

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710148160.0

C07K 14/315 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/31 (2006.01)
A61K 39/09 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 5 日

[11] 公开号 CN 101134775A

[22] 申请日 1999.12.20

[21] 申请号 200710148160.0

分案原申请号 99814904.7

[30] 优先权

[32] 1998.12.23 [33] US [31] 60/113,800

[71] 申请人 益得生物医学公司

地址 加拿大大不列颠哥伦比亚省温哥华市

[72] 发明人 乔西·汉梅尔

伯纳德·R·布罗迪尔

伊沙贝尔·派纽 丹尼斯·马丁

克莱蒙特·里奥斯 娜莎莉·查兰得

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 杨 青 樊卫民

权利要求书 4 页 说明书 54 页 附图 33 页

[54] 发明名称

新颖的链球菌抗原

[57] 摘要

所揭示的为链球菌蛋白质以及编码该蛋白质的多核苷酸。该蛋白质具抗原性，因此为一有用的疫苗组份，可用以预防或治疗受链球菌感染的动物。另外也揭示了生产蛋白质抗原的重组方法与检测链球菌感染的诊断分析。

[illegible]

1. 一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68 中的任何一种的同一性至少为 95%，其中当对个体给药时，所述多肽引起抗链球菌免疫反应。
2. 权利要求 1 的多核苷酸，其中所述多肽能够诱导与具有 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68 中的任何一种氨基酸序列的多肽具结合特异性的抗体的产生。
3. 一分离的多核苷酸，其与权利要求 1 所述的多核苷酸互补。
4. 一分离的多核苷酸，其与权利要求 2 所述的多核苷酸互补。
5. 如权利要求 1 所述的多核苷酸，其中所述的核苷酸为 DNA。
6. 如权利要求 2 所述的多核苷酸，其中所述的核苷酸为 DNA。
7. 如权利要求 1 所述的多核苷酸，其中所述的核苷酸为 RNA。
8. 如权利要求 2 所述的多核苷酸，其中所述的核苷酸为 RNA。
9. 一载体，其包含可操作连接到表达控制区域的权利要求 1 所述的多核苷酸。
10. 一载体，其包含可操作连接到表达控制区域的权利要求 2 所述的多核苷酸。
11. 一宿主细胞，其是被权利要求 9 所述的载体转染的。

12. 一宿主细胞，其是被权利要求 10 所述的载体转染的。

13. 一种制造多肽的方法，其包括在适于表达该多肽的条件下，培养权利要求 11 所述的宿主细胞。

14. 一种制造多肽的方法，其包括在适于表达该多肽的条件下，培养权利要求 12 所述的宿主细胞。

15. 一分离的多肽，其与 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68 中的任何一种的同一性至少为 95%，其中当对个体给药时，所述多肽引起抗链球菌免疫反应。

16. 一分离的多肽，其具有选自 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68 的氨基酸序列，其中当对个体给药时，所述多肽引起抗链球菌免疫反应。

17. 如权利要求 16 所述的分离的多肽，其中 SEQ ID NO:4N 端的甲硫氨酸残基已被删除。

18. 如权利要求 16 所述的多肽，其中 SEQ ID NO:4 的分泌性氨基酸序列已被删除。

19. 一嵌合型多肽，其包含两个或更多个选自 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68 的多肽；条件是所述的两个或更多个多肽相连接以形成嵌合型多肽。

20. 一嵌合型多肽，其包含具有 SEQ ID NO: 58、60、62、67、和 68 氨基酸序列的多肽，条件是这些多肽相连接以形成嵌合型多肽。

21. 通式 (I) 所示的嵌合型多肽，其中嵌合型多肽具有通式 (I)：

$A-(B)_m-(C)_n-D$ (I)

其中,

m 为 0 或 1;

n 为 0 或 1;

A 选自 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68;

B 选自 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68;

C 选自 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68; 和

D 选自 SEQ ID NO: 4、58、60、62、63、67 和 68。

22. 权利要求 21 的嵌合型多肽, 其中所述嵌合型多肽具有通式 (I) :

$A-(B)_m-(C)_n-D$ (I)

其中,

m 为 0 或 1;

n 为 0 或 1;

A 选自 SEQ ID NO: 58、60、62、67 和 68;

B 选自 SEQ ID NO: 58、60、62、67 和 68;

C 选自 SEQ ID NO: 58、60、62、67 和 68; 和

D 选自 SEQ ID NO: 58、60、62、67 和 68。

23. 一种疫苗组合物, 其包含如权利要求 15-22 中任一项所述的多肽, 以及可药用的载体、稀释剂或佐剂。

24. 权利要求 23 的疫苗组合物在制备药物中的应用, 所述药物用于在易受肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumonia*) 感染的个体中治疗或预防处理肺炎链球菌感染, 其中对所述个体施用治疗或预防量的所述药物。

25. 权利要求 24 的疫苗组合物的应用, 其中肺炎链球菌感染是脑膜炎, 中耳炎, 细菌血症或肺炎感染。

26. 如权利要求 24 所述的应用，其中该个体为哺乳类动物。
27. 如权利要求 24 所述的应用，其中该个体为人类。
28. 权利要求 23 的疫苗组合物，其包括权利要求 15-22 中任一项所述的多肽，以及可药用的佐剂。
29. 权利要求 15-22 任一项所述的多肽，其中所述多肽与糖类稠合。

新颖的链球菌抗原

本申请为申请号 200510003749.2、发明名称“新颖的链球菌抗原”的专利申请的分案申请，后者为国际申请 PCT/CA99/01218 于 2001 年 6 月 22 日进入中国国家阶段、申请号 998149047、发明名称“新颖的链球菌抗原”的分案申请。

发明领域

本发明涉及抗原，具体地讲，涉及可用作疫苗组合物的用以治疗和/或预防的致病性肺炎链球菌蛋白质抗原。

发明背景

肺炎链球菌(*S. Pneumoniae*)对于人类，特别是婴儿、老年人与免疫力较弱者而言，是一重要的致病菌。它通常可由罹患诸如细菌血症、败血病、肺炎与脑膜炎这类高罹病率且高死亡率的侵害疾病的病人身上分离出来。即使以适当的抗生素治疗，肺炎链球菌的感染仍不免造成许多死亡。虽然抗微生物药物已经能减低肺炎链球菌感染所造成的总死亡率，但是具耐药性的肺炎链球菌的出现，却成为现今世界上主要的问题。有效的肺炎链球菌疫苗可显著影响与肺炎链球菌疾病相伴的罹病与死亡率。这些疫苗也能够用来避免婴儿与小孩的中耳炎。

肺炎链球菌疫苗的发展方向，集中于由肺炎链球菌荚膜多糖体所诱发产生的免疫反应。基于抗原性差异所鉴定出的肺炎链球菌荚膜的血清类型已超过 80 多种。现今所利用的肺炎链球菌疫苗，包含了 23 种最常引起疾病的荚膜多糖体，但是其缺点主要还在于有一些荚膜多糖体的致免疫性极差，血清类型的多样性以及血清类型随着时间、地理区域与年龄层的不同而在分布上有差异。特别是，目前正在研发用以保护小孩对抗所有其他血清型肺炎链球菌组份的现有疫苗与荚膜结

合疫苗，仍未成功。虽然可改进荚膜多糖体的致免疫性，但是血清类型的特异性仍然是开发多糖体疫苗上的一大限制。利用具抗原性且具保守致免疫性的肺炎链球菌蛋白质抗原，无论是单独或是与另外成份组合，皆有可能产生蛋白质肺炎链球菌疫苗。

在 1998 年 5 月 7 日所公开的 WO98/18930，题为“肺炎链球菌的抗原与疫苗”（*Streptococcus Pneumoniae* antigens and vaccines）的 PCT 专利中描述了许多具抗原性的特定多肽，但是对于这些多肽的生物活性却无相关报告。

因此，目前亟需以链球菌抗原当作疫苗的组份，用以预防和/或治疗链球菌感染。

发明概述

依据上述观点，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81 与 83 的序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

本发明的其它方面提供了载体，其包含可操作连接至表达控制区的本发明的多核苷酸，还提供了用所述载体转染的宿主细胞以及制备多肽的方法，该方法包括在适于表达该基因的条件下培养所述宿主细胞。

在另一方面，提供了由本发明多核苷酸所编码的新颖多肽。

图示简单说明

图 1 为 BVH-3 基因的 DNA 序列；SEQ ID NO: 1。

图 2 为 BVH-3 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO: 2。

图 3 为 BVH-11 基因的 DNA 序列；SEQ ID NO: 3。

图 4 为 BVH-11 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 4。

图 5 为 BVH-28 基因的 DNA 序列；SEQ ID NO： 5。

图 6 为 BVH-28 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 6。

图 7 为 BVH-3A 基因的 DNA 序列，其相当于 BVH-3 基因 5'末端；SEQ ID NO： 7。

图 8 为 BVH-3A 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 8。

图 9 为 BVH-3B 基因的 DNA 序列，其相当于 BVH-3 基因 3'末端；SEQ ID NO： 9。

图 10 为 BVH-3B 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 10。

图 11 为利用 MacVector 序列分析软件（6.5 版），以 Clustal W 程序比较按 WU2、RX1、JNR.7/87、SP64、P4241 与 A66 各肺炎链球菌株的 BVH-3 基因的读码框所预期的氨基酸序列。在比较列下，为一致性的状况行，其中*与·分别代表相同与相似的氨基酸残基。

图 12 为利用 MacVector 序列分析软件（6.5 版），以 Clustal W 程序比较按 WU2、RX1、JNR.7/87、SP64、P4241、A66 与 SP63 各肺炎链球菌株 BVH-11 基因的读码框所预期的氨基酸序列。在比较列下，为一致性的状况行，其中*与·分别代表相同与相似的氨基酸残基。

图 13 为不同肺炎链球菌株 BVH-11 蛋白质的预期氨基酸序列比较。并利用 MacVector 序列分析软件（6.5 版），以 Clustal W 程序分析出的其同一性（I）与相似性（S）。

图 14 为包含完整 BVH-3 基因的 DNA 序列（读码框（ORF）为核苷酸第 1777 至 4896 个）；SEQ ID NO： 11。

图 15 为包含完整 BVH-11 基因的 DNA 序列（读码框为核苷酸第 45 至 2567 个）；SEQ ID NO： 12。

图 16 为包含完整 BVH-11-2 基因的 DNA 序列（读码框为核苷酸第 114 至 2630 个）；SEQ ID NO： 13。

图 17 为 BVH-11-2 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 14。

图 18 为 SP63 的 BVH-3 基因的 DNA 序列；SEQ ID NO： 15。

图 19 为 SP63 的 BVH-3 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 16。

图 20 为 BVH-3M 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 55。

图 21 为 BVH-3AD 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 56。

图 22 为 L-BVH-3-AD 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 57。

图 23 为 NEW 12 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 58。

图 24 为 BVH-3C 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 59。

图 25 为 BVH-11M 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 60。

图 26 为 BVH-11A 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 61。

图 27 为 BVH-11B（亦称为 NEW 13）蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 62。

图 28 为 BVH-11C 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 63。

图 29 为 NEW 1 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 64。

图 30 为 NEW 2 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 65。

图 31 为 NEW 3 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 66。

图 32 为 NEW 4 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 67。

图 33 为 NEW 5 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 68。

图 34 为 NEW 6 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 69。

图 35 为 NEW 7 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 70。

图 36 为 NEW 8 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 71。

图 37 为 NEW 9 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 72。

图 38 为 BVH-11-2M 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 73。

图 39 为 NEW 10 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 74。

图 40 为 NEW 11 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 75。

图 41 为 NEW 12 基因的 DNA 序列；SEQ ID NO： 76。

图 42 为 NEW 14 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 77。

图 43 为 NEW 15 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 78。

图 44 为 NEW 16 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 79。

图 45 为 GBS 的 BVH-71 基因的 DNA 序列；SEQ ID NO： 80。

图 46 为 GBS 的 BVH-71 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 81。

图 47 为 GAS 的 BVH-71 基因的 DNA 序列；SEQ ID NO： 82。

图 48 为 GAS 的 BVH-71 蛋白质的氨基酸序列；SEQ ID NO： 83。

发明详细说明

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83 的序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、6、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 95%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、8、10、16、55、56、57、58、59、64、65、66、78 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、8、10、16、55、56、57、59、64、65、66、78 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 4、14、58、60、61、62、63、67、68、69、70、71、72、73、74、75、77、79 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 4、14、60、61、62、63、67、68、69、70、71、72、73、74、75、77、79 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、10、14、16、55 至 75、77 至 79 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 10、55 至 75、77、78、79 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 55 至 75、77、78、79 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码

的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、10、14、16 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与选自含有 SEQ ID NO: 2、4、14、16 所示序列的第二多肽或其片段、相似物或衍生物间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 2 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 4 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 10 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 14 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 16 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 58 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 60 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 67 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 68 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 69 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码

的多肽与含有 SEQ ID NO: 72 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 74 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一方面，本发明提供一分离的多核苷酸，其所编码的多肽与含有 SEQ ID NO: 77 或其片段、相似物或衍生物序列的第二多肽间的同一性至少有 70%。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于选自 SEQ ID NO: 2、4、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于选自 SEQ ID NO: 2、4、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于选自 SEQ ID NO: 2、4、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于选自 SEQ ID NO: 2、4、10、14、16、55 至 75、77 至 79，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于选自 SEQ ID NO: 2、4、10、14、16，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 2 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 4 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 10 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 14 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 16 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 10、55 至 75、77、78、79，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、69、72、74、77，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、69、72、74、77，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 10、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 58 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 67 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 68 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 74 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

根据本发明的一个方面，本发明涉及多肽，其特征在于至少包含 SEQ ID NO: 77 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

在具体实施方案中，本发明还涉及嵌合型多肽，其包含本申请中

所描述的一个或数个多肽或其片段、相似物或衍生物。

在具体实施方案中，本发明还涉及嵌合型多肽，其包含本申请的附图中所定义的一个或数个多肽或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，本说明还涉及嵌合型多肽，其包含两个或数个选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83 的多肽或其片段、相似物或衍生物；前提是将多肽或其片段、相似物或衍生物相粘接以形成嵌合型多肽。

在一具体实施方案中，嵌合型多肽将包括两个或数个选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、69、72、74、77 或其片段、相似物或衍生物的多肽；前提是将多肽或其片段、相似物或衍生物相粘接以形成嵌合型多肽。

在一具体实施方案中，嵌合型多肽将包括两个或数个选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、74、77 或其片段、相似物或衍生物的多肽；前提是将多肽或其片段、相似物或衍生物相粘接以形成嵌合型多肽。

在一具体实施方案中，嵌合型多肽将包括两个或数个选自 SEQ ID NO: 10、62、64、67、68、74、77 或其片段、相似物或衍生物的多肽；前提是将多肽或其片段、相似物或衍生物相粘接以形成嵌合型多肽。

在一具体实施方案中，嵌合型多肽将包括 2 至 5 个多肽。

在一具体实施方案中，嵌合型多肽将包括 2 至 4 个多肽。

在一具体实施方案中，嵌合型多肽将包括 2 至 3 个多肽。

在一具体实施方案中，嵌合型多肽将包括 2 个多肽。

在一具体实施方案中，提供通式 (I) 所示的嵌合型多肽：



其中，

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

A 选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83，或其片段、相似物或衍生物；

B 选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83，或其片段、相似物或衍生物；

C 选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83，或其片段、相似物或衍生物；

D 选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81、83，或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，

A 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、69、72、74、77，或其片段、相似物或衍生物；

B 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、69、72、74、77，或其片段、相似物或衍生物；

C 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、69、72、74、77，或其片段、相似物或衍生物；

D 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、69、72、74、77，或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，

A 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物；

B 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、74、77，或

其片段、相似物或衍生物；

C 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物；

D 选自 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物。

在一实施方案中，本发明的嵌合型多肽包括以单独或结合形式出现的下列具体化实施方案的多肽序列。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 10、58、60、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 10 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 58 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 67 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 68 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 74 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，A 为 SEQ ID NO: 77 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 10、58、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 10 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 58 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 67 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 68 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 74 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，B 为 SEQ ID NO: 77 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 10、58、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 10 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 58 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 67 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 68 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 74 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，C 为 SEQ ID NO: 77 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 10、58、62、64、67、68、74、77，或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 10 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 58 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 67 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 68 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 74 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，D 为 SEQ ID NO: 77 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，m 为 0。

在一具体实施方案中，n 为 0。

在一具体实施方案中，m 与 n 都为 0。

在一具体实施方案中，m 与 n 都为 0，A 为 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物，而 B 为 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物。

在一具体实施方案中，m 与 n 都为 0，A 为 SEQ ID NO: 62 或其片段、相似物或衍生物，而 B 为 SEQ ID NO: 64 或其片段、相似物或衍生物。

根据本发明，所有编码多肽的嵌合型多肽与多核苷酸，皆在本发明的范围内。

在一具体实施方案中，根据本发明的多肽或嵌合型多肽具抗原性。

在一具体实施方案中，根据本发明的多肽或嵌合型多肽能够引发个体的免疫反应。

在具体实施方案中，本发明还涉及能够产生对本发明中所定义的多肽或嵌合型多肽具结合特异性的抗体的多肽。

“具结合特异性”的抗体表示抗体能够辨识特定的多肽并与其结合，但对于样本例如天然地包含所选肽的生物样本中的其他分子则基本上不识别并结合。利用酶联免疫吸附法（ELISA），可以测定出将所选的多肽当作抗原时的特异性结合能力。

除非另外定义，此处所使用技术上或科学上的术语与本发明领域普通技术人员一般所了解的意义相同。所有的出版物、专利申请、专利与其他本文所提的参考文献，将全部引入本文做参考。如有冲突，

将以本说明书（包括定义）为准。此外，使用的实验材料、方法与实施例只为叙述说明，因此并不受其限制。

本发明所使用多肽的“片段”、“衍生物”或“相似物”包括那些经由一个或数个被保守或非保守氨基酸残基（最好是保守的）替换的多肽，且其以为天然或非天然的氨基酸。在一具体实施方案中，本发明多肽的衍生物和相似物与那些于附图中说明的序列或其片段有约70%的同一性。换句话说，有70%的残基是相同的。在一具体实施方案中，多肽的同源性将高于75%。在一具体实施方案中，多肽的同源性将高于80%。在一具体实施方案中，多肽的同源性将高于85%。在一具体实施方案中，多肽的同源性将高于90%。在一具体实施方案中，多肽的同源性将高于95%。在一具体实施方案中，多肽的同源性将高于99%。在一具体实施方案中，本发明多肽的衍生物或相似物中氨基酸残基的替换、修饰与删除将少于20个，最好少于10个。优选的替换是本领域中已知为保守的，例如：替换的残基拥有如疏水性、分子大小、电荷与官能团等相同的物理和化学性质。

根据本发明，多肽同时包括多肽与嵌合型多肽。

也包括已经与其他化合物融合而已改变生物与药理学性质的多肽，例如：与聚乙二醇融合以增长半衰期；与前导或分泌序列融合以方便纯化；还有前原（prepro）序列和与原（pro）序列以及（多）糖类融合。

再者，在一些氨基酸区域为多态性的情况下，更有需要改变一个或数个特别的氨基酸，使其更有效地模仿不同链球菌株上不同的抗原表位。

此外，本发明的多肽可经由末端氨基的酰化（例如，乙酰化或硫基乙酸酰胺化）与末端羧基酰胺化（例如：利用氨或甲胺）予以修饰，

提供稳定性与增强疏水性，以便连结或结合至支持物或其他分子上。

同时本发明也包括多肽片段、相似物或衍生物的共同或相异多肽多聚体。这些聚合物形式包括例如一个或数个多肽由例如亲和素/生物素、戊二醛或二甲基过亚胺酯（dimethylsuberimidate）等交联物交联的形式。这些聚合形式也包含两个或数个由重组 DNA 技术制造的多顺反子 mRNA 所产生的串联或反向邻接的序列。较好的是，本发明多肽的片段、衍生物或相似物将包括至少一个具抗原性的区域；例如至少一个抗原表位。

为了形成抗原性聚合物（例如合成的多聚体），多肽可利用有双卤代乙酰基、硝基芳香卤化物等对巯基具特异性的试剂。因此，不同肽的两个巯基间的连结可能只有一个键，或是具有两个，通常至少四个，但不超过 16 个，且通常不超过 14 个碳原子的连接基团。

在一特别的具体化实施方案中，本发明的片段、相似物或衍生物皆不含甲硫氨酸起始残基。较好的是多肽不含引导或分泌序列（信号序列）。本发明多肽的信号部分可利用已建立的分子生物学技术加以确认。通常目的多肽可以从链球菌培养物中分离出来，然后测序以确认其成熟蛋白的起始残基，进而确定成熟多肽的序列。

依据另一方面，本发明提供了疫苗组合物，其至少包含本发明中的一个或数个链球菌多肽和与之混合的可药用的载体稀释剂或佐剂。适当的佐剂包括油，例如：弗式完全佐剂或不完全佐剂；盐类，例如： $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$, $\text{AlNa}(\text{SO}_4)_2$, $\text{AlNH}_4(\text{SO}_4)_2$ ，二氧化硅，高龄土；碳多核苷酸，例如：聚 IC(poly IC)与聚 AU(poly AU)。较好的佐剂包括奎尔 A(QuilA)与铝水凝胶(Alhydrogel)。本发明的疫苗可利用注射、快速输液、鼻咽吸收、皮肤吸收或颊部或口腔等非肠胃方式来施用。可药用的载体也包括破伤风类毒素。

本发明的疫苗组合物是用以治疗或预防链球菌的感染和/或如 P. R. Murry (主编), E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover 和 R. H. Yolken 等人于 Manual of Clinical Microbiology, ASM Press, Washington, D. C. 第 6 版, 1995 一书中第 1482 页所述受链球菌感染所造成的疾病与症状(此篇已并入本文做参考)。在一具体实施方案中, 本发明的疫苗组合物被用以治疗与预防脑膜炎、中耳炎、细菌血症与肺炎。在一具体实施方案中, 本发明的疫苗组合物被用以治疗与预防链球菌的感染和/或受链球菌, 特别是肺炎链球菌、A 群链球菌(化脓链球菌) [Group A streptococcus (pyogenes)]、B 群链球菌(GBS 或无乳链球菌) [Group B streptococcus (GBS 或 agalactiae)]、异常泌乳菌(dysgalactiae)、乳头菌(uberis)、土壤丝菌(nocardia)以及金黄色葡萄球菌(streptococcus aureus)感染后的疾病与症状。在一具体实施方案中, 链球菌的感染是肺炎链球菌。

在一特别的具体化实施例中, 疫苗被施用于处于受链球菌感染危险中的个体上, 例如婴儿、老年人与免疫力较弱者。

本申请书所使用的“个体”, 包括哺乳类。在一具体实施方案中, 此哺乳类为人类。

疫苗组合物较好的单位剂量约为 0.001 至 100 μ g/kg(抗原/体重), 再较好的是 0.01 至 10 μ g/kg, 最好的是 0.1 至 1 μ g/kg, 免疫接种之间有一至六周的间隔, 施用一至三次。

依据另一方面, 本发明提供多核苷酸编码的多肽, 其特征为选自 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、14、16、55 至 75、77 至 79、81 与 83, 或其片段、相似物或衍生物的氨基酸序列。

在一具体化实施方案中, 多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、12、13、15、76、80、82 中所列出者, 其可能包含了编码本发明

多肽的读码框。必须要了解的是，在图示中所列的多核苷酸序列可以因简并密码而改变，但仍能编码本发明中的多肽。而本发明更提供了能与上述多核苷酸序列（或其互补序列）杂交的多核苷酸，序列间的同一性为 50%。在一具体实施方案中，序列间的同一性为 70%。在一具体实施方案中，序列间的同一性为 75%。在一具体实施方案中，序列间的同一性为 80%。在一具体实施方案中，序列间的同一性为 85%。在一具体实施方案中，序列间的同一性为 90%。在另一具体实施方案中，多核苷酸是可在严格的条件下杂交的，其同一性至少有 95%。在一具体实施方案中，同一性超过 97%。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、3、7、9、11、12、13、15、76、80、82 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、3、9、11、12、13、15、76、80、82 中所列编码本发明多肽且包含读码框的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、3、9、11、12、13、15、76 中所列编码本发明多肽且包含读码框的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、3、7、9、11、12、13、15、76 中所列编码本发明多肽且包含读码框的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、7、9、11、15、76 中所列编码本发明多肽且包含读码框的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、9、11、15、76 中所列编码本发明多肽且包含读码框的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1、7、9、11

中所列编码本发明多肽且包含读码框的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 1 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 7 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 9 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 11 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 15 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 3、12、13、76 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 3 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 12 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 13 中所列编码本发明多肽的多核苷酸。

在另一具体实施方案中，多核苷酸为 SEQ ID NO: 76 中所列编码

本发明多肽的多核苷酸。

就如同本领域技术人员所容易了解的，多核苷酸包括 DNA 与 RNA。

本发明亦包括与本申请书所述多核苷酸互补的多核苷酸。

在另一方面，本发明编码多肽的多核苷酸或其片段、相似物或衍生物，可在 DNA 免疫方法中使用。换句话说，它们可以被掺入能够复制与表达的载体中，再经由注射，使其在活体中表达抗原性的多肽；例如：将多核苷酸插入在真核细胞中始有作用的 CMV 启动子所控制的载体中，而此载体最好是以肌肉注射为之。

依据另一方面，本发明提供一生产本发明多肽的方法，其系以重组技术在宿主细胞内表达编码该多肽的多核苷酸，并将多肽产物回收。同时，亦可依据所建立的化学合成技术生产多肽，例如：在液相或固相下合成寡肽，并将之粘接以生产完整的多肽（区段接合）。

一般取得与评估多核苷酸与多肽的方法，如下列参考资料中所述：Sambrook et al, 分子克隆：实验室手册 (Molecular cloning: A Laboratory Manual) 第二版，纽约冷泉港，1989；目前分子生物学中的规程 (Current Protocols in Molecular Biology)，Ausubel F. M. 等人编辑，John Wiley and Sons, Inc. New York；从分子克隆到基因工程的 PCR 克隆规程 (PCR Cloning Protocols, from Molecular Cloning to Genetic Engineering)，White B. A. 编辑，Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997, 490 页；蛋白质的纯化、原理和实践 (Protein Purification, Principles and Practices)，Scopes R. K., Springer Verlag, New York, 第 3 版，1993, 380 页；目前免疫学规程 (Current Protocols in Immunology)，Coligan J. E. 等人编辑，John Wiley & sons Inc., New York，上述皆列入本文做参考。

为了重组生产，以可编码出该多肽的载体来感染宿主细胞，再将其培养于利于活化启动子的改良培养液中，筛选转化株或扩增该基因。那些能在宿主细胞中有活性并能复制的适当载体包括染色体、非染色体与合成的 DNA 序列，例如：细菌质粒、噬菌体 DNA、杆状病毒、酵母菌质粒以及衍生自质粒与噬菌体 DNA 组合的载体。利用限制酶可将多核苷酸插入载体上的适当位置，也就是说其能够被连接至包含启动子、核糖体结合位（共有区或席恩达格诺氏[Shine-Dalgarno]序列）和一可有可无的操纵子（调控元件）的表达控制区域上。我们可依据已建立的分子生物原理（Sambrook et al, 分子克隆：实验室手册，第二版，纽约冷泉港，1989；目前分子生物学中的规程，Ausubel F. M.等人编辑., John Wiley and Sons, Inc. New York），来选择表达控制区域上的个别构成部分以适合某一宿主细胞与载体。适当的启动子包括但不限于 LTR 或 SV40 启动子、大肠杆菌的 lac、tac 或 trp 启动子以及噬菌体的 lambda P_L 启动子。载体最好也包含一复制起点以及筛选标记，例如：氨苄西林抗性基因。适当的细菌载体包括 pET、pQE70、pQE60、pQE-9、pbs、pD10 phagescript、psiX174、pBluescript SK、pbsks、pNH8A、pNH16a、pNH18A、pNH46A、ptrc99a、Pkk223-3、pKK233-3、pDR540、pRIT5，而真核细胞的载体有 pBlueBacIII、pWLNEO、pSV2CAT、pOG44、pXT1、pSG、pSVK3、pBPV、pMSG 与 pSVL。宿主细胞可为细菌的大肠杆菌（*E. coli*）、枯草杆菌（*Bacillus subtilis*）、链霉菌属（*Streptomyces*）；真菌的黑霉菌（*Aspergillus niger*）、小巢状麦菌（*Aspergillus nidulans*）；酵母菌的酵母菌属（*Saccharomyces*）与真核细胞，如中国仓鼠卵巢细胞（CHO）与 COS。

多肽在培养表达之后，通常利用离心来收集细胞，以物理或化学方法将细胞打破（假使表达的多肽并未分泌至培养液中）后，保留粗萃取液以分离出所欲求的多肽。之后依照多肽的性质利用已建立的技术来纯化培养液或溶胞产物中的多肽；例如：利用硫酸铵或酒精沉淀、酸萃取、阴离子或阳离子交换层析法、磷酸纤维素层析法、疏水相互作用层析法、羟基磷灰石层析法以及外源凝集素层析法，之后再以

HPLC 作最后纯化。

多肽可以在有或无引导序列或分泌序列的方式下表达。前述的引导序列可以利用翻译后加工将之除去（见美国专利案号 4,431,739、4,425,437 与 4,338,397）或以化学方式将之除去，以纯化所表达的多肽。

根据另一方面，本发明的链球菌多肽可用来诊断链球菌的感染，特别是肺炎链球菌感染的诊断试验。有许多诊断方法可以利用，例如检测生物样本中的链球菌体；其可利用以下的方法：

