



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114478756 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 23

(21) 申请号 202111464377.9

(22) 申请日 2016.04.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114478756 A

(43) 申请公布日 2022.05.13

(30) 优先权数据
62/147,354 2015.04.14 US

(62) 分案原申请数据
201680034592.6 2016.04.14

(73) 专利权人 范德比尔特大学
地址 美国田纳西州

(72) 发明人 J·E·克罗 S·A·史密斯
T·德莫迪 L·席尔瓦

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07K 16/10 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

C12N 5/20 (2006.01)

C12P 21/08 (2006.01)

A61K 39/42 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

G01N 33/577 (2006.01)

G01N 33/569 (2006.01)

C12R 1/91 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2015010125 A1, 2015.01.22

审查员 柳一夫

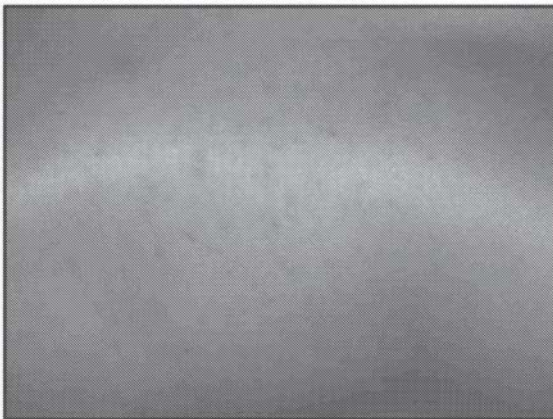
权利要求书2页 说明书61页
序列表103页 附图38页

(54) 发明名称

抗体介导的切昆贡亚热病毒的中和

(57) 摘要

本发明涉及结合并中和切昆贡亚热病毒 (Chikungunya virus) (CHIKV) 的抗体及其使用方法。



1. 一种分离的和/或重组的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

- SEQ ID NO:124的CDRH1氨基酸序列;
- SEQ ID NO:125的CDRH2氨基酸序列;
- SEQ ID NO:126的CDRH3氨基酸序列;
- SEQ ID NO:208的CDRL1氨基酸序列;
- SEQ ID NO:209的CDRL2氨基酸序列;和
- SEQ ID NO:210的CDRL3氨基酸序列。

2. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含通过SEQ ID NO:16的核苷酸序列编码的重链可变序列。

3. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含通过SEQ ID NO:17的核苷酸序列编码的轻链可变序列。

4. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含分别通过如SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17中所示的核苷酸序列编码的重链可变序列和轻链可变序列。

5. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:67的重链可变序列。

6. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:68的轻链可变序列。

7. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68中所示的重链可变序列和轻链可变序列。

8. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗原结合片段是重组ScFv抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。

9. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体是嵌合抗体或是靶向除糖蛋白之外的切昆贡亚热病毒抗原的双特异性抗体。

10. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体是IgG。

11. 根据权利要求1所述的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段进一步包含细胞穿透肽和/或是内抗体。

12. 权利要求1至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备用于在检测受试者中的切昆贡亚热病毒的方法中使用的试剂盒的用途, 其中所述方法包括:

(a) 使来自所述受试者的样品与根据权利要求1至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段接触; 和

(b) 通过所述抗体或其抗原结合片段与所述样品中的E2的结合检测所述样品中的切昆贡亚热病毒糖蛋白E2。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述样品是体液。

14. 根据权利要求12所述的用途, 其进一步包括第二次执行步骤(a)和(b), 以及与第一次测定相比确定所述E2水平的变化。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗受试者中的切昆贡亚热病毒感染, 或降低处于感染切昆贡亚热病毒的风

险中的受试者的感染可能性。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段在感染前施用。

17. 根据权利要求15所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段在感染后施用。

18. 根据权利要求1至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备药物中的用途,所述药物用于在治疗受试者的切昆贡亚热病毒感染的方法中使用,或降低处于感染切昆贡亚热病毒的风险中的受试者的感染可能性,其中所述方法包括向所述受试者递送根据权利要求1至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述递送包括施用根据权利要求1至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段或者采用编码所述抗体或其抗原结合片段的RNA或DNA序列或载体基因递送。

19. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的分离的和/或重组的单克隆抗体或其抗原结合片段。

20. 一种细胞系,其产生根据权利要求1至11中任一项所述的重组的单克隆抗体或其抗原结合片段。

21. 一种生产根据权利要求1至11中任一项所述的分离的和/或重组的单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,其中所述方法包括以下步骤:

(a) 培养产生所述分离的和/或重组的单克隆抗体或其抗原结合片段的细胞系;

(b) 纯化所产生的分离的和/或重组的单克隆抗体或其抗原结合片段。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述方法进一步包括步骤(c) 将所述分离的和/或重组的单克隆抗体或其抗原结合片段配制成药物组合物。

23. 一种分离的和/或重组的单克隆抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段通过权利要求21或22的方法获得。

24. 一种试剂盒,其包含一或多种根据权利要求1至11中任一项所述的分离的和/或重组的单克隆抗体或其抗原结合片段。

25. 根据权利要求24的试剂盒,其中所述试剂盒进一步包含包装材料。

抗体介导的切昆贡亚热病毒的中和

[0001] 本申请是申请号为201680034592.6(申请日:2016年4月14,发明名称:抗体介导的切昆贡亚热病毒的中和)的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求于2015年4月14日提交的美国临时申请系列No.62/147,354的优先权的权益,其全部内容在此通过引用并入。

[0003] 发明背景

1. 技术领域

[0004] 本公开一般涉及医药、传染疾病和免疫学领域。更具体地,本公开涉及中和切昆贡亚热病毒的抗体。政府对本发明享有特定的权益。

2. 背景技术

[0005] 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus, CHIKV)是披膜病毒科(Togaviridae)甲病毒属(Alphavirus)中的包膜的正义RNA病毒,由伊蚊(Aedes)蚊子传播。成熟的CHIKV病毒体含有两种糖蛋白,E1和E2,它们是由前体多聚蛋白p62-E1通过蛋白水解切割产生的。E2在病毒附着中起作用,而E1介导膜融合以允许病毒进入(Kielian等,2010)。在人类中,CHIKV感染引起发热和关节疼痛,这可能是严重的并且在某些情况下持续多年(Schilte等,2013; Sissoko等,2009; Staples等,2009)。CHIKV在撒哈拉以南非洲大部分地区以及亚洲、欧洲、印度洋和太平洋的部分地区引起爆发。2013年12月,在西半球发生了CHIKV的第一次传播,在圣马丁(CDC 2013)鉴定了本地病例(autochthonous case)。该病毒迅速蔓延到加勒比地区的所有岛屿以及中美洲、南美洲和北美洲。在不到一年的时间里,西半球就有超过一百万的CHIKV疑似病例被报道,包括美国在内的40多个国家的流行传播被记录在案(CDC,2014)。目前,没有获得许可的疫苗或抗病毒治疗来预防或治疗CHIKV感染。

[0006] 尽管对人类CHIKV感染的保护性免疫机制尚未完全了解,但体液应答控制感染并限制组织损伤(Chu等,2013; Hallengard等,2014; Hawman等,2013; Kam等,2012b; Lum等,2013; Pal等,2013)。免疫人 γ -球蛋白中和培养细胞中的感染性,并当在病毒接种后24小时内施用预防小鼠发病(Couderc等,2009)。已经描述了几种中和CHIKV感染的鼠单克隆抗体(mAb)(Brehin等,2008; Goh等,2013; Masrinoul等,2014; Pal等,2013; Pal等,2014),包括一些当联合使用以治疗CHIKV攻击后的小鼠或非人灵长类动物时具有功效的(Pal等,2013; Pal等,2014)。相比之下,已经报道了有限数量的人CHIKV mAb,其中绝大多数显示出适度的中和活性(Fong等,2014; Fric等,2013; Lee等,2011; Selvarajah等,2013; Warter等,2011)。

3. 发明内容

[0007] 因此,根据本公开,提供了一种检测受试者中的切昆贡亚热病毒感染的方法,其包括(a)使来自所述受试者的样品与具有分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列的抗体或抗体片段接触;和(b)通过所述抗体或抗体片段与所述样品中的E2的结合检测所述样品中的切昆贡亚热病毒糖蛋白E2。所述样品可以是体液,如血液、痰液、眼泪、唾液、粘液

或血清、尿液或粪便。检测可包括ELISA、RIA或蛋白质印迹。所述方法可进一步包括第二次进行步骤(a)和(b),和确定与第一次测定相比E2水平的变化。所述抗体可以通过如表1所示的克隆配对可变序列编码,或通过与如表1所示的克隆配对可变序列具有70%、80%、90%或95%同一性的轻链和重链可变序列编码,或具有由如表2所示的克隆配对序列表征的轻链和重链可变序列,或与来自表2的克隆配对序列具有70%、80%、90%或95%同一性。所述抗体片段可以是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。所述抗体可以是IgG和/或嵌合抗体。

[0008] 在另一个实施方式中,提供了一种治疗感染有切昆贡亚热病毒的受试者,或降低处于感染(contracting)切昆贡亚热病毒风险的受试者的感染可能性的方法,其包括向所述受试者递送抗体或抗体片段,所述抗体或抗体片段具有分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列。所述抗体可以通过如表1所示的克隆配对可变序列编码,或通过与如表1所示的克隆配对可变序列具有70%、80%、90%或95%同一性的轻链和重链可变序列编码,或具有由如表2所示的克隆配对序列表征的轻链和重链可变序列,或与来自表2的克隆配对序列具有70%、80%、90%或95%同一性。所述抗体片段可以是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。所述抗体可以是IgG和/或嵌合抗体。所述抗体和抗体片段可以在感染前或感染后施用。递送可包括抗体或抗体片段施用,或使用编码所述抗体或抗体片段的RNA或DNA序列或者载体进行遗传递送。

[0009] 在又一个实施方式中,提供了一种单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片的特征在于分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列。所述抗体可以通过如表1所示的克隆配对可变序列编码,或通过与如表1所示的克隆配对可变序列具有70%、80%、90%或95%同一性的轻链和重链可变序列编码,或具有由如表2所示的克隆配对序列表征的轻链和重链可变序列,或与来自表2的克隆配对序列具有70%、80%、90%或95%同一性。所述抗体片段可以是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。所述抗体可以是嵌合抗体,或靶向除糖蛋白之外的切昆贡亚热病毒抗原的双特异性抗体。所述抗体可以是IgG。所述抗体或抗体片段进一步包含细胞穿透肽和/或是内抗体。

[0010] 还提供的是编码抗体或抗体片段的杂交瘤或工程细胞,其中所述抗体或抗体片的特征在于分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列。所述抗体可以通过如表1所示的克隆配对可变序列编码,或通过与如表1所示的克隆配对可变序列具有70%、80%、90%或95%同一性的轻链和重链可变序列编码,或具有由如表2所示的克隆配对序列表征的轻链和重链可变序列,或与来自表2的克隆配对序列具有70%、80%、90%或95%同一性。所述抗体片段可以是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。所述抗体可以是嵌合抗体和/或IgG。所述抗体或抗体片段可进一步包含细胞穿透肽和/或是内抗体。

[0011] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含选自下组的重链和轻链可变序列对:SEQ ID NO:53/54、55/56、57/58、59/60、61/62、63/64、65/66、67/68、70/71、72/73、74/75、76/77、81/82、83/84、85/86、87/88、89/90、91/92、93/94、95/96和97/98。

[0012] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:103、104和105的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:187、188和189的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0013] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:106、107和108的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:190、191和192的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0014] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:109、110和111的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:193、194和195的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0015] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:112、113和114的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:196、197和198的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0016] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:115、116和117的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:199、200和201的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0017] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:118、119和120的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:202、203和204的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0018] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:121、122和123的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:205、206和207的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0019] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:124、125和126的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:208、209和210的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0020] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:130、131和132的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:211、212和213的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0021] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:133、134和135的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:214、215和216的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0022] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:136、137和138的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:217、218和219的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0023] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:139、140和141的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:220、221和222的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0024] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:151、152和153的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:223、224和225的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0025] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:154、155和156的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:226、227和228的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0026] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:157、158和159的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:229、230和231的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0027] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:160、161和162的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:232、233和234的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0028] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:163、164和165的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:235、236和237的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0029] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:166、167和168的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:238、239和240的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0030] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:169、170和171的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:241、242和243的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0031] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:172、173和174的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:244、245和246的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0032] 在一个实施方式中,分离的特异性结合切昆贡亚热病毒糖蛋白E2的单克隆抗体或其抗原结合片段包含分别为SEQ ID NO:175、176和177的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列,以及分别为SEQ ID NO:247、248和249的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0033] 当在权利要求和/或说明书中与术语“包含”一起使用时,使用单词“一”或“一个”可指“一个”,但是还与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或不只一个”的含义一致。术语“约”指确定的数加或减5%。

[0034] 预期的是,本文所述的任何方法或组合物可以相对于本文所述的任何其他方法或组合物实施。本公开的其他目的、特征和优点将从以下详细描述变得显而易见。然而,应当理解的是,给出详细描述和具体实例虽然表明了本发明的具体实施方式,但仅作为示例,因为从该详细描述中,在本公开的精神和范围内的各种改变和修改对本领域技术人员来说变得显而易见。

4. 附图说明

[0035] 以下附图形成本说明书的一部分并被包括以进一步说明本公开的某些方面。本公开可以通过结合本文给出的具体实施方式的详细描述参考这些附图中的一个或多个来更好的理解。

[0036] 图1A-C.对mAb结合重要的E2残基的结构分析。(图1A)来自用于本研究的CHIKV毒株的E2的序列比对。毒株名称显示在左侧(S27,SEQ ID NO:1,登录号AF369024.2;SL15649,登录号GU189061;LR2006_OPY1,登录号DQ443544.2;99659,登录号KJ451624;RSU1,登录号HM045797.1;NI 64 IbH35,登录号HM045786.1)。序列上方的编号对应于成熟E2蛋白质的氨基酸位置。与毒株S27相同的氨基酸通过短划线表示。从CHIKV E2/E1异二聚体(Voss等,

2010)的结晶结构确定的E2的结构域在序列比对上方的图中描绘并且是颜色编码的(青色:结构域A,紫色: β -带状连接物,绿色:结构域B,粉红色:结构域C,灰褐色阴影:晶体结构中不存在的区域)。通过丙氨酸扫描诱变所确定的丙氨酸取代扰乱mAb结合的残基位置通过每种特定抗体的比对上方的颜色编码点指明。影响多个抗体结合的残基通过有灰色阴影的正方形表示,随着灰色的阴影越暗,在该残基处受到丙氨酸取代影响的抗体数量越大。(图1B)映射在成熟包膜糖蛋白复合物(PDB ID 3N41)的晶体结构上的mAb结合需要的残基的位置。E1/E2的单个异二聚体的带状迹线的侧视图显示E1为浅青色且E2的结构域为如小图A中的颜色。抗体结合需要的氨基酸的侧链显示为空间填充形式并根据小图A中的图例针对20个单个抗体的每一种进行颜色编码。影响多个抗体结合的残基以灰色阴影描绘,随着阴影越暗,在该残基处受到丙氨酸取代影响的抗体数量越大(图例显示在左侧)。(图1C)E1/E2异二聚体的顶视图,其从图1B的结构旋转90°。

[0037] 图2A-B.通过人抗CHIKV mAb中和的机制。(图2A)连接前和连接后中和测定。SL15649 VRP(i)在加入预冷的Vero细胞前在4°C与所示mAb(包括CHK-152,阳性对照mAb)一同培养一小时,接着通过三次洗涤(连接前;实心圆圈)除去未结合的病毒或(ii)允许在4°C吸附到预冷的Vero细胞1小时,接着在4°C加入所示mAb 1小时(连接后;实心圆圈)。(图2B)FFWO测定。将SL15649 VRP在4°C下吸附到预先冷冻的Vero细胞1小时,接着加入所示mAb(包括CHK-152,阳性对照鼠mAb)1小时。除去未结合的病毒,并且将细胞在37°C暴露于低pH培养基(pH 5.5;实心圆圈)2分钟以触发质膜处的病毒融合。作为阴性对照,将细胞在37°C暴露于中性pH培养基(pH 7.4;空心圆圈)2分钟。针对图2A和图2B二者,将细胞在37°C培养直到感染后18小时,并且使用荧光显微镜定量GFP阳性细胞。数据由两个独立实验结合,每个一式三份进行。

[0038] 图3A-D.针对Ifnar^{-/-}小鼠中的致死CHIKV感染的人mAb疗法。(图3A)在CHIKV(n=每个测试的mAb 3至6只小鼠)的致死攻击前24小时小鼠通过腹膜内注射施用50 μ g所示CHIKV特异性或对照mAb。(图3B)在CHIKV(n=每个测试的mAb 4至6只小鼠)的致死攻击后24小时小鼠通过腹膜内注射施用50 μ g所示CHIKV特异性或对照mAb。(图3C)在CHIKV(n=每个测试的mAb 7至10只小鼠)的致死攻击后48小时小鼠通过腹膜内注射施用250 μ g所示CHIKV特异性或对照mAb。(图3D)在CHIKV(除n=3的4J21+2H1之外,n=每个测试的抗体组合8只小鼠)的致死攻击后60小时小鼠通过腹膜内注射施用250 μ g所示CHIKV特异性mAb对一个对照mAb。对于使用4J21或4N12的单一疗法,给予500 μ g单次剂量(n=每个测试的mAb 4-5只小鼠)。

[0039] 图4.急性发作时的丘疹性皮疹。受试者向初级护理医师提呈持续三天的发热(102°F),同时发生肘部和手指的双侧关节疼痛以及皮疹。供应商注意到横跨背部、胸部和腹部的增加的、非瘙痒性、变白的(blanching)、丘疹性皮疹(图中所示的照片)。

[0040] 图5.鉴定mAb竞争组。使用基于Octet的生物膜层表面干涉技术的定量竞争结合用于将mAb分配到竞争组。将覆盖有固定CHIKV-LR2006 E2外功能区的抗Penta-His生物传感器顶端浸入含有初级mAb的孔,接着浸入含有竞争mAb的孔。显示的数值是在第一mAb的存在下竞争mAb的百分比结合(通过比较在第一mAb复合物之后应用的竞争mAb的最大信号与单独的竞争mAb的最大信号来确定)。如果最大竞争mAb结合降低至<其非竞争结合(黑色正方形)的30%,则判断mAb与同一位点的结合充分竞争,或如果竞争mAb结合降低至<其非竞争

结合(灰色正方形)的70%,则显示部分竞争。如果最大竞争mAb结合>其非竞争结合(白色正方形)的70%,则mAb被认为是非竞争性的。鉴定四个竞争结合组,通过带颜色的方框表示。通过丙氨酸扫描诱变发现的mAb的相应主要抗原位点(表1和图1A-C)总结在竞争矩阵右侧的列中。DA表示结构域A;DB表示结构域B,e表示两个拱1和2;NT表示未经测试的;NotReact表示mAb针对野生型包膜蛋白不反应;NoReduct表示mAb不结合野生型E蛋白,但是对于任何突变体没有注意到可重复的减少。数据从一个实验结合得到,其中每种mAb有多个读数,并且mAb与各竞争抗体组合有单一读数。

[0041] 图6A-D. CHIKV MAb的高分辨率表位映射。(A) 构建包含910个E2/E1突变的CHIKV包膜蛋白的丙氨酸扫描突变文库,其中每个氨基酸单独突变为丙氨酸。每个突变阵列板的每个孔含有一个具有确定取代的突变体。显示了反应性结果的代表性的384孔板。每个平板上包括8个阳性(野生型E2/E1)和8个阴性(模拟转染的)对照孔。(B) 对于表位映射,测试表达CHIKV包膜突变文库的人HEK-293T细胞与感兴趣的MAb(这里显示的MAb 4G20)的免疫反应性,并使用Intellicyt高通量流式细胞仪测量。相对于野生型CHIKV E2/E1的反应性<30%但对于不同的CHIKV E2/E1 MAb具有>70%的反应性的克隆最初被鉴定为对MAb结合至关重要。(C) 四个单独残基的突变减少了4G20结合(红色条),但不会大大影响其他构象依赖性MAb(灰色条)或兔多克隆抗体(rPAb,来自IBT Bioservices的礼物)的结合。条代表至少两个重复数据点的平均值和范围。(D) PRNT50<1,000ng/ml的中和MAb的表位被映射到E2/E1的三聚体晶体结构(PDB Entry 2XFC)上。所有中和表位都映射到E2/E1的充分暴露的膜-远端结构域。为了清楚,每个单独E2/E1异二聚体亚基以不同的颜色显示。含有多个MAb的关键表位残基的E2结构域A和B中的高度免疫原性区域在E2的单个亚基上以红色标出。

[0042] 图7. 对映射到竞争组的抗体的mAb结合重要的E2残基的结构分析。映射到E1/E2晶体结构(PDB ID 2XFB)上的来自不同竞争组(图1A-C)的人或小鼠mAb结合所需的残基位置。E1/E2三聚体的空间填充模型,E1为白色,E2单体各自为浅灰色、深灰色或黑色。将抗体结合所需的残基根据它们所属的竞争组进行颜色编码。红色表示残基D117和I121,它们是结合5N23所需的,并且属于竞争组1。蓝色表示残基R80和G253,它们是I06或5M16结合所需的,属于竞争组2。绿色表示残基Q184、S185、I190、V197、R198、Y199、G209、L210、T212和I217,它们是CHK-285、CHK-88或3A2结合所需的,并且属于竞争组3。橙色表示残基H18,这是5F19结合所需的,并且属于竞争组4。紫色表示残基E24、A33、L34、R36、V50、D63、F100、T155,它们是5N23、CHK-84或CHK-141结合所需的,并且属于竞争组1和2。青色表示残基T58、D59、D60、R68、I74、D77、T191、N193和K234,它们是1H12结合所需的,并且属于竞争组2和3。棕色表示残基D71,这是CHK-84和1H12结合所需的,并且属于竞争组1、2和3。黄色表示包含推定的受体结合结构域(RBD)的残基(T58、D71、N72、I74、P75、A76、D77、S118和R119),除了残基D71之外,它们属于竞争组1、2和3。上面的小图显示三聚体的鸟瞰图,中间的小图显示三聚体的带角度侧视图,其在x轴上从上面的小图中的结构旋转45°,而下面的小图显示三聚物的侧视图,其在x轴上从中间的小图中的结构旋转45°。

[0043] 图8. 通过两种人抗CHIKV mAb,2H1或4N12中和的机制。连接前和连接后中和测定。将CHIKV毒株SL15649病毒复制子颗粒(VRP)(1)在加入预冷的Vero细胞(2H1或4N12)前与所示mAb(2H1或4N12)一起温育,随后通过三次洗涤除去未结合的病毒(连接前;实心圆圈)或(2)使其吸附到预冷的Vero细胞上,然后加入所示的mAb(连接后;空心圆圈)。这些mAb在连

接之前或之后添加时被中和。

[0044] 图9.B6小鼠急性疾病模型。在第1天给予产生重组抗体的CHO细胞与在D+3的对照抗体处理相比减少脚踝中的病毒。在皮下接种CHIKV-LR的 10^3 FFU后,在4周龄WT小鼠中进行了实验。在D+1给予抗体,在D+3收获组织以通过病灶形成测定(focus-forming assay)进行滴定。

[0045] 图10.B6小鼠急性疾病模型。在第3天全身给予CHO细胞中产生的CHKV mAb 4N12,降低脚踝中的病毒滴度。在皮下接种CHIKV-LR的 $10e3$ FFU后,在4周龄WT小鼠中进行了实验。在D+3给予抗体,在D+5收获组织以通过病灶形成测定进行滴定。

[0046] 图11.B6小鼠慢性疾病模型。在第3天全身给予CHO细胞中产生的CHKV mAb,在第28天降低脚踝中的病毒基因组当量。接种CHIKV-LR的 $10e3$ FFU后,在4周龄WT小鼠中进行了实验。在D+3给予抗体($300\mu\text{g}$),在D+28收获组织以通过qRT-PCR分析。

[0047] 图12. IFNAR敲除致死疾病小鼠模型。在感染后60小时全身给予CHO细胞中产生的CHKV mAb,提高存活率。在皮下接种CHIKV-LR的 $10e3$ FFU后在4-5周龄IFNAR^{-/-}小鼠中进行了实验。感染后60小时给予抗体,持续21天追踪死亡率。

[0048] 图13. 杂交瘤产生的(‘旧的’)或重组(‘新的’)CHIKV特异性mAb的中和曲线。在BHK21细胞中进行中和曲线。在加入BHK21细胞之前,将CHIKV-LR的100FFU与指定的mAb在37℃混合1小时。通过病灶形成测定来确定感染。

[0049] 图14. 杂交瘤产生的抗体对比重组CHO细胞产生的抗体的半数最大有效抑制浓度(EC₅₀;ng/mL)。杂交瘤产生的对比重组的数据相似。

[0050] 图15.E1和E2蛋白质按照氨基酸的比对,以及编码蛋白质的基因的核苷酸的比对。列出病毒株的蛋白质的Genbank登录号。提供了来自原型组的病毒三个毒株:东非中非南非(ECSA)、两个亚洲和一个西非毒株。这些抗体在所有毒株之间有交叉反应。

5. 具体实施方式

[0051] 本发明的发明人分离了大型群体的人mAb,其在细胞培养中中和CHIKV感染性,并且即使当感染后最晚60小时施用时,仍成功治疗了接种有致死剂量CHIKV的Ifnar^{-/-}小鼠(缺乏I型干扰素受体)。他们鉴定了E2的A结构域作为由mAb识别的主要抗原位点,所述mAb以超强活性广泛地中和CHIKV感染,并显示出抑制的主要机制是防止融合。以下详细描述本公开的这些和其他方面。

[0052] I. 切昆贡亚热和切昆贡亚热病毒

[0053] 切昆贡亚热是由切昆贡亚热病毒引起的感染。其特征在于突然开始通常持续2至7天的发热,和通常持续数周或数月而有时数年的关节疼痛。死亡率略低于千分之一,年级较大者最有可能死亡。病毒通过伊蚊属的两种蚊子传至人类:白纹伊蚊(*A. albopictus*)和埃及伊蚊(*A. aegypti*)。病毒的动物贮主(Animal reservoir)包括猴、鸟、牛和啮齿动物。这与仅灵长类动物是宿主的登革热相反。

[0054] 预防的最佳方法是控制全部蚊子,和避免被任何感染的蚊子叮咬。没有已知的具体治疗,但是药物可以用于减少症状。休息和输液也可能是有用的。

[0055] 切昆贡亚热病的潜伏期范围是2-12天,通常是3-7天。那些被感染者的72~97%将产生症状。症状包括突然开始、有时是两阶段的发热(biphasic fever),其通常持续数天至

一周,有时多达10天,通常高于39℃ (102°F) 并且有时达到41℃ (104°F),和强烈的关节疼痛或僵硬,其通常时序数周或数月而有时持续数年。还可能表现出皮疹(通常是斑丘疹)、肌肉疼痛、头痛、疲劳、恶心或呕吐。眼睛炎症可能表现为虹膜睫状体炎或葡萄膜炎,并且可能发生视网膜损伤。通常,发热持续2天然后突然结束。然而,头痛、失眠和极度虚脱持续时间多变,通常约5-7天。

[0056] 最近流行期间的观察已经表明切昆贡亚热可造成急性感染后的长期症状。在2006年的留尼旺岛(La Reunion)爆发期间,超过50%的年龄超过45岁的受试者报告了长期肌肉骨骼疼痛,超过60%的人报告最初感染后三年持续的关节疼痛。法国的输入案例的研究报道了在急性感染后两年59%的人仍忍受关节疼痛。在意大利的切昆贡亚热的地方流行之后,在急性感染后1年66%的人报告了肌肉疼痛、关节疼痛或乏力。长期症状不是全新的观察发现;在1979年爆发后观察到长期关节炎。长期症状的常见预测因子是年龄增加和以前的风湿病。这些慢性症状的原因目前尚未完全知道。自身免疫或风湿疾病的标志物在报告慢性症状的人中尚未发现。然而,一些来自人和动物模型的证据表明切昆贡亚热可能能够在宿主中建立慢性感染。在最初发病后三个月,在遭受疾病复发经历的人的肌肉活检中检测到病毒抗原。此外,在最初感染后18个月,在肌肉骨骼疾病的复发期间的人的滑膜巨噬细胞中发现病毒抗原和RNA。一些动物模型也已经表明切昆贡亚热病毒可建立持续感染。在小鼠模型中,在接种后至少16周,在关节相关组织中特异性地检测到病毒RNA,并且其与慢性滑膜炎相关。类似地,另一个研究报道了,在接种后数周,在小鼠的关节组织中检测到病毒报告基因。在非人灵长类动物模型中,发现切昆贡亚热病毒在脾脏中持续至少6周。

[0057] 切昆贡亚热病毒属于甲病毒属,具有约11.6kb的正义单链RNA基因组。它是西门利克森林病毒(Semliki Forest virus)复合物的成员,并且与罗斯河病毒(Ross River virus)、奥绒绒病毒(O'nyong'nyong virus)和西门利克森林病毒密切相关。在美国,它被分为C类优先病原体,并且工作需要生物安全III级预防措施。人上皮和内皮细胞、初级成纤维细胞和源于单核细胞的巨噬细胞在体外允许切昆贡亚热病毒,并且病毒复制是高度细胞病变的,但是易受I型和II型干扰素影响。在体内,切昆贡亚热病毒似乎在成纤维细胞、骨骼肌祖细胞和肌纤维中复制。

[0058] 切昆贡亚热病毒属于甲病毒属,也是引起东方马脑炎和西方马脑炎的病毒。切昆贡亚热通常通过来自埃及伊蚊蚊子的叮咬传播,但是巴黎巴斯德研究所进行的最新研究已经表明,在2005-2006年留尼旺岛爆发中的切昆贡亚热病毒毒株引起了通过亚洲虎蚊(白纹伊蚊)促进传播的突变。

[0059] 白纹伊蚊的切昆贡亚热病毒感染由一种病毒包膜基因(E1)中的点突变引起。白纹伊蚊传播切昆贡亚热病毒增加可能意味着在其他亚洲虎蚊出现的地区爆发的风险增加。最近意大利的流行可能由白纹伊蚊继续(perpetuate)。在非洲,切昆贡亚热是由一种在人类暴发之间病毒大量存在于其他灵长类动物中的森林循环(sylvatic cycle)传播的。

[0060] 当被切昆贡亚热感染时,宿主的成纤维细胞产生1型(α 和 β)干扰素。当暴露于 10^2 切昆贡亚热PFU时,缺乏干扰素 α 受体的小鼠在2-3天死亡,而即使当暴露于多达病毒的 10^6 PFU时,野生型小鼠仍存活。与此同时,部分1型缺乏(IFN α / β +/-)的小鼠受到轻微的影响并表现如肌无力和嗜睡的症状。Partidos等(2011)用减毒活毒株CHIKV181/25看到了类似的结果。然而,1型干扰素缺乏(IFN α / β -/-)小鼠暂时丧失能力,而不是死亡,并且部分1型干

扰素缺乏小鼠没有任何问题。

[0061] 一些研究已经尝试寻找参与宿主对切昆贡亚热感染的应答的1型干扰素途径的上游组分。至今,没有人知晓切昆贡亚热特异性病原体相关分子模式。虽然如此,已经发现IPS-1,也称为Cardif、MAVS和VISA,为重要因子。在2011年,White等人发现IPS-1的干扰降低了干扰素调控因子3 (IRF3) 磷酸化和IFN- β 的产生。其他研究发现了IRF3和IRF7以年龄依赖的方式具有重要性。缺乏这些调控因子的成年小鼠在感染切昆贡亚热时死亡。另一方面,新生儿如果他们缺乏这些因子这一则死于该病毒。

[0062] 切昆贡亚热通过产生NS2,一种降解RBP1并关闭宿主细胞转录DNA的能力的非结构蛋白来对抗I型干扰素反应。NS2干扰JAK-STAT信号传导通路,并阻止STAT变为磷酸化的。

[0063] 切昆贡亚热的一般实验室测试包括RT-PCR、病毒分离和血清学测试。病毒分离提供最明确的诊断,但是花费1-2周完成,并且必须在生物安全III级实验室中进行。技术涉及将特定的细胞系暴露于来自全血的样品,和鉴定切昆贡亚热病毒特异性反应。使用嵌套引物对(nested primer pair)的RT-PCR用来扩增来自全血的几个切昆贡亚热特异性基因。结果可以在1-2天内确定。

[0064] 血清学诊断与其他方法相比需要大量血液,并且使用ELISA测定来测量切昆贡亚热特异性IgM水平。结果需要2-3天,并且经由其他相关病毒,如奥绒绒病毒和西门利克森林病毒感染,可能发生假阳性。

[0065] 差示诊断可包括其他蚊子携带病毒的感染,如登革热,和流感。感染一年后,慢性复发性多关节痛发生在至少20%的切昆贡亚热患者中,而这种症状在登革热中不常见。

[0066] 目前,没有具体治疗可用。尝试缓解症状包括使用NSAID,如萘普生(naproxen)或扑热息痛(paracetamol)(对乙酰氨基酚)和输液。不推荐阿司匹林(Aspirin)。在具有超过两周关节炎的人中,利巴韦林(ribavirin)可能是有用的。氯喹(chloroquine)的效果不清楚。它似乎对急性疾病没有帮助,但是实验证据表明它可能帮助那些具有慢性关节炎的人。胰岛素也没有表现出有用。

[0067] 切昆贡亚热大部分存在于发展中国家。切昆贡亚热的流行病学与蚊子、其环境和人类行为有关。大约5000年前蚊子对北非气候改变的适应使得它们寻找出人类储存水的环境。然后人类居住地和蚊子的环境非常密切的联系。在流行期间,人类是病毒的贮主。其他时间,猴、鸟和其他脊椎动物用作贮主。

[0068] 已经描述了病毒的三种基因型:西非、东非/中非/南非和亚洲基因型。2005年印度洋和2011年太平洋岛屿以及现在美国的爆炸性流行继续改变基因型的分布。

[0069] 2009年5月28日在病毒流行的泰国董里府(Changwat Trang),省医院决定通过从他被切昆贡亚热感染的母亲,Khwanruethai Sutmueang,28岁,Trang本地人,剖腹产男婴分娩来阻止母胎病毒传播。然而,在分娩婴儿后,医师发现婴儿已经感染了病毒,并且将他置于重症监护中,因为感染使婴儿不能自己呼吸或喝奶。医师推测病毒可能从母亲传播到她的胎儿中,但是没有实验室证实。

[0070] 2013年12月,在圣马丁加勒比岛证实切昆贡亚热有66例确诊病例和约181例疑似病例。这次爆发是西半球的第一次,疾病从感染的蚊子群体传播至人。到2014年1月,加拿大的公共卫生机构报道了在英属维尔京群岛、圣巴泰勒米、瓜德罗普岛、多米尼加、马提尼克岛和法属圭亚那确诊的病例。2014年4月,在多米尼加共和国通过疾病控制和预防中心

(CDC) 也证实了切昆贡亚热。到四月末,其已经传播到全部的14个国家,其包括牙买加、圣卢西亚、圣基茨岛和尼维斯岛和宣布流行的海地。

[0071] 截至2014年5月末,在美国报道了从病毒流行地区到佛罗里达旅行的人的10多个输入的病毒案例。从加勒比海传播到美国的切昆贡亚热毒株最容易通过埃及伊蚊传播。存在这种切昆贡亚热毒株可突变使得白纹伊蚊载体更有效的担忧。如果这种突变发生,则切昆贡亚热对美国来说会变得更是一个公共健康问题,因为白纹伊蚊或亚洲虎纹在美国更广泛的传播,并且比埃及伊蚊更有侵略性。

[0072] 2014年6月,在巴西证实了病毒的6例案例,2例在圣保罗州的坎皮纳斯市。6例是最近从海地返回的巴西军队士兵,在海地他们作为联合国海地稳定特派团的成员参与重建工作。信息由认为已经做出适当行动的坎皮纳斯市正式发布。

[0073] 2014年6月16日,佛罗里达已经累计总共42例案例。截至2014年9月11日,当年在波多黎各报道的案例数量是1,636。截至10月28日,该数量已经增加到2,974例确诊病例,10,000例疑似病例。2014年6月17日,美国密西西比州的卫生部官员证实,他们正在调查最近前往海地的密西西比州居民的首例潜在病例。2014年6月19日,该病毒已经传播到美国佐治亚州。2014年6月24日,美国佛罗里达州波尔克县Poinciana市报道了一例病例。2014年6月25日,美国阿肯色州卫生部门证实,来自该州的人正携带切昆贡亚热。2014年6月26日,墨西哥哈利斯科州报道了一例病例。

[0074] 2014年7月17日,疾病控制和预防中心在佛罗里达报道了美国第一例获得性切昆贡亚热的病例。自2006年以来,美国已经报道了200多例案例,但仅报道了前往过其他国家的人。这是第一次病毒通过蚊子传播给美国大陆的人。2014年9月2日,疾病控制和预防中心报道了,在美国在当地得了这种疾病的人中已有7例切昆贡亚热确诊病例。

[0075] 2014年9月25日,萨尔瓦多官方当局报道了3万多例新疫情确诊病例。牙买加和巴巴多斯的新疫情也呈上升趋势。具有这些国家的游客有可能将病毒带到他们自己的国家的风险。2014年11月:巴西报道了不同切昆贡亚热毒株(基因型)的本地传播,这在美洲从未有记载。这是一种非洲的基因型,但是如果是南非的或西非的,则奇怪地是没有解释。新基因型(在美洲)比目前传播遍及整个美洲的亚洲基因型更严重,对一种基因型的免疫性不赋予其他基因型的免疫性。法属波利尼西亚等地正在经历持续的暴发。

[0076] 2014年11月7日,墨西哥报道了南部恰帕斯州爆发通过本地传播获得的切昆贡亚热。爆发横跨海岸线从危地马拉边界延伸到邻近的瓦哈卡州。卫生当局已经报道了39个实验室确诊病例的累计负荷(截止到第48周结束)。没有报道疑似病例。2015年1月,哥伦比亚共报道了90,481例切昆贡亚热病例。

[0077] II. 单克隆抗体及其生成

[0078] A. 一般方法

[0079] 将理解的是结合切昆贡亚热病毒的单克隆抗体将具有几种应用。这些包括用于检测和诊断切昆贡亚热病毒感染的诊断试剂盒的制备,以及用于治疗切昆贡亚热病毒感染的试剂盒的制备。在这些情况下,可以将这些抗体与诊断剂或治疗剂联系起来,在竞争性测定中用它们作为捕获剂或竞争剂,或单独使用它们而无需附加其他试剂。如下进一步描述的,抗体可以是突变的或经修饰的。制备和表征抗体的方法是本领域中众所周知的(见,例如, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988; 美国专利4,

196,265)。

[0080] 产生单克隆抗体 (MAb) 的方法通常沿着与制备多克隆抗体相同的线路开始。这两种方法的第一步都是免疫适当的宿主,或鉴定由于事先的天然感染而有免疫力的受试者。如本领域众所周知的,用于免疫的给定组合物的免疫原性可能不同。因此经常有必要通过肽或多肽免疫原与载体偶联来实现加强宿主免疫系统。示例性和优选的载体是钥孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin) (KLH) 和牛血清白蛋白(BSA)。其他白蛋白,如卵清白蛋白、小鼠血清白蛋白或兔血清白蛋白也可以用作载体。用于将多肽与载体蛋白缀合的方法是本领域中众所周知的,并且包括戊二醛、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯,碳二亚胺和双偶氮化联苯胺。同样在本领域中众所周知的,特定免疫原组合物的免疫原性可以通过使用称为佐剂的免疫反应的非特异性刺激物来增强。示例性和优选的佐剂包括完全弗氏佐剂(含有杀死的结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的免疫反应的非特异性刺激物)、不完全弗氏佐剂和氢氧化铝佐剂。

[0081] 用于制备多克隆抗体的免疫原组合物的量根据免疫原的性质以及用于免疫的动物变化。各种途径可以用来施用免疫原(皮下、肌内、皮内、静脉内和腹膜内)。多克隆抗体的制备可以通过在免疫后的各个点取样免疫动物的血液来监测。还可以给予第二、加强注射。重复加强和效价测定的过程直到达到适合效价。当获得所需免疫原性的水平时,免疫动物可以被放血,并且可以使用分离并储存的血清和/或动物产生MAb。

[0082] 免疫后,选择具有制备抗体的潜力的体细胞,具体而言B淋巴细胞(B细胞)用于MAb产生方案。这些细胞可以从作活检的脾脏或淋巴结,或从循环血液中获得。然后,来自免疫动物的抗体生成B淋巴细胞与永生的骨髓瘤细胞融合,所述永生的骨髓瘤细胞通常属于与被免疫的动物或人或者人/小鼠嵌合细胞相同的物种之一。适用于产生杂交瘤的融合过程的骨髓瘤细胞系优选是非抗体产生型,具有高融合效率和酶缺陷,然后这使得不能够在某些仅支持所需融合细胞(杂交瘤)生长的选择培养基中生长。如本领域技术人员已知的(Goding, pp. 65-66, 1986; Campbell, pp. 75-83, 1984),可以使用多种骨髓瘤细胞中的任何一种。

[0083] 用于形成抗体生成脾细胞或淋巴结细胞与骨髓瘤细胞的杂种的方法通常包括在促进细胞膜融合的一种试剂或多种试剂(化学的或电的)的存在下,将体细胞与骨髓瘤细胞以2:1的比例混合,尽管比例可以分别从约20:1变为约1:1。使用仙台病毒(Sendai virus)的融合法由Kohler和Milstein(1975; 1976)描述,并且使用聚乙二醇(PEG),如37% (v/v) PEG的那些方法由Geftter等(1977)描述。电学上诱导融合的方法的使用也是适合的(Goding, pp. 71-74, 1986)。融合过程通常在低频产生可存活的杂种,约 1×10^{-6} 至 1×10^{-8} 。然而,这不能造成问题,因为可存活的融合杂种通过在选择培养基中培养从亲代输注细胞(特别是,一般会无限期继续分裂的输注的骨髓瘤细胞)分化。选择培养基通常是在组织培养基内含有阻止核苷酸从新合成的试剂的一种。示例性和优选的试剂是氨基蝶呤、甲氨蝶呤和重氮丝氨酸。氨基蝶呤和甲氨蝶呤阻止嘌呤和嘧啶两者的从新合成,而重氮丝氨酸仅阻止嘌呤合成。使用氨基蝶呤和甲氨蝶呤时,培养基补充有次黄嘌呤和胸腺嘧啶作为核苷酸来源(HAT培养基)。使用重氮丝氨酸时,培养基补充有次黄嘌呤。如果B细胞来源是转化了人类疱疹病毒第四型(Epstein Barr virus) (EBV)的人B细胞系,则加入哇巴因(Ouabain),以便排除不与骨髓瘤融合的转化了EBV的系。

[0084] 优选的选择培养基是HAT或带有哇巴因的HAT。只有能够实施核苷酸回收利用途径的细胞能够在HAT培养中存活。骨髓瘤细胞缺乏回收利用途径的关键酶,例如,次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶 (HPRT),并且它们不能存活。B细胞可以实施该途径,但是它们在培养中寿命有限,并且通常在约2周内死亡。因此,只有能够在选择培养基中存活的细胞是由骨髓瘤和B细胞形成的那些杂种。当用于融合的B细胞的来源是EBV转化的B细胞系时,如这里的情况,哇巴因还可以用于杂种的药物选择,因为EBV转化的B细胞对药物杀伤敏感,而选择使用的骨髓瘤伙伴(partner)是哇巴因抗性的。

[0085] 培养提供了选择特定杂交瘤的杂交瘤群体。典型地,杂交瘤的选择如下进行,在微量滴定板中通过单个克隆稀释来培养细胞,然后针对所需的反应性测试单个克隆上清液(大约两周到三周后)。该测定应该是敏感的、简单和快速的,如放射免疫测定法、酶免疫测定法、细胞毒性测定法、斑点测定法、斑点免疫结合测定法等。然后将选择的杂交瘤系列稀释或通过流式细胞分选单细胞分选,并克隆入单个抗体生成细胞系,然后将克隆无限制地增殖以提供mAb。细胞系可以以两种基本方式应用于MAb生成。可以将杂交瘤样品(通常进入腹腔)注入动物(例如小鼠)中。可选地,在注射之前用碳氢化合物,特别是如降植烷(pristane)(四甲基十五烷)的油使动物准备好(animals are primed)。当以这种方式使用人杂交瘤时,注射免疫受损的小鼠如SCID小鼠以防止肿瘤排斥是最佳的。注射的动物出现分泌由融合细胞杂种产生的特异性单克隆抗体的肿瘤。然后可以汲取动物的体液,如血清或腹水,以提供高浓度的MAb。也可以在体外培养单个细胞系,其中MAb天然分泌到培养基中,从培养基中可以容易地以高浓度获得它们。或者,人杂交瘤细胞系可以在体外用于在细胞上清液中生成免疫球蛋白。细胞系可以适应在无血清培养基中生长以优化回收高纯度人单克隆免疫球蛋白的能力。

[0086] 如果需要,通过任一方法产生的MAb可以使用过滤、离心和各种层析方法如FPLC或亲和层析进一步纯化。本公开的单克隆抗体的片段可以通过包括用酶如胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化和/或通过化学还原断裂二硫键的方法从纯化的单克隆抗体获得。或者,可以使用自动肽合成仪合成由本公开涵盖的单克隆抗体片段。

[0087] 也考虑到可以使用分子克隆方法来生成单克隆。为此,可从杂交瘤细胞系中分离RNA,并通过RT-PCR获得抗体基因,并将其克隆到免疫球蛋白表达载体中。或者,从分离自细胞系的RNA制备组合免疫球蛋白噬菌粒文库,并通过使用病毒抗原进行淘选来选择表达适当抗体的噬菌粒。与传统的杂交瘤技术相比,这种方法的优点是可以在单轮中生产和筛选约 10^4 倍的抗体,并且通过H和L链组合产生新的特异性,这进一步增加了找到合适的抗体的机会。

[0088] 教导可用于本公开的抗体生成的其它美国专利(每篇引入本文作为参考)包括描述使用组合方法生成嵌合抗体的美国专利5,565,332;描述重组免疫球蛋白制剂的美国专利4,816,567;和描述抗体-治疗剂缀合物的美国专利4,867,973。

[0089] B. 本公开的抗体

[0090] 首先,根据本公开的抗体可以通过它们的结合特异性定义,在这种情况下其针对切昆贡亚热病毒糖蛋白(GP)。本领域中的技术人员,通过使用本领域技术人员众所周知的技术评估给定抗体的结合特异性/亲和力,可确定这种抗体是否落入本权利要求范围内。一方面,提供了具有分别来自表3和4所示的重量和轻链的克隆配对CDR的单克隆抗体。所述抗

体可以使用本文所述的方法通过以下实施例部分所述的克隆生成。

[0091] 第二方面,抗体可以通过它们的可变序列定义,所述可变序列包括附加的“框架”区。这些在表1和2中提供,其编码或表示整个可变区。此外,抗体序列可以不同于这些序列,可选地使用下面更详细讨论的方法。例如,核酸序列可以不同于上述的那些,其中(a)可变区可以与轻链和重链的恒定区分离,(b)核酸可以不同于上述的那些,而不影响由此编码的残基,(c)由于给定的百分比例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性,核酸可以不同于上述的那些,(d)由于在高度严格条件下杂交的能力,如低盐和/或高温条件,例如在约50℃至约70℃的温度由约0.02M至约0.15M NaCl提供的条件,核酸可以不同于上述的那些,(e)由于给定的百分比例如80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性,氨基酸序列可以不同于上述的那些,或者(f)由于允许保守取代(以下讨论的),氨基酸序列可以不同于上述的那些。前述各项均适用于表1所示的核酸序列和表2的氨基酸序列。

[0092] C. 抗体序列的工程化

[0093] 在不同的实施方式中,出于各种原因,例如改善的表达、改善的交叉反应性或减少的脱靶结合,可以选择工程化鉴定的抗体的序列。以下是抗体工程相关技术的一般性讨论。

[0094] 可以培养杂交瘤,然后裂解细胞,提取总RNA。随机六聚体可与RT一起使用以产生RNA的cDNA拷贝,然后使用期望扩增所有人可变基因序列的PCR引物的多重混合物进行PCR。可以将PCR产物克隆到pGEM-T Easy载体中,然后使用标准载体引物通过自动化DNA测序进行测序。结合和中和的测定可以使用从杂交瘤上清液收集的抗体进行,并使用G蛋白柱通过FPLC纯化。

[0095] 通过将来自克隆载体的重链和轻链Fv DNA亚克隆到IgG质粒载体中,转染293Freestyle细胞或CHO细胞,并从293或CHO细胞上清液中收集纯化的抗体,从而产生重组全长IgG抗体。

[0096] 在与最终cGMP制造过程相同的宿主细胞和细胞培养过程中产生的抗体的快速可用性有可能减少过程开发程序的持续时间。Lonza开发了一种通用的方法,使用在CDACF培养基中生长的汇集的转染子,用于在CHO细胞中快速生产少量(高达50g)的抗体。虽然比真正的瞬时系统稍慢,但其优点包括较高的产品浓度和使用与生产细胞系相同的宿主和过程。表达模型抗体的GS-CHO汇集物在一次性生物反应器中的生长和生产力的实例:在以分批进料模式操作的一次性袋生物反应器培养物(5L工作体积)中,2g/L的收获抗体浓度在转染后9周内实现。

[0097] 抗体分子将包含例如通过mAb的蛋白水解裂解产生的片段(例如F(ab')₂、F(ab')₂),或者例如可通过重组手段产生的单链免疫球蛋白。这样的抗体衍生物是单价的。在一个实施方式中,这些片段可以彼此组合,或与其他抗体片段或受体配体组合以形成“嵌合”结合分子。重要的是,这样的嵌合分子可含有能够结合相同分子的不同表位的取代基。

[0098] 在相关实施方式中,抗体是所公开抗体的衍生物,例如包含与公开抗体(例如嵌合或CDR移植抗体)相同的CDR序列的抗体。或者,可能希望进行修饰,例如将保守变化引入抗体分子。在做这样的改变时,可以考虑氨基酸的亲水指数。亲水性氨基酸指数在赋予蛋白质相互作用的生物学功能上的重要性在本领域中通常能够被理解(Kyte and Doolittle, 1982)。可以接受的是,氨基酸的相对亲水特性有助于所得蛋白质的二级结构,其继而定义

蛋白质与其它分子(例如酶、底物、受体、DNA、抗体、抗原等)的相互作用。

[0099] 在本领域中还理解的是,可以基于亲水性有效地进行类似氨基酸的取代。通过引用并入本文的美国专利4,554,101指出,由其相邻氨基酸的亲水性决定的蛋白质的最大局部平均亲水性与蛋白质的生物学性质相关。如美国专利4,554,101所详述的,以下亲水性值已被分配给氨基酸残基:碱性氨基酸:精氨酸(+3.0),赖氨酸(+3.0)和组氨酸(-0.5);酸性氨基酸:天冬氨酸(+3.0 $\pm$ 1),谷氨酸(+3.0 $\pm$ 1),天冬酰胺(+0.2)和谷氨酰胺(+0.2);亲水性非离子氨基酸:丝氨酸(+0.3),天冬酰胺(+0.2),谷氨酰胺(+0.2)和苏氨酸(-0.4),含硫氨基酸:半胱氨酸(-1.0)和甲硫氨酸(-1.3);疏水性非芳香族氨基酸:缬氨酸(-1.5),亮氨酸(-1.8),异亮氨酸(-1.8),脯氨酸(-0.5 $\pm$ 1),丙氨酸(-0.5)和甘氨酸(0);疏水性芳族氨基酸:色氨酸(-3.4),苯丙氨酸(-2.5)和酪氨酸(-2.3)。

[0100] 可以理解的是,氨基酸可被具有相似亲水性的另一氨基酸取代,并产生生物学或免疫学修饰的蛋白质。在这样的变化中,优选亲水性值在 ± 2 内的氨基酸的取代,特别优选 ± 1 以内的氨基酸,更特别优选 ± 0.5 以内的氨基酸。

[0101] 如上所述,氨基酸取代通常基于氨基酸侧链取代基的相对相似性,例如其疏水性,亲水性,电荷,大小等。考虑到各种前述特征的示例性取代是本领域技术人员众所周知的并且包括:精氨酸和赖氨酸;谷氨酸和天冬氨酸;丝氨酸和苏氨酸;谷氨酰胺和天冬酰胺;以及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。

[0102] 本公开还考虑了同种型修饰。通过修饰Fc区以具有不同的同种型,可以实现不同的功能。例如,改变为IgG1可以增加抗体依赖性细胞毒性,转换至A类可以改善组织分布,并且转换至M类可以改善化合价。

[0103] 修饰的抗体可以通过本领域技术人员已知的任何技术来制备,包括通过标准分子生物学技术进行表达,或者化学合成多肽。重组表达的方法在本文中的其他地方提到。

[0104] D. 单链抗体

[0105] 单链可变片段(scFv)是免疫球蛋白的重链和轻链的可变区的融合物,其与短的(通常是丝氨酸、甘氨酸)接头连接在一起。尽管移除了恒定区并且引入了接头肽,但是该嵌合分子仍保留了原始免疫球蛋白的特异性。这种修饰通常使特异性不变。历史上产生这些分子以促进噬菌体展示,其中将抗原结合结构域表达为单肽非常方便。或者,可以从源自杂交瘤的亚克隆重链和轻链直接产生scFv。单链可变片段缺少在完整抗体分子中发现的恒定Fc区,并且因此缺少用于纯化抗体的共同结合位点(例如蛋白A/G)。由于蛋白L与 κ 轻链可变区相互作用,这些片段通常可以使用蛋白L纯化/固定。

[0106] 柔性接头一般由螺旋和翻转促进氨基酸残基如丙氨酸、丝氨酸和甘氨酸组成。但是,其他残基也可以起作用。Tang等(1996)使用噬菌体展示作为从蛋白质接头文库快速选择单链抗体(scFv)的定制接头的手段。构建随机接头文库,其中重链和轻链可变结构域的基因通过编码可变组成的18-氨基酸多肽的区段连接。在丝状噬菌体上展示scFv库(约 5×10^6 个不同成员),并用半抗原进行亲和选择。所选变体的群体表现出显著的结合活性增加,但保持相当大的序列多样性。随后筛选1054个变体产生以可溶形式有效产生的催化活性scFv。序列分析显示在V_H C末端之后两个残基在接头中有保守脯氨酸和作为选定系绳(tether)的唯一共同特征的其他位置处的丰富精氨酸和脯氨酸。

[0107] 本公开的重组抗体还可以涉及允许受体二聚化或多聚化的序列或基序。这样的序

列包括源自IgA的序列,其允许与J链形成多聚体。另一个多聚化结构域是Gal4二聚化结构域。在其他实施方式中,可以用允许两种抗体组合的试剂例如生物素/抗生物素蛋白对链进行修饰。

[0108] 在一个单独的实施方式中,可以通过使用非肽接头或化学单元连接受体轻链和重链来产生单链抗体。通常,轻链和重链将在不同的细胞中产生,纯化,并随后以适当的方式连接在一起(即,重链的N端通过合适的化学桥附接到轻链的C末端)。

[0109] 使用交联试剂来形成将两种不同分子的官能团连接的分子桥,例如稳定剂和凝结剂。然而,预期可以产生由不同类似物组成的相同类似物或异聚复合物的二聚体或多聚体。为了以逐步的方式连接两种不同的化合物,可以使用消除不希望的均聚物形成的异双功能交联剂。

[0110] 示例性的异双官能交联剂含有两个反应性基团:一个与伯胺基(例如N-羟基琥珀酰亚胺)反应,另一个与巯基(例如吡啶基二硫化物、马来酰亚胺、卤素等)反应。通过伯胺反应性基团,交联剂可以与一种蛋白质的赖氨酸残基(例如,选择的抗体或片段)反应,并且通过硫醇反应性基团,已经绑到第一种蛋白质上的交联剂与另一种蛋白质(例如选择剂)的半胱氨酸残基(游离巯基)反应。

[0111] 优选采用在血液中具有合理稳定性的交联剂。众多类型的含二硫键的接头是已知的,其可成功用于缀合靶向剂和治疗剂/预防剂。含有受到空间位阻的二硫键的接头可以证明在体内具有更高的稳定性,防止靶向肽在到达作用位点之前释放。因此这些接头是一组连接剂。

[0112] 另一种交联剂是SMPT,其是含有二硫键的双官能交联剂,其被相邻的苯环和甲基“空间位阻”。认为二硫键的空间位阻起到保护键免受可能存在于组织和血液中的硫醇盐阴离子如谷胱甘肽的攻击的作用,从而有助于防止缀合物在递送粘合剂到目标位点之前解偶联。

[0113] 与许多其它已知的交联剂一样,SMPT交联剂将其能力赋予交联官能团例如半胱氨酸或伯胺的SH(例如赖氨酸的 ϵ 氨基)。另一种可能类型的交联剂包括含有可裂解二硫键的杂双功能光反应性苯基叠氮化物,例如磺基琥珀酰亚胺基-2-(对-叠氮基水杨酰氨基)乙基-1,3'-二硫代丙酸酯。N-羟基-琥珀酰亚胺基与伯氨基反应,而叠氮苯基(光解时)与任何氨基酸残基非选择性地反应。

[0114] 除受阻交联剂之外,还可以据此使用非受阻接头。其他有用的交联剂,不认为含有或产生受保护的二硫化物,包括SATA、SPDP和2-亚氨基硫醇(Wawrzynczak&Thorpe,1987)。这些交联剂的使用在本领域中是很好理解的。另一个实施方式涉及使用柔性接头。

[0115] 美国专利4,680,338描述了可用于产生配体与含胺聚合物和/或蛋白质的缀合物,特别是用于与螯合剂、药物、酶、可检测标记物等形成抗体缀合物的双功能接头。美国专利5,141,648和5,563,250公开了含有在各种温和条件下可裂解的不稳定键的可裂解缀合物。该接头特别有用,因为感兴趣的试剂可以直接与接头键合,切割导致活性剂的释放。特定用途包括向蛋白质如抗体或药物中加入游离氨基或游离巯基。

[0116] 美国专利5,856,456提供了用于连接多肽成分以制备融合蛋白例如单链抗体的肽接头。接头长达约50个氨基酸,包含出现至少一次的带电荷的氨基酸(优选精氨酸或赖氨酸),接着是脯氨酸,并且其特征在于更高的稳定性和减少的聚集。美国专利5,880,270公开

了用于各种免疫诊断和分离技术的含有氨氧基的接头。

[0117] E. 内抗体

[0118] 在具体的实施方式中,抗体是适合在细胞内作用的重组抗体-这种抗体被称为“内抗体”。这些抗体可能通过多种机制,例如通过改变细胞内的蛋白质运输,干扰酶的功能以及阻断蛋白质-蛋白质或蛋白质-DNA的相互作用来干扰靶功能。在许多方面,它们的结构模拟或平行上面讨论的单链和单结构域抗体的结构。事实上,单一转录物/单链是允许在靶细胞中进行细胞内表达的重要特征,并且也使蛋白质穿过细胞膜更加可行。但是,需要额外的特征。

[0119] 影响内抗体治疗实施的两个主要问题是递送(包括细胞/组织靶向)和稳定性。关于递送,已经采用多种方法,例如组织定向递送,使用细胞类型特异性启动子,基于病毒的递送和使用细胞渗透性/膜易位肽。关于稳定性,该方法通常是通过强力筛选,其包括涉及噬菌体展示的方法,并且可以包括序列成熟或共有序列的开发,或者更有针对性的修饰,例如插入稳定化序列(例如,Fc区、伴侣蛋白质序列、亮氨酸拉链)和二硫键置换/修饰。

[0120] 内抗体可能需要的另一个特征是用于细胞内靶向的信号。已经设计了可以将内抗体(或其他蛋白质)靶向亚细胞区如胞质、细胞核、线粒体和ER的载体并且可商购(Invitrogen Corp.;Persic等,1997)。

[0121] 由于其进入细胞的能力,内抗体具有其他类型的抗体可能不能实现的额外用途。在本发明抗体的情况下,与活细胞中MUC1胞质结构域相互作用的能力可能干扰与MUC1 CD相关的功能,诸如信号传导功能(与其他分子的结合)或寡聚物形成。具体而言,预期这样的抗体可以用于抑制MUC1二聚体形成。

[0122] F. 纯化

[0123] 在某些实施方式中,可以纯化本公开的抗体。如本文所使用的术语“纯化的”意欲指可与其它组分分离的组合物,其中蛋白质相对于其天然可获得的状态被纯化到任意程度。纯化的蛋白质因此也指不受其天然存在的环境影响的蛋白质。当使用术语“基本纯化的”时,该名称将指其中蛋白质或肽形成组合物的主要组分的组合物,例如构成组合物中约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%或更多的蛋白质。

