phe Val Ser Asp Ala Asp Ser Thr Leu Ile Gly Asp Cys Ala Thr
2510 2515 2520

Val His Thr Ala Asn Lys Trp Asp Leu Ile Ile Ser Asp Met Tyr
2525 2530 2535

Asp Pro Lys Thr Lys Asn Val Thr Lys Glu Asn Asp Ser Lys Glu
2540 2545 2550

Gly Phe Phe Thr Tyr Ile Cys Gly Phe Ile Gln Gln Lys Leu Ala
2555 2560 2565

Leu Gly Gly Ser Val Ala Ile Lys Ile Thr Glu His Ser Trp Asn
2570 2575 2580

Ala Asp Leu Tyr Lys Leu Met Gly His Phe Ala Trp Trp Thr Ala
2585 2590 2595

Phe Val Thr Asn Val Asn Ala Ser Ser Ser Glu Ala Phe Leu Ile
2600 2605 2610

Gly Cys Asn Tyr Leu Gly Lys Pro Arg Glu Gln Ile Asp Gly Tyr
2615 2620 2625

Val Met His Ala Asn Tyr Ile Phe Trp Arg Asn Thr Asn Pro Ile
2630 2635 2640

Gln Leu Ser Ser Tyr Ser Leu Phe Asp Met Ser Lys Phe Pro Leu
2645 2650 2655

Lys Leu Arg Gly Thr Ala Val Met Ser Leu Lys Glu Gly Gln Ile
2660 2665 2670

Asn Asp Met Ile Leu Ser Leu Leu Ser Lys Gly Arg Leu Ile Ile
2675 2680 2685

Arg Glu Asn Asn Arg Val Val Ile Ser Ser Asp Val Leu Val Asn
2690 2695 2700

Asn

<210> 392
<211> 932
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 NSP12胺基酸序列(Wuhan Hu1)

<400> 392

Ser Ala Asp Ala Gln Ser Phe Leu Asn Arg Val Cys Gly Val Ser Ala
1 5 10 15

Ala Arg Leu Thr Pro Cys Gly Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Val Tyr
20 25 30

Arg Ala Phe Asp Ile Tyr Asn Asp Lys Val Ala Gly Phe Ala Lys Phe
35 40 45

Leu Lys Thr Asn Cys Cys Arg Phe Gln Glu Lys Asp Glu Asp Asp Asn
50 55 60

```
Leu Ile Asp Ser Tyr Phe Val Val Lys Arg His Thr Phe Ser Asn Tyr
65                  70                  75                  80

Gln His Glu Glu Thr Ile Tyr Asn Leu Leu Lys Asp Cys Pro Ala Val
                85                  90                  95

Ala Lys His Asp Phe Phe Lys Phe Arg Ile Asp Gly Asp Met Val Pro
            100                 105                 110

His Ile Ser Arg Gln Arg Leu Thr Lys Tyr Thr Met Ala Asp Leu Val
        115                 120                 125

Tyr Ala Leu Arg His Phe Asp Glu Gly Asn Cys Asp Thr Leu Lys Glu
    130                 135                 140

Ile Leu Val Thr Tyr Asn Cys Cys Asp Asp Asp Tyr Phe Asn Lys Lys
145                 150                 155                 160

Asp Trp Tyr Asp Phe Val Glu Asn Pro Asp Ile Leu Arg Val Tyr Ala
                165                 170                 175

Asn Leu Gly Glu Arg Val Arg Gln Ala Leu Leu Lys Thr Val Gln Phe
            180                 185                 190

Cys Asp Ala Met Arg Asn Ala Gly Ile Val Gly Val Leu Thr Leu Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Asp Leu Asn Gly Asn Trp Tyr Asp Phe Gly Asp Phe Ile Gln
    210                 215                 220

Thr Thr Pro Gly Ser Gly Val Pro Val Val Asp Ser Tyr Tyr Ser Leu
225                 230                 235                 240

Leu Met Pro Ile Leu Thr Leu Thr Arg Ala Leu Thr Ala Glu Ser His
                245                 250                 255

Val Asp Thr Asp Leu Thr Lys Pro Tyr Ile Lys Trp Asp Leu Leu Lys
```

260 265 270

Tyr Asp Phe Thr Glu Glu Arg Leu Lys Leu Phe Asp Arg Tyr Phe Lys
275 280 285

Tyr Trp Asp Gln Thr Tyr His Pro Asn Cys Val Asn Cys Leu Asp Asp
290 295 300

Arg Cys Ile Leu His Cys Ala Asn Phe Asn Val Leu Phe Ser Thr Val
305 310 315 320

Phe Pro Pro Thr Ser Phe Gly Pro Leu Val Arg Lys Ile Phe Val Asp
325 330 335

Gly Val Pro Phe Val Val Ser Thr Gly Tyr His Phe Arg Glu Leu Gly
340 345 350

Val Val His Asn Gln Asp Val Asn Leu His Ser Ser Arg Leu Ser Phe
355 360 365

Lys Glu Leu Leu Val Tyr Ala Ala Asp Pro Ala Met His Ala Ala Ser
370 375 380

Gly Asn Leu Leu Leu Asp Lys Arg Thr Thr Cys Phe Ser Val Ala Ala
385 390 395 400

Leu Thr Asn Asn Val Ala Phe Gln Thr Val Lys Pro Gly Asn Phe Asn
405 410 415

Lys Asp Phe Tyr Asp Phe Ala Val Ser Lys Gly Phe Phe Lys Glu Gly
420 425 430

Ser Ser Val Glu Leu Lys His Phe Phe Phe Ala Gln Asp Gly Asn Ala
435 440 445

Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Tyr Tyr Arg Tyr Asn Leu Pro Thr Met Cys
450 455 460

```
Asp Ile Arg Gln Leu Leu Phe Val Val Glu Val Val Asp Lys Tyr Phe
465                 470                 475                 480

Asp Cys Tyr Asp Gly Gly Cys Ile Asn Ala Asn Gln Val Ile Val Asn
                485                 490                 495

Asn Leu Asp Lys Ser Ala Gly Phe Pro Phe Asn Lys Trp Gly Lys Ala
            500                 505                 510

Arg Leu Tyr Tyr Asp Ser Met Ser Tyr Glu Asp Gln Asp Ala Leu Phe
        515                 520                 525

Ala Tyr Thr Lys Arg Asn Val Ile Pro Thr Ile Thr Gln Met Asn Leu
    530                 535                 540

Lys Tyr Ala Ile Ser Ala Lys Asn Arg Ala Arg Thr Val Ala Gly Val
545                 550                 555                 560

Ser Ile Cys Ser Thr Met Thr Asn Arg Gln Phe His Gln Lys Leu Leu
                565                 570                 575

Lys Ser Ile Ala Ala Thr Arg Gly Ala Thr Val Val Ile Gly Thr Ser
            580                 585                 590

Lys Phe Tyr Gly Gly Trp His Asn Met Leu Lys Thr Val Tyr Ser Asp
        595                 600                 605

Val Glu Asn Pro His Leu Met Gly Trp Asp Tyr Pro Lys Cys Asp Arg
    610                 615                 620

Ala Met Pro Asn Met Leu Arg Ile Met Ala Ser Leu Val Leu Ala Arg
625                 630                 635                 640

Lys His Thr Thr Cys Cys Ser Leu Ser His Arg Phe Tyr Arg Leu Ala
                645                 650                 655

Asn Glu Cys Ala Gln Val Leu Ser Glu Met Val Met Cys Gly Gly Ser
```

660 665 670

Leu Tyr Val Lys Pro Gly Gly Thr Ser Ser Gly Asp Ala Thr Thr Ala
675 680 685

Tyr Ala Asn Ser Val Phe Asn Ile Cys Gln Ala Val Thr Ala Asn Val
690 695 700

Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asp Gly Asn Lys Ile Ala Asp Lys Tyr Val
705 710 715 720

Arg Asn Leu Gln His Arg Leu Tyr Glu Cys Leu Tyr Arg Asn Arg Asp
725 730 735

Val Asp Thr Asp Phe Val Asn Glu Phe Tyr Ala Tyr Leu Arg Lys His
740 745 750

Phe Ser Met Met Ile Leu Ser Asp Asp Ala Val Val Cys Phe Asn Ser
755 760 765

Thr Tyr Ala Ser Gln Gly Leu Val Ala Ser Ile Lys Asn Phe Lys Ser
770 775 780

Val Leu Tyr Tyr Gln Asn Asn Val Phe Met Ser Glu Ala Lys Cys Trp
785 790 795 800

Thr Glu Thr Asp Leu Thr Lys Gly Pro His Glu Phe Cys Ser Gln His
805 810 815

Thr Met Leu Val Lys Gln Gly Asp Asp Tyr Val Tyr Leu Pro Tyr Pro
820 825 830

Asp Pro Ser Arg Ile Leu Gly Ala Gly Cys Phe Val Asp Asp Ile Val
835 840 845

Lys Thr Asp Gly Thr Leu Met Ile Glu Arg Phe Val Ser Leu Ala Ile
850 855 860

Asp Ala Tyr Pro Leu Thr Lys His Pro Asn Gln Glu Tyr Ala Asp Val
865 870 875 880

Phe His Leu Tyr Leu Gln Tyr Ile Arg Lys Leu His Asp Glu Leu Thr
885 890 895

Gly His Met Leu Asp Met Tyr Ser Val Met Leu Thr Asn Asp Asn Thr
900 905 910

Ser Arg Tyr Trp Glu Pro Glu Phe Tyr Glu Ala Met Tyr Thr Pro His
915 920 925

Thr Val Leu Gln
930

<210> 393
<211> 1128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 NSP13-14胺基酸序列(Wuhan Hu1)