- a) 从病人取得生物样本；
- b) 将能与本发明链球菌多肽反应的抗体或其片段与生物样本一同培养，以形成混合物；然后
- c) 检测混合物中特异结合的抗体或片段，其表示有链球菌的存在。

在另一方式中，则可检测生物样本中含有或可能含有特异对抗链球菌抗原的抗体，其方法如下：

- a) 从病人取得生物样本；
- b) 将本发明的一个或数个链球菌多肽或其片段与生物样本一同培养，以形成混合物；然后
- c) 检测混合物中特异结合的抗原或片段，其表示有对链球菌具特异性的抗体的存在。

本领域技术人员知晓此诊断试验将有许多的形式，其包括免疫性试验，如酶免疫吸附法（ELISA）、放线免疫分析法或是胶乳凝集法，其本质上皆在确认抗体对于生物体中存在的蛋白质是否有特异性。

本发明中编码多肽的 DNA 序列亦可被设计为 DNA 探针，用以检测怀疑有链球菌的生物样本。本发明的检测方法包括：

- a) 从病人取得生物样本；

b) 将一个或数个含编码本发明多肽 DNA 序列或其片段的 DNA 探针与生物样本一同培养，以形成混合物；然后

c) 检测混合物中特异结合的 DNA 探针，其表示有链球菌的存在。

本发明的 DNA 探针亦可用于检测循环的链球菌，例如在样本中的肺炎链球菌核酸；又例如可用聚合酶链反应来诊断链球菌的感染。探针可以传统的技术合成，也可以在固相上固定化，或是标记上可检测的标记。本申请书中较好的 DNA 探针，乃一与本发明肺炎链球菌多肽的核苷酸至少有 6 个连续互补核苷酸的寡聚分子。

另一检测患者中链球菌的诊断方法包括：

a) 以可检测的标记物标记能与本发明多肽或其片段反应的抗体；

b) 将标记的抗体或标记的片段施给到患者；然后

c) 检测患者中特异结合的已标记抗体或已标记片段，其表示有链球菌的存在。

本发明的另一方面，乃将发明的多肽当做免疫原来生产特异性的抗体，并将之用以诊断，特别是治疗链球菌的感染。利用适当的筛选方法，可确定出适当的抗体；例如在一试验模式中，计算某一抗体对抗链球菌感染的被动保护能力。本发明实施例中所说的老鼠模式就是一个例子。抗体可能是一完整的抗体分子或只是与抗原结合的抗体分子片段，而且可能属于不同的免疫球蛋白类型。抗体或其片段可能来自于动物，特别是来自哺乳类动物，尤其是来自小鼠、大鼠或是人类。它可能是一天然的抗体或其片段，需要的话，还可为重组的抗体或抗体片段。“重组抗体”与“重组抗体片段”分别代表着由分子生物技术所制造出的抗体与抗体片段。抗体或抗体片段可为多克隆的或是较好的单克隆的。它对肺炎链球菌多肽上许多的抗原表位具特异性，但最好只对其一具特异性。

并不限制范围，本发明还涉及被称为 BVH-3、BVH-11、BVH-11-2、

BVH-28 与 BVH-71 的新抗原。本发明还涉及截短的多肽，其包括被称为 BVH-3、BVH-11、BVH-11-2、BVH-28 与 BVH-71 新抗原的片段。本发明还涉及嵌合型多肽，其包括被称为 BVH-3、BVH-11、BVH-11-2、BVH-28 与 BVH-71 新抗原的片段。以下即为总结本发明抗原间关系的参照表：

家族	核苷酸 SEQ ID NO:	多肽 SEQ ID NO:
BVH-3		
BVH-3	1, 11	2
BVH-3A	7	8
BVH-3B	9	10
BVH-3 SP63	15	16
BVH-3M		55
BVH-3AD		56
L-BVH-3AD		57
New12	76	58
BVH-3C		59
New1		64
New2		65
New3		66
New15		78
BVH-11		
BVH-11-1	3, 12	4
BVH-11-2	13	14
BVH-11M		60
BVH-11A		61
BVH-11B 亦称为 NEW13		62
BVH-11C		63
New4		67
New5		68
New6		69
New7		70
New8		71
New9		72

家族	核苷酸 SEQ ID NO:	多肽 SEQ ID NO:
BVH-11-2M		73
New10		74
New11		75
New12	76	58
New14		77
New16		79
BVH-28		
BVH-28	5	6
BVH-71		
GBS	80	81
GAS	82	83

实施例 1

本实施例系说明肺炎链球菌的基因克隆。

以含有添加的 Bgl II (AGATCT)与 Xba I 限制位点(TCTAGA)碱基延伸区的寡聚核苷酸,在血清类型 6 的 SP64 肺炎链球菌株的基因组上,以 PCR(DNA Thermal Cycler GeneAmp PCR System 2400 Perkin Elmer, San Jose, CA)来扩增肺炎链球菌 BVH-3(SEQ ID NO: 1)基因与肺炎链球菌 BVH-28 (SEQ ID NO: 5) 基因的编码区域。然后利用 QIAgen(Chatworth, CA 的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒从琼脂凝胶上将 PCR 产物回收。以 Bgl II 与 Xba I 限制酶 (Pharmacia Canada Inc, Baie dUrfe, Canada) 切后,以酚:氯仿加以萃取,而后再以酒精沉淀。另外将 Superlinker 载体 pSL301 (Invitrogen, San Diego, CA),以 Bgl II 与 Xba I 限制酶切后,以 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒从琼脂凝胶上回收。将 Bgl II 与 Xba I 限制酶切过的基因组 DNA 片段与 Bgl II 与 Xba I 限制酶切过的 pSL301 载体粘接。粘接后的产物再根据 Simanis 的方法(Hanahan, D. DNA Cloning, 1985, D. M. Glover (ed), pp. 109-135)转化至 DH5a 大肠杆菌[f80 *lacZ* DM15 *endA1* *recA1* *hsdR17* (K^{mK^+}) *supE44* *thi-11* *gyrA96* *relA1* D (*lacZYA-argF*) U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD)中。以 QIAgen 的试剂盒来纯化含有

BVH-3 或 BVH-28 基因的 pSL301 重组质粒(rpSL301), 再以核苷酸测序(Taq Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing kit, ABI, Foster City, CA)来确定插入的 DNA。以 Bgl II (AGATCT)与 Xho I (CTCGAG)限制酶切重组质粒 pSL301 (rpSL301), 再以 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒纯化 Bgl II-Xho I DNA 片段。利用 BamHI (GGATCC)与 Xho I 限制酶切含有硫氧还蛋白-His • Tag 序列的 pET-32c(+) 表达载体 (Novagen, Madison, WI) 后, 再以 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒萃取, 而后将 Bgl II-Xho I 的 DNA 片段粘接至 BamHI-Xho I 的 pET-32c(+)载体上, 使产生硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-3 或硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-28 融合蛋白的编码序列。将粘接的产物根据 Simanis 的方法(Hanahan, D. DNA Cloning, 1985, D. M. Glover (ed), pp. 109-135)转化至 DH5a 大肠杆菌[f80 *lacZ* DM15 *endA1 recA1 hsdR17* ($K^{m}K^{+}$) *supE44 thi-11⁻ gyrA96 relA1 D* (*lacZYA-argF*) U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD)中。以 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 试剂盒回收重组 pET-32c(+)质粒, 再以 DNA 测序 (Taq Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing kit, ABI, Foster City, CA) 来确认硫氧还蛋白-His • Tag 与 DNA 插入片段融合处的序列。

实施例 2

本实施例系克隆肺炎链球菌蛋白质基因至 CMV 质粒 pCMV-GH 的说明。

将肺炎链球菌蛋白质的 DNA 编码区域插入 pCMV-GH 质粒(Tang et al., Nature, 1992, 356:152)上受巨细胞病毒启动子 (CMV) 转录控制的人类生长激素 (hGH)基因下游的位置。具 CMV 启动子的载体只有在置入真核细胞中才有作用, 在大肠杆菌中是没有的, 而此载体亦含有氨苄西林抗性基因。

利用 Bgl II (AGATCT)与 Xba I (TCTAGA)限制酶, 从 rpSL301 (见实施例 1) 取得 BVH-3 (SEQ ID NO: 1) 与 BVH-28 (SEQ ID NO: 5)

基因的编码区域。再以 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒纯化所消化的产物。之后将含有人类生长激素基因用以产生融合蛋白的 pCMV-GH 载体(Laboratory of Dr. Stephen A. Johnston, Department of Biochemistry, The University of Texas, Dallas, Texas)以 Bgl II 与 Xba I 切过后, 利用 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒将之从琼脂糖凝胶中纯化。再将此 Bgl II-Xba I DNA 片段与 Bgl II-Xba I pCMV-GH 载体相粘接, 产生一受 CMV 启动子控制的 hGH-BVH-3 或 hGH-BVH-28 融合蛋白。将此粘接的产物根据 Simanis 的方法(Hanahan, D. DNA Cloning, 1985, D. M. Glover (ed), pp. 109-135)转化至 DH5a 大肠杆菌[f80 *lacZ* DM15 *endA1* *recA1* *hsdR17* (rK^{mK^+}) *supE44* *thi-11* *gyrA96* *relA1* D (*lacZYA-argF*) U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD)中。以 QIAgen (Chatworth, CA)试剂盒回收 pCMV 重组质粒。

以含有添加的 Bgl II (AGATCT)与 Hind III 限制位点(AAGCTT)碱基延伸区的寡聚核苷酸, 在血清类型 6 的 SP64 肺炎链球菌株的基因组上, 以 PCR (DNA Thermal Cycler GeneAmp PCR System 2400 Perkin Elmer, San Jose, CA)来扩增肺炎链球菌 BVH-11(SEQ ID NO: 3)基因的编码区域。然后利用 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒从琼脂凝胶上将 PCR 产物回收。以限制酶(Pharmacia Canada Inc, Baie d'Urfe, Canada)切后, 以酚: 氯仿加以萃取, 而后再以酒精沉淀。另外将 pCMV-GH 载体 (Laboratory of Dr. Stephen A. Johnston, Department of Biochemistry, The University of Texas, Dallas, Texas)以 Bgl II 与 Hind III 限制酶切后, 以 QIAgen (Chatworth, CA)的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒从琼脂凝胶上回收。将 Bgl II-Hind III DNA 片段与 Bgl II-Hind III 限制酶切过的 pCMV-GH 载体粘接, 产生一受 CMV 启动子控制的 hGH-BVH-11 融合蛋白。粘接后的产物再根据 Simanis 的方法(Hanahan, D. DNA Cloning, 1985, D. M. Glover (ed), pp. 109-135)转化至 DH5a 大肠杆菌[f80 *lacZ* DM15 *endA1* *recA1* *hsdR17* (rK^{mK^+}) *supE44* *thi-11* *gyrA96* *relA1* D (*lacZYA-argF*) U169] (Gibco BRL, Gaithersburg,

MD)中。以 QIAGEN 的试剂盒纯化 pCMV 重组质粒，再以核苷酸测序来确认插入的 DNA。

实施例 3

本实施例系说明利用 DNA 对肺炎链球菌抗原引发免疫反应。

在一组 8 只雌性 BALB/c 老鼠(Chareles River, St-Constant, Quebec, Canada)中，通过肌肉注射 50 μ l 含有 100 μ g 能够编码 BVH-3、BVH-11 或 BVH-28 基因的 pCMV-GH 重组质粒与 50 μ g 能够表达粒性白细胞-巨噬细胞群落诱导因子 (GM-CSF) 的 pCMV-GH-GM-CSF 质粒 (Laboratory of Dr. Stephen A. Johnston, Department of Biochemistry, The University of Texas, Dallas, Texas)，每 2 至 3 周注射一次，共三次而进行免疫；而在对照老鼠则注射 100 μ g 的 pCMV-GH 质粒与 50 μ g pCMV-GH-GM-CSF 质粒。在每次免疫前与第三次注射后的第 7 天从眼穴采取血液样本，再以硫氧还蛋白-His • Tag-肺炎链球菌融合蛋白当作包被蛋白，利用 ELISA 测定反应所生的抗体。利用编码 BVH-3、BVH-11 或 BVH-28 肺炎链球菌蛋白的 pCMV-GH 重组质粒做 DNA 免疫，其将诱发产生对抗各自重组蛋白的抗体。交互的抗体效价，乃定义为吸光值高于背景值 0.1 时血清稀释的最高倍数，其值超过 4×10^3 。

实施例 4

本实施例系说明肺炎链球菌重组蛋白的生产与纯化。

以电穿孔 (Gene Pulser II 装置, BIO-RAD 实验室, Mississauga, Canada) 的方式，分别将含有相当于 SEQ ID NO: 1、3 或 5 的 BVH-3、BVH-11 或 BVH-28 基因的 pET 重组质粒，转化至 AD494(DE3) (*Dara⁻ leu7697 DlacX74 DphoA PvuII phoR DmalF3 F'[lac⁺ (lacI^q)] pro*) *trxB::Kan*) (Novagen, Madison, WI) 大肠杆菌中；在此菌株中，控制着融合蛋白表达的 T7 启动子，为 T7 RNA 聚合酶 (出现在 1DE3 原噬菌体上) 所辨识，而此聚合酶的基因又在 *lac* 启动子控制下，*lac* 启动子受异丙

基- β -d-硫吡喃半乳糖苷 (IPTG) 所诱导。将此 AD494 (DE3) /rpET 转化体在 37°C, 250 转/秒下, 培养于每毫升含有 100 μ g 氨苄西林 (Sigma-Aldrich Canada Ltd., Oakville, Canada) 的 LB 培养液 (蛋白胨 10g/L, 酵母菌提取物 5g/L, 氯化钠 10g/L) 中, 直至波长 600nm 的吸光值达到 0.6。而后在加入终浓度为 1mM 异丙基- β -d-硫吡喃半乳糖苷的情况下再培养 2 小时, 以诱导硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-3、硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-11 或硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-28 融合蛋白的生成。以离心方式沉淀 100ml 培养液的细胞, 并将之冷冻在-70°C。

利用 His • Tag 序列 (6 个连续组氨酸残基) 会与固定在组织胺酸结合金属螯合树脂上双价离子 (Ni^{2+}) 结合的特性, 以亲和层析法纯化由异丙基- β -d-硫吡喃半乳糖苷诱导 AD494 (DE3) /rpET 所生成可溶性细胞质部分的融合蛋白。简言之, 将由 100ml 异丙基- β -d-硫吡喃半乳糖苷诱导所得的沉淀细胞悬浮于磷酸缓冲溶液 (PBS): 500mM 氯化钠, pH 7.1 中, 超声波震荡破碎后, 在 20,000xg 下离心 20 分钟以除去其他破碎片。将悬浮液过滤 (膜孔径为 0.22 μ m) 后, 置入 1 毫升的 HiTrap® (Pharmacia Biotech, Baie d'Urfe, Canada) 预注可马上使用的柱中。之后以 1M 的咪唑-500mM 氯化钠磷酸盐缓冲溶液, pH 7.1, 将硫氧还蛋白-His • Tag-链球菌融合蛋白洗脱下来。接下来利用透析法用 PBS 并于 4°C 下除去样品中的盐类与咪唑。并以 MicroBCA (Pierce, Rockford, Illinois) 来估算从可溶性部分所获得的融合蛋白的量。

实施例 5

本实施例说明利用免疫接种保护老鼠对抗致死肺炎链球菌的感染。

在一组 8 只雌性 BALB/c 老鼠 (Charles River) 中, 皮下注射 25 μ g 亲和法纯化的硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-3 融合蛋白与 15 μ g 奎尔 A 佐剂 (Cedarlane Laboratories Ltd, Hornby, Canada), 以 3 周的间隔共注射三次进行免疫; 而在对照组, 则只以磷酸盐缓冲溶液中的奎尔 A 佐

剂注射。在每次免疫前与免疫后第 1、22、43 天和第三次注射后的第 7 天（第 50 天）从眼穴采取血液样本。一星期之后以约 10^6 CFU 3 型肺炎链球菌株 WU2 对老鼠激发免疫反应。将利用于激发免疫反应的肺炎链球菌接种在巧克力琼脂平板上，以确定 CFU 与激发剂量。在 14 天的时间内与第 14 天记录死亡率，并将存活的老鼠牺牲采血，检验是否有肺炎链球菌的存在，存活记录如表 1。

以标准的免疫分析法来分析激发免疫前血清是否有对抗肺炎链球菌抗体的出现；ELISA 与印迹分析分析法的结果皆显示，以大肠杆菌所生产的肺炎链球菌重组蛋白免疫后，引发了能够对抗重组与天然肺炎链球菌蛋白的抗体。

表 1
BVH-3 重组蛋白所介导的保护作用

免疫原	存活老鼠数目：死亡老鼠数目 攻击后 14 天	平均存活天数
BVH-3	8： 0	>14
无	0： 8	1

用 BVH-3 重组蛋白免疫过的老鼠，在感染之后全数存活；但是只供以佐剂的对照组却无一存活。两组老鼠的存活率有着极大的差异性（ $P<0.0001$ ，指数排列试验[log rank test]对存活曲线的非参数分析； $P=0.0002$ ，费休氏精确试验[Fisher's exact test]）在激发免疫反应后 14 天，所有存活老鼠的血液细菌培养皆为阴性。

实施例 6

本实施例描述从不同肺炎链球菌株克隆 BVH-3 与 BVH-11 基因以及这些基因的分子保守性。

以跨越 BVH-3 与 BVH-11 基因不同区域的 DNA 探针，分析不同链球菌株的染色体 DNA 后，发现有一个 BVH-3 基因拷贝与二个 BVH-11 基因拷贝。这二个 BVH-11 基因拷贝并不相同，此处称之为 BVH-11(SEQ ID NO: 12; 读码框从第 45 至 2567 位核苷酸)与 BVH-11-2 (SEQ ID NO: 13; 读码框从第 114 至 2630 位核苷酸)。

BVH-3 与 BVH-11 编码区域的第一个氨基酸具引导序列的特征，其亦称为信号肽 (Signal peptide)。在序列中亦发现了脂蛋白修饰/加工位置的一致性信号肽酶切位 L-X-X-C。SP64 肺炎链球菌 BVH-3、BVH-11 与 BVH-11-2 的成熟蛋白质分别有 1019、821 与 819 个氨基酸。利用 PCR (DNA Thermal Cycler GeneAmp PCR 系统 2400 Perkin Elmer, San Jose, CA) 从 6 或 7 个的 SP64 肺炎链球菌株的基因组 DNA 上，扩增肺炎链球菌基因上编码成熟的 BVH-3, 称为 BVH-3M (核苷酸第 1837 至 4896; SEQ ID NO: 11)、BVH-11M (核苷酸第 102 至 2567; SEQ ID NO: 12)、BVH-11-2M (核苷酸 171 至 2630; SEQ ID NO: 13) 等区域。第 6 血清型的 SP64 肺炎链球菌株与第 9 血清型的 SP63 临床分离肺炎链球菌株由 laboratoire de la santé publique du Québec, Sainte-Anne-de-Bellevue 提供; 第 4 血清型的 JNR. 7/87 肺炎链球菌株由 Andrew Camilli, Tufts University School of Medicine, Boston 提供; 从第 2 血清型的 D39 肺炎链球菌株衍生的无荚膜 Rx1 菌株与第 3 血清型的 A66 与 WU2 肺炎链球菌株由 David E. Briles (University of Alabama, Birmingham) 所提供; 而第 3 血清型的 P4241 临床分离肺炎链球菌株则由 centre de recherche en infectiologie du centre hospitalier de l'universite Laval, Sainte-Foy 所提供。用于 PCR 以扩增 BVH-3、BVH-11 与 BVH-11-2 基因的寡核苷酸引物对，分别为皆具有限制位点的 OCRR479-OCRR480、HAMJ160-OCRR488 与 HAMJ160-HAMJ186，例外的是从 SP64 菌株扩增 BVH-11 基因所使用的引物，其为 HAMJ487 与 OCRR488。引物序列如下表所示 (表 2)。利用 QIAgen (Chatworth, CA) 的 QIAquick 凝胶萃取试剂盒于琼脂凝胶上将 PCR 产物回收，再以

Bgl II-Xba I 或 Bgl II-Hind III (Pharmacia Canada Inc, Baie d'Urfe, Canada) 限制酶切, 切后的产物再以 QIAgen (Chatworth, CA) 的 QIAquick PCR 纯化试剂盒纯化。将 PCR 产物与 Bgl II-Xba I 或 Bgl II-Hind III 的 pSL301 载体相粘接。粘接的产物再根据 Simanis 的方法 (Hanahan, D. DNA Cloning, 1985, D. M. Glover (ed), pp. 109-135) 转化至 DH5 α 大肠杆菌 [ϕ 80 *lacZ* Δ M15 *endA1 recA1 hsdR17* (r^mK^+) *supE44 thi-1 λ* *gyrA96 relA1* Δ (*lacZYA-argF*) U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) 中。而后以 QIAgen 的试剂盒纯化含有 BVH-3、BVH-11 或 BVH-11-2 基因的 pSL301 重组质粒 (rpSL301), 再以核苷酸测序 (Taq Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing 试剂盒, ABI, Foster City, CA) 来确认插入的 DNA。图 11 与图 12 分别描述从 BVH-3 与 BVH-11 推衍氨基酸序列所建立的共有序列。比较所有菌株的 BVH-3 蛋白质序列, 发现同一性为 99% 至 100%, 但第 9 血清型的 SP63 菌株的 BVH-3 (SEQ ID NO: 15 和 SEQ ID NO: 16) 除外, 其缺少对应于 SP64 菌株的 BVH-3' 蛋白的第 244 至 420 氨基酸残基的一连串共 177 个氨基酸。分析其他第 9 血清型的菌株, 发现 4 个 BVH-3 分子的中有 3 个有相同的缺失序列, 因而认为此 3 个菌株应属第 9 血清型肺炎链球菌克隆的成员。

比较 7 个肺炎链球菌株的 13 个 BVH-11 核苷酸序列后, 发现其序列非常类似。利用电脑 (MacVecctor, Clustal W 1.4) 以多数排列对照方式分析 BVH-11 预期的蛋白质序列, 发现这些序列在一长 834 个氨基酸的序列上有 75% 相同, 而有 82% 的同源性。在配对排列时, 同一性则有 80% 至 100% (图 13)。此序列在整个结构中呈现出相当高的相似度。这些蛋白质一级序列的改变几乎都在蛋白质 C 端最后的 125 个氨基酸, 而这些区域将建构成一个功能部位 (domain)。仔细地检视此功能部位后显示了两群序列, 图 13 的前 9 个序列属于一群, 但后 4 个却属于另一群。比较 (MacVecctor, Clustal W 1.4) 13 个蛋白质功能部位的序列后, 发现有 39% 相同。当比较属于同一群的序列时, 同一性将提高至 92%。

实施例 7

本实施例说明 BVH-3 基因与 BVH-11 基因部分的同源性。

用由 BVH-3 与 BVH-11 基因所得的 DNA 探针做分子分析, 显示 BVH-3 与 BVH-11 二者是相关的。在斑点印迹杂交研究中, DNA 探针不是由 BVH-3 组成就是由 BVH-11 组成, 但都能与 BVH-3 与 BVH-11 基因二者杂交, 显示 BVH-3 与 BVH-11 拥有同源序列。经比较读码框与蛋白质的序列后, 发现其分别有 43%与 33%相同。仔细检视后发现, 相当于 BVH-3 上第 1 至 225 氨基酸与 BVH-11 上第 1 至 228 氨基酸的区域, 在 DNA 与蛋白质水平上分别有 73%与 75%的相同。相反, 在相当于 BVH-3 上第 226 至 1039 氨基酸与 BVH-11 上第 229 至 840 氨基酸的 3'端区域, 在 DNA 与蛋白质水平上分别只有 34%与 22%的相同。因此, BVH-3 与 BVH-11 基因的 5'端包含高度保守的序列, 其他部分则具有较高的歧异度。这些结果认为 BVH-3 与 BVH-11 可能凭借保守区域中的序列, 而有相似的功能, 但是对于 BVH-3 与 BVH-11 特定的功能则可能由歧异部分来调节。

实施例 8

本实施例叙述利用聚合酶链反应来克隆截短的 BVH-3、BVH-11 与 BVH-11-2 基因, 以及 BVH-3 与 BVH-11 截短分子的表达。

利用成对的寡核苷酸, 以 PCR 来扩增从 SP64 肺炎链菌株得到的跨越 BVH-3 (SEQ ID NO: 1 与 11)、BVH-11 (SEQ ID NO: 3 与 12) 与 BVH-11-2 (SEQ ID NO: 13) 等基因的片段。每个引物的 5'端皆有限制位点, 以使扩增后的产物能够以符合读框 (in-frame) 的方式插入经消化的质粒的载体 (表 2 与表 3)。PCR 扩增的产物以限制内切酶切过后, 粘接于直链化的 pSL301 (见实施例 1)、pCMV-GH (见实施例 2)或 pET (Novagen, Madison, WI)等已被酶作用产生了匹配黏性末端的表达载体。以限制酶切 pSL301 与 pCMV-GH 重组质粒, 使能以符合读框的方式插入 pET 表达载体。将所得克隆先在 DH5 α 大肠杆菌中稳

定下来，然后再引入 BL21 (λ DE3) 或 AD494 (λ DE3) 的大肠杆菌中以表达截短 BVH-3 或 BVH-11 分子。以核苷酸测序来确认每一建构的质粒。重组蛋白表达时，N 端与硫氧还蛋白或 His-tag 融合或是在 C 端与 His • Tag 融合。以超声波震荡破碎异丙基- β -d-硫吡喃半乳糖苷所诱导的大肠杆菌培养液后离心取得上清液部分，利用 His 结合金属螯合树脂 (QIAgen, Chatsworth, CA) 纯化表达的重组蛋白。产生的基因产物如表 3 所列。对应于 N 端区域包括信号序列的基因产物，称之为脂化蛋白质或脂蛋白 (L-protein)。对应于缺乏信号序列的 N 末端区域的基因产物，称之为无信号序列的蛋白质 (w/o ss)

表 2
PCR 所使用的引物

引物	SEQ. ID. NO.	序列 5' - 3'	核苷酸 位置	限制 位点
OCRR 479	17	cagtagatctgtgcctatgcactaac	SEQ ID 1 :61-78	BglII
OCRR 480	18	gatctctagactactgctattccttacgctatg	SEQ ID 11 :4909-4887	XbaI
OCRR 497	19	atcactcgagcattacctggataatcctgt	SEQ ID 1 :1525-1506	XhoI
OCRR 498	20	ctgctaagcttatgaaagatttagat	SEQ ID 1 :1534-1548	HindIII
OCRR 499	21	gatactcgagctgctattccttac	SEQ ID 11 :4906-4893	XhoI
HAMJ 172	22	gaatctcgagttaagctgctgctaattc	SEQ ID 1 : 675-661	XhoI
HAMJ 247	23	gacgctcgagcgctatgaaatcagataaattc	SEQ ID 1 :3117-3096	XhoI
HAMJ 248	24	gacgctcgagggcattacctggataatcctgttcattg	SEQ ID 1 :1527-1501	XhoI
HAMJ 249	25	cagtagatctcttcattcatttattgaaaagagg	SEQ ID 11 : 1749-1771	BglII
HAMJ 278	26	ttatttctccatatggacttgacagaagagcaaattaag	SEQ ID 1 :1414-1437	NdeI
HAMJ 279	27	cgccaagcttcgctatgaaatcagataaattc	SEQ ID 1 :3117-3096	HindIII
HAMJ 280	28	cgccaagctttccacaataataagtcgattgatt	SEQ ID 1 :2400-2377	HindIII
HAMJ 281	29	ttatttctccatatggaagtacctatcttgaaaaagaa	SEQ ID 1 :2398-2421	NdeI
HAMJ 300	30	ttatttctccatatgggtgcctatgcactaaaccagc	SEQ ID 1 :62-82	NdeI
HAMJ 313	31	ataagaatcgggccgttcacacaataataagtcgattgatt	SEQ ID 1 :2400-2377	NotI
OCRR 487	32	cagtagatctgtgcttatgaactaggtttgc	SEQ ID 3 :58-79	BglII
OCRR 488	33	gatcaagcttgctgtacctttacttactctc	SEQ ID 12 :2577-2556	HindIII
HAMJ 171	34	ctgagatatccgttatcgttcaaacc	SEQ ID 3 :1060-1075	EcoRV
HAMJ 251	35	ctgcaagcttttaaaggggaataataacg	SEQ ID 3 :1059-1045	HindIII
HAMJ 264	36	cagtagatctgcagaagccttcctatctg	SEQ ID 3 :682-700	BglII
HAMJ 282	37	tcgccaagcttcgttatcgttcaaaccattggg	SEQ ID 3 :1060-1081	HindIII

