



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110195069 A

(43)申请公布日 2019.09.03

(21)申请号 201910279715.8

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2011.09.27

C12N 15/30(2006.01)

(30)优先权数据

C07K 14/445(2006.01)

61/386,973 2010.09.27 US

A61K 39/015(2006.01)

A61P 33/06(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180051367.0 2011.09.27

(71)申请人 宾夕法尼亚大学托管会

地址 美国宾夕法尼亚州

申请人 英诺维欧药业股份有限公司

(72)发明人 D·B·韦纳 严健 N·Y·萨德赛

B·费拉罗

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 余颖

权利要求书13页 说明书32页

序列表56页 附图59页

(54)发明名称

共有抗原构建体和由其制备的疫苗以及使
用所述疫苗治疗疟疾的方法

(57)摘要

本文中提供了恶性疟原虫(P.f.)蛋白质的
共有氨基酸序列及其编码序列,以及表达所述序
列的表达构建体。本文还提供了使用本文中提
供的表达构建体产生抗恶性疟原虫的免疫反应
的方法。

1. 一种疫苗,所述疫苗包含编码多种恶性疟原虫免疫原的核酸序列,其中所述疫苗包含下列中的每一个:

- a) 编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列;
- b) 编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列;
- c) 编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列;和
- d) 编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列选自

- a1) 包含SEQ ID NO:1的核酸序列;
- a2) 包含SEQ ID NO:11的核酸序列;
- a3) 包含SEQ ID NO:13的核酸序列;
- a4) 包含SEQ ID NO:23的核酸序列;
- a5) 编码SEQ ID NO:2的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:1的90%或更多;
- a6) 编码SEQ ID NO:12的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:11的90%或更多;

a7) 编码SEQ ID NO:14的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:1的90%或更多;

a8) 编码SEQ ID NO:24的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:11的90%或更多;

a9) 与SEQ ID NO:13具有98%或更高同源性并且编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;

a10) 与SEQ ID NO:23具有98%或更高同源性并且编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;

a11) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的免疫原性片段的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:13具有98%或更高同源性;和

a12) 编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高的同源性并且包含SEQ ID NO:42的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:23具有98%或更高同源性;和

其中所述编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列选自:

- b1) 包含SEQ ID NO:3的核酸序列;
- b2) 包含SEQ ID NO:15的核酸序列;
- b3) 编码SEQ ID NO:4的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:3的90%或更多;
- b4) 编码SEQ ID NO:16的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:3的90%或更多;

b5) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性;

b6) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性;

b7) 作为与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

b8) 作为与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列选自

c1) 包含SEQ ID NO:5的核酸序列;

c2) 包含SEQ ID NO:17的核酸序列;

c3) 编码SEQ ID NO:6的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:5的90%或更多;

c4) 编码SEQ ID NO:18和免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:5的90%或更多;

c5) 编码与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性;

c6) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性;

c7) 作为与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

c8) 作为与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;和

其中所述编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列选自:

d1) 包含SEQ ID NO:7的核酸序列;

d2) 包含SEQ ID NO:19的核酸序列;

d3) 编码SEQ ID NO:8的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:6的90%或更多;

d4) 编码SEQ ID NO:20和免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:7的90%或更多;

d5) 编码与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性;

d6) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性;

d7) 作为与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

d8) 作为与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42。

2. 一种免疫哺乳动物以抗疟疾的方法,其包括给所述哺乳动物的组织施用根据权利要求1所述的疫苗的步骤。

3. 一种疫苗,其包含编码多种恶性疟原虫免疫原的核酸序列,其中所述疫苗包含下列中的每一个:

- a) 编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列;
 - b) 编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列;
 - c) 编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列;和
 - d) 编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列;
- 其中所述编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列选自

- a1) 编码SEQ ID NO:2的核酸序列;
- a2) 编码SEQ ID NO:12的核酸序列;
- a3) 编码SEQ ID NO:14的核酸序列;
- a4) 编码SEQ ID NO:24的核酸序列;
- a5) 编码包含SEQ ID NO:2的90%或更多的SEQ ID NO:2的免疫原性片段的核酸序列;
- a6) 编码包含SEQ ID NO:12的90%或更多的SEQ ID NO:12的免疫原性片段的核酸序列;

a7) 编码SEQ ID NO:14的免疫原性片段的核酸序列,所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:14的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

a8) 编码SEQ ID NO:24的免疫原性片段的核酸序列,所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:24的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

a9) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列;

a10) 编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列;

a11) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;和

a12) 编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列选自

- b1) 编码SEQ ID NO:4的核酸序列;
- b2) 编码SEQ ID NO:16的核酸序列;
- b3) 编码包含SEQ ID NO:16的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42的SEQ ID NO:16的免疫原性片段的核酸序列;
- b4) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;
- b5) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列;
- b7) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多, 和
- b8) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42, 其中所述编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列选自
 - c1) 编码SEQ ID NO:6的核酸序列;
 - c2) 编码SEQ ID NO:18的核酸序列;
 - c3) 编码包含SEQ ID NO:18的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42的SEQ ID NO:18的免疫原性片段的核酸序列;
 - c4) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列; 和
 - c5) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42, 和 其中所述编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列选自
 - d1) 编码SEQ ID NO:8的核酸序列;
 - d2) 编码SEQ ID NO:20的核酸序列;
 - d3) 编码包含SEQ ID NO:20的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42 SEQ ID NO:20的免疫原性片段的核酸序列;
 - d4) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列; 和
 - d5) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42。

4. 一种核酸分子, 其包含编码一种或多种恶性疟原虫免疫原的核酸序列, 所述核酸序列选自:

- a) 编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列;
- b) 编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列;
- c) 编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列; 和
- d) 编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列选自

- a1) 包含SEQ ID NO:1的核酸序列;
 - a2) 包含SEQ ID NO:11的核酸序列;
 - a3) 包含SEQ ID NO:13的核酸序列;
 - a4) 包含SEQ ID NO:23的核酸序列;
 - a5) 编码SEQ ID NO:2的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:1的90%或更多;
 - a6) 编码SEQ ID NO:12的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:11的90%或更多;
 - a7) 编码SEQ ID NO:14的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:1的90%或更多;
 - a8) 编码SEQ ID NO:24的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:11的90%或更多;
 - a9) 与SEQ ID NO:13具有98%的更高同源性并且编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;
 - a10) 与SEQ ID NO:23具有98%的更高同源性并且编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;
 - a11) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:13具有98%或更高同源性;和
 - a12) 编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:23具有98%或更高同源性;和
- 其中所述编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列选自:
- b1) 包含SEQ ID NO:3的核酸序列;
 - b2) 包含SEQ ID NO:15的核酸序列;
 - b3) 编码SEQ ID NO:4的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:3的90%或更多;
 - b4) 编码SEQ ID NO:16的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:3的90%或更多;
 - b5) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性;
 - b6) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性;
 - b7) 作为与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;
 - b8) 作为与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,

并且编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列选自

- c1) 包含SEQ ID NO:5的核酸序列;
- c2) 包含SEQ ID NO:17的核酸序列;
- c3) 编码SEQ ID NO:6的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:5的90%或更多;
- c4) 编码SEQ ID NO:18的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:5的90%或更多;

c5) 编码与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性;

c6) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性;

c7) 作为与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

c8) 作为与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列选自:

- d1) 包含SEQ ID NO:7的核酸序列;
- d2) 包含SEQ ID NO:19的核酸序列;
- d3) 编码包含SEQ ID NO:6的90%或更多的SEQ ID NO:8的免疫原性片段的核酸序列;
- d4) 编码SEQ ID NO:20的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:7的90%或更多;

d5) 编码与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性;

d6) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性;

d7) 作为与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

d8) 作为与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段

为与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42；和

其中所述编码恶性疟原虫免疫原Ama1的核酸序列选自

- e1) 包含SEQ ID NO:9的核酸序列；
- e2) 包含SEQ ID NO:21的核酸序列；
- e3) 编码SEQ ID NO:10的免疫原性片段的核酸序列，其包含SEQ ID NO:9的90%或更多；
- e4) 编码SEQ ID NO:22的免疫原性片段的核酸序列，其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42，所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:9的90%或更多；
- e5) 编码与SEQ ID NO:10具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:9具有98%或更高同源性；
- e6) 编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:21具有98%或更高同源性；
- e7) 作为与SEQ ID NO:9具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列，其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:9具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多，并且编码与SEQ ID NO:10具有98%或更高同源性的蛋白质的片段，其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:10具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多；
- e8) 作为与SEQ ID NO:21具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列，其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:21具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多，并且编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性的蛋白质的片段，其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42。

5. 一种核酸，其包含编码恶性疟原虫免疫原的核酸序列，所述核酸序列选自：

- a) 编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列；
 - b) 编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列；
 - c) 编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列；
 - d) 编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列；和
 - e) 编码恶性疟原虫免疫原Ama1的核酸序列；
- 其中所述编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列选自
- a1) 编码SEQ ID NO:2的核酸序列；
 - a2) 编码SEQ ID NO:14的核酸序列；
 - a3) 编码包含SEQ ID NO:2的90%或更多的SEQ ID NO:2的免疫原性片段的核酸序列；
 - a4) 编码SEQ ID NO:14的免疫原性片段的核酸序列，所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:14的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42；
 - a5) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列；和
 - a6) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列，其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42；

其中所述恶性疟原虫免疫原LSA1的编码序列选自

- b1) 编码SEQ ID NO:4的核酸序列;
- b2) 编码SEQ ID NO:16的核酸序列;
- b3) 编码包含SEQ ID NO:16的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42的SEQ ID NO:16的免疫原性片段的核酸序列;
- b4) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;
- b5) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列;
- b7) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多, 和
- b8) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述恶性疟原虫免疫原TRAP的编码序列选自

- c1) 编码SEQ ID NO:6的核酸序列;
- c2) 编码SEQ ID NO:18的核酸序列;
- c3) 编码包含SEQ ID NO:18的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42的SEQ ID NO:18的免疫原性片段的核酸序列;
- c4) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列, 和
- c5) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的编码序列选自

- d1) 编码SEQ ID NO:8的核酸序列;
- d2) 编码SEQ ID NO:20的核酸序列;
- d3) 编码SEQ ID NO:20的免疫原性片段的核酸序列, 所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:20的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;
- d4) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列, 和
- d5) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列, 其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42; 和

其中所述恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的编码序列选自

- e1) 编码SEQ ID NO:22的核酸序列;
- e2) 编码包含SEQ ID NO:22的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42的SEQ ID NO:22的免疫原性片段的核酸序列;
- e3) 编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核

酸序列,和

e4) 编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42。

6. 一种组合物,其包含一种或多种含有一种或多种编码恶性疟原虫免疫原的核酸序列的质粒,所述核酸序列选自:

- a) 编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列;
 - b) 编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列;
 - c) 编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列;和
 - d) 编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列;
- 其中所述编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列选自

- a1) 包含SEQ ID NO:1的核酸序列;
- a2) 包含SEQ ID NO:11的核酸序列;
- a3) 包含SEQ ID NO:13的核酸序列;
- a4) 包含SEQ ID NO:23的核酸序列;
- a5) 编码SEQ ID NO:2的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:1的90%或更多;
- a6) 编码SEQ ID NO:12的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:11的90%或更多;

a7) 编码SEQ ID NO:14的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:1的90%或更多;

a8) 编码SEQ ID NO:24的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:11的90%或更多;

a9) 与SEQ ID NO:13具有98%的更高同源性并且编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;

a10) 与SEQ ID NO:23具有98%的更高同源性并且编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列;

a11) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:13具有98%或更高同源性;和

a12) 编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段和核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:23具有98%或更高同源性;和
其中所述编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列选自:

- b1) 包含SEQ ID NO:3的核酸序列;
- b2) 包含SEQ ID NO:15的核酸序列;
- b3) 编码SEQ ID NO:4的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:3的90%或更多;
- b4) 编码SEQ ID NO:16的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:3的90%或更多;

b5) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性;

b6) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性;

b7) 作为与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:3具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

b8) 作为与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:15具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列选自

c1) 包含SEQ ID NO:5的核酸序列;

c2) 包含SEQ ID NO:17的核酸序列;

c3) 编码SEQ ID NO:6的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:5的90%或更多;

c4) 编码SEQ ID NO:18的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:5的90%或更多;

c5) 编码与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性;

c6) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性;

c7) 作为与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:5具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:6具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

c8) 作为与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:17具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列选自:

d1) 包含SEQ ID NO:7的核酸序列;

d2) 包含SEQ ID NO:19的核酸序列;

d3) 编码包含SEQ ID NO:6的90%或更多的SEQ ID NO:8的免疫原性片段的核酸序列;

d4) 编码SEQ ID NO:20和免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:7的90%或更多;

d5) 编码与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序

列与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性;

d6) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性;

d7) 作为与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:7具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:8具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

d8) 作为与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:19具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42,和

其中所述编码恶性疟原虫免疫原Ama1的核酸序列选自:

e1) 包含SEQ ID NO:9的核酸序列;

e2) 包含SEQ ID NO:21的核酸序列;

e3) 编码SEQ ID NO:10的免疫原性片段的核酸序列,其包含SEQ ID NO:9的90%或更多;

e4) 编码SEQ ID NO:22的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:42,所述核酸序列包含连接至编码SEQ ID NO:42的核苷酸的SEQ ID NO:9的90%或更多;

e5) 编码与SEQ ID NO:10具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:9具有98%或更高同源性;

e6) 编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:21具有98%或更高同源性;

e7) 作为与SEQ ID NO:9具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:9具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:10具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:10具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多;

e8) 作为与SEQ ID NO:21具有98%或更高同源性的核酸序列的片段的核酸序列,其中所述核酸序列的片段为与SEQ ID NO:21具有98%或更高同源性的核酸序列的90%或更多,并且编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性的蛋白质的片段,其中所述蛋白质的片段为与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42。

7. 一种组合物,其包含一种或多种含有一种或多种编码恶性疟原虫免疫原的核酸序列的质粒,所述核酸序列选自:

a) 编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列;

b) 编码恶性疟原虫免疫原LSA1的核酸序列;

c) 编码恶性疟原虫免疫原TRAP的核酸序列;

d) 编码恶性疟原虫免疫原Ce1TOS的核酸序列;和

e) 编码恶性疟原虫免疫原Ama1的核酸序列;

其中所述编码恶性疟原虫免疫原CS的核酸序列选自：

- a1) 编码SEQ ID NO:2的核酸序列；
 - a2) 编码SEQ ID NO:12的核酸序列；
 - a3) 编码SEQ ID NO:14的核酸序列；
 - a4) 编码SEQ ID NO:24的核酸序列；
 - a5) 编码包含SEQ ID NO:2的90%或更多的SEQ ID NO:2的免疫原性片段的核酸序列；
 - a6) 编码包含SEQ ID NO:12的90%或更多的SEQ ID NO:12的免疫原性片段的核酸序列；
 - a7) 编码SEQ ID NO:14的免疫原性片段的核酸序列，所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:14的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42；
 - a8) 编码SEQ ID NO:24的免疫原性片段的核酸序列，所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:24的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42；
 - a9) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列；
 - a10) 编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列；
 - a11) 编码与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列，其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42；和
 - a12) 编码与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列，其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:24具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42；
- 其中所述恶性疟原虫免疫原LSA1的编码序列选自
- b1) 编码SEQ ID NO:4的核酸序列；
 - b2) 编码SEQ ID NO:16的核酸序列；
 - b3) 编码包含SEQ ID NO:16的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42的SEQ ID NO:16的免疫原性片段的核酸序列；
 - b4) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的核酸序列；
 - b5) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列；
 - b7) 编码与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列，其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:4具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多，和
 - b8) 编码与SEQ ID NO:16具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列，其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:14具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含EQ ID NO:42；
- 其中所述恶性疟原虫免疫原TRAP的编码序列选自
- c1) 编码SEQ ID NO:6的核酸序列；
 - c2) 编码SEQ ID NO:18的核酸序列；

c3) 编码包含SEQ ID NO:18的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42的SEQ ID NO:18的免疫原性片段的核酸序列;

c4) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,和

c5) 编码与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:18具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

其中所述恶性疟原虫免疫原Ce1T0S的编码序列选自

d1) 编码SEQ ID NO:8的核酸序列;

d2) 编码SEQ ID NO:20的核酸序列;

d3) 编码SEQ ID NO:20的免疫原性片段的核酸序列,所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:20的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

d4) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,和

d5) 编码与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:20具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;和

其中所述恶性疟原虫免疫原Ce1T0S的编码序列选自

e1) 编码SEQ ID NO:22的核酸序列;

e2) 编码SEQ ID NO:22的免疫原性片段的核酸序列,所述免疫原性片段包含SEQ ID NO:22的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42;

e3) 编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42的蛋白质的核酸序列,和

e4) 编码与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性并且包含SEQ ID NO:42和蛋白质的免疫原性片段的核酸序列,其中所述免疫原性片段包含与SEQ ID NO:22具有98%或更高同源性的蛋白质的90%或更多并且包含SEQ ID NO:42。

8. 一种在利用根据权利要求1所述的疫苗接种的哺乳动物中诊断感染了疟疾的哺乳动物的方法,所述方法包括:

a) 从所述哺乳动物分离液体样品;和

b) 检测未包含在所述疫苗中的疟疾蛋白质和/或未包含在所述疫苗中的抗疟疾蛋白质的抗体的存在,其中未包含在所述疫苗中的疟疾蛋白质和/或未包含在所述疫苗中的抗疟疾蛋白质的抗体的存在表示所述哺乳动物已感染了疟疾。

共有抗原构建体和由其制备的疫苗以及使用所述疫苗治疗疟疾的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及共有抗原性疟疾蛋白质和编码所述蛋白质的核酸分子;包含此类蛋白质和/或核酸分子的改良疟疾疫苗;以及使用所述疫苗诱导抗疟疾抗原的免疫反应的方法和预防疟疾感染和/或治疗感染了疟疾的个体的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 本申请要求2010年9月27日提交的美国临时序列No.61/386,972的优先权,该美国临时序列通过引用并入本文。

[0004] 疟疾是由疟原虫属(Plasmodium)的真核原生生物引起的蚊媒传染病。其广布于热带和亚热带地区,包括美洲(22个国家)、亚洲和非洲的部分。每年出现超过2.5亿例疟疾病例,造成100万至300万人死亡,其大部分为撒哈拉以南非洲的幼儿。尽管已作出减少传播和增加治疗的努力,但自1992年以来在所述地区处于该疾病的风险的情况几乎没有变化。事实上,如果疟疾的流行保持在其目前上升的进程中,死亡率将在接下来的二十年中加倍准确的统计还不清楚,因为许多病例在农村地区发生,在这些地区人们无法去医院或提供卫生保健的设施。因此,大部分病例未被记录。

[0005] 疟原虫属寄生虫的5个种可感染人:疾病的最严重形式由恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)(在本文中也称为恶性疟原虫(P.falciparum)、P.f.和PF)引起。恶性疟原虫是原动物寄生虫,引起人的疾病的疟原虫属的种之一。其通过雌按蚊(Anopheles mosquito)传播。恶性疟原虫是这些感染中最危险的,因为恶性疟原虫(或恶性)疟疾具有最高的并发症率和死亡率。自2006年起,其占全部2.47亿例人疟疾感染(98%在非洲)的91%以及90%的死亡。

[0006] 许多抗疟疾药可获得用于治疗疟疾。最近5年,通过使用含有青蒿素衍生物的药物组合,流行国家中恶性疟原虫感染的治疗已发生转变。严重的疟疾通过静脉内或肌肉施用奎宁或日益增加地施用青蒿素衍生物青蒿琥酯来进行治疗。几种药物也可用于预防到疟疾流行国家的旅行者的疟疾(预防)。已产生了对几种抗疟疾药(最著名地氯喹)的抗性。

[0007] 疟疾疫苗正在开发之中,还未获得完全有效的疫苗。在1967年进行了第一个证明疟疾疫苗的潜能的充满前景的研究:通过用活的辐射减毒孢子免疫小鼠,当随后注射正常有活力的孢子后,为约60%的小鼠提供了保护作用。自1970年代以来,已进行了相当多的努力来开发在人中进行的类似接种策略。然而,目前最先进的疟疾疫苗候选者仅对临床疾病提供部分保护作用。

[0008] 发明概述

[0009] 提供了编码恶性疟原虫恶性疟原虫免疫原CS、LSA1、TRAP、Ce1TOS和Ama1的一个或多个的核酸分子如质粒。免疫原可以是全长蛋白质或全长蛋白质的免疫原性片段。免疫原包含共有序列和/或用于改善表达的修饰。提供了当在体内递送时提供高水平的表达的编码序列。

[0010] 提供了包含一起编码1、2、3、4或全部5种免疫原的此类核酸分子的一种或多种的

组合物。此类组合物可用作抗疟疾疫苗。提供了抗疟疾免疫哺乳动物的方法，其包括施用本文中公开的许多组合物之一。

[0011] 附图简述

[0012] 图1A和1B涉及恶性疟原虫环子孢子蛋白 (PfConCS) 的共有抗原序列 (SEQ ID NO: 2)。图1A包括PfConCS (SEQ ID NO: 2) 与选择的CS序列 (来自Genbank) 之间的同源性的表。图1B显示CS序列与PfConCS序列的多序列比对。显示的PfConCS序列是SEQ ID NO: 26, 其为SEQ ID NO: 2+在CS的N末端取代甲硫氨酸的IgE信号肽和在CS C末端上的HA标签 (IgE信号肽和HA标签)。

[0013] 图2A和2B涉及恶性疟原虫肝阶段抗原1蛋白 (PfConLSA1) 的共有抗原序列 (SEQ ID NO: 4)。图2A包括PfConLSA1 (SEQ ID NO: 4) 与选择的LSA1序列之间的同源性的表。图2B显示LSA1序列与PfConLSA1序列的多序列比对。显示的PfConLSA1序列是SEQ ID NO: 28, 其为SEQ ID NO: 4+在N末端上替代LAS1N末端甲硫氨酸的IgE信号肽和在LAS1C末端上的HA标签 (IgE信号肽和HA标签)。

[0014] 图3A和3B涉及恶性疟原虫凝血酶敏感蛋白-相关-无名蛋白 (PfConTRAP) 的共有抗原序列 (SEQ ID NO: 6)。图3A包括PfConTRAP (SEQ ID NO: 6) 与选择的TRAP序列 (来自Genbank) 之间的同源性的表。图3B显示TRAP序列与PfConTRAP序列的多序列比对。显示的PfConTRAP序列是SEQ ID NO: 30, 其为SEQ ID NO: 6+在N末端上替代TRAP N末端甲硫氨酸的IgE信号肽和在TRAP C末端上的HA标签 (IgE信号肽和HA标签)。

[0015] 图4A和4B涉及动合子和子孢子 (PfConAg2或PfConCelTOS) 的恶性疟原虫细胞-遍历蛋白 (traversal protein) 的共有抗原序列 (SEQ ID NO: 8)。图4A显示PfConCelTOS (SEQ ID NO: 8) 与来自Genbank的CelTOS序列之间的同源性。图4B显示Genbank CelTOS序列与PfConCelTOS序列的序列比对。显示的PfConCelTOS序列是SEQ ID NO: 32, 其为SEQ ID NO: 8+在N末端上替代CelTOS N末端甲硫氨酸的IgE信号肽和在CelTOS C末端上的HA标签 (IgE信号肽和HA标签)。

[0016] 图5是来自western印迹分析的SDS-PAGE凝胶的图像。使用抗-HA抗体 (抗原序列的C末端包含HA标签) 检测合成的蛋白质。pVAX1用作阴性对照。

[0017] 图6A-6I包括来自免疫的小鼠及其血清的免疫分析的数据。所使用的P. f. 共有免疫原构建体包括核酸序列 (分别编码SEQ ID NO: 26、28、30和32的SEQ ID NO: 25、27、29和31, 其分别对应于连接至IgE信号肽和HA标签的SEQ ID NO: 2、4、6和8)。图6A显示了显示了显示基于INF- γ 酶联免疫斑点分析的个别抗原的细胞免疫原性 (左图框) 以及CS和LSA1的细胞反应 (CD4或CD8) 的类型 (右图框) 的条线图。图6B包括显示报导的平台免疫原性的比较的图 (CD8上一组; 和CD4下一组): PfConLSA1 (右图) 诱导比Ad35或Ad35/蛋白异源初免加强法 (左边3个图) 更强的对显性CD4+和CD8+T细胞表位的细胞反应。图6C包括显示相对于其它平台的免疫原性的比较: PfconCS (右图) 诱导比Ad5 (左边的一对图) 略低但比Ad35和RTS, S更强的抗原特异性INF- γ 。图6D显示了显示详细描述流式细胞术门控策略的图像的图表。图6E包括显示抗多抗原疫苗的CD4+T细胞反应的图表, 其显示CS特异性反应是主要的CD4+T细胞反应。图6F包括显示抗多抗原疫苗的CD8+T细胞反应的图表, 其显示CS特异性和LSA特异性反应主要由CD8+T细胞反应组成。图6G显示了显示单抗原疫苗的CD8+T细胞反应与多抗原疫苗的比较的图表, 其显示当递送多抗原时无显著变化。图6H包括显示体液反应的图表,

其提供了单和多抗原疫苗诱导强抗体反应(平均终点滴度>100,000)。图6I包括显示LSA1抗体与重复区域外的表位缔合的图表。

[0018] 图7是表达构建体pGX7001 (SEQ ID NO:37) 的质粒图谱,其包括包含IgE信号肽和HA标签的PfConAG2 (Ce1TOS) 的编码序列(编码SEQ ID NO:32的SEQ ID NO:31)。

[0019] 图8显示表达构建体pGX7002 (SEQ ID NO:38) 的质粒图谱,其包括包含IgE信号肽和HA标签的PfConCS的编码序列(SEQ ID NO:25,其编码SEQ ID NO:26)。

[0020] 图9显示表达构建体pGX7004 (SEQ ID NO:39) 的质粒图谱,其包括包含IgE信号肽和HA标签的PfConLSA1的编码序列(SEQ ID NO:27,其编码SEQ ID NO:28)。

[0021] 图10显示表达构建体pGX7005 (SEQ ID NO:40) 的质粒图谱,其包括包含IgE信号肽和HA标签的PfConTRAP的编码序列(SEQ ID NO:29,其编码SEQ ID NO:30)。

[0022] 图11显示表达构建体pGX7003 (SEQ ID NO:41) 的质粒图谱,质粒pGX7003包括包含IgE信号肽和HA标签的编码序列PfConCS-alt (SEQ ID NO:35,其编码SEQ ID NO:36)。备选共有CS-alt全长共有氨基酸序列(无信号肽或HA标签)为由SEQ ID NO:11编码的SEQ ID NO:12。

[0023] 图12-25包括来自免疫的哺乳动物及其血清的免疫分析的数据。所使用的P.f.共有免疫原构建体包括编码CS、LSA1、TRAP、Ce1TOS和Ama1的核酸序列,其各自包括编码IgE信号肽和HA标签的编码序列。所使用的编码CS、LSA1、TRAP、Ce1TOS和Ama1的核酸序列分别为SEQ ID NO:25、27、29、31和33(其分别编码氨基酸序列SEQ ID NO:26、28、30、32和34)。编码全长CS、LSA1、TRAP、Ce1TOS和Ama1(无信号肽或HA标签)的这些核酸序列的部分分别对应于SEQ ID NO:1、3、5、7和9(其分别编码氨基酸序列SEQ ID NO:2、4、6、8和10)。

[0024] 图12显示比较来自包含单抗原构建体与多抗原构建体的疫苗的体液反应的数据。

[0025] 图13显示由包含多抗原构建体的疫苗诱导的抗由疫苗中的构建体编码的抗原的每一种的CD4+T细胞反应的数据。

[0026] 图14显示由包含多抗原构建体的疫苗诱导的抗由疫苗中的构建体编码的抗原的每一种的CD8+T细胞反应的数据。

[0027] 图15显示比较通过施用编码CS的疫苗诱导的免疫反应(通过IFN γ 酶联免疫斑点法评估的)与通过施用编码CS的疫苗与编码TRAP、LSA1和Ce1TOS的疫苗的组合诱导的免疫反应(通过IFN γ 酶联免疫斑点法评估的)的数据。

[0028] 图16显示将通过将总体积一半的多抗原疫苗混合物递送至小鼠后肢并且将另一半递送入对侧小鼠后肢诱导的IFN γ 反应的CS特异性,与通过将CS疫苗递送入一个小鼠后肢并且将包含LSA1、TRAP和Ce1TOS疫苗的混合物递送入对侧后肢诱导的IFN γ 反应的CS特异性的数据。

[0029] 图17显示评估多抗原接种的小鼠的由CD8+肝淋巴细胞产生的LSA1特异性IFN γ 的数据。

[0030] 图18A显示来自通过编码AMA1蛋白的疫苗构建体诱导的AMA1特异性T细胞反应的评估的数据。

[0031] 图18B显示来自通过编码AMA1蛋白的疫苗构建体诱导的AMA1特异性血清转化的评估的数据。

[0032] 图19显示比较在第一和第二免疫之前与之后测量的通过施用多抗原疫苗(具有或

不具有编码佐剂IL-28B的构建体)诱导的免疫反应(通过IFN γ 酶联免疫斑点评估的)的数据。左图框将数据显示为组合反应的条线图。右图框显示分别针对个别抗原的反应的数据。

[0033] 图20显示比较利用具有或不具有编码佐剂IL-28B的构建体的多抗原疫苗递送的IM或多抗原疫苗递送的ID第二次免疫(第8周)后,抗原特异性CD4+T细胞免疫反应的数据。图20的左图框显示抗原特异性IFN γ 产生的数据,中间的图框显示抗原特异性IL-2产生的数据,右图框显示抗原特异性TNF α 产生的数据。

[0034] 图21显示比较利用具有或不具有编码佐剂IL-28B的构建体的多抗原疫苗递送的IM或多抗原疫苗递送的ID第二次免疫(第8周)后,抗原特异性CD8+T细胞免疫反应的数据。图21的左图框显示抗原特异性IFN γ 产生的数据,中间的图框显示抗原特异性IL-2产生的数据,右图框显示抗原特异性TNF α 产生的数据。图21的左下图框显示测定CD8+IFN γ +T细胞的颗粒蛋白酶B评估的数据。

[0035] 图22显示比较利用具有或不具有编码佐剂IL-28B的构建体的多抗原疫苗递送的IM或多抗原疫苗递送的ID第二次免疫后,所有抗原的抗原特异性血清转化的数据。

[0036] 图23显示比较通过施用多抗原疫苗(不具有编码佐剂IL-28B的构建体或与不同量的所述构建体组合)诱导的抗原特异性免疫反应(通过IFN γ 酶联免疫斑点法(ELISpot)评估的)的数据。左图框显示在第一和第二次免疫之前和之后测量的抗原特异性免疫反应。左图框将抗原特异性免疫反应显示为组合反应的条线图;右图框显示CS特异性免疫反应的数据。

[0037] 图24显示比较施用多抗原疫苗(不具有编码佐剂IL-28B的构建体或与不同量的所述构建体组合)后CD4+CD25+FoxP3+调节性T细胞群的数据。

[0038] 图25显示比较施用多抗原疫苗(不具有编码佐剂IL-28B的构建体或与不同量的所述构建体组合)后CD4+CD25+FoxP3+调节性T细胞的CS特异性血清转化群的数据。

[0039] 优选实施方案的详细描述

[0040] 在本发明的一个方面,期望共有抗原提供改善的转录和翻译,包括具有如下方面的一个或多个方面:增加转录的低GC含量前导序列;mRNA稳定性和密码子最优化;消除很可能的顺式作用序列基序(即,内部TATA盒)。

[0041] 在本发明的一些方面,期望产生跨多个株系产生广泛的免疫反应的共有抗原,包括具有如下方面的一个或多个方面:整合所有可获得的全长序列;计算机产生利用在每一个位置上最常发生的氨基酸的序列;和增加株系间的交叉反应性。

[0042] 1. 定义

[0043] 本文中使用的术语目的仅在于描述特定实施方案并且无意是限定性的。如本说明书及所附权利要求中所用的,除另外明确地指示,否则单数形式“一种/一个(a)”、“一种/一个(an)”和“该/所述(the)”包括复数个指示物。

[0044] 关于本文中数字范围的引述,明确地包括相同精度的介于其间的每个介入数字。例如,对于6-9的范围,除了6和9以外还包括数字7和8,对于范围6.0-7.0,明确地包括数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。

[0045] a. 佐剂

[0046] 如本文中所用,“佐剂”可意指被添加至本文中描述的DNA质粒疫苗以增强由所述DNA质粒和下文中描述的编码核酸序列编码的疟疾(P.f.)抗原的抗原性的任何分子。

[0047] b. 抗体

[0048] “抗体”可意指种类IgG、IgM、IgA、IgD或IgE的抗体或其片段或衍生物,包括Fab、F(ab')₂、Fd以及单链抗体、双链抗体(diabody)、双特异性抗体、双功能抗体及其衍生物。抗体可以是从小哺乳动物的血清样品分离的抗体、多克隆抗体、亲和纯化的抗体或其混合物,所述抗体显示充足的对期望的表位或从其衍生的序列的结合特异性。

[0049] c. 编码序列

[0050] 如本文中所用,“编码序列”或“编码核酸”可以意指包含编码蛋白质的核苷酸序列的核酸分子(RNA或DNA分子)。编码序列还可包括有效地连接至调控元件(包括启动子)的起始和终止信号以及能够在对其施用了所述核酸的个体或哺乳动物的细胞中指导表达的多腺苷酸化信号。

[0051] d. 互补

[0052] 如本文中所用,“互补”或“互补的”意指可进行核酸分子的核苷酸或核苷酸类似物之间的沃森-克里克(Watson-Crick)(例如,A-T/U和C-G)或Hoogsteen碱基配对的核酸。

[0053] e. 共有或共有序列

[0054] 如本文中所用,“共有”或“共有序列”可意指基于多个亚型的特定疟疾抗原的比对的分析构建的合成核酸序列,或相应的多肽序列,其可用于诱导抗特定疟疾抗原的多个亚型或血清型的广泛免疫。共有免疫原抗原可包括CS、LSA1、TRAP、Ce1TOS和AMA1蛋白。还提供了编码共有氨基酸序列的核苷酸序列,包括被设计用来进行高水平表达的那些核苷酸序列。同样地,合成抗原例如融合蛋白也可包括共有序列(或共有抗原)。

[0055] f. 恒定电流

[0056] 如本文中所用,“恒定电流”意指由组织或定义所述组织的细胞在被递送至所述组织的电脉冲的持续过程中接收或经历的电流。从本文中描述的电穿孔设备递送电脉冲。该电流在电脉冲的寿命过程中在所述组织中保持恒定的安培数,因为本文中提供的电穿孔设备具有反馈元件(优选具有瞬时反馈)。反馈元件可测量整个脉冲持续过程中组织(或细胞)的电阻,并且使电穿孔设备改变其电能输出(例如,升高电压),这样相同组织中的电流在整个电脉冲过程(在微秒级上)以及脉冲之间保持恒定。在一些实施方案中,反馈元件包括控制器。

[0057] g. 电流反馈或反馈

[0058] 如本文中所用,“电流反馈”或“反馈”可互换使用并且可意指提供的电穿孔设备的主动反应,这包括测量电极之间的组织中的电流,并且相应地改变通过EP设备递送的能量输出,以将电流维持在恒定水平。该恒定水平可由使用者在脉冲序列或电治疗开始之前预先设置。反馈可通过电穿孔设备的电穿孔组件例如控制器来实现,因为本文中的电路能够连续监测电极之间的组织中的电流并且将该监测的电流(或组织中的电流)与预设电流相比较,以及连续进行能量输出调整以将监测的电流维持在预设水平。反馈回路可以是瞬时的,因为其模拟闭环反馈。

[0059] h. 分散电流(Decentralized Current)

[0060] 如本文中所用,“分散电流”可意指来源于本文中描述的电穿孔设备的各种针电极阵列的电流模式,其中所述模式最小化或消除电穿孔相关热应激在被电穿孔的组织任何区域上发生。

[0061] i.电穿孔

[0062] 如在本文中可互换使用的“电穿孔”、“电透化”或“电动增强(electro-kinetic enhancement)” (“EP”) 可指使用跨膜电场脉冲在生物膜中诱导极微通道(孔);其存在使生物分子如质粒、寡核苷酸、siRNA、药物、离子和水能够从细胞膜的一侧通过至另一侧。

[0063] j.反馈机制

[0064] 如本文中所用,“反馈机制”可以指通过软件或硬件(或固件(firmware)) 进行的过程,该过程较(在能量脉冲递送之前、期间和/或之后) 接收期望组织的阻抗以及将其与预设值(优选电流) 相比,然后调整递送的能量脉冲以达到预设值。反馈机制可通过模拟闭环电路来实现。

[0065] k.片段

[0066] “片段”可意指疟疾共有免疫原的多肽片段,所述多肽片段能够通过识别特定疟疾抗原来引发哺乳动物的抗疟疾免疫反应。片段可包括连接至信号肽例如免疫球蛋白信号肽(例如IgE信号肽(SEQ ID NO:42) 或IgG信号肽) 的疟疾共有免疫原的片段。

[0067] PfCon共有疟疾免疫原例如PfConCS共有疟疾免疫原的片段、或PfConLAS1共有疟疾免疫原的片段、或PfConTRAP共有疟疾免疫原的片段、或PfConCeITOS共有疟疾免疫原的片段、或PfConAMA1共有疟疾免疫原的片段、PfConCS-alt备选共有疟疾免疫原的片段可以分别是全长PfConCS免疫原序列(SEQ ID NO:2)、全长PfConLAS1共有疟疾免疫原(SEQ ID NO:4)、或全长PfConTRAP共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:6)、或全长PfConCeITOS共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:8)、或全长PfConAMA1共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:10) 或全长PfConCS-alt和片段(SEQ ID NO:12) 的90%或更高、91%或更高、92%或更高、93%或更高、94%或更高、95%或更高、96%或更高、97%或更高、98%或更高、99%或更高百分比,如本文中所示的。当计算包含信号肽或其它附加序列的P.f.共有序列(例如包含P.f.共有序列的蛋白质例如SEQ ID NO:14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34和36) 的片段大小时,计算仅为全长序列Pf序列部分(SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12)。在一些实施方案中,全长PfConCS免疫原序列(SEQ ID NO:2)、全长PfConLAS1共有疟疾免疫原(SEQ ID NO:4) 之一的片段或全长PfConTRAP共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:6)、或全长PfConCeITOS共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:8)、或全长PfConAMA1共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:10)、或全长PfConCS-alt的片段(SEQ ID NO:12) 分别包含N末端序列的几乎1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基或C末端序列的几乎1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基或N末端序列的几乎1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基与C末端序列的几乎1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基的组合。

[0068] 片段也指同源变体氨基酸序列的片段,所述片段为分别与全长PfConCS免疫原序列(SEQ ID NO:2)、全长PfConLAS1共有疟疾免疫原(SEQ ID NO:4)、或全长PfConTRAP共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:6)、或全长PfConCeITOS共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:8)、或全长PfConAMA1共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:10) 或全长PfConCS-alt和片段(SEQ ID NO:12) 之一的序列具有98%或更高,或99%或更高同源性的多肽。同源变体氨基酸序列的片段为特定全长同源变体氨基酸序列(与分别与全长PfConCS免疫原序列(SEQ ID NO:2)、全长PfConLAS1共有疟疾免疫原(SEQ ID NO:4)、或全长PfConTRAP共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:6)、或全长PfConCeITOS共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:8)、或全

长PfConAMA1共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:10)或全长PfConCS-alt的片段(SEQ ID NO:12)具有98%或更高,或99%或更高同源性的多肽)的长度的90%或更高、91%或更高、92%或更高、93%或更高、94%或更高、95%或更高、96%或更高、97%或更高、98%或更高、99%或更高百分比。当计算同源变体氨基酸序列与P.f.共有免疫原序列(SEQ ID NO:2,4,6,8或10)的同源性时,计算不包括连接至对应于P.f.共有免疫原序列的同源变体氨基酸的氨基酸序列的任何信号肽或其它添加的序列。当计算同源变体氨基酸序列的片段的长度时,计算基于对应于P.f.共有免疫原序列的完全同源变体氨基酸序列的百分比。在一些实施方案中,全长同源变体氨基酸序列的片段包括全长同源变体氨基酸序列的N末端序列的几乎1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基或C末端序列的几乎1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基或N末端序列的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基与C末端序列的几乎1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基的组合。

[0069] “片段”还可以是编码上述全长PF共有免疫原的片段的核酸序列、或编码上述同源变体氨基酸序列的片段的核酸序列。片段可以是作为SEQ ID NO:1,3,5,7,9或11的片段以及编码上述全长PF共有免疫原的片段的核酸序列。片段可以是作为同源变体核酸序列的片段的核酸序列。同源变体核酸序列为与SEQ ID NO:1,3,5,7,9或11具有98%或更高,或99%或更高同源性以及编码与SEQ ID NO:2,4,6,8,10或12具有98%或更高,或99%或更高同源性的蛋白质的核酸序列。同源变体核酸序列的片段编码同源变体氨基酸序列的片段。SEQ ID NO:1,3,5,7,9,11的片段或同源变体核酸序列可包含编码信号肽,优选免疫球蛋白信号肽,优选IgE或IgG信号肽的编码序列。同源变体核酸序列与共有PF免疫原编码序列(SEQ ID NO:1,3,5,7,9或11)之间的同源性百分比的计算不包括信号肽的编码序列或可连接至同源变体核酸序列的任何其它非共有全长PF免疫原编码序列。作为全长同源变体核酸序列的百分比的片段大小不包括信号肽的编码序列或可连接至同源变体核酸序列或其片段的任何其它非共有全长PF免疫原编码序列。

[0070] 1. 同源变体

[0071] “同源变体氨基酸序列”可以意指分别与全长PfConCS免疫原序列(SEQ ID NO:2)、全长PfConLAS1共有疟疾免疫原(SEQ ID NO:4)之一、或全长PfConTRAP共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:6)、或全长PfConCeITOS共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:8)、或全长PfConAMA1共有疟疾免疫原的片段(SEQ ID NO:10)、或全长PfConCS-alt的片段(SEQ ID NO:12)的序列具有98%或更高,或99%或更高同源性,并且能够通过识别特定疟疾抗原引发哺乳动物的抗疟疾免疫反应的多肽。同源变体氨基酸序列可包括联至信号肽例如免疫球蛋白信号肽(例如IgE信号肽或IgG信号肽)。当计算同源变体氨基酸序列与P.f.共有免疫原序列(SEQ ID NO:2,4,6,8或10)的同源性时,计算不包括任何信号肽或连接至对应于P.f.共有免疫原序列的同源变体氨基酸序列的氨基酸序列的其它添加的序列。

[0072] “同源变体核酸序列”是指这样的核苷酸序列,其与SEQ ID NO:1,3,5,7,9或11具有98%或更高,或99%或更高同源性并且编码与SEQ ID NO:2,4,6,8,10或12具有98%或更高,或99%或更高同源性的蛋白质(所述蛋白质能够通过识别特定疟疾抗原来引发哺乳动物的抗疟疾免疫反应)。同源变体核酸序列可包含编码信号肽,优选免疫球蛋白信号肽,优选IgE或IgG信号肽的编码序列。同源变体核酸序列与共有PF免疫原编码序列(SEQ ID NO:1,3,5,7,9或11)之间的同源性百分比的计算不包括信号肽的编码序列或可连接至同源变

体核酸序列的任何其它非共有全长PF免疫原编码序列。在一些实施方案中,同源变体核酸序列编码包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12的蛋白质。

[0073] 1. 同一

[0074] 如本文中所用,“同一”或“同一性”,在两个或更多个核酸或多肽序列的背景中,可意指序列具有指定百分比的在指定的区域上为相同的残基。可如下计算百分比:最佳地对齐两个序列,在指定的区域上比较两个序列,测定两个序列中在其上存在相同残基的位置的数目以产生匹配位置的数目,将匹配位置的数目除以指定区域中位置的总数,然后将所得结果乘以100以产生序列同一性的百分比。在其中两个序列具有不同长度或比对产生一个或多个交错末端以及指定的比较区域只包括单个序列的情况下,将单个序列的残基包括在计算的分母中而非分子中。当比较DNA与RNA时,胸腺嘧啶(T)与尿嘧啶(U)可被认为是等同的。可通过人工或使用计算机序列算法例如BLAST或BLAST 2.0来计算同一性。

[0075] m. 阻抗

[0076] 如本文中所用,当论述反馈机制时可使用“阻抗”,可根据欧姆定律将其转变成电流值,从而使其能够与预设电流相比较。

[0077] n. 免疫反应

[0078] 如本文中所用,“免疫反应”可以意指宿主免疫系统例如哺乳动物的免疫系统响应疟疾共有抗原的引入(通过提供的DNA质粒疫苗)的激活。免疫反应可以以细胞或体液反应或两者的形式存在。

[0079] o. 核酸

[0080] 如本文中所用,“核酸”或“寡核苷酸”或“多核苷酸”可以意指共价连接在一起的至少2个核苷酸。单链的描述也确定了互补链的序列。因此,核酸还包括描述的单链的互补链。核酸的许多变体可用于与给定的核酸相同的目的。因此,核酸还包括基本上同一的核酸及其互补序列。单链提供了可与靶序列在严格杂交条件下杂交的探针。因此,核酸还包括在严格杂交条件下杂交的探针。

[0081] 核酸可以是单链或双链的,或可包含双链和单链序列的部分。核酸可以是DNA(基因组DNA和cDNA)、RNA或杂交体,其中核酸可包含脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸的组合,碱基的组合包括尿嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、鸟嘌呤、肌苷、黄嘌呤次黄嘌呤、异胞嘧啶和异鸟嘌呤。核酸可利用化学合成法或通过重组方法获得。

[0082] p. 有效连接的

[0083] 如本文中所用,“有效连接的”可以意指基因的表达处于与其在空间上连接的启动子的控制之下。启动子可被置于处于其控制下的基因的5’(上游)或3’(下游)。启动子与基因间的距离可以与启动子所源自的基因中启动子与其控制的基因间的距离大致相同。如本领域中已知的,该距离的变化可被容纳而不丧失启动子功能。

[0084] q. 启动子

[0085] 如本文中所用,“启动子”可意指能够在细胞中赋予核酸的表达、激活或增强所述表达的合成或天然来源的分子。启动子可包括一个或多个特异性转录调控序列以进一步增强所述基因的表达和/或改变其空间表达和/或时间表达。启动子还可包括远端增强子或阻遏物元件,所述元件可位于远离转录起始位点多达数千个碱基对。启动子可来源于包括病毒、细菌、真菌、植物、昆虫和动物的来源。启动子对于其中表达发生的组织或器官,对于表

达发生所处的发育阶段或响应外部刺激例如生理应激、病原体、金属离子或诱导剂,可组成型地或差异地调控基因组件的表达。启动子的代表性实例包括噬菌体T7启动子、噬菌体T3启动子、SP6启动子、lac操纵子-启动子、tac启动子、SV40晚期启动子、SV40早期启动子、RSV-LTR启动子、CMV IE启动子、SV40早期启动子或SV40晚期启动子和CMV IE启动子。

[0086] r. 严格杂交条件

[0087] 如本文中所用,“严格杂交条件”可意指在其下第一核酸序列(例如,探针)将与第二核酸序列(例如,靶)例如在核酸的复杂混合物中杂交的条件下。严格条件是序列依赖性的并且在不同的环境中是不同的。严格条件可经选择比特定离子强度pH下特定序列的热解链温度(T_m)低约5-10°C。 T_m 可以是(在确定的离子强度、pH和核酸浓度下)50%的与靶互补的探针与靶序列平衡杂交时所处的温度(当靶序列过量存在时,在 T_m 下,50%的探针被平衡地占据)。严格条件可以是这样的条件,其中在pH 7.0至8.3下盐浓度低于约1.0M钠离子,例如约0.01-1.0M的钠离子浓度(或其它盐)并且温度为至少约30°C(对于短探针,例如约10-50个核苷酸)和至少约60°C(对于长探针,例如大于至少约50个核苷酸)。严格条件还可通过添加去稳定剂例如甲酰胺来获得。对于选择性或特异性杂交,阳性信号可为本底杂交的至少2至10倍。示例性严格杂交条件包括下列条件:在42°C下于50%甲酰胺、5x SSC和1%SDS中温育,或在65°C下于5x SSC、1%SDS中温育,和在65°C下于0.2x SSC和0.1%SDS中洗涤。

[0088] s. 基本上互补

[0089] 如本文中所用,“基本上互补”可以意指第一序列与第二序列的互补序列在8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多个核苷酸或氨基酸的区域范围内具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%的同一性,或两个序列在严格杂交条件下杂交。

[0090] t. 基本上同一的

[0091] 如本文中所用,“基本上同一的”可以意指第一序列与第二序列在8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多个核苷酸或氨基酸的区域范围内具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%的同一性,或就核酸而言,如果第一序列与第二序列的互补序列基本上互补,则第一序列与第二序列基本上同一。

[0092] u. 变体

[0093] 如本文中所用,关于核酸的“变体”可意指(i) 参照核酸序列的部分或片段;(ii) 参照核苷酸序列或其部分的互补序列;(iii) 与参照核酸或其互补序列基本上同一的核酸;或(iv) 在严格条件下与参照核酸、其互补序列或与其基本上同一的序列杂交的核酸。

[0094] “变体”是指在氨基酸序列上相异在于氨基酸的插入、缺失或保守置换但保持至少一种生物活性的多肽。变体还可意指其氨基酸序列与参考的蛋白质的氨基酸序列基本上同一的蛋白质,其保留至少一种生物活性。氨基酸的保守置换,即用具有相似性质(例如,亲水性、带电荷区域的程度和分布)的不同氨基酸替代氨基酸,在本领域通常被认为包括小的变化。这些小的变化可部分地通过考虑氨基酸的亲水指数来鉴定,如本领域中所理解的。Kyte等,J.Mol.Biol.157:105-132(1982)。氨基酸的亲水指数基于其疏水性和电荷的考虑。在本领域中已知具有相似亲水指数的氨基酸可被置换并且仍然保留蛋白质功能。在一个方面,