<400> 393

Ala Val Gly Ala Cys Val Leu Cys Asn Ser Gln Thr Ser Leu Arg Cys
1 5 10 15

Gly Ala Cys Ile Arg Arg Pro Phe Leu Cys Cys Lys Cys Cys Tyr Asp
20 25 30

His Val Ile Ser Thr Ser His Lys Leu Val Leu Ser Val Asn Pro Tyr
35 40 45

Val Cys Asn Ala Pro Gly Cys Asp Val Thr Asp Val Thr Gln Leu Tyr
50 55 60

Leu Gly Gly Met Ser Tyr Tyr Cys Lys Ser His Lys Pro Pro Ile Ser
65 70 75 80

```
Phe Pro Leu Cys Ala Asn Gly Gln Val Phe Gly Leu Tyr Lys Asn Thr
                85                  90                  95

Cys Val Gly Ser Asp Asn Val Thr Asp Phe Asn Ala Ile Ala Thr Cys
            100                 105                 110

Asp Trp Thr Asn Ala Gly Asp Tyr Ile Leu Ala Asn Thr Cys Thr Glu
        115                 120                 125

Arg Leu Lys Leu Phe Ala Ala Glu Thr Leu Lys Ala Thr Glu Glu Thr
    130                 135                 140

Phe Lys Leu Ser Tyr Gly Ile Ala Thr Val Arg Glu Val Leu Ser Asp
145                 150                 155                 160

Arg Glu Leu His Leu Ser Trp Glu Val Gly Lys Pro Arg Pro Pro Leu
                165                 170                 175

Asn Arg Asn Tyr Val Phe Thr Gly Tyr Arg Val Thr Lys Asn Ser Lys
            180                 185                 190

Val Gln Ile Gly Glu Tyr Thr Phe Glu Lys Gly Asp Tyr Gly Asp Ala
        195                 200                 205

Val Val Tyr Arg Gly Thr Thr Thr Tyr Lys Leu Asn Val Gly Asp Tyr
    210                 215                 220

Phe Val Leu Thr Ser His Thr Val Met Pro Leu Ser Ala Pro Thr Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Gln Glu His Tyr Val Arg Ile Thr Gly Leu Tyr Pro Thr Leu
                245                 250                 255

Asn Ile Ser Asp Glu Phe Ser Ser Asn Val Ala Asn Tyr Gln Lys Val
            260                 265                 270

Gly Met Gln Lys Tyr Ser Thr Leu Gln Gly Pro Pro Gly Thr Gly Lys
```

275 280 285

Ser His Phe Ala Ile Gly Leu Ala Leu Tyr Tyr Pro Ser Ala Arg Ile
290 295 300

Val Tyr Thr Ala Cys Ser His Ala Ala Val Asp Ala Leu Cys Glu Lys
305 310 315 320

Ala Leu Lys Tyr Leu Pro Ile Asp Lys Cys Ser Arg Ile Ile Pro Ala
325 330 335

Arg Ala Arg Val Glu Cys Phe Asp Lys Phe Lys Val Asn Ser Thr Leu
340 345 350

Glu Gln Tyr Val Phe Cys Thr Val Asn Ala Leu Pro Glu Thr Thr Ala
355 360 365

Asp Ile Val Val Phe Asp Glu Ile Ser Met Ala Thr Asn Tyr Asp Leu
370 375 380

Ser Val Val Asn Ala Arg Leu Arg Ala Lys His Tyr Val Tyr Ile Gly
385 390 395 400

Asp Pro Ala Gln Leu Pro Ala Pro Arg Thr Leu Leu Thr Lys Gly Thr
405 410 415

Leu Glu Pro Glu Tyr Phe Asn Ser Val Cys Arg Leu Met Lys Thr Ile
420 425 430

Gly Pro Asp Met Phe Leu Gly Thr Cys Arg Arg Cys Pro Ala Glu Ile
435 440 445

Val Asp Thr Val Ser Ala Leu Val Tyr Asp Asn Lys Leu Lys Ala His
450 455 460

Lys Asp Lys Ser Ala Gln Cys Phe Lys Met Phe Tyr Lys Gly Val Ile
465 470 475 480

Thr His Asp Val Ser Ser Ala Ile Asn Arg Pro Gln Ile Gly Val Val
485 490 495

Arg Glu Phe Leu Thr Arg Asn Pro Ala Trp Arg Lys Ala Val Phe Ile
500 505 510

Ser Pro Tyr Asn Ser Gln Asn Ala Val Ala Ser Lys Ile Leu Gly Leu
515 520 525

Pro Thr Gln Thr Val Asp Ser Ser Gln Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr Val
530 535 540

Ile Phe Thr Gln Thr Thr Glu Thr Ala His Ser Cys Asn Val Asn Arg
545 550 555 560

Phe Asn Val Ala Ile Thr Arg Ala Lys Val Gly Ile Leu Cys Ile Met
565 570 575

Ser Asp Arg Asp Leu Tyr Asp Lys Leu Gln Phe Thr Ser Leu Glu Ile
580 585 590

Pro Arg Arg Asn Val Ala Thr Leu Gln Ala Glu Asn Val Thr Gly Leu
595 600 605

Phe Lys Asp Cys Ser Lys Val Ile Thr Gly Leu His Pro Thr Gln Ala
610 615 620

Pro Thr His Leu Ser Val Asp Thr Lys Phe Lys Thr Glu Gly Leu Cys
625 630 635 640

Val Asp Ile Pro Gly Ile Pro Lys Asp Met Thr Tyr Arg Arg Leu Ile
645 650 655

Ser Met Met Gly Phe Lys Met Asn Tyr Gln Val Asn Gly Tyr Pro Asn
660 665 670

Met Phe Ile Thr Arg Glu Glu Ala Ile Arg His Val Arg Ala Trp Ile

675 680 685

Gly Phe Asp Val Glu Gly Cys His Ala Thr Arg Glu Ala Val Gly Thr
690 695 700

Asn Leu Pro Leu Gln Leu Gly Phe Ser Thr Gly Val Asn Leu Val Ala
705 710 715 720

Val Pro Thr Gly Tyr Val Asp Thr Pro Asn Asn Thr Asp Phe Ser Arg
725 730 735

Val Ser Ala Lys Pro Pro Pro Gly Asp Gln Phe Lys His Leu Ile Pro
740 745 750

Leu Met Tyr Lys Gly Leu Pro Trp Asn Val Val Arg Ile Lys Ile Val
755 760 765

Gln Met Leu Ser Asp Thr Leu Lys Asn Leu Ser Asp Arg Val Val Phe
770 775 780

Val Leu Trp Ala His Gly Phe Glu Leu Thr Ser Met Lys Tyr Phe Val
785 790 795 800

Lys Ile Gly Pro Glu Arg Thr Cys Cys Leu Cys Asp Arg Arg Ala Thr
805 810 815

Cys Phe Ser Thr Ala Ser Asp Thr Tyr Ala Cys Trp His His Ser Ile
820 825 830

Gly Phe Asp Tyr Val Tyr Asn Pro Phe Met Ile Asp Val Gln Gln Trp
835 840 845

Gly Phe Thr Gly Asn Leu Gln Ser Asn His Asp Leu Tyr Cys Gln Val
850 855 860

His Gly Asn Ala His Val Ala Ser Cys Asp Ala Ile Met Thr Arg Cys
865 870 875 880

Leu Ala Val His Glu Cys Phe Val Lys Arg Val Asp Trp Thr Ile Glu
885 890 895

Tyr Pro Ile Ile Gly Asp Glu Leu Lys Ile Asn Ala Ala Cys Arg Lys
900 905 910

Val Gln His Met Val Val Lys Ala Ala Leu Leu Ala Asp Lys Phe Pro
915 920 925

Val Leu His Asp Ile Gly Asn Pro Lys Ala Ile Lys Cys Val Pro Gln
930 935 940

Ala Asp Val Glu Trp Lys Phe Tyr Asp Ala Gln Pro Cys Ser Asp Lys
945 950 955 960

Ala Tyr Lys Ile Glu Glu Leu Phe Tyr Ser Tyr Ala Thr His Ser Asp
965 970 975

Lys Phe Thr Asp Gly Val Cys Leu Phe Trp Asn Cys Asn Val Asp Arg
980 985 990

Tyr Pro Ala Asn Ser Ile Val Cys Arg Phe Asp Thr Arg Val Leu Ser
995 1000 1005

Asn Leu Asn Leu Pro Gly Cys Asp Gly Gly Ser Leu Tyr Val Asn
1010 1015 1020

Lys His Ala Phe His Thr Pro Ala Phe Asp Lys Ser Ala Phe Val
1025 1030 1035

Asn Leu Lys Gln Leu Pro Phe Phe Tyr Tyr Ser Asp Ser Pro Cys
1040 1045 1050

Glu Ser His Gly Lys Gln Val Val Ser Asp Ile Asp Tyr Val Pro
1055 1060 1065

Leu Lys Ser Ala Thr Cys Ile Thr Arg Cys Asn Leu Gly Gly Ala

1070 1075 1080

Val Cys Arg His His Ala Asn Glu Tyr Arg Leu Tyr Leu Asp Ala
1085 1090 1095

Tyr Asn Met Met Ile Ser Ala Gly Phe Ser Leu Trp Val Tyr Lys
1100 1105 1110

Gln Phe Asp Thr Tyr Asn Leu Trp Asn Thr Phe Thr Arg Leu Gln
1115 1120 1125

<210> 394
<211> 644
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SARS-CoV2 NSP15-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)