HAMJ 283	38	ataagaatgcggccgccttactctcctttaataaagccaat agtt	SEQ ID 3 :2520-2492	NdeI
HAMJ 284	39	catgccatggacattgatagctcttgaaacagc	SEQ ID 3 :856-880	NcoI
HAMJ 285	40	cgccaagcttcttactctcctttaataaagccaatag	SEQ ID 3 :2520-2494	HindIII
HAMJ 286	41	cgacaagcttaacatggctgctagcggttacc	SEQ ID 3 :2139-2119	HindIII
HAMJ 287	42	cataccatgggcctttatgaggcacctaag	SEQ ID 3 :2014-2034	NcoI
HAMJ 288	43	cgacaagcttaagtaaatcttcagcctctctcag	SEQ ID 3 :2376-2353	HindIII
HAMJ 289	44	gataccatggctagcgaccatgttcaaagaa	SEQ ID 3 :2125-2146	NcoI
HAMJ 290	45	cgccaagcttatcatccactaacttgactttacac	SEQ ID 3 :1533-1508	HindIII
HAMJ 291	46	cataccatggatattcttgcttcttagctccg	SEQ ID 3 :1531-1554	NcoI
HAMJ 301	47	catgccatgggtgcttatgaactagggttgc	SEQ ID 3 :59-79	NcoI
HAMJ 302	48	cgccaagctttagcgttaccaaaaccattatc	SEQ ID 3 :2128-2107	HindIII
HAMJ 160	49	gtattagatctgttcctatgaacttggtcgtcacca	SEQ ID 13 : 172-196	BglII
HAMJ 186	50	cgcctctagactactgtataggagccgg	SEQ ID 13: 2460-2443	XbaI
HAMJ 292	51	catgccatggaaaacatttcaagccttttacgtg	SEQ ID 11: 754-778	NcoI
HAMJ 293	52	cgacaagcttctgtataggagccggttgactttc	SEQ ID 11 : 2457-2434	HindIII
HAMJ 294	53	catgccatggttcgtaaaaataaggcagaccaag	SEQ ID 11 : 2038-2062	NcoI
HAMJ 297	54	catgccatggaagcctattggaatgggaag	SEQ ID 11 : 622-642	NcoI

表 3 从肺炎链球菌 SP64 产生的截短的 BVH-3 和 BVH-11 基因产物

PCR-引物对	蛋白质名称	鉴定 (编码的氨基酸)	SEQ. ID.NO.	克隆载体
OCRR479-OCRR480	BVH-3M	BVH-3 w/o ss (21-1039)	55	pSL301
OCRR479-OCRR497	BVH-3AD	BVH-3 N'端 w/o ss (21-509)	56	pSL301
HAMJ248-HAMJ249	L-BVH-3AD	BVH-3 N'端 (1-509)	57	pET-21(+)
OCRR498-OCRR499	BVH-3B	BVH-3 C'端 (512-1039)	10	pSL301
OCRR479-HAMJ172	BVH-3C	BVH-3 N'端 w/o ss (21-225)	59	pET-32 c(+)
OCRR487-OCRR488	BVH-11M	BVH-11 w/o ss (20-840)	60	pCMV-GH
HAMJ251-OCRR487	BVH-11A	BVH-11 N'端 w/o ss (20-353)	61	pET-32 c (+)
HAMJ171-OCRR488	BVH-11B	BVH-11 C'端 (354-840)	62	pET-32 a(+)
HAMJ264-OCRR488	BVH-11C	BVH-11 C'端 (228-840)	63	pET-32 a(+)
HAMJ278-HAMJ279	NEW1	BVH-3 C'端 (472-1039)	64	pET-21b(+)
HAMJ278-HAMJ280	NEW2	BVH-3 C'端 (472-800)	65	pET-21b(+)
HAMJ281-HAMJ279	NEW3	BVH-3 C'端 (800-1039)	66	pET-21b(+)
HAMJ284-HAMJ285	NEW4	BVH-11 C'端 (286-840)	67	pET-21d(+)
HAMJ284-HAMJ286	NEW5	BVH-11 中间 (286-713)	68	pET-21d(+)

HAMJ287-HAMJ288	NEW6	BVH-11 中间 (672-792)	69	pET-21d(+)
HAMJ285-HAMJ289	NEW7	BVH-11 中间 (709-840)	70	pET-21d(+)
HAMJ284-HAMJ290	NEW8	BVH-11 中间 (286-511)	71	pET-21d(+)
HAMJ286-HAMJ291	NEW9	BVH-11 中间 (511-713)	72	pET-21d(+)
HAMJ160-HAMJ186	BVH-11-2M	BVH-11-2 w/o ss (20-838)	73	pSL301
HAMJ292-HAMJ293	NEW10	BVH-11-2 C'端 (271-838)	74	pET-21d(+)
HAMJ293-HAMJ294	NEW11	BVH-11-2 C'端 (699-838)	75	pET-21d(+)
HAMJ282-HAMJ283	BVH-11B	BVH-11 C'端 (354-840)	62	pET-21b(+)
HAMJ286-HAMJ297	NEW14	BVH-11-2 中间 (227-699)	77	pET-21d(+)
HAMJ300-HAMJ313	NEW15	BVH-3 N'端 w/o ss (21-800)	78	pET-21b(+)
HAMJ301-HAMJ302	NEW16	BVH-11 N'端 w/o ss (20-709)	79	pET-21d(+)

实施例 9

本实施例叙述单克隆抗体的分离，并利用该抗体找出 BVH-3、BVH-11 与 BVH-11-2 蛋白质抗原表位的特征。

在雌性 BALB/c 老鼠 (Charels River) 中，通过皮下注射 SP64 肺炎链球菌 BVH-3、BVH-11 与 BVH-11-2 基因的产物与 15 μ g 奎尔 A 佐剂 (Cedarlane Laboratories Ltd, Hornby, Canada) 而进行免疫。在第一组老鼠 (融合实验 1)，于第 1 与第 14 天用 25 μ g 亲和纯化的硫氧还蛋白-His • Tag- BVH-3M 融合蛋白进行免疫；在第二组老鼠 (融合实验 2) 则以 3 的间隔用亲和纯化的 25 μ g，硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-11M 进行三次免疫。第三组老鼠 (融合实验 3) 则在第 1 和 5 第 15 天用亲和纯化的硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-11-2M 融合蛋白进行免疫。第四组老鼠 (融合实验 4) 在第 1 天以 25 μ g 亲和纯化的硫氧还蛋白-His • BVH-11B 融合蛋白进行免疫，并在第 16 与第 37 天用磷酸盐缓冲溶液中的重组 BVH-11B 做静脉注射进行加强免疫；在融合前 3 至 4 天，将 25 μ g 悬浮于磷酸盐缓冲溶液的抗原，分别静脉注射至老鼠中。如先前 J. Hamel 等(J. Med. Microbiol., 23, pp 163-170 [1987])所述，将脾脏细胞与不分泌的 SP2/0 骨髓瘤细胞融合以产生杂交瘤。同时也根据 Hamel(同上)等所述，以酶联免疫吸附法对杂交瘤的培养上清液做初步的筛选，该筛选采用以制备的纯化重组蛋白与热杀死的肺炎链球菌悬浮液包被的平板。经酶联免疫吸附法所筛选出对不同抗原有反应的阳性杂交瘤，再利用限制稀释法进行克隆，加以培养，而后将之冷冻保存。

利用酶联免疫吸附法与 Western 印迹法检验杂交瘤对抗 BVH-3 与 BVH-11 基因产物的状况，以确定由单克隆抗体所辨识的抗原表位特征。结果发现有 6 个单克隆抗体能辨识 BVH-3 与 BVH-11 所共有的抗原表位 (H3-1-F9、H3-1-D4、H3-1-H12、H11-1-E7、H11-1-H10 与 H11-1.1-G11)，这些单克隆抗体对该 2 个蛋白质皆有反应 (表 4)。

SP64 肺炎链球菌的 BVH-11 与 BVH-11-2 分子由单克隆抗体（3A1、13C11、10H10、1D8、10G9、10A2、3E8、10D7、2H7 与 6H7）确定的共有的抗原表位，并不出现在 BVH-3 上，而此些单克隆抗体对 BVH-11 与 BVH-11-2 重组蛋白皆能反应（表 5）。

表 4

BVH-3 免疫反应性单克隆抗体与一系列 BVH-3 与 BVH-11 基因产物的反应状况

单克隆 抗体	a. 与下列物质的免疫反应性						
	BVH-3M 21-1039	BVH-3A 21-509	BVH-3B 512-1039	BVH-3C 21-225	NEW2 472-800	NEW3 800-1039	BVH-11M 20-840
H3-1-F9	+	+	-	+	-	-	+
H3-1-D4	+	+	-	+	-	-	+
H3-1-H12	+	+	-	+	-	-	+
H3-2-G2	+	+	-	-	-	-	-
H3-3-A1	+	+	-	-	-	-	-
H3-4-D3	+	-	+	-	-	+	-
H11-1-E7	+	+	-	+	-	-	+
H11-1-H10	+	+	-	+	-	-	+
H11-1.1-G11	+	+	-	+	+	-	+

表 5

对抗 SP64 肺炎链球菌 BVH-11-2 蛋白所生成的单克隆抗体与一系列
BVH-11 基因产物的反应状况

单克隆 抗体 ^a	b. 与下列物质的免疫反应性							
	c. BVH-11 产物				d. BVH-11-2 产物			
	BVH-11M 20-840	NEW8 286-511	NEW9 511-713	BVH-11B 354-840	BVH-11-2 20-838	NEW10 271-838	NEW11 699-838	NEW14 227-699
3A1	+	+	-	+	+	+	-	+
13C11	+	+	+	+	+	+	-	+
10H10	+	+	+	+	+	+	-	+
1D8	+	+	-	+	+	+	-	+
10G9	+	-	-	+	+	+	-	+
10A2	+	-	-	+	+	+	-	+
3E8	+	-	-	+	+	+	-	+
10D7	+	-	-	+	+	+	-	+
2H7	+	-	-	-	+	-	-	-
6H7	+	-	-	-	+	-	-	-
3A4	-	-	-	-	+	+	+	-
14H6	-	-	-	-	+	+	+	-
7G2	-	-	-	-	+	+	-	+
13H10	-	-	-	-	+	-	-	+
7E8	-	-	-	-	+	-	-	-
7H6	-	-	-	-	+	-	-	-

^a 表中所列的单克隆抗体并不与 BVH-3 重组分子反应。

从单克隆抗体（表 4 与表 5）免疫反应研究所获的结果与各个基因所对应的蛋白质序列相吻合。事实上与 BVH-3 及 BVH-11 分子交互反应的单克隆抗体，能辨别对应于保守区域的 BVH-3C 蛋白质；对

BVH-11 与 BVH-11-2 特异的单克隆抗体，则能与这些分子上不同部分的抗原表位反应。从与单克隆抗体的反应情况即可分辨 BVH-3 与 BVH-11 以及 BVH-11 与 BVH-11-2。

实施例 10

本实施例说明在肺炎链球菌中同时表达 BVH-3 与 BVH-11 基因。

利用 Western 印迹法可以检测 BVH-3 与 BVH-11 基因是否在肺炎链球菌中表达。在 37℃，5%二氧化碳下，将 SP63 与 SP64 肺炎链球菌株，过夜培养于巧克力琼脂平板上，再将细菌悬浮于磷酸盐缓冲溶液中，于 56℃下作用 20 分钟，以热杀死菌体。为了制备抗原，以含有 SDS 与 2-巯基乙醇的样本缓冲液处理悬浮的肺炎链球菌株，于 100℃下反应 5 分钟。根据 Laemmli [Nature, 227, pp. 680-685 (1970)] 的方法，利用十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 将肺炎链球菌蛋白抗原分离解析。电泳之后再根据 Towbin [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, pp. 4350-4354 (1979)] 的方法将蛋白质以电泳的方式转渍至硝酸纤维素纸上，再以老鼠抗血清与单克隆抗体探测。利用间接的酶联免疫分析法，亦即利用缀合的抗鼠免疫球蛋白与显色基质来检测与抗体反应的抗原。当以对抗重组 BVH-3 所生成的抗血清与 SP64 肺炎链球菌抗原试验后，产生了二个大约 127kDa 与 99kDa 表观分子量的反应带。再以 H3-1-F9、H3-1-D4、H3-1-H12、H11-1-E7、H11-1-H10 与 H11-1.1-G11 等单克隆抗体分别当作免疫探针测试后，带亦同样出现在相当分子量的位置。相反的是，对 BVH-3 分子特异的单克隆抗体只检测 127kDa 的带，而对 BVH-11 分子特异的单克隆抗体只检测 99kDa 的带，因此证实了 127kDa 与 99kDa 的带分别为 BVH-3 与 BVH-11。这些研究证明了 BVH-3 与 BVH-11 蛋白质同时出现在肺炎链球菌中；此外，这些结果也支持我们先前所观察的，亦即 BVH-3 与 BVH-11 拥有其两个蛋白质所共同的抗原表位以及其他蛋白质所没有的抗原表位。

在 SP64 肺炎链球菌中成熟的 BVH-3、BVH-11 与 BVH-11-2 蛋白

质分别有 1019、821 与 419 个氨基酸，其预估的分子量为 112.5kDa、92.4kDa 与 91.7kDa。虽然从序列所估算的分子量与在 SDS-PAGE 上所计算的分子量有出入，BVH-3 仍然能以其较大的分子量与 BVH-11 做区别。此外，SP63 肺炎链球菌的 BVH-3 分子在 SDS-PAGE 上表观分子量为 112kDa，有别于 SP64 菌株的 BVH-3 的 127kDa 分子量。这些数据亦支持 SP63 肺炎链球菌株的 BVH-3 有着 177 个氨基酸残基的缺失。

实施例 11

本实施例描述接种 BVH-3 或 BVH-11 基因重组产物对受感染老鼠所给予的保护。

在一组 7 或 8 只雌性 BALB/c 老鼠(Charels River)中，以亲和纯化的硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-3M 融合蛋白或是亲和法纯化的硫氧还蛋白-Hix • Tag-BVH-11M 融合蛋白或在对照组中以磷酸盐缓冲溶液中的奎尔 A 佐剂做皮下免疫注射，每 3 周注射一次，共三次；在第三次免疫注射后的第 12 至 14 天，再以 WU2 肺炎链球菌株做静脉内攻击反应或是以 P4241 菌株做鼻内攻击。将用于攻击反应的肺炎链球菌接种在巧克力琼脂平板上，以确定 CFU 与攻击剂量，攻击剂量约为 10⁶ CFU。在攻击后的 14 天内和第 14 天记录死亡率，并将存活的老鼠牺牲采血，检验是否有肺炎链球菌的存在。存活记录如表 6 与表 7 所示。

表 6
BVH-3M 与 BVH-11M 重组蛋白在感染致命性 WU2 肺炎链球菌下所提供的保护状况

实验	免疫原	存活：死亡 ^a	平均存活天数
1	BVH-3M	8：0	>14
	无	0：8	1
2	BVH-11M	8：0	>14
	无	0：8	1

^a 在攻击后第 14 天时存活老鼠数目：死亡的老鼠数目。

表 7

BVH-3M 与 BVH-11M 重组蛋白在感染致命性 P4241 肺炎链球菌下所提供的保护状况

实验	免疫原	存活：死亡 ^d	平均死亡天数
1	BVH-3M	6： 1	>14
	无	1： 7	4.5
2	BVH-3M	8： 0	>14
	BVH-11M	8： 0	>14
	无	0： 8	4

d 在攻击后第 14 天时存活老鼠数目：死亡的老鼠数目。

以 BVH-3M 或 BVH-11M 蛋白质免疫的老鼠在 WU2 感染后，全部存活；但是在对照组只用佐剂的老鼠却无一存活。以 BVH-3M 或 BVH-11M 蛋白质免疫的老鼠在 P4214 感染后，除有一只外全部存活；但是在只注射佐剂的对照组老鼠却只有一只存活。在攻击后第 14 天，所有存活老鼠的细菌血液培养皆为阴性。这些结果清楚地显示，BVH-3M 与 BVH-11M 在老鼠中诱发了保护性的抗肺炎链球菌的免疫反应。而这些蛋白质在所分离出肺炎链球菌中具有相当高保守性的事实，更强调了以 BVH-3 与 BVH-11 当作普遍疫苗候选者的潜在能力。事实上，第 6 血清型的 SP64 肺炎链球菌的 BVH-3 与 BVH-11 蛋白质能针对不同荚膜血清类型的感染诱发保护作用。

在理想情况下，一个能够对抗肺炎链球菌疾病并产生保护作用的疫苗，通常也能对抗脑膜炎、中耳炎、细菌血症与败血症。BVH-3 与 BVH-11 对于致命的系统性与肺炎性感染模式能够产生保护作用。因此认为，在人类中基于 BVH-3 与 BVH-11 蛋白质的疫苗，应能减低所有肺炎链球菌所引起的广泛一系列疾病的发生率。

表 6 与表 7 的数据，清楚地说明了 BVH-3 与 BVH-11 皆为肺炎链

球菌中有关诱发保护作用的分子。但是目前仍不知道，不为 BVH-3 与 BVH-11 所共有的特异序列是否亦能调节保护作用。在一组雌性 BALB/c 老鼠 (Charels River) 中，皮下免疫注射亲和纯化的硫氧还蛋白-His • Tag-BVH-3AD、- BVH-3B 或- BVH-3C 融合蛋白与 15 μ g 奎尔 A 佐剂 (Cedarlane Laboratories Ltd, Hornby, Canada)，每 3 周注射一次，共三次。对照组老鼠则只用磷酸缓冲溶液中的奎尔 A 佐剂或存于佐剂中的硫氧还蛋白-His • Tag 或硫氧还蛋白-His • Tag-融合蛋白 (His-thio) 进行免疫。

为确知 NEW4、NEW5、NEW6、NEW7、NEW8、NEW9、NEW10、NEW11、NEW14 与 BVH-11B 等截短蛋白质的保护能力，在一组雌性 BALB/c 老鼠 (Charels River) 中，皮下免疫注射 25 μ g 亲和纯化的硫氧还蛋白-His • Tag-融合蛋白与 15 μ g 奎尔 A 佐剂，每 3 周注射一次，共 2 次；在最后一次免疫后的第 10 至 14 天，再以致命的肺炎链球菌对老鼠进行攻击反应。我们的结果指出，由 BVH-3 分子第 512 至 1039 氨基酸组成的 BVH-3B 截短蛋白，能引发对抗使老鼠致命的 WU2 与 P4241 菌株的保护作用。同样地，分别含有 BVH-11 分子第 354 至 840、286 至 840 与 286 至 713 氨基酸的 BVH-11B、NEW4 与 NEW5 截短蛋白，对于用 WU2 进行静脉内攻击和用 P4241 菌株进行鼻内攻击，皆能引发保护作用。此外，以 BVH-11-2 分子第 272 至 838 与 227 至 699 位氨基酸组成的 NEW10 与 NEW14 免疫，亦能对抗肺炎链球菌株所造成的死亡。这些结果显示，分别在 SP64 肺炎链球菌 BVH-11 与 BVH-11-2 蛋白序上的第 286 至 713 与 272 至 699 这 428 个氨基酸的区域，含有具保护性的抗原表位；13 个 BVH-11 蛋白序列中的这个区域，同一性为 91%，同源性为 94%。

表 8

以 BVH-3 与 BVH-11 基因产物接种老鼠后所引发保护作用效果的评估

实验	免疫原	以 WU2 攻击		以 P4241 攻击	
		存活：死亡 ^a	平均存活天数	存活：死亡	平均存活天数
1 ^b	无	0 : 8	1.5	1 : 7	4.5
	NEW4	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW5	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW7	0 : 8	2	0 : 8	5
	BVH-11M	8 : 0	>14	8 : 0	>14
2 ^b	无	0 : 8	1	0 : 8	4
	NEW5	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW8	0 : 8	1.5	0 : 8	5.5
	NEW9	3 : 5	3.5	2 : 6	7
	BVH-11M	8 : 0	>14	8 : 0	>14
3 ^b	无	0 : 8	1	0 : 8	4
	NEW6	0 : 8	1	4 : 4	10.5 ^c
	NEW10	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW11	0 : 8	1.5	1 : 7	6
	BVH-11M	8 : 0	>14	8 : 0	>14
4 ^b	无	0 : 8	2	0 : 8	4
	BVH-11B	7 : 1	>14	8 : 0	>14
	NEW14	8 : 0	>14	8 : 0	>14
5	His-Thio	0 : 8	2		
	BVH-3AD	1 : 7	2.5		
	BVH-3B	5 : 3	>14		
6	His-Thio	0 : 8	1		
	BVH-3C	0 : 8	1		

a 攻击反应后第 14 天时，老鼠存活数目：死亡数目。

b 以 WU2 攻击的剂量为 10^5 CFU。

c 活过 14 天的老鼠以存活 14 天计算以确定平均值。

实施例 12

本实施例描述编码嵌合型多肽基因的克隆与表达。所述多肽乃 BVH-3 羧基末端区域融合至 BVH-11 羧基末端的 C'端所形成的多肽，用嵌合型多肽免疫接种后，可观察到额外的保护作用。

从上述的研究可以清楚知道，BVH-3 与 BVH-11 乃同时出现在肺炎链球菌上但血清学上有区别的分子。老鼠的免疫研究结果表明，此 2 个蛋白质皆为不错的疫苗候选者。这些蛋白质对肺炎链球菌，不管其为任何类型，皆能提供对抗其的保护作用；即使这两个蛋白质有共同的抗原表位与序列，它们有着不同的特性，也可能起着不同的生物功能。因此，免疫接种此 2 个蛋白质，将比分别进行单一免疫提供一较高的保护作用。可以探究几种方法以证实此论点，即将全长或截短的 BVH-3 与 BVH-11 以组合或结合的方式施用。于此我们将描述称做 NEW12（分别为 SEQ ID NO: 76 与 58）的 BVH-3- BVH-11 融合基因与蛋白质的遗传工程，以及将 NEW12 蛋白当作疫苗的可能性。

分别以设计的寡核苷酸对，利用 PCR 扩增分别横跨 SP64 肺炎链球菌 BVH-3 与 BVH-11 基因 3'端第 1414 至 3117（SEQ ID NO: 1）与第 1060 至 2520 位核苷酸（SEQ ID NO: 3）的 BVH-3 和 BVH-11 基因片段；所使用的 HAMJ278 与 HAMJ279 以及 HAMJ282 与 HAMJ283 引物对，其在 5'端有一限制内切酶的切位，使得 PCR 扩增的基因产物得以符合读框方式克隆至经消化的 pET21b (+)质粒载体上（表 2）。以限制酶将 PCR 扩增产物切过后，与受同样限制酶作用的直链化 pET21b (+)质粒相粘接，再以测序来确认所建构的质粒。将含有 Nde I-Hind III BVH-3 PCR 产物的 pET216(+)重组质粒用限制酶 Hind III 与 Not I 酶作用直链化后，使其能以符合读框方式克隆 pET21b (+)重组载体上含有 BVH-11 基因的 Hind III-Not I DNA 片段。在未引入 BL21 (λ DE3) 大肠杆菌以表达嵌合型肺炎链球菌蛋白质前，先将所得克隆稳定培养于 DH5 α 大肠杆菌中。这个称做 NEW12 的嵌合型重组多肽，表达为在 C

端融合了 His-tag。将异丙基- β -d-硫吡喃半乳糖苷诱导大肠杆菌的培养液超声波震荡破碎后,将其离心所得的上清液的部分利用结合 His 的组织胺金属螯合树脂 (QIAgen, Chatsworth, CA) 纯化所表达的 NEW12 重组蛋白。

根据上述相同的步骤,其有可能同时表达 NEW1 与 NEW4、NEW1 与 NEW5、NEW1 与 NEW10 或 NEW1 与 NEW14 以建构其他的嵌合型多肽;亦可利用 NEW1 的上游部分或 NEW4、NEW5、NEW10、BVH-11B 或 NEW14 的下游部分来建构。也有可能同时表达 2 个以上的 BVH-3、BVH-11 或 BVH-11-2 基因的片段以建构其他的嵌合型多肽。

在一组 8 只的雌性 BALB/c 老鼠 (Charels River) 中,皮下免疫注射 25 μ g 亲和纯化的 His • Tag-NEW1、- BVH-11B 或-NEW12 融合蛋白与 15 μ g 奎尔 A 佐剂,每 3 周注射一次,共 2 次。在最后一次免疫后的第 10 至 14 天,再以致命的肺炎链球菌对老鼠进行攻击。如前所述,分别含有 BVH-3 蛋白的第 472 至 1039 氨基酸与 BVH-11 蛋白的第 354 至 840 氨基酸的 NEW1 与 BVH-11B 分子,即为蛋白质上皆能引发保护性免疫反应的部分。为确认嵌合型多肽是否能够如其各自多肽那样有效地促进保护作用,攻击反应剂量将加以调整,使 NEW1 与 BVH-11B 分子不产生预期的保护作用。有趣的是,NEW12 嵌合型蛋白能够引发保护作用对抗使老鼠致命的 WU2 与 P4241。当以 NEW12 免疫时,8 只老鼠中有 7 只在攻击后 10 天仍能存活,但是以 NEW1、BVH-11B 与 BVH-3M 或只有佐剂免疫时,32 只老鼠中有 28 只在攻击后 5 天死亡。因此,以 NEW12 免疫接种的老鼠,能够对 WU2 的攻击反应提供一较高的保护。这些结果显示,以嵌合型多肽或可能是 BVH-3 与 BVH-11 基因产物的组合来免疫,将比单独施予 BVH-3 或 BVH-11 抗原,更能够提供一额外的保护。

表 9

以 NEW12 嵌合型分子接种老鼠所引发保护作用效果的评估

免疫原	以 WU2 攻击		以 P4241 攻击	
	存活：死亡 ^a	平均存活天数	存活：死亡	平均存活天数
无	0：8	1	0：8	5
NEW1	2：6	2	1：7	8
BVH-11B	1：7	3.5	8：0	>14
NEW12	6：2	>14	7：1	>14
BVH-3M	1：7	3	8：0	>14

实施例 13

本实施例说明肺炎链球菌以外的链球菌种间与 BVH-3 与 BVH-11 相关序列的鉴定。

如先前所示，BVH-3、BVH-11 与 BVH-11-2 间为相关蛋白的同一家族且拥有共同序列的蛋白质，从这些基因的保守区域的核苷酸序列做同源性搜寻，同时以 FASTA 软件比对 GenBank 与 EMBL 中的序列。其中同源性最高者为称做 B 群链球菌或 GBS 的无乳链球菌属中一段长为 2.469kb 的基因，其能编码一 92kDa 但未知其功能的蛋白质（SEQ ID NO：81）；此基因被称为 BVH-71。在一称做 A 群链球菌或 GAS 的化脓链球菌属中，亦鉴定出其与 GBS 有 99.2%的同一性与 99.5%的相似性的蛋白（SEQ ID NO：83）。BVH-71 基因（SEQ ID NO：80 与 82）5'端的第 1 至 717 核苷酸，与 BVH-3（第 1 至 675 核苷酸）以及 BVH-11（第 1 至 684 核苷酸）基因保守区域同一性分别为 58%与 60%。GBS 和 GAS BVH-71 开放读码框翻译序列的头 239 个氨基酸与 BVH-3 与 BVH-11 的头 225 与 228 氨基酸，其同一性分别为 51%与 54%。除了结构上的相似性外，BVH-3、BVH-11 与 BVH-71 等链球菌蛋白质也拥有共同的抗原表位。在以 GAS 或 GBS 完整细胞的 Western 印迹法中，利用 H11-1.1-G11 单克隆抗体对 BVH-3 与 BVH-11 保守区域反应，其在

97kDa 处出现条带。同样地，在 Western 印迹分析法中也检测到 GAS 与 GBS 的 BVH-71 重组蛋白。

这些结果显示，BVH-71、BVH-3 与 BVH-11 蛋白质间可能拥有相似的功能，我们的结果也认为 BVH-71 蛋白质可用来当作抗链球菌的蛋白质疫苗成分。在另一具体实施方案中，BVH-71 蛋白质可用来当作抗 GAS 或抗 GBS 的蛋白质疫苗成分。