具有 ± 2 的亲水指数的氨基酸被置换。氨基酸的亲水性还可用于揭示可产生保留生物功能的蛋白质的转换。在肽的上下文中氨基酸的亲水性的考虑允许计算该肽的最大局部平均亲水性,已报道与抗原性和免疫原性相关的有用的测量。美国专利No.4,554,101,通过引用整体并入本文。具有相似亲水性值的氨基酸的置换可产生保留生物活性例如免疫原性的肽,这在本领域中是被理解的。可利用具有在 ± 2 内的亲水性值的氨基酸彼此进行置换。氨基酸的疏水性指数和亲水性值受该氨基酸的具体侧链影响。与该观察一致,应理解与生物功能相容的氨基酸置换依赖于氨基酸的相似性,特别地所述所氨基酸的侧链的相似性,如通过疏水性、亲水性、电荷、大小和其它性质显示的。

[0095] v. 载体

[0096] 如本文中所用,“载体”可意指包含复制起始位点的核酸序列。载体可以是质粒、噬菌体、细菌人工染色体或酵母人工染色体。载体可以是DNA或RNA载体。载体可以是自主复制的染色体外载体,或整合进入宿主基因组的载体。

[0097] 2.P.f. 共有免疫原

[0098] 本文中提供了共有PF蛋白,在本文中也称为“共有PF免疫原”,其为能够引发抗PF的免疫反应的共有抗原。制备总共6种共有序列。共有PF蛋白可包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12、其片段(如本文中所描述的),其同源变体氨基酸序列(如本文中所描述的)或同源变体氨基酸序列的片段(如本文中所描述的)。共有PF蛋白可包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE或IgG信号肽。其中共有PF蛋白SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12还包含IgE信号肽的实施方案包括SEQ ID NO:14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34和36。优选实施方案包括信号肽例如IgE信号肽。在每一种蛋白质中,PF共有序列的N末端甲硫氨酸被信号肽替代。在一些实施方案中,共有PF蛋白包含其它氨基酸序列例如HA标签。其中共有PF蛋白SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12还包含IgE信号肽和HA标签的实施方案包括SEQ ID NO:26、28、30、32、34和36。

[0099] 根据GenBank数据库中的所有全长环孢子蛋白质序列(总共66个序列)的汇编设计共有CS共有序列。全长PfConCS前导序列的蛋白质序列为SEQ ID NO:2。SEQ ID NO:2与每一个贡献序列的同源性报告于图1A中。SEQ ID NO:2与全部66个Genbank序列的中位同源性为98.2%(97.0–99.8)。PfConCS与GenBank序列的序列比对示于图1B中。显示的PfConCS序列包括图1B中的SEQ ID NO:26。“共有CS免疫原”是指包含SEQ ID NO:2、其片段(如本文中描述的)、SEQ ID NO:2的同源氨基酸序列(如本文中描述的)及其片段(如本文中描述的)的蛋白质。共有CS免疫原可包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE或IgG信号肽,在一些实施方案中,可包含HA标签。包含IgE信号肽的共有CS免疫原包括SEQ ID NO:14和26。SEQ ID NO:26为包含IgE信号肽和HA标签的共有CS免疫原。

[0100] LSA1是高度保守的抗原。基于共有序列PfConLSA1是基于GenBank数据库中的全长Pf LSA1序列设计的。全长PfConLSA1的蛋白质序列是SEQ ID NO:4。图2A显示了SEQ ID NO:4与GenBank数据库中的全长Pf LSA1序列和LSA1-NRC(一种重组蛋白疫苗候选者)的同源性。SEQ ID NO:4与全长LSA1序列具有95%的同源性,与LSA1-NRC具有96%的同源性。PfConLSA1、全长LSA1和LSA1-NRC的多序列比对示于图2B中。显示的PfConLSA1序列包括图2B中的SEQ ID NO:28。全长LSA1序列在蛋白质的中心包含多个重复区域。PfConLSA1仅包含这些重复区域的8个区域。使序列比对最小化以仅包括PfConLSA1或LSA1-NRC中未包含的重

复区域的部分。“共有LAS1免疫原”是指包含SEQ ID NO:4、其片段(如本文中所描述的)、SEQ ID NO:4的同源氨基酸序列(如本文中所描述的)及其片段(如本文中所描述的)的蛋白质。共有LAS1免疫原可包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽(例如IgE或IgG信号肽),在一些实施方案中,可包含HA标签。包含IgE信号肽的共有LAS1免疫原包括SEQ ID NO:16和28。SEQ ID NO:28为包含IgE信号肽和HA标签的共有CS免疫原。

[0101] 根据GenBank数据库中的所有全长恶性疟原虫TRAP/SSP2序列(总共28个序列)的汇编设计共有TRAP的共有序列(其也称为SSP2)。全长PfConTRAP/SSP2的蛋白质序列为SEQ ID NO:6。SEQ ID NO:6与每一个贡献序列的同源性报告于图3A的表中。SEQ ID NO:6与全部28个Genbank序列的中位同源性为98.3% (93.0–99.1)。PfConSSP2/TRAP与28个序列的多序列比对示于图3B中。显示的PfConTRAP序列包括图3B中的SEQ ID NO:30。“共有TRAP免疫原”是指包含SEQ ID NO:6、其片段(如本文中描述的)、SEQ ID NO:6的同源氨基酸序列(如本文中描述的)及其片段(如本文中描述的)的蛋白质。共有TRAP免疫原可包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE或IgG信号肽,在一些实施方案中,可包含HA标签。包含IgE信号肽的共有TRAP免疫原包括SEQ ID NO:18和30。SEQ ID NO:30为包含IgE信号肽和HA标签的共有TRAP免疫原。

[0102] CelTOS(其也被称为Ag2)是高度保守的疟原虫属抗原。共有序列PfConAg2(PfConCelTOS)SEQ ID NO:8是基于图4A中鉴定的GenBank数据库中的全长CelTOS序列添加新型前导序列设计的。如图4B中所示,比较PfConAg2的蛋白质序列与GenBank中的全长CelTOS序列。显示的PfConCelTOS序列包括图4B中的SEQ ID NO:32。共有CelTOS免疫原是指包含SEQ ID NO:8、其片段(如本文中描述的)、SEQ ID NO:8的同源氨基酸序列(如本文中描述的)及其片段(如本文中描述的)和包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE或IgG信号肽的蛋白质,在一些实施方案中,其可包含HA标签。包含IgE信号肽的共有CelTOS免疫原包括SEQ ID NO:20和32。SEQ ID NO:32是包含IgE信号肽和HA标签的共有CelTOS免疫原。

[0103] Ama1是高度保守的疟原虫属抗原。共有序列PfConAma1(SEQ ID NO:10)是基于全长Ama1序列设计的。共有Ama1免疫原是指包含SEQ ID NO:10、其片段(如本文中描述的)、SEQ ID NO:10的同源氨基酸序列(如本文中描述的)及其片段(如本文中描述的)和包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE或IgG信号肽的蛋白质,在一些实施方案中,其可包含HA标签。包含IgE信号肽的共有Ama1免疫原包括SEQ ID NO:22和34。SEQ ID NO:34是包含IgE信号肽和HA标签的共有Ama1免疫原。

[0104] 设计备选共有CS共有序列(共有CS-alt)。PfConCS-alt的蛋白质序列是SEQ ID NO:12。“共有CS-alt免疫原”是指包含SEQ ID NO:12、其片段(如本文中描述的)、SEQ ID NO:12的同源氨基酸序列(如本文中描述的)及其片段(如本文中描述的)和包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE或IgG信号肽的蛋白质,在一些实施方案中,其可包含HA标签。包含IgE信号肽的共有CS-alt免疫原包括SEQ ID NO:24和36。SEQ ID NO:36是包含IgE信号肽和HA标签的共有CS-alt免疫原。

[0105] 在一些实施方案中,提供了包含本文所示的PF蛋白的两种或更多种的组合的融合蛋白。例如,融合蛋白可包含共有CS免疫原或ConCS-al免疫源、ConLSA1免疫原、ConTRAP免疫原、ConCelTOS免疫原以及直接彼此邻接或利用间隔子或其间的一个或多个氨基酸连接的ConAma1免疫原的两种或更多种。在一些实施方案中,融合蛋白包含两种PF免疫原;在

一些实施方案中,融合蛋白包含3种PF免疫原,在一些实施方案中,融合蛋白包含4种PF免疫原,以及在一些实施方案中,融合蛋白包含5种PF免疫原。具有2种共有PF免疫原的融合蛋白可包含:CS或CS-alt和LSA1;CS或CS-alt和TRAP;CS或CS-alt和CeITOS;CS或CS-alt和Ama1;LSA1和TRAP;LSA1和CeITOS;LSA1和Ama1;TRAP和CeITOS;TRAP和Ama1;或CeITOS和Ama1。具有3种共有PF免疫原的融合蛋白可包含:CS或CS-alt、LSA1和TRAP;CS或CS-alt、LSA1和CeITOS;CS或CS-alt、LSA1和Ama1;LSA1、TRAP和CeITOS;LSA1、TRAP和Ama1;或TRAP、CeITOS和Ama1。具有4种共有PF免疫原的融合蛋白可包含:CS或CS-alt、LSA1、TRAP和CeITOS;CS或CS-alt、LSA1、TRAP和Ama1;CS或CS-alt、LSA1、CeITOS和Ama1;CS或CS-alt、TRAP、CeITOS和Ama1;或LSA1、TRAP、CeITOS和Ama1。具有5种共有PF免疫原的融合蛋白可包含CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CeITOS和Ama1。在一些实施方案中,融合蛋白包含连接至N末端的信号肽。在一些实施方案中,融合蛋白包含多个连接至每一种共有PF免疫原的N末端的信号肽。在一些实施方案中,间隔子可包含在融合蛋白的PF免疫原之间。在一些实施方案中,融合蛋白的PF免疫原之间的间隔子可以是蛋白水解切割位点。在一些实施方案中,间隔子可以是被在期望向其施用疫苗和/或期望疫苗被其吸收的细胞中发现的蛋白酶识别的蛋白水解切割位点。在一些实施方案中,间隔子包含在融合蛋白的PF免疫原之间,其中间隔子为被在期望向其施用疫苗和/或期望疫苗被其吸收的细胞中发现的蛋白酶识别的蛋白水解切割位点,并且融合蛋白包含多个连接至每一种共有PF免疫原的N末端的信号肽,以便在切割后,每一种共有PF免疫原的信号肽将共有PF免疫原转运至细胞外部。

[0106] 3. 编码共有PF免疫原的编码序列

[0107] 本文中提供了编码共有PF免疫原的核酸序列。包含所述核酸序列的核酸分子的施用,当被细胞吸收并且表达时,产生广泛的抗PF的免疫反应。上文中公开的6种共有PF免疫原的每一种的编码序列可编码SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12、其片段(如本文中所描述的)、同源变体氨基酸序列(如本文所描述的)或同源变体氨基酸序列的片段。在一些实施方案中,编码SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12的编码序列可以是同源变体核酸序列。在一些实施方案中,编码SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12的片段的编码序列可以是同源变体核酸序列的片段。共有PF蛋白的编码序列可包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9或11、其片段(如本文中所描述的)、其编码本文中描述的同源变体氨基酸序列的同源变体核酸序列(如本文中所描述的)或编码同源变体氨基酸序列的片段的同源变体核酸序列的片段。共有PF蛋白的编码序列可包含信号肽例如免疫球蛋白信号肽(例如IgE或IgG信号肽)的编码序列。编码序列可编码这样的实施方案,在所述实施方案中,共有PF蛋白SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12包含IgE信号肽:SEQ ID NO:14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34和36。编码序列可编码包含IgE信号肽和HA标签的共有PF蛋白SEQ ID NO:2、4、6、8、10或12:SEQ ID NO:26、28、30、32、34和36。包含编码IgE信号肽的编码序列的编码序列SEQ ID NO:1、3、5、7、9或11包括SEQ ID NO:13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33和35。包含IgE信号肽和HA标签的编码序列的编码序列SEQ ID NO:1、3、5、7、9或11包括SEQ ID NO:25、27、29、31、33和35。编码序列可编码本文中提供的融合蛋白。编码序列可包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9或11、其片段(如本文中所描述的)、编码本文中描述的同源变体氨基酸序列的其同源变体核酸序列(如本文中所描述的)或编码同源变体氨基酸序列的片段的同源变体核酸序列的片段。

[0108] 4. 质粒

[0109] 本文中提供了能够以有效地引发哺乳动物的免疫反应的量在哺乳动物的细胞中表达疟疾抗原的载体。载体可包含编码疟疾抗原的异源核酸。载体可以是质粒。质粒可用于利用编码疟疾抗原的核酸转染细胞,培养所述转化的宿主细胞,将其在其中疟疾抗原的表达发生的条件下进行维持。

[0110] 质粒可包含含有一种或多种编码本文中公开的共有PF免疫原的编码序列的DNA构建体。编码本文中公开的共有PF免疫原的编码序列优选有效地连接至调控元件。

[0111] 在一些实施方案中,质粒具有DNA构建体,所述构建体包括一种共有PF免疫原,即共有PF CS免疫原、共有PF LSA1免疫原、共有PF TRAP免疫原、共有PF CelTOS免疫原、共有PF Ama1免疫原或共有PF CS-alt免疫原的编码序列。

[0112] 在一些实施方案中,质粒具有包括多种共有PF免疫原的编码序列的DNA构建体。质粒中具有包括多种共有PF免疫原的编码序列的DNA构建体,所述构建体可以是其中每一种共有PF免疫原包含单独的一套调控元件的单独的表达盒,或两个或更多个编码序列可被整合入单个表达盒,其中编码序列被IRS序列分隔。

[0113] 在一些实施方案中,质粒具有包括两种共有PF免疫原的编码序列的DNA构建体。此类质粒可包含DNA构建体,所述构建体包括CS或CS-alt和LSA1;CS或CS-alt和TRAP;CS或CS-alt和CelTOS;CS或CS-alt和Ama1;LSA1和TRAP;LSA1和CelTOS;LSA1和Ama1;TRAP和CelTOS;TRAP和Ama1或CelTOS和Ama1的编码序列。

[0114] 在一些实施方案中,质粒具有包括3种共有PF免疫原的编码序列DNA构建体。此类质粒可包括DNA构建体,所述构建体包括CS或CS-alt、LSA1和TRAP;CS或CS-alt、LSA1和CelTOS;CS或CS-alt、LSA1和Ama1;LSA1、TRAP和CelTOS;LSA1、TRAP和Ama1;或TRAP、CelTOS和Ama1的编码序列。

[0115] 在一些实施方案中,质粒具有包含4种共有PF免疫原的编码序列的DNA构建体。此类质粒可包含DNA构建体,所述构建体包括CS或CS-alt、LSA1、TRAP和CelTOS;CS或CS-alt、LSA1、TRAP和Ama1;CS或CS-alt、LSA1、CelTOS和Ama1;CS或CS-alt、TRAP、CelTOS和Ama1;或LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的编码序列。

[0116] 在一些实施方案中,质粒具有包括5种共有PF免疫原的编码序列的DNA构建体。此类质粒可包含包括CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的编码序列的DNA构建体。

[0117] 质粒可包含起始密码子,其可在编码序列的上游,和终止密码子,其可在编码序列的下游。起始和终止密码子可以与编码序列在框内。

[0118] 质粒还可包含有效地连接至编码序列的启动子。有效地连接至编码序列的启动子可以是来自猿猴病毒40 (SV40) 的启动子、小鼠乳腺癌病毒 (MMTV) 启动子、人免疫缺陷病毒 (HIV) 启动子例如牛免疫缺陷病毒 (BIV) 长末端重复 (LTR) 启动子、莫洛尼病毒启动子、禽类白血病病毒 (ALV) 启动子、巨细胞病毒 (CMV) 启动子例如CMV立即早期启动子、EB病毒 (EBV) 启动子或劳斯肉瘤病毒 (RSV) 启动子。启动子还可以是来自人基因例如人肌动蛋白、人肌球蛋白、人血红蛋白、人肌肉肌酸或人金属硫蛋白的启动子。启动子还可以是组织特异性启动子,例如肌肉或皮肤特异性启动子,天然或合成的。此类启动子的实例描述于美国专利申请公布号US20040175727,将其内容通过引用整体并入本文。

[0119] 质粒还可包含多聚腺苷酸化信号,其可在编码序列的下游。多聚腺苷酸化信号可以是SV40多聚腺苷酸化信号、LTR多聚腺苷酸化信号、牛生长激素 (bGH) 多聚腺苷酸化信号、

人生长激素(hGH)多聚腺苷酸化信号或人 β -珠蛋白多聚腺苷酸化信号。SV40多聚腺苷酸化信号可以是来自pCEP4质粒的多聚腺苷酸化信号(茵维特罗根(Invitrogen),圣地亚哥(San Diego),加利福尼亚州)。

[0120] 质粒还可在编码序列的上游包含增强子。增强子可以是人肌动蛋白、人肌球蛋白、人血红蛋白、人肌肉肌酸或病毒增强子例如来自CMV、FMDV、RSV或EBV之一。在美国专利No.5,593,972、5,962,428和W094/016737(每一个专利的内容通过引用整体并入本文)中描述了多核苷酸功能增强。

[0121] 质粒还可包含哺乳动物复制起点以便在细胞中使载体保持于染色体外并且产生多个载体的拷贝。质粒可以是来自茵维特罗根(圣地亚哥,加利福尼亚州)的pVAX1、pCEP4或pREP4,其可包含EB病毒复制起点和核抗原EBNA-1编码区,其可产生高拷贝游离型复制而不整合。质粒的主链可以是pAV0242。质粒可以是复制缺陷型腺病毒5型(Ad5)质粒。

[0122] 质粒还可包含良好地适应于在向其施用了载体的人细胞中的基因表达的调控序列。编码序列可包含可允许在宿主细胞中更高效地转录编码序列的密码子。

[0123] 编码序列还可包含Ig前导序列。前导序列可以是编码序列的5'。由该序列编码的共有抗原可包含N末端Ig前导序列,随后共有抗原蛋白。N末端Ig前导序列可以是IgE或IgG。

[0124] 质粒可以是pSE420(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州),其可用于在大肠杆菌(*Escherichia coli*)(*E.coli*)中产生蛋白质。质粒还可以是pYES2(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州),其可用于在酵母的酿酒酵母株系中产生蛋白质。质粒还可以具有MAXBAC™完全杆状病毒表达系统(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州),其可用于在昆虫细胞中产生蛋白质。质粒还可以是pcDNA 1或pcDNA3(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州),其可用于在哺乳动物细胞例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生蛋白质。

[0125] 5.组合物

[0126] 提供了包含质粒的组合物。组合物可包含多个拷贝的单种核酸分子如单种质粒,多个拷贝的两种或更多种不同的核酸分子例如2种或更多种不同的质粒。例如,组合物可包含多个1、2、3、4、5、6、7、8、9或10种或更多种不同的核酸分子。这样的组合物可包含多个1、2、3、4、5、6、7、8、9或10种或更多种不同的质粒。组合物可包含共有PF CS免疫原、共有PF LSA1免疫原、共有PF TRAP免疫原、共有PF Ce1TOS免疫原、共有PF Ama1免疫原或共有PF CS-alt免疫原的1种或多种的编码序列。组合物可包含核酸分子,例如质粒,所述核酸分子一起包含单种共有PF免疫原的编码序列、两种共有PF免疫原的编码序列、3种共有PF免疫原的编码序列、4种共有PF免疫原的编码序列或5种共有PF免疫原的编码序列。包含两种共有PF免疫原的编码序列的组合物可在单个核酸分子例如单个质粒上,或组合物可包含两种不同的核酸分子例如两种不同的质粒,其中1种核酸分子包含1种共有PF免疫原的编码序列并且另一种核酸分子包含不同的共有PF免疫原的编码序列。类似地,包含3种共有PF免疫原的编码序列的组合物可包含单种核酸分子例如单种质粒,两个种同的核酸分子或3种不同的核酸分子。同样地,包含4种共有PF免疫原的编码序列的组合物可包含单种核酸分子例如单种质粒,两种不同的核酸分子,3种不同的核酸分子或4种不同的核酸分子。包含5种共有PF免疫原的编码序列的组合物可包含单种核酸分子例如单种质粒,两种不同的核酸分子,3种不同的核酸分子或4种不同的核酸分子或5种不同的核酸分子。

[0127] 在一些实施方案中,组合物包含多个编码1种共有PF免疫原例如共有PF CS或CS-

alt免疫原、共有PF LAS1免疫原、共有PF TRAP免疫原、共有PF CelTOS免疫原或共有PF Ama1免疫原的单种核酸分子。在一些实施方案中,组合物包含多个单种核酸分子,例如单种质粒,所述核酸编码两种共有PF免疫原例如CS或CS-alt和LSA1;CS或CS-alt和TRAP;CS或CS-alt和CelTOS;CS或CS-alt和Ama1;LSA1和TRAP;LSA1和CelTOS;LSA1和Ama1;TRAP和CelTOS;TRAP和Ama1;或CelTOS和Ama1。在一些实施方案中,组合物包含多个单种核酸分子,例如单种质粒,所述核酸分子编码3种共有PF免疫原例如CS或CS-alt、LSA1和TRAP;CS或CS-alt、LSA1和CelTOS;CS或CS-alt、LSA1和Ama1;LSA1、TRAP和CelTOS;LSA1、TRAP和Ama1;或TRAP、CelTOS和Ama1。在一些实施方案中,组合物包含多个单种核酸分子,例如单种质粒,所述核酸分子编码4种共有PF免疫原:CS或CS-alt、LSA1、TRAP和CelTOS;CS或CS-alt、LSA1、TRAP和Ama1;CS或CS-alt、LSA1、CelTOS和Ama1;CS或CS-alt、TRAP、CelTOS和Ama1;或LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1。在一些实施方案中,组合物包含多个单种核酸分子,例如单种质粒,所述核酸分子编码5种共有PF免疫原:CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1。

[0128] 在一些实施方案中,组合物包含多个两种不同的核酸分子,例如2种质粒,每一种不同的核酸分子包含单个不同的不同共有PF免疫原的编码序列,其中不同的核酸分子的对包括CS或CS-alt和LSA1;CS或CS-alt和TRAP;CS或CS-alt和CelTOS;CS或CS-alt和Ama1;LSA1和TRAP;LSA1和CelTOS;LSA1和Ama1;TRAP和CelTOS;TRAP和Ama1;或CelTOS和Ama1。两种不同的质粒一起编码两种不同的共有PF免疫原。

[0129] 在一些实施方案中,组合物包括多个两种不同的核酸分子,例如两种质粒,所述两种核酸分子一起包含3种不同的共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码1种选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的共有PF免疫原并且第二种核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原。两种不同的质粒一起编码3种不同的共有PF免疫原。

[0130] 在一些实施方案中,组合物包含多个两种不同的核酸分子例如两种质粒,所述两种核酸分子一起包含4种不同共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原并且第二种核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的3种共有PF免疫原。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原并且第二种核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原。所述两种不同的质粒一起编码4种不同的共有PF免疫原。

[0131] 在一些实施方案中,组合物包含多个两种不同的核酸分子,例如两种质粒,所述两种核酸分子一起包含5种不同共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原并且第二种核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的3种共有PF免疫原。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原并且第二种核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原。所述两种不同的质粒一起编码5种不同的共有PF免疫原。

[0132] 在一些实施方案中,组合物包含多个3种不同的核酸分子例如3种质粒,所述核酸分子一起包含3种不同的共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自:CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第二种核酸分子编码选自

CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,以及第三种核酸编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原。所述3种不同的质粒一起编码3种不同的共有PF免疫原。

[0133] 在一些实施方案中,组合物包含多个3种不同的核酸分子,例如3种质粒,所述核酸分子一起包含4种不同共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第二种核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,以及第三种核酸编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原。所述3种不同的质粒一起编码4种不同的共有PF免疫原。

[0134] 在一些实施方案中,组合物包含多个3种不同的核酸分子,例如3种质粒,所述核酸分子一起包含5种不同共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第二核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,以及第三核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的3种共有PF免疫原。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第二核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原,以及第三核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的两种共有PF免疫原。所述3种不同的质粒一起编码5种不同的共有PF免疫原。

[0135] 在一些实施方案中,组合物包含多个4种不同的核酸分子,例如4种质粒,所述核酸分子一起包含4种不同共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第二核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第三核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,以及第四核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原。所述4种不同的质粒一起编码4种不同的共有PF免疫原。

[0136] 在一些实施方案中,组合物包含多个4种不同的核酸分子,例如4种质粒,所述核酸分子一起包含5种不同共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第二核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第三核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,以及第四核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的2种共有PF免疫原。所述4种不同的质粒一起编码5种不同的共有PF免疫原。

[0137] 在一些实施方案中,组合物包含多个5种不同的核酸分子,例如4种质粒,所述核酸分子一起包含5种不同共有PF免疫原的编码序列。在一些实施方案中,一种核酸分子编码选自CS、CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第二核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第三核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,第四核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原,以及第五核酸分子编码选自CS或CS-alt、LSA1、TRAP、CelTOS和Ama1的1种共有PF免疫原。所述5种不同的质粒一起编码5种不同的共

有PF免疫原。

[0138] 在一些实施方案中,组合物还包含IL-12、IL-15、IL-28B和/或RANTES的编码序列。可将IL-12、IL-15、IL-28B和/或RANTES的编码序列包含在一个或多个核酸分子上,所述核酸分子包含一个或多个共有PF免疫原的编码序列。可将IL-12、IL-15、IL-28B和/或RANTES的编码序列包含在分开的核酸分子例如单独的质粒上。

[0139] 6. 疫苗

[0140] 本文中提供了能够在哺乳动物中产生抗疟疾免疫反应的疫苗。疫苗可包含上述的每一种质粒。疫苗可包含多种质粒或其组合。疫苗可被提供来诱导治疗性或预防性免疫反应。

[0141] 疫苗可用于递送一种或多种选自共有PF CS免疫原、共有PF LSA1免疫原、共有PF TRAP免疫原、共有PF CelTOS免疫原、共有PF Aml免疫原或共有PF CS-alt免疫原的共有PF免疫原。在递送多个靶的情况下,疫苗可包含多种组合物或单种组合物。可使用在单个质粒上编码多种蛋白质的质粒或包含编码不同蛋白质的不同质粒的组合物。

[0142] 疫苗还可包含药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以是功能性分子如媒介物、佐剂、载体或稀释剂。药学上可接受的赋形剂可以是转染促进剂,其可包含表面活性剂例如免疫刺激复合物 (ISCOMS)、弗氏不完全佐剂、LPS类似物,包括单磷酸脂质A、胞壁酰肽、醌类似物、小囊泡 (vesicles) 例如角鲨烯和角鲨烯、透明质酸、脂质、脂质体、钙离子、病毒蛋白质、聚阴离子、聚阳离子或纳米颗粒或其它已知的转染促进剂。

[0143] 转染促进剂为聚阴离子、聚阳离子,包括多聚L-谷氨酸 (LGS) 或脂质。转染促进剂为多聚L-谷氨酸,更优选多聚L-谷氨酸以低于6mg/ml的浓度存在于疫苗中。转染促进剂还可包括表面活性剂例如免疫刺激复合物 (ISCOMS)、弗氏不完全佐剂、LPS类似物,包括单磷酸脂质A、胞壁酰肽、醌类似物、小囊泡例如角鲨烯和角鲨烯,并且也可将透明质酸与基因构建体一同施用。在一些实施方案中,DNA质粒疫苗还可包含转染促进剂例如脂质、脂质体,包括作为DNA-脂质体混合物的卵磷脂脂质体或其它本领域已知的脂质体 (参见例如W09324640)、钙离子、病毒蛋白质、聚阴离子、聚阳离子或纳米颗粒或其它已知的转染促进剂。优选,转染促进剂为聚阴离子、聚阳离子,包括多聚L谷氨酸 (LGS) 或脂质。疫苗中转染剂的浓度低于4mg/ml、低于2mg/ml、低于1mg/ml、低于0.750mg/ml、低于0.500mg/ml、低于0.250mg/ml、低于0.100mg/ml、低于0.050mg/ml或低于0.010mg/ml。

[0144] 药学上可接受的赋形剂可以是一种或多种佐剂。佐剂可以是相同或从替代质粒表达的其它基因,或作为蛋白质与疫苗中的上述质粒一起递送。一种或多种佐剂可以是蛋白质和/或编码选自如下蛋白质的蛋白质的核酸分子: α -干扰素 (IFN- α)、 β -干扰素 (IFN- β)、 γ -干扰素、血小板衍生生长因子 (PDGF)、TNF α 、TNF β 、GM-CSF、表皮生长因子 (EGF)、皮肤T细胞趋化因子 (CTACK)、上皮胸腺表达趋化因子 (TECK)、粘膜相关上皮趋化因子 (MEC)、IL-12、IL-15,包括具有缺失的信号序列或编码信号序列的编码序列以及任选地包括不同信号肽例如来自IgE的信号肽或编码不同信号肽例如来自IgE的信号肽的编码序列的IL-15、IL-28、MHC、CD80、CD86、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、IL-8、L-选择蛋白、P-选择蛋白、E-选择蛋白、CD34、GlyCAM-1、MadCAM-1、LFA-1、VLA-1、Mac-1、p150.95、PECAM、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、CD2、LFA-3、M-CSF、G-CSF、IL-18的突变体形式、CD40、CD40L、血管生长因子、成纤维细胞生长因子、IL-7、神经生长因子、血管

内皮生长因子、Fas、TNF受体、Flt、Apo-1、p55、WSL-1、DR3、TRAMP、Apo-3、AIR、LARD、NGRF、DR4、DR5、KILLER、TRAIL-R2、TRICK2、DR6、半胱天冬酶ICE、Fos、c-jun、Sp-1、Ap-1、Ap-2、p38、p65Rel、MyD88、IRAK、TRAF6、Ikb、失活的NIK、SAP K、SAP-1、JNK、干扰素应答基因、NFkB、Bax、TRAIL、TRAILrec、TRAILrecDRC5、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、RANK LIGAND、Ox40、Ox40LIGAND、NKG2D、MICA、MICB、NKG2A、NKG2B、NKG2C、NKG2E、NKG2F、TAP1、TAP2及其功能性片段或其组合。在一些实施方案中，佐剂可以是一种或多种蛋白质和/或编码选自IL-12、IL-15、IL-28、CTACK、TECK、MEC或RANTES的蛋白质的核酸分子。IL-12构建体和序列的实例公开于PCT申请号PCT/US1997/019502和相应的美国申请序列No.08/956,865(所述申请和申请序列各自通过引用并入本文)中。IL-15构建体和序列的实例公开于PCT申请号PCT/US04/18962和相应的美国申请序列No.10/560,650以及PCT申请号PCT/US07/00886和相应的美国申请序列No.12/160,766和PCT申请号PCT/US10/048827(将所述申请和申请序列各自通过引用并入本文)中。IL-28构建体和序列的实例公开于PCT申请号PCT/US09/039648和相应的美国申请序列No.12/936,192(所述申请和申请序列各自通过引用并入本文)中。RANTES和其它构建体及序列的实例公开于PCT申请号PCT/US1999/004332和相应的美国申请序列No.09/622452(所述申请和申请序列各自通过引用并入本文)中。RANTES构建体和序列的其它实例公开于PCT申请号PCT/US11/024098(其通过引用并入本文)中。RANTES和其它构建体及序列的实例公开于PCT申请号PCT/US1999/004332和相应的美国申请序列No.09/622452(所述申请和申请序列各自通过引用并入本文)。RANTES构建体及序列的其它实例公开于PCT申请号PCT/US11/024098(其通过引用并入本文)中。趋化因子CTACK、TECK和MEC构建体及序列的实例公开于PCT申请号PCT/US2005/042231相应的美国申请序列No.11/719,646(所述申请和申请序列各自通过引用并入本文)。OX40和其它免疫调节剂的实例公开于美国申请序列No.10/560,653(其通过引用并入本文)中。DR5和其它免疫调节剂的实例公开于美国申请序列No.09/622452(其通过引用并入本文)中。

[0145] 疫苗还可包含1994年4月1日提交的美国序列No.021,579(其通过引用整体并入本文)中描述的基因疫苗促进剂。

[0146] 疫苗可以如下的量包含共有抗原和质粒;约1纳克至100毫克;约1微克至约10毫克;或优选约0.1微克至约10毫克;或更优选约1毫克至约2毫克。在一些优选实施方案中,根据本发明的药物组合物包含约5纳克至约1000微克的DNA。在一些优选实施方案中,药物组合物包含约10纳克至约800微克的DNA。在一些优选实施方案中,药物组合物包含约0.1至约500微克的DNA。在一些优选实施方案中,药物组合物包含约1至约350微克的DNA。在一些优选实施方案中,药物组合物包含约25至约250微克、约100至约200微克、约1纳克至100毫克;约1微克至约10毫克;约0.1微克至约10毫克;约1毫克至约2毫克、约5纳克至约1000微克、约10纳克至约800微克、约0.1至约500微克、约1至约350微克、约25至约250微克、约100至约200微克的共有抗原或其质粒。

[0147] 可根据待使用的施用模式来配制疫苗。可注射的疫苗药物组合物可以是无菌、无热原以及无颗粒的。可使用等渗制剂或溶液。等渗添加剂可包括氯化钠、葡萄糖、甘露醇、山梨醇和乳糖。疫苗可包含血管收缩剂。等渗溶液可包括磷酸缓冲盐溶液。疫苗还可包含稳定剂,包括明胶和白蛋白。稳定化可使得制剂在室温或环境温度下长期稳定,例如将LGS或聚阳离子或聚阴离子添加至疫苗制剂。

[0148] 7. 递送疫苗的方法

[0149] 本文中提供了递送疫苗,以提供包含表位的共有抗原的基因构建体和蛋白质的方法,所述表位使得所述共有抗原成为可对其诱导针对疟疾的免疫反应的特别有效的免疫原。可提供递送疫苗或接种的方法以诱导治疗性和预防性免疫反应。接种过程可在哺乳动物中产生抗疟疾免疫反应。疫苗可被递送至个体以调节哺乳动物的免疫系统的活性和增强免疫反应。疫苗的递送可以是转染以核酸分子的形式在细胞中表达并且被递送至细胞表面的共有抗原,免疫系统可识别所述共有抗原并且诱导细胞、体液或细胞及体液反应。疫苗的递送可用于通过给哺乳动物施用本文中论述的疫苗来诱导或引发哺乳动物的抗疟疾的免疫反应。

[0150] 在将疫苗和质粒递送入哺乳动物的细胞后,转染的细胞将表达和分泌从疫苗注射的质粒的每一种的共有抗原。此类蛋白质将被免疫系统识别为外来物,并且将产生针对其的抗体。此类抗体将由免疫系统维持并且使得能够对随后的疟疾感染产生有效反应。

[0151] 可给哺乳动物施用疫苗以引发哺乳动物的免疫反应。哺乳动物可以为人类、灵长类动物、非人灵长类动物、母牛、牛、绵羊、山羊、羚羊、野牛、水牛、野牛、牛科动物、鹿、刺猬、象、骆驼、小鼠、大鼠和鸡。

[0152] a. 联合治疗

[0153] 可将疫苗与其它蛋白质和/或编码如下蛋白质的基因一起施用: α -干扰素、 γ -干扰素、血小板衍生生长因子(PDGF)、TNF α 、TNF β 、GM-CSF、表皮生长因子(EGF)、皮肤T细胞趋化因子(CTACK)、上皮胸腺表达趋化因子(TECK)、粘膜相关上皮趋化因子(MEC)、IL-12、IL-15,包括具有缺失的信号序列以及任选地包括不同信号肽例如IgE信号肽的IL-15、MHC、CD80、CD86、IL-28、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、IL-8、RANTES、L-选择蛋白、P-选择蛋白、E-选择蛋白、CD34、GlyCAM-1、MadCAM-1、LFA-1、VLA-1、Mac-1、p150.95、PECAM、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、CD2、LFA-3、M-CSF、G-CSF、IL-18的突变体形式、CD40、CD40L、血管生长因子、成纤维细胞生长因子、IL-7、神经生长因子、血管内皮生长因子、Fas、TNF受体、Flt、Apo-1、p55、WSL-1、DR3、TRAMP、Apo-3、AIR、LARD、NGRF、DR4、DR5、KILLER、TRAIL-R2、TRICK2、DR6、半胱天冬酶ICE、Fos、c-jun、Sp-1、Ap-1、Ap-2、p38、p65Rel、MyD88、IRAK、TRAF6、I κ B、失活的NIK、SAP K、SAP-1、JNK、干扰素应答基因、NF κ B、Bax、TRAIL、TRAILrec、TRAILrecDRC5、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、RANK LIGAND、Ox40、Ox40LIGAND、NKG2D、MICA、MICB、NKG2A、NKG2B、NKG2C、NKG2E、NKG2F、TAP1、TAP2及其功能性片段或其组合。在一些实施方案中,将疫苗与如下核酸分子和/或蛋白质的一种或多种一起施用:选自包含编码IL-12、IL-15、IL-28、CTACK、TECK、MEC和RANTES或其功能性片段的一个或多个的编码序列的核酸分子的核酸分子,以及选自IL-12蛋白、IL-15蛋白、IL-28蛋白、CTACK蛋白、TECK蛋白、MEC蛋白或RANTES蛋白或其功能性片段的蛋白质。

[0154] 可通过不同途径包括口服、胃肠外、舌下、经皮肤、经直肠、经粘膜、局部、通过吸入、通过颊部施用、胸膜内、静脉内、动脉内、腹膜、皮下、肌内、鼻内、鞘内以及关节内或其组合施用疫苗。对于兽医学使用,可按照正常的兽医学操作将组合物作为适当地可接受的制剂施用。兽医可容易地确定最适合于特定动物的给药方案和施用途径。可利用常规注射器、无针注射设备、“微粒轰击基因枪(microprojectile bombardment gone gun)”或其它物理方法例如电穿孔(“EP”)、“水动力学法”或超声施用疫苗。

[0155] 可利用几种公知的技术将疫苗的质粒递送至哺乳动物,所述技术包括利用和不利用体内电穿孔的DNA注射(也称为DNA接种)、脂质体介导的、纳米颗粒促进的重组载体例如重组腺病毒、重组腺病毒相关病毒(adenovirus associated virus)和重组疫苗。共有抗原可通过DNA注射结合体内电穿孔来递送。

[0156] b. 电穿孔

[0157] 可使用电穿孔设备来实现通过疫苗的质粒的电穿孔施用疫苗,所述电穿孔设备可被有构造成将有效地引起可逆的孔在细胞膜上形成的能量脉冲递送至哺乳动物的期望的组织,并且优选地能量脉冲是与由用户预设的电流输入相似的恒定电流。电穿孔设备可包括电穿孔组件和电极部分或操作部分(handle assembly)。电穿孔组件可包括和整合电穿孔设备的各种元件中的一个或多个元件,包括:控制器、电流波形发生器、阻抗检测器、波形记录器、输入元件、状态报告元件、通信端口、存储器组件(memory component)、电源和电源开关。电穿孔可使用体内电穿孔设备例如CELLECTRA EP系统(VGX Pharmaceuticals, Blue Bell, PA)或Elgen电穿孔仪(基因特朗尼克斯(Genetronics), 圣地亚哥, 加利福尼亚州)来实现有利于质粒对细胞的转染。

[0158] 电穿孔组件可用作电穿孔设备的一个元件,并且其它元件是与电穿孔组件连通的独立元件(或组件)。电穿孔组件可用作电穿孔设备的超过一个的元件,其可与电穿孔设备的与电穿孔组件分开的其它元件连通。作为一个电机或机器设备的部件存在的电穿孔设备的元件可以不受限制,因为所述元件可用作一个设备或用作彼此连通的独立元件。电穿孔组件可以能够递送在期望的组织中产生恒定电流并且包括反馈机制的能量脉冲。电极部件可包括在空间排列中具有多个电极的电极阵列,其中电极装配接收来自电穿孔组件的能量脉冲并且将所述能量脉冲通过电极递送至期望的组织。多个电极的至少一个在能量脉冲的递送过程中是中性的并且测量期望组织的阻抗,将阻抗通信传送至电穿孔组件。反馈机制可接收测量的阻抗并且可调整通过电穿孔组件递送的能量脉冲以维持恒定电流。

[0159] 多个电极可以以分散模式递送能量脉冲。多个电极可通过在编程序列下控制电极来以分散模式递送能量脉冲,并且所述编程序列由用户输入至电穿孔组件。编程序列可包括多个按顺序递送的脉冲,其中利用至少两个有源电极(具有一个测量阻抗的中性电极)递送多个脉冲的每一个脉冲,并且其中利用至少两个有源电极(具有一个测量阻抗的中性电极)中的不同电极递送多个脉冲的后续脉冲。

[0160] 反馈机制可利用硬件或软件来进行。反馈机制可通过模拟闭环电路来进行。反馈每50 μ s、20 μ s、10 μ s或1 μ s发生一次,但优选实时反馈或瞬时反馈(即,基本上同时,如通过用于测定反应时间的可获得的技术测量的)。中性电极可测量期望的组织中的阻抗并将阻抗通信传送至反馈机制,并且反馈机制对阻抗作出反应并且调整能量脉冲以将恒定电流维持在与预设电流相似的值上。反馈机制可在能量脉冲的递送过程中连续和即时地维持恒定电流。

[0161] 可促进本发明的DNA疫苗递送的电穿孔设备和电穿孔方法的实例包括在Draghia-Akli等的美国专利No. 7,245,963、Smith等提交的美国专利公布2005/0052630(所述专利和专利公布的内容通过引用整体并入本文)中所述的那些。可用于促进DNA疫苗递送的其它电穿孔设备和电穿孔方法包括提供于2007年10月17日提交的共同未决和共同拥有的美国专利申请序列No. 11/874072中的那些,所述美国专利申请序列根据35USC 119(e)要求2006年

10月17日提交的美国临时申请序列No.60/852,149和2007年10月10日提交的60/978,982的权益,将全部所述美国临时申请序列通过引用整体并入本文。

[0162] Draghia-Akli等的美国专利No.7,245,963描述了标准电极系统及其在用于促进生物分子导入体内或植物的选定组织的细胞中的用途。标准电极系统可包含多个针电极;皮下针;提供从可编程恒定电流脉冲整流器向多个针电极的导电性连接的电插头;和电源。操作员可握住固定在承载结构上的多个针电极并牢固地将其插入至体内或植物的选定组织。然后生物分子经由皮下针递送至选定的组织。激活可编程恒定电流脉冲整流器并将恒定电流电脉冲施加至多个针电极。施加的恒定电流电脉冲促进生物分子导入至多个电极之间的细胞。美国专利No.7,245,963的全部内容通过引用整体并入本文。

[0163] 由Smith等提交的美国专利公布2005/0052630描述了可用于有效地促进生物分子导入体内或植物的选定组织的细胞的电穿孔设备。所述电穿孔设备包含由软件或固件规定其操作的电动设备(“EKD设备”)。EKD设备基于使用者控制和脉冲参数的输入在阵列的电极之间产生一系列可编码恒定电流脉冲模式,并允许存储和获得电流波形数据。电穿孔设备还包括具有针电极阵列的可更换的电极盘、注射针用中心注射通道和可移动导向盘。将美国专利公布2005/0052630和全部内容通过引用整体并入本文。

[0164] 美国专利No.7,245,963和美国专利公布2005/0052630中所述的电极阵列和方法不仅可适用于深穿透至组织例如肌肉,而且可适用于深穿透至其它组织或器官。由于电极的构造,注射针(用于递送所选生物分子)也完全插入至靶标器官,并在由电极所预描绘的区域,垂直于所述靶点进行注射。美国专利No.7,245,963和美国专利公布2005/005263中所述的电极优选为20mm长和21规(gauge)。

[0165] 此外,在一些实施方案中包括了并入的电穿孔设备以及其用途,电穿孔设备有下述专利中所述的那些:1993年12月28日公布的美国专利5,273,525、2000年8月29日公布的美国专利6,110,161、2001年7月17日公布的6,261,281和2005年10月25日公布的6,958,060以及2005年9月6日公布的美国专利6,939,862。此外,涵盖主题的专利提供于2004年2月24日公布的美国专利6,697,669,其涉及使用多种设备的任一种递送DNA,和2008年2月5日公布的美国专利7,328,064描绘了本文包括的注射DNA的方法。将上述专利通过引用整体并入本文。

[0166] c. 蛋白质加强

[0167] 在一些实施方案中,可将共有PF免疫原以蛋白质的形式作为疫苗方案的部分进行递送。在一些实施方案中,在其中施用本文中公开的质粒DNA组合物的首次免疫接种后,施用蛋白质免疫原,作为加强。在一些实施方案中,加强是质粒DNA疫苗与蛋白质的组合。在一些实施方案中,施用多个加强。在一些实施方案中,施用多个加强,其中一个或多个加强是蛋白质施用并且一个或多个加强是DNA疫苗施用。还可应用使用病毒载体和/或杀死的或减毒的病原体的加强。对于除了首次或最近的一次外的所有次数,可间隔1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、12周、6个月、1年独立地施用一次或多次接种。

[0168] 用于蛋白质加强的蛋白质可使用本文中公开的信息和公知的方法,通过常规方法来产生。例如,可产生包含蛋白质的编码序列的重组载体,将其用于产生大量蛋白质。可常规地产生包含编码本发明的蛋白质的核酸序列的重组表达载体。如本文中所用,术语“重组表达载体”意指质粒、噬菌体、病毒颗粒或其它载体,所述载体,当引入适当的宿主时包含指

导编码序列表达的必需遗传元件的其它载体。本领域技术人员可分离或合成编码本发明的蛋白质的核酸,使用标准技术和可容易获得的起始材料将其插入表达载体。编码序列有效地连接至必需调控序列。表达载体是公知的并且可容易获得的。表达载体的实例包括质粒、噬菌体、病毒载体和用于转化宿主细胞和促进编码序列表达的其它核酸分子或包含核酸分子媒介物。本发明的重组表达载体对于转化宿主是有用的。

[0169] 包含重组表达载体的宿主细胞可用于产生蛋白质。用于公知的用于产生蛋白质的重组表达系统的宿主细胞是公知的并且可容易获得。宿主细胞的实例包括细菌细胞例如大肠杆菌、酵母细胞例如酿酒酵母、昆虫细胞例如草地贪夜蛾(*S. frugiperda*)细胞、非人哺乳动物组织培养细胞中国仓鼠卵巢(CHO)细胞和人组织培养细胞例如HeLa细胞。

[0170] 在一些实施方案中,例如,本领域技术人员可使用公知的技术将DNA分子插入商购可得的表达载体以用于公知的表达系统。例如,商购可得的质粒pSE420(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州)可用于在大肠杆菌中产生蛋白质。商购可得的质粒pYES2(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州)可以例如用于在酵母的酿酒酵母株中进行生产。商购可得的MAXBAC™完全杆状病毒表达系统(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州)可以例如用于在昆虫细胞中进行生产。商购可得的质粒pcDNA 1或pcDNA3(茵维特罗根,圣地亚哥,加利福尼亚州)可以例如用于在哺乳动物细胞例如中国仓鼠卵巢细胞中进行生产。本领域技术人员可使用此类商业表达载体和系统或其它表达载体和系统来使用常规技术和可容易获得的起始材料产生本发明的蛋白质。(参见例如,Sambrook等,分子克隆实验室手册(Molecular Cloning a Laboratory Manual),第2版,冷泉港出版社(Cold Spring Harbor Press)(1989),将其通过引用并入本文)。因此,可在原核和真核系统中制备期望的蛋白质,从而产生一系列蛋白质的加工形式。

[0171] 本领域技术人员可使用其它商购获得的表达载体和系统或使用已知的方法和可容易获得的起始材料产生载体。对于许多种宿主,包含必需控制序列例如启动子和多腺苷酸化信号以及优选地启动子的表达系统是可容易获得的并且在本领域是已知的。参见例如,Sambrook等,分子克隆实验室手册,第2版,冷泉港出版社(1989)。

[0172] 将包括编码蛋白质的DNA的表达载体用于转染相容的宿主,随后在其中发生外源DNA的表达的条件下培养和维持所述宿主。视情况而定,通过裂解细胞或通过培养基来从培养物回收本发明的蛋白质,这对于本领域技术人员来说是已知的。本领域技术人员可使用公知的技术分离使用此类表达系统产生的本发明的蛋白质。使用特异性结合蛋白质的抗体从天然来源纯化这样的蛋白质的方法是常规的,产生此类抗体的方法也是常规的(参见:Harlow,E.和Lane,E.,抗体:实验室手册,1988,冷泉港实验室出版社,将其通过引用并入本文)。此类抗体可用于纯化通过重组DNA方法或天然来源产生的蛋白质。

[0173] 基因构建体的实例包括编码本发明的蛋白质和有效地连接至启动子的编码序列,所述启动子在所述构建体被转染至其中的细胞系中具有功能。组成型启动子的实例包括来自巨细胞病毒或SV40的启动子。诱导型启动子的实例包括小鼠乳房白血病病毒或金属硫蛋白的启动子。本领域技术人员可容易地从可容易地获得的起始材料产生用于利用编码本发明的蛋白质的DNA转染细胞的基因构建体。此类基因构建体用于产生本发明的蛋白质。

[0174] 除了利用重组技术产生本发明的蛋白质外,还可使用自动肽合成仪来产生本发明的蛋白质。此类技术对于本领域技术人员来说是公知的,并且如果不能在DNA编码的蛋白质