<400> 394

Ser Leu Glu Asn Val Ala Phe Asn Val Val Asn Lys Gly His Phe Asp
1 5 10 15

Gly Gln Gln Gly Glu Val Pro Val Ser Ile Ile Asn Asn Thr Val Tyr
20 25 30

Thr Lys Val Asp Gly Val Asp Val Glu Leu Phe Glu Asn Lys Thr Thr
35 40 45

Leu Pro Val Asn Val Ala Phe Glu Leu Trp Ala Lys Arg Asn Ile Lys
50 55 60

Pro Val Pro Glu Val Lys Ile Leu Asn Asn Leu Gly Val Asp Ile Ala
65 70 75 80

Ala Asn Thr Val Ile Trp Asp Tyr Lys Arg Asp Ala Pro Ala His Ile
85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ile Cys Ala Pro Leu Thr Val Phe Phe Asp Gly Arg Val Asp
115 120 125

Gly Gln Val Asp Leu Phe Arg Asn Ala Arg Asn Gly Val Leu Ile Thr
130 135 140

Glu Gly Ser Val Lys Gly Leu Gln Pro Ser Val Gly Pro Lys Gln Ala
145 150 155 160

Ser Leu Asn Gly Val Thr Leu Ile Gly Glu Ala Val Lys Thr Gln Phe
165 170 175

Asn Tyr Tyr Lys Lys Val Asp Gly Val Val Gln Gln Leu Pro Glu Thr
180 185 190

Tyr Phe Thr Gln Ser Arg Asn Leu Gln Glu Phe Lys Pro Arg Ser Gln
195 200 205

Met Glu Ile Asp Phe Leu Glu Leu Ala Met Asp Glu Phe Ile Glu Arg
210 215 220

Tyr Lys Leu Glu Gly Tyr Ala Phe Glu His Ile Val Tyr Gly Asp Phe
225 230 235 240

Ser His Ser Gln Leu Gly Gly Leu His Leu Leu Ile Gly Leu Ala Lys
245 250 255

Arg Phe Lys Glu Ser Pro Phe Glu Leu Glu Asp Phe Ile Pro Met Asp
260 265 270

Ser Thr Val Lys Asn Tyr Phe Ile Thr Asp Ala Gln Thr Gly Ser Ser
275 280 285

Lys Cys Val Cys Ser Val Ile Asp Leu Leu Leu Asp Asp Phe Val Glu
290 295 300

Ile Ile Lys Ser Gln Asp Leu Ser Val Val Ser Lys Val Val Lys Val
305 310 315 320

Thr Ile Asp Tyr Thr Glu Ile Ser Phe Met Leu Trp Cys Lys Asp Gly
325 330 335

His Val Glu Thr Phe Tyr Pro Lys Leu Gln Ser Ser Gln Ala Trp Gln
340 345 350

Pro Gly Val Ala Met Pro Asn Leu Tyr Lys Met Gln Arg Met Leu Leu
355 360 365

Glu Lys Cys Asp Leu Gln Asn Tyr Gly Asp Ser Ala Thr Leu Pro Lys
370 375 380

Gly Ile Met Met Asn Val Ala Lys Tyr Thr Gln Leu Cys Gln Tyr Leu
385 390 395 400

Asn Thr Leu Thr Leu Ala Val Pro Tyr Asn Met Arg Val Ile His Phe
405 410 415

Gly Ala Gly Ser Asp Lys Gly Val Ala Pro Gly Thr Ala Val Leu Arg
420 425 430

Gln Trp Leu Pro Thr Gly Thr Leu Leu Val Asp Ser Asp Leu Asn Asp
435 440 445

Phe Val Ser Asp Ala Asp Ser Thr Leu Ile Gly Asp Cys Ala Thr Val
450 455 460

His Thr Ala Asn Lys Trp Asp Leu Ile Ile Ser Asp Met Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Lys Thr Lys Asn Val Thr Lys Glu Asn Asp Ser Lys Glu Gly Phe Phe
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Gly Phe Ile Gln Gln Lys Leu Ala Leu Gly Gly Ser

500 505 510

Val Ala Ile Lys Ile Thr Glu His Ser Trp Asn Ala Asp Leu Tyr Lys
515 520 525

Leu Met Gly His Phe Ala Trp Trp Thr Ala Phe Val Thr Asn Val Asn
530 535 540

Ala Ser Ser Ser Glu Ala Phe Leu Ile Gly Cys Asn Tyr Leu Gly Lys
545 550 555 560

Pro Arg Glu Gln Ile Asp Gly Tyr Val Met His Ala Asn Tyr Ile Phe
565 570 575

Trp Arg Asn Thr Asn Pro Ile Gln Leu Ser Ser Tyr Ser Leu Phe Asp
580 585 590

Met Ser Lys Phe Pro Leu Lys Leu Arg Gly Thr Ala Val Met Ser Leu
595 600 605

Lys Glu Gly Gln Ile Asn Asp Met Ile Leu Ser Leu Leu Ser Lys Gly
610 615 620

Arg Leu Ile Ile Arg Glu Asn Asn Arg Val Val Ile Ser Ser Asp Val
625 630 635 640

Leu Val Asn Asn

<210> 395
<211> 680
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GP MARV胺基酸序列

<400> 395

Trp Thr Thr Cys Phe Phe Ile Ser Leu Ile Leu Ile Gln Gly Ile Lys

1 5 10 15

Thr Leu Pro Ile Leu Glu Ile Ala Ser Asn Asp Gln Pro Gln Asn Val
20 25 30

Asp Ser Val Cys Ser Gly Thr Leu Gln Lys Thr Glu Asp Val His Leu
35 40 45

Met Gly Phe Thr Leu Ser Gly Gln Lys Val Ala Asp Ser Pro Leu Glu
50 55 60

Ala Ser Lys Arg Trp Ala Phe Arg Thr Gly Val Pro Pro Lys Asn Val
65 70 75 80

Glu Tyr Thr Glu Gly Glu Glu Ala Lys Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val
85 90 95

Thr Asp Pro Ser Gly Lys Ser Leu Leu Leu Asp Pro Pro Thr Asn Val
100 105 110

Arg Asp Tyr Pro Lys Cys Lys Thr Ile His His Ile Gln Gly Gln Asn
115 120 125

Pro His Ala Gln Gly Ile Ala Leu His Leu Trp Gly Ala Phe Phe Leu
130 135 140

Tyr Asp Arg Ile Ala Ser Thr Thr Met Tyr Arg Gly Lys Val Phe Thr
145 150 155 160

Glu Gly Asn Ile Ala Ala Met Ile Val Asn Lys Thr Val His Lys Met
165 170 175

Ile Phe Ser Arg Gln Gly Gln Gly Tyr Arg His Met Asn Leu Thr Ser
180 185 190

Thr Asn Lys Tyr Trp Thr Ser Ser Asn Gly Thr Gln Thr Asn Asp Thr
195 200 205

Gly Cys Phe Gly Thr Leu Gln Glu Tyr Asn Ser Thr Lys Asn Gln Thr
210 215 220

Cys Ala Pro Ser Lys Thr Pro Pro Pro Pro Pro Thr Ala His Pro Glu
225 230 235 240

Ile Lys Pro Thr Ser Thr Pro Thr Asp Ala Thr Arg Leu Asn Thr Thr
245 250 255

Asn Pro Asn Ser Asp Asp Glu Asp Leu Thr Thr Ser Gly Ser Gly Ser
260 265 270

Gly Glu Gln Glu Pro Tyr Thr Thr Ser Asp Ala Val Thr Lys Gln Gly
275 280 285

Leu Ser Ser Thr Met Pro Pro Thr Leu Ser Pro Gln Pro Gly Thr Pro
290 295 300

Gln Gln Gly Gly Asn Asn Thr Asn His Ser Gln Asp Ala Ala Thr Glu
305 310 315 320

Leu Asp Asn Thr Asn Thr Thr Ala Gln Pro Pro Met Pro Ser His Asn
325 330 335

Thr Thr Thr Ile Ser Thr Asn Asn Thr Ser Lys His Asn Leu Ser Thr
340 345 350

Leu Ser Glu Pro Pro Gln Asn Thr Thr Asn Pro Asn Thr Gln Ser Met
355 360 365

Ala Thr Glu Asn Glu Lys Thr Ser Ala Pro Pro Lys Thr Thr Leu Pro
370 375 380

Pro Thr Glu Ser Pro Thr Thr Glu Lys Ser Thr Asn Asn Thr Lys Ser
385 390 395 400

Pro Thr Thr Met Glu Pro Asn Thr Thr Asn Gly His Phe Thr Ser Pro

405 410 415

Ser Ser Thr Pro Asn Ser Thr Thr Gln His Leu Ile Tyr Phe Arg Arg
420 425 430

Lys Arg Ser Ile Leu Trp Arg Glu Gly Asp Met Phe Pro Phe Leu Asp
435 440 445

Gly Leu Ile Asn Ala Pro Ile Asp Phe Asp Pro Val Pro Asn Thr Lys
450 455 460

Thr Ile Phe Asp Glu Ser Ser Ser Ser Gly Ala Ser Ala Glu Glu Asp
465 470 475 480

Gln His Ala Ser Ser Asn Ile Ser Leu Thr Leu Ser Tyr Leu Pro His
485 490 495

Thr Ser Glu Asn Thr Ala Tyr Ser Gly Glu Asn Glu Asn Asp Cys Asp
500 505 510

Ala Glu Leu Arg Ile Trp Ser Val Gln Glu Asp Asp Leu Ala Ala Gly
515 520 525

Leu Ser Trp Ile Pro Phe Phe Gly Pro Gly Ile Glu Gly Leu Tyr Thr
530 535 540

Ala Gly Leu Ile Lys Asn Gln Asn Asn Leu Val Cys Arg Leu Arg Arg
545 550 555 560

Leu Ala Asn Gln Thr Ala Lys Ser Leu Glu Leu Leu Leu Arg Val Thr
565 570 575

Thr Glu Glu Arg Thr Phe Ser Leu Ile Asn Arg His Ala Ile Asp Phe
580 585 590

Leu Leu Thr Arg Trp Gly Gly Thr Cys Lys Val Leu Gly Pro Asp Cys
595 600 605

Cys Ile Gly Ile Glu Asp Leu Ser Arg Asn Ile Ser Glu Gln Ile Asp
610 615 620

Gln Ile Lys Lys Asp Glu Gln Lys Glu Gly Thr Gly Trp Gly Leu Gly
625 630 635 640

Gly Lys Trp Trp Thr Ser Asp Trp Gly Val Leu Thr Asn Leu Gly Ile
645 650 655

Leu Leu Leu Leu Ser Ile Ala Val Leu Ile Ala Leu Ser Cys Ile Cys
660 665 670

Arg Ile Phe Thr Lys Tyr Ile Gly
675 680

<210> 396
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GP MARV之信號肽胺基酸序列

<400> 396

Trp Thr Thr Cys Phe Phe Ile Ser Leu Ile Leu Ile Gln Gly Ile Lys
1 5 10 15

Thr Leu

<210> 397
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> GP MARV之信號肽核酸序列- 經最佳化