[0124] 蛋白质纯化技术为本领域技术人员所众所周知的。这些技术在一个水平上涉及细胞环境粗分离为多肽和非多肽部分。将多肽与其他蛋白质分离后,可以使用色谱和电泳技术进一步纯化感兴趣的多肽以实现部分或完全纯化(或纯化至均质)。特别适用于制备纯肽的分析方法是离子交换色谱法、排阻色谱法;聚丙烯酰胺凝胶电泳;等电聚焦。其他用于蛋白质纯化的方法包括用硫酸铵、PEG、抗体等沉淀或通过热变性,然后离心;凝胶过滤,反相,羟基磷灰石和亲和层析;以及这些和其他技术的组合。

[0125] 在纯化本公开的抗体时,可能需要在原核或真核表达系统中表达多肽,并使用变性条件提取蛋白质。可以使用亲和柱从其他细胞组分中纯化多肽,所述亲和柱与多肽的标记部分结合。如本领域通常已知的,认为进行各种纯化步骤的顺序可以改变,或者可以省略某些步骤,并且仍然产生制备基本上纯化的蛋白质或肽的合适方法。

[0126] 通常,使用结合抗体的Fc部分的试剂(即蛋白A)分级完整的抗体。或者,抗原可用于同时纯化和选择适当的抗体。这种方法通常利用与支持物,如柱、过滤器或珠子结合的选择剂。将抗体与载体结合,除去污染物(例如洗掉),并通过施加条件(盐、热等)释放抗体。

[0127] 根据本公开,定量蛋白质或肽的纯化程度的各种方法将是本领域技术人员已知的。这些包括例如确定活性部分的比活性或通过SDS/PAGE分析评估级分内的多肽的量。评估级分纯度的另一种方法是计算级分的比活性,将其与初始提取物的比活性进行比较,从而计算纯度。当然,用于表示活性量的实际单位将取决于选择遵循纯化的特定测定技术,以及所表达的蛋白质或肽是否表现出可检测的活性。

[0128] 已知多肽的迁移有时可能显著地随SDS/PAGE的不同条件而变化(Capaldi等, 1977)。因此将会理解的是,在不同的电泳条件下,纯化或部分纯化的表达产物的表观分子量可以变化。

[0129] III. 主动/被动免疫和治疗/预防切昆贡亚热感染

[0130] A. 制剂和施用

[0131] 本公开提供了包含抗切昆贡亚热病毒抗体和用于产生抗切昆贡亚热病毒的抗原的药物组合物。这样的组合物包含预防或治疗有效量的抗体或其片段或肽免疫原,和药学上可接受的载体。在一个具体的实施方式中,术语“药学上可接受的”是指由联邦或州政府的管理机构批准的或在美国药典或其他公认的药典中列出的用于动物,更具体地用于人类的。术语“载体”是指治疗剂与之一起施用的稀释剂、赋形剂或媒介物。这样的药物载体可以是无菌液体,如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当药物组合物静脉内施用时,水是特定的载体。盐水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液也可以用作液体载体,特别是用于注射溶液。其它合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等等。

[0132] 如果需要,组合物也可以含有少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。这些组合物可以采取溶液、混悬液、乳液、片剂、丸剂、胶囊、粉剂、缓释制剂等形式。口服制剂可以包括标准载体,如药物等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。合适的药剂的例子在“Remington's Pharmaceutical Sciences”中有描述。这种组合物将含有预防或治疗有效量的抗体或其片段,优选以纯化形式,连同适量的载体,以提供给患者适当的施用。该制剂应适合于口服、静脉内、动脉内、颊内、鼻内、雾化、支气管吸入或通过机械通气递送的施用方式。

[0133] 还设想了活性疫苗,其中如公开的那些抗体是在切昆贡亚热病毒感染风险的受试者体内产生的。E1和E2的序列列于所附序列列表中的SEQ ID NO:253-276。这样的疫苗可以配制用于肠胃外施用,例如配制用于通过皮内、静脉内、肌内、皮下或甚至腹膜内途径注射。预期通过皮内和肌内途径施用。或者,疫苗可以通过局部途径直接施用于粘膜,例如通过滴鼻剂、吸入或通过喷雾器施用。药学上可接受的盐,包括酸式盐以及与无机酸如盐酸或磷酸或有机酸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成的盐。与游离羧基形成的盐也可以源自无机碱,例如钠、钾、铵、钙或铁氢氧化物,以及有机碱如异丙胺、三甲胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等。

[0134] 称为人工获得被动免疫的抗体被动转移一般将涉及使用静脉内或肌内注射。抗体形式可以是人或动物血浆或血清,作为用于静脉内(IVIG)或肌内(IG)使用的汇集的人免疫球蛋白,作为从免疫或从疾病中恢复的供体的高效价人IVIG或IG,以及作为单克隆抗体(MAb)。这种免疫通常只持续很短的时间,并且也有超敏反应和血清病(特别是来自非人源

的 γ 球蛋白) 的潜在风险。但是, 被动免疫提供了即时保护。抗体将被配制在适于注射的, 即无菌的和可注射的载体中。

[0135] 通常, 本发明组合物的成分以单位剂量形式单独提供或混合在一起提供, 例如作为干燥的冻干粉末或无水浓缩物在密封容器如指示活性剂的量的安瓿或小囊。在通过输注施用组合物的情况下, 可以使用含有无菌药物级水或盐水的输液瓶来分配组合物。在通过注射施用组合物的情况下, 可以提供用于注射的无菌水或盐水的安瓿, 使得可以在施用之前将成分混合。

[0136] 本公开的组合物可以配制成中性或盐形式。药学上可接受的盐包括与阴离子如源自盐酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的阴离子形成的盐, 以及与源自钠、钾、铵、钙、铁氢氧化物、异丙胺、三乙胺、2-乙氨基乙醇, 组氨酸、普鲁卡因等的阳离子形成的盐。

[0137] IV. 抗体缀合物

[0138] 本公开的抗体可以与至少一种试剂连接以形成抗体缀合物。为了增加抗体分子作为诊断剂或治疗剂的功效, 常规连接或共价结合或复合至少一个所需分子或部分。这样的分子或部分可以是但不限于, 至少一个效应分子或报道分子。效应分子包含具有所需活性(例如细胞毒活性) 的分子。已经与抗体连接的效应分子的非限制性实例包括毒素、抗肿瘤剂、治疗性酶、放射性核素、抗病毒剂、螯合剂、细胞因子、生长因子和寡核苷酸或多核苷酸。相反, 报道分子被定义为可以使用测定来检测的任何部分。已经与抗体缀合过的报告分子的非限制性实例包括酶、放射性标记、半抗原、荧光标记、磷光分子、化学发光分子、发色团、光亲和性分子、有色粒子或配体如生物素。

[0139] 通常优选抗体缀合物用作诊断剂。抗体诊断通常落入两类, 即用于体外诊断的那些, 例如各种免疫测定法, 以及用于体内诊断方案的那些, 通常称为“抗体定向成像”。本领域已知许多合适的显像剂, 它们与抗体连接的方法也是已知的(参见例如美国专利5,021,236, 4,938,948和4,472,509)。所使用的成像部分可以是顺磁性离子、放射性同位素、荧光染料、NMR可检测物质和X射线成像剂。

[0140] 在顺磁性离子的情况下, 可以举出例如铬(III)、锰(II)、铁(III)、铁(II)、钴(II)、镍(II)、铜(II)、钆(III)、钐(III)、铈(III)、钕(III)、钷(II)、铽(III)、镱(III)、铈(III)和/或铈(III), 钆是特别优选的。在其他情况, 如X射线成像下有用的离子包括但不限于镧(III)、金(III)、铅(II), 尤其是铋(III)。

[0141] 在放射性同位素用于治疗/或诊断应用的情况下, 可以提到砷²¹¹、¹⁴碳、⁵¹铬、³⁶氯、⁵⁷钴、⁵⁸钴、铜⁶⁷、¹⁵²Eu、镓⁶⁷、³氢、碘¹²³、碘¹²⁵、碘¹³¹、铟¹¹¹、⁵⁹铁、³²磷、铈¹⁸⁶、铈¹⁸⁸、⁷⁵硒、³⁵硫、铈^{99m}和/或铈⁹⁰。¹²⁵I经常被优选用于某些实施方式中, 并且由于其低能量和长距离检测的适合性, 常常优选铈^{99m}和/或铈¹¹¹。本公开的放射性标记单克隆抗体可以根据本领域公知的方法来生产。例如, 单克隆抗体可以通过与碘化钠和/或碘化钾和化学氧化剂如次氯酸钠或酶促氧化剂如乳过氧化物酶接触来碘化。根据本公开的单克隆抗体可以通过配体交换过程用铈^{99m}标记, 例如通过用亚锡溶液还原高铈酸盐, 将还原铈螯合到葡聚糖凝胶柱上并将抗体施加到该柱。或者, 可以使用直接标记技术, 例如通过温育高铈酸盐, 还原剂如SNC12, 缓冲溶液如邻苯二甲酸钠钾溶液和抗体。通常用于将作为金属离子存在的放射性同位素与抗体结合的中间官能团是二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)或乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0142] 预期用作缀合物的荧光标记物包括Alexa 350、Alexa 430、AMCA、BODIPY 630/

650、BODIPY 650/665、BODIPY-FL、BODIPY-R6G、BODIPY-TMR、BODIPY-TRX、级联蓝、Cy3、Cy5、6-FAM、异硫氰酸荧光素、HEX、6-JOE、俄勒冈绿488、俄勒冈绿500、俄勒冈绿514、太平洋蓝、REG、罗丹明绿、罗丹明红、Renographin、ROX、TAMRA、TET、四甲基罗丹明和/或得克萨斯红。

[0143] 在本公开中预期的另一种类型的抗体缀合物是那些计划主要用于体外使用的抗体偶联物,其中抗体与第二结合配体连接和/或连接到在与色原底物接触时产生有色产物的酶(酶标签)。合适的酶的实例包括脲酶、碱性磷酸酶、(辣根)过氧化氢酶或葡萄糖氧化酶。优选的第二结合配体是生物素和抗生物素蛋白和链霉亲和素化合物。这种标记的使用是本领域技术人员众所周知的,并在例如美国专利3,817,837、3,850,752、3,939,350、3,996,345、4,277,437、4,275,149和4,366,241中进行了描述。

[0144] 分子与抗体的位点特异性连接的另一种已知方法包括抗体与基于半抗原的亲标记的反应。基本上,基于半抗原的亲标记与抗原结合位点中的氨基酸反应,从而破坏该位点并阻断特异性抗原反应。然而,这可能不是有利的,因为其导致抗体缀合物的抗原结合损失。

[0145] 含有叠氮基团的分子也可以用来通过由低强度紫外线产生的反应性氮烯化合物中间体与蛋白质形成共价键(Potter and Haley,1983)。具体而言,嘌呤核苷酸的2-和8-叠氮基类似物已被用作定点光探针以鉴定粗细胞提取物中的核苷酸结合蛋白(Owens&Haley,1987;Atherton等,1985)。2-和8-叠氮基核苷酸也被用于绘制纯化蛋白质的核苷酸结合结构域(Khatoon等,1989;King等,1989;Dholakia等,1989),并可用作抗体结合剂。

[0146] 本领域已知几种抗体与其缀合物部分连接或缀合的方法。一些连接方法涉及使用金属螯合络合物,例如,有机螯合剂如二亚乙基三胺五乙酸酐(DTPA);亚乙基三胺四乙酸;N-氯-对甲苯磺酰胺;和/或与抗体连接的四氯-3 α -6 α -二苯基甘脲-3(美国专利4,472,509和4,938,948)。单克隆抗体也可以在偶联剂如戊二醛或高碘酸盐存在下与酶反应。在这些偶联剂的存在下或通过与异硫氰酸酯反应来制备具有荧光素标记物的缀合物。在美国专利4,938,948中,使用单克隆抗体实现了乳腺肿瘤的成像,并且使用接头例如甲基对羟基苯亚氨酸酯或N-琥珀酰亚胺基-3-(4-羟基苯基)丙酸酯将可检测的成像部分与抗体结合。

[0147] 在其他实施方式中,预期通过使用不改变抗体组合位点的反应条件在免疫球蛋白的Fc区中选择性引入巯基来衍生免疫球蛋白。公开了根据该方法制备的抗体缀合物以显示改善的寿命、特异性和灵敏度(美国专利5,196,066,通过引用并入本文)。文献(O'Shannessy等,1987)中也公开了效应分子或报道分子的位点特异性连接,其中报道分子或效应分子与Fc区中的碳水化合物残基缀合。据报道,这种方法产生了目前正在临床评估的诊断上和治疗上有希望的抗体。

[0148] V. 免疫检测法

[0149] 在更进一步的实施方式中,本公开涉及用于结合、纯化、去除、量化和以其他方式一般性检测切昆贡亚热病毒及其相关抗原的免疫检测方法。虽然这样的方法可以以传统意义应用,但是另一个用途是质量控制和监测疫苗和其他病毒库(virus stock),其中可以使用根据本公开的抗体来评估病毒中的H1抗原的数量或完整性(即长期稳定性)。或者,所述方法可用于筛选各种抗体以获得合适的/所需的反应性概况。

[0150] 一些免疫检测方法包括酶联免疫吸附测定法(ELISA)、放射免疫测定法(RIA)、免疫放射测定法、荧光免疫测定法、化学发光测定法、生物发光测定法和蛋白质印迹等。具体

而言,还提供了针对样品中特定寄生虫表位的切昆贡亚热病毒抗体的检测和定量的竞争性测定法。在科学文献中已经描述了各种有用的免疫检测方法的步骤,例如Doolittle and Ben-Zeev(1999)、Gulbis and Galand(1993)、De Jager等(1993)和Nakamura等(1987)。通常,免疫结合方法包括获得怀疑含有切昆贡亚热病毒的样品,并根据情况在有效允许形成免疫复合物的条件下可以使样品与根据本公开的第一抗体接触。

[0151] 这些方法包括从样品中纯化切昆贡亚热病毒或相关抗原的方法。优选将抗体连接到固体支持物上,例如以柱基质的形式,并将怀疑含有切昆贡亚热病毒或抗原性组分的样品应用于固定的抗体。不需要的组分将从柱中洗脱,使切昆贡亚热病毒抗原免疫复合到固定的抗体上,然后通过从柱中除去生物体或抗原来收集。

[0152] 免疫结合方法还包括检测和定量样品中切昆贡亚热病毒或相关成分的量以及检测和定量结合过程中形成的任何免疫复合物的方法。这里,可以获得怀疑含有切昆贡亚热病毒或其抗原的样品,并将样品与结合切昆贡亚热病毒或其组分的抗体接触,随后检测和定量在特定条件下形成的免疫复合物的量。就抗原检测而言,分析的生物样品可以是怀疑含有切昆贡亚热病毒或切昆贡亚热病毒抗原的任何样品,如组织切片或样本、均质的组织提取物、包括血液和血清的生物液体,或分泌物,如粪便或尿液。

[0153] 将所选生物样品与抗体在有效条件下接触足够的时间以允许形成免疫复合物(初级免疫复合物)通常是简单地将抗体组合物添加至样品并将混合物温育一段足够长的时间以与存在的切昆贡亚热病毒或抗原形成免疫复合物,即与之结合。此后,通常会洗涤样品-抗体组合物,例如组织切片,ELISA板,斑点印迹或蛋白质印迹,以去除任何非特异性结合的抗体种类,仅允许特异性结合于初级免疫复合物内的那些抗体被检测。

[0154] 通常,免疫复合物形成的检测在本领域中是公知的,并且可以通过应用多种方法来实现。这些方法通常基于检测标记或标志物,例如那些放射性,荧光,生物和酶标记中的任何一种。涉及使用这种标记的专利包括美国专利3,817,837、3,850,752、3,939,350、3,996,345、4,277,437、4,275,149和4,366,241。当然,如本领域已知的,通过使用次级结合配体如第二抗体和/或生物素/抗生物素蛋白配体结合排列,可以发现其他优点。

[0155] 检测中使用的抗体本身可以与可检测的标记连接,然后会简单地检测该标记,由此可以确定组合物中初级免疫复合物的量。或者,可以通过对抗体具有结合亲和力的第二结合配体来检测在初级免疫复合物内结合的第一抗体。在这些情况下,第二结合配体可以连接至可检测的标记。第二结合配体本身通常是抗体,因此可以将其称为“第二”抗体。在有效的条件下,使初级免疫复合物与标记的第二结合配体或抗体接触一段足以允许形成第二免疫复合物的时间。然后通常洗涤次级免疫复合物以除去任何非特异性结合的标记的二级抗体或配体,然后检测次级免疫复合物中剩余的标记。

[0156] 其他方法包括通过两步法检测初级免疫复合物。如上所述,使用第二结合配体,例如对抗体具有结合亲和力的抗体以形成第二免疫复合物。洗涤后,再次在有效条件下,使第二免疫复合物与对第二抗体具有结合亲和力的第三结合配体或抗体接触一段足以允许形成免疫复合物(三级免疫复合物)的时间。将第三配体或抗体连接至可检测的标记,从而允许检测由此形成的三级免疫复合物。如果需要,该系统可以提供信号放大。

[0157] 一种免疫检测方法使用两种不同的抗体。使用第一种生物素化抗体检测靶抗原,然后使用第二种抗体检测与复合生物素相连的生物素。在该方法中,首先将待测样品在含

有第一步抗体的溶液中温育。如果靶抗原存在,则一些抗体与抗原结合形成生物素化抗体/抗原复合物。然后通过连续的链霉亲和素(或抗生物素蛋白)、生物素化DNA和/或互补生物素化DNA的溶液中温育,每一步都向抗体/抗原复合物添加额外的生物素位点,以扩增抗体/抗原复合物。重复扩增步骤直到达到合适的扩增水平,此时将样品在含有抗生物素的第二步抗体的溶液中温育。将第二步抗体例如使用酶来标记,所述酶可以用于通过使用色原底物的组织酶学来检测抗体/抗原复合物的存在。通过适当的扩增,可以产生肉眼可见的缀合物。

[0158] 另一种已知的免疫检测方法利用了免疫PCR(聚合酶链式反应)方法。PCR方法类似于Cantor方法直到与生物素化DNA一起温育,然而,代替使用多轮链霉亲和素和生物素化DNA温育,用低pH或高盐的释放抗体的缓冲液洗脱DNA/生物素/链霉亲和素/抗体复合物。然后将所得洗涤溶液用于用合适的对照用合适的引物进行PCR反应。至少在理论上,PCR的巨大扩增能力和特异性可用于检测单个抗原分子。

[0159] A. ELISA

[0160] 免疫分析最简单直接的意义是结合分析。某些优选的免疫测定是本领域已知的各种类型的酶联免疫吸附测定(ELISA)和放射免疫测定(RIA)。使用组织切片的免疫组织化学检测也是特别有用的。然而,将容易理解的是,检测不限于这些技术,还可以使用蛋白质印迹、斑点印迹、FACS分析等。

[0161] 在一个示例性ELISA中,将本公开的抗体固定在显示蛋白质亲和力的选定表面上,如聚苯乙烯微量滴定板中的孔。然后,将怀疑含有切昆贡亚热病毒或切昆贡亚热病毒抗原的测试组合物添加到孔中。结合并洗涤以除去非特异性结合的免疫复合物后,可以检测结合的抗原。可以通过加入与可检测标记物连接的另一种抗切昆贡亚热病毒抗体来实现检测。这种类型的ELISA是简单的“夹心ELISA”。检测也可以通过加入第二种抗切昆贡亚热病毒抗体,然后加入对第二种抗体具有结合亲和性的第三种抗体来实现,其中第三种抗体被链接到一个可检测的标记。

[0162] 在另一个示例性的ELISA中,将怀疑含有切昆贡亚热病毒或切昆贡亚热病毒抗原的样品固定在孔表面上,然后与本公开的抗切昆贡亚热病毒抗体接触。结合并洗涤以去除非特异性结合的免疫复合物后,检测结合的抗切昆贡亚热病毒抗体。当最初的抗切昆贡亚热病毒抗体与可检测标记连接时,可以直接检测免疫复合物。此外,可以使用对第一种抗切昆贡亚热病毒抗体具有结合亲和力的第二种抗体检测免疫复合物,其中第二种抗体被连接到可检测的标记。

[0163] 无论使用何种形式,ELISA都具有某些共同的特征,例如包被、温育和结合、洗涤除去非特异性结合的物质,以及检测结合的免疫复合物。这些在下面进行描述。

[0164] 在用抗原或抗体包被平板时,通常将平板的孔用抗原或抗体的溶液温育过夜或特定的数小时的时间。然后将板的孔洗涤以除去不完全吸附的物质。然后将任何剩余可用的孔表面用非特异性蛋白质“包被”,所述非特异性蛋白质相对于测试抗血清抗原上是中性的。这些包括牛血清白蛋白(BSA)、酪蛋白或奶粉的溶液。该涂层允许封闭固定表面上的非特异性吸附位点,从而降低由抗血清在表面上的非特异性结合引起的背景。

[0165] 在ELISA中,可能更习惯于使用二级或三级检测手段而不是直接程序。因此,在蛋白质或抗体与孔结合之后,用非反应性物质涂布以降低背景,并洗涤以除去未结合的物质,

使固定表面在有效允许免疫复合物(抗原/抗体)形成的条件下与要测试的生物样品接触。然后检测免疫复合物需要标记的第二结合配体或抗体,第二结合配体或抗体与标记的三级抗体或第三结合配体结合。

[0166] “在有效允许免疫复合物(抗原/抗体)形成的条件下”指条件优选地包括使用诸如BSA、牛 γ -球蛋白(BGG)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)/Tween的溶液稀释抗原和/或抗体。这些添加剂也倾向于帮助减少非特异性背景。

[0167] “合适的”条件也意味着温育处于足以允许有效结合的温度或一段时间。温育步骤典型地从约1到2到4小时左右,优选在25℃到27℃的温度,或者可以在约4℃左右过夜。

[0168] 在ELISA中的所有温育步骤之后,洗涤接触的表面以除去未络合的物质。优选的洗涤程序包括用诸如PBS/Tween的溶液或硼酸盐缓冲液洗涤。在测试样品和最初结合的物质之间形成特异性免疫复合物并随后洗涤后,可确定甚至微量免疫复合物的出现。

[0169] 为了提供检测手段,第二或第三抗体将具有相关标记以允许检测。优选地,这将是与适当的显色底物温育时会产生显色的酶。因此,例如,希望将第一和第二免疫复合物与脲酶、葡萄糖氧化酶、碱性磷酸酶或过氧化氢酶缀合的抗体接触或温育一段时间,并且在有利于进一步形成免疫复合物的条件下(例如,在含有PBS的溶液如PBS-Tween中在室温下温育2小时)。

[0170] 在与标记的抗体温育之后,并且在洗涤除去未结合的物质后,例如通过与显色底物例如尿素或溴甲酚紫或2,2'-连氨基-二-(3-乙基-苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)或 H_2O_2 (在过氧化物酶作为酶标记的情况下)温育来定量标记的量。然后通过测量产生的颜色的程度来实现量化,例如使用可见光谱分光光度计。

[0171] 在另一个实施方式中,本公开考虑使用竞争性形式。这在检测样品中的切昆贡亚热病毒抗体方面特别有用。在基于竞争的分析中,通过取代已知量的标记抗体或分析物的能力来确定分析物或抗体的未知量。因此,信号的可定量损失是样品中未知抗体或分析物的量的指示。

[0172] 在此,发明人提出使用标记的切昆贡亚热病毒单克隆抗体来确定样品中切昆贡亚热病毒抗体的量。基本形式包括将已知量的切昆贡亚热病毒单克隆抗体(与可检测标记物连接)与切昆贡亚热病毒抗原或颗粒接触。切昆贡亚热病毒抗原或生物体优选附着于载体上。在标记的单克隆抗体与载体结合之后,加入样品并在允许样品中的任何未标记的抗体与标记的单克隆抗体竞争并因此置换的条件下温育。通过测量丢失的标签或剩余的标签(并从原始量的结合标签中减去),可以确定有多少未标记的抗体与载体结合,因此样品中存在多少抗体。

[0173] B. 蛋白质印迹

[0174] 蛋白质印迹(或者,蛋白质免疫印迹)是用于检测组织匀浆或提取物的给定样品中的特定蛋白质的分析技术。它使用凝胶电泳通过多肽的长度(变性条件)或通过蛋白质的3-D结构(天然/非变性条件)分离天然或变性的蛋白质。然后将蛋白质转移至膜(通常是硝酸纤维素或PVDF),其中使用对靶蛋白质特异性的抗体对其进行探查(检测)。

[0175] 样品可以从整个组织或细胞培养物中提取。在大多数情况下,固体组织首先使用搅拌器(用于较大的样品体积),使用匀浆器(较小体积)或通过超声处理机械地分解。细胞也可以通过上述机械方法之一打开。然而,应该注意的是,细菌、病毒或环境样品可以是蛋

白质的来源,因此蛋白质印迹不仅限于细胞研究。可以使用各种洗涤剂、盐和缓冲液来促进细胞裂解和溶解蛋白质。通常添加蛋白酶和磷酸酶抑制剂以防止样品被其自身的酶消化。通常在低温下进行组织制备以避免蛋白质变性。

[0176] 使用凝胶电泳分离样品的蛋白质。蛋白质的分离可以通过等电点(pI)、分子量、电荷或这些因素的组合来进行。分离的性质取决于样品的处理和凝胶的性质。这是一个非常有用的测定蛋白质的方法。也可以使用二维(2-D)凝胶,其将来自单个样品的蛋白质以二维方式分散。根据第一维中的等电点(其具有中性净电荷的pH)和根据它们在第二维中的分子量分离蛋白质。

[0177] 为了使蛋白质能够被抗体检测所接受,将它们从凝胶内移到由硝酸纤维素或聚偏二氟乙烯(PVDF)制成的膜上。将膜置于凝胶的顶部,并在其上放置一叠滤纸。将整叠放在缓冲溶液中,通过毛细管作用缓冲溶液带着蛋白质和它一起沿纸张向上移动。另一种转移蛋白质的方法称为电印迹(electroblotting),并使用电流将蛋白质从凝胶中拉到PVDF或硝酸纤维素膜上。蛋白质从凝胶内移动到膜上,同时保持它们在凝胶内的组织。作为这种印迹过程的结果,蛋白质暴露在薄的表面层上用于检测(参见下文)。因为它们的非特异性蛋白质结合性质(即,同样好地结合所有蛋白质)而选择了这两种膜。蛋白质结合基于疏水性相互作用,以及膜和蛋白质之间的带电相互作用。硝酸纤维素膜比PVDF便宜,但远比其脆弱,不能很好地重复探查。蛋白质从凝胶转移到膜上的均匀性和整体有效性可以通过用考马斯亮蓝或者Ponceau S染料对膜进行染色来检查。一旦转移,使用标记的初级抗体或未标记的初级抗体检测蛋白质,然后使用标记的蛋白质A或与初级抗体的Fc区域结合的二级标记的抗体进行间接检测。

[0178] C.免疫组织化学

[0179] 本公开的抗体还可以与用于通过免疫组织化学(IHC)研究的新鲜冷冻和/或福尔马林固定的石蜡包埋的组织块结合使用。由这些颗粒标本制备组织块的方法已被成功地用于以前各种预后因素的IHC研究中,并且是本领域技术人员众所周知的(Brown等,1990; Abbondanzo等,1990; Allred等,1990)。

[0180] 简而言之,可以通过在室温下在小塑料胶囊中的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中将50ng冷冻“粉碎”的组织重新水合来制备冷冻切片;通过离心造粒;将其重悬于粘稠的包埋介质(OCT)中;反转胶囊和/或通过离心重新造粒;在70℃的异戊烷中速冻;切割塑料胶囊和/或移除冷冻的组织圆柱;将组织圆柱固定在低温恒温器切片机夹盘上;和/或从胶囊切割25-50个连续切片。或者,整个冷冻组织样品可以用于连续切片。

[0181] 可以通过类似方法来制备永久切片,所述方法涉及在塑料微量离心管中使50mg样品再水合;造粒;在10%福尔马林中重悬4小时固定;洗涤/沉淀;重悬在温热的2.5%琼脂中;造粒;在冰水中冷却以硬化琼脂;从管中取出组织/琼脂块;将块浸润和/或包埋在石蜡中;和/或切割多达50个连续的永久切片。再次,整个组织样品可以被替换。

[0182] D.免疫检测试剂盒

[0183] 在更进一步的实施方式中,本公开涉及与上述免疫检测方法一起使用的免疫检测试剂盒。由于所述抗体可用于检测切昆贡亚热病毒或切昆贡亚热病毒抗原,因此所述抗体可包含在试剂盒中。因此,免疫检测试剂盒将在合适的容器装置中包含结合切昆贡亚热病毒或切昆贡亚热病毒抗原的第一抗体,以及可选的免疫检测试剂。

[0184] 在某些实施方式中,切昆贡亚热病毒抗体可以预先结合到固体支持物,例如柱基质和/或微量滴定板的孔中。试剂盒的免疫检测试剂可以采取多种形式中的任何一种,包括那些与给定抗体相关或相连的可检测标记。也考虑了与第二结合配体相关或连接的可检测标记。示例性的第二配体是那些对第一抗体具有结合亲和力的第二抗体。

[0185] 用于本发明的试剂盒中的其它合适的免疫检测试剂包括双组分试剂,其包含对第一抗体具有结合亲和力的第二抗体,以及对第二抗体具有结合亲和力的第三抗体,第三抗体与一个可检测的标签连接。如上所述,许多示例性标签是本领域中已知的,并且可以在本公开中使用所有这样的标签。

[0186] 所述试剂盒可以进一步包含适当等分的切昆贡亚热病毒或切昆贡亚热病毒抗原的组合物,无论是标记的还是未标记的,都可以用于制备用于检测测定的标准曲线。所述试剂盒可以含有完全缀合形式、中间体形式或作为由试剂盒使用者缀合的单独部分的抗体-标记物缀合物。试剂盒的组分可以以水性介质或冻干形式包装。

[0187] 试剂盒的容器装置一般将包括至少一个小瓶、试管、烧瓶、瓶子、注射器或其他容器装置,其中可以放置抗体,或者优选合适地等分。本公开的试剂盒通常还将包括用于将抗体、抗原和任何其他试剂容器密闭封闭以用于商业销售的手段。这样的容器可以包括注入或吹塑的塑料容器,其中保留所需的小瓶。

[0188] VI. 实施例

[0189] 包括以下实施例来说明优选实施方式。本领域技术人员应该理解的是,以下实施例中公开的技术代表发明人发现的在实施方案实践中发挥良好作用的技术,因此可以认为构成其实践的优选模式。然而,根据本公开本领域的技术人员应理解的是,可以在公开的具体实施方式中做出许多变化,并且仍然获得类似或相似结果,而不偏离本公开的精神和范围。

[0190] 实施例1:材料和方法

[0191] 分离人mAb。从在斯里兰卡记录到症状性CHIKV感染之后的~5年的人获得PBMC。B细胞在CpG存在下在具有EBV的384孔板中转化。使用活CHIKV疫苗株181/25病毒作为抗原,通过ELISA筛查来自所得B细胞成淋巴细胞系的上清液中人CHIKV特异性结合抗体的存在。收集转化的B细胞并融合到骨髓瘤细胞系中,分配到培养板中并扩增,并通过在含有哇巴因的次黄嘌呤-氨基蝶呤-胸苷培养基中生长来选择。通过单细胞分选克隆杂交瘤。收集来自在无血清培养基中生长的克隆杂交瘤的上清液,通过蛋白G层析从澄清培养基中纯化和浓缩。

[0192] 中和测定。使用CHIKV病毒复制子颗粒 (VRP) 或表示不同遗传和地理概况的4种活切昆贡亚热病毒中的每种,测试纯化的IgG mAb蛋白的中和活性。编码GFP的CHIKV VRP通过基于含有CHIKV毒株SL15649 (GenBank:GU189061.1) 基因组序列的全长cDNA的质粒开发三质粒CHIKV复制子辅助系统使用基于PCR的克隆的方法产生。将VRP与mAb在稀释液中温育,然后接种到Vero 81细胞单层18小时;用荧光成像系统鉴定感染的细胞和总细胞(用核标记物鉴定)。为了确定mAb的宽度和中和效价,本发明人使用了四种代表性活病毒株,每种CHIKV基因型至少有一个代表,包括来自三种基因型每种的一种原型病毒以及来自当前加勒比海地区爆发的毒株。在病灶减少中和试验中测定中和活性。将纯化的人mAb的连续稀释液与CHIKV的100个病灶形成单位在37℃下温育1小时。将MAb病毒复合物加入到96孔板中的Vero细胞中,然后在细胞固定后使用免疫过氧化物酶检测来检测噬菌斑,并使用ImmunoSpot

5.0.37宏观分析仪(Cellular Technologies Ltd)对其进行定量。在与没有抗体的情况下接种CHIKV的孔比较后,使用非线性回归分析计算 EC_{50} 值。

[0193] E2 ELISA。在大肠杆菌中产生重组CHIKV E2胞外域蛋白(对应于CHIKV-LR2006毒株)并吸附到微量滴定板上。应用人mAb,然后用生物素缀合的山羊抗人IgG检测结合的CHIKV特异性mAb。

[0194] 竞争结合测定。本发明人鉴定了结合至相同主要抗原位点的抗体组,通过使抗体对竞争结合至含有连接至一个Octet红色生物传感器(ForteBio)中的抗五-His生物传感器尖端(ForteBio#18-5077)的多聚组氨酸标签的CHIKV-LR2006E2胞外域蛋白质。

[0195] 用于表位绘图的丙氨酸扫描诱变。将具有C末端V5标签的CHIKV包膜蛋白表达构建体(毒株S27,Uniprot Reference#Q8JUX5)进行丙氨酸扫描诱变以产生综合突变文库。设计引物以使包膜蛋白的E2、6K和E1区域内的每个残基(结构多聚蛋白中的残基Y326至H1248)突变为丙氨酸;丙氨酸密码子突变为丝氨酸。总共产生了910个CHIKV包膜蛋白突变体。使用免疫荧光结合测定,使用高通量流式细胞仪检测的细胞荧光测试mAb与每个构建体的结合损失。

[0196] 中和机制。在附着于Vero 81细胞之前或之后,将MAb与VRP相互作用,然后对细胞进行染色、成像和分析(如对于VRP中和测定法所述),以确定在哪个阶段mAb发挥抗病毒作用。如在补充实验程序中详述的进行来自内部的融合和不进行测定的融合。

[0197] 小鼠体内保护研究。在无病原体动物设施中繁殖Ifnar^{-/-}小鼠,并在A-BSL3设备中进行感染实验。在麻醉下进行足垫注射。对于预防性研究,在足垫中以10FFU的CHIKV-LR皮下接种前1天,将人mAb通过腹膜内注射给予6周龄Ifnar^{-/-}小鼠。对于治疗性研究,在以特定剂量施用单剂量的个体或人mAb的组合之前24、48或60小时递送10FFU的CHIKV-LR。

[0198] 人类受试者和外周血细胞分离。在其他方面都健康的成年受试者于2006年10月呈现CHIKV感染。CHIKV感染的症状恰逢从对斯里兰卡进行为期一年的访问返回之时,在这段时间内患者在城市(主要是科伦坡)和农村地区(包括雨林和沿海地区)度过了一段时间。患者在访问过程中经历了多次昆虫叮咬,但在整个逗留期间保持健康。在返回美国时,向主要护理医师呈现持续3天的发烧(102°F)。患者报告同时发生的肘部和手指双侧关节疼痛,背部和腹部有增加的非瘙痒性皮疹,伴有整体的“身体疼痛”和头痛。在介绍时,他表现得很好,并没有受到急性的痛苦。有延及背部、胸部和腹部的温和的、发白的丘疹(见图4)。注意到轻微的结膜炎。骨骼检查对于没有红斑或积液的肿胀的手指、膝盖和肘部是显着的。受影响的关节的肌肉力量和运动范围完好无损,但关节活动引起疼痛。

[0199] 抽取血液进行CBC,血清学和疟疾涂片,患者出院。白细胞计数为 4.0×10^4 个细胞/ mm^3 ,血细胞比容为41%,血小板计数为 $180,000/mm^3$ 。总淋巴细胞计数为 1.0×10^4 个细胞/ mm^3 。疟疾涂片和血清学是阴性的,并且患者被初步诊断为病因不明的病毒性疾病。

[0200] 患者两周后回到诊所,无热,但伴有持续性关节痛,手指最突出。患者描述了疼痛和僵硬并不比上次访视时更好,甚至更糟糕。该患者报告了切昆贡亚热爆发发生在之前旅行的地区。抽取血液并分离血清,送到CDC进行PCR和血清学检测,证实切昆贡亚热感染的诊断。

[0201] 2012年4月,在指数感染(index infection)5年半后,在Ficoll上通过密度梯度分离法分离了外周血单核细胞(PBMC),在居住在美国期间,在间隔期间没有已知的CHIKV或其

他关节炎病毒 α 病毒的暴露。将细胞冷藏并在液氮中储存直至研究。招募和从受试者收集血液样品的方案由北卡罗来纳大学教堂山分校和范德比尔特大学医学中心的机构审查委员会批准。

[0202] 人杂交瘤的生成。如所述 (Smith等, 2012), 将低温保存的PBMC样品在37℃快速解冻, 并在用Epstein-Barr病毒转化之前洗涤。将培养物在37℃, 使用5% CO₂温育10天, 并使用VRP中和测定和ELISA筛选上清液中分泌CHIKV特异性抗体的细胞的存在。本发明人使用相同血液样品的单独的等分试样进行两次独立的转化。

[0203] 在第一次转化中, 本发明的发明人建立了每个培养物含有平均42个转化的B细胞集落的3840个培养物 (10×384孔板), 估计总共约161,000个单独的B细胞集落。为了在BSL2条件下筛选显示针对CHIKV的中和活性的抗体, 本发明的发明人使用表达绿色荧光蛋白作为报道分子的CHIKV复制子颗粒 (VRP) 开发了高通量荧光还原中和测定法。VRP是展示天然病毒糖蛋白但缺乏全长病毒基因组并因此不能产生感染性后代的病毒体 (Vander Veen等, 2012)。本发明的发明人使用了2006年从斯里兰卡分离的毒株SL15649 (Morrison等, 2011) 的VRP。SL15649与感染供体的毒株同时存在, 并且可能在序列上非常相似。从该实验中, 本发明的发明人用以90%抑制作用介导中和的上清液鉴定了160个B细胞培养物, 表明了占总B细胞的0.099%病毒特异性B细胞的频率 (约1,000个中的1个)。总共60个这样的细胞系以>98%的水平抑制, 并且在二级筛选中, 来自60个系中的58个的上清液含有在ELISA中结合到在免疫测定板上捕获的细胞培养生成的CHIKV (毒株181/25) 的抗体。本发明的发明人选择了58个系中的35个具有最高中和和结合活性的用于杂交瘤融合, 在融合和铺板后鉴定了22株具有病毒结合上清液的杂交瘤, 并成功分离出14个克隆用于进一步研究。在第二次转化中, 本发明的发明人建立了每培养物含有平均38个转化的B细胞集落的1,536个培养物 (4×384孔板), 估计总共大约58,000个测试的单个B细胞集落, 这表明病毒特异性B细胞的频率为0.1% (再次, 约1,000个中的1个)。在这个实验中, 他们使用了ELISA结合CHIKV毒株181/25的初步筛选, 没有事先的中和试验。本发明的发明人鉴定了60个系, 其中ELISA光密度信号大于背景水平的4倍, 选择了ELISA中具有最高光密度信号的30个B细胞系进行融合, 在融合和铺板后鉴定了18个具有病毒结合上清液的杂交瘤, 并成功分离出16个克隆用于进一步研究。

[0204] 与骨髓瘤细胞融合。如所述 (Smith等, 2012), 将具有能够中和CHIKV感染性的上清液的孔的细胞与HMA2.5非分泌性骨髓瘤细胞融合。产生的杂交瘤通过在含有哇巴因的次黄嘌呤-氨基蝶呤-胸苷 (HAT) 培养基中生长、使用FACS Aria III细胞分选仪 (BD Biosciences) 通过单细胞FACS进行生物学克隆并进行扩增来选择。

[0205] 人mAb的产生和纯化。含有产生CHIKV特异性抗体的杂交瘤的孔通过三轮有限稀释或用ClonePix装置 (Molecular Devices) 根据制造商的说明克隆。一旦获得单个克隆, 将每个杂交瘤扩展至75cm²烧瓶中的50%融合 (confluent)。为了抗体表达, 用细胞刮刀收集细胞, 在无血清培养基 (Invitrogen的GIBCO Hybridoma-SFM, 12045084) 中洗涤, 并等分至四个含有250mL无血清培养基的225cm²烧瓶 (Corning, 431082) 中。将细胞温育21天, 然后将培养基通过离心澄清并通过0.2μm无菌过滤器。通过G蛋白色谱法 (GE Life Sciences, Protein G HP Columns) 从澄清的培养基中纯化抗体。

[0206] 细胞。将BHK-21细胞 (ATCC CCL-10) 保持在补充含有10%胎牛血清 (FBS) 和10%磷

酸胰蛋白胨(Sigma)的 α 最低必需培养基(α MEM;Gibco)中。将Vero 81细胞(ATCC CCL-81)保持在补充有5%FBS的 α MEM中。补充所有细胞的培养基以含有0.29mg/mL L-谷氨酰胺(Gibco)、100U/mL青霉素(Gibco)、100 μ g/mL链霉素(Gibco)和500ng/mL两性霉素B。细胞保持在37℃在5%CO₂的潮湿气氛中。

[0207] 产生CHIKV VRP质粒构建体。使用基于PCR的克隆方法从含有CHIKV毒株SL15649(GenBank:GU189061.1)基因组序列的全长cDNA的质粒衍生出三质粒CHIKV复制子辅助系统。CHIKV复制子基因组是使用两步法构建的,涉及产生具有用多克隆位点(MCS)取代的CHIKV全长结构盒的中间克隆载体。将增强的绿色荧光蛋白(eGFP)亚克隆到该质粒的多克隆位点以产生pMH41(CHIKV SL15649 eGFP复制子)。双质粒辅助系统的构建包括多步克隆过程,首先涉及通过除去大部分(6,891nt)CHIKV非结构盒而产生全长结构基因辅助质粒。将全长结构盒进一步细分为两个构建体,pMH38(CHIKV SL15649衣壳辅助者),其包含衣壳基因序列,随后是独特的AvrII限制性位点,和pMH39(CHIKV SL15649糖蛋白辅助者),其包含衣壳RNA结合结构域的符合读框的缺失(in-frame deletion),随后是完整的包膜糖蛋白(E3-E1)编码序列的。

[0208] 重组CHIKV p62-E1产生。将含有CHIKV p62(即E3[aa S1-R64]-E2[aa S1-E361]-16氨基酸接头-E1[aa Y1-Q411],随后是His标签)的质粒(Voss等,2010)用293外源凝集素试剂(Invitrogen)转染到293F细胞中。温育72小时后,除去上清液,再培养细胞72小时。将合并的上清液加载到镍琼脂糖珠柱(GoldBio)上并用咪唑洗脱。使用Superdex S200凝胶过滤柱(GE Life Sciences)进一步纯化蛋白质。将含有CHIKV p62-E1蛋白的级分合并、冷冻并储存在-80℃。

[0209] CHIKV毒株SL15649衍生的VRP原种的产生。按照范德比尔特大学环境健康与安全部和范德比尔特机构生物安全委员会批准的方案,在生物安全柜的经认证的生物安全级别3(BSL3)设施中从重组CHIKV质粒中回收VRP原种。通过用NotI-HF消化线性化三种SL15649复制子系统质粒,通过苯酚-氯仿提取纯化,并使用mMessage mMachine SP6转录试剂盒(Life Technologies)在转录反应中用作模板以在体外产生加帽的全长RNA转录物。通过使用GenePulser电穿孔仪的电穿孔将病毒RNA转录物引入BHK21细胞。电穿孔后24小时收集含有VRP的培养上清液;以855 $\times$ g离心20分钟澄清上清液,等分,并储存在-80℃。通过使用Vero81细胞连续传代20%的储备液和10%的第1代培养物上清液评估VRP原种中有增殖能力的重组病毒,在感染后72小时检查细胞病变效应(CPE)。在最后一个传代未检测到CPE时,原种被认为已经通过了这个安全测试。然后从BSL3实验室取出原种。

[0210] VRP中和和GFP报道分子测定。将Vero 81细胞(2.25×10^3 个细胞/孔)接种于384孔板的孔中并在37℃下温育24小时。纯杂交瘤上清液或纯化的mAb的连续稀释液与病毒稀释缓冲液(VDB;含有20mM HEPES的补充含1%FBS的RPMI培养基)中 ~ 5 感染单位/细胞的MOI的VRP在37℃温育1小时,然后吸附到细胞上。将细胞在37℃温育18小时,用Hoechst染色剂染色以标记细胞核,并使用ImageXpress Micro XL成像系统(Molecular Devices)在范德比尔特高通量筛选设备(Vanderbilt High-Throughput Screening Facility)成像。使用MetaXpress软件(Molecular Devices)在每个孔的两个视野中定量总和CHIKV感染的细胞(以GFP表达标记)。对于每种抗体,使用非线性回归确定95%置信区间的EC₅₀值,以使用R统计程序(R.C.Team,2014)来拟合单独的对数生长曲线。

[0211] 制备作为ELISA抗原的病毒原种。CHIKV疫苗株181/25 (Levitt等,1986和Mainou等,2013)的感染性克隆质粒用NotI-HF线性化,并使用mMessage mMachine SP6转录试剂盒 (Life Technologies) 体外转录。通过电穿孔将病毒RNA引入BHK21细胞。24小时后收获培养物上清液,通过以 $855\times g$ 离心20分钟澄清,等分并储存在 -80°C 。

[0212] 用于杂交瘤筛选的病毒捕获ELISA。通过用在 $0.1\text{M Na}_2\text{CO}_3$ 和 0.1M NaHCO_3 pH 9.3 结合缓冲液中以 $1\mu\text{g/mL}$ 制备的纯化的小鼠mAb CHK-187 (Pal等,2013) 的包被测定板来进行抗体与病毒颗粒的结合,将其用来包被ELISA平板 (Nunc 242757) 并在 4°C 下温育过夜。将平板与封闭缓冲液 (含Tween 20的PBS [PBS-T] 中的1% 奶粉和2% 山羊血清) 一起温育1小时后,用PBS-T洗涤平板5次,并与 $25\mu\text{L}$ 来自用CHIKV疫苗株181/25感染的BHK21细胞单层的培养上清液一起温育。在室温下温育1小时后,用PBS洗涤平板十次,并将 $10\mu\text{L}$ B细胞培养上清液加入到 $25\mu\text{L}$ /孔的封闭缓冲液中。将平板在室温下温育1小时,然后用PBS-T洗涤5次。缀合碱性磷酸酶的二级抗体 (山羊抗人Fc;Meridian Life Science,W99008A) 以1:5,000稀释度施加至 $25\mu\text{L}$ /孔的封闭缓冲液中,并将平板在室温下温育1小时。在用PBS-T洗涤5次后,以 $25\mu\text{L}$ /孔加入磷酸酶底物溶液 (在 1M Tris 氨基甲烷中的 1mg/mL 磷酸酶底物 [Sigma,S0942]), 并将平板在室温下温育2小时,然后使用Biotek读板器在405nm测定光密度。

[0213] CHIKV特异性对照人mAb。在一些测定中,使用两种先前描述的人CHIKV特异性mAb、5F10和8B10 (Warter等,2011) 作为阳性对照。基于Cheng-I Wang和Alessandra Nardin (Singapore Immunology Network,A*STAR,Singapore) 提供的序列,用含有5F10和8B10抗体可变基因区的序列最优化cDNA的IgG1表达质粒 (Lonza) 转染后,在293F细胞 (Invitrogen) 中表达这些mAb。

[0214] 单克隆抗体与E2蛋白结合的ELISA。如所述 (Pal等,2013),在大肠杆菌中产生了重组CHIKV E2胞外域蛋白 (对应于CHIKV-LR2006毒株) 并吸附到微量滴定板 ($100\mu\text{L}$ 的 $2\mu\text{M/mL}$ E2蛋白溶液,在 $0.1\text{M Na}_2\text{CO}_3$, 0.1M NaHCO_3 和 $0.1\% \text{NaN}_3$ [pH 9.3] 中) 在 4°C 过夜。用含有 $0.05\% \text{Tween-20}$ 的PBS漂洗平板三次,并用封闭缓冲液 (PBS, $0.05\% \text{Tween-20}$ 和 $2\% [\text{w/v}]$ BSA) 在 37°C 温育1小时。在室温下将一级人类mAb (在封闭缓冲液中稀释至 $10\mu\text{g/mL}$) 加入到孔中1小时。用含有 $0.05\% \text{Tween-20}$ 的PBS漂洗平板三次,并顺序加入二级抗体 (在封闭缓冲液中稀释1/20,000的对小鼠血清蛋白具有最小交叉反应性的 (生物素缀合的山羊抗人IgG (H和L链) (Jackson ImmunoResearch Laboratories)) 和链霉亲和素缀合的辣根过氧化物酶 (在含有 $0.05\% \text{Tween-20}$ 的PBS中稀释;Vector Laboratories),各自在室温下1小时,在步骤之间用板漂洗。用PBS漂洗四次后,将板在室温下与 $100\mu\text{L}$ 的TMB (3,3',5,5'-四甲基联苯胺) 显色底物溶液 (Dako) 一起温育5分钟,通过加入 $2\text{N H}_2\text{SO}_4$ 终止反应。使用ELISA读板器在450nm的光密度测定产物强度。

[0215] 通过表面等离子体共振的亲和力测量。如所述 (Austin等,2012),使用Biacore T100仪器动力学分析纯化的人mAb和CHIKV蛋白的相互作用。对于具有可溶性CHIKV p62-E1的完整IgG,将抗人IgG抗体 (GE Life Sciences) 固定到S系列CM5芯片上,并用于捕获抗CHIKV或对照 (hu-WNV E16) 抗体。将CHIKV p62-E1以 $65\mu\text{L/min}$ 注射到表面上180秒,并在循环之间用 3M MgCl_2 再生之前,解离1000秒。一些抗体不结合单体E1蛋白,因此发明人测试了它们与VLP的结合。对于使用CHIKV VLP的动力学测量,将抗小鼠IgG抗体 (GE Life Sciences) 固定以捕获具有亚纳摩尔亲和力的一组小鼠抗CHIKV抗体,其随后用于捕获

CHIKV VLP。将抗CHIKV IgG或Fab以65 μ L/min注射到芯片表面上180秒,并在循环之间用10mM甘氨酸pH 1.7再生之前解离1000秒。所有数据均使用Biacore评估软件(版本1.1.1)和曲线的全球1:1Langmuir拟合进行处理。结果从至少三个独立的实验中获得。

[0216] 用于病灶减少中和试验的病毒株。为了确定mAb的宽度和中和效力,本发明人使用了四个代表性毒株,每种CHIKV基因型具有至少一个代表,包括来自三种基因型的每种的一种原型病毒以及来自当前加勒比海地区爆发的毒株。由Stephen Higgs (Manhattan,KS)提供毒株LR2006_OPY1 (LR) (CHIKV东/中/南非[ECSA]基因型)。毒株NI 64IbH 35 (西非基因型)以及毒株RSU1和99659 (亚洲基因型;2014年从英属维尔京群岛 (Lanciotti&Valadere, 2014)的受试者分离)由Robert Tesh (World Reference Center for Emerging Viruses and Arboviruses, Galveston, TX)提供。

[0217] 使用传染性CHIKV的病灶减少中和测试 (FRNT)。将纯化的人mAbs的连续稀释液与CHIKV的100个病灶形成单位 (FFU) 在37 $^{\circ}$ C下温育1小时。将MAb-病毒复合物加入到96孔板中的Vero细胞中。温育90分钟后,将细胞用含有2%FBS补充的改良Eagle培养基 (MEM) 中的1% (w/v) 甲基纤维素覆盖。将细胞温育18小时并用1%多聚甲醛的PBS溶液固定。将细胞依次与500ng/mL鼠CHK-11 (Pal等, 2013) 和辣根过氧化物酶 (HRP) 缀合的山羊抗小鼠IgG在补充以含有0.1%皂苷和0.1%牛血清白蛋白 (BSA) 的PBS中温育。使用TrueBlue过氧化物酶底物 (KPL) 使CHIKV感染的病灶可视化,并使用ImmunoSpot 5.0.37宏观分析仪 (Cellular Technologies Ltd) 定量。在与没有抗体的情况下接种CHIKV的孔比较后,使用非线性回归分析计算EC₅₀值。

[0218] 生物层干涉测量竞争结合测定。将含有聚组氨酸标签 (20 μ g/mL) 的CHIKV-LR2006E2胞外域蛋白质固定在抗五His生物传感器尖端 (ForteBio#18-5077) 上2分钟。在动力学缓冲液 (KB, 1X PBS, 0.01% BSA和0.002%吐温20) 中测定基线信号1分钟后,将生物传感器尖端浸入含有浓度100 μ g/mL的一级抗体的孔中5分钟,然后浸入含有100 μ g/mL浓度竞争mAb的孔中5分钟。竞争mAb在第一mAb存在下的结合百分比通过比较在初始mAb复合物之后施用的竞争mAb的最大信号与单独竞争mAb的最大信号来确定。如果竞争性mAb的最大结合降低至<30%单独的结合亲和力,则判定抗体竞争与同一位点的结合。如果竞争性mAb的最大结合>非竞争结合的70%,则认为抗体是非竞争性的。30-70%的非竞争性结合水平被认为是中等竞争。

[0219] 诱变表位绘图。将具有C末端V5标签的CHIKV包膜蛋白表达构建体 (毒株S27, Uniprot Reference#Q8JUX5) 进行丙氨酸扫描诱变以产生综合突变文库。设计引物以使包膜蛋白的E2、6K和E1区域内的每个残基 (结构多聚蛋白中的残基Y326至H1248) 突变为丙氨酸;丙氨酸密码子突变为丝氨酸 (Fong等, 2014)。总共产生910个CHIKV包膜蛋白突变体 (覆盖率为98.5%),序列确认,并排列在384孔板中。在384孔板中用CHIKV突变文库转染HEK-293T细胞并温育22小时。将细胞在含有钙和镁的PBS (PBS+/+) 中的4%多聚甲醛 (Electron Microscopy Sciences) 中固定,并用0.25至1.0 μ g/mL的纯化mAb或2.5 μ g/mL纯化的Fab片段 (稀释在10%正常山羊血清 (NGS; Sigma) 中) 染色。使用针对野生型CHIKV包膜蛋白的独立免疫荧光滴定曲线确定一级抗体浓度,以确保信号在线性检测范围内。在10%NGS中使用3.75 μ g/mL AlexaFluor488缀合的二抗抗体 (Jackson ImmunoResearch Laboratories) 检测抗体。将细胞用不含镁和钙的PBS (PBS-/-) 洗涤两次,并用0.1% BSA (Sigma) 重悬于

Cellstripper (Cellgro) 中。使用高通量流式细胞仪 (HTFC, Intellicyt) 检测平均细胞荧光。相对于野生型蛋白质反应性, 通过从模拟转染的对照中减去信号并标准化为来自野生型转染的对照的信号来计算针对每个突变体克隆的抗体反应性。如果相应的丙氨酸突变体不与测试 mAb 反应, 但是确实与其它 CHIKV 抗体反应, 则氨基酸被鉴定为 mAb 结合所需的。这种反筛选策略有助于排除错误折叠或具有表达缺陷的突变体 (Christian 等, 2013, Paes 等, 2009 and Selvarajah 等, 2013)。使用 PyMol 软件在 CHIKV 包膜蛋白晶体结构 (单体 PDB ID# 3N41 和三聚体 PDB ID# 2XFB) 上显示抗体结合所需的氨基酸。

[0220] 连接前和连接后中和分析。将 Vero 81 细胞 (ATCC CCL-81; $\sim 7.5 \times 10^3$ 个细胞/孔) 接种到 96 孔板的孔中并在 37°C 下温育约 24 小时。对于连接前测定, 在 4°C 下在病毒稀释缓冲液 (VDB) 中制备 mAb 稀释液, 并在 4°C 下与 VRP 预温育 1 小时。将抗体-病毒复合物在 4°C 下加入到预冷的 Vero 81 细胞中 1 小时。通过用 VDB 洗涤三次除去未吸附的病毒, 并将细胞在完全培养基中在 37°C 下温育 18 小时。类似地进行连接后测定, 除了等效 MOI 的 VRP 首先在 4°C 下吸附到 Vero 81 细胞 1 小时, 未结合的 VRP 通过用病毒稀释缓冲液洗涤三次而除去, 并将细胞与含有连续稀释的 mAb 的预冷的 VDB 一起在 4°C 下温育 1 小时。未结合的 mAb 通过使用 VDB 洗涤三次除去, 细胞在完全培养基中于 37°C 温育 18 小时。对细胞进行染色、成像和分析, 如针对 VRP 中和测定所述, 每个孔具有四个视野, 每个样品产生总共 ~ 800 至 $1,000$ 个细胞用于分析 GFP 表达。

[0221] 融合抑制测定。使用 FFWO 测定法 (Edwards & Brown, 1986) 评估与质膜融合的病毒。将 Vero 81 细胞 ($\sim 3.75 \times 10^3$ 个细胞/孔) 接种到 96 孔板的孔中并在 37°C 下温育 ~ 24 小时。将细胞用结合培养基 (补充以含有 1% FBS, 25mM HEPES [pH 7.4] 和 20mM NH_4Cl 的 RPMI 1640 以防止通过内涵体融合的感染) 洗涤一次, 并在 4°C 的结合培养基中温育 15 分钟。将含有 VRP 的接种物在结合培养基中稀释, 并与细胞在 4°C 温育 1 小时。未结合的 VRP 通过用结合培养基洗涤两次而除去。将 VDB 中 mAb 的连续稀释液与细胞在 4°C 下温育 1 小时, 用 VDB 洗涤两次除去未结合的 mAb。通过在 37°C 加入预热的融合培养基 (RPMI 1640, 1% FBS, 25mM HEPES 和 30mM 琥珀酸, pH 5.5) 诱导 FFWO 2 分钟。在平行的孔中, 在 37°C 加入对照培养基 (RPMI 1640, 1% FBS, 25mM HEPES, pH 7.4) 2 分钟。除去培养基, 并将细胞在补充以含有 5% FBS、20mM NH_4Cl (以确保感染仅通过 pH 依赖性膜融合发生) 和 25mM HEPES [pH 7.4] 的 DMEM 中温育。在感染后 18 小时, 将细胞染色, 成像并如所述进行分析, 每个孔有四个视野, 产生每个样品总共 ~ 800 - $1,000$ 个细胞用于分析 GFP 表达。

[0222] 小鼠体内保护研究。本研究严格按照国家卫生研究院关于实验室动物的管理使用的指南中的建议进行。该协议得到了华盛顿大学医学院动物管理和使用委员会的批准 (保证号: A3381-01)。在华盛顿大学医学院的无病原动物设施中培育 $\text{Ifnar}^{-/-}$ 小鼠, 并且在华盛顿大学动物研究委员会的批准下在 A-BSL3 设施中进行感染实验。在盐酸氯胺酮和赛拉嗪诱导和维持的麻醉下进行足垫注射。对于预防性研究, 在使用含 1% 热灭活的 FBS 的 HBSS 中稀释的 10FFU 的 CHIKV-LR 皮下接种于足垫的前 1 天, 人 mAb 通过腹膜内注射施用给 6 周龄 $\text{Ifnar}^{-/-}$ 小鼠。对于治疗性研究, 在以特定剂量施用单剂量的单个人 mAb 或人 mAb 组合之前 24、48 或 60 小时递送 10FFU 的 CHIKV-LR。

[0223] 实施例 2-结果

[0224] CHIKV 特异性人 mAb 的分离。本发明的发明人从 2006 年在斯里兰卡获得 CHIKV 感染

并且出现发烧、关节痛和皮疹(图4)的单个个体中分离出一组mAb。在线方法提供了临床过程和B细胞转化和筛选程序。他们在两次单独实验中从自然感染五年半后的供体收集的单一血液样品中转化了B细胞。他们观察到了病毒特异性的B细胞频率大约为1,000个总B细胞中的1个,并且从分泌与病毒结合的抗体的B细胞系建立了30个稳定的杂交瘤。mAb组包含多个亚类的IgG,有24个IgG1、3个IgG2和2个IgG3;一个由于杂交瘤生长差而未被确定(表5)。

