(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119768180 A
(43)申请公布日 2025.04.04

(21)申请号 202280077261.6

(22)申请日 2022.09.22

(30)优先权数据
63/246,902 2021.09.22 US
63/320,187 2022.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/044400 2022.09.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/049272 EN 2023.03.30

(71)申请人 生物技术欧洲股份公司
地址 德国美因兹

(72)发明人 R·B·盖纳 L·斯里尼瓦桑 A·波兰 D·哈里扬托 C·M·阿列塔 D·A·罗滕伯格 J·斯鲁吉 S·克鲁姆 K·坦基 A·福格尔 U·沙欣 Y·J·谢

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 王健 林晓红

(51)Int.Cl.
A61K 39/215(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
C07K 14/00(2006.01)

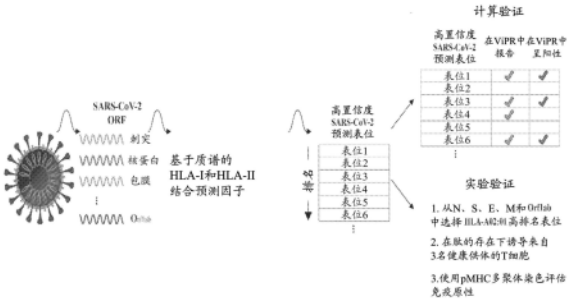
权利要求书17页 说明书695页 附图131页

(54)发明名称

冠状病毒疫苗和使用方法

(57)摘要

用于预防和/或治疗病毒感染,尤其是冠状病毒科病毒感染的组合物和方法。



CN 119768180 A

1.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向患有B细胞免疫缺陷的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;

(ii)编码多肽的多核苷酸,其中所述多肽包含以下中的至少两者:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;

(iii)T细胞受体(TCR)或包含所述TCR的T细胞,其中所述TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的所述多肽的表位序列;

(iv)抗原呈递细胞,其包含(i)或(ii);或

(v)抗体或包含所述抗体的B细胞,其中所述抗体与所述多肽的表位序列结合。

2.如权利要求1所述的方法,其中与不患有B细胞免疫缺陷的受试者相比,所述受试者对抗原产生抗体反应的能力降低,或其中与不患有B细胞免疫缺陷的受试者相比,所述受试者产生抗刺突蛋白抗体反应和/或抗RBD抗体反应的能力降低。

3.如权利要求1所述的方法,其中与不患有B细胞免疫缺陷的受试者相比,所述受试者能够产生T细胞反应或产生T细胞反应的能力不降低。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述药物组合物具有针对2019SARS CoV-2的变体的保护作用。

5.如权利要求1所述的方法,其中所述受试者对所述多肽的表位产生T细胞反应。

6.如权利要求1所述的方法,其中所述受试者是器官移植接受者,或患有癌症或自身免疫性疾病或HIV或AIDS或患有年龄相关性免疫力下降、或免疫衰老、或多因素免疫缺陷、或年龄相关性免疫缺陷。

7.如权利要求1所述的方法,其中所述组合物包含编码所述多肽的所述多核苷酸。

8.如权利要求7所述的方法,其中所述多核苷酸是mRNA。

9.如权利要求1所述的方法,其中所述组合物包含(i)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;(ii)编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或(iii)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

10.如权利要求1所述的方法,其中所述组合物包含(i)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的

多肽:RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4和RS C7p4full;或(iii)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C7n1、RS C7n2、RS C7n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

11.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向患有B细胞免疫缺陷的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽;

(ii)编码包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽的多核苷酸;

(iii)T细胞受体(TCR)或包含所述TCR的T细胞,其中所述TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的所述表位序列;

(iv)抗原呈递细胞,其包含(i)或(ii);或

(v)抗体或包含所述抗体的B细胞,其中所述抗体与所述表位序列结合。

12.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向患有B细胞免疫缺陷的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽;或编码具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽的重组多核苷酸。

13.如权利要求12所述的方法,其中所述药物组合物包含:与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full。

14.如权利要求12所述的方法,其中所述药物组合物包含与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4、RS C7pn4full。

15.如权利要求1、11或12中任一项所述的方法,其中所述多核苷酸是mRNA。

16.如权利要求1、11或12中任一项所述的方法,其中所述药物组合物还包含一种或多种脂质组分。

17.如权利要求16所述的方法,其中所述一种或多种脂质包含脂质纳米颗粒(LNP)。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述LNP封装重组多核苷酸构建体。

19.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;

其中(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于20:1或小于1:20。

20.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸;

其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为1:50至50:1。

21.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用包含纳米颗粒的药物组合物,其中所述纳米颗粒包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于所述药物组合物中。

23.如权利要求21或22所述的方法,其中所述第一重组多核苷酸与所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

24.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含第一纳米颗粒的第一药物组合物,其中所述第一纳米颗粒包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)包含第二纳米颗粒的第二药物组合物,其中所述第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

25.如权利要求24所述的方法,其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

26.如权利要求24或25所述的方法,其中所述第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第一药物组合物中。

27.如权利要求24-26中任一项所述的方法,其中所述第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第二药物组合物中。

28.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)(a)包含以下的药物组合物:具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量。

29.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)(a)包含以下的药物组合物:具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数。

30.如权利要求28所述的方法,其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

31.如权利要求29所述的方法,其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

32.如权利要求28或29所述的方法,其中将(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物共同配制,其中(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开配制或其中(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开施用。

33.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量低于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量。

34.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数。

35.如权利要求33所述的方法,其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

36.如权利要求34所述的方法,其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

37.如权利要求33或34所述的方法,其中将(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物共同配制,其中(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开配制或其中(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开施用。

38.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;

其中在第一时间点、第二时间点和第三时间点施用所述药物组合物,其中所述第二时间点为所述第一时间点之后至少约2天并且所述第三时间点为所述第二时间点之后至少约2天。

39.如权利要求38所述的方法,其中所述第二时间点为所述第一时间点之后至少约、至多约或约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,所述第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或

所述第一时间点之后至少约1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

40.如权利要求38或39所述的方法,其中所述第三时间点为所述第二时间点之后至少约、至多约或约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,所述第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或所述第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

41.如权利要求38-40中任一项所述的方法,其中所述第三时间点为所述第一时间点之后至少约、至多约或约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,所述第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或所述第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

42.一种药物组合物,其包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;

其中(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于20:1或小于1:20。

43.一种组合物,其包含:

(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸;

其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为1:50至50:1。

44.一种包含纳米颗粒的药物组合物,其中所述纳米颗粒包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

45.如权利要求44所述的药物组合物,其中所述纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于所述药物组合物中。

46.如权利要求44或45所述的药物组合物,其中所述第一重组多核苷酸与所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

47.一种组合物,其包含:

(i)包含第一纳米颗粒的第一药物组合物,其中所述第一纳米颗粒包含编码包含以下

中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)包含第二纳米颗粒的第二药物组合物,其中所述第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

48.如权利要求47所述的组合物,其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

49.如权利要求47或48所述的组合物,其中所述第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第一药物组合物中。

50.如权利要求47-49中任一项所述的组合物,其中所述第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第二药物组合物中。

51.如权利要求47-50中任一项所述的组合物,其中(i)中的所述重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于所述第一药物组合物中。

52.如权利要求47-51中任一项所述的组合物,其中(ii)中的所述重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于所述第二药物组合物中。

53.如权利要求21-27和44-52中任一项所述的组合物,其中所述纳米颗粒是脂质纳米颗粒。

54.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;

(ii)编码多肽的多核苷酸,其中所述多肽包含以下中的至少两者:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;

(iii)T细胞受体(TCR)或包含所述TCR的T细胞,其中所述TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的所述多肽的表位序列;

(iv)抗原呈递细胞,其包含(i)或(ii);或

(v)抗体或包含所述抗体的B细胞,其中所述抗体与所述多肽的表位序列结合。

55.如权利要求54所述的方法,其中所述受试者患有免疫缺陷。

56.如权利要求55所述的方法,其中所述受试者患有B细胞免疫缺陷。

57.如权利要求54所述的方法,其中所述组合物包含(i)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;(ii)编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或(iii)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷

酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

58.如权利要求54所述的方法,其中所述组合物包含(i)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4和RS C7p4full;或(iii)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C7n1、RS C7n2、RS C7n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

59.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽;

(ii)编码包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽的多核苷酸;

(iii)T细胞受体(TCR)或包含所述TCR的T细胞,其中所述TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的所述表位序列;

(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含所述抗体的B细胞,其中所述抗体与所述表位序列结合。

60.如权利要求59所述的方法,其中所述受试者患有免疫缺陷。

61.如权利要求60所述的方法,其中所述受试者患有B细胞免疫缺陷。

62.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽;或编码具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽的重组多核苷酸。

63.如权利要求62所述的方法,其中所述受试者患有免疫缺陷。

64.如权利要求63所述的方法,其中所述受试者患有B细胞免疫缺陷。

65.如权利要求62所述的方法,其中所述药物组合物包含:与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full。

66.如权利要求62所述的方法,其中所述药物组合物包含与选自由以下组成的组的序

列具有至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4、RS C7n4full。

67.如权利要求54、59或62中任一项所述的方法,其中所述多核苷酸是mRNA。

68.如权利要求54、59或62中任一项所述的方法,其中所述药物组合物还包含一种或多种脂质。

69.如权利要求68所述的方法,其中所述一种或多种脂质包含脂质纳米颗粒(LNP)。

70.如权利要求69所述的方法,其中所述LNP封装重组多核苷酸构建体。

71.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

72.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

73.如权利要求71或72所述的方法,其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为20:1至1:20。

74.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

75.如权利要求71或74所述的方法,其中所述药物组合物包含纳米颗粒,其中所述纳米颗粒包含所述第一重组多核苷酸和所述第二重组多核苷酸。

76.如权利要求75所述的方法,其中所述纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于所述药物组合物中。

77.如权利要求74-76中任一项所述的方法,其中所述第一重组多核苷酸与所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

78.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)

包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

79.如权利要求78所述的方法,其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

80.如权利要求72或78所述的方法,其中所述第一药物组合物包含第一纳米颗粒,其中所述第一纳米颗粒包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;并且其中所述第二药物组合物包含第二纳米颗粒,其中所述第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

81.如权利要求80所述的方法,其中所述第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第一药物组合物中。

82.如权利要求80所述的方法,其中所述第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第二药物组合物中。

83.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)(a)包含以下的药物组合物:具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量。

84.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)(a)包含以下的药物组合物:具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数。

85.如权利要求83所述的方法,其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

86.如权利要求84所述的方法,其中所述受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

87.如权利要求83或84所述的方法,其中将(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物共同配制,其中(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开配制或其中(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开施用。

88.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量低于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量。

89.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;

其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数。

90.如权利要求88所述的方法,其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

91.如权利要求89所述的方法,其中所述受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

92.如权利要求88或89所述的方法,其中将(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物共同配制,其中(i)的所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开配制或其中(i)的

所述药物组合物与(ii)的所述药物组合物分开施用。

93.如权利要求28-41、54-71、73-77和83-92中任一项所述的方法,其中在第一时间点和第二时间点施用所述药物组合物,其中所述第二时间点为所述第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

94.如权利要求93所述的方法,其中在第三时间点施用所述药物组合物,其中所述第三时间点为所述第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;所述第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或所述第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

95.如权利要求94所述的方法,其中所述第三时间点为所述第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50天;所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

96.如权利要求20-27、72、73和78-82中任一项所述的方法,其中在第一时间点和第二时间点施用所述第一药物组合物,其中所述第二时间点为所述第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

97.如权利要求96所述的方法,其中在第三时间点施用所述第一药物组合物,其中所述第三时间点为所述第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;所述第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或所述第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

98.如权利要求97所述的方法,其中所述第三时间点为所述第一时间点之后至少约、至

多约或约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50天;所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

99.如权利要求96-98中任一项所述的方法,其中在所述第一时间点施用所述第二药物组合物。

100.如权利要求96-99中任一项所述的方法,其中在所述第二时间点施用所述第二药物组合物。

101.如权利要求96-100中任一项所述的方法,其中在所述第三时间点施用所述第二药物组合物。

102.如权利要求96-98、100或101中任一项所述的方法,其中在所述第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;在所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或在所述第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月施用所述第二药物组合物。

103.如权利要求96-98或101中任一项所述的方法,其中在所述第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;在所述第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或在所述第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月施用所述第二药物组合物。

104.一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;

其中在第一时间点和第二时间点施用所述药物组合物,其中所述第二时间点为所述第一时间点之后至少约2天。

105.如权利要求104所述的方法,其中在第三时间点施用所述药物组合物,其中所述第三时间点为所述第二时间点之后至少约2天。

106.如权利要求104或105所述的方法,其中所述第二时间点为所述第一时间点之后至少约、至多约或约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、

26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,所述第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或所述第一时间点之后至少约1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

107.如权利要求105或106所述的方法,其中所述第三时间点为所述第二时间点之后至少约、至多约或约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,所述第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或所述第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

108.如权利要求105-107中任一项所述的方法,其中所述第三时间点为所述第一时间点之后至少约、至多约或约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,所述第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或所述第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

109.如权利要求104-108中任一项所述的方法,其中所述方法还包括向所述受试者施用:(ii)(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

110.如权利要求71-109中任一项所述的方法,其中所述受试者患有免疫缺陷。

111.如权利要求71-110中任一项所述的方法,其中所述受试者患有B细胞免疫缺陷。

112.一种药物组合物,其包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

113.如权利要求112所述的药物组合物,其中(i):(ii)的比率(例如,质量比)为20:1至1:20。

114.一种组合物,其包含:

(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

115.如权利要求114所述的组合物,其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为1:50至50:1。

116.一种药物组合物,其包含:

(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表

位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

117.如权利要求116所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含纳米颗粒,其中所述纳米颗粒包含所述第一重组多核苷酸和所述第二重组多核苷酸。

118.如权利要求117所述的药物组合物,其中所述纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于所述药物组合物中。

119.如权利要求116-118中任一项所述的药物组合物,其中所述第一重组多核苷酸与所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

120.一种组合物,其包含:

(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及

(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

121.如权利要求120所述的组合物,其中所述第一药物组合物包含第一纳米颗粒,其中所述第一纳米颗粒包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;并且其中所述第二药物组合物包含第二纳米颗粒,其中所述第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

122.如权利要求121所述的组合物,其中(i)中的所述重组多核苷酸与(ii)中的所述重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

123.如权利要求121或122所述的组合物,其中所述第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第一药物组合物中。

124.如权利要求121-123中任一项所述的组合物,其中所述第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于所述第二药物组合物中。

125.如权利要求121-124中任一项所述的组合物,其中(i)中的所述重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于所述第一药物组合物中。

126.如权利要求121-125中任一项所述的组合物,其中(ii)中的所述重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于所述第二药物组合物中。

127.如权利要求121-126中任一项所述的组合物或如权利要求117-119中任一项所述的药物组合物,其中所述纳米颗粒是脂质纳米颗粒。

128.如权利要求78所述的方法,其中在第一天施用一定比率(例如,质量比)的所述第一药物组合物和所述第二药物组合物,并且在其后的第二天施用所述第一药物组合物和所述第二药物组合物。

129.如权利要求128所述的方法,其中在第一天施用的所述第一药物组合物中的重组多核苷酸与在第一天施用的所述第二药物组合物中的所述重组多核苷酸以约3:1的比率存在。

130.如权利要求128或129所述的方法,其中在第二天施用的所述第一药物组合物中的

重组多核苷酸与在第二天施用的所述第二药物组合物中的所述重组多核苷酸以约3:1的比率存在。

131.如权利要求78-82中任一项所述的方法,其中在施用所述第一药物组合物之前施用所述第二药物组合物至少一次。

132.如权利要求128所述的方法,其中在施用所述第一药物组合物之前施用所述第二药物组合物至少两次。

133.如权利要求132所述的方法,其中在施用所述第一药物组合物之前至少2、3、4、5或6个月施用所述第二药物组合物。

134.如权利要求132或133所述的方法,其中所述第二药物组合物的第一次施用是在所述第二药物组合物的第二次施用之前少于一个月施用的。

135.如权利要求132-134中任一项所述的方法,其中所述第二药物组合物的第二次施用是在施用所述第一药物组合物之前至少2、3、4、5或6个月施用的。

136.如权利要求132-135中任一项所述的方法,其中在施用所述第一药物组合物之前施用所述第二药物组合物至少三次。

137.如权利要求128-136中任一项所述的方法,其中在最后一次施用所述第二药物组合物之后至少6个月施用所述第一药物组合物,其中所述第二药物组合物的所述最后一次施用缺乏所述第一药物组合物的所述多核苷酸。

138.如权利要求128-135和137中任一项所述的方法,其中在施用所述第一药物组合物之前施用所述第二药物组合物两次。

139.如权利要求138所述的方法,其中在施用所述第二药物组合物两次之后施用的所述第一药物组合物还包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

140.如权利要求139所述的方法,其中所述第一药物组合物中的所述第一重组多核苷酸与所述第一药物组合物中的所述第二重组多核苷酸以约1:3的比率存在。

141.如权利要求138所述的方法,其中所述第一药物组合物中的第一重组多核苷酸与第一次施用的所述第二药物组合物中的所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:1。

142.如权利要求138所述的方法,其中所述第一药物组合物中的第一重组多核苷酸与第二次施用的所述第二药物组合物中的所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:1。

143.如权利要求138所述的方法,其中所述方法包括在同一天施用所述第一药物组合物和第三次的所述第二药物组合物。

144.如权利要求143所述的方法,其中所述第一药物组合物中的第一重组多核苷酸与第三次施用的所述第二药物组合物中的所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3。

145.如权利要求143所述的方法,其中所述第一药物组合物中的第一重组多核苷酸与第三次施用的所述第二药物组合物中的所述第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:9。

146.如上述方法权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一重组多核苷酸以约1微

克、3微克、5微克、10微克、15微克或30微克的剂量施用。

147.如上述方法权利要求中任一项所述的方法,向所述受试者施用的所述第一多核苷酸和/或第二多核苷酸的总量为约30微克。

148.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物对SARS-CoV-2B1.1.529(奥密克戎)变体是有效的。

149.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者具有SARS-CoV-2B1.1.529(奥密克戎)变体。

冠状病毒疫苗和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年9月22日提交的美国临时申请号US 63/246,902和2022年3月15日提交的美国临时申请号63/320,187的权益,所述申请中的每一个的内容特此整体并入本文。

背景技术

[0003] 由新型冠状病毒引起的新出现的急性呼吸道病毒感染是重大的公共卫生问题。重要的是,在爆发时没有疫苗或特定的抗病毒药物,尤其是例如2015MERS-CoV或2019SARS CoV-2感染。SARS CoV-2感染在首例通报病例后的不到2个月内夺走了2000多人的生命。因此,需要新型且易于扩展的治疗剂来对抗由这种病毒感染引起的疾病。

发明内容

[0004] 由于自身免疫、器官移植或免疫抑制治疗而导致免疫功能受损的患者对疫苗接种产生抗体反应的能力降低(Rousseau等人,A H1N1v2009vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy:the VACANCE study.Ann Oncol.2012年2月;23(2):450-7)。免疫功能受损的患者接种疫苗后的血清阳性率降低(Haidar等人,Immunogenicity of COVID-19Vaccination in Immunocompromised Patients:An Observational,Prospective Cohort Study Interim Analysis.medRxiv 2021.06.28.21259576)。尽管免疫功能受损的患者排除在测试当前靶向刺突蛋白的SARS-CoV-2疫苗的原始临床试验之外,但对免疫功能受损的患者的追踪分析表明,患者产生广泛且持久的抗刺突抗体反应的能力降低,在老年患者队列中尤其如此(Boyarsky等人,Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients.JAMA.2021;325(17):1784-1786;Rincon-Arevalo等人,Impaired antigen-specific memory B cell and plasma cell responses including lack of specific IgG upon SARS-CoV-2BNT162b2 vaccination among Kidney Transplant and Dialysis patients.medRxiv 2021.04.15.21255550)。因此,诱导T细胞对其他SARS-CoV-2病毒蛋白的反应可能有益于增强细胞免疫和体液免疫。因此,需要一种特异性靶向T细胞反应的SARS-CoV-2疫苗。接受抗CD20治疗的患者已表明能够通过接种疫苗产生功能性T细胞(Apostolidis等人,Altered cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy.Nature Medicine,第27卷,第1990-2001页(2021)),这表明B细胞受损的患者可能仍响应于疫苗接种而产生SARS-COV 2特异性T细胞。

[0005] 本文提供了一种免疫原性组合物(例如,疫苗),其特异性靶向针对病原体(例如,在一些实施方案中为病毒)的一种或多种T细胞反应,包括CD4+T细胞反应和/或CD8+T细胞反应,和/或利用T细胞免疫的长期持久性。在一些实施方案中,本文所提供的免疫原性组合物(例如,疫苗)可特异性靶向针对病原体的一种或多种多肽抗原(例如,在一些实施方案中

为一种或多种病毒抗原),包括例如一种或多种病毒的非结构蛋白、核衣壳、膜蛋白和/或包膜蛋白的一种或多种T细胞反应。

[0006] 在一个方面,本文提供了一种SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗),其特异性靶向一种或多种T细胞反应,包括CD4+T细胞反应和/或CD8+T细胞反应,和/或利用T细胞免疫的长期持久性。在一些实施方案中,本文所提供的SARS-CoV-2疫苗可特异性靶向针对SARS-CoV-2的多肽抗原,包括例如SARS-CoV-2的核衣壳、膜蛋白和/或包膜蛋白的一种或多种T细胞反应。本文所提供的SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗)可用于在所有患者中引发针对SARS-CoV-2的一种或多种T细胞反应。当存在T细胞反应时,在体液免疫缺陷的患者中观察到针对COVID19的保护作用(Bange等人,CD8+T cells contribute to survival in patients with COVID-19and hematologic cancer.Nat Med 27,1280-1289(2021)),以及由来自原始SARS-CoV流行病的相关感染造成的T细胞反应的长期存在(Le Bert等人,SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19and SARS,and uninfected controls.Nature 584,457-462(2020))。在一些实施方案中,除其他外,本公开提供了一种特别的见解,即本文所提供的SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗)可尤其可用于在已诸如在一些实施方案中通过癌症(例如,B细胞淋巴瘤)、用利妥昔单抗(rituximab)、甲氨蝶呤的治疗或其他靶向体液免疫反应的免疫抑制治疗而导致体液免疫的免疫功能受损的患者体内,或进行器官移植的患者体内引发针对SARS-CoV-2的一种或多种T细胞反应。在一些实施方案中,由本文所述的SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗)诱导的T细胞反应可保护患者免于严重的COVID-19,并且通过对本文所提供的SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗)的T细胞免疫来提供长期保护作用。另外地或可替代地,在一些实施方案中,本文所提供的SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗)可用于克服可能降低其他疫苗(诸如不靶向T细胞反应的那些疫苗)的功效的SARS-CoV-2变体(Davis等人,Reduced neutralisation of the Delta(B.1.617.2)SARS-CoV-2variant of concern following vaccination.PLoS Pathog.,17(12):e1010022(2021);Tada等人,Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2Variants.bioRxiv 2021.07.19.452771)。在一些实施方案中,本文所述的免疫原性组合物用于治疗具有SARS-CoV-2B1.1.529(奥密克戎(omicron))变体的受试者或用于使受试者针对SARS-CoV-2B1.1.529(奥密克戎)变体免疫。在一些实施方案中,本文所提供的SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗)可用于补充和/或增强其他免疫原性组合物(例如,疫苗),诸如不靶向T细胞反应的那些免疫原性组合物。例如,在一些实施方案中,本文所提供的SARS-CoV-2免疫原性组合物(例如,疫苗)可用于通过增加CD4+T细胞活化来增强B细胞反应。

[0007] 冠状病毒是偶然从人畜共患来源出现而感染人群的单正链RNA病毒。尽管在过去十年中最近的一些冠状病毒感染导致了严重的发病率和死亡率,但大多数人类感染均引起轻度呼吸道症状。这些感染包括严重急性呼吸道综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸道综合征冠状病毒(MERS-CoV)和当前正在进行的SARS-CoV-2大流行。感染这些病毒可导致急性呼吸窘迫,从而导致高死亡率。SARS-CoV全球传播导致8096例病例和774例死亡。沙特阿拉伯(Saudi Arabia)于2012年出现首例MERS-CoV,并且从那时起共报告了2494例病例和858例相关死亡病例。2019SARS CoV-2截至2020年3月8日,已导致全球118,096例病例,包括

4262例死亡病例。2019SARS-CoV-2的迅速传播导致世界卫生组织(World Health Organization)宣布它为引起国际关注的全球大流行。

[0008] 所有三种冠状病毒SARS-CoV、MERS-CoV和最近出现的SARS CoV-2均属于β冠状病毒属。SARS CoV-2的基因组大小为30千碱基,其编码至少四(4)种结构蛋白(刺突蛋白[S]、包膜蛋白[E]、膜蛋白[M]和核衣壳蛋白[N])和至少十六(16)种非结构蛋白(NSP 1-16)。S蛋白促进病毒进入靶细胞,并且进入取决于刺突蛋白与SARS-CoV和SARS-CoV-2两者的细胞受体ACE2的结合。这两种病毒在基因组中共享76%氨基酸同一性。

[0009] 本公开的领域涉及免疫治疗肽、编码所述肽的核酸、肽结合剂及其在例如病毒疾病的免疫疗法中的用途。在一个方面,本公开提供了在病毒感染细胞中表达的病毒表位,其单独或与其他抗病毒剂或免疫调节剂组合用于治疗病毒感染。本公开可用于冠状病毒感染的免疫疗法。

[0010] 本文提供了一种治疗或预防病毒(例如,SARS-CoV-2)感染或治疗与病毒(例如,SARS-CoV-2)感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向患有B细胞免疫缺陷的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(i)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;(ii)编码多肽的多核苷酸,其中多肽包含以下中的至少两者:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;(iii)T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,其中TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的多肽的表位序列;(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含抗体的B细胞,其中抗体与多肽的表位序列结合。

[0011] 在一些实施方案中,与不患有B细胞免疫缺陷的受试者相比,受试者对抗原产生抗体反应的能力降低。

[0012] 在一些实施方案中,与不患有B细胞免疫缺陷的受试者相比,受试者对疫苗接种产生抗体反应的能力降低。

[0013] 在一些实施方案中,与不患有B细胞免疫缺陷的受试者相比,受试者产生抗刺突蛋白抗体反应和/或抗RBD抗体反应的能力降低。

[0014] 在一些实施方案中,与不患有B细胞免疫缺陷的受试者相比,受试者可产生T细胞反应或产生T细胞反应的能力不降低。

[0015] 在一些实施方案中,药物组合物具有针对2019SARS CoV-2的变体的保护作用。

[0016] 在一些实施方案中,2019SARS CoV-2的变体为α、β、γ、δ、ε、ζ、η、θ、ι、κ或λ。

[0017] 在一些实施方案中,受试者对多肽的表位产生T细胞反应。

[0018] 在一些实施方案中,受试者对来自ORF1ab的表位序列、来自膜糖蛋白(M)的表位序列和/或来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列产生T细胞反应。

[0019] 在一些实施方案中,受试者是器官移植接受者。

[0020] 在一些实施方案中,器官移植接受者是实体器官(sold organ)移植接受者、干细胞移植接受者或骨髓移植接受者。

[0021] 在一些实施方案中,受试者在施用药物组合物之后少于1年、少于6个月或少于3个月接受器官移植。

[0022] 在一些实施方案中,预期受试者在施用药物组合物之前少于1年、少于6个月或少

于3个月接受器官移植。

[0023] 在一些实施方案中,受试者患有癌症。

[0024] 在一些实施方案中,癌症为B细胞癌。

[0025] 在一些实施方案中,B细胞癌为B细胞淋巴瘤或B细胞白血病。

[0026] 在一些实施方案中,受试者患有自身免疫性疾病或疾患。

[0027] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病或疾患为艾迪生病(Addison disease)、抗NMDA受体脑炎、抗合成酶综合征、再生障碍性贫血(Aplastic anemia)、自身免疫性贫血、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性胰腺炎、白塞病(Behcet's Disease)、大疱性皮肤病症、乳糜泻-口炎性腹泻、慢性疲劳综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变、慢性淋巴细胞性白血病、克罗恩病(Crohn's disease)、皮肌炎、德维克氏病(Devic's disease)、幼红细胞减少症、伊文氏综合征(Evans syndrome)、局灶性节段性肾小球硬化、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病(Graves disease)、格雷夫斯眼病、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgA介导的自身免疫性疾病、IgG4相关性疾病、炎症性肠病、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、重症肌无力、骨髓瘤(myeloma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、眼球阵挛-肌阵挛综合征(OMS)、类天疱疮、天疱疮、寻常型天疱疮、恶性贫血、多肌炎、牛皮癣、纯红细胞再生障碍、反应性关节炎、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、干燥综合征(Sjögren syndrome)、系统性红斑狼疮、血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、血管炎和白癜风。

[0028] 在一些实施方案中,受试者不患有先天性无γ球蛋白血症或先天性IgA缺乏症。

[0029] 在一些实施方案中,受试者不患有HIV或AIDS。

[0030] 在一些实施方案中,受试者正在接受免疫抑制剂或在施用药物组合物之前少于1年、少于6个月或少于3个月接受了免疫抑制剂。

[0031] 在一些实施方案中,免疫抑制剂为阿巴西普(abatacept)、阿利鲁单抗(abrilumab)、阿卡替尼(acalabrutinib)、阿达木单抗(adalimumab)、肾上腺皮质激素、阿托莫德钠(agatolimod sodium)、阿地白介素(aldesleukin)、阿法赛特(alefacept)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿立塞替(alisertib)、阿螺旋霉素盐酸盐(alvespimycin hydrochloride)、夫拉平度(alvocidib)、安倍生坦(ambrisentan)、氨基喜树碱、阿米莫德(amiselimod)、阿那白滞素(anakinra)、安德利昔单抗(andecaliximab)、雄茸交酯(andrographolide)、阿尼鲁单抗(anifrolumab)、抗胸腺细胞Ig、阿帕替尼(apatinib)、阿培利司(apelisib)、天冬酰胺酶、阿塞西普(atacicept)、阿替利珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、阿扎胞苷(azacytidine)、硫唑嘌呤、巴氟替尼(bafetinib)、贝奈西普(baminercept)、巴瑞克替尼(baricitinib)、巴利昔单抗(basiliximab)、贝卡特林(becatecarin)、贝戈洛单抗(begelomab)、贝拉西普(belatacept)、贝利尤单抗(belimumab)、贝森替尼(bemcentinib)、苯达莫司汀(bendamustine)、苯达莫司汀、贝他卢汀-利洛托单抗(betalutin with lilotomab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、BIIB033、BIIB059、BIIB061、比美吉珠单抗(bimekizumab)、比美替尼(binimetinib)、博来霉素、博纳吐单抗(blinatumomab)、硼替佐米(bortezomib)、维汀-本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、苔藓抑素1、布西拉明(bucillamine)、布帕尼西(buparlisib)、白消安

(busulfan)、卡那单抗(canakinumab)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、西地尼布马来酸盐(cediranib maleate)、西米普利单抗(cemiplimab)、沙拉莫德(ceralifimod)、赛度替尼(cerdulatinib)、赛妥珠单抗(certolizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、西达本胺(chidamide)、苯丁酸氮芥、西仑吉肽(cilengitide)、西妥珠单抗(cirmtuzumab)、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、克拉扎珠单抗(clazakizumab)、氯马斯汀(clemastine)、氯碘羟喹、皮质类固醇、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、细胞毒性化学疗法、达利珠单抗(daclizumab)、达伐吡啶(dalfampridine)、培戈-达匹利珠单抗(daprolizumab pegol)、达雷木单抗(daratumumab)、达沙替尼(dasatinib)、地法替尼(defactinib)、去纤苷(defibrotide)、地诺单抗(denosumab)、地塞米松、双醋瑞因(diacerein)、富马酸二甲酯、迪纳西利布(dinaciclib)、富马酸地洛西美酯(diroximel fumarate)、阿霉素(doxorubicin)、阿霉素、度伐鲁单抗(durvalumab)、度维利塞(duvelisib)、度妥昔珠单抗(duvortuxizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗(efalizumab)、依替莫德α(eftilagimod alpha)、美腾法林(metenkefalin)与曲卡克肽(tridecactide)的神经肽组合、依来努单抗(elezanumab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、康奈菲尼(encorafenib)、恩夫韦地(enfuvirtida)、恩替诺特(entinostat)、恩托普替尼(entospletinib)、恩扎妥林(enzastaurin)、艾卡哚司他(epacadostat)、表柔比星(epirubicin)、依帕珠单抗(epratuzumab)、依立托伦四钠(eritoran tetrasodium)、依那西普(etanercept)、依托泊苷(etoposide)、依曲利组单抗(etrolizumab)、依维莫司(everolimus)、依伏替尼(evobrutinib)、非戈替尼(filgotinib)、芬戈莫德(fingolimod)、非拉司特(firategrast)、氟达拉滨(fludarabine)、氟脲嘧啶、芳妥珠单抗(fontolizumab)、呋咯地辛盐酸盐(forodesine hydrochloride)、福他替尼(fostamatinib)、加鲁色替(galunisertib)、加特司匹(ganetespib)、加尼妥单抗(ganitumab)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、吉利单抗(gerilimzumab)、格拉吉布(glasdegib)、格拉西亚(glassia)、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)、维汀-格巴妥木单抗(glembatumumab vedotin)、格来替尼(glesatinib)、戈利木单抗(golimumab)、瓜地西他滨(guadecitabine)、氢化可的松、硫酸羟氯喹、羟基脲、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼(ibrutinib)、异丁司特(ibudilast)、伊达比星(idarubicin)、艾地苯醌(idebenone)、艾代拉里斯(idelalisib)、异环磷酰胺(ifosfamide)、艾拉莫德(iguratimod)、伊马替尼(imatinib)、伊美克(imexon)、英利昔单抗(infliximab)、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、干扰素α-2、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ-1、伊匹单抗(ipilimumab)、伊洛福芬(irofulven)、伊沙妥昔单抗(isatuximab)、伊斯平斯(ispinesib)、伊他替尼(itacitinib)、伊沙佐米(ixazomib)、拉帕替尼(lapatinib)、拉喹莫德(laquinimod)、拉莫司汀(laromustine)、ld-氨喋呤、来氟米特(leflunomide)、来那度胺(lenalidomide)、乐伐替尼(lenvatinib)、来曲唑(letrozole)、左旋咪唑(levamisole)、左卡巴斯汀(levocabastine)、硫辛酸、利瑞鲁单抗(lirilumab)、洛那法尼(lonafarnib)、鲁昔单抗(lumiliximab)、马拉维若(maraviroc)、马赛替尼(masitinib)、玛弗利木单抗(mavrilimumab)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林(methoxsalen)、甲基强的松、米拉组单抗(milatuzumab)、米托蒽醌(mitoxantrone)、咪唑立宾(mizoribine)、莫替诺司他(mocetinostat)、莫那利珠单抗

(monalizumab)、莫妥珠单抗(mosunetuzumab)、二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate)、派克莫单抗(moxetumomab pasudotox)、莫罗单抗-CD3、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、霉酚酸(mycophenolic acid)、那美芦单抗(namilumab)、那他珠单抗(natalizumab)、奈维托克(navitoclax)、内胡利珠单抗(neihulizumab)、耐利皮啶(nerispirdine)、纽罗瓦克(neurovax)、尼拉帕尼(niraparib)、纳武单抗(nivolumab)、奥巴克拉甲磺酸盐(obatoclax mesylate)、奥妥珠单抗(obinutuzumab)、奥利默森钠(oblimersen sodium)、奥瑞利珠单抗(ocrelizumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥洛珠单抗(olokizumab)、奥匹努单抗(opicinumab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥希替尼(osimertinib)、奥昔组单抗(otelixizumab)、奥沙利铂(oxaliplatin)、奥卡西平(oxcarbazepine)、奥扎莫德(ozanimod)、紫杉醇、帕克替尼(pacritinib)、帕利夫明(palifermin)、帕比司他(panobinostat)、帕唑帕尼(pazopanib)、培菲替尼(peficitinib)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素β-1a、培那西普(pegsunercept)(peg stnf-ri)、派姆单抗(pembrolizumab)、培美曲塞(pemetrexed)、苯可美定(penclomedine)、喷司他丁(pentostatin)、哌立福新(perifosine)、培迪司他(pevonedistat)、培西达替尼(pexidartinib)、吡铂、匹地利珠单抗(pidilizumab)、匹瓦奈克(pivanex)、匹杉琼(pixantrone)、普乐耐瓦(pleneva)、乙酸普洛瓦姆(plovame acetate)、维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin)、泊马度胺(pomalidomide)、帕纳替尼(ponatinib)、波内西莫德(ponesimod)、强的松/泼尼松龙、吡咯酰胺(pyroxamide)、依库珠单抗(ravulizimab)-cwvz、重组IL-12、瑞拉利单抗(relatlimab)、rhigf-1、rhigm22、瑞格色替(rigosertib)、利纳西普(rilonacept)、利托那韦(ritonavir)、利妥昔单抗(rituximab)、鲁索替尼(ruxolitinib)、沙利鲁单抗(sarilumab)、苏金单抗(secukinumab)、司美替尼(selumetinib)、辛伐他汀(simvastatin)、信迪利单抗(sintilimab)、西利珠单抗(siplizumab)、西尼莫德(siponimod)、西罗莫司(sirolimus)(雷帕霉素(rapamycin))、西鲁库单抗(sirukumab)、司曲替尼(sitravatinib)、索尼德吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、乙酸索曲妥林(sotrastaurin acetate)、舒尼替尼(sunitinib)、sunphenon表没食子儿茶素没食子酸酯、他贝芦单抗(tabalumab)、他克莫司(tacrolimus)、甲磺酸他波司他(talabostat mesylate)、塔妥珠单抗(talacotuzumab)、坦螺旋霉素(tanespimycin)、替加氟/吉美嘧啶/奥替拉西(tegafur/gimeracil/oteracil)、替莫唑胺(temozolomide)、坦罗莫司(temsirolimus)、泰那利塞(tenalisib)、特拉美普洛尔(terameprocol)、特立氟胺(teriflunomide)、沙利度胺(thalidomide)、噻拉宾(thiarabine)、噻替哌(thiotepa)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉鲁替尼(tirabrutinib)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、替沃扎尼(tivozanib)、托珠单抗(tocilizumab)、托法替尼(tofacitinib)、曲利组单抗(tregalizumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、曲奥舒凡(treosulfan)、乌妥昔单抗(ublituximab)、乌帕利斯(umbralisib)、乌帕替尼(upadacitinib)、乌瑞芦单抗(urelumab)、乌司奴单抗(ustekinumab)、伐立鲁单抗(varlilumab)、伐利组单抗(vatelizumab)、维多珠单抗(vedolizumab)、维利帕尼(veliparib)、维妥组单抗(veltuzumab)、维奈托克(venetoclax)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、二酒石酸长春瑞滨(vinorelbine detartrate)、维西珠单抗(visilizumab)、维莫德吉(vismodegib)、维妥色替(vistusertib)、伏立康唑

(voriconazole)、伏立诺他(vorinostat)、沃沙洛星(vosaroxin)、ziv-阿柏西普(aflibercept)或其任何组合。

[0032] 在一些实施方案中,免疫抑制剂为A2aR拮抗剂、Akt抑制剂、抗CD20、抗淀粉样变性(AA)剂、抗CD37蛋白治疗剂、抗CTLA4mAb、抗CXCR4、抗huCD40 mAb、抗LAG3 mAb、抗PD-1mAb、抗PD-L1剂、抗PD-L1剂、抗PD-L1 mAb、抗TGFb mAb、抗TIGIT mAb、抗TIM-3mAb、极光激酶抑制剂、Bcl-2抑制剂、靶向TGFb和PD-L1的双功能融合蛋白、双特异性抗PD-1和抗LAG3 mAb、CD1d配体、CD40激动剂、补体C5a抑制剂、CSF1R抑制剂、EZH2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑制剂、FGFrR3抑制剂、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关性基因激动剂、谷氨酰胺酶抑制剂、抗IL-12人单克隆抗体、ICOS激动剂、IDO1抑制剂、IL2突变蛋白、IL2受体激动剂、MEK抑制剂、多靶向受体酪氨酸激酶抑制剂、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、Notch抑制剂、p38 MAPK抑制剂、PD-1抑制剂、重组人Flt3L、ROCK抑制剂、选择性神经鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂、Src激酶抑制剂、TLR4激动剂、TLR9激动剂或其任何组合。

[0033] 在一些实施方案中,受试者的年龄大于55、56、57、58、59、60、65、70、75或80岁。

[0034] 在一些实施方案中,多肽包含(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0035] 在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列在包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的C端。

[0036] 在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列在包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列的N端。

[0037] 在一些实施方案中,包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列在包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列的N端。

[0038] 在一些实施方案中,多肽包含(a)来自ORF1ab的2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个表位序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0039] 在一些实施方案中,来自ORF1ab的表位序列是来自非结构蛋白(NSP)的表位序列。

[0040] 在一些实施方案中,非结构蛋白(NSP)选自由NSP1、NSP2、NSP3、NSP4以及其组合组成的组。

[0041] 在一些实施方案中,多肽包含有包含来自NSP1的表位序列的序列、包含来自NSP2的表位序列的序列、包含来自NSP3的表位序列的序列以及包含来自NSP4的表位序列的序列。

[0042] 在一些实施方案中,来自ORF1ab的表位序列选自由以下组成的组:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、KTIQPRVEK以及其任何组合。

[0043] 在一些实施方案中,来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列为LLLDRLNQL。

[0044] 在一些实施方案中,来自膜磷蛋白(M)的表位序列为VATSRTLSY。

[0045] 在一些实施方案中,多肽包含来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列,即LLLDRLNQL,以及来自膜磷蛋白(M)的表位序列,即VATSRTLSY。

[0046] 在一些实施方案中,多肽包含(a)来自ORF1ab的以下表位序列中的每一个:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、

AEAELAKNV、KTIQPRVEK;(b)来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列,即LLLDRLNQL;以及(c)来自膜磷蛋白(M)的表位序列,即VATSRTLSY。

[0047] 在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:MVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFYY;MVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEY;APKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSAST;APKEIIFLEGETLFGDDTVIEV;HTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWNL;TTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWNL;LLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYITTY;以及其组合。

[0048] 在一些实施方案中,包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:ADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQ;

[0049] FAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLF;LGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVA;KLLEQWNLVIGF;NRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVY;SELVIGAVILRGHLRIAGHHLGR;VATSRTLSYYKLGASQRV;GLMWLSYF;以及其组合。

[0050] 在一些实施方案中,包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:KDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA;RMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQ;YKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFP;SPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDK以及其组合。

[0051] 在一些实施方案中,多肽包含一个或多个接头序列。

[0052] 在一些实施方案中,一个或多个接头序列选自由GGSGGGGSGG、GGSLGGGGSG组成的组。

[0053] 在一些实施方案中,一个或多个接头序列包含裂解序列。

[0054] 在一些实施方案中,一个或多个裂解序列选自由以下组成的组:FRAC、KRCF、KKRY、ARMA、RRSG、MRAC、KMCG、ARCA、KKQG、YRSY、SFMN、FKAA、KRNG、YNSF、KKNG、RRRG、KRYS和ARYA。

[0055] 在一些实施方案中,多肽包含跨膜结构域序列。

[0056] 在一些实施方案中,跨膜结构域序列在包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的C端。

[0057] 在一些实施方案中,跨膜结构域序列为EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT。

[0058] 在一些实施方案中,多肽包含SEC序列。

[0059] 在一些实施方案中,SEC序列在包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的N端。

[0060] 在一些实施方案中,SEC序列为MFVFLVLLPLVSSQCVNLT。

[0061] 在一些实施方案中,组合物包含编码多肽的多核苷酸。

[0062] 在一些实施方案中,多核苷酸是mRNA。

[0063] 在一些实施方案中,多核苷酸包含用于在人中表达的密码子优化序列。

[0064] 在一些实施方案中,多核苷酸包含dEarI-hAg序列。

[0065] 在一些实施方案中,dEarI-hAg序列为ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC,任选地其中各T为U。

[0066] 在一些实施方案中,多核苷酸包含Kozak序列。

[0067] 在一些实施方案中,Kozak序列为GCCACC。

[0068] 在一些实施方案中,多核苷酸包含F元件序列。

[0069] 在一些实施方案中,F元件序列为氨基端分裂增强子(AES)的3UTR。

[0070] 在一些实施方案中,F元件序列为CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCC,任选地其中各T为U。

[0071] 在一些实施方案中,多核苷酸包含I元件序列。

[0072] 在一些实施方案中,I元件序列为粒线体编码的12S rRNA(mtRNR1)的3'UTR。

[0073] 在一些实施方案中,I元件序列为CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC,任选地其中各T为U。

[0074] 在一些实施方案中,多核苷酸包含poly A序列。

[0075] 在一些实施方案中,poly A序列为AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA,任选地其中各T为U。

[0076] 在一些实施方案中,来自ORF1ab、膜糖蛋白和核衣壳磷蛋白的表位序列中的每一个均来自2019SARS-CoV-2。

[0077] 在一些实施方案中,一个或多个表位或每个表位引发T细胞反应。

[0078] 在一些实施方案中,一个或多个表位或每个表位已通过质谱观察到由HLA分子呈递。

[0079] 在一些实施方案中,组合物包含:(i)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;(ii)编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS

C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或(iii)与选自由以下组成的组的序列具有至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C7n4、RS C7n4full、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full和RS C8n2full。

[0080] 在一些实施方案中,组合物包含:(i)与选自由以下组成的组的序列具有至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％序列同一性的多肽:RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4和RS C7p4full;或(ii)与选自由以下组成的组的序列具有至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C7n1、RS C7n2、RS C7n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

[0081] 在一些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂。

[0082] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向患有B细胞免疫缺陷的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(i)包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽;(ii)编码包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽的多核苷酸;(iii)T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,其中TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的表位序列;(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含抗体的B细胞,其中抗体与表位序列结合。

[0083] 在一些实施方案中,表位序列包括以下中的一个或多个或每一个:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、LLLDRLNQL、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、VATSRTLSY和KTIQPRVEK。

[0084] 在一些实施方案中,表位序列包括以下中的一个或多个或每一个:SAPPAQYEL、AVASKILGL、EYADVFHLY、DEFTPFDVV、VRIQPGQTF、SFRLFARTR、KFLPFQQF、VVQEGVLTA、RLDKVEAEV、FGADPIHSL、NYNYLYRLF、KYIKWPWYI、KWPWYIWLGF、LPFNDGVYF、QPTESIVRF、IPFAMQMAY、YLQPRTFLL和RLQSLQTYV。

[0085] 在一些实施方案中,表位序列来自orf1ab蛋白。

[0086] 在一些实施方案中,表位序列来自orf1a蛋白。

[0087] 在一些实施方案中,表位序列来自表面糖蛋白(S)或其移位阅读框。

[0088] 在一些实施方案中,表位序列来自核衣壳磷蛋白(N)。

[0089] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF3a蛋白。

[0090] 在一些实施方案中,表位序列来自膜糖蛋白(M)。

[0091] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF7a蛋白。

[0092] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF8蛋白。

[0093] 在一些实施方案中,表位序列来自包膜蛋白(E)。

[0094] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF6蛋白。

[0095] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF7b蛋白。

[0096] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF10蛋白。

[0097] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF9b蛋白。

[0098] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾

患的方法,其包括向患有B细胞免疫缺陷的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽;或编码具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽的重组多核苷酸。

[0099] 在一些实施方案中,药物组合物包含:与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full。

[0100] 在一些实施方案中,药物组合物包含与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

[0101] 在一些实施方案中,多核苷酸是mRNA。

[0102] 在一些实施方案中,药物组合物还包含一种或多种脂质组分。

[0103] 在一些实施方案中,一种或多种脂质组分包含脂质纳米颗粒(LNP)。

[0104] 在一些实施方案中,LNP封装重组多核苷酸构建体。

[0105] 在一些实施方案中,多肽是合成的。

[0106] 在一些实施方案中,多肽是重组的。

[0107] 在一些实施方案中,多肽的长度为8-1000个氨基酸。

[0108] 在一些实施方案中,表位序列以1000nM或更小的KD与HLA I类或II类分子结合或经预测与其结合。

[0109] 在一些实施方案中,表位序列以500nM或更小的KD与HLA I类或II类分子结合或经预测与其结合。

[0110] 在一些实施方案中,表位序列包含由受试者的病毒感染细胞表达的病毒蛋白的序列。

[0111] 在一些实施方案中,病毒为冠状病毒。

[0112] 在一些实施方案中,病毒为2019SARS-CoV 2。

[0113] 在一些实施方案中,在施用时,由受试者表达的HLA分子是未知的。

[0114] 在一些实施方案中,与病毒避免逃避被已施用药物组合物(含有来自单一蛋白的表位或来自比根据本文所述的方法施用的药物组合物中的蛋白质更少的蛋白质的表位)的受试者的免疫系统识别的能力相比,病毒避免逃避被受试者的免疫系统识别的能力更低。

[0115] 在一些实施方案中,受试者表达由表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和表16中任一个的HLA等位基因编码的HLA分子,并且表位序列是HLA等位基因匹配的表位序列。

[0116] 在一些实施方案中,表位序列包含以下中的一个或多个或每一个:SAPPAQYEL、AVASKILGL、EYADVFHLY、DEFTPFDVV、VRIQPGQTF、SFRLFARTR、KFLPFQQF、VVQEGVLTA、RLDKVEAEV和FGADPIHSL。

[0117] 在一些实施方案中,方法还包括向受试者施用针对2019SARS-CoV 2病毒感染的另外疗法。

[0118] 在一些实施方案中,方法还包括向受试者施用(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(a)或(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

[0119] 在一些实施方案中,向受试者施用一次(a)或(b)的疫苗或治疗剂。

[0120] 在一些实施方案中,向受试者施用多于一次(a)或(b)的疫苗或治疗剂。

[0121] 在一些实施方案中,施用疫苗或治疗剂至少两次,其中第一施用剂量为初免剂量,并且第二剂量和后续剂量为加强剂量。

[0122] 在一些实施方案中,以至少21天的间隔施用初免剂量和加强剂量。

[0123] 在一些实施方案中,两次加强剂量之间的间隔为至少30天、至少60天或至少90天。

[0124] 在一些实施方案中,每年施用一次疫苗或治疗剂。

[0125] 在一些实施方案中,每年施用两次疫苗或治疗剂。

[0126] 在一些实施方案中,疫苗或治疗剂以高初免剂量或负载剂量为第一剂量,并且以降低的加强剂量或维持剂量为后续剂量进行施用。

[0127] 在一些实施方案中,受试者接受SARS-CoV刺突疫苗的剂量或频率低于受试者单独接受SARS-CoV刺突疫苗的剂量或频率。

[0128] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;其中(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于20:1或小于1:20。

[0129] 在一些实施方案中,(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1或100:1。

[0130] 在一些实施方案中,(i):(ii)的比率(例如,质量比)小于1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90或1:100。

[0131] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸;其中(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为1:50至50:1。

[0132] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0133] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0134] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:6。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:2。

[0135] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至50微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至20微克、或5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.05微克至10微克、或0.1微克至5微克、或0.3微克至5微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至20微克或0.5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。

[0136] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至100微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至30微克的剂量存在于药物组合物中。

[0137] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约5微克的剂量存在于药物组合物中,并且(ii)中的重组多核苷酸以约30微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约10微克的剂量存在于药物组合物中,并且(ii)中的重组多核苷酸以约30微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约15微克的剂量存在于药物组合物中,并且(ii)中的重组多核苷酸以约30微克的剂量存在于药物组合物中。

[0138] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖至少两种单独的重组多核苷酸,其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)。例如,在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖编码上代毒株(例如,Wuhan毒株)的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)的重组多核苷酸和编码在施用时普遍或迅速传播的SARS-CoV-2变异株的SARS-CoV-2S蛋白的重组多核苷酸。例如,在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷涵盖编码上代毒株(例如,Wuhan毒株)的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)的重组多核苷酸和编码具有作为SARS-CoV-2变体(例如,在一些实施方案中为奥密克戎变体,诸如奥密克戎BA.1、BA.2、BA.4或BA.5变体)的特征的一个或多个突变的变异株的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段的重组多核苷酸。在一些实施方案中,至少两种重组多核苷酸(其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段)可以3:1至1:3、或2:1至1:2、或1:1的比率(例如,质量比)存在于药物组合物中。

[0139] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物还可包含(iii)编码来自与非SARS-CoV-2呼吸道疾病相关的病原体的肽或多肽抗原的重组多核苷酸。在一些实施方案中,此类非SARS-CoV-2呼吸道疾病可以是流感(流行性感冒)和/或呼吸道合胞病毒。

[0140] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用包含纳米颗粒的药物组合物,其中纳米颗粒包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸编码包含以下中的所有的多肽:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0141] 在一些实施方案中,纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于药物组合物中。

[0142] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至100微克的剂量存在于药物组合物中。

[0143] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于药物组合物中。

[0144] 在一些实施方案中,纳米颗粒以0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于药物组合物中。

[0145] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0146] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0147] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0148] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:6。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:2。

[0149] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至50微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至20微克、或5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸以0.05微克至10微克、或0.1微克至5微克、或0.3微克至5微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸以0.1微克至20微克或0.5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。

[0150] 在一些实施方案中,第二重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至100微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至30微克的剂量存在于药物组合物中。

[0151] 在一些实施方案中,第二重组多核苷酸涵盖至少两种单独的重组多核苷酸,其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)。例如,在一些实施方案中,第二重组多核苷酸涵盖编码上代毒株(例如,Wuhan毒株)的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)的重组多核苷酸和编码在施用时普遍或迅速传播的SARS-CoV-2变异株的SARS-CoV-2S蛋白的重组多核苷酸。例如,在一些实施方案中,第二重组多核苷酸涵盖编码上代毒株(例如,Wuhan毒株)的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)的重组多核苷酸和编码具有作为SARS-CoV-2变体(例如,在一些实施方案中为奥密克戎变体,诸如奥密克戎BA.1、BA.2、BA.4或BA.5变体)的特征的一个或多个突变的变异株的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段的重组多核苷酸。在一些实施方案中,两种重组多核苷酸(其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段)可以3:1至1:3、或2:1至1:2、或1:1的比率(例如,质量比)存在于药物组合物中。

[0152] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物可包含编码来自与非SARS-CoV-2呼吸道疾病相关的病原体的肽或多肽抗原的第三重组多核苷酸。在一些实施方案中,此类非SARS-CoV-2呼吸道疾病可以是但不限于流感(流行性感冒)和/或呼吸道合胞病毒。

[0153] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含第一纳米颗粒的第一药物组合物,其中第一纳米颗粒包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含第二纳米颗粒的第二药物组合物,其中第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。在一些实施方案中,第一药物组合物包含第一纳米颗粒,其中第一纳米颗粒包含编码包含以下中的所有的多肽的重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0154] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0155] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0156] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0157] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:6。在一些实

施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:2。

[0158] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至50微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至20微克、或5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.05微克至10微克、或0.1微克至5微克、或0.3微克至5微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至20微克或0.5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。

[0159] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至100微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至30微克的剂量存在于药物组合物中。

[0160] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖至少两种单独的重组多核苷酸,其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)。例如,在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖编码上代毒株(例如,Wuhan毒株)的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)的重组多核苷酸和编码在施用时普遍或迅速传播的SARS-CoV-2变异株的SARS-CoV-2S蛋白的重组多核苷酸。例如,在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷涵盖编码上代毒株(例如,Wuhan毒株)的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段(例如,在一些实施方案中为RBD)的重组多核苷酸和编码具有作为SARS-CoV-2变体(例如,在一些实施方案中为奥密克戎变体,诸如奥密克戎BA.1、BA.2、BA.4或BA.5变体)的特征的一个或多个突变的变异株的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段的重组多核苷酸。在一些实施方案中,至少两种重组多核苷酸(其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白或其免疫原性变体或片段)可以3:1至1:3、或2:1至1:2、或1:1的比率(例如,质量比)存在于药物组合物中。

[0161] 在一些实施方案中,可向有需要的受试者施用第三药物组合物(iii),其包含第三纳米颗粒,其中第三纳米颗粒包含编码来自与非SARS-CoV-2呼吸道疾病相关的病原体的肽或多肽抗原的重组多核苷酸。在一些实施方案中,此类非SARS-CoV-2呼吸道疾病可以是流感(流行性感冒)和/或呼吸道合胞病毒。

[0162] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0163] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0164] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0165] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0166] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0167] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第二药物组

合物中。

[0168] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0169] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0170] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;或(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;其中受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量。

[0171] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;或(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

[0172] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;其中受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数。

[0173] 在一些实施方案中,受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

[0174] 在一些实施方案中,受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0175] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物共同配制。

[0176] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开配制。

[0177] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开施用。

[0178] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;其中受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量低于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量。

[0179] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;其中受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数。

[0180] 在一些实施方案中,受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

[0181] 在一些实施方案中,受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0182] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物共同配制。

[0183] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开配制。

[0184] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开施用。

[0185] 在一些实施方案中,药物组合物是共制剂(coformulation)。

[0186] 在一些实施方案中,第一药物组合物与第二药物组合物一起施用或在同一天施用。

[0187] 在一些实施方案中,第一药物组合物与第二药物组合物同时施用。

[0188] 在一些实施方案中,第一药物组合物在受试者的第一位置处施用并且第二药物组合物在受试者的不同于第一位置的第二位置处施用。

[0189] 在一些实施方案中,第一位置在受试者的附肢处并且第二位置在受试者的相对附肢处,

[0190] 在一些实施方案中,第一附肢为臂,并且第二附肢为臂。

[0191] 在一些实施方案中,向受试者的同一位置施用第一药物组合物和第二药物组合物。

[0192] 在一些实施方案中,在第一时间点和第二时间点施用药物组合物,其中第二时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0193] 在一些实施方案中,在第三时间点施用药物组合物,其中第三时间点为第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0194] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0195] 在一些实施方案中,在第一时间点和第二时间点施用第一药物组合物,其中第二时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0196] 在一些实施方案中,在第三时间点施用第一药物组合物,其中第三时间点为第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、

33、34、35或36个月。

[0197] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0198] 在一些实施方案中,在第一时间点施用第二药物组合物。

[0199] 在一些实施方案中,在第二时间点施用第二药物组合物。

[0200] 在一些实施方案中,在第三时间点施用第二药物组合物。

[0201] 在一些实施方案中,在第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;在第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或在第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月施用第二药物组合物。

[0202] 在一些实施方案中,在第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;在第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或在第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月施用第二药物组合物。

[0203] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;其中在第一时间点、第二时间点和第三时间点施用药物组合物,其中第二时间点为第一时间点之后至少约2天并且第三时间点为第二时间点之后至少约2天。

[0204] 在一些实施方案中,第二时间点为第一时间点之后至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至少约1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0205] 在一些实施方案中,第二时间点为第一时间点之后至多约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第

一时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至多约1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0206] 在一些实施方案中,第二时间点为第一时间点之后约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0207] 在一些实施方案中,第三时间点为第二时间点之后至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0208] 在一些实施方案中,第三时间点为第二时间点之后至多约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第二时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第二时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0209] 在一些实施方案中,第三时间点为第二时间点之后约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第二时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第二时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0210] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至少约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0211] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至多约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,第一时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、

33、34或35个月。

[0212] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0213] 在一些实施方案中,方法还包括向受试者施用:(ii)(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

[0214] 在一些实施方案中,受试者患有免疫缺陷。

[0215] 在一些实施方案中,受试者患有B细胞免疫缺陷。

[0216] 在一些实施方案中,预防性地施用药物组合物。

[0217] 本文提供了一种药物组合物,其包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;其中(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于20:1或小于1:20。

[0218] 在一些实施方案中,(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1或100:1。

[0219] 在一些实施方案中,(i):(ii)的比率(例如,质量比)小于1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90或1:100。

[0220] 本文提供了一种组合物,其包含:(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸;其中(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为1:50至50:1。

[0221] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0222] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0223] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:6。在一些实

施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:2。

[0224] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至50微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至20微克、或5微克至15微克的剂量存在。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.05微克至10微克、或0.1微克至5微克、或0.3微克至5微克的剂量存在。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至20微克或0.5微克至15微克的剂量存在。

[0225] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至100微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至30微克的剂量存在。

[0226] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖至少两种重组多核苷酸,其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白。例如,在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖编码Wuhan毒株的SARS-CoV-2蛋白的重组多核苷酸和编码具有作为SARS-CoV-2变体(例如,在一些实施方案中为奥密克戎变体,诸如奥密克戎BA.4或BA.5)的特征的一个或多个突变的SARS-CoV-2蛋白的重组多核苷酸。

[0227] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约5微克的剂量存在,并且(ii)中的重组多核苷酸以约30微克的剂量存在。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约10微克的剂量存在,并且(ii)中的重组多核苷酸以约30微克的剂量存在。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约15微克的剂量存在,并且(ii)中的重组多核苷酸以约30微克的剂量存在。

[0228] 本文提供了一种包含纳米颗粒的药物组合物,其中纳米颗粒包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

[0229] 在一些实施方案中,纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于药物组合物中。

[0230] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至100微克的剂量存在于药物组合物中。

[0231] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于药物组合物中。

[0232] 在一些实施方案中,纳米颗粒以0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于药物组合物中。

[0233] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0234] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0235] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0236] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量

比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:6。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:2。

[0237] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至50微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至20微克、或5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸以0.05微克至10微克、或0.1微克至5微克、或0.3微克至5微克的剂量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,第一重组多核苷酸以0.1微克至20微克或0.5微克至15微克的剂量存在于药物组合物中。

[0238] 在一些实施方案中,第二重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至100微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至30微克的剂量存在于药物组合物中。

[0239] 在一些实施方案中,第二重组多核苷酸涵盖至少两种重组多核苷酸,其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白。例如,在一些实施方案中,第二重组多核苷酸涵盖编码Wuhan毒株的SARS-CoV-2S蛋白的重组多核苷酸和编码具有作为SARS-CoV-2变体(例如,在一些实施方案中为奥密克戎变体,诸如奥密克戎BA.1、BA.2、BA.4或BA.5)的特征的一个或多个突变的SARS-CoV-2S蛋白的重组多核苷酸。

[0240] 本文提供了一种组合物,其包含:(i)包含第一纳米颗粒的第一药物组合物,其中第一纳米颗粒包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含第二纳米颗粒的第二药物组合物,其中第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

[0241] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0242] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0243] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0244] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:6。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3。

在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:2。

[0245] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至50微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至20微克、或5微克至15微克的剂量存在。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.05微克至10微克、或0.1微克至5微克、或0.3微克至5微克的剂量存在。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以0.1微克至20微克或0.5微克至15微克的剂量存在。

[0246] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以0.1微克至100微克、或1微克至100微克、或1微克至30微克、或1微克至20微克、或3微克至30微克的剂量存在。

[0247] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖至少两种重组多核苷酸,其各自编码不同毒株或其变体的SARS-CoV-2S蛋白。例如,在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸涵盖编码Wuhan毒株的SARS-CoV-2蛋白的重组多核苷酸和编码具有作为SARS-CoV-2变体(例如,在一些实施方案中为奥密克戎变体,诸如奥密克戎BA.4或BA.5)的特征的一个或多个突变的SARS-CoV-2蛋白的重组多核苷酸。

[0248] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0249] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0250] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0251] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0252] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0253] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0254] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0255] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0256] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0257] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约0.5至50微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0258] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约0.5微克至15微克、2.5微克至20微

克或5微克至25微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0259] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450或500微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0260] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0261] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约0.5至50微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0262] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约0.5微克至15微克、2.5微克至20微克或5微克至25微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0263] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450或500微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0264] 在一些实施方案中,纳米颗粒是脂质纳米颗粒。

[0265] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(i)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;(ii)编码多肽的多核苷酸,其中多肽包含以下中的至少两者:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;(iii)T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,其中TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的多肽的表位序列;(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含抗体的B细胞,其中抗体与多肽的表位序列结合。

[0266] 在一些实施方案中,受试者患有免疫缺陷。

[0267] 在一些实施方案中,受试者患有B细胞免疫缺陷。

[0268] 在一些实施方案中,与不患有免疫缺陷的受试者相比,受试者对抗原产生抗体反应的能力降低。

[0269] 在一些实施方案中,与不患有免疫缺陷的受试者相比,受试者对疫苗接种产生抗体反应的能力降低。

[0270] 在一些实施方案中,与不患有免疫缺陷的受试者相比,受试者产生抗刺突蛋白抗体反应和/或抗RBD抗体反应的能力降低。

[0271] 在一些实施方案中,与不患有免疫缺陷的受试者相比,受试者可产生T细胞反应或产生T细胞反应的能力不降低。

[0272] 在一些实施方案中,药物组合物具有针对2019SARS CoV-2的变体的保护作用。

[0273] 在一些实施方案中,2019SARS CoV-2的变体为α、β、γ、δ、ε、ζ、η、θ、ι、κ或λ。

[0274] 在一些实施方案中,受试者对多肽的表位产生T细胞反应。

[0275] 在一些实施方案中,受试者对来自ORF1ab的表位序列、来自膜糖蛋白(M)的表位序

列和/或来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列产生T细胞反应。

[0276] 在一些实施方案中,受试者是器官移植接受者。

[0277] 在一些实施方案中,器官移植接受者是实体器官(sold organ)移植接受者、干细胞移植接受者或骨髓移植接受者。

[0278] 在一些实施方案中,受试者在施用药物组合物之后少于1年、少于6个月或少于3个月接受器官移植。

[0279] 在一些实施方案中,预期受试者在施用药物组合物之前少于1年、少于6个月或少于3个月接受器官移植。

[0280] 在一些实施方案中,受试者患有癌症。

[0281] 在一些实施方案中,癌症为B细胞癌。

[0282] 在一些实施方案中,B细胞癌为B细胞淋巴瘤或B细胞白血病。

[0283] 在一些实施方案中,受试者患有自身免疫性疾病或疾患。

[0284] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病或疾患为艾迪生病、抗NMDA受体脑炎、抗合成酶综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性贫血、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性胰腺炎、白塞病、大疱性皮肤病症、乳糜泻-口炎性腹泻、慢性疲劳综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变、慢性淋巴细胞性白血病、克罗恩病、皮肌炎、德维克氏病、幼红细胞减少症、伊文氏综合征、局灶性节段性肾小球硬化、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格雷夫斯眼病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgA介导的自身免疫性疾病、IgG4相关性疾病、炎症性肠病、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、重症肌无力、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、眼球阵挛-肌阵挛综合征(OMS)、类天疱疮、天疱疮、寻常型天疱疮、恶性贫血、多肌炎、牛皮癣、纯红细胞再生障碍、反应性关节炎、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、干燥综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、血管炎和白癜风。

[0285] 在一些实施方案中,受试者患有先天性无γ球蛋白血症或先天性IgA缺乏症。

[0286] 在一些实施方案中,受试者患有HIV或AIDS。在一些实施方案中,受试者患有年龄相关性免疫力下降、免疫衰老、多因素免疫缺陷,或为患有年龄相关性免疫缺陷的年长者或老年人。

[0287] 在一些实施方案中,受试者正在接受免疫抑制剂或在施用药物组合物之前少于1年、少于6个月或少于3个月接受了免疫抑制剂。

[0288] 在一些实施方案中,免疫抑制剂为阿巴西普、阿利鲁单抗、阿卡替尼、阿达木单抗、肾上腺皮质激素、阿托莫德钠、阿地白介素、阿法赛特、阿仑单抗、阿立塞替、阿螺旋霉素盐酸盐、夫拉平度、安倍生坦、氨基喜树碱、阿米莫德、阿那白滞素、安德利昔单抗、雄茸交酯、阿尼鲁单抗、抗胸腺细胞Ig、阿帕替尼、阿培利司、天冬酰胺酶、阿塞西普、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、巴氟替尼、贝奈西普、巴瑞克替尼、巴利昔单抗、贝卡特林、贝戈洛单抗、贝拉西普、贝利尤单抗、贝森替尼、苯达莫司汀、苯达莫司汀、贝他卢汀-利洛托单抗、贝伐珠单抗、BIIB033、BIIB059、BIIB061、比美吉珠单抗、比美替尼、博来霉素、博纳吐单抗、硼替佐米、维汀-本妥昔单抗、苔藓抑素1、布西拉明、布帕尼西、白消安、卡那单抗、卡培他滨、卡铂、卡非佐米、卡莫司汀、西地尼布马来酸盐、西米普利单抗、沙拉莫德、赛度替尼、赛妥珠单抗、西妥昔单抗、西达本胺、苯丁酸氮芥、西仑吉肽、西妥珠单抗、顺铂、克拉屈

滨、克拉扎珠单抗、氯马斯汀、氯碘羟喹、皮质类固醇、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、细胞毒性化学疗法、达利珠单抗、达伐吡啶、培戈-达匹利珠单抗、达雷木单抗、达沙替尼、地法替尼、去纤苷、地诺单抗、地塞米松、双醋瑞因、富马酸二甲酯、迪纳西利布、富马酸地洛西美酯、阿霉素、阿霉素、度伐鲁单抗、度维利塞、度妥昔珠单抗、依库珠单抗、依法珠单抗、依替莫德α、美腾法林与曲卡克肽的神经肽组合、依来努单抗、埃罗妥珠单抗、康奈菲尼、恩夫韦地、恩替诺特、恩托普替尼、恩扎妥林、艾卡哚司他、表柔比星、依帕珠单抗、依立托伦四钠、依那西普、依托泊苷、依曲利组单抗、依维莫司、依伏替尼、非戈替尼、芬戈莫德、非拉司特、氟达拉滨、氟脲嘧啶、芳妥珠单抗、呋咯地辛盐酸盐、福他替尼、加鲁色替、加特司匹、加尼妥单抗、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星、吉利单抗、格拉吉布、格拉西亚、乙酸格拉替雷、维汀-格巴妥木单抗、格来替尼、戈利木单抗、瓜地西他滨、氢化可的松、硫酸羟氯喹、羟基脲、替伊莫单抗、依鲁替尼、异丁司特、伊达比星、艾地苯醌、艾代拉里斯、异环磷酰胺、艾拉莫德、伊马替尼、伊美克、英利昔单抗、奥英妥珠单抗、干扰素α-2、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ-1、伊匹单抗、伊洛福芬、伊沙妥昔单抗、伊斯平斯、伊他替尼、伊沙佐米、拉帕替尼、拉喹莫德、拉莫司汀、ld-氨喋呤、来氟米特、来那度胺、乐伐替尼、来曲唑、左旋咪唑、左卡巴斯汀、硫辛酸、利瑞鲁单抗、洛那法尼、鲁昔单抗、马拉维若、马赛替尼、玛弗利木单抗、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲基强的松、米拉组单抗、米托蒽醌、咪唑立宾、莫替诺司他、莫那利珠单抗、莫妥珠单抗、二磷酸莫替沙尼、派克莫单抗、莫罗单抗-CD3、霉酚酸酯、霉酚酸、那美芦单抗、那他珠单抗、奈维托克、内胡利珠单抗、耐利皮啶、纽罗瓦克、尼拉帕尼、纳武单抗、奥巴克拉甲磺酸盐、奥妥珠单抗、奥利默森钠、奥瑞利珠单抗、奥法木单抗、奥洛珠单抗、奥匹努单抗、奥普瑞白介素、奥希替尼、奥昔组单抗、奥沙利铂、奥卡西平、奥扎莫德、紫杉醇、帕克替尼、帕利夫明、帕比司他、帕唑帕尼、培菲替尼、聚乙二醇非格司亭、聚乙二醇干扰素β-1a、培那西普(peg stnf-ri)、派姆单抗、培美曲塞、苯可美定、喷司他丁、哌立福新、培迪司他、培西达替尼、吡铂、匹地利珠单抗、匹瓦奈克、匹杉琼、普乐耐瓦、乙酸普洛瓦姆、维泊妥珠单抗、泊马度胺、帕纳替尼、波内西莫德、强的松/泼尼松龙、吡咯酰胺、依库珠单抗-cwvz、重组IL-12、瑞拉利单抗、rhigf-1、rhigm22、瑞格色替、利纳西普、利托那韦、利妥昔单抗、鲁索替尼、沙利鲁单抗、苏金单抗、司美替尼、辛伐他汀、信迪利单抗、西利珠单抗、西尼莫德、西罗莫司(雷帕霉素)、西鲁库单抗、司曲替尼、索尼德吉、索拉非尼、乙酸索曲妥林、舒尼替尼、sunphenon表没食子儿茶素没食子酸酯、他贝芦单抗、他克莫司、甲磺酸他波司他、塔妥珠单抗、坦螺旋霉素、替加氟/吉美嘧啶/奥替拉西、替莫唑胺、坦罗莫司、泰那利塞、特拉美普洛尔、特立氟胺、沙利度胺、噻拉宾、噻替哌、替吡法尼、替拉鲁替尼、替雷利珠单抗、替沃扎尼、托珠单抗、托法替尼、曲利组单抗、曲美木单抗、曲奥舒凡、乌妥昔单抗、乌帕利斯、乌帕替尼、乌瑞芦单抗、乌司奴单抗、伐立鲁单抗、伐利组单抗、维多珠单抗、维利帕尼、维妥组单抗、维奈托克、长春花碱、长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、维西珠单抗、维莫德吉、维妥色替、伏立康唑、伏立诺他、沃沙洛星、ziv-阿柏西普或其任何组合。

[0289] 在一些实施方案中,免疫抑制剂为A2aR拮抗剂、Akt抑制剂、抗CD20、抗淀粉样变性(AA)剂、抗CD37蛋白治疗剂、抗CTLA4mAb、抗CXCR4、抗huCD40 mAb、抗LAG3 mAb、抗PD-1mAb、抗PD-L1剂、抗PD-L1剂、抗PD-L1 mAb、抗TGFb mAb、抗TIGIT mAb、抗TIM-3mAb、极光激酶抑制剂、Bcl-2抑制剂、靶向TGFb和PD-L1的双功能融合蛋白、双特异性抗PD-1和抗LAG3 mAb、CD1d配体、CD40激动剂、补体C5a抑制剂、CSF1R抑制剂、EZH2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑

制剂、FGFrR3抑制剂、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关性基因激动剂、谷氨酰胺酶抑制剂、抗IL-12人单克隆抗体、ICOS激动剂、IDO1抑制剂、IL2突变蛋白、IL2受体激动剂、MEK抑制剂、多靶向受体酪氨酸激酶抑制剂、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、Notch抑制剂、p38 MAPK抑制剂、PD-1抑制剂、重组人Flt3L、ROCK抑制剂、选择性神经鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂、Src激酶抑制剂、TLR4激动剂、TLR9激动剂或其任何组合。

[0290] 在一些实施方案中,受试者的年龄大于55、56、57、58、59、60、65、70、75或80岁。

[0291] 在一些实施方案中,多肽包含(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0292] 在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列在包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的C端。

[0293] 在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列在包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列的N端。

[0294] 在一些实施方案中,包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列在包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列的N端。

[0295] 在一些实施方案中,多肽包含(a)来自ORF1ab的2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个表位序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0296] 在一些实施方案中,来自ORF1ab的表位序列是来自非结构蛋白(NSP)的表位序列。

[0297] 在一些实施方案中,非结构蛋白(NSP)选自由NSP1、NSP2、NSP3、NSP4以及其组合组成的组。

[0298] 在一些实施方案中,多肽包含有包含来自NSP1的表位序列的序列、包含来自NSP2的表位序列的序列、包含来自NSP3的表位序列的序列以及包含来自NSP4的表位序列的序列。

[0299] 在一些实施方案中,来自ORF1ab的表位序列选自由以下组成的组:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、KTIQPRVEK以及其任何组合。

[0300] 在一些实施方案中,来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列为LLLDRLNQL。

[0301] 在一些实施方案中,来自膜磷蛋白(M)的表位序列为VATSRTLS Y。

[0302] 在一些实施方案中,多肽包含来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列,即LLLDRLNQL,以及来自膜磷蛋白(M)的表位序列,即VATSRTLSY。

[0303] 在一些实施方案中,多肽包含(a)来自ORF1ab的以下表位序列中的每一个:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、KTIQPRVEK;(b)来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列,即LLLDRLNQL;以及(c)来自膜磷蛋白(M)的表位序列,即VATSRTLSY。

[0304] 在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:MVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFYY;MVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEY;APKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSAST;APKEIIFLEGETLFGDDTVIEV;HTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWNL;TTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILL

AEAELAKNVSLILGTVSWNL;LLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYITTY;以及其组合。

[0305] 在一些实施方案中,包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:ADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQ;FAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLF;LGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVA;KLLEQWNLVIGF;NRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVY;SELVIGAVILRGHLRIAGHHLGR;VATSRTLSYYKLGASQRV;GLMWLSYF;以及其组合。

[0306] 在一些实施方案中,包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:KDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA;

[0307] RMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQ;YKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFP;SPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDK;以及其组合。

[0308] 在一些实施方案中,多肽包含一个或多个接头序列。

[0309] 在一些实施方案中,一个或多个接头序列选自由GGSGGGGSGG、GGSLGGGGSG组成的组。

[0310] 在一些实施方案中,一个或多个接头序列包含裂解序列。

[0311] 在一些实施方案中,一个或多个裂解序列选自由以下组成的组:FRAC、KRCF、KKRY、ARMA、RRSG、MRAC、KMCG、ARCA、KKQG、YRSY、SFMN、FKAA、KRNG、YNSF、KKNG、RRRG、KRYS和ARYA。

[0312] 在一些实施方案中,多肽包含跨膜结构域序列。

[0313] 在一些实施方案中,跨膜结构域序列在包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的C端。

[0314] 在一些实施方案中,跨膜结构域序列为EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT。

[0315] 在一些实施方案中,多肽包含分泌信号序列(SEC序列)。

[0316] 在一些实施方案中,SEC序列在包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的N端。

[0317] 在一些实施方案中,SEC序列为MFVFLVLLPLVSSQCVNLT。

[0318] 在一些实施方案中,组合物包含编码多肽的多核苷酸。

[0319] 在一些实施方案中,多核苷酸是mRNA。

[0320] 在一些实施方案中,多核苷酸包含用于在人中表达的密码子优化序列。

[0321] 在一些实施方案中,多核苷酸包含dEarI-hAg序列。

[0322] 在一些实施方案中,dEarI-hAg序列为ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC,任选地其中各T为U。

[0323] 在一些实施方案中,多核苷酸包含Kozak序列。

[0324] 在一些实施方案中,Kozak序列为GCCACC。

[0325] 在一些实施方案中,多核苷酸包含F元件序列。

[0326] 在一些实施方案中,F元件序列为氨基端分裂增强子(AES)的3UTR。

[0327] 在一些实施方案中,F元件序列为CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCC,任选地其中各T为U。

[0328] 在一些实施方案中,多核苷酸包含I元件序列。

[0329] 在一些实施方案中,I元件序列为粒线体编码的12S rRNA(mtRNR1)的3'UTR。

[0330] 在一些实施方案中,I元件序列为CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC,任选地其中各T为U。

[0331] 在一些实施方案中,多核苷酸包含poly A序列。

[0332] 在一些实施方案中,poly A序列为AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

85％、至少90％、至少95％或100％序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C7n1、RS C7n2、RS C7n2full、RS C7n4、RS和C7n4full。

[0338] 在一些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂。

[0339] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(i)包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽;(ii)编码包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽的多核苷酸;(iii)T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,其中TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的表位序列;(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含抗体的B细胞,其中抗体与表位序列结合。

[0340] 在一些实施方案中,受试者患有免疫缺陷。

[0341] 在一些实施方案中,受试者患有B细胞免疫缺陷。

[0342] 在一些实施方案中,表位序列包含以下中的一个或多个或每一个:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、LLLDRLNQL、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、VATSRTLSY和KTIQPRVEK。

[0343] 在一些实施方案中,表位序列包含以下中的一个或多个或每一个:SAPPAQYEL、AVASKILGL、EYADVFHLY、DEFTPFDVV、VRIQPGQTF、SFRLFARTR、KFLPFQQF、VVQEGVLTA、RLDKVEAEV、FGADPIHSL、NYNYLYRLF、KYIKWPWYI、KWPWYIWLGF、LPFNDGVYF、QPTESIVRF、IPFAMQMAY、YLQPRTFLL和RLQSLQTYV。

[0344] 在一些实施方案中,表位序列来自orf1ab蛋白。

[0345] 在一些实施方案中,表位序列来自orf1a蛋白。

[0346] 在一些实施方案中,表位序列来自表面糖蛋白(S)或其移位阅读框。

[0347] 在一些实施方案中,表位序列来自核衣壳磷蛋白(N)。

[0348] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF3a蛋白。

[0349] 在一些实施方案中,表位序列来自膜糖蛋白(M)。

[0350] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF7a蛋白。

[0351] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF8蛋白。

[0352] 在一些实施方案中,表位序列来自包膜蛋白(E)。

[0353] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF6蛋白。

[0354] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF7b蛋白。

[0355] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF10蛋白。

[0356] 在一些实施方案中,表位序列来自ORF9b蛋白。

[0357] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％序列同一性的氨基酸序列的多肽;或编码具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％序列同一性的氨基酸序列的多肽的重组多核苷酸。

[0358] 在一些实施方案中,受试者患有免疫缺陷。

[0359] 在一些实施方案中,受试者患有B细胞免疫缺陷。

[0360] 在一些实施方案中,药物组合物包含:与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full。

[0361] 在一些实施方案中,药物组合物包含与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

[0362] 在一些实施方案中,多核苷酸是mRNA。

[0363] 在一些实施方案中,药物组合物还包含一种或多种脂质。

[0364] 在一些实施方案中,一种或多种脂质包含脂质纳米颗粒(LNP)。

[0365] 在一些实施方案中,LNP封装重组多核苷酸构建体。

[0366] 在一些实施方案中,多肽是合成的。

[0367] 在一些实施方案中,多肽是重组的。

[0368] 在一些实施方案中,多肽的长度为8-1000个氨基酸。

[0369] 在一些实施方案中,表位序列以1000nM或更小的KD与HLA I类或II类分子结合或经预测与其结合。

[0370] 在一些实施方案中,表位序列以500nM或更小的KD与HLA I类或II类分子结合或经预测与其结合。

[0371] 在一些实施方案中,表位序列包含由受试者的病毒感染细胞表达的病毒蛋白的序列。

[0372] 在一些实施方案中,病毒为冠状病毒。

[0373] 在一些实施方案中,病毒为2019SARS-CoV 2。

[0374] 在一些实施方案中,在施用时,由受试者表达的HLA分子是未知的。

[0375] 在一些实施方案中,与病毒避免逃避被已施用药物组合物(含有来自单一蛋白的表位或来自比根据本文所述的方法施用的药物组合物中的蛋白质更少的蛋白质的表位)的受试者的免疫系统识别的能力相比,病毒避免逃避被受试者的免疫系统识别的能力更低。

[0376] 在一些实施方案中,受试者表达由表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和表16中任一个的HLA等位基因编码的HLA分子,并且表位序列是HLA等位基因匹配的表位序列。

[0377] 在一些实施方案中,表位序列包括以下中的一个或多个或每一个:SAPPAQYEL、AVASKILGL、EYADVFHLY、DEFTPFDVV、VRIQPGQTF、SFRLFARTR、KFLPFQQF、VVQEGVLTA、RLDKVEAEV和FGADPIHSL。

[0378] 在一些实施方案中,方法还包括向受试者施用针对2019SARS-CoV 2病毒感染的另外疗法。

[0379] 在一些实施方案中,方法还包括向受试者施用(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(a)或(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

[0380] 在一些实施方案中,向受试者施用一次(a)或(b)的疫苗或治疗剂。

[0381] 在一些实施方案中,向受试者施用多于一次(a)或(b)的疫苗或治疗剂。

[0382] 在一些实施方案中,施用(a)或(b)的疫苗或治疗剂至少两次,其中第一施用剂量为初免剂量,并且第二剂量和后续剂量为加强剂量。在一些实施方案中,施用(a)或(b)的疫苗或治疗剂至少三次,其中第一施用剂量为初免剂量,并且第二剂量、第三剂量和后续剂量为加强剂量。

[0383] 在一些实施方案中,以至少21天的间隔施用初免剂量和加强剂量。

[0384] 在一些实施方案中,两次加强剂量之间的间隔为至少30天、至少60天或至少90天。

[0385] 在一些实施方案中,每年施用一次疫苗或治疗剂。

[0386] 在一些实施方案中,每年施用两次疫苗或治疗剂。

[0387] 在一些实施方案中,疫苗或治疗剂以高初免剂量或负载剂量为第一剂量,并且以降低的加强剂量或维持剂量为后续剂量进行施用。

[0388] 在一些实施方案中,受试者接受SARS-CoV刺突疫苗的剂量或频率低于受试者单独接受SARS-CoV刺突疫苗的剂量或频率。

[0389] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

[0390] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

[0391] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为20:1至1:20。

[0392] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为1:10至10:1。

[0393] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:5至5:1。

[0394] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:3至3:1。

[0395] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例

如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。

[0396] 在一些实施方案中,治疗或预防感染的方法包括向先前已施用一个或多个剂量的SARS-CoV-2疫苗(例如,包含(a)包括SARS-CoV-2刺突蛋白或其片段或变体的多肽,或(b)包含编码SARS-CoV-2刺突蛋白或其片段或变体的序列的重组多核苷酸的SARS-CoV-2疫苗)的受试者施用第一药物组合物(i)和第二药物组合物(ii)。在一些实施方案中,治疗或预防感染的方法包括向先前已施用两个或更多个剂量(例如,三个剂量)的SARS-CoV-2疫苗的受试者施用第一药物组合物(i)和第二药物组合物(ii)。

[0397] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

[0398] 在一些实施方案中,药物组合物包含纳米颗粒,其中纳米颗粒包含第一重组多核苷酸和第二重组多核苷酸。

[0399] 在一些实施方案中,纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于药物组合物中。

[0400] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至100微克的剂量存在于药物组合物中。

[0401] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于药物组合物中。

[0402] 在一些实施方案中,纳米颗粒以0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于药物组合物中。

[0403] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0404] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0405] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0406] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。

[0407] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

[0408] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0409] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0410] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0411] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。

[0412] 在一些实施方案中,第一药物组合物包含第一纳米颗粒,其中第一纳米颗粒包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;并且其中第二药物组合物包含第二纳米颗粒,其中第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

[0413] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0414] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0415] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0416] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0417] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0418] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0419] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0420] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、

1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0421] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

[0422] 其中受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量。

[0423] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

[0424] 其中受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数。

[0425] 在一些实施方案中,受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

[0426] 在一些实施方案中,受试者接受(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数比向受试者单独施用(ii)(a)或(ii)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0427] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物共同配制。

[0428] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开配制。

[0429] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开施用。

[0430] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组

合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;其中受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量低于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量。

[0431] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)包含以下的药物组合物:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物;其中受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数少于向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数。

[0432] 在一些实施方案中,受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量低至少1.1、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

[0433] 在一些实施方案中,受试者接受(i)(a)或(i)(b)的剂量数比向受试者单独施用(i)(a)或(i)(b)的剂量数少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0434] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物共同配制。

[0435] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开配制。

[0436] 在一些实施方案中,(i)的药物组合物与(ii)的药物组合物分开施用。

[0437] 在一些实施方案中,药物组合物是共制剂。

[0438] 在一些实施方案中,第一药物组合物与第二药物组合物一起施用或在同一天施用。

[0439] 在一些实施方案中,第一药物组合物与第二药物组合物同时施用。

[0440] 在一些实施方案中,第一药物组合物在受试者的第一位置处施用并且第二药物组合物在受试者的不同于第一位置的第二位置处施用。

[0441] 在一些实施方案中,第一位置在受试者的附肢处并且第二位置在受试者的相对附肢处,

[0442] 在一些实施方案中,第一附肢为臂,并且第二附肢为臂。

[0443] 在一些实施方案中,向受试者的同一位置施用第一药物组合物和第二药物组合物。

[0444] 在一些实施方案中,在第一时间点和第二时间点施用药物组合物,其中第二时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、

30、31、32、33、34、35或36个月。

[0445] 在一些实施方案中,在第三时间点施用药物组合物,其中第三时间点为第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0446] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0447] 在一些实施方案中,在第一时间点和第二时间点施用第一药物组合物,其中第二时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0448] 在一些实施方案中,在第三时间点施用第一药物组合物,其中第三时间点为第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0449] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至少约、至多约或约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50天;第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0450] 在一些实施方案中,在第一时间点施用第二药物组合物。

[0451] 在一些实施方案中,在第二时间点施用第二药物组合物。

[0452] 在一些实施方案中,在第三时间点施用第二药物组合物。

[0453] 在一些实施方案中,在第一时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;在第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或在第一时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月施用第二药物组合物。

[0454] 在一些实施方案中,在第二时间点之后至少约、至多约或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天;在第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周;或在第二时间点之后至少约、至多约或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月施用第二药物组合物。

[0455] 本文提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用:(i)包含以下的药物组合物:(a)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;或(b)编码包含以下中的至少两者的多肽的多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;其中在第一时间点和第二时间点施用药物组合物,其中第二时间点为第一时间点之后至少约2天。

[0456] 在一些实施方案中,在第三时间点施用药物组合物,其中第三时间点为第二时间点之后至少约2天。

[0457] 在一些实施方案中,第二时间点为第一时间点之后至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至少约1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0458] 在一些实施方案中,第二时间点为第一时间点之后至多约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第一时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至多约1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0459] 在一些实施方案中,第二时间点为第一时间点之后约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0460] 在一些实施方案中,第三时间点为第二时间点之后至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第二时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0461] 在一些实施方案中,第三时间点为第二时间点之后至多约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第二时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第二时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0462] 在一些实施方案中,第三时间点为第二时间点之后约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,第二时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第二时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0463] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至少约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0464] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后至多约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,第一时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0465] 在一些实施方案中,第三时间点为第一时间点之后约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36天,第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35周,或第一时间点之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个月。

[0466] 在一些实施方案中,方法还包括向受试者施用:(ii)(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(ii)(a)或(ii)(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。

[0467] 在一些实施方案中,受试者患有免疫缺陷。

[0468] 在一些实施方案中,受试者患有B细胞免疫缺陷。

[0469] 在一些实施方案中,预防性地施用药物组合物。

[0470] 本文提供了一种药物组合物,其包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

[0471] 在一些实施方案中,(i):(ii)的比率(例如,质量比)为20:1至1:20。

[0472] 在一些实施方案中,(i):(ii)的比率(例如,质量比)小于20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1或100:1。

[0473] 在一些实施方案中,(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90或1:100。

[0474] 本文提供了一种组合物,其包含:(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

[0475] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为1:50至50:1。

[0476] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0477] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0478] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。

[0479] 本文提供了一种药物组合物,其包含:(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的第一重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的第二重组多核苷酸。

[0480] 在一些实施方案中,药物组合物包含纳米颗粒,其中纳米颗粒包含第一重组多核苷酸和第二重组多核苷酸。

[0481] 在一些实施方案中,纳米颗粒以100ng至500微克的剂量存在于药物组合物中。

[0482] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至100微克的剂量存在于药物组合物中。

[0483] 在一些实施方案中,纳米颗粒以1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于药物组合物中。

[0484] 在一些实施方案中,纳米颗粒以0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于药物组合物中。

[0485] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0486] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0487] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0488] 在一些实施方案中,第一重组多核苷酸与第二重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。

[0489] 本文提供了一种组合物,其包含:(i)第一药物组合物,其包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)第二药物组合物,其包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

[0490] 在一些实施方案中,第一药物组合物包含第一纳米颗粒,其中第一纳米颗粒包含编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;并且其中第二药物组合物包含第二纳米颗粒,其中第二纳米颗粒包含编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。

[0491] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:50至50:1。

[0492] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:25至25:1。

[0493] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10至10:1。

[0494] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸与(ii)中的重组多核苷酸的比率(例如,质量比)为约1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8。

[0495] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0496] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0497] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0498] 在一些实施方案中,第一纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0499] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约100ng至500微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0500] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至100微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0501] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约1微克至30微克、5微克至40微克或10微克至50微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0502] 在一些实施方案中,第二纳米颗粒以约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0503] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0504] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约0.5至50微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0505] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约0.5微克至15微克、2.5微克至20微克或5微克至25微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0506] 在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸以约0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450或500微克的剂量存在于第一药物组合物中。

[0507] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约50ng至250微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0508] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约0.5至50微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0509] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约0.5微克至15微克、2.5微克至20微克或5微克至25微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0510] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸以约0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450或500微克的剂量存在于第二药物组合物中。

[0511] 在一些实施方案中,纳米颗粒是脂质纳米颗粒。

[0512] 本文提供了一种组合物,其包含:(i)包含以下中的至少两者的多肽:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;(ii)编码多肽的多核苷酸,其中多肽包含以下中的至少两者:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;(iii)T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,其中TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的多肽的表位序列;(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含抗体的B细胞,其中抗体与多肽的表位序列结合;以及药学上可接受的赋形剂。

[0513] 在一些实施方案中,多肽包含(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列在包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的C端。在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列在包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列的N端。在一些实施方案中,包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列在包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列的N端。

[0514] 在一些实施方案中,多肽包含以下中的至少两者:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0515] 在一些实施方案中,多肽包含(a)来自ORF1ab的2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个表位序列,(b)包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及(c)包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列。

[0516] 在一些实施方案中,来自ORF1ab的表位序列为来自非结构蛋白的表位序列。在一些实施方案中,非结构蛋白选自由NSP1、NSP2、NSP3、NSP4以及其组合组成的组。在一些实施方案中,多肽包含有包含来自NSP1的表位序列的序列、包含来自NSP2的表位序列的序列、包含来自NSP3的表位序列的序列以及包含来自NSP4的表位序列的序列。

[0517] 在一些实施方案中,来自ORF1ab的表位序列选自由以下组成的组:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、KTIQPRVEK以及其任何组合。

[0518] 在一些实施方案中,来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列为LLLDRLNQL。在一些实施方案中,来自膜磷蛋白(M)的表位序列为VATSRTLSY。在一些实施方案中,多肽包含来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列,即LLLDRLNQL,以及来自膜磷蛋白(M)的表位序列,即VATSRTLSY。

[0519] 在一些实施方案中,多肽包含(a)来自ORF1ab的以下表位序列中的每一个:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、KTIQPRVEK;(b)来自核衣壳糖蛋白(N)的表位序列,即LLLDRLNQL;以及(c)来自膜磷蛋白(M)的表位序列,即VATSRTLSY。

[0520] 在一些实施方案中,包含来自ORF1ab的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:MVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFYY;MVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEY;APKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSAST;APKEIIFLEGETLFGDDTVIEV;HTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWNL;TTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILL

AEAELAKNVSLILGTVSWNL;LLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYITTY;以及其组合。

[0521] 在一些实施方案中,包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:ADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQ;FAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLF;LGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVA;KLLEQWNLVIGF;NRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVY;SELVIGAVILRGHLRIAGHHLGR;VATSRTLSYYKLGASQRV;GLMWLSYF;以及其组合。

[0522] 在一些实施方案中,包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列选自由以下序列或其片段组成的组:KDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA;RMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQ;YKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFP;SPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDK以及其组合。

[0523] 在一些实施方案中,多肽包含一个或多个接头序列。在一些实施方案中,一个或多个接头序列选自由GGSGGGGSGG、GGSLGGGGSG组成的组。在一些实施方案中,一个或多个接头序列包含裂解序列。在一些实施方案中,一个或多个裂解序列选自由以下组成的组:FRAC、KRCF、KKRY、ARMA、RRSG、MRAC、KMCG、ARCA、KKQG、YRSY、SFMN、FKAA、KRNG、YNSF、KKNG、RRRG、KRYS和ARYA。

[0524] 在一些实施方案中,多肽包含跨膜结构域序列。在一些实施方案中,跨膜序列在包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的C端。在一些实施方案中,跨膜序列为EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT。

[0525] 在一些实施方案中,多肽包含SEC序列。在一些实施方案中,SEC序列在包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列的N端。在一些实施方案中,SEC序列为MFVFLVLLPLVSSQCVNLT。

[0526] 在一些实施方案中,组合物包含编码多肽的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸是mRNA。在一些实施方案中,多核苷酸包含用于在人中表达的密码子优化序列。

[0527] 在一些实施方案中,多核苷酸包含dEarI-hAg序列。在一些实施方案中,dEarI-hAg序列为ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC,任选地其中各T为U。

[0528] 在一些实施方案中,多核苷酸包含Kozak序列。在一些实施方案中,Kozak序列为GCCACC。

[0529] 在一些实施方案中,多核苷酸包含F元件序列。在一些实施方案中,F元件序列为氨基端分裂增强子(AES)的3UTR。在一些实施方案中,F元件序列为CTGGTACTGCATGCACGCAATG

CTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACC TGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCC,任选地其中各T为U。

[0530] 在一些实施方案中,多核苷酸包含I元件序列。在一些实施方案中,I元件序列为粒线体编码的12S rRNA(mtRNR1)的3'UTR。在一些实施方案中,I元件序列为CAAGCACGCAGCAA TGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGT TTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC,任选地其中各T为U。

[0531] 在一些实施方案中,多核苷酸包含poly A序列。在一些实施方案中,poly A序列为 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA,任选地其中各T为U。

[0532] 在一些实施方案中,来自ORF1ab、膜糖蛋白和核衣壳磷蛋白的表位序列中的每一个来自2019SARS-CoV-2。

[0533] 在一些实施方案中,一个或多个表位或每个表位引发T细胞反应。

[0534] 在一些实施方案中,一个或多个表位或每个表位已通过质谱观察到由HLA分子呈递。

[0535] 在一些实施方案中,组合物包含(i)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;(ii)编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或(iii)与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4、RS C7n4full。

[0536] 本文还提供了一种药物组合物,其包含本文所述的组合物中的任一种。

[0537] 本文还提供了一种药物组合物,其包含:(i)包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B和/或表16的表位序列的多肽;(ii)编码多肽的多核苷酸;(iii)T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,其中TCR结合与对应HLA I类或II类分子复合的表位序列;(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含抗体的B细胞,其中抗体与表位序列结合;以及药学上可接受的赋形剂。

[0538] 在一些实施方案中,表位序列包含以下中的一个或多个或每一个:YLFDESGEFKL、YLFDESGEF、FGDDTVIEV、LLLDRLNQL、QLMCQPILL、TTDPSFLGRY、PTDNYITTY、PSFLGRY、AEAELAKNV、VATSRTLSY和KTIQPRVEK。在一些实施方案中,表位序列包含以下中的一个或多个或每一个:SAPPAQYEL、AVASKILGL、EYADVFHLY、DEFTPFDVV、VRIQPGQTF、SFRLFARTR、KFLPFQQF、VVQEGVLTA、RLDKVEAEV、FGADPIHSL、NYNYLYRLF、KYIKWPWYI、KWPWYIWLGF、LPFNDGVYF、QPTESIVRF、IPFAMQMAY、YLQPRTFLL和RLQSLQTYV。

[0539] 在一些实施方案中,表位序列来自orf1ab蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自orf1a蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自表面糖蛋白(S)或其移位阅读框。在一些实施方案中,表位序列来自核衣壳磷蛋白(N)。在一些实施方案中,表位序列来自ORF3a蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自膜糖蛋白(M)。在一些实施方案中,表位序列来自ORF7a蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自ORF8蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自包膜蛋白(E)。在一些实施方案中,表位序列来自ORF6蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自ORF7b蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自ORF10蛋白。在一些实施方案中,表位序列来自ORF9b蛋白。

[0540] 本文还提供了一种药物组合物,其包含:具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽;或编码具有与表11的第2列、表12的第2列或表15的第3列中所描绘的序列中的任一个的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的氨基酸序列的多肽的重组多核苷酸。

[0541] 在一些实施方案中,药物组合物包含:与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full;或编码与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多肽的多核苷酸:RS C1p1full、RS C2p1full、RS C3p1full、RS C4p1full、RS C5p1、RS C5p2、RS C5p2full、RS C6p1、RS C6p2、RS C6p2full、RS C7p1、RS C7p2、RS C7p2full、RS C7p4、RS C7p4full、RS C8p1、RS C8p2和RS C8p2full。在一些实施方案中,药物组合物包含与选自由以下组成的组的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的多核苷酸:SEQ ID NO:RS C1n1、RS C2n1、RS C3n1、RS C4n1、RS C5n1、RS C6n1、RS C7n1、RS C8n1、RS C5n2、RS C6n2、RS C7n2、RS C8n2、RS C5n2full、RS C6n2full、RS C7n2full、RS C8n2full、RS C7n4和RS C7n4full。

[0542] 在一些实施方案中,多核苷酸是mRNA。

[0543] 在一些实施方案中,药物组合物还包含一种或多种脂质组分。在一些实施方案中,一种或多种脂质包含脂质纳米颗粒(LNP)。在一些实施方案中,LNP封装重组多核苷酸构建体。

[0544] 在一些实施方案中,多肽是合成的。在一些实施方案中,多肽是重组的。

[0545] 在一些实施方案中,多肽的长度为8-1000个氨基酸。

[0546] 在一些实施方案中,表位序列以1000nM或更小的K_D与HLA I类或II类分子结合或经预测与其结合。在一些实施方案中,表位序列以500nM或更小的K_D与HLA I类或II类分子结合或经预测与其结合。

[0547] 在一些实施方案中,表位序列包含由受试者的病毒感染细胞表达的病毒蛋白的序列。

[0548] 本文还提供了一种治疗或预防病毒感染或治疗与病毒感染相关的呼吸道疾病或

疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用本文所述的药物组合物。

[0549] 在一些实施方案中,病毒为冠状病毒。在一些实施方案中,病毒为2019SARS-CoV 2。在一些实施方案中,在施用时,由受试者表达的HLA分子是未知的。在一些实施方案中,与病毒避免逃避被已施用药物组合物(含有来自单一蛋白的表位或来自比本文所述的药物组合物中的蛋白质更少的蛋白质的表位)的受试者的免疫系统识别的能力相比,病毒避免逃避被受试者的免疫系统识别的能力更低。在一些实施方案中,受试者表达由表1A、表1B、表1C、表2Ai或表2Aii、表2B或表16中的任一个的HLA等位基因编码的HLA分子,并且表位序列是HLA等位基因匹配的表位序列。

[0550] 在一些实施方案中,表位序列包括以下中的一个或多个或每一个:SAPPAQYEL、AVASKILGL、EYADVFHLY、DEFTPFDVV、VRIQPGQTF、SFRLFARTR、KFLPFQQF、VVQEGVLTA、RLDKVEAEV和FGADPIHSL。

[0551] 本文还提供了一种治疗或预防有需要的受试者的2019SARS-CoV 2感染的方法,其包括向受试者施用本文所述的药物组合物。

[0552] 在一些实施方案中,除了针对受试者的2019SARS-CoV 2病毒感染的一种或多种治疗剂之外,还施用药物组合物。在一些实施方案中,将药物组合物与以下组合施用:(a)具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;(b)编码2019SARS-CoV2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;或包含(a)或(b)的2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物。在一些实施方案中,2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段为SARS-CoV-2刺突蛋白或其片段。

[0553] 在一些实施方案中,在第一次施用2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物后1-10周施用所述药物组合物。在一些实施方案中,在第一次施用2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物后1-6周、1-6个月或1-2年施用所述药物组合物。在一些实施方案中,在施用2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物的同一天或同时施用所述药物组合物。在一些实施方案中,将药物组合物与以下共同配制:具有2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的氨基酸序列的多肽;或编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸。在一些实施方案中,药物组合物在施用2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物前,诸如在施用2019SARS-CoV 2刺突蛋白药物组合物前2-10周施用。在一些实施方案中,预防性地施用药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物每1、2、3、4、5、6周或更多周施用一次;或每1-7、7-14、14-21、21-28或28-35天施用一次;或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天施用一次。

[0554] 本文还提供了本文所述的组合物用于制备用于治疗或预防由2019SARS CoV-2病毒引起的呼吸道病毒感染的治疗剂的用途。

[0555] 本文还提供了本文所述的组合物或本文所述的药物组合物,其用作药剂。

[0556] 本文还提供了本文所述的组合物或本文所述的药物组合物,其用于治疗或预防由2019SARS CoV-2病毒引起的呼吸道病毒感染。

[0557] 本文提供了包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii或表2B的表位序列的抗原肽。本文还提供了一种编码抗原肽的多核苷酸和抗原肽,所述抗原肽包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii或表2B的表位序列。抗原肽和/或多核苷酸可以是重组的。抗原肽和/或多核苷酸可以是分离或纯化的。抗原肽可以是合成的或由多核苷酸表达。

[0558] 本文还提供了一种抗体或包含抗体的B细胞,所述抗体与包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii或表2B的表位序列的抗原肽结合。

[0559] 本文还提供了一种T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,所述TCR结合来自表1A或表1B且与根据表1A或表1B的对应MHC I类分子复合的表位序列。例如,TCR可与来自表1A的第2列(第1组)且与来自表1A的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1A的第4列(第2组)且与来自表1A的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1A的第6列(第3组)且与来自表1A的同一行中的第7列(第3组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1B的第2列(第1组)且与来自表1B的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1B的第4列(第2组)且与来自表1B的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。

[0560] 本文还提供了一种T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,所述TCR与来自表2Ai或表2Aii且与根据表2Ai或表2Aii的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表2Ai的第2列(第1组)且与来自表2Ai的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表2Ai的第4列(第2组)且与来自表2Ai的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。同样,TCR可与来自表2Aii左列且与来自表2Aii右列的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。

[0561] 本文提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii或表2B的表位序列的抗原肽。本文还提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用编码包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii或表2B的表位序列的抗原肽的多核苷酸和抗原肽。

[0562] 本文还提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用抗体或包含抗体的B细胞,所述抗体与包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii或表2B的表位序列的抗原肽结合。

[0563] 本文还提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,所述TCR结合来自表1A或表1B且与根据表1A或表1B的对应MHC I类分子复合的表位序列。

[0564] 例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第2列(第1组)且与来自表1A的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第2列(第1组)且与来自表1A的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第3列(第1组)的对应MHC I类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第4列(第2组)且与来自表1A的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第4列(第2组)且与来自表1A的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第5列(第2组)的对应MHC I类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第6列(第3组)且与来自表1A的同一行中的第7列(第3组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR

或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第6列(第3组)且与来自表1A的同一行中的第7列(第3组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第7列(第3组)的对应MHC I类分子。

[0565] 例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第2列(第1组)且与来自表1B的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第2列(第1组)且与来自表1B的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第3列(第1组)的对应MHC I类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第4列(第2组)且与来自表1B的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第4列(第2组)且与来自表1B的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第5列(第2组)的对应MHC I类分子。

[0566] 例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第2列(第1组)且与来自表2Ai的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第2列(第1组)且与来自表2Ai的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第3列(第1组)的对应MHC II类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第4列(第2组)且与来自表2Ai的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第4列(第2组)且与来自表2Ai的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第5列(第2组)的对应MHC II类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Aii左列且与来自表2Aii的同一行中的右列的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。

[0567] 在一个实施方案中,抗原肽是病毒抗原。在另一个实施方案中,抗原肽是未突变的过表达抗原。在一些实施方案中,病毒抗原来源于对外公开的关于病毒遗传信息的信息。在一些实施方案中,病毒抗原来源于对病毒基因组的分析,以预测用于T细胞活化的合适表位。在一些实施方案中,病毒抗原来源于在计算机处理器中实现的MHC-肽呈递预测算法中对病毒基因组序列的分析。在一些实施方案中,病毒抗原来源于在计算机处理器中实现的已通过机器学习软件训练的MHC-肽呈递预测算法中对病毒序列的分析,所述算法预测表位被MHC I类或MHC II类抗原结合和呈递的可能性。在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测因子为neonmhc2。

[0568] 在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测算法或MHC-肽呈递预测因子为NetMHCpan或NetMHCIIpan,并且另外,在MHC-肽呈递预测因子NetMHCpan或NetMHCIIpan中进一步分析以进行比较。在一些实施方案中,技术人员可使用隐马尔可夫模型(hidden markov model)方法进行MHC-肽呈递预测。在一些实施方案中,可利用肽预测模型MARIA。在一些实施方案中,所用的MHC-肽呈递预测算法或MHC-肽呈递预测因子不是NetMHCpan或NetMHCIIpan。在一些实施方案中,在计算机处理器中实现的MHC-肽呈递预测算法中分析病毒序列,其中MHC-肽

呈递预测因子为neonmhc1或neonmhc2,其分别指I类和II类结合预测。在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测因子模型为RECON,其基于表达、加工和结合能力来提供高品质的MHC-肽呈递预测。

[0569] 在一个方面,本文提供了一种治疗受试者的由冠状病毒引起的病毒性疾病的方法,其包括:向受试者施用包含一种或多种病毒肽抗原的组合物,其中病毒肽抗原被预测与受试者的MHC I类或MHC II类肽结合,并且被预测由抗原呈递细胞呈递至受试者的T细胞,使得在受试者体内引发抗病毒反应。在一些实施方案中,病毒抗原来源于在计算机处理器中实现的MHC-肽呈递预测算法中对病毒基因组序列的分析。在一些实施方案中,病毒抗原来源于在计算机处理器中实现的已通过机器学习软件训练的MHC-肽呈递预测算法中对病毒序列的分析,所述算法预测表位被MHC I类或MHC II类抗原结合和呈递的可能性。在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测因子为neonmhc2。在一些实施方案中,所述方法还包括在MHC-肽呈递预测模型中分析来源于病毒基因组的核酸序列,所述MHC-肽呈递预测模型包括在计算机处理器中实现的已通过机器学习软件训练的算法,其中MHC-肽呈递预测模型预测由病毒基因组编码的表位被MHC I类或MHC II类抗原结合和呈递的可能性。在一些实施方案中,所述方法还包括分析来自受试者的生物样品以鉴定MHC I类和MHC II类库,其中分析包括通过基因组或全外显子组测序或通过分析由HLA基因编码的蛋白质来进行分析。在一些实施方案中,所述方法还包括匹配由MHC-肽呈递预测模型预测的对由受试者的HLA基因编码的MHC I类或MHC II类肽具有高亲和力的表位,以及选择一种或多种肽,所述肽被预测以通过MHC-肽呈递预测模型排名的亲和力结合由受试者的HLA基因编码的MHC肽。在一些实施方案中,所选择的一种或多种肽已被预测以至少1000nM的亲和力结合由受试者的HLA基因编码的MHC肽。在一些实施方案中,所选择的一种或多种肽已被预测以至少500nM的亲和力结合由受试者的HLA基因编码的MHC I类肽。在一些实施方案中,所选择的一种或多种肽已被预测以至少1000nM的亲和力结合由受试者的HLA基因编码的MHC II类肽。

[0570] 在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测模型经过编程以提供特定表位或抗原肽与将肽呈递至T细胞受体的HLA等位基因结合的可能性的递减顺序的排名顺序。在一些实施方案中,选择具有最高结合可能性并且由HLA呈递的表位序列用于制备治疗剂。在一些实施方案中,HLA的选择可能受限于在受试者体内表达的HLA。在一些实施方案中,HLA的选择可基于等位基因在群体中的流行率(例如,较高的流行率)。在一些实施方案中,可基于肽(表位)与HLA等位基因(例如,目标HLA等位基因)结合并由其呈递的较高可能性来选择表位以用于制备治疗剂。在一些实施方案中,该%排名值可通过评价特定等位基因的查询肽得分与一组固定参考肽(对于I类和II类使用不同组的参考肽)相比的百分位数来确定。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前10%的表位。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前2%的表位。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前5%的表位。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前8%的表位。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前1%的表位。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前0.5%的表位。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前0.1%的表位。在一些实施方案中,可选择与HLA等位基因结合的可能性最高的前0.01%的表位。在一些实施方案中,截止值的选择可取决于如通过预测模型所确定的经过预测具有与HLA等位基因结合

的高可能性的表位的可用性和数量。

[0571] 在一些实施方案中,受试者可被病毒感染。在一些实施方案中,受试者可处于被病毒感染的风险中。在一些实施方案中,病毒为冠状病毒。在一些实施方案中,冠状病毒选自SARS病毒、MERS冠状病毒或2019SARS CoV-2病毒。在一些实施方案中,一种或多种病毒肽抗原包括包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表15或表16中的序列的至少8个连续氨基酸的肽。在一些实施方案中,一种或多种病毒肽抗原包括包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表15或表16中的序列的至少7个连续氨基酸的肽。在一些实施方案中,一种或多种病毒肽抗原包括包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表15或表16中的序列的至少6个连续氨基酸的肽。

[0572] 在一个实施方案中,抗原肽的长度在约5至约50个氨基酸之间。在另一个实施方案中,抗原肽的长度在约15至约35个氨基酸之间。在另一个实施方案中,抗原肽的长度为约15个氨基酸或更短。在另一个实施方案中,抗原肽的长度在约8与约11个氨基酸之间。在另一个实施方案中,抗原肽的长度为9或10个氨基酸。在一个实施方案中,抗原肽结合主要组织相容性复合物(MHC)I类。在另一个实施方案中,抗原肽以小于约500nM的结合亲和力结合MHC I类。

[0573] 在一个实施方案中,抗原肽的长度为约30个氨基酸或更短。在另一个实施方案中,抗原肽的长度在约6与约25个氨基酸之间。在另一个实施方案中,抗原肽的长度在约15与约24个氨基酸之间。在另一个实施方案中,抗原肽的长度在约9与约15个氨基酸之间。在一个实施方案中,抗原肽结合MHC II类。在另一个实施方案中,抗原肽以小于约1000nM的结合亲和力结合MHC II类。

[0574] 在一个实施方案中,抗原肽还包含侧接氨基酸。在另一个实施方案中,侧接氨基酸不是天然侧接氨基酸。在一个实施方案中,抗原肽与至少第二抗原肽连接。在另一个实施方案中,肽使用聚甘氨酸或聚丝氨酸接头连接。在另一个实施方案中,第二抗原肽以小于约1000nM的结合亲和力结合MHC I类或II类。在另一个实施方案中,第二抗原肽以小于约500nM的结合亲和力结合MHC I类或II类。在另一个实施方案中,两个表位均与人白细胞抗原(HLA)-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DP、HLA-DQ或HLA-DR结合。在另一个实施方案中,抗原肽结合I类HLA并且第二抗原肽结合II类HLA。在另一个实施方案中,抗原肽结合II类HLA并且第二抗原肽结合I类HLA。

[0575] 在一个实施方案中,抗原肽还包含增加体内半衰期、细胞靶向、抗原摄取、抗原加工、MHC亲和力、MHC稳定性或抗原呈递的修饰。在另一个实施方案中,修饰是与载体蛋白的缀合、与配体的缀合、与抗体的缀合、聚乙二醇化、聚唾液酸化HESy化、重组PEG模拟物、Fc融合、白蛋白融合、纳米颗粒附着、纳米颗粒封装、胆固醇融合、铁融合、酰化、酰胺化、糖基化、侧链氧化、磷酸化、生物素化、添加表面活性物质、添加氨基酸模拟物或添加非天然氨基酸,例如合成氨基酸或f-moc氨基酸、D-氨基酸、N-甲基氨基酸。在一个实施方案中,所靶向的细胞是抗原呈递细胞。在另一个实施方案中,抗原呈递细胞是树突细胞。在另一个实施方案中,使用DEC205、XCR1、CD197、CD80、CD86、CD123、CD209、CD273、CD283、CD289、CD184、CD85h、CD85j、CD85k、CD85d、CD85g、CD85a、CD141、CD11c、CD83、TSLP受体或CD1a标志物靶向树突细胞。在另一个实施方案中,使用CD141、DEC205或XCR1标志物靶向树突细胞。

[0576] 在一个实施方案中,本文提供了一种体内递送系统,其包含本文所述的抗原肽。在另一个实施方案中,递送系统包括细胞穿透肽、纳米颗粒封装、病毒样颗粒或脂质体。在另一个实施方案中,细胞穿透肽为TAT肽、单纯疱疹病毒VP22、转运素(transportan)或Antp。

[0577] 在一个实施方案中,本文提供了一种细胞,其包含本文所述的抗原肽。在另一个实施方案中,细胞是抗原呈递细胞。在另一个实施方案中,细胞是树突细胞。

[0578] 在一个实施方案中,本文提供了一种组合物,其包含本文所述的抗原肽。在另一个实施方案中,组合物包含至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29或至少30种包含表1A的表位的抗原肽。在另一个实施方案中,组合物包含至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29或至少30种包含表1B的表位的抗原肽。在另一个实施方案中,组合物包含至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29或至少30种包含表2B的表位的抗原肽。在另一个实施方案中,组合物包含2与20种之间的抗原肽。在另一个实施方案中,组合物还包含至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29或至少30种另外的抗原肽。在另一个实施方案中,组合物包含约4与约20种之间的另外的抗原肽。在另一个实施方案中,另外的抗原肽对冠状病毒具有特异性。

[0579] 在一个实施方案中,本文提供了一种多核苷酸,其编码本文所述的抗原肽。在另一个实施方案中,多核苷酸是RNA,任选地为自扩增RNA。在一些实施方案中,多核苷酸是DNA。在另一个实施方案中,RNA经过修饰以增加稳定性、增加细胞靶向性、增加翻译效率、佐剂性、细胞溶质可及性和/或降低细胞毒性。在另一个实施方案中,修饰是与载体蛋白的缀合、与配体的缀合、与抗体的缀合、密码子优化、增加的GC含量、掺入修饰核苷、掺入5'-帽或帽类似物,和/或掺入poly-A序列,例如未掩蔽的poly-A序列或破坏的poly-A序列,其中两个连续A序列区段通过接头连接。

[0580] 在一个实施方案中,本文提供了一种细胞,其包含本文所述的多核苷酸。

[0581] 在一个实施方案中,本文提供了一种载体,其包含本文所述的多核苷酸。在另一个实施方案中,多核苷酸可操作地连接至启动子。在另一个实施方案中,载体是自扩增RNA复制子、质粒、噬菌体、转座子、粘粒、病毒或病毒粒子。在另一个实施方案中,载体是腺相关病毒、疱疹病毒、慢病毒或其假型。

[0582] 在一个实施方案中,本文提供了一种体内递送系统,其包含本文所述的多核苷酸。在另一个实施方案中,递送系统包括球形核酸、病毒、病毒样颗粒、质粒、细菌质粒或纳米颗粒。

[0583] 在一个实施方案中,本文提供了一种细胞,其包含本文所述的载体或递送系统。在另一个实施方案中,细胞是抗原呈递细胞。在另一个实施方案中,细胞是树突细胞。在另一个实施方案中,细胞是未成熟的树突细胞。

[0584] 在一些实施方案中,本文提供了一种组合物,其包含至少一种本文所述的多核苷酸。在一些实施方案中,本文提供了一种组合物,其包含一种或多种本文所述的抗原肽与一种或多种2019SARS CoV-2疫苗(例如,基于mRNA的疫苗、基于DNA的疫苗、基于AAV的疫苗、基于蛋白质的疫苗)的组合。在一些实施方案中,本文提供了一种组合物,其包含编码至少一种本文所述的抗原肽的一种或多种多核苷酸与一种或多种2019SARS CoV-2疫苗(例如,基于mRNA的疫苗、基于DNA的疫苗、基于AAV的疫苗、基于蛋白质的疫苗)的组合。在一些实施方案中,本文提供了一种单一多核苷酸,其编码多于一种如本文所述的抗原肽。在一些实施方案中,本文提供了一种单一多核苷酸,其编码(i)至少一种如本文所述的抗原肽和(ii)2019SARS CoV-2蛋白(例如,S蛋白)和/或其免疫原性片段(例如,S蛋白的受体结合结构域(RBD))。在另一个实施方案中,组合物包含至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29或至少30种多核苷酸。在另一个实施方案中,组合物包含约2与约20种之间的多核苷酸。在另一个实施方案中,组合物还包含至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29或至少30种编码另外的抗原肽的另外的抗原多核苷酸。在另一个实施方案中,组合物包含约4与约20种之间的另外的抗原多核苷酸。在另一个实施方案中,多核苷酸与另外的抗原多核苷酸连接。在另一个实施方案中,多核苷酸使用编码聚甘氨酸或聚丝氨酸接头的核酸连接。

[0585] 在一个实施方案中,本文提供了一种T细胞受体(TCR),其能够结合至少一种本文所述的抗原肽。在另一个实施方案中,TCR能够在MHC I类或II类的情况下结合抗原肽。

[0586] 在一个实施方案中,本文提供了一种嵌合抗原受体,其包含:(i)T细胞活化分子;(ii)跨膜区;以及(iii)能够结合本文所述的抗原肽的抗原识别部分。在另一个实施方案中,CD3-ζ为T细胞活化分子。在另一个实施方案中,嵌合抗原受体还包含至少一个共刺激信号传导结构域。在另一个实施方案中,信号传导结构域是CD28、4-1BB、ICOS、OX40、ITAM或FcεRI-γ。在另一个实施方案中,抗原识别部分能够在MHC I类或II类的情况下结合抗原肽。在另一个实施方案中,嵌合抗原受体包含CD3-ζ、CD28、CTLA-4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、CD27、CD40L、Tim-3、A2aR或PD-1跨膜区。

[0587] 在一个实施方案中,本文提供了一种T细胞,其包含本文所述的T细胞受体或嵌合抗原受体。在一个实施方案中,T细胞是辅助T细胞或细胞毒性T细胞。

[0588] 在一个实施方案中,本文提供了一种核酸,其包含可操作地连接至编码本文所述的T细胞受体的多核苷酸的启动子。在另一个实施方案中,TCR能够在主要组织相容性复合物(MHC)I类或II类的情况下结合至少一种抗原肽。在一个实施方案中,核酸包含可操作地连接至编码本文所述的嵌合抗原受体的多核苷酸的启动子。在另一个实施方案中,抗原识别部分能够在主要组织相容性复合物(MHC)I类或II类的情况下结合至少一种抗原肽。

[0589] 在一个实施方案中,本文提供了一种抗体,其能够结合包含表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表15或表16的表位的肽。在一个实施方案中,本文提供了一种抗体,其能够结合包含表1B的表位的肽。在一个实施方案中,本文提供了一种抗体,其能够结合包含表2Ai或表2Aii的表位的肽。

[0590] 在一个实施方案中,本文提供了一种经修饰的细胞,其用本文所述的核酸转染或转导。在一个实施方案中,经修饰的细胞是T细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、NK-T细胞、TCR表达细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞或NK细胞。

[0591] 在一个实施方案中,本文提供了一种组合物,其包含本文所述的T细胞受体或嵌合抗原受体。在另一个实施方案中,组合物包含含有本文所述的T细胞受体或嵌合抗原受体的患者自体T细胞。在另一个实施方案中,组合物还包含免疫检查点抑制剂。在另一个实施方案中,组合物还包含至少两种免疫检查点抑制剂。在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂中的每一种抑制选自由以下组成的组的检查点蛋白:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CLIK1、CHK2、A2aR和B-7家族配体或其组合。在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂中的每一种与选自由以下组成的组的检查点蛋白的配体相互作用:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR和B-7家族配体或其组合。

[0592] 在一个实施方案中,组合物还包含免疫调节剂或佐剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂为共刺激配体、TNF配体、Ig超家族配体、CD28、CD80、CD86、ICOS、CD40L、OX40、CD27、GITR、CD30、DR3、CD69或4-1BB。在另一个实施方案中,免疫调节剂为至少一种受感染细胞提取物。在另一个实施方案中,受感染细胞对于需要组合物的受试者是自体的。在另一个实施方案中,受感染细胞已经历裂解或已暴露于UV辐射。在另一个实施方案中,组合物还包含佐剂。在另一个实施方案中,佐剂选自由以下组成的组:Poly(I:C)、Poly-ICLC、STING激动剂、1018ISS、铝盐、Amplivax、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、GM-CSF、IC30、IC31、咪喹莫特(Imiquimod)、ImuFact IMP321、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、JuvImmune、LipoVac、MF59、单磷酰脂质A、Montanide IMS1312VG、Montanide ISA 206VG、Montanide ISA 50V2、Montanide ISA 51VG、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ISA-TLR2激动剂、ONTAK、PepTel®.载体系统、PLG微粒、瑞喹莫德(resiquimod)、SRL172、病毒体和其他病毒样颗粒、YF-17D、VEGF trap、R848、β-葡聚糖、Pam3Cys、Pam3CSK4、丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物、马来酸酐的共聚物以及QS21刺激元。在另一个实施方案中,佐剂在向受试者施用时诱导体液。在另一个实施方案中,佐剂在向受试者施用时诱导1型辅助T细胞。

[0593] 在一个实施方案中,本文提供了一种抑制病毒感染的方法,其通过向有可能被病毒感染的受试者施用疫苗组合物来实现,所述疫苗组合物包含一种或多种包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii或表2B中所定义的表位的至少8个连续氨基酸的肽,所述方法包括使细胞与本公开的肽、多核苷酸、递送系统、载体、组合物、抗体或细胞接触。

[0594] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗病毒感染,尤其是冠状病毒感染,例如2019SARS CoV-2感染的方法,其通过增强或延长有需要的受试者的抗病毒反应来实现,所述方法包括向受试者施用本文所述的肽、多核苷酸、载体、组合物、抗体或细胞。

[0595] 在一个实施方案中,受试者是人。在另一个实施方案中,受试者患有病毒感染。在一个实施方案中,受试者被呼吸道病毒,诸如急性呼吸道病毒,例如SARS样病毒或MERS或MERS样病毒,或更具体地,2019SARS CoV-2毒株的冠状病毒感染。在一些实施方案中,受试者被2019SARS CoV-2冠状病毒感染。在一些实施方案中,受试者已可检测地被2019SARS CoV-2冠状病毒感染。在一些实施方案中,受试者是无症状的。在一些实施方案中,受试者是

有症状的。在一些实施方案中,未检测到受试者已被2019SARS CoV-2病毒或相关病毒感染,但受试者与受感染者非常接近、处于受感染区域或以其他方式处于感染风险中。

[0596] 在所述方法的一个实施方案中,施用肽。在另一个实施方案中,施用是全身性的。在所述方法的另一个实施方案中,施用多核苷酸,任选地施用RNA。在一个实施方案中,多核苷酸是肠胃外施用的。在一个实施方案中,多核苷酸是静脉内施用的。在另一个实施方案中,多核苷酸是皮内或肌内或皮下施用的。在一个实施方案中,多核苷酸是肌内施用的。在所述方法的一个实施方案中,施用细胞。在另一个实施方案中,细胞是T细胞或树突细胞。在另一个实施方案中,肽或多核苷酸包含抗原呈递细胞靶向部分。

[0597] 在一个实施方案中,肽、多核苷酸、载体、组合物或细胞在与另一疗法,诸如另一种抗病毒疗法并行施用之前施用。在另一个实施方案中,肽、多核苷酸、载体、组合物或细胞在另一种抗病毒疗法之前或之后施用。在另一个实施方案中,贯穿抗原肽、多核苷酸、载体、组合物或细胞疗法继续施用另一种抗病毒疗法。

[0598] 在所述方法的一个实施方案中,施用另外的剂。在另一个实施方案中,剂为化学治疗剂、免疫调节药物、免疫代谢调整药物、靶向疗法、辐射、抗血管生成剂或减少免疫抑制的剂。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用引发或促进CD4+T细胞免疫反应。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用引发或促进CD4+T细胞免疫反应和CD8+T细胞免疫反应。

[0599] 在另一个实施方案中,患者在接受抗原肽或核酸疫苗之前和/或期间接受化学治疗剂、免疫调节药物、免疫代谢调整药物、靶向疗法或辐射。在另一个实施方案中,自体T细胞从已接受至少一轮含抗原的T细胞疗法的患者获得。在另一个实施方案中,方法还包括过继性T细胞疗法。在另一个实施方案中,过继性T细胞疗法包含自体T细胞。在另一个实施方案中,自体T细胞靶向病毒抗原。在另一个实施方案中,过继性T细胞疗法还包含同种异体T细胞。在另一个实施方案中,同种异体T细胞靶向病毒抗原。

[0600] 在一个实施方案中,本文提供了一种评价治疗功效的方法,其包括:(i)在施用经修饰的细胞之前测量从受试者获得的第一样品中靶细胞的数量或浓度;(ii)在施用经修饰的细胞之后测量从受试者获得的第二样品中靶细胞的数量或浓度;以及(iii)确定与第一样品中靶细胞的数量或浓度相比,第二样品中靶细胞的数量或浓度的增加或减少。在另一个实施方案中,治疗功效通过监测以下来确定:临床结果;T细胞抗病毒活性的增加、增强或延长;与治疗前的数量相比,抗病毒T细胞或活化T细胞的数量的增加;B细胞活性;CD4 T细胞活性;或其组合。在另一个实施方案中,治疗功效通过监测生物标志物来确定。在另一个实施方案中,治疗效果通过T细胞的存在或通过指示T细胞炎症的基因签名的存在或其组合来预测。