<400> 397
tggacgacct gcttcttcat ctccctaatc ctaatccagg gaatcaagac ccta 54

<210> 398
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GP MARV之跨膜域胺基酸序列

<400> 398

Trp Trp Thr Ser Asp Trp Gly Val Leu Thr Asn Leu Gly Ile Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Ser Ile Ala Val Leu Ile Ala Leu Ser Cys Ile Cys Arg Ile
20 25 30

Phe Thr Lys Tyr Ile Gly
35

<210> 399
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> GP MARV之跨膜域核酸序列 - 經最佳化

<400> 399
tggtggacat ctgactgggg agtcctaacg aacctaggaa tcctactact attgtcgatc 60

gcggtcctaa tcgcgctatc ctgtatctgt agaatcttca ccaagtacat cgga 114

<210> 400
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MARVVP 40胺基酸序列

<400> 400

Ala Ser Ser Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Met Gln Tyr Leu Asn Pro Pro
1 5 10 15

```
Pro Tyr Ala Asp His Gly Ala Asn Gln Leu Ile Pro Ala Asp Gln Leu
            20                  25                  30

Ser Asn Gln His Gly Ile Thr Pro Asn Tyr Val Gly Asp Leu Asn Leu
        35                  40                  45

Asp Asp Gln Phe Lys Gly Asn Val Cys His Ala Phe Thr Leu Glu Ala
    50                  55                  60

Ile Ile Asp Ile Ser Ala Tyr Asn Glu Arg Thr Val Lys Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ala Trp Leu Pro Leu Gly Ile Met Ser Asn Phe Glu Tyr Pro Leu Ala
                85                  90                  95

His Thr Val Ala Ala Leu Leu Thr Gly Ser Tyr Thr Ile Thr Gln Phe
            100                 105                 110

Thr His Asn Gly Gln Lys Phe Val Arg Val Asn Arg Leu Gly Thr Gly
        115                 120                 125

Ile Pro Ala His Pro Leu Arg Met Leu Arg Glu Gly Asn Gln Ala Phe
    130                 135                 140

Ile Gln Asn Met Val Ile Pro Arg Asn Phe Ser Thr Asn Gln Phe Thr
145                 150                 155                 160

Tyr Asn Leu Thr Asn Leu Val Leu Ser Val Gln Lys Leu Pro Asp Asp
                165                 170                 175

Ala Trp Arg Pro Ser Lys Asp Lys Leu Ile Gly Asn Thr Met His Pro
            180                 185                 190

Ala Ile Ser Ile His Pro Asn Leu Pro Pro Ile Val Leu Pro Thr Val
        195                 200                 205

Lys Lys Gln Ala Tyr Arg Gln His Lys Asn Pro Asn Asn Gly Pro Leu
```

210 215 220

Leu Ala Ile Ser Gly Ile Leu His Gln Leu Arg Val Glu Lys Val Pro
225 230 235 240

Glu Lys Thr Ser Leu Phe Arg Ile Ser Leu Pro Ala Asp Met Phe Ser
245 250 255

Val Lys Glu Gly Met Met Lys Lys Arg Gly Glu Ser Ser Pro Val Val
260 265 270

Tyr Phe Gln Ala Pro Glu Asn Phe Pro Leu Asn Gly Phe Asn Asn Arg
275 280 285

Gln Val Val Leu Ala Tyr Ala Asn Pro Thr Leu Ser Ala Ile
290 295 300

<210> 401
<211> 912
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MARVVP 40核酸序列 - 經最佳化

<400> 401
gcgtctagtt ctaattataa tacttatatg caatatctaa atccaccacc atatgcggat 60

catggtgcta atcaactaat tccagcggat caactatcta atcaacatgg aattacacca 120

aattatgttg gagatctaaa tctagatgat cagtttaaag gaaatgtttg tcatgcgttt 180

acactagaag cgattattga tatttctgcg tataatgaaa gaacagtaaa aggtgtacca 240

gcttggctac cactaggaat tatgtctaat tttgaatatc cactagcgca tacagtagcg 300

gcgctattga caggatctta tacaattaca cagtttacac ataatggaca aaagtttgtt 360

agagtaaata gactaggaac tggaatacca gcgcatccac taagaatgct aagagaagga 420

aatcaagctt ttattcaaaa tatggttatt ccaagaaatt tctctacaaa tcagtttact 480

tataatctaa ctaatctagt actatctgta caaaagctac cagatgatgc ttggagacca 540

tctaaagata aactaattgg aaatacaatg catccagcga tttctattca tccaaatcta 600

ccaccaatag tactaccaac tgtaaagaaa caagcgtata gacaacataa gaatccaaat 660

aatggaccac tattggcgat ttctggaatt ctacatcaac taagagtaga aaaggtacca 720

gaaaagacat ctttgtttag aatttctcta ccagcggata tgttttctgt aaaagaagga 780

atgatgaaga aaagaggaga atcttctcca gtagtatatt ttcaagcgcc agaaaatttt 840

ccattgaatg gttttaataa tagacaagta gtactagcgt atgcgaatcc aacactatct 900

gcgatataat aa 912

<210> 402
<211> 1608
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MUC-1- MARV GPTM-最佳化核酸序列

<400> 402
atgacacctg gaacacaatc tccattcttc ctactactac tattgacagt actaacagta 60

gtaacaggat ctggacatgc gtctagtaca ccaggtggag agaaggaaac atctgcgact 120

caaagatctt ctgtaccatc ttctacagag aagaatgcgg tatctatgac atctagtgta 180

ctatcttctc attctcctgg atctggatct tctactacac aaggacaaga tgtaacacta 240

gcgccagcta cagaaccagc ttctggatct gctgctactt ggggtcaaga tgttacttct 300

gttccagtaa caagaccagc gctaggatct acaacaccac cagcgcatga tgtaacaagt 360

gcgccagata ataagccagc gcctggttct actgctccac cagctcatgg tgttacttca 420

gcgcctgata caagacccgc acccggatct accgctccgc ctgcacacgg cgtcacatct 480

gctcccgaca ctcgtccagc tcctggtagc acagcacctc cagcgcatgg agtaaccagt 540

gcaccagata cccgacctgc gccgggcagt actgccccac cggcccacgg ggtgacgagc 600

gccccggaca cgcgcccagc tccagggtca acggcgcccc ctgctcatgg tgttacaagt 660

gcacctgata atagacctgc gttgggatct actgcgcctc cagttcataa tgtaacatca 720

gcgtctggaa gtgcgtctgg ttctgcgtct acattggttc ataatggtac atctgcgaga 780

gcgacaacaa ctccagcgtc taagtctaca ccattctcta ttccatctca tcattctgat 840

acaccaacaa cattggcgag tcattctaca aagacagatg cgagttctac acatcattct 900

actgtaccac cactaacatc ttctaatcat agtacatctc cacaactatc tactggtgta 960

tctttcttct tcctatcctt tcatatttct aatctacagt tcaattctag tttggaagat 1020

ccatctacag attattatca agaactacaa agagatattt ctgaaatgtt tctacaaata 1080

tataaacaag gaggatttct aggactatct aatattaagt ttagaccagg atctgtagta 1140

gttcaactaa ctctagcgtt tagagaaggt actattaatg tacatgatgt tgaaacacag 1200

tttaatcaat ataagacaga agcggcgtct agatataatc taacaatttc tgatgtatct 1260

gtatctgatg ttccatttcc attctctgcg caatctggtg ctggtgtatg gtggacatct 1320

gattggggag tactaactaa tctaggaatt ctactattgc tatctattgc ggtactaatt 1380

gcgctatctt gtatatgtag aagaaagaat tatggacaac tagatatttt cccagcgaga 1440

gatacttatc atccaatgtc tgaatatcca acatatcata cacatggaag atatgtacca 1500

ccttcttcaa cagatagatc tccatatgag aaggtatctg cgggaaatgg tggttcttct 1560

ctatcttata caaatccagc ggtagcggcg acttctgcga atctataa 1608

<210> 403
<211> 535
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MUC-1 - MARV GPTM-胺基酸序列