[0225] 评估mAb中和。十八种mAb对亚洲CHIKV株SL15649-GFP病毒报道分子颗粒(VRP)显示出中和活性, $EC_{50} < 40\text{ng/mL}$,十一种表现出超有效抑制活性(定义为 EC_{50} 值 $< 10\text{ng/mL}$,表5)。四种mAb具有弱抑制活性(EC_{50} 值在 0.1 至 $5\mu\text{g/mL}$ 范围内),并且八种mAb在最高测试浓度(EC_{50} 值 $> 10\mu\text{g/mL}$)下不具有抑制活性。

[0226] 中和活性的广度。本发明的发明人使用高通量病灶减少中和试验(FRNT)(Pa1等,2013)确定了每种抗体针对东/中/南非(ECSA)基因型(LR20060PY1[LR]毒株)、西非洲基因型(NI64IbH35毒株)和亚洲基因型(RSU1和99659[2014加勒比]毒株)的代表感染CHIKV毒株的 EC_{50} 值。二十五种mAb对至少一种CHIKV毒株显示出中和活性(EC_{50} 值 $< 10\mu\text{g/mL}$),其中八种mAb在有效范围内呈现中和(EC_{50} 值在 10 - 99ng/mL 之间),十三种mAb表现出超强范围内的中和(EC_{50} 值 $< 10\text{ng/mL}$)(表5)。为了比较的目的,本发明的发明人还针对所有三种基因型的病毒测试了以前报道的人mAb 5F10和8B10,并且在每种情况下, EC_{50} 值均大于 100ng/mL (范围 161 - 1337)。在大多数情况下,本发明的发明人分离的mAb对来自所有三种基因型的病毒表现出相对相似的中和活性。六种mAb(2B4、2H1、4J21、N12、M16和9D14)以超有效活性(EC_{50} 值 $< 10\text{ng/mL}$)抑制来自所有三种基因型的病毒。这些数据表明,单个个体可以形成多种CHIKV特异性抗体,其是超有效的并且具有广泛中和性。

[0227] 与E2蛋白结合。CHIKV E2蛋白是鼠(Goh等,2013;Lum等,2013)、非人灵长类(Kam等,2014)和人(Fong等,2014;Kam等,2012a;Kam等,2012b;Selvarajah等,2013)体液应答的主要靶标。本发明的发明人测试了人mAb与大肠杆菌中表达的E2蛋白的胞外域的单体形式的结合(Pa1等,2013)。9个mAb与E2胞外结构域强烈结合,6个表现出中度结合,1个弱结合,以及14个不能以背景之上的水平结合(表5)。体外结合纯化的E2蛋白的能力与中和效力不直接相关(表5)。使用表面等离子体共振测定来测试17个人mAb的子集与源自哺乳动物细胞的p62-E1蛋白的结合(Voss等,2010)。所有mAb在nM范围内结合, K_D 值为 0.5 至 20nM 。结合动力学的差异与抗原特异性或功能活性不相关(表S1)。

[0228] 有竞争约束力的研究。为了鉴定不同中和mAb识别的重组E2蛋白中的非重叠抗原区域,本发明的发明人使用定量竞争结合测定。为了比较,他们还评估了先前描述的四种鼠mAb(CHK-84、CHK-88、CHK-141和CHK-265)(Pa1等,2013)和先前描述的人mAb 5F10(Warter等,2011)(图5)。竞争的模式是复杂的,但是三个主要的竞争组是明显的,本发明的发明人指定了组1(红色框)、组2(蓝色框)或组3(绿色框)。本发明的发明人还定义了含有单个人mAb5F19(橙色框)的第四组。这些竞争研究表明存在由CHIKV特异性抗体识别的三个主要抗原区。

[0229] 使用丙氨酸扫描诱变的表位绘图。本发明的发明人使用了与基于细胞的表达和流式细胞术相结合的丙氨酸扫描诱变文库来鉴定抗体结合所需的CHIKV毒株S27(ECSA基因型)的E2和E1蛋白中的氨基酸(Fong等,2014)(图6A-D)。对于20个人mAb的亚组,抗体结合CHIKV糖蛋白所需的所需的残基列于表6中。影响这20个mAb的结合的突变在毒株S27和用于

本研究的代表所有CHIKV基因型的全长E2序列的比对(图1A)中表示。影响结合的E2中的氨基酸主要位于结构域A和B的溶剂暴露区域以及连接结构域A和B的 β 带状连接体的拱1和2(Voss等,2010)(图1A)。对通过使用丙氨酸扫描诱变的结合损失实验与竞争结合分析鉴定的抗原位点的比较(图5)证明了竞争组1和2通常对应于结构域A和拱内的位点,而组3对应于结构域B中的区域

[0230] 抗原区域的结构分析。结构域A和B中的大量不同数量的表面残基和拱与至少一种mAb接触(图1B-C)。E2中的两个主要抗原区域占多个mAb的结合。第一个区域位于氨基酸58和80之间的结构域A中,并含有推定的受体结合结构域(RBD)(Sun等,2014;Voss等,2010)。第二个区域位于氨基酸190和215之间的结构域B中。两个序列区域远离病毒包膜并位于E2三聚体顶点附近(图6A-D和7)。

[0231] 中和机制。本发明的发明人使用展示一系列抑制活性的mAb进行了连接前和连接后中和测定。如所预期的,当与VRP预温育时,所有五种mAb均有效检测中和的感染(图2A)。然而,mAb 4B8即使在高浓度下也不能完全中和VRP,这表明存在一部分对该mAb有抗性的CHIKV病毒体;在使用对应于三种不同CHIKV基因型的活CHIKV毒株的测定中也观察到这种模式(数据未显示)。相反,mAb 3E23、4J21、5M16和9D14在连接前施用完全中和了感染。所有五种人mAb当加入以下连接物时也中和CHIKV感染,但发明人观察到了三种不同的活性模式(图2A)。当连接后添加时,mAb 4B8不能完全中和,并且抗性病毒体的比例与在连接前中和之后观察到的相比更大。无论是在连接之前还是之后添加,mAb 9D14都以相当的效率中和了VRP。mAb 3E23、4J21和5M16显示VRP的完全中和,但连接后中和效率低于连接前。当在连接之前或之后添加时,mAb 2H1和4N12也有效地中和了VRP(图8)。

[0232] 对五种超有效中和性mAb(3E23、4B8、4J21、5M16或9D14)的无融合(fusion-from-without;FFWO)测定法测试显示所有均抑制了融合(Edwards和Brown,1986)。如所预期的,当用mAb预处理的病毒体与中性pH缓冲的培养基连续温育时,几乎没有观察到感染(图2B)。在没有抗体处理的情况下,酸性pH缓冲介质的短脉冲导致感染的细胞,这表示病毒包膜和质膜之间的融合。值得注意的是,全部五种人mAb都抑制了质膜融合和感染,其中mAb9D14在该测定中表现出最大的效力。这些研究表明超有效中和性mAb阻断CHIKV融合。

[0233] 体内MAb预防。本发明的发明人使用6周龄、高度免疫缺陷的Ifnar^{-/-}小鼠在致死性感染模型中测试了表现出不同水平中和活性的mAb亚组(表7)。在皮下注射致死剂量的CHIKV-LR2006前24小时,用单一的50 μ g剂量($\sim$ 3mg/kg)的人抗CHIKV mAb或西尼罗河病毒特异性同种型对照mAb(WNV hE16)预处理小鼠。用同种型对照mAb处理的所有小鼠在接种后4天死于感染。用mAb4B8、4J21或5M16的预处理完全保护了Ifnar^{-/-}小鼠,而用mAb 3E23或9D14的处理部分地保护了感染的动物,具有67%的存活率(图3A)。令人惊讶的是,体外弱中和的mAb 2D12保护了83%的动物。

[0234] 体内MAb暴露后治疗。使用致死剂量的CHIKV-LR2006接种Ifnar^{-/-}小鼠,然后在病毒接种后24小时施用单一的50 μ g($\sim$ 3mg/kg)剂量的代表性mAb。这些mAb的治疗性施用提供了完全的保护,而同种型对照mAb不提供保护(图3B)。为进一步确定疗效的治疗窗口,在用CHIKV-LR2006攻击48小时后,对Ifnar^{-/-}小鼠施用单一的250 μ g($\sim$ 14mg/kg)剂量的代表性mAb。用5M16、4J21和4B8处理分别保护了动物中的85%、50%和12.5%(图3C)。值得注意的是,当以500 μ g($\sim$ 28mg/kg)的剂量使用时,在60小时的较晚时间点4N12单一疗法保护了

100%的动物(图3D)。这些数据确定,人mAb可以针对CHIKV诱导的死亡进行保护,即使在感染确立之后的时间段。

[0235] 类似地,在WT小鼠中进行研究以评估人mAb对CHIKV急性和慢性关节炎的作用。感染后第1天或第3天施用单克隆抗体,感染后在D3、5或28分析病毒负荷或RNA。根据所检查的组织和时间,1H12或4J14提供最显著的病毒学保护。在这些测定中4N12也提供了显著的保护。

[0236] 体内联合mAb治疗。鉴于在用单一抗CHIKV mAb处理的动物中体内抗性选择的可能性(Pa1等,2013),发明人测试了两种抗CHIKV人mAb的组合是否可以保护小鼠免受致命攻击。他们基于单个mAb的体外效力选择了中和mAb。在接种后60小时,对Ifnar^{-/-}小鼠施用最有效的mAb的单一组合抗体治疗剂量(每种250μg,总共~28mg/kg)。尽管一些mAb组合([4J21+2H1]和[4J21+5M16])几乎没有或没有提供保护,但其他([4J21+4N12])在这个非常晚的时间点产生了63%的存活率(图3D)。因此,即使在这些动物死亡的24至36小时内施用,组合mAb疗法在高免疫受损的小鼠中也保护其免受致死的CHIKV感染。在这种情况下,4N12与4J21联合使用的效果不如其作为单一疗法好,尽管4N12在单一疗法实验(500μg)中的剂量是联合疗法(250μg)中4N12组分的两倍。

[0237] 表S1.通过SPR测量的人CHIKV抗体结合抗原的动力学

[0238] ka、kd、KD的值是平均值±标准偏差。 $KD = kd/ka$; $t_{1/2} = (\ln(2)kd)/60$

[0239]

CHKV MAb	配体	k_a ($10^6 M^{-1}s^{-1}$)	k_d ($10^{-4} s^{-1}$)	KD (nM)	$t_{1/2}$ (min)
5M16	p62-E1	1.09 ± 0.02	1.13 ± 0.02	1.03 ± 0.01	102 ± 2
5M16 Fab	VLP	1.19 ± 0.01	0.84 ± 0.13	7.07 ± 1.06	137 ± 21
4J21	p62-E1	1.19 ± 0.02	0.62 ± 0.04	0.54 ± 0.31	186 ± 11
4J21 Fab	VLP	1.58 ± 0.03	14.2 ± 0.29	9.00 ± 0.03	8 ± 0.2
3E23	p62-E1	3.18 ± 2.43	2.67 ± 0.87	6.11 ± 1.41	43 ± 19
3E23 Fab	VLP	0.203 ± 0.03	3.93 ± 0.40	19.6 ± 3.16	29 ± 3
4B8	p62-E1	2.98 ± 2.98	5.06 ± 1.10	5.57 ± 1.10	23 ± 5
4B8 Fab	VLP	0.60 ± 0.04	3.33 ± 0.30	5.60 ± 0.46	35 ± 3
5N23	p62-E1	2.98 ± 0.75	2.40 ± 0.66	0.87 ± 0.37	48 ± 17
1L1	p62-E1	0.88 ± 0.44	2.73 ± 0.36	3.79 ± 2.10	42 ± 6
2C2	p62-E1	1.54 ± 0.65	6.08 ± 1.45	4.59 ± 2.32	19 ± 6
2D12	p62-E1	17.5 ± 1.64	5.41 ± 4.97	0.49 ± 0.08	13 ± 4
4N12	p62-E1	1.24 ± 0.02	1.18 ± 0.01	0.95 ± 0.02	98 ± 1
5O14	p62-E1	0.79 ± 0.02	9.11 ± 0.19	1.15 ± 0.01	13 ± 0.3
9D14	p62-E1	2.70 ± 0.90	2.82 ± 0.14	1.13 ± 0.40	41 ± 2
8G18	p62-E1	3.90 ± 0.21	1.88 ± 0.11	0.48 ± 0.02	62 ± 3
4J14	p62-E1	1.61 ± 0.47	15.3 ± 2.52	9.94 ± 2.64	8 ± 1
5F	p62-E1	2.61 ± 0.04	50.9 ± 0.75	19.5 ± 0.2	2 ± 0.03
3A2	p62-E1	2.12 ± 0.02	10.1 ± 0.12	4.78 ± 0.08	11 ± 0.1
1M9	p62-E1	1.86 ± 0.99	3.98 ± 0.26	2.48 ± 0.99	29 ± 2
3B4	p62-E1	2.91 ± 0.09	1.56 ± 0.11	0.54 ± 0.02	74 ± 5
8B	p62-E1	0.99 ± 0.03	2.74 ± 0.10	2.77 ± 0.18	42 ± 2
8E22	p62-E1	0.48 ± 0.02	2.0 ± 0.13	4.22 ± 0.42	58 ± 4

[0240] 实施例3-讨论

[0241] 本发明的发明人报道了从单个个体中分离出一组多种多样的天然存在的人mAb, 其中大多数识别CHIKV E2蛋白并显示显著的体外中和活性和体内治疗功效。作为一个类别, 最有抑制作用的抗体也表现出广泛的活性, 中和所有三种CHIKV基因型的病毒, 包括目前在加勒比地区流行的毒株。本研究中分离的大多数人CHIKV特异性mAb以低于100ng/mL的浓度中和病毒, 许多在低于10ng/mL时表现出抑制活性。这种活性比本发明的发明人在先前针对包括H1、H2、H3或H5流感病毒 (Hong等, 2013; Krause等, 2012; Krause等, 2011a; Krause等, 2011b; Krause等, 2010; Thornburg等, 2013; Yu等, 2008)、登革热病毒 (Messer等, 2014; Smith等, 2013a; Smith等, 2014; Smith等, 2013b; Smith等, 2012) 等在内的其它致病性人病毒的人mAb研究中观察到的更大。许多人类CHIKV mAb的效力与最佳类型的鼠中和CHIKV mAb相当或超过其最佳类型 (Fong等, 2014; Fric等, 2013; Pal等, 2013; Warter等, 2011), 这是迭代增强和亲和力成熟后产生的。大多数其他针对CHIKV的中和性人mAb的效力显著较弱 (Fong等, 2014; Selvarajah等, 2013; Warter等, 2011)。一个先前报道的人CHIKV特异性mAb (IM-CKV063) 显示与这里报道的超有效中和mAb (Fong等, 2014) 相当的活性。

[0242] 本发明的发明人通过测试的不同中和性CHIKV mAb观察到了E2中表位识别模式的多样性。用丙氨酸取代的CHIKV糖蛋白进行精细表位绘图显示了对E2中三个结构区域的识别与mAb介导的中和作用相关：包含推定的RBD的结构域A (Sun等, 2013; Voss等, 2010), 接触并屏蔽E1中的融合环的结构域B (Voss等, 2010), 和含有酸敏感区域并连接结构域A和B的 β -带状连接体的拱1和2 (Voss等, 2010)。在定位到E2中的表位的抗体中, 大部分 (竞争组1和2中的那些) 优先识别结构域A和拱1和2中的位点, 而较小的组 (在竞争组3中) 识别结构域B中的位点。这些数据表明, 结构域A和拱中的表面暴露区域是引起人中和性抗体应答的主要抗原性位点。本发明的发明人得出结论, 结构域A和拱2中高度保守的区域可能引起广泛的保护性免疫应答, 并且对于聚焦于表位的疫苗设计充当了有吸引力的候选者。

[0243] 值得注意的是, 关键的E2结构域中几乎四分之一的表面暴露的残基似乎被来自单个个体的一个或多个mAb涵盖 (engage)。两个观察结果暗示了主要抗原位点上功能多样的结合模式的存在：(a) 一些mAb与相似的表位结合, 但表现出相差几个数量级的抑制活性, 和 (b) 中和能力与E2蛋白结合的亲和力之间几乎没有相关性。最有力的中和性人mAb中的7个 (2H1、3E23、4B8、4J21、4N12、5M16和9D14) 在连接后的一个步骤中抑制CHIKV感染, 可能是通过预防pH依赖性结构改变来防止核衣壳渗入细胞质 (Kielian等, 2010)。

[0244] 由于小鼠中的治疗效果似乎预示了实验诱导的感染和非人灵长类动物的关节炎的治疗结果 (Pal等, 2013; Pal等, 2014), 这里的数据表明用CHIKV特异性人mAb对人类进行预防会防止感染。考虑到关于使用单一疗法的抗性变体的选择 (Pal等, 2013), 使用靶向不同E2区域的超有效中和抗体的组合疗法可能是期望的。在爆发期间可以针对严重疾病风险明显增加的患者群体, 包括具有严重潜在医疗状况的患者 (例如, 孕晚期妇女, 免疫功能受损者和老年人)。计划进行进一步的临床测试以确定中和性人mAb是否可以预防或改善人体内已有的关节疾病。

[0245] 表1-抗体可变区的核苷酸序列

[0246]

克隆	可变序列区	SEQ ID NO:
1H12重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACAGCTTTAC CAGCTACGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCAGCACTTACAAAGGTTACACACAG TATGCACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCACAGACAC ACCCGCGACTACAGTCTATATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGCGCGAGAGTTCTTTCCGAGACT GGTTATTTCTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAA GGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	2
1H12轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGG GCAGAGGGTCACCATCTCCTGTACTGGGAGCAGCTCCAACATCG GGGCAGATTATAATGTACACTGGTACCAGCTGCTTCCAGGAACA GCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACACCAATCGGCCCTCAGG GGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATT ACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTGCTTCGGTATTCGGC GGAGGGACCAAACCTGACCGTCCTAG	3
2B4重	caggtgcagctgggtgcaatctgggtctgagttgaagaagcctgggGCCTCAGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGATACAGTTTCACTAGCTATTCTATCAACT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCCTGAGTGGATGGGATG GATCGACACCAACACTGGGAACCCAACCTATGCCCAGGACTTCG CAGGACGGTTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCACCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGGGGACACTGCCGTTTAT TACTGTGCAACATATTATGTTGACCTTTGGGGGAGTTATCGCCAA GACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAC	4
2B4轻	cagtcgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatCTCTTGT TCTGGAGGGAGCTCCAACATCGGGAGTAATCCTGTAAATTGGTA CCAGATGGTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCCTATACTA ATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAATGGACTCCAGTCTG AGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGTATGGGATGACAGCCTG AGTGGCCGTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCT A	5
2H1重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAGGGTCTCCTGCAAGGCGTCTGGTTACACCTTTAC CAGTTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCAGCACTTACAATGGTGACACAAAC TATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCTTGACAACAGAGAC ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGCGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTTTACTACTGTGCGAGAGATTTGAATTTCCCG	6

[0247]

	GAGATTGTAGTGGTGGCAGCTGCTACTCCAGGTTTCATCTACCAG CACAACGACATGGACGTCTGGGGCCACGGGACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCAAGC	
2H1轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG GGAATCATTATGTATCCTGGTACCAGCACCTCCC GGGAACAGCC CCCAAACCTCCTCATTTATGACAATTATAAGCGACCCTCAGTGATT CCTGACCGATTCTCTGCCTCCAAGTCTGGCGCGTCAGCCACCCTG GGCATCATCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTG CGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCTGTGGTATTTCGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCCTA	7
3E23重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGACACCCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCAAGTGACGCCCTCCG CAGCAGGAGTTATTACTGGGGCTGGGTCCGCCAGCCCCCGGGA AGGGATTGGAGTGGATTGGGACTGTCTCTTATAGTGGGGGCACC TACTACAACCCGTCCCTCCAGAGTCGAGTCACCGTGTCTGGTGGA CACGTCCAAGAACCATTCTCCCTGAGGTTGAACTCTGTGACCGC CGCAGACGCGGCTGTTTATTACTGTGCGAGATCTTATTTCTATGA TGGCAGTGGTTACTACTACCTGAGCTACTTTGACTCCTGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	8
3E23轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGG AGGGACAGTCACTCTCACCTGTGCTTCCAGCACTGGAGCAGTCA CCAGTGGTCACTATCCAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAA CCACCCAGGGCCCTGATTTATAGCACAGACAACAAGCACTCCTG GACCCCTGCCCGTTCTCAGGCTCCCTCCTAGGGGTCAAGGCTGC CCTGACACTGTCAGATGTACAGCCTGAGGACGAGGCTGACTATT ACTGCCTGCTCCATTTTGGTGGTGTCTGGTCTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA	9
3N23重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTGTCTGGATTACCTTCAG TAACTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGACTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATAC TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAGTGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGGGTGACTACGTTCTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	10
3N23轻	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCCGGGCCAGTCAGAGCATTCC CAGCTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGGTCTGATCTATGCTACATCCACTTTGGAAGCTGGGGTCCCAT CACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAA CAGAGTTACAATACGGGGATATTCATTTTCGGCCCTGGGACCAA AGTGGATATCAAA	11
4J14重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACTTCCA GCACTTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGAGGCAGCATCCCTGTCTTTGCTACAGTAAA CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGACTCACGATTACCGCGGACG AATCCACGAGCACAGTTTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTTTATTTCTGTGCGAGCCCCTATTGTAGTAGT	12

[0248]

	ATGAACTGCTATACGACCTTTTACTACTTTGACTTCTGGGGCCAG GGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA	
4J14轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTTTGGGTTTCCTGGA CAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACTTTGGT ACTTATAACTATGTCTCTTGGTACCAGCAACACCCAGGCCAAGC CCCCAACTCATGATTTTTGATGTCTAGTAATCGGCCCTCAGGGGT TTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCT GACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTTCTTATTACTG CAGCTCCTATACAAGCGGCAGCACTCTCTACGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTG	13
4J21重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGTCTGAGTTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGTTTCAC TAGCTATTCTATCAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC CTGAGTGGATGGGATGGATCGACACCAACACTGGGAACCCAACC TATGCCCAGGACTTCGCAGGACGGTTTGTCTTCTCCTTGGACACC TCTGTCACCACGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGG GGACACTGCCGTTTATTACTGTGCAACATATTATGTTGACCTTTG GGGGAGTTATCGCCAAGACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC ACGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	14
4J21轻	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCTGGGACCCCCGG GCAGGGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAGGGAGCTCCAACATCG GGAGTAATCCTGTAAATTGGTACCAGATGGTCCCAGGAACGGCC CCCAAACCTCCTCTATACTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCT CCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTG GCCATCAATGGACTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTG TGCAGTATGGGATGACAGCCTGAGTGGCCGTTGGGTGTTTggcgga gggaccaagctgacgtccta	15
4N12重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGTTTCCGGATACATCCTCA GTAAATTATCCGTGCACTGGGTGCGACAGGCTCCTGGAAAAGGA CTTGAATGGATGGGAGGTTCTGAACGTGAAGATGGCGAAACAGT CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAATCAGCTTGACCGAGGACA CATCTATAGAGACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGTTCT GAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCAACAGGAGGCTTCTGGAG TATGATTGGGGGAAATGGAGTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCA	16
4N12轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGTCTCCATCGTCCCTGCCTGCATCTGTA GGAGACAGGGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAG AAATAATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTG AGCGCCTGATCTATGGAACCTCCAATTTGCAGAGTGGGGTCCCG TCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCAC AATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTATTACTGTCT ACAGCATAATAGTTACCCTCCACGTTTCGGCCGCGGGACCAAGG TGGAATCAAA	17
5M16重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAGAGTTTCCTGCAAGGCATCTGGGTACACCTTCA CCAGTTACTTTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGA CTTGAGTGGATGGCGATAACTTATCCTGGTGGTGGTAGCCCATCC TACGCACCGCAGTTCCAGGGCAGACTCACCATGACCGACGACAC GTCCGCGACCACAGTCTACATGGACCTGAGTGACCTGACTTCTA AAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGTGCCCACCGTTC	18

[0249]

	ATTGGGACGACCCCCCTTGACTCGTGGGGCCAGGGAACCTGGT CACCGTCTCCTCAGCAAGCTTCAAGGG	
5014重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGACGCGTGGTCCAGGCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAG TATGTATGGCGTCCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGAATGATGGATCTAAAGAATAC TATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA TTCCAGGAACACGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCG ACGACACGGCAGTGATTTTTTGTGCGAGAGATGGAATTCCTGAC CCTGAACGCGGTGACTACGGGGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGG AACCTTGGTCAACGTCTCCTCA	19
5014轻	CAGACTGTGGTGACTCAGTTTCCATCCTCCCCGTTTGCATCTGTA GGAGACGGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGGCAGAGCATTAG CAGTTATGTTAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATTTACGCTACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCGGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACATACTACTGTCA ACAGAGTTACAGTTTTCCTCGAACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG TGGAAATCAAAC	20
8G18重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTCAGGTGAAGAAGCCTGG GTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGCCCTCTGGAGGCACCTTCA ACAACAATGGGATCAGTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGAGGCATCGTCCCGAACTTTGGAACCCCAA CCTATGGACAAGACTTCCAGGGCAGAGTCACGATCACCGCGGAC GAATCTACGAGCACAGTCTTCTTGGAGCTGACCAGACTGAGATC TGACGACACGGCCGTTTATTTCTGTGCGCGAGGTGCGACGGCGG TGACTCCGATGCAATTGGGTTTACAGTTCTACTTTGACTTCTGGG GCCGGGGAACCCTGGTCAACGTCTCCTCA	21
8G18轻	cagactgtggtgactCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGAC AGTCACTCTCACCTGTTCTGCCAACAGTGGAGCAGTCACCACTG ATTACTATCCAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAAGCACCC AGGGCACTGATTTATAGTGCAAGCAACAAATTCTCCTGGACGCC TGCCCGGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGAC ACTGTCAGGTGCGCAGCCTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCC TGGTCTACTCTGGTGATGGTGTGGTTTTCGGCGGAGGGACCAAG CTGACCGTCC	22
119重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGACTTCTGGATATACGTTAC CGACAACCTCTGTACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGT TTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACACTGGTGTCTCAACT TCTGCCCAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACAC GTCCATCAGCACAACTACATGGAGCTGAGCAGTTTGAGATCTG ACGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGAGGAGAACGATAGT AGTGGGTATTACCTTTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCAACGTCTCC TCA	23
119轻	CAGATTGTGGTGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTTTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAG CACCTATTTAAATTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGGAGAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTTCGGTGGCAGTAGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAA	24

[0250]

	CAGAGTTACAGGACCCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGT GGACATCAAA	
1L1重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAACCCAC ACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTCTCACTCAG TATTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAA AGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTTATTGGGATGATGATAAG CGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGA CACCTCCGAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACC CTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACACAGTATGACTAAA GGCGGGGCTATCTATGGTCAGGCCTACTTTGAATACTGGGGCCA GGGAACCCTGGTC	25
1L1轻	CCATCTCCTGCACTGGAACCAGACAGTGACGTTGGTGGTTATAA CTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAAC TCATCATTTATGATGTCACTGATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATC GCTTCTCTGCCTCCAAGTCTGCCAACACGGCCTCCCTGACCATCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCA TATAAAGCAGCAGCACTCTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTCCTA	26
1M9重	caggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctggGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGTTTCCGGATACACCCTCACTGAATTATCCATGCAC TGGGTGCGACAGGCTCCTGGAAAAGGCCTAGAGTGGATGGGAG GTTTTGAGCCTGAAGATGGTGAAACAATCTACGCACAGAAGTTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCGAGGACACATCTAGAGACACAG CCTACATGGAGCTGAGTAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTC TATTACTGTACAACAGATCAGGTCTACTATCGTTTCGGGGAGTTAT TCTGGATATGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC	27
1O5重	caggtccagctggtgagctctgggctgaggtgaagaagcctgggCCTCAGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGACGCACCTTCAGCAGCTATGTTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGG GATCATCCCTCTGTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAATTCC AGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTCT ATTACTGTGCGAGGGGCGCCAGCTATATTACAATGATGGTAGT GGTTACATTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAGCCCTGGTC	28
1O6重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GACCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTACGCTTTAT TAGCTCTGCTGTGCAGTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCC TTGAGTGGATAGGATGGATCGTCGTTGCCAGTGCTAACACAAAC TACGCACAGAAGTTCCGGGAAAGAGTCACCATTACTAGGGACAT GTCCACAAACACAGCCTATATGGAAGTACCAGCCTGAGATCCG AGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGGCAGAGACCGGTCCCCT TGTAAGTGGTGGTGATAGCTGCTACAGTCTCTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCTGGTCACCGTCTCCTCA	29
2A2重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGTTCCGCCTGG GGGTCCCTGAGACTGTCCTGTACAGCCTCTGGATTACCGTTAG TAACTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGACTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAACTATTAGTACTAGTAGTGGTAGAACATTCT ACGCAGACTCCGTGGAGGGCCGGTTCACCATCTCCGGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGA AGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGCCCGTTTCGGGGGCG	30

[0251]

	ACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	
2A2轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGC CATCTACTTAGCCTGGTATCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCA GCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCGTGGCAACTGGCAGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAAC TGGAGATCAAA	31
2C2重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCCTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGA TGTTTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCT TGGAGTGGGTTCGAGGTATTAGTTGGAATAGTGGTAGCGTAGGC TATGCGGACTCTATGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA CGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATTAACAGTCTGAGAGCTG AGGACACGGCCTTATATTACTGTGCAAAAGCATTCTGGTTCGGG GAGTTATCGGGTTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCCT GGTCACCGTCTCCTCA	32
2C2轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTTTCCTGGA CAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGG TAGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAG CCCCAAACTCATAATTTATGCGGTCACTAGGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGAGCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCC CTGACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTA CTGCACCTCATATGCAGGCAACAACAAGGATGTCTTCGGAAGTG GGACCAAGGTCACCGTCCTA	33
2D12重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACAGCTTTAA CATCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAAC TATGCACAGAACTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACAC ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAAGTGAAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACCACTTTGGGGGGAA TTTTACTATGATATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCC TCA	34
2D12轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGTCTCCAGGCACCCTGTCCTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG CAGCGGGTACTCAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTC CCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAAAAGGGCCGCTGGCATC CCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCT CACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCTGTTTGCTACCTACCTCCGCCCTTCGGCCAAGGGACAC GACTGGAGATTAAA	35
3A2重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAG TAATTATGTTATGGAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATAC TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA	36

[0252]

	TTCCAAGAACACGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCAGAGTGGGAGTCT TCCTATGGTTCGGGGAATTATTATACAGATTACTTCTACTACTAC GCTATGGACGTCTGGGGCCAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTC A	
3A2轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAATCAGAGCCTCCT GCGTGGTATTAGATACAACATTTGGATTGGTACCTGCAGAAAC CAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGG CCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGCCACA GATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCTACCACCTTCGG CCAAGGGACACGACTGGAGATTA	37
3B4重	CAGGTGCAGCTGGAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCAC ACAGACCCTCACGCTGACCTGTTCTTCTCTGGGTTCTCACTCAC CACTACTGGAGTGACTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAA AGGCCTTGGAGTGGCTTGCACCTCATTTATTGGGATGATGATAAG CGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGA CACCTCCAAAACCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACATGGACC CTGTGGACACTGCCACATATTACTGTGCGCACTCCACCGGCTACT ATGATAGTAGTGGCTATCGAGGGGGCCCTTGATGCTTTTGCTGTCT GGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	38
3B4轻	CAGATTGTGGTGACTCAGTTTCCAGACTCCCCGGCTGTGTCTTTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTT ATACCACTCCAACAATAAAAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGA AACCAGGACAGCCTCCTAACCTGCTCATTTACTGGGCATCTGCC GACAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGTACACTTT TGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	39
3E23重	CAGGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGCCAGGACTGGTGAAAGCCTTC GGACACCCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCAAGTGACGCCCTCCG CAGCAGGAGTTATTACTGGGGCTGGGTCCGCCAGCCCCCGGGA AGGGATTGGAGTGGATTGGGACTGTCTCTTATAGTGGGGGCACC TACTACAACCCGTCCCTCCAGAGTCGAGTCACCGTGTCTGGTGGA CACGTCCAAGAACCACTTCTCCCTGAGGTTGAACTCTGTGACCGC CGCAGACGCGGCTGTTTATTACTGTGCGAGATCTTATTTCTATGA TGGCAGTGGTTACTACTACCTGAGCTACTTTGACTCCTGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	40
3E23轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGG AGGGACAGTCACTCTCACCTGTGCTTCCAGCACTGGAGCAGTCA CCAGTGGTCACTATCCAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAA CCACCCAGGGCCCTGATTTATAGCACAGACAACAAGCACTCCTG GACCCCTGCCCCGTTCTCAGGCTCCCTCCTAGGGGTCAAGGCTGC CCTGACACTGTCAGATGTACAGCCTGAGGACGAGGCTGACTATT ACTGCCTGCTCCATTTTGGTGGTGTCTGCTGGTCTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA	41
3H5重	CAGGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTCAACGTCTGGATTACCTTCAG GATGTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCCGTTATTTTAAACGATGGAGTTAAGAAATAT	42

[0253]

	TATGGAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCACCGTCTCCAGAGACAA TTCCAGGAACACCCTGTATCTGGAAATGAAAAGCCTGAGAGTCG ACGACACGGCTGCCTACTACTGTGCGAGAGACGGGATTCTTGAC CCCGAACGCGGTGACTACGGGGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGG AACCTTGGTCACCGTCTCCTCA	
3H5轻	CAGACTGTGGTGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACACAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAC CAGTTATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCAA AGCTCCTCATCTATGCTACATCCAGTTTGCAAAGTGGGCTCCCC CAAGGTTCAGTGGCAGTGGCTATGGGACAGAATTCCTCTCACC ATCAGTGGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACATACTACTGTCAA CAGAGTTACAGTTTTCTCGAACGTTCTGGCCAAGGGACCAAGGT GGAAATGGATA	43
3I21重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAACCTCTGGATTTCATCTTTGA TGATTATGCCATGTACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCC TGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGTGGAACATAGCC TATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA CGCCAAGAACTCCCTGTATTTGGAAATGAACAGTCTGAGAGCTG AGGACACGGCCTTGTATTACTGTGTAAGATCTTTACGGGTAC GATATTTTGACTGGTAATGGATATGATTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA	44
3I21轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGTCTTCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCAAAGTAATGGATACAACATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGC CAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGG CCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACA GATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCTCCGACGTTCTGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAA	45
3K11重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGTGAGGTGAAGAAGCCTGG GTCCTCGGTGAAGGTCCCCTGCAAGGCTTCTGGAGACACCCTCA GTTACTACGGAATCACTTGGGTGCGACGGGCCCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGACAGATCATCCCTTTCTTTGCTACAACAATC TCCGCACAGAAGTTCCAGGGCAGACTCACCATGACCGCGGAAGA ATCCACGAGCACTGGCTACATGGAGCGCACATTTTACATGGACT TGAGTAGCCTTAGACCTGAGGACACGGCCGTATACTACTGTGCG GGGGGCTACTATGGTTCGGGGAGTTCGGGGCGACTACGGTTTGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	46
3K11轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGG GCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCG GGGCAGGTTATGATGTAACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAACA GCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACAACAATCGGCCCTCAGG GGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATT ACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCTGAGTGGTTCTGGGAGTCTTC GGAAGTGGGACCGAGGTACCGTCTCCTCA	47
4B8重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCCTGACGTGCGCTGTTTCTGGTGACTCCATCGG CAGTAGAAGTTTCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGAAGTATCTATTATAATGGGACCACC	48

[0254]

	TACTACAAGCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCCTAGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTCTGACCG CCACAGACACGGGTGTCTATTACTGTGCGCGGGCGCCAACTAC TGTAATCCTTCCAGCTGCGCAGTTCACTGGTACTTCAATCTCTGG GGCCGTGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	
4B10重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGCTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACATATTTAC CAAATATGGTATCAGTTGGCTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGGTGGGATGGATCAGCGCTTACAATGAAAACACAAAC TATGCAGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCTTGACCACAGATGC ATCCACGAGCACGGCCTACATGGAGCTGAGGAACCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTATACTTCTGTGCGAGAGAAGTCTGGTTCGCG GAGTATATTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC A	49
8E22轻	CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGG AGGGACAGTCACTCTCACCTGTTCTGCCAACAGTGGAGCAGTCA CCAGTGATTACTATCCAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAA GCACCCAGGGCAGTATTTATAGTGCAAGCAACAAATTCTCCTG GACGCTGCCCCGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTG CCCTGACACTGTCAGGTGCGCAGCCTGAGGACGAGGCTGAGTAT TACTGCCTGGTCTACTCTGGTGTGGTGTGGTTTTTC GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAA	50
9A11轻	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGA CAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGG TGCTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAG CCCCCAAACCTCGTGATTTATGATGTCGCTAATCGGCCCTCAGGGA TTTCTGACCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCC TGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTAC TGCGGCTCATATAACAGCGACGTCTCGCCGTTTTTCAGCGGGGG GACCAAGCTGACCGTCCTCA	51
9D14重	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGTCTGAGTTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGCTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAC AAGTCATCCTATGAATTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCAACACCAAGACTGGGAACCTAACT TATGCCCAGGGCTTCACAGGACGGTTTGTCTTCTCCTTGGACACC TCTGTCAGGACGGCGTATCTGCAGATCAGCGGCCTAAAGGCTGA GGACACTGCCATTTATTACTGTGCGAGAGATGAGTATAGTGGCT ACGATTCGGTAGGGGTGTTCCGTGGTTCTTTTGACGACTTCTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	52

[0255] 表2-用于抗体可变区的蛋白质序列

[0256]

克隆	可变序列	SEQ ID NO:
1H12重	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISTYKGYTQYAQNFGQGRVTITTDTPATTVMELRSLRSD TAVYYCARVLSETGYFYFYFYGMMDVWGQGLVTVSS	53
1H12轻	QAVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGADYNVHWYQLLPGTAP KLLIYGNTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDSSLSASVFGGGTKLTVL	54
2B4重	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSTSYINWVRQAPGQGP	55

[0257]

	EWMGWIDTNTGNPTYAQDFAGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAGD TAVYYCATYYVDLWGSYRQDYYGMDVWGH	
2B4轻	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSNIGSNPNVNWYQMVPGTAPK LLLYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYCAV WDDSLSGRWVFGGGTKLTVL	56
2H1重	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISTYNGDTNYAQKFQGRVTLTTETSTSTAYMELRRLRSD DTAVYYCARDFEFPGDCSGGSCYSRFIYQHNDMDVWGHGTLTVT SSAS	57
2H1轻	QAVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNHYVSWYQHLPGTAPK LLIYDNYKRPSVIPDRFSASKSGASATLGIHGLQTGDEADYYCGTW DSSLSAVVFGGGTKLTVL	58
3E23重	QVQLVQSGPGLVKPSDTLSLTCSVSSDALRSRYYWGWVRQPPGK GLEWIGTVSYSGGTYYNPSLQSRVTVSVDTSKNHFSRLNSVTAA DAAVYYCARSYFYDGSYYYLSYFDSWGQGLTVTVSS	59
3E23轻	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGHYPNWFQKPGQP PRALIYSTDNKHSWTPARFSGSLLGVKAALTLSDVQPEDEADYYC LLHFGGVVFGGGTKLTVL	60
3N23重	QVQLVQSGGGVVQPGRLSLSCAVSGFTFSNYAMHWVRQAPGKG LDWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQVNSLRA EDTAVYYCARGDYVLDYWGQGLTVTVSS	61
3N23轻	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSIPSYLNWYQQKPGKAPKV LIYATSTLEAGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYN TGIFTFGPGTKVDIK	62
4J14重	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTSSTYAIWVRQAPGQGL EWMGGSIPVFATVNYAQKFQGRLTITADESTSTVYMELSSLRSED AVYFCASPYCSSMNCYTTFYFDFWGGQGLTVTVSS	63
4J14轻	QAVVTQPASVFGFPGQSITISCTGTSSDFGTNYVSWYQQHPGQAP KLMIFDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEASYC TSGSTLYGGGTKLTVL	64
4J21重	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYSTSYINWVRQAPGQGP EWMGWIDTNTGNPTYAQDFAGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAGD TAVYYCATYYVDLWGSYRQDYYGMDVWGHGTLTVTVSS	65
4J21轻	QSVVTQPPSVSGTPGQGVITISCSGSSNIGSNPNVNWYQMVPGTAPK LLLYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYCAV WDDSLSGRWVFGGGTKLTVL	66
4N12重	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYILSKLSVHWVRQAPGKG LEWMGGSEREDGETVYVYQKFQGRISLTEDTSIETAYMELSSLSED TAVYYCATGGFWSMIGGNGVDYWGQGLTVTVSS	67
4N12轻	QAVVTQSPSSLPASVGDRVTITCRASQDIRNNLGWYQQKPGKAPE RLIYGTSNLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCLQHNS YPPTFGRGTKVEIK	68
5M16重	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFTSYFMHWVRQAPGQG LEWMAITYPGGGSPSYAPQFQGRLTMTDDTSATTVYMDLSDLTSK DTAVYYCARGAHRSIGTTPLDSWGQGLTVTVSSASFK	69
5O14重	QVQLVQSGGRVVQAGRLRLSCAASGFTFSMYGVHWVRQAPGKG LEWVAVIWNDGSKEYYGDSVKGRFTISRDNSENRLTYLQMNSLRV DDTAVYFCARDGIPDPERGDYGGLDYWGQGLTVTVSS	70
5O14轻	QTVVTQFPSSPFASVGDTVITICRARQSISSYVNWYQQKPGKAPKL LIYATSSLQSGVPSRFSGSGYGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQSYS FPRTFGQGTKVEIK	71

[0258]

8G18重	QVQLVQSGAQVKKPGSSVKVSCKPSGGTFNNNGISWVRQAPGQG LEWMGGIVPNFGTPTYGQDFQGRVTITADESTSTVFLELTRLSDD TAVYFCARGRTAVTPMQLGLQFYFDFWGRGTLTVSS	72
8G18轻	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSANSGAVTSDYYPNWFQKPGQA PRALIYSASNKFSWTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYYCL VYSGDGVVFGGGTKLTV	73
1I9重	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDNSVHWVRQAPGQG FEWMGRINPNTGVSTSAQKFQGRVTMTDRDTSISTTYMELSSLRSD TAVYYCAREENDSSGYLWGQGTLLTVSS	74
1I9轻	QIVVTQSPSSLFASVGDRVITICRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASSLESQVPSRFGGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYRTP WTFGQGTKVDIK	75
1L1重	QVQLVQSGP.TLVKPTQTLTLCTFSGFSLISGVGVGWIRQPPGKA LEWLALIYWDDDKRYSPLKSRLTITKDTSENQVVLMTNMDPVD TATYYCAHSMTKGGAIYGQAYFEYWGQGTLLV	76
1L1轻	PSPALEPDSVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIYDVTDPRPSGVSNRF SASKSANTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSST	77
1M9重	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKG LEWMGGFEPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSRDTAYMELSSLRSE DTAVYYCTTDQVYYRSGSYSGYVDYWGQGTLLV	78
1O5重	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGRTFSSYVISWVRQAPGQGL EWMGGIPLFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSDDT AVYYCARGAQLYYNDGSGYIF DYWGQGALV	79
1O6重	QVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFSFISSAVQWVRQARGQRL EWIGWIVVASANTNYAQKFRERVITRDMSTNTAYMELTSLRSED TAVYYCAAHRSPCSGGDSCYSLYYGMDVWGQGTLLTVSS	80
2A2重	QVQLVQSGGGLVPPGSLRLSCTASGFTVSNYGMSWVRQTPGKG LEWVSTISTSSGRTFYADSVEGRFTISGDNSKNTLYLQMNSLRVED TAVYYCAKGPFGGDFDYWGQGTLLTVSS	81
2A2轻	QAVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVAIYLAZYQQKPGQAPR LLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRG NWQYTFGQGTKLEIK	82
2C2重	QVQLVQSGGGLVQPRSLTLSCAASGFTFDVYAMHWVRQAPGKG LEWVAGISWNSGSGVGYADSMKGRFTISRDNKNSLYLQINSLRAE DTALYYCAKAFWFGELSGYGMVWGQGTLLTVSS	83
2C2轻	QAVVTQPPS.ASGFPGQSVTISCTGTSSDVGSYNYVSWYQQHPGKA PKLIYAVTRRPSGVPERFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCTS YAGNNKDVFGTGTKVTVL	84
2D12重	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFNIYGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARPLWGEFYDIWGQGTLLTVSS	85
2D12轻	QAVVTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSGYSAWYQQKPGQAP RLLIYGASKRAAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLF ATSPPPFGQGTTRLEIK	86
3A2重	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSNYVMEWVRQAPGKG LEWVAVISYDGSNKYYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSEWESSYSGSNYYTDYFYYYAMDVWGPGLTVTS S	87
3A2轻	QAVVTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSNQSLLRGIRYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSATDFTLKISRVEAEDVGVYY	88

[0259]

	CMQALQTPPTFGQGTRLEIK	
3B4重	QVQLEESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLTTTGVTVGWIRQPPGKAL EWLALIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVD ATYYCAHSTGYDSSGYRGALDAFAVWGQGLVTVSS	89
3B4轻	QIVVTQFPDSPA VSLGERATINCKSSQSVLYHSNNKNYLAWYQQK PGQPPNLLIYWASARQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYYSTPYTFGQGTKLEIK	90
3E23重	QVQLVQSGPGLVKPSDTLSLTCSVSSDALRSRSYYWGWVRQPPGK GLEWIGTVSYSGGTYYNPSLQSRVTVSVDTSKNHFSRLNSVTAA DAAVYYCARSYFYDGSYYYLSYFDSWGQGLVTVSS	91
3E23轻	QAVVTQEPS.LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGHYPNWFQQKPGQP PRALIYSTDNKHSWTPARFSGSLLGVKAALTLSDVQPEDEADYYC LLHFGGVVVFGGGTKLTVL	92
3H5重	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCSTSGFTFRMYGMHWVRQAPGKG LEWVA VIFNDGVKKYYGDAVKGRFTVSRDNSRNTLYLEMKSLRV DDTAAYYCARGIPDPERGDYGGLDYWGQGLVTVSS	93
3H5轻	QTVVTQSPSSLSASVGDVTITCRASQSITSYLNWYQQKPGKAPKL LIYATSSLQSGLP SRFSGSGYGTEFTLTISGLQPEDFATYYCQSYSF PRTFGQGTKVEMD	94
3I21重	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCATSGFIFDDYAMYWVRQAPGKG LEWVSGISWNSGNIAYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLEMNSLRAE DTALYYCVKDLYGYDILTGNNGYDYWGQGLVTVSS	95
3I21轻	QAVVTQSSLSLPVTPGEPASISCRSSQSLQSNNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CMQALQTPPTFGQGTKVEIK	96
3K11重	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVPCKASGDTLSYYGITWVRRAPGQG LEWMGQIIPFFATTISAQKFQGRLTMTAEESTSTGYMERTFYMDLS SLRPEDTAVYYCAGGYGSGSSGDYGLDVWGQGLVTVSS	97
3K11轻	QAVVTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQLPGTA PKLLIYGNNNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDADYYCQ SYDSSLSGSGVFGTGTEVTVL	98
4B8重	QVQLVQSGPGLVKPSETLSLTCAVSGDSIGSRSFYWGWRQPPGKG LEWIGSIYYNGTTYKPSLKSRTISLDTSKNQFSLRLSSLTATDTG VYYCARAPTYCSPSSCAVHWYFNLWGRGTLVTVSS	99
4B10重	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSKASGYIFTKYGISWLRQAPGQGL EWVGWISAYNENTNYAEKFQGRVLT TDASTSTAYMELRNLRSD DTAVYFCAREVWFAEYIYWGQGLVTVSS	100
9A11轻	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAP KLVIYDVANRPSGISDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCGS YTSDVSPVFSGGTKLTVL	101
9D14重	QVQLVQSGSELKKPGASVKLSCKASGYTFTSHPMNWVRQAPGQG LEWMGWINTKTGNLTYAQGFTGRFVFSLDTSVRTAYLQISGLKAE DTAIYYCARDEYSGYDSVGVFRGSFDDFYGMDVWGQGLVTVSS	102

[0260] 表3-CDR重链序列

[0261]

抗体	CDRH1 (SEQ ID NO:)	CDRH2 (SEQ ID NO:)	CDRH3 (SEQ ID NO:)
1H12	GYSFTSYG (103)	ISTYKGYT (104)	ARVLSETGYFYYYYYGMDV (105)

[0262]

2B4	GYSFTSYS (106)	IDTNTGNP (107)	ATYYVDLWGSYRQDYYGMDV (108)
2H1	GYTFTSYG (109)	ISTYNGDT (110)	ARDFEFPGDCSGGSCYSRFIYQHNDMDV (111)
3E23	SDALRSRSYY (112)	VSYSGGT (113)	ARSYFYDGSYYYLSYFDS (114)
3N23	GFTFSNYA (115)	IWYDGSNK (116)	ARGDYVLDY (117)
4J14	GGTSSTYA (118)	SIPVFATV (119)	ASPYCSSMNCYTTFYYFDF (120)
4J21	GYSFTSYS (121)	IDTNTGNP (122)	ATYYVDLWGSYRQDYYGMDV (123)
4N12	GYILSKLS (124)	SEREDGET (125)	ATGGFWSMIGGNGVDY (126)
5M16	GYTFTSYF (127)	TYPGGGSP (128)	ARGAHRSIGTTPLDS (129)
5O14	GFTFSMYG (130)	IWNDGSKE (131)	ARDGIPDPERGDYGGLDY (132)
8G18	GGTFNNNG (133)	IVPNFGTP (134)	ARGRTAVTPMQLGLQFYFDF (135)
1I9	GYTFTDNS (136)	INPNTGVS (137)	AREENDSSGYL (138)
1L1	GFSLSISGVG (139)	IYWDDDK (140)	AHSMTKGGAIYGQAYFEY (141)
1M9	GYTLTELS (142)	FEPEDEGET (143)	TTDQVYYRSGSYSGYVDY (144)
1O5	GRTFSSYV (145)	IIPLFSTA (146)	ARGAQLYNDGSGYIFDY (147)
1O6	GFSFISSA (148)	IVVASANT (149)	AAEHRSPCSGGDSCYSLYYGMDV (150)
2A2	GFTVSNYG (151)	ISTSSGRT (152)	AKGPFGGDFDY (153)
2C2	GFTFDVYA (154)	ISWNSGSV (155)	AKAFWFGELSGYGMDV (156)
2D12	GYSFNIYG (157)	ISAYNGNT (158)	ARPLWGEFYDI (159)
3A2	GFTFSNYV (160)	ISYDGSNK (161)	ARSEWESSYSGNYYTDYFYYYAMDV (162)
3B4	GFSLTGTGT (163)	IYWDDDK (164)	AHSTGYYDSSGYRGALDAFAV (165)
3E23	SDALRSRSYY (166)	VSYSGGT (167)	ARSYFYDGSYYYLSYFDS (168)
3H5	GFTFRMYG (169)	IFNDGVKK (170)	ARDGIPDPERGDYGGLDY (171)
3I21	GFIFDDYA (172)	ISWNSGNI (173)	VKDLYGYDILTGNNGYDY (174)
3K11	GDTLSYYG (175)	IIPFFATT (176)	TAVYYCAGGYGSGSSGDYGLDV (177)
4B8	GDSIGRSFY (178)	IYYNGTT (179)	ARAPTYCSPSSCAVHWYFNL (180)

[0263]	4B10	GYIFTKYG (181)	ISAYNENT (182)	AREVWFAEYIY (183)
	9D14	GYTFTSHP (184)	INTKTGNL (185)	ARDEYSGYDSVGVERGSFDDFYGMDV (186)

[0264] 表4-CDR轻链序列

[0265]

抗体	CDRL1(SEQ ID NO:)	CDRL2(SEQ ID NO:)	CDRL3(SEQ ID NO:)
1H12	SSNIGADYN (187)	GNT (188)	QSYDSSLSASV (189)
2B4	SSNIGSNP (190)	TNN (191)	AVWDDSLSGRWV (192)
2H1	SSNIGNHY (193)	DNY (194)	GTWDSLSAVV (195)
3E23	TGAVTSGHY (196)	STD (197)	LLHFGGVVV (198)
3N23	QSIPSY (199)	ATS (200)	QQSYNTGIFT (201)
4J14	SSDFGTyny (202)	DVS (203)	SSYTSGSTLYGGG (204)
4J21	SSNIGSNP (205)	TNN (206)	AVWDDSLSGRWV (207)
4N12	QDIRNN (208)	GTS (209)	LQHNSYPPT (210)
5O14	QSISSY (211)	ATS (212)	QQSYSPRT (213)
8G18	SGAVTSDYY (214)	SAS (215)	LVYSGDGVV (216)
1I9	QSISTY (217)	AAS (218)	QQSYRTPWT (219)
1L1	DSDVGGYNY (220)	DVT (221)	SSYTSSSTLV (222)
2A2	QSVAIY (223)	DAS (224)	QQRGNWQYT (225)
2C2	SSDVGSYNY (226)	AVT (227)	TSYAGNNKDV (228)
2D12	QSVSSGY (229)	GAS (230)	QLFATSPPP (231)
3A2	QSLLRGIRYNY (232)	LGS (233)	MQALQTPTT (234)
3B4	QSVLYHSNNKNY (235)	WAS (236)	QQYYSTPYT (237)
3E23	TGAVTSGHY (238)	STD (239)	LLHFGGVVV (240)
3H5	QSITSY	ATS	QQSYSPRT

[0266]

	(241)	(242)	(243)
3I21	QSLQSNNGYNY (244)	LGS (245)	MQALQTPPT (246)
3K11	SSNIGAGYD (247)	GNN (248)	QSYDSSLGSGV (249)
9A11	SSDVGAYNY (250)	DVA (251)	GSYTSDVSPV (252)

[0267] 表5-切昆贡亚热病毒特异性人单克隆抗体的特征

[0268]

mAb ¹	IgG亚类 ²	λ/κ 轻链 ²	与E2胞内结构域 的ELISA结合 (10 $\mu\text{g/mL}$) ³	针对CHIKV VRP的中 和 (毒株SL15649) ⁴ 以 ng/mL ⁵ 表示的 EC_{50} [95%置信区间]
2H1	IgG2	λ	++	8 [6 - 10]
4N12	IgG2	κ	-	8 [7 - 10]
2B4	IgG1	λ	++	14 [11 - 17]
4J21	IgG1	λ	++	5 [4 - 6]
5M16	IgG1	κ	+++	5 [4 - 6]
9D14	IgG1	λ	+++	6 [5 - 7]
1H12	IgG1	λ	+++	17 [14 - 20]
8E22	IgG1	λ	++	17 [14 - 19]
8G18	IgG1	λ	++	17 [14 - 19]
10N24	IgG1	κ	-	21 [17 - 26]
8I4	IgG1	κ	+++	8 [5 - 14]
3N23	IgG1	κ	-	25 [21 - 30]
5O14	IgG1	κ	+++	38 [30 - 47]
4J14	IgG1	λ	++	23 [20 - 26]
3E23	IgG2	λ	-	11 [9 - 13]
1L1	IgG1	λ	+/-	18 [15 - 22]
3B4	IgG3	κ	-	>
4B8	IgG1	λ	+++	0.6 [0.4 - 0.8]
4G20	IgG1	λ	-	95 [60 - 160]

[0269]

1O5	IgG1	λ	-	138 [110 - 170]
1O6	IgG3	λ	-	5,200 [4,100 - 6,600]
2L5	NT	NT	-	4,600 [2,400 - 9,500]
3A2	IgG1	κ	+++	1,300 [830 - 1,900]
5F19	IgG1	λ	+++	>
1M9	IgG1	κ	-	>
1I9	IgG1	κ	-	>
4B10	IgG1	κ	-	>
2C2	IgG1	λ	-	>
2D12	IgG1	κ	-	>
5N23	IgG1	λ	+++	>
鼠 CHK-152	IgG2c	κ	-	3 [2 - 4]

[0270] ¹抗体顺序反映抗体在针对不同基因型的临床CHIKV分离株的中和测定中的效力程度和广度的水平。

[0271] ²免疫球蛋白的同种型、亚型和轻链使用通过ELISA来确定。NT表示由于B细胞系生长不良而未测试。

[0272] ³(-)表示没有可检测的结合[OD<0.1]; (+/-)表示弱的结合[OD0.31-0.499]; (++)表示中度结合[OD 0.5-0.99]; (+++)表示强的结合[OD>1.0]。

[0273] ⁴显示的值表示来自两个或更多个独立实验的组合数据。

[0274] ⁵中和50%病毒的浓度(ng/mL) (EC₅₀)。(>)表示EC₅₀值大于所测试的最高mAb浓度(10μg/ml)。N.D.=未完成的。

[0275] 表6-切昆贡亚热病毒特异性人单克隆抗体的主要抗原性位点

[0276]

mAb ¹	纯化的E2蛋白的 竞争结合组 ²	诱变绘图	
		E2结构域 ³	当改变为丙氨酸时，注 意到结合降低的E2残 基
2H1	低结合	E2-DA	R80, T116
4N12	NT	拱	D250
2B4	低结合	NoReduct ##	-
4J21	低结合	NoReduct	-
5M16	2	Arch	G253
9D14	2	NoReduct	-

[0277]

1H12	1/2	DA/B, Arch	T58, D59, D60, R68, D71, I74, D77, T191, N193, K234
8E22	低结合	DA, Arch	H62, W64, R68, H99, D117, I255
8G18	低结合	DA	H62, W64, D117
10N24	NT	DA,B	W64, D71, R80, T116, D117, I121, N187, I190
8I4	NSF Ab	DB, Arch	M171, Q184, I190, N193, V197, R198, Y199, G209, L210, K215, K234, V242, I255
3N23	NT	DA, Arch	D60, R68, G98, H170, M171, K233, K234
5O14	2	NoReduct	-
4J14	低结合	DA/B	D63, W64, T65, R80, I121, A162, N193
3E23	NT	DA	W64
1L1	低结合	Arch	G253
3B4	NT	DB	V192, Q195
4B8	2	NoReduct	-
4G20	NT	DB	D174, R198, Y199, K215
1O5	NT	DA	W64, T65
1O6	2	DA	R80
2L5	NT	NoReduct	-
3A2	3	DB	I190, R198, Y199, G209, L210, T212
5F19	4	DA	H18
1M9	NT	DA, Arch	R36, H62, R80, Q146, E165, E166, N231, D250, H256
1I9	NT	E2	尚无定论
4B10	NT	NoReduct	-
2C2	NT	NoReduct	尚无定论
2D12	NT	E2	尚无定论
5N23	1	DA, Arch	E24, D117, I121
鼠CHK-152	NT	E2-DA, E2-DB	D59, W235, A11, M74, G194, N193, T212, H232 ⁴

[0278] ¹抗体顺序反映抗体在针对不同基因型的临床CHIKV分离株的中和测定中的效力程度和广度的水平。

[0279] ²显示的值表示来自两个独立实验的组合数据。低结合表明在生物传感器上用于评估竞争的不完全mAb与E2结合。NT表示未测试,因为Ab在ELISA中不结合E2胞外域;NSF Ab表示mAb供应不足。

[0280] ³NotReact表明mAb不与野生型包膜蛋白反应,不能在该系统中测试。NoReduct表明mAb确实与野生型E蛋白结合,但是对于任何突变体没有观察到可再现的减少。DA表示结构域A;DB表示结构域B;Arch指示拱1、拱2或两者。

[0281] ⁴在以前的低温EM重建中通过与单克隆抗体接触鉴定的残基。

[0282] 表7-切昆贡亚热病毒特异性人单克隆抗体的体外中和效力和广度

[0283]

mAb ¹	针对指定的基因型和毒株的CHKV中和* EC ₅₀ , ng/mL ² (95%置信区间)			
	西非基因型	ECSA基因型	亚洲基因型	
	NI 64 IbH 35 毒株	LR2006 OPY1 (LR)毒株	RSUI毒株	2014加勒比 99659毒株
2H1	3.7 (3.3-4.3)	5.6 (4.9-6.3)	5.9 (5.3-6.7)	5.5 (4.7-6.5)
4N12	2.5 (2.0-3.1)	4.0 (3.3-5.0)	6.5 (5.7-7.3)	7.3 (5.9-9.2)
2B4	3.2 (2.8-3.7)	5.6 (4.6-6.7)	6.5 (5.6-7.7)	7.0 (6.0-8.2)
4J21	5.2 (4.3-6.4)	7.4 (6.6-8.3)	7.7 (7.0-8.6)	7.2 (5.3-9.8)
5M16	6.0 (5.5-6.6)	5.9 (5.0-6.8)	8.4 (6.7-10.4)	11.7 (9.7-14.1)
9D14	2.1 (1.6-2.7)	2.9 (2.3-3.7)	6.3 (4.7-8.4)	86.0 (31.5-235)
1H12	3.0 (2.5-3.5)	7.5 (6.7-8.4)	11.7 (9.3-14.8)	11.6 (8.2-16.2)
8E22	8.2 (7.0-9.7)	7.2 (6.4-8.3)	42.5 (30.8-58.5)	138.9 (64.7-298)
8G18	4.7 (4.1-5.3)	7.3 (6.3-8.4)	34.9 (24.9-48.9)	52.4 (24.1-114)
10N24	7.9 (6.9-9.0)	9.5 (8.2-11.0)	15.9 (13.2-19.2)	23.6 (18.3-30.5)
8I4	6.9 (3.8-12.3)	6.2 (4.5-8.4)	153 (78-299)	>
3N23	6.0 (5.0-7.2)	10.1 (8.9-11.5)	14.1 (11.6-17.1)	8.7 (7.0-10.9)
5O14	6.7 (5.5-8.3)	12.1 (10.9-13.5)	17.3 (14.2-21.1)	6.2 (5.3-7.2)
4J14	12.9 (11.2-15.0)	17.7 (16.1-19.4)	23.1 (20-27)	23.0 (18.5-28.4)
3E23	19.4 (15.2-25.0)	18.7 (16.3-21.5)	36.0 (30.3-42.9)	38.0 (30.3-47.5)
1L1	18.6 (15.5-22.4)	24.2 (21.3-27.5)	34.3 (29-40.7)	N.D.
3B4	18.7 (10.7-32.8)	29.6 (18.7-46.8)	271 (144-511)	N.D.
4B8	22.8 (12.4-41.8)	28.1 (19.8-39.9)	234 (142-386)	N.D.
4G20	22.3 (17.3-29.0)	34.9 (28.2-43.8)	131.4 (88.5-195)	N.D.