[0601] 本文提供了一种药物组合物,其包含:一种或多种多肽,其具有表11和表12的第2列中所描绘的序列中的任一个的氨基酸序列;或一种或多种重组多核苷酸构建体,其各自编码具有表11和表12的第2列中所描绘的序列中的任一个的氨基酸序列的多肽。

[0602] 在一些实施方案中,一种或多种多肽包含具有表11和12的第2列中所描绘的序列中的任一个的氨基酸序列的至少2、3、4、5、6、7或8种不同多肽;或其中一种或多种重组多核苷酸构建体包含至少2、3、4、5、6、7或8种重组多核苷酸构建体,其各自编码具有表11和表12的第2列中所描绘的序列中的任一个的氨基酸序列的不同多肽。在一些实施方案中,药物组

合物包含至少8个重组多核苷酸串。在一些实施方案中,编码多种冠状病毒肽抗原的一个或多个重组多核苷酸串包含选自下组的序列:SEQ ID RS C1n、RS C2n、RS C3n、RSC4n、RS C5n、RS C6n、RS C7n和RS C8n中所描绘的序列,或与上述序列中的任一个具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%序列同一性的序列。在一些实施方案中,重组多核苷酸构建体包含mRNA。在一些实施方案中,重组多核苷酸构建体是mRNA。在一些实施方案中,药物组合物还包含一种或多种脂质组分。在一些实施方案中,一种或多种脂质包含脂质纳米颗粒(LNP)。在一些实施方案中,LNP封装重组多核苷酸构建体。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用药物组合物。

[0603] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的COVID的方法,其包括向受试者施用上文所述的药物组合物。在一些实施方案中,除了一种或多种针对COVID的治疗剂之外,还施用药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物与一种或多种具有2019SARS CoV-2刺突蛋白或其片段的氨基酸序列的多肽;或一种或多种编码2019SARS CoV-2刺突蛋白或其片段的重组多核苷酸构建体组合施用。在一些实施方案中,2019SARS-CoV-2刺突蛋白或其片段是SARS-CoV-2刺突蛋白或其片段。在一些实施方案中,在第一次施用2019SARS CoV-2刺突蛋白或其片段后2-10周施用药物组合物。在一些实施方案中,在第一次施用2019SARS-CoV-2刺突蛋白或其片段后1-6个月施用药物组合物。在一些实施方案中,在施用2019SARS CoV-2刺突蛋白或其片段的同时施用药物组合物。在一些实施方案中,在施用2019SARS CoV-2刺突蛋白或其片段前2-10周施用药物组合物。在一些实施方案中,在第一次施用包含SARS-CoV-2刺突蛋白或其编码多核苷酸的疫苗后2-10周施用药物组合物。在一些实施方案中,在第一次施用SARS-CoV-2刺突蛋白或其编码多核苷酸后1-6个月施用药物组合物。在一些实施方案中,在施用SARS-CoV-2刺突蛋白或其编码多核苷酸的同时施用药物组合物。在一些实施方案中,预防性地施用药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物每1、2、3、4、5、6或更多周施用一次。

[0604] 本文提供了本文所述的组合物中的任一种用于制备用于治疗或预防由2019SARS CoV-2病毒引起的呼吸道病毒感染的治疗剂的用途。

[0605] 在根据Markush组或其他替代组描述本公开的方面或实施方案的情况下,本公开不仅涵盖作为整体列出的整个组,而且还涵盖个别组的每个成员和主要组的所有可能的子组,以及缺少一个或多个组成员的主要组。本公开还设想在本公开的实施方案中明确排除任何组成员中的一个或多个。

附图说明

[0606] 图1A描绘了鉴定与产生针对本文所述的病毒表位的CD8+T细胞反应最相关的肽的方法的示例性流程图。

[0607] 图1B示出SARS-CoV 2基因组的图形表示。

[0608] 图2描绘了使用T细胞表位预测算法获得的结果的示例性图,所述算法应用于验证数据集中的I类肽-MHC等位基因对,并且将这些对的计算百分比排名与所报告的MHC结合测定结果进行比较。在MHC结合测定中具有二元“阳性”结果的肽-MHC等位基因对的百分比排名显著低于具有“阴性”结果的对。在更细化的阳性结果中,更强的测定结果(低<中<高)与显著更低的百分比排名相关。

[0609] 图3描绘了在人T细胞诱导测定中对来自2019SARS CoV-2的HLA-A02:01预测表位的实验验证。合成了被预测为HLA-A02:01的高结合物的23种肽(参见实施例8的表4)并且使用来自三个人供体的PBMC,在T细胞诱导中进行测定。如果通过pMHC多聚体技术确定至少一个供体对肽产生T细胞反应,则认为表位具有免疫原性。示出了使用来自实施例8的表4的肽的pMHC染色的代表性流式细胞术图。圈出了多聚体阳性群体,其中多聚体阳性CD8+T细胞的频率示出于各图的右上角。

[0610] 图4A描绘了被预测为MHC I类表位的指定肽的HLA等位基因的累积美国群体覆盖率(左图)和被预测为MHC II类表位的25聚体肽的HLA等位基因的累积美国群体覆盖率(右图)的示例性图。

[0611] 图4B描绘了来自个别2019SARS-CoV-2蛋白(或称为2019-CoV-2蛋白)的少量预测的多等位基因结合表位可实现广泛的群体覆盖率。上图分别示出美国、EUR和API群体的累积HLA-I覆盖率相对于所包括的针对M、N和S蛋白的优先HLA-I表位的数量。表6中示出对应于上图的肽序列。下图分别示出各群体的累积HLA-II覆盖率相对于所包括的针对M、N和S蛋白的优先HLA-II 25聚体的数量。表7中示出对应于下图的肽序列。

[0612] 图5描绘了对公开可用的蛋白质组学数据集的分析结果,其示出可用于优先考虑潜在的疫苗靶标的相对2019SARS CoV-2蛋白表达水平。重新分析了检查对2019SARS CoV-2感染(可替代地称为2019SARS CoV-2感染)的蛋白质组学反应的三个数据集,并且通过归一化为蛋白质长度的光谱计数来估算蛋白质丰度。在这些蛋白组体学研究中未检测到图中未示出的任何带标注的ORF。在所有三项研究中,核衣壳蛋白为2019SARS CoV-2感染期间丰度最高的蛋白质。

[0613] 图6A描绘了被描述为组1的串构建体的图形表示,还在表9和表11中描述。

[0614] 图6B提供了图6A中的构建体的详细和展开图。

[0615] 图7A描绘了被描述为组2的串构建体的图形表示,还在表10和表12中描述。

[0616] 图7B提供了图7A中的构建体的详细和展开图。

[0617] 图8Ai-图8Aii示出BNT mRNA疫苗诱导的T细胞在单个表位水平上的表征。所包括的数据示出三个不同参与者中的指定表位的表位反应性T细胞。疫苗包含封装于脂质纳米颗粒中的编码2019SARS COV-2的SARS-CoV-2刺突蛋白的mRNA。

[0618] 图8B示出通过流式细胞术针对细胞表面标志物CCR7、CD45RA、CD3、PD-1、CD38、HLA-DR、CD28和CD27分析的多聚体阳性CD8+细胞。

[0619] 图8C示出包括刺突蛋白S1和S2的mRNA疫苗,其中可与特异性MHC分子结合的指定表位区域由沿长度的实心形状指示,所述mRNA疫苗结合的对应HLA等位基因在下文指出。

[0620] 图8D示出在用不同剂量(如所示的10、20和30微克)的刺突蛋白mRNA疫苗接种患者后T细胞反应的时间过程。上图示出CD4+T细胞反应,其使用ELISPOT测定通过IFN-g表达来指示。下图示出CD8+T细胞反应,其使用ELISPOT测定通过IFN-g表达来指示。CEF和CEFT是对照CMV、EBV和流感池。

[0621] 图8E示出施用刺突蛋白mRNA疫苗(各自30微克)的老年群体中的CD4+T细胞和CD8+T细胞反应的时间过程。

[0622] 图9示出包含ORF-1ab表位的疫苗串的设计,其中具体使用基于MS的HLA-I裂解预测因子信息来对表位进行排序。该设计使用最少数量的接头序列。

[0623] 图10A示出用于在动物模型中验证串疫苗组合物的免疫原性的实验设计。

[0624] 图10B示出用以确定在体内施用时四个CorVac 2.0串的免疫原性的动物模型研究的代表性实验设置。5组(16只动物/在d14取出8-10只/在d28 8-10只)。

[0625] 图11A为刺突疫苗(BNT162b2)和CorVac 2.0的不同给药时间表的示意图。

[0626] 图11B描绘了用于确定在HLA-A02转基因小鼠中由不同配制比和剂量的CorVac 2.0串与BNT162b2引发的免疫反应的动物研究的示意图。

[0627] 图11C描绘了用于确定在表达人ACE2的转基因小鼠中由不同配制比和剂量的CorVac 2.0串与BNT162b2引发的免疫反应的动物研究的示意图。

[0628] 图12A展示了各种SARS CoV-2分离株中的刺突蛋白的序列变体和突变体,以及疫苗表位序列的相应图谱。

[0629] 图12B为示出随时间的刺突变异频率的图表。

[0630] 图13A展示了各种SARS CoV-2分离株中的核衣壳蛋白的序列变体和突变体,以及疫苗表位序列的相应图谱。

[0631] 图13B为示出随时间的核衣壳变异频率的图表。

[0632] 图14展示了各种SARS CoV-2分离株中的膜蛋白的序列变体和突变体,以及疫苗表位序列的相应图谱。

[0633] 图15展示了各种SARS CoV-2分离株中的NSP1蛋白的序列变体和突变体,以及疫苗表位序列的相应图谱。

[0634] 图16展示了各种SARS CoV-2分离株中的NSP2蛋白的序列变体和突变体,以及疫苗表位序列的相应图谱。

[0635] 图17展示了各种SARS CoV-2分离株中的NSP3蛋白的序列变体和突变体,以及疫苗表位序列的相应图谱。

[0636] 图18展示了各种SARS CoV-2分离株中的NSP4蛋白的序列变体和突变体,以及疫苗表位序列的相应图谱。

[0637] 图19A示出用于最大CD8和CD4 T细胞反应的CorVac 2.0-串设计。

[0638] 图19B显示RS-C7富含已知的ORF1ab T细胞表位并且避免了大多数所关注变体/目标变体(VOC/VOI)突变。

[0639] 图19C显示RS-C7富含已知的核衣壳和膜T细胞表位并且避免了大多数所关注变体/目标变体(VOC/VOI)突变。

[0640] 图20示出用以测试与MHC蛋白复合的多核苷酸串的肽呈递的所概述的示例性实验设置。

[0641] 图21描绘了示出通过质谱验证的示例性靶表位呈递的代表性数据;当表位在表达内源性HLA的A375细胞上表达时,在实验设置中为内源性的;当表位在表达外源性HLA的细胞中表达时,在实验设置中是合成的。

[0642] 图22示出通过上述方法使用质谱法鉴定的表位列表的图解表示。所鉴定的表位跨越病毒基因组,涵盖核衣壳蛋白、ORF1ab结构域和膜蛋白的表位。

[0643] 图23示出病毒核衣壳、ORF1ab和膜区域中的所有所鉴定的CorVac 2.0表位的图谱的表示。

[0644] 图24示出证明在BALB/C小鼠中Corvac 2.0串在第0天注射一次后从核衣壳区域引

发T细胞反应的代表性数据。通过elispot测定来确定免疫反应性T细胞(斑点数/1×10^6个细胞)。通过双因素ANOVA与Sidak氏多重比较检验确定统计学显著性。

[0645] 图25示出证明在BALB/C小鼠中Corvac 2.0串在第0天注射一次后从膜区域引发T细胞反应的代表性数据。通过elispot测定来确定免疫反应性T细胞(斑点数/1×10^6个细胞)。通过双因素ANOVA与Sidak氏多重比较检验确定统计学显著性。

[0646] 图26示出迄今为止测试的不同串的性能汇总的图形表示。与媒介物对照相比,星数与各串的免疫原性的统计学显著性成比例。

[0647] 图27示出证明在HLA-A2tg小鼠(表达人源化HLA-A02:01的小鼠)中Corvac 2.0串在第0天注射一次后引发对来自核衣壳区域的表位的T细胞反应的代表性数据。通过ELISpot测定来确定T细胞免疫反应性(斑点数/1×10^6个细胞)。通过双因素ANOVA与Sidak氏多重比较检验确定统计学显著性。数据来自注射串组合物后第28天的小鼠。

[0648] 图28示出证明在HLA-A2tg小鼠(表达人源化HLA-A02:01的小鼠)中Corvac 2.0串在第0天注射一次后引发对来自膜区域的表位的T细胞反应的代表性数据。通过ELISpot测定来确定T细胞免疫反应性(斑点数/1×10^6个细胞)。通过双因素ANOVA与Sidak氏多重比较检验确定统计学显著性。数据来自注射串组合物后第28天的小鼠。

[0649] 图29示出证明在HLA-A2tg小鼠(表达人源化HLA-A02:01的小鼠)中Corvac 2.0串在第0天注射一次后引发对来自ORF1ab区域的表位的T细胞反应的代表性数据。通过ELISpot测定来确定T细胞免疫反应性(斑点数/1×10^6个细胞)。通过双因素ANOVA与Sidak氏多重比较检验确定统计学显著性。数据来自注射串组合物后第28天的小鼠。

[0650] 图30为汇总了与媒介物对照相比,在HLA-A02转基因小鼠模型中测试的不同串的免疫原性的统计学显著性的图形表示,并且结果描绘于图27、图28和图29中。该表示表明RS-C7在HLA-A02转基因小鼠模型中在池中具有最多的T细胞反应。

[0651] 图31示出RS-C7串设计的图形表示,其示出如通过ELISpot测定所确定的引发免疫反应的串区和作为经过证实的过程并且使用质谱法由HLA呈递的表位。

[0652] 图32A示出串设计的图形表示,其中所编码的核衣壳序列尤其含有具有11个氨基酸重叠的平铺重叠的15-聚体表位序列。

[0653] 图32B示出串设计的图形表示,其中所编码的膜序列尤其含有具有11个氨基酸重叠的平铺的15-聚体序列。

[0654] 图32C示出串设计的图形表示,其中所编码的ORF 1ab序列尤其含有具有11个氨基酸重叠的平铺的15-聚体序列。

[0655] 图32D示出来自图10B中所示的实验设计的结果,其表明CorVac2.0串在BALB/C小鼠模型中不产生由ORF1ab区域造成的T细胞反应。相反,图29中所示的结果(左图,池11)、(右图,池12)表明CorVac2.0串确实在HLA-A02转基因小鼠模型中产生由ORF1ab区域造成T细胞反应。通过单因素ANOVA与Sidak氏多重比较检验确定统计学显著性。

[0656] 图32E为在BALB/C小鼠模型中测试的不同串的性能的汇总的图形表示,并且证明RS-C7在BALB/C小鼠模型中在池中具有最多的T细胞反应。RS-C7串在BALB/C小鼠模型中在池中产生最多的T细胞反应。

[0657] 图33为显示CorVac 2.0串C7表位与极少具有所关注变体的突变的区域重叠或不与其重叠的图形表示。

[0658] 图34A描绘了与使用根据图11A的指定给药时间表在指定时间点和血清稀释度下通过ELISA评估小鼠血清中S1结合抗体的B细胞反应相关的数据。

[0659] 图34B描绘了与使用根据图11A的指定给药时间表在指定时间点和血清稀释度下通过ELISA评估小鼠血清中NP结合抗体的B细胞反应相关的数据。

[0660] 图35示出如使用根据图11A的给药时间表所指示在用盐水对照(NaCl)、BNT162b2、C7串或组合处理(注射)后第14、21和35天的血清IgG浓度的ELISA结果。结果表明,在共同配制环境中包括CorVac 2.0不影响刺突特异性Ab产生。

[0661] 图36示出如使用根据图11A的给药时间表所指示在用盐水对照(NaCl)、BNT162b2、C7串或组合处理(注射)后第14、21和35天,使用通过含有SARS-CoV-2刺突蛋白的VSV包膜假分型的病毒颗粒进行的假病毒中和测试(pVNT)的结果。结果表明,CorVac 2.0不对针对SARS-CoV-2病毒蛋白(Wuhan毒株)的中和抗体的形成造成不利影响。

[0662] 图37A示出使用根据图11A的给药时间表,第35天的淋巴结表型分析结果。B细胞群由CD45+细胞群中的CD19+细胞%表示。活化B细胞的百分比通过IgD-CD3-CD4-CD8-细胞%确定;转换B细胞百分比通过活化B细胞/B220+IgM-CD19+CD138-细胞%确定;并且%GC B细胞通过群体中总CD45+细胞的活化B细胞/B220+IgM-CD19+CD138-细胞%确定。结果表明,在1:1共制剂中包括CorVac2.0不影响BNT162b2驱动的B细胞反应,并且略微增强所述反应。

[0663] 图37B示出使用根据图11A的给药时间表,第35天的淋巴结表型分析结果。结果表明,包括CorVac 2.0维持了淋巴结中Tfh细胞的频率。

[0664] 图38描绘了脾细胞的活化,所述脾细胞已使用根据图11A的给药时间表在第35天用存在于BNT162b2中的肽进行刺激,并且通过流式细胞术评估了大量T细胞群(左图)或CD4 T细胞(中图)或CD8 T细胞(右图)上活化标志物CD69的存在。结果表明,当用刺突肽(刺突1池)重新刺激时,T细胞的活化在具有BNT162b2的疫苗组(组2)中增加,并且在具有CorVac 2.0和BNT162b2两者的组(组4-7)中未受到抑制。

[0665] 图39描绘了脾细胞的活化,所述脾细胞已使用根据图11A的给药时间表在第35天用存在于BNT162b2中的肽进行刺激,并且通过流式细胞术评估了大量T细胞群(左图)或CD8 T细胞(中图)或CD4 T细胞(右图)上活化标志物IFN-γ的存在。结果表明,当用刺突肽(刺突1池)重新刺激时,T细胞的活化在具有BNT162b2的疫苗组(组2)中增加,并且在CD3 T细胞群和CD8 T细胞群中在具有CorVac 2.0和BNT162b2两者的组(组4-7)中未受到抑制,但在CD4 T细胞群中在任何组均未显著增加。

[0666] 图40描绘了脾细胞的活化,所述脾细胞已使用根据图11A的给药时间表在第35天用存在于BNT162b2中的肽进行刺激,并且通过流式细胞术评估了大量T细胞群(左图)或CD4 T细胞(中图)或CD8 T细胞(右图)上活化标志物CD69的存在。结果表明,当用刺突肽(刺突2池)重新刺激时,在给予在相同LNP中共同配制的BNT162b2的组(组5-7)中,T细胞的活化最显著地增加。

[0667] 图41A描绘了脾细胞的活化,所述脾细胞已使用根据图11A的给药时间表在第35天用存在于CorVac 2.0串中的核衣壳序列中所存在的肽进行刺激,并且通过流式细胞术评估了大量T细胞群(左图)或CD4 T细胞(中图)或CD8 T细胞(右图)上活化标志物CD69的存在。结果表明,当用核衣壳肽重新刺激时,在CD3 T细胞群和CD8 T细胞群中,具有CorVac 2.0(组3)以及分开配制和共同配制的BNT162b2和CorVac 2.0(组4和组5)的疫苗组中,T细胞的

活化增加,并且在CD4 T细胞群中适度增加。

[0668] 图41B描绘了脾细胞的活化,所述脾细胞已使用根据图11A的给药时间表在第35天用存在于CorVac 2.0串中的核衣壳序列中所存在的肽进行刺激,并且通过流式细胞术评估了大量T细胞群(左图)或CD8 T细胞(中图)或CD4 T细胞(右图)上功能标志物IFN-γ的存在。结果表明,当用核衣壳肽重新刺激时,在CD3 T细胞群和CD4 T细胞群中,具有CorVac 2.0(组3)和相同比率共同配制的BNT162b2和CorVac 2.0串(组5)的疫苗组中,T细胞中IFN-γ的产生增加,并且在CD8 T细胞群中适度增加。

[0669] 图42描绘了示出通过ELISpot测定在使用根据图11A的给药时间表的第35天的样品上得到的刺突(N端和C端)抗原特异性T细胞反应的结果。结果表明,添加CorVac 2.0不抑制Ag特异性刺突T细胞反应,并且通过1:1共同配制略微增强该反应。

[0670] 图43描绘了示出通过ELISpot测定在使用根据图11A的给药时间表的第35天的样品上得到的核衣壳、膜和Orf1ab抗原特异性T细胞反应的结果。结果表明,CorVac 2.0串反应在仅CorVac 2.0组中更强,但当CorVac 2.0串与BNT162b2组合时仍存在。

[0671] 图44描绘了使用根据图11A的给药时间表,在第14天和第35天,通过ELISPOT得到的单独或组合的BNT162b2和CorVac 2.0对抗刺突抗原T细胞反应的影响。本文所描绘的动力学研究表明,在所有组中,刺突T细胞反应在加强后增加。

[0672] 图45描绘了使用根据图11A的给药时间表,在第14天和第35天,加强剂量对CorVac 2.0免疫反应的影响。本文所描绘的动力学研究表明CorVac 2.0反应在加强后并不增加。

[0673] 图46描绘了在用同源肽组(如所述的刺突N端、刺突C端、核衣壳和膜)重新刺激后,通过流式细胞术测定的使用根据图11A的给药时间表由BNT162b2和CorVac 2.0引发的CD4和CD8反应的多功能性。通过IFNγ+IL-2+TNFα+的表达确定CD4和CD8 T细胞反应是多功能的。

[0674] 图47示出汇总了使用根据图11A的给药时间表在左列上指示的不同制剂对CD4/CD8细胞的刺突N端抗原特异性反应的影响的图形表示。与媒介物对照相比,星数与反应的统计学显著性和强度成比例。

[0675] 图48示出汇总了使用根据图11A的给药时间表在左列上指示的不同制剂对CD4/CD8细胞的刺突C端抗原特异性反应的影响的图形表示。与媒介物对照相比,星数与反应的统计学显著性和强度成比例。

[0676] 图49示出汇总了使用根据图11A的给药时间表在左列上指示的不同制剂对CD4/CD8细胞的核衣壳抗原特异性反应的影响的图形表示。与媒介物对照相比,星数与反应的统计学显著性和强度成比例。

[0677] 图50示出汇总了使用根据图11A的给药时间表在左列上指示的不同制剂对CD4/CD8细胞的膜抗原特异性反应的影响的图形表示。与媒介物对照相比,星数与反应的统计学显著性和强度成比例。

[0678] 图51描绘了用于确定在表达人ACE2的转基因小鼠中由不同配制比和剂量的CorVac 2.0串与BNT162b2引发的免疫反应的动物研究的示意图。

[0679] 图52示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其表明使用0.3μg剂量的分开配制的CorVac2.0进行加强增强了抗刺突IgG产生(在第56天量化)。单独的CorVac2.0略微加强抗刺突IgG产生,3:1分开配制加强抗刺突IgG产生并且包括多个剂量的分开配制的

CorVac2.0不对抗刺突IgG反应造成不利影响。

[0680] 图53示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其表明使用0.3μg剂量的分开配制的CorVac2.0进行加强增强了抗刺突IgG产生(如在第56天通过光学密度(OD)所测量)。单独的CorVac2.0略微加强抗刺突IgG产生,3:1分开配制加强抗刺突IgG产生并且包括多个剂量的分开配制的CorVac2.0不对抗刺突IgG反应造成不利影响。

[0681] 图54示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其表明随时间推移的抗刺突IgG动力学。在所有CorVac2.0变异下,第三加强增加了抗刺突IgG。

[0682] 图55示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其展示了使用指定血清稀释度在指定天数时血清中的抗刺突IgG水平。

[0683] 图56示出来自图51中描绘的动物研究的假病毒中和测试(pVNT)数据,其表明包括CorVac2.0在用指定给药方案处理后的指定天数不对中和滴度造成不利影响。pVNT是使用通过含有SARS-CoV-2刺突蛋白的VSV包膜假分型的病毒颗粒以指定稀释度进行的。

[0684] 图57示出使用来自图51中描绘的动物研究的PBL获得的四聚体染色数据,其示出对指定膜和指定刺突表位或表位组合具有特异性的CD8+T细胞的百分比,表明添加CorVac2.0不影响抗刺突反应。

[0685] 图58示出使用来自图51中描绘的动物研究的PBL获得的四聚体染色数据,其示出对指定刺突表位具有特异性的CD8+T细胞的百分比,表明添加CorVac2.0不影响抗刺突反应。

[0686] 图59示出来自图51中描绘的动物研究的斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数,表明在第三加强针中添加CorVac2.0作为单独制剂略微改善了抗刺突T细胞反应。单独的CorVac2.0略微加强抗刺突T细胞反应,3:1和9:1分开配制略微加强抗刺突T细胞反应,并且包括多个剂量的分开配制的CorVac2.0不对抗刺突T细胞反应造成不利影响。

[0687] 图60示出来自图51中描绘的动物研究的斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数,表明在1个加强剂量下观察到弱抗核衣壳反应,并且多个剂量的分开配制的BNT162b2+CorVac2.0导致反应增加。在具有一次CorVac2.0加强的K18-hACE2小鼠中观察到对核衣壳的弱反应。还观察到随着CorVac2.0剂量数目的增加,抗核衣壳反应增加。

[0688] 图61示出来自图51中描绘的动物研究的斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数,表明在作为加强剂的分开配制组下观察到最强的抗膜反应;多个剂量的分开配制的BNT162b2+CorVac2.0导致反应增加。在分开配制的条件下观察到最强的抗膜反应。观察到随着CorVac2.0剂量数目的增加,抗膜反应增加。

[0689] 图62示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其中将收获的腹股沟淋巴结(引流淋巴结(dLN))解剖,并且在用指定方案处理后确定活细胞计数。移除三个活力为0%的样品(G5、G7、G9)。数据证明,含有CorVac2.0加强与BNT162b2的组合的组展示出活LN细胞计数的增加。

[0690] 图63示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其中将收获的淋巴结解剖,并且在用指定方案处理后确定指定细胞群的细胞计数作为CD45.2细胞的百分比。数据证明了用分开配制的CorVac2.0+BNT162处理的组中生发中心(GC)细胞和CD27+记忆B细胞增加的趋势。

[0691] 图64A示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其中将收获的淋巴结解剖,并且在用指定方案处理后确定指定细胞群的细胞计数作为CD45.2细胞的百分比。数据证明,在用分开配制的CorVac2.0+BNT162处理的组中,类别转换的B细胞略高。

[0692] 图64B示出来自图51中描绘的动物研究的数据,其中将收获的淋巴结解剖,并且在用指定方案处理后确定指定细胞群的总细胞计数。数据证明,在用分开配制的CorVac2.0+BNT162处理的组中,类别转换的B细胞略高。

[0693] 图65示出从收获的淋巴结样品获得的来自图51中描绘的动物研究的四聚体特异性染色数据,其示出对刺突或膜表位具有特异性的CD8+T细胞的百分比。还描绘了示出中央记忆T细胞、效应记忆T细胞、初始T细胞和效应T细胞的百分比作为刺突阳性CD8 T细胞的百分比的图。在CorVac2.0处理组中观察到分化略微较少的细胞。

[0694] 图66描绘了用于确定HLA-A02转基因小鼠中由不同配制比和剂量的CorVac 2.0串与BNT162b2引发的免疫反应的动物研究的示意图。

[0695] 图67A示出来自图66中描绘的动物研究的斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第14天每1×10^6个细胞形成的斑点数,表明CorVac2.0在最高剂量下诱导最强的免疫反应。

[0696] 图67B示出来自图66中描绘的动物研究的斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第35天每1×10^6个细胞形成的斑点数,表明通过包括CorVac2.0增强了刺突T细胞反应。1ug剂量产生最强的反应。

[0697] 图67C示出来自图66中描绘的动物研究的斑点形成测定,其示出随着时间推移每1×10^6个细胞形成的斑点数。加强后观察到对所有区域的T细胞反应得到改善。

[0698] 图67D示出来自图66中描绘的动物研究的共培养斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第35天每1×10^6个细胞形成的斑点数。在CD4 T细胞和CD8 T细胞中观察到刺突反应。刺突CD8 T细胞比CD4 T细胞表现出更多的细胞因子分泌和脱粒。

[0699] 图67E示出来自图66中描绘的动物研究的共培养斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第35天每1×10^6个细胞形成的斑点数。在CD4 T细胞和CD8 T细胞中观察到膜反应并且在最高剂量时最强。在CD4 T细胞和CD8 T细胞中观察到IL2分泌。

[0700] 图67F示出来自图66中描绘的动物研究的斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数。CorVac2.0不对刺突反应造成不利影响。单独的CorVac2.0加强了刺突反应。使用单独的CorVac2.0的加强增加了刺突反应。在包括CorVac2.0的情况下未观察到刺突反应的统计学显著变化。在最高剂量组中观察到最强的膜反应。在最高剂量的单独CorVac2.0中观察到最强的N反应。在单独的CorVac2.0和分开配制的3:1剂量中观察到最强的Orf1ab反应。

[0701] 图67G示出来自图66中描绘的动物研究的共培养斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数。在CD4 T细胞和CD8 T细胞中观察到刺突反应并且一些刺突反应通过包括CorVac2.0得以加强。

[0702] 图67H示出来自图66中描绘的动物研究的共培养斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数。在较高剂量的CorVac2.0条件下,多功能刺突CD4 T细胞和CD8T细胞略有增强。

[0703] 图67I示出来自图66中描绘的动物研究的共培养斑点形成测定,其示出在用指定

方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数。在CD8 T细胞中观察到更强的膜反应。

[0704] 图67J示出来自图66中描绘的动物研究的共培养斑点形成测定,其示出在用指定方案处理后第56天每1×10^6个细胞形成的斑点数。观察到多功能膜CD4 T细胞和CD8 T细胞。

[0705] 图68A示出来自图66中描绘的动物研究的表型分析数据,其中将收获的淋巴结解剖,并且在用指定方案处理后第14天确定指定细胞群的细胞计数作为CD45.2细胞的百分比。记忆B细胞:CD3-IgD-IgM-CD27+;活化B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-;转换B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-B220+IgM-CD19+CD138-。GC B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-B220+IgM-CD19+CD138-CD95+CD38-。

[0706] 图68B示出来自图66中描绘的动物研究的表型分析数据,其中将收获的淋巴结解剖,并且在用指定方案处理后第35天确定指定细胞群的细胞计数作为CD45.2细胞的百分比。记忆B细胞:CD3-IgD-IgM-CD27+;活化B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-;转换B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-B220+IgM-CD19+CD138-。GC B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-B220+IgM-CD19+CD138-CD95+CD38-。将CorVac2.0添加至BNT162b2略微增强了类别转换B细胞和GC B细胞。CorVac2.0导致Tfh细胞略微增加。

[0707] 图68C示出来自图66中描绘的动物研究的表型分析数据,其中将收获的淋巴结解剖,并且在用指定方案处理后第56天确定指定细胞群的细胞计数作为CD45.2细胞的百分比。记忆B细胞:CD3-IgD-IgM-CD27+;活化B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-;转换B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-B220+IgM-CD19+CD138-。GC B细胞:IgD-CD3-CD4-CD8-B220+IgM-CD19+CD138-CD95+CD38-。与无加强相比,通过单独CorVac2.0的加强增强了B细胞反应。CorVac2.0与BNT162b2的组合并不显著影响B细胞反应。

[0708] 图69示出评价CorVac 2.0疫苗在健康人受试者中的安全性的示例性临床研究设计。

[0709] 图70示出评价CorVac 2.0疫苗在免疫功能受损的人受试者中的安全性的示例性临床研究设计。

[0710] 图71示出评价CorVac 2.0疫苗在免疫功能受损的人受试者中的安全性的示例性临床研究设计。

[0711] 图72展示了如右侧指示的各种SARS CoV-2分离株中的刺突蛋白的序列变体和突变体。数据表明,由于选择压力,刺突蛋白被推定为高度突变的。

[0712] 图73展示了如右侧指示的各种SARS CoV-2分离株中的核衣壳(N)和膜(M)蛋白的序列变体和突变体,以及由CorVac 2.0编码的疫苗表位序列的相应图谱。数据表明,CorVac2.0疫苗序列极少受N、M中的变异突变影响。

[0713] 图74展示了如右侧指示的各种SARS CoV-2分离株中的ORF 1ab的序列变体和突变体,以及由CorVac 2.0编码的疫苗表位序列的相应图谱。数据表明,CorVac2.0疫苗序列极少受ORF1ab中的变异突变影响。

[0714] 图75A示出示例性CorVac2.0 RS-C7串的图谱表示,其描绘了串中含有的接头、SEC结构域、跨膜(TM)结构域和病毒表位,包括核衣壳表位、ORF1ab表位和膜表位。

[0715] 图75B示出示例性CorVac2.0 RS-C7串的图谱表示,其描绘了串中含有的如通过质谱(MS)所呈现的所观察到的病毒表位,包括核衣壳表位、ORF1ab表位和膜表位。

[0716] 图76示出用于优化候选ORF1ab序列的排序的基于MS的HLA-I裂解预测因子的表示,添加尽可能少的接头同时保留有效的表位裂解(顶部)和针对GSS接头背景优化的18个ORF1ab表位。

[0717] 图77A-C示出示例性CorVac2.0 RS-C7串的图谱表示。针对CorVac 2.0选择的抗原极少发生突变:在所有WHO指定的变体中,RS-C7仅受3种突变的影响,使得绝大多数表位保持不变。如图77B-C中所示,即使在高度突变的奥密克戎变体中,也仅有一个突变影响CorVac 2.0串(与刺突蛋白中~39个氨基酸变化相反)。

[0718] 图78A-78B示出针对刺突蛋白的抗体浓度的动力学。

[0719] 图79描绘了RS C7的示例性结构,并且绘示了在设计CorVac2.0串时考虑的某些因素。如图79中所用,"计数"是指与蛋白质序列的指定残基重叠的pMHC等位基因对的数量。可通过参考表位的数据库(例如,例如在实验研究中观察到和/或预测到的表位的数据库)来确定计数。如图79中所用,"熵"是指香农熵(Shannon entropy),并且是守恒水平的量度(其中熵越低表示越守恒)。

[0720] 图80A描绘了存在于示例性CorVac 2.0串(例如,RS C7串)中的表位,所述表位通过质谱观察到,如通过MHC复合物加工和呈递的。

[0721] 图80B描绘了通过质谱观察到的一个示例性表位(表19的表位23)的数据。

[0722] 图81描绘了在K18-hACE2小鼠中测试各种BNT162b2+CorVac2.0串给药方案的免疫原性的研究设计。

[0723] 图82A-82B示出在从图81中描绘的实验中收集的血清样品中随时间测量的抗刺突蛋白、IgG浓度。通过ELISA测量IgG浓度。误差条表示平均值的标准误差。

[0724] 图83A-83B示出在从图81中描绘的实验中收集的血清样品中测量的中和滴度。使用假病毒中和测定,使用包含来自Wuhan毒株的SARS-CoV-2S蛋白的假病毒测量中和滴度。

[0725] 图84描绘了用于在叙利亚仓鼠中测量单独施用或与编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA组合施用的CorVac2.0串的功效的实验方案。

[0726] 图85示出来自图84中描绘的研究的结果。具体地,图85示出在用SARS-CoV-2(Wuhan毒株)攻击后仓鼠体重的变化。

[0727] 图86示出用于对刺突特异性B细胞和T细胞进行克隆型分析的示例性方案。

[0728] 图87汇总了在施用以下的动物中观察到的T细胞克隆型:(i)两个剂量的编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA(BNT162b2)或(ii)两个剂量的编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA和一个剂量的CorVac2.0(串C7)。圆圈对应于具有相同克隆型的样品,其中相同"克隆型簇"中的克隆型(即,具有相似序列的克隆型)用连接点的线表示。如图中所示,CorVac2.0构建体的施用增加了朝向更高克隆扩增的趋势,但不对克隆性造成不利影响。

[0729] 图88示出评价CorVac 2.0疫苗在健康人受试者中的安全性的示例性临床研究设计。"刺突Vac"是指编码SARS-CoV-2S蛋白并且包含稳定预融合构象的一个或多个突变(例如,本文所公开的或本领域中已知的一个或多个突变)的RNA;在示例性临床研究设计中,施用二价疫苗,所述二价疫苗包含编码Wuhan毒株的SARS-CoV-2S多肽和包含BA.4/5奥密克戎变体所特有的一个或多个突变(例如,本文所公开的一个或多个突变)的SARS-CoV-2S多肽的RNA。[a]如果表现出可接受的耐受性并且不满足停止/暂停规则,则可继续向受试者进一步给药或开放新队列。[b]示例性SpikeVac二价为BNT162b2二价(Wuhan+OMI BA.4/BA.5)。缩写:

d＝天数;h＝小时;FIH＝首次在人体上;IRC＝内部审查委员会;N＝受试者数量;OMI＝奥密克戎;WT＝野生型。试验群体:18-55岁健康志愿者,所述志愿者先前接种过至少三个剂量的任何经授权的COVID19 RNA疫苗(在第1次随诊前至少4个月必须已施用最后一次COVID19 RNA疫苗剂量)。在随机分组前60天或更长时间感染SARS-CoV-2的受试者不被排除在试验之外。

具体实施方式

[0730] 本文描述了基于病毒表位的新型治疗剂和疫苗。因此,本文所述的本公开提供了可用于例如刺激对病毒抗原的免疫反应的肽、编码肽的多核苷酸和肽结合剂,以产生用于治疗或预防病毒感染的免疫原性组合物或疫苗。

[0731] 定义

[0732] 为了便于理解本公开,下文定义了多个术语和短语。

[0733] “病毒抗原”是指由病毒编码的抗原。所述抗原包括但不限于冠状病毒诸如COVID19的抗原。

[0734] 在本公开全篇中,“结合数据”结果可根据“IC50”表示。IC50是结合测定中所测试肽的浓度,在所述浓度下观察到经标记的参考肽的结合的50％抑制。鉴于运行测定的条件(即,限制HLA蛋白和经标记的参考肽浓度),这些值接近K_D值。用于确定结合的测定是本领域中熟知的并且在例如PCT公布WO 94/20127和WO 94/03205,以及其他出版物诸如Sidney等人,Current Protocols in Immunology 18.3.1(1998);Sidney等人,J.Immunol.154:247(1995);以及Sette等人,Mol.Immunol.31:813(1994)中详细描述。可替代地,结合可相对于参考标准肽的结合来表示。例如,可基于其IC_{50},相对于参考标准肽的IC_{50}。结合也可使用其他测定系统来确定,所述系统包括使用活细胞的那些系统(例如,Ceppellini等人,Nature 339:392(1989);Christnick等人,Nature352:67(1991);Busch等人,Int.Immunol.2:443(1990);Hill等人,J.Immunol.147:189(1991);del Guercio等人,J.Immunol.154:685(1995))、使用去污剂溶解物的无细胞系统(例如,Cerundolo等人,J.Immunol21:2069(1991))、固定化的纯化MHC(例如,Hill等人,J.Immunol.152,2890(1994);Marshall等人,J.Immunol.152:4946(1994))、ELISA系统(例如,Reay等人,EMBO J.11:2829(1992))、表面等离子共振(例如,Khilko等人,J.Biol.Chem.268:15425(1993))、高通量可溶相测定(Hammer等人,J.Exp.Med.180:2353(1994))以及I类MHC稳定或组装的测量(例如,Ljunggren等人,Nature 346:476(1990);Schumacher等人,Cell 62:563(1990);Townsend等人,Cell 62:285(1990);Parker等人,J.Immunol.149:1896(1992))。

[0735] 当用于论述表位时,术语“衍生”是“制备”的同义词。衍生表位可来自天然来源,或其可根据本领域中的标准方案合成。合成表位可包含人工氨基酸残基“氨基酸模拟物”,诸如天然存在的L氨基酸残基或非天然存在的氨基酸残基诸如环己基丙氨酸的D异构体。衍生或制备的表位可以是天然表位的类似物。

[0736] “稀释剂”包括无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水还是药物组合物的稀释剂。盐水溶液以及右旋糖和甘油水溶液也可用作例如注射溶液中的稀释剂。

[0737] “表位”是分子诸如一级、二级和三级肽结构的集体特征和电荷,所述集体特征和

电荷共同形成由例如免疫球蛋白、T细胞受体、HLA分子或嵌合抗原受体识别的位点。可替代地,表位可以是参与特定免疫球蛋白的识别的一组氨基酸残基,或在T细胞的情况下,T细胞受体蛋白、嵌合抗原受体和/或主要组织相容性复合物(MHC)受体识别所必需的那些残基。表位可通过从天然来源分离来制备,或其可根据本领域中的标准方案合成。合成表位可包含人工氨基酸残基"氨基酸模拟物",诸如天然存在的L氨基酸残基或非天然存在的氨基酸残基诸如环己基丙氨酸的D异构体。在本公开全篇中,表位在一些情况下可称为肽或肽表位。

[0738] 应理解,包含本文所述的表位或类似物以及另外的氨基酸的蛋白质或肽仍在本公开的范围内。在某些实施方案中,肽包含抗原片段。

[0739] 在某些实施方案中,本公开的肽的长度存在限制。当包含本文所述的表位的蛋白质或肽包含与天然序列具有100%同一性的区域(即,一系列连续的氨基酸残基)时,出现长度受限的实施方案。为了避免例如在整个天然分子上读取表位的定义,对与天然肽序列具有100%同一性的任何区域的长度存在限制。因此,对于包含本文所述的表位和与天然肽序列具有100%同一性的区域的肽,与天然序列具有100%同一性的区域通常具有以下长度:小于或等于600个氨基酸残基、小于或等于500个氨基酸残基、小于或等于400个氨基酸残基、小于或等于250个氨基酸残基、小于或等于100个氨基酸残基、小于或等于85个氨基酸残基、小于或等于75个氨基酸残基、小于或等于65个氨基酸残基以及小于或等于50个氨基酸残基。在某些实施方案中,本文所述的"表位"由具有与天然肽序列具有100%同一性的区域的肽构成,所述区域具有至少51个氨基酸残基,以任何增量减少至5个氨基酸残基;例如50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6或5个氨基酸残基。

[0740] "人白细胞抗原"或"HLA"是人I类或II类主要组织相容性复合物(MITC)蛋白(参见,例如,Stites等人,IMMUNOLOGY,第8版,Lange Publishing,Los Altos,Calif.(1994))。

[0741] 如本文所用,"HLA超型或HLA家族"描述了基于共享肽结合特异性分组的HLA分子的集合。将对携带某些氨基酸基序的肽共享某种相似的结合亲和力的HLA I类分子分组为此类HLA超型。术语HLA超家族、HLA超型家族、HLA家族和HLA xx样分子(其中"xx"指示特定HLA类型)是同义词。

[0742] 术语"相同的"或百分比"同一性"在两种或更多种肽序列或抗原片段的上下文中是指当在比较窗口上进行比较和比对以获得最大对应性(如使用序列比较算法或通过手动比对和目视检查所测量的)时相同的或具有指定百分比的相同氨基酸残基的两种或更多种序列或子序列。

[0743] "免疫原性"肽或"免疫原性"表位或"肽表位"是包含等位基因特异性基序的肽,使得所述肽将结合HLA分子并且诱导细胞介导的反应或体液反应,例如细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、辅助T淋巴细胞(HTL)和/或B淋巴细胞反应。因此,本文所述的免疫原性肽能够与适当的HLA分子结合并且随后诱导对肽的CTL(细胞毒性)反应或HTL(和体液)反应。

[0744] 如本文所用,"嵌合抗原受体"或"CAR"是指抗原结合蛋白,在所述抗原结合蛋白中包括免疫球蛋白抗原结合结构域(例如,免疫球蛋白可变结构域)和T细胞受体(TCR)恒定结构域。如本文所用,TCR多肽的"恒定结构域"包括近膜TCR恒定结构域,并且还可包括TCR跨膜结构域和/或TCR细胞质尾。例如,在一些实施方案中,CAR为二聚体,其包括包含与TCR-β

恒定结构域连接的免疫球蛋白重链可变结构域的第一多肽和包含与TCRα恒定结构域连接的免疫球蛋白轻链可变结构域(例如,1c或2\.可变结构域)的第二多肽。在一些实施方案中,CAR为二聚体,其包括包含与TCRα恒定结构域连接的免疫球蛋白重链可变结构域的第一多肽和包含与TCRβ恒定结构域连接的免疫球蛋白轻链可变结构域的第二多肽。

[0745] 短语“分离的”或“生物纯的”是指物质大致上或基本上不含在物质天然状态下通常伴随它的组分。因此,本文所述的肽不含有一些或所有通常与其原位环境中的肽相关的物质。“分离的”表位是指不包括衍生出所述表位的抗原的整个序列的表位。通常,“分离的”表位不具有与其附接的产生在天然序列的整个长度上具有100%同一性的序列的另外的氨基酸残基。天然序列可以是衍生出表位的序列,诸如病毒抗原。因此,术语“分离的”是指物质从其原始环境(例如,如果其是天然存在的,则为自然环境)中移除。例如,存在于活动物体内的天然存在的多核苷酸或肽不是分离的,但与天然系统中的一些或所有共存物质分离的相同多核苷酸或肽是分离的。此类多核苷酸可以是载体的一部分,和/或此类多核苷酸或肽可以是组合物的一部分,并且仍是“分离的”,因为此类载体或组合物不是其自然环境的一部分。RNA分子包括本文所述的DNA分子的体内或体外RNA转录物,并且还包括合成产生的此类分子。

[0746] “主要组织相容性复合物”或“MHC”是在负责生理免疫反应的细胞相互作用的控制中发挥作用的基因簇。在人中,MHC复合物也称为人白细胞抗原(HLA)复合物。对于MHC和HLA复合物的详细描述,参见Paul,FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY,3.sup.RD ED.,Raven Press,New York(1993)。

[0747] “天然”或“野生型”序列是指在自然界中发现的序列。此类序列本质上可包含更长的序列。

[0748] “T细胞表位”应理解为是指肽序列,所述肽序列可以肽呈递MHC分子或MHC复合物的形式被I类或II类MHC分子结合,并且随后以此形式分别被细胞毒性T淋巴细胞或T辅助细胞识别并结合。

[0749] “受体”应理解为是指能够结合配体的生物分子或分子分组。受体可用于在细胞、细胞形成物或生物体中传递信息。受体包含至少一个受体单元,例如,其中各受体单元可由蛋白质分子组成。受体具有与配体的结构互补的结构并且可与配体复合为结合配偶体。该信息尤其通过配体在细胞表面上复合后受体的构象变化来传递。在一些实施方案中,受体应理解为尤其是指能够与配体形成受体/配体复合物的MHC I类和II类的蛋白质,尤其是具有合适长度的肽或肽片段。

[0750] “配体”应理解为是指具有与受体的结构互补的结构并且能够与此受体形成复合物的分子。在一些实施方案中,配体应理解为是指在其氨基酸序列中具有合适的长度和合适的结合基序的肽或肽片段,使得肽或肽片段能够与MHC I类或MHC II类的蛋白质形成复合物。

[0751] 在一些实施方案中,“受体/配体复合物”还应理解为是指包括I类或II类肽呈递或肽片段呈递MHC分子的“受体/肽复合物”或“受体/肽片段复合物”。

[0752] “主要组织相容性复合物(MHC)的蛋白质或分子”、“MHC分子”、“MHC蛋白质”或“HLA蛋白质”应理解为是指能够结合由蛋白质抗原的蛋白水解裂解产生的肽并且呈递潜在淋巴细胞表位(例如,T细胞表位和B细胞表位)、将所述表位转运至细胞表面并将其呈递给特定

细胞(尤其是细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞或B细胞)的蛋白质。基因组中的主要组织相容性复合物包含遗传区域,所述遗传区域在细胞表面上表达的基因产物对于结合和呈递内源性抗原和/或外来抗原极为重要并且因此对于调节免疫过程极为重要。主要组织相容性复合物被分类为编码不同蛋白质的两个基因组,即MHC I类分子和MHC II类分子。两种MHC类别的细胞生物学和表达模式适应于这些不同的作用。

[0753] 术语“肽”和“肽表位”在本说明书中与“寡肽”可互换使用,以表示通常通过相邻氨基酸残基的a-氨基与羧基之间的肽键相互连接的一系列残基。

[0754] “合成肽”是指从非天然来源获得的肽,例如是人造的。此类肽可使用诸如化学合成或重组DNA技术的方法产生。“合成肽”包括“融合蛋白”。

[0755] “PanDR结合”肽、“PanDR结合表位”是结合多于一个HLA II类DR分子的分子家族的成员。

[0756] “药学上可接受的”是指通常无毒的、惰性的和/或生理上相容的组合物或组合物的组分。

[0757] “药物赋形剂”或“赋形剂”包括诸如佐剂、载剂、pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、润湿剂、防腐剂等物质。“药物赋形剂”是药学上可接受的赋形剂。术语“基序”是指具有限定长度的氨基酸序列中的残基模式,例如长度少于约15个氨基酸残基或长度少于约13个氨基酸残基的肽,例如对于I类HLA基序为约8至约13个氨基酸残基(例如,8、9、10、11、12或13个)并且对于II类HLA基序为约6至约25个氨基酸残基(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个),所述基序被特定HLA分子识别。基序对于由给定人HLA等位基因编码的各HLA蛋白通常是不同的。这些基序在其主要和次要锚定残基的模式方面有所不同。在一些实施方案中,MHC I类基序识别长度为9、10或11个氨基酸残基的肽。

[0758] “超基序”是由两个或更多个HLA等位基因编码的HLA分子共享的肽结合特异性。在一些实施方案中,本文所述的携带超基序的肽被两种或更多种HLA抗原以高或中等亲和力(如本文所定义)识别。

[0759] 如本文所用,术语“天然存在的”是指物体可在自然界中找到的事实。例如,存在于生物体(包括病毒)中并且可来自自然界中的来源的并且并非在实验室中人为有意修饰的肽或核酸是天然存在的。

[0760] 根据本公开,术语“疫苗”涉及在施用后诱导免疫反应(例如,细胞或体液免疫反应)的药物制剂(药物组合物)或产品,所述免疫反应识别并攻击病原体或患病细胞(诸如感染病毒的细胞)。疫苗可用于预防或治疗疾病。

[0761] “保护性免疫反应”或“治疗性免疫反应”是指对来源于病原性抗原(例如,病毒抗原)的抗原的CTL和/或HTL反应,所述反应以某种方式预防或至少部分地遏制疾病症状、副作用或进展。免疫反应还可包括已通过刺激辅助T细胞促进的抗体反应。

[0762] “抗原加工”或“加工”是指将多肽或抗原降解成加工产物,所述加工产物是所述多肽或抗原的片段(例如,多肽降解成肽),并且将这些片段中的一个或多个与MHC分子缔合(例如,通过结合)以用于由细胞(例如,抗原呈递细胞)呈递给特定T细胞。

[0763] “抗原呈递细胞”(APC)是在其细胞表面呈递与MHC分子缔合的蛋白质抗原的肽片段的细胞。一些APC可活化抗原特异性T细胞。专业抗原呈递细胞通过吞噬作用或通过受体介导的胞吞作用在内化抗原方面非常有效,并且随后在其膜上展示与II类MHC分子结合的

抗原片段。T细胞识别抗原呈递细胞膜上的抗原II类MHC分子复合物并与其相互作用。随后抗原呈递细胞产生另外的共刺激信号,导致T细胞活化。共刺激分子的表达是专业抗原呈递细胞的决定性特征。

[0764] 专业抗原呈递细胞的主要类型是树突细胞、巨噬细胞、B细胞和某些活化的上皮细胞,所述树突细胞具有最广泛的抗原呈递范围,并且可能是最重要的抗原呈递细胞。

[0765] 树突细胞(DC)是通过MHC II类和I类抗原呈递途径将周边组织中捕获的抗原呈递给T细胞的白细胞群。众所周知,树突细胞是免疫反应的有效诱导物,并且这些细胞的活化是诱导抗病毒免疫的关键步骤。

[0766] 树突细胞便利地分类为"未成熟"细胞和"成熟"细胞,这可用作区分两种已充分表征的表型的简单方法。然而,这种命名法不应解释为排除所有可能的中间分化阶段。

[0767] 未成熟树突细胞被表征为具有高的抗原摄取和加工能力的抗原呈递细胞,其与Fey受体和甘露糖受体的高表达有关。成熟表型的典型特征在于这些标志物的表达较低,但负责T细胞活化的细胞表面分子(诸如I类和II类MHC)、粘附分子(例如CD54和CD11)和共刺激分子(例如CD40、CD80、CD86和4-1BB)的表达较高。

[0768] 术语"残基"是指通过酰胺键或酰胺键模拟物掺入肽或蛋白质中的氨基酸残基或氨基酸模拟物残基,或编码氨基酸或氨基酸模拟物的核酸(DNA或RNA)。

[0769] 用于描述肽或蛋白质的命名法遵循惯例,其中氨基位于各氨基酸残基的左侧(氨基端或N端)并且羧基位于右侧(羧基端或C端)。当在肽表位中提及氨基酸残基位置时,所述位置以氨基至羧基的方向编号,其中位置一是位于表位或可以作为其一部分的肽或蛋白质的氨基末端的残基。

[0770] 在代表本公开的所选具体实施方案的式中,除非另外说明,否则氨基端基团和羧基端基团(尽管未具体示出)呈在生理pH值下将呈现的形式。在氨基酸结构式中,每个残基通常由标准三字母或单字母名称表示。氨基酸残基的L型由大写单字母或三字母符号的大写首字母表示,并且具有D型的氨基酸残基的D型由小写单字母或小写三字母符号表示。然而,当使用三字母符号或全名而不使用大写字母时,其可指L氨基酸残基。甘氨酸不具有不对称碳原子并且简称为"Gly"或"G"。本文所示的肽的氨基酸序列通常使用标准单字母符号表示。(A,丙氨酸;C,半胱氨酸;D,天冬氨酸;E,谷氨酸;F,苯丙氨酸;G,甘氨酸;H,组氨酸;I,异亮氨酸;K,赖氨酸;L,亮氨酸;M,甲硫氨酸;N,天冬酰胺;P,脯氨酸;Q,谷氨酰胺;R,精氨酸;S,丝氨酸;T,苏氨酸;V,缬氨酸;W,色氨酸;以及Y,酪氨酸。)

[0771] 术语"多核苷酸"和"核酸"在本文中可互换使用并且是指任何长度的核苷酸的聚合物,并且包括DNA和RNA,例如mRNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、经修饰的核苷酸或碱基和/或其类似物,或可通过DNA或RNA聚合酶掺入聚合物中的任何底物。在一些实施方案中,多核苷酸和核酸可以是体外转录的mRNA。在一些实施方案中,所施用的多核苷酸是mRNA。

[0772] 术语"相同的"或百分比"同一性"在两种或更多种核酸或多肽的上下文中是指当比较和比对(在必要时引入空位)以获得最大对应性时(不将任何保守性氨基酸取代视为序列同一性的一部分)相同的或具有指定百分比的相同核苷酸或氨基酸残基的两种或更多种序列或子序列。可使用序列比较软件或算法或通过目视检查来测量百分比同一性。可用于获得氨基酸或核苷酸序列比对的各种算法和软件是本领域中熟知的。这些算法和软件包括

但不限于BLAST、ALIGN、Megalign、BestFit、GCG Wisconsin Package以及其变型。在一些实施方案中,本文所述的两种核酸或多肽基本上相同是指当比较和比对以获得最大对应性时,所述两种核酸或多肽具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%,并且在一些实施方案中至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%的核苷酸或氨基酸残基同一性,如使用序列比较算法或通过目视检查所测量的。在一些实施方案中,同一性存在于长度为至少约10、至少约20、至少约40-60个残基、至少约60-80个残基或在其之间的任何整数值的序列区域上。在一些实施方案中,同一性存在于长于60-80个残基,诸如至少约80-100个残基的区域上,并且在一些实施方案中,序列在被比较的序列的全长,诸如核苷酸序列的编码区上是基本上相同的。

[0773] “保守性氨基酸取代”是其中一个氨基酸残基被具有相似侧链的另一氨基酸残基置换的取代。本领域中已定义了具有相似侧链的氨基酸残基的家族,包括碱性侧链(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷的极性侧链(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、β-分支侧链(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。例如,苯丙氨酸取代酪氨酸是保守取代。鉴定不消除肽功能的核苷酸和氨基酸保守取代的方法是本领域中熟知的。

[0774] 如本文所用,术语“载体”是指能够在宿主细胞中递送并且通常表达一种或多种目标基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸DNA或RNA表达载体、质粒、粘粒或噬菌体载体、与阳离子缩合剂缔合的DNA或RNA表达载体以及封装于脂质体中的DNA或RNA表达载体。

[0775] “分离的”多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是呈自然界中未发现的形式的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物。分离的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物包括已纯化至所述多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物不再处于其在自然界中发现的形式的程度的那些多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物。在一些实施方案中,多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物基本上是纯的。在一个实施方案中,“多核苷酸”涵盖包含在PCR或定量PCR反应中扩增的多核苷酸的PCR或定量PCR反应。

[0776] 如本文所用,术语“基本上纯的”是指至少50%纯的(即,不含污染物)、至少90%纯的、至少95%纯的、至少98%纯的或至少99%的物质。

[0777] 术语“受试者”是指任何动物(例如,哺乳动物),包括但不限于人、非人灵长类动物、犬科动物、猫科动物、啮齿动物等,所述动物是特定治疗的接受者。通常,术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,是指人受试者。

[0778] 术语“有效量”或“治疗有效量”或“治疗效果”是指有效“治疗”受试者或哺乳动物的疾病或病症的治疗剂的量。治疗有效量的药物具有治疗效果,并且因此可预防疾病或病症的发展;减缓疾病或病症的发展;减缓疾病或病症的进展;在一定程度上缓解与疾病或病症相关的一种或多种症状;降低发病率和死亡率;提高生活质量;或此类效果的组合。

[0779] 术语“治疗(treating/treatment)”或“以治疗(to treat)”或“缓解(alleviating)”或“以缓解(to alleviate)”均是指1)治愈、减缓已诊断病理性疾患或病症、减轻其症状和/或中断其进展的治疗性措施,和2)预防或减缓所靶向的病理性疾患或病

症的发展的防治性或预防性措施。因此,需要治疗的受试者包括已患有该病症的那些受试者;易患该病症的那些受试者;以及要预防该病症的那些受试者。

[0780] 如在本公开和实施方案中所用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“所述”包括复数形式。

[0781] 术语“治疗剂”是指用于治疗或预防疾病或疾患,诸如病毒感染(例如,在一些实施方案中为冠状病毒感染)的组合物。例如,在一些实施方案中,治疗剂是或包含疫苗。在一些实施方案中,治疗剂可以是药物,例如小分子药物。可向有需要的受试者施用治疗剂,以预防疾病或感染,或减少或缓解与疾病相关的一种或多种症状。治疗剂还可被认为治疗疾病的至少一种症状。

[0782] 应理解,诸如“包含(comprises/comprised/comprising)”和类似术语的术语可具有美国专利法赋予的含义;例如,所述术语可意指“包括(includes/included/including)”和类似术语;并且诸如“基本上由……组成(consisting essentially of/consists essentially of)”的术语具有美国专利法赋予的含义,例如,所述术语允许未明确列举的元素,但排除现有技术中发现的或影响本公开的基本或新型特征的元素。本文中的任何内容均不旨在为承诺。

[0783] 如在本文中诸如“A和/或B”的短语中所用,术语“和/或”旨在包括A和B;A或B;A(单独);以及B(单独)。同样,如在诸如“A、B和/或C”的短语中所用,术语“和/或”旨在涵盖以下实施方案中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0784] 术语“2019SARS-CoV 2”当例如指病毒时,包括但不限于2019SARS-CoV 2病毒及其任何突变体或变体。2019SARS-CoV 2病毒的变体或简单地说此处所指的变体可意指相对于最初测序的2019SARS-CoV 2病毒株(例如,Wuhan毒株)发生突变的病毒株。突变可存在于编码区,例如刺突蛋白编码区、核衣壳蛋白编码区或任何病毒蛋白编码区中。突变可处于病毒基因组中,其改变或有可能改变所述病毒的感染力和/或毒力。

[0785] 2019SARS-CoV 2变体包括但不限于下表中的变体:

[0786] 表A-示例性2019SARS-CoV 2变体

名称	SNP	附注
	orf1ab:T1001I orf1ab:A1708D orf1ab:I2230T del:11288:9 del:21765:6 del:21991:3 S:N501Y S:A570D S:P681H S:T716I S:S982A S:D1118H Orf8:Q27* Orf8:R52I Orf8:Y73C N:D3L N:S235F	最初为与具有 N501Y、P681H 和许多其他突变的所关注变体相关的 UK 谱系。Pangolin 将 B.1.1.7 分配给具有 17 个定义 B.1.1.7 SNP 中的至少 5 个的序列
α (B.1.1.7; 20I; S.501Y.V1)	S:H69- S:V70- S:Y144- S:N501Y S:A570D S:D614G S:P681H S:T716I S:S982A S:D1118H ORF1a:T1001I ORF1a:A1708D ORF1a:I2230T ORF1a:S3675- ORF1a:G3676- ORF1a:F3677- N:D3L N:R203K N:G204R N:S235F	2020 年 12 月 14 日宣布，此变体似乎已出现和/或最初在英格兰东南部传播。

[0787]

名称	SNP	附注
	ORF1b:P314L ORF8:Q27* ORF8:R52I ORF8:Y73C	
β (B.1.351；20H；S.501Y.V2)	E:P71L N:T205I orf1a:K1655N S:D80A S:D215G S:K417N S:A701V S:N501Y S:E484K	最初在南非发现并且由所关注的新变体501Y.V2 定义的谱系 Pangolin 将 B.1.351 分配给具有 9 个定义 B.1.351 SNP 中的至少 5 个的序列
	S:D80A S:D215G S:L241- S:L242- S:A243- S:K417N S:E484K S:N501Y S:D614G S:A701V ORF3a:Q57H ORF1a:T265I ORF1a:K1655N ORF1a:K3353R ORF1a:S3675- ORF1a:G3676- ORF1a:F3677- N:T205I ORF1b:P314L E:P71L	2020 年 12 月宣布，20H (β，V2)起源于南非和/或最初在南非传播
δ (B.1.617.2；21A；21A/S:478K)	S:T19R S:L452R S:T478K S:P681R S:D950N ORF3a:S26L M:I82T ORF7a:V82A ORF7a:T120I N:D63G N:R203M N:D377Y	以具有生物学意义的变体 S:P681R 和 S:L452R 流通的谱系，首次在印度和有印度旅行史的国际病例中检测到。 Pangolin 将 B.1.617.2 分配给具有 15 个定义 B.1.617.2 SNP 中的至少 5 个的序列
	S:T19R S:E156- S:F157- S:R158G	2020 年底在印度首次检测到 B.1.617，并且其似乎迅速传播

[0788]

名称	SNP	附注
	S:L452R S:T478K S:D614G S:P681R S:D950N ORF1b:P314L ORF1b:P1000L M:I82T N:D63G N:R203M N:D377Y ORF3a:S26L ORF7a:V82A ORF7a:T120I	
γ (B.1.1.28.1；P.1；20J；S.501Y.V3)	orf1ab:S1188L orf1ab:K1795Q del:11288:9 S:L18F S:T20N S:P26S S:D138Y S:R190S S:K417T S:E484K S:N501Y S:H655Y S:T1027I orf3a:G174C orf8:E92K N:P80R	在巴西首次发现具有生物学意义的变体 E484K、N501Y 和 K417T 的谱系 Pangolin 将 P.1 分配给具有 17 个定义 P.1 SNP 中的至少 10 个的序列
	S:L18F S:T20N S:P26S S:D138Y S:R190S S:K417T S:E484K S:N501Y S:D614G S:H655Y S:T1027I S:V1176F ORF3a:S253P ORF1a:S1188L ORF1a:K1795Q ORF1a:S3675- ORF1a:G3676- ORF1a:F3677- N:P80R	2021 年 1 月宣布，起源于巴西和/或最初在巴西传播，并且尤其与亚马逊州马瑙斯市 (Manaus, Amazonas)有关

[0789]

名称	SNP	附注
	N:R203K N:G204R ORF1b:P314L ORF1b:E1264D ORF8:E92K	
ε (21C； 20C/S:452R)	S:S13I S:W152C S:L452R S:D614G ORF1a:I4205V ORF1b:D1183Y	首次在加利福尼亚发现并且频率似乎有所增加
η (B.1.525； 21D； 20A/S:484K)	orf1ab:L4715F S:Q52R S:E484K S:Q677H S:F888L E:L21F E:I82T del:11288:9 del:21765:6 del:28278:3	包括具有生物学意义的变体 E484K、Q677H、F888L 和与 B.1.1.7 类似的一组缺失的国际谱系。
	S:Q52R S:A67V S:H69- S:V70- S:Y144- S:E484K S:D614G S:Q677H S:F888L ORF1b:P314F N:S2- N:D3Y N:A12G N:T205I M:I82T ORF1a:T2007I ORF1a:S3675- ORF1a:G3676- ORF1a:F3677- E:L21F ORF6:F2-	似乎出现于 2020 年底，并且截至 2021 年 3 月，已在北美、欧洲、亚洲、非洲和澳大利亚检测到
ι (B.1.526； 21F； 20C/S:484K)	S:L5F S:T95I S:D253G S:E484K S:D614G S:A701V ORF1b:P314L	主要在美国发现，尤其在纽约州，并且似乎出现在 2020 年底。 主要在纽约流通，但少数输出至其他国家的谱系。以刺突突变 T95I 和 D253G 以及其他突变为特征。最常见的刺突突变模式为 L5F T95I D253G E484K D614G A701V，

[0790]

名称	SNP	附注
	ORF1b:Q1011H ORF3a:P42L ORF3a:Q57H ORF1a:T265I ORF1a:L3201P ORF1a:S3675- ORF1a:G3676- ORF1a:F3677- N:P199L N:M234I ORF8:T11I	其中较小部分具有 S477N 而不是 E484K。 刺突突变 E484K 存在于约一半的该谱系中 (截至 2021-02-10)
κ (B.1.617.1; 21B; 21A/S:154K)	S:E154K S:L452R S:E484Q S:D614G S:P681R S:Q1071H ORF1b:P314L ORF1b:G1129C ORF1b:M1352I ORF1b:K2310R ORF1b:S2312A N:R203M N:D377Y M:I82S ORF3a:S26L ORF1a:T1567I ORF1a:T3646A ORF7a:V82A	主要为具有 484Q 的印度谱系 2020 年底在印度首次检测到 B.1.617，并且其似乎迅速传播
λ (C.37; 21G; B.1.1.1.37)	S:G75V S:T76I S:R246- S:S247- S:Y248- S:L249- S:T250- S:P251- S:G252- S:D253N S:L452Q S:F490S S:D614G S:T859N ORF1a:T1246I ORF1a:P2287S ORF1a:F2387V ORF1a:L3201P ORF1a:T3255I ORF1a:G3278S	秘鲁、智利、美国和德国谱系。 似乎在 2020 年底在南美洲出现。早期序列主要来自秘鲁和智利。

[0791]

名称	SNP	附注
	ORF1a:S3675- ORF1a:G3676- ORF1a:F3677- ORF1b:P314L N:P13L N:R203K N:G204R N:G214C	
μ (B.1.621; 21H)	S:T95I S:Y144S S:Y145N S:R346K S:E484K S:N501Y S:D614G S:P681H S:D950N ORF1a:T1055A ORF1a:T1538I ORF1a:T3255I ORF1a:Q3729R ORF1b:P314L ORF1b:P1342S N:T205I ORF3a:Q57H ORF3a:V256I ORF3a:N257Q ORF3a:P258* ORF8:T11K ORF8:P38S ORF8:S67F	主要在哥伦比亚且具有若干刺突突变的谱系。 似乎在 2021 年初在南美洲出现。
奥密克戎 (B.1.1.529)	del:6513:3 del:11283:9 nuc:C241T ORF1A:K856R nuc:C3037T nuc:T5386G ORF1A:A2710T ORF1A:T3255I ORF1A:P3395H ORF1A:I3758V nuc:T13195C ORF1B:P314L nuc:C15240T ORF1B:I1566V S:A67V S:T95I S:G339D S:S371L	在许多国家检测到的具有大量刺突蛋白突变的谱系。从最初检测以来，出现了许多奥密克戎变体，包括 BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4、BA.5 和 BA.2.75 (本表中所示的突变对应于 BA.1 奥密克戎变体)。 2021 年 11 月 24 日从南非首次向 WHO 报告。

[0792]

名称	SNP	附注
	S:S373P S:K417N S:N440K S:G446S S:S477N S:T478K S:E484A S:Q493R S:G496S S:Q498R S:N501Y S:T547K S:D614G S:H655Y S:N679K S:P681H S:N764K S:D796Y S:N856K S:Q954H S:N969K nuc:C25000T E:T9I M:D3G M:Q19E M:A63T nuc:A27259C nuc:C27807T N:RG203KR	

[0793] 在一些实施方案中,测序方法可用于鉴定病毒特异性表位。根据本公开可使用任何合适的测序方法,例如下一代测序(NGS)技术。第三代测序方法可能会在未来取代NGS技术,以加快该方法的测序步骤。为澄清起见:在本公开的上下文中,术语“下一代测序”或“NGS”是指所有新型高通量测序技术,其与称为Sanger化学的“常规”测序方法相反,通过将整个基因组断裂成小块而沿着整个基因组平行地随机读取核酸模板。此类NGS技术(也称为大规模平行测序技术)能够在极短时间内(例如1-2周内,例如1-7天内或少于24小时内)递送全基因组、外显子组、转录组(基因组的所有转录序列)或甲基化组(基因组的所有甲基化序列)的核酸序列信息并且原则上允许单细胞测序方法。可在本公开的上下文中使用可商购获得的或文献中提及的多个NGS平台,例如WO 2012/159643中详细描述的那些平台。

[0794] 在某些实施方案中,本文所述的病毒表位肽分子可包含但不限于约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、约26、约27、约28、约29、约30、约31、约32、约33、约34、约35、约36、约37、约38、约39、约40、约41、约42、约43、约44、约45、约46、约47、约48、约49、约50、约60、约70、约80、约90、约100、约110、约120个或更多个以及其中可推导的任何范围的氨基酸残基。在特定实施方案中,病毒表位肽分子等于或小于100个氨基酸。

[0795] 在一些实施方案中,本文所述的MHC I类的病毒表位肽的长度为13个残基或更短,并且通常由约8与约11个之间的残基,尤其9或10个残基组成。在一些实施方案中,本文所述的MHC II类的病毒表位肽的长度为9-24个残基。

[0796] 可以若干种方式设计更长的病毒蛋白表位肽。在一些实施方案中,当预测或已知HLA结合肽时,更长的病毒蛋白表位肽可由以下组成(1)个别结合肽,其中各对应肽的N端和C端具有2-5个氨基酸的延伸;或(2)一些或所有结合肽与各结合肽的延伸序列的连结。在一些实施方案中,假定使用更长的肽以允许患者细胞进行内源性加工并且可导致更有效的抗原呈递和T细胞反应的诱导。在一些实施方案中,可使用两种或更多种肽,其中肽重叠并且平铺在较长的病毒表位肽上。

[0797] 在一些实施方案中,病毒表位肽和多肽结合HLA蛋白(例如,HLA I类或HLA II类)。在特定实施方案中,病毒表位肽或多肽具有至少小于5000nM、至少小于500nM、至少小于100nM、至少小于50nM或更小的IC_{50}。

[0798] 在一些实施方案中,本文所述的病毒蛋白表位肽可呈溶液形式、是冻干的或可呈晶体形式。

[0799] 在一些实施方案中,本文所述的病毒蛋白表位肽可通过重组DNA技术或化学合成来合成地制备,或可来自天然来源,诸如天然病毒。表位可个别地合成或者直接或间接地接合在肽中。尽管本文所述的病毒表位肽将基本上不含其他天然存在的宿主细胞蛋白及其片段,但在一些实施方案中,肽可合成地缀合以接合至天然片段或颗粒。

[0800] 在一些实施方案中,本文所述的病毒蛋白表位肽可以广泛多种方式制备。在一些实施方案中,可根据常规技术在溶液中或在固体支撑物上合成肽。各种自动合成器可商购获得并且可根据已知方案使用。(参见,例如,Stewart&Young,Solid Phase Peptide Synthesis,2D.ED.,Pierce Chemical Co.,1984)。此外,可使用化学连接来接合个别肽以产生仍在本公开的范围内的更大的肽。

[0801] 可替代地,可使用重组DNA技术,其中将编码肽的核苷酸序列插入表达载体中,转化或转染到适当的宿主细胞中,并且在适合表达的条件下培养。这些程序通常是本领域中已知的,如Sambrook等人,MOLECULAR CLONING,A LABORATORY MANUAL,Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(1989)中一般性地描述的。因此,包含本文所述的一个或多个表位或由其组成的重组肽可用于呈递适当的T细胞表位。

[0802] 在一个方面,本文所述的本公开还提供了包含一种、至少两种或多于两种病毒表位肽的组合物。在一些实施方案中,本文所述的组合物含有至少两种不同的肽。在一些实施方案中,至少两种不同的肽衍生自相同的多肽。不同的多肽意指肽因长度、氨基酸序列或两者而异。肽衍生自已知或已发现含有病毒特异性表位的任何多肽。

[0803] 病毒表位多核苷酸

[0804] 编码本文所述的肽中的每一种的多核苷酸也在本公开的范围内。如本领域普通技术人员所理解的,由于遗传密码的冗余,各种核酸可编码相同的肽。这些核酸中的每一个均落入本公开的范围内。本公开的该实施方案包括DNA和RNA,例如mRNA,并且在某些实施方案中包括DNA和RNA的组合。在一个实施方案中,mRNA是自扩增mRNA。(Brito等人,Adv.Genet.2015;89:179-233)。应理解,编码本文所述的肽的任何多核苷酸均落入本公开的范围内。

[0805] 术语“RNA”包括“mRNA”并且在一些实施方案中涉及“mRNA”。术语“mRNA”是指“信使-RNA”并且涉及通过使用DNA模板产生并编码肽或多肽的“转录物”。通常,mRNA包含5’-UTR、蛋白质编码区和3’-UTR。mRNA在细胞内和体外仅具有有限的半衰期。在一个实施方案中,mRNA是自扩增mRNA。在本公开的上下文中,可通过从DNA模板体外转录来产生mRNA。体外转录方法是技术人员已知的。例如,存在多种可商购获得的体外转录试剂盒。

[0806] 可根据需要修饰RNA的稳定性和/或翻译效率。例如,可通过一种或多种具有RNA的稳定作用和/或增加其翻译效率的修饰来稳定RNA并增加其翻译。此类修饰描述于例如PCT/EP2006/009448、PCT/EP15/073180和PCT/EP2015/065357中,其中的每一个均以引用方式并入本文。为了增加根据本公开使用的RNA的表达,可在编码区,即编码所表达的肽或蛋白质的序列内对其进行修饰,而不改变所表达的肽或蛋白质的序列,以便增加GC含量以增加mRNA稳定性并且进行密码子优化,从而增强细胞中的翻译。

[0807] 在本公开中所用的RNA的上下文中,术语“修饰”包括非天然存在于所述RNA中的RNA的任何修饰。在本公开的一个实施方案中,根据本公开使用的RNA不具有未加帽的5’-三磷酸酯。此类未加帽的5’-三磷酸酯的移除可通过用磷酸酶处理RNA来实现。根据本公开的RNA可具有经修饰的核糖核苷酸以便增加其稳定性和/或降低细胞毒性。例如,在一个实施方案中,在根据本公开使用的RNA中,胞苷可由5-甲基胞苷取代;5-甲基胞苷部分或完全取代胞苷,例如完全取代胞苷。可替代地或另外地,在一个实施方案中,在根据本公开使用的RNA中,尿苷可由经修饰的尿苷取代。在一些实施方案中,假尿苷或1-甲基假尿苷;假尿苷或1-甲基假尿苷部分或完全取代尿苷,例如完全取代尿苷。

[0808] 在一个实施方案中,术语“修饰”涉及提供具有5’-帽或5’-帽类似物的RNA。术语“5’-帽”是指存在于mRNA分子的5’-末端的帽结构,并且通常由通过不常见的5’至5’三磷酸酯键联连接至mRNA的鸟苷核苷酸组成。在一个实施方案中,该鸟苷在7-位置被甲基化。术语“常规5’-帽”是指天然存在的RNA 5’-帽,即7-甲基鸟苷帽(m G)。在本公开的上下文中,术语“5’-帽”包括类似于RNA帽结构并且被修饰以在体内和/或细胞中具有稳定RNA和/或增强RNA(在与其附接时)的翻译的能力的5’-帽类似物。

[0809] 在某些实施方案中,向有需要的受试者施用编码病毒表位的mRNA。在一个实施方案中,本公开提供了包含修饰核苷的RNA、寡核糖核苷酸和多聚核糖核苷酸分子、包含它们的基因疗法载体、包含它们的基因疗法方法和基因转录沉默方法。在一个实施方案中,待施用的mRNA包含至少一种修饰核苷。

[0810] 编码本文所述的肽的多核苷酸可通过化学技术,例如Matteucci等人,J.Am.Chem.Soc.103:3185(1981)的磷酸三酯法来合成。编码包含类似物或由所述类似物组成的肽的多核苷酸可简单地通过用适当且期望的核酸碱基取代编码天然表位的那些碱基来制备。

[0811] 适用于产生和施用本文所述的病毒表位肽的大量载体和宿主系统是本领域技术人员已知的,并且是可商购获得的。以举例的方式提供以下载体。细菌:pQE70、pQE60、pQE-9(Qiagen)、pBS、pD10、phagescript、psiX174、pBluescript SK、pbsks、pNH8A、pNH16a、pNH18A、pNH46A(Stratagene);ptrc99a、pKK223-3、pKK233-3、pDR540、pRIT5(Pharmacia);pCR(Invitrogen)。真核生物:pWLNEO、pSV2CAT、pOG44、pXT1、pSG(Stratagene)pSVK3、pBPV、pMSG、pSVL(Pharmacia);p75.6(Valentis);pCEP(Invitrogen);pCEI(Epimmune)。然而,可

使用任何其他质粒或载体,只要其在宿主中是可复制和可行的即可。

[0812] 作为适当宿主的代表性实例,可提及:细菌细胞,诸如大肠杆菌(E.coli)、枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)、鼠伤寒沙门氏菌(Salmonella typhimurium)以及假单孢菌属(Pseudomonas)、链霉菌属(Streptomyces)和葡萄球菌属(Staphylococcus)内的各种物种;真菌细胞,诸如酵母;昆虫细胞,诸如果蝇属(Drosophila)和Sf9;动物细胞,诸如Gluzman,Cell 23:175(1981)所描述的猴肾成纤维细胞的COS-7系,以及能够表达相容载体的其他细胞系,例如C127、3T3、CHO、HeLa和BHK细胞系或Bowes黑素瘤;动物细胞等。根据本文的教导,适当宿主的选择被视为在本领域技术人员的能力范围内。

[0813] 因此,本公开还涉及可用于产生和施用本文所述的病毒表位肽的载体和表达载体,并且涉及包含此类载体的宿主细胞。

[0814] 宿主细胞用可以是例如克隆载体或表达载体的载体进行基因工程改造(转导或转化或转染)。载体可呈例如质粒、病毒颗粒、噬菌体等形式。工程改造的宿主细胞可在常规营养培养基中培养,所述培养基在适当时被修改以用于活化启动子、选择转化体或扩增多核苷酸。培养条件(诸如温度、pH等)是先前与经选择用于表达的宿主细胞一起使用的那些,并且对于普通技术人员将是显而易见的。

[0815] 对于本文所述的病毒表位肽的表达,将为编码序列提供可操作地连接的起始密码子和终止密码子、启动子区域和终止子区域,并且在一些实施方案中,以及复制系统,以提供用于在期望细胞宿主中表达的表达载体。例如,在含有用于插入期望编码序列的便利限制性位点的质粒中提供与细菌宿主相容的启动子序列。将所得的表达载体转化到合适的细菌宿主中。

[0816] 通常,重组表达载体将包括复制起点和允许宿主细胞转化的可选标志物,例如大肠杆菌的氨苄青霉素抗性基因和酿酒酵母TRP1基因,以及衍生自高表达基因以指导下游结构序列的转录的启动子。此类启动子可衍生自编码糖酵解酶,诸如3-磷酸甘油酸激酶(PGK)、酸性磷酸酶或热休克蛋白等的操纵子。异源结构序列在适当阶段与翻译起始和终止序列以及在一些实施方案中前导序列组装在一起,所述前导序列能够指导所翻译的蛋白质分泌到周质空间或细胞外介质中。任选地,异源序列可编码融合蛋白,包括赋予期望特征(例如,所表达的重组产物的稳定化或简化其纯化)的N端鉴定肽。

[0817] 也可使用酵母、昆虫或哺乳动物细胞宿主,采用合适的载体和控制序列。哺乳动物表达系统的实例包括Gluzman,Cell 23:175(1981)所描述的猴肾成纤维细胞的COS-7系,以及能够表达相容载体的其他细胞系,例如C127、3T3、CHO、HeLa和BHK细胞系。哺乳动物表达载体将包含复制起点、合适的启动子和增强子,以及任何必要的核糖体结合位点、多聚腺苷酸化位点、剪接供体和受体位点、转录终止序列和5'侧接非转录序列。此类启动子也可衍生自病毒来源,诸如人巨细胞病毒(CMV-IE启动子)或1型单纯疱疹病毒(HSV TK启动子)。衍生自SV40剪接的核酸序列和多聚腺苷酸化位点可用于提供非转录遗传元件。

[0818] 编码本文所述的病毒表位肽的多核苷酸还可包含泛素化信号序列和/或靶向序列,诸如促进所得肽移动到内质网中的内质网(ER)信号序列。

[0819] 本文所述的多核苷酸可在人细胞(例如,免疫细胞,包括树突细胞)中施用和表达。人密码子使用表可用于指导各氨基酸的密码子选择。此类多核苷酸在表位和/或类似物(诸如上文所描述的那些类似物)之间包含间隔物氨基酸残基,或可包含与表位和/或类似物

(和/或CTL、HTL和B细胞表位)相邻的天然存在的侧接序列。

[0820] 在一些实施方案中,本文所述的病毒表位肽还可通过病毒或细菌载体施用/表达。表达载体的实例包括减毒的病毒宿主,诸如牛痘或禽痘。作为此方法的一个实例,牛痘病毒用作表达编码本文所述的病毒表位肽的核苷酸序列的载体。可用于免疫方案中的牛痘载体和方法描述于例如美国专利号4,722,848中。另一载体为BCG(卡介苗(Bacille Calmette Guerin))。BCG载体由Stover等人,Nature 351:456-460(1991)描述。可用于治疗性施用或免疫接种本文所述的病毒表位多肽的广泛多种其他载体,例如腺病毒载体和腺相关病毒载体、逆转录病毒载体、伤寒沙门氏菌载体、脱毒炭疽毒素载体、仙台病毒载体、痘病毒载体、金丝雀痘载体和禽痘载体等将由本文中的描述对于本领域技术人员显而易见。在一些实施方案中,载体是改良安卡拉牛痘(Vaccinia Ankara,VA)(例如Bavarian Nordic(MVA-BN))。

[0821] 本领域技术人员熟知的标准调控序列可包括于载体中以确保在人靶细胞中的表达。若干载体元件是合乎需要的:具有用于多核苷酸,例如微基因插入的下游克隆位点的启动子;用于有效转录终止的多聚腺苷酸化信号;大肠杆菌复制起点;以及大肠杆菌可选标志物(例如氨苄青霉素或卡那霉素抗性)。许多启动子可用于此目的,例如人巨细胞病毒(hCMV)启动子。对于其他合适的启动子序列,参见例如美国专利号5,580,859和5,589,466。在一些实施方案中,启动子是CMV-IE启动子。

[0822] 本文所述的多核苷酸可在转录区域中包含一种或多种合成或天然存在的内含子。还可考虑包括mRNA稳定序列和用于在哺乳动物细胞中复制的序列以增加多核苷酸表达。

[0823] 另外,本文所述的多核苷酸可包含免疫刺激序列(ISS或CpG)。这些序列可包括在载体中(在多核苷酸编码序列之外)以增强免疫原性。

[0824] 病毒表位

[0825] 冠状病毒是包膜的正链RNA病毒,其属于冠状病毒科和网巢病毒目。冠状病毒经常感染全球各地的人。冠状病毒数量众多,其中大部分在包括猪、骆驼、蝙蝠和猫的家畜中传播。迄今为止在人中鉴定的七种冠状病毒中,冠状病毒229E、NL63归类为第1组抗原病毒,OC43和HKU1归类为第2组抗原病毒。所述冠状病毒通常感染人的上呼吸道,并且可导致急性呼吸系统综合征并可能是致命的。冠状病毒可起源于人畜共患病。SARS-CoV、MERS-CoV和2019SARS CoV-2具有人传播和感染能力,并且在本世纪的短时间内引起了全球范围内的重大公共卫生问题。冠状病毒的遗传多样性的扩大以及因此其导致人类疾病的能力主要通过感染充当中间宿主的家畜、哺育重组(nurturing recombination)和突变事件来实现。假设将病毒粒子附接至宿主细胞膜的刺突糖蛋白(S糖蛋白)在宿主范围限制中起主导作用。SARS-CoV和2019SARS CoV-2利用血管紧张素转化酶2(ACE2)作为受体来感染2型肺细胞和纤毛支气管上皮细胞,而MERS-CoV则利用跨膜糖蛋白二肽基肽酶4(DPP4)来感染2型肺细胞和无纤毛支气管上皮细胞。

[0826] 冠状病毒首先在呼吸道上皮细胞和肠道细胞中复制。人气道上皮细胞促进2019SARS CoV-2病毒的高生长速率。感染冠状病毒的人类可出现流感样症状,并且可发展为肺炎。与该疾病相关的症状包括咳嗽、发烧、呼吸困难、肌痛或疲劳。一些人患者出现疾病的轻微临床表现。然而,疾病在人群中的表现范围可极广,从无症状到致命。在一些情况下,人冠状病毒的潜伏期为2-4天;据估计2019SARS CoV-2为3-6天,并且SARS-CoV可为4-6天。SARS冠状病毒在2003年鉴定,并且可能起源于动物储存宿主。患者出现呼吸窘迫和腹泻。

MERS-CoV于2012年在沙特阿拉伯鉴定。单峰骆驼可能是MERS-CoV的主要储存宿主。典型的MERS症状包括发烧、咳嗽、呼吸急促、肺炎、包括腹泻的胃肠道症状。2019SARS CoV-2也称为SARS CoV-2或简称为CoV-2。

[0827] SARS-CoV的人际传播在2003年全球流行期间发生于加拿大多伦多、中国香港特别行政区、中国台北、新加坡和越南河内的早期输入病例之后;自报道后至少有四次复发。据报导,MERS在2012年爆发期间已传播至包括至少阿尔及利亚、奥地利、巴林、中国、埃及、法国、德国、希腊、伊朗伊斯兰共和国、意大利、约旦、科威特、黎巴嫩、马来西亚、荷兰、阿曼、菲律宾、卡塔尔、韩国、沙特阿拉伯、泰国、突尼斯、土耳其、阿拉伯联合酋长国、英国、美国和也门的国家。2019SARS CoV-2于2019年12月与2020年初之间在全球传播。

[0828] 截止至2019年3月20日,尚未批准针对这些病毒的疫苗。需要针对病毒的新型治疗剂。本公开包括用于开发免疫疗法的方法和组合物,所述免疫疗法使用受试者的自身免疫细胞来激活针对病毒的免疫反应。

[0829] 在一个方面,所述方法包括以下中的一个或多个:

[0830] -分析病毒基因组序列以获得有关潜在病毒表位的信息。

[0831] -分析受试者的MHC I类和MHC II类表达谱。

[0832] -在于计算机处理器中实现的MHC-肽呈递预测算法中分析病毒序列,其中在计算机处理器中实现的MHC-肽呈递预测算法已通过机器学习训练模块进行训练,所述机器学习训练模块并入了与肽和肽MHC相互作用相关的大量特征,以便提供经预测与某些MHC分子结合的肽的选择的输出。在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测因子为neonmhc2。在一些实施方案中,使用MHC-肽呈递预测因子NetMHCpan和NetMHCpan II进行进一步分析以进行比较。在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测因子为NetMHCpan。在一些实施方案中,MHC-肽呈递预测因子为NetMHCpan II。

[0833] -鉴定哪些病毒表位可与受试者中存在的MHC结合。

[0834] -根据结合亲和力,通过机器学习对与受试者的MHC分子结合的病毒肽进行辅助排名,其中排名越高,结合亲和力和呈递效率越高。

[0835] -从对受试者的一种或多种MHC分子具有高结合亲和力的所排名的肽中选择至少一种、至少两种、至少三种或至少四种或更多种病毒肽并制备组合物。所选择的病毒肽一起可与一种或多种I类MHC、或II类MHC或者I类和II类MHC的混合物结合,其中MHC中的每一种由受试者表达。

[0836] 本文提供了一种抗原肽,其包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表15或表16的表位序列。本文提供了一种编码抗原肽的多核苷酸和抗原肽,所述抗原肽包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16的表位序列。抗原肽和/或多核苷酸可以是重组的。抗原肽和/或多核苷酸可以是分离或纯化的。抗原肽可以是合成的或由多核苷酸表达。

[0837] 本文还提供了一种抗体和包含抗体的B细胞,所述抗体与包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16的表位序列的抗原肽结合。

[0838] 本文还提供了一种T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,所述TCR结合来自表1A或表1B且与根据表1A或表1B的对应MHC I类分子复合的表位序列。例如,TCR可与来自表1A的

第2列(第1组)且与来自表1A的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1A的第4列(第2组)且与来自表1A的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1A的第6列(第3组)且与来自表1A的同一行中的第7列(第3组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1B的第2列(第1组)且与来自表1B的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表1B的第4列(第2组)且与来自表1B的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。

[0839] 本文还提供了一种T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,所述TCR与来自表2Ai且与根据表2Ai的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表2Ai的第2列(第1组)且与来自表2Ai的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表2Ai的第4列(第2组)且与来自表2Ai的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。本文还提供了一种T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,所述TCR与来自表2Aii且与根据表2Aii的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,TCR可与来自表2Aii的第2列(第1组)且与来自表2Aii的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。

[0840] 本文提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16的表位序列的抗原肽。本文还提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用编码包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16的表位序列的抗原肽的多核苷酸和抗原肽。

[0841] 本文还提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用抗体和包含抗体的B细胞,所述抗体与包含来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16的表位序列的抗原肽结合。

[0842] 本文还提供了一种治疗或预防有需要的受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,所述TCR结合来自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表15或表16且与根据表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16的对应MHC I类分子复合的表位序列。

[0843] 例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第2列(第1组)且与来自表1A的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第2列(第1组)且与来自表1A的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第3列(第1组)的对应MHC I类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第4列(第2组)且与来自表1A的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第4列(第2组)且与来自表1A的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第5列(第2组)的对应MHC I类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包

含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第6列(第3组)且与来自表1A的同一行中的第7列(第3组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1A的第6列(第3组)且与来自表1A的同一行中的第7列(第3组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第7列(第3组)的对应MHC I类分子。

[0844] 例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第2列(第1组)且与来自表1B的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第2列(第1组)且与来自表1B的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第3列(第1组)的对应MHC I类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第4列(第2组)且与来自表1B的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表1B的第4列(第2组)且与来自表1B的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC I类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第5列(第2组)的对应MHC I类分子。

[0845] 例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第2列(第1组)且与来自表2Ai的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第2列(第1组)且与来自表2Ai的同一行中的第3列(第1组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第3列(第1组)的对应MHC II类分子。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第4列(第2组)且与来自表2Ai的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。例如,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Ai的第4列(第2组)且与来自表2Ai的同一行中的第5列(第2组)的对应MHC II类分子复合的表位序列结合,所述受试者表达来自第5列(第2组)的对应MHC II类分子。同样,所述方法可包括向受试者施用TCR或包含TCR的T细胞,所述TCR可与来自表2Aii左列且与来自表2Aii的同一行中的相应右列的对应MHC II类分子复合的表位序列结合。由表2Ai或表2Aii的任何单行中肽的右侧相邻列的对应等位基因编码的蛋白质是与肽结合并且由APC呈递至T细胞的MHC蛋白。各行中HLA等位基因的紧邻左列上列出的肽与该行中的HLA相匹配。

[0846] 表1A.肽和等位基因

[0847]

	第 1 组	第 1 组	第 2 组	第 2 组	第 3 组	第 3 组
	肽	等位基因	肽	等位基因	肽	等位基因
1	AACCHLAKAL	L61	TPLVPFWI	L47	FLVLLPLV	L2;L47;L4
2	AADLDDFSKQL	L68	TPLVPFWITIA	L50	FLYENAFLP	L12;L2;L4
3	AADPAMHAAS	L68	TPLVPFWITIAY	L31	FMGRIRSVY	L14;L43;L69
4	AAGLEAPFLYL	L67	TPNNTDFSRV	L51	FNATRFASV	L3;L20;L73
5	AAISDYDY	L54	TPRDLGAC	L51	FNIDYDCVSF	L43;L71;L72
6	AAISDYDYYR	L15	TPSFKKGAKLL	L39	FPDLNGDVVAI	L68;L50;L49
7	AAITILDGI	L10	TPSKLIEYT	L49	FPFNKWGKA	L50;L51;L46
8	AAITILDGISQY	L14	TPVYSFLPGVY	L31	FPLCANGQVF	L31;L50;L32
9	AAKKNNLPFK	L13	TQEVFAQV	L48	FPLNSIIKT	L50;L31;L47
10	AALALLLLDR	L7	TQFNYYKK	L24	FPLNSIIKTI	L47;L50;L49
11	AALCTFLL	L74	TQGNFGDQEL	L34	FRIDGDMVP	L66;L35;L34
12	AALQIPFA	L50	TQGNFGDQELI	L34	FRKSNLKPF	L66;L30;L58
13	AALQPEEEQ	L67	TQHGKEDLKF	L26	FRLTLGVYDY	L66;L30;L12
14	AAMQRKLEK	L7	TQLPPAYTNSF	L8	FRSSVLHST	L66;L35;L64
15	AANTVIWDYKR	L15	TQLSTDTGV	L24	FSALEPLV	L48;L47;L70
16	AARDLICAQ	L43	TQLYLGGMSYY	L14	FSKLINIIIW	L52;L69;L70
17	AARDLICAQK	L13	TQQLIRAA	L48	FSSLPSYAAF	L59;L60;L43
18	AARVVRSIFSR	L15	TQRNFYEPQI	L48	FSTVFPPTSF	L43;L60;L59
19	AARYMRSLK	L13	TQSLLIVNN	L24	FTSLEIPRR	L19;L17;L21
20	AASGNLLLD	L69	TQYEYGTEDDY	L14	FTYICGFIQQK	L7;L6;L19
21	AASGNLLLDK	L7	TRAGCLIGA	L30	FVDGVPFVVS	L68;L5;L67
22	AAVDALCEKAL	L67	TRCLAVHEC	L35	FVDSDVET	L63;L68;L62
23	AAVINGDRWF	L52	TRCNLGGAV	L35	FVENPDILRV	L20;L5;L63

[0848]

24	AAVNSVPW	L54	TRDIASTD	L65	FVENPDILRVY	L14;L1;L31
25	AAVYRINW	L54	TRDIASTDT	L35	FVETVKGL	L63;L68;L60
26	AAYSRYRIGNY	L14	TRDIASTDTCF	L34	FVETVKGLDY	L1;L12;L18
27	ACLVGLMWL	L4	TREVGFVV	L35	FVFKNIDGYF	L11;L58;L12
28	ACPLIAAVI	L57	TRFASVYAWNR	L30	FVKATCEF	L58;L59;L43
29	ACTDDNALA	L42	TRFQTLLALH	L30	FVLAAVYR	L17;L15;L21
30	ACTDDNALAYY	L14	TRFQTLLALHR	L30	FVRIIMRL	L74;L59;L23
31	ACVEEVTTTL	L36	TRGATVVIG	L65	FVRIIMRLW	L52;L49;L10
32	ACYNGSPSGV	L3	TRKLMPVCV	L64	FVTVYSHLLL	L74;L60;L61
33	ACYNGSPSGVY	L14	TRLQSLENVAF	L30	FYKGVITH	L71;L66;L72
34	ADAQSFLN	L33	TRNPANNAA	L35	FYLCFLAFLLF	L9;L12;L8
35	ADAQSFLNGF	L33	TRNPAWRKAVF	L65	FYPKLQSS	L71;L72;L66
36	ADDLNQLT	L33	TRQVVNVVT	L35	FYPKLQSSQ	L71;L72;L66
37	ADKFPVLHD	L65	TRSTNSRI	L35	FYTSKTTVA	L72;L71;L46
38	ADLKSFDL	L33	TRYVDNNFC	L34	FYVLGLAA	L50;L72;L71
39	ADLVYALR	L33	TSALLAGTI	L55	FYVLPNDDTL	L67;L9;L71
40	ADLVYALRH	L33	TSAMQTML	L74	FYYLGTGPEA	L50;L71;L72
41	ADLYKLMGH	L33	TSDLATNNLVV	L68	GADLKSFDL	L68;L63;L60
42	ADLYKLMGHF	L33	TSFGPLVRKIF	L52	GADPIHSLRV	L18;L63;L5
43	ADNKFALTC	L33	TSGDGTTS	L65	GAPTKVTF	L23;L63;L57
44	ADPAMHAA	L33	TSHTVMPL	L57	GAWNIGEQK	L13;L7;L19
45	ADPIHSLR	L33	TSITSAVLQ	L19	GCDGGSLY	L1;L18;L14
46	ADPIHSLRV	L33	TSLEIPRRNV	L13	GCDGGSLYV	L18;L2;L45
47	ADQAMTQM	L33	TSLLVLVQ	L48	GDDYVYLPY	L18;L1;L65
48	ADQAMTQMY	L14	TSNPTTFH	L43	GDFKLNEEI	L37;L24;L34
49	ADQLTPTW	L33	TSNPTTFHLD	L65	GDFSHSQL	L25;L33;L37
50	ADSFVIRG	L33	TSPDVDLGD	L65	GEAANFCALI	L45;L36;L41

[0849]

51	ADSIIIGG	L33	TSQWLTNI	L48	GEAVKTQFN	L45;L36;L40
52	ADSIIIGGA	L33	TSQWLTNIF	L53	GEIKDATP	L38;L46;L37
53	ADSKIVQLS	L33	TSSIVITSG	L65	GEIPVAYRKVLL	L36;L40;L41
54	ADSTLIGD	L33	TSTDVVYRA	L20	GELGDVRETM	L36;L41;L37
55	ADVFHLYL	L33	TSWQTGDFVK	L7	GEVITFDNLKTL	L36;L37;L41
56	ADVFHLYLQ	L33	TTAAKLMV	L73	GEVPVSIINN	L36;L37;L41
57	ADVTKIKP	L33	TTADIVVFDEI	L20	GEYTFEKGD	L45;L46;L37
58	ADYNYKLPD	L65	TTAPAICHD	L20	GFELTSMKY	L12;L18;L1
59	ADYSVLYN	L33	TTAPAICHDGK	L19	GFFKEGSSV	L72;L24;L71
60	AEASKKPRQK	L46	TTAYANSV	L20	GFMGRIRSVY	L71;L14;L72
61	AECTIFKD	L33	TTDNTFVS	L1	GFNEKTHVQL	L8;L71;L62
62	AEETRKLM	L45	TTDPSFLGRYM	L1	GFNFSQIL	L62;L72;L71
63	AEGSRGGSQ	L40	TTEMLAKALR	L19	GFSTGVNL	L72;L71;L62
64	AEIRASAN	L45	TTETAHSC	L18	GHMLDMYSV	L35;L28;L34
65	AELAKNVS	L46	TTEVVGDIILK	L7	GHNLAKHCL	L35;L34;L28
66	AENVTGLFKDC	L40	TTFHLDGEV	L20	GHTDLMAAY	L27;L12;L14
67	AESHVDTD	L33	TTFHLDGEVI	L20	GHVETFYPKL	L28;L34;L35
68	AEVAVKMFD	L41	TTFHLDGEVITF	L52	GIATVREV	L48;L3;L64
69	AFACPDGVKHVY	L14	TTKGGRFV	L70	GIFGADPIHSL	L16;L2;L10
70	AFASEAARV	L24	TTLPVNVAFELW	L52	GIIAMSAF	L43;L26;L59
71	AFDIYNDK	L62	TTNIVTRCLNR	L15	GINASVVNI	L24;L3;L4
72	AFDIYNDKV	L62	TTRQVVNV	L48	GLDSLDTY	L18;L1;L14
73	AFDKSAFVN	L62	TTSPISEHD	L20	GLEAPFLY	L1;L18;L12
74	AFEHIVYG	L62	TTTIQTIV	L48	GLIAIVMVTI	L3;L24;L2
75	AFFGMSRI	L48	TTTLNGLW	L52	GLNDNLLEIL	L4;L2;L3
76	AFGEYSHVVA	L42	TTTNIVTRCL	L20	GLNLEEAARY	L14;L12;L18
77	AFHTPAFDK	L7	TTTYKLNVGDY	L14	GLPGTILRT	L24;L5;L2
78	AFKQIVESC	L13	TTYKLNVGD	L19	GLVASIKNF	L10;L27;L26

[0850]

79	AFLLFLVLIM	L71	TTYPGQGLN	L14	GMPSYCTGY	L26;L27;L12
80	AFLPFAMGIIAM	L71	TVAAFHQEC	L20	GNFGDQELI	L34;L24;L36
81	AFVNLKQLP	L46	TVAYFNMV	L20	GPFVDRQTA	L51;L50;L46
82	AFVNLKQLPFFY	L12	TVCTVCGMW	L10	GQVDLFRNA	L24;L13;L46
83	AGDSGFAAYSRY	L18	TVDNINLH	L1	GRCDIKDL	L66;L25;L64
84	AGFAKFLK	L7	TVDNINLHT	L68	GRVDGQVDLF	L30;L34;L65
85	AGGIVAIV	L48	TVDSSQGSEYDY	L18	GSSVELKHF	L53;L52;L26
86	AGLEAPFLYL	L67	TVFFDGRV	L20	GTAVLRQW	L52;L54;L55
87	AGLEAPFLYLY	L14	TVHTANKW	L54	GTDLEGNF	L1;L62;L63
88	AGSYKDWSY	L14	TVIEVQGYKSV	L10	GTDTTITV	L18;L63;L68
89	AHISTIGVCSM	L34	TVKGLDYKA	L51	GTGPEAGLPY	L18;L12;L7
90	AHVASCDAIM	L28	TVKNYFITD	L13	GTGTSTDVVYR	L7;L15;L19
91	AICHDGKAH	L43	TVKSVGKFCL	L39	GTITVEEL	L67;L55;L54
92	AIDAYPLTKH	L6	TVLKKCKSA	L23	GTITVEELK	L7;L13;L19
93	AIDGGVTRDI	L68	TVLKKCKSAF	L23	GTLMIERF	L54;L52;L53
94	AIFYLITPVHV	L20	TVLSFCAFAV	L4	GTLSYEQF	L54;L53;L52
95	AIKCVPQAD	L43	TVMFLARGI	L55	GTLSYEQFK	L7;L6;L13
96	AILTALRLC	L14	TVRTNVYLAVF	L52	GTNLPLQL	L73;L55;L60
97	AILTALRLCAY	L14	TVSALVYDNK	L7	GTSKFYGGW	L10;L54;L52
98	AIMQLFFSYF	L12	TVVIGTSK	L19	GVAGALNK	L7;L6;L19
99	AISSVLNDI	L24	TVVIGTSKFY	L14	GVEHVTFFIY	L12;L18;L1
100	AIVFITLCFTLK	L7	TVVVNAANV	L20	GVLTESNKK	L7;L13;L6
101	AKCWTETDL	L44	TVVVNAANVY	L14	GVYYHKNNK	L7;L6;L13
102	AKEIKESVQTF	L27	TVYEKLKPVL	L20	GWTAGAAAY	L12;L14;L27
103	AKFLKTNCC	L27	TVYSDVENP	L49	GYFCTCYF	L72;L71;L9
104	AKFLKTNCCRF	L27	TVYSHLLLVAA	L51	GYLPQNAV	L48;L71;L72
105	AKHCLHVVG	L44	TWICLLQFAY	L12	GYQPYRVV	L72;L71;L64
106	AKKNNLPFK	L13	TWLDMVDTSL	L8	HAEETRKLM	L32;L63;L49

[0851]

107	AKKPTETIC	L27	TWLTYTGAI	L8	HDVSSAINR	L19;L17;L15
108	AKNRARTV	L48	TWLTYTGAIKL	L8	HEHEIAWYTE	L37;L46;L29
109	AKNVSLDNVL	L44	TYERHSLSH	L71	HEVLLAPLLSA	L46;L41;L38
110	AKPFLNKVV	L64	TYGQQFGPTYL	L9	HFAWWTAF	L72;L71;L62
111	AKRFKESPF	L27	TYKLNVGDYF	L9	HFDGQQGEV	L62;L68;L63
112	AKSASVYY	L27	TYNCCDDDY	L14	HFISNSWL	L72;L71;L62
113	AKVGILCIM	L44	TYTGAIKLD	L9	HFPREGVF	L62;L72;L71
114	ALAPNMMVTN	L3	TYYLFDESGEF	L9	HFPREGVFV	L62;L71;L72
115	ALGGSVAI	L24	VAAIFYLI	L47	HFVCNLLL	L62;L71;L72
116	ALGGSVAIKI	L24	VAAIVFITLCF	L52	HFVCNLLLLF	L8;L12;L9
117	ALGKLQDV	L24	VAALTNNVA	L50	HFVNLDNL	L71;L62;L72
118	ALHRSYLTP	L46	VADAVIKTLQ	L63	HFVNLDNLR	L17;L15;L19
119	ALITLATC	L3	VAEWFLAYIL	L67	HFYSKWYIR	L17;L15;L21
120	ALKGGKIVNNW	L16	VAFELWAKRN	L69	HGHVMVEL	L23;L25;L59
121	ALLADKFPVLH	L6	VAGDSGFAA	L50	HHANEYRLYL	L34;L28;L35
122	ALLAVFQSASK	L6	VAGFAKFLK	L7	HHSIGFDYV	L34;L28;L35
123	ALLLLDRLNQL	L4	VAGVSICST	L43	HIDAYKTF	L63;L62;L68
124	ALLTLQQIELK	L6	VAIDYKHYTP	L67	HLAKALNDF	L26;L11;L10
125	ALNKATNNA	L3	VAIHADQLTPTW	L52	HLYLQYIRK	L6;L13;L7
126	ALRANSAV	L3	VAKSHNIALI	L70	HPLADNKF	L32;L31;L47
127	ALTGIAVEQ	L24	VAKSHNIALIW	L52	HPNPKGFCD	L32;L49;L39
128	ALWEIQQVVD	L2	VALLAVFQSA	L50	HQKLLKSI	L48;L25;L23
129	ALWEIQQVVDA	L2	VAMKYNYEPL	L67	HQSDIEVT	L24;L35;L44
130	AMDEFIERYKL	L5	VANGDSEVVLK	L7	HSDKFTDGV	L18;L1;L63
131	AMPNMLRI	L48	VANYQKVGM	L58	HSMQNCVLK	L7;L13;L19
132	AMQMAYRF	L33	VAPGTAVLRQW	L52	HTDLMAAY	L18;L1;L68
133	AMRNAGIVGV	L3	VARDLSLQFK	L13	HTIDGSSGVV	L11;L20;L10

[0852]

134	AMRPNFTI	L48	VASCDAIMTR	L19	HTPAFDKSAF	L57;L11;L10
135	AMSAFAMMF	L12	VASPNECNQM	L70	HTQVVDMSMTY	L18;L14;L1
136	ANFCALIL	L73	VAVLYQDVN	L67	HTSPDVDL	L53;L20;L54
137	ANFCALILA	L46	VAYSNNSIAI	L47	HVDILGPL	L68;L63;L62
138	ANFCALILAY	L12	VCRFDTRV	L48	HVDTDLTKPY	L18;L1;L14
139	ANGDSEVVLKK	L7	VCRFDTRVL	L39	HVSGTNGTK	L19;L7;L6
140	ANGGKGFCK	L7	VCRLMKTI	L48	HVYQLRAR	L17;L15;L21
141	ANLDSCKRV	L4	VCSVIDLL	L62	IADTTDAV	L68;L63;L67
142	ANLDSCKRVL	L65	VCTNYMPYF	L9	IAMSAFAM	L59;L61;L70
143	ANLGERVRQA	L65	VCTNYMPYFF	L9	IASFRLFAR	L17;L19;L15
144	ANNAAIVLQL	L73	VCVETKAI	L48	IAVLDMCASL	L67;L31;L60
145	ANNCTFEYV	L73	VDALCEKAL	L33	IAYIICISTK	L19;L47;L43
146	ANNTKGSL	L23	VDDIVKTD	L33	ICISTKHFY	L14;L12;L58
147	ANQFNSAIGK	L7	VDGQVDLF	L33	IDYVPLKSA	L46;L51;L43
148	ANQVIVNNL	L72	VDGVVQQL	L33	IEELFYSY	L29;L18;L1
149	ANRNRFLYI	L73	VDNSSLTI	L48	IEELFYSYA	L38;L42;L46
150	ANSIVCRF	L33	VDSDLNDF	L33	IELKFNPPA	L46;L38;L42
151	ANSIVCRFD	L65	VDSVTVKN	L33	IELKFNPPAL	L36;L37;L29
152	ANYQKVGM	L33	VDSYYSLL	L33	IELSLIDFYL	L40;L36;L41
153	ANYQKVGMQKY	L14	VDSYYSLLM	L33	IERFVSLAI	L45;L48;L46
154	APAHISTIG	L22	VDTDLTKPY	L43	IEYTDFATSA	L46;L38;L42
155	APFLYLYALVY	L31	VDTSLSGF	L33	IFFASFYY	L12;L71;L72
156	APHGVVFLH	L56	VDTVRTNVY	L29	IFYLITPVH	L72;L71;L48
157	APHGVVFLHVT	L56	VDTVSALV	L33	IGIVNNTVY	L26;L27;L29
158	APHGVVFLHVTY	L56	VDVELFENK	L7	IGVTQNVLY	L12;L52;L14
159	APISAMVRMY	L31	VDVVNFNL	L33	IHADQLTPTW	L28;L52;L54
160	APKEIIFLEG	L51	VEAEVQID	L29	IIAYTMSL	L59;L60;L61

[0853]

161	APLIELCV	L47	VEAEVQIDR	L19	IKDATPSDF	L62;L27;L63
162	APLIELCVDEA	L50	VEAFEYYHT	L38	IKDLPKEI	L68;L62;L63
163	APLLSAGIFGA	L50	VEAFEYYHTT	L38	IKNFKSVLY	L27;L12;L18
164	APLTVFFD	L65	VECTTIVN	L29	IKWDLLKY	L27;L18;L66
165	APRITFGGP	L51	VECTTIVNGV	L45	ILAYCNKTV	L3;L2;L4
166	APRITFGGPSD	L22	VEEAKTVLK	L38	ILHCANFNV	L4;L2;L5
167	APRTLLTKGTL	L22	VEEVLSEA	L38	ILLLDQALV	L2;L4;L5
168	APTHLSVDT	L56	VEFLRDGW	L29	ILPDPSKPS	L57;L43;L5
169	APTKVTFGD	L56	VEGFNCYF	L33	ILQKEKVNI	L24;L2;L4
170	APTLVPQEHY	L31	VEIIKSQD	L45	ILSDDAVVC	L2;L26;L4
171	AQAAGTDTT	L44	VEIIKSQDLSV	L38	ILSPLYAFA	L3;L2;L5
172	AQFAPSASAFF	L27	VEKGIYQTS	L45	ILTLTRAL	L23;L59;L57
173	AQLPAPRT	L48	VELGTEVN	L29	IMSDRDLY	L18;L14;L1
174	AQLPAPRTLL	L44	VENPTIQK	L29	INIIIWFLL	L73;L9;L8
175	AQLPAPRTLLTK	L7	VENPTIQKDV	L45	INIIIWFLLL	L73;L8;L67
176	AQSFLNGFAV	L24	VENPTIQKDVL	L36	IPARARVEC	L56;L22;L39
177	AQTGSSKCV	L24	VESDDYIA	L38	IPCSVCLSGL	L56;L22;L39
178	AQVDVVNFNL	L44	VESSSKLW	L40	IPCTCGKQA	L51;L50;L39
179	AQVLSEMV	L48	VETKAIVS	L29	IPIGAGICA	L51;L50;L22
180	AQYELKHG	L48	VEVEKGVLPQL	L36	IPLMYKGL	L39;L47;L23
181	ARARVECF	L35	VEVQPQLEMEL	L36	IPMDSTVKN	L49;L31;L32
182	ARARVECFDK	L30	VEVVDKYF	L29	IPYNSVTSS	L51;L47;L50
183	ARDGCVPLNII	L34	VEWKFYDA	L46	IQASLPFGW	L52;L16;L54
184	ARDLICAQK	L30	VEYCPIFFITG	L46	IQLSSYSL	L44;L35;L25
185	ARDLSLQFK	L30	VFAFPFTI	L9	IRGWIFGTTL	L35;L30;L66
186	ARDLSLQFKR	L30	VFAFPFTIYSL	L8	IRKLHDEL	L25;L66;L67
187	ARFPKSDGT	L30	VFAQVKQI	L48	ISAARQGF	L54;L53;L52

[0854]

188	ARFPKSDGTGT	L30	VFDEISMA	L62	ISAMVRMY	L55;L70;L52
189	ARFYFYTS	L65	VFDEISMATN	L62	ISQYSLRLI	L55;L48;L73
190	ARGIVFMC	L65	VFDGKSKCE	L62	ISSDVLVNN	L53;L54;L52
191	ARHINAQVAK	L30	VFDKNLYD	L62	ISTKHFYWFF	L53;L54;L52
192	ARIVYTACSH	L30	VFDKNLYDK	L62	ISTSHKLV	L48;L70;L73
193	ARLRAKHY	L66	VFDKNLYDKL	L62	ITEGSVKGL	L63;L60;L39
194	ARLRAKHYV	L30	VFITLCFTLK	L13	ITFELDER	L21;L15;L17
195	ARLTPCGTGT	L30	VFKNIDGYFK	L13	ITISSFKW	L54;L52;L53
196	ARLYYDSM	L66	VFKNIDGYFKI	L8	ITPVHVMSK	L57;L6;L7
197	ARQGFVDSD	L65	VFLGIITTVA	L8	ITSAVLQSGF	L52;L54;L53
198	ARSEDKRAK	L30	VFLHVTYVP	L8	IVAAIVFI	L20;L47;L74
199	ARSVSPKLFIR	L30	VFNATRFA	L71	IVDEPEEHVQI	L5;L68;L63
200	ARTAPHGHV	L30	VFNATRFASV	L71	IVFDGKSKC	L16;L11;L14
201	ARTVYDDGAR	L30	VFNATRFASVY	L71	IVMVTIML	L74;L68;L60
202	ARTVYDDGARR	L30	VFNGVSFS	L62	IVNGVRRSFY	L14;L12;L18
203	ARVECFDKFK	L30	VFNGVSFST	L8	IVNNATNVV	L58;L51;L73
204	ARVECFDKFKV	L30	VFPLNSIIK	L62	IVVFDEISM	L31;L32;L67
205	ARVVRSIF	L66	VFSAVGNICY	L12	IYDEPTTT	L62;L63;L68
206	ARVVRSIFSR	L30	VFTGYRVTK	L13	IYLYLTFY	L71;L72;L12
207	ASALGKLQD	L65	VFVLWAHGFEL	L71	IYSKHTPINL	L9;L8;L66
208	ASANIGCNH	L43	VGDFKLNEEI	L68	KAGQKTYER	L21;L15;L17
209	ASCTLSEQL	L53	VGEIPVAYR	L15	KAKKGAWNI	L55;L53;L70
210	ASDTYACWHH	L18	VGHTDLMAAY	L14	KASMPTTI	L55;L70;L54
211	ASEAARVV	L48	VGKPRPPLNR	L15	KCVPQADVEW	L54;L52;L16
212	ASEFSSLPS	L1	VGPEHSLAE	L57	KCYGVSPTK	L13;L6;L7
213	ASEYTGNYQC	L18	VGPKQASL	L57	KDFGGFNF	L33;L54;L65
214	ASFSASTS	L55	VGYLQPRT	L48	KDGHVETF	L33;L54;L65

[0855]

215	ASFSTFKC	L54	VGYQPYRVVVL	L67	KDQVILLNK	L13;L7;L6
216	ASFYYVWKS	L69	VHFISNSW	L28	KEGFFTYIC	L42;L38;L37
217	ASHMYCSF	L43	VHFISNSWLM	L28	KEIIFLEG	L45;L37;L46
218	ASIKNFKSVLY	L18	VHFVCNLLLL	L34	KEIIFLEGE	L46;L37;L42
219	ASIKNFKSVLYY	L18	VHFVCNLLLLF	L34	KEIIFLEGETL	L36;L37;L41
220	ASIVAGGI	L55	VHNQDVNLH	L34	KEILVTYN	L33;L45;L29
221	ASIVAGGIVA	L42	VIDLLLDD	L68	KEITVATSRTL	L36;L37;L41
222	ASKIITLK	L13	VIGAVILR	L21	KEKVNINI	L45;L33;L37
223	ASKIITLKKR	L15	VIHFGAGSD	L43	KFCLEASF	L62;L71;L72
224	ASKIITLKKRW	L52	VIKVCEFQF	L26	KFKVNSTL	L71;L72;L62
225	ASKILGLPT	L43	VILLNKHI	L48	KFNPPALQD	L65;L13;L8
226	ASLVLARK	L7	VISTSHKL	L60	KFPVLHDI	L62;L71;L72
227	ASPNECNQM	L57	VIWDYKRD	L43	KGEDIQLL	L63;L55;L65
228	ASQGLVASIK	L7	VIYLYLTFYL	L67	KGLPWNVVR	L15;L21;L7
229	ASQSIIAYT	L14	VKDCVVLH	L62	KGLPWNVVRI	L8;L4;L16
230	ASQSIIAYTM	L55	VKGLDYKAF	L27	KGPKVKYL	L57;L64;L66
231	ASRELKVT	L43	VKIGPERTC	L27	KGTHHWLLL	L73;L69;L8
232	ASSRSSSRSR	L15	VKLQNNEL	L44	KGTLEPEYF	L54;L52;L9
233	ASTEKSNII	L55	VKNGSIHL	L66	KHFYWFFSNY	L27;L14;L16
234	ASTEKSNIIR	L7	VKNGSIHLYF	L27	KHLIPLMYK	L6;L13;L7
235	ASTSAFVET	L73	VKNKCVNF	L27	KHYTPSFKK	L6;L7;L13
236	ASVVNIQK	L7	VKPGGTSSG	L57	KIAEIPKEE	L16;L43;L3
237	ASVYAWNR	L15	VKPTVVVN	L66	KIFVDGVPFV	L13;L2;L4
238	ASVYAWNRK	L7	VKQGDDYVYL	L44	KIKACVEEV	L13;L3;L58
239	ASVYYSQLM	L54	VKRHTFSNY	L27	KIVDEPEEH	L16;L43;L54
240	ASWFTALTQ	L18	VKSREETGL	L44	KIYSKHTPI	L16;L24;L6
241	ASWVMRIM	L55	VKSREETGLL	L44	KKAGGTTEM	L27;L44;L66

[0856]

242	ASYQTQTN	L48	VKSVGKFCL	L44	KKQQTVTL	L44;L27;L66
243	ATAEAELAKN	L10	VKYLYFIKGL	L27	KLALGGSVA	L51;L3;L46
244	ATALLTLQQI	L53	VLAAVYRI	L24	KLASHMYCSF	L16;L43;L26
245	ATAQEAYEQ	L53	VLCNSQTSLR	L21	KLDNDALNNI	L5;L2;L18
246	ATEGALNT	L18	VLDMCASLK	L1	KLFDRYFK	L13;L6;L21
247	ATEGALNTPK	L7	VLGSLAATVR	L21	KLIEYTDFA	L2;L5;L3
248	ATEVPANST	L18	VLHDIGNPKA	L2	KLINIIIW	L16;L54;L69
249	ATEVPANSTV	L18	VLHSTQDLFL	L57	KLKDCVMYA	L3;L13;L2
250	ATHGLAAVN	L14	VLKKCKSA	L23	KLLKSIAAT	L16;L2;L4
251	ATHSDKFTD	L53	VLKLKVDT	L23	KLMPVCVET	L2;L5;L4
252	ATKMSECVL	L70	VLKTGDLQPL	L3	KLMPVCVETK	L6;L16;L13
253	ATKYLVQQE	L13	VLLFLAFVVFL	L4	KLNDLCFTN	L16;L4;L21
254	ATNKATYK	L7	VLLILMTA	L23	KLNVGDYFV	L2;L4;L5
255	ATNYDLSV	L73	VLLPLVSS	L23	KLPDDFTGCV	L5;L2;L57
256	ATREAVGTN	L10	VLLRKNGNK	L6	KLRGTAVMSL	L16;L3;L2
257	ATREAVGTNL	L53	VLMDGSIIQ	L2	KLRSDVLLP	L6;L16;L13
258	ATRFASVYA	L13	VLMSNLGMPSY	L12	KMADQAMTQMY	L18;L14;L16
259	ATRFASVYAW	L52	VLPFNDGV	L57	KNLREFVFK	L13;L6;L7
260	ATRGATVV	L70	VLQKAAITIL	L74	KNNLPFKL	L73;L55;L33
261	ATRVECTTI	L53	VLQVRDVL	L23	KNSIDAFKL	L55;L53;L73
262	ATSACVLAA	L42	VLSDRELHLSW	L16	KPLEFGATS	L51;L56;L50
263	ATSRTLSYYK	L7	VLSEARQHLK	L6	KPRPPLNRN	L51;L22;L39
264	ATTAYANSVF	L52	VLSTFISAAR	L21	KPRQKRTA	L51;L39;L65
265	ATVCGPKK	L7	VLSVNPYV	L2	KPRQKRTAT	L22;L51;L39
266	ATYYLFDES	L67	VLTAVVIPTK	L6	KPTVVVNAA	L51;L50;L56
267	AVDAAKAYKDY	L18	VLTAVVIPTKK	L6	KQEILGTVSW	L16;L52;L18
268	AVDALCEK	L7	VLVPHVGEIPV	L2	KQQTVTLL	L48;L33;L44

[0857]

269	AVDALCEKA	L5	VLYENQKLIA	L2	KQVEQKIAEI	L44;L3;L24
270	AVDALCEKALKY	L18	VLYNSASFSTF	L26	KQVVSDIDY	L26;L27;L14
271	AVDINKLCE	L18	VLYNSASFSTFK	L6	KRGDKSVY	L65;L66;L14
272	AVFISPYNS	L7	VLYQDVNCTEV	L2	KRSDARTA	L65;L66;L55
273	AVGTNLPLQL	L6	VLYYQNNV	L48	KRTIKGTHHW	L16;L54;L52
274	AVHECFVK	L7	VMAYITGGV	L3	KRVDFCGKGY	L30;L66;L14
275	AVHECFVKRV	L3	VMCGGSLYV	L2	KRWQLALSK	L30;L13;L6
276	AVILRGHL	L74	VMCGGSLYVK	L7	KSASVYYSQ	L54;L55;L53
277	AVILRGHLRI	L24	VMFTPLVPFW	L52	KSHFAIGL	L55;L73;L54
278	AVINGDRW	L54	VMHANYIFWR	L21	KSHFAIGLALY	L14;L18;L52
279	AVINGDRWFL	L16	VMLTNDNTSR	L15	KSVGKFCL	L65;L54;L55
280	AVITREVGFV	L3	VMLTNDNTSRY	L14	KSWMESEF	L53;L55;L54
281	AVKRTIKGTHHW	L52	VMPLSAPTLV	L5	KSYVHVVD	L55;L65;L54
282	AVKTQFNY	L14	VMRIMTWL	L48	KTDGTLMIER	L21;L18;L15
283	AVLQSGFRKM	L14	VMYASAVVLL	L74	KTFPPTEP	L54;L55;L73
284	AVSKGFFK	L7	VNAANVYL	L74	KTIQPRVEKK	L13;L7;L6
285	AVTAYNGY	L14	VNAANVYLK	L7	KTLLSLREVR	L21;L15;L52
286	AVTAYNGYL	L74	VNASSSEAF	L9	KTQSLLIV	L73;L70;L18
287	AVVLLILM	L74	VNEFYAYL	L62	KTQSLLIVN	L53;L13;L21
288	AVVLLILMT	L7	VNINIVGDF	L9	KTTEVVGDI	L55;L53;L54
289	AVVLLILMTA	L51	VNKGEDIQL	L39	KTTEVVGDII	L53;L54;L55
290	AWPLIVTA	L62	VNLHSSRLSF	L12	KTYERHSLSH	L16;L6;L18
291	AWPLIVTALR	L21	VNLKQLPFFY	L12	KVAGFAKFLK	L7;L6;L21
292	AWQPGVAMPNLY	L14	VNLKQLPFFYY	L12	KVEGCMVQV	L63;L5;L13
293	AWRKAVFISP	L42	VNLVAVPTGY	L12	KVFTTVDNI	L16;L54;L24
294	AWYTERSEKSY	L14	VNNATNKATY	L14	KVGGNYNY	L54;L14;L18
295	AYEQAVAN	L71	VNNATNVV	L48	KVKPTVVVNA	L13;L51;L3

[0858]

296	AYFNMVYMPASW	L9	VNSFSGYLK	L7	KVLNEKCSAY	L14;L16;L6
297	AYSRYRIGNY	L14	VNSTLEQYVF	L9	KVNINIVGD	L16;L21;L65
298	AYTKRNVIP	L42	VNSVLLFL	L73	KVNSTLEQYVF	L16;L54;L52
299	AYTKRNVIPTI	L9	VNSVLLFLAF	L12	KVTLADAGF	L54;L52;L53
300	AYTNSFTR	L15	VNVVTTKI	L48	KVTSAMQTM	L54;L16;L53
301	AYTNSFTRG	L9	VPANSTVLS	L56	KVVSTTTNI	L54;L16;L24
302	AYTNSFTRGVY	L14	VPAQEKNF	L39	KWDLIISDMY	L18;L14;L1
303	AYTVELGTEV	L72	VPATVSVSSP	L51	KWGKARLY	L55;L14;L18
304	AYYFMRFR	L15	VPEVKILNN	L49	KWPWYIWL	L57;L62;L71
305	AYYNTTKGG	L72	VPFVVSTG	L47	KWYIRVGAR	L21;L15;L6
306	CAFAVDAA	L50	VPFWITIAYII	L47	KYAISAKNR	L15;L21;L17
307	CAFAVDAAK	L19	VPGLPGTI	L47	KYCALAPNM	L71;L72;L9
308	CAKEIKES	L43	VPGLPGTILR	L21	KYFKNHTSP	L8;L46;L71
309	CALAPNMMV	L47	VPHVGEIPVAY	L31	KYKGIKIQE	L13;L8;L15
310	CALDPLSET	L59	VPINTNSSP	L51	KYNYEPLTQ	L9;L8;L65
311	CAMRPNFTI	L47	VPLKSATCI	L47	KYTQLCQYL	L9;L8;L64
312	CANDPVGFTLK	L6	VPLNIIPLTT	L50	KYVQIPTTC	L8;L9;L66
313	CANFNVLF	L58	VPLNIIPLTTAA	L50	KYVRNLQHR	L15;L17;L8
314	CAQVLSEM	L59	VPQEHYVRIT	L39	KYWDQTYHP	L8;L9;L66
315	CATTRQVV	L70	VPVAIHAD	L51	LAAVYRINW	L49;L52;L69
316	CAYCCNIVN	L69	VPVSIINNTVY	L31	LAFVVFLLVT	L31;L47;L50
317	CAYCCNIVNV	L69	VPYNMRVIH	L47	LAGTITSGW	L49;L52;L54
318	CAYWVPRASA	L50	VQAGNVQLRV	L24	LAVFDKNL	L60;L61;L74
319	CCSLSHRF	L33	VQELYSPIF	L27	LAYILFTR	L47;L17;L59
320	CDAMRNAGI	L33	VQELYSPIFL	L68	LDDDSQQTV	L5;L68;L63
321	CDGTTFTY	L65	VQHMVVKAA	L51	LDDFSKQL	L33;L68;L62
322	CDIRQLLF	L33	VQIGEYTFEK	L7	LDGEVITF	L33;L65;L29