<400> 403

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
1 5 10 15

Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
20 25 30

Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
35 40 45

Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
50 55 60

Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
65 70 75 80

Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln
85 90 95

Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
100 105 110

Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
115 120 125

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
130 135 140

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
145 150 155 160

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
165 170 175

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
180 185 190

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
195 200 205

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn
210 215 220

Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser
225 230 235 240

Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly

245 250 255

Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro Phe
260 265 270

Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr Leu Ala Ser His
275 280 285

Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser Thr Val Pro Pro
290 295 300

Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val
305 310 315 320

Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser
325 330 335

Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp
340 345 350

Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly
355 360 365

Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr
370 375 380

Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln
385 390 395 400

Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile
405 410 415

Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser
420 425 430

Gly Ala Gly Val Trp Trp Thr Ser Asp Trp Gly Val Leu Thr Asn Leu
435 440 445

Gly Ile Leu Leu Leu Ser Ile Ala Val Leu Ile Ala Leu Ser Cys
450 455 460

Ile Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg
465 470 475 480

Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly
485 490 495

Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val
500 505 510

Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val
515 520 525

Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
530 535

<210> 404
<211> 912
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 馬堡病毒(Marburg virus) VP40核酸序列

<400> 404
atggcgtcta gttctaatta taatacttat atgcaatatc taaatccacc accatatgcg 60

gatcatggtg ctaatcaact aattccagcg gatcaactat ctaatcaaca tggaattaca 120

ccaaattatg ttggagatct aaatctagat gatcagttta aaggaaatgt ttgtcatgcg 180

tttacactag aagcgattat tgatatttct gcgtataatg aaagaacagt aaaaggtgta 240

ccagcttggc taccactagg aattatgtct aattttgaat atccactagc gcatacagta 300

gcggcgctat tgacaggatc ttatacaatt acacagttta cacataatgg acaaaagttt 360

gttagagtaa atagactagg aactggaata ccagcgcatc cactaagaat gctaagagaa 420

ggaaatcaag cttttattca aaatatggtt attccaagaa atttctctac aaatcagttt 480

acttataatc taactaatct agtactatct gtacaaaagc taccagatga tgcttggaga 540

ccatctaaag ataaactaat tggaaataca atgcatccag cgatttctat tcatccaaat 600

ctaccaccaa tagtactacc aactgtaaag aaacaagcgt atagacaaca taagaatcca 660

aataatggac cactattggc gatttctgga attctacatc aactaagagt agaaaaggta 720

ccagaaaaga catctttgtt tagaatttct ctaccagcgg atatgttttc tgtaaaagaa 780

ggaatgatga agaaaagagg agaatcttct ccagtagtat attttcaagc gccagaaaat 840

tttccattga atggttttaa taatagacaa gtagtactag cgtatgcgaa tccaacacta 900

tctgcgatat aa 912

<210> 405
<211> 303
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 馬堡病毒VP40 胺基酸序列

<400> 405

Met Ala Ser Ser Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Met Gln Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15

Pro Pro Tyr Ala Asp His Gly Ala Asn Gln Leu Ile Pro Ala Asp Gln
20 25 30

Leu Ser Asn Gln His Gly Ile Thr Pro Asn Tyr Val Gly Asp Leu Asn
35 40 45

Leu Asp Asp Gln Phe Lys Gly Asn Val Cys His Ala Phe Thr Leu Glu
50 55 60

Ala Ile Ile Asp Ile Ser Ala Tyr Asn Glu Arg Thr Val Lys Gly Val
65 70 75 80

Pro Ala Trp Leu Pro Leu Gly Ile Met Ser Asn Phe Glu Tyr Pro Leu
85 90 95

```
Ala His Thr Val Ala Ala Leu Leu Thr Gly Ser Tyr Thr Ile Thr Gln
            100                 105                 110

Phe Thr His Asn Gly Gln Lys Phe Val Arg Val Asn Arg Leu Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ile Pro Ala His Pro Leu Arg Met Leu Arg Glu Gly Asn Gln Ala
    130                 135                 140

Phe Ile Gln Asn Met Val Ile Pro Arg Asn Phe Ser Thr Asn Gln Phe
145                 150                 155                 160

Thr Tyr Asn Leu Thr Asn Leu Val Leu Ser Val Gln Lys Leu Pro Asp
                165                 170                 175

Asp Ala Trp Arg Pro Ser Lys Asp Lys Leu Ile Gly Asn Thr Met His
            180                 185                 190

Pro Ala Ile Ser Ile His Pro Asn Leu Pro Pro Ile Val Leu Pro Thr
        195                 200                 205

Val Lys Lys Gln Ala Tyr Arg Gln His Lys Asn Pro Asn Asn Gly Pro
    210                 215                 220

Leu Leu Ala Ile Ser Gly Ile Leu His Gln Leu Arg Val Glu Lys Val
225                 230                 235                 240

Pro Glu Lys Thr Ser Leu Phe Arg Ile Ser Leu Pro Ala Asp Met Phe
                245                 250                 255

Ser Val Lys Glu Gly Met Met Lys Lys Arg Gly Glu Ser Ser Pro Val
            260                 265                 270

Val Tyr Phe Gln Ala Pro Glu Asn Phe Pro Leu Asn Gly Phe Asn Asn
        275                 280                 285

Arg Gln Val Val Leu Ala Tyr Ala Asn Pro Thr Leu Ser Ala Ile
```

290 295 300

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成9聚體肽

<400> 406

Ser Tyr Val Pro Ser Ala Glu Gln Ile
1 5

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成9聚體肽

<400> 407

Tyr Leu Asn Lys Ile Gln Asn Ser Leu
1 5

<210> 408
<211> 1158
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 5xLD01

<400> 408
atggacgcca tgaagagagg actttgttgc gtcctactac tatgcggagc ggtattcgta 60

tctccgtcgc aagaaattca cgcgagattc agaagaggtg ccagatgcag aagaacatct 120

accggacaga tctccacctt gagagtaaat atcacagcgc cgctatctca gagagccaag 180

agaggatcgg gagcgacaaa cttctcgcta ttgaaacaag cgggagatgt cgaagagaac 240

ccaggaccag atgctatgaa gagaggactt tgctgcgtat tgctattgtg cggagccgtc 300

ttcgtctcac catctcaaga aatccatgcc agattcagaa gaggtgctag atgtagaaga 360

acctccacgg gacaaatcag taccctaaga gttaacatca ccgcgccgtt gagtcaaaga 420

gctaagagag gttccggagc caccaacttc agtttgctaa agcaggcggg agatgtggaa 480

gagaatcctg gtcctgacgc aatgaagaga ggactttgct gcgttctatt gctatgcggt 540

gccgtctttg tttctccgag tcaagagata cacgctagat tcagaagagg tgcaagatgt 600

agaagaacct cgaccggtca aatctcgacg cttagagtca atattaccgc gccattgtcg 660

cagagagcga agagaggatc gggagccact aatttcagtc tacttaagca agcgggagat 720

gtagaggaga atcctggacc ggatgccatg aagagaggac tttgttgcgt tctgttgctt 780

tgcggagctg tgttcgtcag tccttctcaa gagattcatg caagattcag aagaggtgca 840

agatgcagaa gaaccagtac gggacagatt tcgacattaa gagtgaacat tactgcgcct 900

ttgtctcaaa gagcgaagag aggttccgga gcgacgaatt tctcgttgct caagcaagcg 960

ggagatgtag aagagaaccc aggacctgat gcaatgaaga gaggactttg ttgcgtatta 1020

cttctttgcg gtgcagtgtt tgtctcgccg tcacaagaga tccacgcaag attcagaaga 1080

ggtgccagat gtagaagaac tagtacagga caaatctcca cgctaagagt aaacataacg 1140

gcaccactat ctcaataa 1158

<210> 409
<211> 1101
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 5xLD10

<400> 409
atggacgcca tgaagagagg actttgttgc gtcctactac tatgcggagc ggtattcgta 60

tctccgtcgc aagaaattca cgcgagattc agaagaggtg ccagatctac aggacagatc 120

tctaccctaa gagtcaatat cacagcgccg ctatctcaga gagcgaagag aggatcggga 180

gcgacaaact tctcgctatt gaaacaagcg ggagatgtcg aggagaaccc aggaccagat 240

gctatgaaga gaggactttg ctgcgtattg ctattgtgcg gagccgtgtt cgtctcgcca 300

tctcaagaaa tccatgccag attcagaaga ggtgctagaa gtaccggaca aatctccacg 360

ttgagagtaa acattaccgc gccgttgtcg caaagagcta agagaggttc cggagccact 420

aacttcagtt tgctaaagca ggcgggagat gtggaagaga atcctggtcc tgacgcaatg 480

aagagaggac tttgctgcgt tctattgcta tgcggtgccg tctttgtttc tccgagtcaa 540

gagatacacg ctagattcag aagaggtgct agatccacgg gacaaatcag tacccttaga 600

gtgaacatca cggcgccact ttctcaaaga gccaagagag gttccggagc gaccaatttc 660

tcgttgctaa agcaagcggg agatgtagaa gagaatcccg gaccggatgc catgaagaga 720

ggactttgtt gcgtgctgtt gctttgcgga gctgtgttcg tcagtccttc tcaagagatt 780

catgcaagat tcagaagagg tgcaagatcg accggtcaaa tttcgacgct aagagttaac 840

ataacggcgc ccttgagtca gagagccaag agaggatcgg gagccactaa cttctcgttg 900

ttgaagcagg cgggagatgt agaagagaat ccgggtccag atgcaatgaa gagaggactt 960

tgttgcgtat tacttctttg cggtgcagtg tttgtctcgc cgtcacaaga gatccacgca 1020

agattcagaa gaggtgccag aagtacgggt caaattagta ccttgagagt caatattacg 1080

gcgcctttgt cacagtaatg a 1101

<210> 410
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> p55 LD10 F引子

<400> 410
agatcggaga tgactgcgat g 21

<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> p54 LD10R/ GFP R引子

<400> 411

cgatggatgg tcagattgtc c 21

<210> 412
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> p35 MUC-1 F引子

<400> 412
gagaggacgg gagaattaac ta 22

<210> 413
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> p36 MUC-1 R

<400> 413
tggtaggaat accagatacg ac 22

<210> 414
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> p44 VP40 F引子

<400> 414
ggagcagagt ttacatcttc caa 23

<210> 415
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> p10 VP40 R引子

<400> 415
ctccgtgaga atatccttgc tc 22

202246514

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含異源多順反子核酸序列，其中該多順反子核酸序列編碼(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$，其中x=2-10，且M為甲硫胺酸。