ATGAAATTTA	GTAaaaaata	TATAGCAGCT	GGATCAGCTG	TTATCGTATC	CTTGAGTCTA	60
TGTGCCTATG	CACTAAACCA	GCATCGTTTCG	CAGGAAAATA	AGGACAATAA	TCGTGTCTCT	120
TATGTGGATG	GCAGCCAGTC	AAGTCAGAAA	AGTGAAAAC	TGACACCAGA	CCAGGTTAGC	180
CAGAAAGAAG	GAATTCAGGC	TGAGCAAATT	GTAATCAAAA	TTACAGATCA	GGGCTATGTA	240
ACGTCACACG	GTGACCACTA	TCATTACTAT	AATGGGAAAG	TTCTTATGA	TGCCCTCTTT	300
AGTGAAGAAC	TCTTGATGAA	GGATCCAAAC	TATCAACTTA	AAGACGCTGA	TATTGTCAAT	360
GAAGTCAAGG	GTGGTTATAT	CATCAAGGTC	GATGGAAAAT	ATTATGTCTA	CCTGAAAGAT	420
GCAGCTCATG	CTGATAATGT	TCGAACTAAA	GATGAAATCA	ATCGTCAAAA	ACAAGAACAT	480
GTCAAAGATA	ATGAGAAGGT	TAACCTCTAAT	GTTGCTGTAG	CAAGGTCTCA	GGGACGATAT	540
ACGACAAATG	ATGGTTATGT	CTTTAATCCA	GCTGATATTA	TCGAAGATAC	GGGTAATGCT	600
TATATCGTTC	CTCATGGAGG	TCATATCAC	TACATTCCCA	AAAGCGATTT	ATCTGCTAGT	660
GAATTAGCAG	CAGCTAAAGC	ACATCTGGCT	GGAAAAATA	TGCAACCGAG	TCAGTTAAGC	720
TATTCTTCAA	CAGCTAGTGA	CAATAACACG	CAATCTGTAG	CAAAAGGATC	AACTAGCAAG	780
CCAGCAAATA	AATCTGAAAA	TCTCCAGAGT	CTTTTGAAGG	AACTCTATGA	TTCACCTAGC	840
GCCCAACGTT	ACAGTGAATC	AGATGGCCTG	GTCTTTGACC	CTGCTAAGAT	TATCAGTCGT	900
ACACCAAATG	GAGTTGCGAT	TCCGCATGGC	GACCATTACC	ACTTTATTCC	TTACAGCAAG	960
CTTTCTGCTT	TAGAAGAAAA	GATTGCCAGA	ATGGTGCCTA	TCAGTGGAAC	TGGTCTTACA	1020
GTTTCTACAA	ATGCAAAACC	TAATGAAGTA	GTGTCTAGTC	TAGGCAGTCT	TTCAAGCAAT	1080
CCTTCTTCTT	TAACGCAAG	TAAGGAGCTC	TCTTCAGCAT	CTGATGGTTA	TATTTTAAAT	1140
CCAAAAGATA	TCGTTGAAGA	AACGGCTACA	GCTTATATTG	TAAGACATGG	TGATCATTTT	1200
CATTACATTC	CAAAATCAAA	TCAAATTGGG	CAACCGACTC	TTCCAAACAA	TAGTCTAGCA	1260
ACACCTTCTC	CATCTCTTCC	AATCAATCCA	GGAACCTTAC	ATGAGAAACA	TGAAGAAGAT	1320
GGATACGGAT	TTGATGCTAA	TCGTATTATC	GCTGAAGATG	AATCAGGTTT	TGTCATGAGT	1380
CACGGAGACC	ACAATCATT	TTTCTTCAAG	AAGGACTTGA	CAGAAGAGCA	AATTAAGGCT	1440
GCGCAAAAC	ATTTAGAGGA	AGTTAAAAC	AGTCATAATG	GATTAGATTC	TTTGTCTATC	1500
CATGAACAGG	ATTATCCAGG	TAATGCCAAA	GAAATGAAAG	ATTTAGATAA	AAAAATCGAA	1560
GAAAAAATTG	CTGGCATTAT	GAAACAATAT	GGTGTCAAAC	GTGAAAGTAT	TGTCGTGAAT	1620
AAAGAAAAAA	ATGCGATTAT	TTATCCGCAT	GGAGATCACC	ATCATGCAGA	TCCGATTGAT	1680
GAACATAAAC	CGGTTGGAAT	TGGTCATTCT	CACAGTAACT	ATGAACTGTT	TAAACCCGAA	1740
GAAGGAGTTG	CTAAAAAGA	AGGGAATAAA	GTTTATACTG	GAGAAGAATT	AACGAATGTT	1800
GTTAATTTGT	TAAAAAATAG	TACGTTTAA	AATCAAACT	TTACTCTAGC	CAATGGTCAA	1860
AAACGCGTTT	CTTTTAGTTT	TCCGCCTGAA	TTGGAGAAAA	AATTAGGTAT	CAATATGCTA	1920
GTAAAAATTAA	TAACACCAGA	TGGAAAAAGTA	TTGGAGAAAG	TATCTGGTAA	AGTATTTGGA	1980
GAAGGAGTAG	GGAATATTGC	AAACTTTGAA	TTAGATCAAC	CTTATTTACC	AGGACAAACA	2040
TTTAAGTATA	CTATCGCTTC	AAAAGATTAT	CCAGAAGTAA	GTTATGATGG	TACATTTACA	2100
GTTCCAACCT	CTTTAGCTTA	CAAAATGGCC	AGTCAAACGA	TTTTCTATCC	TTTCCATGCA	2160
GGGATACTT	ATTTAAGAGT	GAACCCTCAA	TTTGCAGTGC	CTAAAGGAAC	TGATGCTTTA	2220
GTCAGAGTGT	TTGATGAATT	TCATGGAAAT	GCTTATTTAG	AAAATAACTA	TAAAGTTGGT	2280
GAAATCAAA	TACCGATTCC	GAAATTAAC	CAAGGAACAA	CCAGAACGGC	CGGAAATAAA	2340
ATTCCTGTAA	CCTTCATGGC	AAATGCTTAT	TTGGACAATC	AATCGACTTA	TATTGTGGAA	2400
GTACCTATCT	TGGAAAAAGA	AAATCAAACT	GATAAACCAA	GTATTCTACC	ACAATTTAAA	2460
AGGAATAAAG	CACAAAGAAA	CTCAAACTT	GATGAAAAGG	TAGAAGAACC	AAAGACTAGT	2520
GAGAAAGTAG	AAAAAGAAAA	ACTTCTGAA	ACTGGGAATA	GTAAGTAAGT	TTCAACGTTA	2580
GAAGAAGTTC	CTACAGTGGG	TCCTGTACAA	GAAAAAGTAG	CAAAATTTGC	TGAAAGTTAT	2640
GGGATGAAGC	TAGAAAATGT	CTTGTTTAA	ATGGACGGAA	CAATTGAATT	ATATTTACCA	2700
TCAGGAGAAG	TCATTAAAAA	GAATATGGCA	GATTTTACAG	GAGAAGCACC	TCAAGGAAAT	2760
GGTGAATAA	AACCATCTGA	AAATGGAAAA	GTATCTACTG	GAACAGTTGA	GAACCAACCA	2820
ACAGAAAATA	AACCAGCAGA	TTCTTTACCA	GAGGCACCAA	ACGAAAAACC	TGTAAAAACA	2880
GAAACTCAA	CGGATAATGG	AATGTTGAAT	CCAGAAGGGA	ATGTGGGGAG	TGACCCTATG	2940
TTAGATCCAG	CATTAGAGGA	AGCTCCAGCA	GTAGATCCTG	TACAAGAAAA	ATTAGAAAAA	3000
TTTACAGCTA	GTTACGGATT	AGGCTTAGAT	AGTGTTATAT	TCAATATGGA	TGGAACGATT	3060
GAATTAAGAT	TGCCAAGTGG	AGAAGTGATA	AAAAAGAATT	TATCTGATTT	CATAGCGTAA	3120

(SEQ ID NO: 1)

图 1

MKFSKKYIAA	GSAVIVSLSL	CAYALNQHRS	QENKDNNEVS	YVDGSQSSQK	50
SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDALF	100
SEELLMKDPN	YQLKQADIVN	EVKGGYIIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	150
DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	200
YIVPHGGHYH	YIPKSDLAS	ELAAAKAHLA	GKQMQPSQLS	YSSTASDNNT	250
QSVAKGSTSK	PANKSENLS	LLKELYDSPA	AQRYSESDGL	VFDPAKIISR	300
TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	350
VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	400
HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	450
AEDESGFVMS	HGDHNHYFFK	KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	500
HEQDYPGNAK	EMKDLDDKKIE	EKIAGIMKQY	GVKRESIVVN	KEKNAIYYPH	550
GDHHHADPID	EHKPVGIGHS	HSNYELFKPE	EGVAKKEGNK	VYTGEELTNV	600
VNLLKNSTFN	NQNFTLANGQ	KRVSFSPFPE	LEKKLGINML	VKLITPDGKV	650
LEKVSQKVFQ	EGVGNIANFE	LDQPYLPGQT	FKYTIASKDY	PEVSYDGTFT	700
VPTSLAYKMA	SQTIFYPFHA	GDTYLRVNPQ	FAVPKGTDAL	VRVFDEFHGN	750
AYLENNYKVG	EIKLPIPKLN	QGTTRTAGNK	IPVTFMANAY	LDNQSTYIVE	800
VPILEKENQT	DKPSILPQFK	RNKAQENSKL	DEKVEEPKTS	EKVEKEKLSE	850
TGNSTSNSTL	EEVPTVDPVQ	EKVAKFAESY	GMKLENVLFN	MDGTIELYLP	900
SGEVIKKNMA	DFTGEAPQGN	GENKPSENGK	VSTGTVENQP	TENKPADSLP	950
EAPNEKPVKP	ENSTDNGMLN	PEGNVGSDPM	LDPALEEAPA	VDPVQEKLEK	1000
FTASYGLGLD	SVIFNMDGTI	ELRLPSGEVI	KKNLSDFIA (SEQ ID NO: 2)		1039

图 2

ATGAAAATCA	ATAAAAAATA	TCTAGCTGGG	TCAGTAGCTA	CACTTGTTTT	AAGTGTCTGT	60
GCTTATGAAC	TAGGTTTGCA	TCAAGCTCAA	ACTGTAAAAG	AAAATAATCG	TGTTTCCTAT	120
ATAGATGGAA	AACAAGCGAC	GCAAAAAACG	GAGAATTTGA	CTCCTGATGA	GGTTAGCAAG	180
CGTGAAGGAA	TCAACGCCGA	ACAAATCGTC	ATCAAGATTA	CGGATCAAGG	TTATGTGACC	240
TCTCATGGAG	ACCATTATCA	TTACTATAAT	GGCAAGGTCC	CTTATGATGC	CATCATCAGT	300
GAAGAGCTCC	TCATGAAAAG	TCCGAATTAT	CAGTTGAAGG	ATTCAGACAT	TGTCAATGAA	360
ATCAAGGGTG	GTTATGTCAT	TAAGGTAAAC	GGTAAATACT	ATGTTTACCT	TAAGGATGCA	420
GCTCATGCGG	ATAATGTCCG	TACAAAAGAA	GAAATCAATC	GGCAAAAACA	AGAACATAGT	480
CAGCATCGTG	AAGGAGGGAC	TTCAGCAAAC	GATGGTGCGG	TAGCCTTTGC	ACGTTACACAG	540
GGACGCTACA	CCACAGATGA	TGGTTATATC	TTCAATGCAT	CTGATATCAT	CGAAGATACG	600
GGCGATGCCT	ATATCGTTCC	TCATGGAGAT	CATTACCATT	ACATTCCCTAA	GAATGAGTTA	660
TCAGCTAGCG	AGTTGGCTGC	TGCAGAAGCC	TTCTTATCTG	GTCGGGAAAA	TCTGTCAAAT	720
TTAAGAACCT	ATCGCCGACA	AAATAGCGAT	AACACTCCAA	GAACAAACTG	GGTACCTTCT	780
GTAAGCAATC	CAGGAACCTAC	AAATACTAAC	ACAAGCAACA	ACAGCAACAC	TAACAGTCAA	840
GCAAGTCAAA	GTAATGACAT	TGATAGTCTC	TTGAAACAGC	TCTACAAACT	GCCTTTGAGT	900
CAACGCCATG	TAGAATCTGA	TGGCCTTATT	TTGACCCAG	CGCAAATCAC	AAGTCGAACC	960
GCCAGAGGTG	TAGCTGTCCC	TCATGGTAAC	CATTACCACT	TTATCCCTTA	TGAACAAATG	1020
TCTGAATTGG	AAAAACGAAT	TGCTCGTATT	ATTCCCCTTC	GTTATCGTTC	AAACCATTGG	1080
GTACCAGATT	CAAGACCAGA	AGAACCAAGT	CCACAACCGA	CTCCAGAACC	TAGTCCAAGT	1140
CCGCAACCTG	CACCAAATCC	TCAACCAGCT	CCAAGCAATC	CAATTGATGA	GAAATTGGTC	1200
AAAGAAGCTG	TTCGAAAAGT	AGGCGATGGT	TATGTCTTTG	AGGAGAATGG	AGTTTCTCGT	1260
TATATCCCAG	CCAAGAATCT	TTCAGCAGAA	ACAGCAGCAG	GCATTGATAG	CAAACCTGGC	1320
AAGCAGGAAA	GTTTATCTCA	TAAGCTAGGA	GCTAAGAAAA	CTGACCTCCC	ATCTAGTGAT	1380
CGAGAATTTT	ACAATAAGGC	TTATGACTTA	CTAGCAAGAA	TTCAACCAAG	TTTACTTGAT	1440
AATAAAGGTC	GACAAGTTGA	TTTTGAGGCT	TTGGATAAACC	TGTTGGAACG	ACTCAAGGAT	1500
GTCTCAAGTG	ATAAAGTCAA	GTTAGTGGAT	GATATTCCTG	CCTTCTTAGC	TCCGATTCTG	1560
CATCCAGAAC	GTTTAGGAAA	ACCAAATGCG	CAAATTACCT	ACACTGATGA	TGAGATTCAA	1620
GTAGCCAAGT	TGGCAGGCAA	GTACACAACA	GAAGACGGTT	ATATCTTTGA	TCCTCGTGAT	1680
ATAACCAAGT	ATGAGGGGGA	TGCCTATGTA	ACTCCACATA	TGACCCATAG	CCACTGGATT	1740
AAAAAAGATA	GTTTGTCTGA	AGCTGAGAGA	GCGGCAGCCC	AGGCTTATGC	TAAAGAGAAA	1800
GGTTTGACCC	CTCCTTCGAC	AGACCATCAG	GATTTCAGGAA	ATACTGAGGC	AAAAGGAGCA	1860
GAAGCTATCT	ACAACCGCGT	GAAAGCAGCT	AAGAAGGTGC	CACTTGATCG	TATGCCTTAC	1920
AATCTTCAAT	ATACTGTAGA	AGTCAAAAAAC	GGTAGTTTAA	TCATACCTCA	TTATGACCAT	1980
TACCATAACA	TCAAATTTGA	GTGGTTTGAC	GAAGGCCTTT	ATGAGGCACC	TAAGGGGTAT	2040
ACTCTTGAGG	ATCTTTTGGC	GAATGTCAAG	TACTATGTCTG	AACATCCAAA	CGAACGTCCG	2100
CATTGAGATA	ATGGTTTGGG	TAACGCTAGC	GACCATGTTT	AAAGAAACAA	AAATGGTCAA	2160
GCTGATACCA	ATCAAACGGA	AAAACCAAGC	GAGGAGAAAC	CTCAGACAGA	AAAACCTGAG	2220
GAAGAAACCC	CTCGAGAAGA	GAAACCACAA	AGCGAGAAAC	CAGAGTCTCC	AAAACCAACA	2280
GAGGAACCAG	AAGAAGAATC	ACCAGAGGAA	TCAGAAGAAC	CTCAGGTCGA	GACTGAAAAG	2340
GTTGAAGAAA	AACTGAGAGA	GGCTGAAGAT	TTACTTGGA	AAATCCAGGA	TCCAATTATC	2400
AAGTCCAATG	CCAAAGAGAC	TCTCACAGGA	TTAAAAATA	ATTTACTATT	TGGCACCCAG	2460
GACAACAATA	CTATTATGGC	AGAAGCTGAA	AAACTATTGG	CTTTATTAAA	GGAGAGTAAG	2520
TAA	(SEQ ID NO: 3)					2523

图 3

MKINKKYL	AG	SVATLVLSVC	AYELGLHQAQ	TVKENNRVSY	IDGKQATQKT	50	
ENLTPDEV	SK	REGINAEQIV	IKITDQGYVT	SHGDHYHYYN	GKVPYDAIIS	100	
EELLMKDP	NY	QLKDSDIVNE	IKGGYVIKVN	GKYYVYLKDA	AHADNVRTKE	150	
EINRQKQEH	S	QHREGGTSAN	DGAVAFARSQ	GRYTTDDGYI	FNASDIIEDT	200	
GDAYIVPHGD		HYHYIPKNEL	SASELAAAEA	FLSGRENLSN	LRTYRRQNSD	250	
NTPRTNWVPS		VSNPGTTNTN	TSNNSNTNSQ	ASQSNDDISL	LKQLYKLPLS	300	
QRHVESDGLI		FDPAQITSRT	ARGVAVPHGN	HYHFIPYEQM	SELEKRIARI	350	
IPLRYRSNHW		VPDSRPEEPS	PQPTPEPSPS	PQPAPNPQPA	PSNPIDEKLV	400	
KEAVRKVGDG		YVFEENGVS	R	YIPAKNLSAE	TAAGIDSKLA	KQESLSHKL	450
AKKTDLPSSD		REFYNKAYDL	LARIHQDILL	NKGRQVDFEA	LDNLLERLKD	500	
VSSDKVKLVD		DILAFAPIR	HPERLGKPN	A	QITYTDDIEQ	VAKLAGKYTT	550
EDGYIFDPRD		ITSDEGDAYV	TPHMTSHSWI	KKDSLSEAER	AAAQAYAKEK	600	
GLTPPSTDHQ		DSGNTEAKGA	EAIYNRVKAA	KKVPLDRMPY	NLQYTVEVK	N	650
GSLIIPHYDH		YHNIKFEWFD	EGLYEAPKGY	TLEDLLATVK	YYVEHPNERP	700	
HSDNGFGNAS		DHVQRNKNQ	ADTNQTEKPS	EEKPQTEKPE	EETPREEKPO	750	
SEKPESPKPT		EEPEEESPEE	SEEPQVETEK	VEEKLREABD	LLGKIQDP	II	800
KSNAKETLTG		LKNLLFGTQ	DNNTIMAEAE	KLLALLKESK	(SEQ ID NO: 4)	840	

图 4

ATGGAGAATA	TAGACATGTT	TAAATCAAAT	CATGAGCGAA	GAATGCGTTA	TTCCATTTCGT	60
AAATTTAGTG	TAGGAGTAGC	TAGCGTAGCT	GTTGCCAGTC	TTTTTATGGG	AAGTGTTGTA	120
CATGCGACAG	AGAAAAGAGG	AAGTACCCAA	GCAGCCACTT	CTTTTAATAG	GGGAAATGGA	180
AGTCAGGCAG	AACAACGTGG	AGAACTCGAT	TTAGAACGAG	ATAAGGCAAT	GAAAGCGGTC	240
AGTGAATATG	TAGGAAAAAT	GGTGAGAGAT	GCCTATGTAA	AATCAGATAG	AAAACGCAT	300
AAAAATACTG	TAGCTCTAGT	TAACCACTTG	GGAAACATTA	AGAACAGGTA	TTTGAATGAA	360
ATAGTTCATT	CAACCTCAAA	AAGCCAACTA	CAGGAACTGA	TGATGAAGAG	TCAATCAGAA	420
GTAGATGAAG	CTGTGTCTAA	ATTTGAAAAG	GACTCATTTT	CTTCGTCAAG	TTCAGGATCC	480
TCCACTAAAC	CAGAAACTCC	GCAGCCGGAA	AATCCAGAGC	ATCAAAAACC	AACAACCTCA	540
TCTCCGGATA	CCAAACCAAG	CCCTCAACCA	GAAGGCAAGA	AACCAAGCGT	ACCAGACATT	600
AATCAGGAAA	AAGAAAAAGC	TAAGCTTGCT	GATAGTAACCT	ACATGAGCAA	GATTTTAGAT	660
GATATACAAA	AACATCATCT	GCAGAAAGAA	AAACATCGTC	AGATTGTTGC	TCTTATTAAG	720
GAGCTTGATG	AGCTTAAAAA	GCAAGCTCTT	TCTGAAATTG	ATAATGTAAA	TACCAAAAGTA	780
GAAATTGAAA	ATACAGTCCA	CAAGATATTT	GCAGACATGG	ATGCAGTTGT	GACTAAATTC	840
AAAAAAGGCT	TAACTCAGGA	CACACCAAAA	GAACCAGGTA	ACAAAAAACC	ATCTGCTCCA	900
AAACCAGGTA	TGCAACCAAG	TCCTCAACCA	GAGGTAAAC	CGCAGCTGGA	AAAACCAAAA	960
CCAGAGGTTA	AACCGCAACC	AGAAAAACCA	AAACCAGAGG	TTAAACCGCA	GCCGAAAAAA	1020
CCAAAACCA	AGGTAAAC	GCAGCCGGAA	AAACCAAAAC	CAGAGGTTAA	ACCGCAGCCG	1080
GAAAAACCAA	AACCAGAGGT	TAAACCGCAG	CCGGA AAAAC	CAAAACCAGA	GGTTAAACCG	1140
CAGCCGGAAA	AACCAAAACC	AGAGGTAA	CCGCAGCCGG	AAAAACCAA	ACCAGAGGTT	1200
AAACCGCAGC	CGGAAAAACC	AAAACAGAG	GTAAACCGC	AGCCGGAAAA	ACCAAAACCA	1260
GAGGTAAAC	CGCAGCCGGA	AAAACCAAAA	CCAGAGGTTA	AACCGCAACC	AGAAAAACCA	1320
AAACCAGAGG	TTAAACCGCA	ACCAGAAAA	CCAAAACCA	ATAATAGCAA	GCCACAAGCA	1380
GATGATAAGA	AGCCATCAAC	TACAAATAAT	TTAAGCAAGG	ACAAGCAACC	TTCTAACCAA	1440
GCTTCAACAA	ACGAAAAAGC	AACAAATAAA	CCGAAGAAGT	CATTGCCATC	AACCTGGATCT	1500
ATTTCAAATC	TAGCACTTGA	AATTGCAGGT	CTTCTTACCT	TGGCGGGGGC	AACCATTTCTT	1560
GCTAAGAAAA	GAATGAAATA	G	(SEQ ID NO: 5)			1581

图 5

MENIDMFKSN	HERRMYSIR	KFSVGVASVA	VASLFMGSVV	HATEKEGSTQ	50
AATSFNRGNG	SQAEQRGELD	LERDKAMKAV	SEYVGKIVRD	AYVKSDRKRH	100
KNTVALVNQL	GNIKNRYLNE	IVHSTSKSQL	QELMMKSQSE	VDEAVSKFEK	150
DSFSSSSSGS	STKPETPQPE	NPEHQKPTTP	SPDTKPSPQP	EGKKPSVPDI	200
NQEKEKAKLA	VVTYMSKILD	DIQKHHLQKE	KHRQIVALIK	ELDELKKQAL	250
SEIDNVNTKV	EIENTVHKIF	ADMDAVVTKF	KKGLTQDTPK	EPGNKKPSAP	300
KPGMQPSPQP	EVKPLEKPK	PEVKPQPEK	KPEVKPQPEK	PKPEVKPQPE	350
KPKPEVKPQP	EKPKPEVKPQ	PEKPKPEVKP	QPEKPKPEVK	PQPEKPKPEV	400
KPQPEKPKPE	VKPQPEKPKP	EVKPQPEKPK	PEVKPQPEKPK	KPEVKPQPEK	450
PKPDNSKPQA	DDKKPSTTNN	LSKDKQPSNQ	ASTNEKATNK	PKKSLPSTGS	500
ISNLALEIAG	LLTLGATIL	AKKRMK	(SEQ ID NO: 6)		526

图 6

ATGAAATTTA	GTAAAAAATA	TATAGCAGCT	GGATCAGCTG	TTATCGTATC	CTTGAGTCTA	50
TGTGCCTATG	CACTAAACCA	GCATCGTTCG	CAGGAAAATA	AGGACAATAA	TCGTGTCTCT	120
TATGTGGATG	GCAGCCAGTC	AAGTCAGAAA	AGTGAAAACT	TGACACCAGA	CCAGGTTAGC	180
CAGAAAGAAG	GAATTCAGGC	TGAGCAAATT	GTAATCAAAA	TTACAGATCA	GGGCTATGTA	240
ACGTCACACG	GTGACCACTA	TCATTACTAT	AATGGGAAAG	TTCCTTATGA	TGCCCTCTTT	300
AGTGAAGAAC	TCTTGATGAA	GGATCCAAAC	TATCAACTTA	AAGACGCTGA	TATTGTCAAT	360
GAAGTCAAGG	GTGGTTATAT	CATCAAGGTC	GATGGAAAAT	ATTATGTCTA	CCTGAAAGAT	420
GCAGCTCATG	CTGATAATGT	TCGAACTAAA	GATGAAATCA	ATCGTCAAAA	ACAAGAACAT	480
GTCAAAGATA	ATGAGAAGGT	TAACCTCTAAT	GTTGCTGTAG	CAAGGTCTCA	GGGACGATAT	540
ACGACAAATG	ATGGTTATGT	CTTTAATCCA	GCTGATATTA	TCGAAGATAC	GGGTAATGCT	600
TATATCGTTC	CTCATGGAGG	TCATATCAC	TACATTCCCA	AAAGCGATTT	ATCTGCTAGT	660
GAATTAGCAG	CAGCTAAAGC	ACATCTGGCT	GGAAAAAATA	TGCAACCGAG	TCAGTTAAGC	720
TATTCTTCAA	CAGCTAGTGA	CAATAACACG	CAATCTGTAG	CAAAAGGATC	AACTAGCAAG	780
CCAGCAAATA	AATCTGAAAA	TCTCCAGAGT	CTTTTGAAGG	AACTCTATGA	TTCACCTAGC	840
GCCCAACGTT	ACAGTGAATC	AGATGGCCTG	GTCTTTGACC	CTGCTAAGAT	TATCAGTCGT	900
ACACCAAATG	GAGTTGCGAT	TCCGCATGGC	GACCATTACC	ACTTTATTCC	TTACAGCAAG	960
CTTTCTGCTT	TAGAAGAAAA	GATTGCCAGA	ATGGTGCCCTA	TCAGTGGAAC	TGGTTCTACA	1020
GTTTCTACAA	ATGCAAAACC	TAATGAAGTA	GTGTCTAGTC	TAGGCAGTCT	TTCAAGCAAT	1080
CCTTCTTCTT	TAACGACAAG	TAAGGAGCTC	TCTTCAGCAT	CTGATGGTTA	TATTTTTTAAT	1140
CCAAAAGATA	TCGTGAAGA	AACGGCTACA	GCTTATATTG	TAAGACATGG	TGATCATTTT	1200
CATTACATTC	CAAAATCAAA	TCAAATTGGG	CAACCGACTC	TTCCAAACAA	TAGTCTAGCA	1260
ACACCTTCTC	CATCTCTTCC	AATCAATCCA	GGAACCTCAC	ATGAGAAACA	TGAAGAAGAT	1320
GGATACGGAT	TTGATGCTAA	TCGTATTATC	GCTGAAGATG	AATCAGGTTT	TGTCATGAGT	1380
CACGGAGACC	ACAATCATT	TTTCTTCAAG	AAGGACTTGA	CAGAAGAGCA	AATTAAGGTG	1440
CGCAAAAACA	TTTAG	(SEQ ID NO: 7)				1455

图 7

MKFSKKYIAA	GSAVIVSLSL	CAYALNQHRS	QENKDNNRVS	YVDGSQSSQK	50
SENLTDPQVS	QKEGQAEQI	VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDALF	100
SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	EVKGGYIIKV	DGKYYVYLKD	AAHADNVRTK	150
DEINRQKQEH	VKDNEKVMSN	VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	200
YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	YSSTASDNNT	250
QSVAKGSTSK	PANKSENLOS	LLKELYDSPS	AQRYSESDGL	VFDPAKIISR	300
TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	350
VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	400
HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	450
AEDES GFVMS	HGDHNHYFFK	KDLTEEQIKV	RKNI	(SEQ ID NO: 8)	484

图 8

ATGAAAGATT	TAGATAAAAA	AATCGAAGAA	AAAATTGCTG	GCATTATGAA	ACAATATGGT	60
GTCAAACGTG	AAAGTATTGT	CGTGAATAAA	GAAGAAAAATG	CGATTATTTA	TCCGCATGGA	120
GATCACCATC	ATGCAGATCC	GATTGATGAA	CATAAACCGG	TTGGAATTGG	TCATTCTCAC	180
AGTAACTATG	AACTGTTTAA	ACCCGAAGAA	GGAGTTGCTA	AAAAAGAAGG	GAATAAAGTT	240
TATACTGGAG	AAGAATTAAC	GAATGTTGTT	AATTTGTTAA	AAAATAGTAC	GTTTAATAAT	300
CAAAACTTTA	CTCTAGCCAA	TGGTCAAAAA	CGCGTTTCTT	TTAGTTTTC	GCCTGAATTG	360
GAGAAAAAAT	TAGGTATCAA	TATGCTAGTA	AAATTAATAA	CACCAGATGG	AAAAGTATTG	420
GAGAAAGTAT	CTGGTAAAGT	ATTTGGAGAA	GGAGTAGGGA	ATATTGCAAA	CTTTGAATTA	480
GATCAACCTT	ATTTACCAGG	ACAAACATTT	AAGTATACTA	TCGCTTCAAA	AGATTATCCA	540
GAAGTAAGTT	ATGATGGTAC	ATTTACAGTT	CCAACCTCTT	TAGCTTACAA	AATGGCCAGT	600
CAAACGATTT	TCTATCCTTT	CCATGCAGGG	GATACTTATT	TAAGAGTGAA	CCCTCAATTT	660
GCAGTGCCTA	AAGGAACTGA	TGCTTTAGTC	AGAGTGTTTG	ATGAATTTCA	TGGAAATGCT	720
TATTTAGAAA	ATAACTATAA	AGTTGGTGAA	ATCAAATTAC	CGATTCCGAA	ATTAAACCAA	780
GGAAACAACCA	GAACGGCCGG	AAATAAAATT	CCTGTAACCT	TCATGGCAAA	TGCTTATTTG	840
GACAATCAAT	CGACTTATAT	TGTGGAAGTA	CCTATCTTGG	AAAAAGAAAA	TCAAACCTGAT	900
AAACCAAGTA	TTCTACCACA	ATTTAAAAGG	AATAAAGCAC	AAGAAAACTC	AAAACCTTGAT	960
GAAGAGGTAG	AAGAACCAAA	GACTAGTGAG	AAGGTAGAAA	AAGAAAACT	TTCTGAAACT	1020
GGGAATAGTA	CTAGTAATTC	AACGTTAGAA	GAAGTTCCTA	CAGTGGATCC	TGTACAAGAA	1080
AAAGTAGCAA	AATTTGCTGA	AAGTTATGGG	ATGAAGCTAG	AAAATGTCCT	GTTTAATATG	1140
GACGGAACAA	TTGAATTATA	TTTACCATCA	GGAGAAGTCA	TTAAAAAGAA	TATGGCAGAT	1200
TTTACAGGAG	AAGCACCTCA	AGGAAATGGT	GAAAATAAAC	CATCTGAAAA	TGGAAAAGTA	1260
TCTACTGGAA	CAGTTGAGAA	CCAACCAACA	GAAAATAAAC	CAGCAGATTC	TTTACCAGAG	1320
GCACCAAACG	AAAAACCTGT	AAAACCAGAA	AACTCAACGG	ATAATGGAAT	GTTGAATCCA	1380
GAAGGGAATG	TGGGGAGTGA	CCCTATGTTA	GATCCAGCAT	TAGAGGAAGC	TCCAGCAGTA	1440
GATCCTGTAC	AAGAAAAATT	AGAAAAATTT	ACAGCTAGTT	ACGGATTAGG	CTTAGATAGT	1500
GTTATATTCA	ATATGGATGG	AACGATTGAA	TTAAGATTGC	CAAGTGGAGA	AGTGATAAAA	1560
AAGAATTTAT	CTGATTTTCAT	AGCGTAA	(SEQ ID NO: 9)			1587