[0284]	1O5	30.1 (22.6-35.3)	37.6 (32.6-43.4)	48.9 (37.8-63.2)	N.D.
	1O6	61.7 (50.8-74.8)	57.5 (48.8-68.1)	N.D.	N.D.
	2L5	1,076 (748-1,548)	2,361 (1,460-3,819)	5,632 (3,904-8,128)	N.D.
	3A2	1,566 (1,111-2,207)	1,396 (952-2,046)	>	N.D.
	5F19	>	9,064 (2,911-28,249)	>	N.D.
	1M9	>	>	6,187 (2,795-13,709)	N.D.
	1I9	>	>	>	N.D.
	4B10	>	>	>	N.D.
	2C2	>	>	>	N.D.
	2D12	>	>	>	N.D.
	5N23	>	>	>	N.D.
	鼠 CHK-152				

[0285] ¹抗体顺序反映抗体在针对不同基因型的临床CHIKV分离株的中和测定中的效力程度和广度的水平。

[0286] ²中和50%病毒的浓度 (ng/mL) (EC₅₀)。(>)表示EC₅₀值大于所测试的最高mAb浓度 (10μg/ml)。N.D. = 未完成的。

[0287] *****

[0288] 本文公开和要保护的所有组合物和方法都可以根据本公开制造和进行而不需要过多的实验。尽管已经根据优选的实施例描述了本公开内容的组合物和方法,但是对于本领域的技术人员显而易见的是,在不脱离本公开的概念、精神和范围的情况下,可以将变化应用于本文所述的组合物和方法以及该方法的步骤或步骤的顺序。更具体地,将显而易见的是,化学和生理学上相关的某些试剂可以代替本文所述的试剂,同时将获得相同或相似的结果。对本领域技术人员显而易见的所有这些类似的替代和修改都被认为在由所附权利要求限定的本公开的精神、范围和概念之内。

[0289] 综上所述,本申请包括但不限于以下项:

[0290] 1. 检测受试者中的切昆贡亚热病毒的方法,其包括:

[0291] (a) 使来自所述受试者的样品与具有分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列的抗体或抗体片段接触;和

[0292] (b) 通过所述抗体或抗体片段与所述样品中的E2的结合检测所述样品中的切昆贡亚热病毒糖蛋白E2。

- [0293] 2. 项1的方法,其中,所述样品是体液。
- [0294] 3. 项1-2的方法,其中,所述样品是血液、痰液、眼泪、唾液、粘液或血清、尿液或粪便。
- [0295] 4. 项1-3的方法,其中,检测包括ELISA、RIA或蛋白质印迹。
- [0296] 5. 项1-4的方法,其进一步包括第二次进行步骤(a)和(b),和确定与第一次检测相比E2水平的变化。
- [0297] 6. 项1-5的方法,其中,所述抗体或抗体片段通过如表1所示的克隆配对可变序列编码。
- [0298] 7. 项1-5的方法,其中,所述抗体或抗体片段通过与如表1所示的克隆配对可变序列具有70%、80%或90%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0299] 8. 项1-5的方法,其中,所述抗体或抗体片段通过与如表1所示的克隆配对序列具有95%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0300] 9. 项1-5的方法,其中,所述抗体或抗体片段包含根据来自表2的克隆配对序列的轻链和重链可变序列。
- [0301] 10. 项1-5的方法,其中,所述抗体或抗体片段包含与来自表2的克隆配对序列具有70%、80%或90%同一性的轻链和重链可变序列。
- [0302] 11. 项1-5的方法,其中,所述抗体或抗体片段包含与来自表2的克隆配对序列具有95%同一性的轻链和重链可变序列。
- [0303] 12. 项1-11的方法,其中,所述抗体片段是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。
- [0304] 13. 一种治疗感染有切昆贡亚热病毒的受试者,或降低处于感染切昆贡亚热病毒风险的受试者的感染可能性的方法,其包括向所述受试者递送抗体或抗体片段,所述抗体或抗体片段具有分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列。
- [0305] 14. 项13的方法,所述抗体或抗体片段通过如表1所示的克隆配对轻链和重链可变序列编码。
- [0306] 15. 项13-14的方法,所述抗体或抗体片段通过与如表1所述的具有95%同一性的克隆配对轻链和重链可变序列编码。
- [0307] 16. 项13-14的方法,其中,所述抗体或抗体片段通过与来自表1的克隆配对序列具有70%、80%或90%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0308] 17. 项13的方法,其中,所述抗体或抗体片段包含根据来自表2的克隆配对序列的轻链和重链可变序列。
- [0309] 18. 项13的方法,其中,所述抗体或抗体片段包含与来自表2的克隆配对序列具有70%、80%或90%同一性的轻链和重链可变序列。
- [0310] 19. 项13的方法,通过与来自表2的克隆配对序列具有95%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0311] 20. 项13-19的方法,其中,所述抗体片段是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。
- [0312] 21. 项13-20的方法,其中,所述抗体是IgG。
- [0313] 22. 项13-19的方法,其中,所述抗体是嵌合抗体。

- [0314] 23. 项13-22的方法,其中,所述抗体或抗体片段在感染前施用。
- [0315] 24. 项13-22的方法,其中,所述抗体或抗体片段在感染后施用。
- [0316] 25. 项13-24的方法,其中,递送包括抗体或抗体片段施用,或使用编码所述抗体或抗体片段的RNA或DNA序列或者载体进行遗传递送。
- [0317] 26. 一种单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片段的特征在于分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列。
- [0318] 27. 项26的单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片段通过根据来自表1的克隆配对序列的轻链和重链可变序列编码。
- [0319] 28. 项26的单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片段通过与来自表1的克隆配对序列具有至少70%、80%或90%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0320] 29. 项26的单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片段通过与来自表1的克隆配对序列具有至少95%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0321] 30. 项26的单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片段包含根据来自表2的克隆配对序列的轻链和重链可变序列。
- [0322] 31. 项26的单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片段包含与来自表2的克隆配对序列具有95%同一性的轻链和重链可变序列。
- [0323] 32. 项26-31的单克隆抗体,其中,所述抗体片段是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。
- [0324] 33. 项26-31的单克隆抗体,其中,所述抗体是嵌合抗体,或靶向除糖蛋白之外的切昆贡亚热病毒抗原的双特异性抗体。
- [0325] 34. 项26-33的单克隆抗体,其中,所述抗体是IgG。
- [0326] 35. 项26-34的单克隆抗体,其中,所述抗体或抗体片段进一步包含细胞穿透肽和/或是内抗体。
- [0327] 36. 一种编码抗体或抗体片段的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段的特征在于分别来自表3和4的克隆配对重链和轻链CDR序列。
- [0328] 37. 项36的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段通过根据来自表1的克隆配对序列的轻链和重链可变序列编码。
- [0329] 38. 项36的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段通过与来自表1的克隆配对可变序列具有至少70%、80%或90%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0330] 39. 项36的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段通过与来自表1的克隆配对可变序列具有95%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0331] 40. 项36的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段包含根据来自表2的克隆配对序列的轻链和重链可变序列。
- [0332] 41. 项36的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段通过与来自表2的克隆配对可变序列具有至少70%、80%或90%同一性的轻链和重链可变序列编码。
- [0333] 42. 项36的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段包含与来自表2的克隆配对序列具有95%同一性的轻链和重链可变序列。
- [0334] 43. 项36-42的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体片段是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。

- [0335] 44. 项36-43的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体是嵌合抗体。
- [0336] 45. 项36-43的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体是IgG。
- [0337] 46. 项36-45的杂交瘤或工程细胞,其中,所述抗体或抗体片段进一步包含细胞穿透肽和/或是内抗体。
- [0338] VII. 参考文献
- [0339] 以下参考文献,就它们提供了示例性程序或对本文所示的示例性程序补充的其他细节来说,通过引用明确地并入本文。
- [0340] “Antibodies: A Laboratory Manual,” Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY, 1988.
- [0341] Abbondanzo等, Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 12(4), 480-489, 1990.
- [0342] Allred等, Arch. Surg., 125(1), 107-113, 1990.
- [0343] Atherton等, Biol. of Reproduction, 32, 155-171, 1985.
- [0344] Austin等, PLoS Pathog 8, e1002930, 2012.
- [0345] Brehin, 等, Virology 371:185-195, 2008.
- [0346] Brown等, J. Immunol. Meth., 12;130(1), :111-121, 1990.
- [0347] Campbell, In: Monoclonal Antibody Technology, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Vol.13, Burden and Von Knippenberg, Eds. pp.75-83, Amsterdam, Elsevier, 1984.
- [0348] Capaldi等, Biochem. Biophys. Res. Comm., 74(2):425-433, 1977.
- [0349] CDC, Chikungunya in the Americas. (Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services). world-wide-web at cdc.gov/chikungunya/geo/americas.html, 2014.
- [0350] CDC, Chikungunya virus (Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services). world-wide-web at cdc.gov/media/releases/2013/p1218-chikungunya.html, 2013.
- [0351] Christian等, Proc Natl Acad Sci U S A, 110:18662-18667, 2013.
- [0352] Chu等, Deciphering the protective role of adaptive immunity to CHIKV/ IRES a novel candidate vaccine against Chikungunya in the A129 mouse model. Vaccine 31:3353-3360, 2013.
- [0353] Couderc等, J. Infect. Dis. 200, 516-523, 2009.
- [0354] De Jager等, Semin. Nucl. Med. 23(2), 165-179, 1993.
- [0355] Dholakia等, J. Biol. Chem., 264, 20638-20642, 1989.
- [0356] Doolittle and Ben-Zeev, Methods Mol. Biol., 109, :215-237, 1999.
- [0357] Edwards & Brown, J. Gen. Virol. 67(Pt 2), 377-380, 1986.
- [0358] Edwards等, J. Gen. Virol. 67(Pt 2), 377-380, 1986.
- [0359] Fong等, J. Virol. 88:14364-14379, 2014.
- [0360] Fric等, J. Infect. Dis. 207:319-322, 2013.
- [0361] Gefter等, Somatic Cell Genet., 3:231-236, 1977.
- [0362] Goh等, Clin. Immunol. 149:487-497, 2013.

- [0363] Gulbis and Galand, Hum. Pathol. 24(12), 1271-1285, 1993.
- [0364] Guo等, Sci. Transl. Med. 3:99ra85, 2001.
- [0365] Hallengard, 等, J. Virol. 88:13333-13343, 2014.
- [0366] Hawman等, J. Virol. 87, 13878-13888, 2013.
- [0367] Hong等, J. Virol. 87:12471-12480, 2013.
- [0368] Kam等, EMBO Mol. Med. 4, 330-343, 2012b.
- [0369] Kam等, J. Virol. 86, 13005-13015, 2012a.
- [0370] Kam等, PLoS One 9, e95647, 2014.
- [0371] Khatoon等, Ann. of Neurology, 26, 210-219, 1989.
- [0372] Kielian等, Viruses 2:796-825, 2010.
- [0373] King等, J. Biol. Chem., 269, 10210-10218, 1989.
- [0374] Kohler and Milstein, Eur. J. Immunol., 6, 511-519, 1976.
- [0375] Kohler and Milstein, Nature, 256, 495-497, 1975.
- [0376] Krause等, J. Immunol. 187:3704-3711, 2011b.
- [0377] Krause等, J. Virol. 84:3127-3130, 2010.
- [0378] Krause等, J. Virol. 85:10905-10908, 2011a.
- [0379] Krause等, J. Virol. 86:6334-6340, 2012.
- [0380] Kyte and Doolittle, J. Mol. Biol., 157(1):105-132, 1982.
- [0381] Lanciotti&Valadere, Emerg Infect Dis 20, 2014.
- [0382] Lee等, PLoS Pathog. 7:e1002390, 2011.
- [0383] Levitt等, Vaccine 4, 157-162, 1986.
- [0384] Lum等, J. Immunol. 190:6295-6302, 2013.
- [0385] Mainou等, MBio 4, 2013.
- [0386] Masrinoul等, Virology 464-465, 111-117, 2014.
- [0387] Messer等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111:1939-1944, 2014.
- [0388] Morrison等, Am J Pathol, 178:32-40, 2011.
- [0389] Nakamura等, In: Enzyme Immunoassays: Heterogeneous and Homogeneous Systems, Chapter 27, 1987.
- [0390] O'Shannessy等, J. Immun. Meth., 99, 153-161, 1987.
- [0391] Paes等, J. Am. Chem. Soc., 131:6952-6954, 2009.
- [0392] Pal等, J. Virol. 88:8213-8226, 2014.
- [0393] Pal等, PLoS Pathog 9, e1003312, 2013.
- [0394] Persic等, Gene 187:1, 1997
- [0395] Potter and Haley, Meth. Enzymol., 91, 613-633, 1983.
- [0396] Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., 3:624-652, 1990.
- [0397] R.C.Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014.
- [0398] Schilte等, PLoS Negl. Trop. Dis. 7:e2137, 2013.
- [0399] Selvarajah等, PLoS Negl. Trop. Dis. 7:e2423, 2013.
- [0400] Sissoko等, PLoS Negl. Trop. Dis. 3:e389, 2009.

- [0401] Smith等,J.Virol.86,2665-2675,2012.
- [0402] Smith等,J.Virol.88,12233-12241,2014.
- [0403] Smith等,J.Virol.,86:2665-2675,2012.
- [0404] Smith等,MBio 4,e00873-00813,2013a.
- [0405] Smith等,,J.Infect.Dis.207,1898-1908,2013b.
- [0406] Staples等,Clin.Infect.Dis.,49,942-948,2009.
- [0407] Sun等,Elife,2:e00435,2013.
- [0408] Sun等,J.Steroid Biochem.,26(1):83-92,1987.
- [0409] Sun等,J.Virol.,88:2035-2046,2014.
- [0410] Tang等,J.Biol.Chem.,271:28324-28330,1996.
- [0411] Thornburg等,J.Clin.Invest.,123:4405-4409,2013.
- [0412] 美国专利3,817,837
- [0413] 美国专利3,850,752
- [0414] 美国专利3,939,350
- [0415] 美国专利3,996,345
- [0416] 美国专利4,196,265
- [0417] 美国专利4,275,149
- [0418] 美国专利4,277,437
- [0419] 美国专利4,366,241
- [0420] 美国专利4,472,509
- [0421] 美国专利4,554,101
- [0422] 美国专利4,680,338
- [0423] 美国专利4,816,567
- [0424] 美国专利4,867,973
- [0425] 美国专利4,938,948
- [0426] 美国专利5,021,236
- [0427] 美国专利5,141,648
- [0428] 美国专利5,196,066
- [0429] 美国专利5,563,250
- [0430] 美国专利5,565,332
- [0431] 美国专利5,856,456
- [0432] 美国专利5,880,270
- [0433] Vander Veen等,Anim Health Res Rev,13:1-9,2012.
- [0434] Voss等,Nature,468:709-712,2010.
- [0435] Voss等,Nature,468:709-712,2010.
- [0436] Warter等,J.Immunol.,186:3258-3264,2011.
- [0437] Warter等,J.Immunol.,186:3258-3264,2011.
- [0438] Wawrzynczak&Thorpe,In:Immunoconjugates,Antibody Conuugates In Radioimaging And Therapy Of Cancer,Vogel(Ed.),NY,Oxford University Press,28,

1987.

[0439] Yu等,Nature 455:532-536,2008.

[0001]	序列表																		
[0002]	<110> 范德比尔特大学																		
[0003]	<120> 抗体介导的切昆贡亚热病毒的中和																		
[0004]	<130> VBLT.P0246W0																		
[0005]	<150> US 62/147,354																		
[0006]	<151> 2015-04-14																		
[0007]	<160> 276																		
[0008]	<170> PatentIn version 3.5																		
[0009]	<210> 1																		
[0010]	<211> 423																		
[0011]	<212> PRT																		
[0012]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)																		
[0013]	<400> 1																		
[0014]	Ser	Thr	Lys	Asp	Asn	Phe	Asn	Val	Tyr	Lys	Ala	Thr	Arg	Pro	Tyr	Leu			
[0015]	1				5					10					15				
[0016]	Ala	His	Cys	Pro	Asp	Cys	Gly	Glu	Gly	His	Ser	Cys	His	Ser	Pro	Val			
[0017]					20					25					30				
[0018]	Ala	Leu	Glu	Arg	Ile	Arg	Asn	Glu	Ala	Thr	Asp	Gly	Thr	Leu	Lys	Ile			
[0019]					35					40					45				
[0020]	Gln	Val	Ser	Leu	Gln	Ile	Gly	Ile	Gly	Thr	Asp	Asp	Ser	His	Asp	Trp			
[0021]					50					55					60				
[0022]	Thr	Lys	Leu	Arg	Tyr	Met	Asp	Asn	His	Ile	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Arg			
[0023]	65						70					75				80			
[0024]	Ala	Gly	Leu	Phe	Val	Arg	Thr	Ser	Ala	Pro	Cys	Thr	Ile	Thr	Gly	Thr			
[0025]							85					90				95			
[0026]	Met	Gly	His	Phe	Ile	Leu	Ala	Arg	Cys	Pro	Lys	Gly	Glu	Thr	Leu	Thr			
[0027]							100					105				110			
[0028]	Val	Gly	Phe	Thr	Asp	Ser	Arg	Lys	Ile	Ser	His	Ser	Cys	Thr	His	Pro			
[0029]							115					120				125			
[0030]	Phe	His	His	Asp	Pro	Pro	Val	Ile	Gly	Arg	Glu	Lys	Phe	His	Ser	Arg			
[0031]							130					135				140			
[0032]	Pro	Gln	His	Gly	Lys	Glu	Leu	Pro	Cys	Ser	Thr	Tyr	Val	Gln	Ser	Asn			
[0033]	145						150					155				160			
[0034]	Ala	Ala	Thr	Ala	Glu	Glu	Ile	Glu	Val	His	Met	Pro	Pro	Asp	Thr	Pro			
[0035]							165					170				175			
[0036]	Asp	Arg	Thr	Leu	Leu	Ser	Gln	Gln	Ser	Gly	Asn	Val	Lys	Ile	Thr	Val			
[0037]							180					185				190			
[0038]	Asn	Ser	Gln	Thr	Val	Arg	Tyr	Lys	Cys	Asn	Cys	Gly	Gly	Ser	Asn	Glu			
[0039]							195					200				205			
[0040]	Gly	Leu	Ile	Thr	Thr	Asp	Lys	Val	Ile	Asn	Asn	Cys	Lys	Val	Asp	Gln			
[0041]							210					215				220			

[0042]	Cys His Ala Ala Val Thr Asn His Lys Lys Trp Gln Tyr Asn Ser Pro		
[0043]	225	230	235 240
[0044]	Leu Val Pro Arg Asn Ala Glu Leu Gly Asp Arg Lys Gly Lys Ile His		
[0045]	245	250	255
[0046]	Ile Pro Phe Pro Leu Ala Asn Val Thr Cys Met Val Pro Lys Ala Arg		
[0047]	260	265	270
[0048]	Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Lys Asn Gln Val Ile Met Leu Leu Tyr		
[0049]	275	280	285
[0050]	Pro Asp His Pro Thr Leu Leu Ser Tyr Arg Ser Met Gly Glu Glu Pro		
[0051]	290	295	300
[0052]	Asn Tyr Gln Glu Glu Trp Val Thr His Lys Lys Glu Val Val Leu Thr		
[0053]	305	310	315 320
[0054]	Val Pro Thr Glu Gly Leu Glu Val Thr Trp Gly Asn Asn Glu Pro Tyr		
[0055]	325	330	335
[0056]	Lys Tyr Trp Pro Gln Leu Ser Ala Asn Gly Thr Ala His Gly His Pro		
[0057]	340	345	350
[0058]	His Glu Ile Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Leu Tyr Pro Thr Met Thr Val		
[0059]	355	360	365
[0060]	Val Val Val Ser Val Ala Ser Phe Ile Leu Leu Ser Met Val Gly Met		
[0061]	370	375	380
[0062]	Ala Val Gly Met Cys Met Cys Ala Arg Arg Arg Cys Ile Thr Pro Tyr		
[0063]	385	390	395 400
[0064]	Glu Leu Thr Pro Gly Ala Thr Val Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ile Cys		
[0065]	405	410	415
[0066]	Cys Ile Arg Thr Ala Lys Ala		
[0067]	420		
[0068]	<210> 2		
[0069]	<211> 378		
[0070]	<212> DNA		
[0071]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[0072]	<220>		
[0073]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)		
[0074]	<400> 2		
[0075]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60	
[0076]	tcctgcaagg cctctgggta cagctttacc agctacggta tcagctgggt gcgacaggcc	120	
[0077]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaaagggtta cacacagtat	180	
[0078]	gcacagaact tccagggcag agtcaccatc accacagaca caccgcgcac tacagtctat	240	
[0079]	atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgcgc gagagttctt	300	
[0080]	tccgagactg gttatttcta ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc	360	
[0081]	ctggtcaccg tctcctca	378	
[0082]	<210> 3		
[0083]	<211> 334		

- [0084] <212> DNA
- [0085] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0086] <220>
- [0087] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0088] <400> 3
- [0089] caggctgtgg tgactcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
- [0090] tctgtactg ggagcagctc caacatcggg gcagattata atgtacactg gtaccagctg 120
- [0091] cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca ccaatcggcc ctcaggggtc 180
- [0092] cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
- [0093] caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgccttcg 300
- [0094] gtattcggcg gagggaccaa actgaccgtc ctag 334
- [0095] <210> 4
- [0096] <211> 312
- [0097] <212> DNA
- [0098] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0099] <220>
- [0100] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0101] <400> 4
- [0102] gcctcagtg aggtctcctg caaggcttct ggatacagtt tctactagcta ttctatcaac 60
- [0103] tgggtgcgac agggccctgg acaaggcct gaggatgg gatggatcga caccaacact 120
- [0104] gggaacccaa cctatgccca ggacttcgca ggacggttg tcttctcctt ggacacctct 180
- [0105] gtcaccacgg catatctgca gatcagcagc ctaaaggctg gggacactgc cgtttattac 240
- [0106] tgtgaacat attatgtga cctttggggg agttatgcc aagactacta cggtatggac 300
- [0107] gtctggggcc ac 312
- [0108] <210> 5
- [0109] <211> 333
- [0110] <212> DNA
- [0111] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0112] <220>
- [0113] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0114] <400> 5
- [0115] cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
- [0116] tcttgttctg gagggagctc caacatcggg agtaatcctg taaattggta ccagatggtc 120
- [0117] ccaggaacgg cccccaaact cctcctctat actaataatc agcgccctc aggggtccct 180
- [0118] gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcaa tggactccag 240
- [0119] tctgaggatg aggtgatta ttactgtgca gtatgggatg acagcctgag tggccgttgg 300
- [0120] gtgttcggcg gagggaccaa ggtgaccgtc cta 333
- [0121] <210> 6
- [0122] <211> 411
- [0123] <212> DNA
- [0124] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0125] <220>

- [0126] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0127] <400> 6
- [0128] caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgagggtc 60
- [0129] tcctgcaagg cgtctggtta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
- [0130] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtga cacaactat 180
- [0131] gcacagaagt tccagggcag agtcaccttg acaacagaga catccacgag cacagcctac 240
- [0132] atggagctga ggcgctgag atctgacgac acggccgttt actactgtgc gagagatttt 300
- [0133] gaatttcccg gagattgtag tgggtggcagc tgctactcca ggttcatcta ccagcacaaac 360
- [0134] gacatggacg tctggggcca cgggaccctg gtcaccgtct cctcagcaag c 411
- [0135] <210> 7
- [0136] <211> 330
- [0137] <212> DNA
- [0138] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0139] <220>
- [0140] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0141] <400> 7
- [0142] caggctgtgg tgactcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
- [0143] tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aatcattatg tatectggta ccagcacctc 120
- [0144] ccgggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaattata agcgaccctc agtgattcct 180
- [0145] gaccgattct ctgcctccaa gtctggcgcg tcagccaccc tgggcatcat cggactccag 240
- [0146] actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgctgtggta 300
- [0147] ttcgcgaggag ggaccaagct gaccgtccta 330
- [0148] <210> 8
- [0149] <211> 381
- [0150] <212> DNA
- [0151] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0152] <220>
- [0153] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0154] <400> 8
- [0155] caggtgcagc tgggtgcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgacac cctgtccctc 60
- [0156] acctgcagtg tctcaagtga cgccctccgc agcaggagtt attactgggg ctgggtccgc 120
- [0157] cagccccccg ggaagggatt ggagtggatt gggactgtct cttatagtgg gggcacctac 180
- [0158] tacaaccgtt cctccagag tcaggtcacc gtgtcggtgg acacgtccaa gaaccacttc 240
- [0159] tcctgaggt tgaactctgt gaccgccga gacgcggtg tttattactg tgcgagatct 300
- [0160] tatttctatg atggcagtg ttactactac ctgagctact ttgactcctg gggccaggga 360
- [0161] accctgggtca ccgtctcctc a 381
- [0162] <210> 9
- [0163] <211> 327
- [0164] <212> DNA
- [0165] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0166] <220>
- [0167] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)

- [0168] <400> 9
- [0169] caggctgtgg tgactcagga gccctcactg actgtgtccc caggaggagc agtcactctc 60
- [0170] acctgtgctt ccagcactgg agcagtcacc agtgggtcact atccaaactg gttccagcag 120
- [0171] aaacctggac aaccacccag ggccctgatt tatagcacag acaacaagca ctcttgacc 180
- [0172] cctgcccggg tctcagctc cctcctaggg gtcaaggctg ccctgacact gtcagatgta 240
- [0173] cagcctgagg acgaggctga ctattactgc ctgctccatt ttgggtggtg cgtgggtctc 300
- [0174] ggcgaggaga ccaagctgac cgtccta 327
- [0175] <210> 10
- [0176] <211> 348
- [0177] <212> DNA
- [0178] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0179] <220>
- [0180] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0181] <400> 10
- [0182] caggtgcagc tgggtcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [0183] tctgtgcag tgtctggatt cacttcagc aactatgcc tgcactgggt ccgccaggt 120
- [0184] ccaggcaagg ggctggactg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
- [0185] gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [0186] ctgcaagtga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggggtgac 300
- [0187] tacgttcttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctca 348
- [0188] <210> 11
- [0189] <211> 324
- [0190] <212> DNA
- [0191] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0192] <220>
- [0193] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0194] <400> 11
- [0195] gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [0196] atcagttgcc gggccagtc gagcattccc agctatttaa attggtatca acagaaacca 120
- [0197] gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct acatccactt tggaagctgg ggtcccatca 180
- [0198] cggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcacttca ccatcaccag tctgcaacct 240
- [0199] gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacaata cgggatatt cactttcggc 300
- [0200] cctgggacca aagtggatat caaa 324
- [0201] <210> 12
- [0202] <211> 378
- [0203] <212> DNA
- [0204] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0205] <220>
- [0206] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0207] <400> 12
- [0208] caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
- [0209] tctgcaagg cttctggagg cacttccagc acttatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

[0210]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggc agcatccctg tctttgctac agtaaactac 180
[0211]	gcacagaagt tccaggcag actcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagtttac 240
[0212]	atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt atttctgtgc gageccctat 300
[0213]	tgtagtagta tgaactgcta tacgaccttt tactactttg acttctgggg ccagggaacc 360
[0214]	ctggtcaccg tctcctca 378
[0215]	<210> 13
[0216]	<211> 327
[0217]	<212> DNA
[0218]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0219]	<220>
[0220]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0221]	<400> 13
[0222]	caggctgtgg tgactcagcc tgcctccgtg tttgggttct ctggacagtc gatcaccatc 60
[0223]	tcctgcactg gaaccagcag tgactttggc attataact atgtctcttg gtaccagcaa 120
[0224]	caccaggcc aagccccaa actcatgatt tttgatgtca gtaatcgcc ctcaggggtt 180
[0225]	tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggtc 240
[0226]	caggctgagg acgaggttc ttattactgc agctcctata caagcggcag cactctctac 300
[0227]	ggcggaggga ccaagctgac cgtcctg 327
[0228]	<210> 14
[0229]	<211> 381
[0230]	<212> DNA
[0231]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0232]	<220>
[0233]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0234]	<400> 14
[0235]	caggtcagc tggtcagtc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
[0236]	tcctgcaagg cttctggata cagtttact agctattcta tcaactgggt gcgacaggcc 120
[0237]	cctggacaag ggcctgagtg gatgggatgg atcgacacca acactgggaa cccaacctat 180
[0238]	gcccaggact tcgcaggacg gtttgtcttc tccttgga cctctgtcac caggcatat 240
[0239]	ctgcagatca gcagcctaaa ggctggggac actgccgttt attactgtgc aacatattat 300
[0240]	gttgaccttt gggggagtta tcgccaagac tactacggtg tggacgtctg gggccacggg 360
[0241]	accctggtca ccgtctcctc a 381
[0242]	<210> 15
[0243]	<211> 333
[0244]	<212> DNA
[0245]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0246]	<220>
[0247]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0248]	<400> 15
[0249]	cagtctgtgg tgactcagcc accctcagtg tctgggacct ccgggcaggg ggtcaccatc 60
[0250]	tcttgtcttg gagggagctc caacatcggg agtaatcctg taaattggtg ccagatggtc 120
[0251]	ccaggaacgg cccccaaact cctcctctat actaataatc agcgccctc aggggtcct 180

[0252]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcaa tggactccag 240
[0253]	tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gtatgggatg acagcctgag tggccgttgg 300
[0254]	gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333
[0255]	<210> 16
[0256]	<211> 369
[0257]	<212> DNA
[0258]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0259]	<220>
[0260]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0261]	<400> 16
[0262]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0263]	tcctgcaagg tttccggata catcctcagt aaattatccg tgcactgggt gcgacaggct 120
[0264]	cctggaaaag gacttgaatg gatgggaggt tctgaacgtg aagatggcga aacagtctac 180
[0265]	gcacagaagt tccagggcag aatcagcttg accgaggaca catctataga gacagcctac 240
[0266]	atggagctga gcagcctgag ttctgaggac acggccgtgt attattgtgc aacaggaggc 300
[0267]	ttctggagta tgattggggg aaatggagtg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
[0268]	gtctcctca 369
[0269]	<210> 17
[0270]	<211> 321
[0271]	<212> DNA
[0272]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0273]	<220>
[0274]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0275]	<400> 17
[0276]	caggctgtgg tgactcagtc tccatcgctc ctgcctgcat ctgtaggaga cagggtcacc 60
[0277]	atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aataatttag gctggtatca gcagaaacca 120
[0278]	gggaaagccc ctgagcgcct gatctatgga acctccaatt tgcagagtgg ggtcccgta 180
[0279]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
[0280]	gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acctcccac gtteggccgc 300
[0281]	gggaccaagg tggaaatcaa a 321
[0282]	<210> 18
[0283]	<211> 380
[0284]	<212> DNA
[0285]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0286]	<220>
[0287]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0288]	<400> 18
[0289]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgagagtt 60
[0290]	tcctgcaagg catctgggta caccttcacc agttacttta tgcactgggt gcgacaggcc 120
[0291]	cctggacaag gacttgagtg gatggcgata acttatcctg gtggtggtag cccatcctac 180
[0292]	gcaccgcagt tccagggcag actcaccatg accgacgaca cgtccgcgac cacagtctac 240
[0293]	atggacctga gtgacctgac ttctaaagac acggccgtgt attactgtgc gagaggtgcc 300

[0294] caccgttcca ttgggacgac ccccttgac tcgtggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 [0295] tcctcagcaa gcttcaaggg 380
 [0296] <210> 19
 [0297] <211> 375
 [0298] <212> DNA
 [0299] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0300] <220>
 [0301] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
 [0302] <400> 19
 [0303] caggtgcagc tggtgcagtc tgggggacgc gtggtccagg ctgggaggtc cctgagactc 60
 [0304] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt atgtatggcg tccactgggt ccgccaggct 120
 [0305] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggatctaa agaatactat 180
 [0306] ggagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaggaa cacgttgtat 240
 [0307] ctgcaaatga acagcctgag agtcgacgac acggcagtgat atttttgtgc gagagatgga 300
 [0308] attcctgacc ctgaacgcgg tgactacggg ggcttggact actggggcca gggaaccctg 360
 [0309] gtcaccgtct cctca 375
 [0310] <210> 20
 [0311] <211> 322
 [0312] <212> DNA
 [0313] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0314] <220>
 [0315] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
 [0316] <400> 20
 [0317] cagactgtgg tgactcagtt tccatcctcc ccgtttgcat ctgtaggaga cggagtcacc 60
 [0318] atcacttgcc gggcaaggca gagcattagc agttatgta attggtatca gcagaaacca 120
 [0319] gggaaagccc ctaagtcct gatttacgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 [0320] aggttcagtg gcagtggata tgggacagat ttactctca ccatcagcgg tctgcaacct 240
 [0321] gaagattttg caacatacta ctgtcaacag agttacagtt ttctcgaac gttcggccaa 300
 [0322] gggaccaagg tggaatcaa ac 322
 [0323] <210> 21
 [0324] <211> 381
 [0325] <212> DNA
 [0326] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0327] <220>
 [0328] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
 [0329] <400> 21
 [0330] caggtgcagc tggtgcagtc tggggctcag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 [0331] tcctgcaagc cctctggagg caccttcaac aacaatggga tcagttgggt gcgacaggcc 120
 [0332] cctggacaag ggcttgagtg gatgggagc atcgtcccga actttggaac cccaacctat 180
 [0333] ggacaagact tccagggcag agtcacgac accgcggacg aatctacgag cacagtcttc 240
 [0334] ttggagctga ccagactgag atctgacgac acggccgttt atttctgtgc gcgaggtcgc 300
 [0335] acggcggatga ctccgatgca attgggttta cagttctact ttgacttctg gggccgggga 360

- [0336] accctggtca ccgtctcctc a 381
- [0337] <210> 22
- [0338] <211> 325
- [0339] <212> DNA
- [0340] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0341] <220>
- [0342] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0343] <400> 22
- [0344] cagactgtgg tgactcagga gccctcactg actgtgtccc caggaggagc agtcactctc 60
- [0345] acctgttctg ccaacagtgg agcagtcacc agtgattact atccaaactg gttccagcag 120
- [0346] aaacctggac aagcaccagc ggcactgatt tatagtgcaa gcaacaaatt ctctggacg 180
- [0347] cctgcccggc tctcaggtc cctccttggg ggcaaagctg ccctgacact gtcaggtgcg 240
- [0348] cagcctgagg acgaggtga gtattactgc ctggtctact ctggtgatgg tgtggttttc 300
- [0349] ggcggaggga ccaagctgac cgtcc 325
- [0350] <210> 23
- [0351] <211> 357
- [0352] <212> DNA
- [0353] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0354] <220>
- [0355] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0356] <400> 23
- [0357] caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ccggggcctc agtgaaggtc 60
- [0358] tcctgcaaga cttctggata tacgttcacc gacaactctg tacactgggt gcgacaggcc 120
- [0359] cctggacaag ggtttgagtg gatgggacgg atcaacccta acactgggtg ctcaacttct 180
- [0360] gccagaagt ttcaggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacaacctac 240
- [0361] atggagctga gcagtttgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagaggag 300
- [0362] aacgatagta gtgggtatta ctttgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
- [0363] <210> 24
- [0364] <211> 321
- [0365] <212> DNA
- [0366] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0367] <220>
- [0368] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0369] <400> 24
- [0370] cagattgtgg tgactcagtc tccatcctcc ctgtttgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [0371] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc acctatttaa attggtatca gcaaaaacca 120
- [0372] gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tggagagtgg ggtcccatca 180
- [0373] aggttcggtg gcagtagatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
- [0374] gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgtaggac gttcggccaa 300
- [0375] gggaccaagg tggacatcaa a 321
- [0376] <210> 25
- [0377] <211> 366

- [0378] <212> DNA
[0379] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0380] <220>
[0381] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0382] <400> 25
[0383] caggtgcagc tgggtgcagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
[0384] acctgcacct tctctgggtt ctactcagc attagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
[0385] cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attgggatga tgataagcgc 180
[0386] tacagcccat ctctgaagag caggtcacc atcaccaagg acacctccga aaaccaggtg 240
[0387] gtccttaca tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagt 300
[0388] atgactaaag gcggggctat ctatggtcag gcctactttg aatactgggg ccaggaacc 360
[0389] ctggtc 366
[0390] <210> 26
[0391] <211> 276
[0392] <212> DNA
[0393] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0394] <220>
[0395] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0396] <400> 26
[0397] ccctctctg cactggaacc agacagtac gttggtggtt ataactatgt ctctggtac 60
[0398] caacaacacc caggcaaagc ccccaaactc atcatttatg atgtcactga tcggccctca 120
[0399] ggggtttcta atcgcttctc tgctccaag tctgccaaca cggcctccct gaccatctct 180
[0400] gggctccagg ctgaggacga ggctgattat tactgcagct catatacaag cagcagcact 240
[0401] ctggttttcg gcggaggac caagctgacc gtccta 276
[0402] <210> 27
[0403] <211> 363
[0404] <212> DNA
[0405] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0406] <220>
[0407] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0408] <400> 27
[0409] caggtccagc tggtagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0410] tcttgaagg tttccgata caccctact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120
[0411] cctgaaaag gcctagagt gatgggaggt tttagcctg aagatggtga aacaatctac 180
[0412] gcacagaagt tccaggcag agtcacatg accgaggaca catctagaga cacagcctac 240
[0413] atggagctga gtagcctgag atctgaggac acggcgtct attactgtac aacagatcag 300
[0414] gtctactatc gttcggggag ttattctgga tatgttgact actggggcca gggaaccctg 360
[0415] gtc 363
[0416] <210> 28
[0417] <211> 363
[0418] <212> DNA
[0419] <213> 人工序列(Artificial sequence)

- [0420] <220>
[0421] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0422] <400> 28
[0423] caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
[0424] tcctgcaagg cttctggacg caccttcagc agctatgtta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[0425] cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctc tgtttggtac agcaaactac 180
[0426] gcacagaaat tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
[0427] atggagctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gaggggcgcc 300
[0428] cagctatatt acaatgatgg tagtggttac atttttgact actggggcca gggagccctg 360
[0429] gtc 363
[0430] <210> 29
[0431] <211> 390
[0432] <212> DNA
[0433] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0434] <220>
[0435] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0436] <400> 29
[0437] caggtgcagc tgggtgcagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggacctc agtgaaggtc 60
[0438] tcctgcaagg cttctggatt cagctttatt agctctgctg tgcagtgggt gcgacaggct 120
[0439] cgtggacaac gccttgagtg gataggatgg atcgtcgttg ccagtgctaa cacaaactac 180
[0440] gcacagaagt tccgggaaag agtcaccatt actagggaca tgtccacaaa cacagcctat 240
[0441] atggaactga ccagcctgag atccgaggac acggccgttt attactgtgc ggcagagcac 300
[0442] cgggtccctt gtagtggtgg tgatagctgc tacagtctct actacggtat ggacgtctgg 360
[0443] ggccaaggga ccctggtcac cgtctcctca 390
[0444] <210> 30
[0445] <211> 354
[0446] <212> DNA
[0447] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0448] <220>
[0449] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0450] <400> 30
[0451] caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttccgc ctggggggtc cctgagactg 60
[0452] tcctgtacag cctctggatt caccgttagt aactatggca tgagctgggt ccgccagact 120
[0453] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagtacta gtagtggtag aacattctac 180
[0454] gcagactccg tggagggccg gttcaccatc tccggagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[0455] ctgcaaatga acagcctgag agtcgaagac acggccgtat attactgtgc gaaaggcccg 300
[0456] ttcgggggcg actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
[0457] <210> 31
[0458] <211> 321
[0459] <212> DNA
[0460] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0461] <220>

- [0462] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0463] <400> 31
- [0464] caggctgtgg tgactcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc 60
- [0465] ctctcctgca gggccagtca gagtgttgcc atctacttag cctggtatca acagaaacct 120
- [0466] ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
- [0467] aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
- [0468] gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtggcaact ggcagtacac ttttggccag 300
- [0469] gggaccaaac tggagatcaa a 321
- [0470] <210> 32
- [0471] <211> 369
- [0472] <212> DNA
- [0473] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0474] <220>
- [0475] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0476] <400> 32
- [0477] cagggtgcagc tgggtcagtc tgggggaggc ctggtacagc ctggcaggtc cctgacactc 60
- [0478] tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gtttatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
- [0479] ccagggaagg gcttggagtg ggtcgcaggc attagttgga atagtggtag cgtaggctat 180
- [0480] gcggactcta tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [0481] ctgcaaatta acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagcattc 300
- [0482] tggttcgggg agttatcggg ttacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cctggtcacc 360
- [0483] gtctcctca 369
- [0484] <210> 33
- [0485] <211> 330
- [0486] <212> DNA
- [0487] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0488] <220>
- [0489] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0490] <400> 33
- [0491] caggctgtgg tgactcagcc tccctccgag tccgggttct ctggacagtc agtcaccatc 60
- [0492] tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggc agttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
- [0493] caccaggca aagccccca actcataatt tatgcggtca ctaggcggcc ctccagggtc 180
- [0494] cctgagcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggtc 240
- [0495] caggctgagg atgagctga ttattactgc acctcatatg caggcaacaa caaggatgtc 300
- [0496] ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta 330
- [0497] <210> 34
- [0498] <211> 357
- [0499] <212> DNA
- [0500] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0501] <220>
- [0502] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0503] <400> 34

[0504]	caggtgcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0505]	tcctgcaagg cttctgggta cagctttaac atctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[0506]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
[0507]	gcacagaaac tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
[0508]	atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaccactt 300
[0509]	tggggggaat ttactatga tatctggggc caagggaccc tggtcaccgt ctctca 357
[0510]	<210> 35
[0511]	<211> 324
[0512]	<212> DNA
[0513]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0514]	<220>
[0515]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0516]	<400> 35
[0517]	caggctgtgg tgactcagtc tccaggcacc ctgtccttgt ctccagggga aagagccacc 60
[0518]	ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcgggtact cagcctggta ccagcagaaa 120
[0519]	cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca aaagggccgc tggcatccca 180
[0520]	gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
[0521]	cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag ctgtttgcta cctcacctcc gcccttcggc 300
[0522]	caagggacac gactggagat taaa 324
[0523]	<210> 36
[0524]	<211> 399
[0525]	<212> DNA
[0526]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0527]	<220>
[0528]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0529]	<400> 36
[0530]	caggtgcagc tgggtcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[0531]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aattatgtta tggagtgggt ccgccaggct 120
[0532]	ccaggaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactat 180
[0533]	gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgttgtat 240
[0534]	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatcagag 300
[0535]	tgggagtctt cctatgggtc ggggaattat tatacagatt acttctacta ctacgctatg 360
[0536]	gacgtctggg gccagggac cctggtcacc gtctctca 399
[0537]	<210> 37
[0538]	<211> 336
[0539]	<212> DNA
[0540]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0541]	<220>
[0542]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0543]	<400> 37
[0544]	caggctgtgg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[0545]	atctcctgca ggtetaatca gacgtcctg cgtggtatta gatacaacta ttggattgg 120

[0546]	tacctgcaga aaccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
[0547]	tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgaaaatc 240
[0548]	agcagagtgg aggtctagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactcct 300
[0549]	accaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336
[0550]	<210> 38
[0551]	<211> 387
[0552]	<212> DNA
[0553]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0554]	<220>
[0555]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0556]	<400> 38
[0557]	caggtgcagc tggaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
[0558]	acctgttcct tctctgggtt ctactcacc actactggag tgactgtggg ctggatccgt 120
[0559]	cagccccag gaaaggcctt ggagtggctt gcactcattt attgggatga tgataagcgc 180
[0560]	tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
[0561]	gtcettacca tgaccaacat ggacctgtg gacactgcca catattactg tgcgcactcc 300
[0562]	accggtact atgatagtag tggctatcga ggggcccttg atgcttttgc tgtctggggc 360
[0563]	caagggaccc tggtcaccgt ctctca 387
[0564]	<210> 39
[0565]	<211> 339
[0566]	<212> DNA
[0567]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0568]	<220>
[0569]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0570]	<400> 39
[0571]	cagattgtgg tgactcagtt tccagactcc ccggtgtgt ctttgggcga gagggccacc 60
[0572]	atcaactgca agtccagcca gagtgtttta taccactcca acaataaaaa ctacttagct 120
[0573]	tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aacctgctca tttactgggc atctgcccga 180
[0574]	caatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
[0575]	atcagcagcc tgcaggetga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
[0576]	ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339
[0577]	<210> 40
[0578]	<211> 381
[0579]	<212> DNA
[0580]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0581]	<220>
[0582]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0583]	<400> 40
[0584]	caggtgcagc tgggtcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgacac cctgtccctc 60
[0585]	acctgcagtg tctcaagtga cgccctccgc agcaggagtt attactgggg ctgggtccgc 120
[0586]	cagccccccg ggaagggatt ggagtggatt gggactgtct cttatagtgg gggcacctac 180
[0587]	tacaaccgt ccctccagag tcagtcacc gtgtcggtgg acacgtcaa gaaccacttc 240

[0588] tccctgaggt tgaactctgt gaccgccgca gacgcggctg tttattactg tgcgagatct 300
 [0589] tatttctatg atggcagtgg ttactactac ctgagctact ttgactcctg gggccaggga 360
 [0590] accctggtea cegtctctc a 381
 [0591] <210> 41
 [0592] <211> 327
 [0593] <212> DNA
 [0594] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0595] <220>
 [0596] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
 [0597] <400> 41
 [0598] caggtgtgg tgactcagga gccctcactg actgtgtccc caggaggac agtcactctc 60
 [0599] acctgtgctt ccagcactgg agcagtcacc agtggtcact atccaaactg gttccagcag 120
 [0600] aaacctggac aaccaccag gccctgatt tatagcacag acaacaagca ctcttgacc 180
 [0601] cctgcccggg tctcaggctc cctcctaggg gtcaaggctg ccctgacact gtcagatgta 240
 [0602] cagcctgagg acgaggctga ctattactgc ctgtccatt ttggtggtg cgtggtcttc 300
 [0603] ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327
 [0604] <210> 42
 [0605] <211> 375
 [0606] <212> DNA
 [0607] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0608] <220>
 [0609] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
 [0610] <400> 42
 [0611] caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 [0612] tctgttcaa cgtctggatt caccttcagg atgtatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 [0613] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggccgtt atttttaacg atggagttaa gaaatattat 180
 [0614] ggagacgccg tgaaggccg attcacgctc tccagagaca attccaggaa caccctgtat 240
 [0615] ctggaaatga aaagcctgag agtcgacgac acggctgcct actactgtgc gagagacggg 300
 [0616] attcctgacc ccgaacgagg tgactacggg ggcttggact actggggcca gggaacctg 360
 [0617] gtcaccgtct cctca 375
 [0618] <210> 43
 [0619] <211> 322
 [0620] <212> DNA
 [0621] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0622] <220>
 [0623] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
 [0624] <400> 43
 [0625] cagactgtgg tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cacagtcacc 60
 [0626] atcacttgcc gggcaagtea gagcattacc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 [0627] ggaaaagccc caaagtcct catctatgct acatccagtt tgcaaagtgg gctcccctca 180
 [0628] aggttcagtg gcagtggcta tgggacagaa ttactctca ccatcagtgg tctgcaacct 240
 [0629] gaagattttg caacatacta ctgtcaacag agttacagtt ttctcgaac gttcggccaa 300

- [0630] gggaccaagg tggaaatgga ta 322
- [0631] <210> 44
- [0632] <211> 372
- [0633] <212> DNA
- [0634] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0635] <220>
- [0636] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0637] <400> 44
- [0638] caggtgcagc tgggtcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
- [0639] tcctgtgcaa cctctggatt catctttgat gattatgcc a tgtactgggt ccgcaagct 120
- [0640] ccaggaagg gcctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtggaaa catagcctat 180
- [0641] gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [0642] ttggaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagatctt 300
- [0643] tacgggtacg atattttgac tggtaatgga tatgattact ggggccaggg aaccctggtc 360
- [0644] accgtctcct ca 372
- [0645] <210> 45
- [0646] <211> 337
- [0647] <212> DNA
- [0648] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0649] <220>
- [0650] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0651] <400> 45
- [0652] caggctgtgg tgactcagtc ttcactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
- [0653] atctcctgca ggtctagtca gacccctctg caaagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
- [0654] tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
- [0655] tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
- [0656] agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
- [0657] ccgacgttcg gccaaaggac caaggtgga atcaaaa 337
- [0658] <210> 46
- [0659] <211> 390
- [0660] <212> DNA
- [0661] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0662] <220>
- [0663] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0664] <400> 46
- [0665] caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
- [0666] ccctgcaagg cttctggaga caccctcagt tactacggaa tcacttgggt gcgacgggcc 120
- [0667] cctggacaag ggcttgagt gatgggacag atcatccctt tctttgctac aacaatctcc 180
- [0668] gcacagaagt tccaggcag actccatag accgcggaag aatccacgag cactggctac 240
- [0669] atggagcgca cattttacat ggacttgagt agccttagac ctgaggacac ggccgtatac 300
- [0670] tactgtgcgg ggggctacta tggttcggg agttcgggcg actacggtt ggacgtctgg 360
- [0671] ggccaaggga ccctggtcac cgtctcctca 390

[0672]	<210> 47
[0673]	<211> 336
[0674]	<212> DNA
[0675]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0676]	<220>
[0677]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0678]	<400> 47
[0679]	caggctgtgg tgactcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
[0680]	tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtaaactg gtaccagcag 120
[0681]	cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggttaaca acaatcggcc ctcaggggtc 180
[0682]	cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
[0683]	caggctgagg atgaggtga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttcg 300
[0684]	ggagctttcg gaactgggac cgaggtcacc gtcta 336
[0685]	<210> 48
[0686]	<211> 384
[0687]	<212> DNA
[0688]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0689]	<220>
[0690]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0691]	<400> 48
[0692]	caggtcagc tggtgcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctg 60
[0693]	acgtgcgctg tttctggtga ctccatcggc agtagaagtt tctactggg ctggatccgc 120
[0694]	cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggaagtatct attataatgg gaccacctac 180
[0695]	tacaagccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccctag acacgtccaa gaaccagttc 240
[0696]	tcctgagge tgagctctct gaccgccaca gacacgggtg tctattactg tgcgcgggcg 300
[0697]	ccaacctact gtagtccttc cagctgcgca gttcactggt acttcaatct ctggggccgt 360
[0698]	ggcaccctgg tcaccgtctc ctca 384
[0699]	<210> 49
[0700]	<211> 354
[0701]	<212> DNA
[0702]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0703]	<220>
[0704]	<223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
[0705]	<400> 49
[0706]	caggtcagc tggtgcagtc tggagctgag ctgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0707]	tcctgcaagg cttctggtta catatttacc aaatatggta tcagttggct gcgacaggcc 120
[0708]	cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcagcgctt acaatgaaaa cacaaactat 180
[0709]	gcagagaagt tccaggcag agtcacctg accacagatg catccacgag caccgcctac 240
[0710]	atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat acttctgtgc gagagaagtc 300
[0711]	tggttcgcgg agtatattta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
[0712]	<210> 50
[0713]	<211> 300

- [0714] <212> DNA
- [0715] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0716] <220>
- [0717] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0718] <400> 50
- [0719] caggctgtgg tgactcagga gccctcactg actgtgtccc caggaggac agtcactctc 60
- [0720] acctgttctg ccaacagtgg agcagtcacc agtgattact atccaaactg gttccagcag 120
- [0721] aaacctggac aagcaccag ggcactgatt tatagtcaa gcaacaaatt ctctggacg 180
- [0722] cctgcccgtg tctcaggtc cctccttggg ggcaaagctg ccctgacact gtcaggtgcg 240
- [0723] cagcctgagg acgaggtga gtattactgc ctggtctact ctggtgatgg tgtggttttc 300
- [0724] <210> 51
- [0725] <211> 331
- [0726] <212> DNA
- [0727] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0728] <220>
- [0729] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0730] <400> 51
- [0731] cagtctgtgg tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
- [0732] tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg gcttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
- [0733] caccaggca aagccccaa actcgtgatt tatgatgtcg ctaatcgcc ctcagggtat 180
- [0734] tctgaccgt tctctggtc caagtctgac aacacggcct ccctgaccat ctctgggtc 240
- [0735] caggctgagg acgaggtga ttattactgc ggctcatata ccagcgacgt ctgcccgtt 300
- [0736] ttcagcgggg ggaccaagct gaccgtcctc a 331
- [0737] <210> 52
- [0738] <211> 399
- [0739] <212> DNA
- [0740] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0741] <220>
- [0742] <223> 合成寡核苷酸(Synthetic oligonucleotide)
- [0743] <400> 52
- [0744] caggcgcagc tggcgcagc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaagctt 60
- [0745] tcctgcaagg cttctggata cacctcaca agtcatccta tgaattgggt gcgacaggcc 120
- [0746] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacacca agactgggaa cctaacttat 180
- [0747] gcccagggt tcacaggacg gtttgtctc tccttgaca cctctgtcag gacggcgtat 240
- [0748] ctgcagatca gcggcctaaa ggctgaggac actgccattt attactgtgc gagagatgag 300
- [0749] tatagtggct acgattcggg aggggtgttc cgtggttctt ttgacgactt ctacggtatg 360
- [0750] gacgtctggg gccaaaggac cctggtcacc gtctcctca 399
- [0751] <210> 53
- [0752] <211> 126
- [0753] <212> PRT
- [0754] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0755] <220>

[0756]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)																			
[0757]	<400> 53																			
[0758]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala				
[0759]	1				5					10					15					
[0760]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr				
[0761]					20				25					30						
[0762]	Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
[0763]					35				40					45						
[0764]	Gly	Trp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Thr	Gln	Tyr	Ala	Gln	Asn	Phe				
[0765]		50					55					60								
[0766]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Thr	Asp	Thr	Pro	Ala	Thr	Thr	Val	Tyr				
[0767]	65					70					75					80				
[0768]	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
[0769]					85				90					95						
[0770]	Ala	Arg	Val	Leu	Ser	Glu	Thr	Gly	Tyr	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly				
[0771]					100				105					110						
[0772]	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[0773]					115				120					125						
[0774]	<210> 54																			
[0775]	<211> 111																			
[0776]	<212> PRT																			
[0777]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																			
[0778]	<220>																			
[0779]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)																			
[0780]	<400> 54																			
[0781]	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln				
[0782]	1				5					10					15					
[0783]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ala	Asp				
[0784]					20				25					30						
[0785]	Tyr	Asn	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu				
[0786]					35				40					45						
[0787]	Leu	Ile	Tyr	Gly	Asn	Thr	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe				
[0788]		50					55					60								
[0789]	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Leu				
[0790]	65					70					75					80				
[0791]	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser				
[0792]					85				90					95						
[0793]	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu					
[0794]					100				105					110						
[0795]	<210> 55																			
[0796]	<211> 119																			
[0797]	<212> PRT																			

[0798]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																		
[0799]	<220>																		
[0800]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)																		
[0801]	<400> 55																		
[0802]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
[0803]	1				5						10					15			
[0804]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr			
[0805]				20						25						30			
[0806]	Ser	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Pro	Glu	Trp	Met			
[0807]				35						40						45			
[0808]	Gly	Trp	Ile	Asp	Thr	Asn	Thr	Gly	Asn	Pro	Thr	Tyr	Ala	Gln	Asp	Phe			
[0809]				50						55						60			
[0810]	Ala	Gly	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Thr	Thr	Ala	Tyr			
[0811]	65						70					75				80			
[0812]	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Gly	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[0813]							85					90				95			
[0814]	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Val	Asp	Leu	Trp	Gly	Ser	Tyr	Arg	Gln	Asp	Tyr	Tyr			
[0815]							100					105				110			
[0816]	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	His												
[0817]							115												
[0818]	<210> 56																		
[0819]	<211> 111																		
[0820]	<212> PRT																		
[0821]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																		
[0822]	<220>																		
[0823]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)																		
[0824]	<400> 56																		
[0825]	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln			
[0826]	1					5						10				15			
[0827]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Gly	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn			
[0828]						20						25				30			
[0829]	Pro	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Met	Val	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu			
[0830]						35						40				45			
[0831]	Leu	Tyr	Thr	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser			
[0832]							55									60			
[0833]	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Asn	Gly	Leu	Gln			
[0834]	65						70					75				80			
[0835]	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Val	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu			
[0836]							85					90				95			
[0837]	Ser	Gly	Arg	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu				
[0838]							100					105				110			
[0839]	<210> 57																		

[0840]	<211> 137
[0841]	<212> PRT
[0842]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0843]	<220>
[0844]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[0845]	<400> 57
[0846]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0847]	1 5 10 15
[0848]	Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0849]	20 25 30
[0850]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0851]	35 40 45
[0852]	Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[0853]	50 55 60
[0854]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Glu Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0855]	65 70 75 80
[0856]	Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0857]	85 90 95
[0858]	Ala Arg Asp Phe Glu Phe Pro Gly Asp Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr
[0859]	100 105 110
[0860]	Ser Arg Phe Ile Tyr Gln His Asn Asp Met Asp Val Trp Gly His Gly
[0861]	115 120 125
[0862]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
[0863]	130 135
[0864]	<210> 58
[0865]	<211> 110
[0866]	<212> PRT
[0867]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0868]	<220>
[0869]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[0870]	<400> 58
[0871]	Gln Ala Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
[0872]	1 5 10 15
[0873]	Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
[0874]	20 25 30
[0875]	Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
[0876]	35 40 45
[0877]	Ile Tyr Asp Asn Tyr Lys Arg Pro Ser Val Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[0878]	50 55 60
[0879]	Ala Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Thr Leu Gly Ile Ile Gly Leu Gln
[0880]	65 70 75 80
[0881]	Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

[0882]	85	90	95
[0883]	Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[0884]	100	105	110
[0885]	<210> 59		
[0886]	<211> 127		
[0887]	<212> PRT		
[0888]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[0889]	<220>		
[0890]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[0891]	<400> 59		
[0892]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp		
[0893]	1 5 10 15		
[0894]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Ser Asp Ala Leu Arg Ser Arg		
[0895]	20 25 30		
[0896]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[0897]	35 40 45		
[0898]	Trp Ile Gly Thr Val Ser Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[0899]	50 55 60		
[0900]	Leu Gln Ser Arg Val Thr Val Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn His Phe		
[0901]	65 70 75 80		
[0902]	Ser Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr		
[0903]	85 90 95		
[0904]	Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Asp Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Leu Ser		
[0905]	100 105 110		
[0906]	Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0907]	115 120 125		
[0908]	<210> 60		
[0909]	<211> 109		
[0910]	<212> PRT		
[0911]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[0912]	<220>		
[0913]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[0914]	<400> 60		
[0915]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly		
[0916]	1 5 10 15		
[0917]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly		
[0918]	20 25 30		
[0919]	His Tyr Pro Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Ala		
[0920]	35 40 45		
[0921]	Leu Ile Tyr Ser Thr Asp Asn Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe		
[0922]	50 55 60		
[0923]	Ser Gly Ser Leu Leu Gly Val Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Asp Val		