的产生中提供具有置换的衍生物,此类技术是特别有用的。例如,可利用下列已知技术的任一种来制备本发明的蛋白质。常规地,可使用最初由Merrifield在J. Am. Chem. Soc., 15: 2149-2154 (1963) (通过引用并入本文) 中描述的固相合成技术来制备本发明的蛋白质。其它蛋白质合成技术可见于例如M. Bodanszky等, (1976) 肽合成, John Wiley & Sons, 第2版 (其通过引用并入本文); Kent和Clark-Lewis于生物和医学中的合成肽 (Synthetic Peptides in Biology and Medicine), 第295-358页, 编著. Alitalo, K., 等, 科学出版商 (Science Publishers), (阿姆斯特丹, 1985) (其通过引用并入本文); 以及本领域技术人员已知的其它参考著作中。合成技术的概述可见于J. Stuart和J. D. Young, 固相肽合成 (Solid Phase Peptide Synthesis), 皮尔森化学药品公司 (Pierce Chemical Company), 罗克福德 (Rockford), Ill. (1984) (其通过引用并入本文)。还可使用利用溶液法的合成, 如蛋白质, 第II卷, 第3版, 第105-237页, Neurath, H. 等, 编著, 市学术出版社, 纽约市, 纽约州 (Academic Press, New York, N.Y.) (1976) (其通过引用并入本文) 中描述的。用于此类合成的适当的保护基团可见于上述教科书中以及J. F. W. McOmie, 有机化学中的保护基团 (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum出版社, 纽约市, 纽约州 (1973) (其通过引用并入本文) 中。一般而言, 这类合成法包括连续添加一个或多个氨基酸残基或适当的保护的氨基酸残基以生长肽链。通常, 利用适当的可选择性除去的保护基团保护第一个氨基酸残基的氨基或羧基。将不同的可选择性除去的保护基团用于包含反应性侧基的氨基酸例如赖氨酸。

[0175] 可使用可容易获得的材料配制蛋白质以通过公知的方法给哺乳动物施用。本领域技术人员可容易地理解许多可用于本发明的药学上可接受的介质。合适的药物载体描述于《雷氏药学大全》(Remington's Pharmaceutical Sciences), A. Osol (本领域的标准参考教科书, 将其通过引用并入本文) 中。用于局部施用的制剂可包括皮肤贴片、软膏、洗剂、乳膏剂、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规药物载体、含水的、粉剂或油性基质、增稠剂等可以是必需的或想要的。用于口服施用的组合物包括粉剂或粒剂、水或非水介质中的悬浮剂或溶液、胶囊剂、囊剂或片剂。增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂 (dispersing aids) 或粘合剂是想的。用于胃肠外、静脉内、鞘内或心室内施用的组合物可包括无菌水溶液, 所述无菌水溶液还可包含缓冲剂、稀释剂和其它适当的添加剂并且优选是无菌的且不含热原。适合于根据本发明的静脉内施用的药物组合物是无菌的且不含热原。关于静脉内施用, 可以例如将本发明的肽与药学上可接受的胃肠外媒介物结合配制为溶液、悬浮液、乳剂或冻干的粉剂。此类媒介物的实例是水、盐水、林格氏溶液、葡萄糖溶液和5%的人血清白蛋白。还可使用脂质体和非水性媒介物例如不挥发油。媒介物或冻干的粉剂可包含维持等渗性 (例如, 氯化钠、甘露醇) 和化学稳定性 (例如, 缓冲剂和防腐剂) 的添加剂。通过常用技术来对制剂进行灭菌。例如, 通过将按重量计1.5%的活性成分溶解在0.9%的氯化钠溶液中来制备适合通过注射施用的胃肠外组合物。

[0176] 包含根据本发明的蛋白质的药物组合物可以以单次剂量或以多次剂量施用。取决于已知的因素例如特定试剂的药效特征及其施用模式和途径; 受者的年龄、健康和体重; 症状的性质和程度、并行治疗的种类、治疗的频率以及期望的效果, 剂量可变化。治疗性组合物的配制及其随后的施用据认为在本领域技术人员的能力之内。通常, 肽的剂量可以为约1微克至1000毫克或更多; 10微克至1000微克; 优选50微克至500毫克; 更优选100微克至400

毫克。在一些实施方案中,剂量在10-250微克的范围内。在一些实施方案中,剂量更高例如250微克-1毫克,或更高例如1-50毫克。在一些实施方案中,剂量更高,例如50-500毫克。

[0177] d. 制备质粒的方法

[0178] 本文中提供了用于制备包含本文中论述的DNA疫苗的DNA质粒的方法。在最终亚克隆入哺乳动物表达质粒的步骤后,可使用本领域已知的方法将DNA质粒用于在大规模发酵罐中接种细胞培养物。

[0179] 可使用已知设备和技术的组合配制或制备与本发明的EP设备一起使用的DNA质粒,但优选使用在2007年5月23日提交的批准的共同未决的美国临时申请美国序列No. 60/939,792中描述描述的最优化质粒制备技术制备它们。在一些实施例中,可以以大于或等于10mg/mL的浓度配制这些研究中使用的DNA质粒。除了美国序列No. 60/939792中描述的设备 and 方案(包括2007年7月3日发布的批准的专利美国专利No. 7,238,522中描述的设备 and 方案)外,制备技术还包括或整合对于本领域技术人员来说通常是已知的各种设备和方案。通过将上述申请和专利(分别地美国序列No. 60/939,792和美国专利No. 7,238,522)通过引用整体并入本文。

实施例

[0180] 在下列实施例中进一步对本发明进行了举例说明。应当理解,这些实施例虽然表示本发明的优选实施方案,但仅以举例说明的方式给出。根据上文中的论述和这些实施例,本领域技术人员可确定本发明的基本特征,并且在不背离其精神和范围下,可对本发明进行任何改变和变动以使之适合于各种用法和条件。因此,根据上述说明,除了本文中显示和描述的变动外的本发明的各种变动对于本领域技术人员来说是很显然的。此类变动也意欲落在所附权利要求的范围内。

[0181] 实施例1-制备表达构建体

[0182] 基于鉴定4种重要的P.f. 抗原:环孢子蛋白(CS)、肝阶段抗原1(LSA1)、凝血酶敏感蛋白相关无名蛋白(TRAP)和动合子和孢子(Ce1TOS或Ag2)的细胞遍历蛋白开发疫苗候选者。基于共有序列设计每一种抗原,对所述序列进行若干修饰以提高表达,包括密码子和RNA最优化。

[0183] 共有CS

[0184] 根据图1A中公开的GenBank数据库(总66个序列)中的全长CS序列设计共有CS序列。图1B显示共有CS序列与GenBank序列间的比较。共有CS序列可任选地包含前导序列例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE信号肽。共有CS示于SEQ ID NO:2。SEQ ID NO:2中所示的共有CS的编码序列示于SEQ ID NO:1。具有IgE前导序列的共有CS示于SEQ ID NO:14和26。SEQ ID NO:14和26中所示的具有IgE前导序列的共有CS的编码序列示于SEQ ID NOs:13和25。克隆在pVAX中以产生pGX7002的SEQ ID NO:25所示的编码序列具有SEQ ID NO:37所示的序列。

[0185] 共有Ag2(或共有Ce1TOS)

[0186] 根据图4A中公开的GenBank数据库中的全长Ce1TOS序列设计共有Ce1TOS序列(也称为共有Ag2序列)。图4B显示共有Ce1TOS序列与GenBank序列间的比较。共有Ce1TOS示于SEQ ID NO:8。被设计用于SEQ ID NO:8的高水平表达的编码共有Ce1TOS的序列示于SEQ ID

NO:7。共有Ce1TOS序列可任选地包含前导序列例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE信号肽。具有IgE前导序列的共有Ce1TOS示于SEQ ID NO:20和32。被设计用于SEQ ID NO:20和32的高水平表达的编码具有IgE前导序列的共有Ce1TOS的序列示于SEQ ID NO:19和31。克隆在pVAX中以产生pGX7001的SEQ ID NO:31所示的编码序列具有SEQ ID NO:39所示的序列。

[0187] 共有LSA1

[0188] 根据A全长LAS1序列设计共有LAS序列。图2A显示了SEQ ID NO:4与序列之间的同源性。图2B显示共有CS序列与GenBank序列之间的比较。虽然全长LSA1序列在蛋白质的中心包含多个重复区域,但共有LSA1 (PfConLSA1) 仅包含这些重复区域的8个区域。共有LAS1示于SEQ ID NO:4。SEQ ID NO:4所示的共有LAS1的编码序列示于SEQ ID NO:3。共有LAS1序列可任选地包含前导序列例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE信号肽。具有IgE前导序列的共有LAS1示于SEQ ID NO:16和28。SEQ ID NO:16和28所示的具有IgE前导序列的共有LAS1的编码序列示于SEQ ID NO:15和27。克隆在pVAX中以产生pGX7004的SEQ ID NO:27所示的编码序列具有SEQ ID NO:39所示的序列。

[0189] 共有TRAP (共有SSP2)

[0190] 根据图3A中公开的GenBank数据库 (总28个序列) 中的全长TRAP序列设计共有TRAP序列 (也称为共有SSP2序列)。图3B显示共有TRAP序列与GenBank序列间的比较。共有TRAP示于SEQ ID NO:6。被设计用于SEQ ID NO:6的高水平表达的编码共有TRAP的序列示于SEQ ID NO:5。共有TRAP序列可任选地包含前导序列例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE信号肽。具有IgE前导序列的共有TRAP示于SEQ ID NO:18和30。被设计用于SEQ ID NO:18和30的高水平表达的编码具有IgE前导序列的共有TRAP的序列示于SEQ ID NO:17和29。克隆在pVAX中以产生pGX7005的SEQ ID NO:29所示的编码序列具有SEQ ID NO:40所示的序列。

[0191] 备选共有CS (CS-alt)

[0192] 产生具有序列SEQ ID NO:12的备选共有CS。SEQ ID NO:12的编码序列为SEQ ID NO:11。共有CS-alt序列可任选地包含前导序列例如免疫球蛋白信号肽,例如IgE信号肽。具有IgE前导序列的共有CS-alt示于SEQ ID NO:22和34。被设计用于SEQ ID NO:22和34的高水平表达的编码具有IgE前导序列的共有CS-alt的序列示于SEQ ID NO:21和33。将SEQ ID NO:33所示的共有序列插入基于pVAX的表达载体,所述共有序列在图11中显示为表达构建体pGX7003 (SEQ ID NO:41)。

[0193] 实施例2-共有抗原的表达

[0194] 随后利用体外翻译测定表达克隆的表达载体,利用western印迹分析测定蛋白质表达。利用lipofectamine将质粒转染入RD细胞。20小时后,收获细胞,获取总的细胞裂解物。定量蛋白质,将其在12%SDS-PAGE凝胶上进行电泳。使用抗-HA抗体 (HA标签包含在抗原序列的C末端中) 检测合成的蛋白质。pVAX 1用作阴性对照。结果示于图5中。

[0195] 实施例3-接种小鼠的免疫反应

[0196] 为了进行细胞免疫原性研究,通过肌肉注射,随后使用CELLECTRA适应性恒定电流电穿孔设备 (CELLECTRA adaptive constant current electroporation device) (英诺维制药公司 (Inovio Pharmaceuticals), 布鲁贝尔市 (Blue Bell), 宾夕法尼亚州) 通过电穿孔将10或20 μ g的编码每一种抗原的质粒递送至Balb/c小鼠的胫前肌。小鼠 (n=5/组) 在第0、3和6周接受3次免疫。在最后一次免疫后1周 (第5周) 评估细胞和反应。使用96孔板 (密理

博(Millipore)),按照制备商的说明书(R&D系统(R&D Systems))进行酶联免疫斑点。将来自每一只免疫的小鼠的 2×10^5 个脾细胞添加至平板的每一个孔,在R10(阴性对照)、伴刀豆球蛋白A(阳性对照)或对于每一种抗原是特异性的肽混合物存在的情况下在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 中刺激所述细胞,进行过夜。肽混合物由覆盖整个蛋白质,重叠11个氨基酸的15聚体肽组成。

[0197] 通过 $\text{INF-}\gamma$ 酶联免疫斑点细胞免疫原性分析测定共有抗原的细胞免疫原性。个别共有抗原的细胞免疫原性示于图6A,多抗原疫苗混合物示于图6B。所有疫苗都诱导稳健和 $\text{INF-}\gamma$ 反应,如通过酶联免疫斑点测定的。大部分CS-和LSA1-特异性反应可归因于 CD4+ 和 CD8+ 优势表位。将免疫原性与包括Ad35或Ad35/蛋白质增强的报导的平台相比较,结果示于图6B。PfConLSA1(右图)诱导比Ad35或Ad35/蛋白质异源初免加强法(左边3个图)更强的对显性 CD4+ 和 CD8+T 细胞的细胞反应。将免疫原性与包括Ad5、Ad35和RTS,S的报导的平台相比较,结果示于图6C。PfconCS(右图)诱导诱导比Ad5(左边的一对图)略低但强于Ad35和RTS,S的抗原特异性 $\text{INF-}\gamma$ 。使用流式细胞术门控策略,结果描述于图6D中。比较多抗原疫苗以译解 CD4+T 细胞反应的细节。抗多抗原疫苗的 CD4+T 细胞反应显示CS特异性反应是占优势的 CD4+T 细胞反应(图6E)。比较多抗原疫苗以译解 CD8+T 细胞反应的细节。抗多抗原疫苗的 CD8+T 细胞反应显示CS特异性和LSA1特异性反应主要由 CD8+T 细胞反应组成(图6F)。比较单抗原疫苗与多抗原疫苗之间的 CD8+T 细胞反应。 CD8+T 细胞反应显示当递送多抗原时无显著变化(参见图6G)。研究体液反应。单抗原疫苗和多抗原疫苗都诱导强抗体反应(平均终点滴度 $>100,000$),如图6H中显示的。图6I显示显示LSA1抗体与重复区域外部的表位缔合的图。在一个实验中,显示抗体在体内识别同源抗原(cognate antigen)。通过尾静脉高压注射(hydrodynamic tail vein injection)来注射每一种抗原以使其能够在肝中过表达。随后用来自免疫的小鼠的血清(1:500)对肝切片进行染色,所有被来自每一种免疫的小鼠的血清(CS、LSA1、TRAP或Ce1TOS)染色的切片都显示抗体识别表达细胞(图像未显示)。

[0198] 实施例4:使用通过体内电穿孔递送的多抗原pDNA疫苗候选者的小鼠研究

[0199] 初步研究

[0200] 通过多抗原疫苗法产生的疟疾改良DNA疫苗是研究的主题。在初步的小鼠研究中评估通过肌肉注射和电穿孔(EP)递送的多抗原DNA疫苗候选者,所述DNA疫苗靶向恶性疟原虫(P.f.)感染的肝阶段。该疫苗候选者包含4种重要的肝阶段P.f.抗原:环孢子蛋白(CS)、肝阶段抗原1(LSA1)、凝血酶敏感蛋白相关无名蛋白(TRAP)和动合子和子孢子的细胞遍历蛋白(Ce1TOS)。基于共有序列设计疫苗抗原,对所述序列进行若干修饰以提高表达,包括密码子和RNA最优化以及添加高效IgE前导序列。

[0201] 在Ba1b/c小鼠中进行免疫原性研究之前,通过体外翻译、western印迹和免疫组织化学来确认抗原表达。在小鼠中,疫苗引发与利用其它载体系统诱导的相似或更强的强抗原特异性细胞和体液反应。具体地,利用酶联免疫斑点法定量干扰素- γ ($\text{INF-}\gamma$)斑点形成细胞/ 10^6 个脾细胞(SFU):CS(1607 ± 391)、LSA1(1908 ± 821)、TRAP(929 ± 255)和Ce1TOS(477 ± 160)。此外,单独地或与TRAP和Ce1TOS一起递送的CS和LSA1疫苗诱导强力的CS特异性和LSA1特异性血清转化($>150,000$ 的IgG终点滴度),如通过ELISA测定的。

[0202] 另外的小鼠研究

[0203] 现有证据支持引发针对多个肝阶段抗原的强体液和细胞反应的疟疾疫苗候选者

可以能够赋予针对P.f.的保护作用。因此,本疫苗法的最终目的是同时诱导对CS、LSA1、TRAP和Ce1TOS的细胞和体液反应。在小鼠模型中进行了几个研究以进一步最优化疫苗设计和递送以及进一步表征疫苗诱导的免疫反应。

[0204] 其它研究已表明Pf CS DNA疫苗与其它基于DNA的疟疾抗原的组合递送可减小CS特异性T细胞反应(Sedegah M,等,基因治疗(Gene Therapy),2004,11(5):448-56)6)。为此,首先将由该多抗原疫苗候选者(其中以单次剂量递送CS、LSA1、TRAP和Ce1TOS DNA疫苗)诱导的抗原特异性反应与由个别疫苗诱导的以应相比较。为了进行这些研究,Balb/c小鼠接受3次间隔为3周的免疫(第0天,第3周和第6周),在最后一次接种后1周(第7周)评估免疫反应。肌肉施用疫苗,然后使用CELLETRA™适应性恒定电流电穿孔设备(英诺维制药公司(Inovio Pharmaceuticals,Inc.),布鲁贝尔市,宾夕法尼亚州)进行EP。对于单抗原和多抗原疫苗法提供的每一种疫苗的剂量相同。在第1、3和在研究终点抽取血液以使用ELISA进行体液分析。在最后一次免疫后1周利用IFN- γ 酶联免疫斑点和流式细胞术测定细胞反应。

[0205] 小鼠膜中疫苗抗原的组合递送的最优化

[0206] 为了支持进一步人临床试验,进行研究以进一步表征候选抗原的免疫原性和开发多抗原制剂。具体地,评估两个问题:1)是否可将CS、LSA1、TRAP和Ce1TOS抗原配制在一起和2)多质粒DNA抗原的共表达是否影响制剂的所得的免疫原性。

[0207] 考虑用于开发多组分疟疾疫苗的两个下列方法:(1)物理组合分别地表达4种抗原的DNA质粒,随后共递送多抗原制剂;和(2)将两个或更多个抗原克隆至单个质粒上,以便便抗原在翻译上偶联,从而根据定义被共递送。在这两个方法中,选择(1)被认为在抗原组合方面提供最大的灵活发生性。该方法允许最易容地质询个别组合的免疫干扰,从而帮助选择用于进一步开发的对于细胞和体液免疫反应的表达和诱导是彼此相容的抗原组合。该方法还允许取决于测试的临床假说(单独的DNA EP对初免加强例如DNA-蛋白质)以及被评估的期望的免疫反应(细胞对体液),进行其中可“混合和匹配”抗原的实验。从该策略的探索产生的数据包括在本文中。

[0208] 选择(2)也被认为是切实可行的并且被认为具有减少需要的质粒数目(因为在单个载体上组合多个抗原)的益处。然而,从理论上来说(a priori),最优化可能非常耗时,因为许多独立因素影响这样的多顺反子构建体的表达和免疫原性。这些因素包括多个启动子、相关蛋白水解切割位点、RNA水平上的翻译终止-再起始序列,以及可能最重要地抗原相对于启动子的排序以及构建体的总体大小的最优化。对于大抗原(>1kb DNA插入子),为了最大化疫苗的功效,可能需要最优化所有上述参数以实现每一个编码的抗原的最佳表达。因此,虽然后一种方法是可行的替代方法,但在不这些实验中进行实施,以提供朝向建立人的免疫原性和和功效数据的最高效途径。在随后的临床开发中,在进行大型人临床试验之前,更适当进行抗原的组分和具体排列的最终选择。

[0209] 评估抗原组合的可能干扰,以为临床试验设计提供信息和支持其进一步转化至临床。

[0210] 可能的抗原竞争-体液-免疫原性的评估

[0211] 单和多抗原疫苗诱导高水平的CS和LSA1特异性血清转化。重组蛋白的产生的完成允许评估通过TRAP和Ce1TOS诱导的体液反应。与CS和LSA1相似,单抗原和多抗原疫苗诱导高水平的TRAP和Ce1TOS特异性血清转化。对于所有抗原,第二次接种使抗体滴度得到极大

加强,对于第三次接种,产生程度较低的增强(图12)。显著地,100%的接种的动物在仅2次免疫后发生血清转化,所有抗原和两种疫苗法的终点滴度在第三次接种后 $\geq 100,000$ 。

[0212] 可能的抗原竞争-细胞免疫原性的评估

[0213] 首先通过ICS评估单抗原和多抗原疫苗对IFN γ 、IL-2和TNF α 的抗原特异性CD4+和CD8+T细胞分泌的诱导。该数据简要地概括于下文。

[0214] 总体上,多抗原疫苗诱导强CD4+T细胞反应。具体地,0.01%和CD4+T细胞产生抗原特异性IFN γ , 2.45%的CD4+T细胞产生抗原特异性IL-2以及1.39%的CD4+T细胞产生抗原特异性TNF α (图13)。由多抗原疫苗诱导的IFN γ 的抗原特异性CD4+T细胞分泌的水平与单抗原疫苗的所述诱导水平相当。相对于CS和LSA1疫苗,多抗原疫苗诱导更稳健的IL-2的抗原特异性CD4+T细胞产生,CS特异性IL-2分泌的增加接近统计显著性($p=0.06$)。对于多抗原疫苗观察到的唯一抗原特异性反应的统计学上显著的减小是响应Ce1TOS($p=0.01$)和TRAP($p=0.01$)的更低水平的CD4+T细胞TNF α 产生。尽管Ce1TOS和TRAP特异性TNF α 的产生的这些减少,仍然存在朝向增加CS特异性CD4+T细胞的TNF α 分泌的倾向并且不存在LSA特异性CD4+TNF α 反应的变化。

[0215] 多抗原疫苗还诱导稳健的抗原特异性CD8+T细胞反应。具体地,0.9%的CD8+T细胞产生抗原特异性IFN γ , 3.1%的CD8+T细胞产生抗原特异性IL-2, 1.51%的CD8+T细胞产生抗原特异性TNF α (图14)。与CD4+T细胞IFN γ 反应类似,多抗原与单抗原疫苗法之间的IFN γ 的抗原特异性CD8+T细胞分泌的量级的差异最小。有趣地,对于多抗原疫苗,CS和LSA1特异性IL-2及TNF α 产生性CD8+T细胞的百分比显著增加。

[0216] 然而,当通过IFN γ 酶联免疫斑点法评估多抗原的免疫原性时,抗原竞争的存在更加明显。具体地,当将CS疫苗与LSA1、TRAP和Ce1TOS疫苗共递送时,观察到CS特异性IFN γ 反应减小至1/3.0。观察到的IFN γ 产生的量级的减小不是递送的DNA的总量的增加造成的(图15)。据信,与ICS相比较,使用酶联免疫斑点测定观察到的CS特异性IFN γ 反应的明显更地更显著的减小最可能是因为更大的测定灵敏度而未必是因为抗原特异性T细胞的数量显著减少。重要地,通过酶联免疫斑点法观察到的CS特异性IFN γ 产生的减少代表了仅0.005%和总T细胞群体的减少,这与通过ICS观察到的CS特异性CD8+T细胞总群体的IFN γ 产生的减少相似(0.004%)。

[0217] 可能的抗原竞争的评估-概述

[0218] 综上所述,ICS和ELISA数据表明,一般而言,可将抗原组合入多抗原制剂而无引发的免疫反应的显著干扰。

[0219] 增强CS特异性反应的策略

[0220] 然而,因为在疟疾疫苗中具有CS特异性反应被认为是非常重要的,因此评估两种疫苗递送法以试图增加总的多抗原疫苗IFN γ 反应的CS特异性组分的量级。在第一方法中,将多抗原疫苗混合物的总体积的一半递送至一个小鼠后肢,将另一半递送入对侧小鼠后肢(“劈叉腿(split leg)”递送)。在第二方法中,将CS疫苗递送至一个小鼠后肢,将含有LSA1、TRAP和Ce1TOS疫苗的混合物递送至对侧后肢。这些方法对CS-特异性IFN γ 产生的量级没有显著影响(图16)。这些数据表明利用多抗原疫苗观察到的CS特异性IFN γ 反应的减少最可能地是因为未知的系统机制,并且不与所有4种抗原至相同位置内的共递送直接相关。

[0221] 成对比较

[0222] 随后,评估配对效应以确定一种抗原是否可调节针对其它疫苗抗原的抗原特异性IFN γ 反应的诱导。将基质法(matrix approach)用于评估所有可能的两抗原组合,通过IFN γ 酶联免疫斑点测定抗原特异性IFN γ 产生。对于每一个抗原对,相对于单抗原疫苗反应的IFN γ 产生的倍数变化报告于表1中。值得注意的是,当与Ce1TOS共递送时,CS疫苗反应和LSA1疫苗反应都减小。

[0223] 表1. 对于每一个抗原对,相对于单抗原疫苗反应的IFN γ 产生的倍数变化

反应	抗原 1	抗原 2			
		CS	LSA1	TRAP	Ce1TOS
CS	CS	1.0	-1.4	-1.1	-2.8
LSA	LSA1	1.2	1.0	-1.3	-2.9
TRAP	TRAP	1.4	-1.2	1.0	1.0
Ce1TOS	Ce1TOS	-1.5	-1.1	3.0	1.0

[0225] 虽然这些发现是初步的并且抗原组合的免疫原性的变化未达到统计显著性,但重要地要指出,所有抗原和所有抗原对产生稳健的T细胞反应,如先前所指出的。因此,尽管存在显著的差异,但在高水平的基线免疫反应的背景中观察到干扰,并且相较于其它疫苗法,所述差异一般不次于强T细胞反应的诱导。

[0226] 所有数据综合起来表明可在临床环境中测试4抗原制剂,并且观察到的抗原性竞争(如果有的话)是偶然的,范围有限的,并且可能不能推广至本研究的结果之外。

[0227] CD8+肝淋巴细胞的LSA1特异性IFN γ 产生

[0228] 在啮齿类动物模型中,CD8+T已被认为是主要的效应细胞,IFN γ 被认为是子孢子感染的肝细胞的消除中的至关重要的效应分子。为此,评估该疫苗候选者以确定其是否可诱导CD8+肝淋巴细胞产生抗原特异性IFN γ 。从多抗原接种的小鼠分离肝淋巴细胞。在分离肝淋巴细胞之前充分灌注肝以减少或消除循环T细胞在分离的肝淋巴细胞群体中的存在。利用ICS测量LSA1特异性CD8+T细胞IFN γ 分泌的诱导。平均1.5%的肝CD8+T细胞产生LSA1特异性IFN γ (n=8)并且在首次接受实验的小鼠(n=3)中未观察到本底(图17)。

[0229] 这些数据显示在肌内免疫后,基于DNA的疫苗例如测试的多抗原候选者可在肝(即在其中需要它们清除子孢子感染的肝细胞的位置)中诱导抗原特异性CD8+T细胞,即在其中需要它们清除子孢子感染的肝细胞的位置。

[0230] 概述

[0231] 组合抗原的效应的研究(单抗原对多抗原组合)显示可将CS、TRAP、LSA-1和Ce1TOS组合成4质粒组合疟疾疫苗。

[0232] 实施例5:包含抗原AMA1的编码序列的DNA疫苗的开发

[0233] 更近以来,其它研究小组已报导了关于整合有AMA1抗原的疫苗方法的有希望的数据。编码来自Pf 3D7株的AMA1蛋白的疫苗构建体已被设计并且公开于本文中。在小鼠(n=4/组)中按照标准接种方案(参见上文)评估3个剂量的疫苗(10 μ g、20 μ g和30 μ g)的细胞和体液免疫原性。疫苗诱导稳健的AMA1特异性T细胞反应(图18A)和血清转化(图18B)。细胞和体液免疫反应都不随剂量的增加而显著增强。已设计和使用了包含CS、LSA1、TRAP和Ce1TOS疫苗以及还包含AMA1疫苗的疫苗。

[0234] 实施例6:使用通过体内电穿孔递送的多抗原pDNA疫苗候选物的非人灵长类动物

研究

[0235] 在印度恒河猕猴(恒河猴(*macaca mulatta*))NHP模型中评估由通过EP递送的多抗原疟疾疫苗引发的细胞和体液免疫反应的质量和数量的研究正在进行中。除了测定单独的DNA疫苗外,共递送IL-28B和整合CS蛋白加强对疫苗诱导的免疫反应的影响正在研究中,在本疫苗候选物的免疫原性以及佐剂的掺入和异源初免-加强法对细胞和体液反应的影响的评估中使用功能性测定。

[0236] 起始NHP研究。更早地接种用作另一个研究的对照的另一个组(组5的)。这些研究目前正在进展中。研究组以及接种和放血时间线分别提供于表2和表3中。

[0237] 表2. 研究组

[0238]

组	第 0 周	第 6 周	第 12 周	第 24 周	DNA 递送
1	DNA	DNA	DNA	DNA	IM EP
2	DNA	DNA	DNA	蛋白质	IM EP
3	DNA	DNA	DNA	蛋白质	MID EP (3P)
4	DNA + IL-28	DNA + IL-28	DNA + IL-28	蛋白质	IM EP
5	DNA + IL-28	DNA + IL-28	DNA + IL-28	DNA + IL-28	MID EP (3P)
6	Ctrl DNA	Ctrl DNA	Ctrl DNA	Ctrl DNA	IM EP

[0239] DNA:各自1.0mg:PfCS、PfLSA1、PfTRAP、PfCelTOS

[0240] DNA+IL-28:各自1.0mg:PfCS、PfLSA1、PfTRAP、PfCelTOS和0.5mg macIL-28

[0241] 蛋白质:重组PfCS蛋白质。50μg.

[0242] 表3. 接种和出血时间线

[0243]

周																	
-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	25	27	29	32	33
	V			V			V						V				

[0244]

*B	B	B		B	B		B	B		B				B		B	B
----	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	--	--	--	---	--	---	---

[0245] B=抽血,V=接种

[0246] 在第2次免疫后(第8周)NHP数据的概述

[0247] 下面是在通过持续NHP研究的第2次接种后细胞和体液免疫原性数据的概述。

[0248] 细胞免疫原性

[0249] 总体上,对于所有4种抗原和递送方法,第2次免疫都加强了抗原特异性IFN γ 反应(图19,左图框)。在第2次免疫后,平均抗原特异性IFN反应(通过IFN酶联免疫斑点法测定的)相较于与IL-28B一起的IM递送($n=5$) (1310 (309SFU,范围986-1540SFU) 和ID递送($n=5$) (402 (288SFU,范围132-760SFU),在IM组($n=10$) (1350 (1116SFU,范围318-3842SFU) 中略微更大。有趣地,IL-28B的共递送明确地增加CSP-特异性反应的量级(图19,右图框)和减小反应的可变性。

[0250] 细胞免疫原性还通过流式细胞术来评估,第2次免疫后(第8周)抗原特异性反应报告于图20和21中。对于IM(0.22%) 和IM+IL-28(0.20%) 递送方法,IFN的CD4⁺T细胞产生是

相似的。对于ID递送(图20,左图框)观察到最低水平的IFN γ 的抗原特异性CD4+T细胞分泌。与IL-28B的共递送相较于单独的疫苗的IM递送(0.20%)增加了IL-2的抗原特异性CD4+T细胞产生(0.49%) (图20,中间的图框)。在所有组中在CD4+T细胞的区室中存在稳健的CSP和LSA1特异性反应TNF α 反应。与IM+IL-28B(2.0%)和ID(1.9%) (图20,右图框)相比较,抗原特异性TNF α 在IM组(3.2%)中最高。

[0251] CD8+T细胞区室中的IFN γ T细胞反应遵循与IFN γ 酶联免疫斑点法和CD4+T细胞区室中的反应相似的趋势。总体上,对于IM递送(具有或不具有IL-28B),与ID递送相比较,抗原特异性CD8+T细胞反应更稳健。与ID组(0.15%)相比较,抗原特异性IFN γ 的产生在IM(0.44%)和IM+IL-28B(0.42%)组中最多(图21,左图框)。CSP特异性IFN γ 的产生在IL-28B的共递送(0.28%)中相较于无佐剂的疫苗的IM递送(0.11%)更高。大部分CD8+IFN γ +T细胞也是颗粒酶B+ (图21,左下图框):IM,0.35%;IM+IL-28B,0.35%;ID,0.11%)。IL-2的抗原特异性CD8+T细胞产生在IM(0.48%)和IM+IL-28B(0.41%)组中比在ID(0.24%)中稳健(图21,中间的图框)。与CD4+T细胞区室类似,在主要响应CSP和LSA1抗原的CD8+T细胞区室中存在稳健的,然而更低的量级的TNF α 反应。具体地,在IM、IM+IL-28和ID组中分别存在0.58%、0.40%和0.43%的CD8+T细胞产生的TNF α 。

[0252] 体液免疫原性

[0253] 在于单次免疫后,总体上通过第2次免疫加强后,观察到所有抗原的高水平抗原特异性血清转化(图22)。利用ELISA测定所有抗原的IgG抗体滴度,如由Frey, A.等, J Immunol. Methods 1998;221:35-41)所述,计算终点滴度。简而言之,将终点滴度报告为保持高于从天然抗体(naïve antibody)滴度的平均值计算的95%的置信区间的预测上限的最后稀释度的倒数。在第2次免疫后,在所有组中CSP和LSA1特异性血清转化增加。通过第二次免疫,对于IM和ID递送,平均TRAP和Ce1TOS终点滴度增加,但对于IM+IL-28B组,平均滴度未增加。虽然IgG和TRAP和Ce1TOS特异性水平总体上不因IL-28B而增加,但反应的一致性确实增加。

[0254] 概述

[0255] 在非人灵长类动物中进行的疫苗抗原的免疫原性研究已显示4抗原组合在仅2次接种后在NHP中产生强T细胞和体液免疫反应。本文中的NHP数据确认了靶向CS、LSA1、TRAP和Ce1TOS的pDNA构建体在灵长类动物模型中的免疫原性并且支持小鼠模型中的先前的数据。如上文所指出的,通过体内EP递送的pDNA抗原产生强细胞和体液反应。测试因递送途径的差异(ID对IM)和IL-28B细胞因子的使用而产生的相对免疫反应,经显示疫苗制剂的ID递送导致强体液免疫反应。评估进一步的蛋白质加强对免疫反应的量级和质量的影响。

[0256] 实施例7:IL-28B增强疫苗特异性细胞和体液反应并且减少调节性T细胞群体

[0257] 评估递送与DNA疫苗的递送组合的编码细胞因子基因佐剂IL-28的DNA载体的效应以确定其是否增强对于疫苗抗原是特异性的抗原特异性效应物和记忆T细胞反应。现有证据表明诱导高水平的记忆T细胞的疟疾疫苗可提供长期保护作用。与其它DNA疫苗结合的编码IL-28B细胞因子基因佐剂的DNA载体的递送(Morrow等, Blood, 2009 113(23):5868-77.)增加总体免疫原性和记忆T细胞的水平,同时降低调节性T细胞的水平。IL-28B经显示驱动显示特征在于CTL的表型的抗原特异性CD8+T细胞的诱导。

[0258] 在小鼠模型中探究IL-28B增强对该疫苗的抗原特异性反应的能力。10 μ g和IL-28B

与多抗原疫苗的共施用使总的疫苗特异性IFN γ 反应增加至1.5倍。IL-28B分别使用CS特异性和Ce1TOS特异性IFN γ 产生增加至2.5倍和2.0倍(图23)。CD4+CD25+FoxP3+调节性T细胞的产生的减少遵循与疫苗特异性IFN γ 反应的增加相似的趋势(图24)。先前已报导IL-28B具有明确增强的细胞免疫原性,但不影响对两种不同疫苗的体液反应。当与该疫苗共递送时,IL-28B也增加CS特异性血清转化(图25)。

[0259] 细胞因子佐剂IL-28B在调节和/或改善候选疫苗的免疫能力中的作用的研究显示IL-28B的共施用增加疫苗特异性IFN- γ 产生,减少Treg的数目,以及增加CS特异性血清转化。

[0260] 实施例8:DNA/蛋白初免-加强法

[0261] CS蛋白是重要的抗原,其驱动体液反应的能力可与保护作用相关。除了在NHP研究中测试CS蛋白加强外,还在小鼠中测试CS蛋白本身的免疫原性和潜在毒性。

序列表

<110> 宾夕法尼亚大学托管会 (The Trustees of the University of Pennsylvania)

英诺维欧药业股份有限公司 (Inovio Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 共有抗原构建体和由其制备的疫苗以及使用所述疫苗治疗疟疾的方法

<130> 133172.3502

<140> PCT/US11/053541

<141> 2011-09-27

<150> US 61/386,973

<151> 2010-09-27

<160> 42

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1239

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核苷酸序列1

<400> 1

```

atgatgcgga agctggctat cctgagcgtg tccagcttcc tgttcgtgga ggccctgttc 60
caagagtacc agtgctacgg cagcagcagc aacacaagag tgctgaacga gctgaactac 120
gacaacgccg gcaccaacct gtacaacgag ctggaaatga actactacgg caagcaggaa 180
aactggtaca gcctgaagaa gaacagccgg tccctgggcg agaacgacga cggcaacaac 240
aacaacggcg acaacggcag agagggcaag gacgaggaca agcgggatgg caacaacgag 300
gacaacgaga agctgcggaa gccaagcac aagaagctga agcagcccgg cgacggcaac 360
cccgacccca acgccaaccc caacgtggac cccaatgcca atcctaattgt cgatcccaac 420
gctaaccctaa atgtcgaccc taacgcaa at cctaacgcca atcccaatgc aaacccta at 480
gccaaccctaa atgcta atcc aaacgcaa ac cccaatgcta accccaacgc taacccta at 540
gcaaatccaa atgccaaccc caacgcca ac ccaaacgcca atcccaacgc taatccta ac 600
gctaaccctaa acgccaatcc taacgcca ac ccaaacgcta acccaa atgc caacccta at 660
gcaaatccta atgcta atcc taacgcta at ccaa atgcaa atccaa acgc taatccta at 720
gccaacccta acgcaaaccc caacgcaa at ccaa atgcta acccaa atgc aaatccca ac 780
gccaatccaa acgcaa atcc aaatgcca at ccta atgcaa acccta atgc aaatccca at 840
gcta atccta atgcta atcc aaacaaga ac aaccagggca acggccaggg ccacaacatg 900
cccaacgacc ccaaccggaa cgtggacgag aatgccaatg ccaacaacgc cgtgaagaac 960
aacaacaatg aggaacccag cgacaagcac atcgagcagt acctcaagaa gatccagaac 1020
agcctgagca ccgagtggag cccctgtagc gtgacctgcg gcaacggcat ccaagtccgg 1080
atcaagcccc gcagcgccaa caagcccaag gacgagctgg attacgagaa cgacatcgag 1140

```

aagaaaatct gcaagatgga aaagtgcagc agcgtgttca acgtggtcaa cagcagcatc 1200
ggcctgatca tgggtctgag ctttctgttc ctcaactga 1239

<210> 2

<211> 412

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列1

<400> 2

Met	Met	Arg	Lys	Leu	Ala	Ile	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Phe	Leu	Phe	Val
1				5					10					15	
Glu	Ala	Leu	Phe	Gln	Glu	Tyr	Gln	Cys	Tyr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Thr
				20				25						30	
Arg	Val	Leu	Asn	Glu	Leu	Asn	Tyr	Asp	Asn	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Tyr
				35				40						45	
Asn	Glu	Leu	Glu	Met	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Lys	Gln	Glu	Asn	Trp	Tyr	Ser
				50				55						60	
Leu	Lys	Lys	Asn	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Glu	Asn	Asp	Asp	Gly	Asn	Asn
65				70					75					80	
Asn	Asn	Gly	Asp	Asn	Gly	Arg	Glu	Gly	Lys	Asp	Glu	Asp	Lys	Arg	Asp
				85					90					95	
Gly	Asn	Asn	Glu	Asp	Asn	Glu	Lys	Leu	Arg	Lys	Pro	Lys	His	Lys	Lys
				100					105					110	
Leu	Lys	Gln	Pro	Gly	Asp	Gly	Asn	Pro	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
				115					120					125	
Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
				130					135					140	
Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
145				150					155					160	
Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
				165					170					175	
Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
				180					185					190	
Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
				195					200					205	
Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
				210					215					220	
Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn
225				230					235					240	

Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
245 250 255
Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
260 265 270
Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
275 280 285
Lys Asn Asn Gln Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro Asn Asp Pro
290 295 300
Asn Arg Asn Val Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Asn Ala Val Lys Asn
305 310 315 320
Asn Asn Asn Glu Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Glu Gln Tyr Leu Lys
325 330 335
Lys Ile Gln Asn Ser Leu Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val Thr
340 345 350
Cys Gly Asn Gly Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser Ala Asn Lys
355 360 365
Pro Lys Asp Glu Leu Asp Tyr Glu Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile Cys
370 375 380
Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser Ser Ile
385 390 395 400
Gly Leu Ile Met Val Leu Ser Phe Leu Phe Leu Asn
405 410

<210> 3

<211> 1701

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列2

<400> 3

atgaagcaca tcctgtacat cagctttctac ttcattcctgg tgaacctgct gatcttccac 60
atcaacggca agatcatcaa gaacagcgag aaggacgaga tcatcaaaag caacctgcgg 120
agcggcagca gcaacagccg gaaccggatc aacgaggaaa agcacgagaa gaaacacgtg 180
ctgagccaca acagctacga aaagaccaag aacaatgaga acaacaagtt cttcgacaag 240
gacaaagaac tgaccatgag caacgtgaag aacgtgtccc agaccaactt caagagcctg 300
ctgcggaacc tgggcgtgag cgagaacatc ttcttgaaag agaacaagct gaacaaagag 360
ggcaagctga tcgagcacat catcaacgac gacgacgata agaagaagta catcaagggc 420
caggacgaga accggcagga agatctggaa gagaaggccg ccaaagagac actgcagggc 480
cagcagagcg acctggaaca ggaacggctg gccaaagaaa agctgcagga acagcagtc 540
gacagcgagc aggaaagact ggctaaagag aaactccaag agcagcagtc tgacttggag 600

caggaacgcc tcgcaaaaga gaagttgcaa gagcaacagt ccgatctgga acaagagcgc 660
 ctcgctaaag aaaaacttca ggaacaacag agcgatttgg agcaagagcg gagagccaaa 720
 gagaaattgc aggaacaaca atctgacctc gaacaggaaa gaagggccaa agagaagctt 780
 caagaacaac aaagtgacct tgagcaagag aggcgggcta aagaaaaatt gcaagaacag 840
 cagcgggatc tcgaacagcg gaaggccgac accaagaaga acctggaacg gaagaaagaa 900
 cacggcgacg tgctggccga ggacctgtac ggcagactgg aaatccccgc catcgagctg 960
 cccagcgaga acgagcgggg ctactacatc cccaccaga gcagcctgcc ccaggacaac 1020
 cggggcaaca gcagagacag caaagagatc agcatcatcg agaaaacaaa ccgggagagc 1080
 atcaccacca acgtggaggg cagacgggac atccacaagg gccacctgga agaaaagaag 1140
 gacggcagca tcaagcccga gcagaaagag gacaagagcg ccgacatcca gaaccacacc 1200
 ctggaaccg tgaacatcag cgacgtgaac gacttccaga tcagcaagta cgaggatgag 1260
 atcagcgccg agtacgacga cagcctgatc gacgaggaag aggacgacga ggacctggac 1320
 gagttcaagc ccatcgtgca gtacgacaac ttccaggacg aggaaaacat cggcatctac 1380
 aaagagctgg aagatctgat cgagaagaac gagaacctgg atgatctgga cgaggcatc 1440
 gagaagtcca gcgaggaact gagcgaggaa aagatcaaga agggcaagaa gtacgagaaa 1500
 actaaggaca acaacttcaa gcccacgac aagagcctgt acgatgagca catcaagaag 1560
 taaaaaacg acaaacaggt gaacaaagaa aaagagaagt tcatcaagtc cctgttccac 1620
 atcttcgacg gcgacaacga gacacctgag atcgtggatg agctgtccga ggacatcacc 1680
 aagtacttca tgaagctgtg a 1701

<210> 4

<211> 565

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列2

<400> 4

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

	100		105		110
Glu Asn Lys Leu Asn Lys Glu Gly Lys Leu Ile Glu His Ile Ile Asn					
115		120		125	
Asp Asp Asp Asp Lys Lys Lys Tyr Ile Lys Gly Gln Asp Glu Asn Arg					
130		135		140	
Gln Glu Asp Leu Glu Glu Lys Ala Ala Lys Glu Thr Leu Gln Gly Gln					
145		150		155	160
Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu Lys Leu Gln Glu					
	165		170		175
Gln Gln Ser Asp Ser Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu Lys Leu Gln					
	180		185		190
Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu Lys Leu					
195		200		205	
Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu Lys					
210		215		220	
Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg Ala Lys Glu					
225		230		235	240
Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg Ala Lys					
	245		250		255
Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg Ala					
260		265		270	
Lys Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Arg Asp Leu Glu Gln Arg Lys Ala					
275		280		285	
Asp Thr Lys Lys Asn Leu Glu Arg Lys Lys Glu His Gly Asp Val Leu					
290		295		300	
Ala Glu Asp Leu Tyr Gly Arg Leu Glu Ile Pro Ala Ile Glu Leu Pro					
305		310		315	320
Ser Glu Asn Glu Arg Gly Tyr Tyr Ile Pro His Gln Ser Ser Leu Pro					
	325		330		335
Gln Asp Asn Arg Gly Asn Ser Arg Asp Ser Lys Glu Ile Ser Ile Ile					
340		345		350	
Glu Lys Thr Asn Arg Glu Ser Ile Thr Thr Asn Val Glu Gly Arg Arg					
355		360		365	
Asp Ile His Lys Gly His Leu Glu Glu Lys Lys Asp Gly Ser Ile Lys					
370		375		380	
Pro Glu Gln Lys Glu Asp Lys Ser Ala Asp Ile Gln Asn His Thr Leu					
385		390		395	400
Glu Thr Val Asn Ile Ser Asp Val Asn Asp Phe Gln Ile Ser Lys Tyr					
	405		410		415

Glu Asp Glu Ile Ser Ala Glu Tyr Asp Asp Ser Leu Ile Asp Glu Glu
 420 425 430
 Glu Asp Asp Glu Asp Leu Asp Glu Phe Lys Pro Ile Val Gln Tyr Asp
 435 440 445
 Asn Phe Gln Asp Glu Glu Asn Ile Gly Ile Tyr Lys Glu Leu Glu Asp
 450 455 460
 Leu Ile Glu Lys Asn Glu Asn Leu Asp Asp Leu Asp Glu Gly Ile Glu
 465 470 475 480
 Lys Ser Ser Glu Glu Leu Ser Glu Glu Lys Ile Lys Lys Gly Lys Lys
 485 490 495
 Tyr Glu Lys Thr Lys Asp Asn Asn Phe Lys Pro Asn Asp Lys Ser Leu
 500 505 510
 Tyr Asp Glu His Ile Lys Lys Tyr Lys Asn Asp Lys Gln Val Asn Lys
 515 520 525
 Glu Lys Glu Lys Phe Ile Lys Ser Leu Phe His Ile Phe Asp Gly Asp
 530 535 540
 Asn Glu Ile Leu Gln Ile Val Asp Glu Leu Ser Glu Asp Ile Thr Lys
 545 550 555 560
 Tyr Phe Met Lys Leu
 565

<210> 5

<211> 1680

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列3

<400> 5

atgaaccacc tgggcaacgt gaagtacctg gtgatcgtgt tcctgatctt cttcgacctg 60
 tttctggtga acggccggga cgtgcagaac aacatcgtgg acgagatcaa gtaccgggag 120
 gaagtgtgca acgacgaggt ggacctgtac ctgctgatgg actgcagcgg cagcatcaga 180
 cggcacaact ggggtgaacca cgccgtgccc ctggccatga agctgatcca gcagctgaac 240
 ctgaacgaga acgccatcca cctgtacctg aacgacttca gcaacaacgc caaagagatc 300
 atccggctgc acagcgacgc cagcaagaac aaagagaagg ccctgatcat catcaagagc 360
 ctgctgagca ccaacctgcc ctacggccgg accaacctgt ctgacgctct gctgcaggtg 420
 cggaagcacc tgaacgaccg gatcaaccgg gagaacgcca accagctggg ggtgatcctg 480
 accgacggca tccccgacag catccaggac agcctgaaag agagccggaa gctgaacgac 540
 agaggcgtga agatcgccgt gttcggcatc ggccagggca tcaacgtggc cttcaacaga 600
 ttcttggtgg gctgtcacc cagcgacggc aagtgcgaac tgtacgccga cagcgctgg 660
 gagaacgtga agaattgat cggcccttc atgaaggccg tgtgcgtgga ggtggagaaa 720

accgccagct gcggcgtgtg ggatgagtgg agcccctgca gcgtgacctg tggcaagggc 780
 accagaagcc ggaagcggga gatcctgcac gagggctgca ccagcgagct gcaggaacag 840
 tgcgaagagg aacgggtgccc cccaagagg gaacccttg acgtgcccc cagagcccag 900
 gacgaccagc ccagaccagc aggcgacaac ttgcgcgtgg agaagcccga ggaaaacatc 960
 atcgacaaca acccccagga acccagcccc aaccctgagg aaggcaaggg cgagaacccc 1020
 aacggcttcg acctggacga gaaccccgag aatcccccca accccgacat ccccgagcag 1080
 gaacccaaca tccctgagga cagcgagaaa gaggtgcccc gcgacgtccc caagaatccc 1140
 gaggatgacc gggaagagaa cttcgacatc cccaagaagc ctgagaacaa gcacgacaac 1200
 cagaacaacc tgcccaacga caagagcgac cggtacatcc cctacagccc cctgcccccc 1260
 aaggtgctgg acaacgagcg gaagcagagc gacccccaga gccaggacaa caacggcaac 1320
 cggcacgtgc ccaacagcga ggaccgggag acaagacccc acggccggaa caacgagaac 1380
 cggtcctaca accggaagta caacgacacc cccaagcacc ccgagcggga ggaacacgag 1440
 aaacccgaca acaacaagaa gaaggcggc agcgacaaca agtacaagat tgccggcgga 1500
 atcgtggcg gactggccct gctggcttgt gccggcctgg cctacaagtt tgtggtgcct 1560
 ggcgcgcta caccttatgc cggcgagcct gcccccttg acgagacact gggcgaagag 1620
 gacaaggacc tggatgagcc cgagcagttc cggctgcccc aagagaacga gtggaactga 1680