图 9

MKDLDKKIEE	KIAGIMKQYG	VKRESIVVWK	EKNALIIYPHG	DHHHADPIDE	50
HKPVGIGHSH	SNYELFKPEE	GVAKKEGNKV	YTGEELTNVV	NLLKNSTFNN	100
QNFTLANGQK	RVSFSFPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVSGKVFGE	150
GVGNIANFEL	DQPYLPGQTF	KYTIASKDYP	EVSYDGTFTV	PTSLAYKMAS	200
QTIFYPPHAG	DTYLRVNPQF	AVPKGTDALV	RVFDEFHGNA	YLENNYKVGE	250
IKLPIPKLNQ	GTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVEV	PILEKENQTD	300
KPSILPQFKR	NKAQENSKLD	EKVEEPTSE	KVEKEKLSET	GNSTSNSTLE	350
EVPTVDPVQE	KVAKFAESYG	MKLENVLFNM	DGTIELYLPS	GEVIKKNMAD	400
FTGEAPQGNG	ENKPSENGKV	STGTVENQPT	ENKPADSLPE	APNEKPKVKE	450
NSTDNGMLNP	EGNVGSDPML	DPALEEAPAV	DPVQEKLEKF	TASYGLGLDS	500
VIFNMDGTIE	LRLPSGEVIK	KNLSDFIA	(SEQ ID NO: 10)		528

图 10

BVH3 WU2	1	CAYALNQHRSCQENKDNRRVSYVDGSSQSSQKSENLT	PDQVSQKEGIQAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 RX1	1	CAYALNQHRSCQENKDNRRVSYVDGSSQSSQKSENLT	PDQVSQKEGIQAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 JNR7/87	1	CAYALNQHRSCQENKDNRRVSYVDGSSQSSQKSENLT	PDQVSQKEGIQAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 SP64	1	CAYALNQHRSCQENKDNRRVSYVDGSSQSSQKSENLT	PDQVSQKEGIQAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 P4241	1	CAYALNQHRSCQENKDNRRVSYVDGSSQSSQKSENLT	PDQVSQKEGIQAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 A66	1	CAYALNQHRSCQENKDNRRVSYVDGSSQSSQKSENLT	PDQVSQKEGIQAEQIVIKITDQGYV	60

BVH3 WU2	61	TSHGDHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYI	IKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 RX1	61	TSHGDHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYI	IKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 JNR7/87	61	TSHGDHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYI	IKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 SP64	61	TSHGDHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYI	IKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 P4241	61	TSHGDHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYI	IKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 A66	61	TSHGDHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYI	IKVDGKYYVYLKD	120

BVH3 WU2	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNSNVAVARSQGRYTTNDGYVFNPA	DI IEDTGNA	180
BVH3 RX1	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNSNVAVARSQGRYTTNDGYVFNPA	DI IEDTGNA	180
BVH3 JNR7/87	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNSNVAVARSQGRYTTNDGYVFNPA	DI IEDTGNA	180
BVH3 SP64	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNSNVAVARSQGRYTTNDGYVFNPA	DI IEDTGNA	180
BVH3 P4241	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNSNVAVARSQGRYTTNDGYVFNPA	DI IEDTGNA	180
BVH3 A66	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNSNVAVARSQGRYTTNDGYVFNPA	DI IEDTGNA	180

BVH3 WU2	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAAAKAHLAGKNMQPSQLSYSSTASDNNTQ	SVAKGSTSK	240
BVH3 RX1	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAAAKAHLAGKNMQPSQLSYSSTASDNNTQ	SVAKGSTSK	240
BVH3 JNR7/87	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAAAKAHLAGKNMQPSQLSYSSTASDNNTQ	SVAKGSTSK	240
BVH3 SP64	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAAAKAHLAGKNMQPSQLSYSSTASDNNTQ	SVAKGSTSK	240
BVH3 P4241	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAAAKAHLAGKNMQPSQLSYSSTASDNNTQ	SVAKGSTSK	240
BVH3 A66	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAAAKAHLAGKNMQPSQLSYSSTASDNNTQ	SVAKGSTSK	240

BVH3 WU2	241	PANKSENLSLLKELYDSPAQRYSSESDGLVFDPAKII	SRTPNGVAIPHGDHYHFIPYSK	300
BVH3 RX1	241	PANKSENLSLLKELYDSPAQRYSSESDGLVFDPAKII	SRTPNGVAIPHGDHYHFIPYSK	300
BVH3 JNR7/87	241	PANKSENLSLLKELYDSPAQRYSSESDGLVFDPAKII	SRTPNGVAIPHGDHYHFIPYSK	300
BVH3 SP64	241	PANKSENLSLLKELYDSPAQRYSSESDGLVFDPAKII	SRTPNGVAIPHGDHYHFIPYSK	300
BVH3 P4241	241	PANKSENLSLLKELYDSPAQRYSSESDGLVFDPAKII	SRTPNGVAIPHGDHYHFIPYSK	300
BVH3 A66	241	PANKSENLSLLKELYDSPAQRYSSESDGLVFDPAKII	SRTPNGVAIPHGDHYHFIPYSK	300

BVH3 WU2	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLSLSNPPSSLTTSKELSSAS	DGYIFN	360
BVH3 RX1	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLSLSNPPSSLTTSKELSSAS	DGYIFN	360
BVH3 JNR7/87	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLSLSNPPSSLTTSKELSSAS	DGYIFN	360
BVH3 SP64	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLSLSNPPSSLTTSKELSSAS	DGYIFN	360
BVH3 P4241	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLSLSNPPSSLTTSKELSSAS	DGYIFN	360
BVH3 A66	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLSLSNPPSSLTTSKELSSAS	DGYIFN	360

BVH3 WU2	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFHYIPKSNQIGQPTLPNNSLATPSPSLPINPGT	SHEKHEED	420
BVH3 RX1	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFHYIPKSNQIGQPTLPNNSLATPSPSLPINPGT	SHEKHEED	420
BVH3 JNR7/87	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFHYIPKSNQIGQPTLPNNSLATPSPSLPINPGT	SHEKHEED	420
BVH3 SP64	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFHYIPKSNQIGQPTLPNNSLATPSPSLPINPGT	SHEKHEED	420
BVH3 P4241	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFHYIPKSNQIGQPTLPNNSLATPSPSLPINPGT	SHEKHEED	420
BVH3 A66	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFHYIPKSNQIGQPTLPNNSLATPSPSLPINPGT	SHEKHEED	420

BVH3 WU2	421	GYGFDANRIIAEDES GFVMSHGDHNNHYFFKKDLTEEQIKAAQKHLEEVKT	SHNGLDLSLS	480
BVH3 RX1	421	GYGFDANRIIAEDES GFVMSHGDHNNHYFFKKDLTEEQIKAAQKHLEEVKT	SHNGLDLSLS	480
BVH3 JNR7/87	421	GYGFDANRIIAEDES GFVMSHGDHNNHYFFKKDLTEEQIKAAQKHLEEVKT	SHNGLDLSLS	480
BVH3 SP64	421	GYGFDANRIIAEDES GFVMSHGDHNNHYFFKKDLTEEQIKAAQKHLEEVKT	SHNGLDLSLS	480
BVH3 P4241	421	GYGFDANRIIAEDES GFVMSHGDHNNHYFFKKDLTEEQIKAAQKHLEEVKT	SHNGLDLSLS	480
BVH3 A66	421	GYGFDANRIIAEDES GFVMSHGDHNNHYFFKKDLTEEQIKAAQKHLEEVKT	SHNGLDLSLS	480

BVH3 WU2	481	HEQDYPSNAKEMKDLKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYPHGDHHHADPID	540
BVH3 RX1	481	HEQDYPSNAKEMKDLKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYPHGDHHHADPID	540
BVH3 JNR7/87	481	HEQDYPSNAKEMKDLKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYPHGDHHHADPID	540
BVH3 SP64	481	HEQDYPSNAKEMKDLKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYPHGDHHHADPID	540
BVH3 P4241	481	HEQDYPSNAKEMKDLKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYPHGDHHHADPID	540
BVH3 A66	481	HEQDYPSNAKEMKDLKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYPHGDHHHADPID	540

BVH3 WU2	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVVNLLKNSTFNNQNFTLANGQ	600
BVH3 RX1	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVVNLLKNSTFNNQNFTLANGQ	600
BVH3 JNR7/87	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVVNLLKNSTFNNQNFTLANGQ	600
BVH3 SP64	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVVNLLKNSTFNNQNFTLANGQ	600
BVH3 P4241	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVVNLLKNSTFNNQNFTLANGQ	600
BVH3 A66	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVVNLLKNSTFNNQNFTLANGQ	600

BVH3 WU2	601	KRVSFSPFPELEKKGINMLVKLITPDGKVLKESGKVFGEVGNIANFELDQPYLPQGQT	660
BVH3 RX1	601	KRVSFSPFPELEKKGINMLVKLITPDGKVLKESGKVFGEVGNIANFELDQPYLPQGQT	660
BVH3 JNR7/87	601	KRVSFSPFPELEKKGINMLVKLITPDGKVLKESGKVFGEVGNIANFELDQPYLPQGQT	660
BVH3 SP64	601	KRVSFSPFPELEKKGINMLVKLITPDGKVLKESGKVFGEVGNIANFELDQPYLPQGQT	660
BVH3 P4241	601	KRVSFSPFPELEKKGINMLVKLITPDGKVLKESGKVFGEVGNIANFELDQPYLPQGQT	660
BVH3 A66	601	KRVSFSPFPELEKKGINMLVKLITPDGKVLKESGKVFGEVGNIANFELDQPYLPQGQT	660

BVH3 WU2	661	FKYTIASKDYPEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIIFYPFHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 RX1	661	FKYTIASKDYPEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIIFYPFHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 JNR7/87	661	FKYTIASKDYPEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIIFYPFHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 SP64	661	FKYTIASKDYPEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIIFYPFHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 P4241	661	FKYTIASKDYPEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIIFYPFHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 A66	661	FKYTIASKDYPEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIIFYPFHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720

BVH3 WU2	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKI PVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 RX1	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKI PVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 JNR7/87	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKI PVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 SP64	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKI PVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 P4241	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKI PVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 A66	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKI PVTFMANAYLDNQSTYIVE	780

BVH3 WU2	781	VPILEKENQTDKPSILPQFKRNKAQENSKFDEKVEEPTSEKVEKEKLSGTGNSTSNSTL	840
BVH3 RX1	781	VPILEKENQTDKPSILPQFKRNKAQENSKLDEKVEEPTSEKVEKEKLSGTGNSTSNSTL	840
BVH3 JNR7/87	781	VPILEKENQTDKPSILPQFKRNKAQENSKLDEKVEEPTSEKVEKEKLSGTGNSTSNSTL	840
BVH3 SP64	781	VPILEKENQTDKPSILPQFKRNKAQENSKLDEKVEEPTSEKVEKEKLSGTGNSTSNSTL	840
BVH3 P4241	781	VPILEKENQTDKPSILPQFKRNKAQENSKFDEKVEEPTSEKVEKEKLSGTGNSTSNSTL	840
BVH3 A66	781	VPILEKENQTDKPSILPQFKRNKAQENSKFDEKVEEPTSEKVEKEKLSGTGNSTSNSTL	840

BVH3 WU2	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDGTIELYLPSGEVIKKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 RX1	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDGTIELYLPSGEVIKKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 JNR7/87	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDGTIELYLPSGEVIKKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 SP64	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDGTIELYLPSGEVIKKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 P4241	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDGTIELYLPSGEVIKKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 A66	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDGTIELYLPSGEVIKKNMADFTGEAPQGN	900

BVH3 WU2	901	GENKPSSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKPENSTDNGMLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 RX1	901	GENKPSSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKPENSTDNGMLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 JNR7/87	901	GENKPSSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKPENSTDNGMLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 SP64	901	GENKPSSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKPENSTDNGMLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 P4241	901	GENKPSSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKPENSTDNGMLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 A66	901	GENKPSSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKPENSTDNGMLNPEGNVGSDPM	960

BVH3 WU2	961	LDPALAEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLDSVIFNMDGTIELRLPSGEVIKKNLSDLIA	1019
BVH3 RX1	961	LDPALAEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLDSVIFNMDGTIELRLPSGEVIKKNLSDLIA	1019
BVH3 JNR7/87	961	LDPALAEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLDSVIFNMDGTIELRLPSGEVIKKNLSDLIA	1019
BVH3 SP64	961	LDPALAEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLDSVIFNMDGTIELRLPSGEVIKKNLSDLIA	1019
BVH3 P4241	961	LDPALAEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLDSVIFNMDGTIELRLPSGEVIKKNLSDLIA	1019
BVH3 A66	961	LDPALAEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLDSVIFNMDGTIELRLPSGEVIKKNLSDLIA	1019

图 11

BVH11-2 SP64	1	CSYELGRHQAGQVKKESNRVSYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11-2 JNR7/87	1	CSYELGRHQAGQVKKESNRVSYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11-2 P4241	1	CSYELGRHQAGQDKKESNRVAYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11-2 A66	1	CSYELGRHQAGQDKKESNRVAYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11-2 WU2	1	CSYELGRHQAGQDKKESNRVAYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11-2 Rx1	1	CSYELGRHQAGQVKKESNRVSYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11 P4241	1	CSYELGRHQAGQDKKESNRVAYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11 WU2	1	CSYELGRHQAGQDKKESNRVAYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11 A66	1	CSYELGRHQAGQDKKESNRVAYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11 Rx1	1	CSYELGRHQAGQVKKESNRVSYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11 JNR7/87	1	CSYELGRHQAGQDKKESNRVAYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11 SP63	1	CSYELGRHQAGQVKKESNRVSYIDGDAQGQKAENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	60
BVH11 SP64	1	CAYELGLHQA-QTVKENNRVSYIDGKQATQKTENLTPEVSKREGINAEQIVIKITDQGY	59

BVH11-2 SP64	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11-2 JNR7/87	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11-2 P4241	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11-2 A66	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11-2 WU2	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11-2 Rx1	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11 P4241	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11 WU2	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11 A66	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11 Rx1	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11 JNR7/87	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11 SP63	61	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	120
BVH11 SP64	60	VTSHGDHYHYNGKVPYDAIIESEELMKDPNYQLKDSDIVNEIKGGYVIKVDGKYYVYLK	119

BVH11-2 SP64	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNNSRA--DNAAAAAQAQGRYTDDGYIFNASDIE	177
BVH11-2 JNR7/87	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNHNSSN--DQAVVAARAQGRYTDDGYIFNASDIE	178
BVH11-2 P4241	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNHNSSN--DQAVVAARAQGRYTDDGYIFNASDIE	178
BVH11-2 A66	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNHNSSN--DQAVVAARAQGRYTDDGYIFNASDIE	178
BVH11-2 WU2	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNHNSSN--DQAVVAARAQGRYTDDGYIFNASDIE	178
BVH11-2 Rx1	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNNSRA--DNAAAAAQAQGRYTDDGYIFNASDIE	177
BVH11 P4241	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNHNSSN--DQAVVAARAQGRYTDDGYIFNASDIE	178
BVH11 WU2	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNHNSSN--DQAVVAARAQGRYTDDGYIFNASDIE	178
BVH11 A66	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNHNSSN--DQAVVAARAQGRYTDDGYIFNASDIE	178
BVH11 Rx1	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNNSRA--DNAAAAAQAQGRYTDDGYIFNASDIE	177
BVH11 JNR7/87	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNNSRA--DNAAAAAQAQGRYTDDGYIFNASDIE	177
BVH11 SP63	121	DAAHADNIRTKEEIKRQKQESHSHNHNNSRA--DNAAAAAQAQGRYTDDGYIFNASDIE	177
BVH11 SP64	120	DAAHADNVRTKEEINRQKQESHSHNHNHNSSN--DNAAAAAQAQGRYTDDGYIFNASDIE	179

BVH11-2 SP64	178	DTGDYIVPHGDHYHYIPKQELASASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	237
BVH11-2 JNR7/87	179	DTGDYIVPHGDHYHYIPKQELASASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11-2 P4241	179	DTGDYIVPHGNHFFHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11-2 A66	179	DTGDYIVPHGNHFFHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11-2 WU2	179	DTGDYIVPHGNHFFHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11-2 Rx1	178	DTGDYIVPHGDHYHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	237
BVH11 P4241	179	DTGDYIVPHGNHFFHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11 WU2	179	DTGDYIVPHGNHFFHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11 A66	179	DTGDYIVPHGNHFFHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11 Rx1	178	DTGDYIVPHGDHYHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	237
BVH11 JNR7/87	178	DTGDYIVPHGDHYHYIPKQELASASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	237
BVH11 SP63	178	DTGDYIVPHGNHFFHYIPKSDLSASELAAAQAYWNGKQGRSPSSSSSHNANPAQPRLSN	238
BVH11 SP64	180	DTGDYIVPHGDHYHYIPKQELASASELAAAFSLGRENLSNLRTRYRRQNSDNTPTRTNV	239

BVH11-2	SP64	238	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	285
BVH11-2	JNR7/87	239	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	286
BVH11-2	P4241	239	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	286
BVH11-2	A66	239	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	286
BVH11-2	WU2	239	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	286
BVH11-2	Rx1	238	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	285
BVH11	P4241	239	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	286
BVH11	WU2	239	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	286
BVH11	A66	239	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	286
BVH11	Rx1	238	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	285
BVH11	JNR7/87	238	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	285
BVH11	SP63	238	HNLTVTPTYHQ-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS	285
BVH11	SP64	240	PSVSNPGTTTNTSNNSTNSQASQNDIDSLLKQLYKLPLSQRHVESDGLIFDPAQITS	299

BVH11-2 SP64	286	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQSTPEPS	345
BVH11-2 JNR7/87	287	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQSTPEPS	346
BVH11-2 P4241	287	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEERIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQ-----PS	342
BVH11-2 A66	287	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEERIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQ-----PS	342
BVH11-2 WU2	287	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEERIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQ-----PS	342
BVH11-2 R _x 1	286	RTANGVAVPHGDHYHFIPYSQLSPLEEKLARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQSTPEPS	345
BVH11 P4241	287	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEERIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQ-----PS	342
BVH11 WU2	287	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEERIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQ-----PS	342
BVH11 A66	287	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEERIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQ-----PS	342
BVH11 R _x 1	286	RTANGVAVPHGDHYHFIPYSQLSPLEEKLARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQSTPEPS	345
BVH11 JNR7/87	286	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIPLYRSNHWVPDSRPEEPSPOPTPEPS	345
BVH11 SP63	286	RTARGVAVPHGNHYHFIPYSQMSELEERIARIIPLYRSNHWVPDSRPEQPSQSTPEPS	345
BVH11 SP64	300	RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIPLYRSNHWVPDSRPEEPSPOPTPEPS	350

BVH11-2	SP64	346	PSLQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	405
BVH11-2	JNR7/87	347	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	406
BVH11-2	P4241	343	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	402
BVH11-2	A66	343	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	402
BVH11-2	WU2	343	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	402
BVH11-2	Rx1	346	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	405
BVH11	P4241	343	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	402
BVH11	WU2	343	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	402
BVH11	A66	343	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	402
BVH11	Rx1	346	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	405
BVH11	JNR7/87	346	PSP-----QPAPSNPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	399
BVH11	SP63	346	PSPQSA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	405
BVH11	SP64	360	PSPQPA PNPQ PAPS NPIDEKL VKEAVRK VGDGYVFEENGVSRYI PAKDLSAETAAGIDSK	419

BVH11-2 SP64	406	LAKQESLSHKLGA	KTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	465
BVH11-2 JNR7/87	407	LAKQESLSHKLGA	KTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	466
BVH11-2 P4241	403	LAKQESLSHKLGT	TKTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	462
BVH11-2 A66	403	LAKQESLSHKLGT	TKTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	462
BVH11-2 WU2	403	LAKQESLSHKLGT	TKTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	462
BVH11-2 Rx1	406	LAKQESLSHKLGA	KTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	465
BVH11 P4241	403	LAKQESLSHKLGT	TKTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	462
BVH11 WU2	403	LAKQESLSHKLGT	TKTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	462
BVH11 A66	403	LAKQESLSHKLGT	TKTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	462
BVH11 Rx1	406	LAKQESLSHKLGA	KTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	465
BVH11 JNR7/87	400	LAKQESLSHKLGA	KTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	465
BVH11 SP63	406	LAKQESLSHKLGA	KTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	465
BVH11 SP64	420	LAKQESLSHKLGA	KTTDL	PSSD	REFYNKAYD	LLARIHQD	LLDNKGRQ	VD	FEAL	DNLLERL	479

```

BVH11-2 SP64      466 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
BVH11-2 JNR7/87  467 KDVPSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 526
BVH11-2 P4241    463 KDVSSDKVKLVVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
BVH11-2 A66      463 KDVSSDKVKLVVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
BVH11-2 WU2      463 KDVSSDKVKLVVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
BVH11-2 Rx1      466 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
BVH11 P4241      463 KDVSSDKVKLVVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
BVH11 WU2        463 KDVSSDKVKLVVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
BVH11 A66        463 KDVSSDKVKLVVEDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
BVH11 Rx1        466 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
BVH11 JNR7/87    460 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 519
BVH11 SP63       466 EDVPSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
BVH11 SP64       480 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQAITYTDDIEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 539
    * * * * *

BVH11-2 SP64      526 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 585
BVH11-2 JNR7/87  527 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 586
BVH11-2 P4241    523 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHRDQSGNTAEK 582
BVH11-2 A66      523 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 582
BVH11-2 WU2      523 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 582
BVH11-2 Rx1      526 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 585
BVH11 P4241      523 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 582
BVH11 WU2        523 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 582
BVH11 A66        523 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 582
BVH11 Rx1        526 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 585
BVH11 JNR7/87    520 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 579
BVH11 SP63       526 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 585
BVH11 SP64       540 RDITSDEGDAYVT PHMTHSHWIKKDSLSEAERAAAQAYAKEKGLTPPSTDHQDSGNTAEK 599
    * * * * *

BVH11-2 SP64      586 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
BVH11-2 JNR7/87  587 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 646
BVH11-2 P4241    583 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
BVH11-2 A66      583 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
BVH11-2 WU2      583 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
BVH11-2 Rx1      586 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
BVH11 P4241      583 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
BVH11 WU2        583 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
BVH11 A66        583 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
BVH11 Rx1        586 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
BVH11 JNR7/87    580 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 639
BVH11 SP63       586 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
BVH11 SP64       600 GAEAIYNRVKAAKKVPLDRMPYNLQYTVVEVKNGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 659
    * * * * *

BVH11-2 SP64      646 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----ADQDSK 690
BVH11-2 JNR7/87  647 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----VDQDSK 691
BVH11-2 P4241    643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----ADQDSK 687
BVH11-2 A66      643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----ADQDSK 687
BVH11-2 WU2      643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----ADQDSK 687
BVH11-2 Rx1      646 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQKQADTNQTEKPNEEKPQTEK 705
BVH11 P4241      643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----ADQDSK 687
BVH11 WU2        643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----ADQDSK 687
BVH11 A66        643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKQK-----ADQDSK 687
BVH11 Rx1        646 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRQNK-----NGQ 687
BVH11 JNR7/87    640 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRQNK-----NGQ 681
BVH11 SP63       646 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRQNK-----NGQ 687
BVH11 SP64       660 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRQNK-----NGQ 701
    * * * * *

```

BVH11-2 SP64	691	PDDEKHEDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	750
BVH11-2 JNR7/87	692	PDDEKHEDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	751
BVH11-2 P4241	698	PDDEKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	747
BVH11-2 A66	688	PDDEKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	747
BVH11-2 WU2	688	PDDEKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	747
BVH11-2 Rx1	706	PEEDKEHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	765
BVH11 P4241	688	PDDEKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	747
BVH11 WU2	688	PDDEKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	747
BVH11 A66	688	PDDEKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPKSTDTTEETEEEAEDTTDEAEIPQV	747
BVH11 Rx1	688	ADTNQTEKPNEEKPQTEKPEEETPREKPKQSEKPEPKPTTEEPPEESPEESPEESPEQV	747
BVH11 JNR7/87	682	ADTNQTEKPNEEKPQTEKPEEETPREKPKQSEKPEPKPTTEEPPEESPEESPEESPEQV	741
BVH11 SP63	688	ADTNQTEKPNEEKPQTEKPEEETPREKPKQSEKPEPKPTTEEPPEESPEESPEESPEQV	743
BVH11 SP64	702	ADTNQTEKPNEEKPQTEKPEEETPREKPKQSEKPEPKPTTEEPPEESPEESPEESPEQV	757
BVH11-2 SP64	751	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	810
BVH11-2 JNR7/87	752	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	811
BVH11-2 P4241	748	EHSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11-2 A66	748	EHSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11-2 WU2	748	EHSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11-2 Rx1	766	EYSVINAKIAEAEALLEKVTDSSIRQNAVETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	825
BVH11 P4241	748	EHSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11 WU2	748	EHSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11 A66	748	EHSVINAKIADAEALLEKVTDPSIRQAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11 Rx1	748	ETEKVKEKLREAEEDLLGKIQNPIIKSNAKETLTGLKNNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	807
BVH11 JNR7/87	742	ETEKVKEKLREAEEDLLGKIQNPIIKSNAKETLTGLKNNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	801
BVH11 SP63	744	ETEKVKEKLREAEEDLLGKIQDPPIIKSNAKETLTGLKNNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	803
BVH11 SP64	758	ETEKVKEKLREAEEDLLGKIQDPPIIKSNAKETLTGLKNNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	817
BVH11-2 SP64	811	KESQPAPIQ	819
BVH11-2 JNR7/87	812	KESQPAPIQ	820
BVH11-2 P4241	808	KKSQPAPIQ	816
BVH11-2 A66	808	KKSQPAPIQ	816
BVH11-2 WU2	808	KKSQPAPIQ	816
BVH11-2 Rx1	826	KESQPAPIQ	834
BVH11 P4241	808	KESK	811
BVH11 WU2	808	KESK	811
BVH11 A66	808	KESK	811
BVH11 Rx1	808	KESK	811
BVH11 JNR7/87	802	KESK	805
BVH11 SP63	804	KESK	807
BVH11 SP64	818	KESK	821
		* *	