[0924]	65	70	75	80
[0925]	Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Leu His Phe Gly Gly			
[0926]		85	90	95
[0927]	Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[0928]		100	105	
[0929]	<210> 61			
[0930]	<211> 116			
[0931]	<212> PRT			
[0932]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[0933]	<220>			
[0934]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[0935]	<400> 61			
[0936]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[0937]	1	5	10	15
[0938]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[0939]		20	25	30
[0940]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val			
[0941]		35	40	45
[0942]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[0943]		50	55	60
[0944]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[0945]	65	70	75	80
[0946]	Leu Gln Val Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0947]		85	90	95
[0948]	Ala Arg Gly Asp Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
[0949]		100	105	110
[0950]	Thr Val Ser Ser			
[0951]		115		
[0952]	<210> 62			
[0953]	<211> 108			
[0954]	<212> PRT			
[0955]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[0956]	<220>			
[0957]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[0958]	<400> 62			
[0959]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0960]	1	5	10	15
[0961]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Pro Ser Tyr			
[0962]		20	25	30
[0963]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile			
[0964]		35	40	45
[0965]	Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			

[0966]	50	55	60
[0967]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro		
[0968]	65	70	75 80
[0969]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Gly Ile		
[0970]	85	90	95
[0971]	Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys		
[0972]	100	105	
[0973]	<210> 63		
[0974]	<211> 126		
[0975]	<212> PRT		
[0976]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[0977]	<220>		
[0978]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[0979]	<400> 63		
[0980]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[0981]	1	5	10 15
[0982]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Ser Ser Thr Tyr		
[0983]	20	25	30
[0984]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[0985]	35	40	45
[0986]	Gly Gly Ser Ile Pro Val Phe Ala Thr Val Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[0987]	50	55	60
[0988]	Gln Gly Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[0989]	65	70	75 80
[0990]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
[0991]	85	90	95
[0992]	Ala Ser Pro Tyr Cys Ser Ser Met Asn Cys Tyr Thr Thr Phe Tyr Tyr		
[0993]	100	105	110
[0994]	Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0995]	115	120	125
[0996]	<210> 64		
[0997]	<211> 109		
[0998]	<212> PRT		
[0999]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1000]	<220>		
[1001]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1002]	<400> 64		
[1003]	Gln Ala Val Val Thr Gln Pro Ala Ser Val Phe Gly Phe Pro Gly Gln		
[1004]	1	5	10 15
[1005]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Phe Gly Thr Tyr		
[1006]	20	25	30
[1007]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu		

[1008]	35	40	45
[1009]	Met Ile Phe Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe		
[1010]	50	55	60
[1011]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu		
[1012]	65	70	75
[1013]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Ser Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Gly		
[1014]	85	90	95
[1015]	Ser Thr Leu Tyr Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1016]	100	105	
[1017]	<210> 65		
[1018]	<211> 127		
[1019]	<212> PRT		
[1020]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1021]	<220>		
[1022]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1023]	<400> 65		
[1024]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala		
[1025]	1	5	10
[1026]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr		
[1027]	20	25	30
[1028]	Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met		
[1029]	35	40	45
[1030]	Gly Trp Ile Asp Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe		
[1031]	50	55	60
[1032]	Ala Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr		
[1033]	65	70	75
[1034]	Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1035]	85	90	95
[1036]	Ala Thr Tyr Tyr Val Asp Leu Trp Gly Ser Tyr Arg Gln Asp Tyr Tyr		
[1037]	100	105	110
[1038]	Gly Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1039]	115	120	125
[1040]	<210> 66		
[1041]	<211> 111		
[1042]	<212> PRT		
[1043]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1044]	<220>		
[1045]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1046]	<400> 66		
[1047]	Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln		
[1048]	1	5	10
[1049]	Gly Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn		

[1050]	20	25	30
[1051]	Pro Val Asn Trp Tyr Gln Met Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu		
[1052]	35	40	45
[1053]	Leu Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser		
[1054]	50	55	60
[1055]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Asn Gly Leu Gln		
[1056]	65	70	75
[1057]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu		
[1058]	85	90	95
[1059]	Ser Gly Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1060]	100	105	110
[1061]	<210> 67		
[1062]	<211> 123		
[1063]	<212> PRT		
[1064]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1065]	<220>		
[1066]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1067]	<400> 67		
[1068]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[1069]	1	5	10
[1070]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ile Leu Ser Lys Leu		
[1071]	20	25	30
[1072]	Ser Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
[1073]	35	40	45
[1074]	Gly Gly Ser Glu Arg Glu Asp Gly Glu Thr Val Tyr Ala Gln Lys Phe		
[1075]	50	55	60
[1076]	Gln Gly Arg Ile Ser Leu Thr Glu Asp Thr Ser Ile Glu Thr Ala Tyr		
[1077]	65	70	75
[1078]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1079]	85	90	95
[1080]	Ala Thr Gly Gly Phe Trp Ser Met Ile Gly Gly Asn Gly Val Asp Tyr		
[1081]	100	105	110
[1082]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1083]	115	120	
[1084]	<210> 68		
[1085]	<211> 107		
[1086]	<212> PRT		
[1087]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1088]	<220>		
[1089]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1090]	<400> 68		
[1091]	Gln Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Val Gly		

[1092]	1	5	10	15
[1093]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asn			
[1094]	20	25	30	
[1095]	Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Arg Leu Ile			
[1096]	35	40	45	
[1097]	Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1098]	50	55	60	
[1099]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[1100]	65	70	75	80
[1101]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro			
[1102]	85	90	95	
[1103]	Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[1104]	100	105		
[1105]	<210> 69			
[1106]	<211> 126			
[1107]	<212> PRT			
[1108]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1109]	<220>			
[1110]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[1111]	<400> 69			
[1112]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[1113]	1	5	10	15
[1114]	Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[1115]	20	25	30	
[1116]	Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1117]	35	40	45	
[1118]	Ala Ile Thr Tyr Pro Gly Gly Gly Ser Pro Ser Tyr Ala Pro Gln Phe			
[1119]	50	55	60	
[1120]	Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Asp Asp Thr Ser Ala Thr Thr Val Tyr			
[1121]	65	70	75	80
[1122]	Met Asp Leu Ser Asp Leu Thr Ser Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1123]	85	90	95	
[1124]	Ala Arg Gly Ala His Arg Ser Ile Gly Thr Thr Pro Leu Asp Ser Trp			
[1125]	100	105	110	
[1126]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Phe Lys			
[1127]	115	120	125	
[1128]	<210> 70			
[1129]	<211> 125			
[1130]	<212> PRT			
[1131]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1132]	<220>			
[1133]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			

[1134]	<400> 70
[1135]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Arg Val Val Gln Ala Gly Arg
[1136]	1 5 10 15
[1137]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr
[1138]	20 25 30
[1139]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1140]	35 40 45
[1141]	Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Lys Glu Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
[1142]	50 55 60
[1143]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
[1144]	65 70 75 80
[1145]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1146]	85 90 95
[1147]	Ala Arg Asp Gly Ile Pro Asp Pro Glu Arg Gly Asp Tyr Gly Gly Leu
[1148]	100 105 110
[1149]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1150]	115 120 125
[1151]	<210> 71
[1152]	<211> 107
[1153]	<212> PRT
[1154]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1155]	<220>
[1156]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1157]	<400> 71
[1158]	Gln Thr Val Val Thr Gln Phe Pro Ser Ser Pro Phe Ala Ser Val Gly
[1159]	1 5 10 15
[1160]	Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1161]	20 25 30
[1162]	Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1163]	35 40 45
[1164]	Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1165]	50 55 60
[1166]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
[1167]	65 70 75 80
[1168]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Arg
[1169]	85 90 95
[1170]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1171]	100 105
[1172]	<210> 72
[1173]	<211> 127
[1174]	<212> PRT
[1175]	<213> 人工序列(Artificial sequence)

[1176]	<220>
[1177]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1178]	<400> 72
[1179]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Gln Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1180]	1 5 10 15
[1181]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn
[1182]	20 25 30
[1183]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1184]	35 40 45
[1185]	Gly Gly Ile Val Pro Asn Phe Gly Thr Pro Thr Tyr Gly Gln Asp Phe
[1186]	50 55 60
[1187]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Phe
[1188]	65 70 75 80
[1189]	Leu Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1190]	85 90 95
[1191]	Ala Arg Gly Arg Thr Ala Val Thr Pro Met Gln Leu Gly Leu Gln Phe
[1192]	100 105 110
[1193]	Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1194]	115 120 125
[1195]	<210> 73
[1196]	<211> 108
[1197]	<212> PRT
[1198]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1199]	<220>
[1200]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1201]	<400> 73
[1202]	Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
[1203]	1 5 10 15
[1204]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Asn Ser Gly Ala Val Thr Ser Asp
[1205]	20 25 30
[1206]	Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Ala
[1207]	35 40 45
[1208]	Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Lys Phe Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe
[1209]	50 55 60
[1210]	Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
[1211]	65 70 75 80
[1212]	Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Leu Val Tyr Ser Gly Asp
[1213]	85 90 95
[1214]	Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
[1215]	100 105
[1216]	<210> 74
[1217]	<211> 119

[1218]	<212>	PRT
[1219]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[1220]	<220>	
[1221]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[1222]	<400>	74
[1223]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1224]	1 5 10 15	
[1225]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn	
[1226]	20 25 30	
[1227]	Ser Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met	
[1228]	35 40 45	
[1229]	Gly Arg Ile Asn Pro Asn Thr Gly Val Ser Thr Ser Ala Gln Lys Phe	
[1230]	50 55 60	
[1231]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Thr Tyr	
[1232]	65 70 75 80	
[1233]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1234]	85 90 95	
[1235]	Ala Arg Glu Glu Asn Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Trp Gly Gln Gly	
[1236]	100 105 110	
[1237]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1238]	115	
[1239]	<210>	75
[1240]	<211>	107
[1241]	<212>	PRT
[1242]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[1243]	<220>	
[1244]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[1245]	<400>	75
[1246]	Gln Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Phe Ala Ser Val Gly	
[1247]	1 5 10 15	
[1248]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr	
[1249]	20 25 30	
[1250]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1251]	35 40 45	
[1252]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly	
[1253]	50 55 60	
[1254]	Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1255]	65 70 75 80	
[1256]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Trp	
[1257]	85 90 95	
[1258]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[1259]	100 105	

[1260]	<210> 76
[1261]	<211> 122
[1262]	<212> PRT
[1263]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1264]	<220>
[1265]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1266]	<400> 76
[1267]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
[1268]	1 5 10 15
[1269]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ile Ser
[1270]	20 25 30
[1271]	Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
[1272]	35 40 45
[1273]	Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
[1274]	50 55 60
[1275]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Glu Asn Gln Val
[1276]	65 70 75 80
[1277]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
[1278]	85 90 95
[1279]	Cys Ala His Ser Met Thr Lys Gly Gly Ala Ile Tyr Gly Gln Ala Tyr
[1280]	100 105 110
[1281]	Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1282]	115 120
[1283]	<210> 77
[1284]	<211> 80
[1285]	<212> PRT
[1286]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1287]	<220>
[1288]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1289]	<400> 77
[1290]	Pro Ser Pro Ala Leu Glu Pro Asp Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
[1291]	1 5 10 15
[1292]	Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile
[1293]	20 25 30
[1294]	Tyr Asp Val Thr Asp Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Ala
[1295]	35 40 45
[1296]	Ser Lys Ser Ala Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
[1297]	50 55 60
[1298]	Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
[1299]	65 70 75 80
[1300]	<210> 78
[1301]	<211> 121

[1302]	<212>	PRT
[1303]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[1304]	<220>	
[1305]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[1306]	<400>	78
[1307]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1308]	1 5 10 15	
[1309]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu	
[1310]	20 25 30	
[1311]	Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
[1312]	35 40 45	
[1313]	Gly Gly Phe Glu Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1314]	50 55 60	
[1315]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Arg Asp Thr Ala Tyr	
[1316]	65 70 75 80	
[1317]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1318]	85 90 95	
[1319]	Thr Thr Asp Gln Val Tyr Tyr Arg Ser Gly Ser Tyr Ser Gly Tyr Val	
[1320]	100 105 110	
[1321]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[1322]	115 120	
[1323]	<210>	79
[1324]	<211>	121
[1325]	<212>	PRT
[1326]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[1327]	<220>	
[1328]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[1329]	<400>	79
[1330]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[1331]	1 5 10 15	
[1332]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1333]	20 25 30	
[1334]	Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1335]	35 40 45	
[1336]	Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1337]	50 55 60	
[1338]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[1339]	65 70 75 80	
[1340]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1341]	85 90 95	
[1342]	Ala Arg Gly Ala Gln Leu Tyr Tyr Asn Asp Gly Ser Gly Tyr Ile Phe	
[1343]	100 105 110	

[1344]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val
[1345]	115 120
[1346]	<210> 80
[1347]	<211> 130
[1348]	<212> PRT
[1349]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1350]	<220>
[1351]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1352]	<400> 80
[1353]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
[1354]	1 5 10 15
[1355]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ile Ser Ser
[1356]	20 25 30
[1357]	Ala Val Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[1358]	35 40 45
[1359]	Gly Trp Ile Val Val Ala Ser Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[1360]	50 55 60
[1361]	Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[1362]	65 70 75 80
[1363]	Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1364]	85 90 95
[1365]	Ala Ala Glu His Arg Ser Pro Cys Ser Gly Gly Asp Ser Cys Tyr Ser
[1366]	100 105 110
[1367]	Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1368]	115 120 125
[1369]	Ser Ser
[1370]	130
[1371]	<210> 81
[1372]	<211> 118
[1373]	<212> PRT
[1374]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1375]	<220>
[1376]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1377]	<400> 81
[1378]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Pro Pro Gly Gly
[1379]	1 5 10 15
[1380]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Tyr
[1381]	20 25 30
[1382]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1383]	35 40 45
[1384]	Ser Thr Ile Ser Thr Ser Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[1385]	50 55 60

[1386]	Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1387]	65 70 75 80
[1388]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1389]	85 90 95
[1390]	Ala Lys Gly Pro Phe Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1391]	100 105 110
[1392]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[1393]	115
[1394]	<210> 82
[1395]	<211> 107
[1396]	<212> PRT
[1397]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1398]	<220>
[1399]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1400]	<400> 82
[1401]	Gln Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1402]	1 5 10 15
[1403]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ile Tyr
[1404]	20 25 30
[1405]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1406]	35 40 45
[1407]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1408]	50 55 60
[1409]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[1410]	65 70 75 80
[1411]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Gly Asn Trp Gln Tyr
[1412]	85 90 95
[1413]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1414]	100 105
[1415]	<210> 83
[1416]	<211> 123
[1417]	<212> PRT
[1418]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1419]	<220>
[1420]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1421]	<400> 83
[1422]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[1423]	1 5 10 15
[1424]	Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Val Tyr
[1425]	20 25 30
[1426]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1427]	35 40 45

[1428]	Ala Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Val Gly Tyr Ala Asp Ser Met
[1429]	50 55 60
[1430]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[1431]	65 70 75 80
[1432]	Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[1433]	85 90 95
[1434]	Ala Lys Ala Phe Trp Phe Gly Glu Leu Ser Gly Tyr Gly Met Asp Val
[1435]	100 105 110
[1436]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1437]	115 120
[1438]	<210> 84
[1439]	<211> 110
[1440]	<212> PRT
[1441]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1442]	<220>
[1443]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1444]	<400> 84
[1445]	Gln Ala Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Phe Pro Gly Gln
[1446]	1 5 10 15
[1447]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
[1448]	20 25 30
[1449]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[1450]	35 40 45
[1451]	Ile Ile Tyr Ala Val Thr Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe
[1452]	50 55 60
[1453]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[1454]	65 70 75 80
[1455]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Ser Tyr Ala Gly Asn
[1456]	85 90 95
[1457]	Asn Lys Asp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
[1458]	100 105 110
[1459]	<210> 85
[1460]	<211> 119
[1461]	<212> PRT
[1462]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1463]	<220>
[1464]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1465]	<400> 85
[1466]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1467]	1 5 10 15
[1468]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Ile Tyr
[1469]	20 25 30

[1470]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1471]	35 40 45
[1472]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1473]	50 55 60
[1474]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1475]	65 70 75 80
[1476]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1477]	85 90 95
[1478]	Ala Arg Pro Leu Trp Gly Glu Phe Tyr Tyr Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[1479]	100 105 110
[1480]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1481]	115
[1482]	<210> 86
[1483]	<211> 108
[1484]	<212> PRT
[1485]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1486]	<220>
[1487]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1488]	<400> 86
[1489]	Gln Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1490]	1 5 10 15
[1491]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly
[1492]	20 25 30
[1493]	Tyr Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1494]	35 40 45
[1495]	Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[1496]	50 55 60
[1497]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[1498]	65 70 75 80
[1499]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Leu Phe Ala Thr Ser Pro
[1500]	85 90 95
[1501]	Pro Pro Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[1502]	100 105
[1503]	<210> 87
[1504]	<211> 133
[1505]	<212> PRT
[1506]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1507]	<220>
[1508]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1509]	<400> 87
[1510]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1511]	1 5 10 15

[1512]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[1513]	20 25 30
[1514]	Val Met Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1515]	35 40 45
[1516]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1517]	50 55 60
[1518]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1519]	65 70 75 80
[1520]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1521]	85 90 95
[1522]	Ala Arg Ser Glu Trp Glu Ser Ser Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Thr
[1523]	100 105 110
[1524]	Asp Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[1525]	115 120 125
[1526]	Val Thr Val Ser Ser
[1527]	130
[1528]	<210> 88
[1529]	<211> 112
[1530]	<212> PRT
[1531]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1532]	<220>
[1533]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1534]	<400> 88
[1535]	Gln Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[1536]	1 5 10 15
[1537]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Asn Gln Ser Leu Leu Arg Gly
[1538]	20 25 30
[1539]	Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[1540]	35 40 45
[1541]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[1542]	50 55 60
[1543]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1544]	65 70 75 80
[1545]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
[1546]	85 90 95
[1547]	Leu Gln Thr Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[1548]	100 105 110
[1549]	<210> 89
[1550]	<211> 129
[1551]	<212> PRT
[1552]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1553]	<220>

[1554]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)																			
[1555]	<400> 89																			
[1556]	Gln	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln				
[1557]	1			5						10					15					
[1558]	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr				
[1559]				20					25					30						
[1560]	Gly	Val	Thr	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu				
[1561]				35				40					45							
[1562]	Trp	Leu	Ala	Leu	Ile	Tyr	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser				
[1563]		50					55				60									
[1564]	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Thr	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val				
[1565]	65				70					75					80					
[1566]	Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr				
[1567]				85				90					95							
[1568]	Cys	Ala	His	Ser	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Arg	Gly	Ala				
[1569]				100				105					110							
[1570]	Leu	Asp	Ala	Phe	Ala	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser				
[1571]				115				120					125							
[1572]	Ser																			
[1573]	<210> 90																			
[1574]	<211> 113																			
[1575]	<212> PRT																			
[1576]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																			
[1577]	<220>																			
[1578]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)																			
[1579]	<400> 90																			
[1580]	Gln	Ile	Val	Val	Thr	Gln	Phe	Pro	Asp	Ser	Pro	Ala	Val	Ser	Leu	Gly				
[1581]	1			5						10					15					
[1582]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	His				
[1583]				20					25					30						
[1584]	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln				
[1585]				35				40					45							
[1586]	Pro	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Ala	Arg	Gln	Ser	Gly	Val				
[1587]		50					55				60									
[1588]	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr				
[1589]	65				70					75					80					
[1590]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln				
[1591]				85						90					95					
[1592]	Tyr	Tyr	Ser	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile				
[1593]				100					105					110						
[1594]	Lys																			
[1595]	<210> 91																			

[1596]	<211> 127
[1597]	<212> PRT
[1598]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1599]	<220>
[1600]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1601]	<400> 91
[1602]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
[1603]	1 5 10 15
[1604]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Ser Asp Ala Leu Arg Ser Arg
[1605]	20 25 30
[1606]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[1607]	35 40 45
[1608]	Trp Ile Gly Thr Val Ser Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[1609]	50 55 60
[1610]	Leu Gln Ser Arg Val Thr Val Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn His Phe
[1611]	65 70 75 80
[1612]	Ser Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr
[1613]	85 90 95
[1614]	Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Asp Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Leu Ser
[1615]	100 105 110
[1616]	Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1617]	115 120 125
[1618]	<210> 92
[1619]	<211> 109
[1620]	<212> PRT
[1621]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1622]	<220>
[1623]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1624]	<400> 92
[1625]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
[1626]	1 5 10 15
[1627]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
[1628]	20 25 30
[1629]	His Tyr Pro Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Ala
[1630]	35 40 45
[1631]	Leu Ile Tyr Ser Thr Asp Asn Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe
[1632]	50 55 60
[1633]	Ser Gly Ser Leu Leu Gly Val Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Asp Val
[1634]	65 70 75 80
[1635]	Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Leu His Phe Gly Gly
[1636]	85 90 95
[1637]	Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[1638]	100	105
[1639]	<210> 93	
[1640]	<211> 125	
[1641]	<212> PRT	
[1642]	<213> 人工序列(Artificial sequence)	
[1643]	<220>	
[1644]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)	
[1645]	<400> 93	
[1646]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[1647]	1 5 10 15	
[1648]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Thr Ser Gly Phe Thr Phe Arg Met Tyr	
[1649]	20 25 30	
[1650]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1651]	35 40 45	
[1652]	Ala Val Ile Phe Asn Asp Gly Val Lys Lys Tyr Tyr Gly Asp Ala Val	
[1653]	50 55 60	
[1654]	Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr	
[1655]	65 70 75 80	
[1656]	Leu Glu Met Lys Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys	
[1657]	85 90 95	
[1658]	Ala Arg Asp Gly Ile Pro Asp Pro Glu Arg Gly Asp Tyr Gly Gly Leu	
[1659]	100 105 110	
[1660]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1661]	115 120 125	
[1662]	<210> 94	
[1663]	<211> 107	
[1664]	<212> PRT	
[1665]	<213> 人工序列(Artificial sequence)	
[1666]	<220>	
[1667]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)	
[1668]	<400> 94	
[1669]	Gln Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1670]	1 5 10 15	
[1671]	Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ser Tyr	
[1672]	20 25 30	
[1673]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1674]	35 40 45	
[1675]	Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Leu Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1676]	50 55 60	
[1677]	Ser Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro	
[1678]	65 70 75 80	
[1679]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Arg	

[1680]	85	90	95
[1681]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Met Asp		
[1682]	100	105	
[1683]	<210> 95		
[1684]	<211> 124		
[1685]	<212> PRT		
[1686]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1687]	<220>		
[1688]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1689]	<400> 95		
[1690]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
[1691]	1 5 10 15		
[1692]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr		
[1693]	20 25 30		
[1694]	Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1695]	35 40 45		
[1696]	Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val		
[1697]	50 55 60		
[1698]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[1699]	65 70 75 80		
[1700]	Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
[1701]	85 90 95		
[1702]	Val Lys Asp Leu Tyr Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Gly Tyr Asp		
[1703]	100 105 110		
[1704]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1705]	115 120		
[1706]	<210> 96		
[1707]	<211> 112		
[1708]	<212> PRT		
[1709]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1710]	<220>		
[1711]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1712]	<400> 96		
[1713]	Gln Ala Val Val Thr Gln Ser Ser Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[1714]	1 5 10 15		
[1715]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser		
[1716]	20 25 30		
[1717]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[1718]	35 40 45		
[1719]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		
[1720]	50 55 60		
[1721]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		

[1722]	65	70	75	80
[1723]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala			
[1724]		85	90	95
[1725]	Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[1726]		100	105	110
[1727]	<210> 97			
[1728]	<211> 130			
[1729]	<212> PRT			
[1730]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1731]	<220>			
[1732]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[1733]	<400> 97			
[1734]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[1735]	1	5	10	15
[1736]	Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Leu Ser Tyr Tyr			
[1737]		20	25	30
[1738]	Gly Ile Thr Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1739]		35	40	45
[1740]	Gly Gln Ile Ile Pro Phe Phe Ala Thr Thr Ile Ser Ala Gln Lys Phe			
[1741]		50	55	60
[1742]	Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Ala Glu Glu Ser Thr Ser Thr Gly Tyr			
[1743]	65	70	75	80
[1744]	Met Glu Arg Thr Phe Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp			
[1745]		85	90	95
[1746]	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Ser			
[1747]		100	105	110
[1748]	Gly Asp Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
[1749]		115	120	125
[1750]	Ser Ser			
[1751]	130			
[1752]	<210> 98			
[1753]	<211> 112			
[1754]	<212> PRT			
[1755]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1756]	<220>			
[1757]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[1758]	<400> 98			
[1759]	Gln Ala Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln			
[1760]	1	5	10	15
[1761]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly			
[1762]		20	25	30
[1763]	Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu			

[1764]	35	40	45
[1765]	Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[1766]	50	55	60
[1767]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu		
[1768]	65	70	75
[1769]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser		
[1770]	85	90	95
[1771]	Leu Ser Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Glu Val Thr Val Leu		
[1772]	100	105	110
[1773]	<210> 99		
[1774]	<211> 128		
[1775]	<212> PRT		
[1776]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1777]	<220>		
[1778]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1779]	<400> 99		
[1780]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu		
[1781]	1	5	10
[1782]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asp Ser Ile Gly Ser Arg		
[1783]	20	25	30
[1784]	Ser Phe Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[1785]	35	40	45
[1786]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Gly Thr Thr Tyr Tyr Lys Pro Ser		
[1787]	50	55	60
[1788]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[1789]	65	70	75
[1790]	Ser Leu Arg Leu Ser Ser Leu Thr Ala Thr Asp Thr Gly Val Tyr Tyr		
[1791]	85	90	95
[1792]	Cys Ala Arg Ala Pro Thr Tyr Cys Ser Pro Ser Ser Cys Ala Val His		
[1793]	100	105	110
[1794]	Trp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1795]	115	120	125
[1796]	<210> 100		
[1797]	<211> 118		
[1798]	<212> PRT		
[1799]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1800]	<220>		
[1801]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1802]	<400> 100		
[1803]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala		
[1804]	1	5	10
[1805]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Lys Tyr		

[1806]	20	25	30
[1807]	Gly Ile Ser Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val		
[1808]	35	40	45
[1809]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Glu Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Phe		
[1810]	50	55	60
[1811]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ala Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[1812]	65	70	75
[1813]	Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
[1814]	85	90	95
[1815]	Ala Arg Glu Val Trp Phe Ala Glu Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[1816]	100	105	110
[1817]	Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1818]	115		
[1819]	<210> 101		
[1820]	<211> 110		
[1821]	<212> PRT		
[1822]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1823]	<220>		
[1824]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1825]	<400> 101		
[1826]	Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[1827]	1	5	10
[1828]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr		
[1829]	20	25	30
[1830]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[1831]	35	40	45
[1832]	Val Ile Tyr Asp Val Ala Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe		
[1833]	50	55	60
[1834]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu		
[1835]	65	70	75
[1836]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Thr Ser Asp		
[1837]	85	90	95
[1838]	Val Ser Pro Val Phe Ser Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1839]	100	105	110
[1840]	<210> 102		
[1841]	<211> 133		
[1842]	<212> PRT		
[1843]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1844]	<220>		
[1845]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)		
[1846]	<400> 102		
[1847]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala		

[1848]	1	5	10	15
[1849]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His			
[1850]	20	25	30	
[1851]	Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1852]	35	40	45	
[1853]	Gly Trp Ile Asn Thr Lys Thr Gly Asn Leu Thr Tyr Ala Gln Gly Phe			
[1854]	50	55	60	
[1855]	Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Arg Thr Ala Tyr			
[1856]	65	70	75	80
[1857]	Leu Gln Ile Ser Gly Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys			
[1858]	85	90	95	
[1859]	Ala Arg Asp Glu Tyr Ser Gly Tyr Asp Ser Val Gly Val Phe Arg Gly			
[1860]	100	105	110	
[1861]	Ser Phe Asp Asp Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[1862]	115	120	125	
[1863]	Val Thr Val Ser Ser			
[1864]	130			
[1865]	<210> 103			
[1866]	<211> 8			
[1867]	<212> PRT			
[1868]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1869]	<220>			
[1870]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[1871]	<400> 103			
[1872]	Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Gly			
[1873]	1	5		
[1874]	<210> 104			
[1875]	<211> 8			
[1876]	<212> PRT			
[1877]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1878]	<220>			
[1879]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[1880]	<400> 104			
[1881]	Ile Ser Thr Tyr Lys Gly Tyr Thr			
[1882]	1	5		
[1883]	<210> 105			
[1884]	<211> 19			
[1885]	<212> PRT			
[1886]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1887]	<220>			
[1888]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)			
[1889]	<400> 105			

[1890]	Ala Arg Val Leu Ser Glu Thr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
[1891]	1 5 10 15
[1892]	Met Asp Val
[1893]	<210> 106
[1894]	<211> 8
[1895]	<212> PRT
[1896]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1897]	<220>
[1898]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1899]	<400> 106
[1900]	Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Ser
[1901]	1 5
[1902]	<210> 107
[1903]	<211> 8
[1904]	<212> PRT
[1905]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1906]	<220>
[1907]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1908]	<400> 107
[1909]	Ile Asp Thr Asn Thr Gly Asn Pro
[1910]	1 5
[1911]	<210> 108
[1912]	<211> 20
[1913]	<212> PRT
[1914]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1915]	<220>
[1916]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1917]	<400> 108
[1918]	Ala Thr Tyr Tyr Val Asp Leu Trp Gly Ser Tyr Arg Gln Asp Tyr Tyr
[1919]	1 5 10 15
[1920]	Gly Met Asp Val
[1921]	20
[1922]	<210> 109
[1923]	<211> 8
[1924]	<212> PRT
[1925]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1926]	<220>
[1927]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1928]	<400> 109
[1929]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
[1930]	1 5
[1931]	<210> 110

[1932]	<211> 8
[1933]	<212> PRT
[1934]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1935]	<220>
[1936]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1937]	<400> 110
[1938]	Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr
[1939]	1 5
[1940]	<210> 111
[1941]	<211> 28
[1942]	<212> PRT
[1943]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1944]	<220>
[1945]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1946]	<400> 111
[1947]	Ala Arg Asp Phe Glu Phe Pro Gly Asp Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr
[1948]	1 5 10 15
[1949]	Ser Arg Phe Ile Tyr Gln His Asn Asp Met Asp Val
[1950]	20 25
[1951]	<210> 112
[1952]	<211> 10
[1953]	<212> PRT
[1954]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1955]	<220>
[1956]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1957]	<400> 112
[1958]	Ser Asp Ala Leu Arg Ser Arg Ser Tyr Tyr
[1959]	1 5 10
[1960]	<210> 113
[1961]	<211> 7
[1962]	<212> PRT
[1963]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1964]	<220>
[1965]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[1966]	<400> 113
[1967]	Val Ser Tyr Ser Gly Gly Thr
[1968]	1 5
[1969]	<210> 114
[1970]	<211> 19
[1971]	<212> PRT
[1972]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1973]	<220>

[1974]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[1975]	<400> 114
[1976]	Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Asp Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Leu Ser Tyr
[1977]	1 5 10 15
[1978]	Phe Asp Ser
[1979]	<210> 115
[1980]	<211> 8
[1981]	<212> PRT
[1982]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1983]	<220>
[1984]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[1985]	<400> 115
[1986]	Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
[1987]	1 5
[1988]	<210> 116
[1989]	<211> 8
[1990]	<212> PRT
[1991]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1992]	<220>
[1993]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[1994]	<400> 116
[1995]	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
[1996]	1 5
[1997]	<210> 117
[1998]	<211> 9
[1999]	<212> PRT
[2000]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2001]	<220>
[2002]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2003]	<400> 117
[2004]	Ala Arg Gly Asp Tyr Val Leu Asp Tyr
[2005]	1 5
[2006]	<210> 118
[2007]	<211> 8
[2008]	<212> PRT
[2009]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2010]	<220>
[2011]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2012]	<400> 118
[2013]	Gly Gly Thr Ser Ser Thr Tyr Ala
[2014]	1 5
[2015]	<210> 119

[2016]	<211> 8
[2017]	<212> PRT
[2018]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2019]	<220>
[2020]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2021]	<400> 119
[2022]	Ser Ile Pro Val Phe Ala Thr Val
[2023]	1 5
[2024]	<210> 120
[2025]	<211> 19
[2026]	<212> PRT
[2027]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2028]	<220>
[2029]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2030]	<400> 120
[2031]	Ala Ser Pro Tyr Cys Ser Ser Met Asn Cys Tyr Thr Thr Phe Tyr Tyr
[2032]	1 5 10 15
[2033]	Phe Asp Phe
[2034]	<210> 121
[2035]	<211> 8
[2036]	<212> PRT
[2037]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2038]	<220>
[2039]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2040]	<400> 121
[2041]	Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Ser
[2042]	1 5
[2043]	<210> 122
[2044]	<211> 8
[2045]	<212> PRT
[2046]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2047]	<220>
[2048]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2049]	<400> 122
[2050]	Ile Asp Thr Asn Thr Gly Asn Pro
[2051]	1 5
[2052]	<210> 123
[2053]	<211> 20
[2054]	<212> PRT
[2055]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2056]	<220>
[2057]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)

[2058]	<400>	123
[2059]	Ala Thr Tyr Tyr Val Asp Leu Trp Gly Ser Tyr Arg Gln Asp Tyr Tyr	
[2060]	1	5 10 15
[2061]	Gly Met Asp Val	
[2062]		20
[2063]	<210>	124
[2064]	<211>	8
[2065]	<212>	PRT
[2066]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2067]	<220>	
[2068]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2069]	<400>	124
[2070]	Gly Tyr Ile Leu Ser Lys Leu Ser	
[2071]	1	5
[2072]	<210>	125
[2073]	<211>	8
[2074]	<212>	PRT
[2075]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2076]	<220>	
[2077]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2078]	<400>	125
[2079]	Ser Glu Arg Glu Asp Gly Glu Thr	
[2080]	1	5
[2081]	<210>	126
[2082]	<211>	16
[2083]	<212>	PRT
[2084]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2085]	<220>	
[2086]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2087]	<400>	126
[2088]	Ala Thr Gly Gly Phe Trp Ser Met Ile Gly Gly Asn Gly Val Asp Tyr	
[2089]	1	5 10 15
[2090]	<210>	127
[2091]	<211>	8
[2092]	<212>	PRT
[2093]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2094]	<220>	
[2095]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2096]	<400>	127
[2097]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Phe	
[2098]	1	5
[2099]	<210>	128

[2100]	<211> 8
[2101]	<212> PRT
[2102]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2103]	<220>
[2104]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2105]	<400> 128
[2106]	Thr Tyr Pro Gly Gly Gly Ser Pro
[2107]	1 5
[2108]	<210> 129
[2109]	<211> 15
[2110]	<212> PRT
[2111]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2112]	<220>
[2113]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2114]	<400> 129
[2115]	Ala Arg Gly Ala His Arg Ser Ile Gly Thr Thr Pro Leu Asp Ser
[2116]	1 5 10 15
[2117]	<210> 130
[2118]	<211> 8
[2119]	<212> PRT
[2120]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2121]	<220>
[2122]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2123]	<400> 130
[2124]	Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr Gly
[2125]	1 5
[2126]	<210> 131
[2127]	<211> 8
[2128]	<212> PRT
[2129]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2130]	<220>
[2131]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2132]	<400> 131
[2133]	Ile Trp Asn Asp Gly Ser Lys Glu
[2134]	1 5
[2135]	<210> 132
[2136]	<211> 18
[2137]	<212> PRT
[2138]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2139]	<220>
[2140]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2141]	<400> 132

[2142]	Ala Arg Asp Gly Ile Pro Asp Pro Glu Arg Gly Asp Tyr Gly Gly Leu
[2143]	1 5 10 15
[2144]	Asp Tyr
[2145]	<210> 133
[2146]	<211> 8
[2147]	<212> PRT
[2148]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2149]	<220>
[2150]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2151]	<400> 133
[2152]	Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn Gly
[2153]	1 5
[2154]	<210> 134
[2155]	<211> 8
[2156]	<212> PRT
[2157]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2158]	<220>
[2159]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2160]	<400> 134
[2161]	Ile Val Pro Asn Phe Gly Thr Pro
[2162]	1 5
[2163]	<210> 135
[2164]	<211> 20
[2165]	<212> PRT
[2166]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2167]	<220>
[2168]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2169]	<400> 135
[2170]	Ala Arg Gly Arg Thr Ala Val Thr Pro Met Gln Leu Gly Leu Gln Phe
[2171]	1 5 10 15
[2172]	Tyr Phe Asp Phe
[2173]	20
[2174]	<210> 136
[2175]	<211> 8
[2176]	<212> PRT
[2177]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2178]	<220>
[2179]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2180]	<400> 136
[2181]	Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Ser
[2182]	1 5
[2183]	<210> 137

[2184]	<211> 8
[2185]	<212> PRT
[2186]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2187]	<220>
[2188]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2189]	<400> 137
[2190]	Ile Asn Pro Asn Thr Gly Val Ser
[2191]	1 5
[2192]	<210> 138
[2193]	<211> 12
[2194]	<212> PRT
[2195]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2196]	<220>
[2197]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2198]	<400> 138
[2199]	Ala Arg Glu Glu Asn Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu
[2200]	1 5 10
[2201]	<210> 139
[2202]	<211> 10
[2203]	<212> PRT
[2204]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2205]	<220>
[2206]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2207]	<400> 139
[2208]	Gly Phe Ser Leu Ser Ile Ser Gly Val Gly
[2209]	1 5 10
[2210]	<210> 140
[2211]	<211> 7
[2212]	<212> PRT
[2213]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2214]	<220>
[2215]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2216]	<400> 140
[2217]	Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
[2218]	1 5
[2219]	<210> 141
[2220]	<211> 18
[2221]	<212> PRT
[2222]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2223]	<220>
[2224]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2225]	<400> 141

[2226]	Ala His Ser Met Thr Lys Gly Gly Ala Ile Tyr Gly Gln Ala Tyr Phe
[2227]	1 5 10 15
[2228]	Glu Tyr
[2229]	<210> 142
[2230]	<211> 8
[2231]	<212> PRT
[2232]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2233]	<220>
[2234]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2235]	<400> 142
[2236]	Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
[2237]	1 5
[2238]	<210> 143
[2239]	<211> 8
[2240]	<212> PRT
[2241]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2242]	<220>
[2243]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2244]	<400> 143
[2245]	Phe Glu Pro Glu Asp Gly Glu Thr
[2246]	1 5
[2247]	<210> 144
[2248]	<211> 18
[2249]	<212> PRT
[2250]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2251]	<220>
[2252]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2253]	<400> 144
[2254]	Thr Thr Asp Gln Val Tyr Tyr Arg Ser Gly Ser Tyr Ser Gly Tyr Val
[2255]	1 5 10 15
[2256]	Asp Tyr
[2257]	<210> 145
[2258]	<211> 8
[2259]	<212> PRT
[2260]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2261]	<220>
[2262]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2263]	<400> 145
[2264]	Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val
[2265]	1 5
[2266]	<210> 146
[2267]	<211> 8

[2268]	<212> PRT
[2269]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2270]	<220>
[2271]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2272]	<400> 146
[2273]	Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Ala
[2274]	1 5
[2275]	<210> 147
[2276]	<211> 18
[2277]	<212> PRT
[2278]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2279]	<220>
[2280]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2281]	<400> 147
[2282]	Ala Arg Gly Ala Gln Leu Tyr Tyr Asn Asp Gly Ser Gly Tyr Ile Phe
[2283]	1 5 10 15
[2284]	Asp Tyr
[2285]	<210> 148
[2286]	<211> 8
[2287]	<212> PRT
[2288]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2289]	<220>
[2290]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2291]	<400> 148
[2292]	Gly Phe Ser Phe Ile Ser Ser Ala
[2293]	1 5
[2294]	<210> 149
[2295]	<211> 8
[2296]	<212> PRT
[2297]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2298]	<220>
[2299]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2300]	<400> 149
[2301]	Ile Val Val Ala Ser Ala Asn Thr
[2302]	1 5
[2303]	<210> 150
[2304]	<211> 23
[2305]	<212> PRT
[2306]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2307]	<220>
[2308]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2309]	<400> 150

[2310]	Ala Ala Glu His Arg Ser Pro Cys Ser Gly Gly Asp Ser Cys Tyr Ser
[2311]	1 5 10 15
[2312]	Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[2313]	20
[2314]	<210> 151
[2315]	<211> 8
[2316]	<212> PRT
[2317]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2318]	<220>
[2319]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2320]	<400> 151
[2321]	Gly Phe Thr Val Ser Asn Tyr Gly
[2322]	1 5
[2323]	<210> 152
[2324]	<211> 8
[2325]	<212> PRT
[2326]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2327]	<220>
[2328]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2329]	<400> 152
[2330]	Ile Ser Thr Ser Ser Gly Arg Thr
[2331]	1 5
[2332]	<210> 153
[2333]	<211> 11
[2334]	<212> PRT
[2335]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2336]	<220>
[2337]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2338]	<400> 153
[2339]	Ala Lys Gly Pro Phe Gly Gly Asp Phe Asp Tyr
[2340]	1 5 10
[2341]	<210> 154
[2342]	<211> 8
[2343]	<212> PRT
[2344]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2345]	<220>
[2346]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2347]	<400> 154
[2348]	Gly Phe Thr Phe Asp Val Tyr Ala
[2349]	1 5
[2350]	<210> 155
[2351]	<211> 8

[2352]	<212> PRT
[2353]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2354]	<220>
[2355]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2356]	<400> 155
[2357]	Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Val
[2358]	1 5
[2359]	<210> 156
[2360]	<211> 16
[2361]	<212> PRT
[2362]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2363]	<220>
[2364]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2365]	<400> 156
[2366]	Ala Lys Ala Phe Trp Phe Gly Glu Leu Ser Gly Tyr Gly Met Asp Val
[2367]	1 5 10 15
[2368]	<210> 157
[2369]	<211> 8
[2370]	<212> PRT
[2371]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2372]	<220>
[2373]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2374]	<400> 157
[2375]	Gly Tyr Ser Phe Asn Ile Tyr Gly
[2376]	1 5
[2377]	<210> 158
[2378]	<211> 8
[2379]	<212> PRT
[2380]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2381]	<220>
[2382]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2383]	<400> 158
[2384]	Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
[2385]	1 5
[2386]	<210> 159
[2387]	<211> 12
[2388]	<212> PRT
[2389]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2390]	<220>
[2391]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2392]	<400> 159
[2393]	Ala Arg Pro Leu Trp Gly Glu Phe Tyr Tyr Asp Ile

[2394]	1	5	10
[2395]	<210> 160		
[2396]	<211> 8		
[2397]	<212> PRT		
[2398]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2399]	<220>		
[2400]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)		
[2401]	<400> 160		
[2402]	Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Val		
[2403]	1	5	
[2404]	<210> 161		
[2405]	<211> 8		
[2406]	<212> PRT		
[2407]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2408]	<220>		
[2409]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)		
[2410]	<400> 161		
[2411]	Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys		
[2412]	1	5	
[2413]	<210> 162		
[2414]	<211> 26		
[2415]	<212> PRT		
[2416]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2417]	<220>		
[2418]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)		
[2419]	<400> 162		
[2420]	Ala Arg Ser Glu Trp Glu Ser Ser Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Thr		
[2421]	1	5	10 15
[2422]	Asp Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val		
[2423]		20	25
[2424]	<210> 163		
[2425]	<211> 10		
[2426]	<212> PRT		
[2427]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2428]	<220>		
[2429]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)		
[2430]	<400> 163		
[2431]	Gly Phe Ser Leu Thr Thr Thr Gly Val Thr		
[2432]	1	5	10
[2433]	<210> 164		
[2434]	<211> 7		
[2435]	<212> PRT		

- [2436] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[2437] <220>
[2438] <223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2439] <400> 164
[2440] Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
[2441] 1 5
[2442] <210> 165
[2443] <211> 21
[2444] <212> PRT
[2445] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[2446] <220>
[2447] <223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2448] <400> 165
[2449] Ala His Ser Thr Gly Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Gly Ala Leu
[2450] 1 5 10 15
[2451] Asp Ala Phe Ala Val
[2452] 20
[2453] <210> 166
[2454] <211> 10
[2455] <212> PRT
[2456] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[2457] <220>
[2458] <223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2459] <400> 166
[2460] Ser Asp Ala Leu Arg Ser Arg Ser Tyr Tyr
[2461] 1 5 10
[2462] <210> 167
[2463] <211> 7
[2464] <212> PRT
[2465] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[2466] <220>
[2467] <223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2468] <400> 167
[2469] Val Ser Tyr Ser Gly Gly Thr
[2470] 1 5
[2471] <210> 168
[2472] <211> 19
[2473] <212> PRT
[2474] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[2475] <220>
[2476] <223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2477] <400> 168

[2478]	Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Asp Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Leu Ser Tyr
[2479]	1 5 10 15
[2480]	Phe Asp Ser
[2481]	<210> 169
[2482]	<211> 8
[2483]	<212> PRT
[2484]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2485]	<220>
[2486]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2487]	<400> 169
[2488]	Gly Phe Thr Phe Arg Met Tyr Gly
[2489]	1 5
[2490]	<210> 170
[2491]	<211> 8
[2492]	<212> PRT
[2493]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2494]	<220>
[2495]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2496]	<400> 170
[2497]	Ile Phe Asn Asp Gly Val Lys Lys
[2498]	1 5
[2499]	<210> 171
[2500]	<211> 18
[2501]	<212> PRT
[2502]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2503]	<220>
[2504]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2505]	<400> 171
[2506]	Ala Arg Asp Gly Ile Pro Asp Pro Glu Arg Gly Asp Tyr Gly Gly Leu
[2507]	1 5 10 15
[2508]	Asp Tyr
[2509]	<210> 172
[2510]	<211> 8
[2511]	<212> PRT
[2512]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2513]	<220>
[2514]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2515]	<400> 172
[2516]	Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr Ala
[2517]	1 5
[2518]	<210> 173
[2519]	<211> 8

[2520]	<212>	PRT
[2521]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2522]	<220>	
[2523]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2524]	<400>	173
[2525]	Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile	
[2526]	1	5
[2527]	<210>	174
[2528]	<211>	17
[2529]	<212>	PRT
[2530]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2531]	<220>	
[2532]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2533]	<400>	174
[2534]	Val Lys Asp Leu Tyr Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Gly Tyr Asp	
[2535]	1	5 10 15
[2536]	Tyr	
[2537]	<210>	175
[2538]	<211>	8
[2539]	<212>	PRT
[2540]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2541]	<220>	
[2542]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2543]	<400>	175
[2544]	Gly Asp Thr Leu Ser Tyr Tyr Gly	
[2545]	1	5
[2546]	<210>	176
[2547]	<211>	8
[2548]	<212>	PRT
[2549]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2550]	<220>	
[2551]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2552]	<400>	176
[2553]	Ile Ile Pro Phe Phe Ala Thr Thr	
[2554]	1	5
[2555]	<210>	177
[2556]	<211>	23
[2557]	<212>	PRT
[2558]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[2559]	<220>	
[2560]	<223>	合成肽(Synthetic peptide)
[2561]	<400>	177

[2562]	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Ser
[2563]	1 5 10 15
[2564]	Gly Asp Tyr Gly Leu Asp Val
[2565]	20
[2566]	<210> 178
[2567]	<211> 10
[2568]	<212> PRT
[2569]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2570]	<220>
[2571]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2572]	<400> 178
[2573]	Gly Asp Ser Ile Gly Ser Arg Ser Phe Tyr
[2574]	1 5 10
[2575]	<210> 179
[2576]	<211> 7
[2577]	<212> PRT
[2578]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2579]	<220>
[2580]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2581]	<400> 179
[2582]	Ile Tyr Tyr Asn Gly Thr Thr
[2583]	1 5
[2584]	<210> 180
[2585]	<211> 20
[2586]	<212> PRT
[2587]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2588]	<220>
[2589]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2590]	<400> 180
[2591]	Ala Arg Ala Pro Thr Tyr Cys Ser Pro Ser Ser Cys Ala Val His Trp
[2592]	1 5 10 15
[2593]	Tyr Phe Asn Leu
[2594]	20
[2595]	<210> 181
[2596]	<211> 8
[2597]	<212> PRT
[2598]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2599]	<220>
[2600]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2601]	<400> 181
[2602]	Gly Tyr Ile Phe Thr Lys Tyr Gly
[2603]	1 5

[2604]	<210> 182
[2605]	<211> 8
[2606]	<212> PRT
[2607]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2608]	<220>
[2609]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2610]	<400> 182
[2611]	Ile Ser Ala Tyr Asn Glu Asn Thr
[2612]	1 5
[2613]	<210> 183
[2614]	<211> 11
[2615]	<212> PRT
[2616]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2617]	<220>
[2618]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2619]	<400> 183
[2620]	Ala Arg Glu Val Trp Phe Ala Glu Tyr Ile Tyr
[2621]	1 5 10
[2622]	<210> 184
[2623]	<211> 8
[2624]	<212> PRT
[2625]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2626]	<220>
[2627]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2628]	<400> 184
[2629]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Pro
[2630]	1 5
[2631]	<210> 185
[2632]	<211> 8
[2633]	<212> PRT
[2634]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2635]	<220>
[2636]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2637]	<400> 185
[2638]	Ile Asn Thr Lys Thr Gly Asn Leu
[2639]	1 5
[2640]	<210> 186
[2641]	<211> 26
[2642]	<212> PRT
[2643]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2644]	<220>
[2645]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)

[2646]	<400> 186
[2647]	Ala Arg Asp Glu Tyr Ser Gly Tyr Asp Ser Val Gly Val Phe Arg Gly
[2648]	1 5 10 15
[2649]	Ser Phe Asp Asp Phe Tyr Gly Met Asp Val
[2650]	20 25
[2651]	<210> 187
[2652]	<211> 9
[2653]	<212> PRT
[2654]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2655]	<220>
[2656]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2657]	<400> 187
[2658]	Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asp Tyr Asn
[2659]	1 5
[2660]	<210> 188
[2661]	<211> 3
[2662]	<212> PRT
[2663]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2664]	<220>
[2665]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2666]	<400> 188
[2667]	Gly Asn Thr
[2668]	1
[2669]	<210> 189
[2670]	<211> 11
[2671]	<212> PRT
[2672]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2673]	<220>
[2674]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2675]	<400> 189
[2676]	Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
[2677]	1 5 10
[2678]	<210> 190
[2679]	<211> 8
[2680]	<212> PRT
[2681]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2682]	<220>
[2683]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2684]	<400> 190
[2685]	Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro
[2686]	1 5
[2687]	<210> 191

[2688]	<211> 3
[2689]	<212> PRT
[2690]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2691]	<220>
[2692]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2693]	<400> 191
[2694]	Thr Asn Asn
[2695]	1
[2696]	<210> 192
[2697]	<211> 12
[2698]	<212> PRT
[2699]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2700]	<220>
[2701]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2702]	<400> 192
[2703]	Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Trp Val
[2704]	1 5 10
[2705]	<210> 193
[2706]	<211> 8
[2707]	<212> PRT
[2708]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2709]	<220>
[2710]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2711]	<400> 193
[2712]	Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
[2713]	1 5
[2714]	<210> 194
[2715]	<211> 3
[2716]	<212> PRT
[2717]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2718]	<220>
[2719]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2720]	<400> 194
[2721]	Asp Asn Tyr
[2722]	1
[2723]	<210> 195
[2724]	<211> 11
[2725]	<212> PRT
[2726]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2727]	<220>
[2728]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2729]	<400> 195

[2730]	Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Val Val
[2731]	1 5 10
[2732]	<210> 196
[2733]	<211> 9
[2734]	<212> PRT
[2735]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2736]	<220>
[2737]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2738]	<400> 196
[2739]	Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr
[2740]	1 5
[2741]	<210> 197
[2742]	<211> 3
[2743]	<212> PRT
[2744]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2745]	<220>
[2746]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2747]	<400> 197
[2748]	Ser Thr Asp
[2749]	1
[2750]	<210> 198
[2751]	<211> 9
[2752]	<212> PRT
[2753]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2754]	<220>
[2755]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2756]	<400> 198
[2757]	Leu Leu His Phe Gly Gly Val Val Val
[2758]	1 5
[2759]	<210> 199
[2760]	<211> 6
[2761]	<212> PRT
[2762]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2763]	<220>
[2764]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2765]	<400> 199
[2766]	Gln Ser Ile Pro Ser Tyr
[2767]	1 5
[2768]	<210> 200
[2769]	<211> 3
[2770]	<212> PRT
[2771]	<213> 人工序列(Artificial sequence)

[2772]	<220>
[2773]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2774]	<400> 200
[2775]	Ala Thr Ser
[2776]	1
[2777]	<210> 201
[2778]	<211> 10
[2779]	<212> PRT
[2780]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2781]	<220>
[2782]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2783]	<400> 201
[2784]	Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Gly Ile Phe Thr
[2785]	1 5 10
[2786]	<210> 202
[2787]	<211> 9
[2788]	<212> PRT
[2789]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2790]	<220>
[2791]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2792]	<400> 202
[2793]	Ser Ser Asp Phe Gly Thr Tyr Asn Tyr
[2794]	1 5
[2795]	<210> 203
[2796]	<211> 3
[2797]	<212> PRT
[2798]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2799]	<220>
[2800]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2801]	<400> 203
[2802]	Asp Val Ser
[2803]	1
[2804]	<210> 204
[2805]	<211> 13
[2806]	<212> PRT
[2807]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2808]	<220>
[2809]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2810]	<400> 204
[2811]	Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Leu Tyr Gly Gly Gly
[2812]	1 5 10
[2813]	<210> 205

[2814]	<211> 8
[2815]	<212> PRT
[2816]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2817]	<220>
[2818]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2819]	<400> 205
[2820]	Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro
[2821]	1 5
[2822]	<210> 206
[2823]	<211> 3
[2824]	<212> PRT
[2825]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2826]	<220>
[2827]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2828]	<400> 206
[2829]	Thr Asn Asn
[2830]	1
[2831]	<210> 207
[2832]	<211> 12
[2833]	<212> PRT
[2834]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2835]	<220>
[2836]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2837]	<400> 207
[2838]	Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Trp Val
[2839]	1 5 10
[2840]	<210> 208
[2841]	<211> 6
[2842]	<212> PRT
[2843]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2844]	<220>
[2845]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2846]	<400> 208
[2847]	Gln Asp Ile Arg Asn Asn
[2848]	1 5
[2849]	<210> 209
[2850]	<211> 3
[2851]	<212> PRT
[2852]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2853]	<220>
[2854]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2855]	<400> 209

[2856]	Gly Thr Ser
[2857]	1
[2858]	<210> 210
[2859]	<211> 9
[2860]	<212> PRT
[2861]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2862]	<220>
[2863]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2864]	<400> 210
[2865]	Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
[2866]	1 5
[2867]	<210> 211
[2868]	<211> 6
[2869]	<212> PRT
[2870]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2871]	<220>
[2872]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2873]	<400> 211
[2874]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2875]	1 5
[2876]	<210> 212
[2877]	<211> 3
[2878]	<212> PRT
[2879]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2880]	<220>
[2881]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2882]	<400> 212
[2883]	Ala Thr Ser
[2884]	1
[2885]	<210> 213
[2886]	<211> 9
[2887]	<212> PRT
[2888]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2889]	<220>
[2890]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2891]	<400> 213
[2892]	Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Thr
[2893]	1 5
[2894]	<210> 214
[2895]	<211> 9
[2896]	<212> PRT
[2897]	<213> 人工序列(Artificial sequence)

[2898]	<220>
[2899]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2900]	<400> 214
[2901]	Ser Gly Ala Val Thr Ser Asp Tyr Tyr
[2902]	1 5
[2903]	<210> 215
[2904]	<211> 3
[2905]	<212> PRT
[2906]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2907]	<220>
[2908]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2909]	<400> 215
[2910]	Ser Ala Ser
[2911]	1
[2912]	<210> 216
[2913]	<211> 9
[2914]	<212> PRT
[2915]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2916]	<220>
[2917]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2918]	<400> 216
[2919]	Leu Val Tyr Ser Gly Asp Gly Val Val
[2920]	1 5
[2921]	<210> 217
[2922]	<211> 6
[2923]	<212> PRT
[2924]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2925]	<220>
[2926]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2927]	<400> 217
[2928]	Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
[2929]	1 5
[2930]	<210> 218
[2931]	<211> 3
[2932]	<212> PRT
[2933]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2934]	<220>
[2935]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[2936]	<400> 218
[2937]	Ala Ala Ser
[2938]	1
[2939]	<210> 219

[2940]	<211> 9
[2941]	<212> PRT
[2942]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2943]	<220>
[2944]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2945]	<400> 219
[2946]	Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Trp Thr
[2947]	1 5
[2948]	<210> 220
[2949]	<211> 9
[2950]	<212> PRT
[2951]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2952]	<220>
[2953]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2954]	<400> 220
[2955]	Asp Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
[2956]	1 5
[2957]	<210> 221
[2958]	<211> 3
[2959]	<212> PRT
[2960]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2961]	<220>
[2962]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2963]	<400> 221
[2964]	Asp Val Thr
[2965]	1
[2966]	<210> 222
[2967]	<211> 10
[2968]	<212> PRT
[2969]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2970]	<220>
[2971]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2972]	<400> 222
[2973]	Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val
[2974]	1 5 10
[2975]	<210> 223
[2976]	<211> 6
[2977]	<212> PRT
[2978]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2979]	<220>
[2980]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2981]	<400> 223

[2982]	Gln Ser Val Ala Ile Tyr
[2983]	1 5
[2984]	<210> 224
[2985]	<211> 3
[2986]	<212> PRT
[2987]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2988]	<220>
[2989]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2990]	<400> 224
[2991]	Asp Ala Ser
[2992]	1
[2993]	<210> 225
[2994]	<211> 9
[2995]	<212> PRT
[2996]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2997]	<220>
[2998]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[2999]	<400> 225
[3000]	Gln Gln Arg Gly Asn Trp Gln Tyr Thr
[3001]	1 5
[3002]	<210> 226
[3003]	<211> 9
[3004]	<212> PRT
[3005]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3006]	<220>
[3007]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3008]	<400> 226
[3009]	Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Tyr
[3010]	1 5
[3011]	<210> 227
[3012]	<211> 3
[3013]	<212> PRT
[3014]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3015]	<220>
[3016]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3017]	<400> 227
[3018]	Ala Val Thr
[3019]	1
[3020]	<210> 228
[3021]	<211> 10
[3022]	<212> PRT
[3023]	<213> 人工序列(Artificial sequence)

[3024]	<220>
[3025]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3026]	<400> 228
[3027]	Thr Ser Tyr Ala Gly Asn Asn Lys Asp Val
[3028]	1 5 10
[3029]	<210> 229
[3030]	<211> 7
[3031]	<212> PRT
[3032]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3033]	<220>
[3034]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3035]	<400> 229
[3036]	Gln Ser Val Ser Ser Gly Tyr
[3037]	1 5
[3038]	<210> 230
[3039]	<211> 3
[3040]	<212> PRT
[3041]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3042]	<220>
[3043]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3044]	<400> 230
[3045]	Gly Ala Ser
[3046]	1
[3047]	<210> 231
[3048]	<211> 9
[3049]	<212> PRT
[3050]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3051]	<220>
[3052]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3053]	<400> 231
[3054]	Gln Leu Phe Ala Thr Ser Pro Pro Pro
[3055]	1 5
[3056]	<210> 232
[3057]	<211> 11
[3058]	<212> PRT
[3059]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3060]	<220>
[3061]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3062]	<400> 232
[3063]	Gln Ser Leu Leu Arg Gly Ile Arg Tyr Asn Tyr
[3064]	1 5 10
[3065]	<210> 233

[3066]	<211> 3
[3067]	<212> PRT
[3068]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3069]	<220>
[3070]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3071]	<400> 233
[3072]	Leu Gly Ser
[3073]	1
[3074]	<210> 234
[3075]	<211> 9
[3076]	<212> PRT
[3077]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3078]	<220>
[3079]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3080]	<400> 234
[3081]	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Thr Thr
[3082]	1 5
[3083]	<210> 235
[3084]	<211> 12
[3085]	<212> PRT
[3086]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3087]	<220>
[3088]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3089]	<400> 235
[3090]	Gln Ser Val Leu Tyr His Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
[3091]	1 5 10
[3092]	<210> 236
[3093]	<211> 3
[3094]	<212> PRT
[3095]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3096]	<220>
[3097]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3098]	<400> 236
[3099]	Trp Ala Ser
[3100]	1
[3101]	<210> 237
[3102]	<211> 9
[3103]	<212> PRT
[3104]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3105]	<220>
[3106]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3107]	<400> 237