<210> 6

<211> 559

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列3

<400> 6

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

Gly Arg Thr Asn Leu Ser Asp Ala Leu Leu Gln Val Arg Lys His Leu		
130	135	140
Asn Asp Arg Ile Asn Arg Glu Asn Ala Asn Gln Leu Val Val Ile Leu		
145	150	155 160
Thr Asp Gly Ile Pro Asp Ser Ile Gln Asp Ser Leu Lys Glu Ser Arg		
	165	170 175
Lys Leu Asn Asp Arg Gly Val Lys Ile Ala Val Phe Gly Ile Gly Gln		
	180	185 190
Gly Ile Asn Val Ala Phe Asn Arg Phe Leu Val Gly Cys His Pro Ser		
	195	200 205
Asp Gly Lys Cys Asn Leu Tyr Ala Asp Ser Ala Trp Glu Asn Val Lys		
	210	215 220
Asn Val Ile Gly Pro Phe Met Lys Ala Val Cys Val Glu Val Glu Lys		
225	230	235 240
Thr Ala Ser Cys Gly Val Trp Asp Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val Thr		
	245	250 255
Cys Gly Lys Gly Thr Arg Ser Arg Lys Arg Glu Ile Leu His Glu Gly		
	260	265 270
Cys Thr Ser Glu Leu Gln Glu Gln Cys Glu Glu Glu Arg Cys Pro Pro		
	275	280 285
Lys Arg Glu Pro Leu Asp Val Pro His Glu Pro Glu Asp Asp Gln Pro		
	290	295 300
Arg Pro Arg Gly Asp Asn Phe Ala Val Glu Lys Pro Glu Glu Asn Ile		
305	310	315 320
Ile Asp Asn Asn Pro Gln Glu Pro Ser Pro Asn Pro Glu Glu Gly Lys		
	325	330 335
Gly Glu Asn Pro Asn Gly Phe Asp Leu Asp Glu Asn Pro Glu Asn Pro		
	340	345 350
Pro Asn Pro Asp Ile Pro Glu Gln Glu Pro Asn Ile Pro Glu Asp Ser		
	355	360 365
Glu Lys Glu Val Pro Ser Asp Val Pro Lys Asn Pro Glu Asp Asp Arg		
	370	375 380
Glu Glu Asn Phe Asp Ile Pro Lys Lys Pro Glu Asn Lys His Asp Asn		
385	390	395 400
Gln Asn Asn Leu Pro Asn Asp Lys Ser Asp Arg Tyr Ile Pro Tyr Ser		
	405	410 415
Pro Leu Pro Pro Lys Val Leu Asp Asn Glu Arg Lys Gln Ser Asp Pro		
	420	425 430
Gln Ser Gln Asp Asn Asn Gly Asn Arg His Val Pro Asn Ser Glu Asp		

435	440	445
Arg Glu Thr Arg Pro His Gly	Arg Asn Asn Glu Asn	Arg Ser Tyr Asn
450	455	460
Arg Lys Tyr Asn Asp Thr Pro Lys His Pro Glu	Arg Glu Glu His Glu	
465	470	475
Lys Pro Asp Asn Asn Lys Lys Lys Gly Gly Ser Asp Asn Lys Tyr Lys		
485	490	495
Ile Ala Gly Gly Ile Ala Gly Gly Leu Ala Leu Leu Ala Cys Ala Gly		
500	505	510
Leu Ala Tyr Lys Phe Val Val Pro Gly Ala Ala Thr Pro Tyr Ala Gly		
515	520	525
Glu Pro Ala Pro Phe Asp Glu Thr Leu Gly Glu Glu Asp Lys Asp Leu		
530	535	540
Asp Glu Pro Glu Gln Phe Arg Leu Pro Glu Glu Asn Glu Trp Asn		
545	550	555

<210> 7

<211> 549

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列4

<400> 7

atgaacgccc tgcggagact gcccgatgac tgcagcttcc tggtgtttct ggtgttcagc 60
aacgtgctgt gcttccgggg caacaacggc cacaacagca gcagcagcct gtacaacggc 120
agccagttca tcgagcagct gaacaacagc ttcaccagcg cctttctgga aagccagagc 180
atgaacaaga tcggcgacga cctggccgag acaatcagca acgagctggg gtccgtgctg 240
cagaagaaca gccccacctt cctggaaagc agcttcgaca tcaagagcga agtgaagaaa 300
cacgccaaga gcatgctgaa agaactgac aaagtggggc tgcccagctt cgagaatctg 360
gtcgcgcgaga acgtgaagcc cccaaggtg gaccctgccata catcggtgcc 420
gtgctgacca gcctgttcaa caaggtggag acagccgtgg gcgccaaggt gtccgacgag 480
atctggaact acaacagccc cgacgtgtcc gagagcgagg aaagcctgag cgacgacttc 540
ttcgactga 549

<210> 8

<211> 182

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列4

<400> 8

Met Asn Ala Leu Arg Arg Leu Pro Val Ile Cys Ser Phe Leu Val Phe
 1 5 10 15
 Leu Val Phe Ser Asn Val Leu Cys Phe Arg Gly Asn Asn Gly His Asn
 20 25 30
 Ser Ser Ser Ser Leu Tyr Asn Gly Ser Gln Phe Ile Glu Gln Leu Asn
 35 40 45
 Asn Ser Phe Thr Ser Ala Phe Leu Glu Ser Gln Ser Met Asn Lys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Asp Leu Ala Glu Thr Ile Ser Asn Glu Leu Val Ser Val Leu
 65 70 75 80
 Gln Lys Asn Ser Pro Thr Phe Leu Glu Ser Ser Phe Asp Ile Lys Ser
 85 90 95
 Glu Val Lys Lys His Ala Lys Ser Met Leu Lys Glu Leu Ile Lys Val
 100 105 110
 Gly Leu Pro Ser Phe Glu Asn Leu Val Ala Glu Asn Val Lys Pro Pro
 115 120 125
 Lys Val Asp Pro Ala Thr Tyr Gly Ile Ile Val Pro Val Leu Thr Ser
 130 135 140
 Leu Phe Asn Lys Val Glu Thr Ala Val Gly Ala Lys Val Ser Asp Glu
 145 150 155 160
 Ile Trp Asn Tyr Asn Ser Pro Asp Val Ser Glu Ser Glu Glu Ser Leu
 165 170 175
 Ser Asp Asp Phe Phe Asp
 180

<210> 9

<211> 1866

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列5

<400> 9

atgagaaaac tgtattgcgt gctgctgctg agcgcttcg agttcaccta tatgatcaac 60
 ttcggaaggg gccagaatta ctgggagcac ccctatcaga actctgacgt gtaccgacct 120
 attaataaac accgggagca tcccaaggag tacgaatata ctctgcacca ggaacataca 180
 tatcagcagg aggacagcgg ggaggatgaa aacactctgc agcacgccta cccaatcgac 240
 catgaaggag ctgagccagc accccaggag cagaatctgt ttagctccat cgaaattgtg 300
 gagcgcagta actacatggg caatccctgg accgagtaca tggccaagta tgatatcgag 360
 gaagtccacg ggtccggaat tcgctgggac ctgggcgaag atgccgaggt cgctgggaca 420
 cagtatcgac tgccttccgg caaatgcccc gtgttcggca aggggatcat tatcgagaac 480

tctaatacca catttctgac ccccggtggcc acaggggaacc agtacctgaa ggacggcgga 540
 ttgcgtttttc cccctactga acccctgatg tctcctatga ccctggacga gatgaggcac 600
 ttctacaagg ataacaaata cgtcaagaat ctggacgagc tgactctgtg ctcacgccat 660
 gctggaaaca tgatcccaga caacgataag aacagcaact acaagtatcc cgcagtgtac 720
 gacgataagg acaagaaatg tcacatcctg tatattgccg ctcaggaaaa caatggcccc 780
 cggtactgca acaaagatga gtctaagaga aacagtatgt tctgtttcag gcctgcaaaa 840
 gacatcagtt tccagaacta cacatatctg tcaaagaacg tggtcgataa ttgggagaaa 900
 gtgtgccccca gaaagaacct gcagaatgct aagtttgggc tgtgggtcga cggaaactgc 960
 gaagatatcc cacacgtgaa tgagttcccc gcaattgacc tgtttgaatg taacaagctg 1020
 gtgttcgagc tgtccgcctc tgatcagcct aagcagtacg agcagcatct gacagactat 1080
 gaaaagatca aagagggtt taagaacaaa aacgcataca tgatcaagag cgccttcctg 1140
 ccaactgggg ccttcaaggc cgataggtac aaaagccacg gaaagggtc caactgggga 1200
 aactataata cagaaaactca gaaatgcgag atcttcaatg tcaagccac ctgtctgate 1260
 aacaattcta gttacatcgc tactaccgca ctgtctcatc ctattgaggt ggaaaacaat 1320
 tttccatgca gtctgtacaa agacgaaatc atgaaggaga ttgaaaggga gagcaaacgc 1380
 atcaagctga acgataatga cgatgagggg aacaagaaaa ttatcgcccc tcgaatcttc 1440
 atttccgacg ataaagactc tctgaagtgc cttgtgatc cagagatggt cagtaattca 1500
 acctgtcgct tctttgtctg caagtgcgtg gaacggagag ccgaggtgac atccaacaat 1560
 gaggtggtcg tgaaagagga atacaaggac gaatatgccg atatcccaga gcacaagccc 1620
 acttacgaca agatgaaaat tatcattgct tcaagcgcag ccgtcgccgt gctggctacc 1680
 attctgatgg tgtacctgta taagagaaaa ggaaacgccg aaaaatacga caagatggat 1740
 gagcctcagg attatggcaa aagcaactcc cggaatgacg aaatgctgga ccccgaggct 1800
 agcttttggg gcgaggaaaa gagagcatcc cataccaccc ccgtcctgat ggaaaagcct 1860
 tactat 1866

<210> 10

<211> 622

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列5

<400> 10

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

Asp Ser Gly Glu Asp Glu Asn Thr Leu Gln His Ala Tyr Pro Ile Asp			
65	70	75	80
His Glu Gly Ala Glu Pro Ala Pro Gln Glu Gln Asn Leu Phe Ser Ser			
	85	90	95
Ile Glu Ile Val Glu Arg Ser Asn Tyr Met Gly Asn Pro Trp Thr Glu			
	100	105	110
Tyr Met Ala Lys Tyr Asp Ile Glu Glu Val His Gly Ser Gly Ile Arg			
	115	120	125
Val Asp Leu Gly Glu Asp Ala Glu Val Ala Gly Thr Gln Tyr Arg Leu			
	130	135	140
Pro Ser Gly Lys Cys Pro Val Phe Gly Lys Gly Ile Ile Ile Glu Asn			
145	150	155	160
Ser Asn Thr Thr Phe Leu Thr Pro Val Ala Thr Gly Asn Gln Tyr Leu			
	165	170	175
Lys Asp Gly Gly Phe Ala Phe Pro Pro Thr Glu Pro Leu Met Ser Pro			
	180	185	190
Met Thr Leu Asp Glu Met Arg His Phe Tyr Lys Asp Asn Lys Tyr Val			
	195	200	205
Lys Asn Leu Asp Glu Leu Thr Leu Cys Ser Arg His Ala Gly Asn Met			
	210	215	220
Ile Pro Asp Asn Asp Lys Asn Ser Asn Tyr Lys Tyr Pro Ala Val Tyr			
225	230	235	240
Asp Asp Lys Asp Lys Lys Cys His Ile Leu Tyr Ile Ala Ala Gln Glu			
	245	250	255
Asn Asn Gly Pro Arg Tyr Cys Asn Lys Asp Glu Ser Lys Arg Asn Ser			
	260	265	270
Met Phe Cys Phe Arg Pro Ala Lys Asp Ile Ser Phe Gln Asn Tyr Thr			
	275	280	285
Tyr Leu Ser Lys Asn Val Val Asp Asn Trp Glu Lys Val Cys Pro Arg			
	290	295	300
Lys Asn Leu Gln Asn Ala Lys Phe Gly Leu Trp Val Asp Gly Asn Cys			
305	310	315	320
Glu Asp Ile Pro His Val Asn Glu Phe Pro Ala Ile Asp Leu Phe Glu			
	325	330	335
Cys Asn Lys Leu Val Phe Glu Leu Ser Ala Ser Asp Gln Pro Lys Gln			
	340	345	350
Tyr Glu Gln His Leu Thr Asp Tyr Glu Lys Ile Lys Glu Gly Phe Lys			
	355	360	365
Asn Lys Asn Ala Ser Met Ile Lys Ser Ala Phe Leu Pro Thr Gly Ala			

370	375	380
Phe Lys Ala Asp Arg Tyr Lys Ser His Gly Lys Gly Tyr Asn Trp Gly		
385	390	395
Asn Tyr Asn Thr Glu Thr Gln Lys Cys Glu Ile Phe Asn Val Lys Pro		400
405	410	415
Thr Cys Leu Ile Asn Asn Ser Ser Tyr Ile Ala Thr Thr Ala Leu Ser		
420	425	430
His Pro Ile Glu Val Glu Asn Asn Phe Pro Cys Ser Leu Tyr Lys Asp		
435	440	445
Glu Ile Met Lys Glu Ile Glu Arg Glu Ser Lys Arg Ile Lys Leu Asn		
450	455	460
Asp Asn Asp Asp Glu Gly Asn Lys Lys Ile Ile Ala Pro Arg Ile Phe		
465	470	475
Ile Ser Asp Asp Lys Asp Ser Leu Lys Cys Pro Cys Asp Pro Glu Met		
485	490	495
Val Ser Asn Ser Thr Cys Arg Phe Phe Val Cys Lys Cys Val Glu Arg		
500	505	510
Arg Ala Glu Val Thr Ser Asn Asn Glu Val Val Val Lys Glu Glu Tyr		
515	520	525
Lys Asp Glu Tyr Ala Asp Ile Pro Glu His Lys Pro Thr Tyr Asp Lys		
530	535	540
Met Lys Ile Ile Ile Ala Ser Ser Ala Ala Val Ala Val Leu Ala Thr		
545	550	555
Ile Leu Met Val Tyr Leu Tyr Lys Arg Lys Gly Asn Ala Glu Lys Tyr		
565	570	575
Asp Lys Met Asp Glu Pro Gln Asp Tyr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Asn		
580	585	590
Asp Glu Met Leu Asp Pro Glu Ala Ser Phe Trp Gly Glu Glu Lys Arg		
595	600	605
Ala Ser His Thr Thr Pro Val Leu Met Glu Lys Pro Tyr Tyr		
610	615	620

<210> 11

<211> 1083

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列6

<400> 11

atgatgcgga agctggctat cctgagcgtg tccagcttcc tgttcgtgga ggccctgttc 60

caagagtacc agtgctacgg cagcagcagc aacacaagag tgctgaacga gctgaactac 120
 gacaacgccg gcaccaacct gtacaacgag ctggaaatga actactacgg caagcaggaa 180
 aactggtaca gcctgaagaa gaacagccgg tccctgggcg agaacgacga cggcaacaac 240
 aacaacggcg acaacggcag agagggcaag gacgaggaca agcgggatgg caacaacgag 300
 gacaacgaga agctgcggaa gccaagcac aagaagctga agcagcccgg cgacggcaac 360
 cccgacccca acgccaaccc caacgtggac cccaatgcc aatcctaattgt cgatcccaac 420
 gctaaccctaa atgtcgaccc taacgcaa atcctaacgcc atcccaatgc aaacccta at 480
 gccaaacccaa atgctaattcc aaacgcaa acccaatgcta accccaacgc taacccta at 540
 gcaaatccaa atgccaaccc caacgcca ccaaacgcta atcccaacgc taatccta ac 600
 gctaaccctaa acgccaatcc taacgcca ccaaacgcta acccaa atgc caacccta at 660
 gcaaatccta atgctaattcc taacgcta ccaa atgcaa atccaaacaa gaacaaccag 720
 ggcaacggcc agggccacaa catgccaac gacccaacc ggaacgtgga cgagaatgcc 780
 aatgccaaca acgccgtgaa gaacaaca aatgaggaac ccagcgacaa gcacatcgag 840
 cagtacctca agaagatcca gaacagcctg agcaccgagt ggagcccctg tagcgtgacc 900
 tgcggcaacg gcatccaagt ccggatcaag cccggcagcg ccaacaagcc caaggacgag 960
 ctggattacg agaacgacat cgagaagaaa atctgcaaga tggaaaagtg cagcagcgtg 1020
 ttcaacgtgg tcaacagcag catcggcctg atcatggtgc tgagctttct gttcctcaac 1080
 tga 1083

<210> 12

<211> 360

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列6

<400> 12

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

Leu Lys Gln Pro Gly Asp Gly Asn Pro Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn		
115	120	125
Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn		
130	135	140
Val Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn		
145	150	155
Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn		
165	170	175
Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn		
180	185	190
Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn		
195	200	205
Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn		
210	215	220
Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Lys Asn Asn Gln		
225	230	235
Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val		
245	250	255
Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Asn Ala Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu		
260	265	270
Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Glu Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Gln Asn		
275	280	285
Ser Leu Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly		
290	295	300
Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser Ala Asn Lys Pro Lys Asp Glu		
305	310	315
Leu Asp Tyr Glu Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys		
325	330	335
Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser Ser Ile Gly Leu Ile Met		
340	345	350
Val Leu Ser Phe Leu Phe Leu Asn		
355	360	

<210> 13

<211> 1290

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列7

<400> 13

atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcca cacgggtgca cagcatgcgg 60
 aagctggcta tcctgagcgt gtccagcttc ctgttcgtgg aggccctggt ccaagagtac 120
 cagtgtctacg gcagcagcag caacacaaga gtgctgaacg agctgaacta cgacaacgcc 180
 ggcaccaacc tgtacaacga gctggaaatg aactactacg gcaagcagga aaactggtac 240
 agcctgaaga agaacagccg gtccctgggc gagaacgacg acggcaacaa caacaacggc 300
 gacaacggca gagagggcaa ggacgaggac aagcgggatg gcaacaacga ggacaacgag 360
 aagctgcgga agcccaagca caagaagctg aagcagcccc gcgacggcaa ccccgacccc 420
 aacgccaacc ccaacgtgga cccaatgcc aatcctaata tcgatcccaa cgctaaccac 480
 aatgtcgacc ctaacgcaaa tcctaacgcc aatcccaatg caaacccctaa tgccaaccac 540
 aatgctaata caaacgcaaa cccaatgct aacccaacg ctaaccctaa tgcaaatacc 600
 aatgccaacc ccaacgcaaa cccaaacgcc aatcccaacg ctaatcctaa cgctaaccac 660
 aacgccaatc ctaacgcaaa cccaaacgct aacccaatg ccaaccccaa tgcaaatacc 720
 aatgctaata ctaacgctaa tccaaatgca aatccaaacg ctaatcctaa tgccaaccac 780
 aacgcaaacc ccaacgcaaa tccaaatgct aacccaatg caaatcccaa cgccaatacc 840
 aacgcaaatc caaatgcaaa tcctaatagc aaccctaata caaatcccaa tgctaatacc 900
 aatgctaata caaacaagaa caaccagggc aacggccagg gccacaacat gccaacgac 960
 cccaaccgga acgtggacga gaatgccaat gccacaacg ccgtgaagaa caacaacaat 1020
 gaggaaccca gcgacaagca catcgagcag tacctcaaga agatccagaa cagcctgagc 1080
 accgagtggg gccctgttag cgtgacctgc ggcaacggca tccaagtccg gatcaagccc 1140
 ggcagcgcca acaagcccaa ggacgagctg gattacgaga acgacatcga gaagaaaatc 1200
 tgcaagatgg aaaagtgcag cagcgtgttc aacgtgtgta acagcagcat cggcctgac 1260
 atgggtgctga gctttctgtt cctcaactga 1290

<210> 14

<211> 429

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列7

<400> 14

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

Ser	Leu	Lys	Lys	Asn	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Glu	Asn	Asp	Asp	Gly	Asn			
				85					90					95				
Asn	Asn	Asn	Gly	Asp	Asn	Gly	Arg	Glu	Gly	Lys	Asp	Glu	Asp	Lys	Arg			
			100					105						110				
Asp	Gly	Asn	Asn	Glu	Asp	Asn	Glu	Lys	Leu	Arg	Lys	Pro	Lys	His	Lys			
			115					120						125				
Lys	Leu	Lys	Gln	Pro	Gly	Asp	Gly	Asn	Pro	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
			130					135						140				
Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
145					150					155					160			
Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
					165					170					175			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
			180							185					190			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
			195							200					205			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
			210							215					220			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
225					230					235					240			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
					245					250					255			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
					260					265					270			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
					275					280					285			
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro			
					290					295					300			
Asn	Lys	Asn	Asn	Gln	Gly	Asn	Gly	Gln	Gly	His	Asn	Met	Pro	Asn	Asp			
305					310					315					320			
Pro	Asn	Arg	Asn	Val	Asp	Glu	Asn	Ala	Asn	Ala	Asn	Asn	Ala	Val	Lys			
					325					330					335			
Asn	Asn	Asn	Asn	Glu	Glu	Pro	Ser	Asp	Lys	His	Ile	Glu	Gln	Tyr	Leu			
					340					345					350			
Lys	Lys	Ile	Gln	Asn	Ser	Leu	Ser	Thr	Glu	Trp	Ser	Pro	Cys	Ser	Val			
					355					360					365			
Thr	Cys	Gly	Asn	Gly	Ile	Gln	Val	Arg	Ile	Lys	Pro	Gly	Ser	Ala	Asn			
					370					375					380			
Lys	Pro	Lys	Asp	Glu	Leu	Asp	Tyr	Glu	Asn	Asp	Ile	Glu	Lys	Lys	Ile			

385	390	395	400
Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser Ser			
	405	410	415
Ile Gly Leu Ile Met Val Leu Ser Phe Leu Phe Leu Asn			
	420	425	
<210> 15			
<211> 1752			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 免疫原共有核酸序列8			
<400> 15			
atggactgga cctggattct gttcctcgtc gcagctgcca ccagagtgca cagcaagcac 60			
atcctgtaca tcagcttcta cttcatcctg gtgaacctgc tgatcttcca catcaacggc 120			
aagatcatca agaacagcga gaaggacgag atcatcaaaa gcaacctgcg gagcggcagc 180			
agcaacagcc ggaaccggat caacgaggaa aagcacgaga agaaacacgt gctgagccac 240			
aacagctacg aaaagaccaa gaacaatgag aacaacaagt tcttcgacaa ggacaaagaa 300			
ctgaccatga gcaacgtgaa gaacgtgtcc cagaccaact tcaagagcct gctgcggaac 360			
ctgggcgtga gcgagaacat cttcctgaaa gagaacaagc tgaacaaaga gggcaagctg 420			
atcgagcaca tcatcaacga cgacgacgat aagaagaagt acatcaaggg ccaggacgag 480			
aaccggcagg aagatctgga agagaaggcc gccaaagaga cactgcaggg ccagcagagc 540			
gacctggaac aggaacggct ggccaaagaa aagctgcagg aacagcagtc cgacagcgag 600			
caggaaagac tggctaaaga gaaactccaa gagcagcagt ctgacttgga gcaggaacgc 660			
ctcgcaaaaag agaagttgca agagcaacag tccgatctgg aacaagagcg cctcgctaaa 720			
gaaaaacttc aggaacaaca gagcgatttg gagcaagagc ggagagccaa agagaaattg 780			
caggaacaac aatctgacct cgaacaggaa agaagggcc aagagaagct tcaagaacaa 840			
caaagtgacc ttgagcaaga gaggcgggct aaagaaaaat tgcaagaaca gcagcgggat 900			
ctcgaacagc ggaaggccga caccaagaag aacctggaac ggaagaaaga acacggcgac 960			
gtgctggccg aggacctgta cggcagactg gaaatccccg ccatcgagct gccagcgag 1020			
aacgagcggg gctactacat cccccaccag agcagcctgc cccaggacaa ccggggcaac 1080			
agcagagaca gcaaagagat cagcatcatc gagaaaacaa accgggagag catcaccacc 1140			
aacgtggagg gcagacggga catccacaag ggccacctgg aagaaaagaa ggacggcagc 1200			
atcaagcccc agcagaaaaga ggacaagagc gccgacatcc agaaccacac cctggaaacc 1260			
gtgaacatca gcgacgtgaa cgacttccag atcagcaagt acgaggatga gatcagcgcc 1320			
gagtacgacg acagcctgat cgacgaggaa gaggacgacg aggacctgga cgagttcaag 1380			
cccatcgtgc agtacgacaa cttccaggac gaggaaaaca tcggcatcta caaagagctg 1440			
gaagatctga tcgagaagaa cgagaacctg gatgatctgg acgaggcat cgagaagtcc 1500			
agcgaggaac tgagcgagga aaagatcaag aagggaagaa agtacgagaa aactaaggac 1560			
aacaacttca agcccaacga caagagcctg tacgatgagc acatcaagaa gtacaaaaac 1620			

gacaaacagg tgaacaaaga aaaagagaag ttcatcaagt ccctgttcca catcttcgac 1680
ggcgacaacg agatcctgca gatcgtggat gagctgtccg aggacatcac caagtacttc 1740
atgaagctgt ga 1752

<210> 16

<211> 582

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列8

<400> 16

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Arg	Val
1				5					10					15	
His	Ser	Lys	His	Ile	Leu	Tyr	Ile	Ser	Phe	Tyr	Phe	Ile	Leu	Val	Asn
			20					25					30		
Leu	Leu	Ile	Phe	His	Ile	Asn	Gly	Lys	Ile	Ile	Lys	Asn	Ser	Glu	Lys
			35				40					45			
Asp	Glu	Ile	Ile	Lys	Ser	Asn	Leu	Arg	Ser	Gly	Ser	Ser	Asn	Ser	Arg
	50					55				60					
Asn	Arg	Ile	Asn	Glu	Glu	Lys	His	Glu	Lys	Lys	His	Val	Leu	Ser	His
65				70					75					80	
Asn	Ser	Tyr	Glu	Lys	Thr	Lys	Asn	Asn	Glu	Asn	Asn	Lys	Phe	Phe	Asp
			85					90					95		
Lys	Lys	Glu	Leu	Thr	Met	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Val	Ser	Gln	Thr	Asn
			100					105					110		
Phe	Lys	Ser	Leu	Leu	Arg	Asn	Leu	Gly	Val	Ser	Glu	Asn	Ile	Phe	Leu
			115				120					125			
Lys	Glu	Asn	Lys	Leu	Asn	Lys	Glu	Gly	Lys	Leu	Ile	Glu	His	Ile	Ile
			130				135				140				
Asn	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Lys	Lys	Tyr	Ile	Lys	Gly	Gln	Asp	Glu	Asn
145					150				155					160	
Arg	Gln	Glu	Asp	Leu	Glu	Glu	Lys	Ala	Ala	Lys	Glu	Thr	Leu	Gln	Gly
			165					170					175		
Gln	Gln	Ser	Asp	Leu	Glu	Gln	Glu	Arg	Leu	Ala	Lys	Glu	Lys	Leu	Gln
			180					185					190		
Glu	Gln	Gln	Ser	Asp	Ser	Glu	Gln	Glu	Arg	Leu	Ala	Lys	Glu	Lys	Leu
			195				200					205			
Gln	Glu	Gln	Gln	Ser	Asp	Leu	Glu	Gln	Glu	Arg	Leu	Ala	Lys	Glu	Lys
			210				215					220			
Leu	Gln	Glu	Gln	Gln	Ser	Asp	Leu	Glu	Gln	Glu	Arg	Leu	Ala	Lys	Glu

225	230	235	240
Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg Ala Lys			
	245	250	255
Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg Ala			
	260	265	270
Lys Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg			
	275	280	285
Ala Lys Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Arg Asp Leu Glu Gln Arg Lys			
	290	295	300
Ala Asp Thr Lys Lys Asn Leu Glu Arg Lys Lys Glu His Gly Asp Val			
305	310	315	320
Leu Ala Glu Asp Leu Tyr Gly Arg Leu Glu Ile Pro Ala Ile Glu Leu			
	325	330	335
Pro Ser Glu Asn Glu Arg Gly Tyr Tyr Ile Pro His Gln Ser Ser Leu			
	340	345	350
Pro Gln Asp Asn Arg Gly Asn Ser Arg Asp Ser Lys Glu Ile Ser Ile			
	355	360	365
Ile Glu Lys Thr Asn Arg Glu Ser Ile Thr Thr Asn Val Glu Gly Arg			
	370	375	380
Arg Asp Ile His Lys Gly His Leu Glu Glu Lys Lys Asp Gly Ser Ile			
385	390	395	400
Lys Pro Glu Gln Lys Glu Asp Lys Ser Ala Asp Ile Gln Asn His Thr			
	405	410	415
Leu Glu Thr Val Asn Ile Ser Asp Val Asn Asp Phe Gln Ile Ser Lys			
	420	425	430
Tyr Glu Asp Glu Ile Ser Ala Glu Tyr Asp Asp Ser Leu Ile Asp Glu			
	435	440	445
Glu Glu Asp Asp Glu Asp Leu Asp Glu Phe Lys Pro Ile Val Gln Tyr			
	450	455	460
Asp Asn Phe Gln Asp Glu Glu Asn Ile Gly Ile Tyr Lys Glu Leu Glu			
465	470	475	480
Asp Leu Ile Glu Lys Asn Glu Asn Leu Asp Asp Leu Asp Glu Gly Ile			
	485	490	495
Glu Lys Ser Ser Glu Glu Leu Ser Glu Glu Lys Ile Lys Lys Gly Lys			
	500	505	510
Lys Tyr Glu Lys Thr Lys Asp Asn Asn Phe Lys Pro Asn Asp Lys Ser			
	515	520	525
Leu Tyr Asp Glu His Ile Lys Lys Tyr Lys Asn Asp Lys Gln Val Asn			
	530	535	540

Lys Glu Lys Glu Lys Phe Ile Lys Ser Leu Phe His Ile Phe Asp Gly
 545 550 555 560
 Asp Asn Glu Ile Leu Gln Ile Val Asp Glu Leu Ser Glu Asp Ile Thr
 565 570 575
 Lys Tyr Phe Met Lys Leu
 580

<210> 17

<211> 1731

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列9

<400> 17

```

atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcta caagagtgca cagcaaccac 60
ctgggcaacg tgaagtacct ggtgatcgtg ttctgatctt tcttcgacct gtttctggtg 120
aacggccggg acgtgcagaa caacatcgtg gacgagatca agtaccggga ggaagtgtgc 180
aacgacgagg tggacctgta cctgctgatg gactgcagcg gcagcatcag acggcacaac 240
tgggtgaacc acgccgtgcc cctggccatg aagctgatcc agcagctgaa cctgaacgag 300
aacgccatcc acctgtacgt gaacgacttc agcaacaacg ccaaagagat catccggctg 360
cacagcgacg ccagcaagaa caaagagaag gccctgatca tcatcaagag cctgctgagc 420
accaacctgc cctacggccg gaccaacctg tctgacgctc tgctgcaggt gcggaagcac 480
ctgaacgacc ggatcaaccg ggagaacgcc aaccagctgg tggatgatcc gaccgacggc 540
atccccgaca gcatccagga cagcctgaaa gagagccgga agctgaacga cagaggcgtg 600
aagatcgccg tgttcggcat cggccagggc atcaacgtgg cttcaacag attcctggtg 660
ggctgtcacc ccagcgacgg caagtgcac ctgtacgccg acagcgccctg ggagaacgtg 720
aagaatgtga tcggcccctt catgaaggcc gtgtgcgtgg aggtggagaa aaccgccagc 780
tgcggcgtgt gggatgagtg gagcccctgc agcgtgacct gtggcaaggg caccagaagc 840
cggaagcggg agatcctgca cgagggtgc accagcgagc tgcaggaaca gtgcgaagag 900
gaacgggtgcc cccccaagag ggaaccctg gacgtgcccc acgagcccga ggacgaccag 960
cccagaccca gaggcgacaa cttcgccgtg gagaagcccc aggaaaacat catcgacaac 1020
aacccccagg aaccagccc caacctgag gaaggcaagg gcgagaacct caacggcttc 1080
gacctggacg agaaccccga gaatcccccc aaccccgaca tccccgagca ggaacccaac 1140
atccctgagg acagcgagaa agaggtgccc agcgacgtcc ccaagaatcc cgaggatgac 1200
cgggaagaga acttcgacat cccaagaag cctgagaaca agcacgacaa ccagaacaac 1260
ctgccaacag acaagagcga ccggtacatc ccctacagcc ccttgcccc caaggtgctg 1320
gacaacgagc ggaagcagag cgacccccag agccaggaca acaacggcaa ccggcacgtg 1380
cccaacagcg aggaccggga gacaagacct cacggccgga acaacgagaa ccggtcctac 1440
aaccggaagt acaacgacac cccaagcac ccgagcggg aggaacacga gaaacccgac 1500
aacaacaaga agaaggcgcg cagcgacaac aagtacaaga ttgccggcgg aatcgctggc 1560

```

ggactggccc tgctggcttg tgccggcctg gcctacaagt ttgtggtgcc tggcgccgct 1620
 acaccttatg ccggcgagcc tgcccccttt gacgagacac tgggcgaaga ggacaaggac 1680
 ctggatgagc ccgagcagtt ccggctgccc gaagagaacg agtgggaactg a 1731

<210> 18

<211> 576

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列9

<400> 18

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Arg	Val
1				5					10					15	
His	Ser	Asn	His	Leu	Gly	Asn	Val	Lys	Tyr	Leu	Val	Ile	Val	Phe	Leu
			20					25						30	
Ile	Phe	Phe	Asp	Leu	Phe	Leu	Val	Asn	Gly	Arg	Asp	Val	Gln	Asn	Asn
			35					40					45		
Ile	Val	Asp	Glu	Ile	Lys	Tyr	Arg	Glu	Glu	Val	Cys	Asn	Asp	Glu	Val
			50					55					60		
Asp	Leu	Tyr	Leu	Leu	Met	Asp	Cys	Ser	Gly	Ser	Ile	Arg	Arg	His	Asn
65						70					75				80
Trp	Val	Asn	His	Ala	Val	Pro	Leu	Ala	Met	Lys	Leu	Ile	Gln	Gln	Leu
						85					90				95
Asn	Leu	Asn	Glu	Asn	Ala	Ile	His	Leu	Tyr	Val	Asn	Asp	Phe	Ser	Asn
						100					105				110
Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Ile	Arg	Leu	His	Ser	Asp	Ala	Ser	Lys	Asn	Lys
						115					120				125
Glu	Lys	Ala	Leu	Ile	Ile	Ile	Lys	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Pro
						130					135				140
Tyr	Gly	Arg	Thr	Asn	Leu	Ser	Asp	Ala	Leu	Leu	Gln	Val	Arg	Lys	His
145						150					155				160
Leu	Asn	Asp	Arg	Ile	Asn	Arg	Glu	Asn	Ala	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Ile
						165					170				175
Leu	Thr	Asp	Gly	Ile	Pro	Asp	Ser	Ile	Gln	Asp	Ser	Leu	Lys	Glu	Ser
						180					185				190
Arg	Lys	Leu	Asn	Asp	Arg	Gly	Val	Lys	Ile	Ala	Val	Phe	Gly	Ile	Gly
						195					200				205
Gln	Gly	Ile	Asn	Val	Ala	Phe	Asn	Arg	Phe	Leu	Val	Gly	Cys	His	Pro
						210					215				220
Ser	Asp	Gly	Lys	Cys	Asn	Leu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala	Trp	Glu	Asn	Val

225	230	235	240
Lys Asn Val Ile Gly Pro Phe Met Lys Ala Val Cys Val Glu Val Glu			
	245	250	255
Lys Thr Ala Ser Cys Gly Val Trp Asp Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val			
	260	265	270
Thr Cys Gly Lys Gly Thr Arg Ser Arg Lys Arg Glu Ile Leu His Glu			
	275	280	285
Gly Cys Thr Ser Glu Leu Gln Glu Gln Cys Glu Glu Glu Arg Cys Pro			
	290	295	300
Pro Lys Arg Glu Pro Leu Asp Val Pro His Glu Pro Glu Asp Asp Gln			
305	310	315	320
Pro Arg Pro Arg Gly Asp Asn Phe Ala Val Glu Lys Pro Glu Glu Asn			
	325	330	335
Ile Ile Asp Asn Asn Pro Gln Glu Pro Ser Pro Asn Pro Glu Glu Gly			
	340	345	350
Lys Gly Glu Asn Pro Asn Gly Phe Asp Leu Asp Glu Asn Pro Glu Asn			
	355	360	365
Pro Pro Asn Pro Asp Ile Pro Glu Gln Glu Pro Asn Ile Pro Glu Asp			
	370	375	380
Ser Glu Lys Glu Val Pro Ser Asp Val Pro Lys Asn Pro Glu Asp Asp			
385	390	395	400
Arg Glu Glu Asn Phe Asp Ile Pro Lys Lys Pro Glu Asn Lys His Asp			
	405	410	415
Asn Gln Asn Asn Leu Pro Asn Asp Lys Ser Asp Arg Tyr Ile Pro Tyr			
	420	425	430
Ser Pro Leu Pro Pro Lys Val Leu Asp Asn Glu Arg Lys Gln Ser Asp			
	435	440	445
Pro Gln Ser Gln Asp Asn Asn Gly Asn Arg His Val Pro Asn Ser Glu			
	450	455	460
Asp Arg Glu Thr Arg Pro His Gly Arg Asn Asn Glu Asn Arg Ser Tyr			
465	470	475	480
Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Thr Pro Lys His Pro Glu Arg Glu Glu His			
	485	490	495
Glu Lys Pro Asp Asn Asn Lys Lys Lys Gly Gly Ser Asp Asn Lys Tyr			
	500	505	510
Lys Ile Ala Gly Gly Ile Ala Gly Gly Leu Ala Leu Leu Ala Cys Ala			
	515	520	525
Gly Leu Ala Tyr Lys Phe Val Val Pro Gly Ala Ala Thr Pro Tyr Ala			
	530	535	540

Gly Glu Pro Ala Pro Phe Asp Glu Thr Leu Gly Glu Glu Asp Lys Asp
 545 550 555 560
 Leu Asp Glu Pro Glu Gln Phe Arg Leu Pro Glu Glu Asn Glu Trp Asn
 565 570 575

<210> 19

<211> 600

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列10

<400> 19

atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcca caagagtgca cagcaacgcc 60
 ctgcggagac tgcccgtgat ctgcagcttc ctggtgtttc tgggtgttcag caacgtgctg 120
 tgcttccggg gcaacaacgg ccacaacagc agcagcagcc tgtacaacgg cagccagttc 180
 atcgagcagc tgaacaacag cttcaccagc gcctttcttg aaagccagag catgaacaag 240
 atcggcgacg acctggccga gacaatcagc aacgagctgg tgtccgtgct gcagaagaac 300
 agccccacct tcctggaaag cagcttcgac atcaagagcg aagtgaagaa acacgccaag 360
 agcatgctga aagaactgat caaagtgggc ctgcccagct tcgagaatct ggtcgccgag 420
 aacgtgaagc cccccaaggt ggaccctgcc acatacgga tcatcgtgcc cgtgctgacc 480
 agcctgttca acaaggtgga gacagccgtg ggcgccaagg tgtccgacga gatctggaac 540
 tacaacagcc ccgacgtgtc cgagagcgag gaaagcctga gcgacgactt cttcgactga 600

<210> 20

<211> 199

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列10

<400> 20

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

85								90					95				
Leu	Gln	Lys	Asn	Ser	Pro	Thr	Phe	Leu	Glu	Ser	Ser	Phe	Asp	Ile	Lys		
100								105					110				
Ser	Glu	Val	Lys	Lys	His	Ala	Lys	Ser	Met	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Lys		
115								120					125				
Val	Gly	Leu	Pro	Ser	Phe	Glu	Asn	Leu	Val	Ala	Glu	Asn	Val	Lys	Pro		
130								135					140				
Pro	Lys	Val	Asp	Pro	Ala	Thr	Tyr	Gly	Ile	Ile	Val	Pro	Val	Leu	Thr		
145								150					155				
Ser	Leu	Phe	Asn	Lys	Val	Glu	Thr	Ala	Val	Gly	Ala	Lys	Val	Ser	Asp		
165								170					175				
Glu	Ile	Trp	Asn	Tyr	Asn	Ser	Pro	Asp	Val	Ser	Glu	Ser	Glu	Glu	Ser		
180								185					190				
Leu	Ser	Asp	Asp	Phe	Phe	Asp											
195																	

<210> 21

<211> 1917

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列11

<400> 21

atggactgga catggattct gttcctggtg gctgctgcta ctagagtgca ttcaagaaaa 60
ctgtattgcg tgctgctgct gagcgccttc gagttcacct atatgatcaa cttcggaagg 120
ggccagaatt actgggagca cccctatcag aactctgacg tgtaccgacc tattaatgaa 180
caccgggagc atcccaagga gtacgaatat cctctgcacc aggaacatac atatcagcag 240
gaggacagcg gggaggatga aaacactctg cagcacgcct acccaatcga ccatgaagga 300
gctgagccag caccacagga gcagaatctg tttagctcca tcgaaattgt ggagcgcagt 360
aactacatgg gcaatccctg gaccgagtac atggccaagt atgatatcga ggaagtccac 420
gggtccggaa ttcgcgtgga cctgggcgaa gatgccgagg tcgctgggac acagtatcga 480
ctgccttccg gcaaatgccc agtggttcggc aaggggatca ttatcgagaa ctctaatacc 540
acattttctga ccccggtggc cacagggaac cagtacctga aggacggcgg attcgctttt 600
ccccctactg aaccctgat gtctctatg accctggacg agatgaggca cttctacaag 660
gataacaaat acgtcaagaa tctggacgag ctgactctgt gctcacgcca tgctggaaac 720
atgatcccag acaacgataa gaacagcaac tacaagtatc ccgcagtgtg cgacgataag 780
gacaagaaat gtcacatcct gtatatgtcc gctcaggaaa acaatggccc ccggtactgc 840
aacaagatg agtctaagag aaacagtatg ttctgtttca ggcctgcaaa agacatcagt 900
ttccagaact acacatatct gtcaaagaac gtggtcgata attgggagaa agtgtgtcccc 960
agaaagaacc tgcagaatgc taagtttggg ctgtgggtcg acggaaactg cgaagatatc 1020

ccacacgtga atgagttccc cgcaattgac ctgtttgaat gtaacaagct ggtgttcgag 1080
 ctgtccgcct ctgatcagcc taagcagtac gagcagcatc tgacagacta tgaaaagatc 1140
 aaagagggct ttaagaacaa aaacgcatca atgatcaaga gcgccttcct gccaaactggg 1200
 gccttcaagg ccgataggta caaaagccac ggaaagggt acaactgggg aaactataat 1260
 acagaaactc agaaatgcga gatcttcaat gtcaagccca cctgtctgat caacaattct 1320
 agttacatcg ctactaccgc actgtctcat cctattgagg tggaaaacaa ttttccatgc 1380
 agtctgtaca aagacgaaat catgaaggag attgaaagg agagcaaacg catcaagctg 1440
 aacgataatg acgatgagg gaacaagaaa attatcgccc ctcgaatctt catttccgac 1500
 gataaagact ctctgaagtg cccttgtgat ccagagatgg tcagtaattc aacctgtcgc 1560
 ttctttgtct gcaagtgcgt ggaacggaga gccgaggtga catccaacaa tgaggtggtc 1620
 gtgaaagagg aatacaagga cgaatatgcc gatatccag agcacaagcc cacttacgac 1680
 aagatgaaaa ttatcattgc ttcaagcgca gccgtcgccg tgctggctac cattctgatg 1740
 gtgtacctgt ataagagaaa aggaaacgcc gaaaaatac acaagatgga tgagcctcag 1800
 gattatggca aaagcaactc ccggaatgac gaaatgctgg accccgaggc tagcttttgg 1860
 ggcgaggaaa agagagcatc ccataccacc cccgtctga tggaaaagcc ttactat 1917

<210> 22

<211> 639

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列11

<400> 22

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

130	135	140
Arg Val Asp Leu Gly Glu Asp Ala Glu Val Ala Gly Thr Gln Tyr Arg		
145	150	155
Leu Pro Ser Gly Lys Cys Pro Val Phe Gly Lys Gly Ile Ile Ile Glu		
165	170	175
Asn Ser Asn Thr Thr Phe Leu Thr Pro Val Ala Thr Gly Asn Gln Tyr		
180	185	190
Leu Lys Asp Gly Gly Phe Ala Phe Pro Pro Thr Glu Pro Leu Met Ser		
195	200	205
Pro Met Thr Leu Asp Glu Met Arg His Phe Tyr Lys Asp Asn Lys Tyr		
210	215	220
Val Lys Asn Leu Asp Glu Leu Thr Leu Cys Ser Arg His Ala Gly Asn		
225	230	235
Met Ile Pro Asp Asn Asp Lys Asn Ser Asn Tyr Lys Tyr Pro Ala Val		
245	250	255
Tyr Asp Asp Lys Asp Lys Lys Cys His Ile Leu Tyr Ile Ala Ala Gln		
260	265	270
Glu Asn Asn Gly Pro Arg Tyr Cys Asn Lys Asp Glu Ser Lys Arg Asn		
275	280	285
Ser Met Phe Cys Phe Arg Pro Ala Lys Asp Ile Ser Phe Gln Asn Tyr		
290	295	300
Thr Tyr Leu Ser Lys Asn Val Val Asp Asn Trp Glu Lys Val Cys Pro		
305	310	315
Arg Lys Asn Leu Gln Asn Ala Lys Phe Gly Leu Trp Val Asp Gly Asn		
325	330	335
Cys Glu Asp Ile Pro His Val Asn Glu Phe Pro Ala Ile Asp Leu Phe		
340	345	350
Glu Cys Asn Lys Leu Val Phe Glu Leu Ser Ala Ser Asp Gln Pro Lys		
355	360	365
Gln Tyr Glu Gln His Leu Thr Asp Tyr Glu Lys Ile Lys Glu Gly Phe		
370	375	380
Lys Asn Lys Asn Ala Ser Met Ile Lys Ser Ala Phe Leu Pro Thr Gly		
385	390	395
Ala Phe Lys Ala Asp Arg Tyr Lys Ser His Gly Lys Gly Tyr Asn Trp		
405	410	415
Gly Asn Tyr Asn Thr Glu Thr Gln Lys Cys Glu Ile Phe Asn Val Lys		
420	425	430
Pro Thr Cys Leu Ile Asn Asn Ser Ser Tyr Ile Ala Thr Thr Ala Leu		
435	440	445

Ser His Pro Ile Glu Val Glu Asn Asn Phe Pro Cys Ser Leu Tyr Lys
 450 455 460
 Asp Glu Ile Met Lys Glu Ile Glu Arg Glu Ser Lys Arg Ile Lys Leu
 465 470 475 480
 Asn Asp Asn Asp Asp Glu Gly Asn Lys Lys Ile Ile Ala Pro Arg Ile
 485 490 495
 Phe Ile Ser Asp Asp Lys Asp Ser Leu Lys Cys Pro Cys Asp Pro Glu
 500 505 510
 Met Val Ser Asn Ser Thr Cys Arg Phe Phe Val Cys Lys Cys Val Glu
 515 520 525
 Arg Arg Ala Glu Val Thr Ser Asn Asn Glu Val Val Val Lys Glu Glu
 530 535 540
 Tyr Lys Asp Glu Tyr Ala Asp Ile Pro Glu His Lys Pro Thr Tyr Asp
 545 550 555 560
 Lys Met Lys Ile Ile Ile Ala Ser Ser Ala Ala Val Ala Val Leu Ala
 565 570 575
 Thr Ile Leu Met Val Tyr Leu Tyr Lys Arg Lys Gly Asn Ala Glu Lys
 580 585 590
 Tyr Asp Lys Met Asp Glu Pro Gln Asp Tyr Gly Lys Ser Asn Ser Arg
 595 600 605
 Asn Asp Glu Met Leu Asp Pro Glu Ala Ser Phe Trp Gly Glu Glu Lys
 610 615 620
 Arg Ala Ser His Thr Thr Pro Val Leu Met Glu Lys Pro Tyr Tyr
 625 630 635

<210> 23

<211> 1134

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列12

<400> 23

atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcca cacgggtgca cagcatgcgg 60
 aagctggcta tcctgagcgt gtccagcttc ctgttcgtgg aggccctgtt ccaagagtac 120
 cagtgctacg gcagcagcag caacacaaga gtgctgaacg agctgaacta cgacaacgcc 180
 ggccaaccaacc tgtacaacga gctggaaatg aactactacg gcaagcagga aaactggtac 240
 agcctgaaga agaacagccg gtccctgggc gagaacgacg acggcaacaa caacaacggc 300
 gacaacggca gagagggcaa ggacgaggac aagcgggatg gcaacaacga ggacaacgag 360
 aagctgcgga agcccaagca caagaagctg aagcagcccc gcgacggcaa ccccgacccc 420
 aacgccaacc ccaacgtgga cccaatgcc aatcctaata tcgatcccaa cgctaacc 480

aatgtcgacc ctaacgcaaa tcctaacgcc aatcccaatg caaacccctaa tgccaaccca 540
 aatgctaatac caaacgcaaa cccaatgct aacccaacg ctaaccctaa tgcaaatacca 600
 aatgccaacc ccaacgcca cccaaacgcc aatcccaacg ctaatcctaa cgctaacccc 660
 aacgccaatc ctaacgcca cccaaacgct aacccaatg ccaaccccaa tgcaaatacct 720
 aatgctaatac ctaacgctaa tccaaatgca aatccaaaca agaacaacca gggcaacggc 780
 cagggccaca acatgccccaa cgacccaac cggaacgtgg acgagaatgc caatgccaac 840
 aacgccgtga agaacaacaa caatgaggaa cccagcgaca agcacatcga gcagtacctc 900
 aagaagatcc agaacagcct gagcaccgag tggagccct gtagcgtgac ctgchggaac 960
 ggcattcaag tccggatcaa gcccggcagc gccacaagc ccaaggacga gctggattac 1020
 gagaacgaca tcgagaagaa aatctgcaag atggaaaagt gcagcagcgt gttcaacgtg 1080
 gtcaacagca gcatcggcct gatcatggtg ctgagcttct tgttctctcaa ctga 1134