[0859]

323	CDIRQLLFV	L73	VQIPCTCGK	L13	LDNVLSTF	L33;L59;L43
324	CDLKGKYV	L33	VQIPTTCA	L48	LEAPFLYLYA	L46;L42;L38
325	CDQLREPML	L33	VQLHNDILLAK	L6	LEAPFLYLYAL	L41;L40;L36
326	CDTLKEIL	L33	VQLRVIGHSM	L14	LECIKDLLA	L38;L46;L42
327	CDTLKEILV	L33	VQLSEISM	L44	LEMKSEKQV	L45;L38;L37
328	CEEMLDNRATL	L36	VQLSLPVLQ	L44	LENVAFNV	L33;L29;L45
329	CEFQFCNDPF	L29	VQLSLPVLQVR	L15	LEYHDVRV	L45;L48;L37
330	CEFQFCNDPFL	L36	VQMAPISAMVR	L21	LEYHDVRVVL	L36;L37;L41
331	CEIVGGQIVTC	L36	VQMLSDTLK	L7	LFFSYFAVH	L71;L72;L12
332	CEKALKYL	L37	VQPTESIV	L48	LFLPFFSNVTW	L52;L9;L8
333	CFDKFKVNS	L62	VQQESPFV	L48	LFLTWICL	L71;L72;L62
334	CFKMFYKGV	L13	VQSKMSDV	L48	LFLTWICLLQF	L8;L9;L12
335	CFLGYFCTC	L8	VQSTQWSLFF	L9	LFLVLIML	L71;L72;L62
336	CFLGYFCTCYF	L8	VQTFFKLV	L48	LFLVLIMLI	L47;L9;L8
337	CFVDDIVKT	L8	VQTFFKLVNK	L7	LFVAAIFY	L72;L71;L12
338	CGFIQQKLAL	L65	VQVTCGTTTL	L44	LGDIAARDL	L68;L63;L62
339	CGPKKSTNL	L57	VRDLPQGFSAL	L68	LGDVRETM	L63;L62;L68
340	CGYLPQNAV	L48	VRFPNITNLC	L30	LGLPTQTV	L47;L48;L25
341	CHATREAV	L28	VRKIFVDGV	L64	LHCANFNVL	L35;L28;L34
342	CHDGKAHFP	L34	VRLQAGNAT	L30	LHSTQDLFL	L28;L34;L35
343	CHIDHPNPK	L28	VRMYIFFASF	L30	LIAAVITR	L19;L21;L17
344	CHIDHPNPKGF	L8	VRTNVYLAVF	L66	LIDSYFVV	L68;L63;L5
345	CHNKCAYWV	L35	VRVLQKAA	L25	LIRKSNHNF	L58;L26;L52
346	CIKDLLARA	L3	VSAKPPPGD	L43	LITPVHVM	L59;L61;L60
347	CINANQVIV	L73	VSALVYDNK	L7	LIVAAIVFI	L20;L47;L5
348	CIRCLWSTK	L13	VSELLTPLG	L1	LIVGVALL	L74;L60;L61
349	CISTKHFY	L14	VSGNCDVVI	L53	LIVNSVLL	L60;L74;L61

[0860]

350	CISTKHFYW	L54	VSGTNGTKRF	L52	LKEILVTY	L27;L18;L1
351	CKDGHVETFY	L27	VSIINNTVYTK	L7	LKRGDKSVY	L27;L26;L43
352	CLAVHECFV	L2	VSKVVKVT	L43	LKVGGSCVL	L44;L27;L61
353	CLAVHECFVKR	L19	VSKVVKVTIDY	L43	LKVPATVSV	L50;L51;L64
354	CLAYYFMR	L21	VSLAIDAYPL	L55	LLALHRSYL	L74;L3;L4
355	CLFLLPSLA	L3	VSLLSVLLS	L52	LLDQALVSD	L5;L68;L1
356	CLFWNCNVDR	L21	VSLLSVLLSM	L52	LLEIKDTEKY	L1;L18;L12
357	CLGDIAAR	L21	VSMTKTSV	L48	LLFVVEVV	L3;L23;L47
358	CLLNRYFR	L21	VSTIQRKYK	L13	LLKSIAATR	L21;L15;L17
359	CLNRVCTNY	L26	VSTQEFRY	L54	LLLDQALV	L2;L4;L5
360	CLSGLDSLDTY	L14	VTCLAYYF	L62	LLLSVCLGSL	L4;L2;L5
361	CLVGLMWL	L74	VTFFPDLNG	L7	LLPPKNSI	L57;L5;L23
362	CNVKTTEV	L48	VTFGDDTVIEV	L20	LLPSLATV	L5;L57;L3
363	CPACHNSEV	L22	VTFQSAVK	L7	LLPSLATVAY	L12;L57;L5
364	CPDGVKHV	L47	VTFQSAVKRTI	L52	LLSAGIFGA	L3;L2;L4
365	CPIFFITG	L50	VTHSKGLYRK	L7	LLSVCLGSL	L57;L4;L3
366	CPNFVFPL	L22	VTIDYTEISFM	L11	LLSVLQQL	L4;L59;L23
367	CPNFVFPLN	L50	VTKGKAKK	L13	LLTKSSEY	L26;L43;L1
368	CQAVTANV	L48	VTKNSKVQIGEY	L14	LLVTLAIL	L74;L23;L59
369	CQEPKLGSL	L44	VTLACFVL	L55	LMNVLTLV	L48;L62;L47
370	CQPILLLD	L48	VTLADAGF	L54	LMWLIINL	L47;L62;L74
371	CQVHGNAHV	L24	VTLADAGFI	L55	LNDILSRL	L63;L68;L62
372	CQYLNTLTLAV	L48	VTLADAGFIKQY	L14	LNLEEAARY	L12;L14;L31
373	CRFDTRVLSN	L65	VTLIGEAV	L48	LNRYFRLTL	L65;L73;L22
374	CRFDTRVLSNL	L30	VTLIGEAVK	L7	LNVGDYFVL	L65;L67;L32
375	CRFQEKDED	L65	VTLKQGEI	L55	LPDDFTGCV	L32;L49;L47
376	CRFVTDTPK	L30	VTLKQGEIK	L7	LPFKLTCAT	L50;L32;L51

[0861]

377	CRHHANEY	L66	VTQNVLYENQK	L7	LPGVYSVIY	L31;L65;L49
378	CRKVQHMVV	L25	VTQQLIRAA	L51	LPGVYSVIYL	L56;L39;L22
379	CRMNSRNY	L65	VTRCLNRV	L48	LPIDKCSRI	L47;L49;L32
380	CRMNSRNYI	L34	VTRCLNRVC	L52	LPLTQYNRY	L31;L49;L12
381	CSFYPPDED	L65	VTRDIAST	L43	LPLVSSQCV	L47;L50;L51
382	CSLSHRFY	L55	VTSAMQTM	L70	LPNNTASW	L49;L50;L56
383	CSQHTMLV	L48	VTSNYSGVV	L70	LPQLEQPYV	L47;L50;L51
384	CSQHTMLVK	L7	VTTTLEETK	L7	LPQLEQPYVF	L31;L32;L39
385	CSRIIPAR	L48	VTYKLDGVV	L73	LPTGTLLV	L47;L50;L51
386	CTDDNALA	L1	VTYNCCDDDY	L14	LPVLQVRDVL	L31;L22;L32
387	CTFEYVSQPFL	L20	VVDGCNSSTCM	L63	LPWNVVRI	L47;L50;L49
388	CTLKSFTVEK	L7	VVDMSMTYG	L68	LPWNVVRIK	L31;L47;L32
389	CTQHQPYVV	L73	VVFVLWAH	L59	LPWNVVRIKI	L47;L50;L39
390	CTTIVNGVRR	L19	VVGPNVNK	L7	LPWNVVRIKIV	L50;L39;L47
391	CVCSVIDL	L74	VVIGIVNN	L74	LPYPDPSR	L47;L50;L51
392	CVDEAGSKS	L63	VVIGIVNNT	L20	LQAIASEF	L26;L59;L27
393	CVDTVRTNVYL	L68	VVIGIVNNTV	L20	LQSINFVRI	L24;L48;L34
394	CVEYCPIFF	L62	VVIPTKKAG	L43	LRIAGHHL	L66;L35;L25
395	CVIAWNSNNL	L10	VVKAALLA	L51	LSDRELHLS	L1;L53;L18
396	CVLGQSKR	L17	VVKAALLAD	L51	LSFKELLV	L73;L48;L47
397	CVLSGHNL	L60	VVLHSYFTSDY	L14	LSKGRLIIR	L15;L17;L21
398	CVRGTTVL	L59	VVLKKLKKSL	L23	LSPRWYFYY	L1;L12;L18
399	CVVADAVIKTL	L10	VVLKTGDL	L74	LSTDTGVEH	L43;L61;L59
400	CVVLHSYF	L74	VVNARLRAKHY	L14	LSYFIASFR	L19;L15;L17
401	CWHHSIGFDY	L14	VVQQLPETYF	L12	LTAFGLVAEW	L52;L10;L54
402	CYDHVIST	L62	VVREFLTRN	L43	LTALRLCAY	L1;L59;L18
403	CYDHVISTS	L62	VVRIKIVQ	L23	LTENKYSQL	L1;L63;L60

[0862]

404	CYDTNVLE	L62	VVSDIDYV	L20	LTENLLLY	L1;L18;L12
405	CYDTNVLEG	L62	VVSTGYHF	L54	LTENLLLYI	L1;L18;L73
406	CYDYCIPY	L62	VVTCLAYY	L14	LTESNKKFL	L1;L63;L60
407	CYDYCIPYN	L62	VVTTVMFL	L74	LTGHMLDMY	L1;L18;L12
408	CYTPSKLI	L9	VVVNAANVYL	L20	LTILTSLLV	L73;L1;L18
409	DAALALLLLDR	L19	VVVNAANVYLK	L7	LTKEGATTC	L55;L53;L52
410	DADSTLIGD	L49	VWTLMNVLTL	L9	LTLQQIELK	L6;L7;L52
411	DAFKLNIK	L47	VYAADPAMH	L9	LTLQQIELKF	L52;L12;L53
412	DAGFIKQY	L70	VYANLGER	L17	LTNDNTSR	L21;L15;L17
413	DALCEKALK	L19	VYCCREHEH	L72	LTNMFTPL	L59;L61;L60
414	DAMRNAGI	L47	VYCFLGYFC	L9	LTPVVQTI	L47;L55;L57
415	DAMRNAGIV	L47	VYDDGARR	L62	LTRNPAWRK	L13;L6;L7
416	DAQGMDNL	L74	VYDNKLKA	L62	LVAEWFLAYI	L20;L3;L4
417	DATPSDFV	L47	VYDPLQPE	L62	LVASIKNF	L74;L52;L58
418	DATPSDFVRA	L50	VYDPLQPELDSF	L9	LVASIKNFK	L6;L7;L19
419	DAVIKTLQP	L49	VYDYLVST	L62	LVAVPTGY	L26;L43;L1
420	DAVNLLTN	L47	VYFASTEKS	L9	LVDFQVTI	L68;L63;L62
421	DAVNLLTNMF	L10	VYFASTEKSNI	L9	LVDLPIGI	L68;L62;L63
422	DAVVCFNSTY	L10	VYFLQSINFVR	L15	LVEVEKGVL	L68;L63;L1
423	DAYKTFPPT	L47	VYIGDPAQ	L71	LVFLFVAAIF	L31;L12;L52
424	DAYNMMIS	L47	VYKQFDTYNLW	L9	LVKQGDDYVY	L14;L26;L52
425	DAYNMMISAGF	L11	VYLAVFDKNLY	L12	LVKQLSSNF	L26;L58;L52
426	DAYVNTFSS	L47	VYNPFMID	L66	LVPFWITIAY	L12;L26;L6
427	DAYYRARAG	L25	VYNPFMIDVQ	L9	LWLDDVVYC	L31;L4;L8
428	DCATVHTANK	L19	VYNPFMIDVQQW	L9	LYDANYFL	L62;L68;L63
429	DCSARHINA	L25	VYQCAMRPN	L72	LYFDKAGQKTY	L71;L14;L12
430	DCVVLHSY	L29	VYRAFDIY	L66	LYLDAYNM	L71;L72;L66

[0863]

431	DCVVLHSYF	L29	VYSVIYLYLT	L9	LYPTLNISD	L71;L72;L9
432	DDFTGCVI	L25	VYYSQLMCQ	L72	MADSNGTI	L68;L63;L47
433	DDFVEIIKS	L29	VYYTSNPTTFHL	L9	MADSNGTIT	L63;L68;L32
434	DDKKIKAC	L23	WCKDGHVET	L43	MAFPSGKV	L47;L70;L69
435	DDNALAYY	L29	WDLIISDM	L33	MCDIRQLL	L62;L63;L68
436	DDNLIDSY	L29	WDLLKYDF	L33	MDEFIERY	L18;L1;L29
437	DDNLIDSYF	L29	WDLTAFGL	L33	MEVTPSGTWL	L36;L37;L41
438	DDQIGYYR	L17	WEIVKFISTC	L45	MFVFLVLL	L62;L71;L72
439	DDQIGYYRR	L17	WEPEFYEA	L42	MFYKGVITH	L71;L72;L17
440	DDTLRVEA	L25	WESGVKDCVV	L38	MHAASGNLL	L34;L28;L35
441	DDTVIEVQGY	L29	WESGVKDCVVL	L36	MHAASGNLLL	L28;L34;L35
442	DDVVYCPRH	L29	WEVGKPRP	L46	MISAGFSL	L60;L61;L28
443	DDYQGKPL	L25	WEVGKPRPPL	L36	MLDMYSVM	L63;L68;L62
444	DDYVYLPY	L29	WFHAIHVSG	L71	MLTNDNTSRY	L14;L12;L18
445	DEAGSKSPIQY	L29	WFLAYILFT	L12	MLVKQGDDY	L26;L14;L12
446	DEDDNLID	L29	WFLNRFTTT	L8	MPVCVETKA	L50;L51;L32
447	DEDDNLIDS	L29	WHNMLKTV	L48	MPYFFTLLLQL	L31;L50;L47
448	DEDDNLIDSYF	L41	WHNMLKTVY	L27	MSAFAMMFV	L73;L20;L70
449	DEDDSEPV	L29	WHTNCYDYCI	L34	MSKFPLKLR	L15;L17;L21
450	DEDEEEGD	L29	WICLLQFAY	L12	MSYEDQDALF	L54;L53;L52
451	DEEQPMEID	L29	WKSYVHVVD	L44	MTQMYKQAR	L17;L15;L21
452	DEFIERYK	L29	WLCWKCRSK	L13	MVTNNTFTLK	L6;L7;L19
453	DEFIERYKLEGY	L29	WLDDVVYCPR	L21	MVYMPASWVMR	L21;L19;L15
454	DEGNCDTL	L29	WLDDVVYCPRH	L5	MYKGLPWNV	L13;L64;L3
455	DEISMATN	L29	WLDDVVYCPRHV	L5	NADIVEEA	L68;L67;L63
456	DELGTDPY	L29	WLDMVDTSLS	L1	NADLYKLM	L63;L68;L62
457	DELTGHMLDM	L29	WLGFIAGLI	L24	NAGDYILAN	L67;L69;L43

[0864]

458	DELTGHMLDMY	L29	WLKQLIKVT	L3	NAGIVGVL	L67;L70;L74
459	DEMIAQYT	L29	WLKQLIKVTLV	L3	NALDQAISMW	L10;L49;L52
460	DEMIAQYTS	L29	WLLWPVTLA	L2	NAVASKILGL	L31;L49;L10
461	DEPEEHVQ	L29	WLSYFIASFR	L21	NCTEVPVAI	L35;L20;L34
462	DEPEEHVQIH	L29	WMVMFTPLV	L48	NDFNLVAM	L29;L33;L25
463	DEPTTTTS	L29	WNLVIGFLFL	L73	NDNLLEIL	L33;L25;L29
464	DERIDKVLN	L29	WNVKDFMSL	L32	NEFYAYLRK	L41;L40;L29
465	DETQALPQR	L29	WNVVRIKIV	L69	NEKTHVQLSL	L37;L41;L36
466	DEVRQIAPG	L29	WPLIVTALRA	L50	NENGTITDA	L42;L38;L46
467	DEWSMATY	L29	WPQIAQFAP	L50	NETLVTMPL	L37;L29;L41
468	DFAVSKGFF	L9	WPQIAQFAPSA	L50	NEYRLYLDAY	L29;L41;L40
469	DFCGKGYHL	L8	WPVTLACFV	L47	NFKSVLYY	L72;L71;L12
470	DFGDFIQTT	L17	WPVTLACFVLA	L50	NFNVLFSTV	L62;L71;L72
471	DFIDTKRGV	L11	WPWYIWLGFI	L47	NFSKLINII	L8;L34;L9
472	DFIPMDSTV	L71	WPWYIWLGFIA	L50	NFYGPFVDR	L17;L19;L15
473	DFLEYHDVR	L17	WQTGDFVKA	L24	NGDFLHFL	L68;L63;L62
474	DFLHFLPR	L17	WRVYSTGSNV	L30	NGLMLLEI	L25;L47;L48
475	DFLHFLPRVF	L9	WSFNPETNIL	L60	NGYPNMFITR	L19;L17;L15
476	DFQENWNTK	L17	WSLFFFLYE	L73	NHDLYCQVH	L35;L34;L28
477	DFVEIIKS	L29	WSYSGQSTQ	L55	NHTSPDVDL	L28;L35;L34
478	DGADVTKIK	L19	WTAFVTNV	L20	NIALIWNVK	L19;L7;L6
479	DGCVPLNI	L47	WTAFVTNVNA	L20	NIIPLTTA	L3;L25;L23
480	DGCVPLNII	L47	WTAGAAAYYV	L20	NINLHTQV	L25;L23;L48
481	DGDMVPHI	L47	WTIEYPIIG	L69	NIVNVSLVK	L19;L7;L6
482	DGGSLYVNK	L19	WTLMNVLTLVY	L52	NKGAGGHSY	L27;L66;L14
483	DGHVETFY	L29	WVATEGAL	L74	NLAKHCLHVV	L3;L2;L4
484	DGIIWVAT	L25	WVLNNDYY	L14	NLIDSYFVVKR	L19;L17;L21

[0865]

485	DGKMKDLSP	L23	WYDFGDFI	L62	NLIIKNLSK	L6;L23;L7
486	DGKSKCEE	L23	WYDFVENP	L62	NLLEILQK	L6;L7;L4
487	DGTLMIERF	L29	WYIRVGAR	L17	NLLKDCPAV	L4;L2;L5
488	DGVDVELF	L29	WYIRVGARK	L8	NLLLQYGSF	L10;L27;L12
489	DGVKHVYQLR	L19	WYIWLGFIA	L50	NLSDRVVFVL	L4;L3;L2
490	DGVPFVVSTGY	L11	WYTERSEKSY	L14	NLWNTFTR	L21;L17;L19
491	DGVVCTEI	L25	YAADPAMHAAS	L67	NLYKMQRML	L64;L23;L74
492	DGWEIVKFI	L47	YAAFATAQ	L59	NNDYYRSL	L68;L62;L63
493	DGYVMHANYI	L47	YAAFATAQEAY	L31	NNLDKSAGF	L8;L12;L11
494	DHCGETSW	L28	YAAVINGDR	L19	NNLNRGMVL	L25;L23;L71
495	DHIGTRNPA	L28	YADSFVIRGD	L49	NPDILRVY	L31;L49;L1
496	DHSSSSDNIALL	L34	YAFASEAA	L50	NPFMIDVQQW	L49;L31;L41
497	DHVISTSH	L28	YAFEHIVYGD	L49	NQKLIANQF	L26;L27;L58
498	DIAANTVIWDY	L11	YAFEHIVYGDF	L31	NQMCLSTL	L25;L48;L35
499	DIAKKPTET	L23	YALVYFLQSI	L47	NRATLQAI	L25;L35;L64
500	DIDYVPLKS	L1	YANGGKGFC	L58	NRNYVFTGY	L30;L66;L65
501	DIGNPKAIK	L19	YANGGKGFCKL	L60	NRPQIGVV	L66;L64;L25
502	DILGPLSA	L25	YASAVVLLILM	L31	NRQFHQKL	L25;L35;L66
503	DINGNLHPD	L11	YASQGLVASI	L20	NRVCGVSAA	L25;L35;L30
504	DINKLCEEM	L29	YATHSDKFTD	L49	NSFSGYLK	L19;L55;L7
505	DIPGIPKD	L11	YAWNRKRIS	L69	NSFTRGVY	L14;L1;L70
506	DIPGIPKDMTY	L11	YAYLRKHFS	L23	NSPNLAWPL	L57;L67;L66
507	DIPIGAGIC	L11	YCALAPNMM	L28	NSRNYIAQV	L13;L70;L48
508	DIQLLKSA	L23	YCPACHNSE	L57	NSSPDDQIGYY	L1;L14;L18
509	DIRQLLFV	L23	YCPACHNSEV	L57	NSTNVTIATY	L14;L43;L10
510	DISGINASVV	L20	YCPIFFITG	L57	NSVPWDTIANY	L52;L14;L11
511	DISTEIYQA	L11	YCPIFFITGNTL	L57	NTFSSTFNV	L20;L70;L19

[0866]

512	DITPCSFGGV	L11	YCRHGTCER	L43	NTVIWDYKR	L17;L19;L15
513	DIVEEAKK	L19	YDANYFLCW	L49	NVAKYTQL	L74;L25;L56
514	DIVEEAKKVK	L19	YDDGARRVW	L49	NVGDYFVL	L67;L66;L65
515	DIVKTDGTLM	L11	YDHVISTSH	L43	NVLSTFISA	L50;L51;L17
516	DIVVFDEI	L47	YDKLVSSFL	L33	NVLTLVYK	L7;L17;L6
517	DKAGQKTY	L27	YDNKLKAH	L33	NVPMEKLKTL	L57;L10;L5
518	DKAGQKTYER	L19	YDPKTKNV	L33	NVSLVKPSF	L31;L39;L12
519	DKKIKACV	L23	YDSMSYED	L33	NVYADSFVI	L49;L10;L20
520	DKNTQEVF	L29	YDYVIFTQ	L33	NVYLAVFDK	L7;L19;L6
521	DKVEAEVQI	L44	YDYYRYNL	L33	NWLKQLIKV	L4;L8;L25
522	DKYVRNLQH	L25	YDYYRYNLP	L33	NWYDFGDF	L9;L71;L62
523	DLATNNLVVM	L11	YEAMYTPHTVL	L36	NWYDFGDFI	L34;L8;L9
524	DLICAQKF	L11	YECDIPIGAGI	L45	NYIAQVDVVNF	L8;L9;L71
525	DLKGKYVQ	L23	YECLYRNRD	L45	NYIFWRNTN	L72;L8;L71
526	DLKPVSEE	L23	YEDFQENWN	L45	NYKLPDDF	L62;L9;L71
527	DLLIRKSN	L23	YEDLLIRK	L45	NYQKVGMQKY	L8;L14;L12
528	DLLIRKSNH	L23	YEDLLIRKSN	L41	PASWVMRIM	L70;L32;L69
529	DLNDFVSD	L23	YEGNSPFHP	L38	PAYTNSFTR	L19;L17;L15
530	DLNGNWYDF	L11	YEGNSPFHPL	L36	PEAGLPYGA	L46;L42;L38
531	DLPIGINITR	L19	YELKHGTFT	L45	PETTADIVV	L38;L37;L36
532	DLPIGINITRF	L11	YELKHGTFTC	L38	PETTADIVVF	L29;L41;L40
533	DLPKEITV	L23	YELKHGTFTCA	L46	PGIPKDMTY	L43;L26;L14
534	DLPKEITVA	L11	YENFNQHEVLL	L36	PGLPGTILR	L15;L21;L17
535	DLSVVNAR	L17	YEPLTQDH	L33	PHGHVMVEL	L35;L34;L28
536	DLSVVSKVVK	L19	YEPQIITT	L29	PLADNKFAL	L4;L2;L16
537	DLTAFGLVAEW	L10	YEQAVANGD	L38	PLHGTILTR	L21;L19;L17
538	DLYCQVHGN	L11	YEQFKKGVQ	L46	PLQPELDSF	L9;L26;L16

[0867]

539	DMCASLKEL	L25	YEQFKKGVQIP	L38	PPIKDFGGF	L49;L11;L10
540	DMFLGTCR	L17	YEQYIKWP	L38	PPTSFGPLV	L50;L51;L47
541	DMYSVMLTN	L47	YERHSLSH	L29	PQNAVVKIY	L26;L14;L27
542	DNGPQNQR	L17	YERHSLSHFV	L45	PRPPLNRNY	L64;L65;L66
543	DNIALLVQ	L25	YFDCYDGG	L62	PTITQMNLKY	L11;L12;L18
544	DNLACEDL	L25	YFDCYDGGC	L62	PTLVPQEHY	L52;L12;L16
545	DNLKTLLSLR	L17	YFDCYDGGCI	L62	PTMCDIRQL	L55;L53;L10
546	DNQDLNGNW	L49	YFDKAGQK	L62	PTSFGPLVR	L19;L7;L21
547	DNSSLTIKK	L19	YFDKAGQKT	L62	PVAYRKVLL	L23;L20;L74
548	DNVTDFNAI	L10	YFFTLLLQ	L48	PVLDWLEEK	L7;L6;L13
549	DNYYKKDNSY	L11	YFFTLLLQLC	L12	PVSELLTPL	L20;L67;L56
550	DPAQLPAP	L50	YFGLFCLLNR	L17	PVYSFLPGVY	L14;L11;L12
551	DPAQLPAPRTL	L22	YFIASFRLFAR	L17	PWDTIANY	L1;L18;L62
552	DPIHSLRV	L47	YFIKGLNNLNR	L17	PYFFTLLL	L9;L71;L72
553	DPKTKNVT	L23	YFKNHTSP	L71	PYIKWDLLKY	L12;L8;L14
554	DPKTKNVTK	L23	YFLQSINFVR	L17	PYPDPSRI	L9;L8;L62
555	DPLSETKC	L47	YFLQSINFVRI	L8	QAAGTDTTI	L32;L49;L67
556	DPNFKDQVILL	L31	YFRLTLGV	L48	QADVEWKF	L63;L68;L62
557	DPQTLEILD	L32	YFRLTLGVYDY	L12	QADVEWKFY	L1;L18;L70
558	DPQTLEILDI	L47	YFTQSRNLQEF	L9	QAPTHLSV	L57;L47;L70
559	DPSRILGA	L50	YFYTSKTTVAS	L71	QECVRGTTVL	L36;L40;L37
560	DPVGFTLK	L47	YFYTSKTTVASL	L71	QEEVQELYSP	L42;L38;L46
561	DPYEDFQE	L47	YGADLKSFDL	L44	QEFRYMNSQ	L46;L29;L45
562	DPYEDFQENW	L49	YGDFSHSQ	L68	QEFRYMNSQGL	L40;L36;L41
563	DQALVSDV	L25	YGDSATLP	L63	QEILGTVSWNL	L40;L41;L36
564	DQDALFAY	L1	YGFQPTNGV	L47	QEKNFTTAP	L46;L42;L38
565	DQFKHLIP	L25	YGFQPTNGVGY	L27	QELIRQGTD	L40;L33;L46

[0868]

566	DQLREPML	L25	YHDVRVVLDF	L34	QESPFVMMSA	L42;L46;L38
567	DQLTPTWR	L17	YHDVRVVLDFI	L34	QEVFAQVKQI	L41;L45;L40
568	DQVILLNK	L25	YHTTDPSF	L28	QFAYANRNR	L17;L15;L21
569	DQVILLNKH	L29	YHYQECVR	L28	QHEETIYNL	L34;L35;L28
570	DRCILHCA	L25	YICGDSTEC	L43	QHEETIYNLL	L34;L28;L35
571	DRCILHCAN	L25	YIDIGNYTVS	L68	QHMVVKAAL	L28;L35;L34
572	DRDAAMQRKL	L35	YIDIGNYTVSC	L68	QIAPGQTGK	L6;L7;L19
573	DRLITGRL	L25	YIFFASFYYV	L20	QKKQQTVTL	L44;L27;L39
574	DRLITGRLQ	L25	YILANTCTER	L17	QLDEEQPMEI	L5;L2;L68
575	DRLITGRLQSL	L25	YIRVGARK	L43	QLHNDILLA	L3;L2;L24
576	DRLNEVAK	L25	YITTYPGQGL	L60	QLPAPRTLL	L57;L5;L22
577	DRLNQLES	L25	YIWLGFIA	L50	QLPPAYTNSF	L9;L57;L5
578	DRLNQLESKM	L30	YKAFKQIVE	L44	QLPQGTTL	L57;L23;L5
579	DRQTAQAA	L25	YKAIDGGVTR	L19	QMAPISAMV	L20;L3;L28
580	DRVVFVLW	L25	YKENSYTTT	L27	QPGVAMPNL	L22;L56;L39
581	DRYFKYWD	L25	YKENSYTTTI	L34	QPITNCVKML	L32;L39;L22
582	DRYFKYWDQ	L25	YKHITSKETL	L44	QPPQTSITSA	L50;L51;L22
583	DRYFKYWDQTY	L30	YKHWPQIAQF	L27	QPQLEMEL	L39;L22;L56
584	DSAEVAVK	L19	YKKVDGVVQ	L27	QPRTFLLKY	L31;L11;L22
585	DSATLPKGI	L10	YKLEGYAFE	L44	QPSVGPKQA	L51;L22;L39
586	DSATLVSDI	L10	YKLMGHFAW	L27	QPTSEAVEA	L50;L51;L32
587	DSCKRVLNV	L73	YKLNVGDY	L27	QQLIRAAEI	L48;L25;L24
588	DSCNNYMLTY	L18	YKLNVGDYFVL	L44	QQQQGQTV	L48;L24;L28
589	DSDLNDFV	L1	YKLPDDFTGC	L27	QSASKIITLK	L7;L6;L19
590	DSDLNDFVS	L1	YKNTCDGTTF	L27	QSIIAYTM	L55;L48;L54
591	DSEPVLKGV	L20	YKNTCDGTTFTY	L27	QSINFVRI	L48;L73;L55
592	DSFKEELDK	L19	YKSVNITFEL	L44	QSINFVRIIMR	L19;L21;L7

[0869]

593	DSFVIRGD	L65	YKYFSGAM	L27	QSSYIVDSV	L20;L73;L70
594	DSFVIRGDEV	L20	YKYFSGAMD	L27	QTFFKLVNKF	L11;L10;L52
595	DSKEGFFTYI	L10	YLALYNKYK	L6	QTLLALHRSY	L52;L14;L40
596	DSVEEVLSEAR	L19	YLASGGQPIT	L2	QTNSPRRAR	L15;L21;L17
597	DSVTVKNGSI	L10	YLDGADVT	L1	QVDLFRNAR	L21;L17;L15
598	DSYFVVKRH	L19	YLGKPREQI	L2	QVRDVLVR	L21;L15;L17
599	DTANPKTPKYK	L19	YLGTGPEAGL	L2	QVTCGTTTL	L32;L56;L10
600	DTDLTKPYI	L1	YLITPVHVMSK	L6	QVVSDIDYV	L20;L11;L5
601	DTFNGECPNFV	L20	YLKHGGGVAGA	L3	QWLPTGTL	L33;L71;L9
602	DTKRGVYCC	L10	YLKLRSDV	L23	QWNLVIGF	L33;L62;L29
603	DTLRVEAF	L29	YLKLRSDVL	L23	QYIDIGNYT	L9;L8;L72
604	DTPNNTDF	L11	YLKLRSDVLL	L23	QYIDIGNYTV	L8;L20;L9
605	DTSLSGFKLK	L19	YLNSTNVTIA	L3	QYNRYLAL	L71;L72;L66
606	DTTEAFEK	L19	YLNTLTLA	L3	RAAEIRASA	L51;L50;L46
607	DTTITVNVLAW	L10	YLPIDKCSR	L57	RAFDIYND	L65;L54;L55
608	DTVRTNVYLAVF	L10	YLPYPDPSRIL	L57	RAFGEYSHVV	L24;L70;L69
609	DTYPSLET	L25	YLRKHFSM	L23	RAKVTSAM	L43;L70;L59
610	DVDLGDISGI	L10	YLRKHFSMM	L3	RALTGIAVE	L52;L44;L53
611	DVENPHLMGWDY	L1	YLVQQESPF	L26	RDAAMQRKL	L33;L55;L37
612	DVETKDVV	L23	YLVQQESPFV	L2	REAACCHL	L33;L37;L36
613	DVGDSAEV	L20	YLYALVYFLQ	L12	REAACCHLA	L38;L42;L46
614	DVGDSAEVAV	L20	YLYRLFRKS	L24	REAACCHLAKA	L46;L38;L42
615	DVGDSAEVAVK	L19	YMGTLSYEQF	L9	REAVGTNLPL	L36;L41;L40
616	DVKCTSVV	L23	YMPASWVMRI	L5	REEAIRHVRAW	L40;L38;L41
617	DVKCTSVVLL	L11	YMRSLKVPA	L50	REGYLNSTNV	L45;L38;L36
618	DVLECNVKT	L11	YMRSLKVPATV	L3	RELGVVHN	L33;L37;L29
619	DVLECNVKTT	L10	YNLWNTFTR	L17	RELNGGAY	L29;L14;L27

[0870]

620	DVLLPLTQ	L25	YNYEPLTQ	L48	RELNGGAYT	L36;L45;L40
621	DVLLPLTQYNR	L17	YNYKLPDDF	L12	RFASVYAWNR	L15;L21;L17
622	DVLVRGFGD	L17	YNYLYRLFR	L17	RFLYIIKLIF	L8;L9;L12
623	DVQQWGFTGN	L10	YPANSIVC	L47	RFYRLANEC	L72;L71;L8
624	DVRVVLDF	L23	YPGQGLNGYTV	L50	RGFGDSVEE	L65;L44;L27
625	DVSFLAHI	L20	YPLECIKDLL	L31	RGIVFMCVEY	L26;L43;L27
626	DVTQLYLGG	L11	YPLECIKDLLA	L50	RHFDEGNCDTL	L34;L28;L16
627	DVVECLKLSH	L11	YPLTKHPNQEY	L31	RHHANEYRLY	L14;L27;L18
628	DVVIGIVNNTV	L20	YPNMFITREEA	L50	RHVRAWIGF	L27;L34;L53
629	DVVYCPRHV	L20	YPSLETIQIT	L31	RIMTWLDMV	L73;L4;L24
630	DWTIEYPII	L47	YPSLETIQITI	L47	RKGGRTIAF	L27;L44;L33
631	DWYDFVENP	L11	YPTLNISD	L50	RLANECAQVL	L16;L24;L44
632	DYDCVSFC	L62	YQCAMRPNF	L58	RLIDAMMF	L26;L16;L54
633	DYDCVSFCYM	L62	YQCGHYKHI	L24	RLISMMGF	L26;L27;L16
634	DYDYYRYNL	L62	YQLYSTQLS	L24	RLKLFDRY	L14;L18;L26
635	DYFNKKDWYDF	L8	YQPYRVVV	L48	RLNQLESKM	L14;L16;L24
636	DYGARFYF	L9	YRAFDIYNDK	L30	RLQSLENVAF	L16;L26;L56
637	DYGARFYFY	L12	YREAACCHL	L34	RLYECLYR	L21;L15;L6
638	DYIATNGPLKV	L8	YREGYLNST	L35	RLYECLYRNR	L21;L15;L6
639	DYIINLIIK	L17	YRINWITGG	L30	RMYIFFASFYY	L14;L18;L12
640	DYILANTC	L71	YRKVLLRKN	L64	RNLQHRLY	L55;L14;L65
641	DYILANTCTER	L17	YRLANECAQV	L30	RNSTPGSSR	L15;L21;L17
642	DYKAFKQIV	L23	YRLANECAQVL	L35	RNYVFTGY	L27;L26;L65
643	DYLVSTQEFR	L17	YRLFRKSNLK	L30	RPINPTDQSSY	L14;L27;L31
644	DYNYKLPDDF	L9	YRLYLDAY	L66	RPLLESEL	L56;L22;L39
645	DYVPLKSA	L25	YRNRDVDTD	L65	RPNFTIKGSF	L39;L22;L56
646	DYYQLYSTQ	L17	YRRLISMM	L66	RPNFTIKGSFL	L56;L39;L22

[0871]

647	DYYRSLPGV	L47	YRVVVLSFELL	L30	RPPLNRNYV	L39;L22;L51
648	DYYRSLPGVF	L9	YSDSPCES	L1	RPPLNRNYVF	L22;L39;L56
649	EAACCHLAK	L19	YSDSPCESHG	L63	RPQIGVVR	L56;L15;L39
650	EAALCTFL	L74	YSDVENPHLMGW	L1	RQALLKTV	L48;L24;L33
651	EAANFCALI	L20	YSFLPGVYSVIY	L1	RQKKQQTV	L48;L24;L26
652	EAARVVRSIFSR	L19	YSFVSEET	L43	RQKKQQTVT	L26;L27;L44
653	EAELAKNVSL	L68	YSLLLCRM	L59	RQKRTATKAY	L26;L27;L14
654	EAEVQIDR	L17	YSLRLIDAM	L67	RQRLTKYTM	L27;L44;L26
655	EAFLIGCNYL	L20	YSPIFLIVAA	L50	RSDVLLPLTQY	L18;L1;L14
656	EAGLPYGANK	L19	YSVIYLYLTFY	L1	RSGETLGV	L73;L48;L24
657	EAIRHVRAWI	L20	YSVLYNSA	L50	RSVSPKLFIR	L15;L21;L7
658	EAKTVLKKC	L10	YTDFATSACV	L1	RTTNGDFL	L55;L54;L53
659	EASFNYLK	L19	YTDFATSACVL	L68	RTVAGVSI	L55;L54;L53
660	EAVGTNLPLQL	L20	YTEISFMLWC	L1	RVDFCGKGYHL	L18;L63;L68
661	EAVMYMGTLSY	L11	YTEKWESGV	L1	RVDGQVDLFR	L21;L7;L18
662	EAYEQAVA	L50	YTEKWESGVK	L1	RVEAFEYY	L18;L1;L14
663	ECAQVLSEMV	L20	YTELEPPCR	L1	RVESSSKL	L63;L18;L54
664	ECFDKFKVN	L10	YTELEPPCRF	L1	RVLNVVCK	L7;L13;L6
665	ECFVKRVD	L65	YTERSEKS	L1	RVLNVVCKT	L13;L24;L6
666	ECNQMCLSTL	L10	YTGNYQCGHY	L1	RVLSNLNLP	L6;L16;L15
667	ECNVKTTEV	L23	YTKRNVIPTI	L10	RVQPTESI	L54;L16;L24
668	ECTTIVNGV	L20	YTKVDGVDVELF	L52	RVQPTESIV	L24;L14;L28
669	ECTTIVNGVRR	L19	YTMADLVYA	L20	RVRQALLK	L13;L6;L7
670	ECVRGTTV	L48	YTPHTVLQA	L11	RVRQALLKT	L13;L6;L51
671	ECVRGTTVLL	L20	YTSALLAGT	L20	RVRQALLKTV	L13;L3;L51
672	EDDSEPVL	L28	YTSKTTVASL	L20	RVYSSANNCTF	L16;L54;L52
673	EDDSEPVLK	L19	YTSNPTTFH	L58	RWVLNNDYY	L14;L18;L12

[0872]

674	EDIQLLKSA	L46	YTTTIKPV	L70	RYWEPEFYE	L65;L8;L9
675	EDIQLLKSAY	L40	YTVELGTEVNEF	L10	SAEVAVKM	L63;L62;L68
676	EDLLFNKVTL	L23	YTVSCLPFTI	L20	SAFFGMSR	L19;L17;L15
677	EDMLNPNY	L29	YVDNSSLTIK	L6	SAFYILPSII	L69;L20;L70
678	EDNQTTTI	L48	YVDNSSLTIKK	L7	SAGFPFNKW	L49;L52;L54
679	EEAALCTFLLN	L41	YVGCHNKCAY	L43	SAIGKIQDS	L43;L49;L58
680	EEAARYMRS	L42	YVMHANYIFW	L10	SARHINAQV	L20;L58;L70
681	EEAKKVKPT	L42	YVPLKSAT	L57	SAVGNICY	L70;L58;L69
682	EEEEFEPST	L42	YVPLKSATC	L57	SCKRVLNVV	L51;L3;L39
683	EEEGDCEEE	L42	YVSQPFLMDL	L20	SDDAVVCF	L33;L62;L63
684	EEHFIETIS	L42	YVTQQLIRAA	L50	SDRVVFVL	L33;L65;L29
685	EELFYSYATH	L40	YVYIGDPA	L50	SEAFLIGCNY	L40;L41;L29
686	EEMLDNRA	L42	YVYIGDPAQ	L67	SEAFLIGCNYL	L40;L36;L41
687	EEQEEDWL	L29	YVYNPFMI	L47	SEAKCWTET	L46;L42;L37
688	EEQPMEID	L29	YVYNPFMIDV	L20	SEETGTLI	L45;L36;L37
689	EERLKLFDR	L17	YWDQTYHP	L62	SEFRVYSS	L29;L33;L37
690	EERLKLFDRYF	L40	YWDQTYHPN	L62	SEGLNDNL	L33;L36;L37
691	EESSAKSASVYY	L41	YWEPEFYEAMY	L1	SEISMDNSPNL	L36;L41;L40
692	EETGLLMPLKA	L42	YWFFSNYLK	L7	SEKQVEQKIA	L42;L38;L46
693	EETGTLIVNSVL	L41	YWFFSNYLKR	L19	SEKSYELQTP	L42;L46;L38
694	EETIYNLLKD	L41	YYDSMSYE	L62	SELLTPLGIDL	L36;L41;L40
695	EETKFLTENLL	L41	YYDSMSYED	L62	SEQLDFIDT	L42;L40;L38
696	EETKFLTENLLL	L41	YYFMRFRR	L17	SFCYMHHM	L62;L72;L71
697	EEVGHTDLMA	L42	YYFMRFRRA	L46	SFCYMHHMEL	L71;L72;L62
698	EEVKPFIT	L29	YYGNALDQ	L71	SFGGASCCL	L72;L71;L62
699	EEVLSEAR	L29	YYGNALDQAI	L9	SFGGVSVI	L72;L71;L48
700	EEVQELYSPIFL	L41	YYHTTDPS	L71	SFIEDLLFN	L12;L8;L72

[0873]

701	EEVTTTLEE	L41	YYLFDESG	L71	SFIEDLLFNK	L7;L13;L6
702	EEVVLKTG	L29	YYLGTGPE	L71	SFKKGAKL	L72;L62;L71
703	EFCSQHTML	L8	YYLGTGPEAGL	L9	SFLEMKSEK	L71;L72;L13
704	EFDRDAAM	L62	YYNTTKGGR	L17	SFNYLKSPNF	L9;L8;L12
705	EFDRDAAMQR	L17	YYRARAGEA	L72	SFTRGVYY	L72;L71;L12
706	EFEPSTQY	L1	YYRRATRR	L17	SFTVEKGIY	L14;L12;L72
707	EFIERYKL	L8	YYRSLPGV	L48	SFVSEETGTL	L8;L72;L71
708	EFKLASHMY	L14	YYSLLMPILTL	L9	SFYPPDED	L72;L71;L62
709	EFLRDGWEIVKF	L8	AAAYYVGY	L43;L58	SGVKDCVVL	L44;L32;L56
710	EFLTRNPAWR	L17	AADPAMHA	L63;L68	SHAAVDAL	L35;L28;L34
711	EFQFCNDPF	L72	AAFATAQEA	L69;L46	SHEGKTFYV	L34;L35;L28
712	EFYAYLRKH	L17	AAIMQLFFSY	L12;L14	SHEGKTFYVL	L34;L35;L28
713	EGDCEEEEF	L34	AAISDYDYYRY	L12;L14	SHFVNLDNL	L34;L28;L35
714	EGFFTYICGF	L11	AAKLMVVI	L70;L69	SHQSDIEVT	L28;L34;L35
715	EGKTFYVL	L23	AAKLMVVIP	L69;L42	SHSQLGGLHL	L34;L28;L35
716	EGKTFYVLP	L42	AALALLLLD	L12;L7	SHSQLGGLHLL	L34;L28;L35
717	EGNFYGPFVDR	L17	AALCTFLLNK	L7;L6	SHVVAFNTLL	L34;L28;L35
718	EGVLTAVV	L48	AALGVLMSNL	L74;L67	SIFSRTLET	L43;L6;L3
719	EGVVDYGAR	L17	AALLADKF	L33;L54	SIINNTVYTK	L7;L19;L6
720	EGYAFEHIVY	L27	AALLADKFPVL	L67;L31	SIIQFPNTYL	L11;L20;L6
721	EGYLNSTNV	L48	AANFCALILAY	L12;L31	SIKNFKSVLYY	L12;L14;L6
722	EHDYQIGGYTE	L34	AAYSRYRI	L70;L47	SKLINIIIW	L44;L27;L52
723	EHEIAWYTE	L34	AAYSRYRIG	L69;L70	SKPSKRSF	L27;L66;L57
724	EHFIETISLA	L28	ACFVLAAV	L48;L33	SKRSFIEDL	L44;L27;L66
725	EHIVYGDFS	L34	ADDLNQLTGY	L18;L1	SKVQIGEYTF	L27;L44;L34
726	EHIVYGDFSH	L34	ADLDDFSKQL	L40;L37	SLAEYHNESGL	L2;L3;L4
727	EHSWNADLY	L34	ADLVYALRHF	L40;L33	SLDNVLSTFI	L5;L68;L2

[0874]

728	EHVNNSYECDI	L34	ADSFVIRGD	L65;L33	SLFDMSKFPLK	L6;L7;L13
729	EHVTFFIY	L29	ADVEWKFYD	L65;L33	SLFDMSKFPLKL	L2;L3;L4
730	EHYVRITGLY	L11	AEETRKLMPV	L42;L38	SLGAENSVAY	L12;L26;L14
731	EIDRLNEVA	L42	AEHVNNSYEC	L42;L38	SLIDLQELG	L2;L4;L12
732	EIIGYKAI	L10	AEILLIIMRTFK	L40;L41	SLKELLQNG	L3;L13;L4
733	EIIGYKAID	L11	AEIPKEEVKPF	L41;L40	SLKVPATV	L3;L23;L43
734	EIIGYKAIDGG	L11	AEIVDTVSALVY	L41;L40	SLPSYAAF	L57;L43;L72
735	EIIKSQDL	L23	AELAKNVSLD	L40;L41	SLPVLQVRDV	L57;L64;L5
736	EIIKSQDLSV	L11	AELEGIQYGRSG	L41;L40	SLREVRTIK	L13;L6;L21
737	EIKDATPSD	L11	AETLKATEE	L45;L46	SLRVCVDTV	L3;L4;L2
738	EIKDTEKYCAL	L10	AETLKATEETF	L41;L36	SLSEQLRKQ	L3;L4;L14
739	EIKLAKKF	L23	AEVAVKMFDAY	L40;L41	SLSHFVNL	L74;L56;L4
740	EILGTVSW	L10	AEVQIDRLIT	L41;L40	SLVVRCSFY	L14;L12;L26
741	EILQKEKV	L23	AEWFLAYILFT	L40;L41	SNHNFLVQA	L46;L51;L42
742	EIPKEEVKP	L11	AEYHNESGLKTI	L45;L41	SNYLKRRV	L48;L45;L33
743	EIPVAYRKVL	L57	AFATAQEA	L72;L71	SPCESHGKQV	L39;L51;L22
744	EISFMLWCK	L19	AFDKSAFV	L62;L63	SPFVMMSA	L50;L51;L25
745	EITVATSRTL	L10	AFDKSAFVNL	L62;L68	SPIFLIVA	L50;L51;L22
746	EIVGGQIV	L20	AFFGMSRIGM	L71;L72	SPISEHDYQI	L32;L49;L34
747	EKCSAYTVEL	L44	AFKLNIKL	L62;L71	SPNLAWPL	L22;L56;L39
748	EKDEDDNLI	L34	AFLIGCNY	L71;L72	SPSGVYQCAM	L22;L32;L39
749	EKGDYGDAVVY	L27	AFPFTIYS	L71;L72	SQCVNLTTR	L15;L21;L17
750	EKQEILGTV	L20	AFPSGKVE	L71;L72	SQDLSVVSKV	L63;L68;L24
751	ELAKNVSLD	L11	AFPSGKVEG	L72;L71	SQILPDPSK	L13;L7;L28
752	ELDSFKEELDKY	L1	AFQTVKPG	L72;L71	SQLGGLHLLI	L24;L34;L8
753	ELFYSYATH	L10	AFVETVKGLDY	L12;L71	SQNAVASKI	L24;L48;L34
754	ELGKYEQYI	L24	AFVNLKQL	L72;L71	SQWLTNIF	L27;L48;L26

[0875]

755	ELGTDPYEDF	L11	AFVTNVNAS	L72;L71	SRELKVTFF	L34;L30;L62
756	ELHLSWEV	L23	AGFPFNKW	L54;L48	SRIGMEVTP	L35;L34;L30
757	ELIRQGTDYKHW	L10	AGFPFNKWGK	L7;L13	SRIIPARAR	L30;L17;L15
758	ELKHGTFTC	L10	AGGIVAIVV	L69;L73	SRNYIAQV	L64;L35;L48
759	ELKINAAC	L23	AGLIAIVMV	L4;L73	SRNYIAQVD	L65;L64;L35
760	ELKINAACR	L17	AGNVQLRV	L48;L73	SRVPDLLV	L64;L35;L25
761	ELKKLLEQ	L23	AGNVQLRVI	L55;L48	SRYRIGNYKL	L30;L35;L34
762	ELSLIDFY	L1	AGSDKGVAP	L46;L42	SRYWEPEF	L65;L66;L28
763	ELSLIDFYL	L20	AGTDLEGNFY	L14;L12	SSRGTSPAR	L21;L15;L13
764	ELSPVALRQM	L11	AHIQWMVM	L28;L35	SSRSRNSSR	L15;L21;L17
765	ELSRVLGL	L23	AHISTIGV	L28;L35	SSSDNIALLV	L73;L20;L18
766	ELTGHMLDM	L11	AHKDKSAQCF	L43;L34	SSVELKHFFF	L52;L53;L54
767	ELTPVVQTIEV	L20	AHVASCDAI	L34;L28	STASALGK	L7;L19;L6
768	ELTSMKYFV	L20	AIAMACLVGL	L3;L4	STASDTYACW	L10;L52;L54
769	ELVAELEGIQY	L11	AIGKIQDSL	L67;L44	STDGNKIADKY	L18;L1;L14
770	ELVIGAVI	L23	AINRPQIGVVR	L21;L15	STFNVPMEKLK	L7;L6;L13
771	EMELTPVV	L48	AIPTNFTISV	L57;L5	STKPVETSNSF	L52;L53;L10
772	EMIAQYTSA	L42	AITILDGISQY	L14;L18	STMTNRQF	L52;L55;L53
773	EMIAQYTSAL	L10	AKDTTEAF	L27;L68	STQLGIEFLKR	L15;L7;L19
774	EMKSEKQV	L48	AKHDFFKF	L27;L66	STYASQGLV	L20;L73;L14
775	EMLAKALR	L17	AKHDFFKFR	L15;L21	SVEEVLSEA	L3;L5;L51
776	EMLAKALRK	L6	AKKVKPTVV	L23;L3	SVITPGTNT	L13;L11;L7
777	EMVMCGGSL	L10	AKNLNESL	L44;L27	SVMLTNDNTSR	L7;L19;L15
778	EMYLKLRSD	L23	AKNRARTVA	L42;L46	SVQTFFKLVNK	L7;L6;L15
779	ENFNQHEVLL	L20	AKSHNIALI	L44;L34	SVVNARLRAK	L7;L10;L6
780	ENSYTTTI	L48	ALALLLLDRL	L4;L3	SVVNIQKEI	L20;L10;L24
781	ENVAFNVVNK	L19	ALAPNMMVT	L3;L2	SVVSKVVK	L7;L19;L13

[0876]

782	EPEFYEAMY	L31	ALDPLSETKC	L5;L18	SYCTGYREGY	L14;L72;L71
783	EPIYDEPTT	L32	ALDQAISMWAL	L5;L68	SYELQTPF	L71;L72;L62
784	EPKKDKKKK	L23	ALEPLVDLP	L1;L18	SYFVVKRH	L71;L48;L72
785	EPKKDKKKKAD	L23	ALFAYTKR	L21;L15	SYGIATVREV	L72;L64;L71
786	EPLTQDHV	L47	ALFAYTKRN	L24;L3	SYKDWSYSG	L8;L66;L15
787	EPLTQDHVD	L32	ALFAYTKRNV	L3;L2	TAALGVLM	L70;L31;L74
788	EPLVDLPI	L47	ALGGSVAIK	L6;L7	TADIVVFD	L68;L63;L62
789	EPLVDLPIG	L31	ALGKLQDVV	L24;L2	TADIVVFDEI	L67;L68;L49
790	EPMLQSADA	L50	ALIISVTSN	L3;L26	TANVNALL	L62;L68;L63
791	EPQIITTD	L23	ALITLATCEL	L2;L4	TAYNGYLTS	L49;L43;L69
792	EPTTTTSVPL	L22	ALKGGKIV	L23;L39	TCCSLSHRF	L49;L8;L34
793	EQDKNTQEVF	L34	ALKGGKIVN	L43;L26	TDDNALAYY	L1;L18;L14
794	EQIDGYVM	L35	ALKGGKIVNN	L3;L21	TDNYITTY	L29;L65;L33
795	EQIDGYVMHA	L11	ALLADKFPV	L2;L4	TEAFEKMV	L45;L37;L38
796	EQKSILSPL	L10	ALLAGTITS	L2;L4	TEAFEKMVSLL	L36;L40;L41
797	EQKSILSPLY	L14	ALLLLDRL	L4;L74	TECSNLLL	L45;L36;L37
798	EQLDFIDTKR	L17	ALLSDLQDLK	L6;L7	TEGSVKGL	L37;L33;L45
799	EQPTSEAV	L48	ALLSTDGNK	L6;L7	TEGSVKGLQP	L38;L42;L46
800	EQYIKWPW	L48	ALLSTDGNKI	L24;L2	TEIYQAGSTP	L38;L46;L42
801	EQYIKWPWYI	L48	ALLTKSSEYK	L6;L7	TEKYCALAP	L46;L42;L38
802	EQYVFCTVN	L48	ALLTLQQI	L4;L24	TELEPPCRFV	L45;L38;L36
803	ERLKLFAA	L25	ALNDFSNSG	L43;L16	TENLLLYIDI	L41;L40;L36
804	ERLKLFDR	L17	ALPETTAD	L57;L43	TESNKKFLP	L38;L42;L46
805	ERLKLFDRYF	L30	ALPETTADIV	L5;L2	TETICAPLTV	L45;L38;L46
806	ERSEAGVC	L35	ALPETTADIVV	L5;L2	TETICAPLTVF	L40;L41;L29
807	ERVRQALL	L35	ALQDAYYR	L21;L15	TFEEAALCTF	L62;L8;L9
808	ERVRQALLK	L30	ALQDAYYRAR	L21;L15	TFGAGAAL	L72;L71;L62

[0877]

809	ERYKLEGY	L25	ALRANSAVK	L13;L6	TFISDEVAR	L17;L19;L15
810	ESCGNFKVTK	L19	ALRKVPTDNY	L26;L14	TFLLNKEMY	L12;L72;L71
811	ESDDYIAT	L1	ALSKGVHF	L26;L74	TFTYASAL	L72;L71;L62
812	ESDDYIATN	L1	ALTCFSTQF	L26;L27	TFVTHSKGL	L71;L8;L72
813	ESFGGASCC	L19	ALTNNVAF	L26;L43	TGSNVFQTR	L19;L17;L15
814	ESGLKTIL	L23	ALYYPSAR	L21;L6	TGYKKPASR	L17;L19;L15
815	ESGLKTILRK	L19	AMACLVGL	L56;L3	THDVSSAIN	L28;L35;L34
816	ESLRPDTR	L17	AMMFTSDL	L71;L72	THHWLLLTIL	L28;L34;L35
817	ESLVPGFNE	L17	AMPNMLRIM	L64;L57	THSDKFTDGVCL	L34;L35;L28
818	ESPFELEDF	L11	ANGDSEVVLK	L7;L6	THTGTGQAI	L35;L34;L28
819	ESSAKSASV	L20	ANGQVFGL	L65;L33	THTGTGQAITV	L28;L34;L35
820	ESSAKSASVY	L14	ANGQVFGLYK	L7;L6	THVQLSLPVL	L28;L34;L35
821	ESVQTFFKLV	L20	ANKDGIIWVA	L51;L42	TIDGSSGVV	L68;L63;L28
822	ETAHSCNV	L20	ANSTVLSF	L33;L65	TIFKDASGK	L19;L6;L7
823	ETAQNSVRVLQK	L19	ANYAKPFLNK	L6;L7	TISLAGSY	L14;L18;L1
824	ETDLTKGPH	L1	ANYQKVGMQK	L6;L7	TISLAGSYK	L6;L19;L7
825	ETDLTKGPHEF	L1	APFLYLYA	L50;L51	TITQMNLKY	L12;L18;L14
826	ETFKLSYGIA	L11	APGQTGKIA	L51;L39	TITVNVLAW	L10;L16;L49
827	ETFKLSYGIATV	L20	APGTAVLRQWL	L56;L22	TKDVVECL	L62;L68;L63
828	ETFVTHSKGLY	L11	APHGHVMVE	L51;L39	TKHPNQEY	L27;L66;L43
829	ETFYPKLQS	L20	APKEIIFLE	L39;L56	TKPYIKWDL	L44;L66;L57
830	ETGLLMPLK	L19	APLLSAGIF	L22;L31	TKVDGVDVEL	L44;L32;L66
831	ETGTLIVNSV	L20	APNMMVTNNTF	L39;L22	TLADAGFIK	L6;L7;L19
832	ETICAPLTVFF	L11	APRTLLTK	L22;L51	TLADAGFIKQY	L11;L10;L14
833	ETIQITISSFK	L19	APRTLLTKG	L51;L22	TLEPEYFNSV	L5;L2;L4
834	ETISLAGS	L11	APSASAFF	L22;L56	TLIVNSVL	L23;L68;L28
835	ETIYNLLK	L19	APSASAFFGM	L22;L56	TLKATEETF	L26;L9;L16

[0878]

836	ETKDVVEC	L17	APYIVGDV	L47;L51	TLKKRWQLAL	L23;L3;L39
837	ETKDVVECLK	L19	APYIVGDVVQ	L56;L51	TLLSLREVR	L15;L21;L17
838	ETKFLTENLL	L20	AQAAGTDTTI	L34;L24	TLNGLWLDDV	L2;L4;L3
839	ETKFLTENLLLY	L1	AQALNTLV	L24;L48	TLQAENVTGL	L4;L3;L2
840	ETLGVLVPHV	L20	AQCFKMFYK	L7;L6	TLSYEQFKK	L6;L7;L19
841	ETLPTEVLT	L17	AQDGNAAISDY	L14;L18	TLVFLFVAA	L50;L46;L51
842	ETLYCIDGALL	L20	AQEAYEQAV	L24;L28	TMCDIRQLLF	L12;L8;L9
843	ETNILLNVPL	L20	AQNSVRVLQ	L44;L15	TNNLVVMAY	L14;L31;L65
844	ETQALPQRQ	L20	AQSFLNRV	L48;L24	TPLVPFWIT	L31;L47;L50
845	ETQALPQRQK	L19	AQTGIAVLD	L44;L24	TPLVPFWITI	L47;L50;L22
846	ETRKLMPVCV	L20	AQVAKSHNI	L24;L48	TPTWRVYST	L23;L32;L39
847	ETSNSFDV	L20	AQVDVVNFN	L24;L44	TQLGIEFL	L25;L35;L34
848	ETSNSFDVLK	L19	AQVKQIYKT	L24;L44	TQLGIEFLK	L7;L30;L6
849	ETSWQTGDFV	L20	AQYTSALLA	L24;L28	TQVVDMSMTY	L26;L27;L14
850	ETTADIVV	L20	ARAGKASCTL	L30;L35	TQWSLFFFLY	L14;L12;L27
851	ETTADIVVFD	L20	ARDGCVPLNI	L30;L34	TRAKVGILC	L30;L34;L35
852	ETYFTQSRN	L11	ARHINAQV	L35;L25	TREEAIRHV	L64;L35;L34
853	EVARDLSL	L20	ARLRAKHYVY	L66;L30	TRLQSLENV	L30;L34;L35
854	EVAVKMFDAYV	L20	ARNGVLIT	L65;L35	TRQVVNVV	L35;L25;L64
855	EVFAQVKQ	L20	ARNGVLITEG	L65;L30	TRVECTTI	L25;L35;L34
856	EVFNATRFAS	L20	ASAVVLLILM	L52;L7	TRVECTTIV	L64;L35;L25
857	EVFNATRFASV	L20	ASDTYACWH	L18;L1	TSAFVETV	L48;L20;L70
858	EVGKPRPPL	L20	ASEAARVVR	L15;L21	TSAMQTMLF	L53;L52;L54
859	EVGKPRPPLNR	L17	ASEFSSLP	L1;L18	TSDLATNNLV	L1;L68;L18
860	EVGPEHSLA	L20	ASEYTGNY	L1;L18	TSFGPLVRKI	L55;L20;L10
861	EVITFDNLKT	L11	ASEYTGNYQ	L1;L18	TSLEIPRR	L48;L17;L15
862	EVKILNNL	L23	ASFYYVWK	L7;L13	TSNSFDVL	L73;L55;L67

[0879]

863	EVKILNNLGV	L11	ASGKPVPY	L43;L65	TSPISEHDY	L14;L1;L26
864	EVKPFITE	L23	ASGNLLLDK	L7;L6	TSSGDATTAY	L18;L14;L1
865	EVLLAPLL	L74	ASKKPRQK	L13;L55	TSTDVVYR	L19;L17;L15
866	EVLLAPLLSA	L50	ASLPFGWLIV	L73;L69	TSVDCTMYI	L70;L69;L73
867	EVLSDRELH	L17	ASLVLARKH	L55;L52	TSVVLLSV	L48;L73;L59
868	EVLSDRELHL	L10	ASSSEAFL	L74;L73	TTCCSLSHR	L17;L15;L19
869	EVNEFACV	L20	ASTDTCFANK	L7;L13	TTCFSVAAL	L20;L68;L57
870	EVPANSTV	L20	ATALLTLQQ	L7;L18	TTFTYASALW	L52;L10;L54
871	EVPVSIINNTV	L20	ATCDWTNAGDY	L14;L18	TTIAKNTVK	L7;L19;L6
872	EVQELYSPIF	L11	ATCFSTASDTY	L18;L14	TTIKPVTYKL	L20;L53;L11
873	EVQELYSPIFL	L20	ATEETFKLS	L1;L18	TTLDSKTQSL	L10;L16;L8
874	EVQGYKSVNI	L20	ATEGALNTP	L42;L18	TTLEETKF	L53;L54;L52
875	EVQPQLEMEL	L20	ATLVSDIDITF	L52;L53	TTLNGLWL	L55;L61;L60
876	EVRQIAPGQ	L11	ATNNAMQV	L73;L70	TTTLEETKF	L53;L52;L54
877	EVRTIKVFT	L20	ATNNLVVMA	L42;L69	TTVDNINL	L20;L70;L60
878	EVRTIKVFTTV	L20	ATNVVIKVCEF	L52;L16	TTYKLNVGDY	L14;L11;L10
879	EVTGDSCNNYM	L11	ATTAYANSV	L73;L70	TVCTVCGMWK	L7;L6;L19
880	EVTTTLEET	L10	ATVAYFNMV	L73;L20	TVEEAKTVLK	L19;L7;L6
881	EVVDKYFD	L20	ATVAYFNMVY	L14;L18	TVELGTEV	L63;L68;L23
882	EVVENPTI	L20	ATVREVLSD	L65;L10	TVFFDGRVD	L65;L55;L32
883	EWKFYDAQP	L42	AVAKHDFF	L74;L54	TVMPLSAPTL	L20;L28;L32
884	EYCRHGTCER	L17	AVAKHDFFK	L7;L6	TVNVLAWL	L62;L59;L23
885	EYDYVIFT	L62	AVANGDSEVVL	L44;L56	TVQFCDAMR	L19;L21;L17
886	EYDYVIFTQ	L17	AVANGDSEVVLK	L7;L6	TVYDDGARRVW	L16;L52;L10
887	EYFNSVCR	L17	AVCRHHANEY	L18;L14	TVYDPLQPE	L6;L43;L20
888	EYRLYLDAY	L14	AVDAAKAYK	L7;L6	TVYSHLLLVA	L51;L3;L46
889	EYTDFATSA	L17	AVINGDRWFLNR	L7;L15	TVYTKVDGV	L3;L20;L11

[0880]

890	EYTFEKGDY	L14	AVKMFDAY	L14;L26	TWFSQRGGSY	L14;L10;L12
891	EYVSQPFL	L9	AVKTQFNYYK	L13;L7	TWICLLQF	L8;L9;L59
892	FAAYSRYR	L17	AVKTQFNYYKK	L7;L13	TYASALWEI	L9;L8;L64
893	FAFACPDGVKH	L31	AVLQSGFRK	L7;L6	TYEGNSPF	L72;L71;L62
894	FAKFLKTN	L70	AVRDPQTLE	L13;L6	TYICGFIQQ	L8;L17;L9
895	FAKFLKTNC	L58	AVSKGFFKE	L7;L24	TYKLNVGDY	L14;L72;L71
896	FAMMFVKH	L59	AVVIPTKK	L7;L6	TYLDGADVTK	L8;L9;L17
897	FANKHADFD	L58	AVVIPTKKA	L51;L46	TYLEGSVRVV	L8;L72;L71
898	FANKHADFDTW	L49	AVVYRGTTTYK	L7;L6	TYNKVENM	L71;L72;L62
899	FASEAARVVR	L19	AVYRINWI	L48;L24	TYNLWNTFTR	L17;L15;L21
900	FASFYYVWKSY	L31	AWQPGVAMP	L42;L38	TYRRLISM	L72;L71;L66
901	FATSACVLAA	L50	AYANRNRFLY	L12;L14	VAALTNNVAF	L31;L52;L58
902	FAVDAAKA	L50	AYANRNRFLYI	L9;L8	VAFNVVNKG	L69;L70;L47
903	FAYANRNR	L17	AYCNKTVGEL	L72;L71	VAITRAKV	L70;L47;L48
904	FAYANRNRFLY	L12	AYIICIST	L71;L72	VAKYTQLCQY	L43;L14;L58
905	FAYANRNRFLYI	L47	AYIICISTKHFY	L14;L40	VANGDSEV	L70;L58;L63
906	FAYTKRNVIPTI	L47	AYITGGVV	L72;L71	VAYESLRPD	L43;L49;L59
907	FCAFAVDAA	L50	AYKIEELFYSY	L14;L12	VAYSNNSI	L47;L70;L68
908	FCGKGYHL	L74	AYNGYLTS	L65;L71	VCTEIDPKL	L8;L9;L5
909	FCLLNRYFR	L17	AYNMMISA	L71;L72	VDDPCPIHFY	L18;L1;L14
910	FCSQHTML	L74	AYNMMISAG	L72;L71	VDILGPLSA	L46;L50;L51
911	FDEDDSEPVL	L67	AYNVTQAFGR	L15;L21	VDYGARFY	L65;L14;L55
912	FDEGNCDTL	L67	AYPLTKHP	L72;L71	VEGCMVQV	L45;L37;L33
913	FDEISMATNY	L1	AYPLTKHPN	L72;L71	VEHVTFFI	L45;L33;L48
914	FDKSAFVNL	L58	AYRFNGIGV	L13;L72	VEHVTFFIY	L29;L40;L41
915	FDRDAAMQR	L17	AYRKVLLR	L15;L17	VEKKKLDGF	L33;L37;L29
916	FDTRVLSNL	L74	AYTRYVDNNF	L9;L8	VELKHFFFA	L46;L42;L38

[0881]

917	FDVEGCHATR	L19	AYVDNSSLT	L8;L9	VEQDKNTQEV	L38;L45;L37
918	FEEAALCTFL	L36	AYWVPRAS	L71;L72	VEQKIAEIP	L38;L42;L29
919	FEHIVYGD	L33	AYYFMRFRRA	L46;L42	VESSSKLWA	L46;L38;L42
920	FEKGDYGDA	L46	AYYFMRFRRAF	L71;L72	VETSNSFDV	L45;L38;L46
921	FEKGDYGDAV	L45	AYYNTTKGGRF	L8;L9	VEWKFYDAQP	L46;L42;L38
922	FELEDFIP	L38	AYYRARAG	L71;L72	VFAQVKQIY	L12;L14;L72
923	FELLHAPA	L50	AYYVGYLQPR	L15;L21	VFCGVDAV	L71;L62;L72
924	FELLHAPAT	L38	CANGQVFGLY	L14;L12	VFCTVNAL	L72;L71;L62
925	FELTSMKY	L29	CASLKELL	L23;L74	VFDEISMATNY	L12;L18;L62
926	FELTSMKYFV	L45	CATVHTANKW	L54;L49	VFHLYLQY	L71;L72;L12
927	FELWAKRN	L29	CAYWVPRA	L50;L47	VFKNIDGY	L14;L71;L72
928	FENKTTLP	L38	CAYWVPRAS	L59;L69	VFLFVAAI	L71;L72;L48
929	FFASFYYV	L62	CCDDDYFNK	L13;L7	VFLLVTLAIL	L9;L62;L8
930	FFDGRVDG	L62	CCYDHVIST	L69;L43	VFPLNSII	L62;L71;L72
931	FFDGRVDGQ	L62	CDNIKFAD	L65;L33	VFPPTSFG	L62;L72;L71
932	FFDGRVDGQV	L62	CDVTDVTQL	L37;L33	VFQSASKIITL	L72;L71;L8
933	FFIYNKIV	L71	CEEEEFEP	L38;L42	VFQTRAGCL	L72;L71;L62
934	FFSNYLKRR	L17	CEEMLDNRA	L38;L42	VFTTVDNINL	L9;L8;L72
935	FFTLLLQLC	L12	CEFQFCNDP	L46;L42	VGSDNVTDF	L26;L9;L8
936	FFYVLGLA	L62	CEIVGGQI	L45;L48	VHFVCNLL	L28;L34;L35
937	FFYVLGLAAIM	L71	CFSTQFAF	L72;L71	VHFVCNLLL	L34;L28;L35
938	FGADPIHSLR	L19	CFTNVYADSF	L9;L72	VHNQDVNL	L28;L34;L35
939	FGDDTVIEVQ	L68	CFVLAAVY	L72;L71	VIAWNSNNL	L60;L74;L58
940	FGDFIQTT	L68	CFVLAAVYR	L17;L15	VILRGHLRI	L24;L8;L48
941	FGDFIQTTP	L68	CGFIQQKL	L48;L25	VINGDRWFLNR	L15;L21;L17
942	FGGCVFSY	L66	CGPDGYPL	L57;L66	VIVFDGKSK	L7;L13;L43
943	FGLFCLLNR	L17	CHDGKAHF	L62;L63	VKDCVVLHSY	L14;L18;L27

[0882]

944	FGLFCLLNRY	L12	CIDCSARHI	L68;L63	VKQGDDYVY	L27;L66;L14
945	FGLVAEWF	L59	CIKDLLAR	L17;L15	VKRVDWTIEY	L43;L27;L26
946	FGPLVRKIF	L57	CLAYYFMRF	L12;L10	VLAAECTIF	L26;L9;L74
947	FGWLIVGVA	L50	CLDDRCILH	L5;L18	VLHSTQDLF	L9;L12;L26
948	FHAIIHVSGT	L28	CLDDRCILHC	L18;L5	VLHSYFTSDY	L43;L26;L14
949	FHLVDFQVT	L35	CLEASFNY	L1;L18	VLITEGSVK	L6;L13;L7
950	FHLVDFQVTI	L34	CLEASFNYL	L5;L1	VLKKCKSAF	L23;L43;L26
951	FHQKLLKSI	L34	CLLQFAYANR	L21;L15	VLLFLAFVV	L4;L2;L24
952	FHTPAFDKSAF	L28	CLTPVYSF	L23;L26	VLLILMTAR	L21;L15;L6
953	FIASFRLFA	L69	CMMCYKRNR	L15;L17	VLLSVLQQLR	L21;L15;L6
954	FIDTKRGVYC	L63	CNIVNVSLV	L73;L48	VLNNDYYRSL	L43;L57;L4
955	FIEDLLFN	L1	CNLLLLFV	L73;L48	VLPNDDTL	L57;L5;L62
956	FIETISLAGSY	L1	CPAEIVDTVSA	L50;L51	VLPNDDTLR	L21;L15;L5
957	FISDEVARD	L3	CPDGVKHVYQL	L32;L39	VLPNDDTLRV	L5;L2;L57
958	FISDEVARDL	L60	CPFGEVFNA	L50;L51	VLPPLLTD	L57;L5;L43
959	FISNSWLM	L58	CPIFFITGNTL	L56;L22	VLPQLEQPY	L12;L26;L57
960	FISPYNSQN	L58	CPIHFYSKW	L49;L10	VLQAVGACV	L2;L5;L4
961	FIYNKIVDE	L69	CPLIAAVI	L47;L48	VLQKAAITI	L4;L24;L2
962	FKDQVILLN	L1	CRFDTRVLS	L65;L30	VLQVRDVLV	L2;L4;L5
963	FKEELDKY	L1	CRSKNPLL	L35;L66	VLSFELLHA	L3;L2;L4
964	FKEELDKYF	L27	CSDKAYKI	L55;L63	VLSTFISAA	L3;L2;L51
965	FKELLVYAA	L50	CSVIDLLL	L73;L74	VLYQPPQTS	L43;L3;L24
966	FKFVCDNIKF	L27	CTCGKQATK	L7;L19	VMCGGSLY	L18;L1;L14
967	FKHLIPLM	L66	CTEIDPKLDNY	L1;L18	VMFLARGI	L48;L55;L47
968	FKLASHMY	L27	CTEIDPKLDNYY	L1;L18	VPFWITIA	L50;L51;L47
969	FKLNEEIAI	L44	CTFEYVSQP	L11;L10	VPNQPYPNA	L51;L50;L22
970	FKLSYGIAT	L44	CTFLLNKEM	L70;L69	VPQADVEW	L56;L49;L39

[0883]

971	FKVNSTLEQY	L27	CTVCGMWKGY	L10;L11	VPVSIINNTV	L51;L50;L47
972	FKVSIWNLDY	L12	CVFSYVGCHNK	L7;L6	VQIDRLITG	L26;L69;L27
973	FKWDLTAFGL	L44	CVLAAECTIFK	L7;L6	VQLHNDILL	L44;L8;L34
974	FKYWDQTYH	L27	CVLSGHNLAK	L6;L7	VQQESPFVM	L66;L35;L28
975	FLAHIQWM	L74	CVVADAVIK	L7;L19	VQQLPETY	L26;L27;L48
976	FLALITLA	L3	CYFGLFCLLNR	L15;L17	VQQLPETYF	L26;L27;L9
977	FLALITLATC	L3	CYKRNRATR	L17;L15	VRAWIGFDV	L64;L30;L35
978	FLAYILFTRFFY	L12	CYNGSPSGV	L62;L72	VRCSFYEDF	L66;L30;L34
979	FLEGETLPTEV	L2	CYNGSPSGVY	L14;L72	VRETMSYLF	L9;L66;L34
980	FLGIITTVAA	L2	DAAMQRKL	L47;L70	VRIKIVQM	L66;L35;L25
981	FLGYFCTCY	L12	DALFAYTKR	L17;L19	VRTNVYLAV	L35;L64;L30
982	FLIGCNYLG	L2	DALNNIINN	L47;L17	VSCLPFTI	L55;L48;L68
983	FLIGCNYLGK	L6	DALNNIINNAR	L17;L19	VSDIDITFLK	L1;L18;L7
984	FLKKDAPY	L43	DAMMFTSDL	L25;L61	VSDIDITFLKK	L18;L1;L7
985	FLKTNCCRF	L43	DANYFLCW	L49;L47	VSDVGDSAE	L68;L1;L63
986	FLLKYNENG	L2	DAPYIVGDV	L47;L20	VSGTNGTKR	L15;L19;L21
987	FLLNKEMY	L12	DAQSFLNR	L17;L19	VSNGTHWFV	L73;L58;L70
988	FLLNKEMYLK	L6	DATPSDFVR	L19;L17	VSTSGRWV	L48;L70;L55
989	FLLPSLATVA	L2	DAYPLTKHP	L47;L49	VSWNLREML	L53;L16;L67
990	FLLVTLAI	L59	DDFTGCVIAW	L10;L29	VTDFNAIAT	L68;L1;L18
991	FLLVTLAILTA	L2	DDPCPIHFY	L11;L29	VTDTPKGPKV	L63;L1;L18
992	FLMDLEGKQ	L2	DDYQGKPLEF	L10;L49	VTHSKGLY	L1;L14;L18
993	FLMDLEGKQG	L2	DEFTPFDV	L29;L25	VTLLPAADL	L60;L61;L53
994	FLNKVVST	L23	DEFTPFDVVR	L29;L19	VTMPLGYVT	L52;L55;L53
995	FLNRVCGV	L3	DEFTPFDVVRQ	L41;L29	VTMPLGYVTH	L52;L53;L7
996	FLPFAMGI	L57	DELTGHMLD	L29;L25	VTQLYLGGMSY	L1;L14;L18
997	FLPFFSNVT	L57	DEMIAQYTSA	L38;L42	VTRDIASTD	L43;L55;L13

[0884]

998	FLPFFSNVTWF	L57	DESGEFKL	L29;L37	VTTEILPV	L73;L48;L70
999	FLPGVYSVIYLY	L12	DEVRQIAP	L29;L46	VTVYSHLL	L60;L55;L70
1000	FLRDGWEIVK	L13	DEWSMATYYLF	L41;L40	VVDADSKIV	L63;L5;L68
1001	FLRDGWEIVKF	L43	DFATSACVL	L72;L71	VVDADSKIVQL	L68;L5;L63
1002	FLVFLGIITT	L2	DFLELAMDEF	L9;L8	VVDDPCPI	L68;L63;L62
1003	FLVLIMLI	L74	DFLHFLPRV	L47;L4	VVDDPCPIH	L63;L68;L5
1004	FLWLLWPV	L2	DFMSLSEQLR	L17;L19	VVDYGARFYF	L1;L63;L12
1005	FLWLLWPVT	L2	DFTGCVIAW	L49;L10	VVFDEISM	L69;L59;L58
1006	FLYIIKLIFLW	L12	DFVENPDIL	L62;L67	VVFLLVTLA	L50;L51;L3
1007	FMRFRRAF	L59	DFVENPDILR	L17;L19	VVFNGVSFSTF	L16;L26;L52
1008	FMRIFTIGTV	L3	DFVRATATI	L10;L8	VVIPDYNTYK	L7;L6;L13
1009	FNDGVYFAS	L68	DGADVTKI	L47;L25	VVKRHTFSNY	L14;L10;L26
1010	FNICQAVTA	L50	DGISQYSL	L23;L25	VVLLILMTAR	L15;L21;L17
1011	FNKWGKARLY	L14	DGNAAISDY	L14;L29	VVLSFELLH	L12;L7;L6
1012	FNLVAMKYNY	L12	DGYFKIYSK	L23;L19	VVNAANVY	L26;L18;L14
1013	FNPETNILLNV	L5	DIAKKPTETI	L10;L11	VVNARLRAK	L6;L7;L13
1014	FNPPALQDAY	L12	DIASTDTCF	L11;L10	VVNPVMEPIY	L12;L14;L31
1015	FNVAITRAKV	L20	DILGPLSAQ	L10;L11	VVNVVTTKI	L24;L49;L48
1016	FNYLKSPNF	L59	DILRVYANL	L10;L11	VVPGLPGTI	L5;L57;L9
1017	FPDLNGDV	L68	DIPGIPKDM	L11;L57	VVREFLTR	L15;L21;L17
1018	FPFNKWGKAR	L50	DIQLLKSAY	L14;L29	VVRQCSGVTF	L26;L52;L53
1019	FPFNKWGKARLY	L31	DIVKTDGTL	L10;L11	VVRSIFSR	L15;L21;L17
1020	FPKSDGTGTI	L49	DIYNDKVAGF	L11;L10	VVRSIFSRTL	L13;L39;L55
1021	FPLQSYGF	L31	DKFPVLHDI	L47;L20	VVYCPRHV	L48;L47;L64
1022	FPLQSYGFQP	L50	DKLQFTSL	L25;L23	VVYCPRHVI	L16;L47;L39
1023	FPNITNLC	L47	DKVFRSSVL	L25;L44	VYAADPAM	L71;L72;L66
1024	FPNITNLCP	L50	DLEGKQGNF	L11;L10	VYANLGERV	L9;L8;L72

[0885]

1025	FPNTYLEG	L50	DLGDELGTD	L10;L11	VYCPRHVIC	L8;L66;L9
1026	FPPTEPKKD	L49	DLNDFVSDA	L3;L11	VYDDGARRVW	L9;L62;L52
1027	FPQSAPHGVVFL	L31	DLNQLTGY	L11;L26	VYDNKLKAH	L62;L71;L72
1028	FPSGKVEG	L50	DLQDLKWARF	L11;L10	VYDYLVSTQEF	L8;L9;L62
1029	FQEKDEDDNL	L34	DLQELGKYEQY	L11;L10	VYLAVFDKN	L9;L8;L12
1030	FQQFGRDI	L48	DLSVVNARL	L20;L4	VYLKHGGGV	L72;L71;L8
1031	FQSASKII	L48	DLSVVNARLR	L19;L17	VYLPYPDPS	L9;L72;L71
1032	FQTRAGCLI	L24	DLTKPYIKW	L10;L49	VYMPASWV	L72;L71;L62
1033	FQTVKPGNF	L58	DLVYALRHF	L10;L11	VYMPASWVMR	L15;L9;L21
1034	FQVTIAEI	L48	DLYDKLQFTSL	L10;L11	VYPVASPNE	L9;L71;L72
1035	FQVTIAEILL	L44	DLYKLMGHF	L11;L10	VYPVASPNEC	L72;L9;L71
1036	FRIDGDMV	L35	DMSKFPLKLR	L17;L19	VYQLRARSV	L72;L71;L64
1037	FRIDGDMVPH	L30	DMVDTSLSGF	L10;L11	VYSDVENPH	L72;L9;L71
1038	FRIDGDMVPHI	L34	DMVPHISRQ	L11;L10	VYSVIYLYLTF	L9;L8;L12
1039	FRKMAFPSG	L66	DMVPHISRQR	L19;L17	VYYGNALDQ	L71;L72;L8
1040	FRLTLGVY	L66	DNINLHTQV	L25;L20	VYYHKNNKSW	L9;L8;L71
1041	FRLTLGVYD	L30	DNLLEILQK	L17;L7	WAHGFELTSM	L58;L43;L59
1042	FRRAFGEY	L66	DPAQLPAPR	L19;L17	WAKRNIKPV	L70;L58;L69
1043	FRVQPTES	L66	DPLQPELDSF	L31;L47	WEVGKPRPP	L38;L46;L42
1044	FRYMNSQGLL	L30	DPLSETKCTL	L32;L23	WFFSNYLKR	L17;L15;L19
1045	FSALEPLVD	L69	DPNFKDQV	L23;L47	WFLAYILFTRF	L8;L12;L9
1046	FSGYLKLTD	L65	DQIGYYRRA	L11;L24	WFLLLSVCL	L71;L72;L62
1047	FSHSQLGGLHL	L60	DQLTPTWRV	L24;L48	WFLNRFTTTL	L71;L8;L72
1048	FSLELQDH	L59	DQLTPTWRVY	L27;L14	WHHSIGFDY	L14;L12;L43
1049	FSNVTWFHA	L50	DRAMPNML	L25;L35	WLDDDSQQT	L5;L2;L1
1050	FSNVTWFHAI	L61	DRDLYDKL	L25;L35	WLDDDSQQTV	L5;L2;L24
1051	FSNYLKRRVV	L73	DRDLYDKLQF	L34;L35	WLKQLIKVTL	L23;L3;L56

[0886]

1052	FSSLPSYAA	L50	DRELHLSW	L25;L35	WLPTGTLL	L57;L74;L62
1053	FSSNVANYQK	L19	DRLNQLESK	L30;L25	WSYSGQSTQL	L60;L55;L53
1054	FSYVGCHNK	L7	DRVVFVLWA	L25;L35	WVMRIMTW	L10;L54;L52
1055	FTDGVCLFWN	L1	DRYPANSIVC	L25;L35	WWTAFVTNV	L20;L3;L64
1056	FTEERLKLFD	L1	DSAEVAVKMF	L10;L11	YAADPAMHAA	L50;L67;L61
1057	FTGNLQSNHDLY	L1	DSGFAAYSR	L19;L17	YAAVINGDRW	L52;L49;L54
1058	FTIGTVTLKQ	L11	DSIIIGGAK	L19;L11	YACWHHSIG	L59;L69;L70
1059	FTPLIQPI	L57	DSIIIGGAKL	L20;L11	YAFASEAAR	L19;L17;L31
1060	FTPLIQPIGAL	L57	DSSQGSEY	L1;L18	YAFASEAARV	L20;L47;L58
1061	FTRGVYYPDK	L13	DSVEEVLSE	L10;L11	YAKPFLNK	L13;L59;L70
1062	FTRSTNSRIK	L13	DSYFVVKR	L19;L17	YAKPFLNKVV	L70;L69;L58
1063	FTSDLATN	L59	DTANPKTPKY	L11;L10	YALRHFDEG	L67;L59;L61
1064	FTVEKGIY	L1	DTDFVNEFYAY	L1;L18	YALVYFLQS	L59;L61;L47
1065	FTYASALW	L54	DTDLTKPY	L1;L18	YANLGERVR	L17;L19;L32
1066	FVCNLLLLFV	L20	DTFNGECPNF	L10;L11	YANRNRFLYI	L47;L49;L73
1067	FVDDIVKTDGTL	L68	DTGVEHVTFF	L10;L11	YANSVFNI	L47;L70;L49
1068	FVDGVPFVVST	L68	DTIANYAKP	L11;L10	YATHSDKF	L58;L49;L54
1069	FVDRQTAQ	L68	DTIANYAKPF	L10;L11	YCIPYNSV	L28;L47;L45
1070	FVEIIKSQDL	L68	DTLKEILVT	L10;L11	YCQVHGNAH	L71;L72;L59
1071	FVETVKGLD	L1	DTLRVEAFEY	L12;L10	YDDGARRV	L63;L33;L62
1072	FVFLVLLP	L50	DTPKGPKV	L11;L47	YDFTEERL	L33;L65;L29
1073	FVIRGDEV	L67	DTPKGPKVK	L19;L11	YDKLQFTSL	L23;L37;L33
1074	FVLTSHTV	L47	DTPKGPKVKY	L11;L10	YDKLVSSF	L33;L43;L23
1075	FVMMSAPPA	L50	DTPNNTDFSR	L19;L17	YDYLVSTQEF	L33;L43;L27
1076	FVNLDNLRA	L50	DTSLSGFKL	L20;L19	YEDQDALF	L62;L33;L63
1077	FVNLKQLPFFY	L12	DTTDAVRDP	L11;L10	YEKLKPVLD	L45;L46;L23
1078	FVNLKQLPFFYY	L12	DTWFSQRGGSY	L11;L14	YELKHGTF	L33;L29;L37

1079	FVRATATI	L48	DVDTDFVNEFY	L1;L18	YENAFLPF	L29;L33;L59
1080	FVSDADSTLI	L20	DVEGCHATR	L19;L17	YENAFLPFAM	L29;L36;L40
1081	FVSEETGTLI	L20	DVENPHLMGW	L10;L11	YENQKLIA	L46;L38;L42
1082	FVSGNCDVVI	L32	DVFHLYLQYI	L20;L10	YENQKLIANQF	L29;L40;L41
1083	FVSLAIDA	L50	DVNLHSSR	L17;L19	YEQYIKWPWY	L41;L29;L40
1084	FVSNGTHWFV	L20	DVNLHSSRL	L11;L10	YESLRPDTRY	L29;L40;L41
1085	FVTDTPKGPKV	L20	DVRETMSYL	L11;L10	YEYGTEDDY	L29;L14;L27
1086	FVTNVNASS	L20	DVRETMSYLF	L11;L10	YFAVHFISN	L71;L72;L46
1087	FVVEVVDK	L19	DVSFLAHIQW	L19;L10	YFKNHTSPD	L71;L43;L72
1088	FVVFLLVT	L59	DVTQLYLGGM	L11;L10	YFLCWHTNC	L71;L72;L8
1089	FVVFLLVTLA	L50	DVVECLKLS	L11;L10	YFLCWHTNCY	L72;L71;L12
1090	FVVKRHTFS	L74	DVVECLKLSHQ	L10;L11	YFNKKDWYDF	L8;L9;L12
1091	FVVKRHTFSNY	L10	DVVNQNAQA	L11;L20	YFNSVCRL	L62;L71;L72
1092	FVVPGLPG	L61	DVVQEGVLTA	L11;L10	YFNSVCRLM	L62;L71;L72
1093	FVVPGLPGTILR	L19	DVVQEGVLTAV	L11;L20	YFSGAMDTTSY	L71;L72;L12
1094	FVVSTGYHFREL	L60	DVVRQCSGVTF	L11;L10	YFTQSRNL	L71;L72;L62
1095	FYDAQPCSD	L62	DVVYRAFDIY	L10;L11	YFVKIGPER	L17;L19;L8
1096	FYDFAVSKGFF	L62	DWYDFVEN	L25;L29	YFYTSKTTVA	L71;L72;L46
1097	FYFYTSKT	L71	DYDCVSFCY	L12;L1	YFYYLGTGP	L72;L71;L46
1098	FYGPFVDRQ	L66	DYIATNGPL	L72;L71	YHFRELGV	L28;L35;L48
1099	FYILPSIISN	L72	DYIINLII	L47;L25	YHNESGLKT	L28;L35;L34
1100	FYKENSYTTTI	L9	DYPKCDRAM	L72;L71	YHNESGLKTI	L34;L28;L35
1101	FYKGVITHD	L66	DYTEISFM	L72;L62	YIATNGPLK	L6;L7;L19
1102	FYLTNDVS	L71	DYTEISFMLW	L9;L8	YIDINGNLHP	L1;L68;L18
1103	FYPPDEDEEE	L66	DYVYNPFMI	L8;L9	YILFTRFFY	L12;L14;L1
1104	FYSKWYIR	L17	EAALCTFLL	L20;L74	YKHYTPSF	L66;L27;L59
1105	FYSYATHSDKF	L9	EAANFCALIL	L69;L20	YKIEELFY	L27;L66;L12

[0887]

1106	FYVYSRVK	L71	EAEVQIDRL	L32;L63	YKKDNSYF	L58;L27;L66
1107	GAAAYYVGYL	L74	EAGVCVSTSGR	L19;L17	YKLNVGDYF	L27;L9;L12
1108	GAALQIPFA	L50	EAMYTPHTVL	L67;L32	YKQFDTYNL	L44;L66;L34
1109	GADLKSFD	L63	EAPFLYLYAL	L57;L20	YLALYNKYKY	L12;L1;L14
1110	GADVTKIKP	L63	EAPLVGTPV	L57;L20	YLCFLAFLLF	L12;L9;L1
1111	GAISSVLND	L49	EASKKPRQK	L19;L17	YLFDESGEFK	L6;L2;L13
1112	GAISSVLNDIL	L67	EASKKPRQKR	L17;L19	YLFDESGEFKL	L2;L4;L5
1113	GALDISASI	L44	EAVKTQFNYY	L11;L10	YLKRRVVF	L23;L26;L27
1114	GATTCGYL	L74	EAVMYMGTL	L10;L61	YLKSPNFSK	L13;L6;L43
1115	GAVILRGHLR	L19	ECFDKFKV	L20;L24	YLKSPNFSKL	L3;L10;L5
1116	GAWNIGEQKS	L24	ECPNFVFPL	L57;L20	YLPQNAVVKI	L5;L3;L2
1117	GCDVTDVTQL	L34	ECVLGQSKR	L19;L17	YLTNDVSF	L43;L26;L74
1118	GCDVTDVTQLY	L18	EDLLFNKV	L33;L48	YLVSTQEFRY	L12;L14;L1
1119	GCINANQV	L48	EEAIRHVR	L29;L42	YMPASWVM	L57;L66;L71
1120	GCVPLNII	L48	EEAKTVLKKC	L41;L40	YNDKVAGF	L62;L33;L63
1121	GCVPLNIIPL	L44	EEEEFEPSTQY	L41;L40	YNGSPSGVY	L65;L14;L12
1122	GDAALALL	L33	EEEFEPSTQY	L41;L40	YPDKVFRSS	L32;L49;L39
1123	GDAALALLL	L40	EEFEPSTQYE	L41;L40	YPDKVFRSSV	L32;L22;L39
1124	GDCEEEEF	L33	EEGDCEEEEF	L40;L41	YPKLQSSQA	L51;L50;L22
1125	GDELGTDPY	L18	EEIAIILASFS	L40;L41	YPNMFITR	L50;L17;L47
1126	GDELKINAA	L46	EELDKYFKNH	L41;L40	YPNMFITRE	L49;L32;L50
1127	GDFIQTTP	L65	EELFYSYAT	L42;L40	YQIGGYTEKW	L49;L10;L24
1128	GDFLHFLP	L33	EELKKLLEQW	L40;L41	YQPPQTSI	L48;L24;L57
1129	GDFLHFLPR	L7	EESSAKSA	L42;L38	YQVNGYPNM	L58;L28;L61
1130	GDFLHFLPRV	L33	EESSAKSASV	L42;L38	YQVNGYPNMF	L34;L27;L58
1131	GDFVKATC	L33	EESSAKSASVY	L41;L40	YRFNGIGV	L25;L35;L64
1132	GDIAARDL	L37	EETFKLSYGI	L40;L41	YRFNGIGVTQ	L30;L35;L34

[0888]

[0889]

1133	GDMVPHISR	L15	EETGLLMP	L42;L46	YRVVVLSFEL	L66;L30;L35
1134	GDQFKHLI	L33	EETKFLTENL	L41;L40	YSGVVTTV	L48;L73;L70
1135	GDSAEVAV	L33	EETRKLMP	L42;L46	YSVIYLYLTF	L52;L54;L10
1136	GDSCNNYM	L33	EETRKLMPV	L42;L45	YTDFATSA	L1;L68;L63
1137	GDSEVVLK	L33	EEVLSEARQ	L41;L40	YTEISFML	L1;L68;L60
1138	GDSEVVLKKL	L37	EEVLSEARQHL	L40;L41	YTERSEKSY	L1;L18;L14
1139	GDSVEEVL	L33	EEVQELYSPI	L41;L40	YTRYVDNNF	L53;L52;L58
1140	GDVRETMSY	L27	EEVQELYSPIF	L40;L41	YTSNPTTFHL	L20;L60;L61
1141	GDVVQEGV	L33	EEVTTTLEETKF	L40;L41	YVMHANYIF	L58;L12;L31
1142	GDYFVLTSH	L43	EEVVLKTGDL	L41;L40	YVPAQEKNF	L5;L10;L12
1143	GEGSEGLNDNL	L36	EFEPSTQYEY	L12;L1	YVRITGLY	L1;L14;L26
1144	GEGSEGLNDNLL	L36	EFGATSAAL	L72;L71	YVRNLQHRLY	L12;L14;L13
1145	GEIPVAYR	L45	EFIERYKLEGY	L11;L10	YVVDDPCPI	L20;L67;L49
1146	GEQKSILSPL	L36	EFLRDGWEI	L8;L9	YVVDDPCPIHFY	L11;L14;L12
1147	GETFVTHSKGL	L36	EFTPFDVVR	L17;L19	YVWKSYVHVV	L2;L5;L3
1148	GETLPTEVLT	L36	EFVFKNIDGY	L11;L10	YVYNPFMID	L61;L60;L59
1149	GEVFNATR	L45	EFYEAMYTP	L42;L8	YWVPRASA	L50;L46;L51
1150	GEVPVSIINNTV	L36	EGYAFEHI	L48;L47	YYFMRFRRAF	L71;L72;L9
1151	GEYSHVVAFNTL	L36	EGYAFEHIV	L48;L47	YYKKDNSY	L66;L72;L71
1152	GEYTFEKGDY	L41	EHEHEIAW	L35;L28	YYRRATRRI	L8;L48;L9
1153	GFDVEGCH	L62	EHSWNADL	L35;L28	YYSDSPCES	L66;L72;L9
1154	GFDYVYNP	L62	EHSWNADLYKL	L34;L35	AACRKVQHM	L70;L69;L58;L63
1155	GFDYVYNPF	L62	EIAWYTER	L17;L19	AADLDDFSK	L68;L7;L63;L18
1156	GFDYVYNPFM	L62	EIKDATPSDF	L10;L11	AAFATAQEAY	L31;L27;L14;L12
1157	GFFKEGSSVEL	L44	EIKESVQTFF	L10;L11	AAIFYLITP	L69;L42;L38;L46
1158	GFLFLTWI	L48	EILGTVSWNLR	L19;L17	AAKAYKDY	L43;L70;L58;L14
1159	GFQPTNGV	L48	EILLIIMR	L17;L19	AAKKNNLPF	L58;L43;L70;L52

[0890]

1160	GFSALEPL	L72	EIPKEEVKPF	L10;L11	AARVVRSI	L48;L55;L70;L47
1161	GFSTGVNLV	L64	EIPVAYRKV	L11;L10	AATRGATVV	L69;L70;L58;L24
1162	GFTLKNTV	L48	EITVATSR	L17;L19	AAVDALCEK	L7;L19;L67;L69
1163	GGAYTRYV	L48	EIVDTVSALV	L20;L11	ADAVIKTL	L33;L37;L25;L23
1164	GGDGKMKDL	L63	EIVDTVSALVY	L11;L10	ADFDTWFSQR	L15;L21;L7;L19
1165	GGFNFSQI	L48	EIYQAGSTP	L10;L11	ADSKIVQL	L33;L37;L56;L65
1166	GGIVAIVV	L48	EKFKEGVEFL	L44;L20	AEAELAKNVSL	L36;L41;L40;L37
1167	GGIVAIVVT	L44	ELAMDEFIERY	L11;L10	AECTIFKDA	L42;L46;L38;L40
1168	GGKIVNNWL	L44	ELGDVRETMSY	L10;L11	AEILLIIMRTF	L41;L40;L37;L29
1169	GGKPCIKV	L48	ELKFNPPAL	L23;L3	AEIRASANLA	L38;L42;L46;L40
1170	GGNYNYLYR	L15	ELKKLLEQW	L10;L11	AESHVDTDL	L36;L37;L41;L40
1171	GGQPITNCV	L48	ELLQNGMNGR	L17;L19	AEWFLAYI	L45;L33;L48;L37
1172	GGRFVLALL	L44	ELSPVALRQ	L24;L20	AFATAQEAY	L72;L71;L12;L14
1173	GGSVAIKI	L48	ELSRVLGLK	L19;L6	AFAVDAAKAY	L14;L72;L71;L12
1174	GGTTEMLAK	L7	ELTGHMLDMY	L11;L10	AFEKMVSL	L62;L72;L71;L63
1175	GGVAGALNK	L7	ELYHYQECV	L24;L20	AFLPFAMGI	L71;L72;L8;L9
1176	GHFAWWTA	L28	ENFNQHEV	L48;L20	AFNTLLFL	L62;L71;L72;L73
1177	GHFAWWTAFV	L28	EPEEHVQI	L49;L25	AFYILPSI	L48;L71;L72;L47
1178	GHHLGRCDI	L34	EPKLGSLV	L23;L51	AGNGGDAAL	L44;L57;L56;L61
1179	GHMLDMYSVM	L28	EPKLGSLVVR	L17;L19	AGSKSPIQY	L26;L27;L14;L18
1180	GHMLDMYSVML	L28	EPTTTTSV	L23;L50	AGTDTTITV	L24;L69;L48;L2
1181	GHSMQNCV	L28	EQLDFIDTK	L24;L7	AHISTIGVC	L35;L28;L34;L27
1182	GHSMQNCVLKL	L28	ERFVSLAI	L25;L35	AHSCNVNRF	L34;L35;L28;L27
1183	GHTDLMAA	L28	ERHSLSHFV	L35;L64	AIDAYPLTK	L6;L7;L18;L68
1184	GHTDLMAAYV	L28	ERIDKVLNE	L30;L35	AIMTRCLAV	L23;L73;L3;L4
1185	GHVETFYPK	L7	ERIDKVLNEK	L30;L11	AISDYDYY	L14;L18;L1;L58
1186	GHVMVELV	L28	ESELVIGAV	L20;L1	AISDYDYYRY	L12;L14;L18;L16

[0891]

1187	GIDLDEWSMATY	L18	ESIVRFPNI	L48;L20	ALALLLLDR	L21;L6;L7;L15
1188	GIKIQEGVVDY	L26	ESLRPDTRY	L11;L14	ALCEKALKYL	L3;L2;L4;L5
1189	GIPKDMTY	L26	ETAHSCNVNRF	L11;L10	ALDQAISM	L63;L68;L62;L18
1190	GIVAIVVTC	L19	ETAQNSVR	L17;L19	ALLKTVQF	L26;L27;L33;L74
1191	GIVNNTVY	L26	ETFVTHSK	L19;L17	ALNHTKKWKY	L14;L12;L18;L16
1192	GIYQTSNF	L26	ETFVTHSKGL	L10;L20	ALNLGETFV	L2;L4;L24;L3
1193	GKASCTLSE	L44	ETFYPKLQSS	L20;L10	ALYYPSARI	L24;L45;L2;L3
1194	GKASCTLSEQL	L44	ETICAPLTVF	L10;L11	AMDEFIER	L15;L21;L62;L68
1195	GKFCLEASFNY	L27	ETKDVVECLKL	L11;L10	ANGQVFGLY	L14;L12;L18;L40
1196	GKGYHLMSF	L27	ETLVTMPLGY	L11;L12	APAHISTIGV	L56;L22;L51;L39
1197	GKIADYNY	L27	ETMSYLFQHA	L20;L10	APHGHVMVEL	L56;L39;L22;L32
1198	GKIADYNYKL	L44	ETNILLNV	L48;L73	APPAQYEL	L56;L39;L22;L66
1199	GKIQDSLSS	L27	ETQALPQR	L17;L19	AQNSVRVLQK	L7;L6;L13;L24
1200	GKIQDSLSST	L27	ETSWQTGDF	L11;L10	AQYTSALL	L28;L48;L44;L27
1201	GKIVNNWL	L44	ETVKGLDY	L11;L1	ARDGCVPL	L35;L66;L63;L68
1202	GKIVNNWLKQL	L44	ETVKGLDYKAF	L10;L11	ARDLSLQF	L35;L33;L65;L62
1203	GKMKDLSPRWY	L27	ETYFTQSR	L17;L19	ARHINAQVA	L35;L25;L46;L28
1204	GKPCIKVAT	L44	EVAVKMFDAY	L10;L11	ARNGVLITE	L30;L65;L66;L35
1205	GKPREQIDGY	L27	EVEKGVLPQL	L11;L20	ARTRSMWSF	L66;L30;L35;L34
1206	GKPVPYCY	L66	EVFNATRFA	L20;L11	ASAVVLLI	L73;L48;L55;L24
1207	GKSHFAIGL	L44	EVGFVVPGL	L20;L11	ASFRLFARTR	L15;L19;L21;L55
1208	GKVEGCMVQ	L27	EVGHTDLMAAY	L11;L10	ASFYYVWKSY	L43;L16;L14;L52
1209	GKVEGCMVQV	L27	EVITFDNL	L20;L74	ASKKPRQKR	L15;L13;L21;L17
1210	GKYEQYIKWP	L27	EVITFDNLKTL	L10;L11	ASMPTTIAK	L7;L6;L13;L43
1211	GKYEQYIKWPWY	L27	EVKPFITESK	L11;L10	ASSSEAFLI	L55;L24;L53;L54
1212	GKYVQIPTTC	L27	EVLSDREL	L23;L55	ATAEAELAK	L7;L6;L19;L13
1213	GLAAIMQLFF	L12	EVLSEARQHL	L10;L20	ATCELYHY	L18;L1;L14;L54

[0892]

1214	GLCVDIPGIPK	L6	EVNEFACVV	L20;L11	ATEETFKL	L63;L1;L18;L68
1215	GLFCLLNRYF	L12	EVNSFSGYLKL	L11;L10	ATLQAIASEF	L52;L53;L16;L10
1216	GLHLLIGL	L23	EVPANSTVLSF	L11;L10	ATNGPLKV	L73;L70;L48;L24
1217	GLHLLIGLA	L24	EVPVAIHAD	L10;L11	ATNNLVVM	L70;L73;L59;L58
1218	GLHLLIGLAK	L6	EVPVSIINN	L17;L11	ATNYDLSVV	L73;L70;L58;L18
1219	GLHPTQAP	L43	EVQIDRLITGR	L17;L19	ATRFASVY	L18;L14;L26;L1
1220	GLKTILRKG	L3	EVTPSGTW	L10;L54	ATRGATVVI	L53;L70;L52;L10
1221	GLKTLATHGL	L3	EVTPSGTWLTY	L11;L10	ATSRTLSY	L18;L1;L54;L14
1222	GLLMPLKAPK	L6	EVVDKYFDCY	L10;L11	AVDALCEKAL	L68;L5;L67;L63
1223	GLMWLSYF	L26	EVVENPTIQ	L11;L20	AYANRNRF	L9;L71;L72;L8
1224	GLNGYTVEE	L2	EWFLAYILFTR	L17;L19	AYANSVFNI	L9;L8;L72;L34
1225	GLPGTILR	L21	EWSMATYYLF	L9;L8	AYFNMVYM	L71;L72;L62;L66
1226	GLTGTGVL	L74	EYCPIFFI	L9;L8	AYFNMVYMP	L42;L71;L66;L72
1227	GLTGTGVLT	L2	EYHDVRVVLDF	L8;L9	AYIICISTK	L13;L72;L7;L71
1228	GLVAEWFL	L74	EYHNESGL	L71;L72	AYIICISTKHF	L8;L9;L72;L40
1229	GLVAEWFLA	L2	EYKGPITDV	L17;L11	AYITGGVVQ	L71;L72;L8;L9
1230	GLWLDDVVYC	L2	EYSHVVAFNTL	L8;L9	AYNGYLTSS	L72;L71;L15;L8
1231	GLYRKCVKS	L24	EYYHTTDPSF	L9;L8	AYSNNSIAI	L72;L9;L71;L8
1232	GLYRKCVKSR	L21	FADDLNQLTG	L67;L68	AYVDNSSLTI	L8;L9;L71;L72
1233	GMSRIGMEV	L24	FALTCFSTQ	L59;L61	AYVNTFSSTF	L8;L9;L71;L72
1234	GMVLGSLAA	L46	FAMGIIAMSA	L50;L61	AYYFMRFRR	L15;L17;L21;L12
1235	GNAAISDYDY	L12	FASTEKSNI	L49;L70	CCNIVNVSL	L56;L44;L32;L35
1236	GNCDVVIGI	L24	FATSACVLA	L50;L69	CEFCGTENL	L37;L36;L29;L45
1237	GNFGDQEL	L65	FCDLKGKY	L1;L18	CFSTASDTY	L14;L72;L71;L12
1238	GNFKVTKGK	L13	FCLEASFNY	L12;L31	CLHVVGPNV	L2;L24;L4;L5
1239	GNFYGPFV	L48	FCNDPFLGVYY	L31;L12	CLVGLMWLSY	L12;L16;L10;L11
1240	GNFYGPFVD	L65	FDAYVNTF	L33;L29	CSNLLLQY	L18;L59;L1;L48

[0893]

1241	GNVQLRVI	L48	FDESGEFKL	L32;L63	CTSVVLLSV	L73;L20;L69;L70
1242	GPDGYPLEC	L49	FEKMVSLL	L33;L23	CVDIPGIPK	L7;L6;L13;L68
1243	GPEAGLPY	L18	FEKMVSLLSV	L45;L46	CVPLNIIPL	L57;L5;L74;L64
1244	GPEQTQGNF	L49	FELDERIDKVL	L40;L41	CVRGTTVLL	L74;L58;L13;L56
1245	GPITDVFYK	L7	FERDISTEIY	L43;L29	CYLATALL	L71;L72;L9;L62
1246	GPKQASLNGV	L51	FEYYHTTD	L25;L45	CYLATALLTL	L8;L9;L71;L72
1247	GPKQASLNGVTL	L56	FFGMSRIGM	L72;L71	CYTPSKLIEY	L12;L72;L66;L71
1248	GPKVKYLY	L23	FFITGNTLQ	L71;L72	DAAKAYKDY	L10;L11;L58;L49
1249	GPLKVGGSCV	L51	FFITGNTLQC	L71;L72	DAYNMMISA	L47;L50;L25;L69
1250	GPLKVGGSCVL	L56	FFIYNKIVD	L72;L71	DDTLRVEAF	L33;L29;L23;L25
1251	GPLVRKIF	L23	FFKEGSSVE	L71;L72	DEDDNLIDSY	L29;L41;L40;L1
1252	GPNVNKGED	L49	FFLYENAFLPF	L12;L8	DEFSSNVAN	L29;L46;L25;L41
1253	GQAITVTP	L48	FFYYSDSP	L71;L72	DEISMATNY	L29;L41;L11;L40
1254	GQINDMILS	L24	FFYYSDSPC	L71;L72	DELTGHML	L25;L29;L23;L37
1255	GQIVTCAKE	L24	FGAGAALQI	L64;L47	DEPTTTTSV	L45;L29;L57;L37
1256	GQKTYERHSL	L44	FGATSAAL	L61;L59	DFMSLSEQL	L8;L71;L9;L72
1257	GQQDGSEDN	L24	FGLVAEWFL	L61;L44	DISGINASV	L20;L11;L28;L19
1258	GQQGEVPV	L24	FHPLADNKF	L34;L62	DIVEEAKKV	L11;L10;L20;L24
1259	GQQGEVPVS	L24	FIAGLIAIVMV	L20;L2	DKFKVNSTL	L44;L25;L27;L35
1260	GQQGEVPVSI	L24	FIDTKRGV	L63;L68	DKVAGFAKF	L10;L11;L27;L29
1261	GQQQQGQTVTK	L7	FIEDLLFNKV	L5;L20	DLKGKYVQI	L23;L10;L11;L3
1262	GQQQTTLKG	L24	FIERYKLEGY	L1;L18	DLPQGFSAL	L57;L10;L11;L5
1263	GQSTQLGIEFL	L44	FIKGLNNLNR	L17;L21	DLQDLKWAR	L17;L19;L21;L15
1264	GQTFSVLAC	L24	FIPMDSTV	L57;L5	DLQELGKY	L14;L11;L1;L10
1265	GQTFSVLACY	L14	FISDEVAR	L19;L17	DLSPRWYFYY	L11;L12;L1;L18
1266	GQTGKIADYNY	L14	FISNSWLMW	L49;L69	DLYDKLQF	L23;L11;L43;L25
1267	GQTVTKKS	L48	FITGNTLQC	L60;L58	DLYDKLQFT	L11;L2;L3;L10

[0894]

1268	GQVDLFRN	L24	FITLCFTLK	L6;L7	DMILSLLSK	L6;L19;L17;L7
1269	GQVDLFRNAR	L15	FIYNKIVD	L43;L23	DNLKTLLSL	L25;L23;L8;L73
1270	GQVFGLYKN	L24	FKESPFEL	L66;L68	DPCPIHFY	L49;L29;L31;L47
1271	GRCDIKDLPK	L30	FKKGAKLL	L66;L64	DPFLGVYY	L31;L29;L47;L49
1272	GRDIADTTD	L34	FKLKDCVMY	L27;L31	DPIHSLRVC	L47;L32;L49;L31
1273	GRFVLALLS	L30	FKLVNKFLAL	L61;L44	DPNFKDQVIL	L39;L32;L56;L23
1274	GRFVLALLSD	L30	FKNLREFVF	L66;L27	DPSFLGRYM	L31;L32;L49;L22
1275	GRLIIREN	L65	FKYWDQTY	L27;L66	DPVGFTLKN	L49;L11;L47;L32
1276	GRLIIRENN	L30	FLALITLAT	L2;L3	DQAISMWAL	L25;L44;L35;L28
1277	GRLIIRENNR	L30	FLAYILFTRF	L12;L10	DSNGTITV	L48;L47;L70;L73
1278	GRLQSLQTYV	L30	FLEYHDVRVV	L3;L2	DTDFVNEF	L62;L1;L68;L63
1279	GRSGETLGVLV	L30	FLGIITTVA	L2;L3	DTTEAFEKM	L11;L10;L29;L20
1280	GRTIAFGGC	L30	FLKKDAPYI	L2;L3	DTTITVNVL	L10;L25;L35;L11
1281	GRTILGSALL	L30	FLKKDAPYIV	L3;L2	DTVSALVYD	L11;L20;L19;L17
1282	GRVDGQVD	L65	FLKRGDKSV	L3;L2	DTYNLWNTFTR	L19;L17;L21;L7
1283	GRVDGQVDLFR	L30	FLLNKEMYLKL	L4;L2	DVDTDFVNEF	L10;L11;L68;L49
1284	GRWVLNNDY	L30	FLLPSLATVAY	L12;L31	DVKCTSVVL	L23;L10;L11;L39
1285	GRWVLNNDYY	L30	FLNRVCGVSA	L2;L50	DYFNKKDWY	L72;L12;L14;L71
1286	GRWVLNNDYYR	L30	FLPFAMGII	L57;L5	DYFVLTSH	L71;L25;L72;L17
1287	GRYMSALNH	L30	FLPFFSNV	L57;L5	DYGDAVVYR	L17;L19;L15;L21
1288	GRYMSALNHT	L30	FLPFFSNVTW	L57;L5	EAANFCAL	L67;L59;L61;L20
1289	GRYMSALNHTK	L30	FLTWICLLQF	L12;L5	EDQDALFAY	L40;L10;L14;L29
1290	GSCGSVGF	L54	FLVFLGIITTV	L2;L3	EEAALCTFL	L41;L40;L36;L20
1291	GSEGLNDNL	L1	FLVLIMLII	L69;L67	EEAALCTFLL	L41;L40;L42;L20
1292	GSEYDYVIF	L53	FLVLIMLIIF	L74;L69	EEAKTVLKK	L42;L19;L41;L40
1293	GSGVPVVD	L65	FLYENAFLPFA	L2;L3	EEEQEEDWL	L36;L41;L40;L34
1294	GSIHLYFDK	L7	FMGRIRSV	L48;L64	EEHFIETI	L45;L29;L48;L37

[0895]

1295	GSLIYSTAA	L46	FNGECPNFV	L73;L64	EEKFKEGVEF	L40;L41;L42;L37
1296	GSLVVRCSFY	L14	FNGVSFSTF	L59;L9	EELDKYFKN	L41;L40;L29;L42
1297	GSLYVNKHAF	L52	FNQHEVLL	L62;L74	EELKKLLEQ	L42;L41;L40;L46
1298	GSNVFQTR	L15	FNVLFSTV	L47;L48	EEMLDNRATL	L40;L41;L36;L42
1299	GSRGGSQAS	L43	FNVPMEKL	L67;L74	EETKFLTEN	L42;L46;L29;L45
1300	GSSVELKHFF	L52	FPDLNGDVVA	L50;L32	EEVVLKTGD	L41;L42;L46;L40
1301	GSTPCNGV	L48	FPFNKWGKARL	L56;L31	EHDYQIGGY	L1;L11;L10;L18
1302	GTCGLVEVEK	L7	FPKSDGTGTIY	L31;L49	EHEHEIAWY	L11;L34;L1;L10
1303	GTDLEGNFYG	L1	FPLCANGQV	L50;L47	EHVQIHTI	L34;L48;L35;L28
1304	GTDTTITVNV	L18	FPLKLRGTA	L50;L51	EIIFLEGETL	L20;L10;L34;L11
1305	GTGVLTESNK	L7	FPNITNLCPF	L31;L49	EIKDTEKY	L11;L10;L26;L43
1306	GTHHWLLL	L73	FPPTSFGPLV	L47;L50	EILLIIMRTF	L10;L11;L40;L41
1307	GTHWFVTQRNF	L52	FPQSAPHGVV	L50;L22	EIVGGQIVTC	L11;L10;L19;L20
1308	GTILTRPLL	L13	FPREGVFVS	L50;L31	EKSNIIRGW	L10;L40;L41;L49
1309	GTKRFDNPVL	L53	FPSGKVEGC	L49;L31	ELAKNVSL	L23;L20;L35;L56
1310	GTLIVNSV	L48	FPVLHDIGN	L50;L31	ELGTEVNEF	L10;L9;L11;L26
1311	GTLIVNSVLLF	L52	FSALEPLVDL	L74;L60	ELIRQGTDY	L11;L10;L26;L12
1312	GTNGTKRF	L54	FSGAMDTTSY	L43;L1	ELLHAPATV	L2;L4;L20;L3
1313	GTNGTKRFD	L65	FSNSGSDV	L58;L70	ELNGGAYTRY	L11;L10;L14;L26
1314	GTNTSNQVAVLY	L18	FSSEIIGYK	L19;L7	ELVAELEGI	L10;L20;L24;L11
1315	GTRNPANNA	L13	FSTASDTY	L1;L54	ENFNQHEVL	L25;L20;L35;L34
1316	GTSTDVVY	L18	FTALTQHGK	L19;L7	EQYIKWPWY	L26;L27;L11;L48
1317	GTSTDVVYRAF	L52	FTEERLKLFDRY	L1;L18	ERDISTEIY	L1;L34;L35;L18
1318	GTTEMLAK	L7	FTIYSLLLCR	L19;L17	ERSEAGVCV	L35;L34;L28;L20
1319	GTTLPKGF	L55	FTLLLQLCTF	L52;L53	ESKPSVEQR	L17;L19;L11;L15
1320	GTTSPISEHDY	L14	FTPLVPFWI	L64;L20	ETAHSCNVNR	L19;L17;L20;L21
1321	GTTTYKLNV	L73	FTRSTNSR	L17;L21	ETICAPLTV	L20;L73;L11;L10

[0896]

1322	GTVSWNLREM	L10	FTSDLATNNL	L20;L60	ETISLAGSYK	L19;L11;L17;L7
1323	GVAMPNLY	L18	FTTTLNDF	L59;L58	ETLGVLVPH	L17;L20;L7;L11
1324	GVAPGTAVLRQW	L52	FTVLCLTPV	L20;L59	ETVKGLDYK	L19;L11;L20;L17
1325	GVCSMTDIAK	L7	FVCDNIKFA	L3;L69	EVFAQVKQIYK	L19;L7;L6;L20
1326	GVCSMTDIAKK	L7	FVDRQTAQA	L5;L63	EVFNATRF	L11;L10;L29;L20
1327	GVDIAANTVI	L68	FVFKNIDGYFK	L6;L7	EVNSFSGY	L11;L10;L26;L14
1328	GVDVELFENK	L7	FVIRGDEVR	L19;L17	EVPANSTVL	L10;L11;L57;L20
1329	GVEGFNCYF	L12	FVLWAHGF	L59;L60	EVVDKYFDC	L11;L10;L20;L19
1330	GVEHVTFF	L63	FVNLKQLPFF	L58;L59	EVVGDIILKP	L11;L10;L20;L19
1331	GVEHVTFFI	L24	FVTHSKGL	L60;L61	EYHDVRVV	L64;L72;L48;L71
1332	GVGYQPYRV	L24	FVTHSKGLYR	L19;L17	EYVSQPFLM	L9;L8;L17;L66
1333	GVITHDVSSA	L3	FVVPGLPGT	L11;L20	FAAETLKA	L50;L69;L59;L61
1334	GVKHVYQL	L23	FVVSTGYHFR	L19;L17	FACPDGVKHV	L70;L69;L58;L47
1335	GVKHVYQLRAR	L15	FWITIAYI	L62;L47	FASFYYVWK	L7;L67;L19;L69
1336	GVLTAVVI	L55	FWRNTNPIQL	L62;L74	FATAQEAY	L59;L31;L58;L70
1337	GVLTESNKKF	L52	FYDFAVSKG	L62;L68	FAVHFISNS	L69;L70;L58;L49
1338	GVPVVDSY	L26	FYDFAVSKGF	L62;L9	FAWWTAFVTN	L67;L50;L49;L31
1339	GVQIPCTCGK	L7	FYEAMYTPH	L71;L72	FCGPDGYPL	L67;L61;L66;L60
1340	GVSAARLT	L55	FYFYTSKTT	L71;L72	FCTQLNRAL	L61;L60;L64;L32
1341	GVSICSTMTNR	L19	FYFYTSKTTV	L71;L72	FDKAGQKTY	L58;L43;L14;L70
1342	GVSPTKLND	L65	FYGPFVDR	L17;L66	FDYVYNPF	L33;L59;L71;L43
1343	GVTFQSAVK	L7	FYKENSYTT	L66;L9	FEEAALCTF	L38;L41;L36;L40
1344	GVTRELMREL	L10	FYLCFLAFLL	L9;L8	FELDERIDKV	L45;L36;L38;L37
1345	GVVCTEIDPK	L7	FYLITPVH	L71;L72	FELLHAPATV	L45;L46;L38;L36
1346	GVVDYGARFYF	L12	FYPPDEDE	L66;L71	FELTSMKYF	L41;L40;L29;L33
1347	GVVFLHVTYV	L20	FYRLANEC	L72;L71	FENKTTLPV	L45;L38;L37;L42
1348	GVVGEGSEGL	L10	FYSKWYIRV	L64;L62	FEPSTQYEY	L66;L12;L40;L41

[0897]

1349	GVVTTVMF	L74	FYSYATHSD	L72;L71	FERDISTEI	L45;L43;L36;L37
1350	GVVTTVMFL	L74	FYTSKTTV	L71;L72	FFPDLNGDV	L62;L72;L71;L5
1351	GVYDYLVSTQ	L10	FYTSKTTVASL	L71;L72	FFSNVTWF	L72;L62;L71;L9
1352	GVYYHKNNKSW	L16	FYVLGLAAIM	L71;L72	FGAISSVL	L61;L59;L28;L25
1353	GWEIVKFI	L48	FYVYANGGKGF	L8;L9	FGDSVEEV	L63;L68;L62;L67
1354	GWLIVGVALL	L8	FYVYSRVKNL	L71;L72	FHLDGEVIT	L35;L34;L28;L44
1355	GYKAIDGGVTR	L15	FYYLGTGP	L71;L72	FIASFRLF	L58;L59;L74;L60
1356	GYKKPASREL	L13	FYYLGTGPE	L72;L71	FISAARQGF	L58;L12;L60;L16
1357	GYLNSTNV	L71	FYYSDSPC	L71;L72	FKWDLTAF	L59;L27;L66;L71
1358	GYLQPRTFLLK	L6	FYYVWKSYVH	L71;L72	FLARGIVF	L74;L59;L26;L23
1359	GYLQPRTFLLKY	L12	GAALQIPF	L74;L59	FLCWHTNCY	L43;L59;L26;L1
1360	GYLTSSSK	L71	GAENSVAY	L18;L27	FLEYHDVRV	L2;L63;L5;L4
1361	GYREGYLNS	L13	GALLTKSSEY	L27;L14	FLIVAAIVFI	L2;L3;L4;L5
1362	GYRVTKNSK	L13	GCFVDDIVK	L7;L13	FLMSFTVLC	L2;L4;L12;L5
1363	GYVMHANYI	L9	GDDTVIEV	L33;L37	FLNKVVSTT	L3;L2;L4;L43
1364	HAASGNLLLD	L49	GDYGDAVVYR	L15;L19	FLPGVYSVIY	L12;L66;L26;L43
1365	HAAVDALCE	L49	GEAANFCA	L38;L46	FLPGVYSVIYL	L2;L5;L57;L74
1366	HADQLTPTWR	L63	GEAANFCALIL	L36;L41	FLQSINFVR	L21;L17;L15;L19
1367	HADQLTPTWRVY	L18	GEAVKTQFNY	L40;L41	FLTENLLLYI	L3;L2;L4;L5
1368	HAFHTPAFD	L49	GECPNFVFPL	L37;L36	FLVQAGNVQL	L2;L4;L5;L74
1369	HAFLCLFLLP	L50	GEDIQLLKSAY	L41;L40	FLYLYALV	L62;L2;L3;L47
1370	HANEYRLYLD	L49	GEQKSILSPLY	L40;L41	FMIDVQQW	L49;L69;L54;L3
1371	HANLDSCKR	L17	GERSGARSK	L13;L45	FPLKLRGTAV	L50;L51;L22;L32
1372	HDELTGHM	L33	GETFVTHSK	L37;L38	FPREGVFVSN	L50;L51;L31;L22
1373	HDELTGHMLDMY	L18	GETSWQTGD	L46;L37	FRNARNGVL	L25;L66;L64;L35
1374	HDFFKFRI	L33	GEVFNATRFA	L46;L38	FSASTSAFV	L58;L70;L20;L73
1375	HDFFKFRID	L65	GEYTFEKG	L45;L29	FSHSQLGGL	L58;L60;L57;L61

1376	HDIGNPKAI	L37	GFAAYSRY	L12;L14	FSKLINII	L70;L48;L55;L47
1377	HDLYCQVH	L33	GFAAYSRYR	L15;L17	FSKLINIII	L70;L69;L55;L68
1378	HEFCSQHT	L29	GFCDLKGKY	L12;L14	FSNYLKRRV	L73;L64;L70;L69
1379	HEIAWYTE	L29	GFNEKTHV	L62;L48	FSQRGGSY	L1;L14;L59;L18
1380	HEVLLAPLLS	L41	GGAKLKAL	L23;L44	FSSNVANY	L58;L1;L70;L59
1381	HFDEGNCD	L62	GGDAALAL	L68;L63	FSTGVNLVA	L50;L61;L69;L73
1382	HFDEGNCDT	L62	GGHSYGADL	L57;L44	FSTGVNLVAV	L20;L73;L58;L50
1383	HFISNSWLMW	L8	GGLHLLIGL	L44;L4	FTEQPIDLV	L1;L20;L18;L63
1384	HFYSKWYI	L48	GGRFVLAL	L48;L23	FTISVTTEIL	L60;L67;L61;L20
1385	HGFELTSMK	L13	GHFDGQQG	L28;L35	FTIYSLLLC	L73;L1;L12;L58
1386	HGGGVAGAL	L44	GHFDGQQGEV	L28;L35	FTQSRNLQEF	L58;L10;L59;L60
1387	HGHVMVELV	L48	GHLRIAGHHL	L34;L44	FVCDNIKF	L58;L74;L68;L63
1388	HGKQVVSD	L23	GHSYGADL	L28;L35	FVENPDILR	L19;L17;L21;L15
1389	HGLNLEEAA	L50	GHVMVELVA	L28;L35	FVFPLNSIIK	L6;L7;L13;L19
1390	HGLNLEEAARY	L14	GIGVTQNVLY	L12;L18	FVKHKHAF	L23;L59;L58;L43
1391	HGVVFLHV	L48	GINASVVNIQK	L7;L6	FVLAAVYRI	L4;L47;L5;L20
1392	HHMELPTG	L28	GISQYSLRL	L24;L73	FVLWAHGFEL	L60;L61;L67;L59
1393	HHSIGFDYVY	L34	GKFCLEASF	L27;L44	FVNEFYAYLR	L15;L21;L17;L19
1394	HIDAYKTFP	L63	GKQGNFKNL	L44;L27	FVNLKQLPF	L59;L12;L58;L60
1395	HIDHPNPKG	L63	GKYVQIPTT	L27;L44	FVRIQPGQTF	L26;L43;L10;L58
1396	HIDHPNPKGF	L63	GLALYYPSA	L2;L3	FVSGNCDVV	L58;L67;L20;L69
1397	HISRQRLTK	L6	GLDSLDTYPSL	L2;L5	FVVPGLPGTI	L20;L10;L67;L3
1398	HITSKETL	L23	GLFCLLNR	L15;L21	FWNCNVDRY	L58;L12;L49;L14
1399	HKHAFLCLFL	L44	GLIAIVMVT	L3;L2	FYDFAVSK	L62;L71;L68;L72
1400	HKLVLSVNP	L44	GLKTILRK	L13;L6	FYEDFLEYH	L62;L72;L71;L12
1401	HKPIVWHV	L48	GLMWLSYFI	L24;L2	FYGGWHNM	L72;L66;L71;L62
1402	HKPIVWHVN	L44	GLNGYTVEEA	L3;L2	FYILPSII	L62;L71;L72;L47