[3108]	Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
[3109]	1 5
[3110]	<210> 238
[3111]	<211> 9
[3112]	<212> PRT
[3113]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3114]	<220>
[3115]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3116]	<400> 238
[3117]	Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr
[3118]	1 5
[3119]	<210> 239
[3120]	<211> 3
[3121]	<212> PRT
[3122]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3123]	<220>
[3124]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3125]	<400> 239
[3126]	Ser Thr Asp
[3127]	1
[3128]	<210> 240
[3129]	<211> 9
[3130]	<212> PRT
[3131]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3132]	<220>
[3133]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3134]	<400> 240
[3135]	Leu Leu His Phe Gly Gly Val Val Val
[3136]	1 5
[3137]	<210> 241
[3138]	<211> 6
[3139]	<212> PRT
[3140]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3141]	<220>
[3142]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3143]	<400> 241
[3144]	Gln Ser Ile Thr Ser Tyr
[3145]	1 5
[3146]	<210> 242
[3147]	<211> 3
[3148]	<212> PRT
[3149]	<213> 人工序列(Artificial sequence)

[3150]	<220>
[3151]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3152]	<400> 242
[3153]	Ala Thr Ser
[3154]	1
[3155]	<210> 243
[3156]	<211> 9
[3157]	<212> PRT
[3158]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3159]	<220>
[3160]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3161]	<400> 243
[3162]	Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Thr
[3163]	1 5
[3164]	<210> 244
[3165]	<211> 11
[3166]	<212> PRT
[3167]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3168]	<220>
[3169]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3170]	<400> 244
[3171]	Gln Ser Leu Leu Gln Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
[3172]	1 5 10
[3173]	<210> 245
[3174]	<211> 3
[3175]	<212> PRT
[3176]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3177]	<220>
[3178]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3179]	<400> 245
[3180]	Leu Gly Ser
[3181]	1
[3182]	<210> 246
[3183]	<211> 9
[3184]	<212> PRT
[3185]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3186]	<220>
[3187]	<223> 合成肽 (Synthetic peptide)
[3188]	<400> 246
[3189]	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr
[3190]	1 5
[3191]	<210> 247

[3192]	<211> 9
[3193]	<212> PRT
[3194]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3195]	<220>
[3196]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3197]	<400> 247
[3198]	Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
[3199]	1 5
[3200]	<210> 248
[3201]	<211> 3
[3202]	<212> PRT
[3203]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3204]	<220>
[3205]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3206]	<400> 248
[3207]	Gly Asn Asn
[3208]	1
[3209]	<210> 249
[3210]	<211> 12
[3211]	<212> PRT
[3212]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3213]	<220>
[3214]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3215]	<400> 249
[3216]	Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Gly Val
[3217]	1 5 10
[3218]	<210> 250
[3219]	<211> 9
[3220]	<212> PRT
[3221]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3222]	<220>
[3223]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3224]	<400> 250
[3225]	Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr
[3226]	1 5
[3227]	<210> 251
[3228]	<211> 3
[3229]	<212> PRT
[3230]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3231]	<220>
[3232]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3233]	<400> 251

[3234]	Asp Val Ala
[3235]	1
[3236]	<210> 252
[3237]	<211> 10
[3238]	<212> PRT
[3239]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3240]	<220>
[3241]	<223> 合成肽(Synthetic peptide)
[3242]	<400> 252
[3243]	Gly Ser Tyr Thr Ser Asp Val Ser Pro Val
[3244]	1 5 10
[3245]	<210> 253
[3246]	<211> 1317
[3247]	<212> DNA
[3248]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3249]	<400> 253
[3250]	tacgaacacg taacagtgat cccgaacacg gtgggagtag cgtataagac tctagtcaac 60
[3251]	agaccgggct acagcccat ggtactggag atggagctac tgtagtcac tttggagcca 120
[3252]	acgctatcgc ttgattacat cacgtgcgaa taaaaaccg tcatcccgtc tccgtacgtg 180
[3253]	aaatgctgcg gtacagcaga gtgcaaggac aaaaacctac ctgactacag ctgtaaggtc 240
[3254]	ttcaccggcg tctaccatt tatgtgggga ggcgcctact gcttctgcga cgctgaaaac 300
[3255]	acgcaattga gcgaagcaca tgtggagaag tccgaatcat gcaaaacaga atttgcatca 360
[3256]	gcatacaggc ctcataccgc atccgcatca gctaagctcc gcgtccttta ccaaggaaat 420
[3257]	aacatcactg taactgccta tgcaaacggc gaccatgccg tcacagttaa ggacgcaaaa 480
[3258]	ttcattgtgg ggccaatgtc ttcagcctgg acacctttg acaacaaaat cgtgggtgtac 540
[3259]	aaaggtgacg tttacaacat ggactaccg ccctttggcg caggaagacc aggacaattt 600
[3260]	ggcgatatcc aaagtcgcac gcctgagagc aaagacgtct atgctaacac acaactggta 660
[3261]	ctgcagagac cggctgcggg tacggtacac gtgccatact ctcaggcacc atctggcttt 720
[3262]	aagtattggt taaaagaacg aggggcgtcg ctacagcaca cagcaccatt tggctgcca 780
[3263]	atagcaacaa acccggtgaag agcgatgaac tgcgccgtag ggaacatgcc catctccatc 840
[3264]	gacataccgg atgcggcctt cactagggtc gtgcagcgc cctctttaac ggacatgtca 900
[3265]	tgcgaggtac cagcctgcac ccattcctca gactttggg gcgtcgccat tattaaatat 960
[3266]	gcagtcagca agaaaggcaa gtgtgcggtg cattcgatga ccaacgccgt cactatccgg 1020
[3267]	gaagctgaga tagaagtga aggaattct cagctgaaa tctctttctc gacggccttg 1080
[3268]	gccagcgccg aattccgcgt acaagtctgt tctacacaag tacactgtgc agccgagtgc 1140
[3269]	caccctccga aggaccacat agtcaactac ccggcgtcac ataccacct cggggtccag 1200
[3270]	gacatttccg ctacggcgat gtcatgggtg cagaagatca cgggaggtgt gggactggtt 1260
[3271]	gtcgtgttg cagcactgat tctaactgtg gtgctatgcg tgctgttcag caggcac 1317
[3272]	<210> 254
[3273]	<211> 1317
[3274]	<212> DNA
[3275]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)

[3276]	<400> 254
[3277]	tacgaacacg taacagtgat cccgaacacg gtgggagtac cgtataagac tctagtcaat 60
[3278]	agacctggct acagcccat ggtattggag atggaactac tgtcagtcac tttggagcca 120
[3279]	acactatcgc ttgattacat cacgtgcgag taaaaaacg tcatcccgtc tccgtacgtg 180
[3280]	aagtgtcgcg gtacagcaga gtgcaaggac aaaaacctac ctgactacag ctgtaaggtc 240
[3281]	ttcaccggcg tctaccatt tatgtggggc gggcctact gcttctgcga cgctgaaaac 300
[3282]	acgcagttga gcgaagcaca tgtggagaag tccgaatcat gaaaacaga atttgcata 360
[3283]	gcatacaggc ctcataccgc atctgcatca gctaagctcc gcgtccttta ccaaggaaat 420
[3284]	aacatcactg taactgccta tgcaaacggc gaccatgccg tcacagttaa ggacgcaaaa 480
[3285]	ttcattgtgg ggccaatgtc ttcagcctgg acaccttcg acaacaaaat tgtggtgtac 540
[3286]	aaaggtgacg tctataacat ggactaccgc ccttttggcg caggaagacc aggacaattt 600
[3287]	ggcgatatcc aaagtcgcac acctgagagt aaagacgtct atgctaatac acaactggta 660
[3288]	ctgcagagac cggctgcggg tacggtacac gtgccatact ctcaggcacc atctggcttt 720
[3289]	aagtattggc taaaagaacg cggggcgctc ctgcagcaca cagcaccatt tggctgcca 780
[3290]	atagcaacaa acccgtaag agcggtaac tgcgccgtag ggaacatgcc catctccatc 840
[3291]	gacataccgg aagcggcctt cactagggtc gtgcagcgc cctctttaac ggacatgtcg 900
[3292]	tgcgaggtac tagcctgcac ccattcctca gactttgggg gcgtcgccat tattaaatat 960
[3293]	gcagccagca agaaaggcaa gtgtgcggtg cattcgatga ctaacgccgt cactattcgg 1020
[3294]	gaagctgaga tagaagtga aggaattct cagctgcaaa tctctttctc gacggccta 1080
[3295]	gccagcgccg aattccgctg acaagtctgt tctacacaag tacactgtgc agctgagtgc 1140
[3296]	cacccccga aggaccacat agtcaactac ccggcgctac ataccacct cggggtccag 1200
[3297]	gacatctccg ctacggcgat gtcattgggtg cagaagatca cgggaggtgt gggactggtt 1260
[3298]	gttctgtttg ccgcactgat tctaactctg gtgctatgcg tgctgttcag caggcac 1317
[3299]	<210> 255
[3300]	<211> 1317
[3301]	<212> DNA
[3302]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3303]	<400> 255
[3304]	tacgaacacg taacagtgat cccgaacacg gtgggagtac cgtataagac tctagtcaat 60
[3305]	agacctggct acagcccat ggtattggag atggaactac tgtcagtcac tttggagcca 120
[3306]	acactatcgc ttgattacat cacgtgcgag taaaaaacg tcatcccgtc tccgtacgtg 180
[3307]	aagtgtcgcg gtacagcaga gtgcaaggac aaaaacctac ctgactacag ctgtaaggtc 240
[3308]	ttcaccggcg tctaccatt tatgtggggc gggcctact gcttctgcga cgctgaaaac 300
[3309]	acgcagttga gcgaagcaca cgtggagaag tccgaatcat gaaaacaga atttgcata 360
[3310]	gcatacaggc ctcataccgc atctgcatca gctaagctcc gcgtccttta ccaaggaaat 420
[3311]	aacatcactg taactgccta tgcaaacggc gaccatgccg tcacagttaa ggacgcaaaa 480
[3312]	ttcattgtgg ggccaatgtc ttcagcctgg acaccttcg acaacaaaat tgtggtgtac 540
[3313]	aaaggtgacg tctataacat ggactaccgc ccttttggcg caggaagacc aggacaattt 600
[3314]	ggcgatatcc aaagtcgcac acctgagagt aaagacgtct atgctaatac acaactggta 660
[3315]	ctgcagagac cggctgtggg tacggtacac gtgccatact ctcaggcacc atctggcttt 720
[3316]	aagtattggc taaaagaacg cggggcgctc ctgcagcaca cagcaccatt tggctgcca 780
[3317]	atagcaacaa acccgtaag agcggtaac tgcgccgtag ggaacatgcc catctccatc 840

[3318]	gacataccgg aagcggcctt cactaggggtc gtcgacgcgc cctctttaac ggacatgtcg	900
[3319]	tgcgaggtac cagcctgcac ccattcctca gactttgggg gcgtcgccat tattaaatat	960
[3320]	gcagccagca agaaaggcaa gtgtgcgggtg cattcgatga ctaacgccgt cactattcgg	1020
[3321]	gaagctgaga tagaagttga agggaaattct cagctgcaaa tctcttttctc gacggcctta	1080
[3322]	gccagcgccg aattccgcgt acaagtctgt tctacacaag tacactgtgc agccgagtgc	1140
[3323]	cacccccga aggaccacat agtcaactac ccggcggtcac ataccaccct cggggtccag	1200
[3324]	gacatctccg ctacggcgat gtcattgggtg cagaagatca cgggaggtgt gggactggtt	1260
[3325]	gttctgtttg ccgcactgat tctaactctg gtgctatgcg tgtcgttcag caggcac	1317
[3326]	<210>	256
[3327]	<211>	1317
[3328]	<212>	DNA
[3329]	<213>	切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3330]	<400>	256
[3331]	tacgaacacg taacagtgat cccgaacacg gtgggagtag cgtataagac tctagtcaac	60
[3332]	agaccgggct acagcccat ggtactggag atggagcttc tgtcagtcac ttggagcca	120
[3333]	acgtatcgc ttgattacat cagtgcgag tataaaaccg tcatcccgtc tccgtacgtg	180
[3334]	aaatgtgcg gtacagcaga gtgcaaggac aagagcctac ctgattacag ctgtaaggtc	240
[3335]	ttcaccggcg tctaccatt catgtggggc ggcgccctact gcttctgcga cactgaaaat	300
[3336]	acgcaattga gcgaagcaca tgtggagaag tccgaatcat gcaaaacaga atttgcata	360
[3337]	gcataatagg ctacatccgc atccgcata gctaagctcc gcgtccttta ccaaggaaat	420
[3338]	aattgtactg tatctgttta tgcaaacggc gatcatgccg tcacagttaa ggacgctaaa	480
[3339]	ttcattgttg ggccaatgtc ttcagcctgg acacctttg acaataaaat cgtggtgtac	540
[3340]	aaaggcgacg tctacaacat ggactaccg cccttcggcg caggaagacc aggacaattt	600
[3341]	ggcgacatcc aaagtcgcac gcctgagagc gaagacgtct atgctaacac acaactggta	660
[3342]	ctgcagagac cgtccgctgg tacggtgcac gtgccgtact ctcaggcacc atctggcttc	720
[3343]	aagtattggc taaaagaacg agggcgctcg ctgcagcaca cagcaccatt tggctgtcaa	780
[3344]	atagcaacaa acccggttag agcgatgaac tgcgccgtag ggaacatgcc tatctccatc	840
[3345]	gacataccgg acgcgccctt cactaggggtc gtcgacgcgc catctttaac ggacatgtcg	900
[3346]	tgtgaggtac cagcctgcac cactcctca gactttgggg gcgtagccat cattaaatat	960
[3347]	gcagccagca agaaaggcaa gtgtgcgggtg cattcgatga ctaacgccgt cactattcgg	1020
[3348]	gaagctgaaa tagaagtaga agggaaactct cagttgcaaa tctcttttctc gacggcctta	1080
[3349]	gccagcgccg aattccgcgt acaagtctgt tctacacaag tacactgtgc agccgagtgc	1140
[3350]	catccaccga aagaccatat agtcaattac ccggcggtcac acaccaccct cggggtccaa	1200
[3351]	gacatttccg ttacggcgat gtcattgggtg cagaagatca cgggaggtgt gggactggtt	1260
[3352]	gtcgtgtttg cagcactgat cctaactctg gtgctatgcg tgtcgtttag caggcac	1317
[3353]	<210>	257
[3354]	<211>	1317
[3355]	<212>	DNA
[3356]	<213>	切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3357]	<400>	257
[3358]	tacgaacacg taacagtgat cccgaacacg gtgggagtag cgtataagac tctagtcaac	60
[3359]	agaccgggct acagcccat ggtattggag atggagcttc tgtctgtcac ctggaacca	120

[3360]	acgctatcgc ttgattacat cacgtgcgag tataaaaccg ttatcccgtc tccgtacgtg	180
[3361]	aaatgctgcg gtacagcaga gtgtaaggac aagagcctac ctgattacag ctgtaaggtc	240
[3362]	ttcaccggcg tctaccatt catgtggggc ggcgccact gcttctgcga caccgaaaat	300
[3363]	acgcaattga gcgaagcaca tgtggagaag tccgaatcat gcaaaacaga atttgcatca	360
[3364]	gcatacaggg ctcataccgc atccgcatca gctaagctcc gcgtccttta ccaaggaaat	420
[3365]	aatatcactg tggctgctta tgcaaaccgc gaccatgccg tcacagttaa ggacgctaaa	480
[3366]	ttcatagtgg ggccaatgtc ttacagcctgg acacctttcg acaataaaat cgtgggtgtac	540
[3367]	aaaggcgacg tctacaacat ggactaccgc cccttcggcg caggaagacc aggacaattt	600
[3368]	ggcgacatcc aaagtcgcac gcctgagagc gaagacgtct atgctaatac acaactggta	660
[3369]	ctgcagagac cgtccgcggg tacggtgcac gtgccgtact ctcaggcacc atctggcttc	720
[3370]	aagtattggc taaaagaacg aggggcgtcg ctgcagcaca cagcaccatt tggctgtcaa	780
[3371]	atagcaacaa acccggttag agcgatgaac tgcgccgtag ggaacatgcc tatctccatc	840
[3372]	gacataccgg acgcggcctt taccagggtc gtcgacgcgc catctttaac ggacatgtcg	900
[3373]	tgtgaggtat cagcctgcac ccattcctca gactttgggg gcgtagccat cattaatat	960
[3374]	gcagccagta agaaaggcaa gtgtgcagtg cactcgatga ctaacgccgt cactattcgg	1020
[3375]	gaagctgaaa tagaagtaga agggaaactct cagttgcaaa tctctttttc gacggcccta	1080
[3376]	gccagcgccg aatttcgcgt acaagtctgt tctacacaag tacactgtgc agccgagtgc	1140
[3377]	catccaccga aagaccatat agtcaattac ccggcgctac acaccaccct cggggtccaa	1200
[3378]	gacatttccg ctacggcgat gtcatgggtg cagaagatca cgggaggtgt gggactggtt	1260
[3379]	gtcgtgttg cagcactgat cctaactcgtg gtgctatgcg tgcgttttag caggcac	1317
[3380]	<210>	258
[3381]	<211>	1317
[3382]	<212>	DNA
[3383]	<213>	切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3384]	<400>	258
[3385]	tacgaacacg taacagtgat cccgaacacg gtgggagtag cgtataagac tcttgtcaac	60
[3386]	agaccgggtt acagcccat ggtattggag atggagctac aatcggtcac cttggaacca	120
[3387]	acactgtcac ttgactacat cacgtgcgag taaaaactg tcatcccctc cccgtacgtg	180
[3388]	aagtgtgtg gtacagcaga gtgcaaggac aagagcctac cagactacag ctgcaaggtc	240
[3389]	tttactggag tctaccatt tatgtggggc ggcgccact gcttttgcga cgccgaaaat	300
[3390]	acgcaattga gcgaggcaca tgtagagaaa tctgaatctt gcaaaacaga gtttgcacg	360
[3391]	gcctacagag cccacaccgc atcggcgtcg gcgaagctcc gcgtccttta ccaaggaaac	420
[3392]	aacattactg tagctgccta cgctaaccgc gaccatgccg tcacagtaaa ggacgccaag	480
[3393]	tttgcgtgg gaccaatgtc ctccgcctgg acacctttg acaacaaaat cgtgggtgtac	540
[3394]	aaaggcgacg tctacaacat ggactacca ctttttggcg caggaagacc aggacaattt	600
[3395]	ggtgacattc aaagtcgtac accggaaagt aaagacgttt atgccaacac tcagttggta	660
[3396]	ctacagaggc cagcagcagg cagggtacat gtaccatact ctcaggcacc atctggcttc	720
[3397]	aagtattggc tgaaggaacg aggagcatcg ctacagcaca cggcaccgtt cggttgccag	780
[3398]	attgcgacaa acccggttag agctgtaa at tgcgtgtgg ggaacatacc aatttccatc	840
[3399]	gacataccgg atgcggcctt tactagggtt gtcgatgcac cctctgtaac ggacatgtca	900
[3400]	tgcgaaagtac cagcctgcac tcaactctcc gactttgggg gcgtcgccat catcaatat	960
[3401]	acagctagca agaaaggtaa atgtgcagta cattcgatga ccaacgccgt taccattcga	1020

[3402]	gaagccgacg tagaagtaga ggggaattcc cagctgcaaa tatecttctc aacagccttg	1080
[3403]	gcaagcgccg agtttcgcgt gcaagtgtgc tccacacaag tacactgcgc agccgcatgc	1140
[3404]	cacctccaa aggaccacat agtcaattac ccagcatcac acaccacct tggggtccag	1200
[3405]	gatatatcca caacggcaat gtcttgggtg cagaagatta cgggaggagt aggattaatt	1260
[3406]	gttgctgttg ctgccttaat tttaattgtg gtgctatgcg tgctgtttag caggcac	1317
[3407]	<210>	259
[3408]	<211>	439
[3409]	<212>	PRT
[3410]	<213>	切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3411]	<400>	259
[3412]	Tyr Glu His Val Thr Val Ile Pro Asn Thr Val Gly Val Pro Tyr Lys	
[3413]	1 5 10 15	
[3414]	Thr Leu Val Asn Arg Pro Gly Tyr Ser Pro Met Val Leu Glu Met Glu	
[3415]	20 25 30	
[3416]	Leu Gln Ser Val Thr Leu Glu Pro Thr Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Thr	
[3417]	35 40 45	
[3418]	Cys Glu Tyr Lys Thr Val Ile Pro Ser Pro Tyr Val Lys Cys Cys Gly	
[3419]	50 55 60	
[3420]	Thr Ala Glu Cys Lys Asp Lys Ser Leu Pro Asp Tyr Ser Cys Lys Val	
[3421]	65 70 75 80	
[3422]	Phe Thr Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys	
[3423]	85 90 95	
[3424]	Asp Ala Glu Asn Thr Gln Leu Ser Glu Ala His Val Glu Lys Ser Glu	
[3425]	100 105 110	
[3426]	Ser Cys Lys Thr Glu Phe Ala Ser Ala Tyr Arg Ala His Thr Ala Ser	
[3427]	115 120 125	
[3428]	Ala Ser Ala Lys Leu Arg Val Leu Tyr Gln Gly Asn Asn Ile Thr Val	
[3429]	130 135 140	
[3430]	Ala Ala Tyr Ala Asn Gly Asp His Ala Val Thr Val Lys Asp Ala Lys	
[3431]	145 150 155 160	
[3432]	Phe Val Val Gly Pro Met Ser Ser Ala Trp Thr Pro Phe Asp Asn Lys	
[3433]	165 170 175	
[3434]	Ile Val Val Tyr Lys Gly Asp Val Tyr Asn Met Asp Tyr Pro Pro Phe	
[3435]	180 185 190	
[3436]	Gly Ala Gly Arg Pro Gly Gln Phe Gly Asp Ile Gln Ser Arg Thr Pro	
[3437]	195 200 205	
[3438]	Glu Ser Lys Asp Val Tyr Ala Asn Thr Gln Leu Val Leu Gln Arg Pro	
[3439]	210 215 220	
[3440]	Ala Ala Gly Thr Val His Val Pro Tyr Ser Gln Ala Pro Ser Gly Phe	
[3441]	225 230 235 240	
[3442]	Lys Tyr Trp Leu Lys Glu Arg Gly Ala Ser Leu Gln His Thr Ala Pro	
[3443]	245 250 255	

[3444]	Phe Gly Cys Gln Ile Ala Thr Asn Pro Val Arg Ala Val Asn Cys Ala
[3445]	260 265 270
[3446]	Val Gly Asn Ile Pro Ile Ser Ile Asp Ile Pro Asp Ala Ala Phe Thr
[3447]	275 280 285
[3448]	Arg Val Val Asp Ala Pro Ser Val Thr Asp Met Ser Cys Glu Val Pro
[3449]	290 295 300
[3450]	Ala Cys Thr His Ser Ser Asp Phe Gly Gly Val Ala Ile Ile Lys Tyr
[3451]	305 310 315 320
[3452]	Thr Ala Ser Lys Lys Gly Lys Cys Ala Val His Ser Met Thr Asn Ala
[3453]	325 330 335
[3454]	Val Thr Ile Arg Glu Ala Asp Val Glu Val Glu Gly Asn Ser Gln Leu
[3455]	340 345 350
[3456]	Gln Ile Ser Phe Ser Thr Ala Leu Ala Ser Ala Glu Phe Arg Val Gln
[3457]	355 360 365
[3458]	Val Cys Ser Thr Gln Val His Cys Ala Ala Ala Cys His Pro Pro Lys
[3459]	370 375 380
[3460]	Asp His Ile Val Asn Tyr Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln
[3461]	385 390 395 400
[3462]	Asp Ile Ser Thr Thr Ala Met Ser Trp Val Gln Lys Ile Thr Gly Gly
[3463]	405 410 415
[3464]	Val Gly Leu Ile Val Ala Val Ala Ala Leu Ile Leu Ile Val Val Leu
[3465]	420 425 430
[3466]	Cys Val Ser Phe Ser Arg His
[3467]	435
[3468]	<210> 260
[3469]	<211> 439
[3470]	<212> PRT
[3471]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3472]	<400> 260
[3473]	Tyr Glu His Val Thr Val Ile Pro Asn Thr Val Gly Val Pro Tyr Lys
[3474]	1 5 10 15
[3475]	Thr Leu Val Asn Arg Pro Gly Tyr Ser Pro Met Val Leu Glu Met Glu
[3476]	20 25 30
[3477]	Leu Leu Ser Val Thr Leu Glu Pro Thr Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Thr
[3478]	35 40 45
[3479]	Cys Glu Tyr Lys Thr Val Ile Pro Ser Pro Tyr Val Lys Cys Cys Gly
[3480]	50 55 60
[3481]	Thr Ala Glu Cys Lys Asp Lys Asn Leu Pro Asp Tyr Ser Cys Lys Val
[3482]	65 70 75 80
[3483]	Phe Thr Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys
[3484]	85 90 95
[3485]	Asp Ala Glu Asn Thr Gln Leu Ser Glu Ala His Val Glu Lys Ser Glu

[3486]	100	105	110
[3487]	Ser Cys Lys Thr Glu Phe Ala Ser Ala Tyr Arg Ala His Thr Ala Ser		
[3488]	115	120	125
[3489]	Ala Ser Ala Lys Leu Arg Val Leu Tyr Gln Gly Asn Asn Ile Thr Val		
[3490]	130	135	140
[3491]	Thr Ala Tyr Ala Asn Gly Asp His Ala Val Thr Val Lys Asp Ala Lys		
[3492]	145	150	155
[3493]	Phe Ile Val Gly Pro Met Ser Ser Ala Trp Thr Pro Phe Asp Asn Lys		
[3494]	165	170	175
[3495]	Ile Val Val Tyr Lys Gly Asp Val Tyr Asn Met Asp Tyr Pro Pro Phe		
[3496]	180	185	190
[3497]	Gly Ala Gly Arg Pro Gly Gln Phe Gly Asp Ile Gln Ser Arg Thr Pro		
[3498]	195	200	205
[3499]	Glu Ser Lys Asp Val Tyr Ala Asn Thr Gln Leu Val Leu Gln Arg Pro		
[3500]	210	215	220
[3501]	Ala Ala Gly Thr Val His Val Pro Tyr Ser Gln Ala Pro Ser Gly Phe		
[3502]	225	230	235
[3503]	Lys Tyr Trp Leu Lys Glu Arg Gly Ala Ser Leu Gln His Thr Ala Pro		
[3504]	245	250	255
[3505]	Phe Gly Cys Gln Ile Ala Thr Asn Pro Val Arg Ala Met Asn Cys Ala		
[3506]	260	265	270
[3507]	Val Gly Asn Met Pro Ile Ser Ile Asp Ile Pro Asp Ala Ala Phe Thr		
[3508]	275	280	285
[3509]	Arg Val Val Asp Ala Pro Ser Leu Thr Asp Met Ser Cys Glu Val Pro		
[3510]	290	295	300
[3511]	Ala Cys Thr His Ser Ser Asp Phe Gly Gly Val Ala Ile Ile Lys Tyr		
[3512]	305	310	315
[3513]	Ala Val Ser Lys Lys Gly Lys Cys Ala Val His Ser Met Thr Asn Ala		
[3514]	325	330	335
[3515]	Val Thr Ile Arg Glu Ala Glu Ile Glu Val Glu Gly Asn Ser Gln Leu		
[3516]	340	345	350
[3517]	Gln Ile Ser Phe Ser Thr Ala Leu Ala Ser Ala Glu Phe Arg Val Gln		
[3518]	355	360	365
[3519]	Val Cys Ser Thr Gln Val His Cys Ala Ala Glu Cys His Pro Pro Lys		
[3520]	370	375	380
[3521]	Asp His Ile Val Asn Tyr Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln		
[3522]	385	390	395
[3523]	Asp Ile Ser Ala Thr Ala Met Ser Trp Val Gln Lys Ile Thr Gly Gly		
[3524]	405	410	415
[3525]	Val Gly Leu Val Val Ala Val Ala Ala Leu Ile Leu Ile Val Val Leu		
[3526]	420	425	430
[3527]	Cys Val Ser Phe Ser Arg His		

[3528]	435
[3529]	<210> 261
[3530]	<211> 439
[3531]	<212> PRT
[3532]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3533]	<400> 261
[3534]	Tyr Glu His Val Thr Val Ile Pro Asn Thr Val Gly Val Pro Tyr Lys
[3535]	1 5 10 15
[3536]	Thr Leu Val Asn Arg Pro Gly Tyr Ser Pro Met Val Leu Glu Met Glu
[3537]	20 25 30
[3538]	Leu Leu Ser Val Thr Leu Glu Pro Thr Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Thr
[3539]	35 40 45
[3540]	Cys Glu Tyr Lys Thr Val Ile Pro Ser Pro Tyr Val Lys Cys Cys Gly
[3541]	50 55 60
[3542]	Thr Ala Glu Cys Lys Asp Lys Asn Leu Pro Asp Tyr Ser Cys Lys Val
[3543]	65 70 75 80
[3544]	Phe Thr Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys
[3545]	85 90 95
[3546]	Asp Ala Glu Asn Thr Gln Leu Ser Glu Ala His Val Glu Lys Ser Glu
[3547]	100 105 110
[3548]	Ser Cys Lys Thr Glu Phe Ala Ser Ala Tyr Arg Ala His Thr Ala Ser
[3549]	115 120 125
[3550]	Ala Ser Ala Lys Leu Arg Val Leu Tyr Gln Gly Asn Asn Ile Thr Val
[3551]	130 135 140
[3552]	Thr Ala Tyr Ala Asn Gly Asp His Ala Val Thr Val Lys Asp Ala Lys
[3553]	145 150 155 160
[3554]	Phe Ile Val Gly Pro Met Ser Ser Ala Trp Thr Pro Phe Asp Asn Lys
[3555]	165 170 175
[3556]	Ile Val Val Tyr Lys Gly Asp Val Tyr Asn Met Asp Tyr Pro Pro Phe
[3557]	180 185 190
[3558]	Gly Ala Gly Arg Pro Gly Gln Phe Gly Asp Ile Gln Ser Arg Thr Pro
[3559]	195 200 205
[3560]	Glu Ser Lys Asp Val Tyr Ala Asn Thr Gln Leu Val Leu Gln Arg Pro
[3561]	210 215 220
[3562]	Ala Ala Gly Thr Val His Val Pro Tyr Ser Gln Ala Pro Ser Gly Phe
[3563]	225 230 235 240
[3564]	Lys Tyr Trp Leu Lys Glu Arg Gly Ala Ser Leu Gln His Thr Ala Pro
[3565]	245 250 255
[3566]	Phe Gly Cys Gln Ile Ala Thr Asn Pro Val Arg Ala Val Asn Cys Ala
[3567]	260 265 270
[3568]	Val Gly Asn Met Pro Ile Ser Ile Asp Ile Pro Glu Ala Ala Phe Thr
[3569]	275 280 285

[3570]	Arg Val Val Asp Ala Pro Ser Leu Thr Asp Met Ser Cys Glu Val Leu
[3571]	290 295 300
[3572]	Ala Cys Thr His Ser Ser Asp Phe Gly Gly Val Ala Ile Ile Lys Tyr
[3573]	305 310 315 320
[3574]	Ala Ala Ser Lys Lys Gly Lys Cys Ala Val His Ser Met Thr Asn Ala
[3575]	325 330 335
[3576]	Val Thr Ile Arg Glu Ala Glu Ile Glu Val Glu Gly Asn Ser Gln Leu
[3577]	340 345 350
[3578]	Gln Ile Ser Phe Ser Thr Ala Leu Ala Ser Ala Glu Phe Arg Val Gln
[3579]	355 360 365
[3580]	Val Cys Ser Thr Gln Val His Cys Ala Ala Glu Cys His Pro Pro Lys
[3581]	370 375 380
[3582]	Asp His Ile Val Asn Tyr Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln
[3583]	385 390 395 400
[3584]	Asp Ile Ser Ala Thr Ala Met Ser Trp Val Gln Lys Ile Thr Gly Gly
[3585]	405 410 415
[3586]	Val Gly Leu Val Val Ala Val Ala Ala Leu Ile Leu Ile Val Val Leu
[3587]	420 425 430
[3588]	Cys Val Ser Phe Ser Arg His
[3589]	435
[3590]	<210> 262
[3591]	<211> 439
[3592]	<212> PRT
[3593]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3594]	<400> 262
[3595]	Tyr Glu His Val Thr Val Ile Pro Asn Thr Val Gly Val Pro Tyr Lys
[3596]	1 5 10 15
[3597]	Thr Leu Val Asn Arg Pro Gly Tyr Ser Pro Met Val Leu Glu Met Glu
[3598]	20 25 30
[3599]	Leu Leu Ser Val Thr Leu Glu Pro Thr Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Thr
[3600]	35 40 45
[3601]	Cys Glu Tyr Lys Thr Val Ile Pro Ser Pro Tyr Val Lys Cys Cys Gly
[3602]	50 55 60
[3603]	Thr Ala Glu Cys Lys Asp Lys Asn Leu Pro Asp Tyr Ser Cys Lys Val
[3604]	65 70 75 80
[3605]	Phe Thr Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys
[3606]	85 90 95
[3607]	Asp Ala Glu Asn Thr Gln Leu Ser Glu Ala His Val Glu Lys Ser Glu
[3608]	100 105 110
[3609]	Ser Cys Lys Thr Glu Phe Ala Ser Ala Tyr Arg Ala His Thr Ala Ser
[3610]	115 120 125
[3611]	Ala Ser Ala Lys Leu Arg Val Leu Tyr Gln Gly Asn Asn Ile Thr Val

[3612]	130	135	140
[3613]	Thr Ala Tyr Ala Asn Gly Asp His Ala Val Thr Val Lys Asp Ala Lys		
[3614]	145	150	155
[3615]	Phe Ile Val Gly Pro Met Ser Ser Ala Trp Thr Pro Phe Asp Asn Lys		
[3616]		165	170
[3617]	Ile Val Val Tyr Lys Gly Asp Val Tyr Asn Met Asp Tyr Pro Pro Phe		
[3618]		180	185
[3619]	Gly Ala Gly Arg Pro Gly Gln Phe Gly Asp Ile Gln Ser Arg Thr Pro		
[3620]		195	200
[3621]	Glu Ser Lys Asp Val Tyr Ala Asn Thr Gln Leu Val Leu Gln Arg Pro		
[3622]		210	215
[3623]	Ala Val Gly Thr Val His Val Pro Tyr Ser Gln Ala Pro Ser Gly Phe		
[3624]		225	230
[3625]	Lys Tyr Trp Leu Lys Glu Arg Gly Ala Ser Leu Gln His Thr Ala Pro		
[3626]		245	250
[3627]	Phe Gly Cys Gln Ile Ala Thr Asn Pro Val Arg Ala Val Asn Cys Ala		
[3628]		260	265
[3629]	Val Gly Asn Met Pro Ile Ser Ile Asp Ile Pro Glu Ala Ala Phe Thr		
[3630]		275	280
[3631]	Arg Val Val Asp Ala Pro Ser Leu Thr Asp Met Ser Cys Glu Val Pro		
[3632]		290	295
[3633]	Ala Cys Thr His Ser Ser Asp Phe Gly Gly Val Ala Ile Ile Lys Tyr		
[3634]		305	310
[3635]	Ala Ala Ser Lys Lys Gly Lys Cys Ala Val His Ser Met Thr Asn Ala		
[3636]		325	330
[3637]	Val Thr Ile Arg Glu Ala Glu Ile Glu Val Glu Gly Asn Ser Gln Leu		
[3638]		340	345
[3639]	Gln Ile Ser Phe Ser Thr Ala Leu Ala Ser Ala Glu Phe Arg Val Gln		
[3640]		355	360
[3641]	Val Cys Ser Thr Gln Val His Cys Ala Ala Glu Cys His Pro Pro Lys		
[3642]		370	375
[3643]	Asp His Ile Val Asn Tyr Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln		
[3644]		385	390
[3645]	Asp Ile Ser Ala Thr Ala Met Ser Trp Val Gln Lys Ile Thr Gly Gly		
[3646]		405	410
[3647]	Val Gly Leu Val Val Ala Val Ala Ala Leu Ile Leu Ile Val Val Leu		
[3648]		420	425
[3649]	Cys Val Ser Phe Ser Arg His		
[3650]		435	
[3651]	<210>	263	
[3652]	<211>	439	
[3653]	<212>	PRT	

[3654]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)															
[3655]	<400> 263															
[3656]	Tyr	Glu	His	Val	Thr	Val	Ile	Pro	Asn	Thr	Val	Gly	Val	Pro	Tyr	Lys
[3657]	1				5					10					15	
[3658]	Thr	Leu	Val	Asn	Arg	Pro	Gly	Tyr	Ser	Pro	Met	Val	Leu	Glu	Met	Glu
[3659]				20				25					30			
[3660]	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Leu	Glu	Pro	Thr	Leu	Ser	Leu	Asp	Tyr	Ile	Thr
[3661]				35				40					45			
[3662]	Cys	Glu	Tyr	Lys	Thr	Val	Ile	Pro	Ser	Pro	Tyr	Val	Lys	Cys	Cys	Gly
[3663]		50					55					60				
[3664]	Thr	Ala	Glu	Cys	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Ser	Cys	Lys	Val
[3665]	65					70					75					80
[3666]	Phe	Thr	Gly	Val	Tyr	Pro	Phe	Met	Trp	Gly	Gly	Ala	Tyr	Cys	Phe	Cys
[3667]					85				90						95	
[3668]	Asp	Thr	Glu	Asn	Thr	Gln	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Val	Glu	Lys	Ser	Glu
[3669]				100					105					110		
[3670]	Ser	Cys	Lys	Thr	Glu	Phe	Ala	Ser	Ala	Tyr	Arg	Ala	His	Thr	Ala	Ser
[3671]				115					120					125		
[3672]	Ala	Ser	Ala	Lys	Leu	Arg	Val	Leu	Tyr	Gln	Gly	Asn	Asn	Ile	Thr	Val
[3673]		130					135						140			
[3674]	Ala	Ala	Tyr	Ala	Asn	Gly	Asp	His	Ala	Val	Thr	Val	Lys	Asp	Ala	Lys
[3675]	145					150					155					160
[3676]	Phe	Ile	Val	Gly	Pro	Met	Ser	Ser	Ala	Trp	Thr	Pro	Phe	Asp	Asn	Lys
[3677]					165				170					175		
[3678]	Ile	Val	Val	Tyr	Lys	Gly	Asp	Val	Tyr	Asn	Met	Asp	Tyr	Pro	Pro	Phe
[3679]					180				185					190		
[3680]	Gly	Ala	Gly	Arg	Pro	Gly	Gln	Phe	Gly	Asp	Ile	Gln	Ser	Arg	Thr	Pro
[3681]				195				200					205			
[3682]	Glu	Ser	Glu	Asp	Val	Tyr	Ala	Asn	Thr	Gln	Leu	Val	Leu	Gln	Arg	Pro
[3683]		210						215					220			
[3684]	Ser	Ala	Gly	Thr	Val	His	Val	Pro	Tyr	Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	Gly	Phe
[3685]	225					230					235					240
[3686]	Lys	Tyr	Trp	Leu	Lys	Glu	Arg	Gly	Ala	Ser	Leu	Gln	His	Thr	Ala	Pro
[3687]					245				250					255		
[3688]	Phe	Gly	Cys	Gln	Ile	Ala	Thr	Asn	Pro	Val	Arg	Ala	Met	Asn	Cys	Ala
[3689]				260					265					270		
[3690]	Val	Gly	Asn	Met	Pro	Ile	Ser	Ile	Asp	Ile	Pro	Asp	Ala	Ala	Phe	Thr
[3691]				275					280					285		
[3692]	Arg	Val	Val	Asp	Ala	Pro	Ser	Leu	Thr	Asp	Met	Ser	Cys	Glu	Val	Ser
[3693]		290					295						300			
[3694]	Ala	Cys	Thr	His	Ser	Ser	Asp	Phe	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Ile	Lys	Tyr
[3695]	305					310					315					320

[3696]	Ala Ala Ser Lys Lys Gly Lys Cys Ala Val His Ser Met Thr Asn Ala		
[3697]		325	330 335
[3698]	Val Thr Ile Arg Glu Ala Glu Ile Glu Val Glu Gly Asn Ser Gln Leu		
[3699]		340	345 350
[3700]	Gln Ile Ser Phe Ser Thr Ala Leu Ala Ser Ala Glu Phe Arg Val Gln		
[3701]		355	360 365
[3702]	Val Cys Ser Thr Gln Val His Cys Ala Ala Glu Cys His Pro Pro Lys		
[3703]		370	375 380
[3704]	Asp His Ile Val Asn Tyr Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln		
[3705]		385	390 395 400
[3706]	Asp Ile Ser Ala Thr Ala Met Ser Trp Val Gln Lys Ile Thr Gly Gly		
[3707]		405	410 415
[3708]	Val Gly Leu Val Val Ala Val Ala Ala Leu Ile Leu Ile Val Val Leu		
[3709]		420	425 430
[3710]	Cys Val Ser Phe Ser Arg His		
[3711]		435	
[3712]	<210> 264		
[3713]	<211> 439		
[3714]	<212> PRT		
[3715]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)		
[3716]	<400> 264		
[3717]	Tyr Glu His Val Thr Val Ile Pro Asn Thr Val Gly Val Pro Tyr Lys		
[3718]	1	5	10 15
[3719]	Thr Leu Val Asn Arg Pro Gly Tyr Ser Pro Met Val Leu Glu Met Glu		
[3720]		20	25 30
[3721]	Leu Leu Ser Val Thr Leu Glu Pro Thr Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Thr		
[3722]		35	40 45
[3723]	Cys Glu Tyr Lys Thr Val Ile Pro Ser Pro Tyr Val Lys Cys Cys Gly		
[3724]		50	55 60
[3725]	Thr Ala Glu Cys Lys Asp Lys Ser Leu Pro Asp Tyr Ser Cys Lys Val		
[3726]		65	70 75 80
[3727]	Phe Thr Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys		
[3728]		85	90 95
[3729]	Asp Thr Glu Asn Thr Gln Leu Ser Glu Ala His Val Glu Lys Ser Glu		
[3730]		100	105 110
[3731]	Ser Cys Lys Thr Glu Phe Ala Ser Ala Tyr Arg Ala His Thr Ala Ser		
[3732]		115	120 125
[3733]	Ala Ser Ala Lys Leu Arg Val Leu Tyr Gln Gly Asn Asn Val Thr Val		
[3734]		130	135 140
[3735]	Ser Ala Tyr Ala Asn Gly Asp His Ala Val Thr Val Lys Asp Ala Lys		
[3736]		145	150 155 160
[3737]	Phe Ile Val Gly Pro Met Ser Ser Ala Trp Thr Pro Phe Asp Asn Lys		

[3738]		165		170		175
[3739]	Ile Val Val Tyr Lys Gly Asp Val Tyr Asn Met Asp Tyr Pro Pro Phe					
[3740]		180		185		190
[3741]	Gly Ala Gly Arg Pro Gly Gln Phe Gly Asp Ile Gln Ser Arg Thr Pro					
[3742]		195		200		205
[3743]	Glu Ser Glu Asp Val Tyr Ala Asn Thr Gln Leu Val Leu Gln Arg Pro					
[3744]		210		215		220
[3745]	Ser Ala Gly Thr Val His Val Pro Tyr Ser Gln Ala Pro Ser Gly Phe					
[3746]	225		230		235	240
[3747]	Lys Tyr Trp Leu Lys Glu Arg Gly Ala Ser Leu Gln His Thr Ala Pro					
[3748]		245		250		255
[3749]	Phe Gly Cys Gln Ile Ala Thr Asn Pro Val Arg Ala Met Asn Cys Ala					
[3750]		260		265		270
[3751]	Val Gly Asn Met Pro Ile Ser Ile Asp Ile Pro Asp Ala Ala Phe Thr					
[3752]		275		280		285
[3753]	Arg Val Val Asp Ala Pro Ser Leu Thr Asp Met Ser Cys Glu Val Pro					
[3754]		290		295		300
[3755]	Ala Cys Thr His Ser Ser Asp Phe Gly Gly Val Ala Ile Ile Lys Tyr					
[3756]	305		310		315	320
[3757]	Ala Ala Ser Lys Lys Gly Lys Cys Ala Val His Ser Met Thr Asn Ala					
[3758]		325		330		335
[3759]	Val Thr Ile Arg Glu Ala Glu Ile Glu Val Glu Gly Asn Ser Gln Leu					
[3760]		340		345		350
[3761]	Gln Ile Ser Phe Ser Thr Ala Leu Ala Ser Ala Glu Phe Arg Val Gln					
[3762]		355		360		365
[3763]	Val Cys Ser Thr Gln Val His Cys Ala Ala Glu Cys His Pro Pro Lys					
[3764]		370		375		380
[3765]	Asp His Ile Val Asn Tyr Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln					
[3766]	385		390		395	400
[3767]	Asp Ile Ser Val Thr Ala Met Ser Trp Val Gln Lys Ile Thr Gly Gly					
[3768]		405		410		415
[3769]	Val Gly Leu Val Val Ala Val Ala Ala Leu Ile Leu Ile Val Val Leu					
[3770]		420		425		430
[3771]	Cys Val Ser Phe Ser Arg His					
[3772]		435				
[3773]	<210> 265					
[3774]	<211> 1269					
[3775]	<212> DNA					
[3776]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)					
[3777]	<400> 265					
[3778]	agtattaagg acaacttcaa tgtctataaa gccataagac cgtacctagc tcaactgtccc 60					
[3779]	gactgtggag aagggcactc gtgccatagt cccgtagcgc tagaacgcat cagaaacgaa 120					

[3780]	gcgacagacg ggacgctgaa aatccagggtt tccttgcaaa tcggaataaa gacggatgat	180
[3781]	agccatgatt ggaccaagct gcgttacatg gacaatcata tgccagcaga cgcagagagg	240
[3782]	gccaggctat ttgtaagaac gtcagcaccg tgcacgatta ctggaacaat gggacacttc	300
[3783]	atcctgcccc gatgtccgaa aggagaaact ctgacggtgg gattcactga cggtaggaag	360
[3784]	atcagtcact catgtacgca cccatttcac cagcaccctc ctgtgatagg ccgggaaaaa	420
[3785]	tttcattccc gaccgcagca cggtagagaa ctaccttgca gcacgtacgc gcagagcacc	480
[3786]	gctgcaactg ccgaggagat agaggtagat atgccccag acaccccaga tcgcacattg	540
[3787]	atgtcacaaac agtccggtaa tgtaaagatc acagtcaata gtcagacggt gcggtacaag	600
[3788]	tgtaattgcg gtgactcaaa tgaaggacta accactacag acaaagtgat taataactgc	660
[3789]	aagggtgatc aatgccatgc cgcggtcacc aatcacaaaa aatggcagta taattcccct	720
[3790]	ctgggtccgc gtaatgctga actcggggac cgaaaaggaa aagttcacat tccgtttcct	780
[3791]	ctggcaaatg tgacatgcag ggtgcctaag gcaaggaacc ccaccgtgac gtacggaaaa	840
[3792]	aaccaagtca tcatgtgct gtatcctgac caccacacgc tcctgtccta ccggaatatg	900
[3793]	ggagaagaac caaactatca agaagagtgg gtgacgcata agaaggagat caggttaacc	960
[3794]	gtgccgactg aagggtcga ggtcacgtgg ggcaacaacg agccgtacaa gtattggccg	1020
[3795]	cagttatcca caaacggtac agcccacggc caccgcgatg agataatttt gtattattat	1080
[3796]	gagctgtacc ctactatgac tgtggtagtt gtgtcagtgg cctcgttcgt actcctgtcg	1140
[3797]	atggtgggtg tggcagtggg gatgtgcacgac gcagatgcat tacaccgtac	1200
[3798]	gaactgacac caggagctac cgtccctttc ctgcttagcc taatatgctg cattagaaca	1260
[3799]	gctaaagcg 1269	
[3800]	<210> 266	
[3801]	<211> 1269	
[3802]	<212> DNA	
[3803]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)	
[3804]	<400> 266	
[3805]	agtactaagg acaattttta tgtctataaa gctacaagac catatctagc tcattgtcct	60
[3806]	gactgcggag aagggcattc gtgccacagc cctatcgcat tggagcgcat cagaaatgaa	120
[3807]	gcaacggacg gaacgctgaa aatccaggtc tctttgcaga tcgggataaa gacagatgac	180
[3808]	agccacgatt ggaccaagct gcgctatatg gatagccata cgcagcggga cgcggagcga	240
[3809]	gccggattgc ttgtaaggac ttcagcaccg tgcacgatca ccgggacat gggacacttt	300
[3810]	attctcggcc gatgccgaa aggagagacg ctgacagtgg gatttacgga cagcagaaag	360
[3811]	atcagccaca catgcacaca cccgttccat catgaaccac ctgtgatagg tagggagagg	420
[3812]	ttccactctc gaccacaaca tggtaaagag ttaccttgca gcacgtacgt gcagagcacc	480
[3813]	gctgccactg ccgaggagat agaggtagat atgccccag atactcctga ccgcacgctg	540
[3814]	atgacgcagc agtctggcaa cgtgaagatc acagttaatg ggcagacggt gcggtacaag	600
[3815]	tgcaactgcg gcgggtcaaa cgagggactg acaaccacag acaaagtgat caataactgc	660
[3816]	aaaattgatc agtgccatgc tgcagtcact aatcacaaaga agtggcaata caactcccct	720
[3817]	ttagtccgcg gtaacgctga actcggggac cgtaaaggaa agattcacat cccattccca	780
[3818]	ttggcaaacg tgacttgacg agtgccaaaa gcaagaaacc ccacagtaac gtacggaaaa	840
[3819]	aaccaagtca ccatgtgct gtatcctgac catccgacac tcttgtctta tcgtaacatg	900
[3820]	ggacaggaac caaattacca cgaggagtgg gtgacacaca agaaggaggt taccttgacc	960
[3821]	gtgcctactg aggggtctgga ggtcacttgg ggcaacaacg aaccatacaa gtactggccg	1020

[3822]	cagatgtcta cgaacggtac tgctcatggt caccacatg agataatctt gtactattat	1080
[3823]	gagctgtacc ccactatgac tgtaatcatt gtgtcgggtg cctcgttcgt gcttctgtcg	1140
[3824]	atggtgggca cagcagtggg gatgtgtgtg tgcgcacggc gcagatgcat tacaccatat	1200
[3825]	gaattaacac caggagccac cgttccttt ctgctcagcc tgctatgttg cgtcagaacg	1260
[3826]	accaaggcg	1269
[3827]	<210>	267
[3828]	<211>	1269
[3829]	<212>	DNA
[3830]	<213>	切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3831]	<400>	267
[3832]	agcaccaagg acaacttcaa tgtctataaa gccacaagac catacttagc tcaactgtccc	60
[3833]	gactgtggag aagggcactc gtgccatagt cccgtagcac tagaacgcat cagaaatgaa	120
[3834]	gcgacagacg ggacgtgaa aatccaggtc tccttgcaaa tcggaataaa gacggatgac	180
[3835]	agccacgatt ggaccaagct gcgttatatg gacaaccaca tgccagcaga cgcagagagg	240
[3836]	gcggggctat ttgtaagaac atcagcaccg tgtacgatta ctggaacaat gggacacttc	300
[3837]	atcctggccc gatgtccaaa aggggaaact ctgacggtgg gattcactga cagtaggaag	360
[3838]	attagtcact catgtacgca cccatttcac cagcaccctc ctgtgatagg tcgggaaaaa	420
[3839]	ttccattccc gaccgcagca cggtaaagag ctaccttgca gcacgtacgt gcagagcacc	480
[3840]	gccgcaacta ccgaggagat agaggtagac atgccccag acaccctga tcgcacatta	540
[3841]	atgtcacaac agtccggcaa cgtaaagatc acagtcaatg gccagacggt gcggtacaag	600
[3842]	tgtaattgcg gtggctcaa tgaaggacta acaactacag acaaagtgat taataactgc	660
[3843]	aaggttgatc aatgtcatgc cgcggtcacc aatcacaaaa agtggcagta taactccct	720
[3844]	ctggccccgc gtaatgctga acttggggac cgaaaaggaa aaattcacat cccgtttccg	780
[3845]	ctggcaaatg taacatgcag ggtgcctaaa gcaaggaacc ccaccgtgac gtacgggaaa	840
[3846]	aaccaagtca tcatgtact gtatctgac caccacacac tcctgtccta ccggaatatg	900
[3847]	ggagaagaac caaactatca agaagagtgg gtgatgcata agaaggaagt cgtgctaacc	960
[3848]	gtgccgactg aagggtcga ggtcacgtgg ggcaacaacg agccgtataa gtattggccg	1020
[3849]	cagtattcta caaacggtac agccccatgc caccgcgatg agataattct gtattattat	1080
[3850]	gagctgtacc ccactatgac tgtagtagtt gtgtcagtgg ccacgttcat actcctgtcg	1140
[3851]	atggtgggta tggcagcggg gatgtgcatg tgtgcacgac gcagatgcat cacaccgtat	1200
[3852]	gaactgacac caggagctac cgtcccttct ctgcttagcc taatatgctg catcagaaca	1260
[3853]	gctaaagcg	1269
[3854]	<210>	268
[3855]	<211>	1269
[3856]	<212>	DNA
[3857]	<213>	切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3858]	<400>	268
[3859]	agcaccaagg acaacttcaa tgtctataaa gccacaagac catacttagc tcaactgtccc	60
[3860]	gactgtggag aagggcactc gtgccatagt cccgtagcac tagaacgcat cagaaatgaa	120
[3861]	gcgacagacg ggacgtgaa aatccaggtc tccttgcaaa tcggaataaa gacggacgac	180
[3862]	agccacgatt ggaccaagct gcgttatatg gacaaccaca tgccagcaga cgcagagagg	240
[3863]	gcggggctat ttgtaagaac atcagcaccg tgtacgatta ctggaacaat gggacacttc	300

[3864]	atcctggccc gatgtccaaa aggggaaact ctgacggtgg gattcactga cagtaggaag	360
[3865]	attagtcatt catgtacgca cccatttcac cagaccctc ctgtgatagg tcgggaaaaa	420
[3866]	ttccattccc gaccgcagea cggtaaagag ctaccttgca gcacgtacgt gcagagcacc	480
[3867]	gccgcaacta ccgaggagat agaggtacac atgccccag acaccctga tcgcacatta	540
[3868]	atgtcacaac agtccggcaa cgtaaagatc acagtcaatg gccagacggt gcggtacaag	600
[3869]	tgtaattgcg gtggctcaaa tgaaggacta acaactacag acaaagtgat taataactgc	660
[3870]	aaggttgatc aatgtcatgc cgcggtcacc aatcacaaaa agtggcagta taactccct	720
[3871]	ctggccccgc gtaatgctga acttggggac cgaaaaggaa aaattcacat cccgtttccg	780
[3872]	ctggcaaatg taacatgcag ggtgcctaaa gcaaggaacc ccaccgtgac gtacgggaaa	840
[3873]	aaccaagtca tcatgtact gtatcctgac cacccaacac tcctgtccta ccggaatatg	900
[3874]	ggagaagaac caaactatca agaagagtgg gtgatgcata agaaggaagt cgtgctaacc	960
[3875]	gtgccgactg aagggtcga ggtcacgtgg ggcaacaacg agccgtataa gtattggccg	1020
[3876]	cagttatcta caaacgttac agcccacgac caccgcacat agataattct gtattattat	1080
[3877]	gagctgtacc ctactatgac tgtagtagtt gtgtcagtgg ccacgttcac actcctgtcg	1140
[3878]	atggtgggta tggcagtggg gatgtgcatg tgtgcacgac gcagatgcat cacaccgtat	1200
[3879]	gaactgacac caggagctac cgtcccttc ctgcttagcc taatatgctg catcagaaca	1260
[3880]	gctaaagcg 1269	
[3881]	<210> 269	
[3882]	<211> 1269	
[3883]	<212> DNA	
[3884]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)	
[3885]	<400> 269	
[3886]	agcaccaagg acaacttcaa tgtctataaa gccacaagac catacctagc tcaactgtccc	60
[3887]	gactgtggag aagggcactc gtgccatagt cccgtagcac tagaacgcat cagaaatgaa	120
[3888]	gcgacagacg ggacgtgaa aatccaggtc tccttgcaaa ttggaatagg gacggatgat	180
[3889]	agccatgatt ggaccaagct gcgttacatg gacaatcaca taccagcaga cgcaggagg	240
[3890]	gccgggctat ttgtaagaac atcagcacca tgcacgatta ctggaacaat gggacacttc	300
[3891]	atcctggccc gatgtccgaa aggagaaact ctgacggtgg gattcactga cagtaggaag	360
[3892]	attagtcact catgtacgca cccatttcac cagaccctc ctgtgatagg ccgggaaaaa	420
[3893]	ttccattccc gaccgcagea cggtaaagag ctaccttgca gcacgtacgt gcagagcaac	480
[3894]	gccgcaactg ccgaggagat agaggtacac atgccccag acaccctga tcgcacattg	540
[3895]	ctgtcacaac agtccggcaa cgtaaagatc acagtcaata gtcagacggt gcggtataag	600
[3896]	tgtaattgcg gtggctcaaa tgaaggacta ataactacag ataaagtgat taataactgc	660
[3897]	aaggttgatc aatgtcatgc cgcggtcacc aatcacaaaa agtggcagta taactccct	720
[3898]	ctggccccgc gtaacgtga actcggggac cgaaaaggaa aaattcacat cccgtttccg	780
[3899]	ctggcaaatg taacatgcat ggtgcctaaa gcaaggaacc ccaccgtgac gtacgggaaa	840
[3900]	aaccaagtca tcatgtact gtatcctgac cacccaacac tcctgtccta ccgagtatg	900
[3901]	ggagaagaac caaactatca agaagagtgg gtgacgcaca agaaggaggt cgtgctaacc	960
[3902]	gtgccgactg aagggtcga ggttacgtgg ggcaacaacg agccgtataa gtattggccg	1020
[3903]	cagttatctg caaacgttac agcccacgac caccgcacat agataatctt gtactattat	1080
[3904]	gagctgtacc ctactatgac tgtagtagtt gtgtcagtgg cctcgttcac actcctgtcg	1140
[3905]	atggtgggta tggcagtggg gatgtgcatg tgtgcacgac gcagatgcat cacaccatac	1200

[3906]	gaactgacac caggagctac cgtccctttc ctgcttagcc taatatgctg catcagaaca 1260
[3907]	gctaaagcg 1269
[3908]	<210> 270
[3909]	<211> 1269
[3910]	<212> DNA
[3911]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3912]	<400> 270
[3913]	agtattaagg accacttcaa tgtctataaa gccacaagac cgtacctagc tcaactgtccc 60
[3914]	gactgtggag aagggcactc gtgccatagt cccgtagcgc tagaacgcat cagaaacgaa 120
[3915]	gcgacagacg ggacgttgaa aatccaggtt tccttgcaaa tcggaataaa gacggatgat 180
[3916]	agccatgatt ggaccaagct gcgttatatg gacaatcaca tgccagcaga cgcagagcgg 240
[3917]	gccgggctat ttgtaagaac gtcagaccg tgcacgatta ctggaacaat gggacacttc 300
[3918]	attctggccc gatgtccgaa aggagaaact ctgacggcgg ggttcactga cggtaggaag 360
[3919]	atcagtcact catgtacgca cccatttcac catgaccctc ctgtgatagg ccgggaaaaa 420
[3920]	ttccattccc gaccgcagca cggtagggaa ctaccttgca gcacgtacgc gcagagcacc 480
[3921]	gctgcaactg ccgaggagat agaggtacac atgccccag acaccccaga tcgcacatta 540
[3922]	atgtcacaac agtccggcaa tgtaaagatc acagtcaata gtcagacggg gcggtacaag 600
[3923]	tgcaattgtg gtgactcaag tgaaggatta accactacag ataaagtgat taataactgc 660
[3924]	aaggtcgac aatgccatgc cgcggtcacc aatcacaaaa aatggcagta taattcccct 720
[3925]	ctggccccgc gtaatgctga attcggggac cggaaaggaa aagttcacat tccatttcct 780
[3926]	ctggcaaatg tgacatgcag ggtgcctaaa gcaagaaacc ccaccgtgac gtacggaaaa 840
[3927]	aaccaagtca tcatgttgct gtatcctgac cacccaacgc tcctgtccta caggaatatg 900
[3928]	ggagaagaac caaactatca agaagagtgg gtgacgcata agaaggagat caggttaacc 960
[3929]	gtgccgactg aggggctcga ggtcacgtgg ggtaacaatg agccgtacaa gtattggccg 1020
[3930]	cagtattcca caaacgttac agcccacggc caccgcgatg agataattct gtattattat 1080
[3931]	gagctgtacc caactatgac tgcggtagtt ttgtcagtgg cctcgttcat actcctgtcg 1140
[3932]	atgggtgggtg tggcagtggg gatgtgcatg tgtgcacgac gcagatgcat tacaccgtac 1200
[3933]	gaactgacac caggagctac cgtccctttc ctgcttagcc taatatgctg cattagaaca 1260
[3934]	gctaaagcg 1269
[3935]	<210> 271
[3936]	<211> 423
[3937]	<212> PRT
[3938]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3939]	<400> 271
[3940]	Ser Thr Lys Asp Asn Phe Asn Val Tyr Lys Ala Thr Arg Pro Tyr Leu
[3941]	1 5 10 15
[3942]	Ala His Cys Pro Asp Cys Gly Glu Gly His Ser Cys His Ser Pro Ile
[3943]	20 25 30
[3944]	Ala Leu Glu Arg Ile Arg Asn Glu Ala Thr Asp Gly Thr Leu Lys Ile
[3945]	35 40 45
[3946]	Gln Val Ser Leu Gln Ile Gly Ile Lys Thr Asp Asp Ser His Asp Trp
[3947]	50 55 60