<210> 24

<211> 377

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列12

<400> 24

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Arg	Val
1				5					10					15	
His	Ser	Met	Arg	Lys	Leu	Ala	Ile	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Phe	Leu	Phe
				20					25					30	
Val	Glu	Ala	Leu	Phe	Gln	Glu	Tyr	Gln	Cys	Tyr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn
				35					40					45	
Thr	Arg	Val	Leu	Asn	Glu	Leu	Asn	Tyr	Asp	Asn	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu
				50					55					60	
Tyr	Asn	Glu	Leu	Glu	Met	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Lys	Gln	Glu	Asn	Trp	Tyr
65					70					75				80	
Ser	Leu	Lys	Lys	Asn	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Glu	Asn	Asp	Asp	Gly	Asn
				85					90					95	
Asn	Asn	Asn	Gly	Asp	Asn	Gly	Arg	Glu	Gly	Lys	Asp	Glu	Asp	Lys	Arg
				100					105					110	
Asp	Gly	Asn	Asn	Glu	Asp	Asn	Glu	Lys	Leu	Arg	Lys	Pro	Lys	His	Lys
				115					120					125	
Lys	Leu	Lys	Gln	Pro	Gly	Asp	Gly	Asn	Pro	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
				130					135					140	
Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
145					150					155				160	
Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro

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

<210> 25

<211> 1317

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列13

<400> 25

atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcca cacgggtgca cagcatgcgg 60
aagctggcta tcctgagcgt gtccagcttc ctgttcgtgg aggccctgtt ccaagagtac 120
cagtgctacg gcagcagcag caacacaaga gtgctgaacg agctgaacta cgacaacgcc 180
ggcaccaacc tgtacaacga gctggaaatg aactactacg gcaagcagga aaactggtac 240
agcctgaaga agaacagccg gtccctgggc gagaacgacg acggcaacaa caacaacggc 300

gacaacggca gagagggcaa ggacgaggac aagcgggatg gcaacaacga ggacaacgag 360
 aagctgcgga agcccaagca caagaagctg aagcagcccc gcgacggcaa ccccgacccc 420
 aacgccaacc ccaacgtgga cccaatgcc aatcctaata tcgatcccaa cgctaaccga 480
 aatgtcgacc ctaacgcaaa tcctaacgcc aatcccaatg caaacccctaa tgccaaccca 540
 aatgctaata caaacgcaaa cccaatgct aacccaacg ctaaccctaa tgcaaatacca 600
 aatgccaacc ccaacgcca cccaaacgcc aatcccaacg ctaatcctaa cgctaacccc 660
 aacgccaatc ctaacgcca cccaaacgct aacccaatg ccaaccccaa tgcaaatacct 720
 aatgctaata ctaacgctaa tccaaatgca aatccaaacg ctaatcctaa tgccaacccct 780
 aacgcaaac ccaacgcaaa tccaaatgct aacccaatg caaatcccaa cgccaatacca 840
 aacgcaaatc caaatgcca tcctaatagca aaccctaata caaatcccaa tgctaatacct 900
 aatgctaata caaacaagaa caaccagggc aacggccagg gccacaacat gcccaacgac 960
 cccaaccgga acgtggacga gaatgccaat gccacaacg ccgtgaagaa caacaacaat 1020
 gaggaaccca gcgacaagca catcgagcag tacctcaaga agatccagaa cagcctgagc 1080
 accgagtgga gcccctgtag cgtgacctgc ggcaacggca tccaagtccg gatcaagccc 1140
 ggacgagcca acaagcccaa ggacgagctg gattacgaga acgacatcga gaagaaaatc 1200
 tgcaagatgg aaaagtgcag cagcgtgttc aacgtgtgca acagcagcat cggcctgac 1260
 atggtgctga gctttctgtt cctcaactac ccctacgacg tgcccgacta cgctga 1317

<210> 26

<211> 438

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列13

<400> 26

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

115	120	125
Lys Leu Lys Gln Pro Gly Asp	Gly Asn Pro Asp Pro	Asn Ala Asn Pro
130	135	140
Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Val Asp Pro	Asn Ala Asn Pro
145	150	155
Asn Val Asp Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
165	170	175
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
180	185	190
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
195	200	205
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
210	215	220
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
225	230	235
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
245	250	255
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
260	265	270
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
275	280	285
Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn	Pro Asn Ala Asn Pro	Asn Ala Asn Pro
290	295	300
Asn Lys Asn Asn Gln Gly Asn	Gly Gln Gly His Asn Met	Pro Asn Asp
305	310	315
Pro Asn Arg Asn Val Asp Glu	Asn Ala Asn Ala Asn Asn	Ala Val Lys
325	330	335
Asn Asn Asn Asn Glu Glu Pro	Ser Asp Lys His Ile Glu	Gln Tyr Leu
340	345	350
Lys Lys Ile Gln Asn Ser Leu	Ser Thr Glu Trp Ser Pro	Cys Ser Val
355	360	365
Thr Cys Gly Asn Gly Ile Gln	Val Arg Ile Lys Pro Gly	Ser Ala Asn
370	375	380
Lys Pro Lys Asp Glu Leu Asp	Tyr Glu Asn Asp Ile Glu	Lys Lys Ile
385	390	395
Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser	Ser Val Phe Asn Val Val	Asn Ser Ser
405	410	415
Ile Gly Leu Ile Met Val Leu	Ser Phe Leu Phe Leu Asn	Tyr Pro Tyr
420	425	430

Asp Val Pro Asp Tyr Ala

435

<210> 27

<211> 1779

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列14

<400> 27

```

atggactgga cctggattct gttcctcgtc gcagctgcca ccagagtgca cagcaagcac 60
atcctgtaca tcagcttcta cttcatcctg gtgaacctgc tgatcttcca catcaacggc 120
aagatcatca agaacagcga gaaggacgag atcatcaaaa gcaacctgcg gagcggcagc 180
agcaacagcc ggaaccggat caacgaggaa aagcacgaga agaaacacgt gctgagccac 240
aacagctacg aaaagaccaa gaacaatgag aacaacaagt tcttcgacaa ggacaaagaa 300
ctgaccatga gcaacgtgaa gaacgtgtcc cagaccaact tcaagagcct gctgcggaac 360
ctgggcgtga gcgagaacat cttcctgaaa gagaacaagc tgaacaaaga gggcaagctg 420
atcgagcaca tcatcaacga cgacgacgat aagaagaagt acatcaaggg ccaggacgag 480
aaccggcagg aagatctgga agagaaggcc gccaaagaga cactgcaggg ccagcagagc 540
gacctggaac aggaacggct ggccaaagaa aagctgcagg aacagcagtc cgacagcgag 600
caggaaagac tggctaaaga gaaactccaa gagcagcagt ctgacttga gcaggaacgc 660
ctcgcaaaaag agaagttgca agagcaacag tccgatctgg aacaagagcg cctcgctaaa 720
gaaaaacttc aggaacaaca gagcgatttg gagcaagagc ggagagccaa agagaaattg 780
caggaacaac aatctgacct cgaacaggaa agaagggcc aagagaagct tcaagaacaa 840
caaagtgacc ttgagcaaga gaggcgggct aaagaaaaat tgcaagaaca gcagcgggat 900
ctcgaacagc ggaaggccga caccaagaag aacctggaac ggaagaaaga acacggcgac 960
gtgctggccg aggacctgta cggcagactg gaaatccccg ccatcgagct gccagcgag 1020
aacgagcggg gctactacat cccccaccag agcagcctgc ccaggacaa ccggggcaac 1080
agcagagaca gcaaagagat cagcatcatc gagaaaacaa accgggagag catcaccacc 1140
aacgtggagg gcagacggga catccacaag ggccacctgg aagaaaagaa ggacggcagc 1200
atcaagcccc agcagaaaaga ggacaagagc gccgacatcc agaaccacac cctggaaacc 1260
gtgaacatca gcgacgtgaa cgacttccag atcagcaagt acgaggatga gatcagcgcc 1320
gagtacgacg acagcctgat cgacgaggaa gaggacgacg aggacctgga cgagttcaag 1380
cccatcgtgc agtacgacaa cttccaggac gaggaaaaca tcggcatcta caaagagctg 1440
gaagatctga tcgagaagaa cgagaacctg gatgatctgg acgaggcat cgagaagtcc 1500
agcgaggaac tgagcgagga aaagatcaag aagggaaga agtacgagaa aactaaggac 1560
aacaacttca agcccaacga caagagcctg tacgatgagc acatcaagaa gtacaaaaac 1620
gacaaacagg tgaacaaaga aaaagagaag ttcatcaagt ccctgttcca catcttcgac 1680
ggcgacaacg agatcctgca gatcgtggat gagctgtccg aggacatcac caagtacttc 1740
atgaagctgt acccctacga cgtgccccgac tacgcctga 1779

```

<210> 28

<211> 591

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列14

<400> 28

```

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1           5           10           15
His Ser Lys His Ile Leu Tyr Ile Ser Phe Tyr Phe Ile Leu Val Asn
          20           25           30
Leu Leu Ile Phe His Ile Asn Gly Lys Ile Ile Lys Asn Ser Glu Lys
          35           40           45
Asp Glu Ile Ile Lys Ser Asn Leu Arg Ser Gly Ser Ser Asn Ser Arg
          50           55           60
Asn Arg Ile Asn Glu Glu Lys His Glu Lys Lys His Val Leu Ser His
65           70           75           80
Asn Ser Tyr Glu Lys Thr Lys Asn Asn Glu Asn Asn Lys Phe Phe Asp
          85           90           95
Lys Lys Glu Leu Thr Met Ser Asn Val Lys Asn Val Ser Gln Thr Asn
          100          105          110
Phe Lys Ser Leu Leu Arg Asn Leu Gly Val Ser Glu Asn Ile Phe Leu
          115          120          125
Lys Glu Asn Lys Leu Asn Lys Glu Gly Lys Leu Ile Glu His Ile Ile
          130          135          140
Asn Asp Asp Asp Asp Lys Lys Lys Tyr Ile Lys Gly Gln Asp Glu Asn
145          150          155          160
Arg Gln Glu Asp Leu Glu Glu Lys Ala Ala Lys Glu Thr Leu Gln Gly
          165          170          175
Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu Lys Leu Gln
          180          185          190
Glu Gln Gln Ser Asp Ser Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu Lys Leu
          195          200          205
Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu Lys
          210          215          220
Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Leu Ala Lys Glu
225          230          235          240
Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg Ala Lys
          245          250          255

```


Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg Ala		
260	265	270
Lys Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Ser Asp Leu Glu Gln Glu Arg Arg		
275	280	285
Ala Lys Glu Lys Leu Gln Glu Gln Gln Arg Asp Leu Glu Gln Arg Lys		
290	295	300
Ala Asp Thr Lys Lys Asn Leu Glu Arg Lys Lys Glu His Gly Asp Val		
305	310	315
Leu Ala Glu Asp Leu Tyr Gly Arg Leu Glu Ile Pro Ala Ile Glu Leu		
325	330	335
Pro Ser Glu Asn Glu Arg Gly Tyr Tyr Ile Pro His Gln Ser Ser Leu		
340	345	350
Pro Gln Asp Asn Arg Gly Asn Ser Arg Asp Ser Lys Glu Ile Ser Ile		
355	360	365
Ile Glu Lys Thr Asn Arg Glu Ser Ile Thr Thr Asn Val Glu Gly Arg		
370	375	380
Arg Asp Ile His Lys Gly His Leu Glu Glu Lys Lys Asp Gly Ser Ile		
385	390	395
Lys Pro Glu Gln Lys Glu Asp Lys Ser Ala Asp Ile Gln Asn His Thr		
405	410	415
Leu Glu Thr Val Asn Ile Ser Asp Val Asn Asp Phe Gln Ile Ser Lys		
420	425	430
Tyr Glu Asp Glu Ile Ser Ala Glu Tyr Asp Asp Ser Leu Ile Asp Glu		
435	440	445
Glu Glu Asp Asp Glu Asp Leu Asp Glu Phe Lys Pro Ile Val Gln Tyr		
450	455	460
Asp Asn Phe Gln Asp Glu Glu Asn Ile Gly Ile Tyr Lys Glu Leu Glu		
465	470	475
Asp Leu Ile Glu Lys Asn Glu Asn Leu Asp Asp Leu Asp Glu Gly Ile		
485	490	495
Glu Lys Ser Ser Glu Glu Leu Ser Glu Glu Lys Ile Lys Lys Gly Lys		
500	505	510
Lys Tyr Glu Lys Thr Lys Asp Asn Asn Phe Lys Pro Asn Asp Lys Ser		
515	520	525
Leu Tyr Asp Glu His Ile Lys Lys Tyr Lys Asn Asp Lys Gln Val Asn		
530	535	540
Lys Glu Lys Glu Lys Phe Ile Lys Ser Leu Phe His Ile Phe Asp Gly		
545	550	555
Asp Asn Glu Ile Leu Gln Ile Val Asp Glu Leu Ser Glu Asp Ile Thr		

565				570				575						
Lys	Tyr	Phe	Met	Lys	Leu	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala
580				585				590						
<210> 29														
<211> 1758														
<212> DNA														
<213> 人工序列														
<220>														
<223> 免疫原共有核酸序列15														
<400> 29														
atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcta caagagtgca cagcaaccac 60														
ctgggcaacg tgaagtacct ggtgatcgtg ttcctgatct tcttcgacct gtttctggtg 120														
aacggccggg acgtgcagaa caacatcgtg gacgagatca agtaccggga ggaagtgtgc 180														
aacgacgagg tggacctgta cctgctgatg gactgcagcg gcagcatcag acggcacaac 240														
tgggtgaacc acgccgtgcc cctggccatg aagctgatcc agcagctgaa cctgaacgag 300														
aacgccatcc acctgtacgt gaacgacttc agcaacaacg ccaaagagat catccggctg 360														
cacagcgacg ccagcaagaa caaagagaag gccctgatca tcatcaagag cctgctgagc 420														
accaacctgc cctacggccg gaccaacctg tctgacgctc tgctgcaggt gcggaagcac 480														
ctgaacgacc ggatcaaccg ggagaacgcc aaccagctgg tggtgatcct gaccgacggc 540														
atccccgaca gcatccagga cagcctgaaa gagagccgga agctgaacga cagaggcgtg 600														
aagatcgccg tgttcggcat cggccagggc atcaacgtgg ccttcaacag attcctggtg 660														
ggctgtcacc ccagcgacgg caagtgcaac ctgtacgccg acagcgccctg ggagaacgtg 720														
aagaatgtga tcggcccctt catgaaggcc gtgtgcgtgg aggtggagaa aaccgccagc 780														
tgccggcgtgt gggatgagtg gagcccctgc agcgtgacct gtggcaaggg caccagaagc 840														
cggaagcggg agatcctgca cgagggctgc accagcgagc tgcaggaaca gtgcgaagag 900														
gaacggtgcc cccccaagag ggaacccctg gacgtgcccc acgagcccga ggacgaccag 960														
cccagaccca gaggcgacaa cttcgccgtg gagaagcccc aggaaaacat catcgacaac 1020														
aacccccagg aaccagccc caaccctgag gaaggcaagg gcgagaaccc caacggcttc 1080														
gacctggacg agaaccccga gaatcccccc aaccccgaca tccccgagca ggaacccaac 1140														
atccctgagg acagcgagaa agaggtgccc agcgacgtcc ccaagaatcc cgaggatgac 1200														
cgggaagaga acttcgacat cccaagaag cctgagaaca agcacgacaa ccagaacaac 1260														
ctgcccaacg acaagagcga ccggtacatc ccctacagcc ccctgcccc caaggtgctg 1320														
gacaacgagc ggaagcagag cgacccccag agccaggaca acaacggcaa ccggcacgtg 1380														
cccaacagcg aggaccggga gacaagaccc cacggccgga acaacgagaa ccggtcctac 1440														
aaccggaagt acaacgacac cccaagcac cccgagcggg aggaacacga gaaacccgac 1500														
aacaacaaga agaagggcgg cagegacaac aagtacaaga ttgccggcgg aatcgctggc 1560														
ggactggccc tgctggcttg tgccggcctg gcctacaagt ttgtggtgcc tggcgccgct 1620														
acaccttatg ccggcgagcc tgcccccttt gacgagacac tgggcgaaga ggacaaggac 1680														
ctggatgagc ccgagcagtt ccggctgccc gaagagaacg agtggaacta cccctacgac 1740														

gtgccccgact acgcctga 1758

<210> 30

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列15

<400> 30

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Arg	Val
1				5					10					15	
His	Ser	Asn	His	Leu	Gly	Asn	Val	Lys	Tyr	Leu	Val	Ile	Val	Phe	Leu
			20					25						30	
Ile	Phe	Phe	Asp	Leu	Phe	Leu	Val	Asn	Gly	Arg	Asp	Val	Gln	Asn	Asn
			35					40					45		
Ile	Val	Asp	Glu	Ile	Lys	Tyr	Arg	Glu	Glu	Val	Cys	Asn	Asp	Glu	Val
			50					55				60			
Asp	Leu	Tyr	Leu	Leu	Met	Asp	Cys	Ser	Gly	Ser	Ile	Arg	Arg	His	Asn
65					70					75				80	
Trp	Val	Asn	His	Ala	Val	Pro	Leu	Ala	Met	Lys	Leu	Ile	Gln	Gln	Leu
				85						90				95	
Asn	Leu	Asn	Glu	Asn	Ala	Ile	His	Leu	Tyr	Val	Asn	Asp	Phe	Ser	Asn
			100					105					110		
Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Ile	Arg	Leu	His	Ser	Asp	Ala	Ser	Lys	Asn	Lys
			115					120					125		
Glu	Lys	Ala	Leu	Ile	Ile	Ile	Lys	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Pro
			130					135					140		
Tyr	Gly	Arg	Thr	Asn	Leu	Ser	Asp	Ala	Leu	Leu	Gln	Val	Arg	Lys	His
145					150					155				160	
Leu	Asn	Asp	Arg	Ile	Asn	Arg	Glu	Asn	Ala	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Ile
				165						170				175	
Leu	Thr	Asp	Gly	Ile	Pro	Asp	Ser	Ile	Gln	Asp	Ser	Leu	Lys	Glu	Ser
			180						185				190		
Arg	Lys	Leu	Asn	Asp	Arg	Gly	Val	Lys	Ile	Ala	Val	Phe	Gly	Ile	Gly
			195						200				205		
Gln	Gly	Ile	Asn	Val	Ala	Phe	Asn	Arg	Phe	Leu	Val	Gly	Cys	His	Pro
			210					215				220			
Ser	Asp	Gly	Lys	Cys	Asn	Leu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala	Trp	Glu	Asn	Val
225					230					235				240	
Lys	Asn	Val	Ile	Gly	Pro	Phe	Met	Lys	Ala	Val	Cys	Val	Glu	Val	Glu

					245						250					255
Lys	Thr	Ala	Ser	Cys	Gly	Val	Trp	Asp	Glu	Trp	Ser	Pro	Cys	Ser	Val	
					260						265					270
Thr	Cys	Gly	Lys	Gly	Thr	Arg	Ser	Arg	Lys	Arg	Glu	Ile	Leu	His	Glu	
					275						280					285
Gly	Cys	Thr	Ser	Glu	Leu	Gln	Glu	Gln	Cys	Glu	Glu	Glu	Arg	Cys	Pro	
					290											300
Pro	Lys	Arg	Glu	Pro	Leu	Asp	Val	Pro	His	Glu	Pro	Glu	Asp	Asp	Gln	
305						310					315					320
Pro	Arg	Pro	Arg	Gly	Asp	Asn	Phe	Ala	Val	Glu	Lys	Pro	Glu	Glu	Asn	
					325						330					335
Ile	Ile	Asp	Asn	Asn	Pro	Gln	Glu	Pro	Ser	Pro	Asn	Pro	Glu	Glu	Gly	
					340						345					350
Lys	Gly	Glu	Asn	Pro	Asn	Gly	Phe	Asp	Leu	Asp	Glu	Asn	Pro	Glu	Asn	
					355						360					365
Pro	Pro	Asn	Pro	Asp	Ile	Pro	Glu	Gln	Glu	Pro	Asn	Ile	Pro	Glu	Asp	
					370						375					380
Ser	Glu	Lys	Glu	Val	Pro	Ser	Asp	Val	Pro	Lys	Asn	Pro	Glu	Asp	Asp	
385						390					395					400
Arg	Glu	Glu	Asn	Phe	Asp	Ile	Pro	Lys	Lys	Pro	Glu	Asn	Lys	His	Asp	
					405						410					415
Asn	Gln	Asn	Asn	Leu	Pro	Asn	Asp	Lys	Ser	Asp	Arg	Tyr	Ile	Pro	Tyr	
					420						425					430
Ser	Pro	Leu	Pro	Pro	Lys	Val	Leu	Asp	Asn	Glu	Arg	Lys	Gln	Ser	Asp	
					435						440					445
Pro	Gln	Ser	Gln	Asp	Asn	Asn	Gly	Asn	Arg	His	Val	Pro	Asn	Ser	Glu	
					450						455					460
Asp	Arg	Glu	Thr	Arg	Pro	His	Gly	Arg	Asn	Asn	Glu	Asn	Arg	Ser	Tyr	
465						470					475					480
Asn	Arg	Lys	Tyr	Asn	Asp	Thr	Pro	Lys	His	Pro	Glu	Arg	Glu	Glu	His	
					485						490					495
Glu	Lys	Pro	Asp	Asn	Asn	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Ser	Asp	Asn	Lys	Tyr	
					500						505					510
Lys	Ile	Ala	Gly	Gly	Ile	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	Cys	Ala	
					515						520					525
Gly	Leu	Ala	Tyr	Lys	Phe	Val	Val	Pro	Gly	Ala	Ala	Thr	Pro	Tyr	Ala	
					530						535					540
Gly	Glu	Pro	Ala	Pro	Phe	Asp	Glu	Thr	Leu	Gly	Glu	Glu	Asp	Lys	Asp	
545						550					555					560

Leu Asp Glu Pro Glu Gln Phe Arg Leu Pro Glu Glu Asn Glu Trp Asn
565 570 575

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
580 585

<210> 31

<211> 627

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列16

<400> 31

atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcca caagagtgca cagcaacgcc 60
ctgcggagac tgcccgtgat ctgcagcttc ctggtgtttc tgggtgttcag caacgtgctg 120
tgcttccggg gcaacaacgg ccacaacagc agcagcagcc tgtacaacgg cagccagttc 180
atcgagcagc tgaacaacag cttcaccagc gcctttcttg aaagccagag catgaacaag 240
atcggcgacg acctggccga gacaatcagc aacgagctgg tgtccgtgct gcagaagaac 300
agccccacct tcctggaaaag cagcttcgac atcaagagcg aagtgaagaa acacgccaaag 360
agcatgctga aagaactgat caaagtgggc ctgcccagct tcgagaatct ggtcgccgag 420
aacgtgaagc cccccaaggt ggaccctgcc acatacggca tcatcgtgcc cgtgctgacc 480
agcctgttca acaaggtgga gacagccgtg ggcgccaagg tgtccgacga gatctggaac 540
tacaacagcc ccgacgtgtc cgagagcgag gaaagcctga gcgacgactt cttcgactac 600
ccctacgacg tgcccgacta cgcctga 627

<210> 32

<211> 208

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列16

<400> 32

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

Ile Gly Asp Asp Leu Ala Glu Thr Ile Ser Asn Glu Leu Val Ser Val		
	85	90
Leu Gln Lys Asn Ser Pro Thr Phe Leu Glu Ser Ser Phe Asp Ile Lys		
	100	105
Ser Glu Val Lys Lys His Ala Lys Ser Met Leu Lys Glu Leu Ile Lys		
	115	120
Val Gly Leu Pro Ser Phe Glu Asn Leu Val Ala Glu Asn Val Lys Pro		
	130	135
Pro Lys Val Asp Pro Ala Thr Tyr Gly Ile Ile Val Pro Val Leu Thr		
	145	150
Ser Leu Phe Asn Lys Val Glu Thr Ala Val Gly Ala Lys Val Ser Asp		
	165	170
Glu Ile Trp Asn Tyr Asn Ser Pro Asp Val Ser Glu Ser Glu Glu Ser		
	180	185
Leu Ser Asp Asp Phe Phe Asp Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala		
	195	200

<210> 33

<211> 1944

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列17

<400> 33

```

atggactgga catggattct gttcctgggtg gctgctgcta ctagagtgca ttcaagaaaa 60
ctgtattgctg tgctgctgct gagcgccttc gagttcacct atatgatcaa cttcggaagg 120
ggccagaatt actgggagca cccctatcag aactctgacg tgtaccgacc tattaatgaa 180
caccgggagc atcccaagga gtacgaatat cctctgcacc aggaacatac atatcagcag 240
gaggacagcg gggaggatga aaacactctg cagcacgcct acccaatcga ccatgaagga 300
gctgagccag caccacagga gcagaatctg tttagctcca tcgaaattgt ggagcgcagt 360
aactacatgg gcaatccctg gaccgagtac atggccaagt atgatatcga ggaagtccac 420
gggtccggaa ttcgcgtgga cctgggcgaa gatgccgagg tcgctgggac acagtatcga 480
ctgccttccg gcaaattgcc agtgttcggc aaggggatca ttatcgagaa ctctaatacc 540
acatttctga ccccggtggc cacagggaac cagtacctga aggacggcgg attcgctttt 600
ccccctactg aaccctgat gtctcctatg accctggacg agatgaggca cttctacaag 660
gataacaaat acgtcaagaa tctggacgag ctgactctgt gctcacgcca tgctggaaac 720
atgatcccag acaacgataa gaacagcaac tacaagtatc ccgcagtgtg cgacgataag 780
gacaagaaat gtcacatcct gtatatgcc gctcaggaaa acaatggccc ccggtactgc 840
aacaagatg agtctaagag aaacagtatg ttctgtttca ggcctgcaaa agacatcagt 900
ttccagaact acacatatct gtcaaagaac gtggtcgata attgggagaa agtgtgcccc 960

```

agaaagaacc tgcagaatgc taagtttggg ctgtgggtcg acggaaactg cgaagatatc 1020
 ccacacgtga atgagttccc cgcaattgac ctgtttgaat gtaacaagct ggtgttcgag 1080
 ctgtccgcct ctgatcagcc taagcagtac gagcagcatc tgacagacta tgaaaagatc 1140
 aaagagggct ttaagaacaa aaacgcatca atgatcaaga gcgccttcct gccaaactggg 1200
 gccttcaagg ccgataggta caaaagccac ggaaagggct acaactgggg aaactataat 1260
 acagaaactc agaaatgcga gatcttcaat gtcaagccca cctgtctgat caacaattct 1320
 agttacatcg ctactaccgc actgtctcat cctattgagg tggaaaacaa ttttccatgc 1380
 agtctgtaca aagacgaaat catgaaggag attgaaaggg agagcaaacg catcaagctg 1440
 aacgataatg acgatgaggg gaacaagaaa attatcgccc ctggaatctt catttccgac 1500
 gataaagact ctctgaagtg cccttgtgat ccagagatgg tcagtaattc aacctgtcgc 1560
 ttctttgtct gcaagtgcgt ggaacggaga gccgaggtga catccaacaa tgaggtggtc 1620
 gtgaaagagg aatacaagga cgaatatgcc gatatcccag agcacaagcc cacttacgac 1680
 aagatgaaaa ttatcattgc ttcaagcgca gccgtcgccg tgctggctac cattctgatg 1740
 gtgtacctgt ataagagaaa aggaaacgcc gaaaaatacg acaagatgga tgagcctcag 1800
 gattatggca aaagcaactc ccggaatgac gaaatgctgg accccgaggc tagcttttgg 1860
 ggcgaggaaa agagagcatc ccataccacc cccgtcctga tggaaaagcc ttactattac 1920
 ccctacgatg tgcccgatta cgca 1944

<210> 34

<211> 648

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列17

<400> 34

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

115	120	125
Glu Tyr Met Ala Lys Tyr Asp	Ile Glu Glu Val His Gly Ser Gly Ile	
130	135	140
Arg Val Asp Leu Gly Glu Asp Ala Glu Val Ala Gly Thr Gln Tyr Arg		
145	150	155
Leu Pro Ser Gly Lys Cys Pro Val Phe Gly Lys Gly Ile Ile Ile Glu		
165	170	175
Asn Ser Asn Thr Thr Phe Leu Thr Pro Val Ala Thr Gly Asn Gln Tyr		
180	185	190
Leu Lys Asp Gly Gly Phe Ala Phe Pro Pro Thr Glu Pro Leu Met Ser		
195	200	205
Pro Met Thr Leu Asp Glu Met Arg His Phe Tyr Lys Asp Asn Lys Tyr		
210	215	220
Val Lys Asn Leu Asp Glu Leu Thr Leu Cys Ser Arg His Ala Gly Asn		
225	230	235
Met Ile Pro Asp Asn Asp Lys Asn Ser Asn Tyr Lys Tyr Pro Ala Val		
245	250	255
Tyr Asp Asp Lys Asp Lys Lys Cys His Ile Leu Tyr Ile Ala Ala Gln		
260	265	270
Glu Asn Asn Gly Pro Arg Tyr Cys Asn Lys Asp Glu Ser Lys Arg Asn		
275	280	285
Ser Met Phe Cys Phe Arg Pro Ala Lys Asp Ile Ser Phe Gln Asn Tyr		
290	295	300
Thr Tyr Leu Ser Lys Asn Val Val Asp Asn Trp Glu Lys Val Cys Pro		
305	310	315
Arg Lys Asn Leu Gln Asn Ala Lys Phe Gly Leu Trp Val Asp Gly Asn		
325	330	335
Cys Glu Asp Ile Pro His Val Asn Glu Phe Pro Ala Ile Asp Leu Phe		
340	345	350
Glu Cys Asn Lys Leu Val Phe Glu Leu Ser Ala Ser Asp Gln Pro Lys		
355	360	365
Gln Tyr Glu Gln His Leu Thr Asp Tyr Glu Lys Ile Lys Glu Gly Phe		
370	375	380
Lys Asn Lys Asn Ala Ser Met Ile Lys Ser Ala Phe Leu Pro Thr Gly		
385	390	395
Ala Phe Lys Ala Asp Arg Tyr Lys Ser His Gly Lys Gly Tyr Asn Trp		
405	410	415
Gly Asn Tyr Asn Thr Glu Thr Gln Lys Cys Glu Ile Phe Asn Val Lys		
420	425	430

Pro Thr Cys Leu Ile Asn Asn Ser Ser Tyr Ile Ala Thr Thr Ala Leu		
435	440	445
Ser His Pro Ile Glu Val Glu Asn Asn Phe Pro Cys Ser Leu Tyr Lys		
450	455	460
Asp Glu Ile Met Lys Glu Ile Glu Arg Glu Ser Lys Arg Ile Lys Leu		
465	470	475 480
Asn Asp Asn Asp Asp Glu Gly Asn Lys Lys Ile Ile Ala Pro Arg Ile		
485	490	495
Phe Ile Ser Asp Asp Lys Asp Ser Leu Lys Cys Pro Cys Asp Pro Glu		
500	505	510
Met Val Ser Asn Ser Thr Cys Arg Phe Phe Val Cys Lys Cys Val Glu		
515	520	525
Arg Arg Ala Glu Val Thr Ser Asn Asn Glu Val Val Val Lys Glu Glu		
530	535	540
Tyr Lys Asp Glu Tyr Ala Asp Ile Pro Glu His Lys Pro Thr Tyr Asp		
545	550	555 560
Lys Met Lys Ile Ile Ile Ala Ser Ser Ala Ala Val Ala Val Leu Ala		
565	570	575
Thr Ile Leu Met Val Tyr Leu Tyr Lys Arg Lys Gly Asn Ala Glu Lys		
580	585	590
Tyr Asp Lys Met Asp Glu Pro Gln Asp Tyr Gly Lys Ser Asn Ser Arg		
595	600	605
Asn Asp Glu Met Leu Asp Pro Glu Ala Ser Phe Trp Gly Glu Glu Lys		
610	615	620
Arg Ala Ser His Thr Thr Pro Val Leu Met Glu Lys Pro Tyr Tyr Tyr		
625	630	635 640
Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala		
645		

<210> 35

<211> 1161

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有核酸序列18

<400> 35

```

atggactgga cctggattct gttcctggtg gccgctgcca cacgggtgca cagcatgcgg 60
aagctggcta tcctgagcgt gtccagcttc ctgttcgtgg aggccctgtt ccaagagtac 120
cagtgtctacg gcagcagcag caacacaaga gtgctgaacg agctgaacta cgacaacgcc 180
ggcaccaacc tgtacaacga gctggaaatg aactactacg gcaagcagga aaactggtac 240

```

```

agcctgaaga agaacagccg gtccctgggc gagaacgacg acggcaacaa caacaacggc 300
gacaacggca gagagggcaa ggacgaggac aagcgggatg gcaacaacga ggacaacgag 360
aagctgcgga agcccaagca caagaagctg aagcagcccc gcgacggcaa ccccgacccc 420
aacgccaacc ccaacgtgga ccccaatgcc aatcctaata tcgatcccaa cgctaaccac 480
aatgtcgacc ctaacgcaaa tcctaacgcc aatcccaatg caaacccctaa tgccaaccca 540
aatgctaata caaacgcaaa ccccaatgct aaccccaacg ctaaccctaa tgcaaatacca 600
aatgccaacc ccaacgcca cccaaacgcc aatcccaacg ctaatcctaa cgctaacccc 660
aacgccaata ctaacgcca cccaaacgct aaccccaatg ccaaccccaa tgcaaatacct 720
aatgctaata ctaacgctaa tccaaatgca aatccaaaca agaacaacca gggcaacggc 780
cagggccaca acatgccccaa cgaccccaac cggaacgtgg acgagaatgc caatgccaac 840
aacgccgtga agaacaacaa caatgaggaa cccagcgaca agcacatcga gcagtacctc 900
aagaagatcc agaacagcct gagcaccgag tggagccctt gtagcgtgac ctgcggcaac 960
ggcatccaag tccggatcaa gcccggcagc gccacaacgc ccaaggacga gctggattac 1020
gagaacgaca tcgagaagaa aatctgcaag atggaaaagt gcagcagcgt gttcaacgtg 1080
gtcaacagca gcatcggcct gatcatggtg ctgagctttc tgttctctaa ctaccctac 1140
gacgtgcccc actacgcctg a 1161

```

<210> 36

<211> 386

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原共有氨基酸序列18

<400> 36

```

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

```

Lys	Leu	Lys	Gln	Pro	Gly	Asp	Gly	Asn	Pro	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
130						135					140				
Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
145					150					155				160	
Asn	Val	Asp	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
					165				170					175	
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
					180				185					190	
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
					195				200					205	
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
					210				215					220	
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro
225					230					235				240	
Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Ala	Asn	Pro	Asn	Lys	Asn	Asn
					245					250				255	
Gln	Gly	Asn	Gly	Gln	Gly	His	Asn	Met	Pro	Asn	Asp	Pro	Asn	Arg	Asn
					260				265					270	
Val	Asp	Glu	Asn	Ala	Asn	Ala	Asn	Asn	Ala	Val	Lys	Asn	Asn	Asn	Asn
					275				280					285	
Glu	Glu	Pro	Ser	Asp	Lys	His	Ile	Glu	Gln	Tyr	Leu	Lys	Lys	Ile	Gln
					290				295					300	
Asn	Ser	Leu	Ser	Thr	Glu	Trp	Ser	Pro	Cys	Ser	Val	Thr	Cys	Gly	Asn
305					310					315				320	
Gly	Ile	Gln	Val	Arg	Ile	Lys	Pro	Gly	Ser	Ala	Asn	Lys	Pro	Lys	Asp
					325					330				335	
Glu	Leu	Asp	Tyr	Glu	Asn	Asp	Ile	Glu	Lys	Lys	Ile	Cys	Lys	Met	Glu
					340				345					350	
Lys	Cys	Ser	Ser	Val	Phe	Asn	Val	Val	Asn	Ser	Ser	Ile	Gly	Leu	Ile
					355				360					365	
Met	Val	Leu	Ser	Phe	Leu	Phe	Leu	Asn	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp
					370				375					380	
Tyr	Ala														
385															
<210>	37														
<211>	3584														
<212>	DNA														
<213>	人工序列														
<220>															

<223> 质粒1

<400> 37

gctgcttcgc gatgtacggg ccagatatac gcgttgacat tgattattga ctagttatta 60
 atagtaataca attacgggggt cattagttca tagcccatat atggagttcc gcgttacata 120
 acttacggta aatggcccg cctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 180
 aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga 240
 gtattttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc 300
 ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgccagat acatgacctt 360
 atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat 420
 gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 480
 tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaatcaac gggactttcc 540
 aaaatgtcgt aacaactccg ccccatgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga 600
 ggtctatata agcagagctc tctggctaac tagagaacct actgcttact ggcttatcga 660
 aattaatacg actcactata gggagaccca agctggctag cgtttaaact taagcttggg 720
 accgagctcg gatccgccac catggactgg acctggattc tgttcttggg ggccgctgcc 780
 acaagagtgc acagcaacgc cctgcggaga ctgcccgtga tctgcagctt cctggtgttt 840
 ctggtgttca gcaacgtgct gtgcttccgg ggcaacaac gccacaacag cagcagcagc 900
 ctgtacaacg gcagccagtt catcgagcag ctgaacaaca gcttcaccag cgcctttctg 960
 gaaagccaga gcatgaacaa gatcggcgac gacctggccg agacaatcag caacgagctg 1020
 gtgtccgtgc tgcagaagaa cagccccacc ttcttggaag gcagcttcga catcaagagc 1080
 gaagtgaaga aacacgcca gagcatgctg aaagaactga tcaaagtggg cctgcccagc 1140
 ttcgagaatc tggctcgccga gaacgtgaag cccccaagg tggaccctgc cacatacggc 1200
 atcatcgtgc cgtgtctgac cagcctgttc aacaaggtgg agacagccgt gggcgccaag 1260
 gtgtccgacg agatctggaa ctacaacagc cccgacgtgt ccgagagcga ggaaagcctg 1320
 agcgacgact tcttcgacta cccctacgac gtgcccagct acgcctgatg actcgagtct 1380
 agagggcccc tttaaacccg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagttg ccagccatct 1440
 gttgtttgcc cctccccgt gccttccttg acctggaag gtgccactcc cactgtcctt 1500
 tcctaataaaa atgaggaaat tgcacgcac tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg 1560
 ggtgggggtg ggcaggacag caagggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg 1620
 gatgcggtg gctctatggc ttctactggg cggttttatg gacagcaagc gaaccggaat 1680
 tgccagctgg ggcgccctct ggtaagggtt ggaagccctg caaagtaaac tggatggctt 1740
 tcttgccgcc aaggatctga tggcgaggat gatcaagctc tgatcaagag acaggatgag 1800
 gatcgtttcg catgattgaa caagatggat tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtgg 1860
 agaggctatt cggctatgac tgggcacaac agacaatcgg ctgctctgat gccgctgtg 1920
 tccggtgtc agcgaggagg cgcgggttc tttttgtcaa gaccgacctg tccggtgccc 1980
 tgaatgaact gcaagacgag gcagcgcggc tatcgtggct ggccacgac ggcgttcctt 2040
 gcgcagctgt gctcgacgtt gtactgaag cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag 2100
 tgccggggca ggatctcctg tcacttcacc ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg 2160
 ctgatgcaat gcggcggtg catacgctt atccggctac ctgcccattc gaccaccaag 2220

cgaaacatcg catcgagcga gcacgtactc ggatggaagc cggctcttgct gatcaggatg 2280
 atctggacga agagcatcag gggctcgcgc cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcga 2340
 gcatgcccga cggcgaggat ctctgctgta cccatggcga tgcctgcttg ccgaatatca 2400
 tgggtgaaaa tggccgcttt tctggattca tgcactgtgg ccggctgggt gtggcggacc 2460
 gctatcagga catagcgttg gctacccgtg atattgctga agagcttggc ggcaaatggg 2520
 ctgaccgctt cctcgtgctt tacggtatcg ccgctcccga ttcgcagcgc atcgcttctt 2580
 atcgcttctt tgacgagttc ttctgaatta ttaacgctta caatttcctg atgcggtatt 2640
 ttctccttac gcatctgtgc ggtattttcac accgcatcag gtggcacttt tcggggaaat 2700
 gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg 2760
 agacaataac cctgataaat gcttcaataa tagcacgtgc taaaacttca tttttaattt 2820
 aaaaggatct aggtgaagat cctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag 2880
 ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct 2940
 ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt 3000
 tgtttgccgg atcaagagct accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg 3060
 cagataccaa atactgttct tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct 3120
 gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc 3180
 gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca agacgatagt taccgataa ggcgagcg 3240
 tcgggctgaa cgggggggtc gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa 3300
 ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg 3360
 gacaggatct cggtaagcgg cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg 3420
 ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga 3480
 tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt 3540
 ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt gtcacatgt tctt 3584

<210> 38

<211> 4274

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 质粒2

<400> 38

gctgcttcgc gatgtacggg ccagatatac gcgttgacat tgattattga ctagttatta 60
 atagtaatca attacgggggt cattagttca tagcccatat atggagtctc gcgttacata 120
 acttacggta aatggcccgcc ctggtgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 180
 aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggaacttc cattgacgtc aatgggtgga 240
 gtattttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc 300
 ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcttgccat tatgccagat acatgacctt 360
 atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat 420
 gcggtttttg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 480
 tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc 540

```

aaaatgtcgt aacaactccg ccccatgtgac gcaaattgggc ggtaggcgtg tacggtggga 600
ggtctatata agcagagctc tctggctaac tagagaaccc actgcttact ggcttatcga 660
aattaatacg actcactata gggagaccca agctggctag cgtttaaact taagcttggt 720
accgagctcg gatccgccac catggactgg acctggattc tgttcctggt ggccgctgcc 780
acacgggtgc acagcatgcg gaagctggct atcctgagcg tgtccagctt cctgttcgtg 840
gaggccctgt tccaagagta ccagtgtac ggcagcagca gcaacacaag agtgctgaac 900
gagctgaact acgacaacgc cggcaccaac ctgtacaacg agctggaaat gaactactac 960
ggcaagcagg aaaactggtg cagcctgaag aagaacagcc ggtccctggg cgagaacgac 1020
gacggcaaca acaacaacgg cgacaacggc agagagggca aggacgagga caagcgggat 1080
ggcaacaacg aggacaacga gaagctgcgg aagcccaagc acaagaagct gaagcagccc 1140
ggcgacggca accccgaccc caacgccaac cccaacgtgg accccaatgc caatcctaata 1200
gtcgatccca acgctaaccc aaatgtcgac cctaacgcaa atcctaacgc caatcccaat 1260
gcaaaccccta atgccaaccc aaatgctaata ccaaacgcaa accccaatgc taaccccaac 1320
gctaacccta atgcaaatcc aaatgccaac cccaacgcaa acccaaacgc caatcccaac 1380
gctaataccta acgctaaccc caacgccaat cctaacgcaa acccaaacgc taaccccaat 1440
gccaaaccca atgcaaatcc taatgctaata cctaacgcta atccaaatgc aaatccaaac 1500
gctaataccta atgccaaccc taacgcaaac cccaacgcaa atccaaatgc taaccccaat 1560
gcaaatccca acgccaatcc aaacgcaaat ccaaatgccaa atcctaatagc aaaccctaata 1620
gcaaatccca atgctaatacc taatgctaata ccaaacaga acaaccagg caacggccag 1680
ggccacaaca tgcccaacga cccaaccgg aacgtggacg agaatgccaa tgccaacaac 1740
gccgtgaaga acaacaacaa tgaggaaccc agcgacaagc acatcgagca gtacctcaag 1800
aagatccaga acagcctgag caccgagtgg agcccctgta gcgtgacctg cggcaacggc 1860
atccaagtcc ggatcaagcc cggcagcgcc aacaagccca aggacgagct ggattacgag 1920
aacgacatcg agaagaaaat ctgcaagatg gaaaagtgc gcagcgtgtt caacgtggtc 1980
aacagcagca tcggcctgat catggtgctg agctttctgt tcttcaacta cccctacgac 2040
gtgcccgact acgcctgatg actcgagtct agagggcccg tttaaaccgg ctgatcagcc 2100
tcgactgtgc cttctagtgt ccagccatct gttgtttgcc cctccccctg gccttccttg 2160
accctggaag gtgccactcc cactgtcctt tcttaataaa atgaggaaat tgcacgcat 2220
tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg ggtggggtgg ggcaggacag caagggggag 2280
gattgggaag acaatagcag gcatgctggg gatgcggtgg gctctatggc ttctactggg 2340
cggttttatg gacagcaagc gaaccggaat tgccagctgg ggcgccctct ggtaaggttg 2400
ggaagccctg caaagtaaac tggatggctt tcttgccgc aaggatctga tggcgaggg 2460
gatcaagctc tgatcaagag acaggatgag gatcgtttcg catgattgaa caagatggat 2520
tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtgg agaggctatt cggctatgac tgggcacaac 2580
agacaatcgg ctgctctgat gccgccgtgt tccggctgtc agcgcagggg cgcccgttc 2640
ttttgtcaa gaccgacctg tccggtgccc tgaatgaact gcaagacgag gcagcgcggc 2700
tatcgtggct ggccacgacg ggcgttcctt gcgcagctgt gctcgacgtt gtcactgaag 2760
cgggaagggg ctggctgcta ttgggcgaag tgccggggca ggatctcctg tcatctcacc 2820
ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg ctgatgcaat gcggcggtg catagccttg 2880

```

atccggctac ctgcccattc gaccaccaag cgaaacatcg catcgagcga gcacgtactc 2940
 ggatggaagc cggctctgtc gatcaggatg atctggacga agagcatcag gggctcgcgc 3000
 cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcga gcatgcccga cggcgaggat ctcgtcgtga 3060
 cccatggcga tgccctgcttg ccgaatatca tgggtggaaa tggccgcttt tctggattca 3120
 tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggacc gctatcagga catagcgttg gctacccgtg 3180
 atattgctga agagcttggc ggcgaatggg ctgaccgctt cctcgtgctt tacggtatcg 3240
 ccgctcccga ttcgcagcgc atcgcccttct atcgcccttct tgacgagttc ttctgaatta 3300
 ttaacgctta caatttcctg atgcggtatt ttctccttac gcattctgtc ggtatttcac 3360
 accgcatcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc 3420
 taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa 3480
 tagcacgtgc taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat cttttttgat 3540
 aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta 3600
 gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct tttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa 3660
 acaaaaaaac caccgctacc agcgggtggt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt 3720
 tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct tctagtgtag 3780
 ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta 3840
 atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca 3900
 agacgatagt taccggataa ggcgagcgg tcgggctgaa cgggggggtc gtgcacacag 3960
 cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa 4020
 agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaaaggc cagggtcgga 4080
 acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc 4140
 gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc 4200
 ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt 4260
 gctcacatgt tctt 4274

<210> 39

<211> 4736

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 质粒3

<400> 39

gctgcttcgc gatgtacggg ccagatatac gcgttgacat tgattattga ctagttatta 60
 atagtaataca attacgggggt cattagtcca tagcccatat atggagttcc gcgttacata 120
 acttacggta aatggcccg cttggtgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 180
 aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggaacttc cattgacgtc aatgggtgga 240
 gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc 300
 ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt 360
 atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat 420
 gcggtttttg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 480

```

tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc 540
aaaatgtcgt aacaactccg ccccatgtac gcaaattgggc ggtaggcgtg tacggtggga 600
ggtctatata agcagagctc tctggctaac tagagaacct actgcttact ggcttatcga 660
aattaatacg actcactata gggagaccca agctggctag cgtttaaact taagcttggt 720
accgagctcg gatccgccac catggactgg acctggattc tgttcctcgt cgcagctgcc 780
accagagtgc acagcaagca catcctgtac atcagcttct acttcacccg ggtgaacctg 840
ctgatcttcc acatcaacgg caagatcatc aagaacagcg agaaggacga gatcatcaaa 900
agcaacctgc ggagcggcag cagcaacagc cggaaccgga tcaacgagga aaagcacgag 960
aagaaacacg tgctgagcca caacagctac gaaaagacca agaacaatga gaacaacaag 1020
ttcttcgaca aggacaaaaga actgaccatg agcaacgtga agaactgtgc ccagaccaac 1080
ttcaagagcc tgctgcggaa cctgggcgtg agcgagaaca tcttcctgaa agagaacaag 1140
ctgaacaaaag agggcaagct gatcgagcac atcatcaacg acgacgacga taagaagaag 1200
tacatcaagg gccaggacga gaaccggcag gaagatctgg aagagaaggc cgccaaagag 1260
aactgcagg gccagcagag cgacctggaa caggaacggc tggccaaaga aaagctgcag 1320
gaacagcagt ccgacagcga gcaggaaaga ctggctaaag agaaactcca agagcagcag 1380
tctgacttgg agcaggaacg cctcgcaaaa gagaagtgc aagagcaaca gtccgatctg 1440
gaacaagagc gcctcgctaa agaaaaactt caggaacaac agagcgattt ggagcaagag 1500
cggagagcca aagagaaatt gcaggaacaa caatctgacc tcgaacagga aagaagggcc 1560
aaagagaagc ttcaagaaca acaaagtgc cttgagcaag agaggcgggc taaagaaaaa 1620
ttgcaagaac agcagcggga tctcgaacag cggaaggccg acaccaagaa gaacctggaa 1680
cggaagaaaag aacacggcga cgtgctggcc gaggacctgt acggcagact ggaaatcccc 1740
gccatcgagc tgcccagcga gaacgagcgg ggctactaca tccccacca gagcagcctg 1800
ccccaggaca accggggcaa cagcagagac agcaaagaga tcagcatcat cgagaaaaca 1860
aaccgggaga gcatcaccac caacgtggag ggacagcggg acatccacaa gggccacctg 1920
gaagaaaaga aggacggcag catcaagccc gagcagaaag aggacaagag cgccgacatc 1980
cagaaccaca ccctggaaac cgtgaacatc agcgacgtga acgacttcca gatcagcaag 2040
tacgaggatg agatcagcgc cgagtacgac gacagcctga tcgacgagga agaggacgac 2100
gaggacctgg acgagttcaa gcccacgtg cagtacgaca acttccagga cgaggaaaac 2160
atcggcacatc acaaagagct ggaagatctg atcgagaaga acgagaacct ggatgatctg 2220
gacgagggca tcgagaagtc cagcgaggaa ctgagcgagg aaaagatcaa gaagggcaag 2280
aagtacgaga aaactaagga caacaacttc aagcccaacg acaagagcct gtacgatgag 2340
cacatcaaga agtacaaaaa cgacaaacag gtgaacaaag aaaaagagaa gttcatcaag 2400
tccctgttcc acatcttcga cggcgacaac gagatcctgc agatcgtgga tgagctgtcc 2460
gaggacatca ccaagtactt catgaagctg taccctacg acgtgccga ctacgcctga 2520
tgactcgagt ctagagggcc cgtttaaacc cgctgatcag cctcgactgt gccttctagt 2580
tgccagccat ctgttgtttg cccctcccc gtgccttctt tgacctgga aggtgccact 2640
cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat 2700
tctattctgg ggggtggggt ggggcaggac agcaaggggg aggattggga agacaatagc 2760
aggcatgctg gggatgcggt gggctctatg gcttctactg ggcggtttta tggacagcaa 2820