【請求項2】

一種包含異源多順反子核酸序列之rMVA病毒載體，其中該多順反子核酸序列編碼((M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽))，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含選自SEQ ID NO. 1-56之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項4】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項5】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該免疫檢查點抑制劑肽包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項6】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ ID NO: 57-90之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項7】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ

ID NO: 65之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該分泌信號肽包含選自SEQ ID NO: 66之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該可裂解肽包含選自SEQ ID NO: 91至127之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項10】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該可裂解肽係SEQ ID NO: 123之胺基酸或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項11】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸序列編碼選自SEQ ID NO: 309-324之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項12】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中$x \geq 4$。

【請求項13】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中x=3、4或5。

【請求項14】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸序列編碼選自SEQ ID NO: 325-340之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項15】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸序列編碼選自SEQ ID NO: 341-348之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項16】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸序列編碼SEQ ID NO: 337之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項17】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸序列插入兩個必需及高度保守MVA基因之間。

【請求項18】

如請求項1至2中任一項之rMVA，其中該多順反子核酸序列係插入至該rMVA中在選自MVA基因I8R與G1L之間、在MVA基因A50R與B1R之間的經重構及修飾之缺失位點III、或在MVA基因A5與A6L之間的位點處。

【請求項19】

一種rMVA病毒載體，其包含：

i)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

ii)第二核酸序列，其編碼包含抗原肽之胺基酸序列；

其中該免疫檢查點抑制劑係選自SEQ ID NO: 1-57之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列；及

其中該第一核酸序列及該第二核酸序列處於牛痘病毒啟動子之控制下。

【請求項20】

如請求項19之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由感染物及腫瘤相關抗原組成之群。

【請求項21】

如請求項20之rMVA，其中該感染物係病毒、細菌、真菌、寄生蟲或阿米巴原蟲。

【請求項22】

如請求項21之rMVA，其中該病毒係選自由以下組成之群：腺病毒；疱疹病毒；痘病毒；單股DNA；微小病毒；雙股RNA病毒；里奧病毒(Reovirus)；正單股RNA病毒；冠狀病毒(Coronavirus)；小核糖核酸病毒(Picornavirus)；披衣病毒(Togavirus)；負單股RNA病毒；正黏液病毒(Orthomyxovirus)；棒狀病毒(Rhabdovirus)；單股RNA反轉錄病毒(RNA-Retrovirus)；雙股DNA反轉錄病毒(DNA-Retrovirus)；黃病毒科(Flaviviridae)病毒；α病毒(Alphavirus)；絲狀病毒科(Filoviridae)病毒；副黏液病毒科(Paramyxoviridae)病毒；棒狀病毒科(Rhabdoviridae)病毒；尼亞米病毒科病毒(Nyamiviridae virus)；沙粒病毒科(Arenaviridae)病毒；布尼亞病毒科病毒(Bunyaviridae virus)；或蛇形病毒科(Ophioviridae)病毒；及正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)病毒。

【請求項23】

如請求項19之rMVA，其中該抗原肽係衍生自伊波拉病毒(Ebola virus)、伊波拉病毒之包膜醣蛋白、伊波拉病毒之基質蛋白VP40；賴薩病毒(Lassa virus)、賴薩病毒蛋白Z；茲卡病毒(Zika virus)、茲卡病毒非結構蛋白1 (NSP-1)；馬堡病毒(Marburg virus)；馬堡病毒醣蛋白；馬堡VP40基質蛋白；瘧原蟲屬(Plasmodium sp.)寄生蟲；鐮狀瘧原蟲(Plasmodium falciparum)；瘧原蟲屬環子孢子蛋白(Plasmodium sp. circumsporozoite protein)(CSP)；瘧原蟲屬雄配子母細胞表面蛋白P230p(Plasmodium sp. male

gametocyte surface protein P230p) (Pfs230抗原)；橫穿細胞所必需之瘧原蟲屬子孢子微線體蛋白(Plasmodium sp. sporozoite micronemal protein essential for cell traversal，SPECT2)；瘧原蟲屬GTP結合蛋白；推定抗原；人類免疫缺乏病毒；HIV Env蛋白；HIV gp41；HIV gp120；HIV gp160；HIV Gag蛋白；HIV MA；HIV CA；HIV SP1；HIV NC；HIV SP2；HIV P6；HIV Pol蛋白；HIV RT；HIV核糖核酸酶H；HIV IN；及HIV PR；或其片段。

【請求項24】

如請求項19之rMVA，其中該抗原肽係衍生自由以下組成之群：賴薩病毒醣蛋白；賴薩病毒Z蛋白；伊波拉病毒醣蛋白；伊波拉病毒VP40蛋白；茲卡病毒；SARS-CoV2；SARS-CoV2全長S蛋白武漢病毒株；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2 S蛋白；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長S蛋白δ變異體+；藉由2個脯胺酸取代穩定之SARS-CoV2全長S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白；具有K417T、E484K及N501Y取代之SARS-CoV2全長穩定S蛋白；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體；SARS-CoV2全長穩定S蛋白δ變異體+；SARS-CoV2 E蛋白；SARS-CoV2 M蛋白；SARS-CoV2 PP1ab聚合蛋白胺基酸序列；SARS-CoV2 PP1a聚合蛋白胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP1-3胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP4-11胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 ORF1b聚合蛋白NSP12-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP12胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP13-14胺基酸序列(Wuhan Hu1)；SARS-CoV2 NSP15-16胺基酸序列(Wuhan Hu1)；MUC-1 MARV GPTM胺基酸序列；馬堡病毒VP40胺

基酸序列；及MUC-1-ECD-MARVTM-ICD序列；或其片段。

【請求項25】

如請求項19之rMVA，其中該抗原肽為衍生自以下之腫瘤相關抗原：癌胚腫瘤相關抗原、癌病毒腫瘤相關抗原、過度表現/積聚腫瘤相關抗原、癌症-睪丸腫瘤相關抗原、譜系限制性腫瘤相關抗原、突變腫瘤相關抗原或個體基因型腫瘤相關抗原或其片段。

【請求項26】

如請求項20之rMVA，其中該腫瘤相關抗原係衍生自b黑素瘤抗原(BAGE)家族、癌症相關基因(CAGE)家族、G抗原(GAGE)家族、黑素瘤抗原(MAGE)家族、肉瘤抗原(SAGE)家族及X抗原(XAGE)家族、CT9、CT10、NY-ESO-1、L抗原(LAGE) 1、傾向在腫瘤中表現之黑素瘤抗原(PRAME)及滑膜肉瘤X (SSX) 2、由T細胞-1/2識別之黑素瘤抗原(Melan-A/MART-1/2)、Gp100/pmel17、酪胺酸相關蛋白(TRP) 1及2、胰多肽(P. polypeptide)、黑皮質素1受體(MC1R)及前列腺特異性抗原、β-連環蛋白、乳癌抗原(BRCA) 1/2、週期素依賴性激酶(CDK) 4、慢性骨髓性白血病抗原(CML) 66、纖維結合蛋白、p53、Ras或TGF-βRII或其片段。

【請求項27】

如請求項19之rMVA，其中該抗原肽係衍生自黏蛋白1或其片段。

【請求項28】

如請求項27之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係由核酸序列SEQ ID NO: 402或與其至少95%一致之核酸序列編碼。

【請求項29】

如請求項27之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽為SEQ ID NO: 403或與

其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項30】

如請求項27之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1之胞外域片段。

【請求項31】

如請求項30之rMVA，其中人類黏蛋白1之胞外域片段係選自SEQ ID NO: 358-361或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項32】

如請求項27之rMVA，其中該黏蛋白1抗原肽係人類黏蛋白1之胞內域片段。

【請求項33】

如請求項32之rMVA，其中人類黏蛋白1之胞內域片段為SEQ ID NO: 362或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項34】

如請求項19之rMVA，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 349-357之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項35】

如請求項19之方法，其中該抗原肽係衍生自選自SEQ ID NO: 358-394之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項36】

如請求項19之rMVA，其中該第二核酸序列係在甲硫胺酸(M)起始密碼子下游之開放閱讀框架中。

【請求項37】

如請求項19之rMVA，其中該等第一核酸序列及該等第二核酸序列係插入兩組必需及高度保守MVA基因之間。

【請求項38】

如請求項19之rMVA，其中該第一核酸序列係插入至該rMVA中在選自MVA基因A5與A6L之間的位點處，且該第二核酸序列係插入至MVA基因I8R與G1L之間。

【請求項39】

如請求項19之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子係選自SEQ ID NO: 128-308之核酸序列。

【請求項40】

如請求項19之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子係SEQ ID NO: 130或與其至少95%一致之核酸序列。

【請求項41】

一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

a)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

b)第二核酸序列，其編碼包含(分泌信號肽-抗原肽)之胺基酸序列；

其中該分泌信號肽為SEQ ID NO: 66，該免疫檢查點抑制劑肽為SEQ ID NO: 1，且該第一核酸序列及該第二核酸序列處於一或多個牛痘病毒啟動子之控制下。