[0898]

[0899]

1403	HLIPLMYK	L6	GLNLEEAAR	L21;L15	FYWFFSNY	L72;L71;L66;L12
1404	HLIPLMYKG	L24	GLQPSVGPK	L6;L7	GANKDGIIW	L54;L49;L52;L53
1405	HLKDGTCGLV	L3	GLVEVEKGVL	L44;L2	GEAVKTQF	L33;L29;L37;L45
1406	HLKDGTCGLVEV	L3	GLYKNTCV	L24;L2	GECPNFVF	L29;L37;L33;L36
1407	HLLIGLAKRF	L12	GLYPTLNIS	L24;L3	GEDIQLLKS	L45;L46;L37;L41
1408	HLMGWDYPK	L6	GNKGAGGHSY	L14;L26	GEDIQLLKSA	L46;L38;L42;L37
1409	HLRIAGHHL	L26	GNLQSNHDLY	L12;L14	GEFKLASHMY	L40;L29;L41;L27
1410	HLSVDTKFK	L6	GNYNYLYRL	L4;L24	GEIPVAYRKVL	L36;L41;L40;L37
1411	HLSWEVGKP	L24	GNYQCGHYK	L7;L6	GGDAALALL	L63;L62;L68;L34
1412	HLVDFQVTIA	L3	GPKKSTNLV	L51;L39	GGFNFSQIL	L44;L64;L28;L69
1413	HLYFDKAGQK	L6	GPLVRKIFV	L23;L47	GHFDGQQGE	L28;L34;L35;L24
1414	HLYLQYIR	L21	GPPGTGKSH	L39;L22	GHSMQNCVL	L35;L28;L34;L44
1415	HMELPTGV	L48	GQGLNGYTV	L24;L48	GIATVREVL	L44;L16;L28;L67
1416	HMLDMYSV	L48	GQGVPINTN	L24;L26	GIDLDEWSM	L68;L63;L28;L18
1417	HMLDMYSVM	L72	GQINDMIL	L28;L44	GIVFMCVEY	L26;L43;L12;L27
1418	HMLDMYSVML	L44	GQIVTCAKEI	L24;L48	GIYQTSNFR	L21;L7;L6;L19
1419	HNLAKHCL	L23	GQPITNCV	L48;L24	GKYEQYIKW	L27;L44;L49;L10
1420	HNSHEGKTFY	L12	GQSKRVDF	L27;L26	GLAAIMQL	L3;L74;L2;L4
1421	HPTQAPTH	L50	GQSTQLGI	L48;L24	GLAAVNSV	L3;L2;L4;L24
1422	HQECSLQSC	L24	GQSTQLGIEF	L26;L27	GLCVDIPGI	L4;L2;L24;L3
1423	HQSDIEVTGD	L44	GRIRSVYPV	L30;L35	GLEAPFLYLY	L18;L12;L1;L14
1424	HRFYRLAN	L25	GRRGPEQTQ	L65;L30	GLFKDCSKV	L24;L3;L2;L4
1425	HRFYRLANE	L25	GRSGETLGVL	L30;L35	GLIAIVMV	L24;L2;L3;L4
1426	HRLYECLY	L65	GSALLEDEF	L53;L52	GLPNNTASW	L57;L10;L16;L5
1427	HRLYECLYR	L30	GSDNVTDFN	L1;L18	GLYPTLNI	L24;L48;L3;L2
1428	HRLYECLYRNR	L30	GSGVPVVDSY	L14;L18	GPEHSLAEY	L49;L31;L18;L12
1429	HSCNVNRFN	L55	GSSGVVNPV	L20;L24	GPKKSTNL	L56;L39;L23;L22

1430	HSMQNCVL	L55	GSTPCNGVEGF	L52;L54	GQQFGPTY	L26;L27;L48;L14
1431	HSSSSDNIAL	L44	GSVAYESL	L67;L55	GQQFGPTYL	L44;L28;L24;L34
1432	HSTQDLFLP	L53	GSVAYESLR	L19;L7	GQTGKIADY	L26;L14;L27;L12
1433	HSTQDLFLPF	L52	GTAVLRQWL	L53;L16	GRSGETLGV	L30;L24;L35;L34
1434	HSTQDLFLPFF	L52	GTDPYEDFQ	L1;L18	GSFCTQLNR	L7;L15;L19;L21
1435	HSWNADLYKL	L53	GTDPYEDFQENW	L52;L54	GSLPINVI	L48;L55;L47;L53
1436	HTGTGQAITV	L20	GTDTTITVN	L18;L1	GTDLEGNFY	L1;L18;L14;L12
1437	HTKKWKYPQV	L13	GTEDDYQGK	L13;L7	GTGTIYTEL	L53;L10;L67;L65
1438	HTPINLVRD	L11	GTGTSTDVVY	L18;L52	GTITVEELKK	L7;L13;L6;L19
1439	HTPINLVRDL	L11	GTILTRPL	L55;L60	GTLEPEYF	L52;L55;L54;L53
1440	HTTCCSLSHRF	L54	GTLIVNSVLL	L53;L13	GTLIVNSVL	L53;L44;L55;L52
1441	HTTDPSFLG	L20	GTLSYEQFKK	L7;L6	GTTLPKGFY	L14;L1;L12;L18
1442	HTVLQAVGA	L50	GTNLPLQLGF	L12;L52	GVAMPNLYK	L6;L7;L13;L19
1443	HTVMPLSA	L50	GTPVCINGL	L57;L10	GVCVSTSGR	L19;L15;L21;L7
1444	HTVMPLSAP	L10	GTSSGDATTAY	L18;L14	GVKHVYQLR	L15;L21;L19;L17
1445	HVDILGPLS	L1	GTTSPISEH	L7;L10	GVPFVVSTGY	L11;L12;L26;L14
1446	HVDTDLTK	L18	GTTTLNGLW	L52;L54	GVVDYGARFY	L12;L14;L10;L11
1447	HVICTSEDM	L11	GTVSWNLR	L19;L15	GVYFASTEK	L7;L6;L13;L19
1448	HVISTSHKLV	L20	GVAGALNKA	L51;L3	GWHNMLKTV	L24;L3;L48;L45
1449	HVMSKHTD	L23	GVALLAVF	L26;L59	GYLPQNAVV	L72;L8;L71;L9
1450	HVNNATNKA	L51	GVDAVNLLT	L18;L1	HADFDTWFS	L68;L49;L18;L63
1451	HVNNATNKATY	L14	GVEGFNCY	L18;L1	HCANFNVL	L35;L28;L25;L44
1452	HVRAWIGF	L26	GVFVSNGTHW	L10;L52	HDVRVVLDF	L33;L49;L65;L29
1453	HVSGTNGTKRF	L11	GVFVSNGTHWF	L16;L26	HDYQIGGY	L29;L33;L14;L11
1454	HVTFFIYNKI	L20	GVGGKPCIK	L6;L7	HEETIYNL	L37;L33;L29;L36
1455	HVTYVPAQE	L20	GVKDCVVLH	L13;L7	HEFCSQHTML	L37;L36;L45;L25
1456	HVTYVPAQEK	L19	GVLITEGSVK	L6;L7	HEGKTFYV	L33;L45;L37;L29

[0900]

[0901]

1457	HVYQLRARSV	L24	GVLPQLEQPY	L12;L14	HEHEIAWY	L29;L37;L33;L45
1458	HWFVTQRN	L48	GVLTAVVIPTK	L7;L6	HFISNSWLM	L8;L72;L12;L71
1459	HWFVTQRNFY	L12	GVLTAVVIPTKK	L7;L6	HFRELGVVH	L72;L71;L13;L43
1460	HYQECVRGT	L72	GVTFQSAVKR	L19;L7	HGFELTSMKY	L14;L12;L11;L29
1461	HYVYIGDPA	L50	GVTLIGEAV	L20;L24	HHANEYRL	L34;L35;L28;L44
1462	IAARDLICA	L50	GVTQNVLY	L12;L18	HISRQRLTKY	L11;L14;L18;L10
1463	IAARDLICAQKF	L52	GVVTTVMFLAR	L7;L19	HKDKSAQCF	L34;L49;L27;L63
1464	IADKYVRN	L63	GVYYPDKV	L48;L24	HKPPISFPL	L66;L44;L57;L64
1465	IADYNYKLP	L63	GWTAGAAAYY	L12;L14	HLIPLMYKGL	L3;L11;L10;L5
1466	IAFGGCVFS	L69	GYINVFAFP	L9;L12	HNIALIWNV	L20;L24;L73;L4
1467	IAGLIAIVMV	L50	GYKKPASR	L15;L17	HNSHEGKTF	L49;L34;L32;L53
1468	IAIILASFSA	L50	GYLKLTDNVY	L12;L14	HPNCVNCL	L32;L56;L39;L23
1469	IAKKPTET	L43	GYLNSTNVTI	L8;L9	HPNQEYADVF	L32;L31;L49;L39
1470	IALIWNVKDF	L52	GYLPQNAVVK	L13;L7	HSIGFDYV	L73;L20;L48;L67
1471	IALKGGKI	L47	GYLPQNAVVKI	L9;L8	HSWNADLY	L18;L1;L14;L54
1472	IALKGGKIVNNW	L52	GYLQPRTFLL	L9;L8	HTSPDVDLG	L52;L53;L18;L20
1473	IAMACLVGLMW	L52	GYVDTPNNTDF	L8;L9	HTTDPSFLGRY	L14;L11;L18;L10
1474	IANQFNSA	L50	GYVMHANY	L71;L72	HVDTDLTKP	L63;L18;L49;L11
1475	IANYAKPF	L59	GYVMHANYIF	L8;L9	IAANTVIWD	L69;L70;L74;L49
1476	IAQFAPSA	L50	GYYRRATR	L15;L17	IAANTVIWDY	L31;L12;L58;L14
1477	IASEFSSLPSY	L31	GYYRRATRR	L15;L17	IAPGQTGKI	L47;L49;L63;L57
1478	IASTDTCF	L54	HAIHVSGTN	L32;L49	ICHDGKAHF	L43;L49;L8;L9
1479	IAYIICIS	L47	HANYIFWR	L17;L15	ICYTPSKL	L74;L48;L47;L25
1480	IAYTMSLG	L47	HANYIFWRN	L49;L32	IDHPNPKGF	L33;L43;L29;L52
1481	IAYTMSLGA	L50	HDELTGHML	L37;L34	IDYDCVSF	L33;L43;L71;L29
1482	ICHDGKAH	L43	HDVRVVLD	L65;L33	IEFLKRGD	L33;L45;L46;L65
1483	ICISTKHFYWF	L8	HECFVKRVDW	L41;L40	IFFASFYYV	L47;L62;L72;L71

1484	ICLLQFAYA	L50	HEGKTFYVLP	L38;L42	IFGADPIHSL	L72;L9;L8;L71
1485	IDAFKLNI	L33	HFAWWTAFV	L62;L20	IFLIVAAI	L71;L48;L72;L47
1486	IDCSARHI	L55	HFIETISLAGSY	L14;L12	IFLIVAAIV	L71;L72;L47;L62
1487	IDFYLCFL	L33	HFLPRVFSAV	L71;L72	IGFLFLTW	L48;L47;L54;L52
1488	IDFYLCFLAF	L33	HFRELGVV	L48;L62	IGINITRF	L29;L54;L27;L26
1489	IDGGVTRD	L65	HFYWFFSNYL	L71;L72	IIIGGAKLK	L7;L6;L19;L13
1490	IDLDEWSM	L33	HGLAAVNSV	L48;L47	IINNTVYTK	L7;L6;L19;L21
1491	IDLLLDDF	L33	HGLNLEEA	L25;L50	IKLIFLWLL	L44;L4;L64;L8
1492	IDLVPNQPY	L12	HGVVFLHVTY	L29;L26	ILANTCTER	L21;L19;L15;L6
1493	IDVQQWGF	L33	HKHAFLCLF	L27;L34	ILLNKHIDAY	L12;L14;L6;L16
1494	IDYKHYTP	L33	HLDGEVIT	L62;L63	ILLNVPLHG	L4;L12;L6;L2
1495	IDYKHYTPSF	L33	HLLIGLAK	L6;L23	ILSDDAVVCF	L26;L9;L16;L49
1496	IEELFYSYAT	L38	HMVVKAAL	L23;L25	INDMILSL	L68;L63;L62;L67
1497	IEFLKRGDK	L46	HMVVKAALL	L23;L62	INDMILSLL	L68;L62;L63;L5
1498	IEFLKRGDKSV	L45	HNESGLKTI	L49;L34	INFVRIIMR	L17;L21;L15;L19
1499	IELKFNPP	L46	HNMLKTVY	L29;L65	IPIQASLPF	L22;L31;L49;L50
1500	IELSLIDFYLC	L40	HPDSATLVS	L32;L49	IPKEEVKPF	L39;L49;L31;L22
1501	IELSLIDFYLCF	L41	HPDSATLVSD	L49;L32	IQPGQTFSV	L5;L24;L48;L57
1502	IERFVSLA	L46	HPLADNKFA	L51;L50	IRKSNHNFL	L25;L66;L64;L30
1503	IETISLAGS	L46	HPNCVNCLD	L32;L49	ISAGFSLW	L54;L52;L53;L18
1504	IEVNSFSGYL	L36	HPTQAPTHLSV	L50;L51	ISDEFSSN	L68;L1;L63;L18
1505	IEVNSFSGYLKL	L36	HSCNVNRF	L53;L54	ISDEVARD	L63;L1;L68;L54
1506	IEVQGYKS	L29	HSDKFTDGVCL	L63;L68	ISDEVARDLSL	L68;L63;L67;L1
1507	IEVQGYKSVN	L46	HSMQNCVLKL	L73;L53	ISMWALII	L55;L48;L47;L73
1508	IEVTGDSC	L29	HSQLGGLHLL	L53;L18	ISVTTEIL	L67;L74;L60;L54
1509	IEYPIIGDE	L46	HSSRLSFKEL	L53;L73	ITEEVGHTDL	L63;L68;L1;L60
1510	IEYPIIGDELKI	L45	HSTQDLFL	L73;L74	ITHDVSSAI	L53;L61;L70;L68

[0902]

[0903]

1511	IFFASFYYVW	L9	HSWNADLYK	L13;L7	ITHDVSSAINR	L19;L21;L15;L17
1512	IFLEGETLP	L8	HSYFTSDYYQLY	L1;L18	ITSKETLY	L1;L18;L54;L53
1513	IFLWLLWPV	L71	HTANKWDLI	L20;L53	ITTYPGQGL	L60;L61;L53;L20
1514	IFWRNTNPI	L8	HTDFSSEIIGY	L18;L1	IVDEPEEH	L63;L68;L62;L67
1515	IFYLITPVHV	L62	HTFSNYQHE	L10;L11	IVFDGKSK	L13;L19;L7;L6
1516	IGAEHVNNSY	L14	HTQVVDMSM	L32;L53	IVFITLCF	L26;L59;L54;L52
1517	IGEAVKTQF	L63	HVASCDAIM	L32;L11	IVGVALLAV	L73;L4;L51;L5
1518	IGEAVKTQFNYY	L18	HVDILGPLSA	L18;L50	IVKTDGTLM	L58;L53;L11;L52
1519	IGEQKSIL	L63	HVGEIPVA	L50;L51	IYQTSNFRV	L8;L9;L71;L72
1520	IGGAKLKAL	L23	HVMVELVAEL	L20;L10	KADETQALP	L63;L54;L18;L68
1521	IGGYTEKW	L54	HVVDGCNSS	L10;L11	KAPKEIIF	L63;L74;L54;L53
1522	IGKIQDSL	L23	HVVDGCNSST	L11;L10	KATNNAMQV	L70;L73;L69;L58
1523	IGPERTCC	L57	HYTPSFKKG	L9;L8	KAVFISPY	L70;L43;L59;L54
1524	IGPERTCCL	L57	HYVYIGDPAQL	L8;L9	KCTSVVLL	L56;L73;L55;L74
1525	IGVTQNVL	L25	IADTTDAVR	L68;L63	KCYGVSPTKL	L6;L8;L73;L30
1526	IGYYRRATR	L15	IADTTDAVRD	L63;L49	KESPFELEDF	L36;L41;L33;L40
1527	IHFGAGSDK	L28	IAEILLII	L47;L68	KGEDIQLLK	L18;L13;L7;L6
1528	IHFYSKWY	L27	IAGLIAIV	L47;L70	KGGKIVNNW	L54;L16;L52;L53
1529	IHFYSKWYI	L34	IALKGGKIV	L47;L70	KGGRFVLAL	L73;L65;L44;L67
1530	IHSLRVCV	L28	ICISTKHFYW	L52;L54	KHTDFSSEI	L35;L34;L28;L8
1531	IHTIDGSSG	L28	ICYTPSKLI	L47;L45	KIAEIPKEEV	L2;L3;L20;L5
1532	IHTIDGSSGV	L28	IDFLELAM	L33;L29	KIITLKKRW	L54;L52;L16;L14
1533	IHTIDGSSGVV	L28	IDLQELGKY	L14;L12	KILGLPTQTV	L16;L24;L2;L4
1534	IHVSGTNGT	L28	IDSYFVVKR	L19;L21	KKLDGFMGR	L21;L15;L27;L17
1535	IICISTKHF	L26	IDYTEISF	L33;L29	KKPASREL	L66;L57;L27;L64
1536	IICISTKHFY	L18	IEDLLFNKVTL	L36;L41	KLDGVVCTEI	L5;L68;L63;L2
1537	IIGDELKI	L24	IELSLIDF	L33;L29	KLFAAETLK	L6;L21;L7;L13

[0904]

1538	IIKLIFLW	L52	IERYKLEGY	L29;L26	KLIEYTDF	L26;L43;L27;L54
1539	IIKSQDLSV	L3	IETISLAGSY	L40;L41	KLIFLWLL	L74;L4;L55;L2
1540	IIKSQDLSVV	L3	IEYTDFATS	L46;L45	KLKTLVATA	L3;L51;L13;L2
1541	IIKTIQPR	L21	IFLWLLWPVTL	L9;L8	KLLEQWNLVI	L16;L2;L4;L8
1542	IILKPANNSL	L16	IFYLITPVHVM	L71;L72	KLNDLCFTNVY	L14;L16;L18;L26
1543	IIMRLWLCWK	L6	IGFLFLTWI	L47;L48	KLTDNVYIK	L6;L13;L16;L7
1544	IIMRTFKV	L48	IGIVNNTV	L48;L47	KNVSLDNVL	L44;L73;L67;L36
1545	IIPARARV	L5	IGNYTVSCL	L57;L65	KPANNSLKI	L24;L47;L49;L51
1546	IIPARARVE	L57	IHADQLTP	L35;L28	KPPPGDQF	L39;L56;L22;L66
1547	IIRENNRV	L48	IIIWFLLLS	L73;L6	KPRPPLNRNY	L52;L13;L14;L22
1548	IISDMYDPK	L6	IILFLALI	L48;L47	KRFDNPVLP	L64;L30;L65;L66
1549	IISDMYDPKTK	L6	IILFLALITL	L4;L67	KRSFIEDLL	L64;L34;L66;L30
1550	IISNEKQEI	L24	IIMRLWLCW	L54;L52	KSAFVNLKQ	L54;L73;L18;L53
1551	IITTDNTF	L54	IIPLTTAAK	L57;L6	KSATCITRC	L54;L53;L18;L52
1552	IITTVAAF	L59	IIPLTTAAKL	L57;L5	KSEDAQGM	L55;L18;L54;L63
1553	IKESVQTF	L27	IIQFPNTY	L26;L18	KSFTVEKGIY	L54;L14;L18;L52
1554	IKESVQTFF	L27	IISVTSNY	L18;L26	KSHFAIGLAL	L57;L61;L73;L60
1555	IKIQEGVVD	L27	IKFADDLNQL	L27;L44	KSNIIRGWIF	L53;L54;L55;L52
1556	IKIQEGVVDY	L27	IKGTHHWLL	L66;L44	KSQDLSVVSK	L13;L7;L6;L15
1557	IKLDDKDPNF	L9	IKNFKSVLYY	L27;L12	KSREETGL	L53;L55;L65;L54
1558	IKLIFLWLLW	L52	IKWPWYIWLGF	L27;L8	KTCGQQQTT	L54;L53;L55;L16
1559	IKNADIVEE	L27	ILANTCTERL	L4;L2	KTCGQQQTTL	L53;L16;L55;L54
1560	IKNLSKSL	L27	ILDGISQYS	L5;L1	KTFPPTEPKK	L13;L7;L6;L52
1561	IKPVTYKL	L66	ILFTRFFY	L12;L18	KTFYVLPND	L13;L53;L54;L52
1562	IKRSDARTA	L27	ILLNVPLHGT	L2;L4	KTGDLQPL	L55;L73;L54;L53
1563	IKTIQPRV	L48	ILNNLGVDI	L24;L4	KTIGPDMF	L54;L52;L55;L53
1564	IKWADNNCY	L27	ILPDPSKPSK	L6;L5	KTLLSLREV	L73;L13;L52;L55

[0905]

1565	ILASFSAST	L43	ILPSIISNE	L5;L57	KTLQPVSELL	L53;L16;L54;L52
1566	ILCIMSDRDLY	L18	ILPSIISNEK	L6;L57	KTTLPVNVAF	L53;L52;L16;L54
1567	ILFLALITLA	L3	ILPVSMTKT	L57;L5	KVFRSSVLH	L6;L7;L21;L54
1568	ILFTRFFYVL	L4	ILRGHLRIA	L3;L51	KVPTDNYITTY	L18;L11;L16;L14
1569	ILGTVSWNLR	L21	IMLVYCFLGY	L12;L6	KVTIDYTEI	L53;L55;L54;L24
1570	ILHCANFNVL	L57	IMQLFFSY	L18;L26	KVTLVFLF	L54;L55;L52;L33
1571	ILKPANNSLK	L6	IMQLFFSYF	L9;L26	KWDLIISDM	L62;L63;L68;L18
1572	ILLAKDTTEA	L2	INASVVNIQK	L19;L7	KWDLTAFGL	L62;L68;L63;L36
1573	ILLIIMRTFK	L6	INLIIKNL	L48;L25	KWGKARLYY	L12;L18;L14;L16
1574	ILLLDQAL	L23	INRPQIGVV	L3;L73	KYLVQQESPF	L8;L9;L72;L71
1575	ILLNKHIDA	L2	IPARARVECF	L49;L31	KYNENGTI	L9;L71;L8;L72
1576	ILMTARTV	L48	IPDYNTYKN	L49;L32	KYNENGTIT	L8;L72;L9;L71
1577	ILPSIISN	L57	IPFAMQMA	L50;L51	LAAVNSVPW	L49;L52;L61;L31
1578	ILPVSMTK	L57	IPFAMQMAYRF	L31;L49	LAFVVFLLVTL	L31;L69;L59;L47
1579	ILRGHLRI	L48	IPMDSTVKNY	L31;L49	LALYNKYKY	L12;L31;L52;L14
1580	ILSDDAVV	L2	IPVAYRKV	L47;L51	LATNNLVV	L47;L70;L50;L69
1581	ILSLLSKGR	L21	IPYNSVTSSI	L47;L22	LAVPYNMRVI	L47;L69;L70;L55
1582	ILTALRLCAY	L12	IQEGVVDY	L26;L27	LAWLYAAV	L47;L50;L59;L67
1583	IMASLVLARK	L6	IQKDVLEC	L48;L26	LAYCNKTV	L47;L70;L69;L48
1584	IMLIIFWF	L33	IQLLKSAY	L27;L26	LAYYFMRFR	L17;L69;L59;L47
1585	IMLIIFWFSL	L4	IQPGQTFSVL	L57;L26	LDYIINLI	L47;L48;L33;L25
1586	IMMNVAKY	L14	IQPIGALDI	L24;L48	LEFGATSAA	L46;L38;L42;L37
1587	IMRLWLCW	L48	IRASANLAA	L35;L46	LEFGATSAAL	L36;L41;L37;L40
1588	IMRLWLCWK	L13	IRENNRVVI	L34;L35	LEGSVRVV	L45;L37;L38;L48
1589	IMRTFKVSI	L48	IRQEEVQELY	L30;L14	LETAQNSV	L45;L46;L37;L38
1590	IMRTFKVSIW	L52	IRQLLFVV	L25;L35	LETIQITI	L45;L48;L37;L29
1591	IMTRCLAV	L48	IRQLLFVVEV	L64;L30	LFDRYFKY	L1;L62;L12;L18

[0906]

1592	INFVRIIMRLW	L52	ISAMVRMYI	L55;L73	LFENKTTL	L62;L71;L72;L23
1593	INGDRWFLNR	L17	ISDEFSSNVA	L46;L68	LFFFLYENAF	L72;L71;L12;L9
1594	INGLMLLEI	L73	ISDEFSSNVANY	L1;L18	LFLPFFSNV	L47;L8;L71;L72
1595	INIIIWFL	L73	ISEHDYQIGGY	L1;L18	LGFSTGVNL	L44;L56;L61;L49
1596	INLHTQVV	L48	ISGINASVV	L73;L48	LIDLQELGKY	L1;L18;L14;L12
1597	INNTVYTKV	L73	ISLAGSYKD	L54;L55	LIIFWFSLEL	L60;L61;L73;L59
1598	INRPQIGV	L48	ISMDNSPNLAW	L52;L54	LITLATCEL	L60;L59;L61;L67
1599	IPGIPKDMTY	L31	ISMMGFKMNY	L1;L18	LKAPKEIIF	L27;L44;L66;L69
1600	IPIGAGICASY	L31	ISNCVADY	L54;L18	LKSPNFSKL	L44;L66;L64;L27
1601	IPKDMTYRRL	L39	ISNSWLMW	L54;L73	LLALHRSY	L26;L59;L1;L18
1602	IPKDMTYRRLI	L39	ISQYSLRL	L73;L60	LLFLAFVVFL	L4;L2;L3;L5
1603	IPKEEVKP	L51	ISSVLNDIL	L67;L53	LLFLMSFTV	L5;L2;L4;L3
1604	IPKEEVKPFI	L47	ISTKHFYW	L54;L52	LLHKPIVWHV	L3;L5;L4;L2
1605	IPMDSTVKNYF	L31	ITDAQTGSS	L1;L18	LLLDKRTTC	L4;L23;L16;L2
1606	IPRRNVATLQA	L51	ITDAQTGSSK	L18;L1	LLSDLQDL	L4;L3;L57;L59
1607	IPTITQMNLKY	L31	ITDAQTGSSKC	L18;L1	LLTILTSL	L23;L59;L74;L25
1608	IPYNSVTS	L47	ITDVFYKEN	L1;L68	LLTLQQIEL	L74;L68;L2;L56
1609	IPYNSVTSSIV	L47	ITDVFYKENSY	L1;L18	LMCQPILLL	L5;L4;L61;L34
1610	IPYNSVTSSIVI	L47	ITEHSWNADLY	L1;L18	LNDFNLVAM	L68;L62;L63;L32
1611	IQDSLSSTA	L28	ITFDNLKTLL	L20;L53	LNDLNETL	L68;L63;L62;L67
1612	IQFPNTYLE	L24	ITGGIAIAM	L70;L58	LNDLNETLV	L63;L62;L1;L68
1613	IQITISSFK	L13	ITGRLQSL	L53;L54	LPDPSKPSK	L32;L22;L31;L49
1614	IQITISSFKW	L54	ITILDGISQ	L53;L52	LPETTADIVVF	L31;L39;L32;L49
1615	IQKEIDRL	L48	ITLCFTLK	L6;L7	LPFGWLIV	L47;L50;L51;L39
1616	IQRKYKGI	L48	ITLCFTLKRK	L7;L6	LPFGWLIVGVAL	L56;L31;L22;L39
1617	IQRKYKGIKI	L48	ITQMNLKY	L18;L1	LPGTILRTT	L51;L50;L32;L56
1618	IQTIVEVQ	L48	ITREEAIRH	L53;L52	LPIDKCSRII	L47;L32;L49;L39

[0907]

1619	IQTTPGSGV	L28	ITREEAIRHV	L13;L52	LPKGIMMNV	L51;L47;L39;L50
1620	IQWMVMFTP	L24	ITVNVLAW	L54;L52	LPPLLTDEM	L31;L22;L47;L32
1621	IRAAEIRAS	L64	IVAGGIVA	L51;L50	LPVLQVRDV	L47;L50;L51;L39
1622	IRENNRVV	L64	IVAGGIVAIV	L20;L3	LQFTSLEI	L48;L24;L47;L25
1623	IRGGDGKMK	L30	IVAIVVTCLAY	L12;L18	LQKAAITIL	L44;L58;L26;L69
1624	IRHVRAWIGF	L30	IVDEPEEHVQ	L63;L68	LQSLENVAF	L26;L27;L31;L34
1625	IRQGTDYKH	L30	IVDSVTVK	L63;L68	LRGTAVMSL	L65;L66;L35;L64
1626	IRVGARKSA	L30	IVEVQPQL	L63;L68	LSDRELHLSW	L52;L1;L54;L18
1627	ISAARQGFV	L73	IVFITLCFTLK	L6;L7	LSDRVVFV	L63;L68;L62;L1
1628	ISAGFSLWVYK	L7	IVFMCVEY	L26;L59	LSGLDSLDTY	L18;L1;L52;L14
1629	ISAMVRMYIF	L53	IVNNATNVVIK	L7;L6	LTILTSLL	L60;L1;L59;L61
1630	ISDEFSSNVAN	L68	IVVTCLAYYF	L12;L52	LTILTSLLVL	L67;L60;L59;L73
1631	ISDEVARDLS	L1	IWNVKDFMSL	L8;L9	LTKPYIKW	L52;L54;L53;L55
1632	ISDYDYYR	L1	IWVATEGAL	L28;L67	LVFLGIITT	L50;L51;L69;L13
1633	ISFPLCAN	L59	IYDEPTTTTS	L62;L9	LVKNKCVNF	L58;L26;L43;L52
1634	ISFPLCANGQVF	L52	IYDEPTTTTSV	L62;L5	LVSTQEFRY	L12;L14;L18;L1
1635	ISLAGSYKDW	L52	IYKTPPIKD	L9;L13	LWAHGFEL	L61;L59;L60;L56
1636	ISMATNYDL	L53	IYKTPPIKDF	L9;L8	LYDANYFLC	L62;L1;L9;L12
1637	ISPYNSQNAV	L57	IYLYLTFYLT	L9;L8	LYDKLQFTSL	L62;L9;L68;L8
1638	ISRQRLTK	L13	IYNDKVAG	L71;L72	LYFIKGLNNL	L9;L8;L71;L72
1639	ISSDVLVN	L73	IYNDKVAGFAKF	L9;L8	LYIIKLIFLW	L9;L8;L52;L12
1640	ISTCACEI	L55	IYQAGSTP	L71;L72	LYLDAYNMM	L71;L72;L8;L9
1641	ISTEIYQAG	L43	IYQAGSTPC	L71;L72	LYLTFYLTN	L8;L9;L71;L72
1642	ITDAQTGS	L1	IYQTSNFR	L71;L72	LYNKYKYF	L9;L62;L72;L71
1643	ITDVFYKE	L1	IYSLLLCRM	L62;L9	LYNSASFSTF	L8;L9;L72;L71
1644	ITEEVGHTDLM	L18	IYSTAALGV	L72;L71	LYYQNNVFM	L72;L71;L62;L9
1645	ITFELDERIDK	L7	IYSTAALGVL	L9;L8	MADQAMTQMY	L1;L18;L31;L49

[0908]

1646	ITGLYPTL	L67	IYTELEPPCRF	L9;L8	MAFPSGKVE	L69;L70;L61;L32
1647	ITGNTLQCI	L53	KACPLIAA	L50;L51	MEKLKTLV	L45;L33;L23;L48
1648	ITLATCEL	L60	KAFKQIVESC	L54;L52	MEKLKTLVA	L42;L46;L38;L37
1649	ITLATCELYHY	L12	KAIVSTIQRKY	L14;L52	MELTPVVQTI	L45;L40;L41;L36
1650	ITNCVKML	L73	KALRKVPTD	L54;L52	MGYINVFAF	L27;L26;L47;L59
1651	ITNLCPFGEVF	L52	KATEETFKLSY	L14;L18	MIDVQQWGF	L63;L1;L68;L54
1652	ITPCSFGGV	L57	KCDRAMPNML	L63;L68	MIERFVSL	L60;L63;L68;L23
1653	ITPGTNTSN	L57	KCKSAFYIL	L39;L13	MLDNRATL	L62;L63;L68;L5
1654	ITREVGFVVP	L52	KDAPYIVGD	L65;L33	MPLGYVTHGL	L31;L32;L56;L22
1655	ITSGDGTTS	L53	KDKSAQCF	L33;L55	MRIFTIGTV	L35;L64;L30;L28
1656	ITSKETLYC	L18	KDLSPRWY	L55;L14	MRNAGIVGV	L30;L64;L35;L25
1657	ITSKETLYCI	L53	KDMTYRRL	L33;L55	MRNAGIVGVL	L65;L35;L66;L30
1658	ITTDNTFV	L73	KDVVECLKL	L33;L37	MSDVKCTSV	L63;L68;L18;L1
1659	ITTYPGQGLNGY	L1	KEDLKFPRG	L45;L36	MVSLLSVL	L59;L67;L25;L74
1660	ITVATSRTLSY	L18	KEELDKYFK	L36;L38	MWLIINLV	L48;L47;L25;L33
1661	ITVEELKK	L7	KEGFFTYI	L45;L33	MWLSYFIASF	L9;L8;L12;L10
1662	ITVEELKKLL	L53	KEGQINDM	L33;L37	MYMGTLSY	L71;L72;L66;L12
1663	IVAAIVFIT	L20	KEGQINDMI	L45;L36	NANQVIVNN	L49;L17;L31;L19
1664	IVAGGIVAIVV	L20	KEGSSVELKHF	L41;L40	NAVASKIL	L70;L60;L61;L69
1665	IVAIVVTCLAYY	L18	KEGVEFLRD	L45;L65	NDPVGFTL	L33;L57;L66;L71
1666	IVEEAKKV	L63	KENDSKEGFFTY	L40;L14	NEFACVVAD	L29;L46;L37;L42
1667	IVGDVVQEGV	L20	KESVQTFF	L33;L29	NEYRLYLDA	L42;L46;L38;L25
1668	IVGGQIVTC	L26	KETLYCIDGA	L38;L42	NFCALILAY	L12;L72;L71;L31
1669	IVGVALLAVF	L52	KFKEGVEFLR	L15;L21	NFKNLREF	L71;L72;L62;L23
1670	IVKFISTCA	L51	KFLKTNCCRF	L8;L9	NFVFPLNSI	L8;L71;L9;L72
1671	IVNNWLKQLIK	L6	KFLPFQQFGR	L15;L21	NFVRIIMRL	L20;L8;L29;L9
1672	IVNSVLLFLAF	L12	KFNGLTVLP	L8;L62	NGVEGFNCY	L29;L49;L27;L10

[0909]

1673	IVNVSLVKPSF	L52	KFNPPALQDAY	L14;L12	NIKPVPEV	L3;L48;L23;L58
1674	IVQLSEISM	L28	KFTDGVCLFW	L8;L9	NKWGKARLY	L27;L64;L14;L66
1675	IVQMLSDTL	L67	KFVRIQPGQTF	L8;L9	NLAKHCLHV	L3;L24;L2;L4
1676	IVRFPNITNL	L13	KFYDAQPC	L72;L71	NLDSKVGGNY	L1;L18;L14;L12
1677	IVSTIQRKYK	L13	KGRLIIREN	L55;L13	NLEEAARY	L1;L18;L12;L14
1678	IVVTCLAY	L59	KGSLPINVI	L16;L44	NLIDSYFVVK	L6;L19;L7;L13
1679	IVWHVNNATNK	L6	KGVEAVMY	L54;L27	NLKTLLSL	L23;L3;L25;L57
1680	IVYTACSHAA	L51	KGYHLMSF	L54;L59	NLKTLLSLR	L15;L17;L21;L19
1681	IWLGFIAGLI	L8	KHFSMMIL	L28;L35	NLLEILQKE	L4;L24;L2;L5
1682	IWNLDYIINL	L62	KHITSKETLY	L14;L18	NLPGCDGGSLY	L14;L12;L11;L18
1683	IWNVKDFM	L62	KHLIPLMY	L27;L18	NLQSNHDLY	L1;L18;L12;L14
1684	IYSKHTPIN	L9	KHSSGVTR	L21;L15	NPETNILL	L39;L56;L23;L32
1685	IYTELEPPC	L9	KHSSGVTREL	L34;L28	NPFMIDVQQ	L49;L32;L31;L50
1686	KAHFPREGV	L13	KHTPINLVR	L35;L21	NPKAIKCV	L39;L23;L51;L47
1687	KAHKDKSAQ	L43	KHVYQLRAR	L15;L21	NPNYEDLLI	L49;L32;L34;L47
1688	KAHKDKSAQCF	L54	KIADKYVR	L21;L15	NQFNSAIGK	L7;L19;L13;L6
1689	KAIDGGVT	L55	KIADKYVRN	L43;L16	NQPYPNASF	L27;L26;L57;L9
1690	KAIDGGVTRD	L54	KIITLKKR	L21;L15	NQVIVNNL	L48;L25;L35;L28
1691	KALRKVPTDNY	L14	KILGLPTQT	L6;L16	NRGMVLGSL	L66;L25;L35;L30
1692	KARLYYDSM	L43	KIQDSLSST	L14;L16	NRNRFLYII	L35;L34;L64;L30
1693	KASCTLSEQL	L54	KITEHSWNADLY	L14;L18	NRPQIGVVR	L66;L19;L30;L35
1694	KASMPTTIAK	L6	KIVNNWLKQL	L16;L60	NSTLEQYVF	L53;L54;L55;L52
1695	KAYKDYLAS	L43	KIYSKHTPINL	L16;L6	NTCDGTTF	L53;L54;L70;L58
1696	KAYNVTQA	L69	KKFDTFNGE	L27;L44	NTKHSSGVTR	L17;L19;L15;L21
1697	KAYNVTQAFGR	L15	KKIKACVEE	L44;L27	NTSNQVAVLY	L12;L18;L1;L14
1698	KCAYWVPR	L21	KKKADETQAL	L44;L27	NTWCIRCLW	L52;L16;L54;L53
1699	KCDHCGETSW	L54	KKLLEQWNL	L44;L27	NTYLEGSVR	L17;L19;L21;L15

[0910]

1700	KCDRAMPNM	L63	KKPNELSRV	L5;L24	NVAFELWAK	L7;L19;L6;L17
1701	KCEESSAKSA	L38	KKPNELSRVL	L44;L66	NVLTLVYKV	L4;L20;L24;L5
1702	KCKSAFYI	L55	KKQQTVTLL	L44;L27	NVLTLVYKVY	L10;L14;L12;L11
1703	KCRSKNPLL	L13	KKVDGVVQ	L27;L44	NYITTYPGQGL	L8;L72;L71;L9
1704	KCSRIIPAR	L21	KKVDGVVQQ	L27;L44	NYLGKPREQ	L71;L72;L8;L17
1705	KDASGKPVP	L46	KKVDGVVQQL	L44;L27	NYLKRRVV	L71;L25;L23;L72
1706	KDASGKPVPY	L43	KKVKPTVVV	L44;L27	NYLKSPNF	L9;L8;L71;L72
1707	KDATPSDF	L33	KKWKYPQVN	L44;L27	NYNYLYRL	L66;L62;L8;L71
1708	KDATPSDFVR	L21	KLALGGSVAI	L16;L2	NYQKVGMQK	L17;L13;L71;L8
1709	KDCPAVAK	L33	KLCEEMLDNR	L21;L15	NYQVNGYPNMF	L9;L8;L72;L71
1710	KDCPAVAKH	L33	KLDGFMGR	L21;L15	NYSGVVTTVM	L66;L71;L72;L8
1711	KDEDDNLIDSY	L18	KLDGFMGRIR	L21;L15	NYTVSCLPF	L72;L9;L71;L8
1712	KDFMSLSE	L33	KLDGVVCTE	L5;L2	NYYKKDNSYF	L8;L71;L9;L72
1713	KDFYDFAV	L33	KLDNDALNN	L18;L5	PAFDKSAF	L43;L59;L58;L70
1714	KDFYDFAVSK	L13	KLDNYYKKDNSY	L18;L1	PAFDKSAFV	L20;L58;L69;L70
1715	KDGHVETFY	L14	KLFAAETLKA	L3;L2	PEEHFIETI	L45;L37;L36;L42
1716	KDGIIWVA	L65	KLGSLVVR	L21;L15	PFFSNVTWF	L9;L72;L8;L71
1717	KDGTCGLV	L33	KLHDELTGHML	L2;L16	PINPTDQSSY	L43;L14;L26;L18
1718	KDHIGTRN	L33	KLINIIIWFLL	L4;L16	PLIAAVITR	L21;L19;L17;L15
1719	KDKKKKAD	L23	KLKKSLNVA	L3;L51	PLIQPIGAL	L4;L10;L3;L11
1720	KDKSAQCFK	L13	KLKKSLNVAK	L13;L6	PLNSIIKTI	L24;L3;L4;L16
1721	KDLLARAG	L33	KLKPVLDW	L16;L54	PLVDLPIGI	L3;L2;L4;L5
1722	KDLPKEIT	L33	KLKVDTANPK	L13;L6	PTLNISDEF	L53;L52;L9;L12
1723	KDMTYRRLI	L55	KLLHKPIVWHV	L4;L2	PYCYDTNVL	L9;L8;L72;L71
1724	KDMTYRRLISM	L33	KLLKSIAATR	L21;L15	PYNSVTSSI	L9;L8;L72;L71
1725	KDPNFKDQV	L33	KLMGHFAW	L16;L54	QAGNVQLRV	L73;L69;L24;L70
1726	KDQVILLN	L33	KLQFTSLEI	L24;L16	QEAYEQAVA	L42;L38;L46;L40

[0911]

1727	KDTEKYCAL	L33	KLQNNELSPV	L2;L3	QEGVLTAV	L45;L33;L48;L37
1728	KDVLECNV	L33	KLQSSQAW	L54;L16	QEGVLTAVVI	L40;L41;L36;L45
1729	KDYLASGG	L33	KLRSDVLLPL	L6;L3	QEHYVRITG	L42;L41;L38;L29
1730	KEELDKYF	L33	KLSYGIATVR	L21;L15	QEHYVRITGL	L37;L41;L36;L40
1731	KEELDKYFKN	L38	KLWAQCVQLH	L6;L16	QELGKYEQYI	L40;L45;L41;L36
1732	KEEVKPFI	L45	KMFDAYVNT	L13;L16	QELYSPIFLI	L41;L40;L36;L45
1733	KEEVKPFIT	L38	KMFYKGVITH	L16;L6	QGDDYVYL	L63;L62;L68;L67
1734	KEGATTCGY	L14	KMKDLSPR	L15;L21	QIDRLITGR	L21;L17;L19;L15
1735	KEGATTCGYL	L36	KMQRMLLEK	L13;L6	QLCQYLNTL	L4;L3;L5;L57
1736	KEGQINDMIL	L36	KMSDVKCTSV	L3;L2	QLIKVTLV	L48;L3;L24;L23
1737	KEGQINDMILSL	L36	KMVSLLSV	L48;L73	QLLFVVEV	L4;L2;L23;L48
1738	KEGSSVELK	L36	KNADIVEEA	L3;L46	QPILLLDQAL	L22;L32;L31;L56
1739	KEIKESVQTFF	L36	KNIDGYFKIY	L14;L27	QPRVEKKKL	L39;L22;L23;L56
1740	KEILVTYNCC	L38	KNKCVNFNF	L53;L52	QPVSELLTP	L32;L51;L50;L31
1741	KEITVATS	L37	KNLREFVF	L54;L53	QRNAPRITF	L30;L65;L34;L66
1742	KELLVYAADP	L38	KPFLNKVVS	L56;L50	QSTQWSLFF	L73;L53;L55;L54
1743	KENDSKEGFF	L40	KPFLNKVVST	L56;L50	QTIEVNSFSGY	L11;L14;L1;L10
1744	KENSYTTTIKP	L38	KPGNFNKDF	L39;L56	QTYVTQQL	L55;L70;L48;L25
1745	KEPCSSGTY	L14	KPHNSHEGKTF	L39;L56	QTYVTQQLI	L55;L48;L24;L53
1746	KESPFELE	L33	KPIVWHVNNA	L51;L50	QVRDVLVRGF	L10;L11;L52;L26
1747	KESPFELEDFI	L36	KPLEFGATSA	L51;L50	QWNLVIGFLF	L9;L40;L41;L8
1748	KESVQTFFKLV	L45	KPPISFPL	L22;L56	QYELKHGTF	L9;L62;L8;L72
1749	KFADDLNQLTGY	L14	KPSFYVYSR	L21;L15	QYGSFCTQL	L9;L66;L72;L8
1750	KFCLEASFNY	L12	KPSKRSFIED	L56;L39	QYIDIGNY	L72;L71;L14;L66
1751	KFDEDDSE	L62	KPTETICA	L51;L50	QYIKWPWYI	L9;L8;L64;L55
1752	KFDEDDSEP	L62	KPTETICAPL	L56;L22	QYNRYLALY	L14;L12;L72;L9
1753	KFDTFNGE	L62	KPTVVVNA	L51;L50	RAFDIYNDK	L13;L7;L6;L19

[0912]

1754	KFDTFNGEC	L62	KQDDKKIKA	L24;L63	RAMPNMLRIM	L69;L70;L52;L55
1755	KFISTCAC	L71	KQEILGTV	L48;L24	RDLSLQFKR	L15;L21;L30;L7
1756	KFISTCACEI	L8	KQFDTYNLWNTF	L16;L27	RDVLVRGF	L33;L65;L37;L29
1757	KFKTEGLCV	L13	KQGNFKNLR	L21;L15	REEAIRHVRA	L38;L42;L46;L37
1758	KFLKTNCCR	L15	KQIYKTPPI	L48;L24	REFLTRNPA	L46;L38;L42;L37
1759	KFLPFQQFG	L8	KQYGDCLGD	L27;L24	REGVFVSN	L33;L45;L37;L29
1760	KFLTENLLLYI	L8	KRAKVTSAM	L66;L30	RELKVTFFP	L38;L42;L46;L33
1761	KFLVFLGI	L8	KRHTFSNY	L66;L65	RELNGGAYTR	L21;L36;L15;L38
1762	KFLVFLGII	L8	KRISNCVADY	L30;L14	REPMLQSA	L33;L37;L38;L46
1763	KFNPPALQ	L62	KRNVIPTI	L48;L66	RFPNITNLC	L8;L9;L72;L71
1764	KFNPPALQDAYY	L14	KRRVVFNGV	L13;L30	RGDKSVYY	L18;L1;L54;L27
1765	KFPRGQGV	L71	KRSFIEDL	L65;L66	RHINAQVAK	L7;L28;L13;L6
1766	KFYDAQPCSDK	L6	KRSFIEDLLF	L30;L34	RHSLSHFVNL	L34;L56;L28;L35
1767	KFYGGWHNMLK	L6	KSAQCFKM	L54;L55	RIFTIGTV	L48;L24;L3;L33
1768	KGAKLLHKP	L46	KSAQCFKMFY	L18;L14	RIFTIGTVTLK	L6;L7;L13;L21
1769	KGDYGDAVV	L63	KSATCITR	L21;L15	RIMASLVL	L73;L61;L60;L56
1770	KGFCDLKGK	L13	KSAYENFNQ	L54;L53	RIMASLVLAR	L21;L6;L7;L15
1771	KGFCDLKGKY	L14	KSDGTGTIYT	L18;L1	RKYKGIKI	L24;L27;L48;L44
1772	KGGAPTKVTF	L65	KSDGTGTIYTEL	L18;L68	RLANECAQV	L3;L24;L2;L4
1773	KGGRTIAF	L54	KSIAATRGA	L46;L55	RLFRKSNLK	L6;L21;L13;L7
1774	KGIKIQEGV	L24	KSLNVAKSE	L55;L53	RLQSLENV	L4;L24;L2;L3
1775	KGIMMNVAKY	L14	KSNHNFLV	L73;L18	RNFYEPQII	L24;L55;L65;L73
1776	KGLDYKAF	L27	KSNHNFLVQ	L73;L18	RNRDVDTDF	L27;L26;L65;L53
1777	KGLDYKAFK	L13	KSNIIRGWI	L55;L73	RQALLKTVQF	L27;L44;L26;L16
1778	KGLNNLNR	L15	KSTNLVKNK	L13;L7	RQCSGVTF	L27;L26;L44;L54
1779	KGLPWNVV	L48	KSVLYYQNNVF	L54;L52	RQFHQKLL	L48;L44;L24;L27
1780	KGLYRKCVKSR	L15	KSWMESEFR	L21;L15	RQGTDYKHW	L54;L16;L52;L14

[0913]

1781	KGPITDVFY	L14	KSYVHVVDG	L73;L53	RQIAPGQTG	L24;L26;L27;L44
1782	KGPKVKYLYF	L8	KTHVQLSLP	L18;L53	RQKKQQTVTL	L44;L26;L27;L56
1783	KGVAPGTAV	L51	KTILRKGGR	L21;L15	RQVVNVVTT	L44;L26;L27;L24
1784	KGVAPGTAVL	L44	KTPEEHFI	L55;L53	RQWLPTGTLL	L44;L27;L30;L24
1785	KGVEAVMYM	L69	KTPKYKFVR	L21;L15	RRVVFNGVSF	L30;L65;L54;L53
1786	KGVHFVCNL	L69	KTQFNYYKK	L13;L7	RSEDKRAKV	L63;L73;L18;L13
1787	KHADFDTW	L54	KTTEVVGD	L54;L55	RSQMEIDFL	L55;L73;L53;L65
1788	KHAFLCLFLL	L34	KTTEVVGDIILK	L6;L7	RSVASQSI	L55;L54;L53;L48
1789	KHDFFKFRI	L34	KTTVASLI	L55;L54	RTIAFGGCVFSY	L18;L14;L16;L52
1790	KHFYWFFSN	L16	KTVQFCDAM	L54;L53	RTLLTKGTL	L55;L53;L16;L44
1791	KHKHAFLCL	L13	KTYERHSLS	L18;L73	RTTNGDFLH	L54;L53;L52;L7
1792	KIADYNYK	L6	KVATVQSK	L13;L6	RVDFCGKGY	L18;L14;L1;L26
1793	KIALKGGKI	L24	KVGGNYNYLYR	L21;L15	RVESSSKLW	L54;L18;L52;L16
1794	KIFVDGVPFVV	L16	KVPATVSV	L5;L57	RVQPTESIVR	L21;L15;L7;L13
1795	KILNNLGV	L73	KVTIDYTEISF	L16;L52	RVVTTFDSEY	L14;L18;L26;L54
1796	KINAACRKV	L73	KVTKGKAKK	L13;L6	RYFRLTLGV	L24;L13;L8;L71
1797	KIVDEPEEHV	L2	KVYYGNALD	L14;L21	RYMNSQGL	L71;L72;L8;L9
1798	KKAGGTTE	L27	KWADNNCY	L54;L18	RYRIGNYKL	L8;L9;L13;L66
1799	KKAGGTTEML	L44	KWDLIISD	L62;L68	RYWEPEFYEA	L8;L13;L9;L65
1800	KKCKSAFY	L27	KWDLTAFGLV	L62;L18	SAAKKNNL	L74;L23;L56;L58
1801	KKCKSAFYIL	L44	KWPWYIWLGF	L8;L9	SAFAMMFVK	L7;L6;L19;L69
1802	KKGAKLLHK	L6	KYFSGAMDTTSY	L14;L71	SAMQTMLF	L58;L59;L74;L70
1803	KKKLDGFMGR	L15	KYFVKIGPER	L15;L21	SAMVRMYIF	L59;L58;L69;L70
1804	KKLKKSLNV	L73	KYLPIDKCSRI	L8;L9	SCVLSGHNL	L60;L36;L56;L34
1805	KKRWQLAL	L27	KYLVQQESP	L71;L8	SDIDITFLK	L7;L19;L6;L13
1806	KKSTNLVKN	L44	KYNENGTITD	L8;L9	SDIDITFLKK	L7;L13;L19;L6
1807	KLALGGSVAIK	L6	KYPQVNGLTS	L8;L9	SDIDYVPLK	L7;L13;L6;L19

[0914]

1808	KLASHMYCSFY	L18	KYPQVNGLTSI	L9;L8	SDNGPQNQR	L15;L21;L17;L19
1809	KLDDKDPNFK	L6	KYVRNLQHRL	L8;L9	SDYDYYRY	L29;L65;L43;L14
1810	KLDGVVCT	L63	LAAECTIFK	L7;L19	SEAFLIGC	L33;L45;L37;L29
1811	KLDNDALN	L18	LAAIMQLFFSY	L31;L12	SEDNQTTTIQTI	L40;L45;L36;L41
1812	KLDNYYKK	L18	LAATKMSEC	L70;L58	SEPVLKGV	L33;L48;L45;L37
1813	KLDNYYKKD	L5	LAATVRLQA	L50;L51	SEPVLKGVKL	L36;L41;L37;L40
1814	KLEGYAFEH	L18	LACEDLKPV	L47;L70	SETKCTLKSF	L40;L41;L29;L37
1815	KLEGYAFEHI	L18	LACFVLAAVY	L31;L12	SEVGPEHSLA	L38;L42;L46;L41
1816	KLEGYAFEHIVY	L18	LADNKFALT	L63;L1	SFLAHIQWM	L71;L72;L12;L8
1817	KLGASQRV	L24	LAHIQWMVMF	L31;L49	SFNPETNI	L62;L48;L71;L72
1818	KLGSLVVRCSF	L16	LAIDAYPLT	L61;L31	SFPLCANGQVF	L72;L71;L9;L8
1819	KLHDELTGHM	L14	LAIDAYPLTK	L7;L61	SFRLFARTR	L17;L15;L21;L48
1820	KLHNWNCVN	L16	LAKALNDF	L58;L59	SFSGYLKL	L62;L8;L72;L71
1821	KLIANQFNSA	L46	LAKDTTEA	L43;L50	SFYVYSRV	L48;L62;L71;L72
1822	KLINIIIWFLLL	L6	LAKHCLHV	L70;L47	SFYVYSRVK	L13;L71;L72;L7
1823	KLKALNLGETF	L16	LALITLAT	L59;L47	SGAMDTTSY	L43;L26;L27;L14
1824	KLKKSLNV	L13	LALLSDLQDL	L31;L60	SIIIGGAKLK	L7;L19;L13;L6
1825	KLLEQWNLVIGF	L16	LANECAQV	L47;L70	SIVCRFDTR	L19;L17;L21;L15
1826	KLLGVGGK	L6	LAPLLSAG	L57;L59	SLDTYPSLE	L1;L62;L63;L18
1827	KLLGVGGKP	L14	LAPLLSAGI	L47;L57	SLENVAFNV	L4;L5;L2;L24
1828	KLLHKPIVWH	L6	LATHGLAA	L50;L61	SLETIQITI	L24;L5;L2;L68
1829	KLMGHFAWWTA	L16	LCDRRATCF	L63;L62	SLIDLQELGK	L6;L7;L13;L19
1830	KLMGHFAWWTAF	L16	LCEKALKY	L1;L18	SLIDLQELGKY	L14;L11;L12;L10
1831	KLMVVIPDYNTY	L18	LCPFGEVF	L72;L71	SLKVPATVSV	L43;L3;L2;L13
1832	KLNEEIAIILA	L2	LDEWSMATY	L18;L1	SLNGVTLI	L24;L3;L74;L48
1833	KLNTDHSSS	L16	LDEWSMATYY	L1;L18	SLRPDTRY	L26;L43;L27;L14
1834	KLNVGDYF	L62	LDISASIVA	L46;L38	SLVKPSFYV	L5;L2;L4;L20

[0915]

1835	KLNVGDYFVL	L16	LDSCKRVL	L65;L33	SMDNSPNL	L62;L68;L63;L28
1836	KLQDVVNQNA	L2	LDSFKEEL	L33;L65	SMMGFKMNY	L26;L14;L12;L16
1837	KLQNNELSP	L16	LDWLEEKF	L33;L29	SMQNCVLKL	L4;L3;L73;L8
1838	KLRGTAVMSLK	L6	LEASFNYL	L45;L29	SNSGSDVLY	L14;L12;L27;L18
1839	KLRSDVLL	L74	LEDEFTPF	L29;L62	SPDAVTAY	L31;L49;L1;L22
1840	KLSHQSDIEV	L2	LEGETLPTEV	L45;L38	SPFELEDF	L31;L49;L56;L39
1841	KLTCATTR	L21	LEGYAFEHI	L45;L41	SPFHPLAD	L50;L51;L65;L49
1842	KLTDNVYI	L2	LEILDITP	L38;L46	SPFHPLADN	L51;L49;L56;L22
1843	KLVLSVNPYV	L2	LEILDITPC	L38;L29	SPIQYIDIGNY	L31;L11;L14;L49
1844	KLVSSFLEMK	L6	LEILDITPCSF	L40;L41	SPNECNQMC	L49;L32;L56;L39
1845	KMADQAMTQ	L16	LEIPRRNVAT	L38;L46	SPNECNQMCL	L56;L39;L32;L22
1846	KMKDLSPRWYF	L16	LEKCDLQNY	L29;L26	SPNLAWPLI	L47;L22;L50;L39
1847	KMSECVLGQ	L16	LELAMDEF	L29;L33	SPTKLNDL	L56;L39;L22;L23
1848	KMVSLLSVLL	L44	LEPPCRFV	L45;L64	SRELKVTF	L65;L35;L66;L34
1849	KNLSDRVV	L73	LEQWNLVIGF	L40;L41	SRLDKVEA	L65;L25;L35;L66
1850	KNSKVQIGEY	L14	LEQYVFCTVNA	L38;L42	SSAKSASVYY	L18;L1;L58;L14
1851	KNTVKSVGK	L13	LETAQNSVRV	L45;L38	SSQGSEYDY	L14;L1;L18;L26
1852	KPASRELKVTF	L39	LETIQITISSF	L40;L41	SSVLNDILSR	L19;L7;L15;L17
1853	KPGGTSSGD	L65	LFARTRSM	L72;L71	STECSNLLL	L1;L18;L68;L63
1854	KPIVWHVNN	L56	LFDESGEFK	L62;L1	STFEEAALCTF	L16;L52;L10;L53
1855	KPLEFGATSAA	L51	LFDMSKFPL	L62;L68	STFISAAR	L21;L15;L19;L17
1856	KPNELSRVLGL	L56	LFFSYFAV	L71;L72	STLEQYVF	L53;L54;L52;L55
1857	KPNTWCIRC	L56	LFIRQEEV	L48;L71	STVLSFCAF	L10;L52;L60;L59
1858	KPPPGDQFKHL	L39	LFLAFVVFLL	L8;L9	SVAYESLR	L19;L21;L17;L15
1859	KPREQIDGYVM	L39	LFLALITLA	L50;L12	SVIDLLLDD	L11;L7;L12;L49
1860	KPRSQMEI	L39	LFSTVFPPTSF	L9;L8	SVPWDTIANY	L11;L10;L12;L14
1861	KPRSQMEIDF	L39	LFTRFFYVL	L8;L9	SVQTFFKLV	L13;L20;L73;L64

[0916]

1862	KPSKRSFIEDL	L56	LFVTVYSH	L71;L72	SVSSPDAVTAY	L14;L6;L11;L12
1863	KPTETICAP	L51	LFVTVYSHLL	L8;L9	SVTSNYSGV	L11;L3;L10;L20
1864	KPVPEVKI	L47	LFYSYATH	L71;L72	SVVNARLR	L19;L15;L17;L21
1865	KPVSEEVV	L51	LFYSYATHS	L72;L71	SYEDQDAL	L72;L71;L62;L66
1866	KPYIKWDLLK	L6	LGDELGTDPY	L1;L18	SYFIASFR	L17;L71;L15;L72
1867	KQARSEDKR	L21	LGDVRETMSY	L18;L1	SYLTPGDSS	L71;L72;L9;L8
1868	KQASLNGV	L24	LGFIAGLI	L47;L48	SYYKLGASQR	L17;L15;L19;L21
1869	KQASLNGVT	L44	LGLAAIMQL	L4;L61	SYYSLLMPI	L71;L8;L72;L9
1870	KQATKYLV	L24	LGSLAATV	L47;L48	TACTDDNAL	L32;L67;L57;L68
1871	KQATKYLVQ	L44	LGVLVPHV	L47;L48	TAFGLVAEWF	L31;L49;L52;L58
1872	KQIRSAAKK	L24	LGYVTHGL	L25;L47	TAHSCNVNR	L17;L19;L15;L21
1873	KQIVESCGNF	L26	LHAPATVC	L28;L35	TANKWDLII	L32;L47;L73;L49
1874	KQIYKTPPIK	L13	LHNDILLAK	L6;L7	TASDTYACW	L49;L54;L52;L10
1875	KQLPFFYYS	L15	LIAIVMVTI	L47;L24	TCGQQQTTL	L34;L35;L28;L65
1876	KQQTVTLLP	L24	LIANQFNSA	L46;L50	TCLAYYFMR	L17;L15;L21;L7
1877	KQRRPQGL	L44	LIIMRTFKV	L4;L5	TDPSFLGRY	L14;L11;L12;L10
1878	KQVEQKIAE	L44	LIKVTLVFLF	L52;L12	TEDDYQGKP	L38;L42;L46;L45
1879	KQYGDCLGDI	L24	LIPLMYKGL	L57;L5	TEEVGHTDL	L36;L25;L37;L45
1880	KRDAPAHI	L63	LIVAAIVF	L59;L60	TEHSWNADLY	L41;L29;L14;L40
1881	KRFKESPF	L66	LKAPKEIIFL	L44;L64	TEISFMLW	L41;L40;L29;L45
1882	KRHTFSNYQH	L30	LKFNPPAL	L66;L59	TENKYSQL	L33;L37;L29;L45
1883	KRISNCVAD	L30	LKFPRGQGV	L25;L64	TENLLLYI	L45;L48;L33;L41
1884	KRNIKPVP	L65	LKPANNSL	L57;L66	TENLLLYID	L42;L29;L40;L41
1885	KRNIKPVPE	L30	LKQLIKVTL	L44;L56	TENLTKEGA	L42;L38;L46;L37
1886	KRNIKPVPEV	L30	LKQLPFFYY	L27;L12	TERLKLFAA	L42;L46;L38;L37
1887	KRNIKPVPEVK	L30	LLADKFPVLH	L6;L3	TESNKKFL	L33;L37;L45;L36
1888	KRNRATRVE	L65	LLAKDTTEA	L3;L2	TEVNEFACVV	L38;L37;L45;L36

[0917]

1889	KRNVIPTIT	L30	LLAKDTTEAF	L26;L43	TFCAGSTF	L72;L71;L62;L9
1890	KRNVIPTITQ	L30	LLAPLLSAG	L3;L4	TFISAARQGF	L8;L9;L12;L72
1891	KRNVIPTITQM	L30	LLEKCDLQNY	L1;L18	TFLKKDAPY	L12;L71;L72;L14
1892	KRPINPTD	L66	LLFLAFVV	L47;L23	TFYLTNDV	L48;L71;L62;L72
1893	KRRVVFNGVSF	L30	LLKDCPAVA	L3;L51	TFYPKLQSS	L8;L43;L72;L71
1894	KRTATKAY	L66	LLKSAYENF	L43;L26	THDVSSAI	L28;L35;L68;L34
1895	KRTIKGTHH	L30	LLLCRMNSR	L21;L15	TIAEILLIIMR	L19;L21;L17;L15
1896	KRVDWTIEYP	L65	LLLDDFVEII	L4;L2	TIKKPNEL	L23;L39;L58;L74
1897	KRVLNVVCK	L30	LLLDQALVSD	L4;L2	TKHSSGVTR	L17;L19;L21;L15
1898	KRWQLALSKG	L30	LLMPILTLTR	L21;L6	TLACFVLAA	L3;L46;L2;L4
1899	KRWQLALSKGV	L30	LLPLTQYNRY	L12;L1	TLACFVLAAV	L3;L2;L4;L20
1900	KSAFVNLK	L55	LLPLVSSQC	L57;L5	TLATCELYHY	L12;L10;L18;L14
1901	KSAFYILPSI	L52	LLPSLATVA	L5;L57	TLATHGLAA	L3;L51;L46;L2
1902	KSAPLIELCV	L73	LLQFAYANR	L21;L15	TLATHGLAAV	L3;L4;L2;L20
1903	KSAQCFKMFYK	L7	LLQLCTFTR	L21;L15	TLAVPYNMR	L21;L19;L17;L15
1904	KSDGTGTIYTE	L18	LLQNGMNGR	L21;L15	TLEETKFL	L62;L63;L23;L68
1905	KSEDAQGMD	L18	LLSKGRLII	L24;L16	TLGVLVPHV	L4;L2;L5;L3
1906	KSEDAQGMDNLA	L18	LLSVCLGSLIY	L18;L12	TLKGVEAVMY	L26;L12;L14;L43
1907	KSEFDRDAA	L18	LLSVLQQLR	L21;L15	TLNDFNLVA	L2;L3;L46;L4
1908	KSEFDRDAAM	L18	LLTNMFTPL	L5;L74	TLNDFNLVAM	L4;L2;L3;L43
1909	KSEKQVEQK	L18	LLWPVTLA	L2;L3	TLPKGIMMNV	L5;L57;L2;L3
1910	KSEKQVEQKI	L53	LLWPVTLACF	L5;L12	TLSEQLDFI	L3;L4;L2;L5
1911	KSFDLGDELG	L52	LMCQPILL	L74;L62	TMADLVYALR	L19;L21;L15;L17
1912	KSFTVEKG	L54	LMRELNGGAY	L14;L43	TNPIQLSSY	L26;L72;L14;L71
1913	KSHFAIGLALYY	L18	LNDLCFTNVY	L1;L18	TPCGTGTST	L51;L39;L22;L32
1914	KSIAATRG	L54	LNDNLLEI	L68;L62	TPCNGVEGF	L49;L31;L34;L39
1915	KSILSPLYA	L73	LNHTKKWKY	L12;L14	TPEEHFIET	L31;L32;L39;L49

[0918]

1916	KSKCEESSAK	L13	LNIIPLTTA	L50;L46	TPEEHFIETI	L49;L34;L39;L32
1917	KSLTENKYS	L52	LNRVCGVSA	L51;L50	TPFDVVRQ	L49;L47;L50;L56
1918	KSPIQYIDI	L53	LNSIIKTI	L48;L47	TPFEIKLA	L50;L51;L47;L23
1919	KSPIQYIDIGNY	L18	LPAPRTLLTK	L22;L6	TPGSGVPV	L51;L50;L39;L22
1920	KSQDLSVVS	L53	LPDDFTGCVI	L49;L32	TPKGPKVKYL	L39;L56;L22;L32
1921	KSTNLVKN	L54	LPETTADIV	L32;L47	TPLIQPIGAL	L22;L56;L31;L32
1922	KSYELQTPFEI	L55	LPFFSNVT	L47;L50	TPNNTDFSR	L32;L19;L17;L15
1923	KTCGQQQTTLK	L6	LPFGWLIVGVA	L50;L51	TPRDLGACI	L39;L51;L49;L22
1924	KTDGTLMIE	L18	LPFKLTCA	L50;L51	TPSFKKGAKL	L56;L39;L32;L22
1925	KTGDLQPLEQ	L73	LPFNDGVYFA	L50;L51	TPSKLIEY	L31;L49;L56;L39
1926	KTILRKGGRTI	L55	LPFQQFGRD	L49;L50	TQHQPYVV	L48;L35;L24;L28
1927	KTIQPRVE	L55	LPFQQFGRDI	L39;L47	TQLYLGGMSY	L27;L14;L26;L12
1928	KTKNVTKEN	L13	LPGCDGGSLY	L31;L18	TQYNRYLALY	L14;L27;L26;L12
1929	KTLLSLREVRTI	L55	LPGVFCGVDA	L50;L51	TRAKVGIL	L35;L66;L65;L64
1930	KTNCCRFQ	L55	LPKGIMMNVA	L51;L50	TRELMREL	L25;L35;L64;L66
1931	KTNCCRFQE	L16	LPLQLGFST	L50;L31	TRNPAWRKA	L64;L30;L51;L65
1932	KTNCCRFQEK	L13	LPNDDTLRVEA	L50;L51	TSAVLQSGF	L53;L52;L54;L26
1933	KTPEEHFIETI	L16	LPPKNSIDA	L51;L50	TSDYYQLY	L1;L18;L54;L55
1934	KTPKYKFVRI	L53	LPPKNSIDAF	L39;L56	TSFGPLVR	L19;L17;L7;L15
1935	KTSVDCTM	L54	LPRVFSAVG	L51;L22	TSRTLSYY	L1;L18;L14;L58
1936	KTSVDCTMYI	L53	LPSLATVA	L50;L51	TSTDVVYRAF	L10;L52;L55;L43
1937	KTTLPVNV	L73	LPSYAAFA	L50;L51	TTEILPVSM	L63;L18;L1;L62
1938	KTTLPVNVA	L51	LPSYAAFATA	L50;L51	TTITVNVLAW	L10;L52;L54;L19
1939	KTTVASLINTL	L16	LPTEVLTE	L47;L50	TTRQVVNVV	L20;L13;L70;L73
1940	KTVGELGD	L65	LPTEVLTEEV	L50;L51	TTSPISEHDY	L14;L18;L12;L1
1941	KTVGELGDVR	L21	LPTGVHAGTDL	L56;L22	TTTNIVTR	L19;L17;L21;L15
1942	KTVQFCDAMR	L21	LPTMCDIRQL	L39;L32	TVATSRTLSYY	L11;L14;L10;L18

[0919]

1943	KVDGVVQQ	L63	LPVNVAFELW	L49;L31	TVCGMWKGY	L26;L14;L10;L11
1944	KVDTANPKT	L63	LPYPDPSRILGA	L50;L51	TVDSSQGSEY	L1;L18;L14;L10
1945	KVDTANPKTPK	L6	LQDLKWARF	L63;L62	TVEEAKTV	L23;L39;L48;L63
1946	KVDTANPKTPKY	L18	LQELGKYEQY	L18;L1	TVEELKKL	L39;L63;L23;L68
1947	KVEAEVQI	L63	LQIPFAMQMAY	L27;L26	TVGELGDVR	L19;L17;L21;L15
1948	KVFTTVDNINL	L16	LQTYVTQQL	L44;L24	TVYDDGARRV	L20;L11;L14;L24
1949	KVGGSCVL	L65	LRAKHYVY	L66;L65	TYACWHHSI	L8;L9;L71;L72
1950	KVKPTVVVNAA	L51	LRAKHYVYI	L64;L34	TYHPNCVNCL	L72;L8;L71;L9
1951	KVKYLYFI	L55	LRDGWEIVK	L30;L35	TYLDGADVT	L8;L72;L71;L9
1952	KVKYLYFIKG	L13	LREVRTIKV	L25;L64	TYLEGSVR	L17;L15;L71;L72
1953	KVLLRKNGNK	L6	LRKGGRTI	L55;L65	TYPGQGLNG	L8;L72;L9;L71
1954	KVNINIVGDF	L26	LRPDTRYV	L64;L66	VAEWFLAY	L59;L18;L1;L31
1955	KVQHMVVK	L13	LRSDVLLP	L65;L64	VAEWFLAYI	L47;L68;L63;L69
1956	KVQIGEYTFEK	L7	LRVEAFEY	L66;L65	VAFNVVNK	L7;L13;L19;L70
1957	KVTSAMQTMLF	L16	LRVIGHSM	L25;L66	VAGFAKFL	L70;L74;L60;L61
1958	KVVSTTTN	L54	LSAPTLVPQEHY	L1;L52	VAGGIVAIVV	L69;L70;L58;L67
1959	KVVSTTTNIVTR	L19	LSAQTGIAV	L61;L50	VAIKITEH	L43;L59;L74;L58
1960	KWDLLKYD	L62	LSDTLKNLS	L1;L18	VAIKITEHSW	L52;L54;L49;L53
1961	KWDLTAFG	L62	LSDTLKNLSD	L1;L18	VAIVVTCLAY	L43;L12;L59;L31
1962	KWKYPQVNG	L13	LSEARQHL	L63;L1	VATSRTLSYY	L58;L14;L69;L12
1963	KWYIRVGARK	L6	LSEARQHLK	L1;L18	VAVPTGYV	L70;L58;L47;L69
1964	KYDFTEER	L62	LSEMVMCGGSLY	L1;L18	VCLSGLDSL	L67;L4;L8;L44
1965	KYFDCYDGGCI	L8	LSETKCTL	L63;L68	VCRHHANEY	L43;L59;L26;L58
1966	KYFSGAMDT	L71	LSFELLHAP	L46;L50	VDADSKIVQL	L56;L37;L4;L3
1967	KYKFVRIQP	L13	LSKGRLII	L55;L70	VDGVDVELF	L9;L33;L52;L34
1968	KYLPIDKC	L8	LSKGVHFV	L70;L58	VDSSQGSEY	L14;L26;L43;L18
1969	KYLPIDKCS	L8	LSKGVHFVC	L70;L52	VEAPLVGTP	L46;L38;L42;L29

1970	KYLPIDKCSR	L15	LSKSLTENKY	L14;L1	VEFLRDGWEI	L45;L36;L40;L41
1971	KYLYFIKGLNNL	L8	LSLLSKGRLI	L55;L52	VELFENKTT	L38;L45;L41;L40
1972	KYPQVNGLT	L9	LSMQGAVDI	L55;L53	VENMTPRDL	L37;L36;L40;L45
1973	KYTQLCQY	L14	LSPVALRQM	L57;L59	VEQKIAEI	L45;L48;L33;L37
1974	KYVRNLQHRLY	L14	LSRLDKVEA	L50;L43	VETFYPKL	L37;L45;L29;L36
1975	KYWDQTYH	L71	LSTDGNKI	L55;L48	VETKAIVST	L37;L45;L38;L29
1976	KYWDQTYHPNC	L8	LSVCLGSL	L59;L60	VETVKGLDY	L29;L41;L40;L12
1977	LAAVYRINWI	L47	LSVCLGSLIY	L18;L1	VFCGVDAVNL	L62;L8;L72;L71
1978	LACFVLAA	L50	LSVLQQLRV	L73;L48	VFFDGRVD	L72;L71;L65;L55
1979	LADKFPVLHDI	L68	LSVVSKVV	L48;L70	VFISPYNSQ	L8;L72;L71;L9
1980	LAFLLFLVLIM	L31	LSWEVGKPR	L15;L19	VFLFVAAIFY	L12;L72;L71;L14
1981	LAHAEETRKL	L32	LTAVVIPTKK	L6;L7	VFLHVTYV	L72;L71;L62;L48
1982	LAHIQWMV	L47	LTDEMIAQ	L1;L68	VFLVLLPL	L71;L72;L59;L62
1983	LAKNVSLDN	L43	LTDNVYIKN	L1;L18	VFMSEAKCW	L71;L72;L9;L8
1984	LALCADSI	L47	LTEEVVLKT	L1;L18	VFNICQAV	L71;L48;L72;L62
1985	LALCADSII	L47	LTKGTLEPEY	L52;L14	VFQSASKI	L48;L71;L72;L62
1986	LALCADSIII	L47	LTLVYKVY	L52;L55	VGPEHSLAEY	L43;L57;L14;L12
1987	LALGGSVA	L50	LTNNVAFQTV	L73;L20	VGVALLAVF	L9;L31;L52;L27
1988	LALLSDLQDLKW	L52	LTPLGIDL	L57;L62	VHFISNSWL	L28;L35;L34;L25
1989	LALSKGVHFV	L47	LTPTWRVY	L55;L1	VIDLLLDDF	L62;L1;L68;L63
1990	LALYNKYKYF	L52	LTPVYSFL	L57;L62	VIPDYNTYK	L6;L7;L57;L5
1991	LALYYPSA	L50	LTQYNRYL	L55;L60	VKCTSVVLL	L44;L66;L62;L64
1992	LALYYPSAR	L17	LTQYNRYLALY	L1;L18	VLAWLYAAV	L3;L2;L4;L5
1993	LARAGKASC	L43	LTSHTVMPL	L61;L60	VLDMCASL	L68;L62;L63;L5
1994	LATNNLVVMA	L50	LTSLLVLV	L73;L1	VLHDIGNPK	L6;L13;L43;L7
1995	LATNNLVVMAY	L31	LTVLPPLL	L60;L55	VLIMLIIF	L74;L26;L23;L59
1996	LAVHECFV	L47	LTWICLLQFAY	L1;L12	VLLPLTQYN	L4;L12;L2;L5

[0920]

[0921]

1997	LAVHECFVKR	L19	LTYNKVENM	L70;L58	VLLPLVSSQ	L4;L16;L3;L2
1998	LAVPYNMRVIHF	L31	LVAAGLEA	L51;L50	VLPFNDGVYF	L9;L12;L57;L5
1999	LAYILFTRFFY	L12	LVDFQVTIA	L68;L63	VLTESNKKF	L9;L26;L16;L12
2000	LCADSIII	L47	LVDFQVTIAEI	L5;L68	VPATVSVSS	L51;L56;L39;L22
2001	LCANGQVF	L59	LVDLPIGIN	L68;L1	VPFWITIAYI	L20;L47;L49;L50
2002	LCFLAFLL	L47	LVDLPIGINI	L68;L63	VPHVGEIPV	L51;L50;L47;L22
2003	LCNSQTSL	L57	LVDSDLNDFV	L5;L1	VPLNIIPLT	L47;L50;L31;L51
2004	LCNSQTSLR	L21	LVFLFVAA	L50;L51	VPTDNYITT	L49;L56;L50;L51
2005	LCVDIPGI	L47	LVFLFVAAIFY	L12;L31	VPTDNYITTY	L49;L31;L43;L12
2006	LDDFVEII	L68	LVIGFLFLT	L12;L20	VPVAIHADQL	L31;L32;L56;L39
2007	LDERIDKVL	L32	LVKPSFYVYSR	L15;L21	VPYNMRVI	L47;L48;L39;L25
2008	LDGEVITFD	L65	LVLIMLIIFWF	L52;L12	VQEGVLTAV	L24;L48;L68;L63
2009	LDGISQYSL	L65	LVLVQSTQW	L52;L54	VQLSLPVL	L48;L25;L44;L59
2010	LDMYSVML	L33	LVQAGNVQLR	L21;L19	VQPQLEMEL	L57;L44;L64;L5
2011	LDSKTQSL	L33	LVQMAPISA	L50;L51	VQPTESIVRF	L26;L9;L8;L27
2012	LDSKVGGNY	L14	LVRGFGDSV	L51;L58	VRDPQTLEIL	L35;L34;L66;L68
2013	LDYIINLII	L47	LVSDIDITFLK	L6;L7	VRFPNITN	L25;L66;L65;L35
2014	LDYKAFKQI	L47	LVSDVGDSA	L50;L51	VRGTTVLL	L66;L65;L64;L35
2015	LEASFNYLK	L38	LVSSFLEM	L59;L67	VRGTTVLLK	L30;L65;L7;L6
2016	LEASFNYLKSP	L46	LVSSFLEMK	L6;L7	VRIIMRLWL	L25;L64;L66;L30
2017	LEDEFTPFDV	L38	LVSSQCVNL	L74;L56	VSDVGDSAEV	L63;L68;L1;L18
2018	LEETKFLTE	L46	LVTLAILTA	L50;L51	VSELLTPL	L68;L59;L63;L1
2019	LEGETLPTEVL	L36	LWAKRNIKP	L38;L46	VSFCYMHHM	L70;L73;L58;L69
2020	LEGSVAYESL	L36	LWLDDVVY	L71;L31	VSIWNLDY	L1;L43;L18;L54
2021	LEGSVRVVT	L38	LWPVTLAC	L71;L57	VSLDNVLST	L43;L55;L52;L73
2022	LEGYAFEHIVY	L41	LYAFASEA	L72;L71	VSTTTNIVTR	L19;L15;L7;L21
2023	LEIPRRNVATL	L36	LYCIDGAL	L72;L71	VTGDSCNNY	L18;L1;L14;L58

[0922]

2024	LELAMDEFI	L36	LYDKLVSSFL	L62;L63	VTTTLEETKF	L52;L53;L54;L12
2025	LELQDHNETC	L36	LYECLYRNR	L17;L15	VTTVMFLAR	L7;L15;L17;L19
2026	LEMELTPV	L45	LYFDKAGQK	L13;L72	VVADAVIKT	L20;L19;L7;L6
2027	LEQPTSEA	L38	LYFIKGLNN	L71;L72	VVAFNTLLFL	L74;L20;L6;L60
2028	LEQPTSEAVEA	L38	LYIDINGNLH	L8;L9	VVDKYFDCY	L18;L1;L12;L14
2029	LEQPYVFI	L45	LYKMQRMLL	L9;L71	VVDMSMTY	L18;L1;L68;L63
2030	LEQPYVFIK	L38	LYLDAYNMMI	L8;L9	VVENPTIQK	L7;L6;L13;L19
2031	LEQWNLVI	L45	LYLYALVYFL	L9;L8	VVEVVDKYF	L63;L52;L62;L12
2032	LEQWNLVIGFLF	L40	LYQDVNCT	L72;L71	VVGDIILK	L7;L6;L13;L19
2033	LESELVIGAVI	L41	LYQDVNCTEV	L72;L71	VVHNQDVNL	L74;L56;L67;L63
2034	LETAQNSVRVL	L41	LYQPPQTS	L71;L72	VVIGIVNNTVY	L14;L11;L12;L26
2035	LETIQITIS	L46	LYRKCVKSR	L17;L15	VVISSDVL	L67;L74;L60;L61
2036	LFDMSKFP	L62	LYSPIFLIVA	L50;L51	VVLSFELL	L74;L67;L60;L23
2037	LFDMSKFPLKL	L62	LYVNKHAFH	L71;L72	VVPGLPGTIL	L57;L67;L56;L5
2038	LFDRYFKYW	L62	LYYDSMSYE	L72;L71	VVPGLPGTILR	L19;L21;L7;L15
2039	LFFFLYENA	L50	MAPISAMV	L47;L57	VVTTKIAL	L23;L74;L56;L60
2040	LFKDCSKVI	L8	MATNYDLSVV	L69;L70	VVTTKIALK	L7;L6;L13;L19
2041	LFLLPSLAT	L71	MAYITGGV	L47;L48	VVTTVMFLAR	L7;L19;L6;L15
2042	LFLMSFTV	L71	MAYRFNGI	L47;L48	VYCFLGYF	L9;L62;L72;L71
2043	LFLPFFSNVTWF	L8	MAYRFNGIGV	L50;L47	VYCPRHVI	L9;L71;L8;L72
2044	LFMRIFTI	L47	MCASLKEL	L25;L59	VYKQFDTY	L66;L14;L71;L72
2045	LFTMLRKL	L62	MCASLKELL	L34;L20	VYKVYYGNAL	L71;L72;L9;L66
2046	LFVAAIFYLI	L8	MDNSPNLAW	L49;L16	VYQCAMRPNF	L9;L8;L71;L72
2047	LFVVEVVDKY	L12	MDSTVKNY	L29;L33	VYSDVENPHL	L9;L8;L66;L72
2048	LFWNCNVDR	L17	MELPTGVH	L29;L33	VYSHLLLVA	L9;L8;L50;L51
2049	LFWNCNVDRY	L12	MESEFRVYS	L42;L46	VYYTSNPTT	L9;L71;L72;L8
2050	LGERVRQAL	L32	MESLVPGF	L33;L29	WEIQQVVDA	L46;L38;L42;L37

[0923]

2051	LGFIAGLIA	L50	MEVTPSGTWLTY	L41;L40	WFSQRGGSY	L14;L71;L72;L12
2052	LGFSTGVNLV	L47	MFITREEA	L71;L72	WFVTQRNFY	L71;L12;L72;L14
2053	LGGLHLLI	L47	MFITREEAI	L71;L72	WLLWPVTL	L23;L74;L4;L2
2054	LGGSVAIKI	L47	MGHFAWWTA	L50;L51	WLMWLIINLV	L3;L2;L4;L5
2055	LGIITTVAA	L50	MHHMELPTG	L28;L34	WLTNIFGTVY	L12;L14;L26;L43
2056	LGLPTQTVD	L65	MIELSLIDFY	L1;L18	WSMATYYLF	L54;L53;L55;L52
2057	LGQSKRVD	L65	MILSLLSK	L6;L7	WVMRIMTWL	L20;L74;L60;L10
2058	LGRYMSAL	L59	MILSLLSKGR	L17;L21	YADVFHLYLQY	L1;L18;L49;L12
2059	LGTDPYEDF	L49	MISAGFSLW	L16;L10	YAWNRKRI	L47;L70;L69;L48
2060	LGTEVNEF	L59	MKDLSPRWY	L27;L1	YEDQDALFA	L38;L46;L42;L45
2061	LHAPATVCG	L28	MKFLVFLGI	L47;L27	YEDQDALFAY	L1;L40;L41;L29
2062	LHCANFNVLF	L34	MLTNDNTSR	L21;L17	YENAFLPFA	L46;L38;L42;L50
2063	LHDIGNPKA	L28	MPASWVMRIM	L32;L22	YENFNQHEVL	L37;L36;L41;L29
2064	LHDIGNPKAI	L28	MPILTLTR	L50;L47	YEPQIITTD	L45;L37;L36;L29
2065	LHFLPRVFSA	L50	MPILTLTRA	L50;L51	YEQFKKGV	L45;L33;L38;L37
2066	LHLLIGLAK	L6	MPLGYVTH	L50;L47	YEQFKKGVQI	L45;L37;L38;L36
2067	LHNDILLA	L50	MPLGYVTHG	L50;L31	YEQYIKWPW	L40;L41;L38;L42
2068	LHPTQAPTHL	L57	MPLSAPTLVP	L50;L51	YFCTCYFGL	L72;L62;L8;L71
2069	LHSSRLSF	L28	MPNLYKMQRM	L32;L31	YFIASFRL	L71;L72;L62;L8
2070	LHTQVVDM	L28	MPNMLRIM	L47;L32	YFVLTSHTV	L71;L48;L72;L62
2071	LHVTYVPAQ	L28	MPNMLRIMA	L50;L51	YGVSPTKL	L74;L67;L25;L61
2072	LHVVGPNV	L28	MPTTIAKNTV	L50;L32	YHDVRVVLD	L34;L62;L28;L35
2073	LHVVGPNVN	L28	MPYFFTLLLQ	L50;L47	YICGFIQQK	L7;L13;L6;L19
2074	LIAAVITREV	L3	MQNCVLKL	L48;L73	YIDINGNLH	L1;L68;L18;L63
2075	LIDAMMFTSDL	L68	MRIFTIGTVTL	L34;L35	YIVDSVTVK	L19;L7;L6;L60
2076	LIDFYLCFLAF	L68	MRPNFTIKG	L64;L66	YLALYNKY	L1;L26;L18;L27
2077	LIDLQELG	L1	MSALNHTKK	L7;L19	YLAVFDKNLY	L1;L12;L18;L26

[0924]

2078	LIDLQELGK	L1	MSDVKCTSVV	L63;L68	YLDAYNMM	L62;L1;L63;L68
2079	LIGCNYLGK	L6	MSLSEQLRK	L7;L6	YLEGSVRV	L2;L63;L1;L62
2080	LIIKNLSKSL	L60	MTNRQFHQK	L7;L13	YLKLTDNVY	L26;L27;L1;L14
2081	LIINLVQM	L59	MTPRDLGAC	L10;L11	YLQPRTFLLKY	L12;L1;L14;L18
2082	LIINLVQMA	L3	MTYGQQFGPTY	L14;L11	YLQYIRKL	L64;L23;L4;L74
2083	LIISVTSN	L43	MVLGSLAA	L50;L51	YNYLYRLF	L33;L27;L59;L55
2084	LINTLNDL	L59	MVPHISRQRL	L20;L5	YPANSIVCR	L19;L17;L49;L31
2085	LIRQGTDY	L26	MVYMPASWV	L20;L47	YPDPSRILGA	L50;L51;L49;L32
2086	LITPVHVMSK	L6	MYASAVVLLI	L9;L8	YPIIGDELKI	L47;L49;L32;L34
2087	LIVGVALLAV	L5	MYDPKTKNV	L62;L5	YPSARIVYT	L49;L32;L31;L22
2088	LIVNSVLLFL	L60	MYIFFASFYY	L12;L14	YQHEETIY	L26;L27;L43;L58
2089	LKALNLGETF	L27	MYKGLPWNVVR	L15;L17	YRLFRKSNL	L25;L23;L30;L66
2090	LKATEETF	L27	MYMGTLSYEQF	L8;L9	YRVTKNSKV	L64;L30;L25;L35
2091	LKATEETFKL	L44	NAAISDYDY	L49;L31	YRYNLPTMC	L64;L66;L25;L30
2092	LKEPCSSGTY	L27	NAANVYLKH	L69;L19	YSDSPCESH	L68;L43;L1;L63
2093	LKGVEAVMY	L27	NADIVEEAK	L67;L68	YSDVENPHLM	L63;L1;L68;L62
2094	LKKLKKSL	L23	NALPETTAD	L31;L32	YSGQSTQL	L74;L61;L60;L65
2095	LKLFAAETL	L44	NARLRAKHY	L58;L70	YSHLLLVAA	L50;L46;L67;L51
2096	LKLRSDVLL	L44	NASSSEAF	L49;L54	YSKWYIRV	L70;L43;L58;L69
2097	LKLTDNVY	L27	NASVVNIQK	L19;L7	YSNNSIAI	L48;L59;L43;L61
2098	LKNLSDRVVF	L27	NCDVVIGI	L62;L68	YTEISFMLW	L1;L52;L18;L49
2099	LKRGDKSVYY	L27	NCYLATALL	L28;L62	YTMADLVY	L1;L18;L59;L70
2100	LKYDFTEER	L27	NDFNLVAMKY	L12;L29	YTVEEAKTVL	L60;L53;L10;L20
2101	LKYDFTEERL	L44	NDMILSLL	L33;L25	YVDTPNNTD	L68;L63;L1;L32
2102	LLADKFPV	L2	NEEIAIILASF	L41;L40	YVDTPNNTDF	L68;L63;L1;L60
2103	LLAGTITSG	L3	NEFYAYLRKH	L29;L41	YVFTGYRVTK	L7;L13;L19;L6
2104	LLAPLLSAGI	L3	NEFYAYLRKHF	L41;L40	YVLGLAAIM	L31;L12;L67;L32

2105	LLAVFQSASK	L6	NEKQEILGTVSW	L40;L41	YVLPNDDTLR	L17;L15;L21;L19
2106	LLDDFVEIIKS	L5	NELSPVALRQ	L41;L40	YVMHANYIFWR	L7;L21;L19;L15
2107	LLDKRTTC	L63	NELSPVALRQM	L40;L41	YVTHGLNL	L60;L61;L74;L59
2108	LLDQALVS	L1	NELSRVLGLKTL	L41;L40	YYHKNNKSW	L71;L9;L72;L8
2109	LLDQALVSDV	L5	NESGLKTILR	L19;L41	YYKLGASQR	L17;L15;L21;L71
2110	LLDRLNQLE	L1	NETLVTMPLGY	L41;L40	YYQNNVFM	L71;L72;L62;L66
2111	LLDRLNQLES	L1	NEVAKNLNESL	L36;L41	YYQNNVFMS	L72;L66;L71;L9
2112	LLEQWNLV	L1	NFGAISSV	L72;L71	YYVGYLQPR	L17;L15;L71;L72
2113	LLEQWNLVI	L68	NFKNLREFVF	L8;L9	YYVGYLQPRTF	L9;L8;L72;L71
2114	LLFLVLIM	L59	NFLVQAGNV	L72;L71	AAIVFITLC	L69;L74;L58;L70;L7
2115	LLFLVLIMLI	L3	NFNFNGLTG	L72;L71	AAIVFITLCF	L59;L52;L43;L69;L12
2116	LLFVTVYSH	L4	NFTIKGSF	L72;L71	AAKAYKDYL	L58;L67;L70;L69;L74
2117	LLFVVEVVDK	L6	NFTTAPAI	L71;L72	AAVITREV	L48;L70;L59;L69;L64
2118	LLFVVEVVDKY	L12	NGDSEVVLK	L19;L7	ACTDDNALAY	L12;L14;L40;L18;L41
2119	LLHAPATV	L3	NGDVVAIDY	L1;L18	ADAQSFLNR	L7;L15;L21;L19;L17
2120	LLHKPIVW	L23	NGIGVTQNV	L24;L20	AEAELAKN	L46;L45;L37;L33;L42
2121	LLHKPIVWH	L43	NGLTGTGVL	L25;L44	AEAELAKNVS	L46;L42;L40;L36;L41
2122	LLIGLAKR	L21	NGMNGRTI	L55;L48	AEHVNNSY	L29;L45;L33;L26;L41
2123	LLIIMRTFK	L6	NGTITVEEL	L67;L25	AEIVDTVSAL	L36;L40;L41;L37;L45
2124	LLKDCPAV	L3	NGVSFSTF	L29;L27	AENSVAYSN	L42;L38;L40;L41;L37
2125	LLKDCPAVAK	L6	NGYPNMFI	L47;L25	AENVTGLFK	L40;L7;L41;L6;L42
2126	LLKEPCSS	L43	NHDLYCQV	L35;L28	AEVAVKMF	L33;L29;L41;L37;L40

[0925]

[0926]

2127	LLKEPCSSG	L43	NHNFLVQA	L35;L28	AEWFLAYILF	L40;L41;L36;L37;L42
2128	LLKEPCSSGT	L43	NIDGYFKI	L68;L63	AFEKMVSLL	L62;L72;L63;L71;L8
2129	LLKEPCSSGTY	L14	NIFGTVYEKL	L11;L10	AFGLVAEWF	L72;L9;L62;L71;L12
2130	LLKSIAAT	L43	NIIPLTTAAK	L19;L6	AFLIGCNYL	L71;L72;L8;L9;L62
2131	LLLDKRTT	L23	NILLNVPL	L23;L25	AFYILPSII	L62;L72;L71;L48;L69
2132	LLLFVTVY	L26	NIQKEIDRL	L4;L34	AGFSLWVY	L27;L69;L14;L26;L59
2133	LLLLDRLNQL	L4	NITFELDER	L19;L17	AIDGGVTR	L21;L63;L68;L15;L19
2134	LLLQLCTF	L23	NITRFQTL	L60;L23	AISDYDYYR	L21;L15;L7;L19;L17
2135	LLLQLCTFTR	L21	NIVTRCLNR	L19;L17	AIVSTIQR	L21;L19;L7;L15;L17
2136	LLLTILTSLL	L4	NKSWMESEF	L27;L66	AIVSTIQRK	L7;L6;L19;L24;L13
2137	LLLVAAGL	L23	NKWDLIISD	L44;L27	ALDPLSET	L1;L68;L5;L62;L63
2138	LLMPLKAPK	L6	NLAWPLIVTA	L3;L2	ALIISVTSNY	L26;L14;L6;L18;L12
2139	LLNKEMYL	L74	NLDKSAGF	L63;L62	ALIWNVKDF	L26;L10;L27;L16;L11
2140	LLNKEMYLKL	L4	NLDSKVGGNYNY	L18;L1	ALLEDEFTPF	L6;L12;L9;L2;L16
2141	LLNRYFRLTL	L4	NLEEAARYM	L62;L63	ALNNIINNA	L3;L4;L2;L5;L24
2142	LLPLTQYNR	L21	NLGERVRQA	L3;L2	ALPETTADI	L57;L5;L3;L24;L2
2143	LLPLTQYNRYL	L57	NLGETFVTH	L5;L2	ALYNKYKY	L14;L12;L26;L18;L16
2144	LLPLVSSQ	L57	NLKPFERDI	L64;L3	ALYYPSARIVY	L27;L6;L16;L14;L12
2145	LLPLVSSQCV	L5	NLKQLPFFY	L12;L14	AMYTPHTV	L48;L3;L69;L70;L47
2146	LLPPKNSID	L5	NLKQLPFFYY	L12;L14	APHGHVMV	L51;L39;L56;L22;L50
2147	LLSDLQDLK	L6	NLLEILQKEKV	L2;L4	APHGVVFL	L56;L22;L39;L65;L23
2148	LLSDLQDLKW	L12	NLLLLFVTVY	L12;L27	APISAMVRM	L56;L22;L32;L31;L39
21	LLSKGRLI	L55	NLNRGMVL	L23;L	APKEIIFL	L56;L39;L

[0927]

49				57		23;L22;L51
2150	LLSKGRLIIR	L21	NLPFKLTCA	L3;L5	AQEKNFTTA	L42;L46;L27;L24;L26
2151	LLSLREVRTI	L3	NLQHRLYEC	L23;L4	AQFAPSASAF	L26;L27;L16;L71;L28
2152	LLSTDGNKI	L24	NLREFVFKN	L4;L3	AQVDVVNF	L26;L27;L58;L33;L69
2153	LLSVLLSM	L59	NLREMLAHA	L3;L2	AQYELKHGT	L24;L27;L14;L44;L26
2154	LLTILTSLL	L74	NLSDRVVF	L23;L26	AQYELKHGTF	L27;L26;L14;L44;L10
2155	LLVAAGLEA	L51	NLTTRTQL	L23;L25	ARAGEAANF	L30;L34;L66;L65;L35
2156	LLVDSDLNDF	L26	NNLVVMAY	L71;L29	ARFYFYTSK	L30;L7;L13;L66;L6
2157	LLVTLAILTA	L3	NPETNILLN	L49;L32	ARSVASQSI	L35;L34;L28;L64;L30
2158	LLYDANYFLCW	L6	NPHLMGWDY	L31;L49	ASAFFGMSR	L7;L19;L15;L21;L17
2159	LMIERFVSLA	L3	NPKAIKCVP	L39;L51	ASCDAIMTR	L7;L21;L19;L15;L17
2160	LMNVLTLVYK	L6	NPKGFCDL	L39;L23	ASVYYSQL	L74;L60;L61;L70;L67
2161	LMSFPQSA	L50	NPPALQDAY	L31;L12	ASWVMRIMTW	L52;L53;L54;L16;L10
2162	LMSNLGMPSY	L12	NPTDQSSYI	L49;L47	ATEETFKLSY	L1;L18;L12;L14;L16
2163	LMWLSYFI	L47	NQEYADVFHLY	L14;L1	ATVHTANKW	L54;L52;L53;L10;L16
2164	LMWLSYFIA	L50	NQHEVLLA	L24;L25	ATVVIGTSK	L7;L19;L6;L13;L15
2165	LMYKGLPWNV	L3	NQHEVLLAP	L24;L25	ATYKPNTW	L54;L52;L16;L55;L53
2166	LNDILSRLD	L65	NQRNAPRITF	L27;L26	AVANGDSEV	L3;L20;L2;L58;L28
2167	LNGDVVAID	L65	NRARTVAGV	L35;L30	AVDCALDPL	L68;L5;L67;L63;L62
2168	LNGDVVAIDY	L12	NRDVDTDF	L62;L35	AVFQSASKI	L24;L16;L10;L45;L3
2169	LNGGAYTRY	L12	NRDVDTDFV	L34;L35	AVHFISNSW	L16;L10;L54;L52;L26

[0928]

2170	LNGYTVEEA	L65	NRFLYIIKLI	L30;L64	AVKLQNNEL	L26;L68;L39;L56;L67
2171	LNIKLLGV	L73	NRFNVAIT	L25;L35	AVNLLTNMF	L26;L16;L12;L52;L58
2172	LNKEMYLKL	L73	NRFTTTLNDF	L30;L34	AYWVPRASA	L72;L42;L71;L46;L51
2173	LNTLTLAV	L48	NRVCGVSA	L25;L35	AYYVGYLQP	L46;L72;L42;L71;L38
2174	LPDDFTGCVIA	L50	NRVVISSDV	L25;L35	CAKEIKESV	L43;L70;L58;L23;L69
2175	LPDPSKPSKRSF	L39	NRYFRLTLG	L25;L30	CASEYTGNY	L58;L49;L14;L18;L70
2176	LPETTADIVV	L32	NRYFRLTLGV	L25;L30	CIMSDRDLY	L14;L18;L12;L1;L16
2177	LPFAMGII	L47	NRYLALYNK	L30;L25	CRFDTRVL	L65;L25;L64;L66;L35
2178	LPFAMGIIAMSA	L50	NSASFSTFK	L7;L19	CSFYEDFLEY	L18;L12;L1;L65;L59
2179	LPFFSNVTWFHA	L50	NSFDVLKSE	L69;L70	CTLSEQLDF	L53;L12;L52;L54;L16
2180	LPFFYYSD	L50	NSGSDVLY	L1;L18	CYMHHMEL	L71;L72;L25;L66;L62
2181	LPFNDGVY	L31	NSLKITEEV	L73;L48	DAIMTRCL	L23;L61;L70;L47;L60
2182	LPFQQFGRDIA	L50	NSPRRARSV	L57;L64	DAVNLLTNM	L11;L31;L19;L58;L17
2183	LPFTINCQ	L47	NSQNAVASK	L19;L7	DAVTAYNGY	L10;L11;L49;L31;L19
2184	LPFTINCQEP	L32	NSTPGSSR	L19;L17	DCSKVITGL	L20;L11;L34;L25;L35
2185	LPGVFCGV	L47	NSVPWDTI	L67;L55	DESGEFKLA	L42;L38;L46;L41;L29
2186	LPGVYSVI	L47	NSWLMWLI	L48;L55	DFVKATCEF	L8;L9;L72;L10;L71
2187	LPGVYSVIYLY	L31	NTDFSRVSA	L68;L1	DGARRVWTL	L25;L23;L10;L29;L47
2188	LPIDKCSRIIPA	L50	NTDHSSSSD	L1;L18	DIDITFLKK	L1;L6;L7;L18;L19
21	LPIGINIT	L47	NTLQCIMLV	L73;L	DILSRLDKV	L23;L11;L

[0929]

89				20		4;L47;L25
2190	LPKGFYAEG	L51	NTLTLAVPY	L12;L14	DKAYKIEEL	L44;L25;L23;L20;L10
2191	LPLQLGFSTG	L50	NTPKDHIGTR	L11;L19	DLDEWSMATY	L1;L18;L10;L11;L14
2192	LPLTQYNRYL	L32	NTQEVFAQVK	L19;L13	DLLFNKVTL	L23;L4;L44;L2;L25
2193	LPNDDTLRVEAF	L31	NTWCIRCL	L55;L70	DPNFKDQVI	L32;L47;L49;L23;L39
2194	LPNNTASWFTA	L50	NVAKSEFDR	L19;L17	DPSKPSKRSF	L39;L49;L32;L23;L22
2195	LPNNTASWFTAL	L56	NVANYQKV	L24;L20	DRYPANSIV	L25;L35;L28;L64;L47
2196	LPQGTTLPKGF	L39	NVATLQAEN	L19;L20	DTGVEHVTF	L53;L54;L10;L52;L11
2197	LPQLEQPY	L31	NVLYENQKL	L25;L24	DTVSALVY	L11;L1;L29;L10;L18
2198	LPQNAVVKIY	L31	NVNKGEDIQL	L32;L56	DVRETMSY	L11;L10;L29;L43;L26
2199	LPSLATVAYF	L31	NVNRFNVAI	L20;L32	DVVECLKL	L25;L11;L23;L10;L74
2200	LPSYAAFAT	L50	NVNRFNVAITR	L19;L17	DYGDAVVY	L66;L72;L65;L71;L29
2201	LPTEVLTEEVV	L50	NVSLDNVL	L67;L25	DYKHWPQIAQF	L9;L11;L8;L17;L10
2202	LPTEVLTEEVVL	L31	NVSLVKPSFY	L12;L14	DYKHYTPSF	L9;L66;L8;L72;L71
2203	LPTGVHAGT	L56	NVTQAFGR	L17;L19	DYLVSTQEF	L9;L8;L72;L71;L12
2204	LPTGVHAGTD	L49	NVTQAFGRR	L19;L17	EAKKVKPTV	L23;L20;L70;L58;L47
2205	LPTQTVDSS	L50	NVVTTKIALK	L19;L7	ECSNLLLQY	L11;L41;L12;L40;L10
2206	LPVLQVRD	L50	NVYIKNAD	L23;L25	EEIAIILA	L42;L46;L38;L29;L37
2207	LPVLQVRDVLV	L50	NYEDLLIRK	L17;L8	EETGTLIV	L45;L48;L42;L37;L29
2208	LPVNVAFELWA	L50	NYFITDAQ	L71;L72	EETGTLIVN	L42;L41;L40;L29;L46
2209	LPVSMTKTSV	L50	NYFLCWHTNCY	L72;L71	EEVGHTDLM	L29;L41;L36;L45;L4

[0930]

						2
2210	LPYGANKD	L47	NYGDSATLP	L9;L8	EEVQELYSP	L42;L46;L38;L41;L40
2211	LPYGANKDGI	L47	NYIAQVDV	L71;L72	EFSSNVANY	L12;L17;L11;L14;L72
2212	LQCIMLVY	L26	NYIAQVDVV	L72;L71	EILPVSMTK	L19;L7;L6;L17;L13
2213	LQFAYANR	L21	NYLGKPREQI	L8;L9	ELNGGAYTR	L17;L21;L19;L15;L11
2214	LQFAYANRNR	L21	NYLKSPNFS	L9;L8	ELVIGAVIL	L20;L28;L23;L74;L11
2215	LQGPPGTGK	L6	NYLKSPNFSKL	L8;L9	EQDKNTQEV	L24;L35;L48;L34;L63
2216	LQHRLYECLY	L14	NYLYRLFRK	L17;L8	ETIQITISS	L20;L11;L19;L10;L17
2217	LQKAAITI	L48	NYMPYFFTLLL	L9;L8	ETKDVVECL	L20;L10;L11;L13;L70
2218	LQLGFSTGV	L24	NYNYLYRLFR	L17;L15	EVITFDNLK	L19;L11;L7;L20;L17
2219	LQNNELSPV	L24	NYQHEETI	L71;L72	EVKPFITES	L11;L10;L20;L17;L43
2220	LQPEEEQEE	L24	NYQHEETIYNL	L8;L9	EVLTEEVVLK	L19;L7;L17;L6;L13
2221	LQPELDSF	L26	NYQVNGYPN	L71;L72	EVRTIKVF	L10;L23;L11;L29;L26
2222	LQPRTFLLK	L6	NYSGVVTTVMF	L9;L8	EYSHVVAF	L9;L71;L72;L62;L66
2223	LQQIELKF	L26	PALQDAYYR	L17;L15	FAAYSRYRI	L70;L67;L69;L47;L49
2224	LQSLQTYV	L48	PDDQIGYY	L1;L18	FASFYYVW	L67;L70;L69;L59;L54
2225	LQTYVTQQLI	L24	PELDSFKEEL	L36;L41	FAVSKGFFK	L60;L19;L61;L7;L58
2226	LQVRDVLV	L48	PETNILLNV	L45;L37	FELWAKRNI	L45;L41;L37;L40;L36
2227	LQYGSFCTQ	L26	PFAMGIIAM	L72;L71	FEYVSQPF	L29;L33;L43;L59;L71
2228	LQYIRKLH	L48	PFHPLADNKF	L9;L8	FFKEGSSV	L71;L72;L62;L43;L23
22	LRARSVSPK	L30	PFLYLYAL	L71;L	FFLYENAFL	L72;L71;L

29				72		62;L9;L8
2230	LRARSVSPKLF	L30	PFMIDVQQW	L9;L8	FFYVLGLAA	L50;L71;L72;L46;L51
2231	LRCGACIRR	L30	PFNKWGKAR	L17;L15	FGWLIVGVAL	L67;L68;L44;L61;L31
2232	LRDGWEIV	L35	PFTIYSLLL	L9;L8	FIAGLIAI	L59;L67;L74;L3;L61
2233	LREPMLQSA	L25	PFVVSTGYHF	L8;L9	FISNSWLMWL	L60;L59;L58;L61;L74
2234	LRIAGHHLGR	L30	PFWITIAY	L72;L71	FITLCFTL	L60;L59;L23;L61;L67
2235	LRLIDAMMF	L30	PGCDGGSLY	L14;L18	FKHLIPLMY	L66;L12;L27;L31;L59
2236	LRPDTRYVLM	L66	PGLPGTIL	L23;L25	FLCLFLLPSL	L2;L4;L3;L5;L59
2237	LRQWLPTGT	L30	PIFLIVAAI	L20;L3	FLFVAAIFYL	L2;L4;L5;L3;L74
2238	LRTTNGDFLH	L30	PIYDEPTTT	L43;L3	FLIGCNYL	L74;L67;L2;L61;L59
2239	LRVCVDTVR	L30	PLCANGQVF	L26;L9	FLLFLVLI	L4;L74;L2;L47;L23
2240	LRVIGHSMQ	L25	PLLESELVI	L2;L4	FLMSFTVLCL	L3;L2;L4;L5;L74
2241	LSAPTLVPQEH	L52	PMDSTVKNY	L1;L18	FLNGSCGSV	L3;L2;L4;L57;L5
2242	LSAQTGIAVL	L53	PPISFPLCA	L50;L51	FLPRVFSAV	L5;L57;L2;L3;L4
2243	LSDDAVVCFN	L1	PPKNSIDAF	L39;L56	FLRDGWEIV	L3;L43;L2;L4;L5
2244	LSDLQDLK	L1	PPQTSITSA	L51;L50	FLYLYALVYF	L74;L12;L59;L2;L62
2245	LSEISMDNS	L1	PPTSFGPL	L56;L22	FMIDVQQWGF	L43;L8;L12;L11;L9
2246	LSEQLDFI	L1	PQNAVVKI	L48;L24	FNVLFSTVF	L59;L31;L27;L26;L60
2247	LSETKCTLK	L1	PQSAPHGVVF	L26;L27	FQFCNDPFL	L44;L58;L61;L69;L28
2248	LSFELLHA	L50	PRRNVATL	L66;L65	FQSAVKRTI	L24;L48;L34;L64;L44
2249	LSFELLHAPA	L50	PRWYFYYL	L65;L66	FRVQPTESI	L34;L35;L30;L66;L28
2250	LSGFKLKD	L65	PSGTWLTY	L65;L18	FSNSGSDVLY	L1;L14;L18;L58;L52
2251	LSHQSDIEV	L73	PTSFGPLVRK	L7;L6	FSSTFNVPM	L70;L61;L58;L69;L5

[0931]

						9
2252	LSHRFYRL	L60	PVAYRKVLLR	L19;L21	FTVEKGIYQ	L60;L58;L20;L61;L69
2253	LSKSLTEN	L43	PVLKGVKL	L23;L74	FVTHSKGLY	L12;L14;L1;L49;L58
2254	LSKSLTENK	L13	PVNVAFELW	L54;L52	FVTVYSHL	L74;L60;L59;L61;L68
2255	LSLIDFYL	L55	PVPEVKIL	L57;L64	FVVPGLPGTIL	L60;L67;L74;L31;L61
2256	LSLIDFYLC	L52	PYEDFQENW	L9;L8	FWITIAYII	L69;L34;L8;L9;L55
2257	LSLIDFYLCF	L52	PYFFTLLLQL	L9;L8	FYAYLRKHF	L9;L72;L71;L66;L12
2258	LSLPVLQVRD	L52	PYIKWDLLK	L8;L9	FYEPQIITT	L62;L72;L66;L71;L9
2259	LSLQFKRPI	L55	PYIVGDVV	L71;L72	FYLITPVHVM	L71;L72;L66;L9;L8
2260	LSLREVRTIKVF	L52	PYPNASFDNF	L9;L8	FYLTNDVSFL	L72;L71;L9;L62;L8
2261	LSPRWYFY	L1	QAENVTGLF	L49;L63	FYPPDEDEE	L66;L72;L62;L9;L71
2262	LSPRWYFYYL	L57	QAITVTPEA	L50;L32	FYYVWKSY	L71;L72;L43;L66;L59
2263	LSRVLGLKTL	L52	QASSRSSSR	L17;L19	GADPIHSLR	L63;L19;L15;L18;L68
2264	LSSYSLFD	L65	QAVTANVNAL	L67;L61	GAMDTTSYR	L15;L19;L17;L7;L21
2265	LSTDGNKIADKY	L1	QEAYEQAV	L33;L45	GCINANQVI	L24;L34;L36;L28;L45
2266	LSTDTGVEHVTF	L52	QEAYEQAVAN	L38;L40	GDSEVVLKK	L7;L6;L19;L13;L24
2267	LSVCLGSLI	L55	QEEVQELY	L29;L1	GEFKLASH	L45;L37;L29;L46;L33
2268	LSVVNARL	L60	QEFKPRSQ	L29;L48	GEQKSILSP	L38;L42;L46;L37;L45
2269	LSYEQFKK	L55	QEGVVDYGA	L42;L38	GERVRQAL	L37;L25;L33;L45;L36
2270	LSYFIASFRLF	L52	QEGVVDYGARF	L40;L41	GERVRQALL	L36;L45;L37;L40;L33
2271	LTAESHVD	L55	QEHYVRITGLY	L40;L41	GETLPTEV	L45;L48;L37;L46;L36
2272	LTAFGLVA	L50	QEILGTVSWN	L41;L40	GEVITFDNL	L36;L37;L45;L41;L4

[0932]

[0933]

						0
2273	LTAFGLVAEWF	L52	QEKNFTTA	L46;L42	GEVPVSII	L45;L48;L37;L36;L29
2274	LTCATTRQV	L70	QELGKYEQYIKW	L40;L41	GEYSHVVA	L46;L38;L25;L37;L42
2275	LTDEMIAQYT	L1	QELIRQGTDY	L40;L41	GFFTYICGF	L72;L12;L9;L71;L8
2276	LTDNVYIK	L1	QELYSPIF	L29;L33	GFIAGLIAI	L71;L72;L24;L8;L34
2277	LTEEVVLK	L1	QEPKLGSL	L33;L57	GFIQQKLAL	L72;L71;L8;L23;L37
2278	LTESNKKF	L1	QEPKLGSLV	L45;L36	GFQPTNGVGY	L14;L12;L72;L26;L71
2279	LTFYLTNDV	L20	QEPKLGSLVV	L42;L36	GHFAWWTAF	L27;L28;L35;L34;L26
2280	LTFYLTNDVSF	L52	QESPFVMM	L29;L33	GHYKHITSK	L27;L28;L6;L7;L35
2281	LTKEGATT	L55	QEVFAQVKQIY	L41;L40	GLAAIMQLF	L12;L9;L26;L16;L24
2282	LTKGTLEPEYF	L52	QEYADVFHLYL	L41;L40	GLTVLPPLL	L4;L2;L74;L3;L5
2283	LTKPYIKWD	L70	QFAPSASAFF	L9;L12	GLVEVEKGV	L2;L5;L3;L24;L4
2284	LTLDNQDL	L60	QFDTYNLWNTF	L9;L8	GLWLDDVVY	L27;L26;L18;L14;L12
2285	LTLDNQDLN	L52	QFKHLIPL	L71;L72	GPKVKYLYF	L39;L23;L49;L22;L43
2286	LTLDNQDLNGNW	L52	QFPNTYLEG	L72;L71	GQQQQGQTV	L24;L48;L28;L26;L35
2287	LTLGVYDY	L1	QGAVDINKL	L64;L34	GRFVLALL	L25;L64;L35;L66;L30
2288	LTNDNTSRYW	L52	QGDDYVYLPY	L18;L1	GSDNVTDF	L63;L62;L68;L74;L54
2289	LTNDVSFLA	L1	QHEVLLAPL	L34;L28	GSIIQFPNTY	L26;L14;L55;L52;L27
2290	LTNDVSFLAH	L6	QHEVLLAPLL	L28;L34	GSKSPIQYI	L55;L13;L24;L70;L53
2291	LTPGDSSSG	L57	QHMVVKAALL	L28;L34	GSLAATVRL	L44;L53;L73;L74;L60
2292	LTPLGIDLDEW	L52	QIDGYVMHANY	L18;L1	GSLVVRCSF	L52;L53;L54;L55;L16

[0934]

2293	LTPVVQTIEV	L5	QIGEYTFEK	L7;L6	GTDPYEDF	L1;L54;L62;L18;L63
2294	LTRPLLES	L59	QIGGYTEKW	L54;L16	GTHWFVTQR	L21;L7;L15;L19;L17
2295	LTRPLLESE	L52	QIVESCGNF	L10;L11	GVAPGTAV	L28;L20;L51;L23;L24
2296	LTSMKYFVK	L7	QLDEEQPM	L63;L62	GVDAVNLL	L63;L74;L68;L62;L1
2297	LTSQWLTNI	L53	QLDFIDTKRGVY	L1;L18	GVFCGVDAV	L20;L3;L24;L4;L2
2298	LTSQWLTNIF	L52	QLGIEFLKR	L21;L6	GVPVVDSYY	L12;L14;L26;L18;L11
2299	LTTAAKLM	L55	QLMCQPILLL	L4;L2	GVVQLTSQW	L10;L52;L54;L49;L16
2300	LTTAAKLMV	L73	QLNRALTGI	L3;L4	GVVQQLPETY	L12;L26;L10;L14;L52
2301	LTVFFDGRV	L20	QLPETYFTQ	L5;L57	GVYSVIYL	L74;L67;L64;L69;L58
2302	LTVFFDGRVD	L55	QLRKQIRSA	L3;L51	GVYYPDKVFR	L7;L15;L19;L21;L6
2303	LVAAGLEAPFLY	L12	QLRVIGHSM	L43;L26	GYINVFAF	L72;L71;L9;L8;L66
2304	LVAVPTGYV	L20	QLTPTWRV	L48;L4	GYINVFAFPF	L8;L9;L12;L72;L71
2305	LVKQGDDY	L26	QMAPISAMVR	L21;L19	GYLQPRTFL	L9;L8;L72;L71;L36
2306	LVLARKHTT	L23	QNAQALNTL	L34;L28	HECFVKRV	L48;L45;L37;L33;L29
2307	LVLIMLII	L47	QNYGDSATL	L28;L65	HFAIGLALYY	L12;L18;L14;L72;L71
2308	LVLIMLIIFW	L52	QPEEEQEED	L32;L49	HFDEGNCDTL	L62;L34;L68;L67;L63
2309	LVLLPLVSS	L50	QPIGALDISA	L50;L51	HFIETISLA	L8;L46;L62;L11;L72
2310	LVPFWITI	L47	QPILLLDQA	L50;L51	HGFELTSM	L25;L48;L29;L59;L23
2311	LVPFWITIAYI	L5	QPITNCVKM	L32;L22	HHMELPTGV	L28;L35;L3;L34;L2
2312	LVPHVGEI	L47	QPLEQPTSEA	L50;L51	HITSKETLY	L12;L14;L11;L18;L58
2313	LVPHVGEIPV	L5	QPSVGPKQASL	L56;L22	HLLIGLAKR	L21;L15;L17;L6;L11
2314	LVPQEHYV	L5	QPVSELLTPL	L22;L31	HLLLVAAGL	L44;L4;L2;L5;L23

[0935]

2315	LVPQEHYVRI	L5	QQQTTLKGV	L48;L24	HLMSFPQSA	L3;L2;L43;L46;L50
2316	LVRKIFVD	L65	QRNFYEPQI	L34;L30	HLYLQYIRKL	L3;L64;L24;L4;L44
2317	LVSDIDITFLKK	L6	QRVAGDSGF	L30;L34	HPDSATLV	L63;L62;L47;L50;L32
2318	LVTLAILTAL	L56	QSADAQSFLNR	L15;L7	HPLADNKFAL	L32;L56;L31;L23;L39
2319	LVYAADPAM	L32	QSAPHGVV	L70;L48	HPNPKGFCDL	L32;L39;L56;L22;L49
2320	LVYDNKLKAH	L43	QSAVKRTI	L55;L48	HPNQEYADV	L51;L50;L32;L49;L39
2321	LVYDNKLKAHK	L6	QSDIEVTGD	L65;L1	HSKGLYRKC	L55;L13;L14;L52;L10
2322	LVYFLQSINF	L12	QSFLNRVC	L55;L48	HSYFTSDY	L18;L43;L14;L26;L1
2323	LWCKDGHVETF	L8	QSYGFQPTN	L48;L55	HTDFSSEI	L68;L63;L62;L18;L1
2324	LWLLWPVTLA	L50	QTLEILDI	L55;L48	HTDFSSEII	L68;L34;L18;L63;L1
2325	LWNTFTRL	L62	QTMLFTMLRK	L7;L6	HTDLMAAYV	L62;L63;L18;L1;L68
2326	LYALVYFLQ	L9	QTSITSAVL	L28;L53	HVSGTNGTKR	L19;L21;L17;L11;L15
2327	LYDKLQFT	L62	QTTETAHSC	L55;L54	HVVAFNTLLF	L11;L12;L10;L49;L52
2328	LYDKLVSS	L62	QTTTIQTI	L55;L48	HWPQIAQF	L62;L33;L9;L11;L71
2329	LYIDINGN	L72	QTVDSSQGSEY	L14;L11	HYVRITGLY	L14;L12;L11;L49;L66
2330	LYIDINGNLHP	L8	QVAKSHNIAL	L56;L20	IAANTVIW	L54;L69;L52;L49;L70
2331	LYKLMGHF	L9	QVEQKIAEI	L20;L10	IAATRGATV	L58;L70;L47;L61;L69
2332	LYKMQRML	L71	QVIVNNLDK	L7;L6	IAEIPKEEV	L63;L68;L67;L49;L47
2333	LYPTLNISDEF	L9	QVNGLTSIK	L6;L7	IAIVMVTIML	L74;L60;L61;L67;L31
2334	LYSPIFLIVAA	L50	QVNGYPNMF	L16;L58	IANQFNSAI	L68;L47;L32;L70;L57
23	MADLVYALR	L68	QVNGYPNM	L21;L	IAQYTSALL	L60;L61;L

[0936]

35	H		FITR	17		63;L32;L74
2336	MADQAMTQ	L68	QVVDADSKI	L10;L20	IAYIICIST	L43;L69;L67;L47;L50
2337	MAFPSGKVEG	L31	QWMVMFTPL	L71;L72	IFGTVYEKL	L8;L9;L62;L72;L71
2338	MAGNGGDAA	L50	QWNLVIGFL	L62;L40	IFVDGVPF	L72;L71;L62;L9;L8
2339	MAGNGGDAAL	L32	QYIKWPWY	L71;L72	IFWFSLEL	L72;L62;L71;L68;L67
2340	MAPISAMVR	L57	QYIKWPWYIW	L9;L8	IFYLITPV	L48;L72;L71;L47;L62
2341	MASLVLAR	L17	QYIKWPWYIWL	L8;L9	IGAGICASY	L14;L26;L12;L43;L27
2342	MASLVLARK	L19	QYIRKLHDEL	L9;L8	IIIWFLLLSV	L3;L73;L4;L5;L20
2343	MAYITGGVVQ	L49	QYLNTLTLA	L8;L9	IIKTIQPRV	L58;L48;L5;L13;L3
2344	MAYITGGVVQL	L69	QYVFCTVNAL	L72;L71	IIRENNRVV	L3;L13;L58;L39;L48
2345	MDGSIIQF	L33	RAFDIYNDKV	L24;L20	IKDFGGFNF	L27;L34;L68;L63;L9
2346	MDLFMRIF	L33	RAGEAANF	L54;L53	ILDGISQYSL	L5;L68;L63;L2;L67
2347	MDNLACEDL	L33	RAMPNMLR	L15;L21	ILGLPTQTV	L2;L24;L5;L4;L3
2348	MDSTVKNYF	L33	RARSVASQSI	L55;L53	ILGTVSWNL	L2;L4;L5;L74;L9
2349	MEKLKTLVAT	L42	RARTVAGVSI	L53;L44	ILRKGGRTI	L55;L3;L24;L39;L48
2350	MELPTGVHAG	L40	RARVECFDKF	L52;L53	ILTSLLVL	L74;L23;L59;L4;L73
2351	MELTPVVQ	L29	RATRVECTTI	L54;L53	IMASLVLAR	L19;L17;L6;L21;L15
2352	MESEFRVYSS	L42	RCNLGGAVCR	L21;L15	INPTDQSSY	L14;L12;L43;L72;L71
2353	MFDAYVNT	L62	RDLPQGFSA	L51;L46	IPFAMQMAY	L31;L49;L12;L50;L71
2354	MFLGTCRR	L17	RDLPQGFSAL	L33;L37	IPTITQMNL	L56;L39;L32;L22;L49
2355	MFTPLIQPI	L9	RDPQTLEIL	L33;L57	IQYGRSGETL	L25;L27;L26;L28;L44
2356	MFTPLVPFWI	L9	REFVFKNIDGY	L29;L41	ITIAYIICI	L20;L69;L70;L73;L53
23	MGIIAMSA	L50	REGYLNSTN	L45;L	ITLKKRWQL	L53;L16;L

[0937]

57				36		73;L60;L4
2358	MGIIAMSAF	L59	RELNGGAYTRY	L40;L41	IVDSVTVKN	L63;L5;L68;L49;L18
2359	MHAASGNL	L28	REQIDGYVMHA	L42;L38	IWLGFIAGL	L4;L8;L9;L30;L62
2360	MHHMELPTGV	L28	RETMSYLF	L33;L29	IYDEPTTTT	L62;L68;L9;L8;L63
2361	MISAGFSLWVY	L14	REVLSDRELHL	L36;L40	KAFKQIVES	L69;L53;L70;L73;L58
2362	MLAHAEETR	L21	RFASVYAW	L54;L71	KAGGTTEM	L70;L58;L54;L59;L63
2363	MLDNRATLQ	L1	RFDTRVLSN	L18;L62	KAIVSTIQR	L21;L15;L19;L17;L7
2364	MLDNRATLQAI	L5	RFQTLLAL	L72;L71	KCRSKNPLLY	L13;L18;L6;L12;L14
2365	MLFTMLRK	L6	RFQTLLALH	L14;L15	KDCVVLHSY	L14;L16;L18;L26;L33
2366	MLKTVYSD	L23	RFVSLAIDAY	L14;L12	KDLPKEITV	L33;L73;L2;L37;L4
2367	MLKTVYSDV	L3	RFYFYTSK	L71;L72	KDLSPRWYF	L33;L16;L8;L52;L9
2368	MLLEIKDTEK	L6	RGGSQASSR	L15;L21	KEIDRLNEVA	L38;L46;L42;L36;L37
2369	MLLEIKDTEKY	L12	RHSLSHFV	L33;L28	KELLQNGM	L33;L37;L36;L45;L29
2370	MLLEKCDL	L23	RIDGDMVPHI	L5;L63	KELLVYAA	L33;L38;L46;L42;L37
2371	MLRIMASL	L23	RIIMRLWLCW	L54;L16	KELLVYAAD	L38;L33;L46;L40;L42
2372	MLWCKDGHV	L2	RIIPARAR	L21;L15	KESVQTFFKL	L36;L37;L41;L40;L45
2373	MMFVKHKH	L48	RIKIVQML	L23;L39	KFLTENLL	L71;L8;L62;L72;L9
2374	MMFVKHKHAF	L16	RILGAGCFV	L73;L13	KFNGLTVL	L62;L71;L72;L8;L56
2375	MMISAGFSLW	L10	RIMASLVLARK	L6;L7	KFTDGVCL	L72;L71;L62;L8;L56
2376	MNLKYAISA	L50	RIQPGQTFSV	L16;L4	KFYGGWHNML	L71;L8;L72;L9;L16
2377	MPASWVMRIMTW	L49	RIRSVYPVA	L51;L13	KGFCKLHNW	L16;L54;L52;L49;L53
2378	MPILTLTRALTA	L50	RKHFSMMIL	L44;L27	KGIYQTSNF	L54;L27;L8;L26;L16
2379	MPLKAPKE	L47	RKHTTCCSL	L44;L27	KGPKVKYLY	L14;L12;L66;L54;L1