```


gcgaaccgga attgccagct ggggcgccct ctggtaaggt tgggaagccc tgcaaagtaa 2880
 actggatggc tttcttgccg ccaaggatct gatggcgagc gggatcaagc tctgatcaag 2940
 agacaggatg aggatcggtt cgcatgattg aacaagatgg attgcacgca ggttctccgg 3000
 ccgcttgggt ggagaggcta ttcggctatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg 3060
 atgccgccgt gttccggctg tcagcgcagg ggcgcccggt tctttttgtc aagaccgacc 3120
 tgtccggtgc cctgaatgaa ctgcaagacg aggcagcgcg gctatcgtgg ctggccacga 3180
 cgggcgttcc ttgcgcagct gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg gactggctgc 3240
 tattgggcga agtgccgggg caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct gccgagaaag 3300
 tatccatcat ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgtc tgatccggct acctgcccac 3360
 tcgaccacca agcgaacatc cgcatcgagc gagcacgtac tcggatggaa gccggtcttg 3420
 tcgatcagga tgatctggac gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgcc 3480
 ggctcaaggc gagcatgccc gacggcgagg atctcgtcgt gacctatggc gatgcctgct 3540
 tgccgaatat catggtggaa aatggccgct tttctggatt catcgactgt ggccggctgg 3600
 gtgtggcgga ccgctatcag gacatagcgt tggctaccgc tgatattgct gaagagcttg 3660
 gcggcgaatg ggctgaccgc ttcctcgtgc tttacggtat cgccgctccc gattcgcagc 3720
 gcatcgccct ctatcgccct cttgacgagt tcttctgaat tattaacgct tacaatttcc 3780
 tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcac aggtggcact 3840
 tttcggggaa atgtgcgcgg aaccctattt tgtttatttt tctaaataca ttcaaataatg 3900
 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatagcacgt gctaaaactt 3960
 catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaatac 4020
 ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct 4080
 tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta 4140
 ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc 4200
 ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtt cttctagtgt agccgtagt aggccaccac 4260
 ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgcctctgc taatcctgtt accagtggct 4320
 gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat 4380
 aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg 4440
 acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccga 4500
 gggagaaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg 4560
 gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga 4620
 cttgagcgtc gattttttgt atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc 4680
 aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctt 4736

<210> 40

<211> 4715

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 质粒4

<400> 40

gctgcttcgc gatgtacggg ccagatatac gcgttgacat tgattattga ctagttatta 60
 atagtaataca attacggggt cattagttca tagcccatat atggagttcc gcgttacata 120
 acttacggta aatggcccg ctaggtgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 180
 aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga 240
 gtattttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc 300
 ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt 360
 atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat 420
 gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 480
 tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaatcaac gggactttcc 540
 aaaatgtcgt aacaactccg cccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga 600
 ggtctatata agcagagctc tctggctaac tagagaacct actgcttact ggcttatcga 660
 aattaatacg actcactata gggagacca agctggctag cgtttaaact taagcttgggt 720
 accgagctcg gatccgccac catggactgg acctggattc tgttcttgggt ggccgctgct 780
 acaagagtgc acagcaacca cctgggcaac gtgaagtacc tggatgatcg gtctctgatc 840
 ttcttcgacc tgtttctggt gaacggccgg gacgtgcaga acaacatcgt ggacgagatc 900
 aagtaccggg aggaagtgtg caacgacgag gtggacctgt acctgctgat ggactgcagc 960
 ggcagcatca gacggcacia ctaggtgaac cacgccgtgc ccctggccat gaagctgatc 1020
 cagcagctga acctgaacga gaacgccatc cacctgtacg tgaacgactt cagcaacaac 1080
 gccaaagaga tcatccggct gcacagcgac gccagcaaga acaaagagaa ggccctgatc 1140
 atcatcaaga gcctgctgag caccaacctg ccctacggcc ggaccaacct gtctgacgct 1200
 ctgctgcagg tgcggaagca cctgaacgac cggatcaacc gggagaacgc caaccagctg 1260
 gtggtgatcc tgaccgacgg catccccgac agcatccagg acagcctgaa agagagccgg 1320
 aagctgaacg acagaggcgt gaagatcgcc gtgttcggca tcggccaggg catcaacgtg 1380
 gccttcaaca gattcctggt gggctgtcac ccagcgcag gcaagtcaa cctgtacgcc 1440
 gacagcgctt gggagaacgt gaagaatgtg atcgggccct tcatgaaggc cgtgtgcgtg 1500
 gaggtggaga aaaccgccag ctgcggcgtg tgggatgagt ggagcccctg cagcgtgacc 1560
 tgtggcaagg gcaccagaag ccggaagcgg gagatcctgc acgagggtg caccagcgag 1620
 ctgcaggaac agtgcgaaga ggaacggtgc cccccaaga gggaaccctt ggacgtgccc 1680
 cacgagcccc aggacgacca gccagacct agaggcgaca acttcgccgt ggagaagccc 1740
 gaggaaaaaca tcatcgacaa caacccccag gaaccagcc ccaacctga ggaaggcaag 1800
 ggcgagaacc ccaacggctt cgacctggac gagaacccc agaatcccc caaccccgac 1860
 atccccgagc aggaacccaa catcctgag gacagcgaga aagaggtgcc cagcgacgtc 1920
 cccaagaatc ccgaggatga ccgggaagag aacttcgaca tcccaagaa gcctgagaac 1980
 aagcacgaca accagaacaa cctgccaac gacaagagcg accggtacat ccctacagc 2040
 cccctgcccc ccaaggtgct ggacaacgag cggaagcaga gcgaccccc gagccaggac 2100
 aacaacggca accggcacgt gcccaacagc gaggaccggg agacaagacc ccacggccgg 2160
 aacaacgaga accggtccta caaccggaag tacaacgaca ccccaagca ccccgagcgg 2220
 gaggaacacg agaaacccga caacaacaag aagaaggcg gcagcgacaa caagtacaag 2280
 attgccggcg gaatcgctgg cggactggcc ctgctggctt gtgccgcctt ggcctacaag 2340

```

tttgtggtgc ctggcgccgc tacaccttat gccggcgagc ctgccccctt tgacgagaca 2400
ctgggcgaag aggacaagga cctggatgag cccgagcagt tccggctgcc cgaagagaac 2460
gagtggaaact acccctacga cgtgccccgac tacgcctgat gactcgagtc tagagggcc 2520
gtttaaaccc gctgatcagc ctcgactgtg ctttctagtt gccagccatc tgttgtttgc 2580
ccctcccccg tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa 2640
aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtggggtg 2700
gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg 2760
ggctctatgg cttctactgg gcggttttat ggacagcaag cgaaccggaa ttgccagctg 2820
gggcgcccctc tggtaaagtt gggaagccct gcaaagtaaa ctggatggct ttcttgccgc 2880
caaggatctg atggcgagg ggatcaagct ctgatcaaga gacaggatga ggatcgtttc 2940
gcatgattga acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttggttg gagaggctat 3000
tcggctatga ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg ttccggctgt 3060
cagcgagggg gcgcccgtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc ctgaatgaac 3120
tgcaagacga ggcagcgcg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct tgcgcagctg 3180
tgctcgacgt tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa gtgccggggc 3240
aggatctcct gtcatctcac cttgtcctg ccgagaaagt atccatcatg gctgatgcaa 3300
tgccgcggtc gcatacgctt gatccggcta cctgccatt cgaccaccaa gcgaaacatc 3360
gcatcgagcg agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat gatctggacg 3420
aagagcatca ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg agcatgccc 3480
acggcgagga tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatata atggtgga 3540
atggccgctt ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac cgctatcagg 3600
acatagcggt ggctaccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg gctgaccgt 3660
tcctcgtgct ttacggtatc gccgtcccc attcgcagcg catcgcttc tategccttc 3720
ttgacgagtt cttctgaatt attaacgctt acaatttcct gatgcggtat tttctcctta 3780
cgcatctgtg cggtatattc caccgcatca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga 3840
acccctattt gtttattttt ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa 3900
ccctgataaa tgcttcaata atagcacgtg ctaaaacttc atttttaatt taaaaggatc 3960
taggtgaaga tcctttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc 4020
cactgagcgt cagaccccg agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg 4080
cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa ccaccgtac cagcggtggg ttgtttgccg 4140
gatcaagagc taccaactct tttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca 4200
aatactgttc ttctagtgtg gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg 4260
cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg 4320
tgtcttaccg ggttggaact aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga 4380
acgggggggt cgtgcacaca gcccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac 4440
ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat 4500
ccggtaaagc gcagggtcgg aacaggagag cgcacgagg agcttccagg gggaaacgcc 4560
tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga 4620
tgctcgtcag gggggcggag cctatgga  aacgccagca acgcgcctt tttacggttc 4680

```

ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg ttctt 4715

<210> 41

<211> 4118

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 质粒5

<400> 41

```

gctgcttcgc gatgtacggg ccagatatac gcgttgacat tgattattga ctagttatta 60
atagtaataca attacgggggt cattagttca tagcccatat atggagttcc gcgttacata 120
acttacggta aatggcccg ctaggtgacc gccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 180
aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga 240
gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagt tatcatatgc caagtacgcc 300
ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt 360
atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat 420
gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 480
tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaatcaac gggactttcc 540
aaaatgtcgt aacaactccg ccccatgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga 600
ggtctatata agcagagctc tctggctaac tagagaacct actgcttact ggcttatcga 660
aattaatacg actcactata gggagacca agctggctag cgtttaact taagcttggt 720
accgagctcg gatccggcac catggactgg acctggattc tgttcctggt ggccgctgcc 780
acacgggtgc acagcatgcg gaagctggct atcctgagcg tgtccagctt cctgttcgtg 840
gaggccctgt tccaagagta ccagtgtac ggcagcagca gcaacacaag agtgtgaac 900
gagctgaact acgacaacgc cggcaccaac ctgtacaacg agctggaaat gaactactac 960
ggcaagcagg aaaactggta cagcctgaag aagaacagcc ggtccctggg cgagaacgac 1020
gacggcaaca acaacaacgg cgacaacggc agagagggca aggacgagga caagcgggat 1080
ggcaacaacg aggacaacga gaagctgcgg aagcccaagc acaagaagct gaagcagccc 1140
ggcgacggca accccgaccc caacgccaac cccaacgtgg accccaatgc caatcctaata 1200
gtcgatccca acgctaacct aaatgtcgac cctaacgcaa atcctaacgc caatcccaat 1260
gcaaacctta atgccaacct aaatgctaata ccaaacgcaa accccaatgc taaccccaac 1320
gctaacccta atgcaaatcc aaatgccaac cccaacgcaa acccaaagc caatcccaac 1380
gctaataccta acgtaacct caacgccaat cctaacgcaa acccaaagc taaccccaat 1440
gccaacccca atgcaaatcc taatgctaata cctaacgcta atccaaatgc aaatccaaac 1500
aagaacaacc agggcaacgg ccagggccac aacatgccc acgaccccaa ccggaacgtg 1560
gacgagaatg ccaatgcca caacgccgtg aagaacaaca acaatgagga acccagcgac 1620
aagcacatcg agcagtacct caagaagatc cagaacagcc tgagcaccga gtggagcccc 1680
tgtagcgtga cctgcggcaa cggcatccaa gtccggatca agcccgagc cgccaacaag 1740
cccaaggacg agctggatta cgagaacgac atcgagaaga aaatctgcaa gatggaaaag 1800
tgcagcagcg tgttcaacgt ggtcaacagc agcatcgcc tgatcatggt gctgagcttt 1860

```

ctgttccctca actaccctta cgacgtgccc gactacgcct gatgactcga gtctagaggg 1920
 cccgttttaaa cccgctgata agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttggt 1980
 tgccccctccc ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgccca ctcccactgt cctttcctaa 2040
 taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg 2100
 gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg 2160
 gtgggctcta tggcttctac tgggcggttt tatggacagc aagcgaaccg gaattgccag 2220
 ctggggcgcc ctctggtaag gttgggaagc cctgcaaagt aaactggatg gctttcttgc 2280
 cgccaaggat ctgatggcgc aggggatcaa gctctgatca agagacagga tgaggatcgt 2340
 ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg caggtttctc ggccgcttgg gtggagaggc 2400
 tattcggcta tgactgggca caacagacaa tcggctgtc tgatgccgc gtgttccggc 2460
 tgtcagcgca ggggcgcccc gttctttttg tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg 2520
 aactgcaaga cgaggcagcg cggtatcgt ggctggccac gacgggcgtt ccttgccgag 2580
 ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc gaagtccgg 2640
 ggcaggatct cctgtcatct caccttgtc ctgccagaa agtatccatc atggctgatg 2700
 caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg ctacctgcc attcgaccac caagcgaac 2760
 atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg 2820
 acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag gcgagcatgc 2880
 ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccatg gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg 2940
 aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact gtggccggct ggggtgtggcg gaccgctatc 3000
 aggacatagc gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc 3060
 gcttctctgt gctttacggt atcgccgtc ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc 3120
 ttcttgacga gttcttctga attattaacg cttacaattt cctgatgcgg tattttctcc 3180
 ttacgcatct gtgcggtatt tcacaccgca tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc 3240
 ggaaccctta tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct catgagacaa 3300
 taaccctgat aaatgcttca ataatagcac gtgctaaaac ttcattttta atttaaaagg 3360
 atctaggtga agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg 3420
 ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt 3480
 ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg 3540
 ccggatcaag agctaccaac tctttttccg aaggttaactg gcttcagcag agcgagata 3600
 ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca 3660
 ccgcctacat acctcgctct gctaactctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag 3720
 tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc 3780
 tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga 3840
 tacttacagc gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aaggagaaa ggcgagcagg 3900
 tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac 3960
 gcctggatc tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg 4020
 tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg 4080
 ttcttgacct tttgctggcc ttttctcac atgttctt 4118

<210> 42

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫原氨基酸序列#19

<400> 42

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val

1

5

10

15

His Ser

PfConCS与Genbank CS 序列的同源性百分比					
登录号	同源性%	登录号	同源性%	登录号	同源性%
AB116602	98.8	AF540454	97.5	AF540479	98.8
AB116603	99.3	AF540458	97.2	AF540480	97.6
AB116604	99.3	AF540459	97.5	AF540481	99.2
AB116605	99.8	AF540460	97.2	AF540482	98.0
AB116606	99.8	AF540461	97.4	AF540483	98.1
AB116607	99.8	AF540462	97.5	AF540484	98.2
AB121010	98.8	AF540463	97.2	AF540485	97.0
AB121015	98.8	AF540464	97.7	AF540486	98.1
AB121016	99.3	AF540465	98.2	AF540487	98.3
AB121017	99.3	AF540466	98.1	AF540488	98.5
AB121018	98.3	AF540467	97.6	AY870439	99.5
AB121019	98.3	AF540468	97.6	M15505	98.3
AB121021	97.9	AF540469	98.2	M19752	99.3
AB121022	99.3	AF540470	98.2	M83149	99.0
AB121024	98.2	AF540471	98.2	M83150	98.1
AF540442	98.5	AF540472	99.0	M83152	99.0
AF540444	97.9	AF540473	97.4	M83155	99.0
AF540445	98.2	AF540474	98.2	M83156	98.1
AF540446	98.2	AF540475	98.0	M83158	99.0
AF540449	97.7	AF540476	98.4	M83161	97.6
AF540452	97.6	AF540477	98.7	M83163	98.1
AF540453	97.6	AF540478	98.8	M83173	98.1

图1A

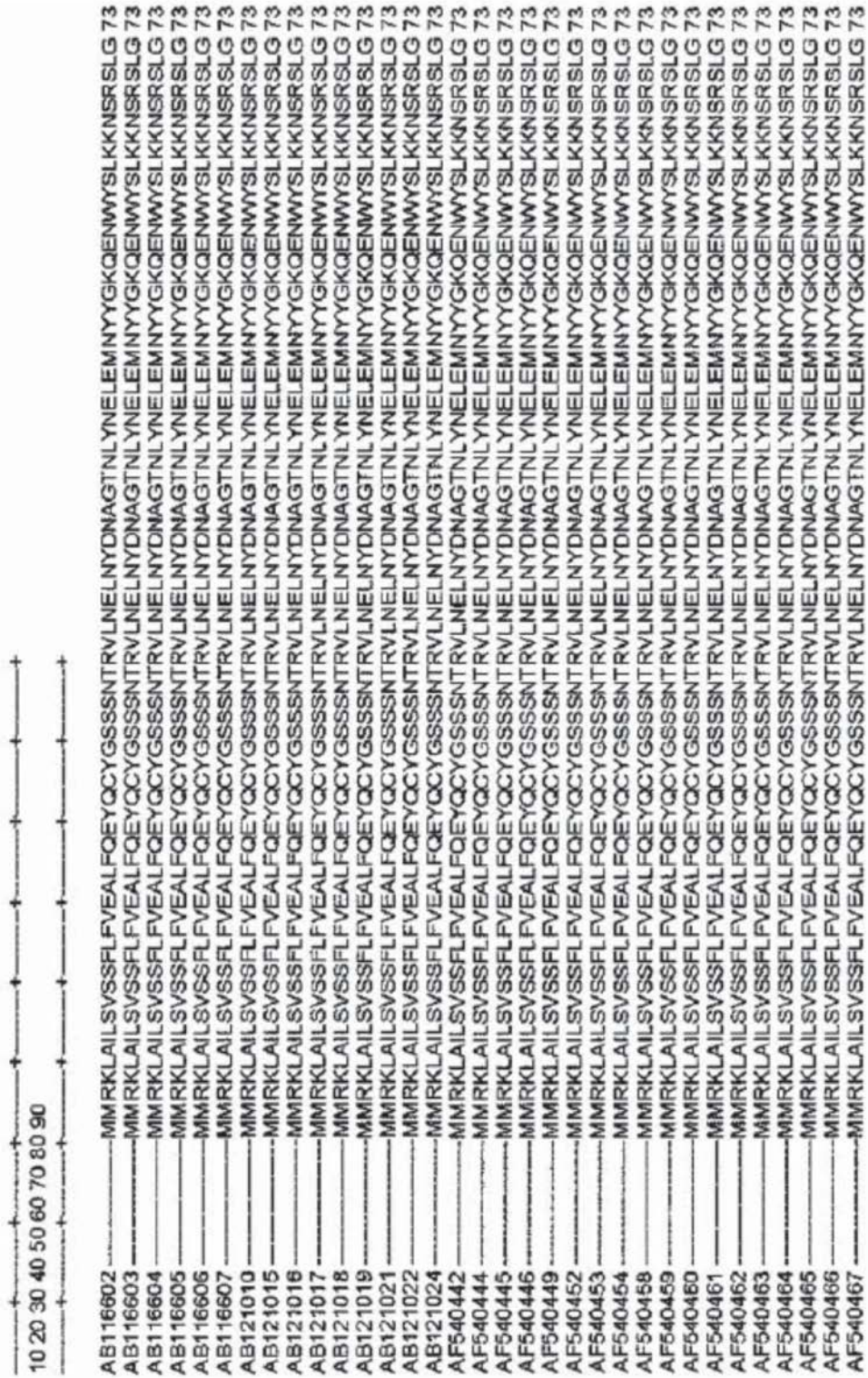


图 1B, 14 页中第 1 页

AF540468 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540469 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540470 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540471 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540472 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540473 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540474 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540475 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540476 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540477 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540478 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540479 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540480 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540481 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540482 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540483 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540484 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540485 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540486 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540487 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AF540488 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
AY870439 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M15505 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M19752 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83149 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83150 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83152 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83155 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83156 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83158 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83161 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83163 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
M83173 -----MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 73
0921078P1 MDWTWMLFLVAAATRVHSMRKLAILSVSSFLFVEALFQEQYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGQENWYSLKKNRSRLG 90

图 1B, 14 页中第 2 页

[illegible]

圖 18, 14 頁中第 3 頁

190	200	210	220	230	240	250	260	270	
AB116602	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB116603	DP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 175
AB116604	DP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB116605	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB116606	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB116607	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB121010	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB121015	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB121016	DP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB121017	DP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB121018	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 179
AB121019	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB121021	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 160
AB121022	DP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 183
AB121024	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 164
AF540442	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 195
AF540444	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 164
AF540445	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 164
AF540446	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 160
AF540449	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 164
AF540452	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 179
AF540453	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 179
AF540454	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 179
AF540458	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 175
AF540459	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 175
AF540460	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 175
AF540461	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 175
AF540462		NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 143
AF540463		NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 143
AF540464	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 195
AF540465	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 179
AF540466		NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 154
AF540467	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 179
AF540468	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ANP 179

图 1B, 14 页中第 5 页

[illegible]

圖 1B, 14 頁中第 6 頁

[illegible]

图 1B, 14 页中第 7 页

[illegible]

图 1B, 14 页中第 8 页

[illegible]

圖 1B, 14 頁中第 9 頁

[illegible]

圖 1B, 14 頁中第 10 頁

460 470 480 490 500 510 520 530 540

AB116602 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 377
 AB116603 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 377
 AB116604 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 385
 AB116605 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 385
 AB116606 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 388
 AB116607 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 393
 AB121010 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 377
 AB121015 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 373
 AB121016 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 389
 AB121017 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 389
 AB121018 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 369
 AB121019 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 381
 AB121021 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 350
 AB121022 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 389
 AB121024 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 350
 AF540442 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 397
 AF540444 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 364
 AF540445 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 354
 AF540446 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 346
 AF540449 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 358
 AF540452 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 373
 AF540453 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 373
 AF540454 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 365
 AF540458 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 357
 AF540459 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 357
 AF540460 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 357
 AF540461 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 353
 AF540462 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 321
 AF540463 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 321
 AF540464 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 373
 AF540465 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 349
 AF540466 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 324
 AF540467 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 373
 AF540468 --- NKNNQGNQGQHNM PND PNRNV DENANANNAVKNNNNEEPSDKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDQL 373

图 1B, 14 页中第 11 页

AF540469 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 373
AF540470 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 373
AF540471 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 373
AF540472 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 373
AF540473 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 373
AF540474 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 373
AF540475 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 369
AF540476 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 341
AF540477 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 373
AF540478 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 369
AF540479 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 369
AF540480 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 377
AF540481 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 317
AF540482 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 326
AF540483 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 329
AF540484 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 353
AF540485 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 341
AF540486 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 397
AF540487 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 443
AF540488 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 393
AY870439 —KNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 381
M15505 -ANPNKNNQGGQHNMMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDEL 403
M19752 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 385
M83149 -ANPNKNNQGGQHNMMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 397
M83150 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSAGKSKDEL 397
M83152 -ANPNKNNQGGQHNMMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 393
M83155 -ANPNKNNQGGQHNMMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 393
M83156 NANPNKNNQGGQHNMMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDEL 413
M83158 -ANPNKNNQGGQHNMMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 393
M83161 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSAGKPKDEL 381
M83163 —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSAGKSKDEL 397
M83173 -ANPNKNNQGGQHNMMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSADKPKDEL 403
Q921078Pl —NKNNQGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDQKIEQYLKRIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL 390

图 1B, 14 页中第 12 页

550 560 570 580

AB116602 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 416
AB116603 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 416
AB116604 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 424
AB116605 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 424
AB116606 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 428
AB116607 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 432
AB121010 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 416
AB121015 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AB121016 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 428
AB121017 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 428
AB121018 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 408
AB121019 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 420
AB121021 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 389
AB121022 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 428
AB121024 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 389
AF540442 NYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 436
AF540444 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 393
AF540445 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 393
AF540446 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 385
AF540449 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 397
AF540452 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540453 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540454 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 404
AF540458 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 396
AF540459 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 396
AF540460 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 396
AF540461 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 392
AF540462 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 360
AF540463 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 360
AF540464 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540465 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 388
AF540466 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 363
AF540467 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540468 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412

图 1B, 14 页中第 13 页

AF540469 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540470 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540471 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540472 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540473 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 392
AF540474 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 392
AF540475 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 408
AF540476 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 380
AF540477 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 412
AF540478 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 408
AF540479 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 408
AF540480 DYANDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 416
AF540481 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 356
AF540482 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 364
AF540483 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 368
AF540484 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 392
AF540485 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 380
AF540486 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 436
AF540487 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 482
AF540488 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 432
AY870439 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 420
M15505 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 442
M19752 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 424
M83149 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 424
M83150 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 436
M83152 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 432
M83155 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 432
M83156 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 452
M83158 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 432
M83161 EYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 420
M83163 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 436
M83173 DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN 442
0921078Pf DYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLNYPYDVPDYA 438

图 1B, 14 页中第 14 页

图1B

序列A名称	长度(aa)	序列B名称	长度(aa)	评分
1 共有序列	591	2 LSA1	1909	95
1 共有序列	591	3 LSA_NRC	456	96

图2A

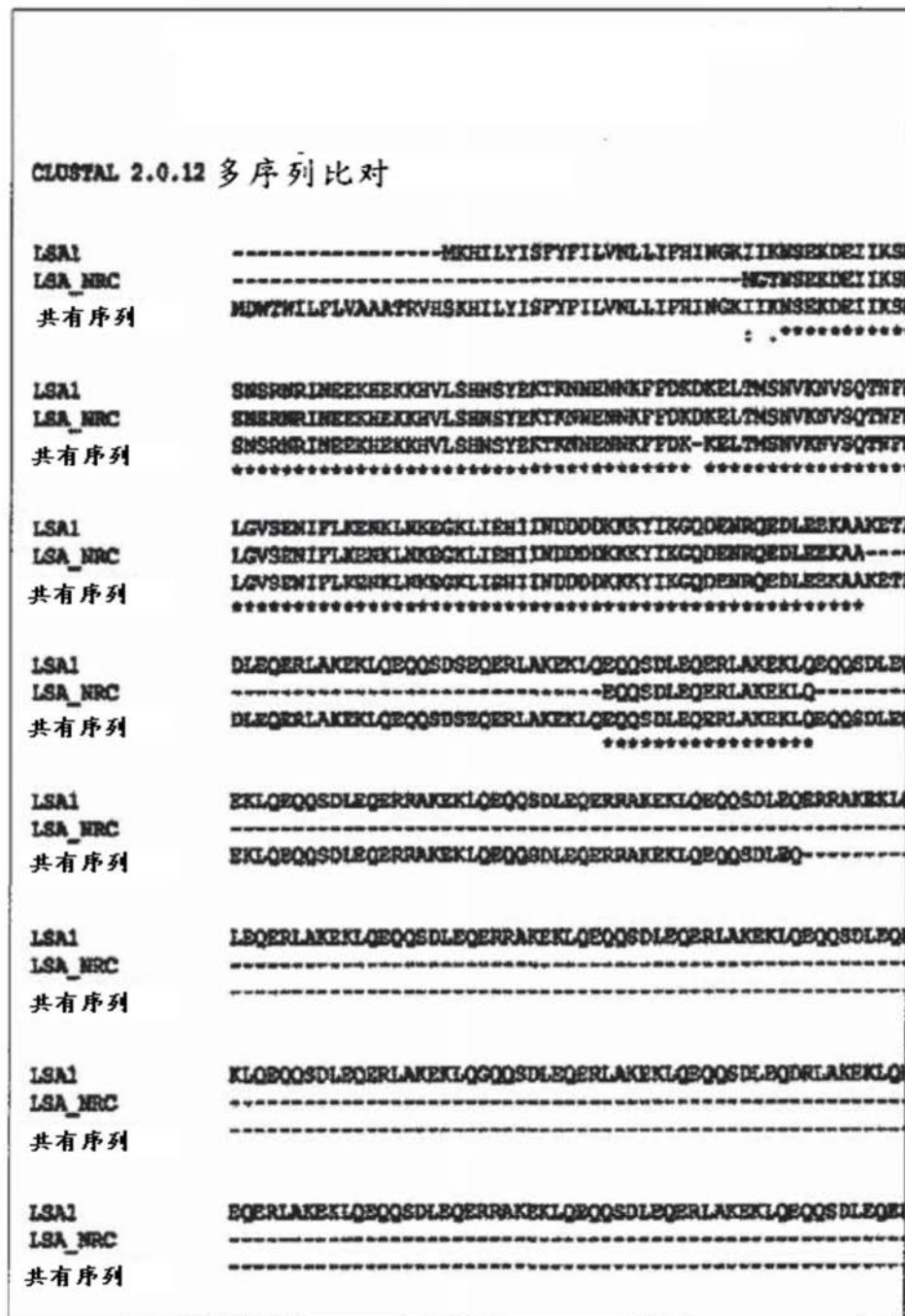


图 2A, 3 页中第 1 页

LSA1	LQEQQSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDSE	523
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	QERLAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKL	583
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	QEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQ	643
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	ERLAKEKLEQEQQSDLEKASKETLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQ	703
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	EQQSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQD	763
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	RLAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQ	823
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	QQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQER	883
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	RAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERRAKEKLEQ	943
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	
LSA1	QSDLEQERRAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERLAKEKLEQEQQSDLEQERL	1003
LSA_NRC	-----	
共有序列	-----	

图 24，3 页中第 2 页


```

LSA1      LQEQQORDLEQERRAKEKLQEQQSDLEQERRAKEKLQEQQSDLEQERLANEKLQEQQORDLE 1543
LSA_NRC   -----
共有序列  -----

LSA1      QERRAKEKLQEQQSDLEQERRAKEKLQEQQSDLEQERRAKEKLQEQQSDLEQERLAKEKL 1603
LSA_NRC   -----
共有序列  -----

LSA1      QEQQSDLEQERLAKEKLQEQQORDLEQKADTKNLERKKEHGDVLAEDLYCRLEIPATL 1663
LSA_NRC   -----ERLAKEKLQEQQORDLEQKADTKNLERKKEHGDVLAEDLYCRLEIPATL 198
共有序列  -----ERRAKEKLQEQQORDLEQKADTKNLERKKEHGDVLAEDLYCRLEIPATL 336
          ** *****

LSA1      PSENERGYIYPHQSSLPQDNRCNSRDSKEISIIKTNRESITTNVEGRDTHKGHLEEK 1723
LSA_NRC   PSENERGYIYPHQSSLPQDNRCNSRDSKEISIIKTNRESITTNVEGRDTHKGHLEEK 258
共有序列  PSENERGYIYPHQSSLPQDNRCNSRDSKEISIIKTNRESITTNVEGRDTHKGHLEEK 396
          *****

LSA1      DGSIKPEQKEDKSADIQNHLETVNI SDVNDFQISKYEDEISAETDDSLIDEEEDDEDLD 1783
LSA_NRC   DGSIKPEQKEDKSADIQNHLETVNI SDVNDFQISKYEDEISAETDDSLIDEEEDDEDLD 318
共有序列  DGSIKPEQKEDKSADIQNHLETVNI SDVNDFQISKYEDEISAETDDSLIDEEEDDEDLD 456
          *****

LSA1      EFKPIVQYDNFQDEENIGIYKELEDLIEKNENLDDLDEGTEKSSEELSEEKIKKGKYEK 1843
LSA_NRC   EFKPIVQYDNFQDEENIGIYKELEDLIEKNENLDDLDEGTEKSSEELSEEKIKKGKYEK 378
共有序列  EFKPIVQYDNFQDEENIGIYKELEDLIEKNENLDDLDEGTEKSSEELSEEKIKKGKYEK 516
          *****

LSA1      TKDNNFKPNOKSLYDEHIKKYNDRQVNNKEREKPKSLPHIFDGDNEILQIVDELSEDIT 1903
LSA_NRC   TKDNNFKPNOKSLYDEHIKKYNDRQVNNKEREKPKSLPHIFDGDNEILQIVDELSEDIT 438
共有序列  TKDNNFKPNOKSLYDEHIKKYNDRQVNNKEREKPKSLPHIFDGDNEILQIVDELSEDIT 576
          *****

LSA1      KYFMKL----- 1909
LSA_NRC   KYFMKLGCSGSPHHHHH 456
共有序列  KYFMKLYFYDVPDYA--- 591
          *****

```

图 2A，3 页中第 3 页

图 2B

PfConTRAP/SSP2 与 Genbank TRAP/SSP2 序列的同源性百分比			
登录号	同源性 %	登录号	同源性 %
AAG12328	98.7	AF544209	98.7
AB006332	97.9	AF544211	98.6
AB006351	98.7	AF544212	99.1
AB006352	98.2	AF544213	98.7
AB006353	98.7	M96805	98.6
AB006354	98.2	M96806	97.8
AB006355	98.4	M96807	97.1
AB006356	98.4	M96808	97.3
AB006357	98.7	M96810	97.5
AB006358	98	M96813	98.7
AB006359	93.7	M96814	98.2
AF249739	98.7	M96815	97.7
AF544201	97.7	X13022	96.8

图3A

PfConTRAP/SSP2 多序列比对

10 20 30 40 50 60 70 80 90

AAG12328 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006332 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006351 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006352 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006353 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006354 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006355 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006356 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006357 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006358 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AB006359 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AF249739 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AF544201 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYHEEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AF544209 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AF544211 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AF544212 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
AF544213 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96805 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96806 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96807 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96808 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96810 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96813 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96814 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
M96815 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
X13022 ----- MNHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYSEEVCNDQV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 73
0822825-PfCon MDWTWILFLVAAATRVHSHLGNVKYL VIVFLIFFDL FLVNGRDVQNNIVDEIKYREEVCNDEV DLYLLMDCSGSIRRHNNWNH AVPLAM 80

图 3B, 7 页中第 1 页

100 110 120 130 140 150 160 170 180

AAG12328 KLIQQLNLNESAIHLYVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIIRSLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006332 KLIQQLNLNENAIHLYLNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006351 KLIQQLNLNENAIHLYLNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006352 KLIQQLNLNENAIHLYLNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006353 KLIQQLNLNENAIHLYVNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006354 KLIQQLNLNESAIHLYVNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006355 KLIQQLNLNENAIHLYLNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006356 KLIQQLNLNENAIHLYLNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006357 KLIQQLNLNENAIHLYVNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006358 KLIQQLNLNESAIHLYLNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AB006359 KLIQQLNLNESAIHLYLNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AF248739 KLIQQLNLNESAIHLYVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AF544201 KLIQQLNLNENAIHLYANVFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AF544209 KLIQQLNLNENTHLYVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AF544211 KLIQQLNLNENAIHLYANVFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AF544212 KLIQQLNLNENAIHLYVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
AF544213 KLIQQLNLNENAIHLYLNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96805 KLIQQLNLNENAIHLYANVFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96806 KLIQQLNLNDNAIHLASVFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96807 KLIQQLNLNDNAIHLVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96808 KLIQQLNLNDNAIHLVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96810 KLIQQLNLNDNAIHLASVFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96813 KLIQQLNLNENAIHLYLNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96814 KLIQQLNLNENAIHLYANVFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
M96815 KLIQQLNLNDNAIHLVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
X13022 KLIQQLNLNDNAIHLVNFSSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIIRSLSTNLPYGRTNLTALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 163
0922925-PICen KLIQQLNLNENAIHLYVNDFFSNNAKEIIRLHSDASKNKEKALIIKSLLSTNLPYGRTNLSALLQVRKHLNDRINRENANQLVILTDG 180

图 3B, 7 页中第 2 页

190 200 210 220 230 240 250 260 270
AAG12328 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006332 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006351 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006352 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006353 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006354 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006355 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006356 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006357 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006358 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AB006359 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AF249739 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AF544201 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AF544203 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AF544211 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AF544212 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
AF544213 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96805 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96806 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96807 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96808 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96810 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96813 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96814 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
M96815 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
X13022 IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 253
0922325-PfCon IPDSIQDSL KESRKL NDRGVKIAVFGIGQGINVAFNRFLVGCHPSDGKCNLYADSAWENVKNVIGPFMKAVCVEVEKTASCGVWDEWSPC 270

图 3B, 7 页中第 3 页

280 290 300 310 320 330 340 350 360

AAG12328 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPDEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006332 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKWEPLDVPDEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006351 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVQKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006352 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFWVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006353 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFVVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006354 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFVVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006355 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006356 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006357 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKWEPLDVPQEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006358 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AB006359 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AF249739 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPDEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AF544201 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPDEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AF544208 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AF544211 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKWEPLDVPQEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AF544212 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPDEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
AF544213 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPDEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96805 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKWEPLDVPQEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96806 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPQEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96807 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPQEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96808 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96810 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPQEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96813 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96814 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKWEPLDVPQEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
M96815 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPKENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
X13022 SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKWEPLDVPDEPEDDQPRRGDNFVQKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 343
0922925-PCOn SVTCGKGTRSRKREILHEGCTSELQEQCEEEERCPKREPLDVPHEPEDDQPRRGDNFAVEKPEENIIDNNPQEPSNPPEEGKGENPNGF 360

图 3B, 7 页中第 4 页

370 380 390 400 410 420 430 440 450

AAG12328 DLDENPENPP.....NPDIQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
AB006332 DLDENPENPP.....NPPNPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 424
AB006351 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
AB006352 DLDENPENPP.....NPDIQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
AB006353 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
AB006354 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
AB006355 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
AB006356 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
AB006357 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
AB006358 DLDENPENPPNPNNPP.....NPPNPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 427
AB006359 DLDENPENPPNPNNPP.....NPPNPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 427
AF249739 DLDENPENPP.....NPDIQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
AF544201 DLDENPENPPNP.....DIPQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
AF544209 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
AF544211 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
AF544212 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
AF544213 DLDENPENPP.....NPDIQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
M96805 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
M96806 DLDENPENPPNP.....DIPERKNIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
M96807 DLDENPENPSNPE.....NPPNPDIQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 424
M96808 DLDENPENPPNPNNPP.....NPPNPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 427
M96810 DLDENPENPPNPNNPP.....NPPNPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
M96813 DLDENPENPP.....NPDIQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRSIPYSPL 418
M96814 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
M96815 DLDENPENPP.....NPPNPDIQQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 421
X13022 DLDENPENPP.....NPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 418
0922925-PICan DLDENPENPP.....NPPNPDIQEENIPEDSEKEVPSDVPKNPEDDREENFDIPKKPENKHDNQNNLPNDKSDRYIPYSPL 435

圖 3B, 7 頁中第 5 頁

460 470 480 490 500 510 520 530 540

AAG12328 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006332 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 514
AB006351 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006352 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006353 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006354 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006355 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006356 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006357 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006358 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AB006359 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 517
AF249739 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 517
AF544201 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AF544209 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
IF544211 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
IF544212 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
AF544213 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
M96805 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
M96806 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
M96807 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 514
M96808 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 517
M96810 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 523
M96813 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
M96814 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
M96815 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 511
X13022 PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 508
0922925-PfCon PPKVLDNERKQSDPQSQDNINGNRHVPNSDRETRPHGRNNEENRSYNRKYNDTPKHPEREEHEKPDNNKKGGSDNKYKAGGIAGGLALL 525

图 3B, 7 页中第 6 页

550 560 570 580 590 600

AAG12328 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006332 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 565
AB006351 ASAGLAYKFVWPGAATPFAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006352 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006353 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006354 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006355 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006356 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006357 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AB006358 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 568
AB006359 ASAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 568
AF249738 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AF544201 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AF544209 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AF544211 ACAGLAYKFVWPGAATPFAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AF544212 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
AF544213 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
M96805 ACAGLAYKFVWPGAATPFAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
M96806 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
M96807 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 565
M96808 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 568
M96810 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 574
M96813 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
M96814 ACAGLAYKFVWPGAATPFAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
M96815 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 562
X13022 ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 559
0922925-PiCon ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 585
0922925-PiCon ACAGLAYKFVWPGAATPYAGERAPFDETLGEEDKDLDEPEQFRLPEENEWN 585

圖3B, 7頁中第7頁

图3B

序列A名称	长度(aa)	序列B名称	长度(aa)	评分
1 共有序列	208	2 CelTOS_3D7_XP001350569.1	182	99

图4A

CLUSTAL 2.0.12 多序列比对

```

共有序列          MDNTWILFLVAAATRVHSMALRRLPVICSFLVFLVFSNVLCFRGNCHNS 50
CelTOS_3D7_XP001350569.1 -----MIALRRLPVICSFLVFLVFSNVLCFRGNCHNS 33
                        *****

共有序列          SSSLYNGSQPIEQLNNSFTSAFLSQSMKIGDDLAEPTISNELVSVLQKN 100
CelTOS_3D7_XP001350569.1 SSSLYNGSQPIEQLNNSFTSAFLSQSMKIGDDLAEPTISNELVSVLQKN 93
                        *****

共有序列          SPTFLSSSPDIKSEVKKHAKSMLEKELIKVGLPSFENLVAENVKPPKVDPA 150
CelTOS_3D7_XP001350569.1 SPTFLSSSPDIKSEVKKHAKSMLEKELIKVGLPSFENLVAENVKPPKVDPA 133
                        *****

共有序列          TYGIIVPVLTSLPFKVETAVCAKVSDEINWYNSPDVSESERSLSDDEFPDY 200
CelTOS_3D7_XP001350569.1 TYGIIVPVLTSLPFKVETAVCAKVSDEINWYNSPDVSESERSLSDDEFPD~ 182
                        *****

共有序列          PYDVFDYA 208
CelTOS_3D7_XP001350569.1 -----