【請求項42】

一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

a)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

b)第二核酸序列，其編碼包含抗原肽之胺基酸序列；

其中該分泌信號肽為SEQ ID NO: 66，該免疫檢查點抑制劑肽為SEQ ID NO: 5，且該第一核酸序列及該第二核酸序列處於一或多個牛痘病毒啟動子之控制下。

【請求項43】

一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

a)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

b)第二核酸序列，其編碼包含(黏蛋白1多肽-醣蛋白跨膜肽)之胺基酸序列；

c)第三核酸序列，其編碼包含病毒基質蛋白之胺基酸序列；

其中該分泌信號肽為SEQ ID NO: 66，該免疫檢查點抑制劑肽為SEQ ID NO: 5，且該第一核酸序列、該第二核酸序列及該第三核酸序列處於牛痘病毒啟動子之控制下。

【請求項44】

如請求項43之rMVA，其中該醣蛋白跨膜肽包含SEQ ID NO: 398之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項45】

如請求項43之rMVA，其中該病毒基質蛋白包含SEQ ID NO: 400之

胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項46】

一種重組修飾型安卡拉牛痘(rMVA)病毒載體，其包含：

a)第一核酸序列，其編碼包含(M)(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽-可裂解肽)$_x$(分泌信號肽-免疫檢查點抑制劑肽)的胺基酸序列，其中x=1-10，且M為甲硫胺酸；及

b)第二核酸序列，其編碼包含(黏蛋白1胞外片段肽-醣蛋白跨膜肽-黏蛋白1胞內片段肽)之嵌合胺基酸序列；及

c)第三核酸序列，其編碼包含馬堡病毒VP40基質蛋白之胺基酸序列；

其中該分泌信號肽包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列，該免疫檢查點抑制劑肽為SEQ ID NO: 5，該馬堡病毒VP40蛋白包含SEQ ID NO: 400之胺基酸序列，且該第一核酸序列、該第二核酸序列及該第三核酸序列處於牛痘病毒啟動子之控制下；且其中在表現時，該嵌合胺基酸序列及該VP40基質蛋白能夠一起組裝，形成病毒樣粒子(VLP)。

【請求項47】

如請求項46之rMVA，其中該黏蛋白1胞外片段肽-醣蛋白跨膜肽-黏蛋白1胞內片段肽包含SEQ ID NO: 403之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項48】

如請求項46之rMVA，其中該可裂解肽包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列或與其至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項49】

如請求項46之rMVA，其中所編碼之抗原肽胺基酸序列係在甲硫胺酸(M)起始密碼子下游之開放閱讀框架中。

【請求項50】

如請求項46之rMVA，其中該第一核酸序列係插入至該rMVA中在MVA基因A5與A6L之間的位點處，該第二核酸序列係插入在MVA基因I8R與G1L之間，且該第三核酸序列係插入在MVA基因A50R與B1R之間的經重構及修飾之缺失位點III處。

【請求項51】

如請求項46之rMVA，其中該牛痘病毒啟動子係SEQ ID NO: 130或與其至少95%一致之核酸序列。

【發明圖式】

【圖3】

【圖2A】

圖23

S2-先波除否區示色實#1
S2-先波除否區示色實#2
S2-先波除否區示色實#3
S1
S1
S1
S1
S1
S1
S2
S2
先次至三讀表決
先次至三讀表決
否反
否反
圖1A
圖1B
分沙

S2-先波除雲訊元資料#1
S2-先波除雲訊元資料#2
S2-先波除雲訊元資料#3
CEVSEL
系統序列
先波除雲訊元資料#1
先波除雲訊元資料#2
先波除雲訊元資料#3
分次
【圖33】

該檢體移置位點
裂解位點
RAKAGSGAANSLMKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 123)
CLVSEL
裂解序列
異次型三聚素/
CLVSEL
裂解序列
S2-免疫除害肽六聚體#3
S2-免疫除害肽六聚體#2
S2-免疫除害肽六聚體#1
S2
S1
S2
S1
S2
S1
異次型三聚素/
CLVSEL
裂解序列
異次型三聚素/
CLVSEL
裂解序列
免疫除害肽
六聚體#3
免疫除害肽
六聚體#2
免疫除害肽
六聚體#1
S2
S1
S2
S1
S2
S1
分泌
共轉譯及轉譯後加工
檢體
（圖3C）

〔圖4A〕

【圖43】

V1 信號法
名波除雪指令信號法
F1 表算法
C1 信號法
方案法
C2 V 法
重複 1 ~ 6 次
7（圖 5A）

5'
3'
SS-TCT#1 ORF
SS-TCT#2 ORF
SS-TCT#3 ORF
Case-特異-CCTV ORF
5'
3'
5'
3'
5'
3'
5'
3'

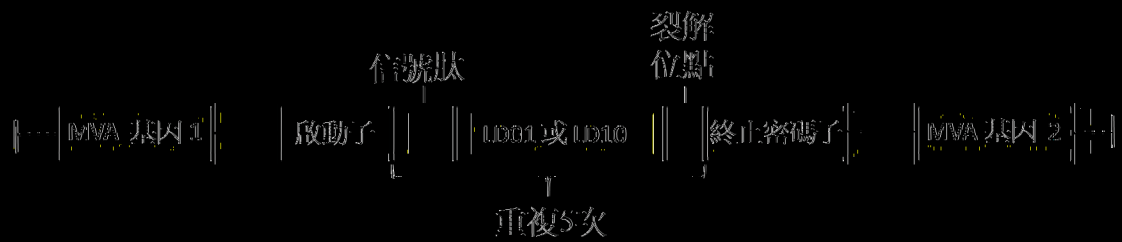
【圖3】

次世代通訊技術
5G通訊技術
多波束技術
GPU技術
自我校準技術
多波束形成技術
5G通訊技術
自我校準技術
多波束形成技術
重複1~10次

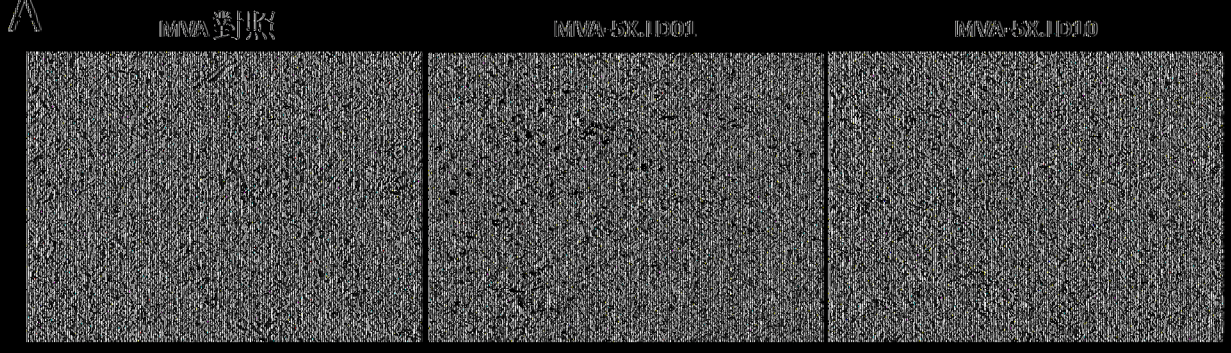
（圖6A）

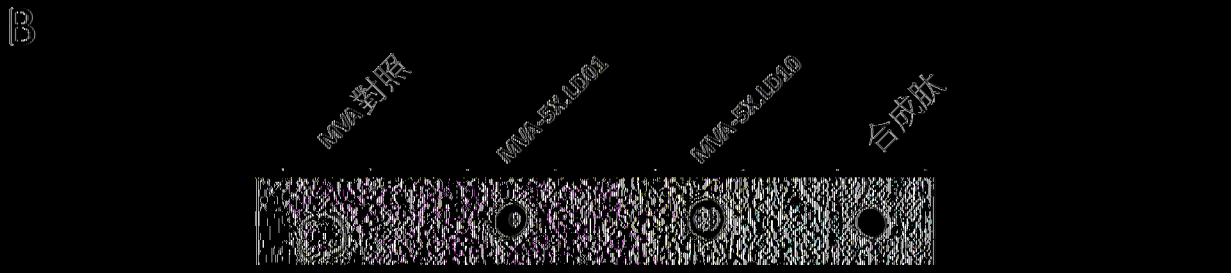
SS-ICD #1
ORF
SS-ICD #2
ORF
SS-ICD #3
ORF
CPSP-お気-CPTV
ORF
細胞膜貫通領域
ORF
細胞外領域
細胞内領域
細胞膜貫通領域
細胞外領域
細胞内領域
細胞膜貫通領域
細胞外領域
細胞内領域
細胞膜貫通領域
細胞外領域
細胞内領域
5'
3'
5'
3'