图 12

AATTCCTTGT	CGGGTAAGTT	CCGACCCGCA	CGAAAGGCGT	AATGATTTGG	GCACTGTCTC	60
AACGAGAGAC	TCGGTGAAAT	TTTAGTACCT	GTGAAGATGC	AGGTTACCCG	CGACAGGACG	120
GAAAGACCCC	ATGGAGCTTT	ACTGCAGTTT	GATATTGAGT	GTCTGTACCA	CATGTACAGG	180
ATAGGTAGGA	GTCTAAGAGA	TCGGGACGCC	ACTTTCGAAG	GAGACGCTGT	TGGGATACTA	240
CCCTTGTGTT	ATGGCCACTC	TAACCCAGAT	AGGTGATCCC	TATCGGAGAC	AGTGTCTGAC	300
GGGCAGTTTG	ACTGGGGCGG	TCGCCTCCTA	AAAGGTAACG	GAGGCGCCCA	AAGGTTCCCT	360
CAGAATGGTT	GGAAATCATT	CGCAGAGTGT	AAAGGTATAA	GGGAGCTTGA	CTGCGAGAGC	420
TACAACCTCGA	GCAGGGACGA	AAGTCGGGCT	TAGTGATCCG	GTGGTTCCGT	ATGGAAGGGC	480
CATCGCTCAA	CGGATAAAAG	CTACCCTGGG	GATAACAGGC	TTATCTCCCC	CAAGAGTTCA	540
CATCGACGGG	GAGGTTTGCG	ACCTCGATGT	CGGCTCGTCG	CATCCTGGGG	CTGTAGTCGG	600
TCCCAAGGGT	TGGGCTGTTC	GCCCATTAAA	GCGGCACGCG	AGCTGGGTTT	AGAACGTCGT	660
GAGACAGTTC	GGTCCCTATC	CGTCGCGGGC	GTAGGAAATT	TGAGAGGATC	TGCTCCTAGT	720
ACGAGAGGAC	CAGAGTGGAC	TTACCGCTGG	TGTACCAGTT	GTCTTGCCAA	AGGCATCGCT	780
GGGTAGCTAT	GTAGGGAAGG	GATAAACGCT	GAAAGCATCT	AAGTGTGAAA	CCCACCTCAA	840
GATGAGATTT	CCCATGATTA	TATATCAGTA	AGAGCCCTGA	GAGATGATCA	GGTAGATAGG	900
TTAGAAGTGG	AAGTGTGGCG	ACACATGTAG	CGGACTAATA	CTAATAGCTC	GAGGACTTAT	960
CCAAAGTAAC	TGAGAATATG	AAAGCGAACG	GTTTTCTTAA	ATTGAATAGA	TATTCAATTT	1020
TGAGTAGGTA	TTACTCAGAG	TTAAGTGACG	ATAGCCTAGG	AGATACACCT	GTACCCATGC	1080
CGAACACAGA	AGTTAAGCCC	TAGAACGCCG	GAAGTAGTTG	GGGGTTGCCC	CCTGTGAGAT	1140
AGGGAAGTCG	CTTAGCTCTA	GGGAGTTTAG	CTCAGCTGGG	AGAGCATCTG	CCTTACAAGC	1200
AGAGGGTCAG	CGGTTTCGATC	CCGTTAACTC	CCAAAGGTCC	CGTAGTGTAG	CGGTTATCAC	1260
GTGCGCCTGT	CACGGCGAAG	ATCGCGGGTT	CGATTCCCGT	CGGGACCGTT	TAAGGTAACG	1320
CAAGTTATTT	TAGACTCGTT	AGCTCAGTTG	GTAGAGCAAT	TGACTTTTAA	TCAATGGGTC	1380
ACTGGTTCGA	GCCCAGTACG	GGTCATATAT	GCGGGTTTGG	CGGAATTCTA	ATCTCTTTGA	1440
AATCATCTTC	TCTCACTTTC	CAAACTCTA	TTACCTCTTA	TTATACCACA	TTTCAATCTT	1500
CAACTTCCCA	GTAATATAAG	CACCTCTGGC	GAAAGAAGTT	TCAATGTCCT	AAAGTAATAA	1560
GTGAATCCAA	TTCAGGAACT	CCAAGAACAA	AAGAAACATC	TGGTGTCAAC	AGTATTGGAT	1620
GGCACAGAGT	CACGTGGTAG	TCTGACCCTA	GCAGAAATTT	TAAATAGTAA	ACTATTTACT	1680
GGTTAATTAA	ATGGTTAAAT	AACCGGTTTA	GAAAACTATT	TAATAAAGTA	AAAGAAGTTG	1740
AGAAAAAAT	TCATCATTTA	TTGAAATGAG	GGATTTATGA	AATTTAGTAA	AAAATATATA	1800
GCAGCTGGAT	CAGCTGTTAT	CGTATCCTTG	AGTCTATGTG	CCTATGCACT	AAACCAGCAT	1860
CGTTTCGAGG	AAAATAAGGA	CAATAATCGT	GTCTCTTATG	TGGATGGCAG	CCAGTCAAGT	1920
CAGAAAAGTG	AAAACCTTGAC	ACCAGACCAG	GTTAGCCAGA	AAGAAGGAAT	TCAGGCTGAG	1980
CAAATTGTAA	TCAAAATTAC	AGATCAGGGC	TATGTAACGT	CACACGGTGA	CCACTATCAT	2040
TACTATAATG	GGAAAGTTCC	TTATGATGCC	CTCTTTAGTG	AAGAACTCTT	GATGAAGGAT	2100
CCAAACTATC	AACTTAAAGA	CGCTGATATT	GTCAATGAAG	TCAAGGGTGG	TTATATCATC	2160
AAGGTCGATG	GAAAATATTA	TGTCTACCTG	AAAGATGCAG	CTCATGCTGA	TAATGTTCTGA	2220
ACTAAAGATG	AAATCAATCG	TCAAAAACAA	GAACATGTCA	AAGATAATGA	GAAGGTTAAC	2280
TCTAATGTTG	CTGTAGCAAG	GTCTCAGGGA	CGATATACGA	CAAATGATGG	TTATGTCTTT	2340
AATCCAGCTG	ATATTATCGA	AGATACGGGT	AATGCTTATA	TCGTTCCCTCA	TGGAGGTCAC	2400
TATCACTACA	TTCCCAAAAG	CGATTTATCT	GCTAGTGAAT	TAGCAGCAGC	TAAAGCACAT	2460
CTGGCTGGAA	AAAATATGCA	ACCGAGTCAG	TTAAGCTATT	CTTCAACAGC	TAGTGACAAT	2520
AACACGCAAT	CTGTAGCAAA	AGGATCAACT	AGCAAGCCAG	CAAATAAATC	TGAAAATCTC	2580
CAGAGTCTTT	TGAAGGAACT	CTATGATTCA	CCTAGCGCCC	CAAGTTACAG	TGATCAGAT	2640
GGCTGTGCT	TTGACCCTGC	TAAGATTATC	AGTCGTACAC	CAAAATGGAGT	TGCGATTCCG	2700
CATGGCGACC	ATTACCACTT	TATTCCTTAC	AGCAAGCTTT	CTGCTTTAGA	AGAAAAGATT	2760
GCCAGAATGG	TGCCTATCAG	TGGAACCTGGT	TCTACAGTTT	CTACAAATGC	AAAACCTAAT	2820
GAAGTAGTGT	CTAGTCTAGG	CAGTCTTTCA	AGCAATCCTT	CTTCTTTAAC	GACAAGTAAG	2880
GAGCTCTCTT	CAGCATCTGA	TGGTTATATT	TTAATCCAA	AAGATATCGT	TGAAGAAACG	2940
GCTACAGOTT	ATATTGTAAG	ACATGGTGAT	CATTTCCATT	ACATTCCAAA	ATCAAATCAA	3000
ATTGGGCAAC	CGACTCTTCC	AAACAATAGT	CTAGCAACAC	CTTCTCCATC	TCTTCCAATC	3060
AATCCAGGAA	CTTCACATGA	GAAACATGAA	GAAGATGGAT	ACGGATTTGA	TGCTAATCGT	3120
ATTATCGCTG	AAGATGAATC	AGGTTTTGTC	ATGAGTCACG	GAGACCACAA	TCATTATTTT	3180
TTCAAGAAGG	ACTTGACAGA	AGAGCAAATT	AAGGCTGCGC	AAAAACATTT	AGAGGAAGTT	3240
AAAAC TAGTC	ATAATGGATT	AGATTCTTTG	TCATCTCATG	AACAGGATTA	TCCAGGTAAT	3300
GCCAAAGAAA	TGAAAGATTT	AGATAAAAAA	ATCGAAGAAA	AAATTGCTGG	CATTATGAAA	3360

BVH11-2 SP64	BVH11 SP63	BVH11 JNR.7/87	BVH11-2 JNR.7/87	BVH11 WU2	BVH11-2 WU2	BVH11 A66	BVH11 A66	BVH11-2 A66	BVH11 P4241	BVH11-2 P4241	BVH11 Rx-1	BVH11-2 Rx-1
I 81%	I 88%	I 88%	I 82%	I 80%	I 80%	I 80%	I 80%	I 80%	I 80%	I 80%	I 88%	I 81%
S 86%	S 90%	S 91%	S 87%	S 85%	S 85%	S 85%	S 85%	S 85%	S 85%	S 85%	S 91%	S 85%
	I 87%	I 87%	I 98%	I 96%	I 96%	I 95%	I 95%	I 96%	I 95%	I 96%	I 87%	I 94%
	S 90%	S 90%	S 98%	S 97%	S 97%	S 96%	S 96%	S 97%	S 96%	S 97%	S 90%	S 95%
		I 96%	I 88%	I 87%	I 87%	I 88%	I 88%	I 87%	I 88%	I 87%	I 97%	I 89%
		S 96%	S 91%	S 90%	S 90%	S 91%	S 91%	S 90%	S 91%	S 90%	S 97%	S 91%
			I 87%	I 86%	I 86%	I 87%	I 87%	I 86%	I 86%	I 86%	I 96%	I 88%
			S 90%	S 90%	S 90%	S 91%	S 91%	S 90%	S 91%	S 90%	S 96%	S 90%
				I 97%	I 97%	I 96%	I 96%	I 97%	I 96%	I 97%	I 87%	I 94%
				S 98%	S 98%	S 97%	S 97%	S 98%	S 97%	S 98%	S 90%	S 95%
				I 98%	I 98%	I 92%	I 92%	I 98%	I 99%	I 98%	I 87%	I 92%
				S 98%	S 98%	S 94%	S 94%	S 98%	S 99%	S 98%	S 91%	S 94%
						I 98%	I 98%	I 99%	I 98%	I 99%	I 86%	I 93%
						S 98%	S 98%	S 99%	S 98%	S 99%	S 90%	S 95%
								I 99%	I 100%	I 99%	I 87%	I 92%
								S 99%		S 99%	S 91%	S 94%
									I 99%	I 99%	I 86%	I 93%
											S 90%	S 95%
												I 91%
												S 92%

图 13

CAATATGGTG	TCAAACGTGA	AAGTATTGTC	GTGAATAAAG	AAAAAAATGC	GATTATTTAT	3420
CCGCATGGAG	ATCACCATCA	TGCAGATCCG	ATTGATGAAC	ATAAACCGGT	TGGAATTGGT	3480
CATTCTCACA	GTAACATATGA	ACTGTTTAAA	CCCGAAGAAG	GAGTTGCTAA	AAAAGAAGGG	3540
AATAAAGTTT	ATACTGGAGA	AGAATTAACG	AATGTTGTTA	ATTTGTTAAA	AAATAGTACG	3600
TTTAATAATC	AAAACTTTAC	TCTAGCCAAT	GGTCAAAAAC	GCGTTTCTTT	TAGTTTTCCG	3660
CCTGAATTGG	AGAAAAAATT	AGGTATCAAT	ATGCTAGTAA	AATTAATAAC	ACCAGATGGA	3720
AAAGTATTGG	AGAAAGTATC	TGGTAAAGTA	TTGGGAGAAG	GAGTAGGGAA	TATTGCAAAC	3780
TTTGAATTAG	ATCAACCTTA	TTTACCAGGA	CAAACATTTA	AGTATACTAT	CGCTTCAAAA	3840
GATTATCCAG	AAGTAAGTTA	TGATGGTACA	TTTACAGTTC	CAACCTCTTT	AGCTTACAAA	3900
ATGGCCAGTC	AAACGATTTT	CTATCCTTTC	CATGCAGGGG	ATACTTATTT	AAGAGTGAAC	3960
CCTCAATTGG	CAGTGCCTAA	AGGAACTGAT	GCTTTAGTCA	GAGTGTGTTGA	TGAATTTTCAT	4020
GGAAATGCTT	ATTTAGAAAA	TAACATATAAA	GTTGGTGAAA	TCAAATTACC	GATTCCGAAA	4080
TTAAACCAAG	GAACAACCAG	AACGGCCGGA	AATAAAAATTC	CTGTAACCTT	CATGGCAAAT	4140
GCTTATTTGG	ACAATCAATC	GACTTATATT	GTGGAAGTAC	CTATCTTGGA	AAAAGAAAAT	4200
CAAACTGATA	AACCAAGTAT	TCTACCACAA	TTTAAAAGGA	ATAAAGCACA	AGAAAACCTCA	4260
AAACTTGATG	AAAAGGTAGA	AGAACCAAAG	ACTAGTGAGA	AGGTAGAAAA	AGAAAACTT	4320
TCTGAAACTG	GGAATAGTAC	TAGTAATTCA	ACGTTAGAAG	AAGTTCCTAC	AGTGGATCCT	4380
GTACAAGAAA	AAGTAGCAAA	ATTTGCTGAA	AGTTATGGGA	TGAAGCTAGA	AAATGTCTTG	4440
TTTAATATGG	ACGGAACAAT	TGAATTATAT	TTACCATCAG	GAGAAGTCAT	TAAAAAGAAT	4500
ATGGCAGATT	TTACAGGAGA	AGCACCTCAA	GGAAATGGTG	AAAATAAACC	ATCTGAAAAT	4560
GGAAAAGTAT	CTACTGGAAC	AGTTGAGAAC	CAACCAACAG	AAAATAAACC	AGCAGATTCT	4620
TTACCAGAGG	CACCAAACGA	AAAACCTGTA	AAACCAGAAA	ACTCAACGGA	TAATGGAATG	4680
TTGAATCCAG	AAGGGAATGT	GGGGAGTGAC	CCTATGTTAG	ATCCAGCATT	AGAGGAAGCT	4740
CCAGCAGTAG	ATCCTGTACA	AGAAAAATTA	GAAAAATTTA	CAGCTAGTTA	CGGATTAGGC	4800
TTAGATAGTG	TTATATTCAA	TATGGATGGA	ACGATTGAAT	TAAGATTGCC	AAGTGGAGAA	4860
GTGATAAAAA	AGAATTTATC	TGATTTTATA	GCGTAAGGAA	TAGCAGTAGA	AAAAGTCTGA	4920
ATCAAAAATG	AAGTTCTCTC	AAAAGTTAGA	AATAAAACTC	TGACTTTGGG	AGAATTTTCAT	4980
TTTATTATTA	ATATATAAAA	TTTCTTGACA	TACAACTTAA	AAAGAGGTGG	AATATTTACT	5040
AGTTAATT	(SEQ ID NO : 11)					5048

图 14

CAGAGATCTT	AGTGAATCAA	ATATACTTAA	GAAAAGAGGA	AAGAATGAAA	ATCAATAAAA	60
AATATCTAGC	TGGGTCAGTA	GCTACACTTG	TTTTAAGTGT	CTGTGCTTAT	GAAGTAGGTT	120
TGCATCAAGC	TCAAACCTGA	AAAGAAAATA	ATCGTGTTTC	CTATATAGAT	GGAAAACAAG	180
CGACGCAAAA	AACGGAGAAT	TTGACTCCTG	ATGAGGTTAG	CAAGCGTGAA	GGAATCAACG	240
CCGAACAAAT	CGTCATCAAG	ATTACGGATC	AAGGTTATGT	GACCTCTCAT	GGAGACCATT	300
ATCATTACTA	TAATGGCAAG	GTCCCTTATG	ATGCCATCAT	CAGTGAAGAG	CTCCTCATGA	360
AAGATCCGAA	TTATCAGTTG	AAGGATTCAG	ACATTGTCAA	TGAAATCAAG	GGTGGTTATG	420
TCATTAAGGT	AAACGGTAAA	TACTATGTTT	ACCTTAAGGA	TGCAGCTCAT	GCGGATAATG	480
TCCGTACAAA	AGAAGAAATC	AATCGGCAAA	AACAAGAACA	TAGTCAGCAT	CGTGAAGGAG	540
GGACTTCAGC	AAACGATGGT	GCGGTAGCCT	TTGCACGTTT	ACAGGGACGC	TACACCACAG	600
ATGATGGTTA	TATCTTCAAT	GCATCTGATA	TCATCGAAGA	TACGGGCGAT	GCCTATATCG	660
TTCTCATGG	AGATCATTAC	CATTACATTG	CTAAGAATGA	GTTATCAGCT	AGCGAGTTGG	720
CTGCTGCAGA	AGCCTTCCCTA	TCTGGTCGGG	AAAATCTGTG	AAATTTAAGA	ACCTATCGCC	780
GACAAAATAG	CGATAACACT	CCAAGAACAA	ACTGGGTACC	TTCTGTAAGC	AATCCAGGAA	840
CTACAAATAC	TAACACAAGC	AACAACAGCA	ACACTAACAG	TCAAGCAAGT	CAAAGTAATG	900
ACATTGATAG	TCTCTTGAAA	CAGCTCTACA	AACCTGCCTT	GAGTCAACGC	CATGTAGAAT	960
CTGATGGCCT	TATTTTCGAC	CCAGCGCAAA	TCACAAGTCG	AACCGCCAGA	GGTGTAGCTG	1020
TCCCTCATGG	TAACCATTAC	CACTTTATCC	CTTATGAACA	AATGTCTGAA	TTGGAAAAAC	1080
GAATTGCTCG	TATTATTCCC	CTTCGTTATC	GTTCAAACCA	TTGGGTACCA	GATTCAAGAC	1140
CAGAAGAACC	AAGTCCACAA	CCGACTCCAG	AACCTAGTCC	AAGTCCGCAA	CCTGCACCAA	1200
ATCCTCAACC	AGCTCCAAGC	AATCCAATTG	ATGAGAAATT	GGTCAAAGAA	GCTGTTTCGAA	1260
AAGTAGGCGA	TGGTTATGTC	TTTGAGGAGA	ATGGAGTTTC	TCGTTATATC	CCAGCCAAGA	1320
ATCTTTCAGC	AGAAACAGCA	GCAGGCATTG	ATAGCAAAC	GGCCAAGCAG	GAAAGTTTAT	1380
CTCATAAGCT	AGGAGCTAAG	AAAAC	TCCATCTAG	TGATCGAGAA	TTTACAATA	1440
AGGCTTATGA	CTTACTAGCA	AGAATTCACC	AAGATTTACT	TGATAATAAA	GGTCGACAAG	1500
TTGATTTTGA	GGCTTTGGAT	AACCTGTTGG	AACGACTCAA	GGATGTCTCA	AGTGATAAAG	1560
TCAAGTTAGT	GGATGATATT	CTTGCTTTCT	TAGCTCCGAT	TCGTCATCCA	GAACGTTTAG	1620
GAAAACCAAA	TGCGCAAATT	ACCTACACTG	ATGATGAGAT	TCAAGTAGCC	AAGTTGGCAG	1680
GCAAGTACAC	AACAGAAGAC	GGTTATATCT	TTGATCCTCG	TGATATAACC	AGTGATGAGG	1740
GGGATGCCTA	TGTAACCTCA	CATATGACCC	ATAGCCACTG	GATTAAAAAA	GATAGTTTGT	1800
CTGAAGCTGA	GAGAGCGGCA	GCCCAGGCTT	ATGCTAAAGA	GAAAGGTTTG	ACCCCTCCTT	1860
CGACAGACCA	TCAGGATTCA	GGAAATACTG	AGGCAAAAGG	AGCAGAAGCT	ATCTACAACC	1920
GCGTGAAAGC	AGCTAAGAAG	GTGCCACTTG	ATCGTATGCC	TTACAATCTT	CAATATACTG	1980
TAGAAGTCAA	AAACGGTAGT	TTAATCATAC	CTCATTATGA	CCATTACCAT	AACATCAAAT	2040
TTGAGTGGTT	TGACGAAGGC	CTTTATGAGG	CACCTAAGGG	GTATACTCTT	GAGGATCTTT	2100
TGGCGACTGT	CAAGTACTAT	GTCGAACATC	CAAACGAACG	TCCGCATTCA	GATAATGGTT	2160
TTGGTAACGC	TAGCGACCAT	GTTCAAAGAA	ACAAAAATGG	TCAAGCTGAT	ACCAATCAAA	2220
CGGAAAAACC	AAGCGAGGAG	AAACCTCAGA	CAGAAAAACC	TGAGGAAGAA	ACCCCTCGAG	2280
AAGAGAAACC	ACAAAGCGAG	AAACCAGAGT	CTCCAAAACC	AACAGAGGAA	CCAGAAGAAG	2340
AATCACCAGA	GGAATCAGAA	GAACCTCAGG	TCGAGACTGA	AAAGGTTGAA	GAAAACTGA	2400
GAGAGGCTGA	AGATTTACTT	GGAAAAATCC	AGGATCCAAT	TATCAAGTCC	AATGCCAAAG	2460
AGACTCTCAC	AGGATTAAAA	AATAATTTAC	TATTTGGCAC	CCAGGACAAC	AATACTATTA	2520
TGGCAGAAGC	TGAAAACTA	TTGGCTTTAT	TAAAGGAGAG	TAAGTAAAGG	TAGCAGCATT	2580
TTCTAACTCC	TAAAAACAGG	ATAGGAGAAC	GGGAAAACGA	AAAATGAGAG	CAGAATGTGA	2640
GTTCTAG	(SED ID NO : 12)					2647

图 15

CGGTCTTAAA	ACTCTGAAATC	CTTTAGAGGC	AGACCCACAA	AAATGACAAGA	CCTATTTTAGA	60
AAATCTGGAA	GAAATATGA	GTGTTCTAGC	AGAAGAATTA	AAGTGAGGAA	AGAATGAAAA	120
TCAATAAAAA	ATATCTAGCA	GGTTCAGTGG	CAGTCCTTGC	CCTAAGTGTT	TGTTCCCTATG	180
AACTTGGTCG	TCACCAAGCT	GGTCAGGTTA	AGAAAGAGTC	TAATCGAGTT	TCTTATATAG	240
ATGGTGATCA	GGCTGGTCAA	AAGGCAGAAA	ATTTGACACC	AGATGAAGTC	AGTAAGAGAG	300
AGGGGATCAA	CGCCGAACAA	ATTGTTATCA	AGATTACGGA	TCAAGGTTAT	GTGACCTCTC	360
ATGGAGACCA	TTATCATTAC	TATAATGGCA	AGGTTCCTTA	TGATGCCATC	ATCAGTGAAG	420
AACTTCTCAT	GAAAGATCCG	AATTATCAGT	TGAAGGATTC	AGACATTGTC	AATGAAATCA	480
AGGGTGGCTA	TGTGATTAAG	GTAGACGGAA	AATACTATGT	TTACCTTAAA	GATGCGGCCC	540
ATGCGGACAA	TATTCGGACA	AAAGAAGAGA	TTAAACGTCA	GAAGCAGGAA	CACAGTCATA	600
ATCATAACTC	AAGAGCAGAT	AATGCTGTTG	CTGCAGCCAG	AGCCCAAGGA	CGTTATACAA	660
CGGATGATGG	GTATATCTTC	AATGCATCTG	ATATCATTTGA	GGACACGGGT	GATGCTTATA	720
TCGTTTCCTCA	CGGCGACCAT	TACCATTACA	TTCCCTAAGAA	TGAGTTATCA	GCTAGCGAGT	780
TAGCTGCTGC	AGAAGCCTAT	TGGAATGGGA	AGCAGGGATC	TCGTCCCTTCT	TCAAGTTCTA	840
GTTATAATGC	AAATCCAGTT	CAACCAAGAT	TGTCAGAGAA	CCACAATCTG	ACTGTCACTC	900
CAACTTATCA	TCAAAATCAA	GGGGAAAACA	TTTCAAGCCT	TTTACGTGAA	TTGTATGCTA	960
AACCCTTATC	AGAACGCCAT	GTAGAATCTG	ATGGCCTTAT	TTTCGACCCA	GCGCAAATCA	1020
CAAGTCGAAC	CGCCAGAGGT	GTAGCTGTCC	CTCATGGTAA	CCATTACCAC	TTTATCCCTT	1080
ATGAGACAAT	GTCTGAATTG	GAAAAACGAA	TTGCTCGTAT	TATTCCTT	CGTTATCGTT	1140
CAAACCATTTG	GGTACCAGAT	TCAAGACCAG	AACAACCAAG	TCCACAATCG	ACTCCGGAAC	1200
CTAGTCCAAG	TCTGCAACCT	GCACCAATC	CTCAACCAGC	TCCAAGCAAT	CCAATTGATG	1260
AGAAATTGGT	CAAAGAAGCT	GTTGAAAAG	TAGGCGATGG	TTATGTCTTT	GAGGAGAATG	1320
GAGTTTCTCG	TTATATCCCA	GCCAAGGATC	TTTCAGCAGA	AACAGCAGCA	GGCATTGATA	1380
GCAAACCTGGC	CAAGCAGGAA	AGTTTATCTC	ATAAGCTAGG	AGCTAAGAAA	ACTGACCTCC	1440
CATCTAGTGA	TCGAGAATTT	TACAATAAGG	CTTATGACTT	ACTAGCAAGA	ATTCACCAAG	1500
ATTTACTTGA	TAATAAAGGT	CGACAAGTTG	ATTTTGAGGT	TTTGGATAAC	CTGTTGGAAC	1560
GACTCAAGGA	TGCTCAAGT	GATAAAGTCA	AGTTAGTGGA	TGATATTCTT	GCCTTCTTAG	1620
CTCCGATTCTG	TCATCCAGAA	CGTTTAGGAA	AACCAATGTC	GCAAATTACC	TACACTGATG	1680
ATGAGATTCA	AGTAGCCAAG	TTGGCAGGCA	AGTACACAAC	AGAAGACGGT	TATATCTTTG	1740
ATCCTCGTGA	TATAACCAGT	GATGAGGGGG	ATGCCTATGT	AATCCACAT	ATGACCCATA	1800
GCCACTGGAT	TAAAAAAGAT	AGTTTGTCTG	AAGCTGAGAG	AGCGGCAGCC	CAGGCTTATG	1860
CTAAAGAGAA	AGGTTTGACC	CCTCCTTCGA	CAGACCACCA	GGATTTCAGGA	AATACTGAGG	1920
CAAAAGGAGC	AGAAGCTATC	TACAACCGCG	TGAAAGCAGC	TAAGAAGGTG	CCACTTGATC	1980
GTATGCCTTA	CAATCTTCAA	TATACTGTAG	AAGTCAAAAA	CGGTAGTTTA	ATCATACCTC	2040
ATTATGACCA	TTACCATAAC	ATCAAATTTG	AGTGGTTTGA	CGAAGGCCTT	TATGAGGCAC	2100
CTAAGGGGTA	TAGTCTTGAG	GATCTTTTGG	CGACTGTCAA	GTACTATGTC	GAACATCCAA	2160
ACGAACGTCC	GCATTTCAGAT	AATGGTTTTG	GTAACGCTAG	TGACCATGTT	CGTAAAAATA	2220
AGGCAGACCA	AGATAGTAAA	CCTGATGAAG	ATAAGGAACA	TGATGAAGTA	AGTGAGCCAA	2280
CTCACCTTGA	ATCTGATGAA	AAAGAGAATC	ACGCTGGTTT	AAATCCTTCA	GCAGATAATC	2340
TTTATAAACC	AAGCACTGAT	ACGGAAGAGA	CAGAGGAAGA	AGCTGAAGAT	ACCACAGATG	2400
AGGCTGAAAT	TCCTCAAGTA	GAGAATTCTG	TTATTAACGC	TAAGATAGCA	GATGCGGAGG	2460
CCTTGCTAGA	AAAAGTAACA	GATCCTAGTA	TTAGACAAAA	TGCTATGGAG	ACATTGACTG	2520
GTCTAAAAAG	TAGTCTTCTT	CTCGGAACGA	AAGATAATAA	CACTATTTCA	GCAGAAGTAG	2580
ATAGTCTCTT	GGCTTTGTTA	AAAGAAAGTC	AACCGGCTCC	TATACAGTAG	TAAATGAA	2639

(SEQ ID NO : 13)

图 16

MKINKKYL	AG	SVAVLALSVC	SYELGRHQAG	QVKKESNRVS	YIDGDQAGQK	50
AENLTPDEV	S	KREGINAEQI	VIKITDQGYV	TSHGDHYHYY	NGKVPYDAII	100
SEELLMKDP	N	YQLKDSDIVN	EIKGGYVIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNIRTK	150
EEIKRQKQEH		SHNHNSRADN	AVAAAAAQGR	YTTDDGYIFN	ASDIIEDTGD	200
AYIVPHGDHY		HYIPKNELSA	SELAAAEAYW	NGKQGSRPSS	SSSYNANPVQ	250
PRLSENHNLT		VTPTYHQNOG	ENISSLLREL	YAKPLSERHV	ESDGLIFDPA	300
QITSRTARGV		AVPHGNHYHF	IPYEQMSELE	KRIARIIPLR	YRSNHWVPDS	350
RPEQPSPQST		PEPSPSLQPA	PNPQPAPSNP	IDKLVKEAV	RKVGDGYVFE	400
ENGVSRYIPA		KDLSAETAAG	IDSKLAKQES	LSHKLGAOKT	DLPSSDREFY	450
NKAYDLLARI		HQDLLDNKGR	QVDFEVLONL	LERLKDVSSD	KVKLVDDILA	500
FLAPIRHPER		LGKPNQAITY	TDDEIQVAKL	AGKYTTEDGY	IFDPRDITSD	550
EGDAYVTPHM		THSHWIKKDS	LSEAERAAAQ	AYAKEKGLTP	PSTDHQDSGN	600
TEAKGAEAIY		NRVKAACKVP	LDRMPYNLQY	TVEVKNGSLI	IPHYDHYHNI	650
KFEWFDEGLY		EAPKGYSLED	LLATVKYYVE	HPNERPHSDN	GFGNASDHVR	700
KNKADQDSKP		DEDKEHDEVS	EPHPESDEK	ENHAGLNPSA	DNLYKPSTDT	750
EETEEEAEDT		TDEAEIPQVE	NSVINAKIAD	AEALLEKVTD	PSIRQNAMET	800
LTGLKSSLLL		GTKDNNTISA	EVDSLLALLK	ESQPAPIQ		838

(SEQ ID NO : 14)