```

图4B

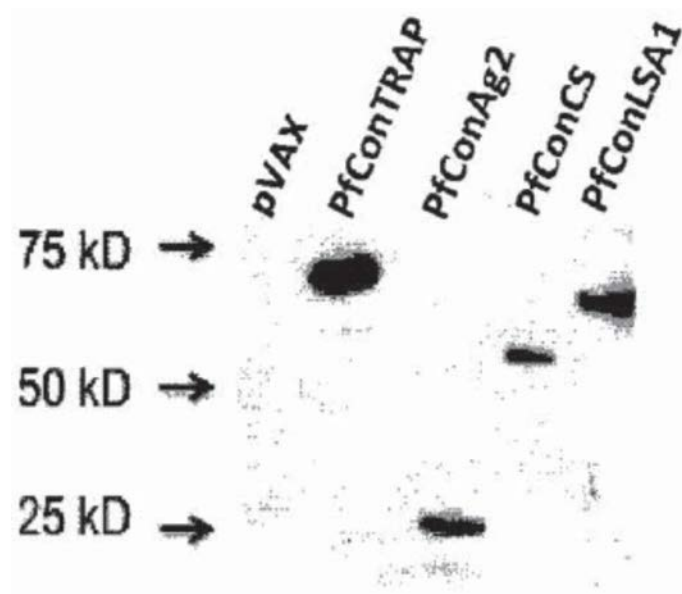


图5

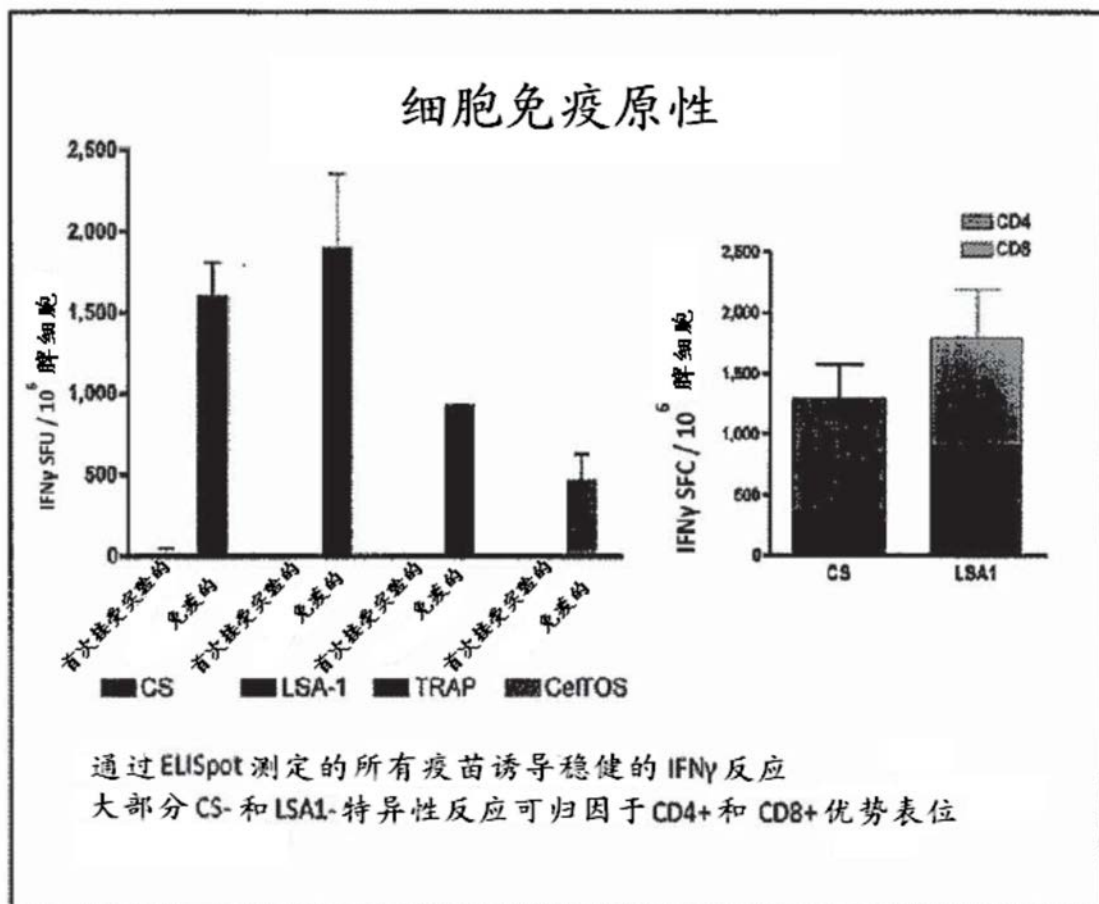


图6A

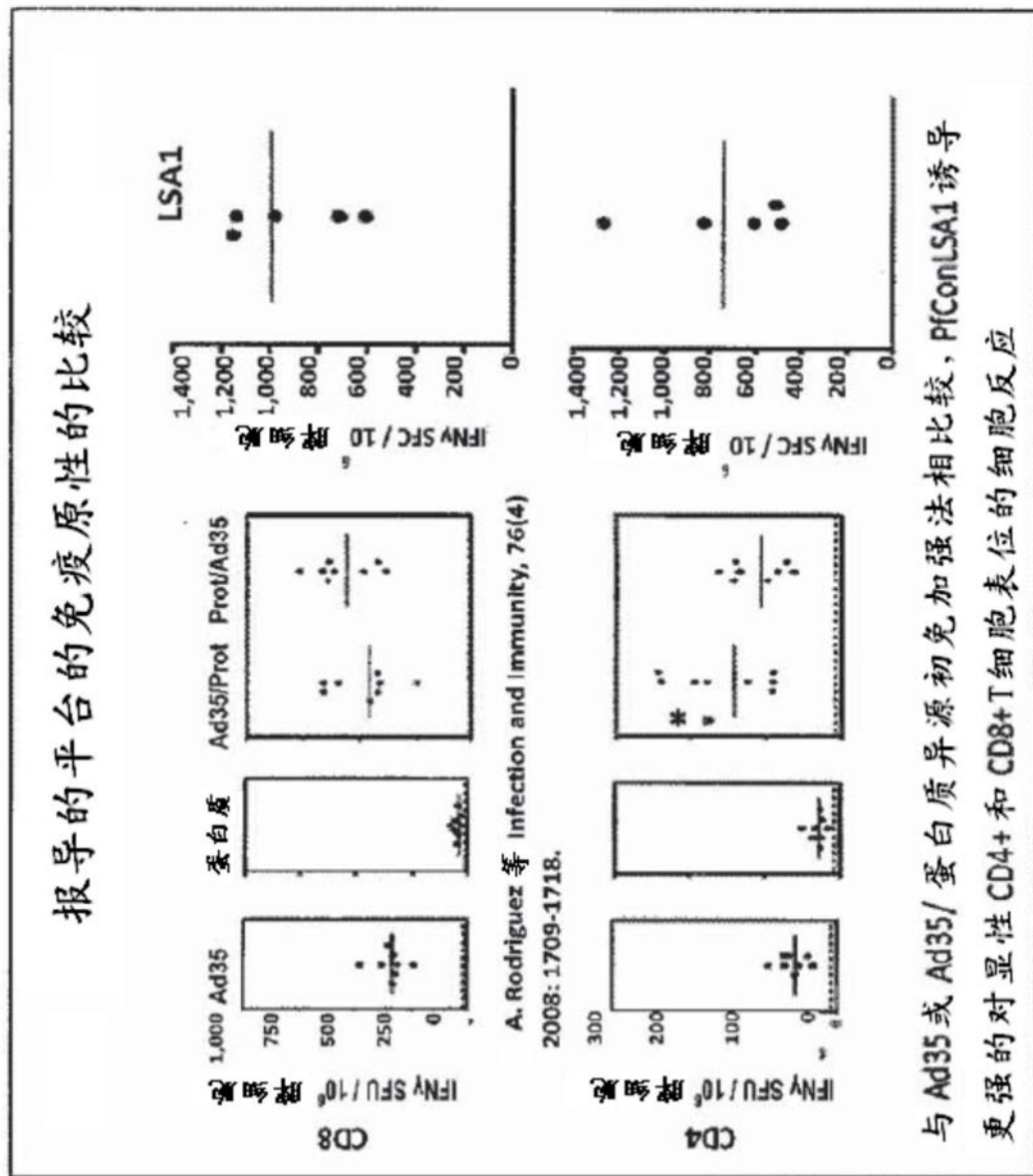


图6B

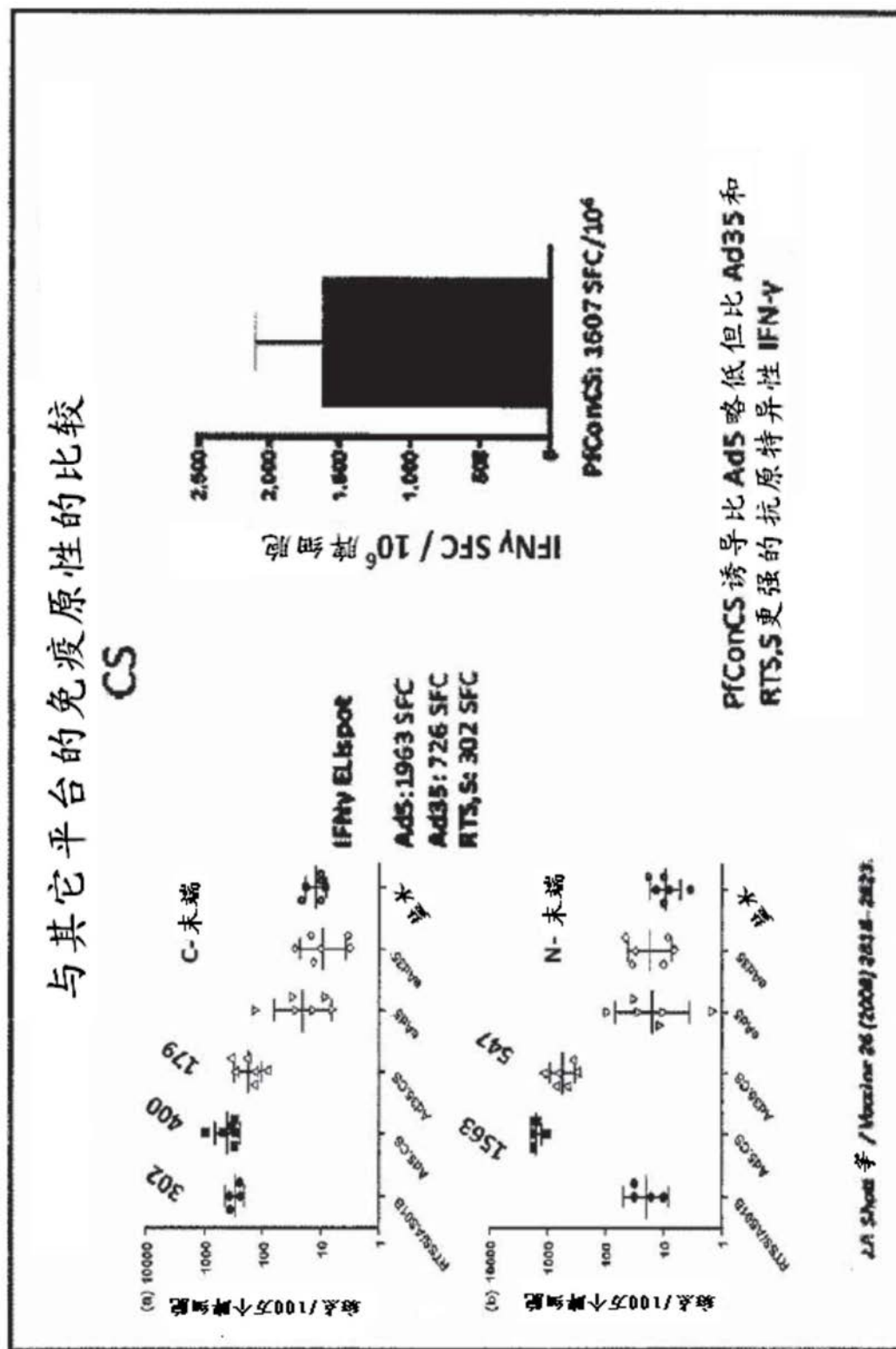


图6C

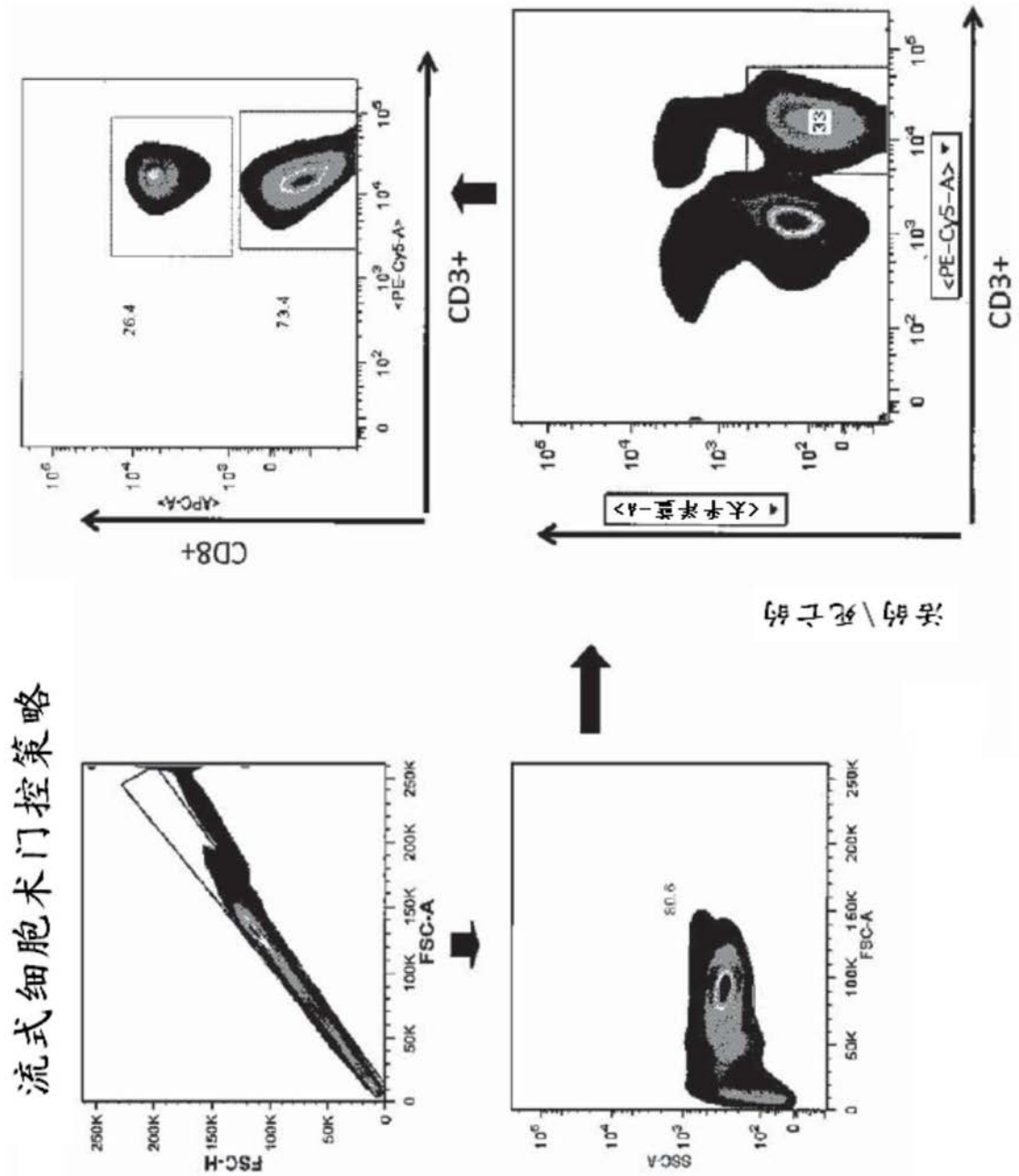


图6D, 4页中第1页

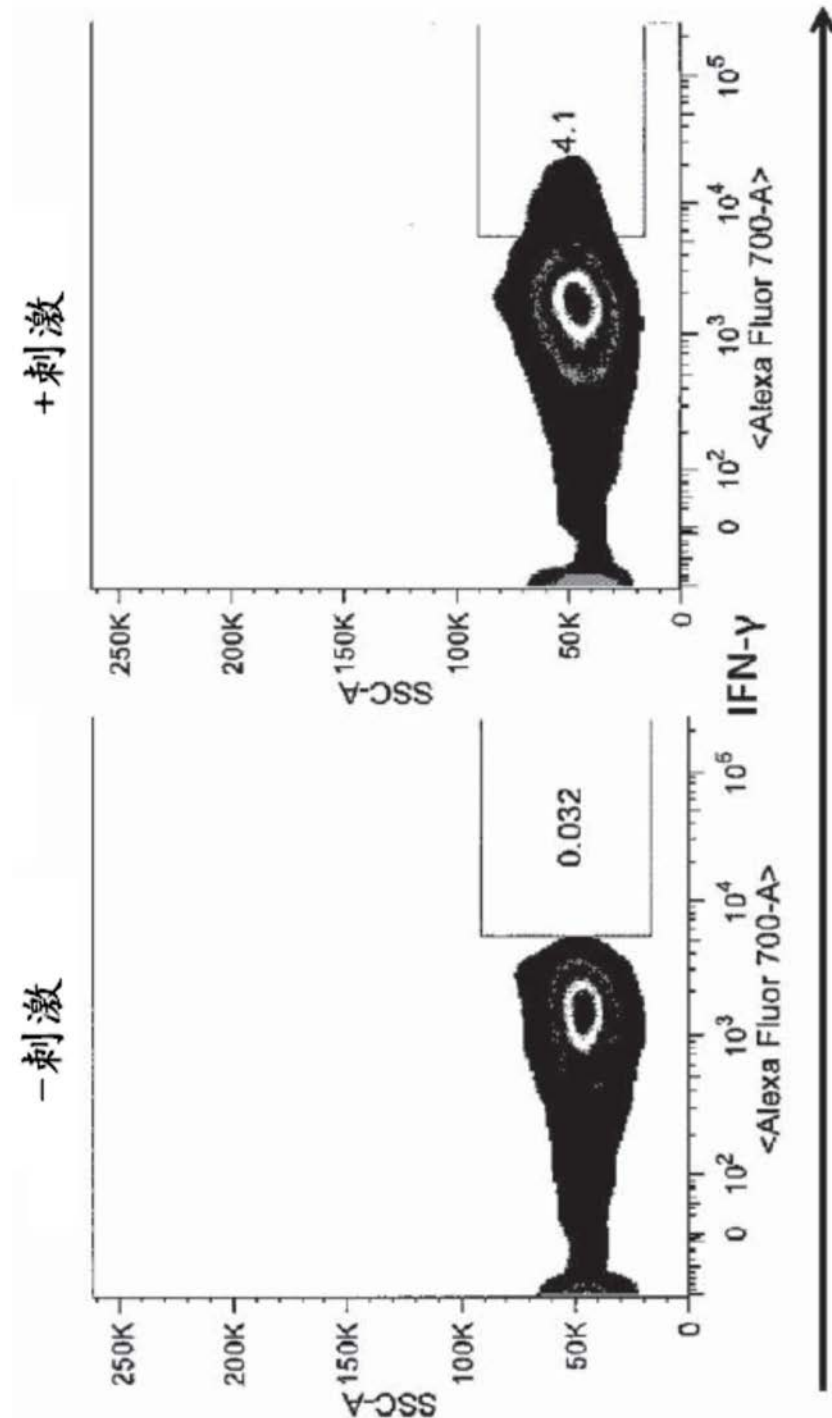


图6D, 4页中第2页

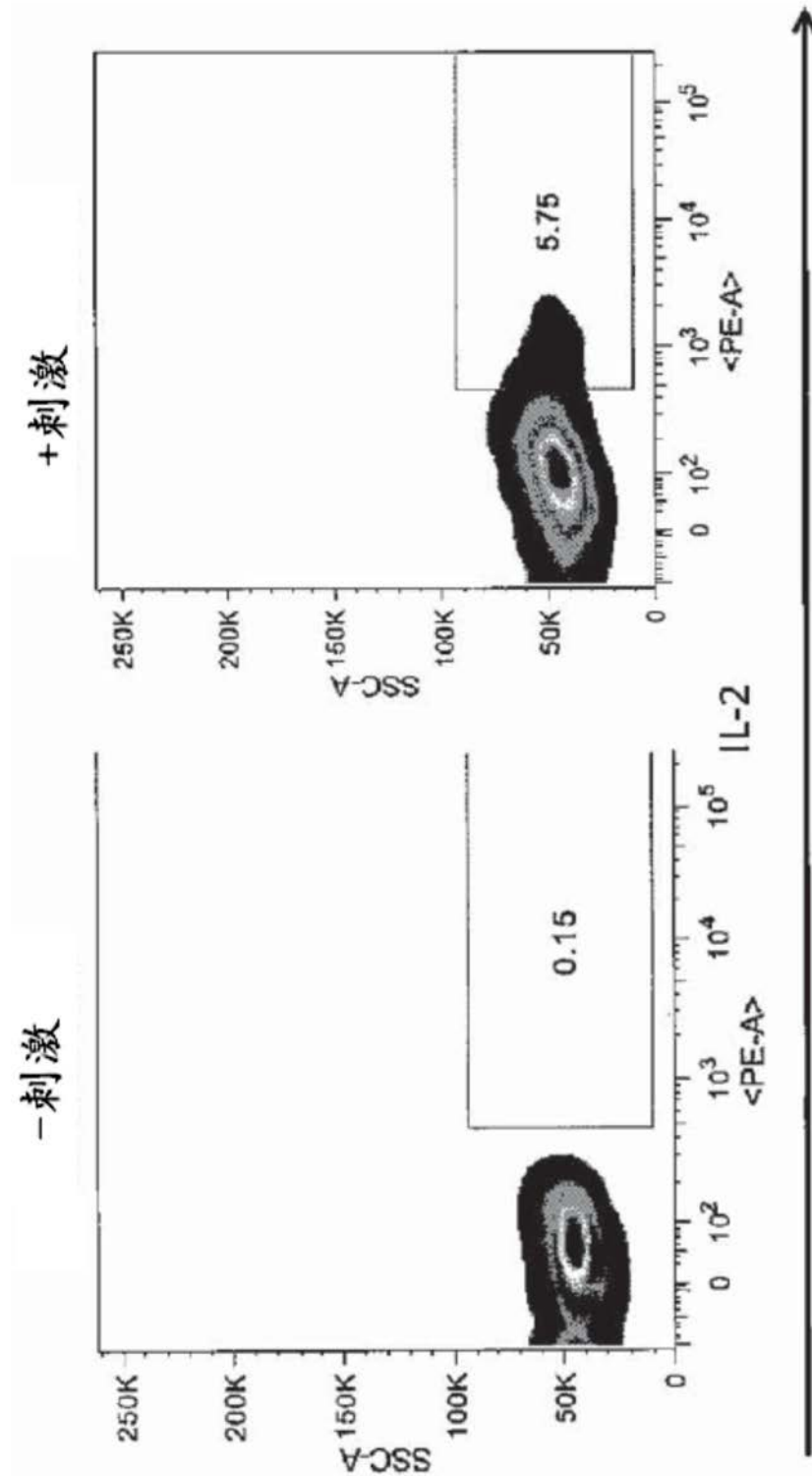


图6D, 4页中第3页

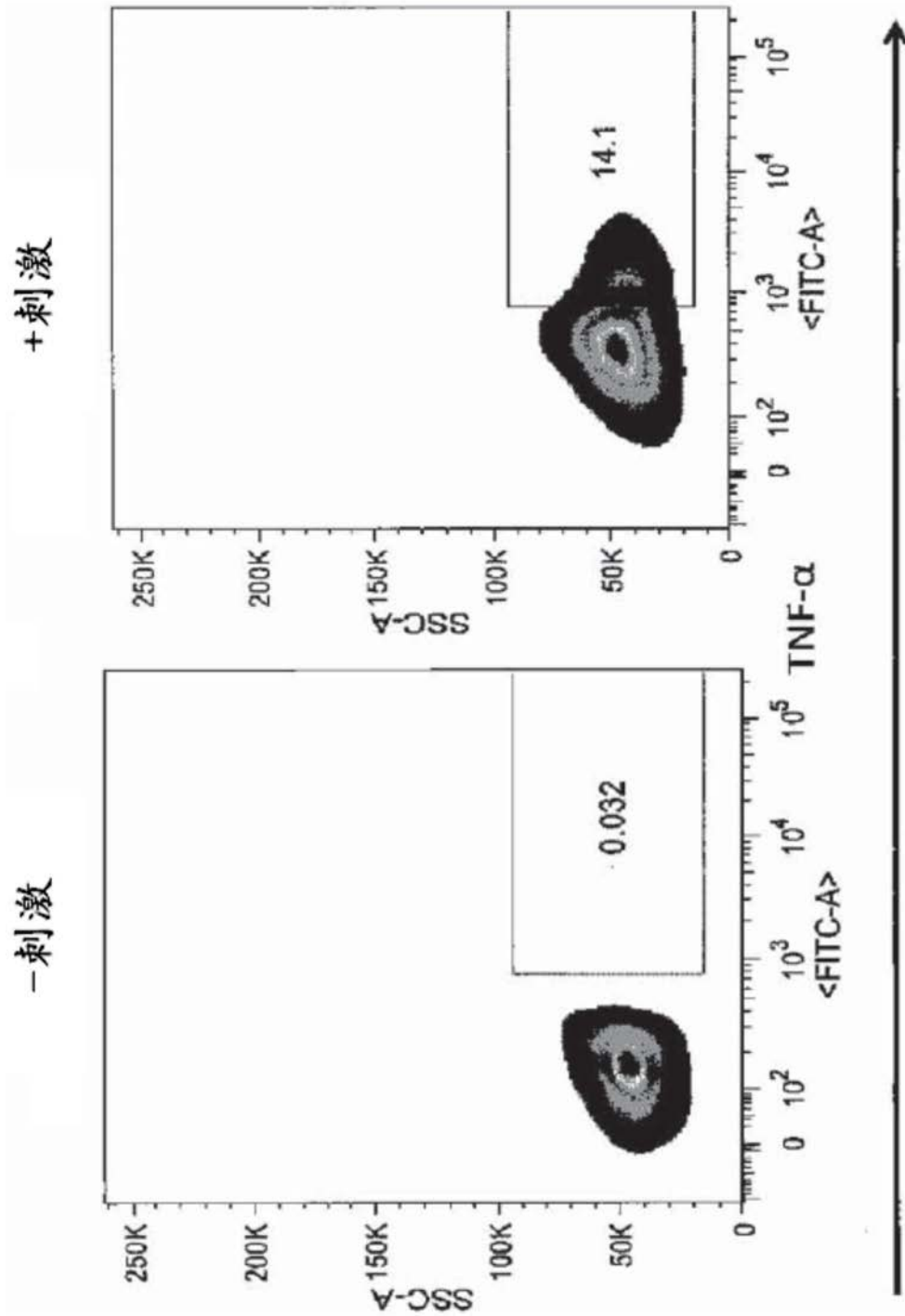


图6D, 4页中第4页

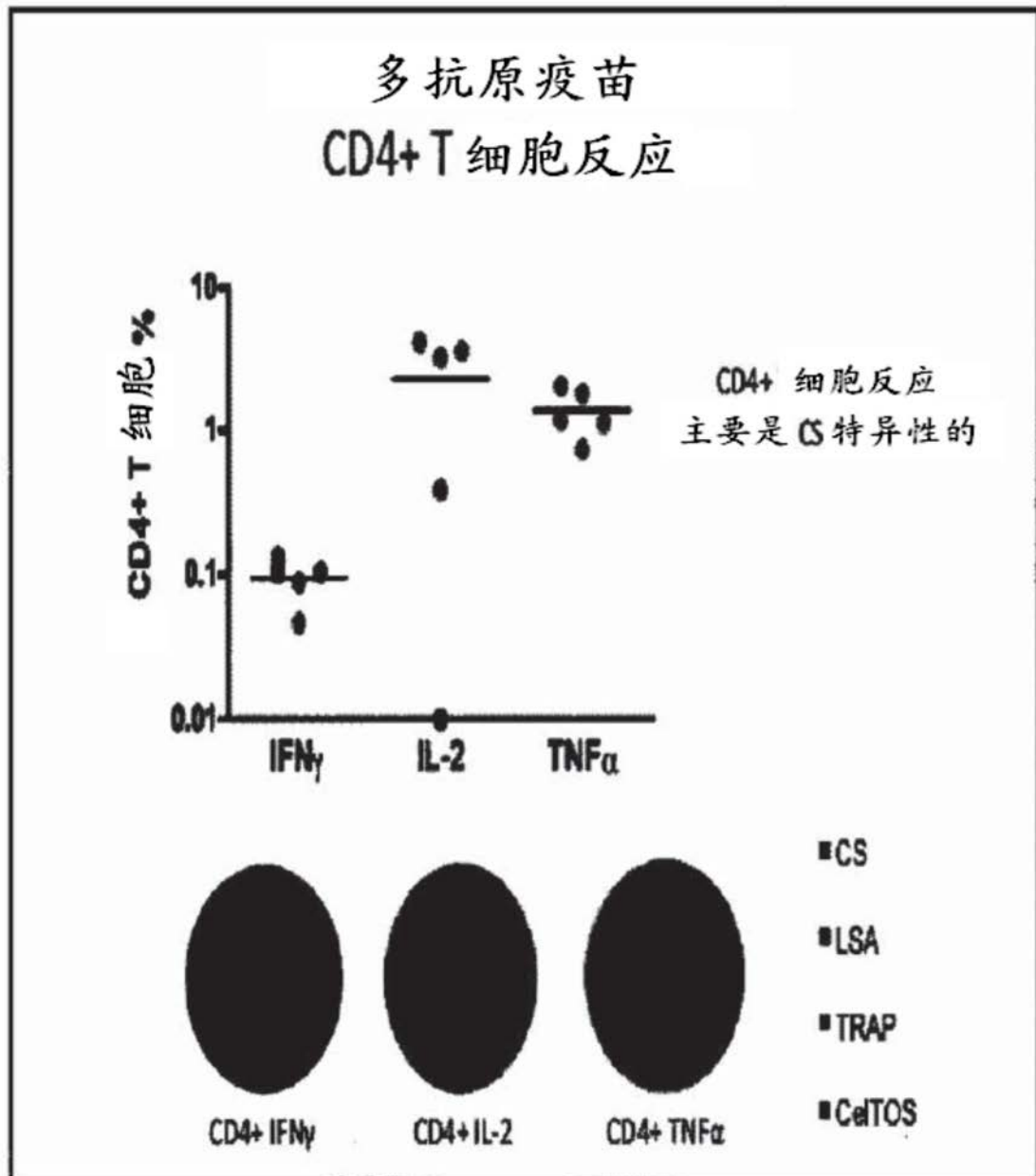


图6E

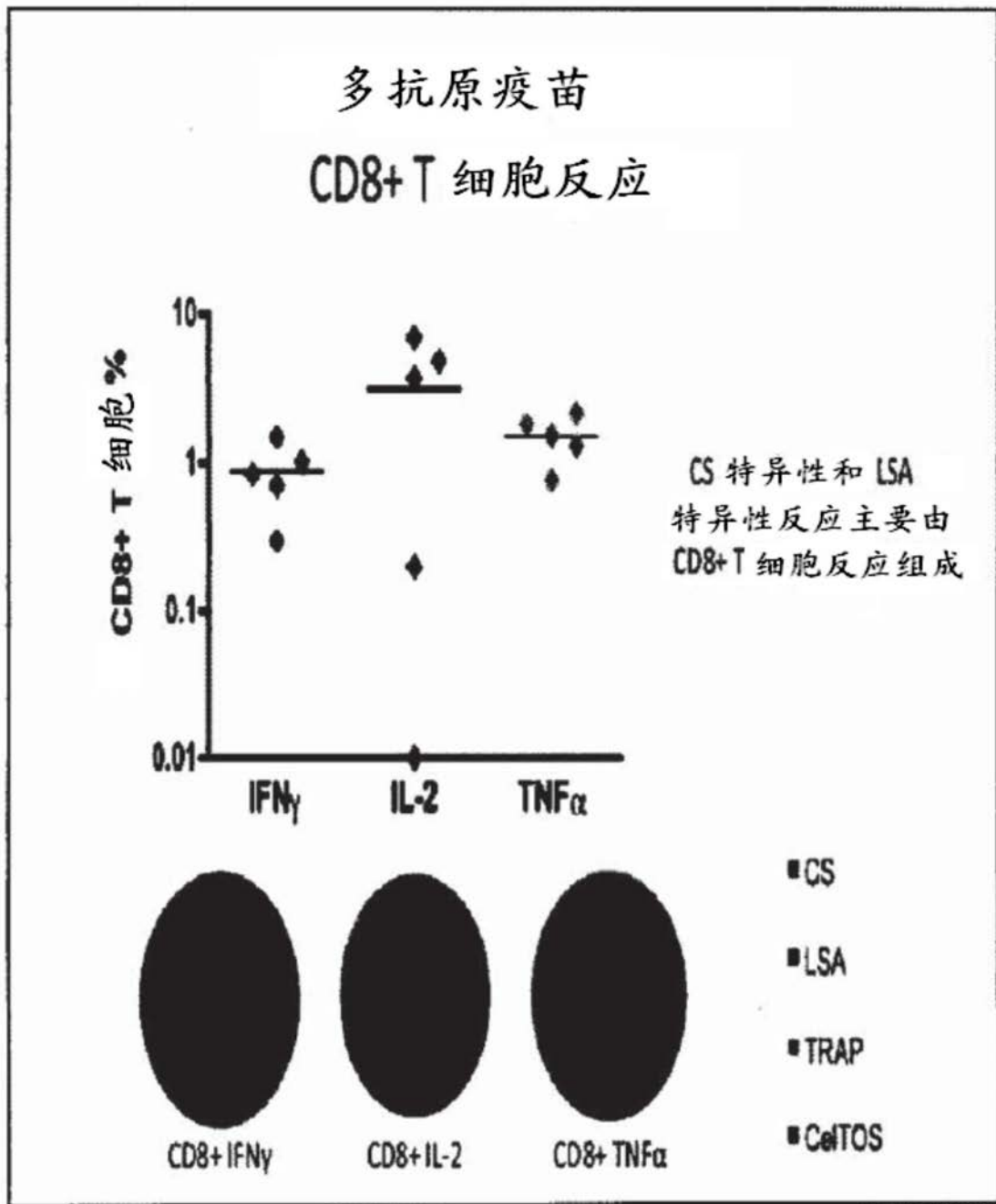


图6F

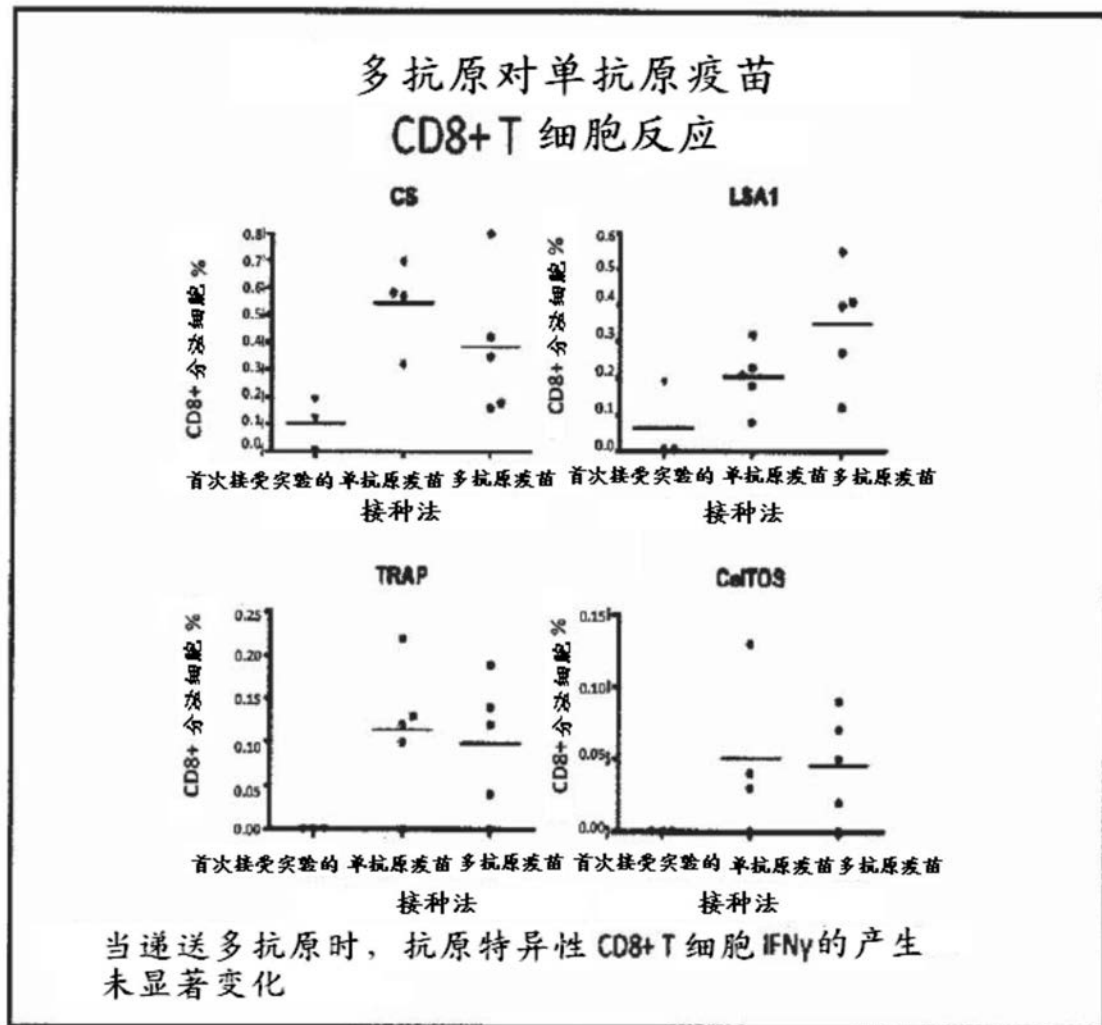


图6G

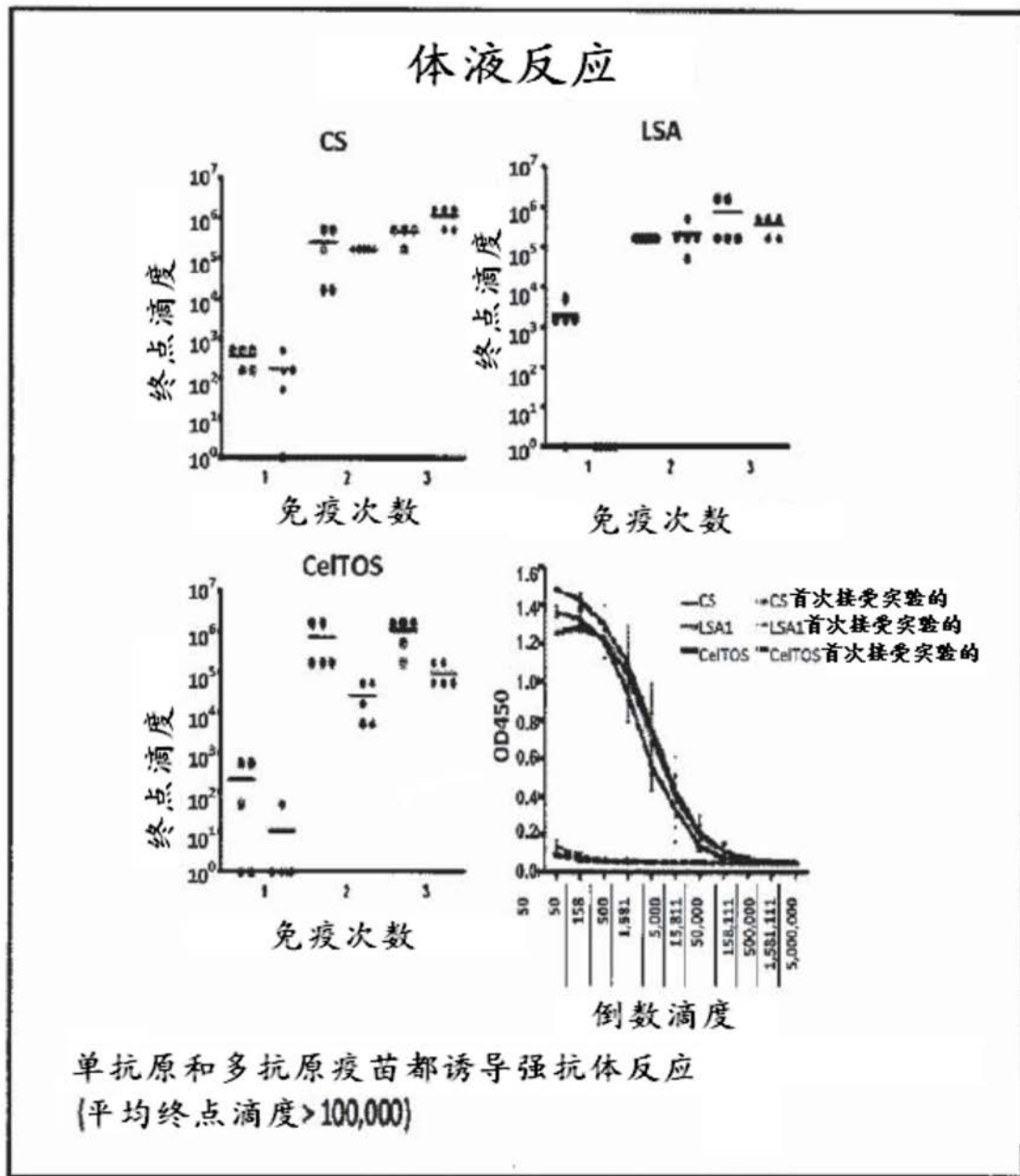


图6H

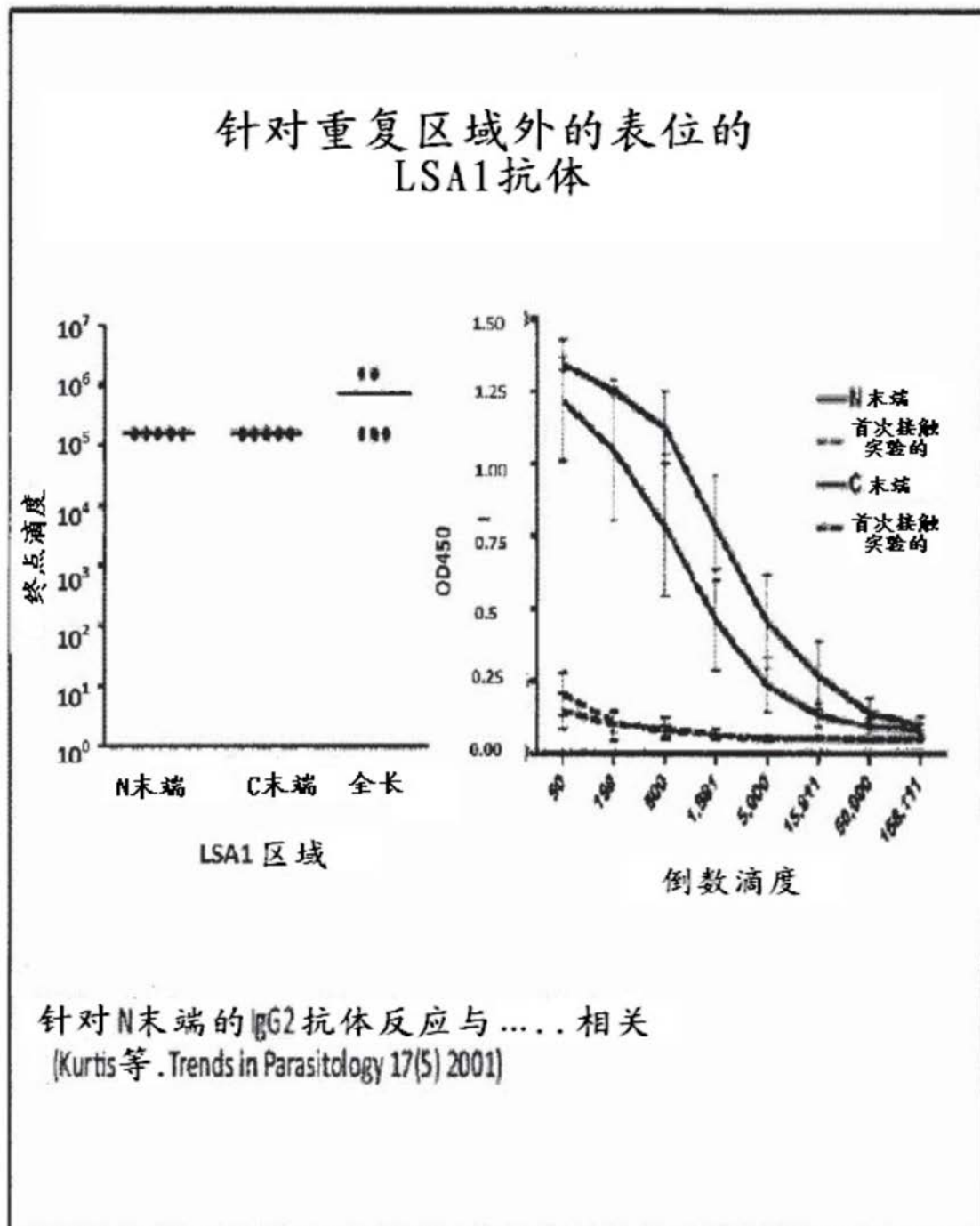


图6I

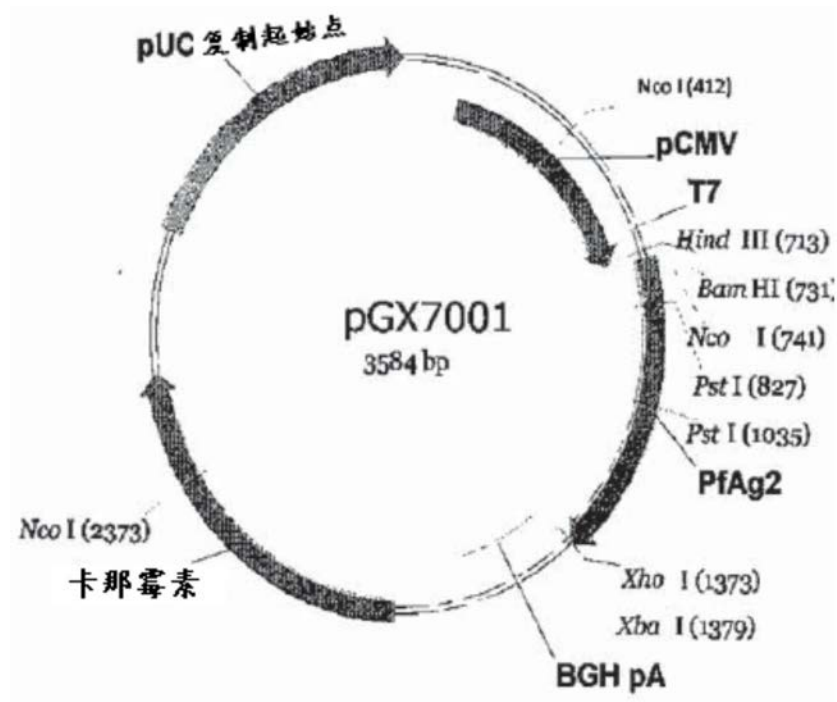


图7

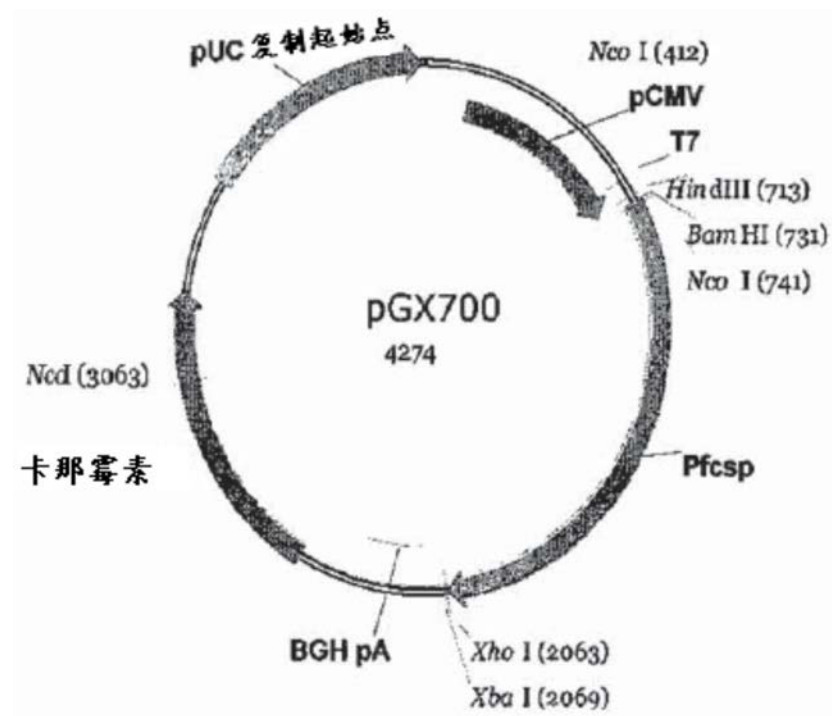


图8

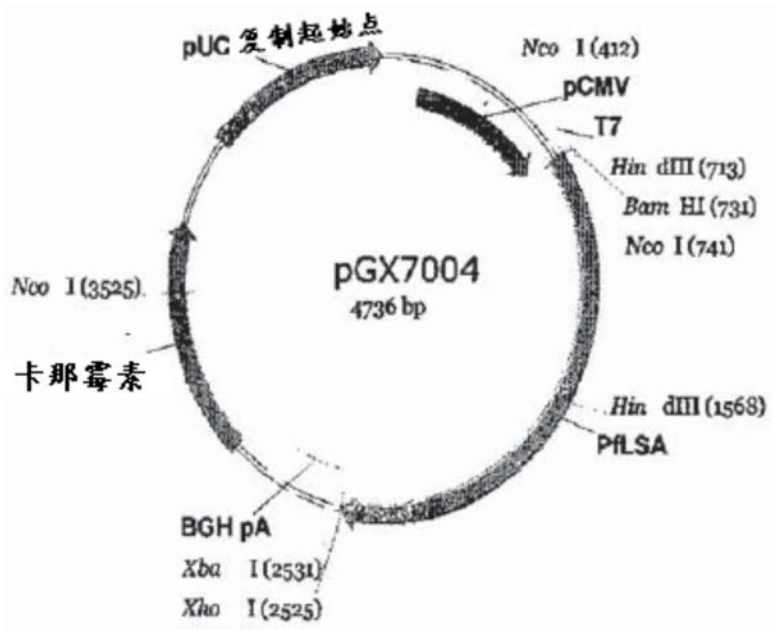


图9

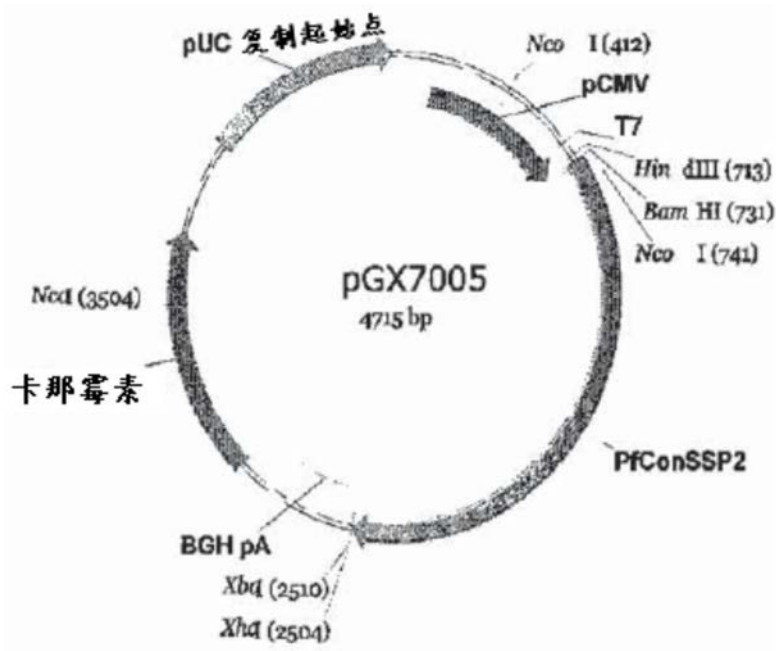


图10

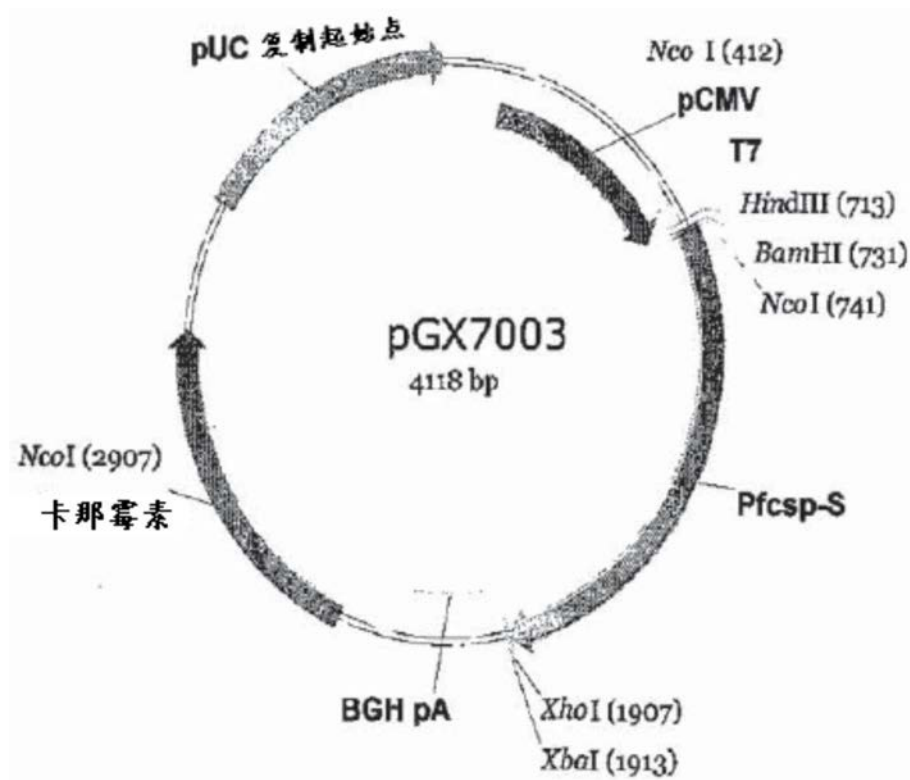


图11

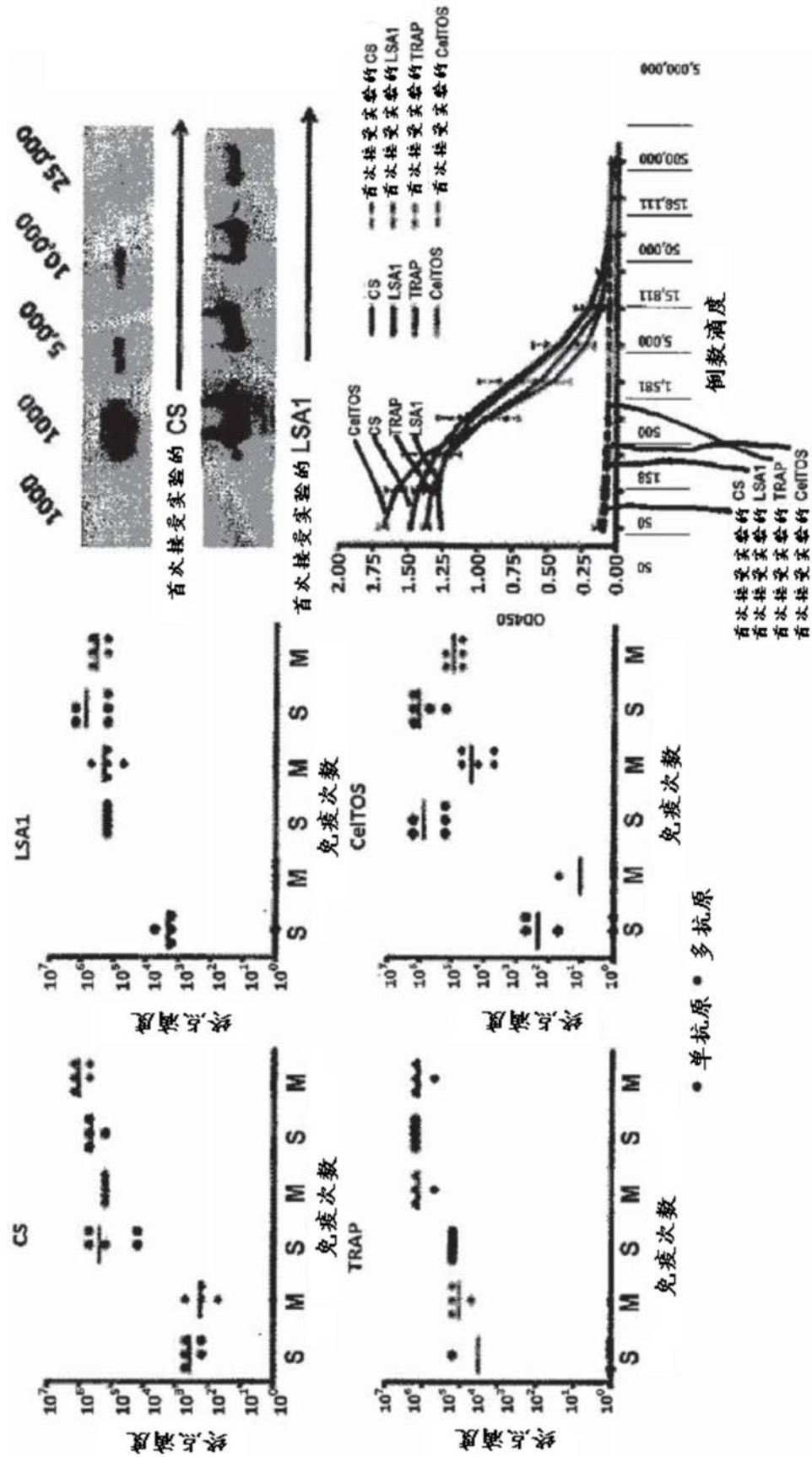


图12

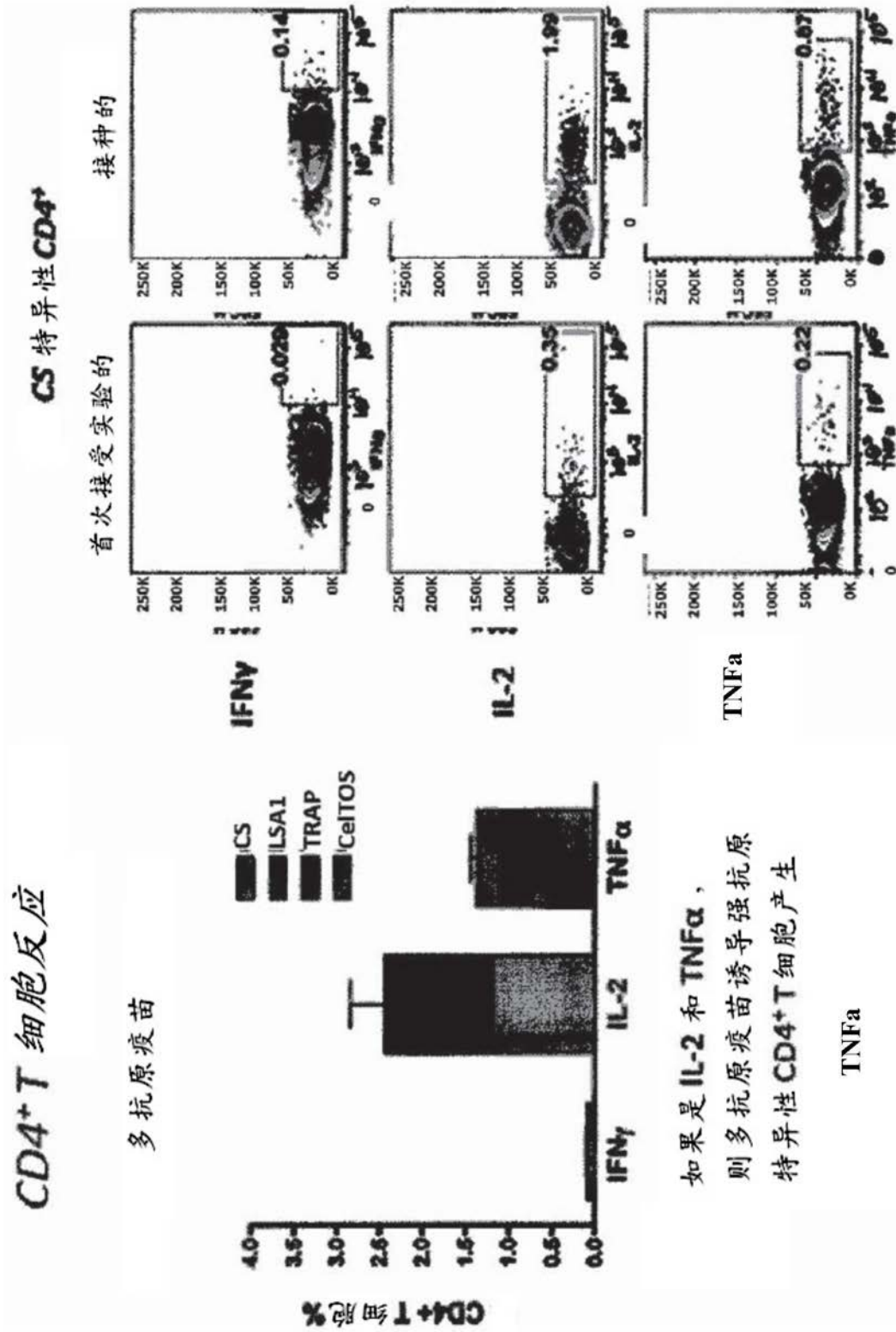