[0938]

						8
2380	MPLKAPKEII	L47	RKIFVDGVPF	L27;L44	KHAFLCLFL	L28;L34;L73;L44;L35
2381	MPLKAPKEIIF	L31	RKLDNDAL	L44;L27	KHTPINLV	L28;L48;L73;L64;L35
2382	MPLSAPTLVPQ	L50	RKVQHMVVK	L44;L27	KIADKYVRNL	L3;L16;L4;L13;L64
2383	MPNLYKMQR	L17	RKYKGIKIQ	L27;L44	KIILFLALI	L73;L3;L48;L24;L16
2384	MPNLYKMQRML	L39	RLIIRENNR	L21;L15	KLDGFMGRI	L5;L18;L63;L2;L24
2385	MPNMLRIMAS	L50	RLIIRENNRV	L24;L2	KLGSLVVRC	L4;L2;L16;L21;L24
2386	MPNMLRIMASL	L22	RLISMMGFK	L6;L13	KLKDCVMY	L26;L13;L43;L14;L18
2387	MPVCVETKAI	L32	RLITGRLQS	L16;L13	KLLEQWNL	L2;L4;L55;L16;L5
2388	MQNCVLKLKV	L24	RLKLFAAETL	L16;L26	KLNEEIAIIL	L16;L2;L4;L5;L44
2389	MQRKLEKM	L48	RLKLFDRYFKY	L14;L18	KLVSSFLEM	L16;L5;L73;L6;L27
2390	MQTMLFTML	L44	RLQAGNATEV	L2;L24	KMKDLSPRWY	L14;L13;L55;L16;L26
2391	MQVESDDY	L26	RLWLCWKCR	L21;L15	KNFKSVLY	L27;L54;L65;L18;L26
2392	MQVESDDYI	L34	RLYLDAYNM	L21;L16	KNGSIHLY	L14;L65;L18;L55;L54
2393	MRELNGGAY	L1	RNAGIVGV	L24;L33	KPCIKVATV	L51;L39;L47;L23;L22
2394	MRLWLCWKC	L30	RNARNGVLI	L53;L24	KPFERDIST	L56;L51;L39;L32;L50
2395	MRLWLCWKCR	L30	RNLQEFKPR	L15;L21	KPFLNKVV	L47;L39;L51;L25;L50
2396	MRTFKVSI	L35	RNRFLYIIKL	L13;L44	KPNELSRV	L51;L39;L56;L47;L48
2397	MRTFKVSIWNL	L30	RNTNPIQL	L73;L56	KPYIKWDLL	L23;L39;L56;L22;L47
2398	MRVIHFGA	L25	RNYIAQVD	L65;L55	KQGDDYVY	L26;L14;L65;L27;L66
2399	MSALNHTKKW	L52	RNYIAQVDV	L73;L24	KQLIKVTLV	L48;L24;L73;L33;L4
24	MSALNHTKK	L1	RNYVFTGY	L15;L	KQLIKVTLVF	L16;L27;L

[0939]

00	WKY		R	21		26;L8;L52
2401	MSDNGPQNQ	L1	RPQGLPNNTA	L51;L22	KQLPFFYY	L27;L14;L26;L12;L16
2402	MSDRDLYD	L1	RPQIGVVRE	L56;L39	KRFDNPVLPF	L30;L66;L65;L16;L6
2403	MSDRDLYDK	L1	RQALLKTVQ	L44;L24	KRFKESPFEL	L65;L66;L30;L35;L16
2404	MSDRDLYDKL	L1	RQLLFVVE	L27;L44	KSAFVNLKQL	L55;L53;L73;L13;L44
2405	MSDVKCTSVVL	L68	RQLLFVVEVV	L24;L48	KSAGFPFNKW	L52;L54;L16;L53;L18
2406	MSLSEQLR	L17	RQVVNVVTTK	L30;L7	KSASVYYSQL	L55;L53;L44;L54;L73
2407	MSRIGMEV	L48	RRAFGEYSH	L30;L65	KSDGTGTI	L55;L68;L63;L54;L18
2408	MSYEDQDALFAY	L1	RRATCFSTA	L65;L30	KSFTVEKGI	L55;L53;L54;L52;L16
2409	MSYLFQHA	L50	RRCPAEIVD	L65;L30	KSHNIALI	L55;L48;L73;L53;L54
2410	MSYLFQHAN	L48	RRGPEQTQG	L65;L30	KSILSPLYAF	L52;L53;L54;L16;L26
2411	MTYRRLISMM	L11	RRLISMMGF	L30;L33	KSLNVAKSEF	L53;L52;L54;L16;L55
2412	MVDTSLSG	L68	RRSFYVYAN	L65;L30	KSPNFSKL	L57;L73;L63;L55;L54
2413	MVDTSLSGFKL	L68	RRVWTLMNV	L30;L64	KSPNFSKLI	L55;L64;L53;L57;L73
2414	MVLGSLAATV	L20	RRVWTLMNVL	L65;L30	KSQDLSVV	L73;L70;L48;L69;L18
2415	MVMCGGSLYVK	L7	RSDVLLPLT	L18;L1	KSREETGLLM	L52;L13;L53;L18;L55
2416	MVMFTPLV	L48	RSEKSYELQ	L18;L1	KSWMESEFRVY	L14;L18;L52;L55;L16
2417	MVMFTPLVP	L50	RSFIEDLLFNK	L7;L6	KTDGTLMIERF	L18;L54;L52;L53;L16
2418	MVRMYIFFA	L50	RSGARSKQR	L21;L15	KTHVQLSL	L73;L53;L55;L54;L60

[0940]

2419	MVVKAALL	L74	RSKNPLLYD	L13;L15	KTLATHGL	L54;L55;L16;L33;L53
2420	MWKGYGCSC	L43	RSLPGVFC	L55;L54	KTPPIKDF	L53;L54;L52;L55;L66
2421	MWLSYFIA	L50	RSLPGVFCGV	L13;L73	KTYERHSLSHF	L16;L53;L54;L11;L52
2422	MYDPKTKN	L62	RSSVLHST	L55;L54	KVFRSSVL	L54;L53;L56;L44;L55
2423	MYLKLRSDVL	L9	RSVASQSII	L55;L54	KVGGNYNYLY	L14;L18;L16;L12;L54
2424	MYTPHTVLQ	L9	RSVASQSIIAY	L18;L14	KVKYLYFIK	L13;L7;L6;L21;L15
2425	NAAIVLQLP	L49	RSVYPVASP	L65;L54	KVTLVFLFV	L73;L13;L20;L24;L5
2426	NAANVYLK	L19	RTAPHGHV	L73;L18	KWADNNCYL	L44;L8;L9;L73;L36
2427	NADLYKLMG	L68	RTAPHGHVMVE	L16;L52	KWDLLKYDF	L62;L53;L9;L63;L33
2428	NALPETTA	L50	RTCCLCDRR	L21;L15	KYKYFSGAM	L66;L71;L72;L13;L14
2429	NANQVIVNNL	L31	RTFKVSIWNLDY	L18;L14	KYTMADLVY	L14;L66;L72;L71;L12
2430	NAPGCDVTD	L49	RTIAFGGCV	L73;L13	LADAGFIKQ	L63;L49;L68;L32;L18
2431	NAPGCDVTDV	L57	RTIKVFTT	L55;L54	LADAGFIKQY	L18;L1;L49;L70;L31
2432	NAQALNTLV	L70	RTLETAQNS	L53;L54	LAFLLFLVLI	L47;L50;L69;L31;L52
2433	NARNGVLI	L47	RTLETAQNSVR	L21;L15	LAKKFDTF	L58;L59;L23;L47;L52
2434	NARNGVLIT	L69	RTNVYLAV	L73;L18	LALHRSYL	L60;L61;L59;L47;L74
2435	NATNKATY	L70	RTQLPPAY	L18;L14	LALITLATC	L47;L50;L59;L52;L31
2436	NATNKATYK	L19	RTVAGVSIC	L54;L16	LATCELYHY	L31;L49;L12;L52;L58
2437	NATRFASV	L47	RTVYDDGAR	L21;L15	LAYILFTRFF	L52;L49;L47;L60;L31
2438	NCDTLKEI	L68	RTVYDDGARR	L15;L21	LCLFLLPSL	L4;L31;L50;L59;L47

[0941]

2439	NCDVVIGIV	L62	RVAGDSGF	L54;L26	LEEKFKEGV	L45;L46;L42;L38;L37
2440	NCVADYSVLY	L31	RVCGVSAARL	L56;L14	LEFGATSA	L46;L25;L38;L29;L37
2441	NCVLKLKV	L25	RVCVDTVR	L21;L15	LEQPTSEAV	L38;L45;L42;L46;L36
2442	NDFNLVAMK	L19	RVIGHSMQN	L13;L11	LEQYVFCTV	L45;L38;L42;L37;L46
2443	NDLCFTNV	L33	RVIHFGAGSDK	L6;L7	LFCLLNRYF	L62;L72;L9;L71;L12
2444	NDLCFTNVY	L29	RVLQKAAITI	L16;L53	LFDESGEFKL	L62;L68;L63;L5;L8
2445	NDPFLGVYY	L12	RVVFVLWAH	L7;L6	LFFSYFAVHF	L71;L9;L72;L12;L8
2446	NDSKEGFF	L33	RVVFVLWAHGF	L16;L52	LFVAAIFYL	L72;L62;L71;L9;L8
2447	NDSKEGFFTY	L29	RVYANLGERVR	L21;L15	LFVTVYSHL	L72;L8;L71;L62;L9
2448	NEFACVVADA	L46	RYFRLTLGVY	L14;L12	LHDELTGHM	L62;L63;L28;L1;L5
2449	NEFYAYLR	L29	RYLALYNKYKY	L14;L12	LHPDSATLV	L5;L28;L64;L57;L34
2450	NEKQEILGT	L42	RYMSALNH	L71;L72	LIDFYLCF	L68;L1;L62;L63;L60
2451	NEKTHVQLS	L29	RYMSALNHT	L9;L8	LIDSYFVVK	L7;L6;L5;L68;L1
2452	NENGTITD	L29	RYPANSIV	L71;L72	LIIFWFSL	L23;L60;L61;L59;L67
2453	NESLIDLQ	L29	RYPANSIVCR	L15;L21	LIKVTLVF	L59;L43;L26;L23;L58
2454	NETLVTMP	L29	RYPANSIVCRF	L8;L9	LINIIIWF	L59;L26;L74;L23;L43
2455	NEVAKNLN	L29	RYVLMDGSIIQF	L9;L8	LIQPIGAL	L61;L59;L60;L23;L74
2456	NEYRLYLD	L29	SAAKKNNLPF	L58;L43	LLEDEFTPF	L5;L1;L26;L12;L9
2457	NFGDQELIR	L17	SADAQSFLN	L68;L63	LLFNKVTLA	L3;L2;L4;L6;L5
2458	NFVRIIMR	L17	SADAQSFLNR	L7;L19	LLIIMRTF	L26;L55;L59;L43;L23
2459	NFYEPQIITT	L71	SAINRPQI	L70;L47	LLLLFVTV	L47;L23;L50;L4;L2
2460	NGDRWFLNR	L17	SAINRPQIG	L69;L70	LLMPILTLT	L2;L5;L3;L4;L6
24	NGGAYTRYV	L64	SAINRPQIG	L20;L	LLTDEMIAQ	L11;L14;L

[0942]

61			V	58	Y	12;L26;L18
2462	NGLTGTGV	L25	SALNHTKKWKY	L12;L14	LLYDANYF	L59;L62;L26;L74;L72
2463	NGMNGRTIL	L25	SAMVRMYIFF	L58;L43	LNEEIAIIL	L32;L31;L63;L68;L62
2464	NGNKGAGGHSY	L14	SAQTGIAV	L70;L23	LPAPRTLLT	L22;L47;L31;L51;L49
2465	NGQVFGLY	L14	SASAFFGMSR	L19;L17	LPFFSNVTWF	L31;L49;L32;L39;L47
2466	NGSPSGVY	L14	SASKIITLKK	L7;L19	LPGCDGGSL	L39;L22;L32;L56;L31
2467	NGYLTSSS	L25	SAVGNICYT	L69;L58	LPKEITVA	L50;L51;L23;L39;L47
2468	NGYTVEEA	L25	SAVKLQNNEL	L67;L32	LPNNTASWF	L49;L31;L32;L39;L22
2469	NHNFLVQAG	L35	SAVLQSGFRK	L7;L19	LQAGNATEV	L24;L58;L28;L3;L64
2470	NHTKKWKY	L29	SDFVRATAT	L33;L25	LQAVGACVL	L44;L28;L61;L35;L25
2471	NICYTPSKL	L63	SDIDYVPL	L43;L71	LRVEAFEYY	L66;L30;L31;L12;L65
2472	NIFGTVYEKLK	L19	SDNIALLV	L33;L48	LSDDAVVC	L68;L63;L1;L62;L18
2473	NIGEQKSIL	L67	SDRELHLSW	L49;L52	LSLPVLQV	L73;L48;L47;L70;L59
2474	NIIIWFLL	L23	SDVENPHLM	L29;L33	LSSTASAL	L57;L61;L60;L59;L55
2475	NIIRGWIF	L29	SDYDYYRYN	L65;L43	LSVVNARLR	L55;L19;L15;L52;L17
2476	NIKFADDL	L23	SEAARVVR	L29;L42	LSYGIATVR	L19;L15;L17;L21;L69
2477	NIKPVPEVK	L13	SEAARVVRSIF	L41;L40	LTAVVIPTK	L7;L13;L6;L52;L19
2478	NINLHTQVV	L73	SEDAQGMDNL	L36;L37	LTLGVYDYL	L67;L60;L53;L61;L73
2479	NITRFQTLL	L74	SEDKRAKVTSA	L38;L42	LVFLGIITTV	L3;L20;L50;L51;L47
2480	NIVNVSLV	L48	SEDNQTTT	L45;L37	LVQSTQWSL	L32;L39;L60;L56;L4

[0943]

2481	NKDGIIWVA	L35	SEETGTLIVN	L36;L42	LVYALRHF	L59;L55;L47;L52;L58
2482	NKFALTCF	L27	SEEVVENP	L42;L38	LVYDNKLKA	L50;L46;L51;L24;L3
2483	NKGEDIQL	L66	SEFSSLPSYAA	L46;L42	LYCIDGALL	L9;L62;L8;L72;L71
2484	NKHADFDTW	L49	SEFSSLPSYAAF	L41;L40	LYLGGMSY	L71;L72;L66;L12;L14
2485	NKHIDAYKTF	L27	SEGLNDNLLEI	L41;L45	LYLGGMSYY	L71;L72;L12;L14;L8
2486	NKKDWYDF	L66	SEMVMCGGSLY	L40;L41	LYLYALVY	L72;L71;L65;L12;L66
2487	NKKFLPFQQF	L27	SEQLRKQIRSA	L42;L38	LYQPPQTSI	L9;L8;L72;L71;L28
2488	NKWGKARLYY	L27	SEVGPEHSLAEY	L41;L40	LYVNKHAF	L72;L71;L9;L8;L66
2489	NKYKYFSGA	L46	SEVVLKKLK	L41;L40	MACLVGLMW	L49;L31;L54;L50;L52
2490	NLAWPLIV	L3	SEYKGPITDVF	L29;L41	MADLVYALR	L19;L68;L17;L63;L1
2491	NLAWPLIVTAL	L4	SFCTQLNR	L17;L15	MCQPILLL	L74;L28;L73;L25;L61
2492	NLDKSAGFP	L1	SFCTQLNRAL	L71;L72	MELPTGVHA	L46;L42;L38;L50;L40
2493	NLDSCKRV	L63	SFGGASCCLY	L14;L12	MELTPVVQT	L42;L29;L38;L46;L33
2494	NLDSCKRVLNV	L5	SFLAHIQW	L71;L72	MESEFRVY	L29;L40;L46;L45;L41
2495	NLDYIINLII	L68	SFLGRYMSAL	L71;L72	MFTPLVPF	L72;L62;L71;L9;L59
2496	NLHPDSATLV	L2	SFLNGFAV	L71;L72	MFTPLVPFW	L9;L49;L54;L52;L8
2497	NLIDSYFV	L2	SFLNGSCG	L72;L71	MLAKALRKV	L3;L2;L4;L24;L64
2498	NLKYAISA	L23	SFLNRVCGV	L71;L72	MLNPNYEDL	L5;L4;L3;L74;L2
2499	NLKYAISAK	L6	SFLPGVYS	L71;L72	MMSAPPAQY	L14;L12;L26;L31;L16
2500	NLLLDKRTT	L23	SFLPGVYSVI	L8;L9	MPASWVMRI	L47;L49;L32;L50;L20
2501	NLPFKLTC	L57	SFPQSAPH	L71;L72	MPILTLTRAL	L32;L22;L31;L50;L39
25	NLPGCDGGSL	L57	SFSTFEEAA	L72;L	MPLKAPKEI	L47;L50;L

02			L	71		39;L32;L49
2503	NLPLQLGF	L57	SFSTFKCY	L72;L71	MPLSAPTLV	L47;L50;L51;L22;L31
2504	NLPTMCDI	L57	SFVIRGDEV	L72;L71	MSKFPLKL	L70;L73;L55;L74;L69
2505	NLPTMCDIRQL	L57	SFYVYANGG	L72;L71	MVELVAEL	L68;L62;L63;L67;L59
2506	NLREFVFK	L13	SGDATTAY	L1;L18	MVPHISRQR	L19;L17;L15;L11;L21
2507	NLREFVFKNI	L3	SGDGTTSPI	L68;L63	MVVIPDYNTY	L10;L11;L26;L12;L14
2508	NLREMLAH	L43	SGLKTILR	L15;L17	MWALIISV	L50;L25;L47;L28;L33
2509	NLSKSLTEN	L3	SGLKTILRK	L7;L6	MYIFFASFY	L72;L12;L71;L14;L66
2510	NLVAMKYNY	L12	SGTNGTKRF	L49;L27	NCVADYSVL	L35;L25;L28;L10;L67
2511	NMFITREE	L48	SGVPVVDSYY	L14;L12	NCYDYCIPY	L43;L69;L6;L72;L71
2512	NMFTPLIQP	L46	SGYLKLTD	L48;L65	NEEIAIIL	L29;L25;L37;L36;L45
2513	NMLRIMASL	L8	SHAAVDALC	L34;L28	NEKCSAYTV	L37;L45;L42;L38;L29
2514	NNATNKATY	L12	SHFAIGLALYY	L12;L41	NELSPVALR	L17;L40;L41;L19;L15
2515	NNATNVVIK	L19	SHNIALIW	L35;L28	NESGLKTI	L45;L48;L29;L37;L25
2516	NNLDSKVGGNY	L14	SHQSDIEV	L28;L35	NESLIDLQEL	L40;L41;L36;L29;L37
2517	NPDILRVYA	L50	SHSQLGGL	L28;L35	NFNQHEVL	L71;L25;L72;L62;L23
2518	NPIQLSSY	L31	SHSQLGGLH	L28;L34	NFNVLFSTVF	L62;L9;L72;L71;L8
2519	NPKAIKCVPQA	L51	SHTVMPLSA	L28;L35	NFTIKGSFL	L72;L71;L8;L62;L9
2520	NPKTPKYKFV	L39	SIAIPTNF	L74;L26	NGGDAALAL	L67;L61;L35;L66;L57
25	NPLLYDANY	L31	SIDAFKLNI	L7;L6	NIDGYFKIY	L18;L1;L1

[0944]

[0945]

21			K			4;L58;L29
2522	NPLLYDANYF	L31	SIVAGGIVAI	L10;L20	NIFGTVYEK	L7;L19;L6;L17;L13
2523	NPTDQSSY	L31	SKEGFFTY	L27;L66	NIIPLTTAA	L28;L3;L11;L50;L46
2524	NPVLPFNDGVY	L31	SKHTPINLV	L28;L64	NPANNAAIV	L47;L22;L50;L39;L51
2525	NPVLPFNDGVYF	L31	SKIITLKKRW	L41;L40	NPANNAAIVL	L56;L39;L31;L22;L32
2526	NPVMEPIY	L31	SKSLTENKY	L27;L14	NPAWRKAV	L39;L25;L23;L22;L51
2527	NPVMEPIYD	L49	SKTPEEHFI	L44;L34	NPIQLSSYSL	L56;L22;L32;L39;L31
2528	NQFNSAIGKI	L24	SKTTVASL	L44;L66	NPKTPKYKF	L39;L49;L23;L31;L22
2529	NQNAQALNTL	L34	SKVGGNYNY	L27;L14	NQDLNGNWY	L1;L26;L27;L18;L68
2530	NQRNAPRI	L48	SKVQIGEY	L27;L66	NRALTGIAV	L35;L25;L30;L28;L64
2531	NRARTVAG	L35	SLAATVRLQ	L3;L64	NSSPDDQIGY	L1;L18;L52;L54;L14
2532	NRATLQAIA	L35	SLAEYHNES	L2;L3	NSSRVPDLL	L74;L67;L53;L73;L20
2533	NRATRVEC	L25	SLAGSYKDWSY	L14;L18	NTQEVFAQV	L20;L13;L73;L5;L11
2534	NRATRVECT	L25	SLAIDAYPL	L2;L4	NVVRIKIVQM	L19;L11;L20;L32;L10
2535	NRFLYIIK	L25	SLAIDAYPLTK	L6;L7	NYMPYFFTL	L9;L8;L71;L66;L72
2536	NRFLYIIKLIF	L30	SLDTYPSLETI	L68;L5	NYQHEETIY	L72;L66;L71;L14;L12
2537	NRFNVAITRA	L30	SLFDMSKFPL	L2;L4	PEVKILNNL	L37;L36;L29;L41;L45
2538	NRFTTTLND	L65	SLIDFYLCFLAF	L12;L10	PFNDGVYF	L62;L72;L9;L71;L8
2539	NRNRFLYI	L35	SLKEGQIND	L13;L43	PLVPFWITI	L3;L2;L5;L4;L69
2540	NRNRFLYIIK	L30	SLKEGQINDM	L11;L3	PQLEQPYVF	L8;L9;L16;L27;L26
2541	NRNRFLYIIKL	L30	SLKELLQN	L3;L43	PVVDSYYSL	L10;L67;L20;L60;L61
2542	NRNYVFTG	L65	SLKITEEV	L23;L3	QAIASEFSSL	L61;L67;L60;L10;L3

[0946]

						2
2543	NRPQIGVVREF	L66	SLLSKGRLIIR	L21;L15	QAISMWAL	L67;L61;L59;L70;L60
2544	NRQFHQKLLK	L30	SLLVLVQST	L4;L2	QASLPFGWL	L67;L61;L60;L59;L74
2545	NRVCGVSAAR	L30	SLPINVIV	L57;L5	QELGKYEQY	L29;L41;L40;L42;L36
2546	NRVCTNYMPY	L66	SLPSYAAFA	L5;L57	QEYADVFHLY	L41;L40;L14;L29;L42
2547	NRVVISSD	L25	SLRCGACIR	L21;L15	QLFFSYFAV	L4;L24;L3;L2;L5
2548	NRVVISSDVL	L35	SLREVRTIKVF	L10;L43	QLLFVVEVV	L4;L2;L24;L3;L5
2549	NRYFRLTLGVY	L30	SLRPDTRYVL	L16;L13	QLMCQPILL	L74;L4;L2;L5;L3
2550	NRYLALYN	L25	SLSEQLRK	L6;L7	QLPAPRTL	L57;L64;L55;L5;L66
2551	NRYLALYNKY	L30	SLSHRFYR	L21;L15	QLYLGGMSYY	L18;L1;L6;L14;L26
2552	NSEVGPEHSL	L68	SLTIKKPNEL	L3;L4	QMEIDFLEL	L1;L67;L34;L68;L18
2553	NSHEGKTFYVL	L67	SLVKPSFY	L26;L14	QPYPNASF	L22;L39;L47;L31;L56
2554	NSIAIPTN	L48	SLWVYKQF	L43;L26	QQFGPTYL	L48;L28;L74;L69;L25
2555	NSIIKTIQPR	L19	SLYVKPGGT	L43;L3	QSLENVAF	L54;L52;L55;L53;L33
2556	NSIVCRFDTR	L19	SNYQHEETI	L34;L28	QTMLFTMLR	L21;L15;L17;L7;L19
2557	NSNNLDSKV	L73	SPDAVTAYN	L49;L22	QVDVVNFNL	L68;L5;L63;L1;L62
2558	NSPFHPLAD	L57	SPDVDLGDI	L49;L22	QVVNVVTTK	L19;L7;L6;L13;L20
2559	NSQGLLPPK	L7	SPFHPLADNKF	L31;L49	RANNTKGSL	L56;L44;L57;L58;L61
2560	NSVLLFLAFV	L20	SPFVMMSAP	L51;L22	RARSVSPKLF	L52;L53;L55;L58;L27
2561	NSVRVLQK	L19	SPIFLIVAAI	L22;L50	RCLAVHECF	L54;L8;L33;L53;L52
2562	NSVTSSIV	L70	SPIFLIVAAIVF	L31;L41	RDGWEIVKF	L33;L65;L53;L37;L54
2563	NSVTSSIVI	L70	SPKLFIRQ	L39;L51	REAVGTNL	L33;L37;L36;L45;L56

[0947]

2564	NSWLMWLII	L67	SPKLFIRQE	L39;L51	REEAIRHVR	L38;L42;L36;L37;L40
2565	NTCTERLKLF	L10	SPLYAFASE	L51;L50	REETGLLM	L45;L33;L36;L37;L18
2566	NTDHSSSS	L1	SPLYAFASEA	L51;L50	REFLTRNPAW	L40;L41;L36;L38;L37
2567	NTKGSLPINV	L20	SPNFSKLI	L39;L47	REFVFKNI	L45;L48;L33;L37;L29
2568	NTLNDLNETL	L53	SPNFSKLINI	L56;L39	RELKVTFF	L33;L29;L37;L27;L36
2569	NTSNQVAV	L20	SPNLAWPLIVTA	L50;L51	RENNRVVIS	L33;L38;L42;L37;L46
2570	NTSRYWEPEF	L53	SPRRARSVA	L51;L22	REVGFVVPG	L38;L46;L37;L36;L42
2571	NTSRYWEPEFY	L1	SPYNSQNAVA	L51;L50	REVGFVVPGL	L36;L37;L41;L40;L45
2572	NTTKGGRF	L54	SQASSRSSSR	L21;L15	RFNGIGVTQ	L8;L15;L71;L56;L72
2573	NTTKGGRFV	L20	SQLDEEQPM	L24;L44	RFNVAITR	L15;L71;L21;L17;L72
2574	NTTKGGRFVL	L16	SQRGGSYTN	L26;L27	RFRRAFGEY	L14;L13;L27;L72;L12
2575	NTVCTVCGM	L11	SQRVAGDSGF	L26;L27	RFTTTLNDF	L8;L9;L72;L71;L62
2576	NTVKSVGK	L19	SREETGLL	L66;L35	RGDEVRQI	L55;L48;L63;L33;L45
2577	NTYLEGSVRV	L20	SRGTSPARM	L66;L30	RHHANEYRL	L44;L34;L35;L28;L56
2578	NVAFELWAKR	L19	SRILGAGCF	L30;L34	RIDKVLNEK	L6;L7;L18;L13;L5
2579	NVAFQTVK	L19	SRLDKVEAE	L30;L35	RIFTIGTVT	L44;L13;L6;L21;L16
2580	NVAFQTVKP	L19	SRYRIGNY	L65;L66	RKAVFISPY	L27;L26;L43;L18;L6
2581	NVAITRAKV	L20	SRYRIGNYK	L30;L6	RLKLFDRYF	L26;L55;L27;L14;L52
2582	NVAKYTQLCQY	L11	SSFLEMKSEK	L7;L13	RQFHQKLLK	L6;L24;L13;L7;L30
2583	NVATLQAENV	L20	SSKCVCSV	L70;L48	RQIAPGQTGK	L6;L7;L30;L13;L21
25	NVDRYPANSI	L68	SSKLWAQC	L13;L	RSFIEDLL	L55;L53;L

84			V	70		54;L65;L73
2585	NVGDYFVLT	L20	SSRVPDLLV	L73;L13	RSLPGVFCG	L54;L52;L55;L16;L53
2586	NVIPTITQMNL	L20	SSSSDNIALL	L53;L20	RSVSPKLF	L55;L54;L52;L53;L73
2587	NVIVFDGKSK	L19	SSTASALGK	L7;L19	RTAPHGHVMV	L73;L18;L20;L53;L13
2588	NVKTTEVV	L23	SSYIVDSV	L48;L47	RTFKVSIW	L54;L16;L52;L53;L55
2589	NVLAWLYAA	L50	SSYIVDSVTV	L48;L73	RTFKVSIWN	L53;L13;L54;L55;L7
2590	NVLEGSVA	L25	SSYIVDSVTVK	L7;L6	RTIKGTHHWL	L53;L16;L55;L54;L73
2591	NVLSTFISAAR	L17	STDGNKIAD	L68;L1	RTLSYYKL	L55;L54;L53;L73;L16
2592	NVLTLVYKVYY	L12	STDVVYRAFDIY	L1;L18	RTRSMWSF	L55;L53;L16;L54;L52
2593	NVPLHGTILTR	L19	STECSNLL	L1;L63	RVAGDSGFAAY	L14;L18;L16;L6;L26
2594	NVTDFNAI	L20	STECSNLLLQY	L1;L18	RVCGVSAAR	L21;L15;L7;L19;L6
2595	NVTDFNAIA	L20	STGVNLVAV	L73;L20	RVCTNYMPY	L18;L6;L14;L13;L16
2596	NVTWFHAIHV	L20	STIGVCSM	L70;L58	RVFSAVGNI	L16;L24;L3;L6;L10
2597	NVVNKGHFD	L11	STKPVETSN	L43;L53	RVYSSANNC	L16;L6;L21;L15;L14
2598	NVVRIKIVQ	L20	STLEQYVFC	L7;L13	RYPANSIVC	L72;L71;L8;L9;L66
2599	NVYIKNADI	L25	STLQGPPGTGK	L6;L7	SAFAMMFV	L47;L70;L69;L58;L73
2600	NVYLKHGGGV	L11	STMTNRQFHQK	L7;L6	SALVYDNKL	L32;L74;L61;L67;L60
2601	NWITGGIAIAM	L71	STNLVKNK	L13;L7	SAPLIELCV	L64;L57;L69;L47;L70
2602	NWNCVNCDTF	L8	STPCNGVEGF	L11;L10	SAQCFKMFY	L58;L14;L59;L69;L12
2603	NYDLSVVN	L62	STQDLFLPFF	L52;L12	SEAGVCVST	L42;L38;L36;L37;L41
2604	NYDLSVVNA	L62	STSHKLVL	L73;L70	SEDKRAKVT	L45;L38;L42;L37;L4

[0948]

[0949]

						0
2605	NYDLSVVNAR	L17	STSHKLVLSV	L20;L73	SEDMLNPNY	L41;L29;L40;L36;L1
2606	NYDLSVVNARL	L62	STYASQGL	L60;L25	SEEVVENPTI	L36;L41;L38;L45;L42
2607	NYEDLLIR	L17	SVAYSNNSI	L20;L10	SEFDRDAA	L46;L42;L37;L29;L38
2608	NYITTYPG	L71	SVDCTMYI	L68;L63	SEGLNDNLL	L36;L40;L41;L37;L45
2609	NYLYRLFR	L17	SVELKHFF	L63;L68	SEHDYQIGGY	L40;L41;L14;L11;L29
2610	NYMLTYNKV	L62	SVELKHFFF	L12;L63	SEISMDNSP	L42;L38;L46;L37;L36
2611	NYQCGHYKH	L8	SVLHSTQDL	L60;L56	SEQLRKQI	L45;L48;L33;L29;L37
2612	NYQVNGYPNM	L71	SVLHSTQDLF	L12;L52	SEQLRKQIR	L42;L38;L40;L33;L29
2613	NYVFTGYR	L17	SVLQQLRV	L48;L24	SEYDYVIFTQ	L42;L37;L40;L41;L38
2614	NYVFTGYRV	L8	SVNITFELD	L65;L49	SFNPETNILL	L62;L8;L9;L71;L72
2615	NYYKKVDGV	L71	SVNPYVCNA	L65;L3	SGFAAYSRY	L14;L27;L12;L10;L26
2616	PANSIVCR	L17	SVRVLQKAA	L51;L13	SHKLVLSV	L48;L28;L23;L35;L51
2617	PAQLPAPRTL	L60	SVYAWNRK	L7;L6	SHLLLVAA	L50;L35;L25;L28;L51
2618	PARARVECF	L58	SVYPVASP	L51;L43	SHVDTDLTK	L34;L7;L28;L35;L19
2619	PAVAKHDFF	L58	SVYPVASPN	L6;L43	SICSTMTNR	L21;L15;L19;L17;L7
2620	PCIKVATV	L48	SVYYSQLMC	L6;L7	SIDAFKLNI	L5;L68;L63;L34;L24
2621	PCSDKAYKI	L8	SWEVGKPRP	L42;L38	SIKNFKSV	L23;L39;L13;L43;L48
2622	PDGVKHVY	L65	SWFTALTQH	L7;L6	SIVAGGIVA	L51;L46;L38;L28;L42
2623	PDILRVYAN	L33	SWFTALTQHGK	L7;L6	SLFFFLYEN	L4;L3;L2;L24;L12
2624	PEEEQEEDWL	L36	SWLMWLIINL	L4;L8	SLIDFYLCFL	L4;L2;L3;L5;L20

[0950]

2625	PEEHVQIHTI	L45	SWMESEFRV	L4;L2	SLREVRTI	L48;L3;L55;L23;L24
2626	PEFYEAMY	L29	SWNLREML	L62;L71	SLTENKYSQL	L3;L10;L2;L4;L5
2627	PEHSLAEY	L29	SYAAFATAQ	L71;L72	SLVPGFNEK	L7;L6;L13;L19;L21
2628	PEYFNSVCRL	L37	SYEDQDALFAY	L12;L14	SPDDQIGY	L49;L1;L18;L31;L65
2629	PFAMQMAYR	L17	SYFTEQPI	L71;L72	SPFELEDFI	L47;L49;L34;L31;L32
2630	PFAMQMAYRF	L9	SYFTSDYYQLY	L14;L12	SPNLAWPLIV	L22;L50;L51;L47;L39
2631	PFDVVRQC	L62	SYGIATVR	L15;L17	SQLGGLHL	L48;L25;L35;L27;L24
2632	PFELEDFI	L62	SYIVDSVT	L71;L72	SQYSLRLI	L48;L24;L64;L25;L47
2633	PFFSNVTW	L71	SYIVDSVTVK	L13;L7	SREETGLLM	L34;L35;L30;L66;L65
2634	PFLGVYYHK	L8	SYLFQHAN	L71;L72	SRLSFKEL	L25;L66;L35;L30;L64
2635	PFLNKVVST	L71	SYQTQTNSP	L71;L72	SSANNCTF	L54;L53;L43;L58;L70
2636	PFLYLYALVY	L12	SYSLFDMSKF	L9;L8	SSANNCTFEY	L18;L1;L43;L58;L14
2637	PFMIDVQQWGF	L8	SYTNDKACPL	L72;L71	SSKTPEEHF	L43;L58;L52;L53;L26
2638	PFNKWGKARL	L8	SYTTTIKPV	L72;L71	SSQCVNLTTR	L19;L15;L21;L17;L7
2639	PFNKWGKARLY	L14	SYYKLGASQ	L72;L71	SSRSSSRSR	L15;L21;L17;L13;L19
2640	PFWITIAYI	L62	TAESHVDTD	L49;L32	STCMMCYKR	L17;L7;L15;L21;L19
2641	PGQTGKIADY	L14	TAESHVDTDL	L32;L63	STDTCFANK	L13;L7;L19;L1;L6
2642	PGSGVPVVD	L65	TAHSCNVNRF	L49;L58	STDTGVEH	L63;L68;L1;L62;L18
2643	PHNSHEGKTF	L34	TAPHGHVMVEL	L57;L67	STDTGVEHVTF	L53;L68;L63;L54;L52
2644	PHVGEIPVA	L28	TAVVIPTKK	L19;L7	STEKSNIIR	L17;L19;L21;L15;L7
2645	PIDKCSRI	L63	TCYFGLFCL	L34;L35	STFISDEVAR	L7;L19;L15;L17;L21
2646	PIDLVPNQPY	L1	TDDNALAY	L1;L18	STFNVPMEKL	L20;L53;L11;L10;L1

[0951]

						6
2647	PIFLIVAA	L50	TDFSRVSAK	L33;L6	STGSNVFQTR	L19;L21;L15;L7;L17
2648	PIHFYSKWY	L43	TDGTLMIER	L19;L17	STQLGIEFL	L20;L53;L60;L73;L68
2649	PIIGDELKI	L24	TDLTKGPHEF	L33;L8	STQWSLFFFLY	L14;L12;L1;L18;L7
2650	PILLLDQAL	L67	TDVTQLYL	L65;L33	SVAALTNNV	L20;L3;L64;L58;L4
2651	PILTLTRAL	L60	TDVVYRAF	L33;L29	SVAIKITEH	L11;L43;L6;L7;L10
2652	PIQYIDIGNY	L14	TDYKHWPQI	L33;L47	SVIDLLLDDF	L11;L10;L12;L52;L14
2653	PISAMVRMY	L14	TEAFEKMVS	L46;L38	SVLLFLAFV	L4;L20;L73;L2;L5
2654	PKGPKVKYL	L64	TECSNLLLQY	L41;L40	SVLNDILSRL	L4;L10;L11;L6;L14
2655	PKLGSLVVR	L17	TEERLKLFD	L45;L42	SVNITFEL	L23;L68;L59;L56;L65
2656	PKSDGTGTIY	L27	TEGALNTP	L38;L46	SYLFQHANL	L72;L9;L8;L71;L62
2657	PLIVTALR	L21	TEGLCVDIP	L38;L42	TAAKLMVV	L70;L47;L69;L23;L58
2658	PLKLRGTAV	L23	TEIDPKLD	L45;L29	TCANDPVGF	L34;L9;L31;L26;L28
2659	PLKSATCITR	L21	TEIDPKLDNYY	L41;L40	TCFSVAAL	L35;L28;L71;L72;L56
2660	PLLESELV	L2	TERSEKSYEL	L36;L37	TCTERLKLF	L40;L9;L8;L10;L41
2661	PLLYDANYF	L9	TESIVRFP	L33;L38	TEDDYQGKPL	L36;L41;L45;L40;L37
2662	PLSETKCTL	L2	TESIVRFPNI	L45;L41	TEERLKLF	L29;L33;L37;L41;L40
2663	PLYAFASEA	L3	TESNKKFLPF	L41;L40	TEHSWNADL	L37;L36;L41;L40;L45
2664	PMEKLKTL	L23	TETDLTKGPHEF	L41;L40	TEIDPKLDNY	L41;L40;L29;L14;L36
2665	PNFKDQVIL	L44	TEVNEFACVVA	L46;L38	TEILPVSMT	L36;L38;L41;L45;L46
2666	PNLAWPLIV	L73	TEVPANST	L29;L45	TEKSNIIRGW	L40;L41;L10;L45;L37
2667	PNYEDLLIR	L17	TEVPANSTVLSF	L41;L40	TENKYSQLD	L40;L65;L38;L45;L4

[0952]

						6
2668	PPGDQFKHL	L39	TEVPVAIHADQL	L36;L41	TEQPIDLV	L33;L45;L29;L48;L38
2669	PPKNSIDA	L51	TEVVGDII	L45;L36	TEQPIDLVP	L38;L42;L46;L40;L41
2670	PPLNRNYV	L47	TFCAGSTFI	L8;L62	TETAHSCNV	L45;L38;L46;L33;L37
2671	PPLNRNYVF	L8	TFLLNKEM	L72;L71	TEVNEFACV	L45;L37;L46;L38;L36
2672	PQADVEWKFY	L14	TFPPTEPK	L71;L72	TFDNLKTL	L62;L68;L71;L72;L63
2673	PQIITTDNTF	L26	TFPPTEPKK	L8;L9	TFHLDGEVI	L8;L72;L34;L9;L71
2674	PQLEQPYV	L48	TFQSAVKR	L17;L15	TFKVSIWNL	L72;L8;L62;L9;L71
2675	PQNQRNAPR	L21	TFSVLACY	L72;L71	TFNGECPNF	L9;L8;L62;L71;L72
2676	PQTLEILDI	L24	TFTCASEY	L72;L71	TFNVPMEKL	L62;L8;L72;L9;L71
2677	PQTSITSAV	L24	TFTRLQSL	L71;L72	TFYLTNDVSF	L62;L9;L72;L71;L8
2678	PQTSITSAVL	L44	TFTRSTNSR	L17;L19	TGPEAGLPY	L57;L72;L66;L12;L71
2679	PQVNGLTSI	L24	TFVTHSKGLY	L14;L12	THHWLLLTI	L34;L35;L28;L24;L47
2680	PREGVFVS	L65	TGTIYTEL	L23;L25	TIAEILLI	L24;L48;L47;L3;L73
2681	PRPPLNRNYV	L64	TGTLIVNSV	L48;L64	TICAPLTVF	L26;L10;L58;L59;L39
2682	PRVEKKKL	L25	TGTSTDVVY	L14;L27	TKFLTENLL	L44;L34;L64;L27;L28
2683	PSDSTGSNQ	L1	TGTSTDVVYR	L19;L17	TLAILTALR	L21;L19;L17;L15;L6
2684	PSFKKGAKL	L53	TGVNLVAV	L48;L23	TLDSKTQSLL	L63;L1;L5;L2;L68
2685	PSFLGRYM	L55	THGLAAVNSV	L28;L35	TLKNTVCTV	L3;L2;L4;L24;L23
2686	PSFYVYSRVK	L13	THSDKFTD	L35;L65	TLLLQLCTF	L26;L9;L16;L27;L12
2687	PSLATVAYF	L52	THSKGLYRK	L34;L35	TLLSLREV	L4;L23;L2;L3;L48
2688	PSLETIQI	L48	THVQLSLPV	L28;L35	TLMNVLTLVY	L12;L6;L14;L18;L26
2689	PSVEQRKQ	L55	THWFVTQR	L17;L19	TLNDLNETLV	L2;L4;L3;L5;L24

[0953]

2690	PSYAAFATA	L46	TICAPLTV	L48;L73	TLQQIELKF	L12;L26;L16;L9;L8
2691	PTDQSSYI	L1	TIDGSSGV	L63;L68	TLRVEAFEY	L26;L43;L12;L14;L1
2692	PTITQMNLK	L7	TIDYTEISFM	L63;L62	TNYDLSVV	L48;L25;L47;L73;L69
2693	PTNGVGYQPY	L14	TIEVNSFSGY	L1;L18	TPSDFVRAT	L32;L51;L31;L39;L49
2694	PVLKGVKLHY	L12	TIKVFTTV	L23;L48	TPVCINGLML	L32;L56;L22;L31;L39
2695	PVLPFNDGVY	L14	TINCQEPKL	L4;L32	TQDLFLPFF	L62;L34;L68;L63;L58
2696	PVLPFNDGVYF	L52	TIPIQASL	L57;L23	TQFNYYKKV	L24;L48;L64;L3;L69
2697	PVPEVKILN	L5	TIQPRVEKK	L7;L6	TREAVGTNL	L35;L34;L30;L28;L66
2698	PVPEVKILNNL	L5	TIQTIVEV	L23;L48	TSITSAVL	L61;L55;L65;L54;L60
2699	PVSIINNTV	L20	TISVTTEIL	L34;L28	TSNQVAVL	L65;L73;L48;L55;L70
2700	PYFFTLLLQ	L9	TITSGWTF	L54;L55	TSRYWEPEF	L43;L65;L52;L53;L58
2701	PYGANKDGI	L9	TITVNVLAWLY	L12;L14	TTFDSEYCR	L19;L17;L15;L21;L7
2702	PYIKWDLL	L9	TIVNGVRR	L19;L17	TTNIVTRCL	L55;L65;L73;L64;L60
2703	PYNSVTSSIVI	L9	TIVNGVRRSF	L10;L16	TTTLNGLWL	L60;L61;L73;L55;L1
2704	PYPDPSRILG	L9	TKVDGVDVELF	L27;L34	TTVDNINLH	L19;L11;L20;L7;L10
2705	PYPNASFDN	L9	TLATCELY	L18;L1	TVATSRTL	L55;L65;L39;L28;L23
2706	PYVFIKRSD	L65	TLAVPYNMRV	L2;L4	TVKGLDYKAF	L10;L39;L26;L43;L11
2707	PYVVDDPCPIHF	L9	TLDNQDLNGNWY	L1;L18	TVLCLTPVY	L12;L14;L31;L52;L16
2708	QAENVTGL	L63	TLGVYDYLV	L2;L4	TVSWNLREM	L32;L64;L58;L39;L59
2709	QAGNATEV	L70	TLIGEAVKT	L24;L2	TVYSHLLL	L25;L74;L67;L73;L23

[0954]

2710	QAGNVQLRVI	L55	TLKEILVT	L23;L43	TYPGQGLNGY	L14;L72;L12;L71;L8
2711	QAISMWALI	L47	TLKGGAPTK	L13;L6	TYPSLETI	L9;L8;L71;L72;L62
2712	QAISMWALII	L69	TLKGGAPTKV	L3;L2	VAIDYKHYT	L69;L67;L70;L58;L43
2713	QALPQRQK	L55	TLKGVEAV	L3;L23	VAPGTAVLR	L19;L7;L15;L17;L21
2714	QALPQRQKK	L13	TLKKRWQL	L23;L39	VAYFNMVY	L59;L70;L69;L43;L58
2715	QAPTHLSVD	L57	TLKKRWQLA	L23;L3	VCINGLML	L61;L71;L60;L72;L74
2716	QCIMLVYCF	L34	TLKNLSDRV	L3;L2	VECFDKFKV	L37;L45;L38;L42;L36
2717	QDDKKIKAC	L33	TLLFLMSFTV	L2;L4	VEEAKKVKP	L38;L42;L46;L45;L37
2718	QDKNTQEV	L33	TLLPAADL	L23;L74	VEEAKTVL	L37;L36;L45;L23;L25
2719	QDLFLPFF	L33	TLMIERFVSL	L2;L4	VEELKKLL	L45;L33;L23;L37;L36
2720	QDLKWARF	L33	TLMNVLTLVYK	L6;L7	VELFENKTTL	L36;L37;L45;L41;L40
2721	QDLSVVSKV	L33	TLNDFNLV	L4;L2	VESCGNFKV	L45;L37;L38;L42;L36
2722	QEGVVDYGARFY	L40	TLNISDEF	L26;L62	VETKDVVEC	L37;L45;L36;L29;L38
2723	QEHYVRIT	L29	TLPTEVLTE	L57;L5	VFHLYLQYI	L62;L8;L9;L71;L72
2724	QEILGTVS	L29	TLPVNVAFEL	L57;L5	VFKNIDGYF	L9;L8;L12;L62;L72
2725	QEKDEDDNL	L36	TLQGPPGTGK	L6;L7	VFVSNGTHW	L9;L8;L72;L71;L54
2726	QEKDEDDNLI	L41	TLVSDIDITF	L26;L10	VFVSNGTHWF	L8;L9;L72;L71;L12
2727	QEKNFTTAPA	L42	TLVSDIDITFL	L4;L2	VGDSAEVAV	L63;L68;L62;L5;L67
2728	QENWNTKH	L29	TLYCIDGAL	L2;L4	VGYQPYRVV	L47;L48;L64;L69;L51
2729	QENWNTKHS	L40	TMCDIRQL	L64;L48	VLEGSVAY	L1;L18;L26;L43;L27
2730	QESPFVMMS	L42	TMLFTMLRK	L6;L7	VLGSLAATV	L2;L3;L5;L4;L24
27	QEVFAQVK	L29	TNDNTSRY	L1;L1	VLNDILSR	L21;L15;L

[0955]

31				8		17;L6;L43
2732	QFAYANRNRF	L9	TNVTIATY	L65;L29	VLTLVYKVY	L26;L14;L43;L27;L12
2733	QFCNDPFL	L62	TNYDLSVVNAR	L19;L17	VPQEHYVRI	L49;L47;L39;L56;L32
2734	QFDTYNLW	L62	TPFEIKLAKK	L19;L31	VPVVDSYYSL	L56;L39;L32;L22;L31
2735	QFKHLIPLMY	L12	TPFEIKLAKKF	L39;L31	VPYCYDTNVL	L39;L22;L32;L47;L56
2736	QFKKGVQI	L48	TPHTVLQA	L51;L50	VPYNMRVIHF	L31;L49;L47;L39;L22
2737	QFNYYKKV	L48	TPHTVLQAVGA	L50;L51	VQIGEYTF	L26;L27;L34;L58;L8
2738	QFTSLEIPR	L17	TPKGPKVK	L39;L51	VQMAPISAM	L26;L28;L27;L58;L61
2739	QGLNGYTV	L48	TPLGIDLDEW	L31;L49	VQSTQWSLF	L26;L9;L58;L27;L8
2740	QGLPNNTASW	L52	TPLIQPIGA	L50;L51	VRNLQHRLY	L66;L64;L30;L65;L14
2741	QGNFGDQEL	L32	TPSDFVRA	L50;L51	VSKVVKVTI	L53;L55;L43;L52;L70
2742	QGTTLPKGFY	L14	TPSDFVRATA	L51;L50	VSLVKPSF	L59;L52;L43;L54;L53
2743	QGYKSVNI	L48	TPVCINGL	L56;L39	VSSPDAVTA	L53;L52;L54;L55;L69
2744	QHGKEDLKF	L34	TPVCINGLM	L32;L31	VSTQEFRYM	L55;L52;L73;L60;L70
2745	QHLKDGTCGL	L34	TPVHVMSKH	L32;L49	VSWNLREM	L59;L70;L55;L48;L43
2746	QHMVVKAA	L28	TPVYSFLPGV	L51;L50	VTANVNAL	L70;L67;L60;L59;L61
2747	QHQPYVVD	L28	TQALPQRQK	L13;L7	VTCGTTTL	L60;L70;L68;L63;L57
2748	QHQPYVVDD	L28	TQDLFLPF	L68;L62	VTIDYTEI	L55;L67;L70;L59;L53
2749	QIAQFAPSA	L28	TQHQPYVVD	L26;L44	VTLAILTALR	L21;L15;L7;L19;L17
2750	QIGYYRRATR	L21	TQMNLKYAI	L24;L34	VTPSGTWL	L57;L63;L72;L71;L6

						0
2751	QIPFAMQM	L57	TRAKVGILCI	L34;L35	VTSSIVITS	L20;L53;L70;L19;L69
2752	QITISSFKW	L54	TRALTAESH	L35;L30	VTVKNGSIHLY	L14;L18;L52;L11;L1
2753	QIYKTPPI	L48	TREVGFVVP	L35;L42	VTYVPAQEK	L13;L7;L43;L6;L19
2754	QIYKTPPIK	L6	TRFASVYA	L35;L65	VVDSYYSLLM	L1;L18;L63;L5;L68
2755	QKAAITIL	L44	TRFQTLLA	L35;L25	VVDYGARF	L63;L62;L68;L1;L54
2756	QKFNGLTV	L48	TRGATVVI	L35;L65	VVGDIILKP	L12;L24;L6;L11;L7
2757	QKLIANQF	L27	TRNPANNAAI	L35;L34	VVGEGSEGL	L16;L54;L2;L67;L56
2758	QKRTATKAY	L27	TRTQLPPAY	L66;L30	VVISSDVLV	L20;L5;L2;L73;L58
2759	QKTYERHSL	L44	TSAFVETVK	L19;L7	VVQEGVLTAV	L3;L2;L4;L5;L51
2760	QKVGMQKY	L27	TSDLATNN	L68;L1	VVQTIEVNSF	L16;L26;L52;L9;L10
2761	QLDEEQPME	L5	TSDYYQLYS	L1;L18	VVSKVVKV	L24;L48;L73;L20;L63
2762	QLDFIDTKR	L21	TSEAVEAPL	L63;L68	VVSTGYHFR	L21;L15;L19;L7;L17
2763	QLGGLHLL	L74	TSEDMLNPNY	L1;L18	VVSTTTNIVTR	L19;L7;L21;L15;L17
2764	QLGGLHLLI	L24	TSGDGTTSP	L43;L65	VVVLSFELL	L74;L67;L60;L20;L31
2765	QLHNDILL	L74	TSKETLYCI	L55;L53	VVYRAFDIY	L14;L12;L26;L18;L6
2766	QLHNDILLAK	L6	TSLEIPRRN	L55;L52	VYADSFVI	L9;L8;L66;L72;L71
2767	QLIRAAEIR	L21	TSLSGFKL	L55;L54	VYGDFSHSQ	L9;L66;L8;L72;L71
2768	QLPAPRTLLTK	L6	TSNSFDVLK	L7;L19	VYGDFSHSQL	L8;L9;L66;L71;L72
2769	QLPETYFTQS	L5	TSRTLSYYK	L13;L7	VYSHLLLV	L62;L64;L73;L48;L9
2770	QLPPAYTNS	L5	TSRYWEPEFY	L43;L1	VYSRVKNL	L72;L71;L9;L66;L62
2771	QLPQGTTLPK	L6	TTAAKLMVVI	L20;L10	WEPEFYEAM	L29;L36;L57;L37;L33
2772	QLRARSVSPK	L6	TTADIVVFDE	L20;L19	WFLAYILF	L71;L9;L62;L72;L8
2773	QLREPMLQSA	L3	TTDNTFVSG	L1;L18	WMESEFRVY	L27;L1;L18;L14;L26
2774	QLRVESSSK	L13	TTDPSFLG	L1;L18	WNLVIGFLF	L12;L9;L8;L52;L40
27	QLSLPVLQVR	L21	TTEAFEKM	L18;L	WTAGAAAY	L18;L14;L

[0956]

[0957]

75				1		1;L59;L54
2776	QLTSQWLTNI	L3	TTIAKNTV	L20;L48	WVLNNDYYR	L17;L15;L21;L19;L7
2777	QMAPISAM	L28	TTITVNVLA	L20;L19	YAADPAMH	L59;L43;L69;L70;L74
2778	QMNLKYAI	L48	TTITVNVLAWLY	L1;L18	YACWHHSIGF	L58;L43;L49;L59;L60
2779	QMYKQARS	L48	TTIVNGVRRSF	L52;L10	YADSFVIR	L67;L63;L68;L17;L74
2780	QNCVLKLKV	L73	TTLKGVEAV	L20;L4	YANLGERV	L50;L47;L48;L58;L70
2781	QNGMNGRTI	L55	TTLNDFNLV	L20;L73	YASALWEI	L59;L47;L70;L69;L67
2782	QPIDLVPNQ	L31	TTLPKGFY	L14;L1	YASQGLVAS	L59;L50;L31;L67;L32
2783	QPIDLVPNQPY	L31	TTNGDFLHFL	L20;L53	YDPLQPEL	L33;L57;L66;L59;L67
2784	QPIGALDI	L47	TTPGSGVPV	L57;L20	YEAMYTPHTV	L45;L38;L46;L37;L36
2785	QPYPNASFD	L22	TTPGSGVPVV	L20;L57	YFLQSINFV	L72;L47;L71;L4;L62
2786	QPYRVVVLS	L47	TTRTQLPPAY	L52;L14	YGQQFGPTY	L59;L26;L14;L27;L12
2787	QPYVFIKR	L47	TTTIKPVTYK	L6;L7	YHFRELGVV	L28;L35;L46;L3;L34
2788	QPYVFIKRS	L48	TTTIQTIVEV	L20;L73	YIATNGPLKV	L3;L2;L73;L58;L4
2789	QQESPFVMM	L28	TTTNIVTRC	L20;L19	YILPSIISN	L4;L60;L43;L61;L6
2790	QQGQTVTK	L48	TTVASLINTL	L10;L20	YINVFAFPF	L59;L43;L12;L58;L60
2791	QQIELKFN	L48	TTVMFLAR	L17;L19	YKGPITDVF	L66;L27;L9;L44;L58
2792	QQLPETYF	L27	TVAGVSICS	L19;L20	YKIEELFYSY	L27;L12;L66;L31;L10
2793	QQQGQTVTK	L7	TVAGVSICST	L19;L20	YKLEGYAF	L27;L66;L71;L59;L72
2794	QQTTLKGV	L48	TVEEAKTVLKK	L6;L7	YLASGGQPI	L24;L2;L3;L43;L49
2795	QQTVTLLP	L48	TVFPPTSFG	L20;L6	YLAVFDKNL	L2;L4;L3;L74;L64
27	QQWGFTGNL	L44	TVIWDYKR	L19;L	YLCFLAFL	L62;L74;L

[0958]

96				17		59;L57;L68
2797	QRGGSYTN	L65	TVIWDYKRD	L10;L11	YLDGADVTK	L5;L2;L68;L63;L1
2798	QRKYKGIKI	L30	TVKSVGKF	L10;L11	YLITPVHV	L2;L3;L4;L5;L62
2799	QRLTKYTM	L66	TVKSVGKFC	L13;L39	YNSASFSTF	L9;L34;L49;L58;L27
2800	QRNFYEPQII	L30	TVREVLSD	L65;L43	YPDPSRILG	L32;L49;L22;L31;L1
2801	QRQKKQQTV	L35	TVSCLPFTI	L20;L24	YPQVNGLTSI	L22;L47;L32;L50;L39
2802	QSAPHGVVFLH	L52	TVTLLPAA	L51;L50	YQGKPLEF	L58;L27;L43;L26;L59
2803	QSCTQHQPY	L18	TVYDDGAR	L17;L19	YRFNGIGVT	L65;L35;L66;L64;L25
2804	QSFLNGFAV	L48	TWFHAIHV	L48;L47	YRGTTTYKL	L66;L65;L35;L64;L34
2805	QSRNLQEFK	L13	TYACWHHSIGF	L9;L8	YRIGNYKL	L35;L25;L66;L34;L64
2806	QTNSPRRA	L55	TYASQGLVASI	L9;L8	YSKWYIRVG	L70;L55;L65;L43;L69
2807	QTPFEIKLAK	L7	TYCTGSIPC	L71;L72	YSLFDMSKF	L53;L52;L54;L58;L60
2808	QTQTNSPRR	L21	TYERHSLSHF	L8;L9	YSLLMPILTL	L60;L67;L61;L73;L59
2809	QTRAGCLI	L55	TYFTQSRNLQEF	L8;L9	YSPIFLIVA	L50;L69;L46;L59;L64
2810	QTSITSAV	L48	TYGQQFGPTY	L12;L14	YSRYRIGNY	L43;L58;L1;L14;L10
2811	QTTPGSGVPV	L20	TYHPNCVNC	L8;L72	YTDFATSAC	L68;L1;L18;L63;L60
2812	QTTTIQTIV	L20	TYICGFIQQK	L17;L13	YWEPEFYEA	L38;L50;L46;L42;L8
2813	QTVKPGNFNK	L7	TYICGFIQQKL	L8;L9	YYLFDESGEF	L9;L71;L72;L8;L12
2814	QTYHPNCV	L48	TYKNTCDGTTF	L8;L9	YYLGTGPEA	L71;L72;L8;L9;L50
2815	QVAVLYQDV	L20	TYKPNTWCI	L8;L9	YYPDKVFR	L71;L66;L72;L62;L17
2816	QVHGNAHVA	L51	TYKPNTWCIR	L15;L17	YYPDKVFRSS	L72;L71;L66;L9;L8
2817	QVNGLTSI	L48	TYLDGADV	L71;L72	YYRYNLPTM	L66;L71;L9;L72;L59

[0959]

2818	QVTIAEILL	L74	TYLDGADVTKI	L8;L9	YYVWKSYVH	L66;L71;L8;L72;L9
2819	QVVNVVTTKI	L20	TYNCCDDDYF	L8;L9	AADPAMHAA	L68;L67;L61;L63;L42;L38
2820	QWLPTGTLLV	L8	TYNLWNTFTRL	L8;L9	AARYMRSL	L59;L70;L55;L61;L43;L60
2821	QWNLVIGFLFL	L40	TYPSLETIQI	L9;L8	ACPDGVKHV	L57;L64;L5;L3;L24;L69
2822	QYLNTLTLAV	L71	TYVPAQEK	L72;L71	AEYHNESGL	L37;L36;L45;L41;L40;L33
2823	RAFGEYSH	L54	TYVPAQEKN	L8;L9	AFGGCVFSY	L12;L65;L14;L72;L71;L26
2824	RAGEAANFCAL	L67	TYVPAQEKNF	L8;L9	AFKLNIKLL	L13;L62;L64;L39;L9;L72
2825	RAKHYVYI	L70	TYVTQQLI	L9;L8	AFLLFLVLI	L9;L8;L48;L62;L40;L41
2826	RALTAESH	L54	TYVTQQLIR	L17;L15	AFPFTIYSLL	L72;L9;L71;L62;L57;L8
2827	RALTGIAV	L50	VAAFHQEC	L70;L59	AGDSGFAAY	L18;L14;L1;L27;L12;L43
2828	RARAGEAA	L51	VAAFHQECSL	L67;L61	AIKITEHSW	L16;L14;L26;L54;L10;L52
2829	RARAGEAANF	L52	VAAGLEAPFLY	L12;L31	AIVFITLCF	L26;L12;L58;L60;L43;L41
2830	RARSVSPK	L13	VAAIFYLIT	L69;L43	APYIVGDVV	L51;L50;L47;L39;L22;L24
2831	RCILHCANF	L33	VAALTNNV	L47;L70	AQFAPSASA	L46;L28;L51;L27;L44;L42
2832	RCLAVHEC	L33	VADAVIKT	L63;L68	ARSVSPKLF	L30;L66;L34;L64;L35;L9
2833	RCSFYEDF	L33	VAFELWAK	L59;L7	ARYMRSLKV	L25;L64;L30;L73;L24;L35
2834	RCSFYEDFLEY	L18	VAFNTLLFLM	L31;L69	ATNNLVVMAY	L14;L16;L18;L12;L10;L6
2835	RDAAMQRK	L33	VAITRAKVG	L69;L70	AVFDKNLYD	L6;L7;L12;L13;L11;L16
28	RDAPAHIS	L33	VATVQSKM	L70;L	AVILRGHLR	L15;L21;L

36				63		19;L17;L7;L6
2837	RDAPAHIST	L33	VAYESLRP	L43;L47	AVVYRGTTTY	L26;L10;L18;L12;L14;L11
2838	RDAPAHISTI	L33	VAYRKVLLRK	L6;L7	AWQPGVAM	L71;L72;L28;L33;L62;L59
2839	RDIADTTDA	L46	VAYSNNSIA	L69;L70	AYILFTRFFY	L12;L14;L72;L71;L41;L40
2840	RDISTEIY	L29	VCNLLLLF	L62;L59	CANDPVGFTL	L61;L60;L68;L32;L67;L31
2841	RDLICAQK	L33	VCNLLLLFV	L73;L64	CFANKHADF	L8;L71;L72;L9;L62;L12
2842	RDPQTLEI	L33	VCSVIDLLL	L73;L34	CFLAFLLF	L9;L8;L12;L71;L72;L62
2843	RDVDTDFV	L33	VCVSTSGRW	L49;L54	CFLAFLLFL	L71;L8;L72;L73;L9;L62
2844	REAVGTNLPLQL	L36	VDIAANTV	L48;L33	CKDGHVETF	L27;L34;L62;L63;L49;L68
2845	REETGLLMPL	L36	VDLPIGINI	L8;L9	CRSKNPLLY	L66;L30;L64;L12;L65;L18
2846	REGYLNST	L45	VDMSMTYGQQF	L8;L9	CSAYTVEL	L59;L70;L67;L61;L74;L60
2847	RELHLSWEVG	L36	VDTPNNTDF	L9;L8	CTDDNALAYY	L18;L1;L11;L14;L12;L58
2848	RELKVTFFPDL	L36	VDTVSALVY	L12;L18	CTNYMPYFF	L53;L62;L55;L54;L16;L58
2849	RELMRELN	L33	VDYGARFYF	L9;L12	CVADYSVL	L67;L61;L74;L59;L10;L60
2850	RELMRELNG	L33	VDYGARFYFY	L14;L12	CYFGLFCLL	L9;L8;L64;L62;L66;L13
2851	REMLAHAE	L33	VEAEVQIDRLI	L41;L40	CYGVSPTKL	L62;L9;L66;L72;L8;L71
2852	REMLAHAEE	L33	VEGCHATREA	L38;L46	DAQSFLNGF	L11;L49;L10;L58;L31;L47
2853	RENNRVVISS	L38	VEGFNCYFP	L38;L42	DEPEEHVQI	L45;L36;L41;L25;L29;L37
28	REQIDGYV	L33	VELKHFFF	L33;L	DFVNEFYAY	L12;L10;L

[0960]

[0961]

54				29		29;L11;L71;L72
2855	REQIDGYVMH	L38	VELVAELEGI	L41;L36	DGWEIVKF	L29;L47;L23;L49;L25;L11
2856	REVLSDRELH	L36	VENPHLMGWDY	L41;L29	DHVDILGPL	L35;L20;L34;L11;L28;L10
2857	REVRTIKVFT	L36	VESDDYIAT	L38;L36	DLSPRWYFY	L12;L1;L23;L11;L18;L14
2858	RFDNPVLP	L62	VETKAIVSTI	L45;L36	DPYEDFQEN	L49;L47;L31;L25;L32;L10
2859	RFDTRVLS	L62	VETKDVVECL	L36;L37	DRYPANSI	L25;L47;L35;L28;L64;L66
2860	RFDTRVLSNL	L62	VETSNSFDVL	L36;L45	DSLDTYPSL	L25;L61;L60;L67;L10;L74
2861	RFFYVLGLAA	L51	VEYCPIFF	L29;L33	DTLKEILVTY	L11;L10;L52;L53;L14;L16
2862	RFLYIIKLIFL	L8	VFDEISMAT	L62;L68	DVTDVTQL	L74;L11;L20;L25;L10;L23
2863	RFPKSDGTGTI	L8	VFDGKSKC	L62;L63	DVVIGIVNN	L11;L19;L17;L49;L10;L20
2864	RFPNITNLCPF	L8	VFFDGRVDG	L71;L72	EAFEYYHTT	L10;L49;L11;L20;L69;L32
2865	RFQTLLALHR	L15	VFLGIITT	L71;L72	EAMYTPHTV	L70;L20;L47;L32;L69;L50
2866	RFQTLLALHRSY	L14	VFMCVEYC	L71;L72	ECVRGTTVL	L35;L10;L32;L11;L34;L8
2867	RGATVVIGT	L44	VFPPTSFGP	L8;L9	EEAARYMRSL	L40;L41;L42;L10;L25;L37
2868	RGDEVRQIA	L46	VFQSASKII	L72;L9	EEHFIETISL	L40;L37;L41;L42;L36;L29
2869	RGGDGKMKD	L65	VFQTRAGC	L71;L72	EEVKPFITE	L29;L46;L42;L41;L37;L45
2870	RGIVFMCV	L48	VFYKENSY	L71;L72	EIDPKLDNY	L1;L18;L11;L10;L14;L12
2871	RGTAVMSLK	L13	VGDVVQEGV	L63;L5	EQIDGYVMH	L11;L24;L43;L34;L10;L35
28	RGTTTYKL	L54	VGDVVQEG	L68;L	ETKAIVSTI	L10;L20;L

72			VL	63		11;L70;L55;L17
2873	RGVYYPDKV	L73	VGFTLKNTV	L48;L47	ETMSYLFQH	L11;L17;L20;L7;L10;L19
2874	RHFDEGNCD	L34	VGFVVPGL	L48;L47	EVFAQVKQI	L20;L10;L48;L11;L19;L24
2875	RHINAQVA	L28	VGGNYNYLY	L14;L12	EVLTEEVVL	L20;L32;L44;L10;L31;L23
2876	RIAGHHLGRC	L14	VGLMWLSYF	L9;L8	EVVENPTIQK	L19;L11;L7;L20;L17;L6
2877	RIDGDMVPH	L6	VGVALLAV	L48;L47	FAVSKGFF	L58;L74;L59;L60;L70;L49
2878	RIDKVLNEKC	L18	VGYQPYRV	L48;L47	FAYTKRNV	L47;L70;L64;L69;L58;L59
2879	RIIMRLWL	L73	VHTANKWDL	L35;L34	FDNPVLPF	L33;L59;L43;L71;L72;L66
2880	RIIMRLWLC	L21	VIGIVNNTVY	L43;L26	FEYVSQPFL	L36;L45;L37;L61;L74;L60
2881	RIIMRLWLCWK	L6	VILRGHLR	L21;L15	FFKEGSSVEL	L62;L71;L72;L43;L67;L8
2882	RIKASMPTT	L13	VIPTITQM	L57;L63	FFTLLLQL	L62;L59;L72;L71;L74;L67
2883	RIKASMPTTI	L3	VIPTITQMNL	L57;L5	FIKGLNNL	L58;L74;L59;L60;L23;L67
2884	RIKASMPTTIAK	L6	VKCTSVVL	L44;L66	FKDQVILL	L74;L62;L68;L63;L66;L64
2885	RIMASLVLA	L6	VKPSFYVY	L66;L27	FLAFLLFLVL	L67;L74;L2;L3;L61;L20
2886	RINWITGGI	L24	VLAAECTIFK	L6;L7	FLAFVVFLLV	L2;L20;L3;L12;L4;L5
2887	RIRGGDGK	L13	VLALLSDL	L74;L23	FLFLTWICLL	L74;L2;L4;L3;L64;L5
2888	RIRGGDGKM	L14	VLDMCASLKEL	L68;L5	FLGIITTV	L3;L2;L23;L48;L24;L4
2889	RIRGGDGKMK	L13	VLDWLEEK	L68;L1	FLLFLVLIM	L2;L74;L4;L12;L69;L67
2890	RKIFVDGVP	L44	VLHSTQDL	L57;L43	FLLNKEMYL	L2;L74;L4;L5;L23;L61

[0962]

[0963]

2891	RKLDNDALN	L44	VLHSYFTSD	L43;L57	FLPGVYSVI	L57;L5;L3;L10;L64;L2
2892	RKLHDELTG	L44	VLHSYFTSDYY	L14;L12	FLYENAFLPF	L59;L12;L6;L2;L5;L10
2893	RKMAFPSGK	L6	VLIMLIIFWF	L12;L9	FLYIIKLI	L48;L47;L64;L23;L24;L3
2894	RKRISNCVADY	L27	VLKKCKSAFY	L43;L14	FNEKTHVQL	L63;L32;L68;L62;L74;L34
2895	RKSNHNFL	L44	VLKLKVDTA	L3;L23	FPFTIYSLLL	L31;L32;L47;L22;L50;L49
2896	RKSNLKPFER	L21	VLLFLAFV	L4;L2	FPPTSFGPL	L57;L22;L66;L47;L56;L72
2897	RKVPTDNY	L27	VLLFLAFVVF	L9;L12	FPREGVFV	L50;L47;L51;L23;L22;L39
2898	RKVPTDNYI	L44	VLLPLTQYNR	L15;L21	FPRGQGVPI	L50;L22;L49;L47;L39;L51
2899	RKVPTDNYITT	L44	VLLPLTQYNRY	L12;L14	FQSASKIITL	L44;L34;L28;L35;L69;L58
2900	RKVPTDNYITTY	L27	VLLSMQGAV	L2;L4	FSKQLQQSM	L58;L70;L43;L55;L69;L53
2901	RKYKGIKIQE	L27	VLLSVLQQLRV	L4;L2	FSTFEEAAL	L61;L60;L67;L68;L74;L59
2902	RLCAYCCNI	L24	VLNEKCSA	L23;L43	FSTGVNLV	L70;L73;L64;L48;L69;L58
2903	RLDKVEAEVQ	L18	VLNNDYYR	L21;L15	FTEQPIDL	L63;L60;L68;L62;L1;L61
2904	RLFARTRSMW	L16	VLPPLLTDE	L5;L57	FTRFFYVL	L59;L60;L67;L70;L61;L66
2905	RLIDAMMFT	L2	VLPPLLTDEM	L5;L57	FVDDIVKT	L63;L68;L62;L5;L1;L74
2906	RLISMMGFKMNY	L18	VLPQLEQPYV	L5;L2	FVENPDIL	L67;L62;L74;L63;L68;L60
2907	RLITGRLQ	L55	VLQLPQGTTL	L57;L26	FVVEVVDKYF	L11;L12;L60;L52;L10;L58
2908	RLKLFDRYFK	L13	VLQSGFRKM	L14;L13	FVVKRHTF	L58;L59;L54;L60;L23;L26

[0964]

2909	RLMKTIGPDMF	L16	VLQVRDVLVR	L15;L21	FYVLGLAAI	L72;L71;L9;L59;L62;L50
2910	RLTKYTMADLVY	L18	VLRQWLPTG	L3;L4	FYYVWKSYV	L64;L71;L62;L72;L47;L69
2911	RLWLCWKCRSK	L6	VLSFCAFAV	L4;L2	GAEHVNNSY	L18;L31;L12;L1;L14;L49
2912	RMNSRNYIA	L38	VLSGHNLAK	L6;L7	GAKLKALNL	L23;L70;L74;L60;L58;L13
2913	RNFYEPQI	L48	VLTLVYKV	L48;L24	GECPNFVFP	L46;L42;L38;L37;L45;L36
2914	RNPANNAAI	L57	VLTLVYKVYY	L12;L14	GEFKLASHM	L36;L29;L37;L45;L41;L40
2915	RNPAWRKAV	L57	VLYQPPQTSI	L6;L3	GFGDSVEEV	L72;L2;L24;L3;L62;L71
2916	RNRATRVEC	L13	VMFLARGIVF	L26;L9	GFMGRIRSV	L3;L64;L72;L48;L45;L71
2917	RNRDVDTD	L65	VMMSAPPAQY	L14;L12	GIMMNVAKY	L26;L12;L14;L10;L11;L18
2918	RNRFLYIIK	L13	VMYASAVV	L48;L47	GLPWNVVRI	L24;L5;L3;L2;L4;L64
2919	RNTNPIQLSSY	L14	VNLKQLPFF	L9;L8	GLVAEWFLAY	L12;L6;L26;L10;L27;L18
2920	RNVIPTITQM	L65	VNQNAQAL	L71;L72	GRLQSLQTY	L30;L27;L14;L34;L12;L26
2921	RPLLESELV	L51	VPAQEKNFTTA	L51;L50	GRTILGSAL	L30;L35;L28;L25;L34;L66
2922	RPNFTIKGS	L39	VPEVKILNNL	L39;L56	GSVGFNIDY	L26;L18;L27;L14;L58;L7
2923	RPQGLPNNT	L56	VPHVGEIPVA	L51;L50	GSYKDWSY	L55;L18;L27;L14;L54;L26
2924	RPQIGVVREFL	L56	VPLHGTILT	L50;L31	GTSTDVVYR	L7;L21;L15;L19;L17;L6
2925	RQCSGVTFQ	L24	VPLNIIPLTTA	L50;L51	GVAPGTAVLR	L19;L7;L21;L15;L6;L17
2926	RQFHQKLLKS	L24	VPMEKLKTLVA	L50;L51	GVKDCVVLHSY	L14;L10;L11;L26;L12;L52
29	RQGFVDSDV	L24	VPNQPYPN	L22;L	GVRRSFYVY	L26;L14;L

[0965]

27			ASF	31		10;L12;L27;L52
2928	RQHLKDGTC	L14	VPQADVEWKF	L31;L49	GVVREFLTR	L7;L19;L15;L17;L10;L21
2929	RQKRTATKA	L24	VPRASANI	L47;L22	GVYYPDKVF	L26;L27;L52;L10;L39;L16
2930	RQRLTKYT	L48	VPVSIINNT	L49;L51	GYLQPRTF	L55;L9;L72;L71;L65;L8
2931	RQVVNVVT	L44	VPWDTIAN	L50;L51	GYPNMFITR	L17;L15;L7;L9;L72;L71
2932	RQVVNVVTTKI	L24	VPWDTIANYA	L51;L50	GYQPYRVVV	L72;L13;L71;L38;L64;L66
2933	RQWLPTGTLLV	L24	VPYCYDTNV	L47;L51	GYVTHGLNL	L71;L8;L72;L9;L66;L65
2934	RRAFGEYSHV	L30	VQIDRLITGR	L21;L15	HADFDTWF	L63;L68;L32;L74;L62;L49
2935	RRARSVASQ	L30	VQIPTTCAN	L43;L26	HECFVKRVD	L37;L38;L65;L42;L45;L46
2936	RRGPEQTQ	L65	VQLSLPVLQV	L4;L24	HEVLLAPL	L29;L37;L25;L33;L36;L45
2937	RRGPEQTQGNF	L30	VQLTSQWL	L25;L44	HFLPRVFSA	L50;L8;L72;L71;L38;L46
2938	RRIRGGDGK	L30	VQPTESIVR	L21;L15	HFVCNLLLL	L8;L62;L72;L73;L9;L71
2939	RRIRGGDGKM	L30	VQSTQWSL	L44;L35	HHWLLLTIL	L34;L35;L28;L44;L25;L31
2940	RRIRGGDGKMK	L30	VRDLPQGF	L62;L63	HQSDIEVTG	L44;L24;L26;L34;L35;L28
2941	RRLISMMGFK	L30	VRITGLYPTL	L66;L30	HVASCDAIMTR	L19;L21;L17;L11;L15;L7
2942	RRLISMMGFKM	L30	VRNLQHRL	L66;L65	HVETFYPKL	L32;L63;L11;L49;L13;L5
2943	RRNVATLQA	L30	VRQALLKTV	L64;L30	HVTFFIYNK	L7;L13;L19;L20;L6;L17
2944	RRPQGLPNNT	L30	VRRSFYVY	L66;L65	HVVGPNVNK	L19;L7;L13;L6;L20;L17
29	RRSFYVYA	L65	VSDADSTLI	L18;L	HWLLLTIL	L25;L23;L

45			G	1		62;L33;L59;L48
2946	RRVVFNGV	L30	VSDIDYVPLK	L1;L18	HYVRITGL	L72;L65;L66;L71;L25;L8
2947	RRVWTLMN	L65	VSDVGDSA	L1;L68	IAIAMACLV	L47;L69;L70;L58;L73;L64
2948	RSDARTAPH	L18	VSEETGTLIV	L18;L1	IAMSAFAMM	L61;L59;L60;L58;L70;L31
2949	RSDARTAPHGH	L18	VSEEVVEN	L63;L68	IELSLIDFY	L40;L41;L29;L12;L14;L36
2950	RSDVLLPLTQ	L18	VSFLAHIQ	L55;L48	IEVQGYKSV	L45;L46;L38;L37;L29;L36
2951	RSEAGVCV	L18	VSFSTFEEA	L43;L50	IEYPIIGD	L29;L33;L45;L46;L25;L48
2952	RSEKSYELQT	L18	VSICSTMTNR	L19;L15	IFLIVAAIVF	L8;L9;L71;L72;L12;L31
2953	RSFYVYAN	L65	VSIINNTV	L48;L70	IIKNLSKSL	L39;L43;L58;L60;L26;L13
2954	RSFYVYANG	L13	VSIWNLDYI	L73;L55	IIQFPNTYL	L68;L60;L61;L74;L63;L28
2955	RSGETLGVLV	L73	VSKGFFKEG	L43;L13	IKVTLVFLF	L66;L9;L27;L52;L8;L12
2956	RSKNPLLYDANY	L14	VSLAIDAY	L14;L1	ILSPLYAF	L59;L26;L23;L9;L54;L33
2957	RSKQRRPQ	L55	VSPTKLNDL	L57;L64	IPLTTAAKL	L47;L32;L31;L39;L22;L56
2958	RSKQRRPQG	L13	VSSQCVNL	L74;L70	IPVAYRKVLL	L31;L56;L22;L32;L49;L39
2959	RSKQRRPQGL	L55	VSSQCVNLTTR	L19;L15	IQLSSYSLF	L27;L9;L8;L26;L34;L16
2960	RSLKVPATVS	L53	VSTTTNIV	L48;L70	IQYIDIGNY	L26;L27;L14;L18;L43;L11
2961	RSQMEIDFLEL	L73	VSVSSPDAV	L67;L73	IRGDEVRQI	L64;L65;L34;L66;L30;L35
2962	RSRNSSRNS	L13	VTDFNAIATC	L18;L1	ISAGFSLWV	L73;L70;L69;L58;L64;L18
29	RSSSRSRNS	L55	VTDTPKGPK	L1;L7	ISNEKQEI	L55;L48;L

[0966]

[0967]

63						43;L73;L54;L53
2964	RSSVLHSTQ	L53	VTDTPKGPKVKY	L1;L18	ITEEVGHTD	L53;L55;L18;L49;L54;L1
2965	RSTNSRIK	L55	VTDVTQLYLG	L1;L18	ITFELDERI	L20;L53;L54;L52;L16;L34
2966	RSTNSRIKA	L13	VTFFIYNK	L7;L13	ITLCFTLKR	L7;L21;L6;L17;L15;L19
2967	RSYLTPGD	L48	VTFFIYNKIV	L70;L20	ITVNVLAWLY	L12;L14;L52;L18;L54;L1
2968	RTFLLKYNE	L53	VTKENDSKEGF	L52;L53	IYLYLTFYL	L8;L9;L71;L72;L66;L62
2969	RTIKGTHH	L54	VTKNSKVQI	L53;L70	KEILVTYNC	L38;L33;L36;L37;L42;L45
2970	RTLETAQN	L54	VTLADAGFIK	L7;L6	KEITVATSR	L15;L21;L38;L36;L37;L45
2971	RTLETAQNSV	L16	VTLVFLFV	L73;L47	KEKVNINIV	L45;L37;L42;L38;L46;L36
2972	RTNVYLAVFDK	L7	VTLVFLFVA	L52;L50	KFVCDNIKF	L8;L53;L54;L9;L52;L12
2973	RTRSMWSFN	L13	VTMPLGYV	L73;L70	KFYGGWHNM	L71;L72;L14;L8;L13;L16
2974	RTTNGDFLHFL	L53	VTQLYLGGMSYY	L1;L18	KGAGGHSY	L14;L55;L26;L27;L54;L18
2975	RTVYDDGARRVW	L52	VTSAMQTML	L73;L70	KGDYGDAVVY	L18;L14;L27;L65;L54;L1
2976	RVAGDSGFA	L14	VTTEILPVSM	L52;L20	KHAFHTPAF	L28;L27;L34;L33;L35;L9
2977	RVAGDSGFAA	L51	VTTFDSEY	L1;L18	KKADETQAL	L44;L27;L66;L16;L64;L24
2978	RVCGVSAA	L51	VTVKNGSIHL	L53;L60	KLNDLCFTNV	L5;L3;L2;L4;L13;L21
2979	RVCTNYMPYFF	L16	VTVYSHLLLV	L73;L20	KLNEEIAII	L3;L4;L16;L24;L2;L5
2980	RVCVDTVRTNVY	L18	VTYKLDGVVC	L53;L52	KLPDDFTGC	L5;L57;L6;L2;L16;L26
2981	RVDFCGKGYH	L18	VVADAVIK	L7;L19	KLVLSVNPY	L26;L16;L6;L27;L18;

						L14
2982	RVDFCGKGYHLM	L18	VVAFNTLL	L74;L68	KMKDLSPRW	L54;L52;L16;L14;L13;L53
2983	RVDWTIEYP	L18	VVCFNSTY	L26;L18	KMNYQVNGY	L26;L16;L14;L27;L18;L6
2984	RVEAFEYYH	L18	VVCTEIDPK	L7;L6	KNGSIHLYF	L73;L65;L12;L9;L54;L8
2985	RVECFDKF	L18	VVDADSKI	L63;L68	KNIDGYFKI	L8;L24;L73;L55;L16;L45
2986	RVECFDKFK	L13	VVDGCNSST	L68;L63	KPASRELKV	L73;L51;L24;L39;L22;L47
2987	RVECTTIVN	L18	VVDYGARFYFY	L1;L18	KPNTWCIRCL	L39;L56;L32;L55;L22;L65
2988	RVIHFGAGSD	L14	VVEVVDKY	L1;L18	KPYIKWDL	L23;L56;L25;L39;L65;L22
2989	RVKNLNSSRV	L13	VVEVVDKYFDCY	L18;L1	KRFDNPVL	L65;L66;L25;L35;L64;L28
2990	RVLGLKTLA	L24	VVFDEISMATNY	L14;L12	KSAAEASKK	L13;L7;L54;L55;L18;L6
2991	RVLGLKTLAT	L6	VVKVTIDY	L43;L26	KSAQCFKMF	L53;L52;L55;L54;L16;L73
2992	RVTKNSKV	L24	VVLLILMTA	L50;L51	KSILSPLY	L55;L54;L18;L52;L1;L14
2993	RVVVLSFELL	L20	VVLLSVLQQ	L6;L7	KSLTENKY	L55;L54;L14;L18;L52;L53
2994	RVWTLMNV	L13	VVNAANVYLK	L7;L6	KSNIIRGW	L55;L54;L52;L65;L53;L48
2995	RVWTLMNVLTL	L16	VVNIQKEI	L48;L55	KSNLKPFER	L21;L15;L73;L55;L17;L7
2996	RVYANLGERV	L24	VVQLTSQWL	L60;L74	KSYELQTP	L55;L54;L53;L43;L46;L48
2997	RWFLNRFT	L55	VVRSIFSRT	L13;L43	KTDGTLMI	L18;L68;L63;L1;L54;L73
2998	RWFLNRFTT	L16	VVSDIDYVPL	L20;L67	KVGGNYNYL	L65;L74;L16;L73;L67;L58
2999	RYFRLTLGVYDY	L14	VVSDIDYVPLK	L6;L7	LAAIMQLF	L59;L47;L52;L49;L7

[0968]

[0969]

						4;L58
3000	RYLALYNK	L15	VVSKVVKVTI	L20;L53	LACFVLAAV	L50;L59;L47;L20;L67;L70
3001	RYLALYNKYK	L13	VVTCLAYYF	L12;L52	LAFLLFLV	L47;L50;L70;L69;L59;L64
3002	RYMNSQGLLP	L8	VVYRGTTTYK	L6;L7	LAKALRKV	L70;L47;L58;L64;L23;L69
3003	RYRIGNYK	L13	VWTLMNVL	L62;L25	LAKHCLHVV	L70;L47;L69;L58;L50;L32
3004	RYVDNNFCG	L8	VYANLGERVR	L15;L17	LALLLLDRL	L67;L47;L31;L74;L50;L60
3005	RYWEPEFYEAMY	L14	VYAWNRKRI	L9;L8	LAMDEFIERY	L31;L49;L12;L52;L18;L14
3006	SAAEASKK	L19	VYDPLQPELD	L62;L9	LARGIVFM	L58;L70;L59;L74;L47;L69
3007	SAAEASKKPR	L19	VYDYLVSTQ	L62;L9	LAWPLIVT	L47;L59;L69;L50;L31;L70
3008	SAEVAVKMFDAY	L18	VYFASTEK	L71;L72	LEIPRRNVA	L46;L38;L42;L25;L37;L29
3009	SAFAMMFVKHK	L7	VYIGDPAQLP	L9;L8	LENVAFNVV	L45;L29;L46;L38;L42;L37
3010	SAFVETVKG	L49	VYIKNADI	L71;L8	LFDESGEF	L62;L72;L68;L63;L71;L1
3011	SAGFPFNK	L7	VYIKNADIV	L71;L72	LFLMSFTVL	L72;L71;L8;L9;L61;L62
3012	SAGFSLWVYK	L7	VYKQFDTYNL	L8;L9	LFLTWICLL	L8;L9;L62;L72;L71;L4
3013	SAKPPPGD	L43	VYLAVFDKNL	L9;L8	LGAENSVAY	L26;L43;L27;L12;L31;L59
3014	SAKPPPGDQ	L43	VYLPYPDPSR	L9;L15	LHDELTGHML	L34;L35;L28;L68;L63;L5
3015	SALGKLQD	L65	VYLPYPDPSRI	L9;L8	LIMLIIFWF	L12;L26;L9;L52;L60;L58
3016	SALLAGTI	L47	VYMPASWVMRI	L9;L8	LIYSTAAL	L59;L61;L60;L67;L43;L57
3017	SALLEDEF	L59	VYPVASPN	L72;L71	LLAPLLSA	L3;L51;L50;L43;L2;L

						23
3018	SALVYDNKLK	L7	VYRGTTTYK	L13;L6	LLDRLNQL	L68;L1;L63;L5;L62;L74
3019	SAPTLVPQ	L57	VYRGTTTYKL	L8;L9	LLIGLAKRF	L12;L26;L11;L43;L49;L9
3020	SAPTLVPQEH	L57	VYSDVENPHLM	L9;L8	LLWPVTLAC	L6;L5;L4;L2;L12;L43
3021	SAQCFKMFYK	L7	VYSRVKNLN	L9;L8	LMWLIINLV	L47;L48;L5;L64;L50;L4
3022	SARIVYTA	L50	VYSSANNCTF	L9;L8	LNDNLLEIL	L68;L67;L62;L63;L5;L34
3023	SARIVYTAC	L43	VYSTGSNV	L71;L72	LPAADLDDF	L31;L49;L56;L32;L22;L39
3024	SASIVAGGI	L49	VYYHKNNKS	L8;L9	LPINVIVFD	L50;L31;L32;L49;L56;L47
3025	SASKIITLKKR	L19	VYYPDKVFRS	L8;L9	LPQGFSAL	L22;L56;L39;L47;L32;L31
3026	SASTSAFV	L58	VYYSQLMC	L71;L72	LPQNAVVKI	L47;L50;L49;L39;L32;L31
3027	SAVLQSGF	L58	VYYTSNPT	L71;L72	LPRVFSAV	L47;L51;L50;L22;L39;L23
3028	SAVLQSGFR	L19	WEIQQVVD	L37;L29	LPSLATVAY	L31;L50;L49;L22;L56;L51
3029	SAYENFNQHEV	L67	WESGVKDCV	L45;L42	LPTEVLTEE	L31;L56;L50;L32;L49;L51
3030	SAYENFNQHEVL	L67	WFFSNYLKRR	L17;L15	LQSADAQSF	L26;L31;L27;L34;L28;L58
3031	SCGNFKVTK	L7	WFLAYILFTR	L17;L15	LRDGWEIVKF	L30;L34;L65;L49;L63;L35
3032	SCKRVLNV	L48	WFVTQRNF	L71;L72	LRVESSSKL	L30;L25;L66;L35;L64;L28
3033	SCLPFTINC	L7	WIFGTTLDSK	L6;L7	LSDRVVFVLW	L52;L53;L1;L54;L18;L49
3034	SDADSTLI	L33	WLDDVVYCP	L5;L2	LSDTLKNL	L68;L63;L1;L60;L62;L74
3035	SDDYIATN	L33	WLKQLIKV	L3;L23	LSLREVRTI	L55;L48;L53;L47;L5

[0970]

[0971]

						2;L65
3036	SDEFSSNV	L33	WLLLTILTSL	L4;L2	LTLQQIEL	L55;L60;L53;L59;L67;L61
3037	SDEFSSNVA	L38	WPLIVTALR	L21;L17	LTLVYKVYY	L52;L1;L12;L18;L14;L65
3038	SDEVARDL	L33	WPVTLACFVL	L32;L56	LTQDHVDIL	L67;L69;L73;L60;L61;L70
3039	SDFVRATATI	L33	WQLALSKGV	L24;L48	LTWICLLQF	L53;L52;L59;L16;L1;L18
3040	SDGTGTIY	L65	WRKAVFISPY	L66;L30	LVFLFVAAI	L47;L20;L3;L50;L59;L64
3041	SDIEVTGD	L33	WSFNPETNI	L24;L53	LVGLMWLSY	L12;L1;L18;L43;L6;L59
3042	SDKFTDGV	L33	WSLFFFLY	L1;L18	LVIGFLFLTW	L10;L52;L12;L16;L49;L6
3043	SDLATNNL	L33	WSMATYYL	L74;L55	LVLIMLIIF	L52;L31;L59;L12;L74;L53
3044	SDLATNNLV	L33	WSYSGQST	L43;L55	LVLSVNPYV	L4;L5;L2;L47;L13;L20
3045	SDRDLYDKLQF	L65	WTIEYPIIGD	L11;L10	LVYCFLGY	L18;L59;L12;L1;L26;L6
3046	SDRVVFVLW	L52	WTNAGDYIL	L32;L55	LVYCFLGYF	L11;L58;L59;L12;L10;L52
3047	SDSPCESH	L33	YAISAKNR	L17;L19	LVYFLQSI	L47;L59;L24;L48;L55;L25
3048	SDVENPHL	L33	YAISAKNRA	L50;L46	LWPVTLACF	L62;L9;L57;L71;L8;L72
3049	SDVETKDV	L33	YAISAKNRAR	L17;L19	LYALVYFL	L62;L66;L72;L71;L9;L64
3050	SDVETKDVV	L37	YASALWEIQ	L67;L49	LYENAFLPF	L9;L8;L72;L71;L62;L12
3051	SDVKCTSV	L33	YASQGLVA	L50;L61	LYIDINGNL	L8;L9;L72;L71;L62;L66
3052	SDVKCTSVV	L33	YCIDGALLTK	L7;L6	LYIIKLIF	L71;L72;L9;L8;L65;L23
3053	SDVLLPLTQY	L29	YDFAVSKGF	L33;L27	LYSPIFLI	L9;L47;L8;L64;L66;L

						62
3054	SEAFLIGCN	L40	YDLSVVNAR	L17;L19	LYYQNNVF	L9;L72;L71;L8;L62;L66
3055	SEAGVCVS	L29	YDYLVSTQ	L33;L48	MATNYDLSV	L70;L69;L50;L32;L73;L47
3056	SEAKCWTETDL	L36	YECLYRNRDV	L45;L38	MAYITGGVV	L47;L50;L70;L69;L61;L49
3057	SECVLGQSK	L40	YEDFLEYHDV	L38;L45	MCDIRQLLF	L1;L18;L33;L49;L62;L34
3058	SEDAQGMDNLA	L38	YEKLKPVLDW	L41;L40	MEIDFLELAM	L46;L40;L41;L36;L29;L42
3059	SEDKRAKVTS	L42	YELQTPFEIKL	L36;L41	MFLARGIVF	L71;L72;L9;L8;L12;L31
3060	SEFDRDAAMQ	L40	YEPLTQDHV	L45;L36	MKIILFLAL	L67;L27;L61;L44;L73;L59
3061	SEFSSLPSYA	L46	YERHSLSHF	L29;L58	MSAPPAQYEL	L20;L67;L60;L61;L53;L54
3062	SEHDYQIG	L29	YESLRPDTR	L33;L29	MSYEDQDAL	L67;L55;L61;L53;L60;L59
3063	SEIIGYKAID	L42	YFCTCYFGLF	L9;L62	MYIFFASF	L72;L9;L71;L62;L8;L59
3064	SEKQVEQK	L29	YFDKAGQKTY	L1;L12	NAFLPFAM	L70;L59;L67;L31;L50;L47
3065	SEKSYELQT	L42	YFGLFCLL	L62;L67	NCDTLKEIL	L68;L34;L63;L67;L62;L35
3066	SEMVMCGGSL	L36	YFIKGLNN	L71;L72	NEEIAIILA	L42;L38;L46;L37;L40;L29
3067	SEPVLKGVKLHY	L41	YFITDAQTG	L71;L72	NEFACVVA	L46;L29;L25;L37;L42;L38
3068	SEVGPEHS	L29	YFNKKDWY	L71;L72	NEKTHVQL	L23;L25;L37;L29;L33;L45
3069	SEVVLKKLKK	L41	YFPLQSYG	L62;L71	NFKDQVIL	L62;L71;L72;L67;L66;L23
3070	SEYDYVIFTQTT	L41	YFTSDYYQLY	L12;L14	NFNKDFYDF	L8;L9;L49;L12;L62;L72
3071	SEYKGPIT	L29	YFVLTSHTVM	L71;L72	NFYEPQII	L48;L62;L25;L71;L7

[0972]

						2;L47
3072	SEYTGNYQ	L45	YFYTSKTT	L71;L72	NGDSEVVL	L63;L68;L62;L67;L35;L28
3073	SFDLGDELG	L62	YGRSGETL	L23;L59	NIDYDCVSF	L68;L63;L62;L49;L34;L5
3074	SFDNFKFV	L62	YHKNNKSWM	L28;L58	NKGEDIQLL	L64;L34;L44;L66;L35;L27
3075	SFDNFKFVC	L62	YHNESGLKTIL	L28;L34	NLDSCKRVL	L23;L63;L68;L5;L62;L32
3076	SFDVLKSE	L62	YHYQECVRG	L34;L28	NLDYIINL	L74;L62;L68;L5;L63;L1
3077	SFDVLKSED	L62	YIDIGNYT	L1;L68	NLYDKLVSS	L23;L3;L43;L4;L2;L5
3078	SFGPLVRKIF	L9	YIICISTKH	L11;L43	NMMVTNNTF	L34;L9;L8;L71;L72;L26
3079	SFKEELDKYF	L9	YIKWPWYIW	L43;L16	NNELSPVAL	L68;L35;L67;L62;L28;L25
3080	SFLGRYMSA	L71	YILFTRFF	L60;L59	NPTIQKDVL	L23;L39;L32;L31;L56;L22
3081	SFLPGVYSVIY	L12	YIWLGFIAG	L67;L59	NRQFHQKLL	L64;L66;L35;L30;L34;L25
3082	SFVSEETGTLI	L8	YKGPITDVFY	L27;L12	NRYFRLTL	L25;L35;L66;L65;L64;L28
3083	SFYVYSRVKNL	L71	YKHWPQIAQ	L27;L43	NSASFSTF	L70;L54;L55;L59;L58;L53
3084	SGARSKQRR	L19	YKLDGVVC	L27;L44	NSHEGKTFY	L43;L1;L14;L18;L58;L26
3085	SGETLGVLV	L63	YKLDGVVCT	L44;L27	NVAFNVVNK	L19;L7;L6;L13;L17;L20
3086	SGFAAYSR	L15	YKSVNITF	L27;L66	NVYADSFVIR	L19;L17;L7;L21;L15;L6
3087	SGFAAYSRYR	L15	YLGGMSYY	L1;L43	NYYKKDNSY	L71;L72;L66;L14;L12;L8
3088	SGFRKMAF	L29	YLKHGGGVA	L51;L3	PANSIVCRF	L58;L49;L54;L43;L70;L69
3089	SGINASVV	L48	YLKRRVVFN	L3;L23	PVYSFLPGV	L3;L20;L4;L11;L5;L2
30	SGNLLLDKR	L15	YLPQNAVV	L57;L	PYNMRVIHF	L9;L8;L72;

[0973]

[0974]

90				5		L71;L66;L62
3091	SGVTFQSAV	L48	YLPQNAVVK	L57;L6	QALLKTVQF	L33;L52;L31;L53;L27;L59
3092	SGVTFQSAVKR	L19	YLPYPDPSR	L5;L57	QEGVLTAVV	L42;L45;L38;L37;L36;L40
3093	SGVVTTVMF	L49	YLPYPDPSRI	L5;L57	QELYSPIFL	L36;L41;L40;L37;L29;L45
3094	SGWTAGAAA	L51	YLQPRTFLLK	L6;L7	QESFGGASC	L40;L42;L38;L36;L41;L45
3095	SGWTAGAAAY	L14	YLYFIKGLNNL	L2;L4	QEVFAQVKQ	L40;L41;L36;L38;L37;L46
3096	SGWTAGAAAYY	L14	YMLTYNKV	L48;L47	QLIKVTLVFL	L2;L4;L3;L5;L74;L20
3097	SHEGKTFY	L1	YMPYFFTLLL	L57;L5	QPGQTFSVL	L22;L39;L56;L32;L65;L31
3098	SHFAIGLA	L28	YNVTQAFGR	L19;L17	QPYRVVVLSF	L31;L22;L49;L47;L39;L32
3099	SHGKQVVSD	L35	YNYEPLTQD	L46;L43	QQGEVPVSI	L24;L44;L34;L48;L35;L28
3100	SHKPPISFP	L28	YPANSIVCRF	L49;L31	QSINFVRII	L55;L70;L69;L64;L48;L73
3101	SHKPPISFPL	L28	YPDKVFRSSVL	L32;L22	QSTQLGIEF	L53;L55;L52;L54;L58;L26
3102	SHLLLVAAGL	L40	YPGQGLNGY	L49;L31	QYGRSGETL	L9;L72;L8;L71;L66;L34
3103	SHNIALIWNV	L28	YPIIGDELK	L49;L32	QYLNTLTL	L72;L71;L9;L8;L66;L48
3104	SHQSDIEVTG	L34	YPKCDRAM	L39;L32	RAFGEYSHV	L58;L69;L24;L70;L13;L73
3105	SHSQLGGLHLLI	L34	YPLECIKD	L50;L47	RAGKASCTL	L53;L54;L44;L56;L58;L61
3106	SHTVMPLSAPTL	L28	YPNASFDNFKF	L31;L49	RDLICAQKF	L33;L55;L53;L8;L37;L54
3107	SHVVAFNTLLF	L34	YPPDEDEEE	L49;L32	RDLYDKLQF	L33;L65;L53;L16;L8;L52
31	SIAATRGATV	L3	YPQVNGLTS	L50;L	REAVGTNLP	L38;L42;L

[0975]

08				49		46;L45;L36;L37
3109	SIDAFKLNIKL	L68	YPSARIVY	L31;L22	REEAIRHV	L45;L37;L33;L38;L48;L42
3110	SIFSRTLETA	L3	YPSARIVYTA	L50;L51	REETGLLMP	L38;L42;L46;L36;L37;L45
3111	SIIKTIQPRV	L48	YPTLNISDEF	L31;L49	REFLTRNP	L33;L46;L38;L37;L45;L48
3112	SIISNEKQEI	L24	YQHEETIYN	L26;L24	REHEHEIA	L38;L46;L37;L42;L29;L33
3113	SIKWADNNCY	L14	YQLRARSV	L48;L25	RENNRVVI	L37;L45;L36;L33;L48;L29
3114	SINFVRII	L48	YQTSNFRV	L24;L48	RFFYVLGL	L71;L72;L65;L33;L48;L62
3115	SINFVRIIM	L39	YRAFDIYND	L65;L30	RFLYIIKL	L8;L33;L72;L71;L62;L48
3116	SIPCSVCL	L57	YRARAGEAA	L35;L46	RFPNITNL	L72;L62;L71;L57;L8;L9
3117	SIVRFPNI	L48	YRIGNYKLN	L30;L64	RIAGHHLGR	L21;L15;L6;L19;L7;L17
3118	SIWNLDYII	L24	YRLYLDAYNM	L30;L66	RISNCVADY	L14;L18;L26;L16;L6;L12
3119	SKFPLKLR	L15	YRRATRRI	L48;L64	RLQSLQTYV	L2;L4;L24;L5;L3;L13
3120	SKFPLKLRG	L44	YRSLPGVF	L66;L35	RLSFKELLV	L24;L73;L2;L18;L4;L3
3121	SKFYGGWHN	L27	YRSLPGVFC	L35;L30	RLSFKELLVY	L18;L6;L12;L14;L16;L26
3122	SKFYGGWHNM	L27	YSDVENPH	L1;L68	RLTLGVYDY	L14;L26;L18;L16;L12;L27
3123	SKFYGGWHNML	L44	YSDVENPHLMG	L1;L18	RMYIFFASFY	L14;L27;L18;L26;L6;L12
3124	SKGRLIIRE	L44	YSFLPGVYSV	L50;L20	RNAGIVGVL	L44;L65;L73;L56;L39;L69
3125	SKHTPINL	L66	YSGVVTTVMF	L53;L43	RPDTRYVL	L39;L22;L56;L32;L65;L63
3126	SKILGLPTQ	L27	YSHLLLVA	L50;L59	RPQIGVVREF	L39;L56;L22;L49;L3

						1;L65
3127	SKLIEYTDF	L27	YSSANNCTFEY	L1;L18	RSAAKKNNL	L53;L73;L54;L44;L56;L16
3128	SKLINIIIWF	L27	YSTAALGV	L73;L48	RSEKSYEL	L55;L54;L63;L65;L18;L53
3129	SKLINIIIWFL	L44	YSTGSNVFQTR	L17;L19	RSVSPKLFI	L73;L55;L53;L54;L24;L65
3130	SKLWAQCVQL	L44	YSVLYNSASF	L43;L60	RTATKAYNV	L73;L13;L18;L20;L53;L21
3131	SKQRRPQGL	L44	YSYATHSD	L48;L43	RVKNLNSSR	L15;L21;L13;L17;L16;L14
3132	SKRSFIEDLL	L44	YSYATHSDKF	L54;L58	RVLSNLNL	L54;L74;L56;L16;L73;L55
3133	SKRVDFCGK	L13	YTACSHAAV	L20;L70	RVQPTESIVRF	L54;L16;L52;L53;L26;L14
3134	SKSPIQYI	L64	YTFEKGDY	L1;L14	RVVISSDVL	L53;L54;L65;L56;L26;L44
3135	SKSPIQYID	L44	YTKVDGVDV	L58;L70	RYMNSQGLL	L8;L9;L72;L71;L14;L62
3136	SKTPEEHF	L27	YTMADLVYAL	L20;L67	SAEVAVKMF	L63;L58;L49;L68;L70;L31
3137	SKVGGNYNYL	L44	YTNSFTRGVYY	L1;L12	SAIGKIQDSL	L67;L61;L32;L10;L58;L60
3138	SKVVKVTIDY	L27	YTPHTVLQAV	L57;L5	SAKPPPGDQF	L43;L58;L26;L52;L11;L53
3139	SLAATVRLQA	L3	YTQLCQYL	L60;L70	SALGKLQDV	L58;L24;L69;L70;L4;L64
3140	SLAGSYKDW	L10	YTVEEAKTVLK	L7;L19	SALNHTKKW	L52;L69;L49;L54;L10;L70
3141	SLATVAYF	L74	YTVSCLPF	L59;L60	SANLAATKM	L58;L63;L31;L68;L32;L70
3142	SLDNVLST	L68	YVDNNFCGPDGY	L1;L18	SDIDITFL	L74;L37;L33;L65;L29;L25
3143	SLEIPRRNV	L13	YVDNSSLT	L1;L63	SEETGTLIV	L45;L38;L42;L37;L36;L46
3144	SLENVAFNVV	L5	YVDTPNNT	L68;L1	SEIIGYKA	L38;L46;L42;L37;L2

[0976]

[0977]

						9;L45
3145	SLKEGQIN	L43	YVFIKRSD	L65;L23	SEYCRHGTC	L25;L33;L46;L45;L37;L38
3146	SLKVPATVS	L43	YVFTGYRV	L20;L48	SEYKGPITDV	L45;L37;L36;L42;L46;L24
3147	SLLLCRMNSR	L21	YVFTGYRVT	L10;L69	SFDLGDEL	L62;L68;L67;L71;L63;L72
3148	SLLMPILTLT	L6	YVGYLQPRTF	L65;L55	SFIEDLLF	L8;L9;L62;L72;L71;L12
3149	SLLMPILTLTR	L21	YVKPGGTSSG	L43;L10	SFKEELDKY	L12;L14;L13;L11;L10;L26
3150	SLLSKGRL	L74	YVLGLAAI	L59;L67	SFKELLVYA	L13;L3;L51;L42;L17;L15
3151	SLLSKGRLII	L16	YVRNLQHR	L17;L15	SFSASTSAF	L72;L71;L9;L62;L12;L8
3152	SLNGVTLIG	L6	YVTQQLIRA	L50;L46	SGLDSLDTY	L14;L27;L12;L26;L16;L52
3153	SLPFGWLI	L57	YWVPRASAN	L71;L61	SIIKTIQPR	L19;L21;L15;L7;L17;L11
3154	SLPFGWLIVGV	L5	YWVPRASANI	L9;L8	SIINNTVY	L26;L43;L58;L29;L59;L14
3155	SLPSYAAFAT	L57	YYHKNNKSWM	L71;L72	SIKNFKSVLY	L12;L43;L14;L13;L58;L26
3156	SLPVLQVR	L57	YYKLGASQ	L71;L72	SINFVRIIMR	L21;L19;L15;L7;L17;L6
3157	SLPVLQVRD	L5	YYPDKVFRSSV	L71;L72	SLAATVRL	L74;L56;L4;L2;L44;L3
3158	SLQTYVTQQ	L4	YYPDKVFRSSVL	L71;L72	SLFDMSKF	L26;L11;L27;L16;L10;L43
3159	SLQTYVTQQL	L4	YYQLYSTQ	L71;L72	SLNVAKSEF	L43;L26;L62;L16;L57;L72
3160	SLRCGACIRR	L21	YYSDSPCESH	L72;L71	SLPFGWLIV	L57;L24;L5;L3;L2;L64
3161	SLRVCVDTVR	L21	YYTSNPTTFHL	L8;L9	SLREVRTIKV	L3;L2;L13;L5;L4;L24
3162	SLSEQLRKQI	L3	YYVWKSYV	L71;L72	SLSHRFYRL	L4;L23;L5;L2;L74;L3
31	SLSGFKLK	L6	AAGLEAPFL	L12;L	SLVKPSFYV	L26;L12;L

63			Y	18;L14	Y	27;L14;L16;L10
3164	SLSGFKLKD	L24	AAVINGDRW	L54;L52;L49	SPRRARSV	L48;L51;L39;L22;L23;L47
3165	SLSSTASALGK	L6	AAVYRINWI	L69;L70;L64	SPRWYFYYL	L39;L22;L32;L56;L65;L13
3166	SLVVRCSF	L43	ACFVLAAVYR	L15;L21;L7	SPVALRQM	L56;L39;L22;L32;L51;L31
3167	SLWVYKQFDTY	L18	ACPLIAAV	L57;L33;L48	SQDLSVVSK	L7;L68;L35;L27;L28;L63
3168	SMATNYDLSV	L3	ACWHHSIGF	L33;L27;L26	SRTLSYYKL	L35;L30;L25;L66;L34;L64
3169	SMDNSPNLA	L62	ADKYVRNL	L33;L65;L37	SRYWEPEFY	L30;L66;L65;L64;L12;L14
3170	SMDNSPNLAW	L68	ADSNGTITV	L33;L37;L24	SSPDDQIGYY	L11;L14;L18;L43;L1;L10
3171	SMKYFVKI	L48	AEETRKLMP	L38;L42;L46	STASALGKL	L10;L20;L11;L58;L53;L73
3172	SMMGFKMNYQV	L2	AEGSRGGSQA	L46;L42;L38	STFEEAAL	L20;L67;L59;L28;L61;L60
3173	SMQGAVDINK	L7	AEILLIIMRT	L41;L40;L45	STQLGIEF	L59;L72;L60;L71;L53;L26
3174	SNGTHWFVTQR	L19	AEIRASANLAA	L38;L42;L46	STQWSLFFF	L53;L58;L7;L52;L12;L9
3175	SNGTITVEEL	L65	AEIVDTVSALV	L38;L40;L36	SVLLFLAF	L59;L33;L23;L29;L12;L60
3176	SNHDLYCQV	L13	AELEGIQYGR	L40;L15;L41	SVLYNSASF	L12;L16;L10;L26;L11;L52
3177	SNLKPFER	L17	AENVTGLF	L33;L29;L40	SYATHSDKF	L9;L8;L71;L72;L66;L12
3178	SNNLDSKV	L48	AENVTGLFKD	L42;L40;L41	SYFTEQPIDL	L72;L71;L9;L65;L66;L8
3179	SNPTTFHL	L57	AEVAVKMFDA	L42;L46;L38	SYFTSDYY	L71;L72;L14;L12;L65;L66
3180	SNSGSDVL	L65	AFGEYSHV	L62;L72;L71	SYFTSDYYQL	L8;L9;L71;L72;L66;L65
31	SNVANYQKV	L73	AFGEYSHV	L72;L	SYGADLKSF	L9;L72;L8;

[0978]

81			V	71;L42		L71;L66;L10
3182	SNYLKRRVVF	L27	AFGEYSHVVAF	L71;L72;L9	TAPHGHVM	L57;L63;L70;L32;L59;L66
3183	SNYSGVVTTV	L3	AFGLVAEW	L71;L72;L62	TAVLRQWL	L70;L60;L67;L59;L74;L61
3184	SPCESHGKQVV	L39	AFHQECSL	L71;L72;L62	TEAFEKMVSL	L36;L37;L40;L41;L38;L45
3185	SPFELEDFIP	L32	AFLCLFLL	L8;L71;L72	TESKPSVEQ	L38;L36;L45;L46;L37;L42
3186	SPFELEDFIPM	L31	AFLCLFLLP	L12;L42;L8	TEVLTEEVVL	L36;L37;L40;L41;L44;L65
3187	SPFVMMSAPPA	L50	AFNVVNKGHF	L9;L62;L72	TEVPVAIHAD	L40;L37;L38;L41;L29;L36
3188	SPISEHDY	L49	AFQTVKPGNF	L72;L9;L71	TFDNLKTLL	L62;L68;L63;L8;L34;L9
3189	SPNECNQM	L39	AFVNLKQLPF	L12;L71;L72	TFEYVSQPF	L62;L72;L9;L8;L71;L12
3190	SPNFSKLINII	L39	AFVVFLLV	L48;L62;L73	TIAFGGCVF	L43;L26;L10;L58;L28;L11
3191	SPRRARSVAS	L22	AFVVFLLVTL	L71;L72;L8	TIYSLLLCR	L17;L6;L19;L15;L7;L21
3192	SPTKLNDLCF	L49	AGFSLWVYK	L7;L6;L13	TLAILTAL	L23;L3;L25;L59;L4;L74
3193	SPYNSQNA	L51	AGLPYGANK	L7;L13;L6	TLIGDCATV	L3;L2;L4;L24;L5;L20
3194	SQAWQPGV	L48	AHFPREGV	L28;L33;L25	TLIVNSVLLF	L12;L9;L6;L26;L8;L16
3195	SQAWQPGVAM	L28	AHFPREGVFV	L28;L34;L35	TLKSFTVEK	L13;L43;L6;L21;L17;L7
3196	SQDLSVVS	L68	AHGFELTSM	L28;L34;L35	TLQAIASEF	L26;L72;L12;L16;L9;L14
3197	SQGLVASI	L48	AIDGGVTRD	L63;L18;L68	TLQCIMLVY	L26;L14;L12;L18;L6;L16
3198	SQGSEYDYV	L24	AIGLALYY	L18;L1;L12	TLVPQEHYV	L2;L5;L4;L3;L20;L64
31	SQHTMLVKQ	L24	AIHADQLTP	L46;L	TPCSFGGVS	L51;L50;L

[0979]

99				42;L38	V	39;L22;L32;L56
3200	SQLMCQPI	L48	AIILASFSA	L38;L42;L46	TPKDHIGTR	L17;L51;L39;L49;L15;L19
3201	SQLMCQPIL	L44	AILTALRL	L74;L73;L60	TPKYKFVRI	L39;L23;L47;L49;L51;L32
3202	SQLMCQPILL	L44	AISAKNRAR	L21;L15;L7	TQDHVDIL	L63;L35;L68;L62;L28;L34
3203	SQMEIDFL	L44	AISMWALII	L73;L24;L69	TQWSLFFFL	L44;L24;L34;L4;L35;L8
3204	SQNAVASKIL	L44	AIVVTCLAYY	L14;L12;L18	TQYEYGTED	L27;L43;L24;L26;L48;L65
3205	SQPFLMDL	L57	AKPPPGDQF	L27;L66;L9	TRVLSNLNL	L35;L25;L34;L30;L64;L66
3206	SQQTVGQQD	L24	AKSHNIAL	L44;L66;L35	TSHKLVLSV	L73;L70;L24;L69;L48;L64
3207	SQWLTNIFGTVY	L27	AKYTQLCQY	L27;L14;L26	TSMKYFVKI	L73;L55;L48;L24;L53;L20
3208	SQYSLRLID	L24	ALAPNMMV	L2;L3;L4	TTAYANSVF	L53;L52;L10;L54;L70;L58
3209	SRGGSQAS	L65	ALAYYNTTK	L6;L7;L21	TTDPSFLGRY	L1;L18;L14;L10;L11;L12
3210	SRGGSQASS	L65	ALCTFLLNK	L6;L7;L13	TTITVNVL	L70;L55;L67;L28;L69;L35
3211	SRGGSQASSR	L30	ALDISASI	L68;L63;L62	TTIVNGVRR	L19;L17;L15;L21;L7;L11
3212	SRIGMEVT	L35	ALGVLMSNL	L4;L3;L74	TTLEETKFL	L53;L55;L73;L4;L10;L60
3213	SRIIPARARV	L30	ALILAYCNK	L13;L7;L6	TVLPPLLTD	L6;L7;L51;L16;L4;L12
3214	SRIKASMPTTI	L34	ALKYLPIDK	L13;L6;L7	TVREVLSDR	L15;L17;L19;L21;L11;L6
3215	SRILGAGCFV	L30	ALLADKFPVL	L2;L4;L5	TYASQGLVA	L46;L8;L51;L9;L72;L38
3216	SRLDKVEAEV	L30	ALLEDEFTP	L2;L4;L16	TYNLWNTF	L62;L9;L72;L8;L71;L33
32	SRLSFKELLV	L30	ALLKTVQFC	L4;L2	VADYSVLYN	L68;L67;L

[0980]

17				4;L2		63;L1;L74;L18
3218	SRLSFKELLVY	L30	ALLTLQQIEL	L4;L2;L44	VAFELWAKR	L19;L17;L15;L21;L7;L69
3219	SRNLQEFKP	L30	ALNLGETF	L26;L27;L23	VAGDSGFAAY	L59;L14;L12;L31;L43;L18
3220	SRNLQEFKPR	L30	ALNNIINNAR	L21;L15;L6	VAGGIVAI	L67;L70;L47;L68;L74;L69
3221	SRNSSRNST	L30	ALQDAYYRA	L2;L4;L5	VAIHADQL	L67;L74;L60;L61;L70;L59
3222	SRNSTPGSS	L30	ALVYDNKLK	L7;L6;L13	VDDPCPIHF	L62;L63;L74;L33;L68;L9
3223	SRNSTPGSSR	L30	AMQVESDDY	L14;L26;L18	VEAEVQIDRL	L36;L41;L40;L45;L37;L29
3224	SRNYIAQVDV	L30	AMRPNFTIK	L6;L13;L7	VEVEKGVL	L29;L37;L36;L45;L33;L25
3225	SRQRLTKY	L66	ANDPVGFTLK	L7;L6;L18	VEVEKGVLP	L38;L46;L42;L45;L36;L37
3226	SRQRLTKYTM	L30	ANNAAIVL	L73;L65;L71	VEYCPIFFI	L45;L37;L36;L47;L41;L40
3227	SRVKNLNSS	L30	APAHISTI	L47;L22;L39	VFAFPFTIY	L12;L72;L26;L71;L9;L31
3228	SRVKNLNSSR	L30	APHGVVFLHV	L51;L50;L22	VFITLCFTL	L8;L9;L72;L71;L62;L67
3229	SRVLGLKT	L25	APLVGTPV	L22;L51;L50	VFLLVTLAI	L71;L72;L8;L9;L48;L47
3230	SRVLGLKTLA	L30	APLVGTPVC	L22;L51;L31	VFLVLLPLV	L9;L47;L4;L48;L62;L8
3231	SRYWEPEFYE	L30	APTLVPQEH	L56;L22;L39	VFPPTSFGPL	L72;L9;L57;L71;L8;L62
3232	SRYWEPEFYEA	L30	AQALNTLVK	L7;L6;L27	VFVLWAHGF	L9;L8;L62;L72;L71;L12
3233	SRYWEPEFYEAM	L30	AQDGNAAI	L68;L63;L35	VGMQKYSTL	L23;L25;L57;L61;L8;L44
3234	SSAINRPQI	L48	AQKFNGLTVL	L44;L26;L27	VGTNLPLQL	L73;L69;L64;L44;L61;L67
32	SSDNIALLVQ	L18	AQPCSDKA	L26;L	VIGFLFLTW	L12;L16;L

[0981]

35			Y	27;L14		67;L9;L73;L52
3236	SSDVLVNN	L68	AQSFLNGF	L26;L33;L27	VLCNSQTSL	L57;L2;L5;L68;L3;L4
3237	SSEAFLIGC	L18	AQVLSEMVM	L28;L27;L44	VLPFNDGVY	L12;L26;L14;L57;L18;L1
3238	SSEAFLIGCNY	L1	ARDLICAQKF	L30;L34;L35	VLYYQNNVF	L26;L16;L27;L9;L8;L12
3239	SSEIIGYK	L1	ARKSAPLIEL	L66;L30;L56	VPANSTVLSF	L22;L31;L49;L39;L56;L9
3240	SSEIIGYKA	L42	ARLYYDSMSY	L30;L66;L65	VPGLPGTIL	L22;L39;L56;L31;L51;L47
3241	SSGDATTA	L65	ARSVSPKL	L66;L35;L28	VPLHGTIL	L56;L47;L22;L23;L39;L31
3242	SSGVVNPV	L48	ARTAPHGHVM	L30;L66;L35	VQAGNVQLR	L21;L15;L19;L24;L17;L7
3243	SSGVVNPVM	L70	ARTVAGVSI	L35;L30;L34	VQTIEVNSF	L26;L27;L9;L34;L8;L16
3244	SSGWTAGAAAY	L14	ARVECFDKF	L30;L66;L34	VRQCSGVTF	L66;L34;L30;L35;L9;L72
3245	SSIVITSG	L43	ASANLAATK	L7;L19;L13	VSEETGTL	L63;L68;L1;L60;L55;L62
3246	SSIVITSGD	L43	ASDTYACW	L54;L18;L1	VSEETGTLI	L63;L1;L18;L68;L55;L48
3247	SSKCVCSVI	L70	ASEFSSLPSY	L18;L1;L14	VSFLAHIQW	L52;L53;L54;L70;L69;L16
3248	SSKTPEEH	L43	ASFNYLKSP	L46;L69;L43	VSLLSVLL	L74;L55;L60;L53;L73;L48
3249	SSNFGAISS	L43	ASFRLFAR	L15;L21;L7	VSTGYHFREL	L60;L73;L55;L61;L59;L70
3250	SSNVANYQK	L7	ASFSASTSA	L46;L51;L43	VSTIQRKY	L55;L48;L52;L54;L14;L1
3251	SSPDDQIGYYR	L15	ASKIITLKK	L13;L7;L6	VTFFIYNKI	L20;L55;L53;L24;L70;L16
3252	SSQAWQPGV	L48	ASLKELLQN	L7;L73;L53	VTFGDDTVI	L53;L52;L70;L20;L55;L16
32	SSQGSEYD	L65	ASRELKVTF	L52;L	VTHSKGLYR	L15;L21;L

[0982]

53			F	53;L43		17;L7;L6;L19
3254	SSRVPDLL	L74	ATNVVIKV	L73;L48;L70	VTNNTFTL	L70;L60;L55;L54;L53;L73
3255	SSSEAFLI	L55	ATNVVIKVC	L73;L52;L70	VTNNTFTLK	L7;L6;L13;L21;L19;L15
3256	SSSEAFLIG	L73	ATTRQVVNV	L73;L20;L13	VTWFHAIHV	L73;L20;L13;L69;L70;L63
3257	SSSGWTAGAAAY	L14	AVDAAKAY	L18;L1;L14	VVIKVCEF	L58;L74;L43;L26;L59;L54
3258	SSSKTPEEHF	L53	AVFDKNLYDK	L7;L6;L13	VVIKVCEFQF	L8;L53;L12;L52;L26;L54
3259	SSSRSRNSSR	L19	AVFQSASK	L7;L13;L6	VVTTFDSEY	L26;L14;L12;L18;L58;L52
3260	SSTCMMCYK	L7	AVIKTLQPV	L24;L3;L5	VVVLSFEL	L60;L59;L67;L68;L74;L61
3261	SSTFNVPMEK	L7	AVKMFDAYV	L13;L3;L58	VWKSYVHVV	L70;L3;L69;L39;L58;L51
3262	SSVLHSTQ	L48	AVLDMCASLK	L6;L7;L13	VYMPASWVM	L71;L66;L9;L72;L8;L62
3263	SSVLHSTQD	L65	AVPYNMRVI	L64;L57;L10	VYSFLPGVY	L66;L14;L12;L72;L9;L71
3264	SSVLHSTQDLF	L52	AVRDPQTLEI	L43;L10;L6	VYYPDKVF	L9;L72;L66;L71;L8;L62
3265	SSVLNDIL	L67	AWYTERSEK	L13;L7;L6	VYYPDKVFR	L15;L17;L9;L21;L8;L72
3266	SSYSLFDMSK	L7	AYCCNIVNV	L13;L62;L72	WCKDGHVETF	L10;L43;L26;L11;L52;L16
3267	STASDTYAC	L7	AYKDYLASG	L66;L72;L15	WEIVKFIST	L46;L45;L37;L42;L29;L38
3268	STDGNKIADK	L7	AYKIEELF	L9;L62;L71	WLIINLVQM	L4;L11;L26;L3;L2;L5
3269	STEKSNIIRGW	L52	AYKTFPPTE	L66;L9;L13	WLSYFIASF	L16;L26;L12;L43;L10;L27
3270	STFISAARQGF	L16	AYNMMISAGF	L9;L72;L71	WLTNIFGTV	L24;L3;L5;L2;L20;L4
3271	STGSNVFQT	L7	AYRKVLLRK	L13;L6;L7	WPWYIWLGF	L49;L31;L39;L50;L22;L32

[0983]

[0984]

3272	STIQRKYK	L13	AYVNTFSST	L72;L71;L8	YACWHHSI	L47;L70;L59;L67;L68;L61
3273	STIQRKYKGI	L10	CAPLTVFF	L62;L59;L74	YAYLRKHF	L59;L70;L47;L58;L60;L69
3274	STKHFYWF	L58	CAYCCNIV	L47;L70;L69	YAYLRKHFSM	L61;L60;L59;L69;L67;L70
3275	STKHFYWFFSNY	L14	CEESSAKSA	L38;L42;L46	YECDIPIGA	L46;L38;L42;L37;L50;L36
3276	STNSRIKAS	L10	CEIVGGQIVT	L36;L42;L38	YELQTPFEI	L45;L36;L37;L40;L41;L8
3277	STQLGIEFLK	L7	CEKALKYLP	L42;L38;L46	YFPLQSYGF	L62;L9;L72;L71;L12;L8
3278	STQWSLFFFL	L20	CELYHYQEC	L33;L45;L38	YIAQVDVVNF	L58;L74;L12;L26;L10;L11
3279	STQYEYGTEDDY	L14	CESHGKQV	L45;L48;L37	YIDINGNL	L68;L63;L1;L62;L74;L60
3280	STSAFVETVK	L7	CGVDAVNLL	L64;L69;L8	YIFFASFY	L58;L59;L12;L1;L43;L26
3281	STSGRWVL	L70	CIDGALLTK	L7;L6;L68	YIICISTKHF	L11;L10;L58;L43;L60;L26
3282	STSHKLVLS	L20	CINGLMLL	L74;L73;L59	YIRKLHDEL	L67;L58;L59;L74;L23;L60
3283	SVAIKITEHSW	L52	CLDDRCIL	L62;L63;L68	YKTPPIKDF	L27;L66;L60;L9;L58;L43
3284	SVASQSIIA	L51	CLFLLPSL	L59;L4;L23	YLCFLAFLL	L4;L5;L2;L74;L1;L64
3285	SVCRLMKTI	L10	CLLNRYFRL	L4;L23;L2	YLFQHANL	L74;L23;L3;L2;L59;L4
3286	SVFNICQAVT	L20	CNDPFLGVY	L18;L1;L14	YLVSTQEF	L43;L59;L26;L27;L49;L74
3287	SVIDLLLD	L11	CNDPFLGVYY	L1;L18;L12	YLYFIKGL	L23;L3;L74;L4;L43;L2
3288	SVIDLLLDDFV	L20	CNLGGAVCR	L17;L15;L21	YQHEETIYNL	L34;L44;L4;L24;L35;L3
3289	SVLLFLAFVVF	L52	CPAVAKHDF	L49;L31;L39	YQIGGYTEK	L43;L27;L26;L24;L7;L58

[0985]