图 17

TGTGCCTATG	CACTAAACCA	GCATCGTTCC	CAGGAAAATA	AGGACAATAA	TCGTGTCTCT	60
TATGTGGATG	GCAGCCAGTC	AAGTCAGAAA	AGTGAAAAC	TGACACCAGA	CCAGGTTAGC	120
CAGAAAGAAG	GAATTCAGGC	TGAGCAAATT	GTAATCAAAA	TTACAGATCA	GGGCTATGTA	180
ACGTACACAG	GTGATCACTA	TCATTACTAT	AATGGGAAAG	TTCCTTATGA	TGCCCTCTTT	240
AGTGAAGAAC	TCTTGATGAA	GGATCCAAAC	TATCAACTTA	AAGACGCTGA	TATTGTCAAT	300
GAAGTCAAGG	GTGGTTATAT	CATCAAGGTC	GATGGAAAAT	ATTATGTCTA	CCTGAAAGAT	360
GCAGCTCATG	CTGATAATGT	TCGAACATAA	GATGAAATCA	ATCGTCAAAA	ACAAGAACAT	420
GTCAAAGATA	ATGAGAAGGT	TAACCTCTAAT	GTTGCTGTAG	CAAGGTCTCA	GGGACGATAT	480
ACGACAAATG	ATGGTTATGT	CTTTAATCCA	GCTGATATTA	TCGAAGATAC	GGGTAATGCT	540
TATATCGTTC	CTCATGGAGG	TCACATCAC	TACATTCCCA	AAAGCGATT	ATCTGCTAGT	600
GAATTAGCAG	CAGCTAAAGC	ACATCTGGCT	GGAAAAATA	TGCAACCGAG	TCAGTTAAGC	660
TATTCTTCAA	CACCTTCTCC	ATCTCTTCCA	ATCAATCCAG	GAACCTCACA	TGAGAAACAT	720
GAAGAAGATG	GATACGGATT	TGATGCTAAT	CGTATTATCG	CTGAAGATGA	ATCAGGTTTT	780
GTCATGAGTC	ACGGAGACCA	CAATCATTAT	TTCTTCAAGA	AGGACTTGAC	AGAAGAGCAA	840
ATTAAGGCTG	CGCAAAAACA	TTTAGAGGAA	GTTAAACTTA	GTCATAATGG	ATTAGATTCT	900
TTGTCATCTC	ATGAACAGGA	TTATCCAAGT	AATGCCAAAG	AAATGAAAGA	TTTAGATAAA	960
AAAATCGAAG	AAAAAATTGC	TGGCATTATG	AAACAATATG	GTGTCAAACG	TGAAAGTATT	1020
GTCGTGAATA	AAGAAAAAAA	TGCGATTATT	TATCCGCATG	GAGATCACCA	TCATGCAGAT	1080
CCGATTGATG	AACATAAACC	GGTTGGAATT	GGTCATTCTC	ACAGTAACTA	TGAACTGTTT	1140
AAACCCGAAG	AAGGAGTTGC	TAAAAAAGAA	GGGAATAAAG	TTTATACTGG	AGAAGAATTA	1200
ACGAATGTTG	TTAATTTGTT	AAAAAATAGT	ACGTTTAATA	ATCAAACTT	TACTCTAGCC	1260
AATGGTCAAA	AACGCGTTTC	TTTTAGTTTT	CCGCTGAAT	TGGAGAAAAA	ATTAGGTATC	1320
AATATGCTAG	TAAAATTAAT	AACACCAGAT	GGAAAAGTAT	TGGAGAAAGT	ATCTGGTAAA	1380
GTATTTGGAG	AAGGAGTAGG	GAATATTGCA	AACTTTGAAT	TAGATCAACC	TTATTTACCA	1440
GGACAAACAT	TTAAGTATAC	TATCGCTTCA	AAAGATTATC	CAGAAGTAAG	TTATGATGGT	1500
ACATTTACAG	TTCCAACCTC	TTTAGCTTAC	AAAATGGCCA	GTCAAACGAT	TTTCTATCCT	1560
TTCCATGCAG	GGGATACTTA	TTTAAGAGTG	AACCCTCAAT	TTGCAGTGCC	TAAAGGAACT	1620
GATGCTTTAG	TCAGAGTGTT	TGATGAATTT	CATGGAAATG	CTTATTTAGA	AAATAACTAT	1680
AAAGTTGGTG	AAATCAAATT	ACCGATTCCG	AAATTAAACC	AAGGAACAAC	CAGAACGGCC	1740
GGAAATAAAA	TTCTGTAAAC	CTTCATGGCA	AATGCTTATT	TGGACAATCA	ATCGACTTAT	1800
ATTGTGGAAG	TACCTATCTT	GGAAAAAGAA	AATCAAACCTG	ATAAACCAAG	TATTCTACCA	1860
CAATTTAAAA	GGAATAAAGC	ACAAGAAAAC	TCAAACTTG	ATGAAAAGGT	AGAAGAACCA	1920
AAGACTAGTG	AGAAGGTAGA	AAAAGAAAAA	CTTCTGAAA	CTGGGAATAG	TACTAGTAAT	1980
TCAACGTTAG	AAGAAGTTCC	TACAGTGGAT	CCTGTACAAG	AAAAAGTAGC	AAAATTTGCT	2040
GAAAGTTATG	GGATGAAGCT	AGAAAATGTC	TTGTTTAATA	TGGACGGAAC	AATTGAATTA	2100
TATTTACCAT	CGGGAGAAGT	CATTAAAAAG	AATATGGCAG	ATTTTACAGG	AGAAGCACCT	2160
CAAGGAAATG	GTGAAAATAA	ACCATCTGAA	AATGGAAAAG	TATCTACTGG	AACAGTTGAG	2220
AACCAACCAA	CAGAAAATAA	ACCAGCAGAT	TCTTTACCAG	AGGCACCAAA	CGAAAAACCT	2280
GTAAAAACCAG	AAAACCTCAAC	GGATAATGGA	ATGTTGAATC	CAGAAGGGAA	TGTGGGGAGT	2340
GACCCTATGT	TAGATTACAGC	ATTAGAGGAA	GCTCCAGCAG	TAGATCCTGT	ACAAGAAAAA	2400
TTAGAAAAAT	TTACAGCTAG	TTACGGATTA	GGCTTAGATA	GTGTTATATT	CAATATGGAT	2460
GGAACGATTG	AATTAAGATT	GCCAAGTGGA	GAAGTGATAA	AAAAGAATTT	ATTGATCTCA	2520
TAGCGTAA	(SEQ ID NO : 15)					2528

图 18

CAYALNQHRS	QENKDNRRVS	YVDGSQSSQK	SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYY	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	YSSTPSPSLP	INPQTSHEKH	EEDGYGFDAN	250
RIIAEDES GF	VMSHGDHNYH	FFKKDLTEEQ	IKAAQKHLEE	VKTSHNGLDS	300
LSSHEQDYP	NAKEMKDLDK	KIEEKIAGIM	KQYGVKRESI	VVNKEKNAI	350
YPHGDHMHAD	FIDEHKPVG	GHSNSNYELF	KPEEGVAKKE	GNKVYTGEEL	400
TNVVNLLKNS	TFNNQNFTLA	NGQKRVSFSF	PPELEKKLGI	NMLVKLITPD	450
GKLVGKVSGL	VFGGEGVGNIA	NFELDQPYLP	GQTFKYTIAS	KDYPEVSYDG	500
TFTVPTSLAY	KMASQTIFYP	FHAGDTYLRV	NPQFAVPKGT	DALVRVDFEF	550
HGNAYLENNY	KVGEIKLPIP	KLNQGTTRTA	GNKIPVTFMA	NAYLDNQSTY	600
IVEVPILEKE	NQTDKPSILP	QFKRNKAQEN	SKLDEKVEEP	KTSEKVEKEK	650
LSETGNSTSN	STLEEVPVTD	PVQEKVAKFA	ESYGMKLENV	LFNMDGTIEL	700
YLPSEGEVIK	NMADFTGEAP	QNGENKPSSE	NGKVSTGTVE	NQPTENKPAD	750
SLPEAPNEKP	VKPNSTDNNG	MLNPEGNVGS	DPMLDSALEE	APAVDPVQEK	800
LEKFTASYGL	GLDSVIFNMD	GTIELRLPSG	EVIKKNLLIS		840

(SEQ ID NO : 16)

图 19

CAYALNQHRS	QENKDNRRVS	YVDGSQSSQK	SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYY	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	YSSTASDNNT	QSVAKGSTSK	PANKSENLOS	250
LLKELYDSPS	AQRYSES DGL	VFDPAKIISR	TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	300
LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	350
SSASDGYIFN	PKDIVEESTAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	400
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDESGFVMS	HGDHNNHYFFK	450
KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	HEQDYPGNAK	EMKDLDKKIE	500
EKIAGIMKQY	GVKRESIVVN	KEKNAIIFYPH	GDHHHADPID	EHKPVGIGHS	550
HSNYELFKPE	EGVAKKEGK	VYTGEELTNV	VNLLKNSTFN	NQNFTLANGQ	600
KRVSFSPFPE	LEKKLGINML	VKLITPDGKV	LEKVSGKVFG	EGVGNIANFE	650
LDQPYLPQGT	FKYTIASKDY	PEVSYDGTFT	VPTSLAYKMA	SQTIFYPFHA	700
GDTYLRVNPQ	FAVPKGTDAL	VRVFDEFHGN	AYLENNYKVG	EIKLPIPKLN	750
QGTTTRTAGNK	IPVTFMANAY	LDNQSTYIVE	VPILEKENQT	DKPSILPQFK	800
RNKAQENSKL	DEKVEEPKTS	EKVEKEKLSE	TGNSTSNSTL	EEVPTVDPVQ	850
EKVAKFAESY	GMKLENVLFN	MDGTIELYLP	SGEVIKNMA	DFTGEAPQGN	900
GENKPSSENGK	VSTGTVENQP	TENKPADSLP	EAPNEKPVKP	ENSTDNGMLN	950
PEGNVGSDPM	LDPALAEAPA	VDPVQEKLEK	FTASYGLGLD	SVIFNMDGTI	1000
ELRLPSGEVI	KKNLSDFIA				1019

(SEQ ID NO : 55)

图 20

CAYALNQHRS	QENKDNRRVS	YVDGSQSSQK	SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVRGGYIIKV	DKKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	YSSTASDNNT	QSVAKGSTSK	PANKSENLOS	250
LLKELYDSPS	AQRYSES DGL	VFDPAKIISR	TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	300
LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	350
SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	400
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDESGFVMS	HGDHNNHYFFK	450
KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	HEQDYPGNA		489

(SEQ ID NO : 56)

图 21

MKFSKKYIAA	GSAVIVSLSL	CAYALNQHRS	QENKDNRRVS	YVDGSQSSQK	SENLTDPQVS	60
QKEGIQAEQI	VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	120
EVRGGYIIKV	DKKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	VAVARSQGRY	180
TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	240
YSSTASDNNT	QSVAKGSTSK	PANKSENLOS	LLKELYDSPS	AQRYSES DGL	VFDPAKIISR	300
TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	360
PSSLTTSKEL	SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	420
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDESGFVMS	HGDHNNHYFFK	KDLTEEQIKA	480
AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	HEQDYPGNA	(SEQ ID NO : 57)			509

图 22

DLTEEQIKAA	QKHLEEVKTS	HNGLDSLSSH	EQDYPGNAKE	MKDLDKKIEE	50
KIAGIMKQYG	VKRESIVVVK	EKNAIYYPHG	DHHHADPIDE	HKPVGIGHSH	100
SNYELFKPEE	GVAKKEGNKV	YTGEELTNVV	NLLKNSTFNN	QNFTLANGQK	150
RVSFSFPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVS GKV FGE	GVGNIANFEL	200
DQPYLPQGTF	KYTIASKDYP	EVS YDGTFTV	PTSLAYKMAS	QTIFYPPHAG	250
DTYLRVNPQF	AVPKGTDALV	RVFDEFHGNA	YLENNYKVGE	IKLPIPKLNQ	300
GTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVEV	PILEKENQTD	KPSILPQFKR	350
NKAQENSKLD	EKVEEPTSE	KVEKEKLSET	GNSTSNSTLE	EVPTVDPVQE	400
KVAKFAESYG	MKLENVLFNM	DGTIELYLPS	GEVIKKNMAD	FTGEAPQGN	450
ENKPSENGKV	STGTVENQPT	ENKPADSLPE	APNEKPVKPE	NSTDNGMLNP	500
EGNVGSDPML	DPAL EEAPAV	DPVQEKLEKF	TASYGLGLDS	VIFNMDGTIE	550
LRLPSGEVIK	KNLSDFIAKL	RYRSNHVVPD	SRPEEPSQPQ	TPEPSPSPQP	600
APNPQPAPSN	PIDEKLVKEA	VRKVG DGYVF	EENGVSRYIP	AKNLSAETAA	650
GIDSKLAKQE	SLSHKLGAKK	TDLPSDDREF	YNKAYDLLAR	IHQDLLDNKG	700
RQVDFEALDN	LLERLKD VSS	DKVKLVDDIL	AFLAPIRHPE	RLGKPN AQIT	750
YTDDEIQVAK	LAGKYTTEDG	YIFDPRDITS	DEGDAYVTPH	MTHSHWIKKD	800
SLSEAERAAA	QAYAKEKGLT	PPSTDHQDSG	NTEAKGAEAI	YNRVKAAKKV	850
PLDRMPYNLQ	YTVEVKNGSL	IIPHYDHYHN	IKFEWFDEGL	YEAPKGYTLE	900
DLLATVKYIV	EHPNERPHSD	NGFGNASDHV	QRNKGQADT	NQTEKPSEK	950
PQTEKPEEET	PREEKPQSEK	PESPKPTEEP	EEESP EEE	PQVETEKVEE	1000
KLREAEDLLG	KIQDP IIKSN	AKETLTGLKN	NLLFGTQDNN	TIMAEAEKLL	1050
ALLKESK	(SEQ ID NO : 58)				1057

图 23

CAYALNQHRS	QENKDNRRVS	YVQGSQSSQK	SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYY	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKONEKVNSN	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAA	(SEQ ID NO : 59)				205

图 24

CAYELGLHQA	QTVKENNRVS	YIDGKQATQK	TENLTPDEV	KREGINAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYY	NGKVPYDAII	SEELLMKDPN	YQLKDSDIVN	100
EIKGGYVIKV	NGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	EEINRQKQEH	SQHREGGTS	150
NDGAVAFARS	QGRYTTDDGY	IFNASDIID	TGDYIVPHG	DHYHYIPKNE	200
LSASELAAAE	AFLSGRENLS	NLRTYRRQNS	DNTPRTNWVP	SVSNPGTTNT	250
NTSNHSNTNS	QASQSNDDIDS	LLKQLYKLPL	SQRHVESDGL	IFDPAQITSR	300
TARGVAVPHG	NHYHFIPYEQ	MSELEKRIAR	IIPLRYSNH	WVPDSRPEEP	350
SPQPTPEPSP	SPQPAPNPQP	APSNPIDEKL	VKEAVRKVGD	GYVFEENGVS	400
RYIPAKNLSA	ETAAGIDSKL	AKQESLSHKL	GAKKTDLPSS	DREFYNKAYD	450
LLARIHQDLL	DNKGRQVDFE	ALDNLLERLK	DVSSDKVKLV	DDILAFLAPI	500
RHPERLGKPN	AQITYTDDDEI	QVAKLAGKYT	TEDGYIFDPR	DITSDEGDAY	550
VTPHMTSHSW	IKKDSLSEAE	RAAAQAYAKE	KGLTPPSTDH	QDSGNTAEAKG	600
AEAIFYNRVKA	AKKVPLDRMP	YNLQYTVEVK	NGSLIIPHYD	HYHNIKFEWF	650
DEGLYEAPKG	YTLEDLLATV	KYYVEHPNER	PHSDNGFGNA	SDHVQRNKNG	700
QADTNQTEKP	SEEKQTEKP	EEETPREEK	QSEKPESPKP	TEEPPEESPE	750
ESSEPPQVETE	KVEEKLREAE	DLGKIQDPI	IKSNAKETLT	GLKNLLFGT	800
QDNNTIMAEA	EKLLALLKES	K	((SEQ ID NO : 60)		821

图 25

CAYELGLHQA	QTVKENNRVS	YIDGKQATQK	TENLTPDEV	KREGINAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYY	NGKVPYDAII	SEELLMKDPN	YQLKDSDIVN	100
EIKGGYVIKV	NGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	EEINRQKQEH	SQHREGGTS	150
NDGAVAFARS	QGRYTTDDGY	IFNASDIID	TGDYIVPHG	DHYHYIPKNE	200
LSASELAAAE	AFLSGRENLS	NLRTYRRQNS	DNTPRTNWVP	SVSNPGTTNT	250
NTSNHSNTNS	QASQSNDDIDS	LLKQLYKLPL	SQRHVESDGL	IFDPAQITSR	300
TARGVAVPHG	NHYHFIPYEQ	MSELEKRIAR	IIPL		334
(SEQ ID NO : 61)					

图 26

RYRSNHVWPD	SRPEEPSQP	TPSPSPSPQ	APNPQPAPSN	PIDEKLVKEA	50
VRKVGDDGYV	EENGVSRYIP	AKNLSEAATA	GIDSKLAKQE	SLSHKLGAKK	100
TDLPSSDREF	YNKAYDLLAR	IHQDLLDNKG	RQVDFEALDN	LLERLKOVSS	150
DKVKLVDDIL	AFLAPIRHPE	RLGKPNQAQIT	YTDDEIQVAK	LAGKYTTEDG	200
YIFDPRDITS	DEGDAYVTPH	MTHSHWIKKD	SLSEAERAAA	QAYAKEKGLT	250
PPSTDHQDSG	NTEAKGAEAI	YNRVKAACKV	PLDRMPYNLQ	YTVEVKNGSL	300
IIPHYDHYHN	IKFEWFDEGL	YEAPKGYTLE	DLLATVKYYV	EHPNERPHSD	350
NGFGNASDHV	QRNKNGQADT	NQTEKPSEEK	PQTEKPEEET	PREEKPPQSEK	400
PESPKPTREP	EEESPPESEE	PQVETEKVEE	KLREAEALLG	KIQDPIIKSN	450
AKETLTGLKN	NLLFGTQDNN	TIMAEAEKLL	ALLKESK		487
(SEQ ID NO : 62)					

图 27

AEAFLSGREN	LSNLRTYRRQ	NSDNTPRTNW	VPSVSNPGTT	NTNTSMNSNT	50
NSQASQSNDI	DSLLKQLYKL	PLSQRHVESD	GLIFDPAQIT	SRTARGVAVP	100
HGNHYHFIPY	EQMSELEKRI	ARIIPLYRS	NHWVPDSRPE	EPSPQETPEP	150
SPSPQPAPNP	QPAPSNPIDE	KLVKEAVRKV	GDGYVFEENG	VSRYPAPXNL	200
SAETAAGIDS	KLAKQESLSH	KLGAKKTDLP	SSDREFYNKA	YDLLARIHQD	250
LLDNKGRQVD	FEALDNLLER	LKDVSSDKVK	LVDDILAFLA	PIRHPERLGK	300
PNAQITYTDD	EIQVAKLAGK	YTTEDEGYIFD	PRDITSDEGD	AYVTPHMTSH	350
HWIKKDSLSE	AERAAAQAYA	KEKGLTPPST	DHQDSGNTEA	KGAEAIYNRV	400
KAAKKVPLDR	MPYNLQYTVE	VKNGSLIIPH	YDHYHNIKFE	WFDEGLYEAP	450
KGYTLEDLLA	TVKYYVEHPN	ERPHSDNGFG	NASDHVQRNK	NGQADTNQTE	500
KPSEKPKQTE	KPEEETPREE	KPQSEKPESP	KPTEEPPEES	PEESEEPQVE	550
TEKVEEKLRE	AEDLLGKIQD	PIIKSNAKET	LTGLKQNLLE	GTQDNNTIMA	600
EAEKLLALLK	ESK	(SEQ ID NO : 63)			613

图 28

DLTEEQIKAA	QKHLEEVKTS	HNGLDLSLSSH	EQDYPGNAKE	MKDLDKKIEE	50
KIAGIMKQYG	VKRESIVVNK	EKNAILIYPHG	DHHHADPIDE	HKPVGIGHSH	100
SNYELFKPEE	GVAKKEGNKV	YTGEELTNVV	NLLKNSTFNN	QNFTLANGQK	150
RVSFSFPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVSGKVFGE	GVGNIANFEL	200
DQPYLPGQTF	KYTIASKDYP	EVSYDGTFTV	PTSLAYKMAS	QTIFYPFHAG	250
DTYLRVNPQF	AVPKGTDALV	RVFDEFHGNA	YLENNYKVGE	IKLPIPKLNQ	300
GTTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVEV	PILEKENQTD	KPSILPQFKR	350
NKAQENSKLD	EKVEEPTSE	KVEKEKLSET	GNSTSNSTLE	EVPTVDPVQE	400
KVAKFAESYG	MKLENVLFNM	DGTIELYLPS	GEVIKKQNMAD	FTGEAPQGNG	450
ENKPSENGKV	STGTVENQPT	ENKPADSLPE	APNEKPVKPE	NSTDNGMLNP	500
EGNVGSDPML	DPALEEAPAV	DPVQEKLEKF	TASYGLGLDS	VIFNMMDGTIE	550
LRLPSGEVIK	KNLSDFIA	(SEQ ID NO : 64)			568

图 29

DLTEEQIKAA	QKHLEEVKTS	HNGLDLSLSSH	EQDYPGNAKE	MKDLDKKIEE	50
KIAGIMKQYG	VKRESIVVNK	EKNAILIYPHG	DHHHADPIDE	HKPVGIGHSH	100
SNYELFKPEE	GVAKKEGNKV	YTGEELTNVV	NLLKNSTFNN	QNFTLANGQK	150
RVSFSFPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVSGKVFGE	GVGNIANFEL	200
DQPYLPGQTF	KYTIASKDYP	EVSYDGTFTV	PTSLAYKMAS	QTIFYPFHAG	250
DTYLRVNPQF	AVPKGTDALV	RVFDEFHGNA	YLENNYKVGE	IKLPIPKLNQ	300
GTTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVE	(SEQ ID NO : 65)		329

图 30

EVPILEKENQ	TDKPSILPQF	KRNKAQENSK	LDEKVEEPKT	SEKVEKEKLS	50
ETGNSTSNST	LEEVPTVDPV	QEKVAKFAES	YGMKLENVLF	NMDGTIELYL	100
PSGEVIKQNM	ADFTGEAPQG	NGENKPSENG	KVSTGTVENQ	PTENKPADSL	150
PEAPNEKPVK	PENSTDNGML	NPEGNVGSDP	MLDPALEEAP	AVDPVQEKLE	200
KFTASYGLGL	DSVIFNMDGT	IELRLPSGEV	IKKNLSDFIA		240

(SEQ ID NO : 66)

图 31

DIDSLLKQLY	KLPLSQRHVE	SDGLIFDPAQ	ITSRTARGVA	VPHGNHYHFI	50
PYEQMSELEK	RIARIIPLRY	RSNHWVPDSR	PEEPSPOQTP	EPSPSPQPAP	100
NPQPAPSNPI	DEKLVKEAVR	KVGDGYVFEE	NGVSRYIPAK	NLSAETAAGI	150
DSKLAKQESL	SHKLGAKKTD	LPSSDREFYN	KAYDLLARIH	QDLLDNKGRQ	200
VDFEALDNLL	ERLKDVSDDK	VKLVDLILAF	LAPIRHPERL	GKPNAQITYT	250
DDEIQVAKLA	GKYTTEDGYI	FDPRDITSDE	GDAYVTPHMT	HSHWIKKDSL	300
SEAERAAAQA	YAKEKGLTPP	STDHQDSGNT	EAKGAEAIYN	RVKAAKKVPL	350
DRMPYNLQYT	VEVKNGSLII	PHYDHYHNIK	FEWFDEGLYE	APKGYTLEDL	400
LATVKYYVEH	PNERPHSDNG	FGNASDHVQR	NKNGQADTNQ	TEKPSEKPKQ	450
TEKPEEETPR	EEKPQSEKPE	SPKPTEEPPEE	ESPEESEEPQ	VETEKVEEKL	500
REAEDLLGKI	QDPIIKSNAK	ETLTGLKNNL	LFGTQDNNTI	MAEAEKLLAL	550
LKESK	(SEQ ID NO : 67)				555

图 32

DIDSLLKQLY	KLPLSQRHVE	SDGLIFDPAQ	ITSRTARGVA	VPHGNHYHFI	50
PYEQMSELEK	RIARIIPLRY	RSNHWVPDSR	PEEPSPOQTP	EPSPSPQPAP	100
NPQPAPSNPI	DEKLVKEAVR	KVGDGYVFEE	NGVSRYIPAK	NLSAETAAGI	150
DSKLAKQESL	SHKLGAKKTD	LPSSDREFYN	KAYDLLARIH	QDLLDNKGRQ	200
VDFEALDNLL	ERLKDVSDDK	VKLVDLILAF	LAPIRHPERL	GKPNAQITYT	250
DDEIQVAKLA	GKYTTEDGYI	FDPRDITSDE	GDAYVTPHMT	HSHWIKKDSL	300
SEAERAAAQA	YAKEKGLTPP	STDHQDSGNT	EAKGAEAIYN	RVKAAKKVPL	350
DRMPYNLQYT	VEVKNGSLII	PHYDHYHNIK	FEWFDEGLYE	APKGYTLEDL	400
LATVKYYVEH	PNERPHSDNG	FGNASDHV	(SEQ ID NO : 68)		428

图 33

GLYEAPKGYT	LEDLLATVKY	YVEHPNERPH	SDNGFGNASD	HVQRNKNQQA	50
DTNQTEKPSE	EKPQTEKPEE	ETPREKPKQS	EKPESPKPTE	EPEEESPEES	100
EEPQVETEKV	EEKLREAEDL	L	(SEQ ID NO : 69)		121

图 34

ASDHVQRNKN	GQADTNQTEK	PSEKPKQTEK	PEEETPREEK	PQSEKPESPK	50
PTEEPPEESP	EESEEPQVET	EKVEEKLREA	EDLLGKIQDP	IKSNAKETL	100
TGLKNNLLFG	TQDNNTIMAE	AEKLLALLKE	SK		132

(SEQ ID NO : 70)

图 35

DIDSLKQLY	KLPLSQRHVE	SDGLIFDPAQ	ITSRTARGVA	VPHGNHYHFI	50
PYEQMSELEK	RIARIIPRLY	RSNHWVPDSR	PEEPSQPQTP	EPSPSQPAP	100
NPQPAPSNPI	DEKLVKEAVR	KVGDGYVFEE	NGVSRYPAP	NLSAETAAGI	150
DSKLAKQESL	SHKLGAKKTD	LPSSDREFYN	KAYDLLARIH	QDLLDNKGRQ	200
VDFEALDNLL	ERLKDVSDDK	VKLVD	(SEQ ID NO : 71)		226

图 36

DILAFLAPIR	HPERLGKPN	QITYTDDEIQ	VAKLAGKYTT	EDGYIFDPRD	50
ITSDEGDAYV	TPHMTSHWI	KKDSLSEAER	AAAQAYAKEK	GLTPPSTDHQ	100
DSGNTEAKGA	EATYNRVKA	KKVPLDRMPY	NLQYTVVEKN	GSLLPHYDH	150
YHNKFEWFD	EGLYEAPKGY	TLEDLLATVK	YYVEHPNERP	HSDNGFGMAS	200
DHV	(SEQ ID NO : 72)				203

图 37

CSYELGRHQA	GQVKKESNRV	SYIDGDQAGQ	KAENLTPDEV	SKREGINAEQ	50
IVIKITDQGY	VTSHGDHYHY	YNGKVPYDAI	ISEELLMKDP	NYQLKDSDIV	100
NEIKGGYVIK	VDGKYVYVYK	DAAHADNIRT	KEEIKRQKQE	HSHNHNSRAD	150
NAVAAAAAQ	RYTTDDGYIF	NASDIIEDTG	DAYIVPHGDH	YHYIPKNELS	200
ASELAAAEAY	WNGKQGSRPS	SSSSYNANPV	QPRLSENNHL	TVTPTYHQNQ	250
GENISSLLRE	LYAKPLSERH	VESDGLIFDP	AQITSRTARG	VAVPHGNHYH	300
FIPYEQMSEL	EKRIARIIP	RYRSNHWVPD	SRPEQSPQOS	TPEPSPSLQP	350
APNPQPAPSN	PIDEKLVKEA	VRKVGDDGYV	EENGVSRYIP	AKOLSAETAA	400
GIDSKLAKQE	SLSHKLGAKK	TDLPSDREF	YNKAYDLLAR	IHQDLLDNKG	450
RQVDFEVLDN	LLERLKDVS	DKVKLVDDIL	AFLAPIRHPE	RLGKPNQAQIT	500
YTDDEIQVAK	LAGKYTTEDG	YIFDPRDITS	DEGDAYVTPH	MTHSHWIKKD	550
SLSEAERAAA	QAYAKEKGLT	PPSTDHQDSG	NTEAKGAEAI	YNRVKAAKVV	600
PLDRMPYNLQ	YTVEVKNGSL	IIPHYDHYHN	IKFEWFDEGL	YEAPKGYSLE	650
DLLATVKYYV	EHPNERPHSD	NGFGNASDHV	RKNKADQDSK	PDEDKEHDEV	700
SEPTHPESDE	KENHAGLNPS	ADNLYKPSTD	TEETEEEAED	TTDEAEIPQV	750
ENSVINAKIA	DAEALLEKVT	DPSIRQNAME	TLTGLKSSLL	LGTKDNNTIS	800
AEVDSLALLL	KESQPAPIQ	(SEQ ID NO : 73)			819

图 38

ENISSLLREL	YAKPLSERHV	ESDGLIFDPA	QITSRTARGV	AVPHGNHYHF	50
IPYEQMSELE	KRIARIIPRL	YRSNHWVPDS	RPEQSPQOST	PEPSPSLQPA	100
PNPQPAPSNP	IDKLVKEAV	RKVGDDGYVE	ENGVSRYIPA	KOLSAETAAG	150
IDSKLAKQES	LSHKLGAOKT	DLPSDREFY	NKAYDLLARI	HQDLLDNKGR	200
QVDFEVLNLL	LERLKDVSDD	KVKLVDDILA	FLAPIRHPER	LGKPNQAQITY	250
TDDEIQVAKL	AGKYTTEDGY	IFDPRDITS	EGDAYVTPHM	THSHWIKKDS	300
LSEAERAAAQ	AYAKEKGLTP	PSTDHQDSGN	TEAKGAEAIY	NRVKAAKVP	350
LDRMPYNLQY	TVEVKNGSLI	IIPHYDHYNI	KFEWFDEGLY	EAPKGYSLED	400
LLATVKYYVE	HPNERPHSDN	GFGNASDHVR	KNKADQDSKP	DEDKEHDEVS	450
EPHTHPESDEK	ENHAGLNPSA	DNLYKPSTD	EETEEEAEDT	TDEAEIPQVE	500
NSVINAKIAD	AEALLEKVT	PSIRQNAME	LTGLKSSLLL	GTKDNNTISA	550
EVDSLALLLK	ESQPAPIQ	(SEQ ID NO : 74)			568