[3948]	Thr Lys Leu Arg Tyr Met Asp Ser His Thr Pro Ala Asp Ala Glu Arg
[3949]	65 70 75 80
[3950]	Ala Gly Leu Leu Val Arg Thr Ser Ala Pro Cys Thr Ile Thr Gly Thr
[3951]	85 90 95
[3952]	Met Gly His Phe Ile Leu Ala Arg Cys Pro Lys Gly Glu Thr Leu Thr
[3953]	100 105 110
[3954]	Val Gly Phe Thr Asp Ser Arg Lys Ile Ser His Thr Cys Thr His Pro
[3955]	115 120 125
[3956]	Phe His His Glu Pro Pro Val Ile Gly Arg Glu Arg Phe His Ser Arg
[3957]	130 135 140
[3958]	Pro Gln His Gly Lys Glu Leu Pro Cys Ser Thr Tyr Val Gln Ser Thr
[3959]	145 150 155 160
[3960]	Ala Ala Thr Ala Glu Glu Ile Glu Val His Met Pro Pro Asp Thr Pro
[3961]	165 170 175
[3962]	Asp Arg Thr Leu Met Thr Gln Gln Ser Gly Asn Val Lys Ile Thr Val
[3963]	180 185 190
[3964]	Asn Gly Gln Thr Val Arg Tyr Lys Cys Asn Cys Gly Gly Ser Asn Glu
[3965]	195 200 205
[3966]	Gly Leu Thr Thr Thr Asp Lys Val Ile Asn Asn Cys Lys Ile Asp Gln
[3967]	210 215 220
[3968]	Cys His Ala Ala Val Thr Asn His Lys Lys Trp Gln Tyr Asn Ser Pro
[3969]	225 230 235 240
[3970]	Leu Val Pro Arg Asn Ala Glu Leu Gly Asp Arg Lys Gly Lys Ile His
[3971]	245 250 255
[3972]	Ile Pro Phe Pro Leu Ala Asn Val Thr Cys Arg Val Pro Lys Ala Arg
[3973]	260 265 270
[3974]	Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Lys Asn Gln Val Thr Met Leu Leu Tyr
[3975]	275 280 285
[3976]	Pro Asp His Pro Thr Leu Leu Ser Tyr Arg Asn Met Gly Gln Glu Pro
[3977]	290 295 300
[3978]	Asn Tyr His Glu Glu Trp Val Thr His Lys Lys Glu Val Thr Leu Thr
[3979]	305 310 315 320
[3980]	Val Pro Thr Glu Gly Leu Glu Val Thr Trp Gly Asn Asn Glu Pro Tyr
[3981]	325 330 335
[3982]	Lys Tyr Trp Pro Gln Met Ser Thr Asn Gly Thr Ala His Gly His Pro
[3983]	340 345 350
[3984]	His Glu Ile Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Leu Tyr Pro Thr Met Thr Val
[3985]	355 360 365
[3986]	Ile Ile Val Ser Val Ala Ser Phe Val Leu Leu Ser Met Val Gly Thr
[3987]	370 375 380
[3988]	Ala Val Gly Met Cys Val Cys Ala Arg Arg Arg Cys Ile Thr Pro Tyr
[3989]	385 390 395 400

[3990]	Glu Leu Thr Pro Gly Ala Thr Val Pro Phe Leu Leu Ser Leu Leu Cys
[3991]	405 410 415
[3992]	Cys Val Arg Thr Thr Lys Ala
[3993]	420
[3994]	<210> 272
[3995]	<211> 423
[3996]	<212> PRT
[3997]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)
[3998]	<400> 272
[3999]	Ser Ile Lys Asp His Phe Asn Val Tyr Lys Ala Thr Arg Pro Tyr Leu
[4000]	1 5 10 15
[4001]	Ala His Cys Pro Asp Cys Gly Glu Gly His Ser Cys His Ser Pro Val
[4002]	20 25 30
[4003]	Ala Leu Glu Arg Ile Arg Asn Glu Ala Thr Asp Gly Thr Leu Lys Ile
[4004]	35 40 45
[4005]	Gln Val Ser Leu Gln Ile Gly Ile Lys Thr Asp Asp Ser His Asp Trp
[4006]	50 55 60
[4007]	Thr Lys Leu Arg Tyr Met Asp Asn His Met Pro Ala Asp Ala Glu Arg
[4008]	65 70 75 80
[4009]	Ala Gly Leu Phe Val Arg Thr Ser Ala Pro Cys Thr Ile Thr Gly Thr
[4010]	85 90 95
[4011]	Met Gly His Phe Ile Leu Ala Arg Cys Pro Lys Gly Glu Thr Leu Thr
[4012]	100 105 110
[4013]	Ala Gly Phe Thr Asp Gly Arg Lys Ile Ser His Ser Cys Thr His Pro
[4014]	115 120 125
[4015]	Phe His His Asp Pro Pro Val Ile Gly Arg Glu Lys Phe His Ser Arg
[4016]	130 135 140
[4017]	Pro Gln His Gly Arg Glu Leu Pro Cys Ser Thr Tyr Ala Gln Ser Thr
[4018]	145 150 155 160
[4019]	Ala Ala Thr Ala Glu Glu Ile Glu Val His Met Pro Pro Asp Thr Pro
[4020]	165 170 175
[4021]	Asp Arg Thr Leu Met Ser Gln Gln Ser Gly Asn Val Lys Ile Thr Val
[4022]	180 185 190
[4023]	Asn Ser Gln Thr Val Arg Tyr Lys Cys Asn Cys Gly Asp Ser Ser Glu
[4024]	195 200 205
[4025]	Gly Leu Thr Thr Thr Asp Lys Val Ile Asn Asn Cys Lys Val Asp Gln
[4026]	210 215 220
[4027]	Cys His Ala Ala Val Thr Asn His Lys Lys Trp Gln Tyr Asn Ser Pro
[4028]	225 230 235 240
[4029]	Leu Val Pro Arg Asn Ala Glu Phe Gly Asp Arg Lys Gly Lys Val His
[4030]	245 250 255
[4031]	Ile Pro Phe Pro Leu Ala Asn Val Thr Cys Arg Val Pro Lys Ala Arg

[4032]	260	265	270
[4033]	Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Lys Asn Gln Val Ile Met Leu Leu Tyr		
[4034]	275	280	285
[4035]	Pro Asp His Pro Thr Leu Leu Ser Tyr Arg Asn Met Gly Glu Glu Pro		
[4036]	290	295	300
[4037]	Asn Tyr Gln Glu Glu Trp Val Thr His Lys Lys Glu Ile Arg Leu Thr		
[4038]	305	310	315
[4039]	Val Pro Thr Glu Gly Leu Glu Val Thr Trp Gly Asn Asn Glu Pro Tyr		
[4040]	325	330	335
[4041]	Lys Tyr Trp Pro Gln Leu Ser Thr Asn Gly Thr Ala His Gly His Pro		
[4042]	340	345	350
[4043]	His Glu Ile Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Leu Tyr Pro Thr Met Thr Ala		
[4044]	355	360	365
[4045]	Val Val Leu Ser Val Ala Ser Phe Ile Leu Leu Ser Met Val Gly Val		
[4046]	370	375	380
[4047]	Ala Val Gly Met Cys Met Cys Ala Arg Arg Arg Cys Ile Thr Pro Tyr		
[4048]	385	390	395
[4049]	Glu Leu Thr Pro Gly Ala Thr Val Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ile Cys		
[4050]	405	410	415
[4051]	Cys Ile Arg Thr Ala Lys Ala		
[4052]	420		
[4053]	<210> 273		
[4054]	<211> 423		
[4055]	<212> PRT		
[4056]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)		
[4057]	<400> 273		
[4058]	Ser Ile Lys Asp Asn Phe Asn Val Tyr Lys Ala Ile Arg Pro Tyr Leu		
[4059]	1	5	10
[4060]	Ala His Cys Pro Asp Cys Gly Glu Gly His Ser Cys His Ser Pro Val		
[4061]	20	25	30
[4062]	Ala Leu Glu Arg Ile Arg Asn Glu Ala Thr Asp Gly Thr Leu Lys Ile		
[4063]	35	40	45
[4064]	Gln Val Ser Leu Gln Ile Gly Ile Lys Thr Asp Asp Ser His Asp Trp		
[4065]	50	55	60
[4066]	Thr Lys Leu Arg Tyr Met Asp Asn His Met Pro Ala Asp Ala Glu Arg		
[4067]	65	70	75
[4068]	Ala Arg Leu Phe Val Arg Thr Ser Ala Pro Cys Thr Ile Thr Gly Thr		
[4069]	85	90	95
[4070]	Met Gly His Phe Ile Leu Ala Arg Cys Pro Lys Gly Glu Thr Leu Thr		
[4071]	100	105	110
[4072]	Val Gly Phe Thr Asp Gly Arg Lys Ile Ser His Ser Cys Thr His Pro		
[4073]	115	120	125

[4074]	Phe His His Asp Pro Pro Val Ile Gly Arg Glu Lys Phe His Ser Arg
[4075]	130 135 140
[4076]	Pro Gln His Gly Arg Glu Leu Pro Cys Ser Thr Tyr Ala Gln Ser Thr
[4077]	145 150 155 160
[4078]	Ala Ala Thr Ala Glu Glu Ile Glu Val His Met Pro Pro Asp Thr Pro
[4079]	165 170 175
[4080]	Asp Arg Thr Leu Met Ser Gln Gln Ser Gly Asn Val Lys Ile Thr Val
[4081]	180 185 190
[4082]	Asn Ser Gln Thr Val Arg Tyr Lys Cys Asn Cys Gly Asp Ser Asn Glu
[4083]	195 200 205
[4084]	Gly Leu Thr Thr Thr Asp Lys Val Ile Asn Asn Cys Lys Val Asp Gln
[4085]	210 215 220
[4086]	Cys His Ala Ala Val Thr Asn His Lys Lys Trp Gln Tyr Asn Ser Pro
[4087]	225 230 235 240
[4088]	Leu Val Pro Arg Asn Ala Glu Leu Gly Asp Arg Lys Gly Lys Val His
[4089]	245 250 255
[4090]	Ile Pro Phe Pro Leu Ala Asn Val Thr Cys Arg Val Pro Lys Ala Arg
[4091]	260 265 270
[4092]	Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Lys Asn Gln Val Ile Met Leu Leu Tyr
[4093]	275 280 285
[4094]	Pro Asp His Pro Thr Leu Leu Ser Tyr Arg Asn Met Gly Glu Glu Pro
[4095]	290 295 300
[4096]	Asn Tyr Gln Glu Glu Trp Val Thr His Lys Lys Glu Ile Arg Leu Thr
[4097]	305 310 315 320
[4098]	Val Pro Thr Glu Gly Leu Glu Val Thr Trp Gly Asn Asn Glu Pro Tyr
[4099]	325 330 335
[4100]	Lys Tyr Trp Pro Gln Leu Ser Thr Asn Gly Thr Ala His Gly His Pro
[4101]	340 345 350
[4102]	His Glu Ile Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Leu Tyr Pro Thr Met Thr Val
[4103]	355 360 365
[4104]	Val Val Val Ser Val Ala Ser Phe Val Leu Leu Ser Met Val Gly Val
[4105]	370 375 380
[4106]	Ala Val Gly Met Cys Met Cys Ala Arg Arg Arg Cys Ile Thr Pro Tyr
[4107]	385 390 395 400
[4108]	Glu Leu Thr Pro Gly Ala Thr Val Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ile Cys
[4109]	405 410 415
[4110]	Cys Ile Arg Thr Ala Lys Ala
[4111]	420
[4112]	<210> 274
[4113]	<211> 423
[4114]	<212> PRT
[4115]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)

[4116]	<400> 274															
[4117]	Ser	Thr	Lys	Asp	Asn	Phe	Asn	Val	Tyr	Lys	Ala	Thr	Arg	Pro	Tyr	Leu
[4118]	1				5					10					15	
[4119]	Ala	His	Cys	Pro	Asp	Cys	Gly	Glu	Gly	His	Ser	Cys	His	Ser	Pro	Val
[4120]				20					25					30		
[4121]	Ala	Leu	Glu	Arg	Ile	Arg	Asn	Glu	Ala	Thr	Asp	Gly	Thr	Leu	Lys	Ile
[4122]			35					40					45			
[4123]	Gln	Val	Ser	Leu	Gln	Ile	Gly	Ile	Gly	Thr	Asp	Asp	Ser	His	Asp	Trp
[4124]		50					55				60					
[4125]	Thr	Lys	Leu	Arg	Tyr	Met	Asp	Asn	His	Ile	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Arg
[4126]	65					70				75						80
[4127]	Ala	Gly	Leu	Phe	Val	Arg	Thr	Ser	Ala	Pro	Cys	Thr	Ile	Thr	Gly	Thr
[4128]				85					90						95	
[4129]	Met	Gly	His	Phe	Ile	Leu	Ala	Arg	Cys	Pro	Lys	Gly	Glu	Thr	Leu	Thr
[4130]			100						105					110		
[4131]	Val	Gly	Phe	Thr	Asp	Ser	Arg	Lys	Ile	Ser	His	Ser	Cys	Thr	His	Pro
[4132]			115					120					125			
[4133]	Phe	His	His	Asp	Pro	Pro	Val	Ile	Gly	Arg	Glu	Lys	Phe	His	Ser	Arg
[4134]		130					135				140					
[4135]	Pro	Gln	His	Gly	Lys	Glu	Leu	Pro	Cys	Ser	Thr	Tyr	Val	Gln	Ser	Asn
[4136]	145					150				155						160
[4137]	Ala	Ala	Thr	Ala	Glu	Glu	Ile	Glu	Val	His	Met	Pro	Pro	Asp	Thr	Pro
[4138]				165					170						175	
[4139]	Asp	Arg	Thr	Leu	Leu	Ser	Gln	Gln	Ser	Gly	Asn	Val	Lys	Ile	Thr	Val
[4140]			180						185					190		
[4141]	Asn	Ser	Gln	Thr	Val	Arg	Tyr	Lys	Cys	Asn	Cys	Gly	Gly	Ser	Asn	Glu
[4142]			195					200					205			
[4143]	Gly	Leu	Ile	Thr	Thr	Asp	Lys	Val	Ile	Asn	Asn	Cys	Lys	Val	Asp	Gln
[4144]		210					215				220					
[4145]	Cys	His	Ala	Ala	Val	Thr	Asn	His	Lys	Lys	Trp	Gln	Tyr	Asn	Ser	Pro
[4146]	225					230				235						240
[4147]	Leu	Val	Pro	Arg	Asn	Ala	Glu	Leu	Gly	Asp	Arg	Lys	Gly	Lys	Ile	His
[4148]				245					250						255	
[4149]	Ile	Pro	Phe	Pro	Leu	Ala	Asn	Val	Thr	Cys	Met	Val	Pro	Lys	Ala	Arg
[4150]			260						265					270		
[4151]	Asn	Pro	Thr	Val	Thr	Tyr	Gly	Lys	Asn	Gln	Val	Ile	Met	Leu	Leu	Tyr
[4152]			275					280					285			
[4153]	Pro	Asp	His	Pro	Thr	Leu	Leu	Ser	Tyr	Arg	Ser	Met	Gly	Glu	Glu	Pro
[4154]		290					295				300					
[4155]	Asn	Tyr	Gln	Glu	Glu	Trp	Val	Thr	His	Lys	Lys	Glu	Val	Val	Leu	Thr
[4156]	305					310				315						320
[4157]	Val	Pro	Thr	Glu	Gly	Leu	Glu	Val	Thr	Trp	Gly	Asn	Asn	Glu	Pro	Tyr

[4158]		325		330		335
[4159]	Lys Tyr Trp Pro Gln Leu Ser Ala Asn Gly Thr Ala His Gly His Pro					
[4160]		340		345		350
[4161]	His Glu Ile Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Leu Tyr Pro Thr Met Thr Val					
[4162]		355		360		365
[4163]	Val Val Val Ser Val Ala Ser Phe Ile Leu Leu Ser Met Val Gly Met					
[4164]		370		375		380
[4165]	Ala Val Gly Met Cys Met Cys Ala Arg Arg Arg Cys Ile Thr Pro Tyr					
[4166]	385		390		395	400
[4167]	Glu Leu Thr Pro Gly Ala Thr Val Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ile Cys					
[4168]		405		410		415
[4169]	Cys Ile Arg Thr Ala Lys Ala					
[4170]		420				
[4171]	<210> 275					
[4172]	<211> 423					
[4173]	<212> PRT					
[4174]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)					
[4175]	<400> 275					
[4176]	Ser Thr Lys Asp Asn Phe Asn Val Tyr Lys Ala Thr Arg Pro Tyr Leu					
[4177]	1	5		10		15
[4178]	Ala His Cys Pro Asp Cys Gly Glu Gly His Ser Cys His Ser Pro Val					
[4179]		20		25		30
[4180]	Ala Leu Glu Arg Ile Arg Asn Glu Ala Thr Asp Gly Thr Leu Lys Ile					
[4181]		35		40		45
[4182]	Gln Val Ser Leu Gln Ile Gly Ile Lys Thr Asp Asp Ser His Asp Trp					
[4183]		50		55		60
[4184]	Thr Lys Leu Arg Tyr Met Asp Asn His Met Pro Ala Asp Ala Glu Arg					
[4185]	65		70		75	80
[4186]	Ala Gly Leu Phe Val Arg Thr Ser Ala Pro Cys Thr Ile Thr Gly Thr					
[4187]		85		90		95
[4188]	Met Gly His Phe Ile Leu Ala Arg Cys Pro Lys Gly Glu Thr Leu Thr					
[4189]		100		105		110
[4190]	Val Gly Phe Thr Asp Ser Arg Lys Ile Ser His Ser Cys Thr His Pro					
[4191]		115		120		125
[4192]	Phe His His Asp Pro Pro Val Ile Gly Arg Glu Lys Phe His Ser Arg					
[4193]		130		135		140
[4194]	Pro Gln His Gly Lys Glu Leu Pro Cys Ser Thr Tyr Val Gln Ser Thr					
[4195]	145		150		155	160
[4196]	Ala Ala Thr Thr Glu Glu Ile Glu Val His Met Pro Pro Asp Thr Pro					
[4197]		165		170		175
[4198]	Asp Arg Thr Leu Met Ser Gln Gln Ser Gly Asn Val Lys Ile Thr Val					
[4199]		180		185		190

[4200]	Asn Gly Gln Thr Val Arg Tyr Lys Cys Asn Cys Gly Gly Ser Asn Glu		
[4201]	195	200	205
[4202]	Gly Leu Thr Thr Thr Asp Lys Val Ile Asn Asn Cys Lys Val Asp Gln		
[4203]	210	215	220
[4204]	Cys His Ala Ala Val Thr Asn His Lys Lys Trp Gln Tyr Asn Ser Pro		
[4205]	225	230	235 240
[4206]	Leu Val Pro Arg Asn Ala Glu Leu Gly Asp Arg Lys Gly Lys Ile His		
[4207]	245	250	255
[4208]	Ile Pro Phe Pro Leu Ala Asn Val Thr Cys Arg Val Pro Lys Ala Arg		
[4209]	260	265	270
[4210]	Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Lys Asn Gln Val Ile Met Leu Leu Tyr		
[4211]	275	280	285
[4212]	Pro Asp His Pro Thr Leu Leu Ser Tyr Arg Asn Met Gly Glu Glu Pro		
[4213]	290	295	300
[4214]	Asn Tyr Gln Glu Glu Trp Val Met His Lys Lys Glu Val Val Leu Thr		
[4215]	305	310	315 320
[4216]	Val Pro Thr Glu Gly Leu Glu Val Thr Trp Gly Asn Asn Glu Pro Tyr		
[4217]	325	330	335
[4218]	Lys Tyr Trp Pro Gln Leu Ser Thr Asn Gly Thr Ala His Gly His Pro		
[4219]	340	345	350
[4220]	His Glu Ile Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Leu Tyr Pro Thr Met Thr Val		
[4221]	355	360	365
[4222]	Val Val Val Ser Val Ala Thr Phe Ile Leu Leu Ser Met Val Gly Met		
[4223]	370	375	380
[4224]	Ala Val Gly Met Cys Met Cys Ala Arg Arg Arg Cys Ile Thr Pro Tyr		
[4225]	385	390	395 400
[4226]	Glu Leu Thr Pro Gly Ala Thr Val Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ile Cys		
[4227]	405	410	415
[4228]	Cys Ile Arg Thr Ala Lys Ala		
[4229]	420		
[4230]	<210> 276		
[4231]	<211> 423		
[4232]	<212> PRT		
[4233]	<213> 切昆贡亚热病毒(Chikungunya virus)		
[4234]	<400> 276		
[4235]	Ser Thr Lys Asp Asn Phe Asn Val Tyr Lys Ala Thr Arg Pro Tyr Leu		
[4236]	1	5	10 15
[4237]	Ala His Cys Pro Asp Cys Gly Glu Gly His Ser Cys His Ser Pro Val		
[4238]	20	25	30
[4239]	Ala Leu Glu Arg Ile Arg Asn Glu Ala Thr Asp Gly Thr Leu Lys Ile		
[4240]	35	40	45
[4241]	Gln Val Ser Leu Gln Ile Gly Ile Lys Thr Asp Asp Ser His Asp Trp		

[4242]	50	55	60
[4243]	Thr Lys Leu Arg Tyr Met Asp Asn His Met Pro Ala Asp Ala Glu Arg		
[4244]	65	70	75
[4245]	Ala Gly Leu Phe Val Arg Thr Ser Ala Pro Cys Thr Ile Thr Gly Thr		
[4246]	85	90	95
[4247]	Met Gly His Phe Ile Leu Ala Arg Cys Pro Lys Gly Glu Thr Leu Thr		
[4248]	100	105	110
[4249]	Val Gly Phe Thr Asp Ser Arg Lys Ile Ser His Ser Cys Thr His Pro		
[4250]	115	120	125
[4251]	Phe His His Asp Pro Pro Val Ile Gly Arg Glu Lys Phe His Ser Arg		
[4252]	130	135	140
[4253]	Pro Gln His Gly Lys Glu Leu Pro Cys Ser Thr Tyr Val Gln Ser Thr		
[4254]	145	150	155
[4255]	Ala Ala Thr Thr Glu Glu Ile Glu Val His Met Pro Pro Asp Thr Pro		
[4256]	165	170	175
[4257]	Asp Arg Thr Leu Met Ser Gln Gln Ser Gly Asn Val Lys Ile Thr Val		
[4258]	180	185	190
[4259]	Asn Gly Gln Thr Val Arg Tyr Lys Cys Asn Cys Gly Gly Ser Asn Glu		
[4260]	195	200	205
[4261]	Gly Leu Thr Thr Thr Asp Lys Val Ile Asn Asn Cys Lys Val Asp Gln		
[4262]	210	215	220
[4263]	Cys His Ala Ala Val Thr Asn His Lys Lys Trp Gln Tyr Asn Ser Pro		
[4264]	225	230	235
[4265]	Leu Val Pro Arg Asn Ala Glu Leu Gly Asp Arg Lys Gly Lys Ile His		
[4266]	245	250	255
[4267]	Ile Pro Phe Pro Leu Ala Asn Val Thr Cys Arg Val Pro Lys Ala Arg		
[4268]	260	265	270
[4269]	Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Lys Asn Gln Val Ile Met Leu Leu Tyr		
[4270]	275	280	285
[4271]	Pro Asp His Pro Thr Leu Leu Ser Tyr Arg Asn Met Gly Glu Glu Pro		
[4272]	290	295	300
[4273]	Asn Tyr Gln Glu Glu Trp Val Met His Lys Lys Glu Val Val Leu Thr		
[4274]	305	310	315
[4275]	Val Pro Thr Glu Gly Leu Glu Val Thr Trp Gly Asn Asn Glu Pro Tyr		
[4276]	325	330	335
[4277]	Lys Tyr Trp Pro Gln Leu Ser Thr Asn Gly Thr Ala His Gly His Pro		
[4278]	340	345	350
[4279]	His Glu Ile Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Leu Tyr Pro Thr Met Thr Val		
[4280]	355	360	365
[4281]	Val Val Val Ser Val Ala Thr Phe Ile Leu Leu Ser Met Val Gly Met		
[4282]	370	375	380
[4283]	Ala Ala Gly Met Cys Met Cys Ala Arg Arg Arg Cys Ile Thr Pro Tyr		

[4284]	385	390	395	400
[4285]	Glu Leu Thr Pro Gly Ala Thr Val Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ile Cys			
[4286]		405	410	415
[4287]	Cys Ile Arg Thr Ala Lys Ala			
[4288]		420		

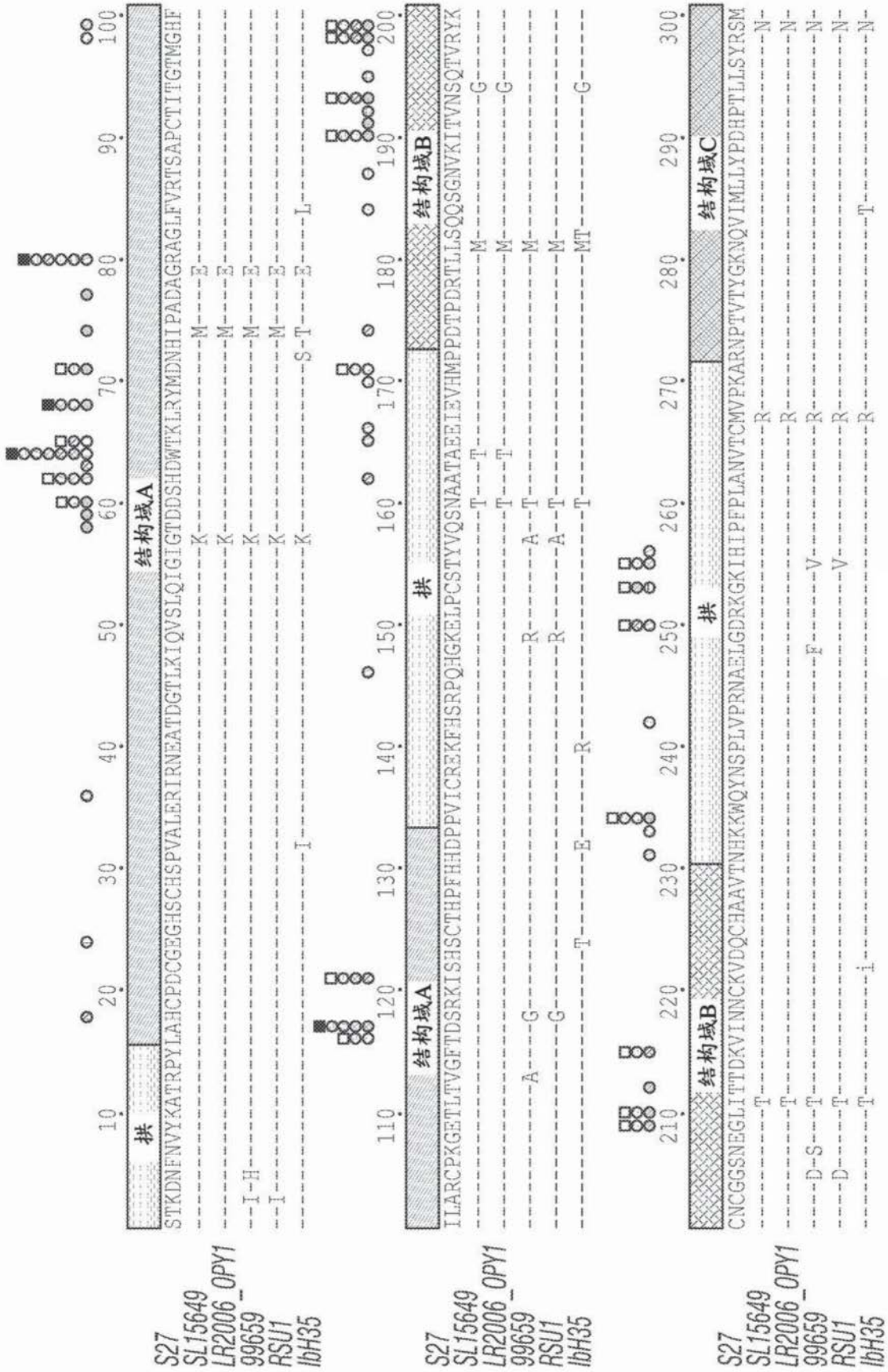


图1A

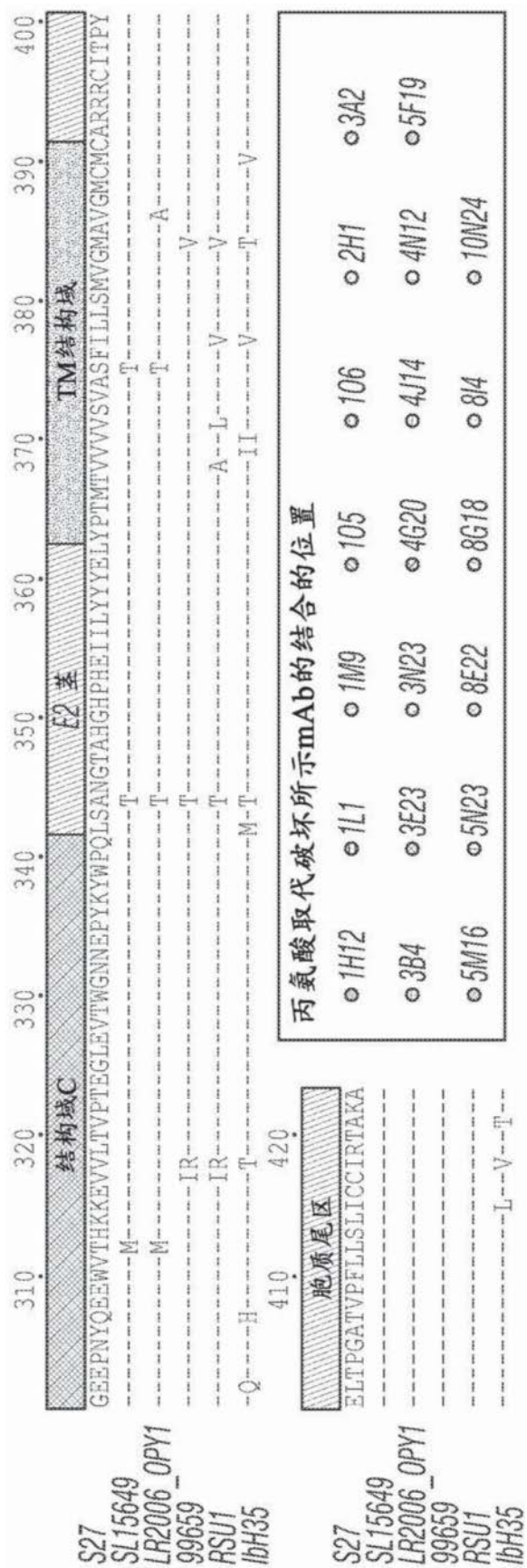
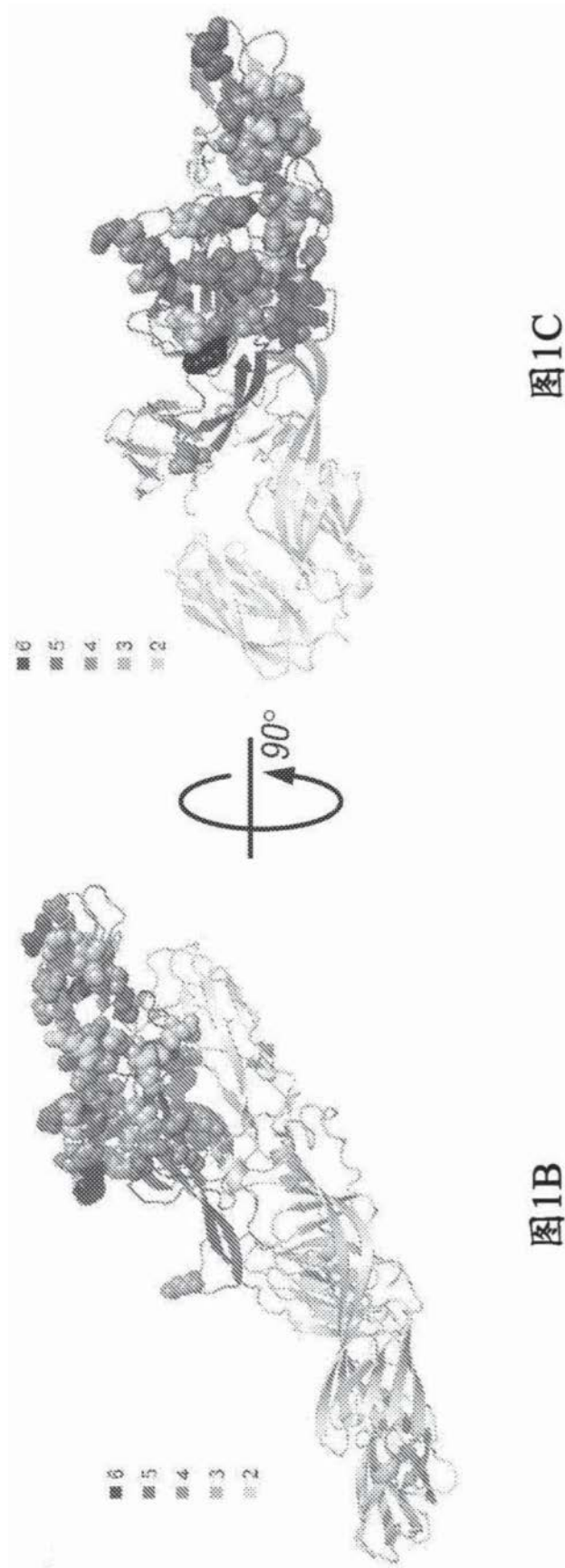


图1A (续)



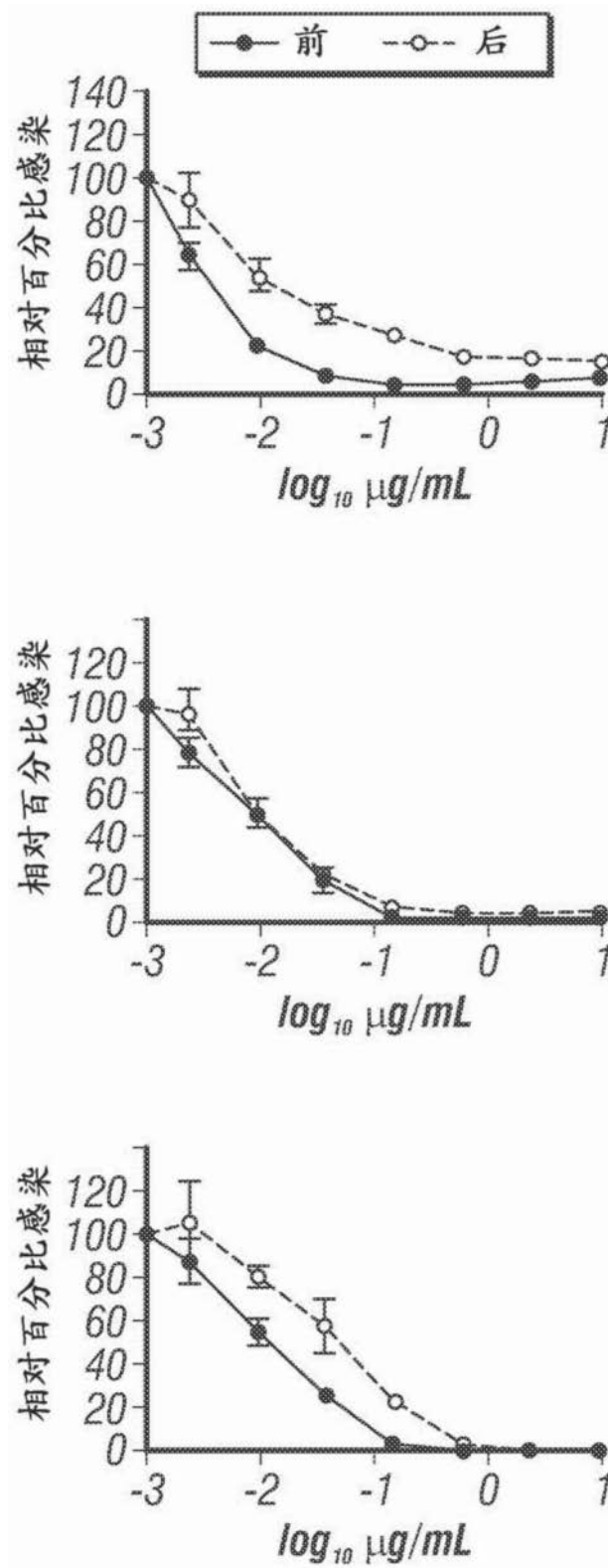


图2A

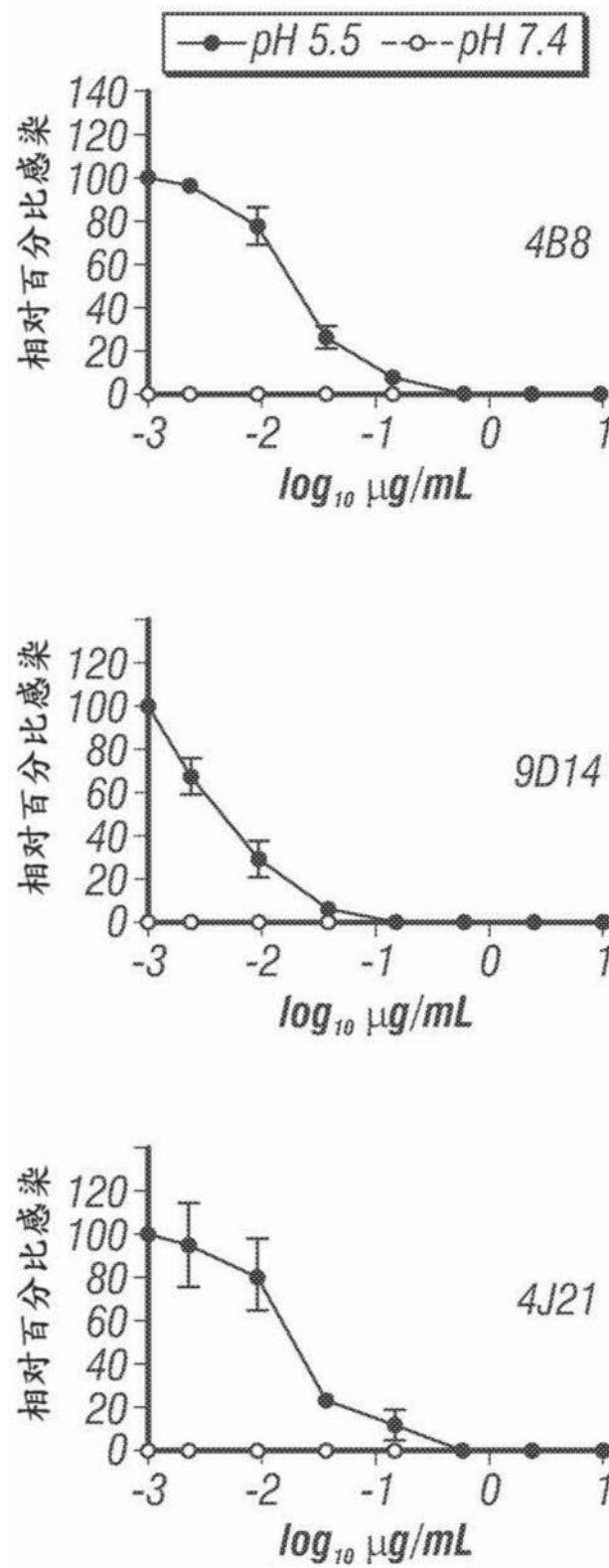


图2B

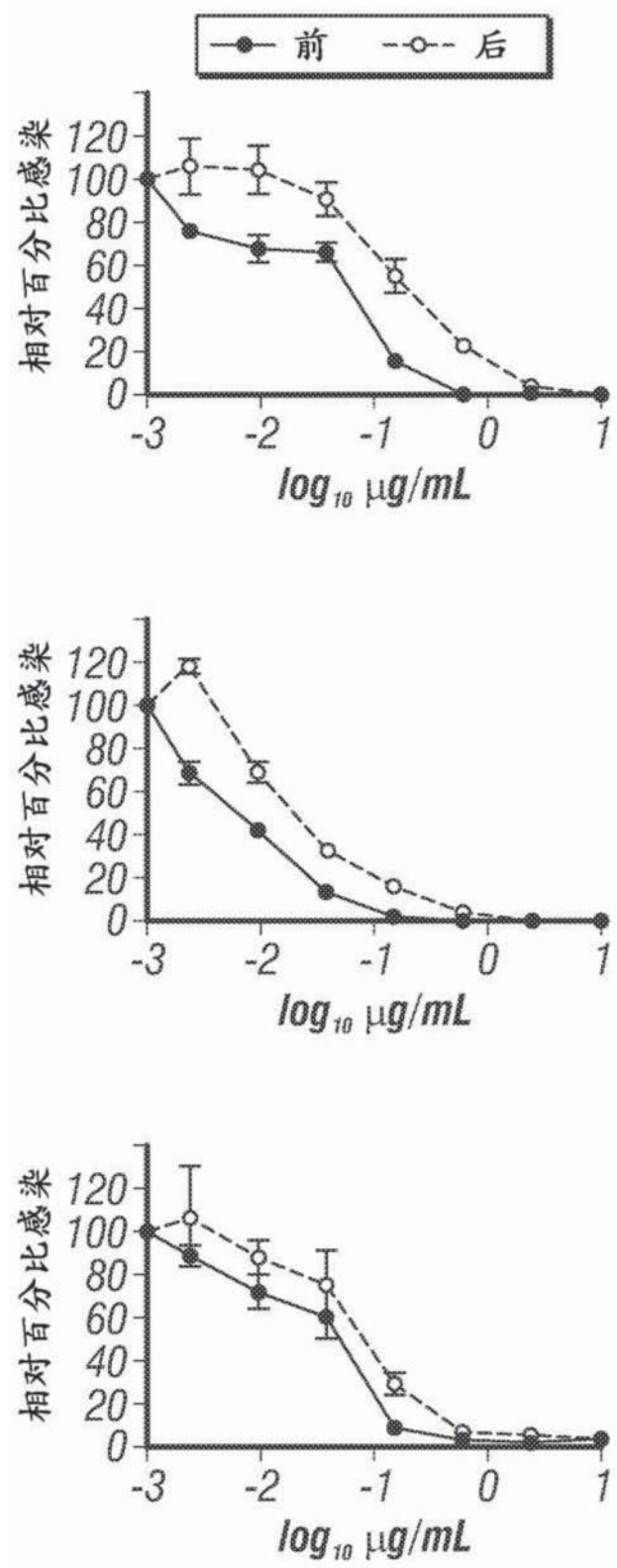


图2A(续)

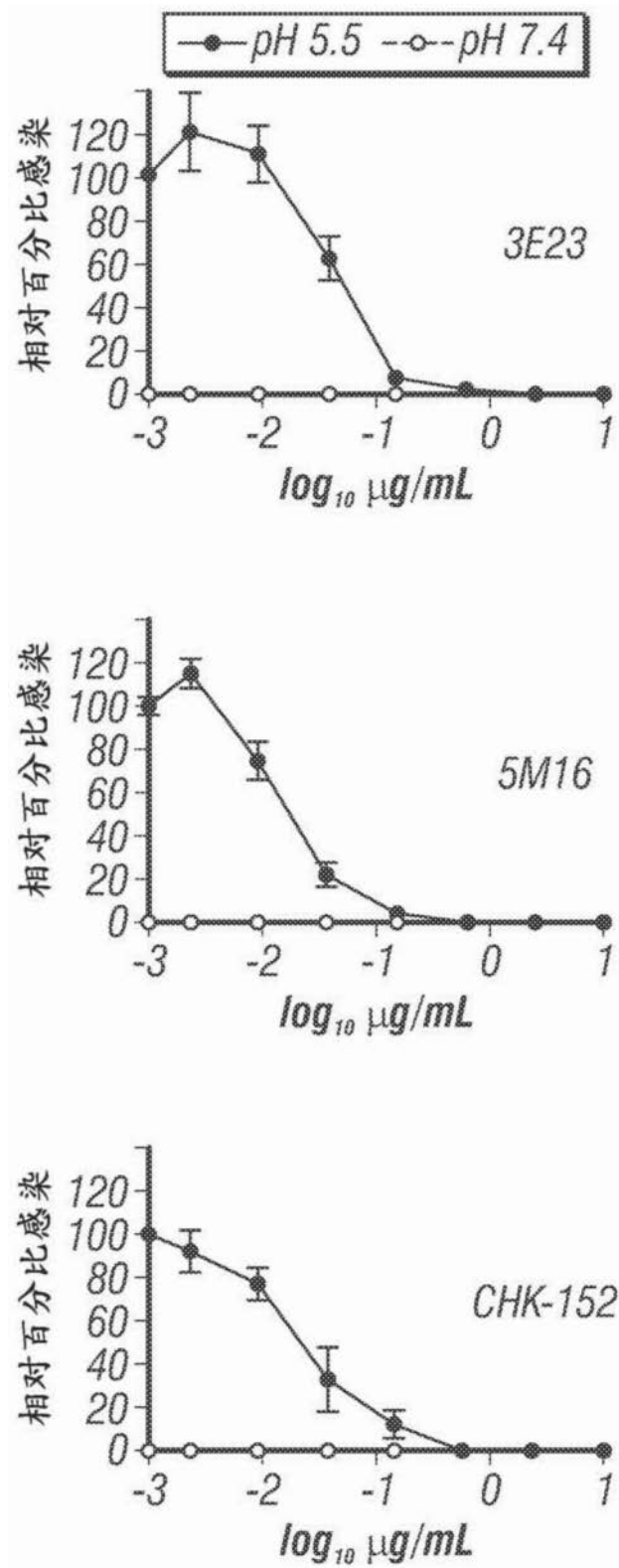


图2B(续)

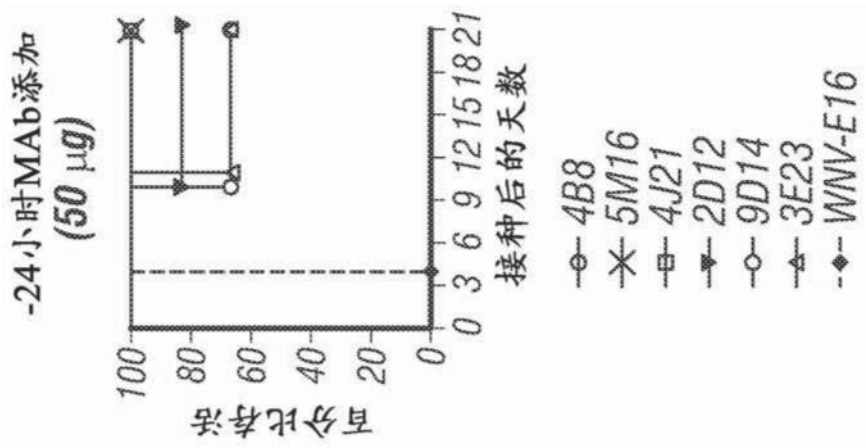


图3A

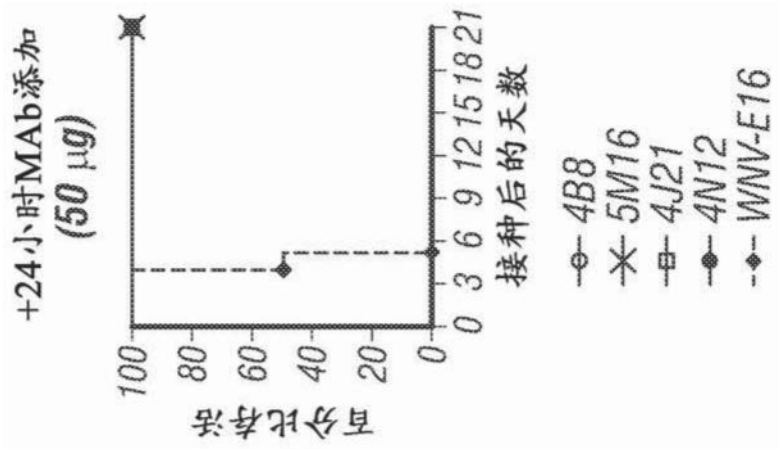


图3B

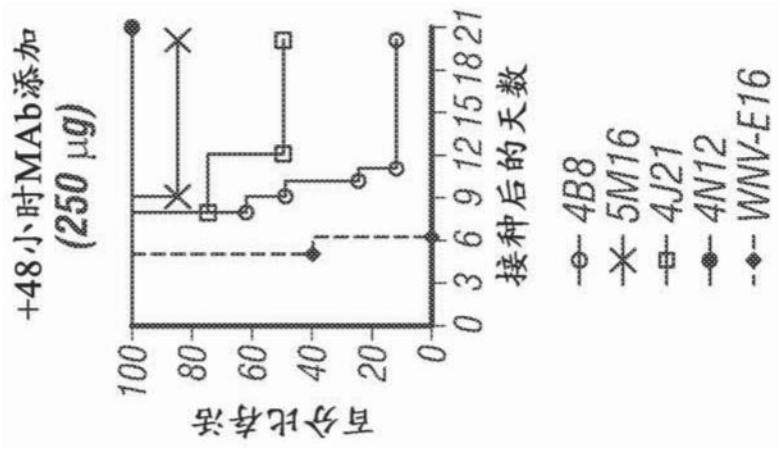


图3C

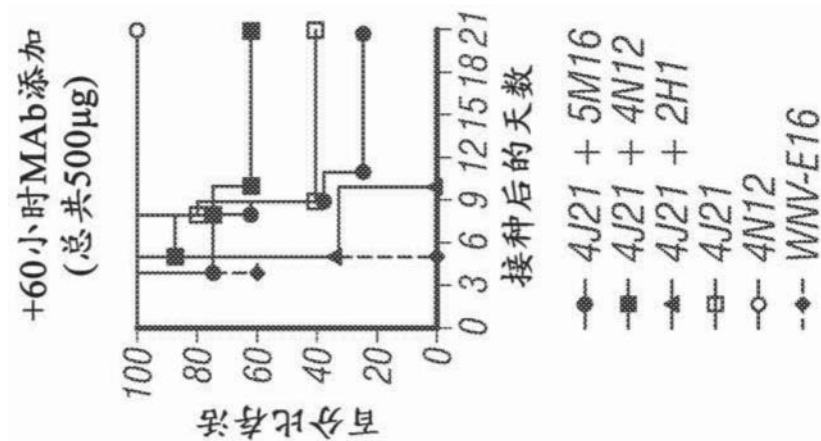


图3D

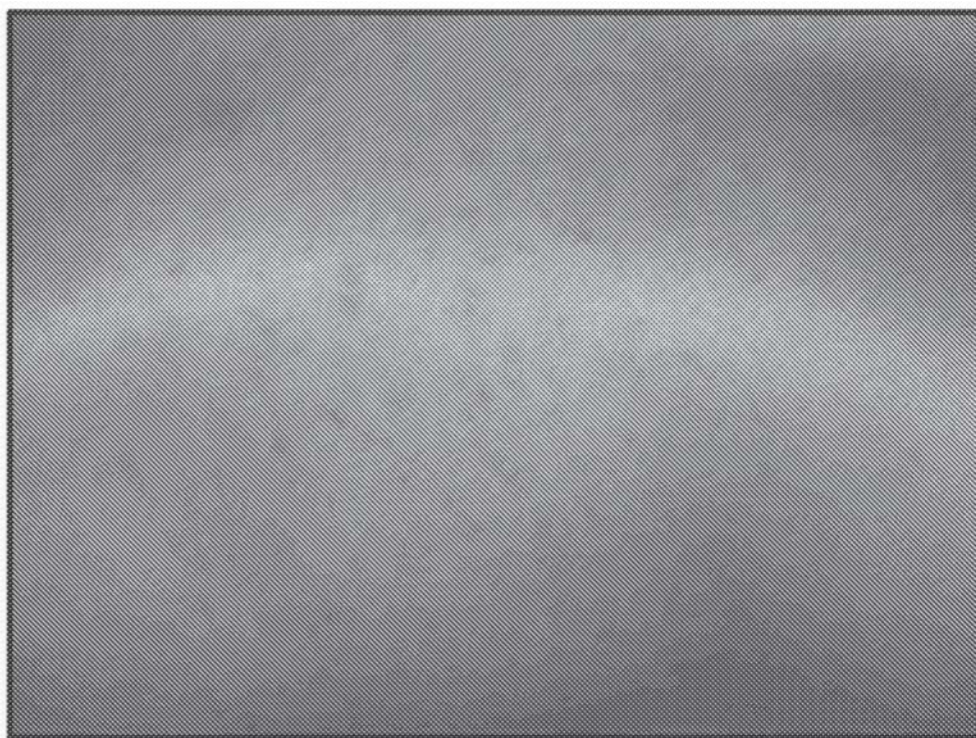


图4

竞争抗体														通过诱变 研究鉴定 的结构域
初级抗体	5N23	CHK-84	CHK-141	5014	5M16	106	9D14	4B8	1H12	5F10	CHK-265	CHK-88	3A2	5F19
5N23	0	-1	-3	82	92	111	79	96	-2	103	98	96	108	96
CHK-84	5	2	4	5	-2	48	103	102	-4	100	92	90	99	81
CHK-141	5	5	-1	-9	38	65	97	101	30	96	86	85	92	80
5014	77	47	49	-1	27	15	44	33	1	89	85	89	15	91
5M16	93	21	34	-10	5	-3	20	18	-2	96	84	87	64	88
106	89	68	79	-20	-12	-7	34	3	-4	82	85	110	86	87
9D14	98	105	98	26	25	30	23	27	24	118	105	116	114	94
4B8	92	88	94	-1	6	4	4	6	4	96	92	91	112	103
1H12	31	38	54	5	26	19	48	36	-10	52	52	49	56	91
5F10	92	94	101	86	95	97	84	90	45	-3	-3	5	93	99
CHK-265	100	94	100	77	90	79	80	88	45	2	2	10	101	96
CHK-88	97	85	101	77	91	108	89	91	38	3	3	8	53	97
3A2	92	95	94	37	72	89	71	92	44	88	95	44	3	103
														DB
														DB
														DB