3290	SVLYYQNNV	L4	CSFGGVSV	L48;L70;L69	YQKVGMQKY	L26;L43;L58;L27;L14;L24
3291	SVLYYQNNVF	L16	CSHAAVDAL	L67;L61;L57	YQLYSTQL	L44;L27;L25;L35;L48;L28
3292	SVMLTNDNTSRY	L1	CSLSHRFYR	L15;L17;L21	YSHVVAFNTL	L60;L67;L61;L53;L59;L57
3293	SVNITFELDER	L15	CSMTDIAKK	L7;L13;L19	YSLLMPIL	L59;L74;L60;L61;L67;L47
3294	SVPWDTIAN	L57	CSTMTNRQF	L55;L54;L52	YSPIFLIV	L73;L47;L48;L59;L57;L67
3295	SVRVLQKA	L51	CTCGKQATKY	L11;L18;L14	YSTGSNVF	L59;L54;L58;L60;L70;L55
3296	SVSPKLFIRQ	L20	CTFEYVSQPF	L10;L16;L53	YTNSFTRGVY	L1;L14;L11;L10;L18;L12
3297	SVSSPDAVTA	L51	CTFTRSTNSR	L21;L19;L15	YVKPGGTSS	L43;L26;L58;L51;L11;L10
3298	SVTVKNGSI	L10	CTGSIPCSV	L20;L70;L73	YVVDDPCPIHF	L31;L60;L11;L12;L10;L58
3299	SVTVKNGSIHLY	L14	CVCSVIDLL	L20;L74;L5	YVWKSYVHV	L5;L24;L2;L20;L58;L63
3300	SVVLLSVLQ	L7	CVDTVRTNV	L63;L5;L68	YVYANGGKGF	L10;L11;L26;L58;L60;L12
3301	SVVNARLRA	L51	CVDTVRTNVY	L18;L1;L14	YYHTTDPSFL	L62;L72;L71;L9;L66;L8
3302	SVVNIQKEIDR	L19	CVRGTTVLLK	L6;L13;L7	YYNTTKGGRF	L8;L9;L71;L72;L62;L12
3303	SVVSKVVKVT	L10	CYFGLFCL	L72;L66;L71	YYPSARIV	L64;L71;L72;L66;L62;L47
3304	SVVSKVVKVTI	L20	CYFPLQSYGF	L8;L9;L12	AAGLEAPFL	L74;L61;L69;L70;L60;L63;L31
3305	SVYAWNRKRI	L10	DALCEKAL	L23;L25;L47	AAIMQLFF	L58;L74;L59;L69;L70;L54;L60
3306	SVYPVASPNEC	L7	DALCEKALKY	L31;L12;L11	ACPDGVKHVY	L14;L40;L71;L11;L41;L26;L66
3307	SWFTALTQ	L48	DAQSFLNRV	L47;L20;L70	AEASKKPRQ	L46;L36;L40;L42;L41;L45;L38

3308	SWNLREMLA	L42	DAYPLTKH	L47;L25;L11	AELEGIQYG	L40;L45;L41;L36;L42;L46;L37
3309	SWQTGDFVK	L7	DCLGDIAAR	L17;L19;L11	AEVQIDRL	L37;L36;L33;L29;L45;L41;L40
3310	SWQTGDFVKA	L42	DDLNQLTGY	L29;L11;L10	AFLLFLVL	L71;L72;L67;L59;L62;L23;L8
3311	SYELQTPFEI	L9	DEAGSKSP	L29;L46;L38	AFNTLLFLM	L62;L12;L9;L15;L71;L8;L72
3312	SYFAVHFIS	L66	DEFSSNVA	L25;L29;L46	AFVETVKGL	L72;L71;L8;L62;L41;L40;L9
3313	SYFTEQPID	L65	DEFSSNVANY	L29;L41;L40	AHIQWMVMF	L34;L28;L27;L35;L26;L8;L9
3314	SYFVVKRHT	L72	DELKINAA	L29;L25;L46	AIVMVTIML	L74;L44;L61;L60;L69;L5;L73
3315	SYREAACC	L72	DELKINAAC	L29;L40;L41	AIVSTIQRKY	L14;L10;L12;L40;L11;L41;L26
3316	SYREAACCH	L72	DERIDKVL	L29;L25;L23	ALDPLSETK	L5;L18;L1;L7;L2;L13;L6
3317	SYTTTIKPVTY	L12	DEVARDLSLQF	L41;L40;L29	ALDQAISMW	L18;L5;L1;L63;L68;L10;L16
3318	SYVGCHNKC	L8	DEWSMATYY	L29;L41;L40	ALLAVFQSA	L2;L46;L5;L4;L3;L24;L51
3319	SYVGCHNKCAY	L71	DFDTWFSQR	L17;L15;L19	ALSKGVHFV	L2;L3;L24;L4;L5;L64;L73
3320	SYYCKSHKP	L8	DFIDTKRGVY	L11;L10;L14	ALWEIQQV	L2;L24;L4;L3;L5;L48;L64
3321	SYYSLLMPIL	L9	DFNLVAMKY	L29;L12;L14	ASFSASTSAF	L26;L43;L16;L52;L10;L27;L54
3322	TACSHAAV	L70	DFQVTIAEI	L72;L62;L71	ASHMYCSFY	L18;L43;L14;L26;L1;L58;L70
3323	TACTDDNALAY	L31	DFTEERLKL	L8;L25;L9	ASLPFGWL	L74;L61;L73;L55;L59;L60;L67
3324	TADIVVFDE	L68	DFTEERLKLF	L9;L8;L10	ATATIPIQA	L7;L20;L69;L13;L3;L46;L42
3325	TAFVTNVNA	L50	DFVEIIKSQ	L10;L17;L11	ATVVIGTSKF	L52;L53;L10;L54;L11;L16;L26

[0986]

[0987]

3326	TAGAAAYYV	L70	DGISQYSLR	L19;L17;L11	AVAKHDFFKF	L12;L10;L11;L16;L53;L52;L54
3327	TALLTLQQI	L47	DGNKIADKY	L29;L14;L11	AYANRNRFL	L64;L72;L71;L9;L8;L66;L40
3328	TALLTLQQIEL	L67	DGVKHVYQL	L25;L29;L23	AYILFTRF	L9;L72;L8;L71;L62;L27;L12
3329	TALRLCAY	L59	DGYPLECI	L47;L25;L48	AYLRKHFSM	L71;L8;L72;L9;L66;L12;L33
3330	TANKWDLI	L47	DHSSSSDNI	L34;L28;L35	AYNVTQAF	L72;L71;L9;L62;L43;L33;L66
3331	TAQNSVRV	L70	DHSSSSDNIAL	L34;L28;L35	AYVDNSSL	L72;L71;L66;L8;L62;L9;L61
3332	TASALGKL	L74	DHVISTSHKL	L34;L35;L28	CANGQVFGL	L58;L70;L60;L32;L65;L69;L61
3333	TASALGKLQ	L49	DIAANTVIW	L10;L49;L19	CLTPVYSFL	L74;L5;L4;L2;L3;L61;L44
3334	TATIPIQA	L50	DIADTTDAV	L11;L20;L10	DAALALLL	L47;L74;L23;L25;L31;L67;L61
3335	TATIPIQASL	L61	DIADTTDAVR	L19;L11;L17	DAFKLNIKLL	L47;L32;L69;L10;L20;L74;L49
3336	TAYANSVFNI	L47	DIKDLPKEI	L10;L3;L23	DAPAHISTI	L47;L57;L10;L49;L70;L69;L11
3337	TAYNGYLTSS	L43	DKFTDGVCL	L44;L35;L25	DASGKPVPY	L49;L70;L58;L31;L69;L59;L43
3338	TCASEYTGNY	L14	DLATNNLVV	L2;L3;L11	DEVARDLSL	L25;L29;L41;L37;L36;L40;L23
3339	TCATTRQV	L48	DLDEWSMATYY	L1;L18;L11	DFSSEIIGY	L11;L12;L17;L10;L14;L29;L49
3340	TCATTRQVV	L28	DMFLGTCRR	L17;L19;L21	DFYDFAVSK	L17;L19;L13;L72;L71;L7;L6
3341	TCDWTNAGDY	L1	DMSKFPLKL	L73;L35;L74	DLKPVSEEV	L3;L23;L2;L20;L5;L43;L11
3342	TCFSTASDTY	L14	DMVPHISR	L25;L17;L19	DSAEVAVKM	L19;L20;L11;L53;L54;L29;L70
3343	TCGKQATKY	L14	DPFLGVYYH	L47;L29;L31	DTFCAGSTF	L10;L53;L11;L52;L16;L58;L54

[0988]

3344	TCTERLKL	L25	DPQTLEIL	L23;L25;L47	EANMDQESF	L49;L43;L54;L31;L10;L52;L32
3345	TDAQTGSSK	L19	DQFKHLIPL	L25;L44;L35	EAVGTNLPL	L67;L61;L20;L32;L60;L74;L31
3346	TDAVRDPQTL	L33	DRAMPNMLR	L19;L17;L30	EEAIRHVRA	L42;L46;L38;L25;L40;L29;L37
3347	TDFATSAC	L33	DRYPANSIVCR	L19;L30;L17	EEAIRHVRAW	L40;L41;L10;L42;L38;L29;L46
3348	TDFSRVSA	L46	DSFKEELDKY	L10;L11;L14	EEIAIILAS	L41;L40;L42;L46;L29;L20;L37
3349	TDFSSEIIGY	L27	DTANPKTPK	L19;L7;L6	EEIAIILASF	L40;L41;L10;L11;L29;L37;L20
3350	TDFVNEFY	L29	DTDFVNEFY	L1;L18;L12	EEVVENPTI	L41;L45;L40;L36;L29;L37;L42
3351	TDFVNEFYAY	L29	DTKFKTEGL	L23;L10;L11	EHYVRITGL	L25;L23;L28;L35;L34;L10;L11
3352	TDGNKIADKY	L14	DTLKNLSDR	L17;L19;L11	EPKLGSLVV	L51;L39;L47;L50;L22;L23;L42
3353	TDLEGNFY	L29	DTVRTNVY	L29;L11;L10	EQWNLVIGF	L27;L26;L34;L11;L10;L30;L24
3354	TDLMAAYV	L33	DTVRTNVYL	L20;L11;L53	EVTPSGTWL	L11;L10;L20;L74;L61;L60;L28
3355	TDLTKPYI	L33	DTYACWHHSI	L10;L25;L20	EYPIIGDEL	L9;L72;L71;L8;L66;L62;L57
3356	TDQSSYIV	L33	DVSSAINR	L19;L17;L21	FACVVADAV	L67;L59;L61;L50;L47;L70;L68
3357	TDYKHWPQIA	L46	DVSSAINRP	L11;L10;L19	FAFACPDGV	L58;L69;L47;L70;L20;L50;L67
3358	TECSNLLLQ	L41	DVTDVTQLYL	L20;L11;L10	FANKHADF	L59;L58;L74;L63;L60;L49;L70
3359	TEDDYQGKPLEF	L41	DVVAIDYKH	L11;L20;L19	FASEAARV	L70;L69;L47;L58;L63;L50;L64
3360	TEERLKLFDRY	L41	DVVAIDYKHY	L10;L11;L14	FAVHFISN	L59;L61;L67;L50;L60;L69;L70
3361	TEEVGHTD	L45	DVVNQNAQAL	L10;L20;L11	FAVHFISNSW	L49;L10;L54;L61;L52;L69;L31

[0989]

3362	TEEVGHTDLM	L36	DVVQEGVLT	L19;L11;L20	FAWWTAFV	L47;L70;L58;L59;L50;L69;L68
3363	TEEVGHTDLMA	L38	DVVRQCSGV	L11;L10;L20	FAWWTAFVT	L69;L32;L59;L67;L31;L50;L70
3364	TEEVVLKT	L45	DYTEISFML	L9;L8;L66	FFASFYYVW	L9;L8;L10;L12;L69;L54;L49
3365	TEEVVLKTG	L38	EAVEAPLV	L47;L20;L48	FFFLYENAF	L71;L72;L62;L59;L9;L12;L31
3366	TEGLCVDI	L45	EAVKTQFNY	L49;L11;L12	FIDTKRGVY	L1;L18;L58;L14;L63;L12;L68
3367	TEGLCVDIPGI	L41	EAYEQAVAN	L17;L19;L32	FIQQKLAL	L23;L59;L60;L61;L67;L74;L68
3368	TEHSWNAD	L46	ECAQVLSEM	L11;L10;L20	FITESKPSV	L2;L5;L4;L3;L61;L50;L58
3369	TEIYQAGST	L45	ECIKDLLAR	L17;L19;L11	FLARGIVFM	L74;L2;L3;L4;L69;L64;L11
3370	TEKSNIIRG	L45	EDDNLIDSY	L1;L18;L29	FLGRYMSAL	L57;L3;L74;L2;L4;L67;L61
3371	TEKWESGV	L45	EEAALCTF	L29;L41;L33	FLPGVYSV	L5;L57;L2;L3;L64;L4;L62
3372	TELEPPCR	L29	EEAKKVKP	L42;L46;L38	FPQSAPHGV	L50;L47;L32;L51;L39;L2;L22
3373	TEMLAKALR	L40	EEAKKVKPTV	L42;L37;L45	FPQSAPHGVVF	L31;L39;L22;L56;L50;L32;L49
3374	TEMLAKALRKV	L45	EEFEPSTQ	L29;L48;L25	FTIGTVTLK	L7;L19;L6;L17;L13;L58;L11
3375	TENLTKEG	L29	EEFEPSTQYEY	L41;L40;L29	FTTVDNINL	L53;L60;L68;L61;L20;L70;L58
3376	TERSEKSY	L29	EEKFKEGV	L45;L42;L23	FVDDIVKTD	L5;L68;L49;L32;L63;L60;L58
3377	TETDLTKG	L45	EEMLDNRAT	L40;L42;L41	FVDSDVETK	L68;L49;L63;L5;L67;L1;L7
3378	TEVNEFAC	L29	EEQEEDWLD	L42;L40;L38	FVFLVLLPLV	L20;L50;L47;L5;L2;L3;L4
3379	TEVPVAIH	L29	EERLKLFDRY	L29;L40;L41	FYLCFLAF	L72;L71;L9;L59;L66;L8;L62

[0990]

3380	TEVVGDIILKP	L38	EETFKLSY	L29;L41;L40	GAMDTTSY	L43;L59;L27;L26;L58;L70;L18
3381	TFDSEYCR	L62	EETGLLMPL	L41;L40;L20	GETLGVLV	L45;L48;L37;L36;L38;L46;L33
3382	TFDSEYCRH	L62	EETIYNLL	L29;L25;L45	GETLGVLVP	L46;L38;L42;L37;L45;L36;L41
3383	TFEEAALC	L62	EETIYNLLK	L42;L41;L40	GEVPVSIIN	L36;L37;L46;L38;L29;L45;L41
3384	TFELDERI	L62	EEVGHTDL	L25;L29;L37	GLEAPFLYL	L5;L6;L2;L1;L18;L4;L74
3385	TFFIYNKI	L48	EEVLSEARQH	L41;L40;L29	GLLPPKNSI	L24;L2;L4;L16;L23;L44;L5
3386	TFFIYNKIV	L48	EFLTRNPAW	L9;L71;L8	GSKSPIQY	L55;L70;L43;L26;L13;L58;L27
3387	TFFIYNKIVD	L65	EHVNNSYEC	L35;L34;L28	GSLPINVIV	L73;L24;L69;L52;L20;L70;L2
3388	TFFKLVNK	L17	EIDFLELAM	L68;L1;L67	GVDIAANTV	L68;L63;L5;L28;L18;L24;L45
3389	TFFPDLNGD	L8	EIDPKLDNYY	L1;L11;L18	GVKDCVVL	L23;L39;L67;L26;L44;L56;L13
3390	TFHLDGEV	L62	EILDITPCSF	L10;L11;L16	GYQPYRVVVL	L72;L71;L65;L66;L9;L8;L44
3391	TFHLDGEVITF	L8	EIPRRNVATL	L10;L57;L11	HEHEIAWYT	L29;L37;L38;L45;L41;L40;L36
3392	TFKVSIWNLDY	L12	EIVGGQIVT	L20;L10;L19	HHWLLLTI	L48;L34;L35;L47;L25;L28;L24
3393	TFLKKDAPYI	L8	EIVKFISTC	L10;L11;L19	HPTQAPTHL	L56;L32;L22;L49;L39;L31;L50
3394	TFNGECPNFV	L62	EKTHVQLSL	L44;L35;L20	HSYGADLKSF	L10;L53;L52;L43;L26;L58;L54
3395	TFNGECPNFVF	L8	ELAMDEFIER	L19;L17;L21	HTTDPSFLGR	L19;L17;L21;L15;L7;L11;L6
3396	TFNVPMEK	L62	ELEGIQYGR	L17;L19;L21	HVGEIPVAYR	L19;L21;L17;L15;L11;L20;L6
3397	TFSSTFNVP	L8	ELPTGVHAG	L11;L57;L10	IAIAMACL	L61;L60;L59;L74;L70;L67;L47

[0991]

3398	TFTYASALW	L9	ELSPVALR	L19;L17;L21	IAIVMVTI	L47;L48;L70;L59;L68;L61;L69
3399	TFVTHSKGLYR	L17	ELVIGAVILR	L19;L17;L21	IAKKPTETI	L43;L70;L49;L47;L53;L52;L58
3400	TGDFVKATC	L68	ELYSPIFL	L74;L23;L20	IATVREVL	L59;L61;L60;L67;L68;L70;L23
3401	TGDLQPLEQ	L68	ELYSPIFLIV	L20;L11;L24	IAWNSNNL	L47;L68;L60;L61;L63;L70;L74
3402	TGDSCNNY	L1	ENPDILRV	L48;L11;L20	IEVNSFSGY	L29;L41;L40;L46;L26;L27;L45
3403	TGDSCNNYM	L63	EPEEHVQIH	L49;L32;L31	IEYPIIGDEL	L36;L67;L37;L29;L45;L41;L40
3404	TGKIADYNY	L14	EPEEHVQIHTI	L49;L39;L32	IFLEGETL	L72;L71;L8;L9;L62;L67;L25
3405	TGLLMPLKA	L50	EPEYFNSV	L50;L23;L47	IIIGGAKL	L60;L74;L61;L63;L58;L67;L59
3406	TGLYPTLNI	L8	EQPYVFIKR	L19;L17;L15	IINLIIKNL	L60;L4;L39;L64;L73;L58;L5
3407	TGNTLQCI	L48	EQYVFCTV	L48;L24;L25	IPTNFTISV	L50;L51;L47;L39;L22;L32;L56
3408	TGNYQCGHY	L14	ERDISTEI	L35;L25;L34	IPVAYRKVL	L39;L32;L22;L56;L31;L47;L25
3409	TGQAITVTP	L38	ERLKLFDRY	L30;L14;L12	ISDYDYYRY	L1;L18;L54;L14;L53;L52;L49
3410	TGRLQSLQTY	L26	ERYKLEGYAF	L30;L35;L34	ITLATCELY	L18;L12;L52;L1;L54;L14;L16
3411	TGYRVTKN	L48	ESGLKTILR	L17;L19;L21	ITREVGFVV	L13;L20;L53;L70;L73;L58;L39
3412	THDVSSAINR	L34	ESLVPGFNEK	L19;L17;L7	IVDTVSALV	L5;L63;L62;L68;L18;L1;L20
3413	THDVSSAINRP	L34	ESNKKFLPF	L10;L11;L73	KAGGTTEML	L74;L67;L54;L58;L70;L65;L63
3414	THGLNLEEA	L28	ESVQTFFKL	L20;L10;L11	KCSAYTVEL	L44;L56;L73;L65;L66;L16;L39
3415	THSDKFTDG	L35	ETAQNSVRV	L20;L11;L10	KEGSSVEL	L37;L33;L36;L45;L65;L56;L44

[0992]

3416	THWFVTQRN	L34	ETAQNSVRVL	L10;L20;L11	KEIKESVQT	L38;L37;L36;L46;L42;L45;L44
3417	THWFVTQRNF	L34	ETFKLSYGI	L20;L10;L11	KESPFELED	L65;L38;L42;L45;L46;L36;L37
3418	TIAEILLIIM	L20	ETGTLIVNS	L17;L20;L19	KFLTENLLLY	L12;L14;L8;L18;L13;L6;L52
3419	TIAKNTVKSV	L3	ETIYNLLKD	L11;L20;L10	KKNNLPFKL	L44;L66;L73;L16;L64;L27;L4
3420	TIANYAKPF	L43	ETKAIVSTIQR	L17;L19;L21	KLFAAETL	L55;L16;L54;L44;L24;L23;L4
3421	TIATYCTGSI	L10	ETKCTLKSF	L10;L11;L52	KLFDRYFKYW	L16;L6;L52;L3;L13;L21;L10
3422	TIAYIICISTK	L19	ETKFLTENL	L20;L11;L10	KLMGHFAWW	L16;L54;L6;L21;L10;L3;L14
3423	TIDGSSGVVN	L68	ETLKATEETF	L53;L52;L10	KNTCDGTTF	L53;L54;L55;L9;L26;L27;L8
3424	TIEYPIIGDEL	L67	ETLPTEVL	L25;L23;L20	KPREQIDGY	L14;L26;L49;L27;L31;L18;L16
3425	TIGPDMFL	L74	ETSNSFDVL	L20;L10;L67	KRGDKSVYY	L65;L66;L30;L64;L14;L12;L18
3426	TIKKPNELSR	L17	EVAKNLNES	L20;L10;L11	KSREETGLL	L55;L53;L13;L73;L14;L54;L52
3427	TIKVFTTVD	L43	EVAKNLNESL	L20;L10;L11	KTFPPTEPK	L13;L6;L7;L16;L21;L54;L52
3428	TILGSALL	L74	EVARDLSLQ	L20;L11;L10	KTSVDCTMY	L18;L53;L54;L14;L16;L52;L1
3429	TILRKGGRTI	L10	EVARDLSLQF	L11;L10;L20	KVQIGEYTF	L16;L53;L54;L26;L55;L52;L14
3430	TILTSLLV	L48	EVFAQVKQIY	L11;L10;L12	KVYYGNAL	L67;L59;L55;L60;L56;L61;L71
3431	TILTSLLVLV	L4	EVGPEHSL	L20;L67;L23	KYDFTEERL	L62;L63;L9;L8;L68;L34;L36
3432	TIQRKYKGI	L10	EVGPEHSLAEY	L11;L14;L10	LADKFPVLH	L63;L74;L68;L49;L32;L62;L1
3433	TISVTTEI	L48	EVLSEARQH	L11;L17;L10	LAHIQWMVM	L70;L61;L59;L32;L47;L69;L31

[0993]

3434	TITVEELKK	L7	EVNSFSGYL	L11;L20;L10	LASHMYCSF	L43;L49;L32;L59;L58;L31;L70
3435	TIYNLLKD	L48	EVNSFSGYLK	L19;L17;L7	LAVFDKNLY	L31;L49;L12;L52;L1;L18;L58
3436	TIYSLLLC	L48	EVQELYSPI	L10;L20;L11	LAWLYAAVI	L47;L68;L67;L31;L50;L70;L59
3437	TKAIVSTI	L48	EVTGDSCNNY	L11;L10;L14	LCLTPVYSF	L8;L9;L52;L12;L31;L16;L65
3438	TKAIVSTIQR	L19	EVVENPTIQKD	L11;L19;L10	LEILQKEKV	L45;L38;L37;L46;L29;L36;L42
3439	TKFKTEGL	L27	EVVGDIIL	L74;L20;L67	LEIPRRNV	L45;L48;L38;L37;L29;L46;L25
3440	TKFLTENLLL	L44	EVVLKKLKK	L19;L11;L7	LESELVIGA	L42;L46;L38;L37;L29;L41;L50
3441	TKFLTENLLLY	L27	EVVLKTGDL	L11;L10;L20	LFLAFVVF	L72;L9;L71;L62;L8;L59;L47
3442	TKGGRFVL	L66	EWFLAYIL	L25;L23;L35	LHKPIVWHV	L3;L28;L64;L69;L70;L58;L4
3443	TKGSLPINV	L64	EWSMATYYL	L20;L34;L9	LHPDSATL	L57;L28;L35;L66;L71;L72;L62
3444	TKGTLEPEY	L66	EYADVFHLYL	L8;L9;L20	LLDDFVEI	L5;L68;L62;L63;L2;L1;L67
3445	TKHFYWFFSNY	L27	EYCPIFFIT	L8;L9;L17	LLDKRTTCF	L63;L62;L1;L5;L74;L68;L49
3446	TKIKPHNSH	L27	EYKGPITDVF	L9;L8;L10	LLNKHIDAY	L26;L43;L18;L14;L12;L1;L16
3447	TKMSECVL	L44	FACPDGVKHVY	L31;L52;L49	LLTPLGIDL	L74;L56;L5;L61;L2;L4;L64
3448	TKNSKVQIGEY	L14	FADDLNQLTGY	L1;L18;L31	LLYDANYFL	L2;L4;L5;L61;L3;L74;L68
3449	TKRFDNPVL	L44	FAFPFTIYSLLL	L61;L31;L74	LPFAMGIIA	L50;L51;L31;L47;L56;L32;L22
3450	TKTSVDCTM	L32	FAMGIIAMS	L58;L69;L70	LPFGWLIVG	L50;L31;L47;L51;L32;L56;L39
3451	TKTSVDCTMY	L27	FAMGIIAMSAF	L31;L58;L61	LPFGWLIVGV	L50;L51;L47;L56;L31;L3;L20

[0994]

3452	TKYTMADLVY	L27	FAMMFVKHK	L69;L70;L59	LPIGINITRF	L31;L49;L32;L11;L50;L56;L39
3453	TLACFVLAAVY	L14	FAQDGNAA	L50;L59;L61	LPTGTLLVD	L49;L51;L32;L50;L31;L65;L56
3454	TLADAGFIKQ	L2	FAQVKQIY	L59;L70;L31	LRANSAVKL	L64;L35;L66;L30;L34;L28;L25
3455	TLAILTALRL	L4	FARTRSMWSF	L58;L43;L59	LRPDTRYVL	L66;L65;L64;L35;L57;L5;L25
3456	TLDNQDLN	L1	FASVYAWNR	L17;L19;L15	LSDRELHL	L63;L1;L68;L74;L60;L62;L67
3457	TLEETKFLT	L1	FAVHFISNSWL	L67;L61;L60	LSLPVLQVR	L15;L52;L17;L55;L21;L53;L7
3458	TLETAQNSV	L2	FCALILAY	L59;L1;L31	LVIGAVILR	L19;L21;L7;L17;L15;L6;L20
3459	TLKEILVTYN	L3	FCDLKGKYV	L62;L63;L68	LVSDIDITFL	L20;L5;L4;L60;L31;L74;L3
3460	TLKGVEAVM	L14	FCGVDAVNL	L74;L62;L34	LYYPSARI	L47;L9;L62;L48;L8;L71;L72
3461	TLKQGEIKDA	L3	FCLEASFNYL	L60;L61;L67	LYYPSARIVY	L71;L72;L12;L27;L66;L14;L31
3462	TLKSFTVE	L23	FCNDPFLGVY	L14;L31;L59	MAAYVDNSSL	L61;L32;L67;L31;L70;L20;L60
3463	TLLALHRSYL	L4	FCSQHTMLV	L64;L73;L58	MADSNGTITV	L63;L32;L68;L49;L70;L50;L18
3464	TLLFLMSF	L23	FDNLKTLL	L33;L23;L62	MEVTPSGTW	L40;L41;L46;L29;L36;L49;L45
3465	TLLLQLCTFTR	L21	FEHIVYGDF	L29;L41;L40	MFVKHKHAF	L71;L8;L72;L49;L9;L33;L29
3466	TLLTKGTL	L23	FEYYHTTDP	L46;L38;L42	MHANYIFWR	L19;L17;L21;L34;L15;L7;L35
3467	TLNDFNLVAMK	L6	FFAQDGNAA	L72;L71;L50	MLDMYSVML	L5;L62;L68;L63;L74;L2;L1
3468	TLPKGFYAE	L57	FFFAQDGNAA	L71;L72;L50	MLVYCFLGY	L12;L6;L26;L10;L11;L1;L18
3469	TLPKGIMM	L57	FFFLYENAFL	L72;L62;L71	MSNLGMPSY	L59;L43;L1;L18;L14;L52;L70

[0995]

3470	TLPKGIMMN	L57	FFKLVNKF	L62;L72;L71	MVMCGGSLY	L11;L14;L26;L18;L10;L1;L12
3471	TLPTEVLTEEV	L5	FFKLVNKFL	L62;L72;L71	MVTNNTFTL	L20;L60;L16;L32;L61;L56;L10
3472	TLVKQLSSN	L10	FFLYENAF	L71;L72;L62	NAGIVGVLTL	L67;L31;L32;L49;L69;L61;L68
3473	TLVPQEHY	L26	FFPDLNGD	L71;L62;L72	NAQALNTL	L70;L59;L25;L67;L47;L60;L23
3474	TLVTMPLGYV	L3	FFPDLNGDVV	L72;L71;L62	NATRFASVY	L70;L31;L69;L58;L59;L14;L49
3475	TLYCIDGALL	L2	FFSNVTWFH	L72;L12;L71	NCYLATAL	L25;L23;L71;L72;L28;L67;L35
3476	TMADLVYA	L3	FFTYICGF	L62;L72;L71	NFGAISSVL	L72;L71;L8;L9;L28;L35;L62
3477	TMLFTMLR	L17	FFYVLGLAAI	L71;L72;L62	NFNQHEVLL	L62;L8;L71;L9;L34;L64;L72
3478	TMLVKQGDDY	L14	FGDDTVIE	L62;L63;L68	NLLLLFVTV	L2;L4;L5;L24;L50;L23;L3
3479	TMPLGYVTH	L57	FGPLVRKI	L47;L48;L64	NLVAVPTGY	L12;L26;L6;L14;L10;L27;L11
3480	TNDNTSRYW	L49	FGWLIVGV	L47;L48;L50	NPAWRKAVF	L39;L49;L23;L22;L31;L32;L56
3481	TNDVSFLAH	L68	FHLDGEVI	L35;L34;L28	NTCDGTTFTY	L11;L18;L10;L1;L16;L14;L12
3482	TNGDFLHF	L65	FIAGLIAIVM	L69;L58;L67	NTVKSVGKF	L11;L10;L53;L54;L58;L49;L52
3483	TNGTKRFD	L65	FIASFRLFAR	L17;L19;L21	NVVIKVCEF	L10;L11;L23;L49;L26;L58;L29
3484	TNGVGYQPY	L43	FIEDLLFNK	L7;L19;L6	NVVTTKIAL	L23;L32;L20;L67;L56;L60;L74
3485	TNIFGTVY	L26	FIKQYGDCL	L58;L67;L60	NYAKPFLNK	L13;L17;L7;L8;L9;L6;L19
3486	TNIFGTVYEK	L19	FIRQEEVQEL	L3;L58;L10	PSKPSKRSF	L43;L55;L52;L65;L26;L53;L58
3487	TNMFTPLI	L48	FKEGVEFL	L62;L63;L68	PYRVVVLSF	L9;L72;L66;L8;L65;L71;L43

[0996]

3488	TNNVAFQTV	L73	FKLNIKLL	L66;L64;L44	QAVGACVL	L67;L70;L61;L69;L74;L60;L55
3489	TNSFTRGVY	L14	FKVSIWNL	L66;L74;L44	QEFKPRSQM	L29;L36;L45;L46;L37;L33;L41
3490	TNSPRRAR	L17	FLELAMDEF	L62;L1;L68	QEYADVFHL	L36;L37;L41;L40;L29;L33;L45
3491	TNSSPDDQI	L34	FLFVAAIF	L59;L62;L74	QFAPSASAF	L72;L71;L9;L28;L62;L12;L8
3492	TNVLEGSVA	L46	FLHFLPRV	L2;L4;L3	QLSLPVLQV	L4;L3;L24;L2;L5;L28;L73
3493	TPAFDKSA	L51	FLHVTYVPA	L43;L2;L50	QSADAQSF	L55;L54;L43;L53;L70;L52;L59
3494	TPEANMDQES	L32	FLKRGDKSVY	L43;L26;L14	QSRNLQEF	L59;L43;L55;L53;L26;L58;L52
3495	TPGDSSSGW	L49	FLLFLVLIML	L2;L4;L74	QTFFKLVNK	L7;L13;L6;L19;L15;L21;L17
3496	TPGSSRGTSP	L51	FLLLSVCL	L74;L23;L62	QWSLFFFLY	L12;L40;L41;L1;L18;L29;L14
3497	TPKDHIGT	L51	FLQSINFV	L2;L4;L3	RAKVGILCI	L24;L70;L69;L53;L55;L52;L49
3498	TPKDHIGTRNPA	L51	FLQSINFVRI	L5;L2;L4	RELGVVHNQ	L33;L36;L37;L41;L40;L38;L42
3499	TPKYKFVR	L23	FLRDGWEI	L43;L59;L2	REVGFVVP	L38;L46;L37;L42;L45;L29;L65
3500	TPKYKFVRIQ	L39	FLTWICLL	L74;L64;L23	RFDNPVLPF	L62;L8;L9;L72;L71;L12;L68

[0997] 表1B.肽和等位基因

[0998]

	第 1 组	第 1 组	第 2 组	第 2 组
	肽	等位基因	肽	等位基因
1	RFLYIIKLI	L8;L24;L48;L9;L55;L13;L40	NLSDRVVFV	L2;L3;L4;L64;L5;L20;L23;L69;L24;L73
2	RLQSLQTY	L26;L14;L18;L16;L27;L55;L24	NLYDKLVSSF	L10;L11;L16;L26;L43;L71;L3;L72;L12;L27
3	RLRAKHYVY	L26;L18;L16;L14;L27;L13;L12	NNAAIVLQL	L20;L35;L73;L64;L28;L69;L3;L34;L31;L41
4	RLYECLYRN	L24;L4;L16;L6;L2;L3;L21	NRFLYIIKL	L35;L64;L66;L25;L30;L65;L34;L29;L69;L28
5	RNIKPVPEV	L73;L24;L13;L4;L	NRFNVAIT	L19;L30;L66;L35;L17;L

		3;L51;L48	R	25;L34;L21;L15;L64
6	RTILGSAL	L60;L55;L61;L59;L71;L72;L54	NYNYLYRLF	L8;L9;L66;L62;L64;L71;L12;L72;L40;L41
7	RVFSAVGNICY	L16;L14;L6;L18;L52;L54;L7	PTDNYITTY	L18;L1;L10;L11;L16;L53;L54;L14;L58;L12
8	RVVRSIFSR	L15;L21;L7;L19;L17;L6;L16	QAWQPGVAM	L61;L31;L67;L32;L68;L43;L59;L22;L70;L63
9	RVYANLGER	L21;L15;L6;L7;L17;L19;L14	QEILGTVSW	L40;L41;L29;L42;L38;L45;L46;L36;L37;L52
10	RYWEPEFY	L72;L71;L65;L14;L62;L66;L12	QLIKVTLVF	L26;L9;L27;L16;L8;L11;L12;L10;L43;L74
11	SAFFGMSRI	L47;L70;L69;L49;L24;L20;L10	QLYLGGMSY	L43;L26;L27;L6;L14;L1;L16;L18;L12;L11
12	SASKIITLK	L19;L7;L6;L17;L58;L49;L13	QPYRVVVL	L56;L47;L39;L22;L23;L32;L25;L48;L65;L31
13	SEARQHLKD	L42;L41;L46;L45;L37;L38;L29	QSADAQSFL	L73;L70;L20;L58;L61;L60;L53;L69;L74;L55
14	SEDKRAKV	L45;L37;L33;L38;L63;L42;L29	QTIEVNSF	L54;L55;L11;L53;L10;L52;L29;L26;L70;L72
15	SEFRVYSSA	L46;L42;L38;L37;L29;L41;L45	RIIPARARV	L73;L24;L3;L5;L4;L13;L20;L14;L16;L58
16	SEKQVEQKI	L45;L37;L24;L36;L41;L40;L42	RLFARTRSM	L16;L33;L27;L21;L3;L6;L24;L13;L14;L26
17	SELVIGAV	L33;L29;L48;L37;L45;L25;L46	RLITGRLQSL	L3;L4;L16;L24;L44;L2;L10;L56;L26;L53
18	SELVIGAVIL	L36;L37;L40;L41;L29;L44;L45	RQEEVQELY	L27;L18;L26;L14;L1;L54;L16;L24;L12;L44
19	SEYKGPITD	L37;L45;L46;L29;L36;L42;L38	RQWLPTGTL	L44;L27;L26;L24;L16;L68;L33;L56;L22;L48
20	SFKKGAKLL	L8;L13;L39;L72;L71;L9;L62	RTTNGDFLHF	L16;L52;L53;L54;L18;L10;L8;L12;L73;L9
21	SHVVAFNTL	L34;L28;L35;L60;L44;L61;L8	RVVVLSFEL	L53;L56;L44;L16;L54;L60;L73;L55;L20;L65
22	SLLSKGRLI	L4;L24;L55;L2;L8;L23;L16	RVYSTGSNVF	L16;L54;L26;L27;L53;L65;L52;L11;L8;L14
23	SLRPDTRYV	L3;L13;L2;L4;L43;L64;L5	RYLALYNKY	L14;L12;L8;L13;L71;L72;L16;L9;L30;L27
24	SPDDQIGYY	L49;L31;L1;L18;L14;L12;L11	SAGFSLWVY	L58;L59;L69;L31;L14;L70;L43;L12;L18;L52
25	SPSGVYQCA	L51;L49;L39;L56;L50;L22;L32	SASVYYSQL	L70;L60;L61;L58;L74;L67;L57;L69;L59;L43
26	SQSIIAYTM	L24;L28;L35;L26;L34;L44;L29	SEYDYVIFT	L42;L46;L45;L37;L41;L38;L36;L29;L40;L69
27	SRLSFKELL	L30;L34;L35;L65;L25;L64;L66	SIKNFKSVL	L23;L58;L43;L39;L26;L56;L69;L3;L13;L10
28	SRVLGLKTL	L25;L64;L30;L35;L66;L34;L28	SLINTLNDL	L4;L3;L2;L74;L5;L24;L8;L57;L26;L11
29	STTTNIVTR	L19;L21;L7;L17;L15;L11;L52	SLYVNKHAF	L43;L26;L16;L23;L12;L49;L27;L59;L72;L11
30	SVIYLYLTFY	L12;L11;L14;L6;L7;L10;L58	SNFGAISSV	L3;L28;L69;L20;L51;L4;L70;L64;L58;L73
31	SVKGLQPSV	L13;L51;L58;L20;L39;L3;L5	SSFKWDLTAF	L53;L16;L10;L43;L26;L27;L58;L59;L52;L54
32	SVRVVTTF	L26;L43;L58;L29;	SSRLSFKE	L59;L60;L13;L73;L39;L

[0999]

[1000]

		L23;L52;L59	L	57;L58;L27;L61;L68
33	SVTTEILPV	L20;L24;L13;L3;L7;L4;L11	STAALGVLM	L58;L20;L19;L7;L53;L21;L12;L52;L11;L70
34	SVYAWNRKR	L7;L21;L15;L17;L19;L6;L11	STFEEAALC	L7;L19;L14;L20;L13;L53;L11;L12;L21;L52
35	SWMESEFRVY	L27;L14;L10;L26;L40;L41;L29	STKHFYWFF	L58;L43;L53;L13;L10;L11;L52;L12;L70;L69
36	SWVMRIMTW	L49;L10;L69;L8;L54;L9;L25	SVFNICQAV	L24;L20;L13;L3;L64;L58;L4;L69;L5;L28
37	SYFAVHFI	L48;L71;L72;L64;L9;L47;L62	SYIVDSVTV	L72;L71;L28;L13;L9;L8;L38;L62;L35;L45
38	SYFVVKRHTF	L8;L71;L72;L9;L16;L12;L52	TASWFTAL	L67;L59;L61;L60;L57;L74;L68;L23;L70;L32
39	TEIDPKLDN	L46;L41;L36;L45;L38;L37;L40	TEVVGDIIL	L36;L37;L29;L41;L38;L40;L45;L32;L25;L34
40	TEMLAKAL	L33;L29;L25;L37;L45;L23;L40	TFFKLVNKF	L8;L9;L29;L72;L12;L62;L49;L71;L16;L34
41	TETDLTKGP	L46;L38;L42;L41;L40;L45;L37	TGYHFREL	L23;L59;L65;L25;L48;L61;L55;L47;L64;L66
42	TEVLTEEVV	L45;L36;L37;L38;L29;L46;L42	TPFEIKLAK	L31;L50;L49;L19;L7;L6;L32;L51;L56;L13
43	TGVEHVTFF	L69;L8;L65;L33;L9;L29;L49	TPKGPKVKY	L31;L49;L39;L26;L51;L65;L14;L56;L13;L12
44	THLSVDTKF	L34;L8;L35;L28;L27;L9;L12	TRFQTLLAL	L35;L25;L65;L64;L30;L34;L66;L28;L4;L3
45	TIKGTHHWL	L23;L39;L58;L67;L60;L10;L74	TSVVLLSVL	L69;L73;L70;L53;L60;L61;L67;L59;L55;L64
46	TIQITISSF	L26;L10;L28;L43;L16;L72;L39	TTIKPVTY	L54;L55;L58;L26;L70;L52;L29;L69;L53;L43
47	TLLALHRSY	L12;L14;L16;L27;L26;L10;L55	TTKGGRFVL	L70;L65;L16;L53;L39;L55;L69;L10;L20;L58
48	TLPVNVAF	L57;L62;L26;L71;L72;L43;L23	TVEEAKTVL	L63;L68;L32;L39;L23;L31;L62;L56;L67;L34
49	TNGDFLHFL	L65;L73;L4;L64;L20;L34;L69	TVNVLAWLY	L12;L14;L18;L1;L31;L26;L52;L55;L6;L16
50	TNLPLQLGF	L12;L8;L52;L41;L9;L40;L16	TVYDDGARR	L19;L17;L15;L21;L11;L6;L7;L20;L14;L10
51	TPAFDKSAF	L31;L49;L22;L32;L39;L56;L23	TVYDPLQPEL	L67;L20;L60;L28;L61;L5;L2;L4;L6;L13
52	TPGSGVPVV	L47;L51;L39;L32;L50;L22;L56	VAAGLEAPF	L58;L31;L74;L70;L43;L49;L12;L59;L52;L53
53	TQLGIEFLKR	L15;L7;L17;L21;L30;L19;L6	VAKNLNESL	L43;L67;L70;L58;L69;L53;L68;L60;L61;L56
54	TQSRNLQEF	L26;L34;L58;L24;L27;L8;L35	VCINGLMLL	L8;L34;L9;L74;L61;L69;L73;L60;L4;L59
55	TRFASVYAW	L35;L25;L65;L30;L34;L66;L16	VGYLQPRTF	L55;L27;L47;L26;L52;L69;L9;L48;L59;L65
56	TRFFYVLGL	L65;L35;L30;L25;L64;L66;L34	VLDWLEEKF	L5;L62;L63;L68;L1;L9;L12;L49;L74;L18
57	TSFGPLVRK	L7;L6;L19;L13;L20;L17;L15	VLLPLTQY	L26;L59;L27;L43;L6;L14;L12;L1;L4;L18
58	TSKTTVASL	L65;L70;L23;L57;L10;L58;L39	VLYENQKLI	L48;L3;L2;L24;L5;L16;L55;L64;L4;L9
59	TSLSGFKLK	L7;L13;L19;L17;L	VPWDTIA	L49;L31;L43;L14;L12;L

[1001]

		6;L15;L55	NY	65;L51;L47;L18;L27
60	TTAAKLMVV	L20;L73;L70;L69;L3;L10;L58	VSDADSTL	L63;L68;L62;L60;L1;L67;L74;L55;L61;L54
61	TTADIVVFD	L20;L19;L64;L69;L7;L17;L65	VSDIDYVPL	L68;L63;L67;L1;L60;L74;L62;L53;L43;L61
62	TTIKPVTYK	L13;L7;L19;L6;L17;L20;L15	VTANVNALL	L20;L53;L70;L73;L54;L58;L60;L1;L52;L61
63	TTYPGQGLNGY	L11;L14;L1;L18;L6;L16;L10	VTVYSHLLL	L73;L60;L61;L67;L70;L53;L1;L8;L20;L69
64	TVATSRTLSY	L10;L18;L11;L12;L6;L14;L26	VVAIDYKHY	L26;L14;L11;L10;L18;L52;L43;L12;L1;L58
65	TVIEVQGYK	L7;L13;L6;L19;L20;L14;L11	VVDSYYSLL	L63;L68;L5;L74;L1;L62;L67;L18;L60;L58
66	TVKPGNFNK	L7;L13;L19;L17;L15;L6;L21	VVFLHVTY	L26;L29;L59;L27;L12;L52;L18;L54;L31;L58
67	TYTGAIKL	L62;L72;L66;L71;L8;L64;L9	WLIVGVALL	L74;L3;L2;L4;L5;L20;L16;L34;L62;L28
68	VAIDYKHY	L43;L58;L70;L59;L69;L14;L26	WLMWLIINL	L4;L2;L5;L74;L3;L64;L13;L65;L20;L69
69	VANGDSEVV	L58;L70;L49;L32;L68;L43;L67	WTAGAAAYY	L14;L11;L58;L1;L18;L12;L10;L54;L70;L52
70	VAVPTGYVD	L49;L61;L67;L32;L60;L70;L54	YANRNRFL	L60;L61;L70;L58;L74;L59;L64;L63;L68;L55
71	VELGTEVNEF	L41;L40;L8;L36;L9;L29;L37	YANRNRFLY	L58;L12;L1;L59;L70;L49;L69;L31;L18;L14
72	VENPDILRVY	L40;L41;L29;L14;L26;L52;L27	YCNKTVGEL	L65;L32;L58;L74;L57;L66;L62;L61;L71;L72
73	VEVQPQLEM	L36;L29;L45;L37;L46;L38;L41	YENFNQHEV	L45;L37;L38;L42;L46;L29;L48;L33;L36;L73
74	VFLFVAAIF	L72;L62;L9;L12;L8;L71;L31	YGDFSHSQL	L68;L63;L62;L28;L60;L67;L61;L34;L57;L1
75	VFNGVSFSTF	L8;L9;L62;L72;L71;L26;L12	YLNSTNVTI	L2;L4;L24;L5;L3;L34;L49;L16;L44;L8
76	VINGDRWFL	L58;L60;L16;L73;L74;L4;L63	YLTNDVSFL	L74;L4;L2;L3;L5;L64;L57;L61;L62;L44
77	VIPDYNTY	L43;L66;L26;L57;L59;L72;L71	YMPYFFTLL	L57;L5;L64;L67;L62;L9;L66;L8;L59;L74
78	VKNGSIHLY	L14;L27;L66;L18;L12;L26;L58	YPLECIKDL	L32;L39;L47;L31;L56;L23;L22;L25;L50;L49
79	VLSEARQHL	L4;L2;L5;L57;L16;L3;L9	YSDVENPHL	L68;L63;L60;L1;L74;L61;L62;L34;L5;L54
80	VLTEEVVLK	L7;L6;L13;L2;L19;L4;L21	YSKHTPINL	L74;L58;L70;L60;L69;L43;L61;L67;L73;L64
81	VLVPHVGEI	L3;L5;L4;L2;L74;L49;L69	YTNDKACPL	L61;L73;L60;L70;L43;L58;L59;L72;L57;L71
82	VLYNSASF	L43;L26;L27;L72;L59;L71;L62	YVRNLQHRL	L58;L20;L4;L10;L67;L11;L60;L5;L44;L39
83	VPANSTVL	L22;L56;L39;L47;L25;L51;L31	AASGNLLL	L74;L70;L67;L61;L73;L69;L60;L68;L58;L64;L63
84	VPHISRQRL	L56;L39;L22;L32;L49;L31;L25	AEAELAKNV	L45;L46;L42;L38;L37;L40;L41;L36;L33;L29;L24
85	VSLDNVLSTF	L53;L52;L54;L8;L16;L9;L59	AIMQLFFSY	L12;L26;L7;L6;L14;L16;L18;L10;L40;L27;L1
86	VTDVTQLY	L18;L1;L54;L62;L	ALYNKYK	L43;L10;L16;L26;L69;L

[1002]

		63;L52;L68	YF	27;L12;L11;L9;L3;L6
87	VTFQSAVKR	L19;L7;L15;L21;L17;L6;L52	ANGDSEVVL	L44;L67;L65;L35;L73;L66;L34;L28;L36;L69;L56
88	VTIAEILL	L74;L73;L70;L60;L53;L67;L55	AQNSVRVL	L65;L44;L48;L27;L64;L35;L55;L26;L73;L24;L69
89	VVDDPCPIHFY	L18;L14;L1;L12;L11;L5;L6	ASFDNFKFV	L73;L70;L69;L13;L45;L58;L48;L64;L20;L3;L24
90	VVFVLWAHGF	L16;L12;L26;L52;L53;L11;L31	ASLPFGWLI	L55;L53;L52;L73;L48;L54;L24;L7;L8;L16;L69
91	VVIGTSKF	L58;L26;L74;L11;L54;L63;L60	ATLPKGIMM	L73;L7;L13;L6;L53;L70;L52;L61;L60;L58;L69
92	VVRIKIVQM	L13;L26;L11;L58;L43;L39;L23	AVINGDRWF	L10;L11;L26;L52;L55;L16;L58;L27;L14;L43;L53
93	VYEKLKPVL	L9;L8;L66;L62;L72;L71;L63	DLNETLVTM	L11;L4;L23;L2;L5;L49;L3;L10;L62;L32;L26
94	VYYTSNPTTF	L8;L9;L71;L72;L62;L12;L66	EPVLKGVKL	L23;L56;L39;L32;L22;L49;L31;L50;L25;L20;L11
95	WADNNCYL	L68;L63;L74;L67;L62;L60;L70	ETTADIVVF	L11;L10;L53;L20;L52;L54;L31;L49;L9;L19;L70
96	WKYPQVNGL	L27;L44;L64;L25;L28;L66;L3	FACPDGVKH	L59;L43;L58;L49;L31;L67;L32;L69;L70;L61;L68
97	WLDDVVYC	L62;L5;L63;L68;L74;L1;L2	FAIGLALY	L59;L58;L69;L70;L12;L31;L14;L74;L43;L49;L1
98	WLIVGVAL	L23;L61;L59;L71;L43;L72;L74	FAYTKRNVI	L70;L69;L47;L59;L61;L67;L58;L64;L32;L49;L68
99	WLPTGTLLV	L5;L24;L2;L57;L64;L3;L4	FFSYFAVHF	L62;L72;L71;L12;L9;L59;L58;L66;L69;L8;L31
100	YEKLKPVL	L23;L37;L29;L33;L45;L36;L25	FLAFVVFL	L74;L2;L62;L64;L3;L4;L68;L23;L69;L61;L20
101	YENQKLIAN	L46;L29;L37;L45;L38;L42;L33	FLWLLWPVTL	L2;L5;L62;L3;L67;L68;L4;L74;L44;L57;L69
102	YFLQSINF	L71;L72;L9;L8;L62;L12;L33	FLYENAFL	L74;L2;L62;L61;L68;L59;L5;L3;L4;L57;L63
103	YFMRFRRAF	L71;L72;L59;L9;L12;L8;L62	FNPETNILL	L64;L57;L5;L62;L66;L67;L74;L68;L63;L71;L61
104	YFRLTLGVY	L72;L27;L14;L71;L12;L26;L59	FSLWVYKQF	L60;L59;L53;L52;L55;L58;L43;L61;L70;L69;L10
105	YFYTSKTTV	L71;L72;L45;L62;L48;L46;L47	FSYFAVHFI	L70;L69;L73;L47;L64;L55;L61;L68;L74;L67;L20
106	YGADLKSF	L59;L43;L23;L27;L26;L69;L66	FVFKNIDGY	L58;L26;L11;L10;L12;L16;L14;L49;L31;L1;L18
107	YHTTDPSFL	L28;L34;L74;L35;L44;L60;L61	GGAPTKVTF	L27;L26;L44;L65;L54;L49;L52;L34;L53;L9;L8
108	YIKWPWYIWL	L43;L60;L13;L58;L39;L67;L68	GLFCLLNRY	L12;L26;L6;L14;L27;L18;L16;L4;L10;L11;L3
109	YLDAYNMMI	L5;L68;L1;L2;L34;L24;L63	GVVFLHVTY	L26;L12;L27;L7;L52;L14;L49;L13;L31;L18;L10
110	YLEGSVRVV	L3;L2;L64;L24;L5;L63;L4	GYKSVNITF	L8;L9;L66;L13;L26;L27;L12;L72;L53;L71;L52
111	YMPYFFTL	L57;L66;L5;L59;L67;L47;L71	HLKDGTCGL	L43;L3;L11;L10;L2;L26;L13;L23;L4;L44;L16
112	YPVASPNEC	L49;L32;L31;L50;L51;L47;L22	IAIVMVTIM	L70;L69;L61;L59;L32;L67;L74;L31;L60;L58;L47
113	YTNSFTRGV	L73;L58;L64;L70;	IANYAKPF	L61;L60;L58;L63;L59;L

[1003]

		L11;L48;L3	L	74;L68;L70;L73;L31;L47
114	YWFFSNYL	L62;L71;L72;L60;L61;L74;L59	IFFITGNTL	L72;L71;L8;L9;L62;L28;L48;L34;L25;L61;L67
115	YYKKDNSYF	L8;L9;L58;L72;L71;L66;L12	IIWFLLLSV	L5;L4;L24;L73;L3;L50;L2;L47;L67;L18;L69
116	YYPDKVFRS	L66;L8;L12;L9;L72;L64;L71	IKWPWYIWL	L44;L66;L27;L64;L74;L25;L61;L67;L65;L69;L60
117	AAAYYVGYL	L74;L69;L67;L70;L58;L61;L64;L60	ISTKHFYWF	L53;L54;L55;L8;L52;L59;L73;L74;L9;L58;L60
118	AALQIPFAM	L61;L31;L67;L12;L32;L60;L70;L69	ITILDGISQY	L11;L18;L10;L14;L52;L1;L26;L53;L12;L16;L27
119	AAYYVGYL	L74;L67;L69;L70;L61;L58;L59;L60	IYNDKVAGF	L72;L9;L8;L62;L71;L66;L12;L26;L11;L43;L58
120	AEILLIIM	L29;L37;L33;L45;L36;L42;L46;L38	KACPLIAAV	L69;L70;L73;L3;L67;L58;L5;L51;L64;L20;L50
121	AEIPKEEVK	L36;L37;L42;L38;L46;L45;L40;L41	KENSYTTTI	L45;L37;L36;L38;L48;L24;L46;L41;L8;L42;L33
122	AEIPKEEVKP	L46;L38;L42;L36;L37;L40;L41;L45	KFTDGVCLF	L8;L9;L54;L62;L72;L16;L12;L71;L52;L53;L14
123	AHFPREGVF	L27;L28;L34;L35;L33;L69;L26;L44	KIEELFYSY	L18;L14;L16;L12;L1;L26;L13;L54;L27;L5;L6
124	AIVVTCLAY	L43;L12;L26;L18;L6;L14;L59;L16	KLKPVLDWL	L3;L5;L4;L16;L2;L13;L74;L26;L14;L53;L39
125	ALEPLVDL	L62;L23;L63;L74;L68;L4;L5;L1	KMFDAYVNTF	L16;L53;L26;L54;L9;L52;L8;L27;L3;L72;L71
126	ALLSDLQDL	L4;L2;L24;L5;L3;L16;L44;L74	LADKFPVL	L68;L63;L67;L74;L61;L60;L47;L59;L32;L70;L62
127	AQKFNGLTV	L24;L48;L26;L3;L58;L13;L27;L45	LIISVTSNY	L26;L43;L58;L14;L11;L12;L6;L18;L10;L1;L59
128	AQTGIAVL	L44;L35;L27;L28;L24;L26;L25;L48	LLLDDFVEI	L2;L5;L4;L24;L3;L8;L16;L9;L67;L47;L49
129	ASIKNFKSV	L73;L48;L46;L70;L69;L58;L45;L13	LPPAYTNSF	L31;L39;L49;L22;L47;L32;L56;L72;L71;L57;L9
130	ASQSIIAY	L18;L43;L26;L1;L70;L14;L27;L59	LQTPFEIKL	L44;L64;L69;L74;L28;L24;L58;L73;L26;L35;L34
131	AVHECFVKR	L15;L21;L7;L19;L17;L6;L13;L11	LRSDVLLPL	L66;L64;L30;L35;L34;L65;L67;L59;L25;L61;L4
132	AVITREVGF	L26;L10;L11;L58;L52;L12;L54;L16	LTKHPNQEY	L43;L58;L26;L13;L70;L12;L1;L52;L14;L53;L18
133	AYKIEELFY	L12;L14;L72;L13;L65;L71;L66;L26	LVRDLPQGF	L58;L52;L26;L43;L12;L16;L49;L11;L53;L10;L31
134	CANDPVGF	L58;L59;L43;L62;L70;L54;L49;L69	MSAPPAQY	L70;L54;L1;L18;L59;L43;L69;L14;L58;L26;L55
135	CEIVGGQIV	L45;L37;L38;L36;L42;L46;L29;L24	NATNVVIKV	L20;L70;L69;L64;L47;L58;L24;L73;L49;L50;L19
136	CESHGKQVV	L37;L45;L42;L38;L24;L46;L36;L29	NSIAIPTNF	L58;L54;L53;L52;L70;L9;L74;L69;L60;L55;L49
137	CPDGVKHVY	L31;L49;L32;L65;L14;L18;L39;L1	QPTESIVRF	L49;L31;L56;L39;L32;L22;L34;L11;L50;L9;L29
138	DEFIERYKL	L29;L37;L25;L36;L41;L40;L45;L33	RAMPNMLRI	L73;L69;L24;L54;L47;L70;L52;L53;L55;L8;L49
139	DEFTPFDVV	L29;L45;L37;L46;L47;L25;L36;L42	REHEHEIAW	L38;L33;L46;L42;L37;L41;L40;L29;L36;L45;L54
140	DLNGDVVA	L10;L49;L3;L4;L2;	REHEHEIA	L14;L29;L41;L40;L38;L

[1004]

	I	L23;L24;L11	WY	27;L46;L26;L36;L42;L43
141	DVFYKENSY	L11;L10;L29;L16;L12;L26;L14;L19	REVLSDREL	L36;L37;L45;L40;L41;L38;L33;L55;L27;L65;L29
142	DYQGKPLEF	L8;L9;L72;L71;L66;L12;L10;L62	RSFIEDLLF	L53;L54;L52;L55;L16;L73;L18;L65;L27;L26;L9
143	EAARYMRSL	L10;L32;L60;L70;L61;L20;L11;L69	RTNVYLAVF	L16;L53;L54;L52;L73;L65;L58;L26;L18;L14;L59
144	EKFKEGVEF	L27;L44;L34;L11;L10;L49;L26;L8	RYFKYWDQTY	L16;L14;L26;L71;L65;L8;L27;L54;L72;L12;L66
145	EMLDNRATL	L8;L16;L25;L4;L10;L34;L40;L41	SALWEIQQV	L24;L4;L47;L69;L70;L32;L73;L64;L58;L2;L13
146	ENPDILRVY	L11;L10;L40;L41;L64;L14;L66;L26	SANNCTFEY	L58;L43;L59;L49;L70;L12;L14;L69;L26;L31;L27
147	EQFKKGVQI	L24;L48;L44;L34;L35;L20;L27;L25	SEAVEAPLV	L38;L45;L42;L36;L37;L40;L46;L28;L41;L24;L29
148	ETIQITISSF	L11;L10;L20;L52;L19;L53;L41;L40	SEDNQTTTI	L45;L37;L34;L36;L42;L41;L68;L38;L40;L48;L24
149	EVVGDIILK	L19;L7;L20;L11;L17;L6;L10;L13	SEFDRDAAM	L29;L46;L36;L37;L33;L40;L38;L45;L25;L42;L41
150	EWFLAYILF	L9;L41;L40;L8;L34;L62;L29;L31	SEIIGYKAI	L45;L40;L41;L37;L48;L36;L42;L46;L38;L29;L25
151	EYADVFHL	L9;L8;L66;L20;L72;L71;L65;L35	SFNPETNIL	L62;L72;L71;L28;L8;L9;L34;L32;L65;L64;L35
152	EYFNSVCRL	L8;L9;L72;L71;L20;L34;L64;L10	SHKPPISF	L43;L28;L23;L27;L66;L58;L35;L26;L39;L29;L70
153	FAAETLKAT	L59;L43;L61;L69;L60;L58;L70;L32	SSSDNIAL	L67;L61;L70;L68;L60;L56;L59;L35;L57;L73;L74
154	FAFPFTIYSLL	L67;L61;L31;L74;L60;L69;L58;L70	SVLNDILSR	L7;L15;L17;L6;L19;L21;L11;L16;L13;L4;L10
155	FEIKLAKKF	L29;L41;L40;L37;L45;L58;L36;L49	SWNADLYKL	L4;L8;L34;L62;L56;L9;L32;L35;L37;L30;L39
156	FELEDFIPM	L29;L46;L45;L36;L42;L40;L31;L37	SYSGQSTQL	L9;L72;L8;L66;L71;L28;L65;L35;L64;L62;L56
157	FLAHIQWMV	L2;L20;L4;L24;L5;L3;L69;L64	TELEPPCRF	L29;L41;L40;L33;L36;L45;L37;L8;L9;L38;L46
158	FLAYILFTR	L19;L21;L17;L15;L4;L2;L3;L20	TLIVNSVLL	L74;L2;L4;L28;L62;L34;L26;L9;L8;L5;L44
159	FNPETNIL	L57;L66;L62;L67;L71;L72;L59;L64	TPFDVVRQC	L32;L31;L49;L51;L39;L47;L64;L65;L19;L56;L50
160	FPDLNGDVV	L50;L32;L47;L68;L22;L62;L39;L31	TPSGTWLTY	L49;L31;L65;L32;L26;L12;L18;L22;L51;L39;L14
161	FQPTNGVGY	L26;L27;L58;L71;L12;L11;L72;L66	VASKILGL	L74;L70;L61;L60;L58;L59;L23;L73;L67;L56;L47
162	FRYMNSQGL	L25;L64;L35;L30;L66;L28;L34;L61	VDTDFVNEF	L9;L8;L59;L66;L43;L29;L58;L49;L72;L69;L26
163	FSASTSAF	L59;L58;L43;L60;L70;L61;L74;L54	VIYLYLTFY	L6;L12;L43;L58;L26;L59;L1;L18;L14;L69;L27
164	FTDGVCLF	L63;L62;L1;L58;L68;L70;L74;L60	VLYENQKL	L2;L24;L74;L4;L25;L5;L3;L55;L68;L63;L64
165	FVAAIFYLI	L20;L12;L47;L5;L49;L64;L74;L24	VMFTPLVPF	L9;L43;L26;L59;L6;L16;L71;L72;L52;L31;L12
166	FVLALLSDL	L74;L60;L4;L67;L61;L59;L31;L5	VSDIDITF	L63;L68;L54;L1;L53;L62;L18;L74;L52;L55;L60
167	FVSLAIDAY	L31;L1;L59;L14;L	VTIDYTEI	L53;L52;L16;L10;L43;L

[1005]

		12;L26;L58;L18	SF	11;L8;L58;L12;L26;L9
168	FYEDFLEY	L12;L59;L72;L71;L66;L1;L62;L18	VVDDPCPIHF	L5;L63;L68;L62;L60;L12;L74;L58;L16;L52;L9
169	FYLTNDVSF	L71;L72;L9;L8;L66;L12;L62;L52	VVDYGARFY	L18;L1;L14;L55;L12;L63;L58;L68;L52;L62;L49
170	GEAANFCAL	L37;L36;L46;L45;L40;L41;L44;L38	VVNQNAQAL	L60;L57;L39;L61;L56;L32;L68;L58;L16;L59;L26
171	GEIPVAYRK	L37;L36;L45;L7;L41;L40;L38;L29	VVVNAANVY	L26;L12;L14;L31;L58;L52;L10;L16;L54;L69;L59
172	GEIPVAYRKV	L45;L37;L38;L46;L36;L41;L40;L24	YANSVFNIC	L59;L60;L61;L32;L58;L70;L49;L69;L67;L31;L47
173	GELGDVRET	L37;L45;L46;L41;L40;L36;L38;L42	YFTEQPIDL	L62;L72;L74;L71;L9;L8;L64;L61;L67;L60;L66
174	GEVFNATRF	L37;L40;L41;L29;L45;L36;L27;L33	YFVVKRHTF	L71;L72;L8;L9;L49;L62;L12;L43;L59;L29;L60
175	GIITTVAAF	L10;L26;L11;L58;L27;L28;L12;L43	YIVDSVTV	L58;L28;L43;L48;L61;L20;L2;L59;L73;L67;L69
176	GNFKNLREF	L27;L26;L10;L52;L55;L37;L49;L58	YKKPASREL	L66;L27;L60;L64;L44;L61;L58;L59;L43;L39;L70
177	GVYSVIYLYL	L6;L74;L67;L10;L13;L7;L20;L11	YSFLPGVY	L1;L59;L70;L69;L55;L27;L58;L26;L43;L14;L66
178	GWIFGTTL	L28;L71;L37;L72;L60;L48;L61;L35	YSVIYLYL	L61;L74;L60;L73;L67;L59;L65;L69;L1;L70;L55
179	GYAFEHIVY	L12;L66;L27;L72;L26;L71;L14;L65	YYTSNPTTF	L9;L8;L66;L72;L71;L62;L58;L12;L49;L60;L27
180	HEFCSQHTM	L29;L37;L36;L45;L46;L32;L33;L38	AANFCALIL	L73;L61;L69;L70;L74;L59;L67;L60;L32;L68;L31;L58
181	HFAIGLALY	L12;L14;L18;L11;L72;L71;L26;L49	ACFVLAAVY	L14;L27;L12;L26;L40;L31;L69;L41;L72;L18;L71;L16
182	HSYFTSDYY	L14;L18;L1;L65;L54;L43;L58;L12	AELEGIQY	L29;L41;L40;L27;L45;L33;L37;L42;L46;L26;L38;L36
183	HTTDPSFL	L73;L60;L20;L70;L62;L55;L61;L63	ALCEKALKY	L12;L18;L6;L14;L16;L26;L1;L11;L43;L10;L13;L27
184	HVQLSLPVL	L28;L32;L39;L59;L56;L31;L67;L60	ALLTKSSEY	L26;L12;L14;L27;L16;L18;L6;L43;L10;L72;L71;L1
185	IADYNYKL	L63;L68;L67;L62;L74;L60;L54;L70	ALWEIQQVV	L5;L24;L2;L4;L3;L64;L13;L16;L69;L46;L44;L37
186	IAEILLIIM	L31;L32;L69;L63;L67;L68;L70;L47	ATSRTLSYY	L1;L14;L18;L58;L6;L12;L54;L52;L11;L53;L7;L10
187	IIIWFLLL	L74;L73;L60;L61;L67;L59;L47;L48	AVVCFNSTY	L26;L14;L11;L10;L16;L43;L12;L18;L58;L54;L27;L52
188	ILFTRFFYV	L5;L4;L3;L2;L6;L69;L73;L20	AYILFTRFF	L9;L72;L71;L8;L40;L64;L62;L12;L27;L41;L66;L26
189	ILTSLLVLV	L2;L4;L5;L3;L24;L64;L73;L20	DEDDSEPVL	L36;L29;L35;L28;L37;L41;L34;L32;L68;L25;L40;L63

[1006]

190	IPRRNVATL	L22;L56;L39;L32;L47;L51;L31;L49	EEHVQIHTI	L45;L37;L42;L41;L29;L48;L40;L24;L34;L36;L25;L46
191	IQITISSF	L26;L27;L43;L58;L28;L48;L71;L72	EIKESVQTF	L10;L11;L26;L23;L43;L58;L16;L9;L39;L34;L8;L49
192	ISDEFSSNV	L63;L68;L18;L1;L5;L62;L70;L73	ELTPVVQTI	L24;L20;L3;L10;L4;L49;L9;L8;L34;L5;L55;L2
193	IVDTVSALVY	L18;L1;L12;L14;L68;L52;L6;L54	ELYSPIFLI	L24;L20;L11;L4;L17;L10;L16;L6;L2;L9;L8;L34
194	IVVTCLAYY	L11;L12;L14;L58;L10;L18;L52;L6	FAYANRNRF	L58;L70;L69;L59;L60;L49;L74;L61;L47;L31;L12;L32
195	KAALLADKF	L53;L54;L52;L58;L55;L12;L31;L69	FGDSVEEVL	L67;L68;L63;L62;L32;L34;L44;L61;L5;L31;L28;L74
196	KATYKPNTW	L54;L52;L49;L53;L16;L69;L55;L70	FHLDGEVITF	L34;L35;L28;L72;L27;L71;L9;L31;L8;L60;L52;L12
197	KAYKIEELFY	L12;L14;L18;L58;L54;L52;L27;L69	FPFTIYSL	L23;L32;L56;L47;L50;L31;L25;L66;L39;L22;L61;L49
198	KFLTENLLL	L8;L9;L71;L72;L13;L53;L73;L16	FSYFAVHF	L59;L74;L58;L70;L60;L55;L69;L68;L62;L61;L43;L54
199	KIILFLAL	L73;L59;L67;L60;L61;L23;L74;L68	FTEERLKLF	L1;L58;L60;L62;L10;L63;L69;L52;L70;L11;L59;L12
200	KKFLPFQQF	L27;L16;L44;L33;L26;L9;L53;L52	FTNVYADSF	L53;L58;L59;L43;L71;L72;L62;L54;L52;L12;L60;L16
201	KLDDKDPNF	L5;L63;L2;L16;L9;L54;L62;L18	FVFPLNSI	L59;L47;L20;L64;L69;L48;L3;L25;L67;L50;L68;L61
202	KLFIRQEEV	L3;L2;L24;L5;L4;L16;L23;L73	FVVSTGYHF	L58;L60;L11;L10;L12;L74;L49;L54;L59;L31;L9;L52
203	KLLHKPIVW	L16;L52;L6;L54;L4;L2;L21;L53	GAVDINKL	L74;L70;L69;L60;L64;L61;L67;L58;L44;L37;L59;L55
204	KLMVVIPDY	L26;L14;L12;L6;L18;L16;L43;L13	GSVRVVTTF	L53;L54;L52;L26;L27;L55;L65;L10;L49;L58;L60;L74
205	KLQDVVNQN	L4;L16;L2;L5;L14;L21;L3;L24	GVVDYGARF	L10;L11;L12;L26;L49;L58;L54;L52;L43;L14;L20;L27
206	KNLSDRVVF	L16;L53;L52;L27;L54;L9;L8;L55	HAFHTPAF	L59;L49;L31;L58;L32;L70;L50;L60;L54;L43;L61;L47
207	KQASLNGVTL	L44;L56;L27;L26;L16;L24;L34;L13	HVVAFNTLL	L20;L32;L56;L74;L31;L44;L64;L53;L34;L73;L11;L28
208	KQFDTYNL	L44;L24;L16;L27;L26;L33;L48;L65	HWFVTQRNF	L49;L8;L9;L53;L52;L27;L65;L55;L62;L71;L34;L

[1007]

				29
209	KSAGFPFNK	L7;L6;L13;L54;L21;L55;L19;L15	IAAVITREV	L70;L64;L69;L58;L43;L47;L59;L49;L73;L61;L20;L32
210	KSAPLIELC	L52;L53;L54;L55;L18;L73;L16;L69	IAIILASF	L59;L43;L54;L47;L58;L52;L60;L26;L53;L31;L23;L61
211	KVAGFAKF	L54;L26;L58;L16;L53;L11;L52;L74	IAMACLVGL	L59;L31;L58;L60;L67;L56;L61;L69;L70;L74;L47;L63
212	KVKPTVVV	L13;L51;L39;L23;L58;L69;L73;L26	IFTIGTVTL	L72;L62;L71;L9;L8;L28;L56;L61;L68;L49;L67;L34
213	KVKPTVVVN	L13;L26;L52;L16;L51;L69;L21;L39	IFVDGVPFV	L71;L72;L64;L4;L8;L2;L62;L47;L20;L69;L9;L5
214	KYLYFIKGL	L8;L9;L13;L71;L72;L66;L16;L65	ILKPANNSL	L3;L43;L23;L5;L26;L4;L68;L57;L2;L16;L39;L9
215	KYPQVNGL	L66;L72;L71;L9;L62;L8;L57;L33	IQFPNTYL	L25;L28;L58;L26;L74;L44;L35;L48;L69;L27;L68;L64
216	LAAECTIF	L59;L70;L69;L74;L58;L31;L47;L60	IRQEEVQEL	L66;L65;L64;L35;L34;L25;L28;L30;L72;L4;L71;L32
217	LALGGSVAI	L47;L61;L32;L67;L50;L49;L59;L31	ITVNVLAWL	L20;L53;L60;L61;L73;L67;L59;L58;L10;L70;L69;L54
218	LATHGLAAV	L50;L59;L61;L47;L32;L70;L20;L58	IVAIVVTCL	L74;L20;L67;L64;L60;L56;L26;L53;L61;L68;L39;L28
219	LAVPYNMRV	L69;L70;L47;L58;L73;L32;L50;L61	KTIGPDMFL	L73;L60;L53;L61;L55;L54;L16;L58;L13;L20;L70;L69
220	LCFLAFLLF	L31;L12;L9;L47;L59;L41;L52;L40	LAAIMQLFF	L59;L58;L31;L49;L52;L12;L47;L74;L60;L69;L53;L70
221	LEMELTPVV	L38;L29;L45;L46;L42;L37;L36;L50	LAFVVFLL	L47;L74;L69;L70;L61;L60;L59;L31;L64;L55;L68;L23
222	LEPEYFNSV	L45;L5;L57;L46;L38;L37;L29;L42	LEYHDVRVV	L45;L37;L46;L38;L47;L64;L42;L69;L29;L48;L70;L36
223	LHFLPRVF	L28;L55;L27;L59;L29;L35;L52;L47	LIVNSVLLF	L12;L58;L60;L9;L74;L52;L8;L31;L26;L69;L49;L16
224	LIDFYLCFL	L68;L5;L63;L60;L74;L62;L1;L67	LLDDFVEII	L5;L2;L68;L62;L63;L3;L1;L49;L24;L4;L67;L34
225	LIKVTLVFL	L58;L23;L56;L39;L60;L74;L59;L62	LLFLAFVVF	L26;L59;L27;L31;L9;L16;L12;L62;L52;L69;L50;L5
226	LINIIIWFL	L4;L5;L73;L60;L58;L61;L64;L74	LLLDRLNQL	L4;L2;L5;L23;L3;L59;L25;L8;L6;L16;L74;L64
227	LPAPRTLL	L22;L47;L56;L23;L39;L31;L25;L32	LTNDVSFL	L62;L70;L60;L73;L55;L61;L63;L58;L59;L68;L64;L1

[1008]

228	LPFAMGIIAM	L31;L50;L32;L39;L22;L56;L47;L51	LVAELEGIQY	L12;L26;L18;L11;L6;L14;L31;L1;L52;L13;L43;L10
229	LPIGINITR	L32;L31;L19;L50;L17;L49;L56;L21	LYIIKLIFL	L9;L72;L8;L71;L62;L64;L23;L74;L73;L60;L61;L69
230	LPKEITVAT	L50;L51;L39;L56;L31;L32;L43;L22	MPYFFTLLL	L47;L31;L50;L22;L32;L49;L39;L73;L64;L69;L25;L56
231	LPNDDTLRV	L49;L47;L50;L51;L32;L39;L31;L4	NALDQAISM	L70;L31;L61;L67;L32;L59;L69;L60;L71;L72;L47;L58
232	LPYPDPSRI	L47;L49;L50;L32;L31;L22;L39;L51	NCYFPLQSY	L43;L26;L27;L31;L12;L59;L29;L14;L10;L11;L41;L40
233	LPYPDPSRIL	L32;L39;L47;L22;L31;L56;L49;L51	NTNPIQLSSY	L11;L14;L10;L1;L43;L18;L16;L58;L12;L26;L6;L52
234	LQIPFAMQM	L69;L58;L28;L26;L61;L27;L59;L70	NVFAFPFTI	L20;L69;L16;L47;L24;L55;L3;L64;L49;L34;L4;L12
235	LRIMASLVL	L35;L25;L66;L61;L28;L34;L30;L64	PANNAAIVL	L61;L67;L70;L69;L32;L60;L58;L74;L68;L31;L59;L56
236	LSDLQDLKW	L1;L54;L18;L52;L68;L63;L53;L49	PQIGVVREF	L26;L27;L58;L65;L43;L8;L64;L10;L34;L9;L69;L24
237	LSYFIASF	L59;L43;L60;L52;L70;L26;L55;L54	RANSAVKL	L55;L73;L63;L54;L74;L56;L70;L58;L53;L44;L69;L39
238	LSYGIATV	L48;L47;L70;L73;L69;L59;L43;L58	RARSVSPKL	L13;L58;L53;L44;L56;L54;L55;L39;L22;L70;L73;L63
239	LVATAEAEL	L20;L56;L67;L61;L60;L28;L74;L32	RFKESPFEL	L56;L8;L72;L9;L62;L71;L13;L39;L55;L66;L16;L65
240	LYLYALVYF	L9;L8;L62;L72;L71;L12;L52;L31	RGWIFGTTL	L44;L53;L55;L56;L27;L57;L65;L48;L26;L8;L16;L37
241	LYYDSMSY	L71;L72;L66;L43;L12;L65;L59;L14	RITGLYPTL	L44;L56;L73;L16;L13;L39;L60;L54;L4;L5;L24;L61
242	MADQAMTQM	L63;L68;L32;L49;L70;L31;L60;L74	RLYYDSMSY	L27;L26;L14;L43;L16;L6;L18;L65;L12;L13;L1;L54
243	MLSDTLKNL	L4;L3;L2;L5;L64;L57;L74;L16	RQEEVQEL	L24;L44;L65;L27;L63;L26;L33;L68;L35;L48;L55;L25
244	MPLSAPTL	L47;L50;L31;L22;L32;L56;L39;L25	SAKSASVYY	L58;L70;L43;L13;L69;L14;L12;L26;L49;L27;L52;L31
245	MPYFFTLL	L47;L50;L22;L31;L23;L25;L74;L39	SAVVLLILM	L69;L58;L31;L70;L74;L64;L32;L52;L49;L59;L19;L60

[1009]

246	MSMTYGQQF	L53;L55;L54;L52;L43;L58;L70;L60	SLIYSTAAL	L3;L4;L57;L2;L28;L5;L72;L61;L43;L71;L59;L10
247	MTYRRLISM	L69;L70;L25;L10;L11;L58;L59;L53	SLLSVLLSM	L4;L6;L2;L5;L12;L16;L3;L7;L59;L24;L11;L15
248	MVSLLSVLL	L20;L74;L64;L31;L28;L56;L32;L67	SMWALIISV	L2;L4;L3;L5;L48;L13;L24;L69;L51;L64;L50;L20
249	MYASAVVL	L71;L72;L66;L62;L35;L28;L9;L64	SQMEIDFLEL	L44;L67;L34;L73;L61;L27;L35;L8;L26;L4;L2;L5
250	NARDGCVPL	L67;L43;L70;L61;L59;L69;L58;L60	STDVVYRAF	L62;L68;L43;L52;L53;L10;L60;L63;L1;L49;L58;L54
251	NELSPVAL	L25;L29;L37;L36;L23;L35;L33;L40	SVASQSIIAY	L10;L26;L11;L6;L12;L7;L14;L43;L16;L18;L19;L27
252	NLHSSRLSF	L16;L57;L12;L43;L27;L26;L72;L10	TEETFKLSY	L41;L29;L18;L46;L40;L42;L1;L38;L45;L65;L12;L36
253	NLIDSYFVV	L5;L2;L3;L24;L4;L35;L20;L11	TSNPTTFHL	L65;L73;L55;L60;L54;L8;L61;L74;L70;L58;L68;L53
254	NLWNTFTRL	L5;L4;L74;L2;L24;L57;L8;L3	TTFTYASAL	L71;L20;L70;L10;L61;L72;L60;L65;L57;L69;L28;L16
255	NQTTTIQTI	L24;L48;L34;L35;L28;L8;L25;L49	TVAYFNMVY	L26;L11;L12;L14;L65;L31;L10;L18;L16;L58;L1;L69
256	NSKVQIGEY	L43;L14;L26;L10;L70;L1;L58;L18	VAKHDFFKF	L58;L49;L53;L70;L52;L12;L43;L8;L9;L69;L31;L59
257	NTLLFLMSF	L53;L52;L16;L59;L10;L12;L11;L31	VANGDSEVVL	L67;L32;L68;L31;L44;L56;L53;L63;L58;L70;L74;L60
258	NVFAFPFTIY	L11;L6;L12;L10;L31;L26;L29;L14	VAYFNMVYM	L70;L69;L58;L59;L74;L61;L67;L60;L47;L43;L68;L63
259	NVKDFMSL	L23;L39;L67;L10;L59;L66;L25;L60	VFLGIITTV	L48;L8;L72;L2;L71;L4;L9;L24;L47;L3;L62;L51
260	NVPLHGTIL	L57;L67;L63;L39;L66;L74;L11;L64	VLNEKCSAY	L43;L26;L14;L16;L6;L12;L18;L10;L72;L27;L1;L57
261	NWITGGIAI	L8;L35;L71;L34;L28;L72;L9;L25	VLWAHGFEL	L4;L2;L5;L57;L68;L61;L16;L59;L74;L39;L67;L63
262	NYGDSATL	L66;L72;L71;L9;L62;L8;L65;L35	VRDPQTLEI	L35;L34;L68;L64;L65;L66;L62;L5;L63;L25;L49;L67
263	NYLKRRVVF	L8;L71;L9;L72;L23;L66;L25;L27	VTLAILTAL	L4;L60;L73;L59;L67;L53;L61;L6;L20;L31;L16;L56
264	PQADVEWKF	L44;L24;L26;L8;L9;L34;L58;L27	VVNAANVYL	L58;L68;L56;L73;L74;L62;L60;L63;L5;L4;L20;L61
265	QIITTDNTF	L54;L9;L34;L26;L10;L11;L8;L32	WVYKQFDTY	L26;L10;L14;L12;L49;L11;L16;L27;L58;L18;L59;L6

[1010]

266	QLTPTWRVY	L26;L43;L14;L27;L16;L55;L65;L69	YFIASFRLF	L9;L8;L12;L72;L71;L62;L27;L49;L31;L60;L58;L34
267	QVVDMSMTY	L11;L10;L26;L12;L43;L14;L16;L58	YFIKGLNNL	L8;L71;L72;L9;L74;L34;L62;L58;L67;L64;L3;L59
268	REFVFKNID	L46;L37;L45;L36;L29;L42;L38;L65	YIDIGNYTV	L68;L5;L63;L2;L1;L35;L28;L24;L34;L18;L67;L32
269	RELHLSWEV	L33;L45;L38;L24;L37;L42;L46;L36	YTTTIKPVTY	L52;L12;L58;L54;L69;L1;L10;L43;L70;L49;L18;L14
270	REQIDGYVM	L36;L38;L37;L42;L29;L33;L45;L40	AEILLIIMR	L40;L41;L42;L37;L45;L36;L7;L38;L29;L21;L15;L46;L19
271	RKSAPLIEL	L44;L56;L27;L73;L39;L66;L22;L64	APFLYLYAL	L56;L22;L39;L23;L31;L32;L50;L25;L44;L33;L51;L4;L67
272	RLDKVEAEV	L5;L24;L2;L63;L18;L62;L68;L3	ASLNGVTL	L55;L61;L53;L67;L60;L54;L59;L44;L73;L56;L71;L74;L72
273	RSGETLGVL	L65;L73;L53;L55;L54;L44;L56;L14	AYITGGVVQL	L9;L8;L71;L72;L56;L44;L13;L28;L37;L36;L34;L66;L4
274	RSIFSRTL	L55;L73;L65;L60;L48;L54;L61;L53	CVEEVTTTL	L60;L68;L63;L5;L32;L67;L39;L61;L62;L44;L56;L20;L34
275	RTIAFGGCVF	L54;L16;L53;L52;L55;L26;L10;L8	DTYNLWNTF	L10;L11;L53;L52;L49;L16;L54;L25;L29;L58;L70;L19;L69
276	RVDGQVDL	L63;L68;L74;L62;L67;L54;L56;L39	DVFHLYLQY	L10;L11;L12;L49;L6;L14;L29;L31;L19;L16;L18;L26;L13
277	RVYSTGSNV	L13;L24;L51;L58;L6;L14;L16;L3	FAPSASAFF	L58;L57;L59;L62;L63;L12;L61;L60;L74;L70;L9;L31;L72
278	RYKLEGYAF	L9;L8;L71;L72;L26;L66;L27;L14	FIAGLIAIV	L3;L20;L58;L69;L2;L64;L4;L73;L67;L5;L11;L28;L24
279	SAKNRARTV	L70;L58;L69;L13;L23;L64;L43;L39	FKEGSSVEL	L44;L27;L68;L66;L61;L62;L67;L63;L32;L60;L34;L35;L28
280	SAKSASVY	L58;L70;L43;L69;L14;L59;L26;L27	FLFLTWICL	L74;L2;L69;L64;L4;L5;L62;L67;L3;L59;L61;L23;L68
281	SEHDYQIGG	L42;L37;L46;L38;L36;L41;L29;L40	FLIVAAIVF	L59;L43;L26;L72;L74;L12;L62;L69;L71;L31;L61;L9;L68
282	SELLTPLGI	L45;L41;L40;L36;L37;L48;L42;L33	FTDGVCLFW	L1;L68;L54;L18;L49;L63;L62;L60;L58;L67;L53;L52;L73
283	SEYTGNYQC	L42;L45;L37;L46;L38;L29;L36;L41	HANEYRLY	L55;L49;L14;L43;L18;L59;L70;L65;L58;L54;L31;L64;L52
284	SFGPLVRKI	L64;L8;L9;L48;L2	HEGKTFY	L37;L36;L65;L44;L45;L

[1011]

		4;L41;L45;L62	VL	29;L35;L32;L40;L41;L8;L42;L33
285	SFKELLVY	L72;L71;L43;L26;L12;L14;L59;L66	IATNGPLKV	L73;L70;L69;L47;L58;L64;L24;L50;L63;L49;L20;L67;L61
286	SFKWDLTAF	L43;L72;L71;L9;L8;L26;L10;L58	IIFLEGETL	L60;L28;L26;L68;L16;L67;L34;L61;L31;L53;L59;L36;L54
287	SGKPVPYCY	L14;L66;L65;L43;L26;L12;L69;L13	ISNSWLMWL	L73;L61;L55;L60;L53;L59;L58;L74;L69;L70;L57;L4;L64
288	SLDTYPSL	L63;L68;L5;L62;L74;L2;L28;L57	KENDSKEGF	L33;L41;L36;L16;L40;L37;L29;L26;L65;L27;L8;L38;L54
289	SLPGVFCGV	L5;L2;L3;L57;L24;L4;L20;L11	KIQEGVVDY	L14;L26;L16;L18;L65;L43;L13;L6;L54;L12;L58;L27;L72
290	SNYLKRRVV	L73;L25;L48;L64;L23;L45;L46;L69	KMVSLLSVL	L44;L69;L16;L56;L8;L73;L67;L3;L53;L36;L4;L27;L5
291	SPYNSQNAV	L51;L47;L22;L50;L39;L25;L28;L32	KPVPEVKIL	L39;L32;L56;L69;L22;L31;L65;L64;L44;L66;L55;L49;L47
292	SSDNIALL	L63;L62;L68;L74;L1;L18;L60;L73	KRVDWTIEY	L65;L64;L66;L30;L26;L43;L27;L16;L69;L14;L58;L12;L18
293	SSVELKHF	L59;L52;L58;L54;L53;L10;L43;L70	KVDGVDVELF	L63;L54;L52;L18;L53;L5;L16;L68;L49;L62;L34;L1;L12
294	STSAFVETV	L20;L70;L73;L3;L58;L69;L4;L64	KVVKVTIDY	L26;L14;L54;L18;L12;L16;L58;L13;L6;L52;L27;L11;L53
295	SVCLGSLIY	L18;L12;L1;L14;L26;L11;L7;L6	LAWPLIVTA	L50;L69;L31;L47;L49;L51;L32;L52;L67;L70;L61;L5;L43
296	SVSPKLFIR	L15;L7;L21;L19;L17;L6;L20;L11	LAWPLIVTAL	L67;L31;L61;L60;L68;L69;L74;L32;L47;L57;L56;L59;L50
297	SVVLLSVL	L59;L25;L67;L74;L23;L60;L56;L68	LEAPFLYLY	L29;L40;L41;L12;L31;L1;L46;L18;L42;L38;L26;L52;L14
298	SYEDQDALF	L62;L8;L9;L12;L72;L34;L71;L66	LLLTILTSL	L4;L5;L2;L3;L44;L23;L6;L56;L74;L59;L57;L8;L16
299	SYFIASFRL	L9;L8;L72;L71;L66;L65;L62;L64	LPFNDGVYF	L49;L31;L32;L56;L39;L50;L22;L47;L52;L58;L9;L34;L12
300	SYFIASFRLF	L9;L8;L12;L72;L71;L40;L41;L52	LQAENVTGL	L44;L3;L26;L28;L4;L25;L58;L35;L27;L56;L34;L64;L24
301	TAPHGHVMV	L57;L69;L70;L63;L64;L47;L32;L20	MADLVYAL	L68;L67;L63;L62;L74;L60;L61;L59;L23;L47;L32;L70;L33
302	TAYANSVF	L70;L58;L47;L59;	NAAIVLQ	L74;L70;L67;L69;L47;L

[1012]

		L54;L69;L31;L68	L	25;L61;L59;L60;L64;L23;L31;L35
303	TEILPVSM	L29;L45;L37;L36;L33;L38;L25;L46	NLHPDSATL	L28;L3;L57;L5;L35;L2;L4;L26;L43;L34;L23;L16;L66
304	TEISFMLWC	L46;L45;L37;L41;L38;L42;L40;L36	NTASWFTAL	L20;L60;L61;L25;L10;L35;L67;L11;L70;L73;L59;L28;L16
305	TEVPANSTVL	L36;L37;L41;L45;L40;L29;L28;L38	NYSGVVTTV	L64;L20;L66;L35;L8;L72;L9;L24;L3;L71;L28;L70;L62
306	TEVPVAIHA	L38;L46;L42;L37;L29;L41;L36;L40	QTFSVLACY	L11;L14;L12;L10;L6;L1;L18;L16;L52;L58;L69;L54;L70
307	TGVEHVTF	L29;L23;L54;L26;L25;L33;L49;L27	QWLPTGTLL	L9;L8;L28;L34;L40;L36;L41;L74;L62;L61;L71;L22;L30
308	TLMNVLTLV	L2;L4;L3;L5;L24;L20;L6;L64	RIQPGQTF	L54;L26;L16;L55;L33;L39;L53;L58;L43;L60;L59;L9;L72
309	TLVTMPLGY	L12;L6;L26;L18;L16;L10;L14;L1	RTFKVSIWNL	L53;L44;L65;L20;L16;L13;L21;L54;L55;L56;L73;L6;L7
310	TSDLATNNL	L68;L63;L1;L62;L60;L74;L67;L34	RTIKGTHHW	L54;L53;L16;L52;L10;L55;L49;L14;L11;L18;L21;L8;L73
311	TTDPSFLGR	L1;L7;L19;L17;L15;L18;L21;L6	RTILGSALL	L53;L73;L55;L54;L13;L16;L60;L20;L14;L18;L36;L52;L44
312	TVEELKKLL	L32;L39;L63;L23;L20;L1;L5;L68	SAPHGVVF	L59;L58;L63;L57;L66;L49;L70;L43;L72;L56;L69;L62;L71
313	TVKNGSIHL	L13;L20;L10;L58;L56;L39;L74;L26	SAVVLLIL	L59;L74;L61;L60;L69;L67;L70;L47;L73;L25;L23;L31;L68
314	TVKNGSIHLY	L14;L11;L10;L26;L12;L16;L52;L18	SEYDYVIF	L29;L33;L37;L27;L41;L45;L40;L43;L36;L25;L38;L66;L65
315	TYLEGSVRV	L8;L2;L9;L71;L4;L72;L45;L62	SSDNIALLV	L73;L18;L1;L63;L68;L24;L58;L5;L70;L64;L62;L20;L69
316	VAAGLEAPFL	L74;L67;L58;L60;L61;L70;L69;L31	TIVEVQPQL	L4;L5;L20;L60;L67;L28;L2;L61;L32;L74;L39;L8;L56
317	VAGGIVAIV	L70;L69;L58;L64;L67;L20;L47;L73	TQAPTHLSV	L24;L35;L28;L48;L3;L25;L69;L34;L73;L58;L64;L26;L4
318	VAVKMFDAY	L59;L43;L31;L67;L58;L12;L14;L49	VAIVVTCL	L74;L61;L60;L59;L70;L67;L69;L47;L68;L63;L72;L23;L62
319	VAYRKVLLR	L19;L69;L17;L15;L47;L7;L6;L21	VASQSIIAY	L58;L70;L69;L31;L59;L49;L43;L26;L18;L12;L27;L14;L52
320	VEEVTTTL	L37;L45;L25;L33;	VLMDGSII	L26;L16;L9;L8;L2;L11;L

[1013]

		L36;L48;L29;L62	QF	43;L4;L10;L27;L6;L12;L5
321	VEIIKSQDL	L37;L36;L45;L40;L25;L33;L41;L29	VPMEKLKTL	L39;L23;L22;L56;L32;L47;L25;L31;L49;L8;L4;L3;L51
322	VEKGVLPQL	L37;L36;L39;L45;L13;L56;L29;L41	VSTSGRWVL	L55;L70;L60;L61;L53;L69;L73;L65;L44;L16;L67;L58;L54
323	VENPHLMGW	L41;L40;L33;L29;L45;L52;L54;L38	WTFGAGAAL	L61;L60;L20;L10;L59;L58;L16;L28;L70;L67;L53;L11;L57
324	VLLAPLLSA	L2;L51;L6;L4;L3;L50;L5;L46	YASAVVLLIL	L67;L69;L31;L60;L61;L59;L74;L32;L70;L73;L58;L20;L47
325	VMPLSAPTL	L57;L5;L9;L72;L66;L62;L71;L47	YIGDPAQL	L74;L60;L61;L67;L59;L66;L3;L73;L58;L4;L63;L62;L28
326	VPFVVSTGY	L31;L49;L26;L43;L12;L65;L27;L56	YLQPRTFLL	L4;L74;L23;L2;L5;L64;L9;L1;L3;L61;L8;L66;L69
327	VPLNIIPL	L47;L56;L50;L22;L23;L39;L25;L31	YVDNSSLTI	L68;L5;L34;L49;L1;L63;L24;L28;L67;L62;L32;L45;L61
328	VQAGNVQL	L44;L35;L26;L28;L56;L25;L74;L58	YVLPNDDTL	L67;L60;L32;L61;L4;L74;L5;L2;L44;L34;L31;L53;L59
329	VRDVLVRGF	L30;L62;L34;L49;L64;L66;L65;L52	AAIVFITL	L67;L59;L61;L74;L60;L70;L23;L69;L73;L68;L56;L58;L47;L43
330	VRIKIVQML	L64;L66;L35;L65;L25;L34;L30;L8	AELAKNVSL	L37;L33;L36;L44;L40;L42;L45;L41;L46;L23;L25;L38;L56;L35
331	VSDADSTLI	L63;L1;L68;L18;L53;L55;L62;L54	AHAEETRKL	L28;L34;L35;L64;L44;L10;L41;L27;L37;L40;L3;L55;L24;L4
332	VSLVKPSFY	L43;L1;L52;L14;L12;L18;L58;L54	ALNTLVKQL	L4;L3;L2;L64;L5;L44;L16;L56;L57;L39;L13;L26;L74;L69
333	VSSPDAVTAY	L18;L43;L1;L52;L26;L14;L54;L53	ANKDGIIWV	L13;L3;L43;L51;L69;L24;L70;L73;L64;L4;L45;L2;L42;L58
334	VTPSGTWLTY	L18;L1;L11;L43;L12;L16;L10;L52	ASAVVLLIL	L73;L69;L61;L74;L59;L67;L60;L70;L53;L55;L56;L44;L64;L54
335	VVDSYYSL	L63;L68;L67;L62;L74;L60;L5;L1	ASFSTFKCY	L14;L26;L27;L70;L69;L43;L58;L18;L13;L16;L10;L7;L52;L1
336	VVFDEISMA	L51;L3;L11;L13;L2;L69;L24;L20	EEFEPSTQY	L29;L41;L11;L40;L27;L26;L45;L42;L46;L10;L65;L37;L31;L36
337	VVQEGVLTA	L51;L3;L2;L50;L13;L42;L7;L38	FAFPFTIYS	L58;L70;L69;L59;L74;L64;L60;L61;L31;L67;L47;L50;L43;L20
338	VYADSFVIR	L17;L15;L9;L19;L21;L8;L66;L7	FAMQMAYRF	L58;L59;L49;L69;L53;L32;L74;L31;L12;L60;L70

[1014]

				;L61;L63;L54
339	VYANGGKGF	L9;L8;L72;L71;L43;L26;L12;L66	FLFVAAIFY	L12;L26;L59;L69;L1;L31;L6;L43;L72;L18;L71;L14;L2;L64
340	VYDDGARRV	L62;L64;L63;L45;L5;L72;L71;L8	FPFTIYSLL	L31;L32;L56;L47;L49;L22;L50;L64;L69;L44;L58;L39;L20;L61
341	VYNPFMIDV	L64;L72;L62;L71;L8;L66;L73;L9	FSNSGSDVL	L61;L60;L67;L58;L73;L70;L55;L59;L68;L74;L57;L53;L32;L69
342	VYRGTTTY	L72;L71;L66;L26;L43;L27;L65;L14	HFYWFFSNY	L12;L13;L14;L72;L71;L27;L49;L26;L43;L59;L65;L29;L11;L10
343	VYSTGSNVF	L9;L8;L72;L71;L66;L62;L65;L53	HSLSHFVNL	L73;L53;L61;L60;L67;L74;L44;L13;L55;L65;L54;L20;L59;L69
344	VYSVIYLY	L66;L12;L14;L72;L9;L62;L71;L18	IASEFSSL	L61;L67;L60;L59;L70;L57;L74;L68;L47;L63;L69;L58;L66;L31
345	VYSVIYLYL	L9;L66;L8;L64;L72;L62;L71;L73	ISTSHKLVL	L73;L61;L60;L69;L67;L53;L70;L59;L74;L65;L55;L54;L68;L58
346	WLDMVDTSL	L5;L68;L63;L74;L2;L32;L62;L1	IVNNWLKQL	L4;L64;L39;L73;L60;L58;L3;L16;L5;L56;L10;L26;L59;L69
347	WNLDYIINL	L4;L65;L73;L74;L44;L2;L13;L8	IVSTIQRKY	L14;L12;L52;L58;L26;L55;L18;L64;L49;L54;L11;L6;L16;L13
348	WPLIVTAL	L23;L47;L25;L22;L56;L31;L50;L39	KFKEGVEF	L62;L72;L71;L9;L43;L8;L26;L55;L27;L39;L56;L53;L23;L66
349	YEDLLIRKS	L45;L46;L29;L41;L37;L38;L40;L42	KIADYNYKL	L16;L4;L2;L44;L73;L54;L24;L58;L8;L5;L20;L53;L3;L66
350	YFTSDYYQL	L8;L9;L32;L72;L71;L62;L67;L44	KNFKSVLYY	L65;L12;L27;L69;L16;L6;L18;L14;L73;L26;L58;L52;L54;L13
351	YGIATVREV	L64;L48;L69;L3;L73;L47;L46;L70	KPNELSRVL	L39;L56;L55;L32;L22;L65;L51;L44;L64;L31;L73;L66;L49;L16
352	YHDVRVVL	L35;L28;L62;L68;L34;L63;L60;L25	KQFDTYNLW	L16;L54;L44;L52;L24;L27;L26;L49;L8;L21;L14;L9;L13;L15
353	YIIKLIFLWL	L67;L60;L74;L73;L61;L10;L5;L11	KSDGTGTIY	L18;L54;L1;L14;L63;L53;L27;L58;L55;L65;L68;L26;L52;L70
354	YIINLIIKN	L69;L24;L11;L12;L4;L58;L10;L19	KVAGFAKFL	L73;L64;L55;L58;L69;L20;L13;L16;L74;L60;L39;L53;L56;L44
355	YIINLIIKNL	L10;L60;L3;L69;L4;L20;L11;L5	LQLPQGTTL	L44;L27;L61;L25;L26;L8;L28;L35;L60;L34;L4;L72;L71;L9
356	YKVYYGNAL	L44;L67;L66;L61;L27;L60;L71;L72	LTNIFGTVY	L1;L26;L59;L18;L52;L58;L31;L12;L14;L53;L43;

[1015]

				L65;L55;L6
357	YLDGADVTKI	L5;L63;L2;L68;L62;L3;L1;L24	NSFTRGVYY	L70;L69;L58;L1;L18;L14;L49;L27;L52;L11;L13;L12;L54;L29
358	YLNTLTLAV	L3;L4;L2;L5;L73;L24;L57;L64	PANSTVLSF	L58;L49;L59;L43;L70;L32;L31;L54;L69;L60;L9;L52;L65;L74
359	YLQPRTFL	L74;L23;L62;L59;L2;L72;L4;L61	RQLLFVVEV	L48;L24;L73;L44;L4;L27;L13;L33;L30;L26;L2;L64;L69;L37
360	YLYLTFYL	L74;L23;L59;L67;L68;L62;L2;L4	RSKNPLLY	L18;L55;L1;L14;L52;L13;L54;L70;L58;L26;L43;L53;L73;L69
361	YPNASFDNF	L49;L31;L32;L22;L39;L47;L56;L9	SAYENFNQH	L59;L69;L49;L67;L58;L60;L7;L70;L43;L11;L61;L10;L6;L19
362	YPSLETIQI	L49;L47;L32;L31;L22;L50;L39;L34	SCNNYMLTY	L43;L12;L26;L27;L16;L58;L18;L59;L14;L72;L49;L71;L29;L10
363	YRYNLPTM	L66;L59;L25;L28;L48;L47;L35;L64	SGVPVVDSY	L26;L14;L65;L31;L29;L66;L27;L12;L54;L69;L43;L52;L49;L11
364	YSGVVTTVM	L59;L70;L61;L43;L58;L73;L60;L69	SSAKSASVY	L58;L26;L18;L14;L1;L52;L54;L27;L43;L70;L53;L69;L10;L11
365	YSSANNCTF	L58;L54;L53;L70;L34;L60;L55;L52	SSLPSYAAF	L43;L52;L59;L53;L27;L54;L61;L60;L10;L26;L16;L9;L58;L14
366	YTVEEAKTV	L70;L69;L20;L58;L64;L73;L10;L11	SSVELKHFF	L53;L54;L58;L52;L49;L69;L60;L73;L40;L14;L55;L11;L70;L9
367	YVYIGDPAQL	L3;L60;L67;L74;L20;L61;L28;L59	TANPKTPKY	L58;L70;L49;L59;L31;L43;L69;L14;L12;L54;L52;L11;L32;L18
368	YYHTTDPSF	L71;L66;L9;L72;L8;L62;L12;L32	TIKPVTYKL	L39;L58;L23;L8;L3;L4;L5;L20;L66;L74;L26;L10;L13;L16
369	YYPSARIVY	L66;L71;L72;L12;L9;L64;L27;L8	TILTSLLVL	L4;L73;L8;L61;L23;L60;L6;L59;L67;L25;L35;L16;L74;L10
370	YYSLLMPIL	L66;L9;L64;L62;L67;L72;L28;L71	TLQPVSEL	L23;L4;L3;L74;L57;L72;L28;L62;L71;L26;L2;L68;L66;L59
371	AAFHQECSL	L67;L69;L32;L70;L61;L44;L60;L74;L58	TVYEKLKPV	L3;L20;L23;L2;L10;L11;L5;L4;L51;L43;L64;L39;L48;L69
372	AARVVRSIF	L43;L58;L59;L52;L70;L69;L27;L26;L22	VAMPNLYKM	L58;L70;L69;L59;L32;L61;L52;L31;L54;L53;L60;L63;L47;L74
373	AEIRASANL	L36;L37;L40;L45;L41;L42;L38;L33;L46	VAPGTAVL	L57;L63;L59;L61;L67;L70;L68;L74;L66;L60;L47;L62;L58;L56
374	AEIVDTVSA	L38;L42;L46;L37;L36;L45;L40;L41;	VATSRTLSY	L58;L59;L70;L43;L69;L49;L12;L18;L31;L52;L54

[1016]

		L43		;L61;L27;L14
375	AEVQIDRLI	L40;L45;L41;L37;L36;L38;L42;L55;L46	VAYRKVLL	L74;L23;L47;L67;L70;L63;L60;L61;L69;L59;L68;L58;L56;L53
376	AGLEAPFLY	L12;L14;L7;L40;L16;L6;L52;L27;L41	VLSDRELHL	L74;L2;L4;L5;L3;L57;L73;L64;L9;L8;L16;L69;L24;L67
377	ALDISASIV	L63;L18;L5;L68;L62;L1;L2;L24;L28	VMYMGTLSY	L43;L26;L27;L59;L6;L16;L18;L14;L71;L72;L12;L69;L1;L49
378	ALVYFLQSI	L24;L3;L4;L5;L10;L2;L16;L45;L64	VSDIDITFL	L63;L68;L74;L53;L1;L62;L18;L60;L73;L67;L34;L61;L5;L58
379	ASFDNFKF	L54;L55;L53;L52;L70;L58;L69;L16;L26	VSIINNTVY	L26;L43;L52;L54;L18;L27;L1;L53;L58;L70;L14;L69;L55;L59
380	ASLNGVTLI	L24;L53;L55;L73;L52;L48;L7;L16;L34	VTDVTQLYL	L68;L1;L63;L62;L18;L60;L67;L73;L53;L61;L74;L5;L58;L70
381	AVLDMCASL	L4;L16;L67;L10;L61;L5;L44;L72;L2	VVFLHVTYV	L3;L64;L69;L47;L20;L73;L58;L5;L4;L13;L2;L33;L48;L67
382	AVMYMGTLSY	L26;L18;L6;L12;L16;L1;L14;L10;L7	VYIGDPAQL	L9;L8;L72;L71;L74;L62;L66;L67;L3;L28;L64;L60;L34;L13
383	CPAEIVDTV	L47;L20;L50;L39;L32;L51;L49;L31;L3	YADVFHLY	L1;L18;L59;L58;L49;L68;L63;L70;L31;L62;L12;L60;L47;L54
384	CSFGGVSVI	L70;L69;L48;L55;L65;L16;L10;L53;L64	YIKWDLLKY	L58;L43;L12;L26;L11;L10;L59;L14;L1;L13;L18;L69;L6;L16
385	DLDDFSKQL	L5;L2;L63;L68;L10;L62;L11;L1;L35	YPIIGDEL	L23;L56;L47;L22;L32;L67;L31;L50;L61;L71;L59;L39;L25;L72
386	DLFMRIFTI	L23;L47;L25;L24;L20;L3;L10;L4;L16	AAISDYDYY	L58;L14;L43;L12;L52;L69;L18;L49;L11;L67;L54;L70;L10;L31;L27
387	DLTKGPHEF	L11;L10;L49;L16;L9;L23;L74;L26;L29	ADAGFIKQY	L26;L69;L27;L14;L40;L70;L10;L29;L43;L41;L11;L65;L58;L16;L64
388	DTVIEVQGY	L11;L10;L52;L29;L49;L26;L19;L65;L1	ASRELKVTF	L53;L52;L43;L26;L54;L58;L27;L65;L16;L55;L13;L69;L56;L44;L70
389	DVLLPLTQY	L11;L10;L17;L29;L6;L31;L26;L14;L12	CQYLNTLTL	L48;L25;L44;L27;L26;L24;L35;L28;L61;L34;L16;L73;L69;L67;L59
390	EAARVVRSI	L20;L10;L47;L49;L32;L19;L69;L70;L64	DAALALLLL	L47;L74;L31;L67;L60;L73;L61;L59;L69;L20;L64;L70;L58;L23;L25
391	EAFEKMVSLL	L20;L10;L11;L69;L70;L31;L23;L74;L32	DAVRDPQTL	L32;L74;L49;L67;L60;L25;L53;L31;L10;L47;L20;L70;L61;L69;L58
392	EAFLIGCNY	L31;L11;L43;L49;L19;L58;L17;L12;	DVTDVTQLY	L11;L10;L12;L14;L49;L19;L20;L31;L26;L1;L18;

[1017]

		L70		L58;L52;L29;L16
393	EIAIILASF	L11;L10;L20;L26;L40;L19;L41;L43;L23	FAPSASAF	L57;L59;L58;L72;L43;L63;L61;L71;L60;L70;L66;L74;L47;L68;L62
394	ELDSFKEEL	L5;L68;L23;L63;L1;L2;L34;L20;L62	FVDGVPFVV	L5;L63;L68;L2;L67;L20;L58;L62;L69;L32;L73;L50;L1;L64;L61
395	ERSEKSYEL	L35;L66;L65;L25;L34;L23;L64;L28;L20	FVSNGTHWF	L58;L49;L59;L60;L16;L10;L11;L26;L32;L69;L74;L34;L12;L61;L53
396	ESLIDLQEL	L53;L23;L55;L25;L10;L67;L59;L20;L73	GTFTCASEY	L14;L18;L26;L58;L12;L10;L27;L16;L52;L11;L70;L54;L13;L1;L7
397	ETISLAGSY	L11;L10;L14;L1;L12;L20;L19;L40;L18	GTITSGWTF	L53;L52;L54;L10;L55;L11;L26;L27;L58;L16;L34;L9;L12;L60;L8
398	FADDLNQLT	L68;L67;L63;L1;L49;L31;L32;L58;L70	HAASGNLL	L74;L61;L60;L70;L58;L55;L63;L56;L67;L44;L54;L59;L49;L23;L32
399	FLAFLLFLV	L2;L4;L3;L20;L64;L5;L24;L12;L69	HCANFNVLF	L34;L53;L31;L44;L12;L52;L8;L9;L58;L40;L35;L49;L54;L28;L26
400	FLLPSLATV	L3;L2;L4;L5;L59;L50;L47;L23;L24	IAFGGCVFSY	L31;L70;L69;L58;L49;L43;L12;L16;L27;L26;L52;L14;L54;L59;L18
401	FLLVTLAIL	L2;L4;L74;L59;L5;L61;L62;L23;L3	IAIPTNFTI	L70;L47;L54;L67;L8;L69;L61;L49;L32;L52;L53;L34;L68;L55;L9
402	FLTENLLL	L74;L2;L61;L68;L62;L4;L23;L5;L59	KADETQAL	L68;L63;L67;L61;L60;L62;L54;L70;L59;L57;L55;L74;L43;L5;L56
403	FLYIIKLIF	L59;L12;L69;L43;L49;L26;L74;L23;L16	KALNLGETF	L53;L52;L54;L16;L8;L55;L58;L9;L27;L31;L26;L60;L49;L12;L70
404	FLYIIKLIFL	L2;L74;L4;L5;L3;L69;L20;L64;L6	KAPKEIIFL	L74;L57;L53;L69;L64;L63;L58;L44;L56;L5;L73;L70;L66;L61;L68
405	FQVTIAEIL	L44;L69;L67;L58;L28;L61;L34;L35;L60	KHWPQIAQF	L16;L27;L53;L28;L34;L54;L52;L8;L35;L26;L9;L65;L49;L44;L33
406	FSAVGNICY	L43;L58;L70;L1;L18;L69;L59;L52;L26	KPVETSNSF	L54;L49;L39;L31;L56;L32;L27;L22;L16;L8;L51;L53;L9;L26;L65
407	FTEERLKL	L63;L1;L60;L68;L62;L61;L73;L70;L59	KSHKPPISF	L43;L53;L16;L54;L52;L55;L26;L58;L70;L73;L27;L63;L60;L69;L56
408	FTIKGSFL	L58;L60;L61;L59;L74;L70;L63;L55;L73	KVNSTLEQY	L14;L16;L54;L26;L18;L58;L11;L13;L6;L52;L12;L27;L53;L10;L49
409	FTIYSLLL	L61;L73;L60;L1;L59;L70;L67;L55;L58	LATALLTL	L59;L61;L47;L60;L70;L67;L74;L69;L56;L23;L73;L31;L55;L68;L58
410	FVDGVPFV	L63;L68;L62;L5;L2;L58;L74;L1;L47	LLFLVLIML	L5;L74;L4;L2;L3;L6;L64;L59;L69;L56;L44;L23;L

[1018]

				26;L31;L62
411	FVKHKHAFL	L23;L58;L74;L60;L63;L20;L61;L59;L69	LTDEMIAQY	L18;L1;L14;L11;L12;L49;L62;L58;L53;L52;L70;L63;L5;L10;L68
412	FVNEFYAY	L59;L12;L66;L43;L29;L26;L14;L1;L58	LTNDNTSRY	L1;L58;L18;L14;L11;L26;L12;L16;L52;L10;L43;L70;L6;L54;L49
413	FVTVYSHLL	L60;L61;L74;L58;L64;L20;L68;L73;L32	NYMPYFFTL	L66;L8;L9;L72;L71;L65;L35;L67;L34;L61;L25;L60;L62;L64;L4
414	FYGGWHNML	L9;L66;L71;L72;L74;L64;L8;L62;L25	RTIKVFTTV	L73;L13;L20;L24;L53;L54;L58;L3;L16;L15;L45;L37;L48;L11;L8
415	FYLCFLAFL	L72;L71;L62;L9;L8;L64;L66;L4;L59	SIIQFPNTY	L26;L58;L12;L43;L11;L16;L69;L10;L14;L59;L29;L6;L27;L7;L3
416	FYLITPVHV	L62;L72;L71;L50;L9;L2;L47;L64;L4	SILSPLYAF	L16;L59;L12;L10;L43;L4;L6;L8;L26;L11;L7;L60;L9;L58;L30
417	FYWFFSNYL	L72;L62;L71;L64;L9;L66;L68;L61;L8	STGYHFREL	L65;L73;L60;L13;L61;L59;L67;L64;L70;L10;L55;L39;L69;L58;L20
418	GDYGDAVVY	L27;L26;L14;L65;L31;L29;L49;L43;L12	STQDLFLPF	L7;L12;L10;L11;L16;L73;L59;L53;L60;L52;L58;L72;L9;L6;L13
419	GETLPTEVL	L36;L37;L45;L41;L29;L44;L40;L46;L28	TIAEILLII	L20;L3;L24;L69;L4;L73;L10;L64;L34;L67;L47;L6;L11;L2;L16
420	GIVGVLTL	L74;L67;L60;L65;L61;L24;L48;L28;L59	TSNQVAVLY	L55;L14;L54;L53;L1;L18;L65;L52;L12;L26;L58;L31;L49;L19;L69
421	GQINDMILSL	L44;L27;L24;L34;L28;L3;L26;L35;L4	TTTIKPVTY	L52;L26;L12;L69;L18;L54;L70;L55;L53;L14;L16;L1;L58;L10;L49
422	GSIPCSVCL	L74;L44;L61;L53;L55;L60;L54;L73;L28	VAFNTLLF	L58;L70;L59;L69;L74;L47;L54;L52;L60;L49;L12;L31;L9;L43;L53
423	GTYEGNSPF	L11;L53;L10;L16;L27;L26;L43;L52;L54	VASLINTL	L70;L59;L74;L67;L60;L68;L47;L61;L69;L23;L57;L64;L55;L63;L58
424	HADQLTPTW	L49;L54;L52;L53;L63;L32;L68;L31;L67	VTIAEILLI	L73;L24;L53;L55;L20;L7;L8;L52;L69;L70;L47;L34;L12;L10;L9
425	HEETIYNLL	L36;L37;L41;L45;L40;L29;L44;L34;L38	VTRELMREL	L13;L55;L64;L70;L73;L53;L60;L58;L59;L10;L39;L52;L43;L69;L61
426	HEIAWYTER	L46;L37;L29;L17;L15;L21;L38;L45;L36	YIIKLIFLW	L12;L54;L10;L49;L52;L16;L69;L4;L58;L9;L8;L24;L11;L74;L19
427	HEVLLAPLL	L29;L37;L36;L41;L40;L45;L33;L28;L44	YLYALVYFL	L2;L4;L74;L64;L3;L5;L69;L67;L20;L44;L24;L73;L62;L61;L66
428	HHANEYRLY	L34;L28;L14;L11;L10;L27;L18;L12;	YPDPSRIL	L32;L39;L22;L47;L62;L65;L68;L63;L49;L31;L60

[1019]

		L49		;L61;L66;L28;L23
429	HSQLGGLHL	L60;L61;L73;L55;L53;L18;L68;L59;L63	AALTNNVAF	L52;L59;L54;L53;L31;L58;L60;L27;L61;L12;L71;L32;L43;L72;L56;L40
430	HTIDGSSGV	L11;L20;L10;L13;L58;L28;L24;L3;L73	AANTVIWDY	L58;L14;L69;L43;L12;L65;L31;L18;L26;L70;L49;L66;L59;L52;L54;L27
431	HVMSKHTDF	L11;L10;L49;L26;L23;L12;L58;L8;L53	AVRDPQTL	L43;L55;L56;L3;L39;L58;L65;L26;L67;L59;L13;L23;L66;L22;L60;L63
432	IAKNTVKSV	L70;L69;L58;L43;L47;L64;L39;L13;L3	EYADVFHLY	L12;L9;L14;L8;L11;L66;L10;L17;L20;L31;L40;L41;L65;L1;L19;L72
433	IAQYTSAL	L59;L61;L60;L67;L68;L57;L71;L70;L72	FGDDTVIEV	L2;L5;L63;L62;L68;L67;L64;L69;L35;L58;L70;L61;L32;L73;L47;L49
434	ICAPLTVF	L59;L26;L53;L9;L54;L58;L52;L27;L29	FLAFVVFLL	L74;L4;L2;L20;L64;L3;L5;L69;L68;L61;L44;L1;L9;L67;L66;L34
435	IIKLIFLWL	L13;L67;L60;L73;L39;L59;L58;L74;L23	FLNRFTTTL	L74;L3;L5;L4;L2;L57;L59;L43;L61;L32;L68;L26;L62;L44;L64;L60
436	ILDGISQY	L18;L1;L26;L63;L14;L27;L68;L43;L62	FLYLYALVY	L12;L59;L69;L1;L43;L6;L26;L27;L31;L18;L72;L14;L66;L71;L16;L64
437	ILLIIMRTF	L26;L55;L52;L16;L9;L8;L27;L12;L53	FTISVTTEI	L61;L70;L20;L67;L60;L59;L73;L10;L69;L53;L58;L3;L11;L49;L55;L68
438	ILMTARTVY	L26;L18;L16;L43;L12;L14;L27;L72;L1	GEYSHVVAF	L37;L46;L33;L27;L29;L36;L41;L38;L40;L45;L26;L42;L43;L65;L49;L28
439	INITRFQTL	L73;L23;L25;L8;L61;L60;L9;L32;L28	HFIETISL	L72;L71;L23;L62;L35;L25;L48;L44;L8;L28;L61;L37;L67;L29;L59;L43
440	ISMDNSPNL	L61;L60;L53;L73;L70;L54;L63;L58;L68	IADKYVRNL	L63;L68;L74;L60;L32;L67;L61;L58;L70;L49;L64;L62;L5;L47;L65;L69
441	ISNEKQEIL	L73;L54;L53;L60;L67;L61;L55;L63;L70	IAQVDVVNF	L53;L49;L31;L52;L43;L58;L32;L54;L26;L63;L70;L59;L74;L9;L60;L69
442	ISRQRLTKY	L43;L58;L26;L18;L52;L14;L53;L1;L27	ITVEELKKL	L53;L10;L60;L73;L11;L20;L69;L70;L64;L54;L55;L52;L8;L58;L4;L5
443	ITDAVDCAL	L68;L67;L63;L62;L60;L32;L1;L5;L61	KFADDLNQL	L8;L9;L53;L4;L44;L72;L16;L71;L64;L3;L56;L36;L34;L62;L13;L2
444	ITGGVVQL	L70;L73;L67;L53;L65;L64;L54;L63;L74	KQGDDYVYL	L44;L65;L13;L73;L34;L26;L24;L58;L27;L67;L69;L2;L66;L64;L16;L4
445	IVDEPEEHV	L5;L63;L68;L62;L2;L67;L20;L18;L28	KSVNITFEL	L73;L53;L55;L54;L69;L70;L60;L67;L16;L61;L44;L20;L58;L8;L52;L56
446	IVNSVLLF	L74;L54;L58;L73;L52;L49;L12;L62;	KTLQPVSEL	L53;L16;L73;L65;L55;L60;L61;L13;L54;L6;L67;

[1020]

		L26		L52;L4;L70;L63;L8
447	IWFLLLSV	L48;L47;L50;L25;L59;L45;L33;L46;L62	KTYERHSL	L55;L16;L53;L70;L73;L54;L60;L25;L65;L61;L67;L69;L39;L59;L63;L71
448	KHITSKETL	L34;L28;L35;L44;L36;L8;L27;L16;L53	LAFVVFLLV	L47;L73;L69;L50;L59;L70;L20;L61;L31;L64;L58;L49;L24;L5;L32;L67
449	KIFVDGVPF	L16;L53;L43;L54;L26;L6;L52;L58;L56	LMDGSIIQF	L5;L62;L49;L34;L68;L63;L1;L31;L74;L27;L26;L18;L58;L32;L60;L9
450	KLAKKFDTF	L16;L26;L53;L9;L8;L54;L27;L10;L12	LSDDAVVCF	L63;L68;L62;L53;L1;L58;L54;L60;L49;L52;L70;L74;L5;L18;L69;L34
451	KLLEQWNLV	L2;L4;L5;L3;L16;L73;L24;L6;L13	LSDRVVFVL	L68;L63;L65;L53;L1;L60;L67;L32;L74;L61;L55;L70;L54;L73;L5;L62
452	KLWAQCVQL	L2;L5;L4;L16;L44;L3;L56;L6;L27	LTIKKPNEL	L61;L60;L73;L58;L70;L53;L67;L20;L55;L23;L59;L69;L74;L8;L16;L64
453	KQLIKVTL	L44;L23;L33;L25;L48;L27;L24;L65;L26	LTYTGAIKL	L55;L69;L53;L70;L60;L73;L64;L58;L61;L74;L20;L13;L63;L68;L47;L52
454	KSHNIALIW	L52;L54;L53;L16;L55;L73;L69;L18;L70	LVKPSFYVY	L26;L59;L14;L58;L12;L52;L13;L18;L1;L43;L16;L31;L11;L66;L10;L69
455	KTIQPRVEK	L13;L7;L6;L16;L21;L15;L53;L19;L54	MEIDFLEL	L29;L25;L59;L37;L45;L61;L67;L73;L36;L41;L60;L40;L35;L33;L48;L46
456	KVSIWNLDY	L18;L16;L14;L26;L12;L6;L54;L1;L52	MYASAVVLL	L9;L64;L62;L66;L8;L74;L72;L71;L28;L20;L69;L31;L34;L56;L35;L44
457	LADNKFAL	L68;L63;L60;L67;L61;L23;L59;L32;L62	REVRTIKVF	L37;L40;L29;L41;L36;L27;L33;L45;L38;L46;L52;L26;L65;L8;L53;L44
458	LAIDAYPL	L61;L67;L59;L60;L74;L70;L55;L47;L32	RVDGQVDLF	L54;L63;L18;L53;L62;L52;L74;L5;L14;L16;L1;L68;L58;L12;L49;L34
459	LANTCTERL	L32;L49;L58;L74;L60;L61;L63;L31;L70	SEFSSLPSY	L29;L41;L40;L46;L27;L36;L45;L38;L37;L14;L26;L12;L16;L31;L6;L11
460	LAYYFMRF	L59;L47;L60;L58;L49;L70;L74;L69;L43	SLPINVIVF	L26;L9;L57;L5;L27;L72;L64;L11;L62;L66;L16;L8;L12;L71;L10;L69
461	LEAPFLYL	L29;L45;L74;L61;L33;L59;L36;L37;L25	SSPDDQIGY	L43;L26;L11;L18;L12;L14;L58;L27;L13;L1;L10;L7;L53;L66;L52;L54
462	LEIKDTEKY	L29;L41;L26;L49;L40;L27;L36;L37;L45	TQYNRYLAL	L25;L23;L61;L35;L28;L24;L27;L43;L44;L73;L67;L69;L10;L3;L48;L71
463	LFLAFVVFL	L72;L71;L62;L9;L8;L4;L31;L64;L47	TVYSHLLLV	L73;L3;L64;L47;L24;L20;L69;L6;L4;L58;L11;L5;L2;L48;L51;L7
464	LFLALITL	L71;L72;L47;L62;L56;L23;L25;L8;L	VAKSHNIAL	L43;L67;L60;L70;L58;L61;L59;L68;L69;L23;L56

[1021]

		59		;L39;L74;L57;L63;L32
465	LLFNKVTL	L23;L56;L4;L25;L2;L44;L26;L74;L59	VENPDILRV	L45;L37;L73;L29;L38;L48;L24;L42;L4;L36;L46;L40;L41;L33;L3;L64
466	LLLLFVTVY	L26;L12;L27;L6;L31;L59;L1;L16;L14	VLLSVLQQL	L4;L2;L5;L3;L74;L8;L44;L16;L56;L6;L9;L24;L53;L39;L55;L59
467	LMNVLTLVY	L18;L26;L31;L1;L12;L43;L59;L16;L14	VVAFNTLLF	L12;L58;L9;L74;L52;L11;L18;L6;L16;L26;L60;L1;L8;L49;L31;L54
468	LPINVIVF	L31;L47;L50;L56;L39;L32;L23;L49;L22	VVFNGVSF	L26;L43;L58;L59;L54;L71;L52;L72;L60;L53;L56;L16;L27;L39;L55;L23
469	LTKGPHEF	L58;L70;L55;L53;L52;L59;L60;L43;L26	YAKPFLNKV	L69;L70;L58;L47;L3;L59;L64;L73;L43;L50;L48;L20;L51;L67;L5;L4
470	LVIGAVIL	L74;L67;L60;L61;L59;L32;L55;L56;L69	YASAVVLLI	L70;L47;L69;L64;L73;L74;L49;L20;L67;L24;L31;L32;L61;L34;L58;L55
471	LVIGFLFL	L74;L60;L61;L73;L59;L67;L20;L58;L47	YTVELGTEV	L20;L58;L61;L67;L70;L73;L69;L11;L64;L5;L2;L10;L59;L50;L60;L45
472	LVNKFLAL	L59;L73;L60;L61;L23;L56;L67;L39;L74	CVADYSVLY	L12;L11;L26;L58;L18;L6;L14;L1;L7;L10;L16;L19;L31;L54;L13;L69;L65
473	LYLQYIRKL	L8;L64;L9;L71;L72;L55;L65;L66;L4	DAFKLNIKL	L20;L74;L32;L47;L58;L69;L70;L31;L25;L44;L49;L19;L53;L64;L29;L56;L11
474	LYSPIFLIV	L64;L73;L9;L47;L69;L8;L50;L20;L66	ELFENKTTL	L23;L20;L2;L3;L10;L11;L4;L44;L5;L25;L26;L16;L24;L34;L35;L8;L56
475	LYYPSARIV	L64;L47;L72;L69;L70;L71;L66;L62;L28	FAMGIIAM	L59;L61;L67;L70;L58;L60;L69;L74;L68;L31;L32;L50;L43;L47;L63;L66;L72
476	MEIDFLELA	L46;L42;L38;L41;L50;L37;L40;L29;L45	FASEAARVV	L69;L70;L64;L61;L58;L59;L47;L67;L32;L73;L50;L31;L57;L49;L68;L60;L63
477	MFDAYVNTF	L62;L34;L9;L72;L71;L49;L32;L68;L8	FLTENLLLY	L12;L1;L6;L2;L18;L59;L3;L11;L69;L26;L14;L4;L16;L64;L5;L49;L10
478	MIAQYTSAL	L61;L10;L60;L28;L59;L3;L57;L67;L74	GWLIVGVAL	L44;L71;L56;L67;L72;L8;L36;L35;L28;L61;L25;L37;L30;L34;L60;L27;L23
479	MMISAGFSL	L61;L60;L28;L35;L8;L34;L32;L4;L72	HAFLCLFLL	L69;L32;L31;L47;L59;L64;L74;L70;L20;L53;L50;L60;L44;L67;L73;L58;L61
480	MSFTVLCL	L65;L69;L70;L74;L73;L48;L61;L59;L60	IAFGGCVF	L59;L58;L70;L60;L54;L69;L31;L43;L47;L61;L52;L27;L26;L53;L49;L74;L