图 39

VRKNKADQDS KPDEDKEHDE VSEPTHPESD EKENHAGLNP SADNLYKFST 50
 DTEETEEAE DTTDEAEIPQ VENSVINAKI ADAEALLEKV TDPSIRQNAM 100
 ETLTGLKSSL LLGTDNNTI SAEVDSLAL LKESQPAPIQ 140
 (SEQ ID NO : 75)

图 40

GACTTGACAG AAGAGCAAAT TAAGGCTGCG CAAAAACATT TAGAGGAAGT 50
 TAAACTAGT CATAATGGAT TAGATTCTTT GTCATCTCAT GAACAGGATT 100
 ATCCAGGTAA TGCCAAAGAA ATGAAAGATT TAGATAAAAA AATCGAAGAA 150
 AAAATTGCTG GCATTATGAA ACAATATGGT GTCAAACGTG AAAGTATTGT 200
 CGTGAATAAA GAAAAAATG CGATTATTTA TCCGCATGGA GATCACCATC 250
 ATGCAGATCC GATTGATGAA CATAAACCGG TTGGAATTGG TCATTCTCAC 300
 AGTAACTATG AACTGTTTAA ACCCGAAGAA GGAGTTGCTA AAAAGAAGG 350
 GAATAAGTTT TATACTGGAG AAGAATTAAC GAATGTTGTT AATTTGTTAA 400
 AAAATAGTAC GTTTAATAAT CAAAACCTTA CTCTAGCCAA TGGTCAAAAA 450
 CGCGTTTCTT TTAGTTTTCC GCCTGAATTG GAGAAAAAAT TAGGTATCAA 500
 TATGCTAGTA AAATTAATAA CACCAGATGG AAAAGTATTG GAGAAAGTAT 550
 CTGGTAAAGT ATTTGGAGAA GGAGTAGGGA ATATTGCAAA CTTTGAATTA 600
 GATCAACCTT ATTTACCAGG ACAAACATTT AAGTATACTA TCGCTTCAAA 650
 AGATTATCCA GAAGTAAGTT ATGATGGTAC ATTTACAGTT CCAACCTCTT 700
 TAGCTTACAA AATGGCCAGT CAAACGATTT TCTATCCTTT CCATGCAGGG 750
 GATACTTATT TAAGAGTGAA CCCTCAATTT GCAGTGCCTA AAGGAAGTGA 800
 TGCTTTAGTC AGAGTGTTTG ATGAATTTCA TGGAAATGCT TATTTAGAAA 850
 ATAACATAA AGTTGGTGAA ATCAAATTAC CGATTCCGAA ATTAAACCAA 900
 GGAACAACCA GAACGGCCGG AAATAAAATT CCTGTAACCT TCATGGCAAA 950
 TGCTTATTG GACAATCAAT CGACTTATAT TGTGGAAGTA CCTATCTTGG 1000
 AAAAAGAAAA TCAAACTGAT AAACCAAGTA TTCTACCACA ATTTAAAAGG 1050
 AATAAAGCAC AAGAAAACTC AAAACTTGAT GAAAAGGTAG AAGAACCAAA 1100
 GACTAGTGAG AAGGTAGAAA AAGAAAAACT TTCTGAAACT GGGAATAGTA 1150
 CTAGTAATTC AACGTTAGAA GAAGTTCCTA CAGTGGATCC TGTACAAGAA 1200
 AAAGTAGCAA AATTTGCTGA AAGTTATGGG ATGAAGCTAG AAAATGTCTT 1250
 GTTTAATATG GACGGAACAA TTGAATTATA TTTACCATCA GGAGAAGTCA 1300
 TTAAAAAGAA TATGGCAGAT TTTACAGGAG AAGCACCTCA AGGAAATGGT 1350
 GAAAAATAAC CATCTGAAAA TGGAAAAGTA TCTACTGGAA CAGTTGAGAA 1400
 CCAACCAACA GAAAAATAAC CAGCAGATT TTTACCAGAG GCACCAACAG 1450
 AAAAACCTGT AAAACCAGAA AACTCAACGG ATAATGGAAT GTTGAATCCA 1500
 GAAGGGAATG TGGGGAGTGA CCCTATGTTA GATCCAGCAT TAGAGGAAGC 1550
 TCCAGCAGTA GATCCTGTAC AAGAAAAATT AGAAAAATTT ACAGCTAGTT 1600
 ACGGATTAGG CTTAGATAGT GTTATATTC AATATGGATGG AACGATTGAA 1650
 TTAAGATTGC CAAGTGGAGA AGTGATAAAA AAGAATTTAT CTGATTTTCT 1700
 AGCGAAGCTT CGTTATCGTT CAAACCATTG GGTACCAGAT TCAAGACCAG 1750
 AAGAACCAAG TCCACAACCG ACTCCAGAAC CTAGTCCAAG TCCGCAACCT 1800
 GCACCAAAAT CCAACCAGC TCCAAGCAAT CCAATTGATG AGAAATTGGT 1850
 CAAAGAAGCT GTTCGAAAAG TAGGCGATGG TTATGTCTTT GAGGAGAATG 1900
 GAGTTTCTCG TTATATCCCA GCCAAGAATC TTTCAGCAGA AACAGCAGCA 1950
 GGCATTGATA GCAAACTGGC CAAGCAGGAA AGTTTATCTC ATAAGCTAGG 2000
 AGCTAAGAAA ACTGACCTCC CATCTAGTGA TCGAGAATTT TACAATAAGG 2050
 CTTATGACTT ACTAGCAAGA ATTCACCAAG ATTTACTTGA TAATAAAGGT 2100
 CGACAAGTTG ATTTTGAGGC TTTGGATAAC CTGTTGGAAC GACTCAAGGA 2150
 TGTCTCAAGT GATAAAGTCA AGTTAGTGGA TGATATTCTT GCCTTCTTAG 2200
 CTCCGATTCT TCATCCAGAA CGTTTAGGAA AACCAAATGC GCAAATTACC 2250
 TACACTGATG ATGAGATTCA AGTAGCCAAG TTGGCAGGCA AGTACACAAC 2300
 AGAAGACCGT TATATCTTTG ATCCTCGTGA TATAACCGAT GATGAGGGG 2350
 ATGCCTATGT AACTCCACAT ATGACCCATA GCCACTGGAT TAAAAAAGAT 2400

AGTTTGTCTG	AAGCTGAGAG	AGCGGCAGCC	CAGGCTTATG	CTAAAGAGAA	2450
AGGTTTGACC	CCTCCTTCGA	CAGACCATCA	GGATTCAGGA	AATACTGAGG	2500
CAAAAGGAGC	AGAAGCTATC	TACAACCGCG	TGAAAGCAGC	TAAGAAGGTG	2550
CCACTTGATC	GTATGCCTTA	CAATCTTCAA	TATACTGTAG	AAGTCAAAAA	2600
CGGTAGTTTA	ATCATACCTC	ATTATGACCA	TTACCATAAC	ATCAAATTTG	2650
AGTGGTTTGA	CGAAGGCCTT	TATGAGGCAC	CTAAGGGGTA	TACTCTTGAG	2700
GATCTTTTGG	CGACTGTCAA	GTACTATGTC	GAACATCCAA	ACGAACGTCC	2750
GCATTCAGAT	AATGGTTTTG	GTAACGCTAG	CGACCATGTT	CAAAGAAACA	2800
AAAATGGTCA	AGCTGATACC	AATCAAACGG	AAAAACCAAG	CGAGGAGAAA	2850
CCTCAGACAG	AAAAACCTGA	GGAAGAAACC	CCTCGAGAAG	AGAAACCACA	2900
AAGCGAGAAA	CCAGAGTCTC	CAAAACCAAC	AGAGGAACCA	GAAGAAGAAT	2950
CACCAGAGGA	ATCAGAAGAA	CCTCAGGTCG	AGACTGAAAA	GGTTGAAGAA	3000
AAACTGAGAG	AGGCTGAAGA	TTTACTTGGA	AAAATCCAGG	ATCCAATTAT	3050
CAAGTCCAAT	GCCAAAGAGA	CTCTCACAGG	ATTAAAAAAT	AATTTACTAT	3100
TTGGCACCCA	GGACAACAAT	ACTATTATGG	CAGAAGCTGA	AAAACATTG	3150
GCTTTATTAA	AGGAGAGTAA	G	(SEQ ID NO : 76)		3171

图 41

EAYWNGKQGS	RPSSSSSYNA	NPVQPRlsen	HNLTVTPTYH	QNQGENISSL	50
LRELYAKPLS	ERHVESDGLI	FDPAQITSRT	ARGVAVPHGN	HYHFIPYEQM	100
SELEKRIARI	IPLRYRSNHW	VPDSRPEQPS	PQSTPEPSPS	LQPAPNPQPA	150
PSNPIDEKLV	KEAVRKVGDG	YVFEENGVS	YIPAKDLSAE	TAAGIDSKLA	200
KQESLSHKL	AKKTDLPSSD	REFYNKAYDL	LARIHQDLLD	NKGRQVDFEV	250
LDNLLERLKD	VSSDKVKLVD	DILAFLAPIR	HPERLGKPNA	QITYTDDEIQ	300
VAKLAGKYTT	EDGYIFDPRD	ITSDEGDAYV	TPHMTSHSWI	KKDSLSEAER	350
AAAQAYAKEK	GLTPPSTDHQ	DSGNTEAKGA	EAIYNRVKAA	KKVPLDRMPY	400
NLQYTVEVKN	GSLIIPHYDH	YHNIKFEWFD	EGLYEAPKGY	SLEDLLATVK	450
YYVEHPNERP	HSDNGFGNAS	DHV	(SEQ ID NO : 77)		473

图 42

CAYALNQHRS	QENKDNNRVS	YVDGSQSSQK	SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYV	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV	DGKYYVYLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	YSSTASDNNT	QSVAKGSTSK	PANKSENLSQ	250
LLKELYDSPS	AQRYSESGL	VFDPAKIISR	TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	300
LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	350
SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	400
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDESGFVMS	HGDHNHYFFK	450
KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	HEQDYPGNAK	EMKDLDKKIE	500
EKIAGIMKQY	GVKRESIVVN	KEKNAIITYPH	GOHHHADPID	EHPVVGIGHS	550
HSNYELFKPE	EGVAKKEGNK	VYTGEELTNV	VNLLKNSTFN	NQNFTLANGQ	600
KRVSFSPPE	LEKKLGINML	VKLITPDGKV	LEKVSQKVF	EGVGNIANFE	650
LDQPYLPGQT	FKYTIASKDY	PEVSYDGTFT	VPTSLAYKMA	SQTIFYPFHA	700
GDTYLRVNPQ	FAVPKGTDAL	VRVFDEFHGN	AYLENNYKVG	EIKLPIPKLN	750
QGTTRTAGNK	IPVTFMANAY	LDNQSTYIVE	(SEQ ID NO : 78)		780

图 43

CAYELGLHQA	QTVKENNRVS	YIDGKQATQK	TENLTDPDEV	KREGINAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYV	NGKVPYDAII	SEELLMKDPN	YQLKDSDIVN	100
EIKGGYVIKV	NGKYYVYLKD	AAHADNVRTK	EEINRQKQEH	SQHREGGTS	150
NDGAVAFARS	QGRYTTDDGY	IFNASDIIED	TGDAYIVPHG	DHYHYIPKNE	200
LSASELAAAE	AFLSGRENLS	NLRTYRRQNS	DNTPRTNWVP	SVSNPGTTNT	250
NTSNNSNTNS	QASQSNDDIS	LLKQLYKLPL	SQRHVESDGL	IFDPAQITSR	300
TARGVAVPHG	NHYHFIPYEQ	MSELEKRIAR	IIPLRYSNH	WVPDSRPEEP	350
SPQFTPEPSP	SPQPAPNPQP	APSNPIDKL	VKEAVRKVG	GYVFEENGVS	400
RYIPAKNLSA	ETAAGIDSKL	AKQESLSHKL	GAKKTDLPSS	DREFYNKAYD	450
LLARIHQDLL	DNKGRQVDFE	ALDNLLERLK	DVSSDKVKLV	DDILAFLAPI	500
RHPERLGKPN	AQITYTDDEI	QVAKLAGKYT	TEDGYIFDPR	DITSDEGDAY	550
VTPHMTSHSH	IKKDSLSEAE	RAAAQAYAKE	KGLTPPSTDH	QDSGNTAKG	600
AEAIYNRVKA	AKKVPLDRMP	YNLQYTVVEK	NGSLIIPHYD	HYHNIKFEWF	650
DEGLYEAPKG	YTLEDLLATV	KYYVEHPNER	PHSDNGFGNA		690
(SEQ ID NO : 79.)					

图 44

GTGAAGAAAA	CATATGGTTA	TATCGGCTCA	GTTGCTGCCA	TTTACTAGC	TACTCATATT	60
GGAAGTTACC	AACTTGGTAA	GCATCATATG	GGTCTAGCAA	CAAAGGACAA	TCAGATTGCC	120
TATATTGATG	ACAGCAAAGG	TAAGGCAAAA	GCCCCATAAA	CAAAACAAAAC	GATGGATCAA	180
ATCAGTGCTG	AAGAAGGCAT	CTCTGCTGAA	CAGATCGTAG	TCAAAATTAC	TGACCAAGGC	240
TATGTGACCT	CACACGGTGA	CCATTATCAT	TTTTACAATG	GGAAAGTTCC	TTATGATGCG	300
ATTATTAGTG	AAGAGTTGTT	GATGACGGAT	CCTAATTACC	GTTTTAAACA	ATCAGACGTT	360
ATCAATGAAA	TCTTAGACGG	TTACGTTATT	AAAGTCAATG	GCAACTATTA	TGTTTACCTC	420
AAGCCAGGTA	GTAAGCGCAA	AAACATTCTGA	ACCAAACAAC	AAATTGCTGA	GCAAGTAGCC	480
AAAGGAACTA	AAGAAGCTAA	AGAAAAAGGT	TTAGCTCAAG	TGGCCCATCT	CAGTAAAGAA	540
GAAGTTGCGG	CAGTCAATGA	AGCAAAAAGA	CAAGGACGCT	ATACTACAGA	CGATGGCTAT	600
ATTTTTAGTC	CGACAGATAT	CATTGATGAT	TTAGGAGATG	CTTATTTAGT	ACCTCATGGT	660
AATCACTATC	ATTATATTCC	TAAAAAGGT	TTGTCTCCAA	GTGAGCTAGC	TGCTGCACAA	720
GCCTACTGGA	GTCAAAAACA	AGGTCGAGGT	GCTAGACCGT	CTGATTACCG	CCCGACACCA	780
GCCCCAGGTC	GTAGGAAAGC	CCCAATTCTT	GATGTGACGC	CTAACCTTGG	ACAAGGTCAT	840
CAGCCAGATA	ACGGTGGCTA	TCATCCAGCG	CCTCCTAGGC	CAAATGATGC	GTCACAAAAC	900
AAACACCAAA	GAGATGAGTT	TAAAGGAAAA	ACCTTTAAGG	AACTTTTAGA	TCAACTACAC	960
CGTCTTGATT	TGAAATACCG	TCATGTGGAA	GAAGATGGGT	TGATTTTGA	ACCGACTCAA	1020
GTGATCAAAT	CAAACGCTTT	TGGGTATGTG	GTGCCTCATG	GAGATCATTA	TCATATTATC	1080
CCAAGAAGTC	AGTTATCACC	TCTTGAATG	GAATTAGCAG	ATCGATACTT	AGCTGGCCAA	1140
ACTGAGGACA	ATGACTCAGG	TTCAGAGCAC	TCAAAACCAT	CAGATAAAGA	AGTGACACAT	1200
ACCTTTCTTG	GTCATCGCAT	CAAAGCTTAC	GGAAAAGGCT	TAGATGGTAA	ACCATATGAT	1260
ACGAGTGATG	CTTATGTTTT	TAGTAAAGAA	TCCATTTCAT	CAGTGGATAA	ATCAGGAGTT	1320
ACAGCTAAAC	ACGGAGATCA	TTTCCACTAT	ATAGGATTTG	GAGAACTTGA	ACAATATGAG	1380
TTGGATGAGG	TCGCTAACTG	GGTGAAAGCA	AAAGGTCAAG	CTGATGAGCT	TGCTGCTGCT	1440
TTGGATCAGG	AACAAGGCAA	AGAAAAACCA	CTCTTTGACA	CTAAAAAAGT	GAGTCGCAAA	1500
GTAACAAAAG	ATGGTAAAGT	GGGCTATATG	ATGCCAAAAG	ATGGTAAGGA	CTATTTCTAT	1560
GCTCGTGATC	AACTTGATTT	GAATCAGATT	GCCTTTGCCG	AACAAGAACT	AATGCTTAAA	1620
GATAAGAAGC	ATTACCGTTA	TGACATTGTT	GACACAGGTA	TTGAGCCACG	ACTTGCTGTA	1680
GATGTGTCAA	GTCTGCCGAT	GCATGCTGGT	AATGCTACTT	ACGATACTGG	AAGTTCGTTT	1740
GTTATCCCAC	ATATTGATCA	TATCCATGTC	GTTCCGTATT	CATGGTTGAC	GCGCGATCAG	1800
ATTGCAACAG	TCAAGTATGT	GATGCAACAC	CCCGAAGTTC	GTCCGGATGT	ATGGTCTAAG	1860
CCAGGGCATG	AAGAGTCAGG	TTCGGTCATT	CCAAATGTTA	CGCCTCTTGA	TAAACGTGCT	1920
GGTATGCCAA	ACTGGCAAAT	TATCCATTCT	GCTGAAGAAG	TTCAAAAAGC	CCTAGCAGAA	1980
GGTCGTTTTG	CAACACCAGA	CGGCTATATT	TTCGATCCAC	GAGATGTTTT	GGCCAAAGAA	2040
ACTTTTGTAT	GGAAAGATGG	CTCCTTTAGC	ATCCCAAGAG	CAGATGGCAG	TTCATTGAGA	2100
ACCATTAATA	AATCTGATCT	ATCCCAAGCT	GAGTGGCAAC	AAGCTCAAGA	GTTATTGGCA	2160
AAGAAAAATA	CTGGTGATGC	TACTGATACG	GATAAACCCA	AAGAAAAGCA	ACAGGCAGAT	2220
AAGAGCAATG	AAAACCAACA	GCCAAGTGAA	GCCAGTAAAG	AAGAAAAAGA	ATCAGATGAC	2280
TTTATAGACA	GTTTACCAGA	CTATGGTCTA	GATAGAGCAA	CCCTAGAAGA	TCATATCAAT	2340
CAATTAGCAC	AAAAAGCTAA	TATCGATCCT	AAGTATCTCA	TTTTCCAACC	AGAAGGTGTC	2400
CAATTTTATA	ATAAAAATGG	TGAATTGGTA	ACTTATGATA	TCAAGACACT	TCAACAAATA	2460
AACCCTTAA	(SEQ ID NO : 80)					2469

图 45

VKKTYGYIGS	VAAILLATHI	GSYQLGKHHM	GLATKDNQIA	YIDDSKKGKAK	50
APKTNKTMDO	ISAEEGISAE	QIVVKITDQG	YVTSHGDDHYH	FYNGKVPYDA	100
IISEELLMTD	PNYRFKQSDV	INEILDGYVI	KVNGHYVYVL	KPGSKRKNI	150
TKQQIAEQVA	KGTKEAKEKG	LAQVAHLSKE	EVAAVNEAKR	QGRYTDDGY	200
IFSPTDIIDD	LGDAYLVPHG	NHYHYIPKID	LSPSELAAAQ	AYWSQKQGRG	250
ARPSDYRPTP	APGRRKAPIP	DVTPNPGQGH	QPDNGGYHPA	PPRPNDASQN	300
KHQRDEFKKG	TFKELLDQLH	RLDLKYRHVE	EDGLIFEPTQ	VIKSNAFGYV	350
VPHGDHYHII	PRSQLSPLEM	ELADRYLAGQ	TEDNDSGSEH	SKPSDKEVTH	400
TFLGHRKAY	GKGLDGKPYD	TSDAYVFSKE	SIHSVDKSGV	TAKHGDHFFHY	450
IGFGELEQYE	LDEVANWVKA	KGQADELAAA	LDQEQGKEKP	LFDTKKVSRL	500
VTKDGVKGYM	MPKDGKDYFY	ARDQLDLTQI	AFAEQELMLK	DKKHRYRYDIV	550
DTGIEPRLAV	DVSSLPMHAG	NATYDTGSSF	VIPHDHIHV	VPYSLWLRDQ	600
IATVKYVMQH	PEVRPDVWSK	PGHEESGSKI	PNVTPLDKRA	GMPNWQIIHS	650
AEVQKALAE	GRFATPDGYI	FDPRDVLAKE	TFVWKDGSFS	IPRAGSSSLR	700
TINKSDLSQA	EWQQAQELLA	KKNTGDATDT	DKPKEKQPAD	KSNENQQPSE	750
ASKEEKESDD	FIDSLPDYGL	DRATLEDHIN	QLAQKANIDP	KYLIFQPEGV	800
QFYNKNGELV	TYDIKTLQOI	NPP	(SEQ ID NO : 81)		823

图 46

GTGAAGAAAA	CATATGGTTA	TATCGGCTCA	GTTGCTGCCA	TTTTACTAGC	TACTCATATT	60
GGAAGTTACC	AACTTGGTAA	GCATCATATG	GGTCTAGCAA	CAAAGGACAA	TCAGATTGCC	120
TATATTGATG	ATAGCAAAGG	TAAGGCAAAA	GCCCCAAAA	CAAACAAAAC	GATGGATCAA	180
ATCAGTGCTG	AAGAAGGCAT	CTCTGCTGAA	CAGATCGTAG	TCAAAATTAC	TGACCAAGGT	240
TATGTGACCT	CACACGGTGA	CCATTATCAT	TTTTACAATG	GGAAAGTTCC	TTATGATGCG	300
ATTATTAGTG	AAGAGTTGTT	GATGACGGAT	CCTAATTACC	ATTTTAAACA	ATCAGACGTT	360
ATCAATGAAA	TCTTAGACGG	TTACGTTATT	AAAGTCAATG	GCAACTATTA	TGTTTACCTC	420
AAGCCAGGTA	GTAAGCGCAA	AAACATTCGA	ACCAAACAAC	AAATTGCTGA	GCAAGTAGCC	480
AAAGGAACTA	AAGAAGCTAA	AGAAAAAGGT	TTAGCTCAAG	TGGCCCATCT	CAGTAAAGAA	540
GAAGTTGCGG	CAGTCAATGA	AGCAAAAAGA	CAAGGACGCT	ATACTACAGA	CGATGGCTAT	600
ATTTTTAGTC	CGACAGATAT	CATTGATGAT	TTAGGAGACG	CTTATTTAGT	ACCTCATGGT	660
AATCACTATC	ATTATATTCC	TAAAAAAGAT	TTGTCTCCAA	GTGAGCTAGC	TGCTGCACAA	720
GCTTACTGGA	GTCAAAAACA	AGGTCGAGGT	GCTAGACCGT	CTGATTACCG	CCCGACACCA	780
GCCCCAGGTC	GTAGGAAAGC	TCCAATTCCCT	GATGTGACGC	CTAACCCCTGG	ACAAGTCAT	840
CAGCCAGATA	ACGGTGGCTA	TCATCCAGCG	CCTCCTAGGC	CAAATGATGC	GTCACAAAAC	900
AAACACCAAA	GAGATGAGTT	TAAAGGAAAA	ACCTTTAAGG	AACTTTTAGA	TCAACTACAC	960
CGTCTTGATT	TGAAATACCG	TCATGTGGAA	GAAGATGGGT	TGATTTTTGA	ACCGACTCAA	1020
GTGATCAAAT	CAAACGCTTT	TGGGTATGTG	GTGCCTCATG	GAGATCATTA	TCATATTATC	1080
CCAAGAAGTC	AGTTATCACC	TCTTGAAATG	GAATTAGCAG	ATCGATACTT	AGCCGGTCAA	1140
ACTGAGGACA	ATGATTCAGG	TTCAGATCAC	TCAAAACCAT	CAGATAAAGA	AGTGACACAT	1200
ACCTTTCTTG	GTCATCGCAT	CAAAGCTTAC	GGAAAAGGCT	TAGATGGTAA	ACCATATGAT	1260
ACGAGTGATG	CTTATGTTTT	TAGTAAAGAA	TCCATTCAAT	CAGTGGATAA	ATCAGGAGTT	1320
ACAGCTAAAC	ACGGAGATCA	TTTCCACTAT	ATAGGATTTG	GAGAACTTGA	ACAATATGAG	1380
TTGGATGAGG	TCGCTAACTG	GGTGAAAGCA	AAAGGTCAAG	CTGATGAGCT	TGCTGCTGCT	1440
TTGGATCAGG	AACAAGGCAA	AGAAAAACCA	CTCTTTGACA	CTAAAAAAGT	GAGTCGCAAA	1500
GTAACAAAAG	ATGGTAAAGT	GGGCTATATT	ATGCCAAAAG	ATGGCAAGGA	CTATTTCTAT	1560
GCTCGTGATC	AACTTGATTT	GA CTCAGATT	GCCTTTGCCG	AACAAGA ACT	AATGCTTAAA	1620
GATAAGAACC	ATTACCGTTA	TGACATTGTT	GACACAGGTA	TTGAGCCACG	ACTTGCTGTA	1680
GATGTGTCAA	GTCTGCCGAT	GCATGCTGGT	AATGCTACTT	ACGATACTGG	AAGTTCGTTT	1740
GTTATCCCTC	ATATTGATCA	TATCCATGTC	GTTCCGTATT	CATGGTTGAC	GCGCGATCAG	1800
ATTGCAACAA	TCAAGTATGT	GATGCAACAC	CCCGAAGTTC	GTCCAGATGT	ATGGTCTAAG	1860
CCAGGGCATG	AAGAGTCAGG	TTCCGGTCATT	CCAAATGTTA	CGCCTCTTGA	TAAACGTGCT	1920
GGTATGCCAA	ATTGGCAAAT	CATCCATTCT	GCTGAAGAAG	TTCAAAAAGC	CCTAGCAGAA	1980
GGTCGTTTTG	CAACACCAGA	CGGCTATATT	TTCCGATCCAC	GAGATGTTTT	GGCCAAAGAA	2040
ACTTTTGTAT	GGAAAGATGG	CTCCTTTAGC	ATCCCAAGAG	CAGATGGCAG	TTCATTGAGA	2100
ACCATTAATA	AATCTGATCT	ATCCCAAGCT	GAGTGGCAAC	AAGCTCAAGA	GTTATTGGCA	2160
AAGAAAAACG	CTGGTGATGC	TACTGATACG	GATAAAACCA	AAGAAAAGCA	ACAGGCAGAT	2220
AAGAGCAATG	AAAACCAACA	GCCAAGTGAA	GCCAGTAAAG	AAGAAGAAAA	AGAATCAGAT	2280
GACTTTATAG	ACAGTTTACC	AGACTATGGT	CTAGATAGAG	CAACCCTAGA	AGATCATATC	2340
AATCAATTAG	CACAAAAAGC	TAATATCGAT	CCTAAGTATC	TCATTTTCCA	ACCAGAAGGT	2400
GTCCAATTTT	ATAATAAAAA	TGGTGAAATTA	GTAACCTTATG	ATATCAAGAC	GCTTCAACAA	2460
ATAAACCCCTT	AA	(SEQ ID NO : 82)				2472

图 47

VKKTYGYIGS	VAAILLATHI	GSYQLGKHHM	GLATKDNQIA	YIDDSKGKAK	50
APKTNKTMDQ	ISAEEGISAE	QIVVKITDQG	YVTSHGDDHYH	FYNGKVPYDA	100
IISEELLMTD	PNYHFKQSDV	INEILDGYVI	KVNGNYYVYL	KPGSKRKNIR	150
TKQQIAEQVA	KGTKEAKEKG	LAQVAHLSKE	EVAADVNEAKR	QGRYTTDDGY	200
IFSPTDIIDD	LGDAYLVPHG	NHYHYIPKKD	LSPSELAAAQ	AYWSQKQGRG	250
ARPSDYRPTP	APGRRKAPIP	DVTPNPGQGH	QPDNGGYHPA	PPRPNDASQN	300
KHQRDEFKGG	TFKELLDQLH	RLDLKYRHVE	EDGLIFEPTQ	VIKSNAFGYV	350
VPHGDHYHII	PRSQLSPLEM	ELADRYLAGQ	TEDNDSGSDH	SKPSDKEVTH	400
TFLGHRIKAY	GKGLDGKPYD	TSDAYVFSKE	SIHSVDKSGV	TAKHGDHFFHY	450
IGFGELEQYE	LDEVANWVKA	KGQADELAAA	LDQEQGKEKP	LFDTKKVSRK	500
VTKDGVGYI	MPKDGKDYFY	ARDQLDLTQI	AFAEQELMLK	DKNHYRYDIV	550
DTGIEPRLAV	DVSSLPMHAG	NATYDTGSSF	VIPHDHIHV	VPYSWLTRDQ	600
IATIKYVMQH	PEVRPDVWSK	PGHEESGSKI	PNVTPLDKRA	GMPNWKIHS	650
AEVQKALAE	GRFATPDGYI	FDPRDVLAK	TFVWKDGSFS	IPRADGSSLR	700
TINKSDLSQA	EWQQAQELLA	KKNAGDATDT	DKPKEKQAD	KSNENQPPSE	750
ASKEEEKESD	DFIDSLPDYG	LDRATLEDHI	NQLAQKANID	PKYLIFQPEG	800
VQFYNNKNGEL	VTYDIKTLQQ	INPP	(SEQ ID NO : 83)		824

图 48