图5

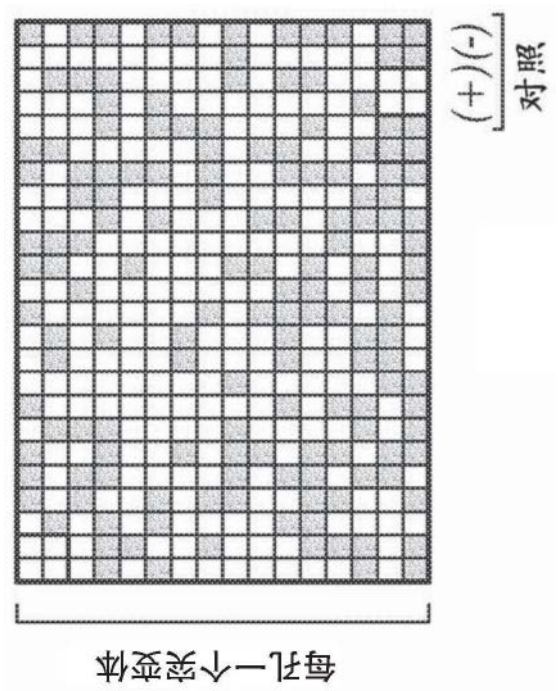


图6A

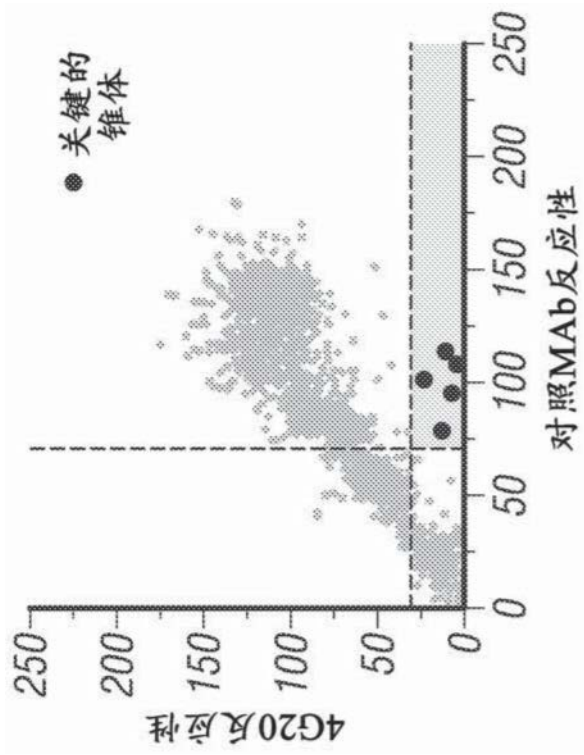


图6B

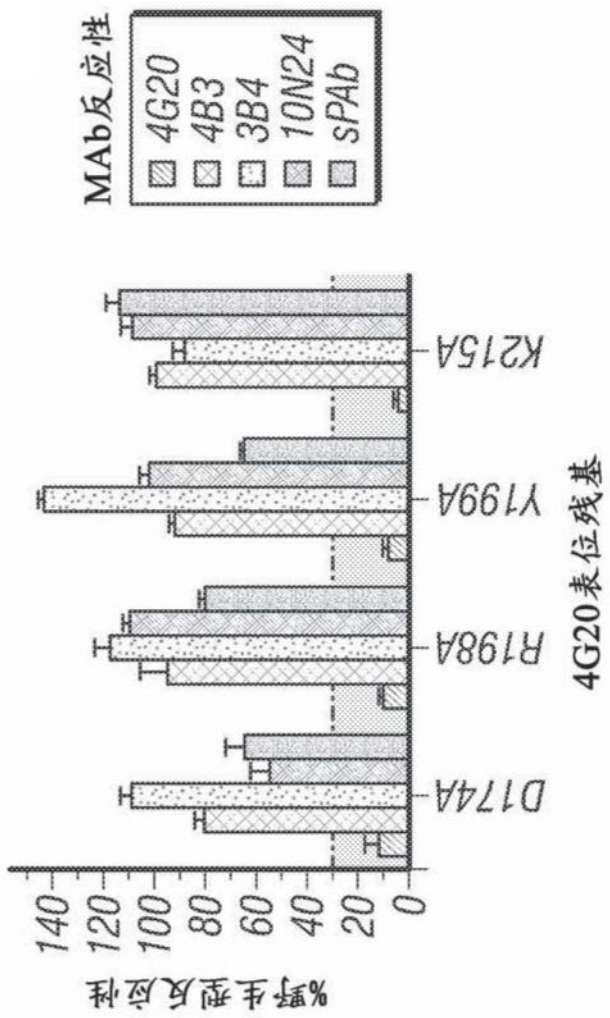


图6C

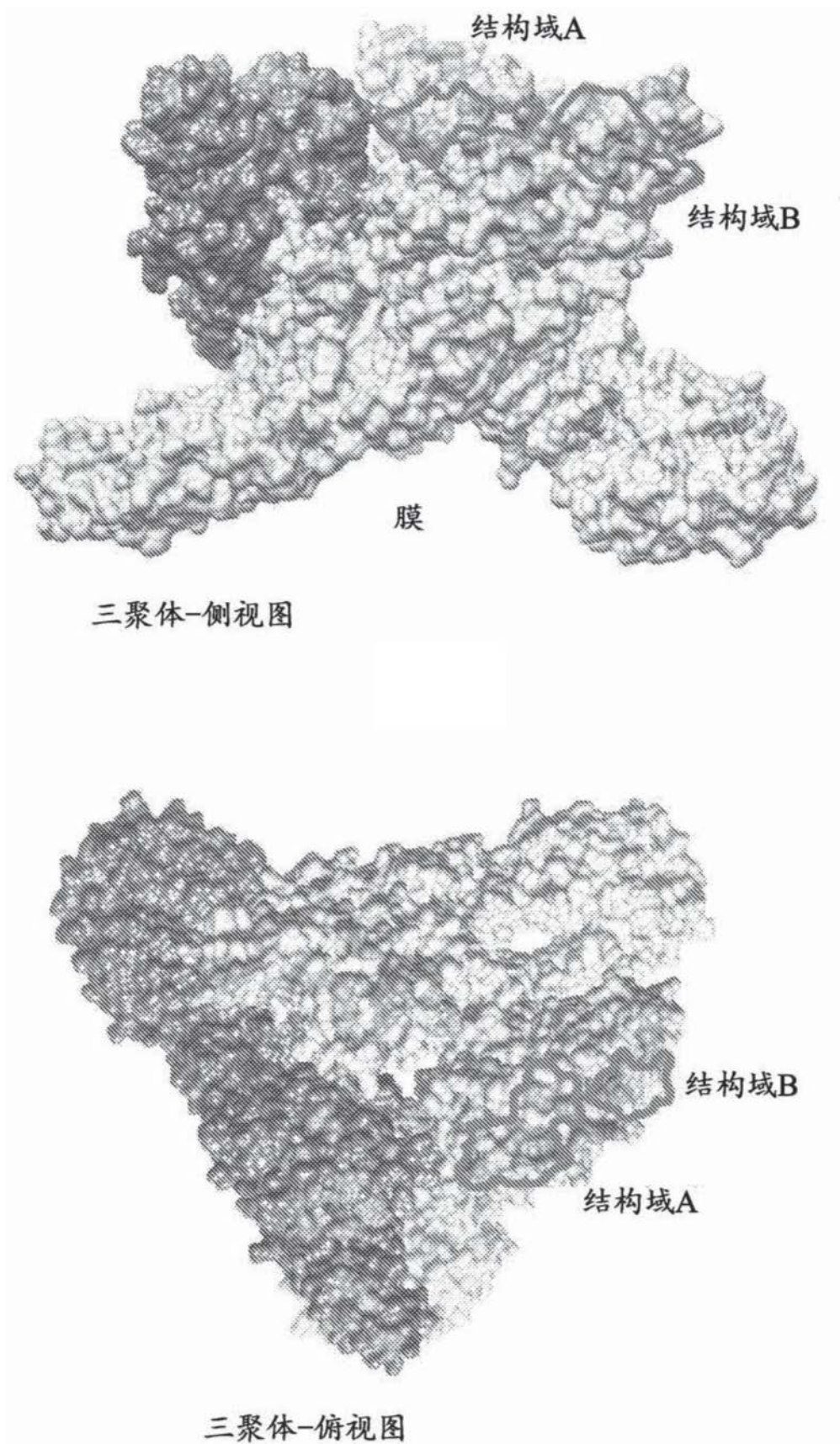


图6D

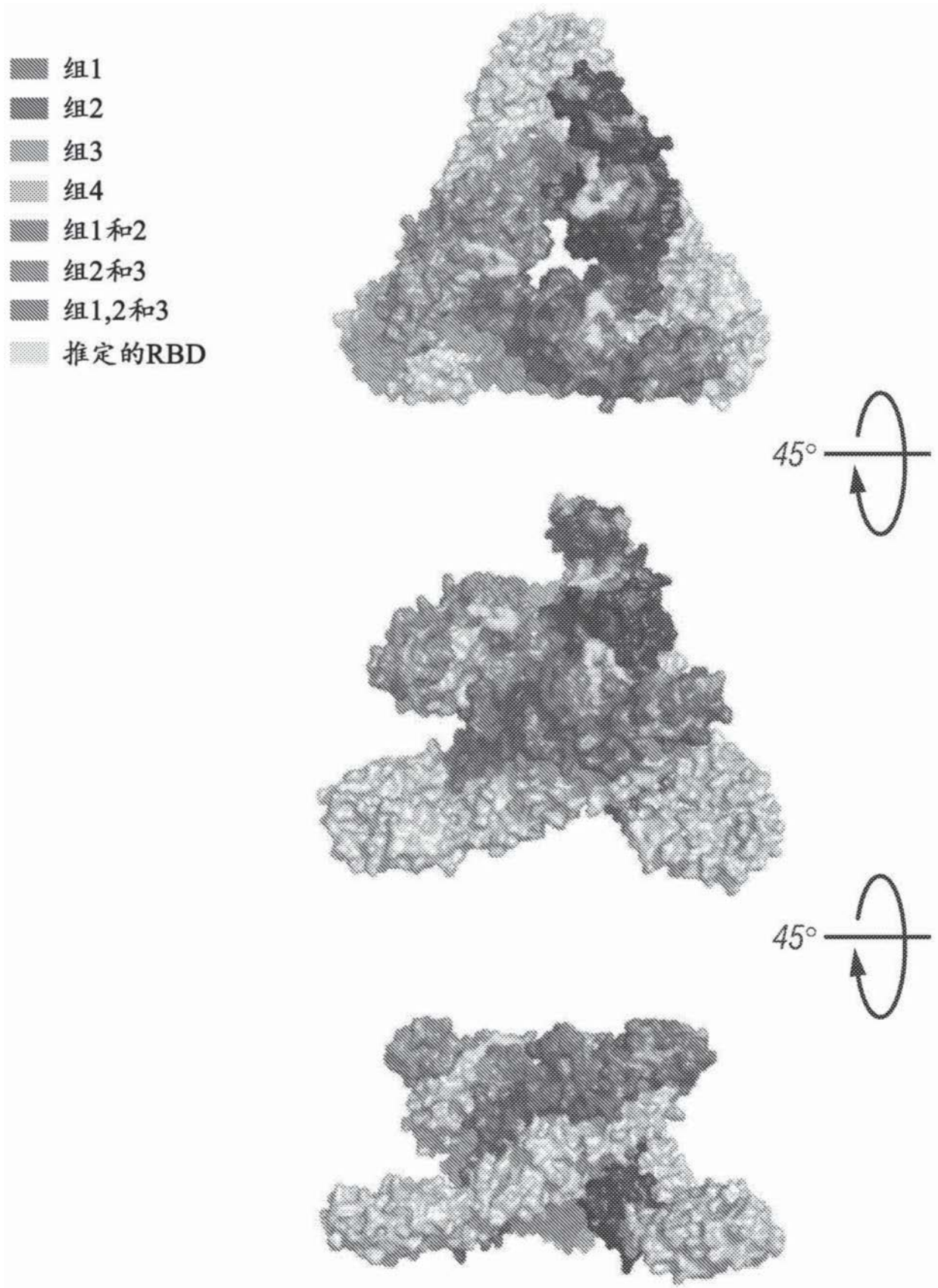


图7

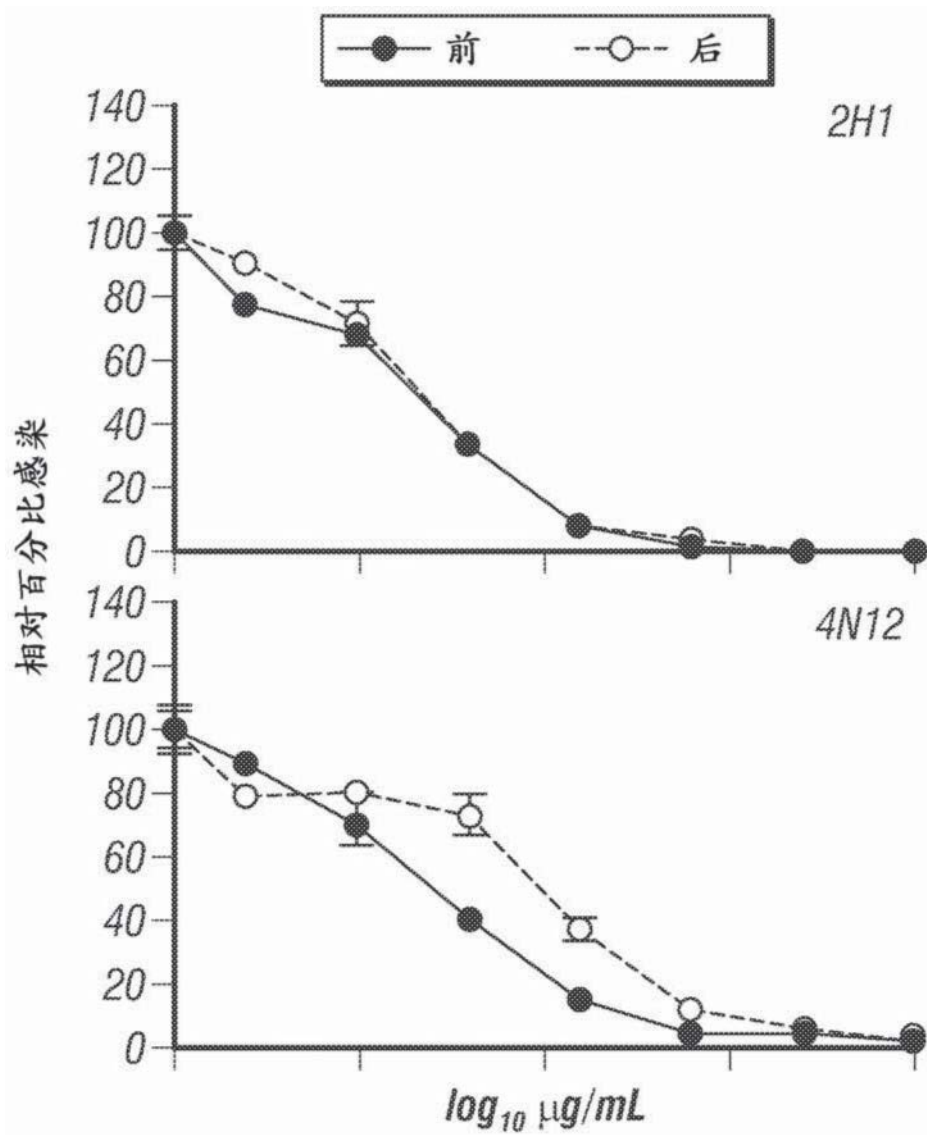


图8

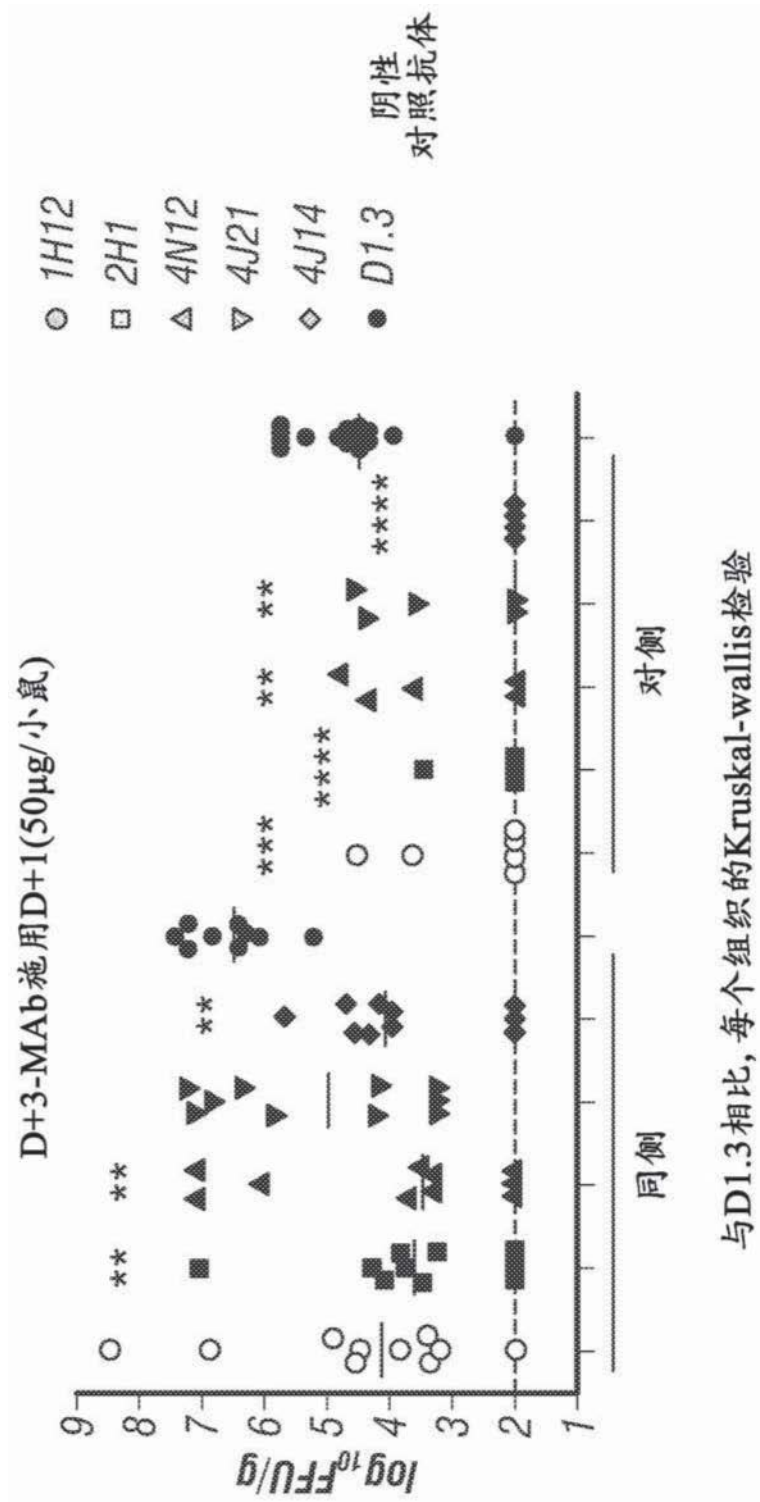


图9

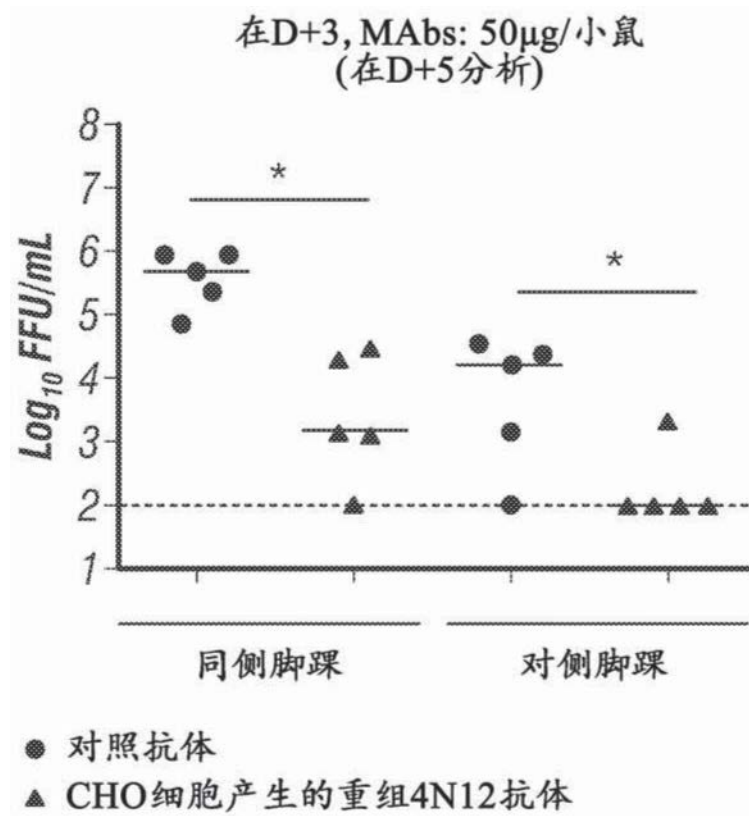


图10

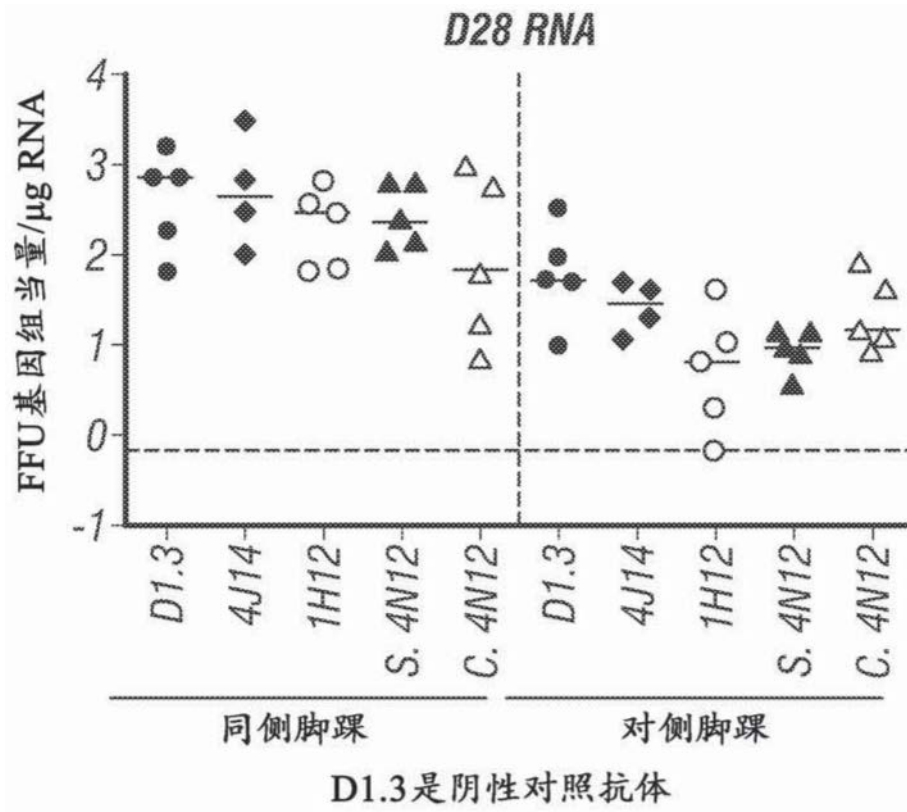


图11

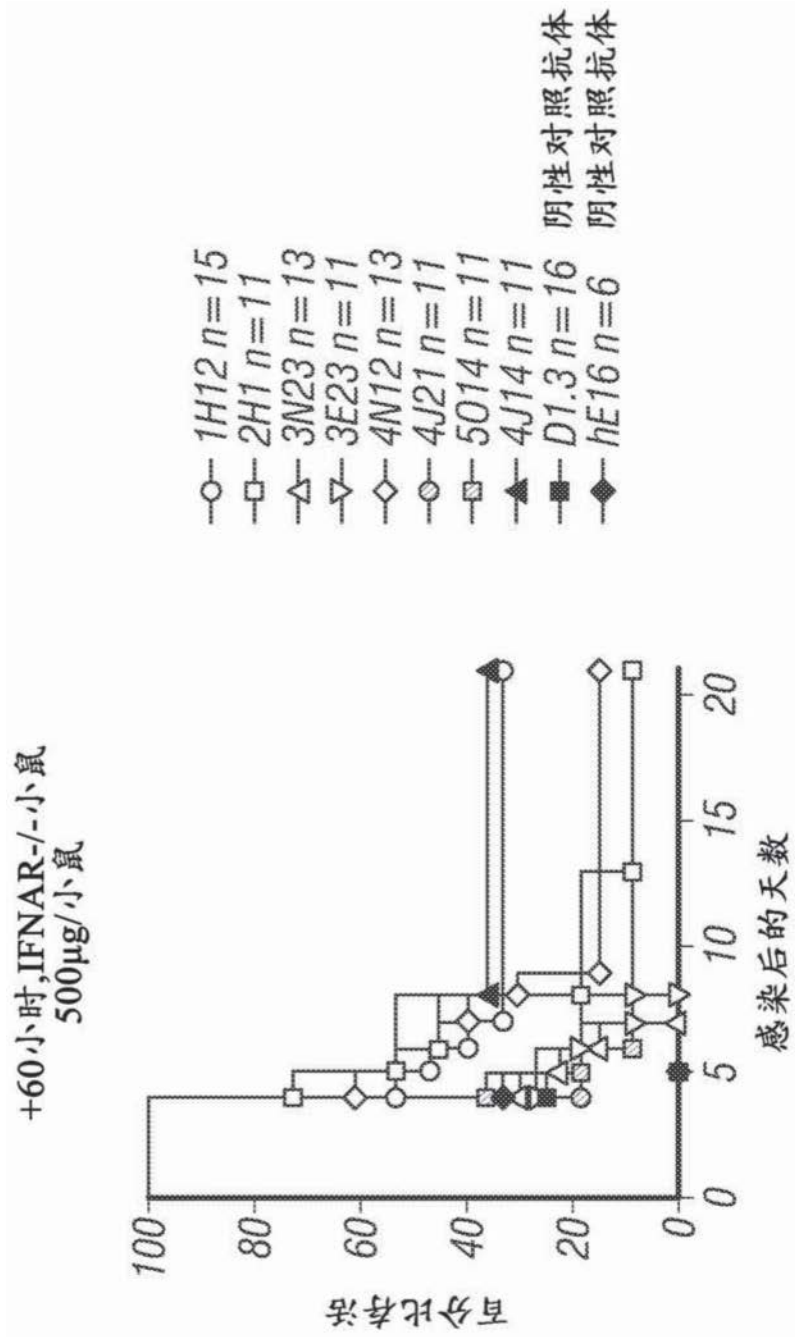


图12

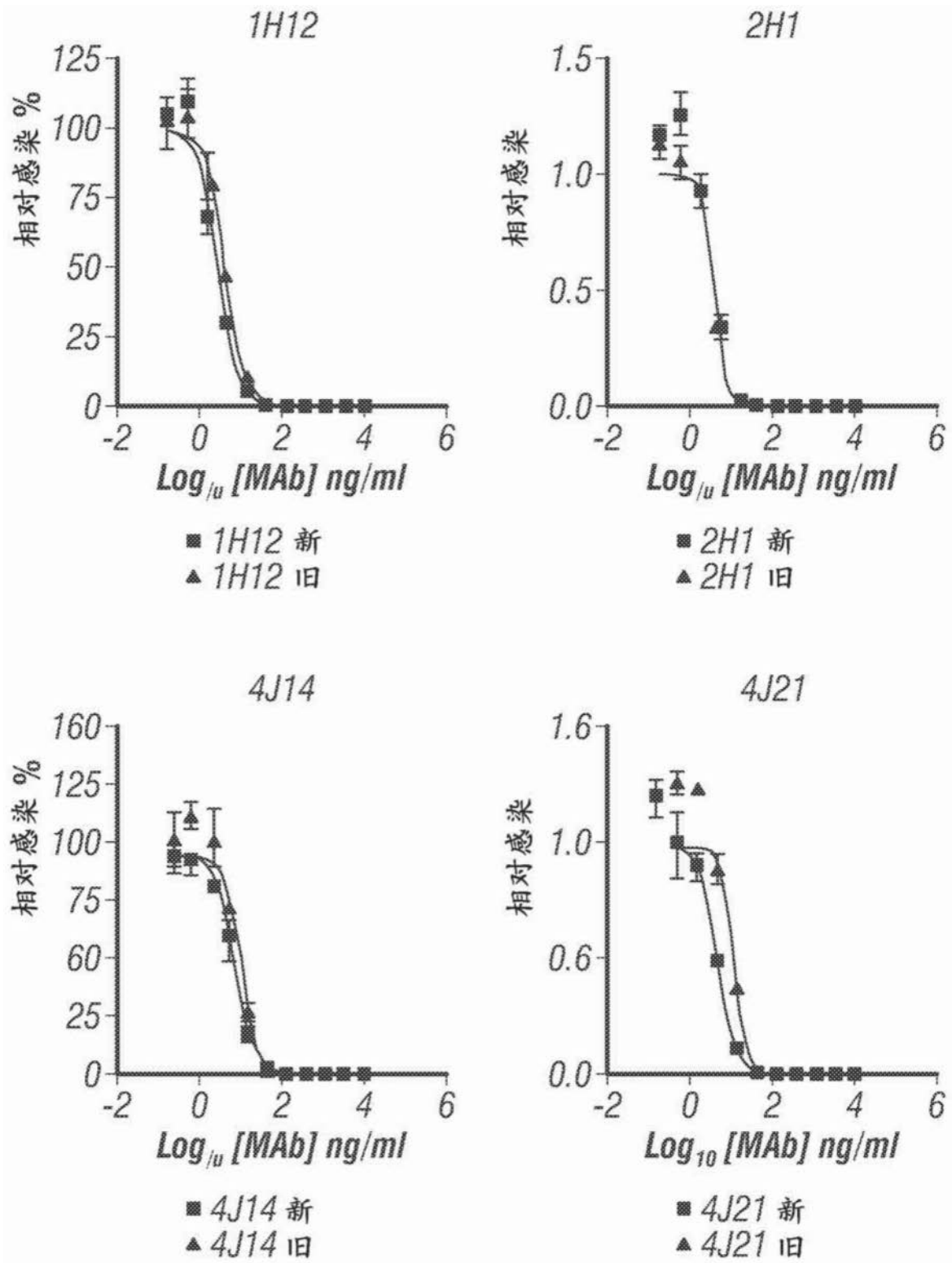


图13

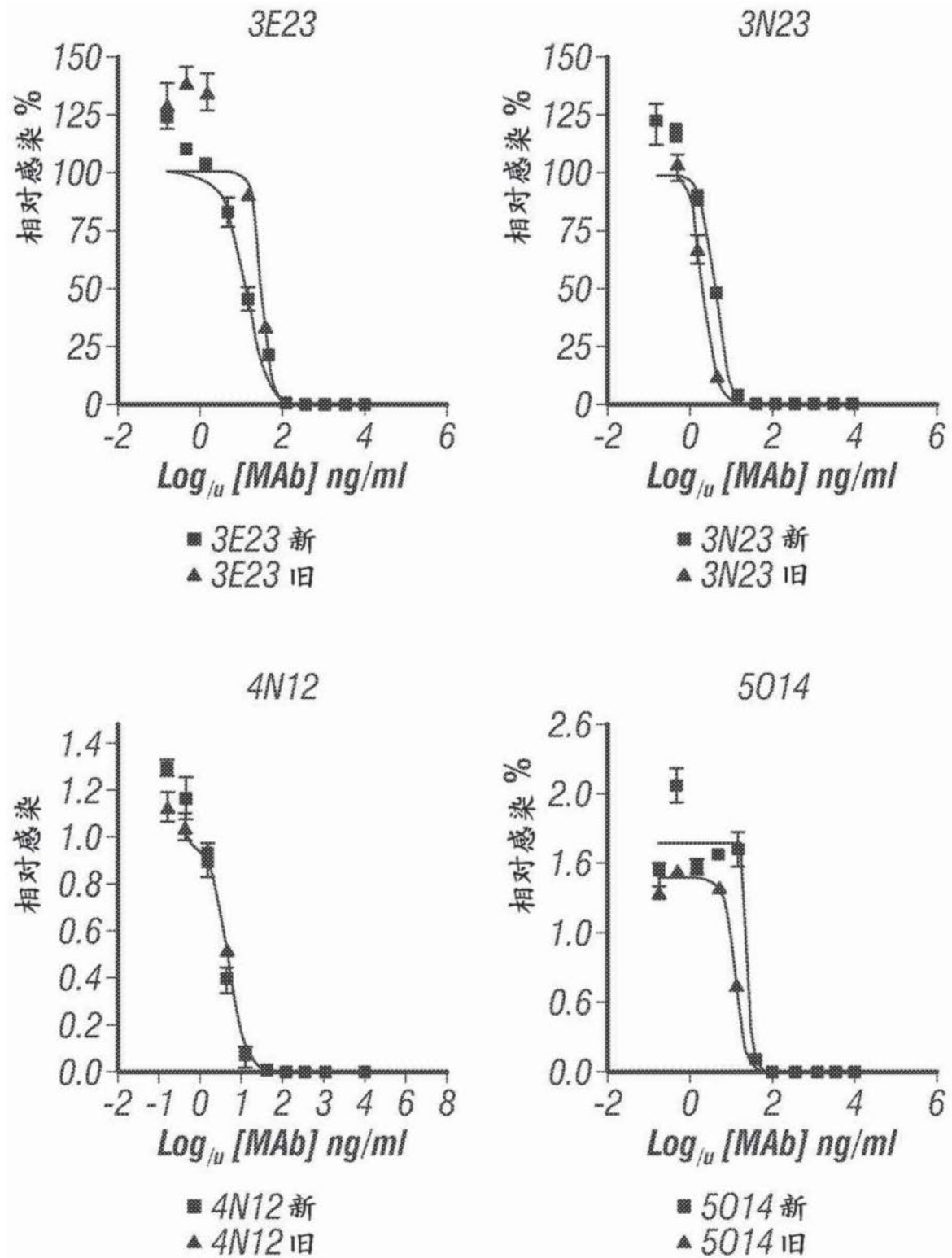


图13(续)

克隆	杂交瘤 产生的mAb (旧的)	重组CHO细胞 产生的mAb (新的)
1H12	4.2	2.7
2H1	4	3.8
(3E)23	34	13.8
3N23	2.1	4.5
4J14	8.6	5.7
4J21	11.4	4.8
4N12	4.8	5
5M16	5.9	1,094
5(O)14	14.3	34.8

图14

切昆贡亚热病毒E1/E2比对:

ECSA基因型: LR2006
S27
SL15649

亚洲基因型: 181/25
99659

西非基因型: IbH35

比对序列作为蛋白质_毒株_Genback登录号显示

图15

E1_S27_NC004162.2	TTCACCGCGCTACCCATTTATGTGGGGCGCGCCTACTGCTTCTGCGACGCTGAAAAC
E1_SL15649_GU189061.1	TTCACCGCGCTACCCATTTATGTGGGGCGCGCCTACTGCTTCTGCGACGCTGAAAAC
E1_LR2006_KT449801.1	TTCACCGCGCTACCCATTTATGTGGGGCGCGCCTACTGCTTCTGCGACGCTGAAAAC
E1_181/25_L37661.3	TTCACCGCGCTACCCATTTATGTGGGGCGCGCCTACTGCTTCTGCGACGCTGAAAAC
E1_99659_KJ451624.1	TTCACCGCGCTACCCATTTATGTGGGGCGCGCCTACTGCTTCTGCGACGCTGAAAAC
E1_IbH35_HM045786.1	TTTACTGGAGTCTACCCATTTATGTGGGGCGCGCCTACTGCTTCTGCGACGCTGAAAAC
	** ** *
	ACGCAATTGAGCGAAGCACATGTGGAGAAGTCCGAATCATGCAAAACAGAAATTGCAATCA
E1_S27_NC004162.2	ACGCAATTGAGCGAAGCACATGTGGAGAAGTCCGAATCATGCAAAACAGAAATTGCAATCA
E1_SL15649_GU189061.1	ACGCAATTGAGCGAAGCACATGTGGAGAAGTCCGAATCATGCAAAACAGAAATTGCAATCA
E1_LR2006_KT449801.1	ACGCAATTGAGCGAAGCACATGTGGAGAAGTCCGAATCATGCAAAACAGAAATTGCAATCA
E1_181/25_L37661.3	ACGCAATTGAGCGAAGCACATGTGGAGAAGTCCGAATCATGCAAAACAGAAATTGCAATCA
E1_99659_KJ451624.1	ACGCAATTGAGCGAAGCACATGTGGAGAAGTCCGAATCATGCAAAACAGAAATTGCAATCA
E1_IbH35_HM045786.1	ACGCAATTGAGCGAAGCACATGTGGAGAAGTCCGAATCATGCAAAACAGAAATTGCAATCG

	GCATACAGGGCTCATACCGCATCCGCGATCAGCTAAGCTCCGCGTCCTTTACCAAGGAAAT
E1_S27_NC004162.2	GCATACAGGGCTCATACCGCATCCGCGATCAGCTAAGCTCCGCGTCCTTTACCAAGGAAAT
E1_SL15649_GU189061.1	GCATACAGGGCTCATACCGCATCCGCGATCAGCTAAGCTCCGCGTCCTTTACCAAGGAAAT
E1_LR2006_KT449801.1	GCATACAGGGCTCATACCGCATCCGCGATCAGCTAAGCTCCGCGTCCTTTACCAAGGAAAT
E1_181/25_L37661.3	GCATACAGGGCTCATACCGCATCCGCGATCAGCTAAGCTCCGCGTCCTTTACCAAGGAAAT
E1_99659_KJ451624.1	GCATACAGGGCTCATACCGCATCCGCGATCAGCTAAGCTCCGCGTCCTTTACCAAGGAAAT
E1_IbH35_HM045786.1	GCCTACAGAGCCACACCGCATCCGCGTCCGGCGAAGCTCCGCGTCCTTTACCAAGGAAAC
	** ** *
	AACATCACTGTAAGTGCCTATGCAAAACGGCGACCATGCCGTCACAGTTAAGGACGCCAAA
E1_S27_NC004162.2	

图15(续)

[illegible]

192

E1_S27_NC004162.2	CTGCAGAGACCGGGTGC	CTGCAGAGACCGGGTGC
E1_SL15649_GU189061.1	CTGCAGAGACCGGGTGC	CTGCAGAGACCGGGTGC
E1_LR2006_KT449801.1	CTGCAGAGACCGGGTGC	CTGCAGAGACCGGGTGC
E1_181/25_L37661.3	CTGCAGAGACCGGGTGC	CTGCAGAGACCGGGTGC
E1_99659_KJ451624.1	CTGCAGAGACCGGGTGC	CTGCAGAGACCGGGTGC
E1_ibH35_HM045786.1	CTGCAGAGACCGGGTGC	CTGCAGAGACCGGGTGC
E1_S27_NC004162.2	AAGTATTGGTTAAAGAA	AAGTATTGGTTAAAGAA
E1_SL15649_GU189061.1	AAGTATTGGTTAAAGAA	AAGTATTGGTTAAAGAA
E1_LR2006_KT449801.1	AAGTATTGGTTAAAGAA	AAGTATTGGTTAAAGAA
E1_181/25_L37661.3	AAGTATTGGTTAAAGAA	AAGTATTGGTTAAAGAA
E1_99659_KJ451624.1	AAGTATTGGTTAAAGAA	AAGTATTGGTTAAAGAA
E1_ibH35_HM045786.1	AAGTATTGGTTAAAGAA	AAGTATTGGTTAAAGAA
E1_S27_NC004162.2	ATAGCAACAAACCCGGT	ATAGCAACAAACCCGGT
E1_SL15649_GU189061.1	ATAGCAACAAACCCGGT	ATAGCAACAAACCCGGT
E1_LR2006_KT449801.1	ATAGCAACAAACCCGGT	ATAGCAACAAACCCGGT
E1_181/25_L37661.3	ATAGCAACAAACCCGGT	ATAGCAACAAACCCGGT
E1_99659_KJ451624.1	ATAGCAACAAACCCGGT	ATAGCAACAAACCCGGT
E1_ibH35_HM045786.1	ATAGCAACAAACCCGGT	ATAGCAACAAACCCGGT
E1_S27_NC004162.2	GACATACCGGATCGGGC	GACATACCGGATCGGGC
E1_SL15649_GU189061.1	GACATACCGGATCGGGC	GACATACCGGATCGGGC
E1_LR2006_KT449801.1	GACATACCGGATCGGGC	GACATACCGGATCGGGC
E1_181/25_L37661.3	GACATACCGGATCGGGC	GACATACCGGATCGGGC
E1_99659_KJ451624.1	GACATACCGGATCGGGC	GACATACCGGATCGGGC
E1_ibH35_HM045786.1	GACATACCGGATCGGGC	GACATACCGGATCGGGC

图15(续)

E1_S27_NC004162.2	TGCGAGGTACCAAGCCTGCACCCATTCTCTCAGACTTTGGGGGGCGTCGCCATTATTAAATAT
E1_SL15649_GU189061.1	TGCGAGGTACTAGCCTGCACCCATTCTCTCAGACTTTGGGGGGCGTCGCCATTATTAAATAT
E1_LR2006_KT449801.1	TGCGAGGTACCAAGCCTGCACCCATTCTCTCAGACTTTGGGGGGCGTCGCCATTATTAAATAT
E1_181/25_L37661.3	TGTGAGGTACCAAGCCTGCACCCACTCTCTCAGACTTTGGGGGGCGTAGCCATCATTAATAT
E1_99659_KJ451624.1	TGTGAGGTATCAGCCTGCACCCATTCTCTCAGACTTTGGGGGGCGTAGCCATCATTAATAT
E1_IbH35_HM045786.1	TGCGAAGTACCAAGCCTGCACCTCACTCTCCGACTTTGGGGGGCGTCGCCATCATCAATAT
	** ** ** ** **
	GCAGTCAGCAAGAAAGGCAAGTGTGCGGTGCATTCGATGACCAACGCCGTCACATATCCGG
E1_S27_NC004162.2	GCAGCCAGCAAGAAAGGCAAGTGTGCGGTGCATTCGATGACTAACGCCGTCACATATCCGG
E1_SL15649_GU189061.1	GCAGCCAGCAAGAAAGGCAAGTGTGCGGTGCATTCGATGACTAACGCCGTCACATATCCGG
E1_LR2006_KT449801.1	GCAGCCAGCAAGAAAGGCAAGTGTGCGGTGCATTCGATGACTAACGCCGTCACATATCCGG
E1_181/25_L37661.3	GCAGCCAGTAAGAAAGGCAAGTGTGCGGTGCATTCGATGACTAACGCCGTCACATATCCGG
E1_99659_KJ451624.1	GCAGCCAGTAAGAAAGGCAAGTGTGCGGTGCATTCGATGACTAACGCCGTCACATATCCGG
E1_IbH35_HM045786.1	ACAGCTAGCAAGAAAGGTAATGTGCAGTACATTCGATGACCAACGCCGTTACCATTCGA
	*** ** ** ** *
	GAAGCTGAGATAGAAAGTTGAAGGGAATTCTCAGCTGCAAATCTCTTTCTCGACGGCCTTG
E1_S27_NC004162.2	GAAGCTGAGATAGAAAGTTGAAGGGAATTCTCAGCTGCAAATCTCTTTCTCGACGGCCTTA
E1_SL15649_GU189061.1	GAAGCTGAGATAGAAAGTTGAAGGGAATTCTCAGCTGCAAATCTCTTTCTCGACGGCCTTA
E1_LR2006_KT449801.1	GAAGCTGAGATAGAAAGTTGAAGGGAATTCTCAGCTGCAAATCTCTTTCTCGACGGCCTTA
E1_181/25_L37661.3	GAAGCTGAAAATAGAAAGTAGAAGGGAACCTCTCAGTTGCAAAATCTCTTTTTCGACGGCCCTA
E1_99659_KJ451624.1	GAAGCTGAAAATAGAAAGTAGAAGGGAACCTCTCAGTTGCAAAATCTCTTTTTCGACGGCCCTA
E1_IbH35_HM045786.1	GAAGCCGACGTAGAAAGTAGAGGGGAATTCCCGAGCTGCCAAATATCCTTCTCAACAGCCCTTG
	***** ** ** ** *
	GCCAGCGCCGAATTCGCGGTACAAGTCTGTCTTCTACACAAGTACACTGTGTCAGCCGAGTGC
E1_S27_NC004162.2	GCCAGCGCCGAATTCGCGGTACAAGTCTGTCTTCTACACAAGTACACTGTGTCAGCTGAGTGC
E1_SL15649_GU189061.1	GCCAGCGCCGAATTCGCGGTACAAGTCTGTCTTCTACACAAGTACACTGTGTCAGCCGAGTGC
E1_LR2006_KT449801.1	GCCAGCGCCGAATTCGCGGTACAAGTCTGTCTTCTACACAAGTACACTGTGTCAGCCGAGTGC
E1_181/25_L37661.3	GCCAGCGCCGAATTCGCGGTACAAGTCTGTCTTCTACACAAGTACACTGTGTCAGCCGAGTGC
E1_99659_KJ451624.1	GCCAGCGCCGAATTCGCGGTACAAGTCTGTCTTCTACACAAGTACACTGTGTCAGCCGAGTGC
E1_IbH35_HM045786.1	GCAAGCGCCGAGTTTCGCGGTGCAAGTGTGCTCCACACAAGTACACTGTGTCAGCCGAGTGC
	** ** ** ** *

图15(续)

E1 S27 NC004162.2	CACCCCTCCGAAGGACCACATAGTCAACTACCCGGCGTCACATACCCCTCGGGGTCCAG
E1 SL15649 GU189061.1	CACCCCTCCGAAGGACCACATAGTCAACTACCCGGCGTCACATACCCCTCGGGGTCCAG
E1 LR2006 KT449801.1	CACCCCTCCGAAGGACCACATAGTCAACTACCCGGCGTCACATACCCCTCGGGGTCCAG
E1 181/25 L37661.3	CATCCACCGAAAGACCATAATAGTCAATACCCGGCGTCACACACCCCTCGGGGTCCAA
E1 99659 KJ451624.1	CATCCACCGAAAGACCATAATAGTCAATACCCGGCGTCACACACCCCTCGGGGTCCAA
E1 IbH35_HM045786.1	CACCCCTCCAAAGGACCACATAGTCAATACCCAGCATCACACACCCCTTGGGGTCCAG
	** ** ** ** **
	GACATTTCCGCTACGGCGATGTCAATGGGTGCAGAAAGATCACGGGAGGTGTGGGACTGGTT
E1 S27 NC004162.2	GACATCTCCGCTACGGCGATGTCAATGGGTGCAGAAAGATCACGGGAGGTGTGGGACTGGTT
E1 SL15649 GU189061.1	GACATCTCCGCTACGGCGATGTCAATGGGTGCAGAAAGATCACGGGAGGTGTGGGACTGGTT
E1 LR2006 KT449801.1	GACATTTCCGTTACGGCGATGTCAATGGGTGCAGAAAGATCACGGGAGGTGTGGGACTGGTT
E1 181/25 L37661.3	GACATTTCCGCTACGGCGATGTCAATGGGTGCAGAAAGATCACGGGAGGTGTGGGACTGGTT
E1 99659 KJ451624.1	GATATATCCACAACGGCAATGTCTTGGGTGCAGAAAGATCACGGGAGGTGTGGGACTGGTT
E1 IbH35_HM045786.1	** ** ** ** *
	GTCGCTGTTGCAGCACTGATTCTAATCGTGGTGCTATGCGTGTCGTTTCAGCAGGCAC
E1 S27 NC004162.2	GTTGCTGTTGCCGCACTGATTCTAATCGTGGTGCTATGCGTGTCGTTTCAGCAGGCAC
E1 SL15649 GU189061.1	GTTGCTGTTGCCGCACTGATTCTAATCGTGGTGCTATGCGTGTCGTTTCAGCAGGCAC
E1 LR2006 KT449801.1	GTCGCTGTTGCAGCACTGATCCTAATCGTGGTGCTATGCGTGTCGTTTCAGCAGGCAC
E1 181/25 L37661.3	GTCGCTGTTGCAGCACTGATCCTAATCGTGGTGCTATGCGTGTCGTTTCAGCAGGCAC
E1 99659 KJ451624.1	GTTGCTGTTGCTGCCCTTAATTTAATTGTGGTGCTATGCGTGTCGTTTCAGCAGGCAC
E1 IbH35_HM045786.1	** ** ** ** *

图15(续)

E2_181/25_L37661.3	GCCAGGCTATTGTGAAGACGTCAGCACCCGTGCACGATTACTGGAAACAATGGGACACTTC
E2_ibH35_HM045786.1	GCCGGATTGCTTGTAGGACTTCAGCACCCGTGCACGATCACCGGACCATGGGACACTTT
E2_LR2006_KT449801.1	GCCGGCTATTGTGAAGACATCAGCACCCGTGTACGATTACTGGAAACAATGGGACACTTC
E2_SL15649_GU189061.1	GCCGGCTATTGTGAAGACATCAGCACCCGTGTACGATTACTGGAAACAATGGGACACTTC
E2_S27_NC004162.2	GCCGGCTATTGTGAAGACATCAGCACCCGTGTACGATTACTGGAAACAATGGGACACTTC
E2_99659_KJ451624.1	GCCGGCTATTGTGAAGACGTCAGCACCCGTGCACGATTACTGGAAACAATGGGACACTTC
	** .*. *. ***** ** ***** ** ***** ** ***** ** ***** ** *****
E2_181/25_L37661.3	ATCCTGGCCCCGATGTCGGAAGGAGAAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACGGTAGGAAG
E2_ibH35_HM045786.1	ATTCTGGCCCCGATGCCCGAAAGGAGAGACGCTGACAGTGGGATTACGGACAGCAGAAAG
E2_LR2006_KT449801.1	ATCCTGGCCCCGATGTCCAAAGGAGAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACAGTAGGAAG
E2_SL15649_GU189061.1	ATCCTGGCCCCGATGTCCAAAGGAGAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACAGTAGGAAG
E2_S27_NC004162.2	ATCCTGGCCCCGATGTCCGAAAGGAGAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACAGTAGGAAG
E2_99659_KJ451624.1	ATTCTGGCCCCGATGTCCGAAAGGAGAACTCTGACGGCGGGGTTCACTGACGGTAGGAAG
	** ** ***** ** ***** ** ***** ** ***** ** ***** ** *****
E2_181/25_L37661.3	ATCAGTCACTCATGTACGCACCCCATTTCAACCACGACCCCTCCTGTGTATAGGCCGGGAAAAA
E2_ibH35_HM045786.1	ATCAGCCACACATGCACACACCCGTTCCATCATGAACCACTGTGTATAGGTAGGGAGAGG
E2_LR2006_KT449801.1	ATTAGTCACTCATGTACGCACCCCATTTCAACCACGACCCCTCCTGTGTATAGGTCCGGGAAAAA
E2_SL15649_GU189061.1	ATTAGTCACTCATGTACGCACCCCATTTCAACCACGACCCCTCCTGTGTATAGGTCCGGGAAAAA
E2_S27_NC004162.2	ATTAGTCACTCATGTACGCACCCCATTTCAACCACGACCCCTCCTGTGTATAGGTCCGGGAAAAA
E2_99659_KJ451624.1	ATCAGTCACTCATGTACGCACCCCATTTCAACCATGACCCCTCCTGTGTATAGGTCCGGGAAAAA
	** ** ** ; ***** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
E2_181/25_L37661.3	TTTCATTCCCGACCGCAGCACGGTAGAGAACTACCTTGCAGCACGTCACGGCAGAGCACCC
E2_ibH35_HM045786.1	TTCCACTCTCGACCAACAACATGGTAAAGAGTTACCTTGCAGCACGTCACGTGCAGAGCACCC
E2_LR2006_KT449801.1	TTCCATTCCCGACCGCAGCACGGTAAAGAGTACCTTGCAGCACGTCACGTGCAGAGCACCC
E2_SL15649_GU189061.1	TTCCATTCCCGACCGCAGCACGGTAAAGAGTACCTTGCAGCACGTCACGTGCAGAGCACCC
E2_S27_NC004162.2	TTCCATTCCCGACCGCAGCACGGTAAAGAGTACCTTGCAGCACGTCACGTGCAGAGCAAC
E2_99659_KJ451624.1	TTCCATTCCCGACCGCAGCACGGTAGGGAACCTACCTTGCAGCACGTCACGTGCAGAGCACCC
	** ** ** ***** ** ** ***** ** ***** ** ***** ** ***** ** ***** *

图15(续)

EE2_181/25_L37661.3	GCTGCAACTGCCGAGGAGATAGAGGTACATATGCCCCAGACACCCAGATCGCACATTG
EE2_ibH35_HM045786.1	GCTGCCACTGCCGAGGAGATAGAGGTGCATATGCCCCAGATACTCCTGACCGCACGCTG
EE2_LR2006_KT449801.1	GCCGCAACTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCCCTGATCGCACATTA
EE2_SL15649_GU189061.1	GCCGCAACTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCCCTGATCGCACATTA
EE2_S27_NC004162.2	GCCGCAACTGCCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCCCTGATCGCACATTG
EE2_99659_KJ451624.1	GCTGCAACTGCCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCCAGATCGCACATTA
EE2_181/25_L37661.3	ATGTCACAACAGTCCGGTAATGTAAAGATCACAGTCACATAGTCAGACGGTGCGGTACAAG
EE2_ibH35_HM045786.1	ATGACGCAGCAGTCTGGCAACGTGAAGATCACAGTTAATGGGCAGACGGTGCGGTACAAG
EE2_LR2006_KT449801.1	ATGTCACAACAGTCCGGCAACGTAAAGATCACAGTCACATGGCCAGACGGTGCGGTACAAG
EE2_SL15649_GU189061.1	ATGTCACAACAGTCCGGCAACGTAAAGATCACAGTCACATGGCCAGACGGTGCGGTACAAG
EE2_S27_NC004162.2	CTGTCACAACAGTCCGGCAACGTAAAGATCACAGTCACATAGTCAGACGGTGCGGTATAAG
EE2_99659_KJ451624.1	ATGTCACAACAGTCCGGCAATGTAAAGATCACAGTCACATAGTCAGACGGTGCGGTACAAG
EE2_181/25_L37661.3	TGTAATTGCGGGTGACTCAAATGAAGGACTAAACCCTACAGACAAAAGTGATTAAATAACTGC
EE2_ibH35_HM045786.1	TGCAACTGCGGGGCTCAAACGAGGACTTGACAACCCACAGACAAAAGTGATCAATAACTGC
EE2_LR2006_KT449801.1	TGTAATTGCGGGTGCTCAAATGAAGGACTAAACAACCTACAGACAAAAGTGATTAAATAACTGC
EE2_SL15649_GU189061.1	TGTAATTGCGGGTGCTCAAATGAAGGACTAAACAACCTACAGACAAAAGTGATTAAATAACTGC
EE2_S27_NC004162.2	TGTAATTGCGGGTGCTCAAATGAAGGACTAAATAACTACAGATAAAGTGATTAAATAACTGC
EE2_99659_KJ451624.1	TGCAATTGTTGGTGACTCAAAGTGAAGGATTAAACCCTACAGATAAAGTGATTAAATAACTGC
EE2_181/25_L37661.3	AAGGTTGATCAATGCCATGCCCGGTCACCAATCACAAAAAATGGCAGTATAATTCCCCCT
EE2_ibH35_HM045786.1	AAAATTGATCAGTGCCATGCTGCAGTCACATAATCACAGAAGTGSCAATACAACTCCCCCT
EE2_LR2006_KT449801.1	AAGGTTGATCAATGTCTATGCCCGGTCACCAATCACAAAAAGTGCGCAGTATAACTCCCCCT
EE2_SL15649_GU189061.1	AAGGTTGATCAATGTCTATGCCCGGTCACCAATCACAAAAAGTGCGCAGTATAACTCCCCCT
EE2_S27_NC004162.2	AAGGTTGATCAATGTCTATGCCCGGTCACCAATCACAAAAAGTGCGCAGTATAACTCCCCCT
EE2_99659_KJ451624.1	AAGGTCGATCAATGCCATGCCCGGTCACCAATCACAAAAAATGGCAGTATAATTCCCCCT

图15 (续)

E2_181/25_L37661.3	CTGGTCCCGCGTAATGCTGAACCTCGGGGACCAGAAAAGTTACATTCCTTTCCT
E2_ibH35_HM045786.1	TTAGTCCCGCGTAACGCTGAACCTCGGGGACCAGTAAGGAAAGATTACATCCCATTCCTCA
E2_LR2006_KT449801.1	CTGGTCCCGCGTAATGCTGAACCTCGGGGACCAGTAAGGAAAGATTACATCCCGTTTCCG
E2_SL15649_GU189061.1	CTGGTCCCGCGTAATGCTGAACCTCGGGGACCAGTAAGGAAAGATTACATCCCGTTTCCG
E2_S27_NC004162.2	CTGGTCCCGCGTAACGCTGAACCTCGGGGACCAGTAAGGAAAGATTACATCCCGTTTCCG
E2_99659_KJ451624.1	CTGGTCCCGCGTAATGCTGAATTCGGGGACCAGGAAAGTTACATTCATTTCTCT
	*.***** ** *
E2_181/25_L37661.3	CTGGCAAAATGTGACATGCAGGGTGCCTAAGGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGAAA
E2_ibH35_HM045786.1	TTGGCAAAACGTGACTTGCAGAGTGCCAAAGCAAGAAACCCACAGTAACGTACGGAAA
E2_LR2006_KT449801.1	CTGGCAAAATGTAAACATGCAGGGTGCCTAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGAAA
E2_SL15649_GU189061.1	CTGGCAAAATGTAAACATGCAGGGTGCCTAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGAAA
E2_S27_NC004162.2	CTGGCAAAATGTAAACATGCATGGTGCCTAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGAAA
E2_99659_KJ451624.1	CTGGCAAAATGTGACATGCAGGGTGCCTAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGAAA
	***** ** *
E2_181/25_L37661.3	AACCAAGTCATCATGCTGTGTATCCTGACCAACCCACGCTCCTGTCTTACCGGAATATG
E2_ibH35_HM045786.1	AACCAAGTCACCATGCTGTGTATCCTGACCAATCCGACACTCTTGTCTTATCGTAACATG
E2_LR2006_KT449801.1	AACCAAGTCATCATGCTGTGTATCCTGACCAACCCACACTCCTGTCTTACCGGAATATG
E2_SL15649_GU189061.1	AACCAAGTCATCATGCTGTGTATCCTGACCAACCCACACTCCTGTCTTACCGGAATATG
E2_S27_NC004162.2	AACCAAGTCATCATGCTGTGTATCCTGACCAACCCACACTCCTGTCTTACCGGAGTATG
E2_99659_KJ451624.1	AACCAAGTCATCATGTTGTGTATCCTGACCAACCCACGCTCCTGTCTTACAGGAATATG
	***** ** *
E2_181/25_L37661.3	GGAGAAGAACCAAACTATCAAGAAGAGTGGTGACGCATAAGAAGGAGATCAGGTTAACC
E2_ibH35_HM045786.1	GGACAGGAACCAAAATTACCACGAGGAGTGGTGACACACAGAAGAGGTTACCTTGACC
E2_LR2006_KT449801.1	GGAGAAGAACCAAACTATCAAGAAGAGTGGTGATGCATAGAAGGAAGTCGTGCTAACC
E2_SL15649_GU189061.1	GGAGAAGAACCAAACTATCAAGAAGAGTGGTGATGCATAGAAGGAAGTCGTGCTAACC
E2_S27_NC004162.2	GGAGAAGAACCAAACTATCAAGAAGAGTGGTGACGCACAGAAGGAGTCGTGCTAACC
E2_99659_KJ451624.1	GGAGAAGAACCAAACTATCAAGAAGAGTGGTGACGCATAAGAAGGAGATCAGGTTAACC
	*** * . ***** ** *

图15(续)

图15 (续)

E2_181/25_L37661.3	GAACGTGACACACGAGAGCTACCGTCCCTTTCCCTGCTTAGCCCTAATAATGCTGCATTAGAAACA
E2_IbH35_HM045786.1	GAATTAAACACACGAGAGCCACCGTTCCCTTTCTGCTCAGCCCTGCTATGTTGCGTCAGAAACG
E2_LR2006_KT449801.1	GAACGTGACACACGAGAGCTACCGTCCCTTTCCCTGCTTAGCCCTAATAATGCTGCATCAGAAACA
E2_SL15649_GU189061.1	GAACGTGACACACGAGAGCTACCGTCCCTTTCCCTGCTTAGCCCTAATAATGCTGCATCAGAAACA
E2_S27_NC004162.2	GAACGTGACACACGAGAGCTACCGTCCCTTTCCCTGCTTAGCCCTAATAATGCTGCATCAGAAACA
E2_99659_KJ451624.1	GAACGTGACACACGAGAGCTACCGTCCCTTTCCCTGCTTAGCCCTAATAATGCTGCATCAGAAACA
	*** * . *** * . *** * . *** * . *** * . *** * . *** * . *** * .
E2_181/25_L37661.3	GCTAAAGCG
E2_IbH35_HM045786.1	ACCAAGGCG
E2_LR2006_KT449801.1	GCTAAAGCG
E2_SL15649_GU189061.1	GCTAAAGCG
E2_S27_NC004162.2	GCTAAAGCG
E2_99659_KJ451624.1	GCTAAAGCG
	. * * * . * * *

图15(续)

E2 IbH35 HM045786.1
E2_99659_KJ451624.1
E2_181/25_L37661.3
E2_S27_NC004162.2
E2_SL15649_GUI89061.1
E2_LR2006_KT449801.1

E2 IbH35 HM045786.1
E2_99659_KJ451624.1
E2_181/25_L37661.3
E2_S27_NC004162.2
E2_SL15649_GUI89061.1
E2_LR2006_KT449801.1

E2 IbH35 HM045786.1
E2_99659_KJ451624.1
E2_181/25_L37661.3
E2_S27_NC004162.2
E2_SL15649_GUI89061.1
E2_LR2006_KT449801.1

204

E2_IbH35_HM045786.1	LVP RNAELGDRKGKIHIFPLANVTCRVPKARNPTVTYGKNQVMTLLYPDHPHTLLSYRNM	
E2_99659_KJ451624.1	LVP RNAEFGDRKGKVHIFPLANVTCRVPKARNPTVTYGKNQVIMLLYPDHPHTLLSYRNM	
E2_181/25_L37661.3	LVP RNAELGDRKGKVHIFPLANVTCRVPKARNPTVTYGKNQVMTLLYPDHPHTLLSYRNM	
E2_S27_NC004162.2	LVP RNAELGDRKGKIHIFPLANVTCMVPKARNPTVTYGKNQVMTLLYPDHPHTLLSYRSM	
E2_SL15649_GU189061.1	LVP RNAELGDRKGKIHIFPLANVTCRVPKARNPTVTYGKNQVMTLLYPDHPHTLLSYRNM	
E2_LR2006_KT449801.1	LVP RNAELGDRKGKIHIFPLANVTCRVPKARNPTVTYGKNQVMTLLYPDHPHTLLSYRNM	*****
E2_IbH35_HM045786.1	GQEPNYHEEWVTHKKEVTLTVPTEGLEVTWGNNEPKYWPQMS TNGTAHGHPHEIILYY	
E2_99659_KJ451624.1	GEEP NYQEEWVTHKKEIRLTVPTEGLEVTWGNNEPKYWPQLS TNGTAHGHPHEIILYY	
E2_181/25_L37661.3	GEEP NYQEEWVTHKKEIRLTVPTEGLEVTWGNNEPKYWPQLS TNGTAHGHPHEIILYY	
E2_S27_NC004162.2	GEEP NYQEEWVTHKKEVTLTVPTEGLEVTWGNNEPKYWPQLS ANGTAHGHPHEIILYY	
E2_SL15649_GU189061.1	GEEP NYQEEWVMHKKEVTLTVPTEGLEVTWGNNEPKYWPQLS TNGTAHGHPHEIILYY	
E2_LR2006_KT449801.1	GEEP NYQEEWVMHKKEVTLTVPTEGLEVTWGNNEPKYWPQLS TNGTAHGHPHEIILYY	*****
E2_IbH35_HM045786.1	ELYPTMTVILVSVASFVLLSMVGTAVGMCVCARRRCITPYELTPGATVPFLLSLCCVRT	
E2_99659_KJ451624.1	ELYPTMTAVVLSVASFILLSMVGAVGMCVCARRRCITPYELTPGATVPFLLSLCCIRT	
E2_181/25_L37661.3	ELYPTMTVVVSVASFVLLSMVGAVGMCVCARRRCITPYELTPGATVPFLLSLCCIRT	
E2_S27_NC004162.2	ELYPTMTVVVSVASFVLLSMVGMAVGMCVCARRRCITPYELTPGATVPFLLSLCCIRT	
E2_SL15649_GU189061.1	ELYPTMTVVVSVATFILLSMVGMAVGMCVCARRRCITPYELTPGATVPFLLSLCCIRT	
E2_LR2006_KT449801.1	ELYPTMTVVVSVATFILLSMVGMAAGMCVCARRRCITPYELTPGATVPFLLSLCCIRT	*****
E2_IbH35_HM045786.1	TKA	
E2_99659_KJ451624.1	AKA	
E2_181/25_L37661.3	AKA	
E2_S27_NC004162.2	AKA	
E2_SL15649_GU189061.1	AKA	
E2_LR2006_KT449801.1	AKA	*****

图15(续)