[1022]

				55
481	MYTPHTVL	L66;L71;L72;L25;L9;L62;L8;L74;L61	ICAPLTVFF	L9;L58;L53;L52;L69;L31;L34;L12;L8;L74;L26;L54;L49;L64;L27;L40;L62
482	NASFDNFKF	L49;L31;L53;L12;L70;L32;L54;L58;L52	ISDEVARDL	L55;L68;L60;L63;L62;L61;L53;L1;L67;L64;L54;L73;L5;L74;L65;L32;L70
483	NESGLKTIL	L37;L36;L29;L41;L40;L45;L35;L42;L25	KAYKIEELF	L54;L53;L58;L52;L49;L69;L55;L74;L70;L27;L16;L26;L12;L9;L31;L8;L63
484	NLCPFGEVF	L43;L26;L16;L9;L8;L27;L34;L11;L59	KEIDRLNEV	L45;L46;L37;L38;L3;L73;L36;L33;L42;L24;L4;L25;L48;L2;L64;L69;L29
485	NLDYIINLI	L5;L24;L62;L68;L1;L34;L2;L49;L63	KEIKESVQTF	L37;L36;L26;L40;L54;L8;L41;L53;L27;L16;L33;L29;L52;L38;L46;L45;L55
486	NLNESLIDL	L4;L2;L5;L3;L57;L23;L62;L74;L56	KHIDAYKTF	L27;L34;L43;L16;L8;L53;L26;L54;L52;L28;L35;L9;L10;L55;L58;L44;L41
487	NLVIGFLFL	L74;L5;L61;L67;L2;L20;L73;L4;L8	KLVNKFLAL	L73;L23;L16;L5;L4;L6;L3;L2;L61;L44;L8;L67;L59;L10;L13;L57;L56
488	NSHEGKTF	L55;L43;L70;L26;L60;L29;L54;L53;L59	LAILTALRL	L74;L60;L61;L67;L31;L69;L32;L47;L59;L70;L73;L58;L49;L68;L63;L64;L50
489	NSIDAFKL	L55;L70;L60;L54;L73;L67;L69;L35;L61	NIIIWFLLL	L73;L67;L60;L74;L61;L23;L8;L34;L6;L20;L11;L69;L59;L5;L28;L4;L25
490	NSVLLFLAF	L60;L59;L67;L29;L52;L40;L27;L73;L31	NTFTRLQSL	L25;L23;L10;L70;L20;L69;L64;L60;L58;L16;L11;L3;L53;L73;L61;L59;L57
491	NTSNQVAVL	L20;L70;L35;L69;L28;L67;L73;L53;L10	NVLEGSVAY	L12;L11;L26;L31;L10;L14;L27;L16;L43;L6;L29;L71;L13;L7;L72;L49;L54
492	PYPDPSRIL	L66;L9;L8;L64;L72;L71;L65;L62;L57	RIFTIGTVTL	L16;L44;L56;L26;L54;L13;L24;L37;L21;L3;L39;L53;L4;L6;L20;L5;L36
493	QECVRGTTV	L45;L33;L38;L42;L48;L46;L25;L37;L29	RMYIFFASF	L27;L16;L26;L43;L59;L53;L54;L9;L65;L8;L12;L48;L72;L33;L6;L14;L52
494	QKFNGLTVL	L44;L27;L28;L64;L66;L69;L25;L34;L35	RVVFNGVSF	L26;L54;L16;L53;L52;L43;L27;L56;L44;L58;L60;L12;L11;L39;L55;L8;L49
495	QSAPHGVVFL	L73;L53;L69;L20;L74;L55;L64;L70;L61	SAFYILPSI	L47;L69;L70;L20;L48;L50;L49;L59;L32;L64;L4;L67;L31;L3;L58;L24;L52

[1023]

496	REVRTIKV	L45;L33;L37;L48;L29;L38;L46;L36;L24	SSSSDNIAL	L53;L56;L67;L57;L35;L44;L68;L70;L20;L61;L32;L34;L60;L73;L58;L74;L28
497	RNAPRITF	L54;L65;L27;L33;L53;L26;L55;L52;L16	TAFGLVAEW	L49;L69;L31;L54;L52;L10;L70;L19;L67;L20;L58;L32;L64;L53;L16;L47;L59
498	RPDTRYVLM	L22;L39;L32;L18;L49;L63;L56;L33;L62	TTIQTIVEV	L20;L73;L70;L64;L4;L69;L3;L35;L58;L2;L24;L19;L11;L28;L48;L10;L13
499	RSDVLLPL	L68;L63;L73;L18;L1;L54;L60;L59;L62	VARDLSLQF	L58;L59;L43;L49;L70;L53;L52;L12;L26;L27;L60;L31;L69;L9;L13;L11;L54
500	RSLKVPATV	L73;L54;L53;L55;L24;L13;L48;L52;L16	VPFWITIAY	L43;L31;L49;L50;L51;L26;L12;L27;L56;L29;L32;L39;L69;L72;L22;L47;L6
501	RVDWTIEY	L18;L1;L65;L26;L54;L68;L58;L63;L14	VVYRGTTTY	L26;L43;L11;L58;L27;L14;L10;L6;L12;L49;L16;L59;L54;L18;L52;L53;L69
502	RVLGLKTL	L39;L55;L56;L16;L53;L54;L73;L23;L60	VYDPLQPEL	L62;L9;L67;L66;L8;L68;L5;L63;L72;L28;L71;L60;L74;L64;L61;L1;L34
503	RVWTLMNVL	L16;L44;L53;L65;L13;L56;L73;L68;L39	YCYDTNVL	L59;L25;L67;L61;L66;L71;L35;L72;L60;L70;L28;L69;L47;L64;L48;L68;L58
504	SADAQSFL	L63;L68;L74;L62;L60;L58;L70;L67;L61	YLFDESGEF	L26;L43;L10;L27;L11;L12;L59;L9;L49;L2;L72;L3;L5;L16;L66;L58;L8
505	SEAARVVRS	L42;L46;L33;L38;L40;L29;L41;L45;L37	YTPSKLIEY	L58;L11;L59;L12;L10;L1;L69;L43;L64;L70;L66;L26;L72;L18;L57;L71;L6
506	SEAARVVRSI	L40;L45;L41;L42;L38;L37;L36;L33;L46	AMDEFIERY	L18;L1;L27;L12;L5;L26;L43;L14;L49;L16;L41;L40;L29;L34;L2;L54;L62;L10
507	SELVIGAVI	L45;L41;L36;L40;L37;L42;L29;L38;L48	DSKEGFFTY	L10;L11;L43;L55;L26;L14;L29;L13;L52;L53;L16;L58;L1;L70;L18;L65;L17;L49
508	SEVVLKKL	L29;L37;L45;L25;L33;L41;L48;L36;L40	FADDLNQL	L67;L68;L63;L74;L59;L60;L61;L58;L70;L62;L69;L5;L47;L32;L64;L1;L31;L49
509	SFLPGVYSV	L4;L72;L71;L2;L8;L48;L35;L13;L9	FAVDAAKAY	L59;L70;L58;L61;L43;L31;L69;L60;L67;L49;L12;L10;L71;L66;L72;L32;L14;L64
510	SFYYVWKS	L13;L71;L43;L72;	FTIGTVTL	L61;L67;L60;L59;L70;L

[1024]

	Y	L27;L14;L12;L26;L69		58;L69;L74;L20;L73;L68;L71;L63;L53;L55;L62;L54;L72
511	SHFAIGLALY	L12;L14;L41;L40;L34;L27;L31;L18;L6	FTSDYYQLY	L58;L12;L1;L70;L64;L69;L18;L14;L11;L49;L43;L10;L31;L59;L52;L16;L66;L55
512	SLSSTASAL	L57;L4;L28;L3;L44;L2;L74;L56;L72	HANEYRLYL	L73;L32;L61;L60;L67;L70;L69;L74;L58;L49;L59;L65;L57;L64;L63;L31;L68;L43
513	SPIFLIVAA	L51;L50;L22;L32;L42;L31;L56;L38;L39	LAYILFTRF	L49;L59;L31;L47;L60;L52;L58;L53;L69;L12;L74;L43;L70;L26;L27;L50;L32;L61
514	SSGDATTAY	L43;L26;L14;L58;L18;L1;L59;L10;L54	LITGRLQSL	L23;L60;L59;L61;L58;L39;L3;L4;L56;L25;L10;L74;L64;L57;L5;L43;L32;L69
515	SSGVTREL	L59;L65;L60;L61;L73;L70;L43;L55;L48	RLNEVAKNL	L4;L2;L5;L13;L16;L44;L39;L55;L57;L56;L3;L24;L26;L73;L14;L21;L64;L6
516	STDTGVEHV	L63;L18;L68;L1;L20;L62;L5;L58;L2	SIIIGGAKL	L11;L28;L60;L10;L61;L58;L20;L56;L63;L26;L24;L74;L34;L8;L68;L4;L36;L37
517	STFNVPMEK	L7;L13;L6;L19;L20;L69;L17;L73;L21	TLNDLNETL	L4;L2;L5;L34;L16;L3;L8;L26;L68;L57;L44;L35;L32;L9;L20;L24;L62;L56
518	TAAKLMVVI	L47;L70;L69;L49;L32;L20;L67;L53;L64	TTADIVVF	L70;L65;L53;L69;L58;L52;L54;L10;L20;L55;L26;L11;L59;L35;L43;L29;L31;L66
519	TCDGTTFTY	L18;L1;L65;L49;L14;L34;L12;L27;L26	TTLPVNVAF	L53;L52;L54;L16;L31;L8;L12;L9;L20;L59;L26;L35;L60;L55;L6;L11;L40;L10
520	TCFSTQFAF	L35;L16;L9;L34;L40;L27;L12;L8;L65	VRFPNITNL	L66;L64;L65;L25;L30;L35;L34;L74;L3;L28;L69;L4;L60;L44;L8;L9;L61;L70
521	TEVLTEEV	L33;L29;L45;L48;L37;L38;L46;L25;L36	VRIQPGQTF	L34;L30;L43;L26;L8;L9;L35;L66;L28;L65;L27;L53;L52;L49;L58;L60;L12;L54
522	TEVPANSTV	L45;L37;L38;L36;L46;L29;L28;L41;L33	YAFEHIVYG	L70;L69;L58;L64;L61;L47;L59;L49;L67;L74;L31;L60;L20;L32;L50;L43;L73;L3
523	TIDYTEISF	L68;L62;L63;L34;L32;L28;L1;L74;L5	YLITPVHVM	L61;L32;L5;L69;L11;L70;L2;L59;L67;L3;L28;L4;L26;L71;L43;L72;L10;L27

[1025]

524	TLMNVLTL	L23;L4;L3;L2;L57;L72;L74;L71;L68	YVNTFSSTF	L58;L26;L10;L59;L43;L54;L11;L60;L49;L9;L12;L16;L32;L71;L53;L27;L72;L52
525	TLQPVSELL	L2;L4;L5;L28;L9;L8;L34;L74;L20	AIASEFSSL	L10;L3;L61;L60;L28;L16;L44;L58;L26;L4;L74;L56;L39;L22;L6;L11;L67;L43;L57
526	TMCDIRQLL	L64;L34;L16;L8;L5;L40;L20;L41;L4	FAFPFTIY	L59;L70;L69;L58;L31;L47;L61;L66;L74;L67;L60;L43;L27;L12;L26;L29;L49;L64;L50
527	TPHTVLQAV	L51;L50;L47;L39;L32;L56;L23;L22;L24	FCYMHHMEL	L59;L61;L60;L67;L25;L69;L74;L73;L58;L71;L70;L66;L43;L28;L23;L64;L68;L72;L57
528	TPINLVRDL	L32;L39;L64;L31;L56;L22;L49;L34;L47	FVSEETGTL	L60;L61;L10;L32;L68;L20;L58;L74;L67;L3;L5;L49;L11;L2;L4;L44;L31;L57;L59
529	TPVVQTIEV	L50;L47;L51;L32;L39;L22;L49;L31;L56	FVVEVVDKY	L12;L31;L58;L11;L14;L69;L10;L26;L49;L1;L20;L54;L59;L5;L52;L29;L67;L66;L64
530	TRPLLESEL	L64;L66;L57;L35;L65;L34;L28;L62;L67	GADPIHSL	L68;L63;L67;L60;L74;L61;L70;L23;L32;L55;L62;L59;L54;L35;L58;L49;L69;L28;L66
531	TTYPGQGL	L55;L25;L60;L61;L54;L70;L28;L53;L20	KATEETFKL	L54;L53;L55;L69;L70;L60;L44;L73;L63;L49;L24;L74;L32;L58;L16;L8;L61;L68;L52
532	TVIEVQGY	L11;L26;L10;L43;L14;L29;L54;L12;L55	LALSKGVHF	L59;L58;L52;L60;L31;L12;L49;L53;L61;L47;L74;L54;L32;L9;L8;L43;L63;L70;L50
533	TVVIGTSKF	L11;L26;L10;L49;L52;L54;L16;L58;L53	LVAEWFLAY	L12;L59;L6;L10;L26;L1;L31;L18;L11;L43;L16;L7;L58;L14;L27;L49;L69;L52;L61
534	TYFTQSRNL	L71;L72;L8;L64;L65;L9;L66;L13;L62	LVSDIDITF	L49;L26;L58;L32;L52;L31;L5;L12;L53;L16;L9;L20;L56;L54;L69;L39;L60;L55;L34
535	VADYSVLY	L1;L18;L63;L68;L62;L58;L70;L54;L49	SEVGPEHSL	L37;L36;L29;L40;L41;L45;L28;L44;L32;L42;L38;L67;L34;L65;L33;L56;L35;L46;L61
536	VAELEGIQY	L1;L31;L18;L27;L26;L58;L49;L12;L70	SIIAYTMSL	L43;L60;L61;L4;L58;L10;L3;L28;L73;L74;L59;L71;L16;L72;L67;L5;L22;L57;L69
537	VATAEAEL	L74;L59;L67;L61;L70;L60;L63;L68;	SQLGGLHLL	L44;L4;L24;L34;L8;L30;L2;L14;L27;L16;L35;L2

[1026]

		L56		5;L58;L73;L64;L26;L28;L56;L40
538	VENPTIQKD	L37;L29;L45;L40;L41;L36;L49;L38;L65	STNVTIATY	L14;L43;L11;L26;L10;L18;L16;L58;L65;L54;L12;L52;L27;L49;L1;L53;L7;L6;L70
539	VIYLYLTF	L59;L43;L26;L60;L47;L74;L48;L58;L23	SVVSKVVKV	L20;L73;L69;L3;L4;L58;L11;L2;L64;L13;L5;L24;L10;L63;L51;L49;L19;L7;L45
540	VLIMLIIFW	L4;L69;L74;L2;L12;L5;L3;L9;L6	TTNGDFLHF	L53;L10;L73;L52;L11;L58;L16;L49;L8;L65;L9;L54;L12;L18;L59;L26;L31;L1;L60
541	VLKGVKLHY	L12;L26;L14;L43;L18;L13;L16;L6;L1	AWPLIVTAL	L57;L62;L72;L71;L64;L67;L5;L56;L9;L66;L33;L44;L40;L36;L22;L68;L41;L39;L28;L8
542	VLKKLKKSL	L23;L39;L43;L3;L56;L26;L44;L13;L16	FVCNLLLLF	L12;L58;L69;L11;L74;L59;L31;L52;L64;L5;L62;L34;L60;L73;L49;L53;L10;L9;L1;L16
543	VLTEEVVL	L74;L44;L62;L23;L67;L2;L68;L63;L56	FVFLVLLPL	L59;L67;L61;L74;L60;L20;L69;L64;L73;L31;L68;L6;L50;L5;L4;L58;L3;L47;L2;L32
544	VRSIFSRTL	L64;L65;L66;L25;L35;L28;L34;L55;L30	HLVDFQVTI	L24;L20;L5;L3;L2;L49;L44;L34;L4;L10;L16;L48;L8;L32;L69;L64;L45;L53;L26;L35
545	VSNGTHWF	L58;L54;L70;L55;L59;L60;L43;L74;L26	HSIGFDYVY	L14;L54;L65;L26;L55;L18;L52;L32;L11;L69;L53;L58;L70;L43;L27;L29;L59;L10;L12;L49
546	VSQPFLMDL	L73;L60;L59;L61;L69;L70;L74;L53;L58	IVNGVRRSF	L16;L26;L52;L59;L60;L39;L43;L58;L55;L10;L54;L53;L49;L32;L12;L14;L11;L65;L27;L31
547	VVADAVIKTL	L10;L3;L20;L39;L60;L56;L16;L4;L11	KAIDGGVTR	L15;L19;L21;L17;L43;L54;L67;L7;L61;L69;L53;L55;L13;L58;L52;L70;L49;L60;L44;L27
548	VVIGTSKFY	L14;L58;L26;L12;L11;L13;L43;L27;L10	LLMPILTL	L4;L61;L74;L59;L3;L23;L2;L5;L55;L25;L47;L68;L73;L64;L57;L43;L69;L26;L62;L67
549	VVQQLPETY	L26;L14;L12;L16;L52;L18;L31;L29;L58	LSFKELLVY	L69;L1;L58;L26;L52;L18;L59;L53;L27;L54;L70;L31;L55;L65;L16;L14;L43;L73;L12;L49
550	VYFLQSINF	L9;L72;L71;L8;L62;L12;L66;L26;L27	LWLLWPVTL	L62;L25;L9;L67;L60;L4;L8;L31;L47;L61;L50;L71;L44;L55;L56;L73;L23;L59;L74;L72

[1027]

551	WRNTNPIQL	L64;L66;L65;L35;L30;L25;L34;L28;L74	NVIPTITQM	L11;L19;L74;L69;L10;L58;L28;L5;L60;L32;L20;L31;L26;L29;L17;L35;L49;L3;L34;L6
552	WTLMNVLTL	L73;L16;L61;L60;L53;L55;L4;L69;L10	QASLNGVTL	L32;L67;L61;L60;L56;L70;L68;L44;L31;L55;L69;L58;L39;L59;L22;L63;L57;L74;L28;L53
553	YAADPAMHA	L61;L50;L69;L58;L60;L59;L70;L43;L67	QSAPHGVVF	L53;L54;L52;L70;L69;L59;L43;L55;L58;L65;L61;L26;L28;L9;L60;L73;L27;L66;L11;L74
554	YADSFVIRG	L74;L32;L63;L49;L68;L69;L58;L70;L67	RTAPHGHVM	L53;L54;L70;L65;L73;L61;L55;L52;L58;L16;L69;L18;L11;L14;L60;L59;L21;L39;L15;L26
555	YANGGKGF	L58;L59;L60;L43;L49;L70;L61;L27;L26	SLIDFYLCF	L43;L26;L11;L12;L10;L8;L59;L16;L5;L9;L27;L6;L69;L3;L49;L4;L34;L2;L74;L72
556	YCIDGALL	L61;L60;L59;L28;L71;L74;L67;L72;L62	SSPDAVTAY	L43;L57;L72;L71;L26;L66;L10;L58;L14;L11;L59;L1;L64;L69;L12;L27;L7;L18;L65;L6
557	YFKYWDQTY	L12;L43;L26;L72;L71;L58;L27;L14;L13	SVGPKQASL	L20;L10;L39;L56;L43;L65;L28;L58;L74;L67;L5;L44;L61;L16;L4;L22;L3;L23;L60;L11
558	YHPNCVNCL	L28;L64;L57;L35;L34;L71;L72;L66;L62	TAQNSVRVL	L70;L32;L69;L61;L60;L64;L31;L59;L39;L67;L28;L58;L55;L68;L56;L57;L65;L72;L66;L47
559	YIFFASFYY	L12;L1;L58;L26;L14;L18;L6;L59;L69	TILDGISQY	L14;L11;L10;L26;L6;L16;L43;L12;L27;L4;L18;L7;L17;L58;L13;L31;L69;L29;L19;L59
560	YIIKLIFL	L74;L58;L23;L59;L60;L73;L61;L67;L69	TLDSKTQSL	L23;L5;L2;L63;L68;L32;L35;L1;L62;L34;L57;L4;L43;L28;L39;L3;L16;L49;L74;L10
561	YLYALVYF	L74;L59;L62;L26;L43;L69;L27;L12;L58	VMVELVAEL	L67;L5;L3;L4;L2;L64;L62;L69;L56;L61;L72;L31;L60;L66;L71;L8;L44;L9;L20;L73
562	YQDVNCTEV	L24;L68;L63;L62;L28;L48;L35;L58;L5	AAYVDNSSL	L43;L61;L67;L68;L70;L60;L59;L69;L58;L57;L53;L63;L32;L44;L56;L72;L31;L74;L54;L26;L28
563	YRVVVLSF	L66;L65;L35;L25;L71;L59;L72;L64;L30	EYHDVRVVL	L66;L8;L71;L72;L9;L35;L20;L32;L62;L44;L67;L34;L25;L17;L41;L65;L56;L39;L13;L23;L64
564	YSTAALGVL	L61;L60;L59;L73;L58;L70;L74;L67;	FAIGLALYY	L69;L59;L12;L70;L31;L58;L67;L74;L64;L61;L49

[1028]

		L69		;L60;L43;L14;L11;L1;L18;L52;L32;L73;L55
565	YTSNPTTF	L58;L70;L60;L54;L59;L53;L62;L69;L55	HVGEIPVAY	L43;L12;L26;L11;L14;L31;L6;L49;L29;L10;L16;L20;L58;L13;L66;L54;L18;L52;L69;L65;L44
566	YYQLYSTQL	L71;L72;L9;L66;L62;L8;L28;L65;L60	KAYNVTQAF	L59;L43;L54;L58;L53;L69;L70;L49;L52;L16;L27;L60;L61;L26;L55;L31;L12;L56;L72;L71;L14
567	YYRSLPGVF	L66;L9;L8;L72;L62;L71;L12;L58;L27	KLFDRYFKY	L16;L12;L6;L14;L26;L18;L27;L43;L69;L13;L11;L4;L10;L54;L21;L2;L24;L5;L55;L66;L3
568	AALALLLL	L74;L73;L59;L61;L47;L67;L60;L23;L69;L70	KSAPLIEL	L73;L59;L55;L74;L69;L70;L53;L67;L54;L61;L60;L58;L65;L64;L66;L56;L43;L26;L33;L18;L44
569	AEIPKEEV	L45;L37;L33;L38;L46;L42;L36;L29;L48;L23	NSFSGYLKL	L25;L73;L70;L69;L55;L35;L74;L67;L60;L10;L53;L61;L16;L49;L58;L64;L11;L20;L54;L13;L24
570	AEWFLAYIL	L37;L36;L40;L42;L41;L44;L45;L33;L38;L29	SLDNVLSTF	L5;L62;L68;L63;L26;L34;L10;L43;L9;L27;L12;L2;L53;L1;L49;L16;L18;L74;L8;L3;L4
571	AFPFTIYSL	L72;L71;L62;L57;L8;L9;L66;L65;L5;L44	STVFPPTSF	L43;L60;L53;L52;L58;L16;L12;L10;L54;L26;L11;L70;L7;L28;L27;L20;L69;L59;L61;L9;L65
572	AIFYLITPV	L24;L3;L4;L69;L20;L2;L5;L7;L6;L13	TMADLVYAL	L4;L2;L35;L67;L3;L20;L34;L44;L64;L56;L28;L32;L16;L31;L5;L66;L65;L40;L69;L8;L36
573	AVFDKNLY	L14;L18;L26;L12;L1;L65;L16;L58;L54;L6	TVFPPTSF	L26;L43;L29;L58;L16;L54;L59;L74;L52;L23;L28;L65;L69;L55;L25;L60;L31;L62;L53;L12;L72
574	AVKTQFNYY	L13;L14;L26;L58;L12;L10;L6;L18;L11;L1	VMYASAVVL	L67;L25;L69;L28;L72;L71;L61;L35;L44;L31;L60;L66;L62;L70;L56;L39;L68;L74;L47;L64;L27
575	AVTANVNAL	L56;L10;L61;L16;L60;L67;L4;L44;L3;L74	VVFLLVTL	L59;L67;L74;L23;L56;L25;L60;L48;L47;L26;L68;L39;L62;L69;L44;L64;L20;L55;L53;L63;L33
576	CTDDNALAY	L1;L18;L12;L14;L68;L59;L11;L58;L10;L16	YASAVVLL	L74;L69;L70;L67;L64;L58;L61;L60;L47;L63;L31;L59;L73;L62;L56;L68;L49;L23;L32;L66;L20
577	CYFPLQSY	L71;L72;L66;L59;L12;L29;L26;L14;L64;L43	GVYSVIYLY	L12;L14;L6;L7;L11;L26;L58;L18;L24;L27;L16;L13;L10;L49;L55;L54;L52;L1;L65;L19;L53;L69

[1029]

578	DFYLCFLAF	L25;L72;L9;L71;L29;L59;L47;L12;L8;L11	ILFLALITL	L2;L4;L3;L5;L26;L64;L68;L74;L59;L69;L23;L6;L56;L67;L16;L44;L62;L27;L53;L47;L57;L61
579	DTYPSLETI	L47;L10;L20;L25;L53;L11;L16;L52;L34;L49	KAYKIEEL	L74;L67;L59;L70;L58;L55;L54;L69;L73;L23;L53;L61;L63;L60;L66;L68;L43;L65;L27;L44;L25;L56
580	EAIRHVRAW	L10;L49;L52;L54;L11;L61;L69;L17;L40;L32	LAFLLFLVL	L67;L59;L61;L47;L60;L69;L31;L70;L73;L50;L74;L32;L68;L64;L58;L56;L44;L55;L25;L49;L52;L53
581	EHFIETISL	L34;L28;L35;L25;L23;L20;L44;L27;L10;L41	LANECAQVL	L32;L61;L60;L70;L59;L31;L69;L58;L67;L55;L64;L68;L57;L47;L63;L49;L39;L73;L53;L56;L43;L23
582	EIVDTVSAL	L10;L11;L20;L67;L61;L28;L60;L35;L19;L32	LLADKFPVL	L2;L4;L5;L3;L61;L59;L69;L74;L9;L39;L23;L44;L8;L43;L56;L67;L66;L28;L20;L6;L64;L16
583	ELDERIDKV	L5;L2;L24;L1;L11;L23;L4;L20;L63;L3	SAPPAQYEL	L57;L67;L61;L59;L66;L60;L58;L64;L5;L65;L69;L74;L70;L63;L32;L68;L53;L56;L20;L39;L62;L43
584	FAQDGNAAI	L61;L59;L67;L68;L49;L32;L70;L43;L50;L20	SASKIITL	L74;L70;L58;L69;L23;L56;L61;L32;L67;L60;L64;L39;L59;L44;L53;L63;L73;L68;L49;L47;L35;L66
585	FATSACVL	L61;L74;L67;L70;L59;L60;L69;L58;L55;L68	SHFAIGLAL	L35;L28;L34;L25;L44;L56;L61;L20;L60;L71;L27;L72;L31;L22;L41;L37;L39;L32;L64;L67;L40;L36
586	FAYANRNRFL	L60;L61;L58;L69;L70;L74;L64;L67;L68;L32	SSSDNIALL	L73;L74;L20;L58;L64;L69;L70;L53;L34;L61;L60;L44;L4;L65;L1;L63;L56;L19;L35;L3;L28;L68
587	FCNDPFLGV	L73;L5;L59;L50;L58;L61;L4;L3;L2;L47	SVIYLYLTF	L10;L11;L12;L49;L58;L26;L16;L52;L43;L53;L7;L8;L9;L34;L27;L59;L54;L73;L60;L41;L69;L32
588	FFITGNTL	L72;L71;L62;L61;L59;L60;L67;L9;L8;L68	TLKEILVTY	L43;L26;L3;L14;L13;L12;L10;L11;L27;L16;L69;L6;L4;L2;L23;L5;L49;L18;L58;L55;L17;L15
589	FLAFLLFL	L74;L59;L2;L3;L4;L61;L64;L68;L23;L1	VAFNTLLFL	L69;L74;L60;L58;L59;L61;L70;L67;L47;L73;L64;L31;L68;L53;L4;L20;L44;L63;L56;L57;L49;L32
590	FLHFLPRVF	L69;L59;L64;L43;L26;L12;L62;L27;L74;L66	YADVFHLYL	L67;L68;L74;L59;L61;L60;L63;L32;L70;L62;L1;L73;L58;L69;L5;L49;L31;L64;L57;L18;L47;L34
591	FLMSFTVL	L74;L59;L61;L57;L23;L68;L67;L2;L	YAFEHIVY	L59;L70;L69;L31;L58;L27;L66;L67;L26;L29;L47

[1030]

		62;L72		;L43;L61;L49;L54;L50;L12;L72;L71;L64;L60;L25
592	FSSEIIGY	L1;L58;L69;L70;L43;L18;L59;L26;L66;L55	ANDPVGFTL	L68;L34;L35;L5;L63;L28;L67;L65;L61;L60;L62;L55;L39;L36;L32;L66;L53;L44;L41;L22;L54;L8;L73
593	FTSDYYQL	L67;L60;L70;L61;L59;L66;L20;L58;L73;L55	FVNEFYAYL	L60;L5;L61;L58;L59;L74;L67;L64;L62;L73;L20;L4;L68;L10;L11;L3;L69;L2;L57;L43;L63;L66;L32
594	FVAAIFYL	L74;L20;L58;L60;L61;L64;L69;L59;L67;L4	FVSDADSTL	L60;L61;L67;L58;L32;L20;L68;L74;L5;L57;L63;L59;L2;L28;L4;L34;L69;L66;L3;L10;L44;L64;L31
595	FVCNLLLL	L74;L59;L67;L60;L73;L61;L68;L64;L62;L58	HAASGNLLL	L74;L32;L44;L61;L70;L67;L69;L58;L73;L49;L64;L31;L60;L53;L20;L34;L56;L54;L35;L63;L68;L11;L28
596	FVFPLNSII	L69;L20;L64;L67;L47;L3;L16;L74;L61;L32	IVAGGIVAI	L20;L3;L10;L24;L49;L11;L67;L39;L4;L16;L64;L28;L53;L34;L32;L19;L51;L6;L68;L74;L2;L69;L26
597	FVLTSHTVM	L61;L59;L71;L60;L32;L31;L74;L72;L67;L58	IVNSVLLFL	L73;L74;L4;L5;L58;L60;L6;L64;L56;L61;L20;L59;L53;L68;L39;L67;L31;L3;L62;L63;L32;L8;L69
598	GAAAYYVGY	L43;L58;L12;L27;L31;L49;L18;L14;L10;L26	SLIDLQEL	L4;L59;L2;L3;L23;L43;L24;L74;L5;L64;L26;L67;L61;L57;L72;L25;L56;L68;L10;L71;L69;L37;L20
599	GLNDNLLEI	L3;L24;L4;L2;L5;L16;L10;L73;L6;L8	VLNDILSRL	L4;L5;L3;L2;L43;L8;L16;L64;L26;L62;L44;L74;L57;L63;L6;L56;L24;L73;L9;L69;L11;L14;L10
600	GRVDGQVDL	L30;L35;L65;L64;L66;L34;L44;L25;L28;L36	VVIPDYNTY	L43;L11;L26;L10;L14;L52;L12;L54;L58;L59;L16;L49;L18;L27;L53;L31;L13;L6;L29;L55;L69;L7;L1
601	GSLPINVIVF	L52;L53;L55;L54;L26;L27;L69;L65;L16;L44	YFFTLLLQL	L71;L72;L64;L69;L9;L8;L4;L62;L73;L59;L3;L67;L44;L31;L61;L60;L34;L12;L58;L35;L25;L20;L74
602	GVYDYLVST	L6;L7;L43;L3;L24;L2;L4;L10;L15;L44	YVYSRVKNL	L74;L60;L64;L61;L58;L69;L23;L25;L3;L10;L4;L73;L39;L67;L49;L20;L11;L5;L59;L32;L70;L47;L16
603	HAEETRKL	L63;L32;L49;L60;L68;L70;L61;L55;	DADSKIVQL	L32;L74;L63;L23;L49;L68;L60;L70;L67;L35;L58

[1031]

		L23;L62		;L69;L31;L61;L34;L20;L47;L10;L62;L11;L5;L17;L19;L53
604	HAFLCLFL	L74;L69;L59;L70;L60;L47;L61;L67;L73;L25	IIFWFSLEL	L59;L60;L73;L61;L65;L67;L58;L64;L69;L43;L5;L68;L16;L74;L3;L26;L6;L4;L32;L57;L28;L2;L20;L72
605	HFAIGLAL	L72;L71;L25;L35;L23;L28;L61;L59;L62;L67	KSFDLGDEL	L55;L67;L53;L73;L54;L44;L69;L16;L70;L58;L13;L60;L61;L66;L56;L20;L65;L52;L14;L27;L64;L26;L59;L18
606	HVVAFNTL	L60;L20;L67;L25;L56;L59;L61;L10;L23;L29	QSASKIITL	L70;L69;L73;L55;L53;L20;L74;L44;L61;L64;L58;L56;L65;L10;L60;L32;L23;L39;L43;L34;L54;L67;L16;L35
607	IAGLIAIVM	L70;L67;L69;L31;L58;L68;L32;L59;L61;L47	SAFVNLKQL	L69;L59;L60;L70;L58;L64;L61;L56;L74;L32;L25;L44;L10;L73;L31;L39;L3;L49;L4;L13;L47;L20;L57;L53
608	IEDLLFNKV	L45;L46;L29;L37;L38;L42;L36;L33;L5;L62	SAPHGVVFL	L74;L57;L63;L69;L64;L67;L58;L68;L61;L70;L32;L56;L49;L20;L66;L62;L60;L5;L59;L72;L31;L44;L47;L73
609	ILDITPCSF	L62;L68;L63;L43;L5;L18;L1;L74;L9;L26	SAQTGIAVL	L61;L32;L60;L70;L69;L56;L28;L58;L68;L74;L65;L59;L63;L44;L67;L39;L10;L31;L72;L57;L64;L53;L66;L49
610	ISAGFSLWVY	L18;L14;L1;L43;L26;L52;L58;L69;L53;L54	SLLMPILTL	L4;L2;L5;L6;L16;L3;L61;L23;L44;L74;L24;L27;L8;L73;L9;L34;L26;L10;L67;L59;L56;L28;L13;L39
611	ITVATSRTL	L55;L60;L61;L53;L70;L54;L65;L10;L64;L73	VADAVIKTL	L60;L68;L63;L32;L67;L70;L61;L5;L74;L58;L69;L62;L39;L49;L47;L31;L44;L55;L53;L56;L64;L73;L43;L59
612	IVAAIVFITL	L20;L56;L67;L31;L60;L10;L39;L5;L6;L53	YVFCTVNAL	L59;L60;L61;L67;L32;L64;L4;L20;L10;L58;L74;L3;L69;L71;L5;L72;L44;L68;L28;L16;L31;L65;L57;L26
613	IVDTVSAL	L68;L63;L62;L67;L74;L60;L28;L61;L5;L1	AGIVGVLTL	L61;L73;L69;L34;L44;L67;L35;L72;L71;L28;L27;L16;L59;L24;L8;L26;L3;L65;L64;L25;L4;L43;L37;L60;L55
614	KFKEGVEFL	L13;L72;L8;L62;L9;L71;L3;L55;L16;	AMYTPHTVL	L25;L61;L28;L67;L44;L56;L27;L68;L69;L71;L72

[1032]

		L44		;L35;L26;L66;L36;L60;L70;L39;L65;L59;L22;L16;L3;L8;L74
615	KFLPFQQF	L8;L9;L71;L33;L72;L54;L55;L27;L53;L52	AQLPAPRTL	L44;L55;L61;L27;L73;L4;L26;L16;L64;L28;L35;L69;L24;L48;L25;L60;L34;L3;L40;L30;L13;L66;L41;L8;L67
616	KHADFDTWF	L34;L53;L54;L28;L27;L16;L35;L26;L8;L9	FAFPFTIYSL	L67;L61;L32;L60;L59;L69;L70;L31;L20;L58;L74;L3;L50;L64;L43;L66;L47;L65;L44;L4;L49;L68;L53;L10;L5
617	KLHDELTGH	L3;L6;L2;L4;L26;L24;L21;L43;L16;L5	GVAPGTAVL	L28;L44;L20;L74;L10;L3;L67;L56;L61;L26;L22;L58;L60;L11;L16;L35;L59;L53;L4;L64;L39;L2;L54;L36;L34
618	KLIFLWLLW	L16;L52;L54;L12;L6;L24;L18;L9;L73;L21	HLDGEVITF	L34;L63;L5;L49;L62;L32;L68;L26;L53;L2;L27;L65;L74;L10;L18;L16;L35;L54;L24;L12;L9;L28;L11;L1;L31
619	KLINIIIWFL	L4;L3;L5;L2;L16;L44;L6;L20;L13;L24	KLINIIIWF	L16;L26;L69;L43;L5;L53;L8;L27;L4;L11;L6;L13;L9;L52;L74;L12;L24;L54;L21;L3;L2;L64;L10;L44;L55
620	KLNIKLLGV	L3;L73;L4;L2;L5;L23;L24;L18;L6;L16	KVDGVDVEL	L5;L63;L68;L67;L74;L62;L32;L56;L53;L54;L60;L2;L39;L73;L44;L18;L58;L20;L16;L65;L49;L13;L55;L34;L61
621	KLSYGIATV	L3;L2;L4;L24;L5;L16;L18;L73;L20;L21	QINDMILSL	L73;L4;L65;L43;L16;L61;L5;L69;L3;L10;L23;L60;L39;L64;L68;L59;L58;L66;L32;L11;L6;L35;L57;L72;L67
622	KSYELQTPF	L53;L54;L55;L52;L16;L43;L27;L26;L73;L58	SALEPLVDL	L60;L67;L61;L59;L31;L74;L56;L68;L4;L44;L58;L69;L53;L63;L32;L39;L23;L70;L73;L43;L2;L50;L49;L5;L47
623	KVATVQSKM	L54;L14;L53;L58;L6;L13;L18;L52;L16;L11	YQPYRVVVL	L44;L64;L57;L69;L66;L23;L27;L65;L67;L25;L71;L28;L58;L35;L72;L61;L26;L5;L62;L33;L48;L63;L39;L24;L73
624	LAKDTTEAF	L43;L58;L59;L49;L70;L52;L31;L26;L60;L32	AVASKILGL	L3;L10;L4;L11;L16;L6;L73;L20;L7;L74;L56;L58;L69;L24;L39;L44;L23;L61;L13;L2;L60;L5;L64;L22;L43;L26
625	LAMDEFIER	L17;L59;L15;L19;	EAFEKMV	L23;L32;L20;L69;L10;L

[1033]

		L31;L7;L61;L21;L60;L69	SL	61;L60;L70;L67;L31;L25;L43;L44;L59;L11;L19;L35;L58;L49;L56;L64;L74;L47;L17;L63;L50
626	LATNNLVVM	L70;L59;L69;L58;L61;L31;L32;L60;L50;L47	FVVFLLVTL	L67;L60;L20;L74;L61;L59;L69;L58;L5;L64;L31;L32;L68;L73;L50;L4;L44;L3;L56;L49;L10;L34;L2;L19;L53;L26
627	LNNDYYRSL	L43;L65;L32;L73;L64;L55;L61;L66;L39;L60	HSSGVTREL	L65;L60;L55;L73;L70;L64;L32;L61;L53;L44;L58;L49;L59;L69;L67;L57;L20;L39;L54;L35;L56;L66;L34;L43;L24;L74
628	LPFFSNVTW	L49;L31;L50;L47;L32;L56;L52;L39;L22;L51	LMIERFVSL	L61;L23;L60;L4;L5;L67;L25;L3;L59;L69;L32;L43;L73;L8;L2;L72;L39;L71;L56;L44;L26;L31;L9;L28;L74;L57
629	LPVNVAFEL	L32;L56;L31;L39;L47;L50;L22;L49;L65;L61	TVASLINTL	L20;L4;L10;L3;L64;L34;L16;L35;L28;L32;L56;L44;L74;L69;L19;L67;L39;L11;L53;L49;L58;L31;L26;L55;L24;L2
630	LVDSDLNDF	L1;L68;L49;L63;L5;L53;L62;L58;L31;L52	HVISTSHKL	L11;L32;L10;L24;L20;L44;L60;L54;L49;L58;L53;L8;L63;L28;L34;L35;L73;L74;L61;L16;L13;L14;L37;L67;L5;L55;L39
631	LVQAGNVQL	L56;L32;L39;L60;L4;L28;L20;L31;L61;L74	ITFDNLKTL	L70;L60;L69;L53;L64;L58;L10;L55;L61;L73;L20;L16;L59;L3;L4;L52;L11;L13;L26;L39;L25;L54;L67;L8;L5;L2;L37
632	LYDKLVSSF	L62;L9;L8;L72;L63;L71;L68;L49;L12;L66	SFYEDFLEY	L71;L12;L72;L27;L14;L13;L59;L43;L49;L26;L6;L31;L65;L10;L11;L8;L16;L66;L18;L29;L69;L58;L7;L1;L9;L67;L41
633	MLFTMLRKL	L64;L3;L4;L10;L69;L2;L16;L5;L74;L24	YLATALLTL	L3;L4;L2;L74;L10;L61;L5;L59;L44;L64;L69;L67;L57;L73;L9;L28;L16;L23;L68;L1;L24;L34;L66;L56;L26;L60;L8
634	MLIIFWFSL	L4;L23;L5;L43;L2;L16;L69;L61;L20;L26	VAAIVFITL	L67;L61;L60;L59;L74;L70;L69;L68;L53;L47;L32;L58;L31;L56;L20;L73;L44;L49;L39;L43;L64;L9;L23;L66;L55;L26;L52;L50;L54
635	MVDTSLSGF	L10;L63;L11;L1;L68;L62;L58;L18;L5;L49	KVDGVVQQL	L5;L63;L68;L2;L74;L54;L53;L13;L16;L67;L73;L39;L60;L24;L62;L55;L56;L58;L34;L64;L65;L44;L

[1034]

				49;L18;L32;L20;L4;L3;L14;L26
636	NASSSEAFL	L74;L67;L70;L58;L31;L20;L32;L60;L57;L61	ATIPIQASL	L61;L20;L67;L53;L54;L16;L58;L73;L43;L60;L28;L70;L10;L69;L55;L44;L52;L4;L11;L13;L3;L40;L59;L36;L5;L14;L26;L35;L37;L22;L7;L6;L41
637	NELSRVLGL	L25;L33;L40;L41;L37;L23;L45;L36;L29;L8	YITGGVVQL	L74;L60;L2;L61;L58;L4;L67;L3;L69;L44;L20;L64;L73;L28;L63;L56;L68;L32;L59;L10;L34;L5;L35;L49;L11;L26;L39;L65;L66;L70;L43;L19;L16;L24
638	NFKDQVILL	L62;L13;L8;L72;L71;L64;L9;L69;L70;L66	FGADPIHSL	L61;L60;L67;L59;L44;L69;L64;L43;L4;L31;L65;L66;L68;L32;L35;L28;L20;L2;L70;L34;L58;L10;L3;L16;L39;L5;L11;L63;L47;L23;L49;L72;L26;L57;L56

[1035] 病毒基因组包含由跨越单个多核苷酸链段的多个阅读框编码的多个基因。例如，核衣壳蛋白为2019SARS CoV-2病毒中大量表达的蛋白质。短蛋白ORF9b由跨越区域核衣壳序列的另一阅读框编码。这些高度表达的蛋白质扩大了T细胞免疫的潜在靶标的数量。表1C和表2B分别示出来自Orf9b的经预测的MHC-I结合表位和MHC-II结合表位。

[1036] 表1C.来自Orf9b的MHC I结合表位

[1037]

第 1 组肽	第 1 组等位基因	第 2 组肽	第 2 组等位基因
ALRLVDPQI	HLA-A02:04	RMENAVGR	HLA-A31:01; HLA-A74:01
EELPDEFV	HLA-B18:01	SPLSLNMA	HLA-B54:01; HLA-B55:01
ELPDEFVV	HLA-A02:07	TKLATTEEL	HLA-B48:01; HLA-B15:03
EMHPALRL	HLA-B52:01	TPIAVQMTK	HLA-B35:03; HLA-A68:01
GPKVYPII	HLA-B51:01	VDPQIQLAV	HLA-C01:02; HLA-A02:07
GPKVYPIILR	HLA-A31:01	VTRMENAVGR	HLA-A74:01; HLA-A31:01
GRDQNNVGPK	HLA-B27:05	DEFVVVTVK	HLA-B18:01; HLA-B14:02; HLA-A68:01
GRDQNNVGPKV	HLA-B27:05	FQLTPIAV	HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B14:02
ILRLGSPL	HLA-C01:02	HPALRLVDP	HLA-B55:01; HLA-B08:01; HLA-B54:01
IQLAVTRM	HLA-B52:01	ISEMHPALRL	HLA-C05:01; HLA-A36:01; HLA-A01:01
ISEMHPALR	HLA-A01:01	KLATTEEL	HLA-C17:01; HLA-A02:01;

[1038]

			HLA-A02:03
KTLNSLED	HLA-B58:02	KTLNSLEDK	HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A30:01
KTLNSLED KAF	HLA-B57:01	LEDKAFQLTP	HLA-B41:01; HLA-B50:01; HLA-B45:01
LATTEELPD EF	HLA-B57:01	LVDPQIQLAV	HLA-A02:07; HLA-C08:02; HLA-A01:01
LEDKAFQL T	HLA-B49:01	MHPALRLV	HLA-C06:02; HLA-B51:01; HLA-B52:01
LNMARKTL	HLA-B14:02	PQIQLAVTR	HLA-A74:01; HLA-A31:01; HLA-A68:01
LPDEFVVV TVK	HLA-B35:01	RLVDPQIQLA	HLA-A02:01; HLA-B13:02; HLA-A02:03
LRLGSPLSL N	HLA-B27:05	SPLSLNMAR	HLA-A33:03; HLA-A31:01; HLA-A74:01
LRLGSPLSL NM	HLA-B27:05	TEELPDEF	HLA-B18:01; HLA-B37:01; HLA-C04:01
LRLVDPQIQ	HLA-B27:05	VGPKVYPIIL	HLA-C01:02; HLA-B48:01; HLA-C07:02
LRLVDPQIQ L	HLA-B27:05	VYPIILRLG	HLA-A24:02; HLA-C06:02; HLA-A23:01
LSLNMARK T	HLA-B58:02	AFQLTPIAV	HLA-C14:03; HLA-C04:01; HLA-C14:02; HLA-B41:01
NAVGRDQ NN	HLA-B53:01	ATTEELPDEF	HLA-B57:01; HLA-B58:01; HLA-B57:03; HLA-A29:02
NMARKTLN SL	HLA-A25:01	DPQIQLAV	HLA-B51:01; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B54:01
NNVGPKVY	HLA-B18:01	EMHPALRLV	HLA-B52:01; HLA-C06:02; HLA-A02:03; HLA-A68:02
NNVGPKVY P	HLA-C07:01	GPKVYPIIL	HLA-B42:01; HLA-B81:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01
NSLEDKAF	HLA-B58:02	HPALRLVD	HLA-B08:01; HLA-B55:01; HLA-B14:02; HLA-B54:01
NVGPKVYP I	HLA-A68:02	KVYPIILRLG	HLA-B57:01; HLA-A30:02; HLA-A03:01; HLA-A32:01
NVGPKVYP IIL	HLA-C08:01	TEELPDEFV	HLA-B41:01; HLA-B40:01; HLA-B49:01; HLA-B45:01
NVGPKVYP IILR	HLA-A68:01	TEELPDEFVV	HLA-B41:01; HLA-B40:01; HLA-B45:01; HLA-B49:01
PKVYPIILR	HLA-A68:01	TEELPDEFVVV	HLA-B40:01; HLA-B41:01; HLA-B45:01; HLA-B49:01
QIQLAVTR	HLA-A74:01	ARKTLNSL	HLA-C07:02; HLA-B14:02; HLA-B08:01; HLA-C06:02; HLA-B39:01
QNNVGPKV	HLA-B52:01	ELPDEFVVVTV	HLA-A26:01; HLA-A02:07; HLA-A68:02; HLA-A02:01; HLA-A02:03
QNNVGPKV Y	HLA-B18:01	KAFQLTPIAV	HLA-C12:02; HLA-B54:01; HLA-C12:03; HLA-A02:03; HLA-A68:02
RDQNNVGP	HLA-B37:01	LEDKAFQL	HLA-B37:01; HLA-B40:02; HLA-C05:01; HLA-B49:01; HLA-B18:01
RDQNNVGP KVY	HLA-A30:02	LVDPQIQLA	HLA-A02:07; HLA-A01:01; HLA-A36:01; HLA-C05:01; HLA-C08:02

[1039]

RKTLNSLED	HLA-B15:03	TPIAVQMTKL	HLA-B35:03; HLA-B81:01; HLA-B07:02; HLA-B35:01; HLA-B42:01
RLGSPLSLN	HLA-A03:01	TRMENAVGR	HLA-B27:05; HLA-A68:01; HLA-A33:03; HLA-A31:01; HLA-A74:01
RLGSPLSLNM	HLA-A03:01	ISEMHPAL	HLA-C08:02; HLA-C05:01; HLA-C08:01; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C03:02
TTEELPDEFV	HLA-A68:02	SEMHPALRLV	HLA-B49:01; HLA-B45:01; HLA-B41:01; HLA-B44:02; HLA-B40:02; HLA-B44:03
VGPKVYPII	HLA-B51:01	SLNMARKTL	HLA-C01:02; HLA-A02:04; HLA-A32:01; HLA-B42:01; HLA-B08:01; HLA-A02:03
VGRDQNNV	HLA-B52:01	KVYPIILR	HLA-A74:01; HLA-A31:01; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A33:03; HLA-A68:01; HLA-A30:01
YPIILRLG	HLA-B51:01	MARKTLNSL	HLA-C03:02; HLA-B35:03; HLA-C02:02; HLA-C17:01; HLA-C12:03; HLA-C03:03; HLA-C01:02
YPIILRLGS	HLA-B54:01	SLEDKAFQL	HLA-A02:04; HLA-A02:01; HLA-A02:07; HLA-C05:01; HLA-B08:01; HLA-B42:01; HLA-C08:02
YPIILRLGSP	HLA-B54:01	DEFVVVTV	HLA-B18:01; HLA-B52:01; HLA-B14:02; HLA-B51:01; HLA-B49:01; HLA-B37:01; HLA-B40:02; HLA-B08:01
YPIILRLGSPL	HLA-B07:02	EELPDEFVV	HLA-B45:01; HLA-B40:02; HLA-B44:02; HLA-B18:01; HLA-B41:01; HLA-B49:01; HLA-B44:03; HLA-B40:01
DQNNVGPKV	HLA-B13:02; HLA-B52:01	IAVQMTKL	HLA-C17:01; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C05:01; HLA-C12:03; HLA-B51:01; HLA-C08:01; HLA-C03:02
DQNNVGPKVY	HLA-B15:01; HLA-A30:02	LPDEFVVVT	HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B54:01; HLA-B53:01; HLA-B51:01; HLA-B42:01; HLA-B81:01; HLA-B55:01
EDKAFQLTP	HLA-B45:01; HLA-B50:01	LPDEFVVVTV	HLA-B54:01; HLA-B51:01; HLA-B35:03; HLA-A02:07; HLA-B35:01; HLA-B42:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01
EELPDEFVVVT	HLA-B44:03; HLA-B44:02	EELPDEFVVV	HLA-B45:01; HLA-B44:02; HLA-B50:01; HLA-B40:02; HLA-B44:03; HLA-B49:01; HLA-B18:01; HLA-B41:01; HLA-B40:01
GPKVYPIILRL	HLA-B81:01; HLA-B42:01	RLGSPLSL	HLA-C17:01; HLA-C15:02; HLA-B58:02; HLA-C01:02; HLA-A02:03; HLA-A32:01; HLA-B81:01; HLA-B48:01; HLA-A02:04

[1040]

GRDQNNVGP	HLA-B39:01; HLA-B27:05	SEMHPALRL	HLA-B40:02; HLA-B40:01; HLA-B49:01; HLA-B44:03; HLA-B44:02; HLA-B18:01; HLA-B37:01; HLA-B45:01; HLA-B41:01
IILRLGSPL	HLA-C03:03; HLA-C03:04	ELPDEFVVV	HLA-A02:07; HLA-A68:02; HLA-B13:02; HLA-A02:01; HLA-A26:01; HLA-C01:02; HLA-A02:03; HLA-A25:01; HLA-A02:04; HLA-C06:02
ILRLGSPLSL	HLA-A02:03; HLA-B07:02	LVDPQIQL	HLA-C17:01; HLA-C05:01; HLA-C08:02; HLA-A02:07; HLA-C08:01; HLA-A01:01; HLA-C03:03; HLA-C04:01; HLA-C03:04; HLA-B15:09
KAFQLTPIA	HLA-C12:02; HLA-B54:01	TTEELPDEF	HLA-A01:01; HLA-C04:01; HLA-B57:03; HLA-A29:02; HLA-B57:01; HLA-C05:01; HLA-A36:01; HLA-B35:01; HLA-B53:01; HLA-B38:01
KISEMHPALR	HLA-A74:01; HLA-A03:01	VYPIILRL	HLA-C14:03; HLA-C04:01; HLA-C07:02; HLA-A24:02; HLA-C14:02; HLA-A23:01; HLA-C06:02; HLA-B52:01; HLA-B51:01; HLA-C01:02
KISEMHPALRL	HLA-C15:02; HLA-A32:01	LRLGSPLSL	HLA-B14:02; HLA-B39:01; HLA-B27:05; HLA-C07:02; HLA-C07:01; HLA-C06:02; HLA-C03:04; HLA-B38:01; HLA-C03:03; HLA-B15:09; HLA-C08:01
MDPKISEM	HLA-B37:01; HLA-C01:02	KISEMHPAL	HLA-A02:04; HLA-C08:01; HLA-A32:01; HLA-A02:07; HLA-C15:02; HLA-C01:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C07:02; HLA-A02:01; HLA-C03:02; HLA-B42:01
NSLEDKAFQL	HLA-B58:02; HLA-B57:03	LPDEFVVV	HLA-B51:01; HLA-B54:01; HLA-B42:01; HLA-C04:01; HLA-B55:01; HLA-B35:03; HLA-C08:02; HLA-C05:01; HLA-B08:01; HLA-A02:07; HLA-B53:01; HLA-B07:02
QLTPIAVQM	HLA-A02:07; HLA-A02:04	RLVDPQIQL	HLA-A02:01; HLA-A02:07; HLA-B48:01; HLA-A32:01; HLA-A30:01; HLA-A02:04; HLA-A03:01; HLA-B15:01; HLA-C07:01; HLA-B81:01; HLA-C17:01; HLA-B15:03; HLA-B40:01; HLA-B13:02; HLA-A23:01; HLA-A02:03; HLA-A68:02; HLA-B40:02; HLA-B57:03; HLA-B42:01; HLA-C15:02; HLA-C12:02; HLA-C03:04
-	-	KVYPIILRL	HLA-A32:01;HLA-C06:02;HLA-C15:02;HLA-

[1041]

			C12:02;HLA-A02:04;HLA-A68:02;HLA-C17:01;HLA-B13:02;HLA-A02:03;HLA-A02:07;HLA-B57:03;HLA-A03:01;HLA-C07:01;HLA-B58:01;HLA-C02:02;HLA-A26:01;HLA-C08:01;HLA-C03:03;HLA-A30:01;HLA-B57:01;HLA-A02:01;HLA-A29:02;HLA-B58:02;HLA-B48:01;HLA-C03:04;HLA-A23:01;HLA-B81:01;HLA-B46:01;HLA-B15:01;HLA-C12:03;HLA-B42:01;HLA-A25:01;HLA-A36:01;HLA-B53:01;HLA-A11:01;HLA-A30:02;HLA-C07:02;HLA-B15:03;HLA-B14:02;HLA-B55:01;HLA-C05:01;HLA-B40:02;HLA-B52:01

[1042] 表1D.(表1A-1B等位基因符号说明)

[1043]

等位基因	别名	等位基因	别名	等位基因	别名	等位基因	别名
HLA-A01:01	L1	HLA-A68:01	L19	HLA-B40:02	L37	HLA-B58:02	L55
HLA-A02:01	L2	HLA-A68:02	L20	HLA-B41:01	L38	HLA-B81:01	L56
HLA-A02:03	L3	HLA-A74:01	L21	HLA-B42:01	L39	HLA-C01:02	L57
HLA-A02:04	L4	HLA-B07:02	L22	HLA-B44:02	L40	HLA-C02:02	L58
HLA-A02:07	L5	HLA-B08:01	L23	HLA-B44:03	L41	HLA-C03:02	L59
HLA-A03:01	L6	HLA-B13:02	L24	HLA-B45:01	L42	HLA-C03:03	L60
HLA-A11:01	L7	HLA-B14:02	L25	HLA-B46:01	L43	HLA-C03:04	L61
HLA-A23:01	L8	HLA-B15:01	L26	HLA-B48:01	L44	HLA-C04:01	L62
HLA-A24:02	L9	HLA-B15:03	L27	HLA-B49:01	L45	HLA-C05:01	L63
HLA-A25:01	L10	HLA-B15:09	L28	HLA-B50:01	L46	HLA-C06:02	L64
HLA-A26:01	L11	HLA-B18:01	L29	HLA-B51:01	L47	HLA-C07:01	L65
HLA-A29:02	L12	HLA-B27:05	L30	HLA-B52:01	L48	HLA-C07:02	L66
HLA-A30:01	L13	HLA-B35:01	L31	HLA-B53:01	L49	HLA-C08:01	L67
HLA-A30:02	L14	HLA-B35:03	L32	HLA-B54:01	L50	HLA-C08:02	L68
HLA-A31:01	L15	HLA-B37:01	L33	HLA-B55:01	L51	HLA-C12:02	L69
HLA-A32:01	L16	HLA-B38:01	L34	HLA-B57:01	L52	HLA-C12:03	L70
HLA-A33:03	L17	HLA-B39:01	L35	HLA-B57:03	L53	HLA-C14:02	L71
HLA-A36:01	L18	HLA-B40:01	L36	HLA-B58:01	L54	HLA-C14:03	L72
-	-	-	-	-	-	HLA-C15:02	L73
-	-	-	-	--	-	HLA-C17:01	L74

[1044] 表2Ai.肽和等位基因

[1045]

	第 1 组	第 1 组	第 2 组	第 2 组
	肽	等位基因	肽	等位基因
1	RGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHW	M51	QSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQ	M36;M12;M48;M36;M12;M48
2	GPEQTQGNFGDQ	M51	SRILGAGCFVD	M9;M10;M6;M63;M8;M

[1046]

	ELIRQGTDYKHWP		DIVKTDGTLMIERF	11
3	LLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAV	M28	RILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFV	M9;M10;M6;M63;M8;M11
4	TSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIGG	M28	AALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQ	M58;M10;M53;M51;M17;M11
5	NILLNVPLHGTILTRPLLESELVIG	M28	DAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQ	M58;M10;M53;M51;M17;M11
6	VTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIG	M28	SLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYI	M50;M36;M44;M50;M36;M44
7	SSIVITSGDGTTSPISEHDYQIGGY	M28	RLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYITG	M50;M36;M44;M50;M36;M44
8	SVTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQI	M28	LRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYIT	M50;M36;M44;M50;M36;M44
9	ILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGA	M28	LIDAMMFTSDLATNNLVVMAYITGG	M50;M36;M44;M50;M36;M44
10	VPLHGTILTRPLLESELVIGAVILR	M28	YPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLM	M12;M57;M63;M8;M9;M20
11	SIVITSGDGTTSPISEHDYQIGGYT	M28	PDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMI	M12;M57;M63;M8;M9;M20
12	LNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVI	M28	PTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATR	M21;M28;M66;M45;M48;M41
13	IVITSGDGTTSPISEHDYQIGGYTE	M28	VNVSLVKPSFYVYSRVKNLNSSRVP	M40;M71;M12;M16;M33;M8
14	NVPLHGTILTRPLLESELVIGAVIL	M28	IVNVSLVKPSFYVYSRVKNLNSSRV	M40;M71;M12;M16;M33;M8
15	FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPEL	M72	CTGYREGYLNSTNVTIATYCTGSIP	M48;M14;M8;M48;M14;M8
16	VATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAI	M72	IADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLD	M13;M12;M14;M29;M38;M67
17	TFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPE	M72	ATPSDFVRATATIPIQASLPFGWLI	M14;M34;M29;M45;M33;M9
18	NTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQP	M72	ITREVGFVVPGLPGTILRTTNGDFL	M1;M12;M6;M1;M12;M6
19	IWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNA	M72	GDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAK	M28;M14;M70;M80;M35;M47
20	WVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAA	M72	DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKN	M28;M14;M70;M80;M35;M47

[1047]

21	TEGALNTPKDHIG TRNPANNAAIVL	M72	DGGCINANQV IVNNLDKSAG FPFNK	M73;M58;M50;M33;M5 1;M17
22	VSGNCDVVIGIVN NTVYDPLQPELD	M72	YDGGCINANQ VIVNNLDKSA GFPFN	M73;M58;M50;M33;M5 1;M17
23	ATEGALNTPKDHI GTRNPANNAAIV	M72	NLHSSRLSFKE LLVYAADPAM HAAS	M48;M57;M36;M41;M4 9;M20
24	KHFFFAQDGNAA ISDYDYYRYNLPT	M67	MLDMYSVML TNDNTSRYWE PEFYEA	M64;M7;M34;M61;M36; M22
25	FFAQDGNAAISD YDYYRYNLPTMC D	M67	HMLDMYSVM LTNDNTSRYW EPEFYE	M64;M7;M34;M61;M36; M22
26	YQIGGYTEKWES GVKDCVVLHSYF T	M67	KPSKRSFIEDL LFNKVTLADA GFIK	M73;M44;M63;M67;M1 1;M47
27	HFFFAQDGNAAIS DYDYYRYNLPTM	M67	DPSKPSKRSFI EDLLFNKVTL ADAG	M73;M44;M63;M67;M1 1;M47
28	DYQIGGYTEKWE SGVKDCVVLHSY F	M67	PSKPSKRSFIE DLLFNKVTLA DAGF	M73;M44;M63;M67;M1 1;M47
29	FFFAQDGNAAISD YDYYRYNLPTMC	M67	SKPSKRSFIED LLFNKVTLAD AGFI	M73;M44;M63;M67;M1 1;M47
30	SHFAIGLALYYPS ARIVYTACSHAA	M5	GMEVTPSGTW LTYTGAIKLD DKDPN	M19;M41;M8;M35;M11; M23
31	HFAIGLALYYPSA RIVYTACSHAAV	M5	RTIKVFTTVDN INLHTQVVDM SMTY	M51;M26;M67;M51;M2 6;M67
32	SDYDYYRYNLPT MCDIRQLLFVVE V	M74	GSLAATVRLQ AGNATEVPAN STVLS	M55;M51;M10;M55;M5 1;M10
33	LLNKHIDAYKTFP PTEPKKDKKKKA	M41	PINLVRDLPQG FSALEPLVDLP IGI	M31;M34;M45;M36;M5 2;M47
34	LNKHIDAYKTFPP TEPKKDKKKKAD	M41	DSYYSLLMPIL TLTRALTAESH VDT	M12;M16;M58;M8;M17; M15
35	ILLNKHIDAYKTF PPTEPKKDKKKK	M41	CFDKFKVNST LEQYVFCTVN ALPET	M40;M29;M6;M50;M18; M44
36	RQGTDYKHWPQI AQFAPSASAFFG M	M82	FDKFKVNSTL EQYVFCTVNA LPETT	M40;M29;M6;M50;M18; M44
37	IRQGTDYKHWPQ IAQFAPSASAFFG	M82	QDVNLHSSRL SFKELLVYAA DPAMH	M53;M38;M48;M57;M3 6;M20
38	QGTDYKHWPQIA QFAPSASAFFGMS	M82	PFGEVFNATRF ASVYAWNRK RISNC	M19;M55;M25;M53;M2; M20
39	LAATKMSECVLG QSKRVDFCGKGY	M27	FGEVFNATRF ASVYAWNRK	M19;M55;M25;M53;M2; M20

[1048]

	H		RISNCV	
40	APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFN	M27	QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDIL	M53;M6;M45;M15;M46;M22
41	CGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGT	M27	NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK	M7;M74;M67;M27;M15;M44
42	VCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTG	M27	KYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFK	M13;M28;M14;M29;M33;M26
43	ANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKG	M27	LKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKF	M13;M28;M14;M29;M33;M26
44	SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC	M27	YLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKV	M13;M28;M14;M29;M33;M26
45	LLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF	M27	ALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDK	M13;M28;M14;M29;M33;M26
46	FELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCV	M27	LPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVN	M13;M28;M14;M29;M33;M26
47	NLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGY	M27	DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDS	M64;M24;M10;M6;M45;M22
48	TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLT	M27	VVDSYYSLLMPILTLTRALTAESHV	M58;M16;M8;M17;M15;M39
49	ATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGL	M27	VDSYYSLLMPILTLTRALTAESHVD	M58;M16;M8;M17;M15;M39
50	HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNF	M27	HTNCYDYCIPYNSVTSSIVITSGDG	M12;M29;M45;M43;M62;M42
51	PATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNG	M27	GEIKDATPSDFVRATATIPIQASLP	M9;M34;M45;M33;M8;M11
52	ELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVN	M27	YRGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPL	M16;M34;M43;M42;M39;M44
53	LHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFN	M27	IYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKDE	M4;M73;M55;M78;M79;M8
54	YYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYF	M60	KKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPE	M19;M70;M78;M5;M25;M2
55	TRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGT	M60	PPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRIK	M56;M12;M1;M60;M18;M39
56	YRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFY	M60	FCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA	M28;M14;M70;M67;M27;M20
57	ATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLG	M60	SFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF	M28;M14;M70;M67;M27;M20
58	RATRRIRGGDGK	M60	CTQLNRALTGI	M28;M14;M70;M67;M2

[1049]

	MKDLSPRWYFYYL		AVEQDKNTQEVFAQ	7;M20
59	RRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYY	M60	TQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQV	M28;M14;M70;M67;M27;M20
60	YFTQSRNLQEFKPRSQMEIDFLELA	M75	FLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIP	M7;M30;M14;M7;M30;M14
61	LTNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVL	M75	TPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQ	M10;M7;M41;M8;M35;M11
62	RVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLP	M13	YRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRF	M4;M55;M7;M78;M79;M41
63	FTQSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAM	M75	RAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQ	M4;M55;M7;M78;M79;M41
64	KKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPA	M13	TTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNK	M73;M1;M29;M6;M22;M59
65	PTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQ	M13	CFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDF	M73;M1;M29;M6;M22;M59
66	KADETQALPQRQKKQQTVTLLPAAD	M13	TCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKD	M73;M1;M29;M6;M22;M59
67	DKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLL	M13	LSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETN	M64;M40;M16;M30;M8;M15
68	KKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAA	M13	WLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPET	M64;M40;M16;M30;M8;M15
69	EPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQT	M13	SYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNI	M64;M40;M16;M30;M8;M15
70	TEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQ	M13	FIASFRLFARTRSMWSFNPETNILL	M64;M40;M16;M30;M8;M15
71	KKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLP	M13	YFIASFRLFARTRSMWSFNPETNIL	M64;M40;M16;M30;M8;M15
72	KKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVT	M13	ALDISASIVAGGIVAIVVTCLAYYF	M22;M12;M14;M22;M12;M14
73	KDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTL	M13	LDISASIVAGGIVAIVVTCLAYYFM	M22;M12;M14;M22;M12;M14
74	PKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTV	M13	FDTFNGECPNFVFPLNSIIKTIQPR	M19;M45;M61;M19;M45;M61
75	TQSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMD	M75	NVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNMRV	M78;M34;M48;M41;M8;M49
76	QSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMDE	M75	MNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNMR	M78;M34;M48;M41;M8;M49

[1050]

77	PEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCNS	M75	DADSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLI	M7;M36;M49;M7;M36;M49
78	SRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMDEF	M75	GDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDN	M50;M45;M44;M50;M45;M44
79	LHLLIGLAKRFKESPFELEDFIPMD	M3;M20	RGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFD	M50;M45;M44;M50;M45;M44
80	SGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQL	M3;M20	IASFRLFARTRSMWSFNPETNILLN	M64;M40;M16;M30;M8;M42
81	GLHLLIGLAKRFKESPFELEDFIPM	M3;M20	FDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQEK	M4;M73;M55;M7;M78;M79
82	FGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDY	M51;M63	TTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNY	M36;M6;M59;M36;M6;M59
83	RRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKH	M51;M63	SVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYD	M73;M1;M25;M29;M6;M59
84	GRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYK	M51;M63	KLSYGIATVREVLSDRELHLSWEVG	M7;M5;M6;M49;M11;M59
85	TVSCLPFTINCQEPKLGSLVVRCSF	M50;M51	SGFKLKDCVMYASAVVLLILMTART	M33;M12;M14;M33;M12;M14
86	NYTVSCLPFTINCQEPKLGSLVVRC	M50;M51	GFKLKDCVMYASAVVLLILMTARTV	M33;M12;M14;M33;M12;M14
87	GNYTVSCLPFTINCQEPKLGSLVVR	M50;M51	SLSGFKLKDCVMYASAVVLLILMTA	M33;M12;M14;M33;M12;M14
88	VSCLPFTINCQEPKLGSLVVRCSFY	M50;M51	LSGFKLKDCVMYASAVVLLILMTAR	M33;M12;M14;M33;M12;M14
89	YTVSCLPFTINCQEPKLGSLVVRCS	M50;M51	DLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGH	M12;M14;M70;M12;M14;M70
90	GTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLN	M51;M13	LLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHS	M12;M14;M70;M12;M14;M70
91	TSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQ	M51;M13	LIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSM	M12;M14;M70;M12;M14;M70
92	PLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTLNI	M51;M69	TQQLIRAAEIRASANLAATKMSECV	M64;M40;M12;M48;M22;M23
93	SPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQL	M51;M13	QALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFS	M54;M14;M60;M29;M26;M39
94	FYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIWVA	M12;M6	FLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLT	M14;M63;M66;M14;M63;M66
95	YFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIW	M12;M6	WFLNRFTTTLNDFNLVAMK	M14;M63;M66;M14;M63;M66

[1051]

	V		YNYEPL	
96	ELKHFFFAQDGNAAISDYDYYRYNL	M36;M67	DRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYE	M14;M63;M66;M14;M63;M66
97	LKHFFFAQDGNAAISDYDYYRYNLP	M36;M67	NGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYN	M14;M63;M66;M14;M63;M66
98	SVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYTPH	M36;M22	GDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNY	M14;M63;M66;M14;M63;M66
99	KEGQINDMILSLLSKGRLIIRENNR	M55;M19	VINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMK	M14;M63;M66;M14;M63;M66
100	EGQINDMILSLLSKGRLIIRENNRV	M55;M19	RWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEP	M14;M63;M66;M14;M63;M66
101	LKEGQINDMILSLLSKGRLIIRENN	M55;M19	INGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKY	M14;M63;M66;M14;M63;M66
102	KNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQK	M80;M45	LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQ	M4;M64;M40;M48;M22;M23
103	IVQMLSDTLKNLSDRVVFVLWAHGF	M36;M61	QLIRAAEIRASANLAATKMSECVLG	M4;M64;M40;M48;M22;M23
104	KIVQMLSDTLKNLSDRVVFVLWAHG	M36;M61	KCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLE	M28;M10;M50;M33;M9;M44
105	PHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPD	M29;M14	CSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQ	M28;M10;M50;M33;M9;M44
106	HEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPDP	M29;M14	TVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT	M7;M38;M48;M41;M49;M26
107	TGPEAGLPYGANKDGIIWVATEGAL	M57;M14	VLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITS	M7;M38;M48;M41;M49;M26
108	GYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYY	M67;M14	LKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIK	M63;M14;M70;M63;M14;M70
109	SYSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKEG	M67;M14	NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEV	M21;M28;M48;M41;M26;M22
110	IGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSD	M67;M14	FRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVF	M21;M28;M48;M41;M26;M22
111	YSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKEGQ	M67;M14	KGYGCSCDQLREPMLQSADAQSFLN	M33;M12;M45;M33;M12;M45
112	QIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTS	M67;M14	RELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDG	M63;M14;M41;M63;M14;M41
113	GGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDY	M67;M14	MRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYPL	M63;M14;M41;M63;M14;M41
114	DGIIWVATEGAL	M72;M6	LMRELNGGAY	M63;M14;M41;M63;M1

[1052]

	NTPKDHIGTRNPA		TRYVDNNFCG PDGYP	4;M41
115	IIWVATEGALNTP KDHIGTRNPANN	M72;M6	ELMRELNGGA YTRYVDNNFC GPDGY	M63;M14;M41;M63;M1 4;M41
116	GIIWVATEGALNT PKDHIGTRNPAN	M72;M6	RELNGGAYTR YVDNNFCGPD GYPLE	M63;M14;M41;M63;M1 4;M41
117	HSQLGGLHLLIGL AKRFKESPFELE	M19;M61	LSPRWYFYYL GTGPEAGLPY GANKD	M32;M12;M31;M6;M68; M52
118	DFSHSQLGGLHL LIGLAKRFKESPF	M19;M61	TSLSGFKLKDC VMYASAVVLL ILMT	M75;M12;M14;M75;M1 2;M14
119	FSHSQLGGLHLLI GLAKRFKESPFE	M19;M61	TNNTFTLKGG APTKVTFGDD TVIEV	M63;M11;M12;M63;M1 1;M12
120	GDFSHSQLGGLH LLIGLAKRFKESP	M19;M61	NTFTLKGGAP TKVTFGDDTVI EVQG	M63;M11;M12;M63;M1 1;M12
121	SHSQLGGLHLLIG LAKRFKESPFEL	M19;M61	NNTFTLKGGA PTKVTFGDDT VIEVQ	M63;M11;M12;M63;M1 1;M12
122	YGDFSHSQLGGL HLLIGLAKRFKES	M19;M61	VTNNTFTLKG GAPTKVTFGD DTVIE	M63;M11;M12;M63;M1 1;M12
123	TDNTFVSGNCDV VIGIVNNTVYDPL	M72;M12	TDLMAAYVD NSSLTIKKPNE LSRVL	M63;M9;M44;M63;M9; M44
124	TTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDP	M72;M12	RQKKQQTVTL LPAADLDDFS KQLQQ	M54;M14;M60;M46;M2 6;M39
125	ITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYD	M72;M12	MPSYCTGYRE GYLNSTNVTIA TYCT	M49;M45;M8;M49;M45; M8
126	DNTFVSGNCDVV IGIVNNTVYDPLQ	M72;M12	TTEMLAKALR KVPTDNYITTY PGQG	M48;M14;M49;M48;M1 4;M49
127	DAVVYRGTTTYK LNVGDYFVLTSH T	M42;M44	TEMLAKALRK VPTDNYITTYP GQGL	M48;M14;M49;M48;M1 4;M49
128	AVVYRGTTTYKL NVGDYFVLTSHT V	M42;M44	TETDLTKGPH EFCSQHTMLV KQGDD	M30;M6;M18;M43;M42; M39
129	DLKFPRGQGVPIN TNSSPDDQIGYY	M73;M44	YHKNNKSWM ESEFRVYSSAN NCTFE	M70;M5;M2;M48;M41; M82
130	KFPRGQGVPINTN SSPDDQIGYYRR	M73;M44	ELTGHMLDM YSVMLTNDNT SRYWEP	M64;M31;M34;M61;M3 6;M22
131	EDLKFPRGQGVPI NTNSSPDDQIGY	M73;M44	MESEFRVYSS ANNCTFEYVS QPFLM	M64;M5;M2;M48;M41; M82
132	LKFPRGQGVPINT NSSPDDQIGYYR	M73;M44	KNNKSWMESE FRVYSSANNC TFEYV	M64;M5;M2;M48;M41; M82

[1053]

133	FPRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRA	M73;M44	NKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ	M64;M5;M2;M48;M41;M82
134	PRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRAT	M73;M44	KSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP	M64;M5;M2;M48;M41;M82
135	GDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLTSH	M9;M44	NNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVS	M64;M5;M2;M48;M41;M82
136	RTCCLCDRRATCFSTASDTYACWHH	M4;M72	SWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF	M64;M5;M2;M48;M41;M82
137	CDRRATCFSTASDTYACWHHSIGFD	M4;M72	WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFL	M64;M5;M2;M48;M41;M82
138	LCDRRATCFSTASDTYACWHHSIGF	M4;M72	GLPWNVVRIKIVQMLSDTLKNLSDR	M61;M57;M36;M46;M9;M20
139	CLCDRRATCFSTASDTYACWHHSIG	M4;M72	KGLPWNVVRIKIVQMLSDTLKNLSD	M61;M57;M36;M46;M9;M20
140	CCLCDRRATCFSTASDTYACWHHSI	M4;M72	YKGLPWNVVRIKIVQMLSDTLKNLS	M61;M57;M36;M46;M9;M20
141	TCCLCDRRATCFSTASDTYACWHHS	M4;M72	DDYIATNGPLKVGGSCVLSGHNLAK	M80;M29;M14;M80;M29;M14
142	QVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKK	M41;M14	VNARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTL	M40;M31;M1;M30;M37;M57
143	VILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKK	M41;M14	VVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRT	M40;M31;M1;M30;M37;M57
144	LPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSR	M5;M45	LFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVH	M5;M48;M45;M5;M48;M45
145	TLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRS	M5;M45	FTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHF	M5;M48;M45;M5;M48;M45
146	TKVDGVDVELFENKTTLPVNVAFEL	M29;M48	ASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT	M31;M5;M2;M6;M50;M18
147	YTKVDGVDVELFENKTTLPVNVAFE	M29;M48	TVGQQDGSEDNQTTTIQTIVEVQPQ	M14;M28;M59;M14;M28;M59
148	QILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTL	M63;M67	VGQQDGSEDNQTTTIQTIVEVQPQL	M14;M28;M59;M14;M28;M59
149	ILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLA	M63;M67	SEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTP	M14;M28;M59;M14;M28;M59
150	QSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGV	M1;M52	DGSEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMEL	M14;M28;M59;M14;M28;M59
151	LGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP	M1;M52	QQDGSEDNQTTTIQTIVEVQP	M14;M28;M59;M14;M28;M59

[1054]

	H		QLEM	
152	GQSKRVDFCGKG YHLMSFPQSAPH G	M1;M52	QDGSEDNQTT TIQTIVEVQPQ LEME	M14;M28;M59;M14;M2 8;M59
153	LIIKNLSKSLTEN KYSQLDEEQPME	M11;M28	GSEDNQTTTIQ TIVEVQPQLE MELT	M14;M28;M59;M14;M2 8;M59
154	IIKNLSKSLTENK YSQLDEEQPMEI	M11;M28	GQQDGSEDNQ TTTIQTIVEVQ PQLE	M14;M28;M59;M14;M2 8;M59
155	GVDVELFENKTT LPVNVAFELWAK R	M29;M28	VSTSGRWVLN NDYYRSLPGV FCGVD	M33;M39;M44;M33;M3 9;M44
156	VDVELFENKTTLP VNVAFELWAKR N	M29;M28	NLQHRLYECL YRNRDVDTDF VNEFY	M6;M2;M59;M35;M52; M47
157	DVELFENKTTLPV NVAFELWAKRNI	M29;M28	KATNNAMQV ESDDYIATNGP LKVGG	M29;M11;M44;M29;M1 1;M44
158	ELFENKTTLPVNV AFELWAKRNIKP	M29;M28	CNVDRYPANS IVCRFDTRVLS NLNL	M5;M2;M48;M50;M18; M9
159	LFENKTTLPVNV AFELWAKRNIKP V	M29;M28	NCNVDRYPAN SIVCRFDTRVL SNLN	M5;M2;M48;M50;M18; M9
160	VELFENKTTLPVN VAFELWAKRNIK	M29;M28	NVDRYPANSI VCRFDTRVLS NLNLP	M5;M2;M48;M50;M18; M9
161	VAAGLEAPFLYL YALVYFLQSINFV	M54;M12	ATLPKGIMMN VAKYTQLCQY LNTLT	M73;M58;M78;M34;M1 1;M44
162	LVAAGLEAPFLY LYALVYFLQSINF	M54;M12	LGLAAIMQLFF SYFAVHFISNS WLM	M48;M9;M45;M48;M9; M45
163	IVLQLPQGTTLPK GFYAEGSRGGSQ	M75;M45	GISQYSLRLID AMMFTSDLAT NNLV	M57;M36;M54;M57;M3 6;M54
164	AIVLQLPQGTTLP KGFYAEGSRGGS	M75;M45	ISQYSLRLIDA MMFTSDLATN NLVV	M57;M36;M54;M57;M3 6;M54
165	VLQLPQGTTLPK GFYAEGSRGGSQ A	M75;M45	SQYSLRLIDA MMFTSDLATN NLVVM	M57;M36;M54;M57;M3 6;M54
166	LQLPQGTTLPKGF YAEGSRGGSQAS	M75;M45	SNNLDSKVGG NYNYLYRLFR KSNLK	M71;M16;M1;M37;M18; M15
167	AATKMSECVLGQ SKRVDFCGKGYH L	M1;M27	NSNNLDSKVG GNYNYLYRLF RKSNL	M71;M16;M1;M37;M18; M15
168	GGNYNYLYRLFR KSNLKPFERDIST	M1;M37	WNSNNLDSKV GGNYNYLYRL FRKSN	M71;M16;M1;M37;M18; M15
169	RVYSTGSNVFQT RAGCLIGAEHVN N	M75;M8	NNLDSKVGGN YNYLYRLFRK SNLKP	M71;M16;M1;M37;M18; M15
170	WRVYSTGSNVFQ	M75;M8	CPLIAAVITRE	M32;M63;M12;M32;M6

[1055]

	TRAGCLIGAEHVN		VGFVVPGLPGTILR	3;M12
171	VYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNS	M75;M8	DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTK	M29;M45;M49;M15;M46;M26
172	YSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSY	M75;M8	QDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGT	M29;M45;M49;M15;M46;M26
173	STGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYE	M75;M8	TQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNG	M29;M45;M49;M15;M46;M26
174	TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHV	M75;M8	YDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENVT	M28;M6;M38;M27;M59;M20
175	SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK	M4;M27	DLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAEN	M28;M6;M38;M27;M59;M20
176	ASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCG	M4;M27	LYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENV	M28;M6;M38;M27;M59;M20
177	RASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC	M4;M27	LSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLY	M54;M60;M57;M27;M44;M20
178	HPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIP	M7;M35	ALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYEC	M54;M60;M57;M27;M44;M20
179	LHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDI	M7;M35	LLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECL	M54;M60;M57;M27;M44;M20
180	TQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGI	M7;M35	STDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYR	M54;M60;M57;M27;M44;M20
181	PTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPG	M7;M35	DEISMATNYDLSVVNARLRAKHYVY	M19;M25;M50;M18;M33;M26
182	TGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCV	M7;M35	FDEISMATNYDLSVVNARLRAKHYV	M19;M25;M50;M18;M33;M26
183	GLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVD	M7;M35	MYSFVSEETGTLIVNSVLLFLAFVV	M56;M73;M50;M18;M11;M44
184	SIVCRFDTRVLSNLNLPGCDGGSLY	M5;M2	GVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATR	M64;M1;M60;M30;M37;M22
185	TLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEY	M5;M2	VSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRG	M64;M1;M60;M30;M37;M22
186	AAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFG	M5;M2	VSFCYMHHMELPTGVHAGTDLEGNF	M43;M6;M28;M43;M6;M28
187	ANSIVCRFDTRVLSNLNLPGCDGGS	M5;M2	DGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQ	M64;M12;M28;M64;M12;M28
188	NSIVCRFDTRVLSNLNLPGCDGGSL	M5;M2	WDYPKCDRAMPNMLRIMASLVLARK	M21;M12;M41;M46;M39;M23

[1056]

189	LMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYA	M5;M2	MFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLVA	M28;M8;M70;M28;M8;M70
190	QHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAY	M6;M59	FDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLVAT	M28;M8;M70;M28;M8;M70
191	LYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRK	M6;M59	VKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTL	M28;M8;M70;M28;M8;M70
192	VCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIV	M6;M37	KMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLV	M28;M8;M70;M28;M8;M70
193	RLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLR	M6;M59	DAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLVATA	M28;M8;M70;M28;M8;M70
194	HRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYL	M6;M59	LPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTA	M6;M28;M37;M6;M28;M37
195	PQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNT	M12;M23	MELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQ	M6;M28;M37;M6;M28;M37
196	MPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGDSAT	M12;M23	HMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDR	M6;M28;M37;M6;M28;M37
197	FIKGLNNLNRGMVLGSLAATVRLQA	M12;M12	ELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQT	M6;M28;M37;M6;M28;M37
198	SDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQW	M12;M12	IGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQ	M19;M31;M70;M25;M50;M18
199	YFIKGLNNLNRGMVLGSLAATVRLQ	M12;M12	PIGAGICASYQTQTNSPRRARSVAS	M19;M31;M70;M25;M50;M18
200	IDKCSRIIPARARVECFDKFKVNST	M33;M28	CTNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTNSR	M25;M29;M19;M25;M29;M19
201	RFYRLANECAQVLSEMVMCGGSLYV	M79;M28	TNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTNSRI	M25;M29;M19;M25;M29;M19
202	FYRLANECAQVLSEMVMCGGSLYVK	M79;M28	SMATNYDLSVVNARLRAKHYVYIGD	M19;M25;M37;M50;M18;M26
203	NSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPR	M28;M70	MATNYDLSVVNARLRAKHYVYIGDP	M19;M25;M37;M50;M18;M26
204	QIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTT	M38;M28	NARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIP	M22;M19;M24;M22;M19;M24
205	HVQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEP	M38;M28	NNARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVI	M22;M19;M24;M22;M19;M24
206	EHVQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDE	M38;M28	GPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVG	M80;M14;M37;M80;M14;M37
207	HTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTTTT	M38;M28	VAIVVTCLAYYFMRFRRAFG	M71;M6;M16;M71;M6;M16

[1057]

			EYSHV	
208	EEHVQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYD	M38;M28	GTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKV	M6;M2;M59;M6;M2;M59
209	IHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTTT	M38;M28	DGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPK	M6;M2;M59;M6;M2;M59
210	VQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPT	M38;M28	TGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVK	M6;M2;M59;M6;M2;M59
211	PDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDL	M71;M16	EFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEV	M50;M22;M44;M50;M22;M44
212	SPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKD	M71;M16	FLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVI	M50;M22;M44;M50;M22;M44
213	PINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGG	M55;M71	ETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSAT	M50;M36;M70;M50;M36;M70
214	INTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGD	M55;M71	EETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSA	M50;M36;M70;M50;M36;M70
215	TNILLNVPLHGTILTRPLLESELVI	M73;M28	EWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCS	M52;M36;M23;M52;M36;M23
216	PETNILLNVPLHGTILTRPLLESEL	M73;M28	MATYYLFDESGEFKLASHMYCSFYP	M52;M36;M23;M52;M36;M23
217	ETNILLNVPLHGTILTRPLLESELV	M73;M28	WSMATYYLFDESGEFKLASHMYCSF	M52;M36;M23;M52;M36;M23
218	PLEFGATSAALQPEEEQEEDWLDDD	M28;M28	SMATYYLFDESGEFKLASHMYCSFY	M52;M36;M23;M52;M36;M23
219	LEFGATSAALQPEEEQEEDWLDDDS	M28;M28	LKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLFVT	M50;M33;M8;M42;M11;M23
220	EFGATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQ	M28;M28	EQYVFCTVNALPETTADIVVFDEIS	M40;M29;M38;M6;M18;M49
221	IQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVN	M28;M28	LEQYVFCTVNALPETTADIVVFDEI	M40;M29;M38;M6;M18;M49
222	FGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDW	M28;M59	ARIVYTACSHAAVDALCEKALKYLP	M28;M60;M29;M38;M67;M49
223	TIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEV	M28;M28	TFTRSTNSRIKASMPTTIAKNTVKS	M33;M11;M14;M33;M11;M14
224	TTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIE	M28;M28	FTRSTNSRIKASMPTTIAKNTVKSV	M33;M11;M14;M33;M11;M14
225	FGATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQ	M28;M28	IGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDK	M70;M34;M63;M72;M59;M47
226	FVNEFYAYLRKH	M57;M71	VNNTVYDPLQ	M70;M34;M63;M72;M5

[1058]

	FSMMILSDDAVVC		PELDSFKEELDKYFK	9;M47
227	VNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCF	M57;M71	IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYF	M70;M34;M63;M72;M59;M47
228	ATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTV	M72;M17	GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKY	M70;M34;M63;M72;M59;M47
229	AATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKT	M72;M17	GYPNMFITREEAIRHVRAWIGFDVE	M64;M32;M14;M57;M69;M20
230	TRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVY	M72;M17	CLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGM	M39;M6;M41;M39;M6;M41
231	KVVKVTIDYTEISFMLWCKDGHVET	M71;M67	QAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQT	M25;M19;M74;M25;M19;M74
232	NLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQTV	M29;M22	AMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTM	M25;M19;M74;M25;M19;M74
233	SGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQ	M29;M22	DQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQ	M25;M19;M74;M25;M19;M74
234	GNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQT	M29;M22	RHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNH	M29;M72;M28;M29;M72;M28
235	ATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDV	M18;M72	HVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHN	M29;M72;M28;M29;M72;M28
236	QINDMILSLLSKGRLIIRENNRVVI	M55;M9	RQVVNVVTTKIALKGGKIVNNWLKQ	M57;M29;M12;M57;M29;M12
237	AQDGNAAISDYDYYRYNLPTMCDIR	M67;M74	NVVTTKIALKGGKIVNNWLKQLIKV	M57;M11;M12;M57;M11;M12
238	QDGNAAISDYDYYRYNLPTMCDIRQ	M67;M74	VNVVTTKIALKGGKIVNNWLKQLIK	M57;M11;M12;M57;M11;M12
239	FAQDGNAAISDYDYYRYNLPTMCDI	M67;M74	TDPYEDFQENWNTKHSSGVTRELMR	M44;M61;M74;M44;M61;M74
240	VLSNLNLPGCDGGSLYVNKHAFHTP	M11;M73	ERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSL	M38;M24;M44;M38;M24;M44
241	RVLSNLNLPGCDGGSLYVNKHAFHT	M11;M73	RSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLP	M38;M24;M44;M38;M24;M44
242	TRVLSNLNLPGCDGGSLYVNKHAFH	M11;M73	CERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRS	M38;M24;M44;M38;M24;M44
243	EFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNS	M57;M13	SEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPG	M38;M24;M44;M38;M24;M44
244	RNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYAN	M29;M29	TCERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYR	M38;M24;M44;M38;M24;M44

[1059]

245	YKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVY	M29;M29	LTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHI	M14;M67;M74;M14;M67;M74
246	ADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADL	M13;M29	MLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARH	M14;M67;M74;M14;M67;M74
247	KRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYA	M29;M29	PLKLRGTAVMSLKEGQINDMILSLL	M54;M60;M6;M67;M49;M59
248	VNVAFELWAKRNIKPVPEVKILNNL	M66;M74	YPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQL	M64;M25;M19;M64;M25;M19
249	CEEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPL	M67;M67	DLGDELGTDPYEDFQENWNTKHSSG	M44;M61;M70;M44;M61;M70
250	NINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTYLD	M67;M67	GDELGTDPYEDFQENWNTKHSSGVT	M44;M61;M70;M44;M61;M70
251	FGWLIVGVALLAVFQSASKIITLKK	M26;M61	FDLGDELGTDPYEDFQENWNTKHSS	M44;M61;M70;M44;M61;M70
252	GWLIVGVALLAVFQSASKIITLKKR	M26;M61	SFDLGDELGTDPYEDFQENWNTKHS	M44;M61;M70;M44;M61;M70
253	LNTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGV	M5;M70	LGDELGTDPYEDFQENWNTKHSSGV	M44;M61;M70;M44;M61;M70
254	NTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVA	M5;M70	SVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCV	M29;M38;M14;M29;M38;M14
255	TLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAP	M5;M70	ENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAK	M64;M67;M14;M64;M67;M14
256	TLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGT	M5;M70	NKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQ	M64;M67;M14;M64;M67;M14
257	QYLNTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDK	M5;M70	NMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKS	M64;M67;M14;M64;M67;M14
258	YLNTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKG	M5;M70	KVENMTPRDLGACIDCSARHINAQV	M64;M67;M14;M64;M67;M14
259	LTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPG	M5;M70	TPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHN	M64;M67;M14;M64;M67;M14
260	GSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVD	M33;M70	TYNKVENMTPRDLGACIDCSARHIN	M64;M67;M14;M64;M67;M14
261	DKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSD	M33;M70	YNKVENMTPRDLGACIDCSARHINA	M64;M67;M14;M64;M67;M14
262	SDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDS	M33;M70	VENMTPRDLGACIDCSARHINAQVA	M64;M67;M14;M64;M67;M14
263	KGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSD	M33;M70	MTPRDLGACIDCSARHINAQ	M64;M67;M14;M64;M67;M14

[1060]

	L		VAKSH	
264	LSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNK	M46;M27	QRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVI	M64;M10;M7;M30;M9;M23
265	PAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSPCE	M60;M54	TQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVV	M64;M10;M7;M30;M9;M23
266	PLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFT	M9;M24	DTFNGECPNFVFPLNSIIKTIQPRV	M50;M19;M61;M50;M19;M61
267	LLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNS	M9;M24	TFNGECPNFVFPLNSIIKTIQPRVE	M50;M19;M61;M50;M19;M61
268	LPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSF	M9;M24	LEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAI	M35;M27;M44;M35;M27;M44
269	GTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSR	M82;M70	EILQKEKVNININIVGDFKLNEEIAII	M35;M27;M44;M35;M27;M44
270	RIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANYF	M75;M76	LLEILQKEKVNININIVGDFKLNEEIA	M35;M27;M44;M35;M27;M44
271	VRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANY	M75;M76	YTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATN	M1;M27;M16;M1;M27;M16
272	FVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDAN	M75;M76	SDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFK	M13;M21;M53;M48;M49;M22
273	IIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANYFL	M75;M76	LSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNF	M13;M21;M53;M48;M49;M22
274	ESGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQ	M46;M20	LLSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNR	M67;M45;M49;M67;M45;M49
275	GVITHDVSSAINRPQIGVVREFLTR	M21;M70	SLLSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDN	M67;M45;M49;M67;M45;M49
276	GMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLD	M5;M23	KLIEYTDFATSACVLAAECTIFKDA	M29;M14;M62;M29;M14;M62
277	FGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKL	M5;M23	IEYTDFATSACVLAAECTIFKDASG	M29;M14;M62;M29;M14;M62
278	LVAEWFLAYILFTRFFYVLGLAAIM	M5;M5	LIEYTDFATSACVLAAECTIFKDAS	M29;M14;M62;M29;M14;M62
279	LALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYY	M5;M75	SKLIEYTDFATSACVLAAECTIFKD	M29;M14;M62;M29;M14;M62
280	QNSVRVLQKAAITILDGISQYSLRL	M5;M5	SRVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLP	M54;M16;M60;M34;M52;M39
281	FGLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLAA	M5;M5	GGSCVLSGHNLAKHCLHVVGPNVNK	M1;M80;M37;M1;M80;M37
282	ALHRSYLTPGDSS	M5;M75	VGGSCVLSGH	M1;M80;M37;M1;M80;

[1061]

	SGWTAGAAAYYV		NLAKHCLHVVGPNVN	M37
283	GLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLAAI	M5;M5	EVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGG	M13;M39;M48;M13;M39;M48
284	LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAY	M5;M75	VGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGR	M13;M39;M48;M13;M39;M48
285	HFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGT	M13;M26	LHNWNCVNCDTFCAGSTFISDEVAR	M57;M45;M70;M57;M45;M70
286	GAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLL	M13;M26	NSYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPK	M36;M59;M20;M36;M59;M20
287	FGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTL	M13;M26	KSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIG	M64;M40;M21;M7;M22;M23
288	IHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTG	M13;M26	SAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGN	M64;M40;M21;M7;M22;M23
289	VIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPT	M13;M26	GARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYI	M64;M40;M21;M7;M22;M23
290	AHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSA	M13;M52	RKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDI	M64;M40;M21;M7;M22;M23
291	KAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSS	M13;M52	ARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYID	M64;M40;M21;M7;M22;M23
292	HKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAI	M13;M52	VSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLR	M13;M44;M49;M13;M44;M49
293	LKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVS	M13;M52	GAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDR	M58;M53;M48;M50;M17;M15
294	KLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDV	M13;M52	VNINIVGDFKLNEEIAIILASFSAS	M35;M73;M44;M35;M73;M44
295	EQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLSS	M41;M9	QQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSS	M54;M58;M55;M53;M26;M39
296	KPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQ	M41;M9	KQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMS	M54;M58;M55;M53;M26;M39
297	PREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQL	M41;M9	LMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNP	M64;M40;M16;M30;M15;M35
298	REQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLS	M41;M9	LPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRG	M40;M28;M70;M29;M18;M15
299	DYDYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVV	M74;M20	GLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPR	M40;M28;M70;M29;M18;M15
300	YDYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVD	M74;M20	QGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFP	M40;M28;M70;M29;M18;M15

[1062]

301	YFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDC	M34;M20	LVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINIT	M31;M60;M34;M45;M52;M47
302	FVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCP	M34;M20	RDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRF	M31;M60;M34;M45;M52;M47
303	SYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKD	M34;M20	NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINI	M31;M60;M34;M45;M52;M47
304	FDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLRA	M70;M70	VRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR	M31;M60;M34;M45;M52;M47
305	NMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQW	M13;M70	LALYNKYKYFSGAMDTTSYREAACC	M1;M67;M66;M1;M67;M66
306	MRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWL	M13;M70	KYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSG	M48;M27;M16;M48;M27;M16
307	YFDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLR	M70;M70	RIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCA	M48;M27;M16;M48;M27;M16
308	LIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFF	M69;M82	VRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQC	M48;M27;M16;M48;M27;M16
309	VESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTT	M82;M82	FVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQ	M48;M27;M16;M48;M27;M16
310	LRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKD	M82;M82	QPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMR	M48;M27;M16;M48;M27;M16
311	QLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAK	M82;M82	YKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGV	M48;M27;M16;M48;M27;M16
312	TISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILF	M82;M82	KFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVY	M48;M27;M16;M48;M27;M16
313	ESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTE	M82;M82	IQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAM	M48;M27;M16;M48;M27;M16
314	ITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYIL	M82;M82	KGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVAA	M21;M6;M50;M43;M22;M23
315	DQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSAS	M69;M82	FVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEA	M6;M37;M41;M43;M42;M22
316	RVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDT	M82;M82	CNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEAPF	M6;M37;M41;M43;M42;M22
317	ISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFT	M82;M82	VCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEAP	M6;M37;M41;M43;M42;M22
318	ELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAF	M69;M82	CGSVGFNIDYDCVSFCYMHHMELPT	M43;M17;M14;M43;M17;M14
319	QELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASA	M69;M82	STECSNLLLQYGSFCTQLNRA	M13;M48;M41;M43;M49;M46

			LTGI	
320	ETYFTQSRNLQEFKPRSQMEIDFLE	M75;M31	DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTG	M13;M48;M41;M43;M49;M46
321	TYFTQSRNLQEFKPRSQMEIDFLEL	M75;M31	GDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALT	M13;M48;M41;M43;M49;M46
322	YLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVMLT	M32;M38	GTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLT	M4;M58;M25;M53;M17;M47
323	CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQT	M75;M21	CASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAY	M31;M5;M25;M6;M50;M18
324	TLATCELYHYQECVRGTTVLLKEPC	M27;M20	QPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASP	M57;M26;M6;M57;M26;M6
325	LATCELYHYQECVRGTTVLLKEPCS	M27;M20	RFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN	M16;M55;M53;M74;M67;M27
326	AITRAKVGILCIMSDRDLYDKLQFT	M32;M68	FASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNS	M16;M55;M53;M74;M67;M27
327	TRAKVGILCIMSDRDLYDKLQFTSL	M32;M68	LPNDDTLRVEAFEYYHTTDPSFLGR	M29;M6;M41;M29;M6;M41
328	AKVGILCIMSDRDLYDKLQFTSLEI	M32;M68	PNDDTLRVEAFEYYHTTDPSFLGRY	M29;M6;M41;M29;M6;M41
329	RAKVGILCIMSDRDLYDKLQFTSLE	M32;M68	SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLID	M78;M65;M2;M61;M79;M82
330	ITRAKVGILCIMSDRDLYDKLQFTS	M32;M68	LSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDT	M22;M6;M54;M22;M6;M54
331	KLASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEE	M20;M20	IWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLMS	M29;M6;M31;M29;M6;M31
332	ENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIH	M20;M20	KGIMMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVP	M73;M78;M34;M48;M41;M49
333	NLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLLKS	M77;M77	PKGIMMNVAKYTQLCQYLNTLTLAV	M73;M78;M34;M48;M41;M49
334	TWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYASAV	M75;M75	TGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYR	M32;M48;M50;M68;M49;M26
335	CHNKCAYWVPRASANIGCNHTGVVG	M75;M75	FTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLY	M32;M48;M50;M68;M49;M26
336	EFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDCE	M20;M20	NIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGF	M64;M40;M71;M16;M15;M52
337	VGCHNKCAYWVPRASANIGCNHTGV	M75;M75	SDVGDSAEVAVKMFDAYVNTFSSTF	M26;M14;M37;M26;M14;M37
338	NFNQHEVLLAPL	M20;M20	VSDVGDSAEV	M26;M14;M37;M26;M1

[1063]

[1064]

	LSAGIFGADPIHS		AVKMFDAYV NTFSST	4;M37
339	YVGCHNKCAYW VPRASANIGCNH TG	M75;M75	LNQLTGYKKP ASRELKVTFFP DLNG	M57;M63;M70;M57;M6 3;M70
340	LAKHCLHVVGPN VNKGEDIQLLKS A	M77;M77	VGTPVCINGL MLLEIKDTEK YCALA	M14;M9;M61;M14;M9; M61
341	AKHCLHVVGPNV NKGEDIQLLKSA Y	M77;M77	PLVGTPVCING LMLLEIKDTEK YCA	M14;M9;M61;M14;M9; M61
342	FKLASHMYCSFY PPDEDEEEGDCEE	M20;M20	GTPVCINGLM LLEIKDTEKYC ALAP	M14;M9;M61;M14;M9; M61
343	GCHNKCAYWVP RASANIGCNHTG VV	M75;M75	LVGTPVCINGL MLLEIKDTEK YCAL	M14;M9;M61;M14;M9; M61
344	YEGNSPFHPLAD NKFALTCFSTQFA	M1;M3;M7 0	TPVCINGLMLL EIKDTEKYCAL APN	M14;M9;M61;M14;M9; M61
345	TYEGNSPFHPLAD NKFALTCFSTQF	M1;M3;M7 0	TDDNALAYYN TTKGGRFVLA LLSDL	M21;M22;M6;M21;M22; M6
346	EIRASANLAATK MSECVLGQSKRV D	M4;M27;M 3	MGRIRSVYPV ASPNECNQMC LSTLM	M68;M29;M6;M68;M29; M6
347	IRASANLAATKM SECVLGQSKRVD F	M4;M27;M 3	QGAVDINKLC EEMLDNRATL QAIAS	M21;M45;M49;M21;M4 5;M49
348	DGTLMIERFVSLA IDAYPLTKHPNQ	M5;M2;M3	GAVDINKLCE EMLDNRATLQ AIASE	M21;M45;M49;M21;M4 5;M49
349	GTLMIERFVSLAI DAYPLTKHPNQE	M5;M2;M3	DMVDTSLSGF KLKDCVMYAS AVVLL	M15;M75;M14;M15;M7 5;M14
350	SGTYEGNSPFHPL ADNKFALTCFST	M3;M44;M 70	WLDMVDTSLS GFKLKDCVMY ASAVV	M15;M75;M14;M15;M7 5;M14
351	VIGTSKFYGGWH NMLKTVYSDVEN P	M18;M3;M 6	MVDTSLSGFK LKDCVMYASA VVLLI	M15;M75;M14;M15;M7 5;M14
352	CRSKNPLLYDAN YFLCWHTNCYDY C	M18;M21; M3	LDMVDTSLSG FKLKDCVMYA SAVVL	M15;M75;M14;M15;M7 5;M14
353	RSKNPLLYDANY FLCWHTNCYDYC I	M18;M21; M3	AGTTQTACTD DNALAYYNTT KGGRF	M22;M27;M6;M22;M27; M6
354	GVKDCVVLHSYF TSDYYQLYSTQL S	M42;M3;M 20	STQYEYGTED DYQGKPLEFG ATSAA	M1;M67;M37;M1;M67; M37
355	VEIIKSQDLSVVS KVVKVTIDYTEI	M51;M1;M 18	PSTQYEYGTE DDYQGKPLEF GATSA	M1;M67;M37;M1;M67; M37
356	KSQDLSVVSKVV KVTIDYTEISFML	M51;M1;M 18	EPSTQYEYGTE DDYQGKPLEF GATS	M1;M67;M37;M1;M67; M37

[1065]

357	IIKSQDLSVVSKVVKVTIDYTEISF	M51;M1;M18	QYEYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQ	M1;M22;M37;M1;M22;M37
358	IKSQDLSVVSKVVKVTIDYTEISFM	M51;M1;M18	EYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPE	M1;M22;M37;M1;M22;M37
359	EIIKSQDLSVVSKVVKVTIDYTEIS	M51;M1;M18	YEYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQP	M1;M22;M37;M1;M22;M37
360	FVEIIKSQDLSVVSKVVKVTIDYTE	M51;M1;M18	LKLKVDTANPKTPKYKFVRIQPGQT	M77;M34;M14;M77;M34;M14
361	YVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITR	M51;M6;M59	CTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTES	M75;M25;M37;M41;M8;M23
362	DYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAIT	M51;M6;M59	AVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSM	M78;M45;M49;M78;M45;M49
363	AQTGSSKCVCSVIDLLLDDFVEIIK	M4;M51;M59	VIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMA	M78;M45;M49;M78;M45;M49
364	QTGSSKCVCSVIDLLLDDFVEIIKS	M4;M51;M59	PRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSN	M72;M28;M59;M72;M28;M59
365	LNDFVSDADSTLIGDCATVHTANKW	M7;M6;M36	AGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRW	M56;M32;M14;M56;M32;M14
366	DLNDFVSDADSTLIGDCATVHTANK	M7;M6;M36	DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIS	M58;M16;M53;M17;M15;M22
367	MPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTLN	M51;M69;M28	VVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISS	M58;M16;M53;M17;M15;M22
368	TVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPT	M51;M69;M28	CDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARS	M28;M31;M70;M25;M50;M18
369	HTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYP	M51;M69;M28	ECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRAR	M28;M31;M70;M25;M50;M18
370	VMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTL	M51;M69;M28	YECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRA	M28;M31;M70;M25;M50;M18
371	NHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKE	M14;M80;M45	EVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKL	M41;M8;M70;M41;M8;M70
372	SKVVKVTIDYTEISFMLWCKDGHVE	M71;M67;M51	VAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLK	M41;M8;M70;M41;M8;M70
373	ANTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMT	M36;M11;M6	GYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEH	M35;M11;M28;M35;M11;M28
374	TVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDI	M36;M11;M6	EVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVF	M58;M24;M16;M5;M41;M17
375	NTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTD	M36;M11;M6	TEVPVAIHADQLTPTWRVYS	M58;M24;M16;M5;M41;M17

[1066]

			TGSNV	
376	VIWDYKRDAPAH ISTIGVCSMTDIA	M36;M11; M6	CTEVPVAIHA DQLTPTWRVY STGSN	M58;M24;M16;M5;M41; M17
377	MYSVMLTNDNTS RYWEPEFYEAMY T	M7;M22;M 36	QKVGMQKYS TLQGPPGTGK SHFAIG	M34;M29;M41;M42;M4 3;M39
378	YSVMLTNDNTSR YWEPEFYEAMYT P	M7;M22;M 36	KVGMQKYSTL QGPPGTGKSH FAIGL	M34;M29;M41;M42;M4 3;M39
379	YFDCYDGGCINA NQVIVNNLDKSA G	M50;M73; M51	VDADSKIVQL SEISMDNSPNL AWPL	M7;M54;M49;M7;M54; M49
380	FDCYDGGCINAN QVIVNNLDKSAG F	M50;M73; M51	GEAANFCALIL AYCNKTVGEL GDVR	M41;M48;M49;M41;M4 8;M49
381	DCYDGGCINANQ VIVNNLDKSAGFP	M50;M73; M51	RAGEAANFCA LILAYCNKTV GELGD	M41;M48;M49;M41;M4 8;M49
382	SAPTLVPQEHYV RITGLYPTLNISD	M51;M69; M34	AGEAANFCAL ILAYCNKTVG ELGDV	M41;M48;M49;M41;M4 8;M49
383	APTLVPQEHYVRI TGLYPTLNISDE	M51;M69; M34	LVATAEAELA KNVSLDNVLS TFISA	M7;M29;M73;M7;M29; M73
384	PTLVPQEHYVRIT GLYPTLNISDEF	M51;M69; M34	VATAEAELAK NVSLDNVLST FISAA	M7;M29;M73;M7;M29; M73
385	LSAPTLVPQEHY VRITGLYPTLNIS	M51;M69; M34	PGVYSVIYLYL TFYLTNDVSFL AHI	M50;M48;M49;M50;M4 8;M49
386	PTMCDIRQLLFVV EVVDKYFDCYDG	M51;M70; M20	LPGVYSVIYLY LTFYLTNDVSF LAH	M50;M48;M49;M50;M4 8;M49
387	IRQLLFVVEVVD KYFDCYDGGCIN A	M51;M70; M37	NFCALILAYCN KTVGELGDVR ETMS	M79;M41;M48;M79;M4 1;M48
388	NLPTMCDIRQLLF VVEVVDKYFDCY	M51;M70; M20	CALILAYCNK TVGELGDVRE TMSYL	M79;M41;M48;M79;M4 1;M48
389	LPTMCDIRQLLFV VEVVDKYFDCYD	M51;M70; M20	FCALILAYCNK TVGELGDVRE TMSY	M79;M41;M48;M79;M4 1;M48
390	RYNLPTMCDIRQ LLFVVEVVDKYF D	M51;M70; M20	KSNHNFLVQA GNVQLRVIGH SMQNC	M12;M58;M70;M12;M5 8;M70
391	DIRQLLFVVEVV DKYFDCYDGGCI N	M51;M70; M37	RKSNHNFLVQ AGNVQLRVIG HSMQN	M12;M58;M70;M12;M5 8;M70
392	YNLPTMCDIRQL LFVVEVVDKYFD C	M51;M70; M20	RYFRLTLGVY DYLVSTQEFR YMNSQ	M43;M6;M31;M43;M6; M31
393	VDCTMYICGDST ECSNLLLQYGSFC	M48;M39; M45	LMSFPQSAPH GVVFLHVTYV PAQEK	M64;M21;M28;M70;M5 3;M9
394	DCTMYICGDSTE	M48;M39;	NALAYYNTTK	M33;M6;M20;M33;M6;

[1067]

	CSNLLLQYGSFCT	M45	GGRFVLALLS DLQDL	M20
395	EQTQGNFGDQELI RQGTDYKHWPQI	M64;M69; M51	YQGKPLEFGA TSAALQPEEEQ EEDW	M38;M22;M28;M38;M2 2;M28
396	QGNFGDQELIRQ GTDYKHWPQIAQ F	M64;M69; M51	KPLEFGATSA ALQPEEEQEE DWLDD	M38;M22;M28;M38;M2 2;M28
397	TQGNFGDQELIR QGTDYKHWPQIA Q	M64;M69; M51	DYQGKPLEFG ATSAALQPEEE QEED	M38;M22;M28;M38;M2 2;M28
398	PEQTQGNFGDQE LIRQGTDYKHWP Q	M64;M69; M51	DDYQGKPLEF GATSAALQPE EEQEE	M38;M22;M28;M38;M2 2;M28
399	QTQGNFGDQELI RQGTDYKHWPQI A	M64;M69; M51	QGKPLEFGAT SAALQPEEEQE EDWL	M38;M22;M28;M38;M2 2;M28
400	GNFGDQELIRQG TDYKHWPQIAQF A	M64;M69; M51	GKPLEFGATS AALQPEEEQE EDWLD	M38;M22;M28;M38;M2 2;M28
401	FGDQELIRQGTD YKHWPQIAQFAP S	M64;M69; M51	VMFTPLVPFWI TIAYIICISTKH FY	M60;M56;M8;M60;M56; M8
402	NFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFA P	M64;M69; M51	KGGKIVNNWL KQLIKVTLVFL FVAA	M57;M55;M11;M57;M5 5;M11
403	FVSDADSTLIGDC ATVHTANKWDLI	M7;M24;M 36	FKLKDCVMYA SAVVLLILMT ARTVY	M33;M75;M12;M33;M7 5;M12
404	VSDADSTLIGDCA TVHTANKWDLII	M7;M24;M 36	PQTSITSAVLQ SGFRKMAFPS GKVE	M1;M38;M62;M1;M38; M62
405	DFVSDADSTLIGD CATVHTANKWD L	M7;M24;M 36	QTSITSAVLQS GFRKMAFPSG KVEG	M1;M38;M62;M1;M38; M62
406	LPDPSKPSKRSFIE DLLFNKVTLAD	M63;M67; M44	LNRFTTTLNDF NLVAMKYNY EPLTQ	M63;M73;M66;M63;M7 3;M66
407	KLLKSIAATRGAT VVIGTSKFYGGW	M72;M2;M 14	PINVIVFDGKS KCEESSAKSAS VYY	M7;M56;M52;M7;M56; M52
408	PGDQFKHLIPLM YKGLPWNVVRIK I	M1;M39;M 12	QLSLPVLQVR DVLVRGFGDS VEEVL	M43;M63;M70;M43;M6 3;M70
409	GDQFKHLIPLMY KGLPWNVVRIKI V	M1;M39;M 12	HVQLSLPVLQ VRDVLVRGFG DSVEE	M43;M63;M70;M43;M6 3;M70
410	SLFDMSKFPLKLR GTAVMSLKEGQI	M67;M14; M8	VQLSLPVLQV RDVLVRGFGD SVEEV	M43;M63;M70;M43;M6 3;M70
411	AETLKATEETFKL SYGIATVREVLS	M33;M6;M 44	LSLPVLQVRD VLVRGFGDSV EEVLS	M43;M63;M70;M43;M6 3;M70
412	ETLKATEETFKLS YGIATVREVLSD	M33;M6;M 44	EDDYQGKPLE FGATSAALQP EEEQE	M22;M28;M37;M22;M2 8;M37

[1068]

413	VQELYSPIFLIVAAIVFITLCFTLK	M25;M12;M14	TEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQ	M22;M28;M37;M22;M28;M37
414	ELYSPIFLIVAAIVFITLCFTLKRK	M25;M12;M14	YLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQ	M5;M27;M2;M5;M27;M2
415	EVQELYSPIFLIVAAIVFITLCFTL	M25;M12;M14	IDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAE	M34;M29;M38;M49;M46;M22
416	QELYSPIFLIVAAIVFITLCFTLKR	M25;M12;M14	VQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRA	M34;M29;M38;M49;M46;M22
417	MMGFKMNYQVNGYPNMFITREEAIR	M44;M48;M49	QIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA	M34;M29;M38;M49;M46;M22
418	MGFKMNYQVNGYPNMFITREEAIRH	M44;M48;M49	EVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR	M34;M29;M38;M49;M46;M22
419	ISMMGFKMNYQVNGYPNMFITREEA	M44;M48;M49	PKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPK	M38;M6;M59;M38;M6;M59
420	SMMGFKMNYQVNGYPNMFITREEAI	M44;M48;M49	YCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYF	M40;M39;M11;M40;M39;M11
421	LISMMGFKMNYQVNGYPNMFITREE	M44;M48;M49	EYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGY	M40;M39;M11;M40;M39;M11
422	KGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFV	M9;M8;M44	IVFMCVEYCPIFFITGNTLQCIMLV	M40;M39;M11;M40;M39;M11
423	DYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLT	M9;M8;M44	CVEYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFL	M40;M39;M11;M40;M39;M11
424	YGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLTS	M9;M8;M44	MCVEYCPIFFITGNTLQCIMLVYCF	M40;M39;M11;M40;M39;M11
425	GDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVL	M9;M8;M44	VEYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLG	M40;M39;M11;M40;M39;M11
426	SVELKHFFFAQDGNAAISDYDYYRY	M36;M39;M67	FMCVEYCPIFFITGNTLQCIMLVYC	M40;M39;M11;M40;M39;M11
427	SSVELKHFFFAQDGNAAISDYDYYR	M36;M39;M67	VFMCVEYCPIFFITGNTLQCIMLVY	M40;M39;M11;M40;M39;M11
428	VELKHFFFAQDGNAAISDYDYYRYN	M36;M39;M67	SDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELE	M4;M60;M38;M4;M60;M38
429	EGSSVELKHFFFAQDGNAAISDYDY	M36;M39;M67	PKGPKVKYLYFIKGLNNLNRGMVLG	M64;M52;M2;M64;M52;M2
430	GSSVELKHFFFAQDGNAAISDYDYY	M36;M39;M67	DTPKGPKVKYLYFIKGLNNLNRGMV	M64;M52;M2;M64;M52;M2
431	TFEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVG	M9;M12;M44	TPKGPKVKYLYFIKGLNNLN	M64;M52;M2;M64;M52;M2

[1069]

	D		RGMVL	
432	REPMLQSADAQSFLNRVCGVSAARL	M33;M12;M45	TDTPKGPKVKYLYFIKGLNNLNRGM	M64;M52;M2;M64;M52;M2
433	YGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNRV	M33;M12;M45	VLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDI	M1;M77;M37;M1;M77;M37
434	CSCDQLREPMLQSADAQSFLNRVCG	M33;M12;M45	LSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQ	M1;M77;M37;M1;M77;M37
435	GYGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNG	M33;M12;M45	RELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTP	M60;M21;M63;M60;M21;M63
436	DQLREPMLQSADAQSFLNRVCGVSA	M33;M12;M45	VLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQ	M63;M68;M70;M63;M68;M70
437	QLREPMLQSADAQSFLNRVCGVSAA	M33;M12;M45	LQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQH	M63;M68;M70;M63;M68;M70
438	CDQLREPMLQSADAQSFLNRVCGVS	M33;M12;M45	QVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHL	M63;M68;M70;M63;M68;M70
439	GYGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNR	M33;M12;M45	PVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEAR	M63;M68;M70;M63;M68;M70
440	SCDQLREPMLQSADAQSFLNRVCGV	M33;M12;M45	RKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLS	M5;M60;M79;M43;M42;M39
441	LREPMLQSADAQSFLNRVCGVSAAR	M33;M12;M45	YQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAI	M21;M34;M41;M42;M43;M39
442	GCSCDQLREPMLQSADAQSFLNRVC	M33;M12;M45	ANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHF	M21;M34;M41;M42;M43;M39
443	IGPERTCCLCDRRATCFSTASDTYA	M4;M7;M72	NYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFA	M21;M34;M41;M42;M43;M39
444	GPERTCCLCDRRATCFSTASDTYAC	M4;M7;M72	VANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSH	M21;M34;M41;M42;M43;M39
445	FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI	M71;M19;M16	VRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVN	M39;M11;M41;M39;M11;M41
446	VRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY	M45;M28;M66	AKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQK	M64;M32;M60;M30;M22;M23
447	IVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV	M45;M28;M66	VAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAA	M64;M32;M60;M30;M22;M23
448	ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA	M45;M28;M66	AGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAAT	M64;M32;M60;M30;M22;M23
449	TESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRF	M45;M28;M66	ARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKS	M64;M32;M60;M30;M22;M23
450	SIVRFPNITNLCPF	M45;M28;	TVAGVSICST	M64;M32;M60;M30;M2

[1070]

	GEVFNATRFAS	M66	MTNRQFHQKLLKSIA	2;M23
451	HQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFYG	M25;M2;M14	RARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLK	M64;M32;M60;M30;M22;M23
452	QKLLKSIAATRGATVVIGTSKFYGG	M25;M2;M14	NRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLL	M64;M32;M60;M30;M22;M23
453	FHQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFY	M25;M2;M14	RTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSI	M64;M32;M60;M30;M22;M23
454	VTIDYTEISFMLWCKDGHVETFYPK	M71;M36;M67	KNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKL	M64;M32;M60;M30;M22;M23
455	TEISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQ	M71;M36;M67	SAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQ	M64;M32;M60;M30;M22;M23
456	VVKVTIDYTEISFMLWCKDGHVETF	M71;M36;M67	GHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGV	M60;M54;M28;M60;M54;M28
457	IDYTEISFMLWCKDGHVETFYPKLQ	M71;M36;M67	PHGHVMVELVAELEGIQYGRSGETL	M60;M54;M28;M60;M54;M28
458	YTEISFMLWCKDGHVETFYPKLQSS	M71;M36;M67	RTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSG	M60;M54;M28;M60;M54;M28
459	VKVTIDYTEISFMLWCKDGHVETFY	M71;M36;M67	HGHVMVELVAELEGIQYGRSGETLG	M60;M54;M28;M60;M54;M28
460	TIDYTEISFMLWCKDGHVETFYPKL	M71;M36;M67	TAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGE	M60;M54;M28;M60;M54;M28
461	KVTIDYTEISFMLWCKDGHVETFYP	M71;M36;M67	HVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVL	M60;M54;M28;M60;M54;M28
462	DYTEISFMLWCKDGHVETFYPKLQS	M71;M36;M67	APHGHVMVELVAELEGIQYGRSGET	M60;M54;M28;M60;M54;M28
463	NSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKT	M33;M28;M45	SHGKQVVSDIDYVPLKSATCITRCN	M25;M34;M18;M43;M42;M39
464	AIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD	M33;M28;M45	KQVVSDIDYVPLKSATCITRCNLGG	M25;M34;M18;M43;M42;M39
465	SNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMT	M33;M28;M45	GKQVVSDIDYVPLKSATCITRCNLG	M25;M34;M18;M43;M42;M39
466	IPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC	M33;M28;M45	HGKQVVSDIDYVPLKSATCITRCNL	M25;M34;M18;M43;M42;M39
467	YSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSM	M33;M28;M45	VVSDIDYVPLKSATCITRCNLGGAV	M25;M34;M18;M43;M42;M39
468	IAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV	M33;M28;M45	QVVSDIDYVPLKSATCITRCNLGGA	M25;M34;M18;M43;M42;M39

[1071]

469	AYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVS	M33;M28;M45	RFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAG	M21;M24;M70;M55;M5;M23
470	SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTS	M33;M28;M45	FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGA	M21;M24;M70;M55;M5;M23
471	NNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTK	M33;M28;M45	IDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFAC	M57;M43;M39;M57;M43;M39
472	VAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPV	M33;M28;M45	KVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVV	M57;M43;M39;M57;M43;M39
473	PKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYP	M46;M39;M44	DKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACV	M57;M43;M39;M57;M43;M39
474	KDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYPN	M46;M39;M44	ERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEF	M57;M43;M39;M57;M43;M39
475	KCVPQADVEWKFYDAQPCSDKAYKI	M41;M6;M8	DERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNE	M57;M43;M39;M57;M43;M39
476	MFHLVDFQVTIAEILLIIMRTFKVS	M4;M61;M8	VLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVA	M57;M43;M39;M57;M43;M39
477	EETFKLSYGIATVREVLSDRELHLS	M12;M6;M59	RIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFA	M57;M43;M39;M57;M43;M39
478	TFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWE	M12;M6;M59	YFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTF	M40;M41;M43;M42;M39;M20
479	FKLSYGIATVREVLSDRELHLSWEV	M12;M6;M59	LHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEH	M40;M41;M43;M42;M39;M20
480	ETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSW	M12;M6;M59	VVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGV	M40;M41;M43;M42;M39;M20
481	KVDGVDVELFENKTTLPVNVAFELW	M29;M28;M48	HSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHV	M40;M41;M43;M42;M39;M20
482	DGVDVELFENKTTLPVNVAFELWAK	M29;M28;M48	SYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVT	M40;M41;M43;M42;M39;M20
483	VDGVDVELFENKTTLPVNVAFELWA	M29;M28;M48	FTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFF	M40;M41;M43;M42;M39;M20
484	YQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMS	M5;M2;M6	VLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVE	M40;M41;M43;M42;M39;M20
485	SYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTM	M5;M2;M6	ELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDIA	M54;M66;M74;M57;M49;M9
486	AKKPTETICAPLTVFFDGRVDGQVD	M7;M63;M49	KIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQ	M40;M64;M29;M79;M22;M47
487	IAKKPTETICAPLTVFFDGRVDGQV	M7;M63;M49	IGKIQDSLSSTASALGKLQDV	M40;M64;M29;M79;M22;M47

[1072]

			VNQN	
488	KKPTETICAPLTV FFDGRVDGQVDL	M7;M63;M 49	SAIGKIQDSLS STASALGKLQ DVVN	M40;M64;M29;M79;M2 2;M47
489	PTETICAPLTVFF DGRVDGQVDLFR	M7;M63;M 49	IQDSLSSTASA LGKLQDVVNQ NAQA	M40;M64;M29;M79;M2 2;M47
490	TETICAPLTVFFD GRVDGQVDLFRN	M7;M63;M 49	AIGKIQDSLSS TASALGKLQD VVNQ	M40;M64;M29;M79;M2 2;M47
491	KPTETICAPLTVF FDGRVDGQVDLF	M7;M63;M 49	GKIQDSLSSTA SALGKLQDVV NQNA	M40;M64;M29;M79;M2 2;M47
492	YPANSIVCRFDTR VLSNLNLPGCDG	M5;M2;M4 8	AARVVRSIFSR TLETAQNSVR VLQK	M34;M2;M59;M34;M2; M59
493	PANSIVCRFDTRV LSNLNLPGCDGG	M5;M2;M4 8	NAVVKIYCPA CHNSEVGPEH SLAEY	M68;M28;M35;M68;M2 8;M35
494	DGNAAISDYDYY RYNLPTMCDIRQ L	M11;M74; M44	SIIKTIQPRVEK KKLDGFMGRI RSV	M26;M29;M72;M26;M2 9;M72
495	ISDYDYYRYNLPT MCDIRQLLFVVE	M11;M74; M44	YLTSSSKTPEE HFIETISLAGSY KD	M40;M29;M16;M40;M2 9;M16
496	AISDYDYYRYNL PTMCDIRQLLFVV	M11;M74; M44	GEDIQLLKSAY ENFNQHEVLL APLL	M38;M60;M28;M38;M6 0;M28
497	GNAAISDYDYYR YNLPTMCDIRQL L	M11;M74; M44	GIFGADPIHSL RVCVDTVRTN VYLA	M68;M28;M31;M68;M2 8;M31
498	AAISDYDYYRYN LPTMCDIRQLLFV	M11;M74; M44	IFGADPIHSLR VCVDTVRTNV YLAV	M68;M28;M31;M68;M2 8;M31
499	NAAISDYDYYRY NLPTMCDIRQLLF	M11;M74; M44	YVGYLQPRTF LLKYNENGTIT DAVD	M58;M24;M49;M15;M1 1;M47
500	SGVPVVDSYYSL LMPILTLTRALTA	M34;M39; M14	GYLQPRTFLL KYNENGTITD AVDCA	M58;M24;M49;M15;M1 1;M47
501	PGSGVPVVDSYY SLLMPILTLTRAL	M34;M39; M14	YLQPRTFLLK YNENGTITDA VDCAL	M58;M24;M49;M15;M1 1;M47
502	GSGVPVVDSYYS LLMPILTLTRALT	M34;M39; M14	VGYLQPRTFL LKYNENGTIT DAVDC	M58;M24;M49;M15;M1 1;M47
503	IKIVQMLSDTLKN LSDRVVFVLWAH	M46;M61; M36	YYVGYLQPRT FLLKYNENGTI TDAV	M58;M24;M49;M15;M1 1;M47
504	RIKIVQMLSDTLK NLSDRVVFVLWA	M46;M61; M36	LQDLKWARFP KSDGTGTIYTE LEPP	M38;M28;M59;M38;M2 8;M59
505	GQINDMILSLLSK GRLIIRENNRVV	M55;M9;M 19	AIGLALYYPSA RIVYTACSHA AVDA	M64;M21;M5;M29;M38; M17
506	KVFRSSVLHSTQ	M72;M67;	FQEKDEDDNLI	M71;M54;M18;M15;M5