图13

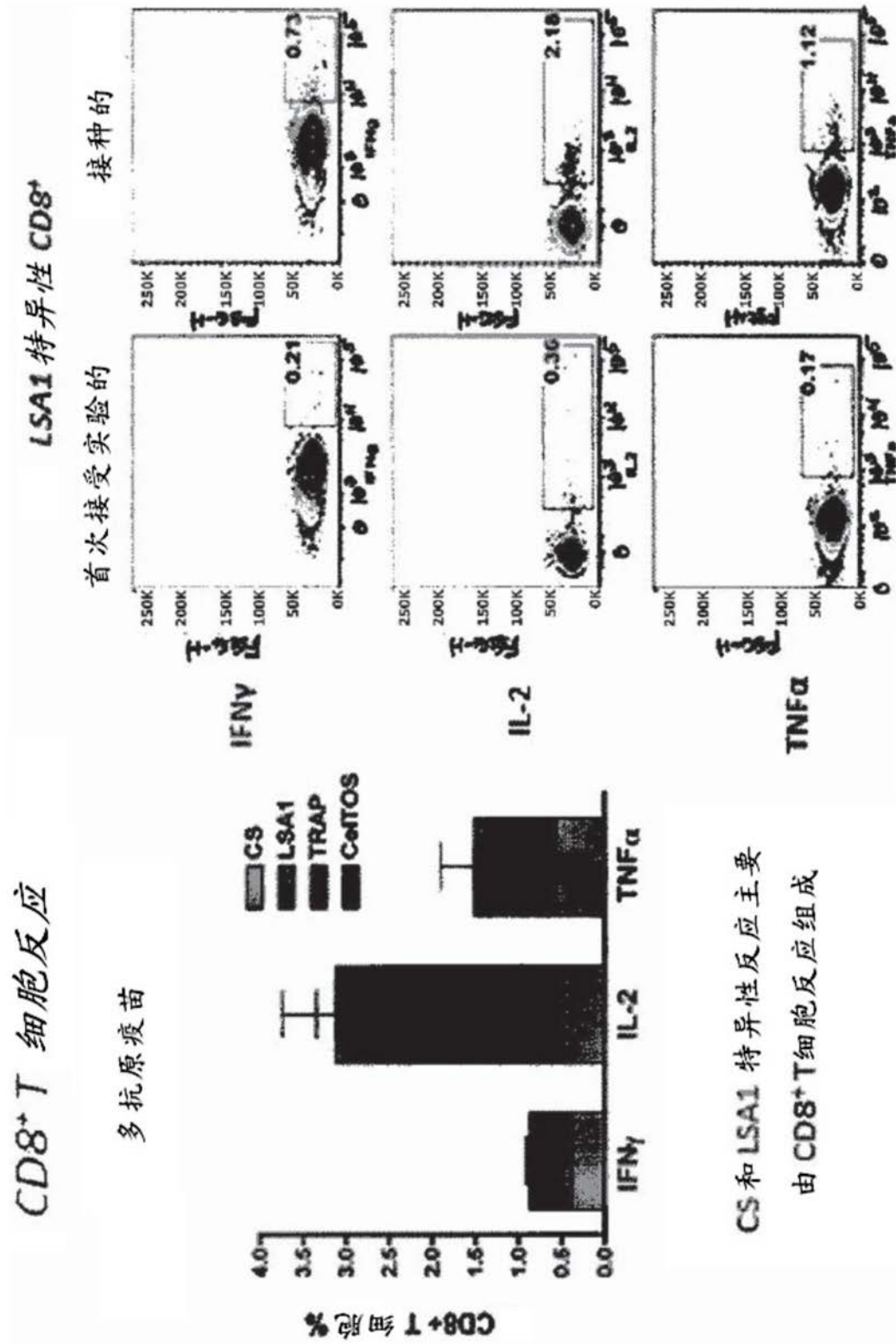


图14

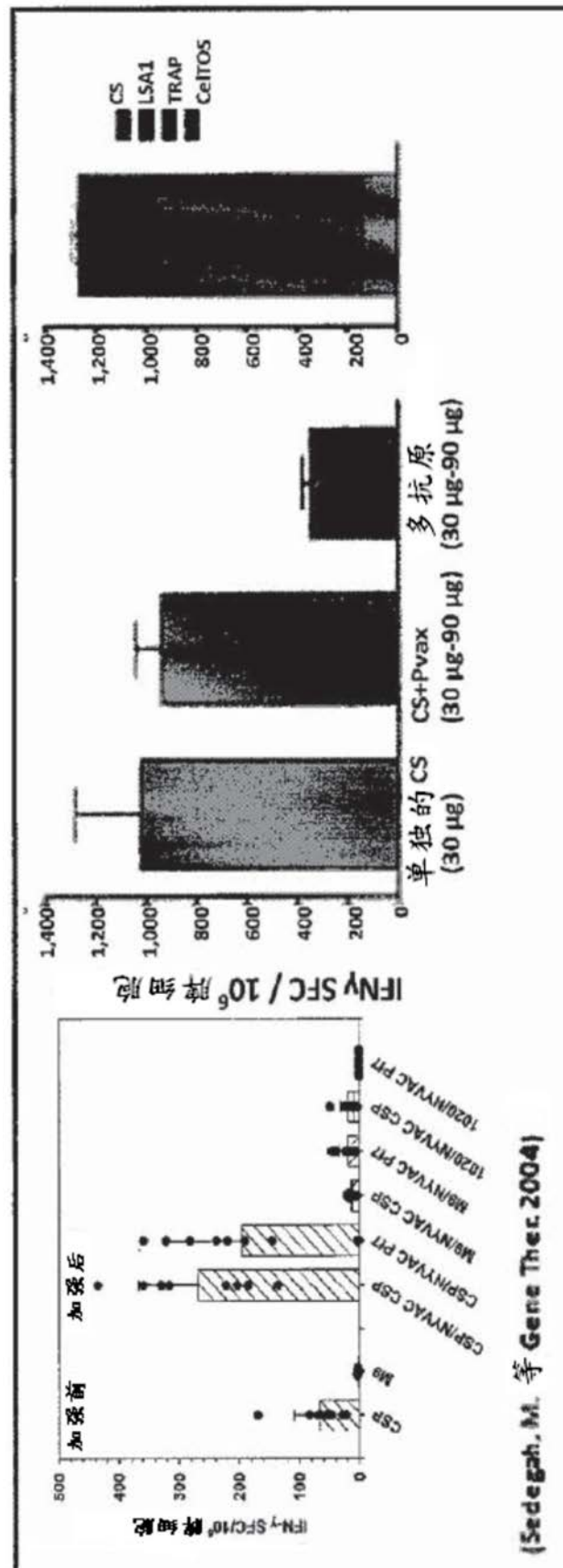


图15

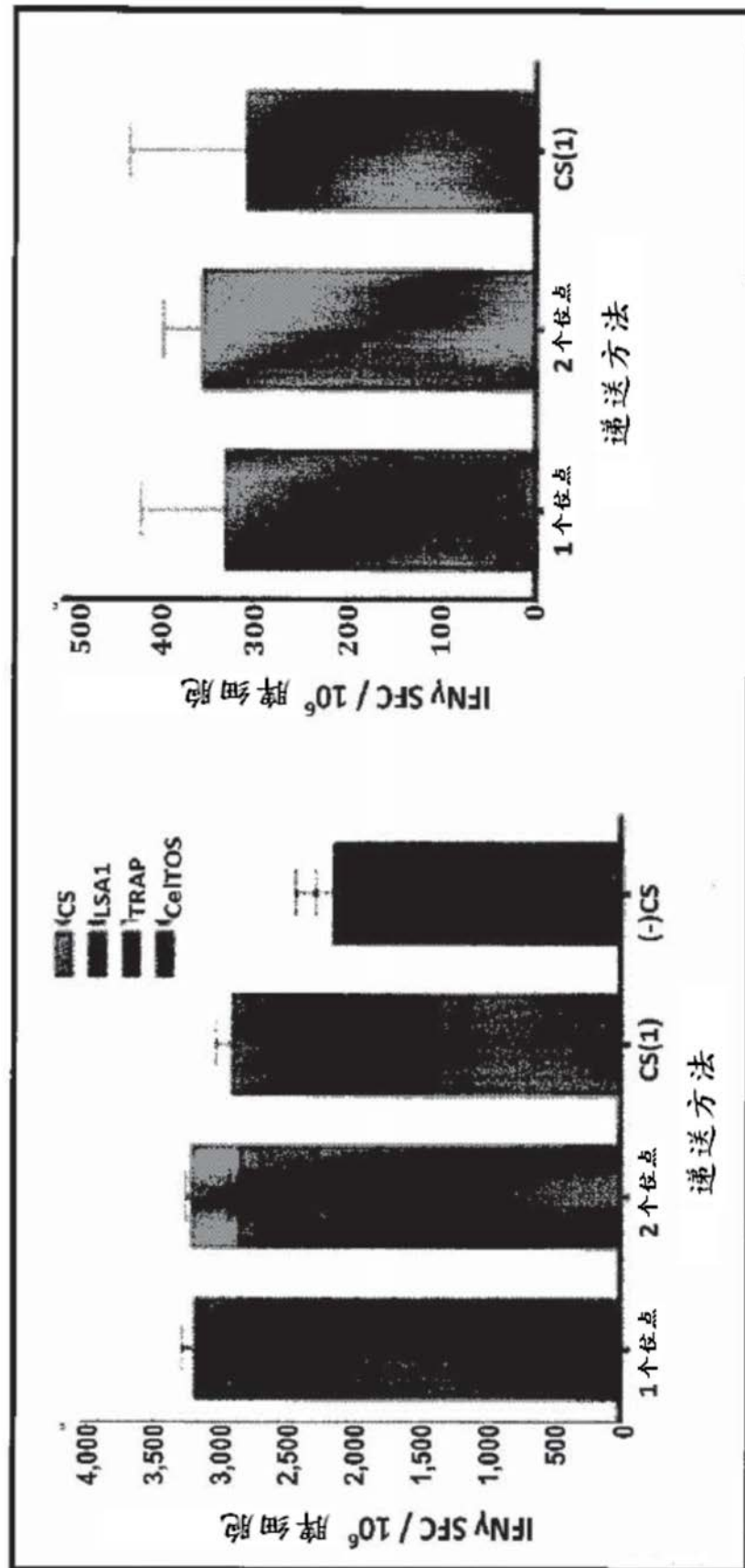


图16

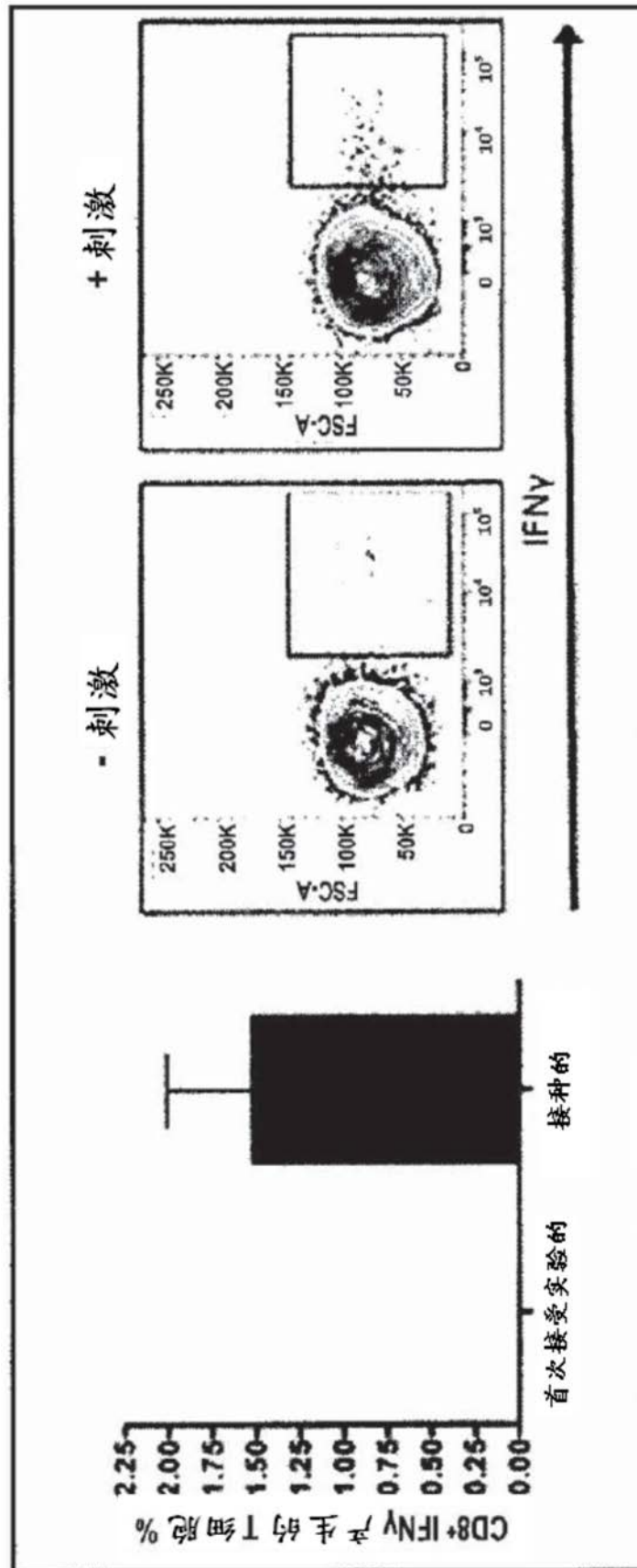


图17

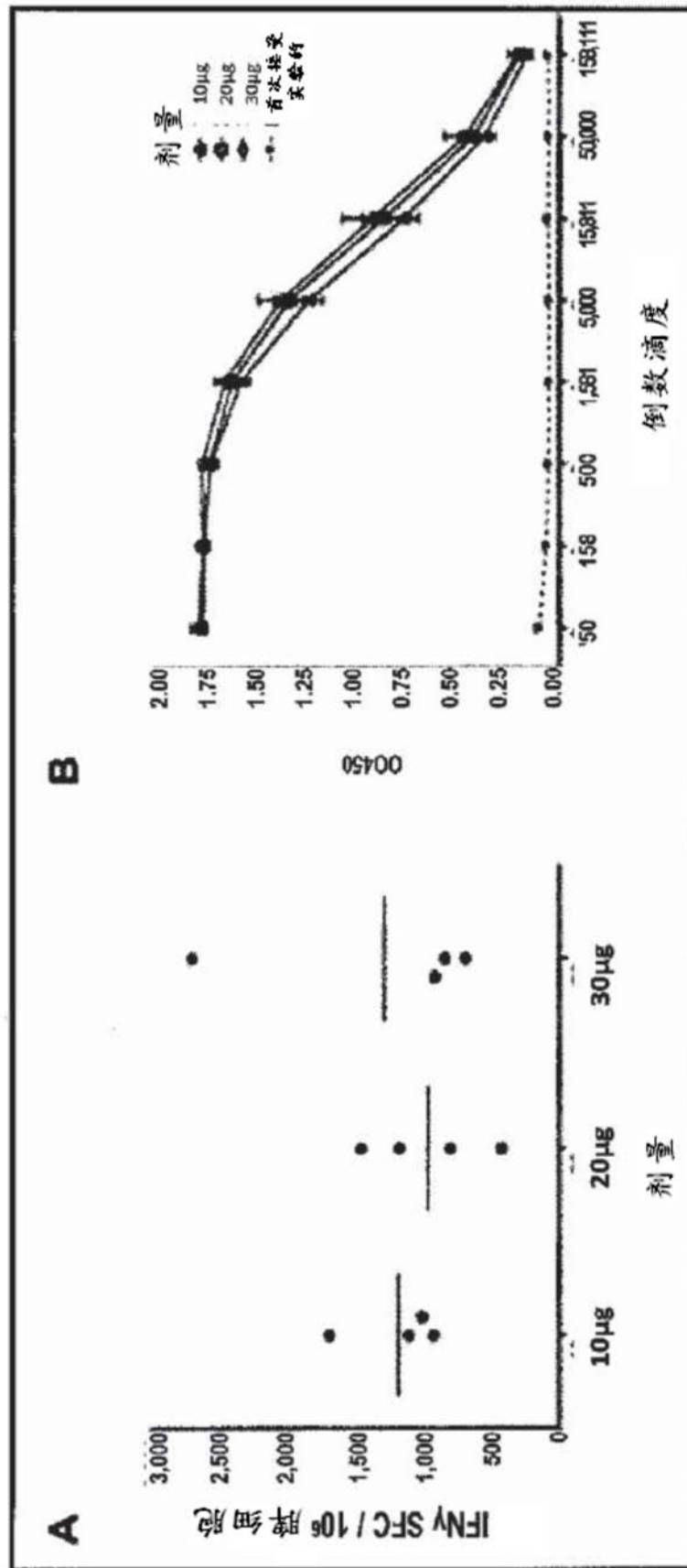


图18

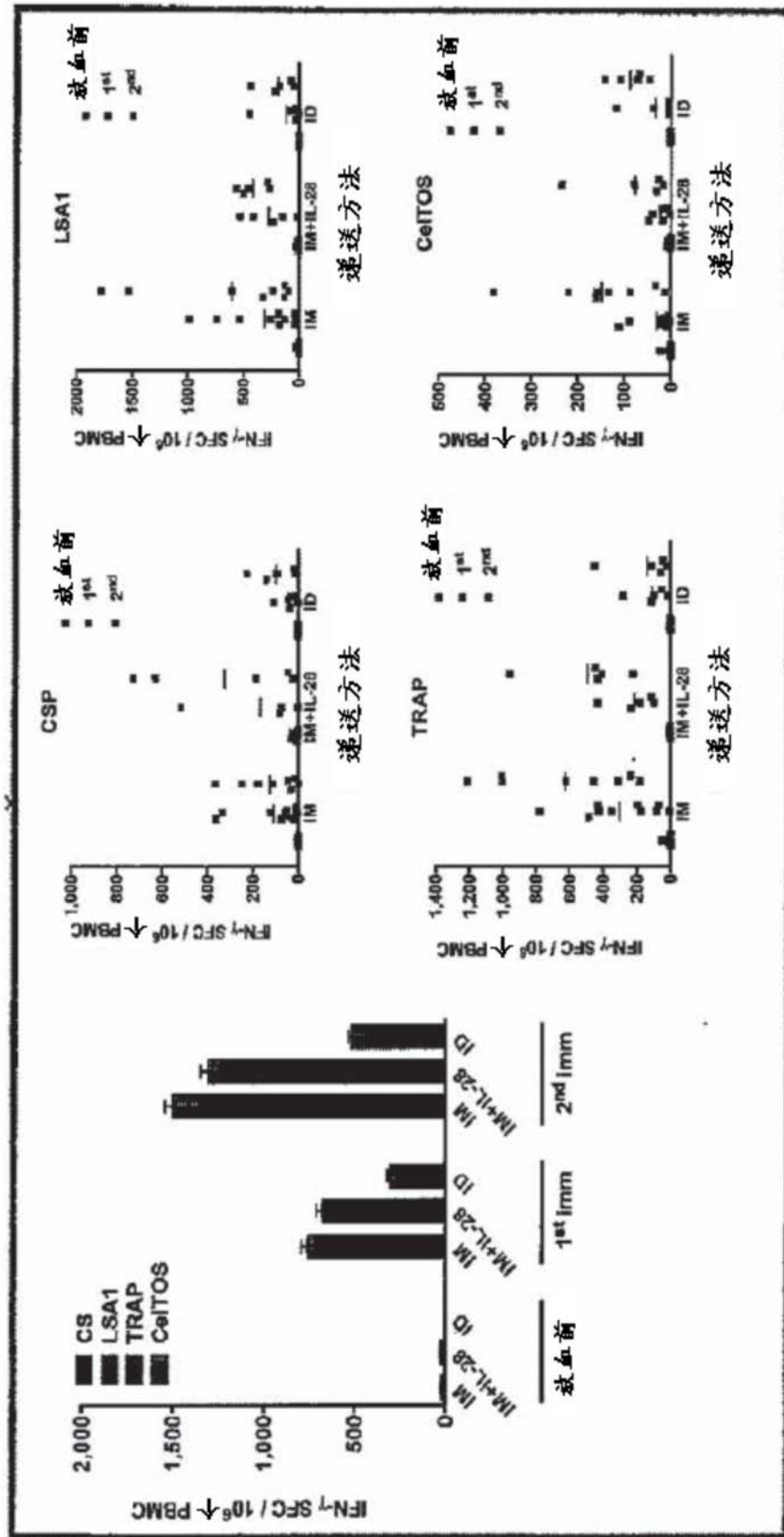


图19

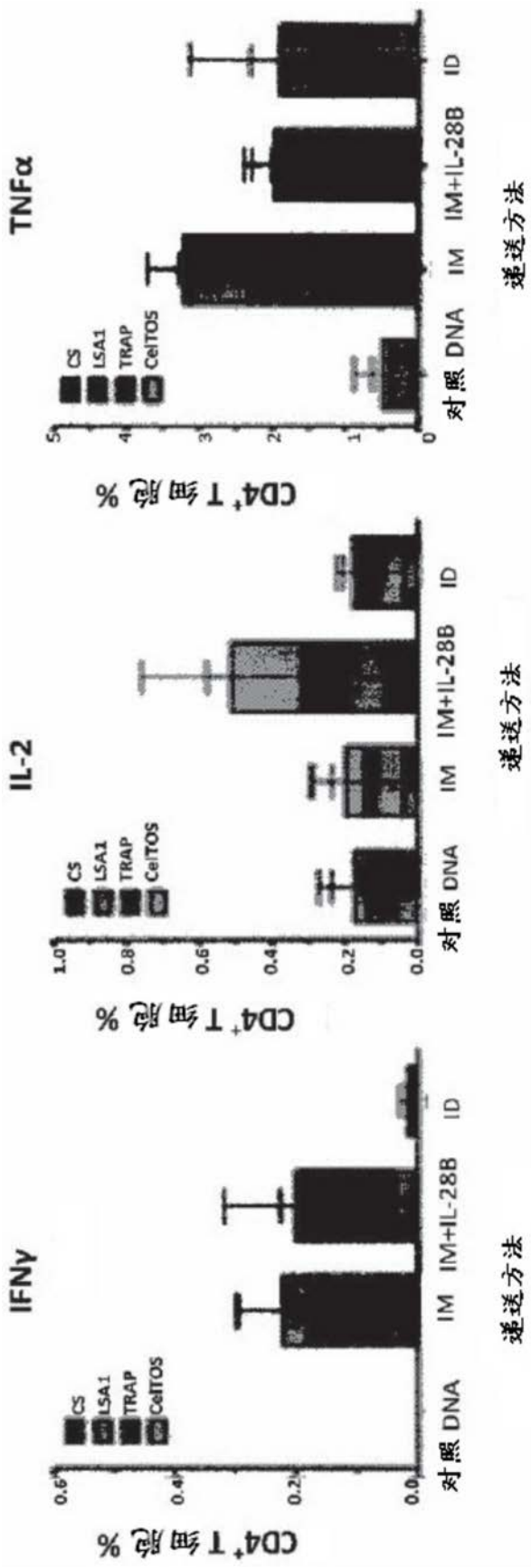


图20

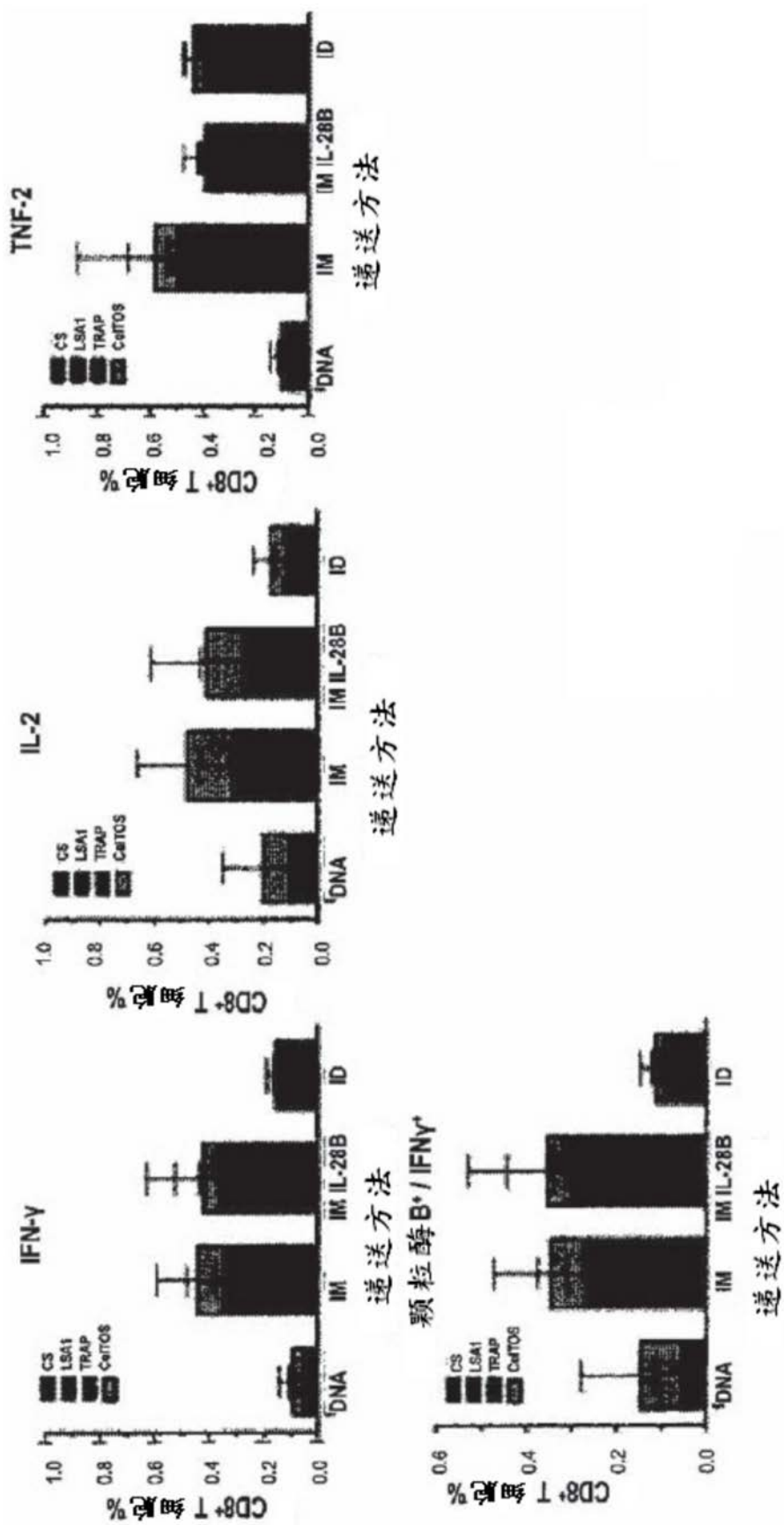


图21

	IM	IM+IL-28	ID
CSP	241,356 (1-1,581,111)	54,816 (158-158,111)	1,044,794 (50-5,000,000)
LSA1	807,978 (158,111-5,000,000)	1,173,244 (50,000-5,000,000)	1,619,826 (15,811-5,000,000)
TRAP	364,169 (15,811-1,581,111)	29,487 (15,811-50,000)	114,867 (50,000-158,111)
CeTOS	792,325 (1581-5,000,000)	176,407 (50,000-500,000)	511,089 (158,111-500,000)

图22

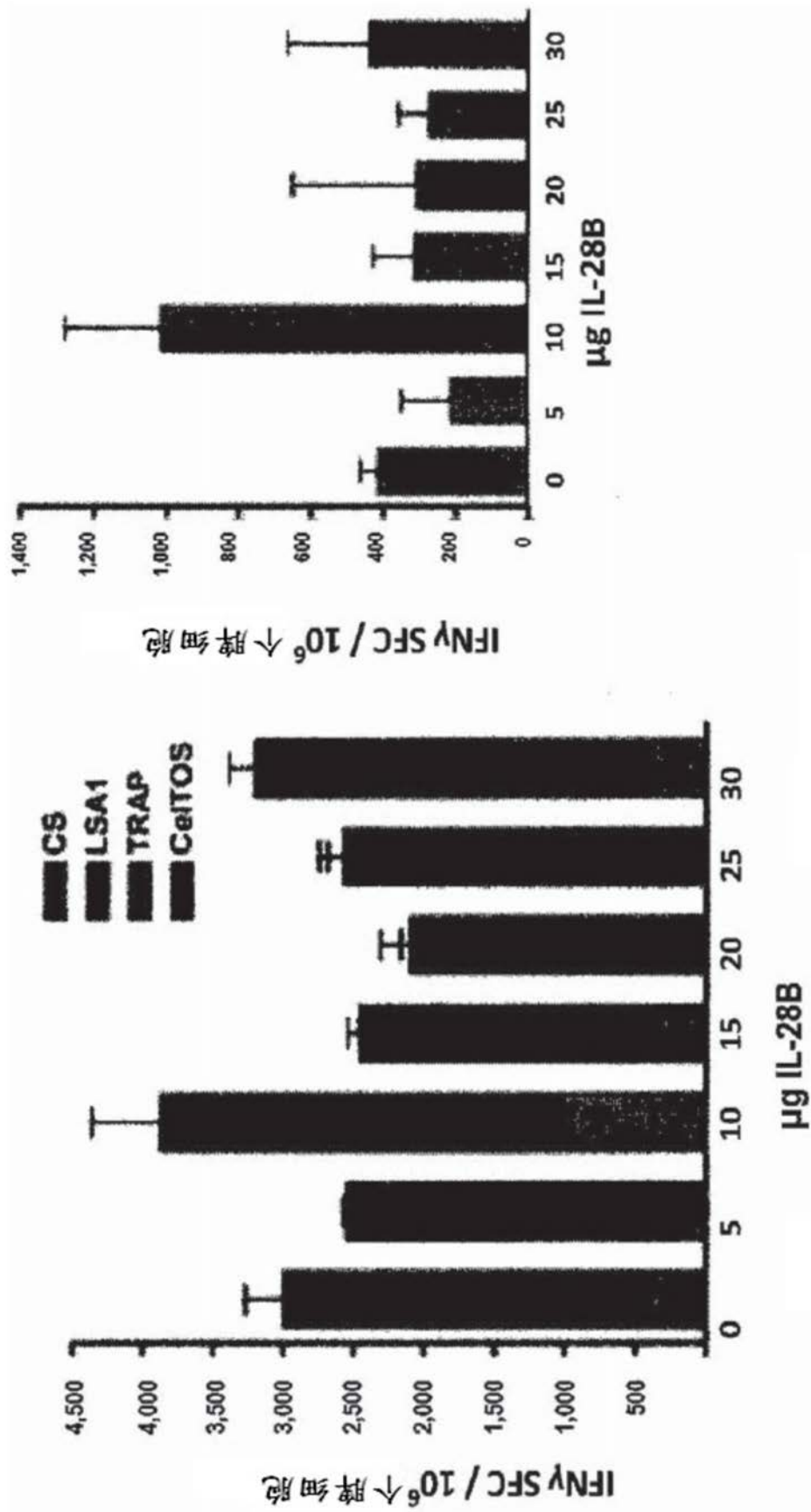


图23

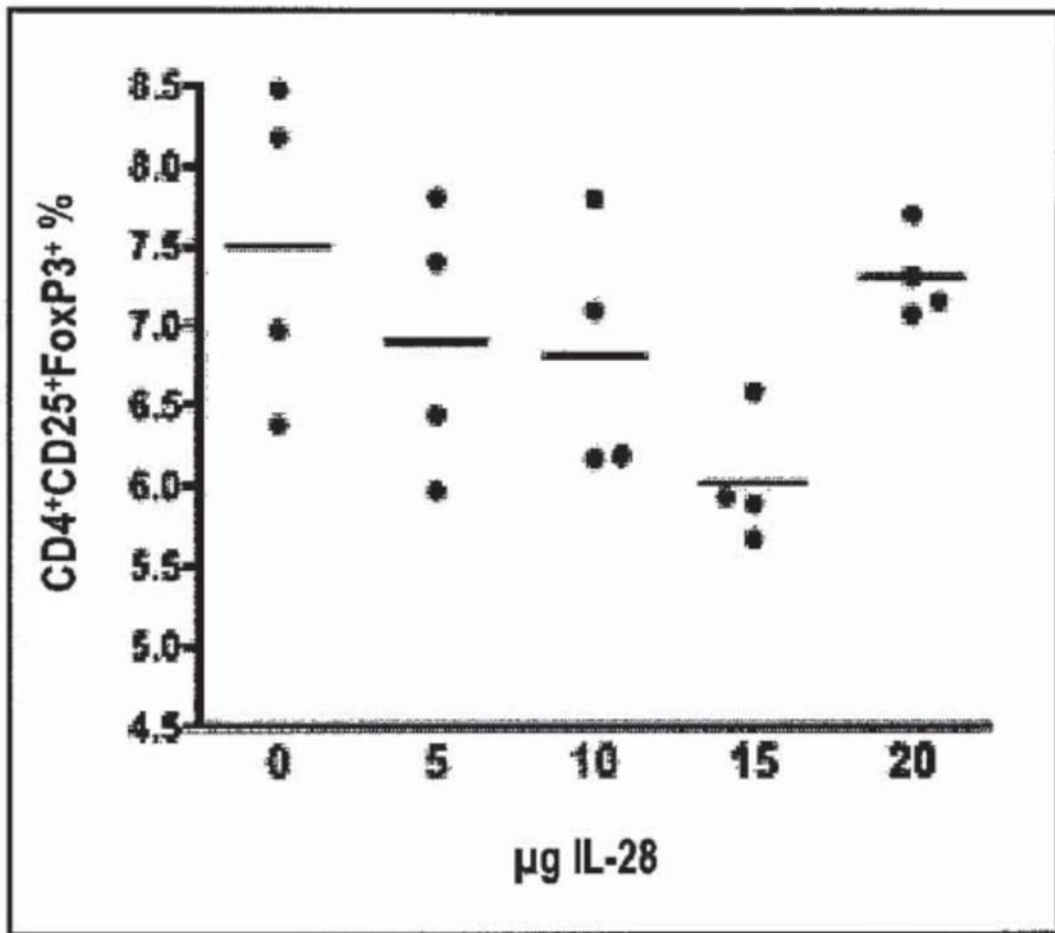


图24

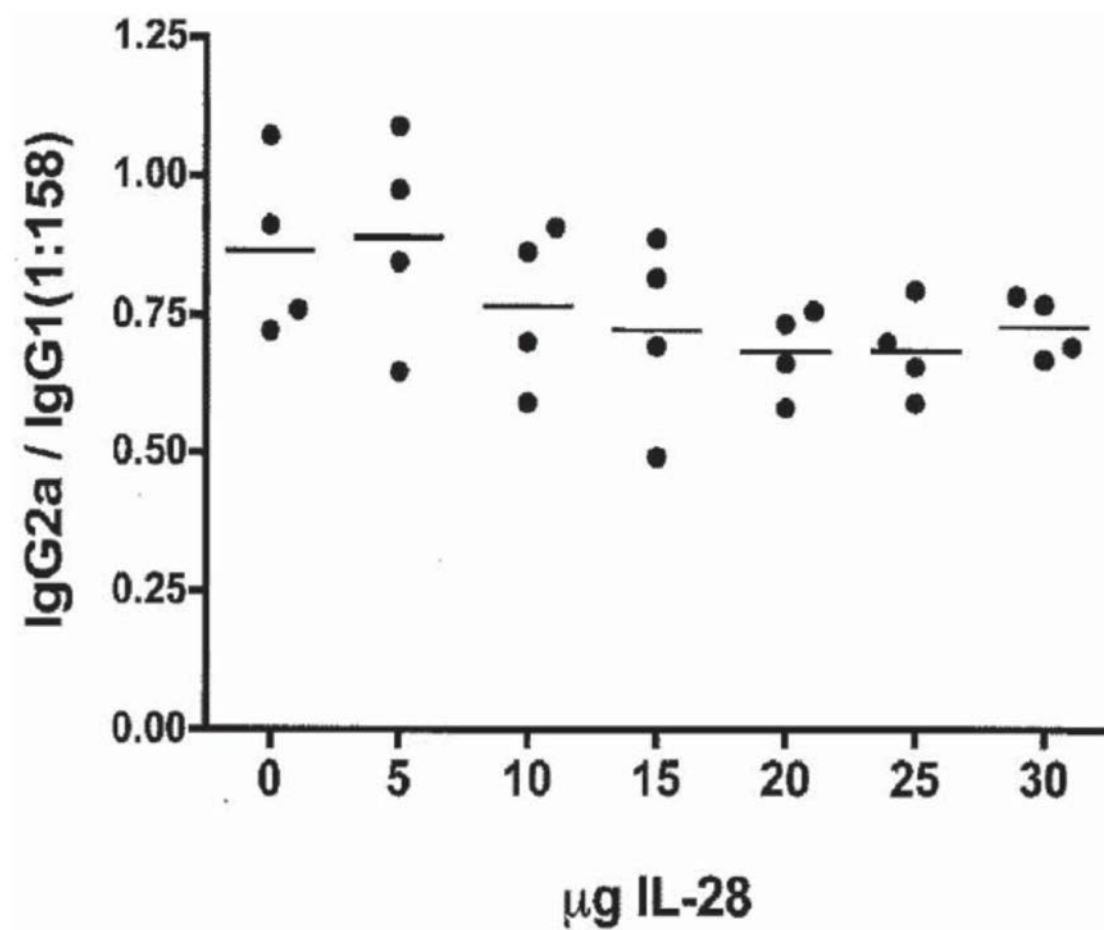


图25,3页中第1页

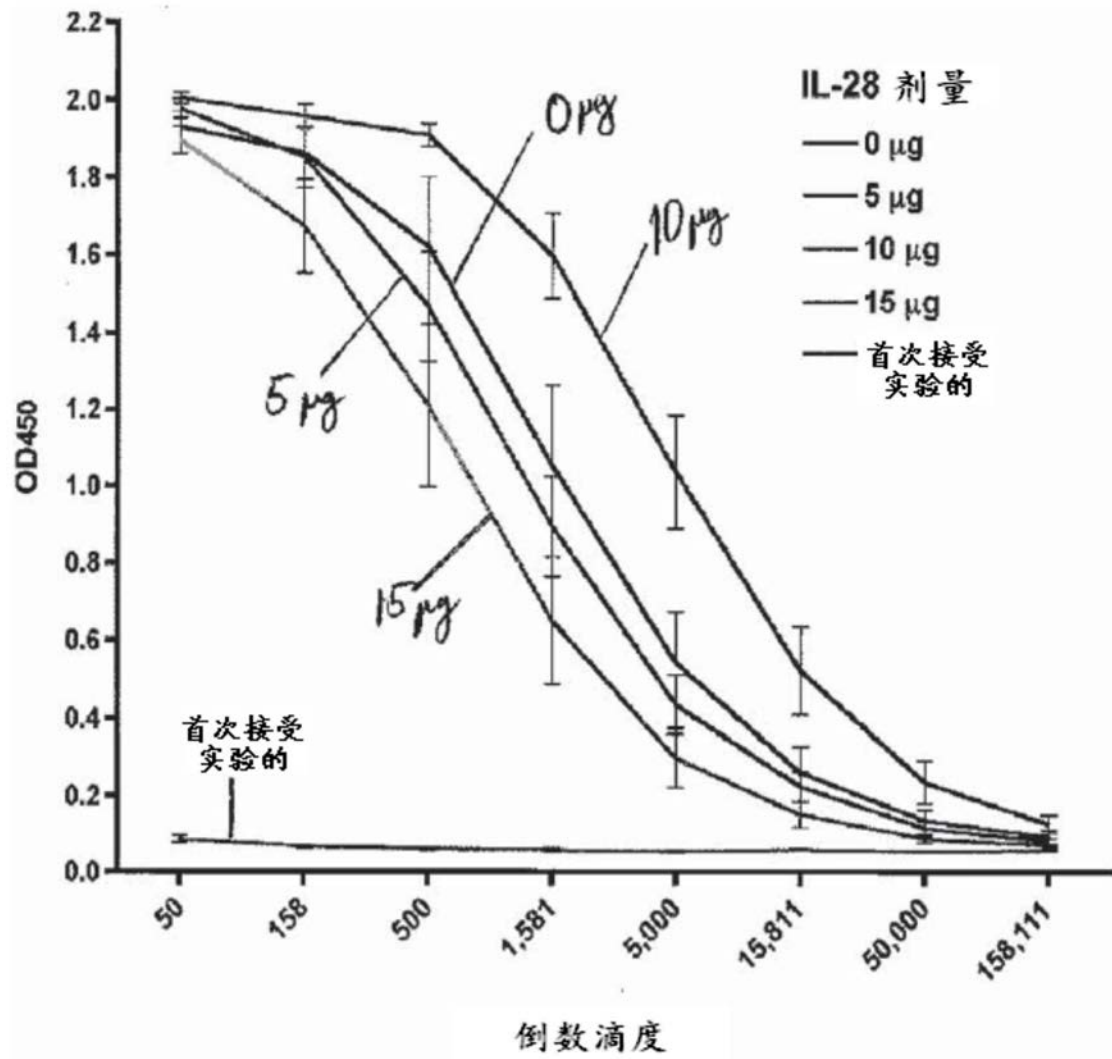


图25,3页中第2页

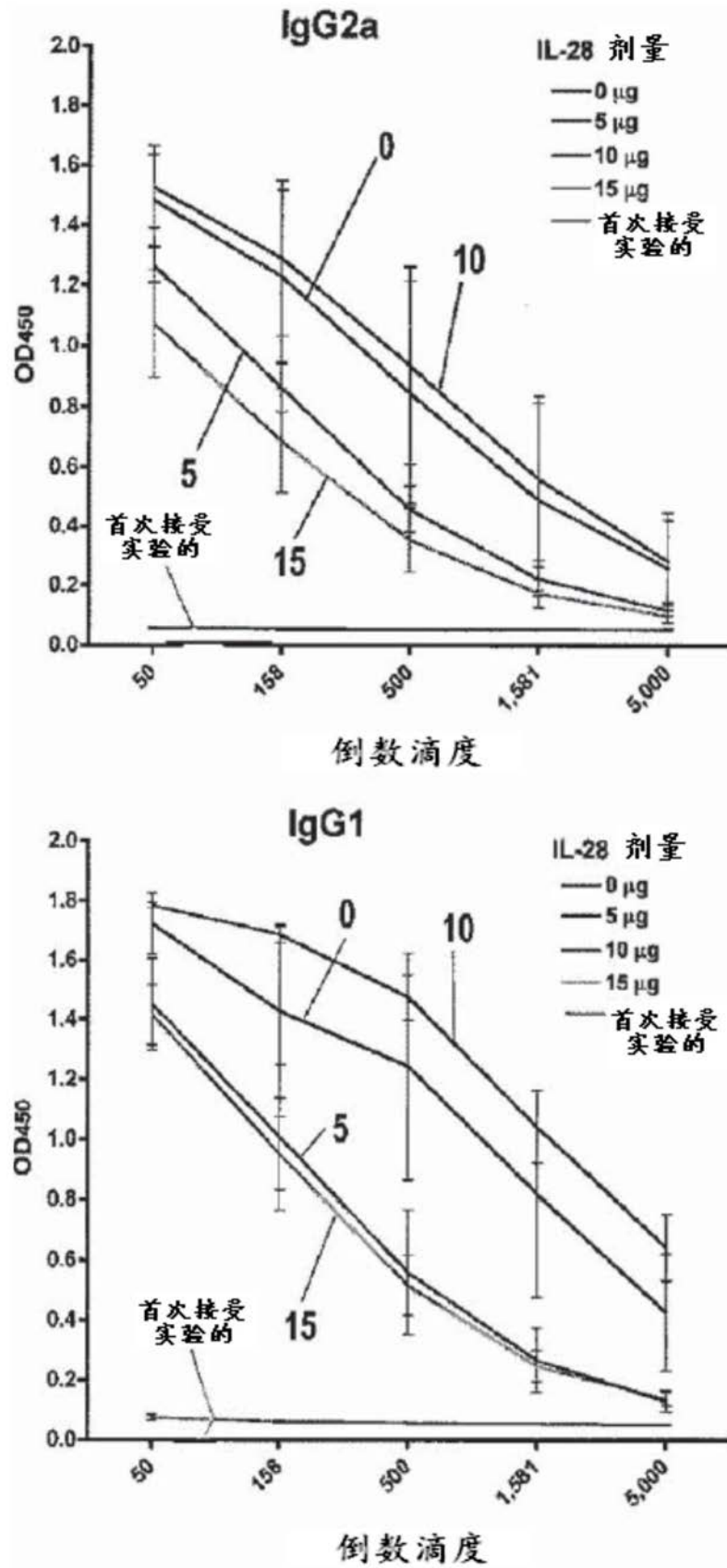


图25,3页中第3页