【図63】


…
MVA 基因 1
啟動子
作物胜肽
LD01或LD10
裂解
位點
終止密碼子
MVA 基因 2
…
重複5次

〔圖7〕


A
MVA對照
MVA-5X.LD01
MVA-5X.LD10


B
MVA對照
MVA-5X.LD01
MVA-5X.LD10
合成肽

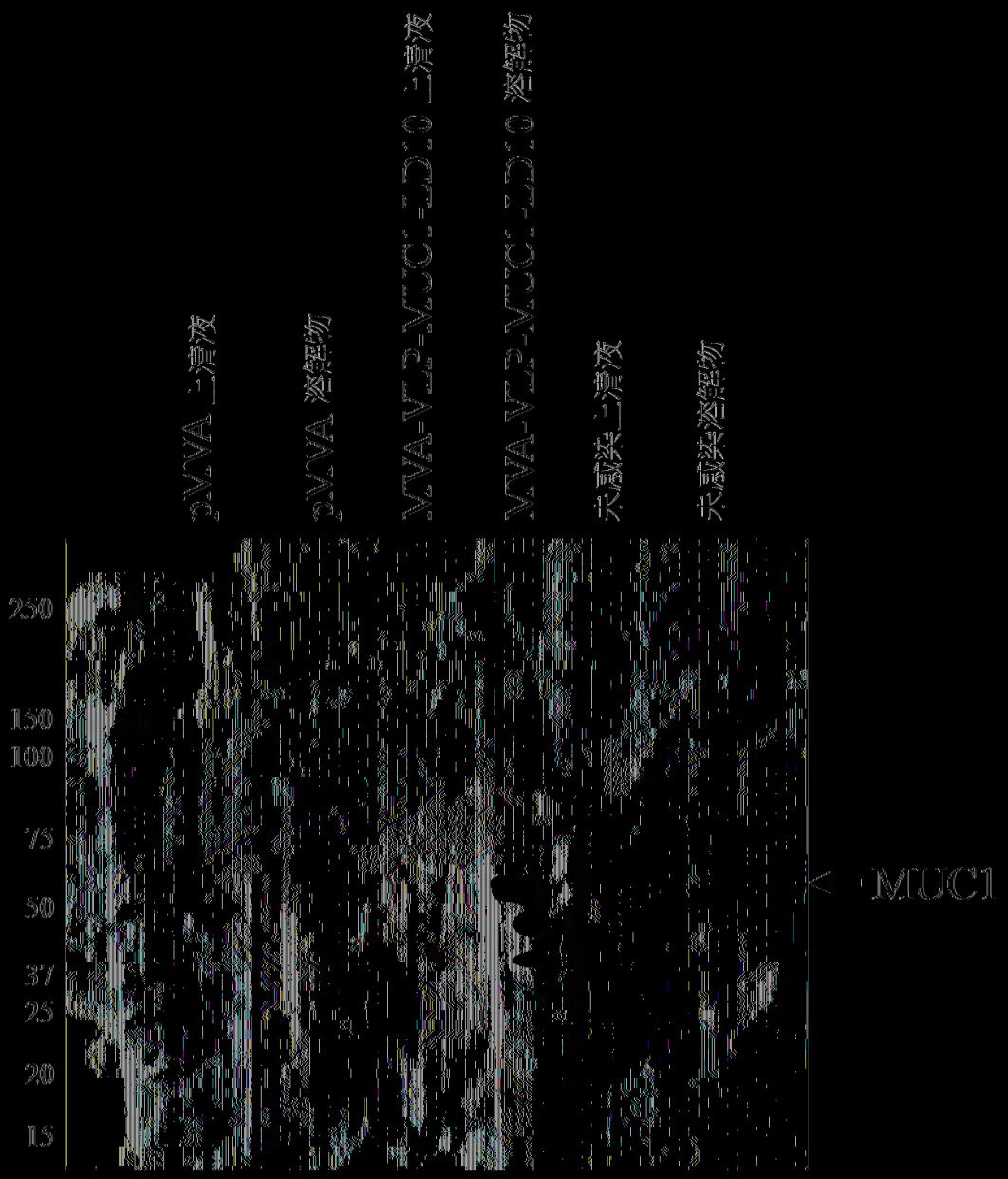
〔圖8〕

[圖6]
(a)
CD8+ T細胞%
IFN-γ+ CD8+ T細胞%
(b)
細胞毒性
IFN-γ+細胞/1×10⁶細胞
抗PD-L1 mAb
抗LAG-3 mAb
抗TIM-3 mAb
抗PD-L1 mAb+抗LAG-3 mAb+抗TIM-3 mAb
Ad-PYCS
Ad-PYCS+抗PD-L1 mAb
Ad-PYCS+抗LAG-3 mAb
Ad-PYCS+抗TIM-3 mAb
Ad-PYCS+抗PD-L1 mAb+抗LAG-3 mAb+抗TIM-3 mAb

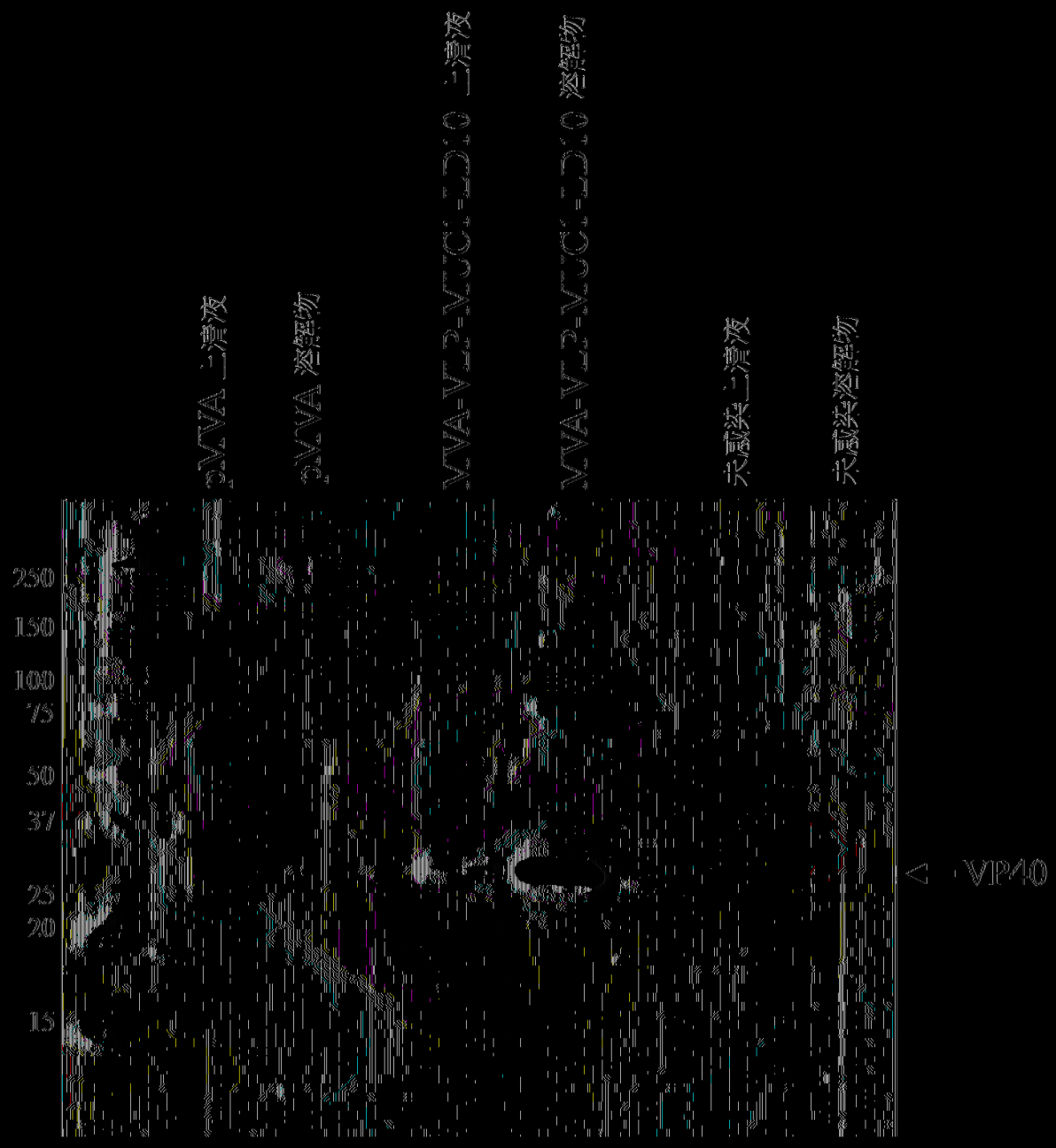
VDD
VCC
VPP
GND
無人物
無人物
無人物

【表１７】

PCR装置仕様			
導入物(まえ)	ユビキタ	Wエモく	マエムロ
WVA 教本 (V)	337 ㎏	553 ㎏	3302 ㎏
ZGeo-5Rコンロ (2)	1681 ㎏	2273 ㎏	1700 ㎏
Wエモく-5Rコンロ (3)	1681 ㎏	2273 ㎏	1700 ㎏


3.VVA 二價液
3.VVA 溶解物
MVA-VT2-Vtc-2D:0 二價液
MVA-VT2-Vtc-2D:0 溶解物
未感染 二價液
未感染溶解物
250
150
100
75
50
37
25
20
15
MUC1

(圖12)


250
150
100
75
50
37
25
20
15
VP40
水晶体液体
水晶体无液体
VVA-VT2-VJC-CD8+ 液体
VVA-VT2-VJC-CD8+ 无液体
gVVA 液体
gVVA 无液体

(图13)

(図14)

	MUC1 (PFU)	pMVA (PFU)	純度%
30 PFU	16.7	17	98.24
60 PFU	43.7	46.3	94.38

	MUC1 (PFU)	pMVA (PFU)
30 PFU	16	17
30 PFU	14	14
30 PFU	20	20
60 PFU	52	55
60 PFU	40	42
60 PFU	39	42

(圖15)

	VP40 (PFU)	pMVA (PFU)	純度%
30 PFU	21	22	95.45
60 PFU	35.7	37.7	94.69

	VP40 (PFU)	pMVA (PFU)
30 PFU	23	23
30 PFU	19	20
30 PFU	21	23
60 PFU	39	41
60 PFU	43	45
60 PFU	25	27

(圖16)