[1073]

	DLFLPFFSNVTWF	M6	DSYFVVKRHTFSNY	2;M47
507	RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAI	M72;M67;M6	RFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSN	M71;M54;M18;M15;M52;M47
508	VFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFH	M72;M67;M6	LHVVGPNVNKGEDIQLLKSAYENFN	M60;M77;M28;M60;M77;M28
509	SSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIH	M72;M67;M6	HCLHVVGPNVNKGEDIQLLKSAYEN	M60;M77;M28;M60;M77;M28
510	FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHA	M72;M67;M6	CLHVVGPNVNKGEDIQLLKSAYENF	M60;M77;M28;M60;M77;M28
511	TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEF	M11;M73;M44	LEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKG	M77;M2;M59;M77;M2;M59
512	GTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVC	M11;M73;M44	YTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYF	M77;M2;M59;M77;M2;M59
513	DSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQF	M11;M73;M44	PPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGLN	M77;M2;M59;M77;M2;M59
514	TTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCE	M11;M73;M44	ELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIK	M77;M2;M59;M77;M2;M59
515	LDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQ	M11;M73;M44	EPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGL	M77;M2;M59;M77;M2;M59
516	FKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEP	M64;M36;M40	TELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFI	M77;M2;M59;M77;M2;M59
517	YSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD	M64;M36;M40	ECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCK	M5;M39;M41;M5;M39;M41
518	IYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLV	M64;M36;M40	CTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKL	M5;M39;M41;M5;M39;M41
519	SKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDL	M64;M36;M40	YTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDT	M25;M34;M39;M25;M34;M39
520	GYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSAL	M64;M36;M40	WYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFD	M25;M34;M39;M25;M34;M39
521	YFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE	M64;M36;M40	AWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKF	M25;M34;M39;M25;M34;M39
522	KIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPL	M64;M36;M40	FYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTM	M57;M72;M68;M57;M72;M68
523	PISFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDN	M73;M28;M48	SKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLG	M57;M72;M68;M57;M72;M68
524	EYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFV	M46;M36;M20	YTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMP	M57;M72;M68;M57;M72;M68

[1074]

525	KGVITHDVSSAINRPQIGVVREFLT	M36;M21;M70	TSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPL	M57;M72;M68;M57;M72;M68
526	RPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHH	M55;M53;M14	KTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGY	M57;M72;M68;M57;M72;M68
527	PLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHL	M55;M53;M14	EHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKL	M25;M30;M49;M25;M30;M49
528	LLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLG	M55;M53;M14	HEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIK	M25;M30;M49;M25;M30;M49
529	FMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQP	M15;M36;M47	ARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNET	M29;M72;M68;M29;M72;M68
530	MLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPG	M15;M36;M47	RFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETL	M29;M72;M68;M29;M72;M68
531	KDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAIN	M13;M52;M36	FYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLV	M29;M72;M68;M29;M72;M68
532	ETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCI	M33;M25;M19	IIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVY	M57;M26;M29;M57;M26;M29
533	SCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSDR	M33;M25;M19	PQLEQPYVFIKRSDARTAPHGHVMV	M15;M46;M16;M15;M46;M16
534	HSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSD	M33;M25;M19	QLEQPYVFIKRSDARTAPHGHVMVE	M15;M46;M16;M15;M46;M16
535	AHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMS	M33;M25;M19	LEQPYVFIKRSDARTAPHGHVMVEL	M15;M46;M16;M15;M46;M16
536	TAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIM	M33;M25;M19	VLPQLEQPYVFIKRSDARTAPHGHV	M15;M46;M16;M15;M46;M16
537	CQEPKLGSLVVRCSFYEDFLEYHDV	M29;M14;M70	LPQLEQPYVFIKRSDARTAPHGHVM	M15;M46;M16;M15;M46;M16
538	QEPKLGSLVVRCSFYEDFLEYHDVR	M29;M14;M70	NKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLAL	M39;M61;M53;M39;M61;M53
539	LFMRIFTIGTVTLKQGEIKDATPSD	M5;M72;M6	LNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLA	M43;M39;M61;M43;M39;M61
540	FMRIFTIGTVTLKQGEIKDATPSDF	M5;M72;M6	TLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQE	M57;M11;M58;M57;M11;M58
541	VATLQAENVTGLFKDCSKVITGLHP	M36;M38;M47	LVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEG	M57;M11;M58;M57;M11;M58
542	LQAENVTGLFKDCSKVITGLHPTQA	M36;M38;M47	VSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGV	M57;M11;M58;M57;M11;M58
543	ATLQAENVTGLFKDCSKVITGLHPT	M36;M38;M47	NYLKSPNFSKLINIIIWFLLLSV	M42;M39;M74;M42;M39;M74

[1075]

			CL	
544	TLQAENVTGLFK DCSKVITGLHPTQ	M36;M38; M47	YLKSPNFSKLI NIIIWFLLLSVC LG	M42;M39;M74;M42;M3 9;M74
545	AENVTGLFKDCS KVITGLHPTQAPT	M36;M38; M47	SFNYLKSPNFS KLINIIIWFLLL SV	M42;M39;M74;M42;M3 9;M74
546	QAENVTGLFKDC SKVITGLHPTQAP	M36;M38; M47	FNYLKSPNFSK LINIIIWFLLLS VC	M42;M39;M74;M42;M3 9;M74
547	NVATLQAENVTG LFKDCSKVITGLH	M36;M38; M47	EVNEFACVVA DAVIKTLQPVS ELLT	M78;M34;M39;M78;M3 4;M39
548	TSRTLSYYKLGAS QRVAGDSGFAAY	M25;M19; M70	EEAARYMRSL KVPATVSVSSP DAVT	M5;M72;M35;M5;M72; M35
549	ATSRTLSYYKLG ASQRVAGDSGFA A	M25;M19; M70	EVEKGVLPQL EQPYVFIKRSD ARTA	M15;M16;M74;M15;M1 6;M74
550	PFTINCQEPKLGS LVVRCSFYEDFL	M29;M82; M14	KKDWYDFVE NPDILRVYAN LGERVR	M64;M21;M32;M49;M4 3;M22
551	TINCQEPKLGSLV VRCSFYEDFLEY	M29;M82; M14	KIQEGVVDYG ARFYFYTSKTT VASL	M29;M67;M41;M29;M6 7;M41
552	FTINCQEPKLGSL VVRCSFYEDFLE	M29;M82; M14	IKIQEGVVDYG ARFYFYTSKTT VAS	M29;M67;M41;M29;M6 7;M41
553	NRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQ I	M67;M14; M70	GIKIQEGVVDY GARFYFYTSK TTVA	M29;M67;M41;M29;M6 7;M41
554	VYGDFSHSQLGG LHLLIGLAKRFKE	M33;M19; M61	ELKFNPPALQ DAYYRARAGE AANFC	M75;M39;M74;M75;M3 9;M74
555	EHVTFFIYNKIVD EPEEHVQIHTID	M50;M44; M49	NGTHWFVTQR NFYEPQIITTD NTFV	M24;M31;M5;M79;M50; M18
556	VTFFIYNKIVDEP EEHVQIHTIDGS	M50;M44; M49	AIDYKHYTPSF KKGAKLLHKP IVWH	M82;M27;M16;M82;M2 7;M16
557	HVTFFIYNKIVDE PEEHVQIHTIDG	M50;M44; M49	IDYKHYTPSFK KGAKLLHKPI VWHV	M82;M27;M16;M82;M2 7;M16
558	DWTIEYPIIGDEL KINAACRKVQHM	M73;M17; M44	DYKHYTPSFK KGAKLLHKPI VWHVN	M82;M27;M16;M82;M2 7;M16
559	IIGDELKINAACR KVQHMVVKAAL L	M73;M17; M44	VAIDYKHYTP SFKKGAKLLH KPIVW	M82;M27;M16;M82;M2 7;M16
560	VDWTIEYPIIGDE LKINAACRKVQH	M73;M17; M44	GVFVSNGTHW FVTQRNFYEP QIITT	M24;M31;M79;M50;M1 8;M35
561	IGDELKINAACRK VQHMVVKAALL A	M73;M17; M44	VFVSNGTHWF VTQRNFYEPQI ITTD	M24;M31;M79;M50;M1 8;M35
562	VTLACFVLAAVY	M33;M58;	IETISLAGSYK	M64;M30;M68;M64;M3

[1076]

	RINWITGGIAIAM	M44	DWSYSGQSTQLGIE	0;M68
563	TTADIVVFDEISMATNYDLSVVNAR	M33;M55;M48	ETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGIEF	M64;M30;M68;M64;M30;M68
564	CWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQG	M18;M39;M6	FGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASAN	M40;M75;M55;M40;M75;M55
565	WTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGD	M18;M39;M6	GGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANI	M40;M75;M55;M40;M75;M55
566	VVYRGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVM	M42;M34;M44	FSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNH	M40;M75;M55;M40;M75;M55
567	ACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACL	M50;M58;M44	GCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIG	M40;M75;M55;M40;M75;M55
568	DKVAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDN	M55;M73;M8	CVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGC	M40;M75;M55;M40;M75;M55
569	DETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLD	M13;M29;M14	SYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHT	M40;M75;M55;M40;M75;M55
570	IGEYTFEKGDYGDAVVYRGTTTYKL	M39;M9;M12	VFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCN	M40;M75;M55;M40;M75;M55
571	QIGEYTFEKGDYGDAVVYRGTTTYK	M39;M9;M12	GICASYQTQTNSPRRARSVASQSII	M31;M70;M5;M25;M50;M18
572	TVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVE	M18;M72;M6	ICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIA	M31;M70;M5;M25;M50;M18
573	FPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTG	M71;M1;M54	LVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTC	M55;M10;M70;M55;M10;M70
574	VLFSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVP	M71;M1;M54	VRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCG	M55;M10;M70;M55;M10;M70
575	VFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVST	M71;M1;M54	ATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGK	M5;M29;M41;M5;M29;M41
576	FSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFV	M71;M1;M54	TRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKG	M5;M29;M41;M5;M29;M41
577	TVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVS	M71;M1;M54	VECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFC	M5;M29;M41;M5;M29;M41
578	LFSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPF	M71;M1;M54	RVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGF	M5;M29;M41;M5;M29;M41
579	STVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVV	M71;M1;M54	RATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGG	M5;M29;M41;M5;M29;M41
580	STDTGVEHVTFFIYNKIVDEPEEHV	M50;M47;M44	NRYLALYNKYKYFSGAMDTTSYREA	M67;M66;M31;M67;M66;M31

[1077]

581	LSTDTGVEHVTFFIYNKIVDEPEEH	M50;M47;M44	RYLALYNKYKYFSGAMDTTSYREAA	M67;M66;M31;M67;M66;M31
582	VECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALP	M50;M18;M44	FRRAFGEYSHVVAFNTLLFLMSFTV	M55;M60;M56;M55;M60;M56
583	PARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCT	M50;M18;M44	RAFGEYSHVVAFNTLLFLMSFTVLC	M55;M60;M56;M55;M60;M56
584	ARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNA	M50;M18;M44	AFGEYSHVVAFNTLLFLMSFTVLCL	M55;M60;M56;M55;M60;M56
585	RVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNAL	M50;M18;M44	RRAFGEYSHVVAFNTLLFLMSFTVL	M55;M60;M56;M55;M60;M56
586	ARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTV	M50;M18;M44	RFRRAFGEYSHVVAFNTLLFLMSFT	M55;M60;M56;M55;M60;M56
587	RARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVN	M50;M18;M44	TILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLAT	M57;M60;M54;M57;M60;M54
588	AWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKS	M1;M16;M37	ILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATN	M57;M60;M54;M57;M60;M54
589	SQLGGLHLLIGLAKRFKESPFELED	M19;M61;M20	SRIKASMPTTIAKNTVKSVGKFCLE	M11;M9;M24;M11;M9;M24
590	LGGLHLLIGLAKRFKESPFELEDFI	M19;M61;M20	SVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDI	M11;M34;M82;M11;M34;M82
591	GGLHLLIGLAKRFKESPFELEDFIP	M19;M61;M20	SEFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQMY	M57;M82;M50;M57;M82;M50
592	QLGGLHLLIGLAKRFKESPFELEDF	M19;M61;M20	KSEFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQM	M57;M82;M50;M57;M82;M50
593	RIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKD	M41;M19;M23	AKSEFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQ	M57;M82;M50;M57;M82;M50
594	IAATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLK	M72;M2;M17	VAKSEFDRDAAMQRKLEKMADQAMT	M57;M82;M50;M57;M82;M50
595	KSIAATRGATVVIGTSKFYGGWHNM	M72;M2;M17	RQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHWLLL	M33;M9;M71;M33;M9;M71
596	SIAATRGATVVIGTSKFYGGWHNML	M72;M2;M17	HINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLS	M32;M72;M68;M32;M72;M68
597	LPFGWLIVGVALLAVFQSASKIITL	M14;M26;M61	RHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSL	M32;M72;M68;M32;M72;M68
598	SLPFGWLIVGVALLAVFQSASKIIT	M14;M26;M61	MTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVY	M5;M11;M20;M5;M11;M20
599	DLLKYDFTEERLKLFDRYFKYWDQ	M55;M7;M53	GDCLGDIAARDLICAQKFNG	M58;M78;M65;M10;M79;M50

[1078]

	T		LTVLP	
600	CRLMKTIGPDMF LGTCRRCPAEIVD	M6;M16;M 37	MMSAPPAQYE LKHGTFTCAS EYTGN	M33;M65;M66;M33;M6 5;M66
601	INDMILSLLSKGR LIIRENNRVVIS	M55;M9;M 48	PAQYELKHGT FTCASEYTGN YQCGH	M33;M65;M66;M33;M6 5;M66
602	NDMILSLLSKGRL IIRENNRVVISS	M55;M9;M 48	MSAPPAQYEL KHGTFTCASE YTGNY	M33;M65;M66;M33;M6 5;M66
603	MIERFVSLAIDAY PLTKHPNQEYAD	M55;M5;M 2	APPAQYELKH GTFTCASEYT GNYQC	M33;M65;M66;M33;M6 5;M66
604	SIGFDYVYNPFMI DVQQWGFTGNL Q	M57;M1;M 20	SAPPAQYELK HGTFTCASEY TGNYQ	M33;M65;M66;M33;M6 5;M66
605	IGFDYVYNPFMID VQQWGFTGNLQS	M57;M1;M 20	AQYELKHGTF TCASEYTGNY QCGHY	M33;M65;M66;M33;M6 5;M66
606	RVYSSANNCTFE YVSQPFLMDLEG K	M57;M1;M 20	PPAQYELKHG TFTCASEYTG NYQCG	M33;M65;M66;M33;M6 5;M66
607	GFDYVYNPFMID VQQWGFTGNLQS N	M57;M1;M 20	LARKHTTCCS LSHRFYRLAN ECAQV	M81;M5;M60;M79;M43; M42
608	PSASAFFGMSRIG MEVTPSGTWLTY	M5;M28;M 16	QPITNCVKML CTHTGTGQAIT VTPE	M64;M22;M58;M64;M2 2;M58
609	KFALTCFSTQFAF ACPDGVKHVYQL	M33;M22; M6	PITNCVKMLC THTGTGQAIT VTPEA	M64;M22;M58;M64;M2 2;M58
610	FALTCFSTQFAFA CPDGVKHVYQLR	M33;M22; M6	ITNCVKMLCT HTGTGQAITV TPEAN	M64;M22;M58;M64;M2 2;M58
611	NKFALTCFSTQFA FACPDGVKHVYQ	M33;M22; M6	NWNTKHSSGV TRELMRELNG GAYTR	M60;M22;M74;M60;M2 2;M74
612	IGDPAQLPAPRTL LTKGTLEPEYFN	M29;M6;M 58	VTTTLEETKFL TENLLLYIDIN GNL	M50;M11;M20;M50;M1 1;M20
613	GDPAQLPAPRTLL TKGTLEPEYFNS	M29;M6;M 58	EVTTTLEETKF LTENLLLYIDI NGN	M50;M11;M20;M50;M1 1;M20
614	YIGDPAQLPAPRT LLTKGTLEPEYF	M29;M6;M 58	EEKFKEGVEFL RDGWEIVKFIS TCA	M57;M27;M20;M57;M2 7;M20
615	DPAQLPAPRTLLT KGTLEPEYFNSV	M29;M6;M 58	LEEKFKEGVEF LRDGWEIVKFI STC	M57;M27;M20;M57;M2 7;M20
616	WESGVKDCVVL HSYFTSDYYQLY ST	M46;M14; M20	WLEEKFKEGV EFLRDGWEIV KFIST	M57;M27;M20;M57;M2 7;M20
617	EKWESGVKDCV VLHSYFTSDYYQ LY	M46;M14; M20	FLQSINFVRIIM RLWLCWKCRS KNP	M75;M24;M10;M76;M9; M23
618	KWESGVKDCVV	M46;M14;	LQSINFVRIIM	M75;M24;M10;M76;M9;

[1079]

	LHSYFTSDYYQLYS	M20	RLWLCWKCRSKNPL	M23
619	SVFNICQAVTANVNALLSTDGNKIA	M11;M9;M8	GVTRDIASTDTCFANKHADFDTWFS	M64;M22;M47;M64;M22;M47
620	PQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTP	M28;M16;M70	VTRDIASTDTCFANKHADFDTWFSQ	M64;M22;M47;M64;M22;M47
621	WPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVT	M28;M16;M70	HWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGN	M64;M10;M5;M79;M9;M23
622	NKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEV	M55;M28;M74	EDEFTPFDVVRQCSGVTFQSAVKRT	M46;M60;M54;M46;M60;M54
623	ENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPE	M55;M28;M74	AIDGGVTRDIASTDTCFANKHADFD	M64;M9;M22;M64;M9;M22
624	HFRELGVVHNQDVNLHSSRLSFKEL	M53;M38;M14	YKAIDGGVTRDIASTDTCFANKHAD	M64;M9;M22;M64;M9;M22
625	NTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDG	M55;M16;M71	GYKAIDGGVTRDIASTDTCFANKHA	M64;M9;M22;M64;M9;M22
626	NSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKM	M55;M16;M71	IDGGVTRDIASTDTCFANKHADFDT	M64;M9;M22;M64;M9;M22
627	TNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGK	M55;M16;M71	KAIDGGVTRDIASTDTCFANKHADF	M64;M9;M22;M64;M9;M22
628	SSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMK	M55;M16;M71	DGGVTRDIASTDTCFANKHADFDTW	M64;M9;M22;M64;M9;M22
629	DKRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGN	M1;M22;M73	VYFLQSINFVRIIMRLWLCWKCRSK	M75;M24;M10;M25;M9;M23
630	WKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYAT	M29;M6;M59	MTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYASA	M64;M75;M22;M64;M75;M22
631	FYDAQPCSDKAYKIEELFYSYATHS	M29;M6;M59	IQQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNL	M60;M54;M49;M60;M54;M49
632	YDAQPCSDKAYKIEELFYSYATHSD	M29;M6;M59	EIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSPN	M60;M54;M49;M60;M54;M49
633	KFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYATH	M29;M6;M59	TAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVP	M78;M58;M17;M78;M58;M17
634	EWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYA	M29;M6;M59	VETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVD	M40;M5;M60;M40;M5;M60
635	YTKRNVIPTITQMNLKYAISAKNRA	M14;M58;M59	ETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDY	M40;M5;M60;M40;M5;M60
636	QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNS	M13;M67;M12	EQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQ	M10;M26;M24;M10;M26;M24

[1080]

637	GQTGKIADYNYK LPDDFTGCVIAW N	M13;M67; M12	TFQSAVKRTIK GTHHWLLLTI LTSL	M52;M9;M24;M52;M9; M24
638	GVYFASTEKSNII RGWIFGTTLDSK	M6;M24;M 70	QSAVKRTIKG THHWLLLTILT SLLV	M52;M9;M24;M52;M9; M24
639	NLKQLPFFYYSDS PCESHGKQVVSD	M32;M41; M45	FQSAVKRTIKG THHWLLLTILT SLL	M52;M9;M24;M52;M9; M24
640	LKQLPFFYYSDSP CESHGKQVVSDI	M32;M41; M45	VTFQSAVKRTI KGTHHWLLLT ILTS	M52;M9;M24;M52;M9; M24
641	FVNLKQLPFFYYS DSPCESHGKQVV	M32;M41; M45	GSALLEDEFTP FDVVRQCSGV TFQS	M46;M60;M41;M46;M6 0;M41
642	VNLKQLPFFYYS DSPCESHGKQVV S	M32;M41; M45	MDTTSYREAA CCHLAKALND FSNSG	M78;M5;M79;M78;M5; M79
643	AFVNLKQLPFFY YSDSPCESHGKQ V	M32;M41; M45	AMDTTSYREA ACCHLAKALN DFSNS	M78;M5;M79;M78;M5; M79
644	LRKHFSMMILSD DAVVCFNSTYAS Q	M57;M13; M7	HGGGVAGAL NKATNNAMQ VESDDYI	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
645	YAYLRKHFSMMI LSDDAVVCFNST Y	M57;M13; M7	GGGVAGALN KATNNAMQV ESDDYIA	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
646	YLRKHFSMMILS DDAVVCFNSTYA S	M57;M13; M7	YLKHGGGVA GALNKATNNA MQVESD	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
647	FYAYLRKHFSMM ILSDDAVVCFNST	M57;M13; M7	GVAGALNKAT NNAMQVESD DYIATN	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
648	AYLRKHFSMMIL SDDAVVCFNSTY A	M57;M13; M7	VAGALNKATN NAMQVESDD YIATNG	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
649	LSDRELHLSWEV GKPRPPLNRNYV F	M5;M12;M 70	LKHGGGVAG ALNKATNNA MQVESDD	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
650	SDRELHLSWEVG KPRPPLNRNYVFT	M5;M12;M 70	KHGGGVAGA LNKATNNAM QVESDDY	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
651	DALFAYTKRNVIP TITQMNLKYAIS	M14;M59; M10	GGVAGALNK ATNNAMQVES DDYIAT	M78;M79;M33;M78;M7 9;M33
652	LQSLQTYVTQQLI RAAEIRASANLA	M21;M12; M49	HTKKWKYPQ VNGLTSIKWA DNNCYL	M60;M54;M74;M60;M5 4;M74
653	GRLQSLQTYVTQ QLIRAAEIRASAN	M21;M12; M49	KSEKQVEQKI AEIPKEEVKPFI TES	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74
654	RLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANL	M21;M12; M49	MKSEKQVEQK IAEIPKEEVKPF ITE	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74
655	LPQGTTLPKGFY AEGSRGGSQASS	M75;M42; M45	EMKSEKQVEQ KIAEIPKEEVK	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74

[1081]

	R		PFIT	
656	QLPQGTTLPKGF YAEGSRGGSQAS S	M75;M42; M45	SEKQVEQKIAE IPKEEVKPFITE SK	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74
657	PQGTTLPKGFYA EGSRGGSQASSRS	M75;M42; M45	EKQVEQKIAEI PKEEVKPFITE SKP	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74
658	QGTTLPKGFYAE GSRGGSQASSRSS	M75;M42; M45	SFLEMKSEKQ VEQKIAEIPKE EVKP	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74
659	PFLGVYYHKNNK SWMESEFRVYSS A	M22;M28; M70	FLEMKSEKQV EQKIAEIPKEE VKPF	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74
660	DGYVMHANYIF WRNTNPIQLSSYS L	M41;M9;M 8	LEMKSEKQVE QKIAEIPKEEV KPFI	M10;M24;M74;M10;M2 4;M74
661	MHANYIFWRNTN PIQLSSYSLFDMS	M41;M9;M 8	IGGAKLKALN LGETFVTHSK GLYRK	M18;M27;M24;M18;M2 7;M24
662	GYVMHANYIFW RNTNPIQLSSYSL F	M41;M9;M 8	DSAEVAVKMF DAYVNTFSSTF NVPM	M26;M41;M37;M26;M4 1;M37
663	VMHANYIFWRNT NPIQLSSYSLFDM	M41;M9;M 8	VGDSAEVAVK MFDAYVNTFS STFNV	M26;M41;M37;M26;M4 1;M37
664	HANYIFWRNTNPI QLSSYSLFDMSK	M41;M9;M 8	GDSAEVAVK MFDAYVNTFS STFNVP	M26;M41;M37;M26;M4 1;M37
665	YVMHANYIFWR NTNPIQLSSYSLF D	M41;M9;M 8	KGLYRKCVKS REETGLLMPL KAPKE	M60;M54;M38;M60;M5 4;M38
666	AGLEAPFLYLYA LVYFLQSINFVRI	M60;M54; M12	PSYAAFATAQ EAYEQAVANG DSEVV	M33;M68;M31;M33;M6 8;M31
667	AAGLEAPFLYLY ALVYFLQSINFVR	M60;M54; M12	SKGLYRKCVK SREETGLLMPL KAPK	M52;M38;M47;M52;M3 8;M47
668	KLFDRYFKYWDQ TYHPNCVNCLDD R	M50;M18; M8	LGPLSAQTGIA VLDMCASLKE LLQN	M32;M24;M59;M32;M2 4;M59
669	FDRYFKYWDQTY HPNCVNCLDDRC I	M50;M18; M8	KKWKYPQVN GLTSIKWADN NCYLAT	M60;M54;M23;M60;M5 4;M23
670	WDQTYHPNCVN CLDDRCILHCANF N	M50;M18; M8	TKKWKYPQV NGLTSIKWAD NNCYLA	M60;M54;M23;M60;M5 4;M23
671	KYWDQTYHPNC VNCLDDRCILHC AN	M50;M18; M8	KWKYPQVNG LTSIKWADNN CYLATA	M60;M54;M23;M60;M5 4;M23
672	RYFKYWDQTYHP NCVNCLDDRCIL H	M50;M18; M8	YPQVNGLTSIK WADNNCYLA TALLT	M60;M54;M23;M60;M5 4;M23
673	YWDQTYHPNCV NCLDDRCILHCA NF	M50;M18; M8	WKYPQVNGLT SIKWADNNCY LATAL	M60;M54;M23;M60;M5 4;M23
674	LFDRYFKYWDQT	M50;M18;	KYPQVNGLTSI	M60;M54;M23;M60;M5

[1082]

	YHPNCVNCLDDRC	M8	KWADNNCYLATALL	4;M23
675	FKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCA	M50;M18;M8	VCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMM	M78;M9;M61;M78;M9;M61
676	YFKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHC	M50;M18;M8	PVCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNM	M78;M9;M61;M78;M9;M61
677	DRYFKYWDQTYHPNCVNCLDDRCIL	M50;M18;M8	CINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMV	M78;M9;M61;M78;M9;M61
678	TVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGS	M33;M63;M70	NEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETR	M75;M9;M24;M75;M9;M24
679	AFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFK	M33;M63;M70	SNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEET	M75;M9;M24;M75;M9;M24
680	VKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSS	M33;M63;M70	YLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKY	M69;M53;M61;M69;M53;M61
681	FQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKE	M33;M63;M70	EMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYN	M69;M53;M61;M69;M53;M61
682	QTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEG	M33;M63;M70	MYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNK	M69;M53;M61;M69;M53;M61
683	AISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQF	M60;M22;M2	AAFATAQEAYEQAVANGDSEVVLKK	M33;M47;M59;M33;M47;M59
684	EFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLE	M1;M82;M20	AFATAQEAYEQAVANGDSEVVLKKL	M33;M47;M59;M33;M47;M59
685	NLIIKNLSKSLTENKYSQLDEEQPM	M11;M73;M28	YAAFATAQEAYEQAVANGDSEVVLK	M33;M47;M59;M33;M47;M59
686	DLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDI	M41;M48;M70	GARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALD	M37;M24;M20;M37;M24;M20
687	KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSK	M6;M54;M59	DTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEK	M75;M27;M74;M75;M27;M74
688	PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNID	M6;M54;M59	ESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEG	M23;M52;M20;M23;M52;M20
689	QPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNI	M6;M54;M59	DESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEE	M23;M52;M20;M23;M52;M20
690	GKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYS	M6;M54;M59	TAQEAYEQAVANGDSEVVLKKLKKS	M33;M13;M59;M33;M13;M59
691	TNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAE	M5;M6;M59	SSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEA	M32;M82;M68;M32;M82;M68
692	PYNSVTSSIVITSGDGTTSPISEHD	M29;M28;M62	IICISTKHFYWFFSNYLKRRVVFNG	M50;M18;M23;M50;M18;M23

[1083]

693	ECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHF	M26;M6;M59	TCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGY	M15;M75;M10;M15;M75;M10
694	YECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKH	M26;M6;M59	IPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMW	M15;M75;M10;M15;M75;M10
695	PTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH	M75;M82;M8	TTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKG	M15;M75;M10;M15;M75;M10
696	IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRK	M50;M1;M37	PTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWK	M15;M75;M10;M15;M75;M10
697	TSTDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLK	M79;M7;M41	QIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGM	M15;M75;M10;M15;M75;M10
698	MLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFY	M5;M2;M35	VQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCG	M15;M75;M10;M15;M75;M10
699	NMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRF	M5;M2;M35	FIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGI	M64;M32;M68;M64;M32;M68
700	EASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRR	M5;M2;M70	LPTEVLTEEVVLKTGDLQPLEQPTS	M60;M38;M62;M60;M38;M62
701	AEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGR	M5;M2;M70	GLDYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAK	M23;M42;M37;M23;M42;M37
702	PIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNS	M33;M26;M28	LDYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAKK	M23;M42;M37;M23;M42;M37
703	EPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCN	M75;M39;M16	PFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY	M78;M23;M37;M78;M23;M37
704	NDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQA	M75;M39;M16	KCAYWVPRASANIGCNHTGVVGEGS	M75;M9;M38;M75;M9;M38
705	TNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQ	M75;M39;M16	CAYWVPRASANIGCNHTGVVGEGSE	M75;M9;M38;M75;M9;M38
706	WEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLC	M75;M39;M16	SGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRK	M38;M81;M62;M38;M81;M62
707	CQAVTANVNALLSTDGNKIADKYVR	M10;M9;M8	GSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKM	M38;M81;M62;M38;M81;M62
708	FWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSN	M50;M18;M48	ALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHR	M4;M5;M1;M3;M2;M22;M20
709	WNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNL	M50;M18;M48	LEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS	M4;M5;M1;M3;M2;M22;M20
710	LLLLFVTVYSHLLLVAAGLEAPFLY	M43;M6;M37	NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKN	M4;M1;M3;M57;M36;M46;M20
711	LLLFVTVYSHLLLVAAGLEAPFLYL	M43;M6;M37	LPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVC	M4;M58;M16;M1;M29;M3;M6

[1084]

			RLM	
712	DNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITH	M13;M63;M52	RTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIG	M4;M13;M16;M1;M3;M6;M15
713	NKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHD	M13;M63;M52	PAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMK	M4;M13;M58;M16;M1;M3;M6
714	ELTSMKYFVKIGPERTCCLCDRRAT	M27;M28;M66	APRTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKT	M4;M13;M58;M16;M1;M3;M6
715	AHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLCD	M27;M28;M66	CLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPTS	M4;M64;M24;M1;M3;M48;M23
716	VLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCC	M27;M28;M66	NCVNCLDDRCILHCANFNVLFSTVF	M4;M64;M24;M1;M3;M48;M23
717	TSMKYFVKIGPERTCCLCDRRATCF	M27;M28;M66	CVNCLDDRCILHCANFNVLFSTVFP	M4;M64;M24;M1;M3;M48;M23
718	HGFELTSMKYFVKIGPERTCCLCDR	M27;M28;M66	NCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPT	M4;M64;M24;M1;M3;M48;M23
719	LWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCL	M27;M28;M66	VNCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPP	M4;M64;M24;M1;M3;M48;M23
720	GFELTSMKYFVKIGPERTCCLCDRR	M27;M28;M66	FLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWL	M4;M12;M54;M19;M60;M25;M3
721	FVLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTC	M27;M28;M66	PFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLW	M4;M12;M54;M19;M60;M25;M3
722	FELTSMKYFVKIGPERTCCLCDRRA	M27;M28;M66	NRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMIL	M4;M71;M16;M3;M6;M52;M26
723	WAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLC	M27;M28;M66	LYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLC	M4;M54;M19;M60;M25;M3;M9
724	VFVLWAHGFELTSMKYFVKIGPERT	M27;M28;M66	AGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAI	M9;M10;M7;M3;M6;M8;M11
725	LTSMKYFVKIGPERTCCLCDRRATC	M27;M28;M66	GAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLA	M9;M10;M7;M3;M6;M8;M11
726	LQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYA	M47;M6;M59	LKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIV	M1;M25;M3;M37;M41;M8;M23
727	SSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGV	M9;M2;M24	TLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESI	M1;M25;M3;M37;M41;M8;M23
728	LVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTR	M9;M2;M24	AEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV	M4;M64;M40;M3;M48;M27;M23
729	VSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRG	M9;M2;M24	AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKR	M4;M64;M40;M3;M48;M27;M23
730	VAFQTVKPGNFN	M63;M59;	YGGWHNMLK	M32;M6;M45;M3;M18;

[1085]

	KDFYDFAVSKGFF	M70	TVYSDVENPHLMGWDY	M43;M59
731	LGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANN	M41;M28;M70	KFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGW	M32;M6;M45;M3;M18;M43;M59
732	SSQAWQPGVAMPNLYKMQRMLLEKC	M9;M12;M23	FYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWD	M32;M6;M45;M3;M18;M43;M59
733	YVFCTVNALPETTADIVVFDEISMA	M38;M28;M49	GGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYP	M32;M6;M45;M3;M18;M43;M59
734	MHAASGNLLLDKRTTCFSVAALTNN	M50;M7;M9	SKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMG	M32;M6;M45;M3;M18;M43;M59
735	AMHAASGNLLLDKRTTCFSVAALTN	M50;M7;M9	FTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL	M4;M12;M14;M1;M29;M72;M67
736	HAASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNV	M50;M7;M9	SFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLF	M4;M12;M14;M1;M29;M72;M67
737	SVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEI	M6;M59;M37	VLTSHTVMPLSAPTLVPQEHYVRIT	M28;M54;M29;M45;M51;M46;M39
738	SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRR	M31;M28;M70	IPYNSVTSSIVITSGDGTTSPISEH	M28;M14;M12;M29;M45;M62;M43
739	SQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVY	M33;M9;M2	EKALKYLPIDKCSRIIPARARVECF	M13;M28;M14;M29;M51;M33;M22
740	VYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVI	M13;M21;M63	CVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTG	M40;M3;M41;M43;M42;M39;M20
741	HRFYRLANECAQVLSEMVMCGGSLY	M79;M43;M28	RFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIR	M64;M12;M28;M24;M6;M45;M22
742	LKYAISAKNRARTVAGVSICSTMTN	M35;M2;M18	DCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPP	M58;M78;M65;M10;M3;M79;M50
743	NLKYAISAKNRARTVAGVSICSTMT	M35;M2;M18	CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPL	M58;M78;M65;M10;M3;M79;M50
744	VKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP	M33;M32;M28	DYFVLTSHTVMPLSAPTLVPQEHYV	M54;M60;M29;M45;M51;M46;M39
745	VDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSV	M33;M30;M22	LGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVA	M28;M14;M70;M80;M45;M35;M47
746	QVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPS	M33;M30;M22	DLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEV	M28;M14;M70;M80;M45;M35;M47
747	FNVLFSTVFPPTSFGPLVRKIFVDG	M71;M72;M54	ILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVS	M9;M10;M7;M6;M63;M8;M11
748	ASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTG	M5;M28;M23	LGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSL	M9;M10;M7;M6;M63;M8;M11

[1086]

749	AFFGMSRIGMEV TPSGTWLTYTGAI	M5;M28;M 23	EIKDATPSDFV RATATIPIQAS LPF	M9;M14;M34;M45;M33; M8;M11
750	SAFFGMSRIGME VTPSGTWLTYTG A	M5;M28;M 23	PFNDGVYFAS TEKSNIIRGWI FGTT	M64;M12;M24;M10;M6; M45;M22
751	FFGMSRIGMEVTP SGTWLTYTGAIK	M5;M28;M 23	FNDGVYFAST EKSNIIRGWIF GTTL	M64;M12;M24;M10;M6; M45;M22
752	DKCSRIIPARARV ECFDKFKVNSTL	M33;M9;M 28	NDGVYFASTE KSNIIRGWIFG TTLD	M64;M12;M24;M10;M6; M45;M22
753	YANSVFNICQAV TANVNALLSTDG N	M11;M39; M9	VTPSGTWLTY TGAIKLDDKD PNFKD	M19;M10;M7;M41;M8; M35;M11
754	ANSVFNICQAVT ANVNALLSTDGN K	M11;M39; M9	EVTPSGTWLT YTGAIKLDDK DPNFK	M19;M10;M7;M41;M8; M35;M11
755	EVRQIAPGQTGKI ADYNYKLPDDFT	M80;M67; M38	SEETGTLIVNS VLLFLAFVVFL LVT	M73;M14;M7;M50;M18; M11;M44
756	IAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVI	M80;M67; M38	LFDMSKFPLK LRGTAVMSLK EGQIN	M54;M14;M60;M6;M67; M8;M59
757	RQIAPGQTGKIAD YNYKLPDDFTGC	M80;M67; M38	GVPVVDSYYS LLMPILTLTRA LTAE	M58;M16;M14;M34;M8; M17;M39
758	QIAPGQTGKIADY NYKLPDDFTGCV	M80;M67; M38	TPTWRVYSTG SNVFQTRAGC LIGAE	M75;M14;M5;M6;M41; M8;M82
759	VRQIAPGQTGKIA DYNYKLPDDFTG	M80;M67; M38	QLTPTWRVYS TGSNVFQTRA GCLIG	M75;M14;M5;M6;M41; M8;M82
760	QPYRVVVLSFELL HAPATVCGPKKS	M46;M34; M39	LTPTWRVYST GSNVFQTRAG CLIGA	M75;M14;M5;M6;M41; M8;M82
761	RVVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNL	M46;M34; M39	ALPETTADIVV FDEISMATNY DLSV	M28;M55;M7;M38;M48; M33;M49
762	PYRVVVLSFELLH APATVCGPKKST	M46;M34; M39	NALPETTADIV VFDEISMATN YDLS	M28;M55;M7;M38;M48; M33;M49
763	YQPYRVVVLSFE LLHAPATVCGPK K	M46;M34; M39	LPETTADIVVF DEISMATNYD LSVV	M28;M55;M7;M38;M48; M33;M49
764	YRVVVLSFELLH APATVCGPKKST N	M46;M34; M39	YYSLLMPILTL TRALTAESHV DTDL	M12;M58;M16;M30;M8; M17;M15
765	VVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNL V	M46;M34; M39	SLLMPILTLTR ALTAESHVDT DLTK	M12;M58;M16;M30;M8; M17;M15
766	MKTIGPDMFLGT CRRCPAEIVDTVS	M71;M16; M37	YSLLMPILTLT RALTAESHVD TDLT	M12;M58;M16;M30;M8; M17;M15
767	TIGPDMFLGTCRR CPAEIVDTVSAL	M71;M16; M37	SYYSLLMPILT LTRALTAESH	M12;M58;M16;M30;M8; M17;M15

[1087]

			VDTD	
768	RLMKTIGPDMFL GTCRRCPAEIVDT	M71;M16; M37	LMPILTLTRAL TAESHVDTDL TKPY	M12;M58;M16;M30;M8; M17;M15
769	KTIGPDMFLGTCR RCPAEIVDTVSA	M71;M16; M37	LLMPILTLTRA LTAESHVDTD LTKP	M12;M58;M16;M30;M8; M17;M15
770	LMKTIGPDMFLG TCRRCPAEIVDTV	M71;M16; M37	TVSALVYDNK LKAHKDKSAQ CFKMF	M13;M21;M28;M16;M7; M63;M17
771	IGPDMFLGTCRRC PAEIVDTVSALV	M71;M16; M37	DYILANTCTER LKLFAAETLK ATEE	M64;M40;M6;M48;M63; M49;M26
772	GQVFGLYKNTCV GSDNVTDFNAIA T	M73;M28; M59	YILANTCTERL KLFAAETLKA TEET	M64;M40;M6;M48;M63; M49;M26
773	VFGLYKNTCVGS DNVTDFNAIATC D	M73;M28; M59	DDFVEIIKSQD LSVVSKVVKV TIDY	M4;M48;M18;M8;M43; M15;M35
774	NGQVFGLYKNTC VGSDNVTDFNAI A	M73;M28; M59	ARMAGNGGD AALALLLLDR LNQLES	M13;M56;M58;M53;M5 1;M17;M11
775	QVFGLYKNTCVG SDNVTDFNAIATC	M73;M28; M59	SYGIATVREVL SDRELHLSWE VGKP	M28;M7;M5;M6;M49;M 11;M59
776	VLSFELLHAPATV CGPKKSTNLVKN	M46;M39; M27	LSYGIATVREV LSDRELHLSW EVGK	M28;M7;M5;M6;M49;M 11;M59
777	SPYNSQNAVASKI LGLPTQTVDSSQ	M60;M39; M54	PSRILGAGCFV DDIVKTDGTL MIER	M9;M10;M6;M63;M8;M 11;M20
778	GAVILRGHLRIAG HHLGRCDIKDLP	M55;M58; M17	GEVFNATRFA SVYAWNRKRI SNCVA	M19;M16;M55;M25;M5 3;M2;M20
779	TLPVNVAFELWA KRNIKPVPEVKIL	M55;M66; M74	NDPFLGVYYH KNNKSWMESE FRVYS	M4;M21;M28;M70;M1; M37;M22
780	PVNVAFELWAKR NIKPVPEVKILNN	M55;M66; M74	CNDPFLGVYY HKNNKSWME SEFRVY	M4;M21;M28;M70;M1; M37;M22
781	LPVNVAFELWAK RNIKPVPEVKILN	M55;M66; M74	QFCNDPFLGV YYHKNNKSW MESEFR	M4;M21;M28;M70;M1; M37;M22
782	VNFNFNGLTGTG VLTESNKKFLPFQ	M39;M38; M61	FCNDPFLGVY YHKNNKSWM ESEFRV	M4;M21;M28;M70;M1; M37;M22
783	CLVGLMWLSYFI ASFRLFARTRSM W	M35;M26; M16	RLQSLENVAF NVVNKGHFDG QQGEV	M4;M71;M16;M24;M1; M27;M15
784	ACLVGLMWLSYF IASFRLFARTRSM	M35;M26; M16	KPVPEVKILNN LGVDIAANTVI WDY	M9;M54;M48;M57;M27; M11;M44
785	AARDLICAQKFN GLTVLPPLLTDE M	M78;M39; M58	ISGINASVVNI QKEIDRLNEV AKNL	M28;M14;M70;M80;M3 5;M82;M47
786	GATVVIGTSKFY	M18;M72;	LTGHMLDMYS	M64;M31;M7;M34;M61;

[1088]

	GGWHNMLKTVYSD	M17	VMLTNDNTSRYWEPE	M36;M22
787	RGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYS	M18;M72;M17	GHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFY	M64;M31;M7;M34;M61;M36;M22
788	NEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFN	M57;M13;M71	TGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEF	M64;M31;M7;M34;M61;M36;M22
789	NKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL	M42;M39;M38	TPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG	M64;M40;M31;M45;M36;M52;M47
790	KNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKF	M42;M39;M38	FPLKLRGTAVMSLKEGQINDMILSL	M54;M14;M60;M6;M67;M49;M59
791	KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP	M42;M39;M38	KFPLKLRGTAVMSLKEGQINDMILS	M54;M14;M60;M6;M67;M49;M59
792	VKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKK	M42;M39;M38	DKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTA	M40;M29;M6;M44;M50;M18;M47
793	SFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNY	M33;M80;M62	PVVDSYYSLLMPILTLTRALTAESH	M58;M16;M34;M8;M17;M15;M39
794	DSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN	M33;M80;M62	VPVVDSYYSLLMPILTLTRALTAES	M58;M16;M34;M8;M17;M15;M39
795	LAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDF	M15;M58;M16	IDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFS	M64;M40;M71;M16;M36;M15;M52
796	EIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEH	M15;M58;M16	NNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN	M70;M34;M6;M63;M72;M47;M59
797	MEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFE	M15;M58;M16	NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH	M70;M34;M6;M63;M72;M47;M59
798	ELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGD	M15;M58;M16	YSFVSEETGTLIVNSVLLFLAFVVF	M56;M73;M7;M50;M18;M11;M44
799	FLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVY	M15;M58;M16	FSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFY	M73;M1;M25;M29;M6;M22;M59
800	IDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHI	M15;M58;M16	IMRTFKVSIWNLDYIINLIIKNLSK	M56;M1;M5;M50;M18;M44;M20
801	AMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDFS	M15;M58;M16	RKHFSMMILSDDAVVCFNSTYASQG	M13;M21;M7;M53;M48;M49;M22
802	LELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYG	M15;M58;M16	KHFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGL	M13;M21;M7;M53;M48;M49;M22
803	DFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIV	M15;M58;M16	ALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSK	M54;M14;M60;M29;M46;M26;M39
804	MACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRS	M60;M26;M16	LPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQ	M54;M14;M60;M29;M46;M26;M39

[1089]

805	AMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTR	M60;M26;M16	QRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQ	M54;M14;M60;M29;M46;M26;M39
806	VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL	M34;M72;M47	PQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQL	M54;M14;M60;M29;M46;M26;M39
807	VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELD	M34;M72;M47	IPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVA	M28;M19;M31;M70;M25;M50;M18
808	DVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEE	M34;M72;M47	DIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSV	M28;M19;M31;M70;M25;M50;M18
809	GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSF	M34;M72;M47	LALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLL	M6;M50;M18;M8;M49;M22;M23
810	CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKE	M34;M72;M47	SKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVA	M21;M6;M50;M8;M43;M22;M23
811	SGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDS	M34;M72;M47	LSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLV	M21;M6;M50;M8;M43;M22;M23
812	NCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFK	M34;M72;M47	ADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTD	M54;M60;M2;M37;M44;M52;M47
813	LLDKRTTCFSVAALTNNVAFQTVKP	M73;M29;M22	REEAIRHVRAWIGFDVEGCHATREA	M64;M32;M14;M48;M57;M69;M20
814	LLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQTVK	M73;M29;M22	VTQQLIRAAEIRASANLAATKMSEC	M64;M40;M21;M12;M48;M22;M23
815	YYKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQE	M71;M60;M54	NFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGI	M64;M12;M10;M7;M30;M9;M23
816	YKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQEF	M71;M60;M54	YEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN	M64;M12;M10;M7;M30;M9;M23
817	EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDF	M55;M18;M56	EPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNN	M64;M12;M10;M7;M30;M9;M23
818	VEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD	M55;M18;M56	FYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIV	M64;M12;M10;M7;M30;M9;M23
819	AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIK	M55;M18;M56	RNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG	M64;M12;M10;M7;M30;M9;M23
820	IAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPI	M55;M18;M56	VQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNA	M21;M28;M66;M48;M41;M26;M22
821	QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFG	M55;M18;M56	RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFN	M21;M28;M66;M48;M41;M26;M22
822	KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF	M55;M18;M32	ALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLL	M6;M50;M18;M8;M43;M22;M23
823	NTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFN	M55;M18;M32	VTLADAGFIKQYGDCLGDIA	M21;M70;M48;M57;M63;M41;M27

			ARDLI	
824	QPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDP	M15;M11;M58	KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDL	M21;M70;M48;M57;M63;M41;M27
825	ADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTY	M52;M17;M49	NKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARD	M21;M70;M48;M57;M63;M41;M27
826	INRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFI	M11;M73;M49	FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR	M21;M70;M48;M57;M63;M41;M27
827	RPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISP	M11;M73;M49	SNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQ	M58;M53;M6;M48;M50;M17;M15
828	NRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFIS	M11;M73;M49	NFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQI	M58;M53;M6;M48;M50;M17;M15
829	SAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAV	M11;M73;M49	FGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQID	M58;M53;M6;M48;M50;M17;M15
830	AINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVF	M11;M73;M49	LEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSK	M19;M70;M25;M61;M18;M43;M39
831	PQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISPY	M11;M73;M49	EDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKC	M19;M70;M25;M61;M18;M43;M39
832	SSAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKA	M11;M73;M49	HKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY	M64;M70;M5;M2;M48;M41;M82
833	ANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKL	M79;M29;M64	FGDFIQTTPGSGVPVVDSYYSLLMP	M40;M9;M58;M16;M34;M8;M11
834	TKHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDE	M71;M9;M61	IAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSG	M71;M28;M16;M70;M5;M18;M17
835	ALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQ	M53;M11;M58	APSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLT	M71;M28;M16;M70;M5;M18;M17
836	DQDALFAYTKRNVIPTITQMNLKYA	M55;M59;M10	AQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGT	M71;M28;M16;M70;M5;M18;M17
837	VAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHS	M71;M13;M41	QIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPS	M71;M28;M16;M70;M5;M18;M17
838	QRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTD	M71;M13;M41	QFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTW	M71;M28;M16;M70;M5;M18;M17
839	GASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKL	M71;M13;M41	FAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWL	M71;M28;M16;M70;M5;M18;M17
840	ASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLN	M71;M13;M41	NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLP	M64;M40;M29;M45;M15;M22;M23
841	RVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDH	M71;M13;M41	TDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRN	M54;M60;M37;M57;M27;M44;M20
842	SQRVAGDSGFAA	M71;M13;	GAGICASYQT	M19;M31;M70;M5;M25;

[1090]

[1091]

	YSRYRIGNYKLNT	M41	QTNSPRRARSVASQS	M50;M18
843	PETYFTQSRNLQEFKPRSQMEIDFL	M71;M75;M31	AGICASYQTQTNSPRRARSVASQSI	M19;M31;M70;M5;M25;M50;M18
844	NVAFELWAKRNIKPVPEVKILNNLG	M49;M66;M74	SNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLF	M4;M58;M16;M53;M17;M52;M47
845	VAFELWAKRNIKPVPEVKILNNLGV	M49;M66;M74	ENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQ	M64;M11;M21;M32;M48;M49;M22
846	NLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYI	M17;M61;M70	SLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGG	M28;M5;M79;M42;M43;M46;M39
847	NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWL	M17;M61;M70	LSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGS	M28;M5;M79;M42;M43;M46;M39
848	LNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW	M17;M61;M70	QTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSA	M71;M54;M58;M55;M53;M26;M39
849	VPEVKILNNLGVDIAANTVIWDYKR	M57;M9;M27	IRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPI	M64;M40;M21;M7;M57;M22;M23
850	CELYHYQECVRGTTVLLKEPCSSGT	M57;M27;M20	YIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSP	M64;M40;M21;M7;M57;M22;M23
851	ELYHYQECVRGTTVLLKEPCSSGTY	M57;M27;M20	RVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQ	M64;M40;M21;M7;M57;M22;M23
852	TCELYHYQECVRGTTVLLKEPCSSG	M57;M27;M20	VGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQY	M64;M40;M21;M7;M57;M22;M23
853	ATCELYHYQECVRGTTVLLKEPCSS	M57;M27;M20	WYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKS	M64;M40;M21;M7;M57;M22;M23
854	LSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFVKI	M46;M60;M54	SARIVYTACSHAAVDALCEKALKYL	M28;M60;M29;M38;M67;M17;M49
855	LKNLSDRVVFVLWAHGFELTSMKYF	M46;M60;M54	AMPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGDSA	M12;M55;M53;M17;M52;M9;M23
856	KNLSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFV	M46;M60;M54	LAFVVFLLVTLAILTALRLCAYCCN	M54;M16;M60;M25;M17;M46;M39
857	NLSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFVK	M46;M60;M54	AFVVFLLVTLAILTALRLCAYCCNI	M54;M16;M60;M25;M17;M46;M39
858	DTLKNLSDRVVFVLWAHGFELTSMK	M46;M60;M54	FVVFLLVTLAILTALRLCAYCCNIV	M54;M16;M60;M25;M17;M46;M39
859	TLKNLSDRVVFVLWAHGFELTSMKY	M46;M60;M54	QHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFR	M40;M30;M41;M42;M43;M39;M11
860	PLMYKGLPWNVVRIKIVQMLSDTLK	M57;M9;M20	KIITLKKRWQLALSKGVHFVCNLLL	M11;M74;M33;M27;M8;M42;M82

[1092]

861	GLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDI	M78;M24;M61	ATNYDLSVVNARLRAKHYVYIGDPA	M1;M25;M37;M57;M50;M18;M26
862	LTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIA	M78;M24;M61	ISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFH	M64;M32;M60;M30;M2;M22;M23
863	TGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIAD	M78;M24;M61	TLKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLFV	M11;M74;M33;M8;M42;M82;M23
864	RQRLTKYTMADLVYALRHFDEGNCD	M10;M52;M17	KFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTAD	M40;M29;M6;M18;M49;M35;M47
865	ISRQRLTKYTMADLVYALRHFDEGN	M10;M52;M17	VNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVV	M40;M29;M6;M18;M49;M35;M47
866	SRQRLTKYTMADLVYALRHFDEGNC	M10;M52;M17	FKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADI	M40;M29;M6;M18;M49;M35;M47
867	NFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFG	M24;M38;M61	STLEQYVFCTVNALPETTADIVVFD	M40;M29;M6;M18;M49;M35;M47
868	NFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQ	M24;M38;M61	NSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVF	M40;M29;M6;M18;M49;M35;M47
869	FNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQF	M24;M38;M61	KVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIV	M40;M29;M6;M18;M49;M35;M47
870	AIRHVRAWIGFDVEGCHATREAVGT	M57;M69;M20	TLEQYVFCTVNALPETTADIVVFDE	M40;M29;M38;M6;M18;M49;M47
871	EAIRHVRAWIGFDVEGCHATREAVG	M57;M69;M20	VTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDV	M64;M10;M7;M30;M79;M9;M23
872	RHVRAWIGFDVEGCHATREAVGTNL	M57;M69;M20	MILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIK	M13;M21;M53;M48;M49;M26;M22
873	IRHVRAWIGFDVEGCHATREAVGTN	M57;M69;M20	MMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASI	M13;M21;M53;M48;M49;M26;M22
874	GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNC	M5;M41;M70	ILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKN	M13;M21;M53;M48;M49;M26;M22
875	FTIYSLLLCRMNSRNYIAQVDVVNF	M10;M54;M24	SMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVAS	M13;M21;M53;M48;M49;M26;M22
876	IYSLLLCRMNSRNYIAQVDVVNFNL	M10;M54;M24	LSLLSKGRLIIRENNRVVISSDVLV	M11;M21;M24;M10;M48;M41;M9
877	AFPFTIYSLLLCRMNSRNYIAQVDV	M10;M54;M24	LLSKGRLIIRENNRVVISSDVLVNN	M11;M21;M24;M10;M48;M41;M9
878	FPFTIYSLLLCRMNSRNYIAQVDVV	M10;M54;M24	MILSLLSKGRLIIRENNRVVISSDV	M11;M21;M24;M10;M48;M41;M9
879	PFTIYSLLLCRMNSRNYIAQVDVVN	M10;M54;M24	SLLSKGRLIIRENNRVVISSDVL	M11;M21;M24;M10;M48;M41;M9

[1093]

			VN	
880	FAFPFTIYSLLLCRMNSRNYIAQVD	M10;M54;M24	ILSLLSKGRLIIRENNRVVISSDVL	M11;M21;M24;M10;M48;M41;M9
881	TIYSLLLCRMNSRNYIAQVDVVNFN	M10;M54;M24	GLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFN	M64;M40;M16;M30;M15;M35;M26
882	VFAFPFTIYSLLLCRMNSRNYIAQV	M10;M54;M24	TRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLY	M16;M55;M25;M53;M74;M67;M27
883	NVFAFPFTIYSLLLCRMNSRNYIAQ	M10;M54;M24	PQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKF	M40;M28;M70;M29;M38;M18;M15
884	VNRFNVAITRAKVGILCIMSDRDLY	M25;M68;M66	RRPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDL	M40;M28;M70;M29;M38;M18;M15
885	VITHDVSSAINRPQIGVVREFLTRN	M49;M21;M70	RPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLK	M40;M28;M70;M29;M38;M18;M15
886	AFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSPCES	M60;M41;M54	QRRPQGLPNNTASWFTALTQHGKED	M40;M28;M70;M29;M38;M18;M15
887	FDKSAFVNLKQLPFFYYSDSPCESH	M60;M41;M54	HFVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLE	M21;M6;M37;M41;M43;M42;M22
888	HFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEP	M50;M18;M24	VHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGL	M21;M6;M37;M41;M43;M42;M22
889	AHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYE	M50;M18;M24	VNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSV	M58;M16;M53;M17;M15;M46;M22
890	SNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGK	M21;M34;M41	NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVL	M58;M16;M53;M17;M15;M46;M22
891	NGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKS	M78;M65;M82	VDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDD	M71;M16;M18;M35;M15;M52;M26
892	LGSLVVRCSFYEDFLEYHDVRVVLD	M21;M41;M70	DVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSD	M71;M16;M18;M35;M15;M52;M26
893	GSLVVRCSFYEDFLEYHDVRVVLDF	M21;M41;M70	LLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK	M13;M28;M70;M41;M67;M43;M20
894	SLVVRCSFYEDFLEYHDVRVVLDFI	M21;M41;M70	HTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKH	M40;M34;M30;M41;M27;M42;M11
895	VDFQVTIAEILLIIMRTFKVSIWNL	M5;M61;M37	VPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQ	M58;M24;M16;M5;M41;M17;M82
896	VLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTN	M43;M9;M24	LVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKCRS	M4;M75;M24;M10;M25;M9;M23
897	LVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYT	M43;M9;M24	VLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQ	M81;M5;M60;M2;M79;M43;M42
898	PYNMRVIHFGAG	M5;M13;M	WFVTQRNFYE	M64;M10;M5;M7;M79;

[1094]

	SDKGVAPGTAVLR	70	PQIITTDNTFVSGNC	M9;M23
899	LAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTA	M5;M13;M70	LPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA	M71;M32;M58;M31;M55;M53;M33
900	VPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVL	M5;M13;M70	PNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTG	M71;M32;M16;M61;M52;M9;M47
901	YNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQ	M5;M13;M70	EDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLKY	M71;M24;M55;M10;M35;M59;M23
902	AVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAV	M5;M13;M70	LWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDIAA	M54;M66;M74;M57;M27;M49;M9
903	TLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAA	M5;M75;M70	HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGV	M64;M40;M22;M78;M65;M82;M23
904	AGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLV	M13;M26;M70	FHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDG	M64;M40;M22;M78;M65;M82;M23
905	TITQMNLKYAISAKNRARTVAGVSI	M35;M82;M18	IDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLL	M71;M58;M18;M15;M52;M47;M20
906	PTITQMNLKYAISAKNRARTVAGVS	M35;M82;M18	VSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT	M24;M31;M5;M79;M50;M18;M35
907	ITQMNLKYAISAKNRARTVAGVSIC	M35;M82;M18	SNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTF	M24;M31;M5;M79;M50;M18;M35
908	FNVAITRAKVGILCIMSDRDLYDKL	M32;M68;M66	FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDN	M24;M31;M5;M79;M50;M18;M35
909	VAITRAKVGILCIMSDRDLYDKLQF	M32;M68;M66	LPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSA	M56;M73;M58;M24;M50;M11;M47
910	RFNVAITRAKVGILCIMSDRDLYDK	M32;M68;M66	GCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFV	M56;M73;M58;M24;M50;M11;M47
911	NVAITRAKVGILCIMSDRDLYDKLQ	M32;M68;M66	LNLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDK	M56;M73;M58;M24;M50;M11;M47
912	LYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVML	M52;M32;M38	NLNLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFD	M56;M73;M58;M24;M50;M11;M47
913	DYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDK	M70;M74;M20	PGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAF	M56;M73;M58;M24;M50;M11;M47
914	YYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDKY	M70;M74;M20	NLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKS	M56;M73;M58;M24;M50;M11;M47
915	INFVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYD	M75;M76;M9	GTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVS	M24;M31;M5;M79;M50;M18;M9
916	NFVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDA	M75;M76;M9	SPFELEDFIPMDSTVKNYFITDAQT	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43

[1095]

917	KRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVA	M34;M27;M20	RFKESPFELEDFIPMDSTVKNYFIT	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43
918	VKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAV	M34;M27;M20	FKESPFELEDFIPMDSTVKNYFITD	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43
919	VVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPA	M34;M27;M20	ESPFELEDFIPMDSTVKNYFITDAQ	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43
920	ECVRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPF	M27;M58;M20	KESPFELEDFIPMDSTVKNYFITDA	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43
921	CVRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPFH	M27;M58;M20	GLAKRFKESPFELEDFIPMDSTVKN	M4;M19;M1;M25;M3;M18;M43;M20
922	NGYPNMFITREEAIRHVRAWIGFDV	M64;M69;M32	NLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRI	M4;M19;M58;M25;M3;M2;M17;M20
923	ISTIGVCSMTDIAKKPTETICAPLT	M9;M59;M70	TNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR	M4;M19;M58;M25;M3;M2;M17;M20
924	HISTIGVCSMTDIAKKPTETICAPL	M9;M59;M70	LCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRIS	M4;M19;M58;M25;M3;M2;M17;M20
925	TIGVCSMTDIAKKPTETICAPLTVF	M9;M59;M70	FTRLQSLENVAFNVVNKGHFDGQQG	M4;M54;M16;M24;M1;M3;M27;M15
926	STIGVCSMTDIAKKPTETICAPLTV	M9;M59;M70	TSIKWADNNCYLATALLTLQQIELK	M4;M51;M3;M23;M4;M51;M3;M23
927	IAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLK	M60;M69;M42	LTSIKWADNNCYLATALLTLQQIEL	M4;M51;M3;M23;M4;M51;M3;M23
928	VMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGS	M60;M42;M37	GLTSIKWADNNCYLATALLTLQQIE	M4;M51;M3;M23;M4;M51;M3;M23
929	IVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCG	M60;M42;M37	LKSEDAQGMDNLACEDLKPVSEEVV	M4;M1;M3;M37;M4;M1;M3;M37
930	AIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSC	M60;M42;M37	YLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCW	M4;M54;M24;M19;M60;M25;M3;M9
931	GLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGC	M60;M42;M37	GCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAID	M9;M10;M7;M5;M3;M6;M8;M11
932	IAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCS	M60;M42;M37	RAAEIRASANLAATKMSECVLGQSK	M4;M64;M40;M3;M48;M27;M22;M23
933	MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSC	M60;M42;M37	IRAAEIRASANLAATKMSECVLGQS	M4;M64;M40;M3;M48;M27;M22;M23
934	GFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSC	M60;M69;M42	FDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRG	M64;M12;M14;M28;M24;M6;M45;M22
935	AGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKG	M60;M42;M37	TRGVYYPDKVFRSSVLHSTQD	M4;M12;M14;M1;M29;M6;M67;M72

[1096]

			LFLP	
936	LIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCC	M60;M42; M37	YYPDKVFRSS VLHSTQDLFLP FFSN	M4;M12;M14;M1;M29; M6;M67;M72
937	FIAGLIAIVMVTI MLCCMTSCCSCL	M60;M69; M42	RGVYYPDKVF RSSVLHSTQDL FLPF	M4;M12;M14;M1;M29; M6;M67;M72
938	DHVISTSHKLVLS VNPYVCNAPGCD	M64;M10; M23	GVYYPDKVFR SSVLHSTQDLF LPFF	M4;M12;M14;M1;M29; M6;M67;M72
939	LDDRCILHCANF NVLFSTVFPPTSF	M4;M1;M3; M48	VYYPDKVFRS SVLHSTQDLFL PFFS	M4;M12;M14;M1;M29; M6;M67;M72
940	QTVDSSQGSEYD YVIFTQTTETAHS	M4;M22;M 3;M51	YPDKVFRSSV LHSTQDLFLPF FSNV	M4;M12;M14;M1;M29; M6;M67;M72
941	KTDGTLMIERFVS LAIDAYPLTKHP	M1;M5;M2; M3	NYLKRRVVFN GVSFSTFEEAA LCTF	M4;M3;M6;M49;M4;M3 ;M6;M49
942	TDGTLMIERFVSL AIDAYPLTKHPN	M1;M5;M2; M3	SNYLKRRVVF NGVSFSTFEEA ALCT	M4;M3;M6;M49;M4;M3 ;M6;M49
943	IKVCEFQFCNDPF LGVYYHKNNKS W	M4;M1;M3; M37	LKRRVVFNGV SFSTFEEAALC TFLL	M4;M3;M6;M49;M4;M3 ;M6;M49
944	LIGLAKRFKESPF ELEDFIPMDSTV	M4;M1;M3; M20	YLKRRVVFNG VSFSTFEEAAL CTFL	M4;M3;M6;M49;M4;M3 ;M6;M49
945	KVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSW M	M4;M1;M3; M37	GVVQLTSQWL TNIFGTVYEKL KPVL	M4;M45;M3;M59;M4;M 45;M3;M59
946	HLLIGLAKRFKES PFELEDFIPMDS	M4;M1;M3; M20	YALVYFLQSIN FVRIIMRLWLC WKC	M4;M54;M24;M60;M25; M3;M9;M23
947	VIKVCEFQFCNDP FLGVYYHKNNKS	M4;M1;M3; M37	KELLVYAADP AMHAASGNLL LDKRT	M12;M24;M48;M33;M3 6;M8;M46;M39
948	IGLAKRFKESPFE LEDFIPMDSTVK	M4;M1;M3; M20	PSKLIEYTDFA TSACVLAAEC TIFK	M29;M3;M14;M62;M29; M3;M14;M62
949	LLIGLAKRFKESP FELEDFIPMDST	M4;M1;M3; M20	YFVLTSHTVM PLSAPTLVPQE HYVR	M28;M54;M60;M29;M4 5;M51;M46;M39
950	GTYEGNSPFHPLA DNKFALTCFSTQ	M1;M3;M4 4;M70	FVLTSHTVMP LSAPTLVPQEH YVRI	M28;M54;M60;M29;M4 5;M51;M46;M39
951	GNSPFHPLADNK FALTCFSTQFAFA	M1;M22;M 3;M14	GDAALALLLL DRLNQLESKM SGKGQ	M56;M58;M10;M53;M5 1;M36;M17;M11
952	EGNSPFHPLADN KFALTCFSTQFAF	M1;M3;M1 4;M70	ALCEKALKYL PIDKCSRIIPAR ARV	M71;M13;M28;M14;M2 9;M51;M18;M22
953	SPFHPLADNKFAL TCFSTQFAFACP	M4;M22;M 3;M14	DALCEKALKY LPIDKCSRIIPA RAR	M71;M13;M28;M14;M2 9;M51;M18;M22
954	NITNLCPFGEVFN	M4;M3;M1	AKSASVYYSQ	M51;M7;M60;M36;M51;

[1097]

	ATRFASVYAWNR	7;M58	LMCQPILLLDQALVS	M7;M60;M36
955	HTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSP	M4;M60;M54;M3	SASVYYSQLMCQPILLLDQALVSDV	M51;M7;M60;M36;M51;M7;M60;M36
956	VNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFF	M4;M60;M54;M3	ASVYYSQLMCQPILLLDQALVSDVG	M51;M7;M60;M36;M51;M7;M60;M36
957	FHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDS	M4;M60;M54;M3	KSASVYYSQLMCQPILLLDQALVSD	M51;M7;M60;M36;M51;M7;M60;M36
958	KHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYY	M4;M60;M54;M3	KALKYLPIDKCSRIIPARARVECFD	M13;M28;M14;M29;M51;M33;M26;M22
959	NKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFY	M4;M60;M54;M3	VVTTVMFLARGIVFMCVEYCPIFFI	M12;M3;M22;M20;M12;M3;M22;M20
960	TPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSPC	M4;M60;M54;M3	GVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPIFF	M12;M3;M22;M20;M12;M3;M22;M20
961	HAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYS	M4;M60;M54;M3	TVMFLARGIVFMCVEYCPIFFITGN	M12;M3;M22;M20;M12;M3;M22;M20
962	AFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSD	M4;M60;M54;M3	VMFLARGIVFMCVEYCPIFFITGNT	M12;M3;M22;M20;M12;M3;M22;M20
963	ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL	M15;M41;M3;M44	VTTVMFLARGIVFMCVEYCPIFFIT	M12;M3;M22;M20;M12;M3;M22;M20
964	VADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTK	M15;M41;M3;M44	TTVMFLARGIVFMCVEYCPIFFITG	M12;M3;M22;M20;M12;M3;M22;M20
965	VVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVEN	M18;M72;M3;M6	TEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPN	M51;M63;M44;M70;M51;M63;M44;M70
966	GTLIVNSVLLFLAFVVFLLVTLAIL	M50;M73;M3;M44	EVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNEL	M51;M63;M44;M70;M51;M63;M44;M70
967	TGTLIVNSVLLFLAFVVFLLVTLAI	M50;M73;M3;M44	EEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNE	M51;M63;M44;M70;M51;M63;M44;M70
968	PAQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVC	M29;M3;M6;M58	VGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELS	M51;M63;M44;M70;M51;M63;M44;M70
969	GTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHL	M6;M18;M3;M59	IMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIIN	M9;M3;M45;M23;M9;M3;M45;M23
970	IGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENPH	M6;M18;M3;M59	VEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDIN	M50;M3;M6;M20;M50;M3;M6;M20
971	TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEID	M14;M80;M28;M45	RGIVFMCVEYCPIFFITGNTLQCIM	M40;M39;M11;M3;M40;M39;M11;M3
972	HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI	M14;M80;M28;M45	GIVFMCVEYCPIFFITGNTLQCIML	M40;M39;M11;M3;M40;M39;M11;M3

[1098]

973	CLPFTINCQEPKLGSLVVRCSFYED	M50;M29;M51;M14	FLARGIVFMCVEYCPIFFITGNTLQ	M39;M22;M3;M20;M39;M22;M3;M20
974	SCLPFTINCQEPKLGSLVVRCSFYE	M50;M29;M51;M14	LARGIVFMCVEYCPIFFITGNTLQC	M39;M22;M3;M20;M39;M22;M3;M20
975	SHTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLY	M51;M69;M39;M28	KRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDAL	M17;M52;M3;M16;M17;M52;M3;M16
976	SEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNV	M51;M22;M6;M59	KGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITN	M31;M34;M30;M48;M50;M51;M41;M39
977	YDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAI	M51;M22;M6;M59	IYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLC	M31;M34;M30;M48;M50;M51;M41;M39
978	EYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVA	M51;M22;M6;M59	YQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCP	M31;M34;M30;M48;M50;M51;M41;M39
979	TACSHAAVDALCEKALKYLPIDKCS	M51;M1;M60;M49	GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNL	M31;M34;M30;M48;M50;M51;M41;M39
980	FRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC	M36;M53;M17;M44	VTALRANSAVKLQNNELSPVALRQM	M51;M11;M73;M44;M51;M11;M73;M44
981	LFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTP	M36;M53;M17;M44	AVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISA	M50;M11;M73;M3;M50;M11;M73;M3
982	RLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST	M36;M53;M17;M44	TFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVP	M60;M54;M3;M58;M60;M54;M3;M58
983	YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGS	M36;M53;M17;M44	DPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIE	M12;M10;M6;M57;M63;M8;M9;M20
984	RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCN	M36;M53;M17;M44	EPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCR	M12;M14;M16;M5;M6;M17;M15;M59
985	DLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWL	M51;M12;M51;M12	LEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTC	M13;M12;M16;M14;M5;M6;M17;M15
986	NSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDL	M4;M1;M29;M12	SEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDN	M38;M52;M3;M62;M38;M52;M3;M62
987	FEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDY	M9;M12;M8;M44	GTCRRCPAEIVDTVSALVYDNKLKA	M12;M7;M29;M6;M38;M8;M59;M23
988	EKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYF	M9;M12;M8;M44	LGTCRRCPAEIVDTVSALVYDNKLK	M12;M7;M29;M6;M38;M8;M59;M23
989	WTIEYPIIGDELKINAACRKVQHMV	M73;M19;M17;M44	TCRRCPAEIVDTVSALVYDNKLKAH	M12;M7;M29;M6;M38;M8;M59;M23
990	YPIIGDELKINAACRKVQHMVVKAA	M73;M19;M17;M44	CRRCPAEIVDTVSALVYDNKLKAHK	M12;M7;M29;M6;M38;M8;M59;M23
991	IEYPIIGDELKINAACRKVQHMVVK	M73;M19;M17;M44	YDYCIPYNSVTSSIVITSGDGTT	M12;M14;M29;M38;M45;M43;M62;M42

[1099]

			SP	
992	EYPIIGDELKINA ACRKVQHMVVK A	M73;M19; M17;M44	NCYDYCIPYN SVTSSIVITSGD GTT	M12;M14;M29;M38;M4 5;M43;M62;M42
993	TIEYPIIGDELKIN AACRKVQHMVV	M73;M19; M17;M44	CYDYCIPYNS VTSSIVITSGD GTTS	M12;M14;M29;M38;M4 5;M43;M62;M42
994	PIIGDELKINAAC RKVQHMVVKAA L	M73;M19; M17;M44	DYCIPYNSVTS SIVITSGDGTTS PI	M12;M14;M29;M38;M4 5;M43;M62;M42
995	TLVKQLSSNFGAI SSVLNDILSRLD	M34;M48; M6;M45	TNCYDYCIPY NSVTSSIVITSG DGT	M12;M14;M29;M38;M4 5;M43;M62;M42
996	NTLVKQLSSNFG AISSVLNDILSRL	M34;M48; M6;M45	YCIPYNSVTSSI VITSGDGTTSPI S	M12;M14;M29;M38;M4 5;M43;M62;M42
997	AVASKILGLPTQT VDSSQGSEYDYV	M51;M21; M11;M54	IQKEIDRLNEV AKNLNESLIDL QEL	M11;M78;M65;M2;M79; M51;M67;M82
998	NAVASKILGLPTQ TVDSSQGSEYDY	M51;M21; M11;M54	QKEIDRLNEV AKNLNESLIDL QELG	M11;M78;M65;M2;M79; M51;M67;M82
999	VDALCEKALKYL PIDKCSRIIPARA	M51;M18; M22;M71	NIQKEIDRLNE VAKNLNESLID LQE	M11;M78;M65;M2;M79; M51;M67;M82
1000	AQCFKMFYKGVI THDVSSAINRPQI	M36;M11; M45;M70	KDATPSDFVR ATATIPIQASLP FGW	M9;M14;M34;M29;M45; M33;M8;M11
1001	IWDYKRDAPAHI STIGVCSMTDIAK	M36;M11; M6;M70	IKDATPSDFVR ATATIPIQASLP FG	M9;M14;M34;M29;M45; M33;M8;M11
1002	NQVIVNNLDKSA GFPFNKWGKARL Y	M33;M51; M58;M17	DATPSDFVRA TATIPIQASLPF GWL	M9;M14;M34;M29;M45; M33;M8;M11
1003	ESSAKSASVYYS QLMCQPILLLDQ A	M57;M51; M57;M51	DPAMHAASGN LLLDKRTTCFS VAAL	M12;M7;M57;M50;M33; M8;M39;M9
1004	KCEESSAKSASV YYSQLMCQPILLL	M57;M51; M57;M51	AADPAMHAAS GNLLLDKRTT CFSVA	M12;M7;M57;M50;M33; M8;M39;M9
1005	KSKCEESSAKSAS VYYSQLMCQPIL	M57;M51; M57;M51	ADPAMHAASG NLLLDKRTTC FSVAA	M12;M7;M57;M50;M33; M8;M39;M9
1006	CEESSAKSASVY YSQLMCQPILLLD	M57;M51; M57;M51	ADQLTPTWRV YSTGSNVFQT RAGCL	M75;M14;M16;M5;M6; M41;M8;M82
1007	GKSKCEESSAKS ASVYYSQLMCQP I	M57;M51; M57;M51	DQLTPTWRVY STGSNVFQTR AGCLI	M75;M14;M16;M5;M6; M41;M8;M82
1008	SKCEESSAKSASV YYSQLMCQPILL	M57;M51; M57;M51	MSKFPLKLRG TAVMSLKEGQ INDMI	M54;M14;M60;M6;M67; M8;M49;M59
1009	EESSAKSASVYYS QLMCQPILLLDQ	M57;M51; M57;M51	FDMSKFPLKL RGTAVMSLKE GQIND	M54;M14;M60;M6;M67; M8;M49;M59
1010	KSAQCFKMFYKG	M52;M36;	DMSKFPLKLR	M54;M14;M60;M6;M67;

[1100]

	VITHDVSSAINRP	M45;M70	GTAVMSLKEGQINDM	M8;M49;M59
1011	CYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPF	M50;M73;M17;M51	SKFPLKLRGTAVMSLKEGQINDMIL	M54;M14;M60;M6;M67;M8;M49;M59
1012	HTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPI	M64;M40;M45;M36	VSEETGTLIVNSVLLFLAFVVFLLV	M56;M73;M14;M7;M50;M18;M11;M44
1013	KHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP	M64;M40;M45;M36	FVSEETGTLIVNSVLLFLAFVVFLL	M56;M73;M14;M7;M50;M18;M11;M44
1014	YKGVITHDVSSAINRPQIGVVREFL	M36;M21;M45;M70	SFVSEETGTLIVNSVLLFLAFVVFL	M56;M73;M14;M7;M50;M18;M11;M44
1015	DNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTYL	M51;M67;M51;M67	TDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYV	M14;M29;M30;M6;M18;M43;M42;M39
1016	VDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTY	M51;M67;M51;M67	TKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLP	M14;M29;M30;M6;M18;M43;M42;M39
1017	QRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTS	M51;M67;M51;M67	DLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVY	M14;M29;M30;M6;M18;M43;M42;M39
1018	KYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKT	M51;M67;M51;M67	ETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDY	M14;M29;M30;M6;M18;M43;M42;M39
1019	TIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYG	M51;M67;M51;M67	LTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYL	M14;M29;M30;M6;M18;M43;M42;M39
1020	RKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSK	M51;M67;M51;M67	LWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLENV	M71;M58;M16;M14;M19;M25;M17;M15
1021	NSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSE	M51;M60;M21;M54	YVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSE	M64;M40;M21;M12;M14;M48;M22;M23
1022	PYNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQG	M51;M60;M21;M54	LQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATK	M64;M40;M21;M12;M14;M48;M22;M23
1023	YNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGS	M51;M60;M21;M54	TYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMS	M64;M40;M21;M12;M14;M48;M22;M23
1024	SQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEY	M51;M60;M21;M54	QTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKM	M64;M40;M21;M12;M14;M48;M22;M23
1025	VNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAA	M57;M36;M48;M20	AGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPK	M64;M40;M14;M30;M6;M57;M49;M22
1026	CTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQ	M48;M39;M45;M41	YSLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAY	M57;M36;M50;M44;M57;M36;M50;M44
1027	LLKSIAATRGATVVIGTSKFYGGWH	M17;M72;M2;M14	QYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMA	M57;M36;M50;M44;M57;M36;M50;M44
1028	LKSIAATRGATVVIGTSKFYGGWHN	M17;M72;M2;M14	LLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTC	M12;M24;M57;M50;M33;M8;M46;M39

[1101]

1029	TFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLRE	M1;M36;M46;M20	LVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCF	M12;M24;M57;M50;M33;M8;M46;M39
1030	FEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREF	M1;M36;M46;M20	DTVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFKM	M13;M21;M28;M16;M7;M50;M63;M17
1031	GDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSA	M64;M69;M82;M51	VHVVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVE	M55;M39;M8;M44;M55;M39;M8;M44
1032	ETGTLIVNSVLLFLAFVVFLLVTLA	M50;M73;M14;M44	LATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLT	M51;M42;M9;M12;M51;M42;M9;M12
1033	ETTADIVVFDEISMATNYDLSVVNA	M33;M7;M48;M55	TRLQSLENVAFNVVNKGHFDGQQGE	M4;M71;M54;M16;M24;M1;M27;M15
1034	RKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC	M15;M7;M67;M44	YGIATVREVLSDRELHLSWEVGKPR	M28;M70;M5;M7;M6;M49;M11;M59
1035	MCDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDGGC	M51;M70;M37;M20	GIATVREVLSDRELHLSWEVGKPRP	M28;M70;M5;M7;M6;M49;M11;M59
1036	CDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDGGCI	M51;M70;M37;M20	IATVREVLSDRELHLSWEVGKPRPP	M28;M70;M5;M7;M6;M49;M11;M59
1037	TMCDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDGG	M51;M70;M37;M20	LDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKVTID	M4;M48;M18;M8;M43;M15;M35;M47
1038	PDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADA	M73;M63;M67;M44	PANSTVLSFCAFAVDAAKAYKDYLA	M36;M32;M12;M28;M36;M32;M12;M28
1039	LIIMRTFKVSIWNLDYIINLIIKNL	M1;M5;M44;M20	CTERLKLFAAETLKATEETFKLSYG	M4;M64;M21;M40;M48;M63;M22;M23
1040	IIMRTFKVSIWNLDYIINLIIKNLS	M1;M5;M44;M20	TCTERLKLFAAETLKATEETFKLSY	M4;M64;M21;M40;M48;M63;M22;M23
1041	LFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFI	M4;M1;M11;M54	VGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDIS	M4;M71;M16;M1;M37;M18;M17;M15
1042	KLFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVF	M4;M1;M11;M54	SKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERD	M4;M71;M16;M1;M37;M18;M17;M15
1043	EITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDS	M25;M63;M19;M70	DSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFER	M4;M71;M16;M1;M37;M18;M17;M15
1044	ITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSG	M25;M63;M19;M70	LDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE	M4;M71;M16;M1;M37;M18;M17;M15
1045	VATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFA	M25;M63;M19;M70	KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI	M4;M71;M16;M1;M37;M18;M17;M15
1046	TVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGF	M25;M63;M19;M70	NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF	M4;M71;M16;M1;M37;M18;M17;M15
1047	DTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVIT	M36;M6;M36;M6	PLYAFASEAARVVRSIFSRTL	M4;M14;M6;M59;M4;M14;M6;M59

[1102]

			ETAQ	
1048	FSQRGGSYTNDK ACPLIAAVITREV	M36;M6;M 36;M6	LGSLAATVRL QAGNATEVPA NSTVL	M55;M51;M17;M10;M5 5;M51;M17;M10
1049	WFSQRGGSYTND KACPLIAAVITRE	M36;M6;M 36;M6	IQRKYKGIKIQ EGVVDYGARF YFYT	M51;M5;M67;M40;M51; M5;M67;M40
1050	TWFSQRGGSYTN DKACPLIAAVITR	M36;M6;M 36;M6	KSVYYTSNPT TFHLDGEVITF DNLK	M50;M7;M48;M45;M50; M7;M48;M45
1051	FDTWFSQRGGSY TNDKACPLIAAVI	M36;M6;M 36;M6	VRTIKVFTTVD NINLHTQVVD MSMT	M51;M43;M26;M67;M5 1;M43;M26;M67
1052	IFLWLLWPVTLA CFVLAAVYRINW I	M33;M63; M14;M70	DQVILLNKHID AYKTFPPTEPK KDK	M73;M14;M53;M44;M4 1;M35;M52;M47
1053	KLIFLWLLWPVT LACFVLAAVYRI N	M33;M63; M14;M70	NALLSTDGNKI ADKYVRNLQH RLYE	M54;M10;M60;M57;M2 7;M8;M44;M20
1054	LIFLWLLWPVTL ACFVLAAVYRIN W	M33;M63; M14;M70	ARDGCVPLNII PLTTAAKLMV VIPD	M24;M22;M19;M14;M2 4;M22;M19;M14
1055	QGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKH	M6;M19;M 54;M59	PLTTAAKLMV VIPDYNTYKN TCDGT	M57;M51;M82;M23;M5 7;M51;M82;M23
1056	VRITGLYPTLNIS DEFSSNVANYQK	M34;M73; M6;M44	TFLKKDAPYIV GDVVQEGVLT AVVI	M7;M30;M11;M14;M7; M30;M11;M14
1057	SLQTYVTQQLIRA AEIRASANLAAT	M64;M21; M12;M14	ITFLKKDAPYI VGDVVQEGVL TAVV	M7;M30;M11;M14;M7; M30;M11;M14
1058	DLFMRIFTIGTVT LKQGEIKDATPS	M5;M72;M 2;M6	LKKDAPYIVG DVVQEGVLTA VVIPT	M7;M30;M67;M14;M7; M30;M67;M14
1059	MDLFMRIFTIGTV TLKQGEIKDATP	M5;M72;M 2;M6	KKDAPYIVGD VVQEGVLTAV VIPTK	M7;M30;M67;M14;M7; M30;M67;M14
1060	LYSPIFLIVAAIVFI TLCFTLKRKT	M25;M12; M14;M37	LTENLLLYIDI NGNLHPDSAT LVSD	M7;M36;M11;M70;M7; M36;M11;M70
1061	YSPIFLIVAAIVFIT LCFTLKRKTE	M25;M12; M14;M37	FLTENLLLYIDI NGNLHPDSAT LVS	M7;M36;M11;M70;M7; M36;M11;M70
1062	YPTLNISDEFSSN VANYQKVGMQK Y	M18;M73; M6;M44	GKPVPYCYDT NVLEGSVAYE SLRPD	M46;M29;M12;M14;M4 6;M29;M12;M14
1063	LNISDEFSSNVAN YQKVGMQKYST L	M18;M73; M6;M44	LNSIIKTIQPRV EKKKLDGFMG RIR	M29;M72;M6;M28;M29; M72;M6;M28
1064	ITGLYPTLNISDEF SSNVANYQKVG	M18;M73; M6;M44	LGRCDIKDLPK EITVATSRTLS YYK	M64;M6;M48;M33;M49; M46;M22;M23
1065	ISDEFSSNVANYQ KVGMQKYSTLQ G	M18;M73; M6;M44	KRGDKSVYYT SNPTTFHLDGE VITF	M50;M22;M45;M44;M5 0;M22;M45;M44
1066	TLNISDEFSSNVA	M18;M73;	LKRGDKSVYY	M50;M22;M45;M44;M5

[1103]

	NYQKVGMQKYST	M6;M44	TSNPTTFHLDGEVIT	0;M22;M45;M44
1067	LYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMQK	M18;M73;M6;M44	GSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEV	M28;M14;M70;M41;M67;M27;M43;M20
1068	PTLNISDEFSSNVANYQKVGMQKYS	M18;M73;M6;M44	QYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ	M28;M14;M70;M41;M67;M27;M43;M20
1069	TGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGM	M18;M73;M6;M44	YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE	M28;M14;M70;M41;M67;M27;M43;M20
1070	GLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMQ	M18;M73;M6;M44	TYNLWNTFTRLQSLENVAFNVVNKG	M54;M16;M14;M25;M34;M60;M42;M39
1071	NISDEFSSNVANYQKVGMQKYSTLQ	M18;M73;M6;M44	VTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVE	M38;M29;M12;M14;M38;M29;M12;M14
1072	FIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFIT	M4;M1;M54;M25	ANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTR	M64;M40;M34;M30;M6;M72;M49;M22
1073	RQEEVQELYSPIFLIVAAIVFITLC	M4;M1;M54;M25	HFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLV	M13;M21;M7;M53;M48;M49;M26;M22
1074	IRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFITL	M4;M1;M54;M25	FSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVA	M13;M21;M7;M53;M48;M49;M26;M22
1075	QEEVQELYSPIFLIVAAIVFITLCF	M4;M1;M54;M25	TREEAIRHVRAWIGFDVEGCHATRE	M64;M32;M14;M48;M57;M69;M46;M20
1076	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA	M45;M17;M28;M66	QTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPF	M21;M31;M34;M30;M48;M50;M41;M39
1077	VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWME	M4;M1;M22;M37	TAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFT	M51;M41;M82;M23;M51;M41;M82;M23
1078	CEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMES	M4;M1;M22;M37	RVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTN	M4;M25;M29;M19;M4;M25;M29;M19
1079	IPLMYKGLPWNVVRIKIVQMLSDTL	M57;M1;M12;M20	NRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRST	M4;M25;M29;M19;M4;M25;M29;M19
1080	IEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLG	M48;M73;M47;M44	VCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTNS	M4;M25;M29;M19;M4;M25;M29;M19
1081	EPMLQSADAQSFLNRVCGVSAARLT	M15;M47;M12;M45	SNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYC	M29;M12;M14;M20;M29;M12;M14;M20
1082	CSCDQLREPMLQSADAQSFLNGFAV	M81;M33;M12;M45	NYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCP	M29;M12;M14;M20;M29;M12;M14;M20
1083	YGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNGF	M81;M33;M12;M45	LGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSYCT	M29;M73;M6;M44;M29;M73;M6;M44
1084	GCSCDQLREPMLQSADAQSFLNGFA	M81;M33;M12;M45	VCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSY	M29;M73;M6;M44;M29;M73;M6;M44

[1104]

1085	PIGALDISASIVAGGIVAIVVTCLA	M12;M14;M12;M14	CLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSYC	M29;M73;M6;M44;M29;M73;M6;M44
1086	QPIGALDISASIVAGGIVAIVVTCL	M12;M14;M12;M14	QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVF	M56;M24;M7;M45;M79;M33;M35;M82
1087	IGALDISASIVAGGIVAIVVTCLAY	M12;M14;M12;M14	AQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV	M56;M24;M7;M45;M79;M33;M35;M82
1088	GALDISASIVAGGIVAIVVTCLAYY	M12;M14;M12;M14	GAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDA	M73;M10;M7;M53;M44;M35;M52;M47
1089	ALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS	M75;M21;M63;M14	VESCGNFKVTKGKAKKGAWNIGEQK	M25;M41;M19;M8;M25;M41;M19;M8
1090	DYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVK	M57;M63;M12;M20	QIVESCGNFKVTKGKAKKGAWNIGE	M25;M41;M19;M8;M25;M41;M19;M8
1091	YLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDG	M57;M63;M12;M20	IVESCGNFKVTKGKAKKGAWNIGEQ	M25;M41;M19;M8;M25;M41;M19;M8
1092	VYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTD	M57;M63;M12;M20	PTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDK	M50;M18;M12;M36;M50;M18;M12;M36
1093	LPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGT	M57;M63;M12;M20	EMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLN	M48;M29;M14;M49;M48;M29;M14;M49
1094	YVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKT	M57;M63;M12;M20	TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLIC	M21;M70;M48;M57;M50;M63;M41;M27
1095	PYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTL	M57;M63;M12;M20	LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICA	M21;M70;M48;M57;M50;M63;M41;M27
1096	MLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDRA	M45;M43;M6;M59	ADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQ	M21;M70;M48;M57;M50;M63;M41;M27
1097	NMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDR	M45;M43;M6;M59	TYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFP	M78;M65;M7;M29;M2;M79;M33;M82
1098	LKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDRAM	M45;M43;M6;M59	VTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHF	M78;M65;M7;M29;M2;M79;M33;M82
1099	KRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNF	M1;M22;M6;M73	HVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH	M78;M65;M7;M29;M2;M79;M33;M82
1100	LYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSS	M4;M1;M33;M37	SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYT	M60;M21;M63;M36;M60;M21;M63;M36
1101	ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTA	M4;M1;M33;M37	ASRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHY	M60;M21;M63;M36;M60;M21;M63;M36
1102	TQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD	M4;M1;M33;M37	NAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLND	M58;M16;M53;M45;M17;M15;M46;M22
1103	YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSST	M4;M1;M33;M37	QNAQALNTLVKQLSSNFGAIS	M58;M16;M53;M45;M17;M15;M46;M22

[1105]

			SVLN	
1104	QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDS	M4;M1;M33;M37	NPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFD	M50;M18;M63;M36;M50;M18;M63;M36
1105	NVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSL	M4;M1;M33;M37	INPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYF	M50;M18;M63;M36;M50;M18;M63;M36
1106	VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLS	M4;M1;M33;M37	PINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLY	M50;M18;M63;M36;M50;M18;M63;M36
1107	TEETFKLSYGIATVREVLSDRELHL	M33;M12;M6;M59	KRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIH	M50;M18;M63;M36;M50;M18;M63;M36
1108	SSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEV	M50;M48;M6;M17	RPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHL	M50;M18;M63;M36;M50;M18;M63;M36
1109	HLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYY	M33;M6;M48;M49	AALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLN	M18;M73;M45;M44;M18;M73;M45;M44
1110	WYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIW	M32;M12;M6;M31	LGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNST	M18;M73;M45;M44;M18;M73;M45;M44
1111	PRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGI	M32;M12;M6;M31	ALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNS	M18;M73;M45;M44;M18;M73;M45;M44
1112	RWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGII	M32;M12;M6;M31	IRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQ	M58;M12;M14;M70;M58;M12;M14;M70
1113	ISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAW	M71;M36;M67;M47	YTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLD	M36;M6;M59;M20;M36;M6;M59;M20
1114	EISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQA	M71;M36;M67;M47	SYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKL	M36;M6;M59;M20;M36;M6;M59;M20
1115	DKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTW	M72;M29;M67;M6	TTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDN	M36;M6;M59;M20;M36;M6;M59;M20
1116	VRIKIVQMLSDTLKNLSDRVVFVLW	M57;M46;M61;M36	TFSSTFNVPMEKLKTLVATAEAELA	M29;M22;M6;M28;M29;M22;M6;M28
1117	VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQ	M4;M1;M53;M37	GVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKL	M13;M6;M44;M49;M13;M6;M44;M49
1118	GVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKI	M4;M1;M53;M37	YQCAMRPNFTIKGSFLNGSCGSVGF	M52;M47;M12;M14;M52;M47;M12;M14
1119	IGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGK	M4;M1;M53;M37	VYQCAMRPNFTIKGSFLNGSCGSVG	M52;M47;M12;M14;M52;M47;M12;M14
1120	REVLSDRELHLSWEVGKPRPPLNRN	M5;M12;M28;M70	CAMRPNFTIKGSFLNGSCGSVGFNI	M52;M47;M12;M14;M52;M47;M12;M14
1121	EVLSDRELHLSWEVGKPRPPLNRNY	M5;M12;M28;M70	AMRPNFTIKGSFLNGSCGSVGFNID	M52;M47;M12;M14;M52;M47;M12;M14
1122	VLSDRELHLSWE	M5;M12;M	QCAMRPNFTI	M52;M47;M12;M14;M5

[1106]

	VGKPRPPLNRNYV	28;M70	KGSFLNGSCGSVGFN	2;M47;M12;M14
1123	CVPQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIE	M41;M6;M59;M8	MRPNFTIKGSFLNGSCGSVGFNIDY	M52;M47;M12;M14;M52;M47;M12;M14
1124	VPQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEE	M41;M6;M59;M8	GPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFY	M55;M53;M12;M48;M55;M53;M12;M48
1125	DGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSA	M64;M36;M40;M71	DASGKPVPYCYDTNVLEGSVAYESL	M35;M30;M29;M36;M35;M30;M29;M36
1126	QYVFCTVNALPETTADIVVFDEISM	M38;M6;M28;M49	FKDASGKPVPYCYDTNVLEGSVAYE	M35;M30;M29;M36;M35;M30;M29;M36
1127	KEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGD	M49;M63;M48;M70	IFKDASGKPVPYCYDTNVLEGSVAY	M35;M30;M29;M36;M35;M30;M29;M36
1128	TERLKLFAAETLKATEETFKLSYGI	M4;M63;M40;M64	KDASGKPVPYCYDTNVLEGSVAYES	M35;M30;M29;M36;M35;M30;M29;M36
1129	SPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENS	M5;M48;M6;M59	LQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILA	M7;M27;M44;M35;M7;M27;M44;M35
1130	NSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAEN	M5;M48;M6;M59	ILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIIL	M7;M27;M44;M35;M7;M27;M44;M35
1131	FSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLE	M71;M25;M41;M19	DTSLSGFKLKDCVMYASAVVLLILM	M15;M75;M12;M14;M15;M75;M12;M14
1132	SFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQ	M15;M36;M67;M47	VDTSLSGFKLKDCVMYASAVVLLIL	M15;M75;M12;M14;M15;M75;M12;M14
1133	TQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLG	M6;M5;M2;M59	NTFSSTFNVPMEKLKTLVATAEAEL	M29;M22;M28;M8;M29;M22;M28;M8
1134	QTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL	M6;M5;M2;M59	LLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTN	M68;M36;M28;M31;M68;M36;M28;M31
1135	QTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA	M6;M5;M2;M59	LSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNV	M68;M36;M28;M31;M68;M36;M28;M31
1136	CCNIVNVSLVKPSFYVYSRVKNLNS	M33;M12;M16;M71	AGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYL	M68;M36;M28;M31;M68;M36;M28;M31
1137	NIVNVSLVKPSFYVYSRVKNLNSSR	M33;M12;M16;M71	SAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVY	M68;M36;M28;M31;M68;M36;M28;M31
1138	CNIVNVSLVKPSFYVYSRVKNLNSS	M33;M12;M16;M71	DISASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMR	M21;M12;M6;M22;M21;M12;M6;M22
1139	RRNVATLQAENVTGLFKDCSKVITG	M36;M29;M38;M47	APLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVR	M36;M31;M28;M20;M36;M31;M28;M20
1140	RNVATLQAENVTGLFKDCSKVITGL	M36;M29;M38;M47	PLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRT	M36;M31;M28;M20;M36;M31;M28;M20

[1107]

1141	DRYPANSIVCRFDTRVLSNLNLPGC	M5;M9;M2;M48	DFGDFIQTTPGSGVPVVDSYYSLLM	M40;M9;M58;M16;M34;M8;M15;M11
1142	RYPANSIVCRFDTRVLSNLNLPGCD	M5;M9;M2;M48	YDFGDFIQTTPGSGVPVVDSYYSLL	M40;M9;M58;M16;M34;M8;M15;M11
1143	NYGDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQY	M73;M11;M58;M44	NWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSYYS	M40;M9;M58;M16;M34;M8;M15;M11
1144	YGDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQYL	M73;M11;M58;M44	GNWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSYY	M40;M9;M58;M16;M34;M8;M15;M11
1145	GDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQYLN	M73;M11;M58;M44	WYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSYYSL	M40;M9;M58;M16;M34;M8;M15;M11
1146	CYMHHMELPTGVHAGTDLEGNFYGP	M6;M28;M6;M28	KEKVNINIVGDFKLNEEIAIILASF	M7;M73;M44;M35;M7;M73;M44;M35
1147	MHHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFV	M6;M28;M6;M28	KVNINIVGDFKLNEEIAIILASFSA	M7;M73;M44;M35;M7;M73;M44;M35
1148	YMHHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPF	M6;M28;M6;M28	EKVNINIVGDFKLNEEIAIILASFS	M7;M73;M44;M35;M7;M73;M44;M35
1149	FCYMHHMELPTGVHAGTDLEGNFYG	M6;M28;M6;M28	KHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSE	M5;M60;M30;M2;M79;M43;M42;M39
1150	SFCYMHHMELPTGVHAGTDLEGNFY	M6;M28;M6;M28	DGVVQQLPETYFTQSRNLQEFKPRS	M71;M32;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1151	HHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVD	M6;M28;M6;M28	IDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTA	M57;M30;M11;M14;M57;M30;M11;M14
1152	APGTAVLRQWLPTGTLLVDSDLNDF	M33;M30;M8;M70	DIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLT	M57;M30;M11;M14;M57;M30;M11;M14
1153	VAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSDLND	M33;M30;M8;M70	SKIITLKKRWQLALSKGVHFVCNLL	M11;M55;M74;M33;M27;M8;M42;M82
1154	GVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSDLN	M33;M30;M8;M70	DDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNY	M56;M32;M12;M48;M50;M68;M49;M26
1155	GTAVLRQWLPTGTLLVDSDLNDFVS	M33;M30;M8;M70	DFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL	M56;M32;M12;M48;M50;M68;M49;M26
1156	PGTAVLRQWLPTGTLLVDSDLNDFV	M33;M30;M8;M70	LSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMP	M29;M73;M6;M8;M29;M73;M6;M8
1157	ALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKG	M13;M21;M63;M28	LLLSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLG	M29;M73;M6;M8;M29;M73;M6;M8
1158	VSALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFY	M13;M21;M63;M28	LLSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGM	M29;M73;M6;M8;M29;M73;M6;M8
1159	SALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFY	M13;M21;M63;M28	SVCLGSLIYSTAALGVLMSNL	M29;M73;M6;M8;M29;M73;M6;M8

	K		GMPS	
1160	LVYDNKLKAHK DKSAQCFKMFYK GV	M13;M21; M63;M28	FLLLSVCLGSL IYSTAALGVL MSNL	M29;M73;M6;M8;M29; M73;M6;M8
1161	GNFKNLREFVFK NIDGYFKIYSKHT	M71;M19; M54;M59	WFLLLSVCLG SLIYSTAALGV LMSN	M29;M73;M6;M8;M29; M73;M6;M8
1162	ECIKDLLARAGK ASCTLSEQLDFID	M12;M28; M12;M28	GMPSYCTGYR EGYLNSTNVTI ATYC	M18;M49;M45;M8;M18; M49;M45;M8
1163	PLECIKDLLARAG KASCTLSEQLDF	M12;M28; M12;M28	VAIHADQLTPT WRVYSTGSNV FQTR	M58;M24;M16;M5;M6; M41;M17;M82
1164	LECIKDLLARAG KASCTLSEQLDFI	M12;M28; M12;M28	AIHADQLTPT WRVYSTGSNV FQTRA	M58;M24;M16;M5;M6; M41;M17;M82
1165	YPLECIKDLLARA GKASCTLSEQLD	M12;M28; M12;M28	PVAIHADQLTP TWRVYSTGSN VFQT	M58;M24;M16;M5;M6; M41;M17;M82
1166	IKDLLARAGKAS CTLSEQLDFIDTK	M12;M28; M12;M28	QGMDNLACE DLKPVSEEVV ENPTIQ	M1;M49;M45;M37;M1; M49;M45;M37
1167	GYPLECIKDLLAR AGKASCTLSEQL	M12;M28; M12;M28	AYVNTFSSTFN VPMEKLKTLV ATAE	M22;M28;M8;M70;M22; M28;M8;M70
1168	CIKDLLARAGKA SCTLSEQLDFIDT	M12;M28; M12;M28	YVNTFSSTFNV PMEKLKTLVA TAEA	M22;M28;M8;M70;M22; M28;M8;M70
1169	VTGLFKDCSKVIT GLHPTQAPTHLS	M46;M34; M47;M36	STSGRWVLNN DYYRSLPGVF CGVDA	M33;M34;M39;M44;M3 3;M34;M39;M44
1170	KRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYG	M11;M73; M47;M44	DAAMQRKLE KMADQAMTQ MYKQARS	M57;M63;M82;M2;M57; M63;M82;M2
1171	SKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQY	M11;M73; M47;M44	EFDRDAAMQR KLEKMADQA MTQMYK	M57;M63;M82;M2;M57; M63;M82;M2
1172	SFIEDLLFNKVTL ADAGFIKQYGDC	M11;M73; M47;M44	FDRDAAMQR KLEKMADQA MTQMYKQ	M57;M63;M82;M2;M57; M63;M82;M2
1173	RSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGD	M11;M73; M47;M44	DRDAAMQRK LEKMADQAM TQMYKQA	M57;M63;M82;M2;M57; M63;M82;M2
1174	SNLKPFERDISTEI YQAGSTPCNGV	M46;M53; M17;M44	RDAAMQRKLE KMADQAMTQ MYKQAR	M57;M63;M82;M2;M57; M63;M82;M2
1175	ISFPLCANGQVFG LYKNTCVGSDNV	M41;M73; M28;M48	TVKNGSIHLYF DKAGQKTYER HSLS	M7;M21;M48;M49;M7; M21;M48;M49
1176	CANGQVFGLYKN TCVGSDNVTDFN A	M41;M73; M28;M48	VKNGSIHLYF DKAGQKTYER HSLSH	M7;M21;M48;M49;M7; M21;M48;M49
1177	SFPLCANGQVFG LYKNTCVGSDNV T	M41;M73; M28;M48	KNGSIHLYFD KAGQKTYERH SLSHF	M7;M21;M48;M49;M7; M21;M48;M49
1178	FPLCANGQVFGL	M41;M73;	SVTVKNGSIHL	M7;M21;M48;M49;M7;

[1108]

[1109]

	YKNTCVGSDNVTD	M28;M48	YFDKAGQKTYERHS	M21;M48;M49
1179	PLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDF	M41;M73;M28;M48	VTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSL	M7;M21;M48;M49;M7;M21;M48;M49
1180	LCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDFN	M41;M73;M28;M48	IVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYE	M21;M12;M48;M49;M21;M12;M48;M49
1181	FLGIITTVAAFHQECSLQSCTQHQP	M30;M29;M6;M59	VDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYER	M21;M12;M48;M49;M21;M12;M48;M49
1182	VFLGIITTVAAFHQECSLQSCTQHQ	M30;M29;M6;M59	SYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKT	M21;M12;M48;M49;M21;M12;M48;M49
1183	YIATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHC	M80;M14;M80;M14	YIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTY	M21;M12;M48;M49;M21;M12;M48;M49
1184	ATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLH	M80;M14;M80;M14	TLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPD	M50;M36;M11;M70;M50;M36;M11;M70
1185	IATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCL	M80;M14;M80;M14	LEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDS	M50;M36;M11;M70;M50;M36;M11;M70
1186	TNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHV	M80;M14;M80;M14	ALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQ	M42;M39;M43;M44;M42;M39;M43;M44
1187	DYIATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKH	M80;M14;M80;M14	LCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQY	M42;M39;M43;M44;M42;M39;M43;M44
1188	NGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVV	M80;M14;M80;M14	CTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYN	M42;M39;M43;M44;M42;M39;M43;M44
1189	LESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGR	M55;M53;M58;M14	ATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGGS	M10;M29;M11;M44;M10;M29;M11;M44
1190	PGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVE	M33;M25;M19;M70	YGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEE	M1;M22;M28;M37;M1;M22;M28;M37
1191	KPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSV	M33;M25;M19;M70	GTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEE	M1;M22;M28;M37;M1;M22;M28;M37
1192	NKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHF	M33;M25;M19;M31	LDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNN	M57;M60;M54;M36;M57;M60;M54;M36
1193	FNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKH	M33;M25;M19;M31	DGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNL	M57;M60;M54;M36;M57;M60;M54;M36
1194	NFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELK	M33;M25;M19;M31	VVFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEM	M4;M13;M6;M49;M4;M13;M6;M49
1195	INCQEPKLGSLVVRCSFYEDFLEYH	M29;M82;M14;M70	RVVFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKE	M4;M13;M6;M49;M4;M13;M6;M49
1196	NCQEPKLGSLVVRCSFYEDFLEYHD	M29;M82;M14;M70	VFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMY	M4;M13;M6;M49;M4;M13;M6;M49

[1110]

1197	ANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDFNAI	M48;M73;M28;M59	FNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYL	M4;M13;M6;M49;M4;M13;M6;M49
1198	LPFTINCQEPKLGSLVVRCSFYEDF	M50;M29;M82;M14	KRRVVFNGVSFSTFEEAALCTFLLN	M4;M13;M6;M49;M4;M13;M6;M49
1199	LACFVLAAVYRINWITGGIAIAMAC	M50;M33;M58;M44	RRVVFNGVSFSTFEEAALCTFLLNK	M4;M13;M6;M49;M4;M13;M6;M49
1200	TLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMA	M50;M33;M58;M44	VENPDILRVYANLGERVRQALLKTV	M64;M11;M21;M32;M48;M41;M49;M22
1201	QKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQG	M78;M25;M19;M70	AYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTL	M14;M34;M39;M66;M14;M34;M39;M66
1202	RTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNF	M78;M25;M19;M70	AVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKT	M41;M28;M8;M70;M41;M28;M8;M70
1203	RQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQ	M78;M25;M19;M70	TRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTA	M21;M24;M70;M55;M5;M48;M9;M23
1204	KRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGN	M78;M25;M19;M70	VFLLVTLAILTALRLCAYCCNIVNV	M54;M16;M60;M25;M41;M17;M46;M39
1205	TEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQL	M46;M67;M14;M20	VVFLLVTLAILTALRLCAYCCNIVN	M54;M16;M60;M25;M41;M17;M46;M39
1206	YTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQ	M46;M67;M14;M20	FLLVTLAILTALRLCAYCCNIVNVS	M54;M16;M60;M25;M41;M17;M46;M39
1207	NDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDD	M79;M55;M73;M8	LLVTLAILTALRLCAYCCNIVNVSL	M54;M16;M60;M25;M41;M17;M46;M39
1208	GVEHVTFFIYNKIVDEPEEHVQIHT	M50;M44;M47;M49	AFGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASA	M40;M75;M19;M55;M40;M75;M19;M55
1209	TDTGVEHVTFFIYNKIVDEPEEHVQ	M50;M44;M47;M49	VVNVVTTKIALKGGKIVNNWLKQLI	M57;M29;M11;M12;M57;M29;M11;M12
1210	TGVEHVTFFIYNKIVDEPEEHVQIH	M50;M44;M47;M49	QVVNVVTTKIALKGGKIVNNWLKQL	M57;M29;M11;M12;M57;M29;M11;M12
1211	DTGVEHVTFFIYNKIVDEPEEHVQI	M50;M44;M47;M49	IGLALYYPSARIVYTACSHAAVDAL	M64;M21;M28;M5;M29;M38;M17;M22
1212	VEHVTFFIYNKIVDEPEEHVQIHTI	M50;M44;M47;M49	YMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSAR	M14;M11;M67;M74;M14;M11;M67;M74
1213	TSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGA	M75;M30;M39;M16	LKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRF	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28
1214	DNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAV	M75;M30;M39;M16	FPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTP	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28
1215	NTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAV	M75;M30;M39;M16	WARFPKSDGTGTIYTELEPPC	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28

[1111]

	G		RFVT	
1216	SRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGAC	M75;M30;M39;M16	DLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCR	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28
1217	YWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVL	M75;M30;M39;M16	RFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDT	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28
1218	RYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACV	M75;M30;M39;M16	KWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFV	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28
1219	VYRGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMP	M42;M34;M43;M44	QDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPC	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28
1220	TGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN	M13;M29;M67;M12	ARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTD	M38;M6;M59;M28;M38;M6;M59;M28
1221	KFLVFLGIITTVAAFHQECSLQSCT	M29;M22;M6;M59	WYDFVENPDILRVYANLGERVRQAL	M64;M21;M32;M48;M41;M49;M46;M22
1222	HEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVC	M36;M20;M36;M20	DWYDFVENPDILRVYANLGERVRQA	M64;M21;M32;M48;M41;M49;M46;M22
1223	FNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSL	M36;M20;M36;M20	ISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMC	M29;M11;M38;M14;M29;M11;M38;M14
1224	LAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTV	M36;M20;M36;M20	IISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFM	M29;M11;M38;M14;M29;M11;M38;M14
1225	EVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCV	M36;M20;M36;M20	LIISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVF	M29;M11;M38;M14;M29;M11;M38;M14
1226	NQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLR	M36;M20;M36;M20	SAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKT	M43;M34;M39;M14;M43;M34;M39;M14
1227	ENSYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDP	M36;M20;M36;M20	CSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIK	M43;M34;M39;M14;M43;M34;M39;M14
1228	VLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVD	M36;M20;M36;M20	AFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSV	M4;M42;M48;M59;M4;M42;M48;M59
1229	LLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDT	M36;M20;M36;M20	SNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFF	M40;M30;M41;M42;M27;M43;M39;M11
1230	QHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRV	M36;M20;M36;M20	YQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKF	M40;M30;M41;M42;M27;M43;M39;M11
1231	CYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYV	M29;M14;M29;M14	NYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFK	M40;M30;M41;M42;M27;M43;M39;M11
1232	FRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG	M57;M1;M82;M20	KIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLL	M32;M6;M28;M20;M32;M6;M28;M20
1233	KTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEVK	M55;M28;M66;M74	KDWYDFVENPDILRVYANLGERVRQ	M64;M21;M32;M48;M43;M49;M46;M22
1234	TTLPVNVAFELW	M55;M28;	ITLKKRWQLA	M11;M74;M33;M27;M8;

[1112]

	AKRNIKPVPEVKI	M66;M74	LSKGVHFVCNLLLLF	M42;M82;M23
1235	IPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFC	M50;M18;M44;M10	IITLKKRWQLALSKGVHFVCNLLLL	M11;M74;M33;M27;M8;M42;M82;M23
1236	SIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTE	M41;M22;M48;M49	FVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD	M64;M10;M5;M7;M30;M79;M9;M23
1237	FKSVLYYQNNVFMSEAKCWTETDLT	M41;M22;M48;M49	GGKGFCKLHNWNCVNCDTFCAGSTF	M42;M39;M45;M41;M42;M39;M45;M41
1238	ASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWT	M41;M22;M48;M49	NGGKGFCKLHNWNCVNCDTFCAGST	M42;M39;M45;M41;M42;M39;M45;M41
1239	KNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTETD	M41;M22;M48;M49	GLDSLDTYPSLETIQITISSFKWDL	M55;M29;M48;M41;M55;M29;M48;M41
1240	NFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTETDL	M41;M22;M48;M49	KAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGA	M40;M5;M67;M14;M40;M5;M67;M14
1241	IKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTET	M41;M22;M48;M49	AIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGAR	M40;M5;M67;M14;M40;M5;M67;M14
1242	VASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCW	M41;M22;M48;M49	VSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFY	M40;M5;M67;M14;M40;M5;M67;M14
1243	YEDFQENWNTKHSSGVTRELMRELN	M74;M44;M74;M44	IVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARF	M40;M5;M67;M14;M40;M5;M67;M14
1244	EDFQENWNTKHSSGVTRELMRELNG	M74;M44;M74;M44	TKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYG	M40;M5;M67;M14;M40;M5;M67;M14
1245	PYEDFQENWNTKHSSGVTRELMREL	M74;M44;M74;M44	LPKGIMMNVAKYTQLCQYLNTLTLA	M73;M58;M78;M34;M48;M41;M49;M11
1246	LSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAP	M57;M1;M31;M37	DLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELEP	M4;M38;M28;M59;M4;M38;M28;M59
1247	DTYACWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQ	M57;M1;M43;M20	NSIIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRS	M26;M29;M72;M28;M26;M29;M72;M28
1248	TYACWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQW	M57;M1;M43;M20	NSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQNN	M64;M21;M54;M48;M68;M49;M22;M23
1249	LTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVS	M25;M29;M6;M59	TDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAV	M71;M16;M57;M18;M35;M15;M52;M26
1250	ALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAV	M25;M29;M6;M59	DTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDA	M71;M16;M57;M18;M35;M15;M52;M26
1251	VFCTVNALPETTADIVVFDEISMAT	M38;M55;M28;M49	IKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSK	M1;M34;M39;M18;M1;M34;M39;M18
1252	IPTITQMNLKYAISAKNRARTVAGV	M35;M82;M18;M14	LKDCVMYASAVVLLILMTARTVYDD	M75;M39;M12;M46;M75;M39;M12;M46

[1113]

1253	LQSADAQSFLNRVCGVSAARLTPCG	M15;M46;M47;M45	TPKYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSP	M34;M29;M27;M14;M34;M29;M27;M14
1254	MLQSADAQSFLNRVCGVSAARLTPC	M15;M46;M47;M45	YTDFATSACVLAAECTIFKDASGKP	M70;M29;M14;M62;M70;M29;M14;M62
1255	SADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTG	M15;M46;M47;M45	EYTDFATSACVLAAECTIFKDASGK	M70;M29;M14;M62;M70;M29;M14;M62
1256	QSADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGT	M15;M46;M47;M45	SKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFE	M36;M32;M68;M58;M36;M32;M68;M58
1257	PMLQSADAQSFLNRVCGVSAARLTP	M15;M46;M47;M45	GVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAG	M21;M6;M37;M50;M41;M43;M42;M22
1258	TNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSK	M29;M6;M59;M70	KLKVDTANPKTPKYKFVRIQPGQTF	M77;M29;M34;M14;M77;M29;M34;M14
1259	NNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKG	M29;M6;M59;M70	KGLNNLNRGMVLGSLAATVRLQAGN	M55;M12;M17;M10;M55;M12;M17;M10
1260	NVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGF	M29;M6;M59;M70	PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLT	M64;M25;M19;M23;M64;M25;M19;M23
1261	RNVIPTITQMNLKYAISAKNRARTV	M18;M35;M58;M14	VVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD	M28;M66;M70;M78;M79;M33;M26;M82
1262	SASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYT	M5;M28;M16;M23	GVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICH	M28;M66;M70;M78;M79;M33;M26;M82
1263	DVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYS	M29;M6;M59;M41	VFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDG	M28;M66;M70;M78;M79;M33;M26;M82
1264	QADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELF	M29;M6;M59;M41	HGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC	M28;M66;M70;M78;M79;M33;M26;M82
1265	VEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSY	M29;M6;M59;M41	DGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPND	M55;M21;M53;M48;M55;M21;M53;M48
1266	ADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFY	M29;M6;M59;M41	PTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYV	M55;M21;M53;M48;M55;M21;M53;M48
1267	FRELGVVHNQDVNLHSSRLSFKELL	M21;M53;M38;M14	LDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPN	M55;M21;M53;M48;M55;M21;M53;M48
1268	RELGVVHNQDVNLHSSRLSFKELLV	M21;M53;M38;M14	YLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLP	M55;M21;M53;M48;M55;M21;M53;M48
1269	ELGVVHNQDVNLHSSRLSFKELLVY	M21;M53;M38;M14	TYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVL	M55;M21;M53;M48;M55;M21;M53;M48
1270	VVHNQDVNLHSSRLSFKELLVYAAD	M21;M53;M38;M14	CHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTC	M42;M39;M63;M43;M42;M39;M63;M43
1271	LGVVHNQDVNLHSSRLSFKELLVY	M21;M53;M38;M14	CRCHIDHPNPKGFCDLKGKYV	M42;M39;M63;M43;M42;M39;M63;M43

	A		QIPT	
1272	GVVHNQDVNLHSSRLSFKELLVYAA	M21;M53;M38;M14	RCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTT	M42;M39;M63;M43;M42;M39;M63;M43
1273	STFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDV	M13;M44;M13;M44	YLALYNKYKYFSGAMDTTSYREAAC	M1;M67;M66;M31;M1;M67;M66;M31
1274	SFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRS	M13;M44;M13;M44	SEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKG	M13;M39;M68;M48;M13;M39;M68;M48
1275	FSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSD	M13;M44;M13;M44	HNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILR	M13;M39;M68;M48;M13;M39;M68;M48
1276	TFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVL	M13;M44;M13;M44	NSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRK	M13;M39;M68;M48;M13;M39;M68;M48
1277	FEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLL	M13;M44;M13;M44	NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL	M70;M78;M65;M2;M61;M79;M82;M47
1278	AVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNL	M57;M9;M8;M10	ASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLI	M70;M78;M65;M2;M61;M79;M82;M47
1279	QAVTANVNALLSTDGNKIADKYVRN	M57;M9;M8;M10	PRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPN	M26;M29;M6;M58;M26;M29;M6;M58
1280	SAFVNLKQLPFFYYSDSPCESHGKQ	M32;M41;M54;M45	RVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNE	M26;M29;M6;M58;M26;M29;M6;M58
1281	TKRNVIPTITQMNLKYAISAKNRAR	M14;M35;M58;M59	PFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLN	M57;M27;M45;M20;M57;M27;M45;M20
1282	YAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLV	M14;M66;M14;M66	KLAKKFDTFNGECPNFVFPLNSIIK	M57;M27;M45;M20;M57;M27;M45;M20
1283	AAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVA	M14;M66;M14;M66	LAKKFDTFNGECPNFVFPLNSIIKT	M57;M27;M45;M20;M57;M27;M45;M20
1284	AVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAM	M14;M66;M14;M66	EIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNSI	M57;M27;M45;M20;M57;M27;M45;M20
1285	WLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFN	M14;M66;M14;M66	FEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNS	M57;M27;M45;M20;M57;M27;M45;M20
1286	LYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNL	M14;M66;M14;M66	IKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNSII	M57;M27;M45;M20;M57;M27;M45;M20
1287	ICQAVTANVNALLSTDGNKIADKYV	M10;M11;M9;M8	AMQRKLEKMADQAMTQMYKQARSED	M55;M82;M2;M74;M55;M82;M2;M74
1288	NICQAVTANVNALLSTDGNKIADKY	M10;M11;M9;M8	FKEGVEFLRDGWEIVKFISTCACEI	M4;M22;M74;M49;M4;M22;M74;M49
1289	VFNICQAVTANVNALLSTDGNKIAD	M10;M11;M9;M8	TDFATSACVLAAECTIFKDASGKPV	M33;M70;M14;M62;M33;M70;M14;M62
1290	FNICQAVTANVN	M10;M11;	TTRQVVNVVT	M64;M29;M22;M2;M64;

[1114]

[1115]

	ALLSTDGNKIADK	M9;M8	TKIALKGGKIVNNWL	M29;M22;M2
1291	YIINLIIKNLSKSLTENKYSQLDEE	M11;M73;M28;M17	MSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKN	M64;M21;M28;M66;M70;M53;M26;M9
1292	IINLIIKNLSKSLTENKYSQLDEEQ	M11;M73;M28;M17	DVGDSAEVAVKMFDAYVNTFSSTFN	M26;M41;M14;M37;M26;M41;M14;M37
1293	INLIIKNLSKSLTENKYSQLDEEQP	M11;M73;M28;M17	KDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHE	M71;M58;M16;M54;M18;M15;M52;M47
1294	DYIINLIIKNLSKSLTENKYSQLDE	M11;M73;M28;M17	EKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQH	M71;M58;M16;M54;M18;M15;M52;M47
1295	DFQVTIAEILLIIMRTFKVSIWNLD	M1;M5;M61;M37	QEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQ	M71;M58;M16;M54;M18;M15;M52;M47
1296	YFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCP	M17;M5;M6;M59	LWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNS	M64;M7;M22;M54;M64;M7;M22;M54
1297	EYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRC	M17;M5;M6;M59	SMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAI	M60;M54;M45;M49;M60;M54;M45;M49
1298	PEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRR	M17;M5;M6;M59	LSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQA	M60;M54;M45;M49;M60;M54;M45;M49
1299	FNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPA	M17;M5;M6;M59	DDTLRVEAFEYYHTTDPSFLGRYMS	M29;M6;M59;M41;M29;M6;M59;M41
1300	PAMHAASGNLLLDKRTTCFSVAALT	M57;M7;M9;M50	LRVEAFEYYHTTDPSFLGRYMSALN	M29;M6;M59;M41;M29;M6;M59;M41
1301	SVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSAS	M7;M67;M27;M74	DTLRVEAFEYYHTTDPSFLGRYMSA	M29;M6;M59;M41;M29;M6;M59;M41
1302	VYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASF	M7;M67;M27;M74	NDDTLRVEAFEYYHTTDPSFLGRYM	M29;M6;M59;M41;M29;M6;M59;M41
1303	GTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSS	M5;M42;M75;M45	TLRVEAFEYYHTTDPSFLGRYMSAL	M29;M6;M59;M41;M29;M6;M59;M41
1304	TTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSR	M5;M42;M75;M45	RVEAFEYYHTTDPSFLGRYMSALNH	M29;M6;M59;M41;M29;M6;M59;M41
1305	SQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKN	M6;M46;M54;M59	ADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDM	M71;M32;M52;M16;M35;M46;M9;M47
1306	KYKYFSGAMDTTSYREAACCHLAKA	M1;M67;M1;M67	YFSGAMDTTSYREAACCHLAKALND	M78;M1;M79;M5;M78;M1;M79;M5
1307	FEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFGAT	M1;M67;M1;M67	FSGAMDTTSYREAACCHLAKALNDF	M78;M1;M79;M5;M78;M1;M79;M5
1308	LYNKYKYFSGAMDTTSYREAACCHL	M1;M67;M1;M67	GAMDTTSYREAACCHLAKALNDFSN	M78;M1;M79;M5;M78;M1;M79;M5

[1116]

1309	EEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFG	M1;M67;M1;M67	SGAMDTTSYREAACCHLAKALNDFS	M78;M1;M79;M5;M78;M1;M79;M5
1310	YNKYKYFSGAMDTTSYREAACCHLA	M1;M67;M1;M67	EKFKEGVEFLRDGWEIVKFISTCAC	M57;M4;M27;M20;M57;M4;M27;M20
1311	EEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEF	M1;M67;M1;M67	LDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCL	M68;M29;M6;M58;M68;M29;M6;M58
1312	YKYFSGAMDTTSYREAACCHLAKAL	M1;M67;M1;M67	GFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLST	M68;M29;M6;M58;M68;M29;M6;M58
1313	EEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLE	M1;M67;M1;M67	DGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLS	M68;M29;M6;M58;M68;M29;M6;M58
1314	ALYNKYKYFSGAMDTTSYREAACCH	M1;M67;M1;M67	FMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTL	M68;M29;M6;M58;M68;M29;M6;M58
1315	EFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFGA	M1;M67;M1;M67	KLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMC	M68;M29;M6;M58;M68;M29;M6;M58
1316	NKYKYFSGAMDTTSYREAACCHLAK	M1;M67;M1;M67	VEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSG	M56;M29;M60;M6;M56;M29;M60;M6
1317	GNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTE	M1;M53;M17;M37	EVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGY	M56;M29;M60;M6;M56;M29;M60;M6
1318	KKRWQLALSKGVHFVCNLLLLFVTV	M50;M49;M8;M23	VQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYL	M56;M29;M60;M6;M56;M29;M60;M6
1319	TRQVVNVVTTKIALKGGKIVNNWLK	M29;M12;M29;M12	KTLVATAEAELAKNVSLDNVLSTFI	M38;M29;M73;M6;M38;M29;M73;M6
1320	LVDFQVTIAEILLIIMRTFKVSIWN	M5;M8;M61;M37	TACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALL	M21;M22;M27;M6;M21;M22;M27;M6
1321	AASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVA	M50;M7;M29;M9	ACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLS	M21;M22;M27;M6;M21;M22;M27;M6
1322	ASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAF	M50;M7;M29;M9	TQTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLA	M21;M22;M27;M6;M21;M22;M27;M6
1323	VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCT	M5;M41;M48;M70	QTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLAL	M21;M22;M27;M6;M21;M22;M27;M6
1324	FLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSAN	M41;M22;M28;M70	TTQTACTDDNALAYYNTTKGGRFVL	M21;M22;M27;M6;M21;M22;M27;M6
1325	YKRDAPAHISTIGVCSMTDIAKKPT	M59;M6;M66;M70	CTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSD	M21;M22;M27;M6;M21;M22;M27;M6
1326	DYKRDAPAHISTIGVCSMTDIAKKP	M59;M6;M66;M70	GTTQTACTDDNALAYYNTTKGGRFV	M21;M22;M27;M6;M21;M22;M27;M6
1327	TQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKV	M33;M25;M6;M59	IAWYTERSEKSYELQTPFEIKL	M25;M30;M39;M34;M25;M30;M39;M34

[1117]

	G		AKK	
1328	TTETAHSCNVNR FNVAITRAKVGIL	M33;M25; M6;M59	EIAWYTERSE KSYELQTPFEI KLAK	M25;M30;M39;M34;M2 5;M30;M39;M34
1329	QTTETAHSCNVN RFNVAITRAKVGI	M33;M25; M6;M59	SNLGMPSYCT GYREGYLNST NVTIA	M50;M18;M45;M49;M5 0;M18;M45;M49
1330	KPNELSRVLGLK TLATHGLAAVNS V	M22;M6;M 22;M6	LMSNLGMPSY CTGYREGYLN STNVT	M50;M18;M45;M49;M5 0;M18;M45;M49
1331	IKKPNELSRVLGL KTLATHGLAAVN	M22;M6;M 22;M6	NLGMPSYCTG YREGYLNSTN VTIAT	M50;M18;M45;M49;M5 0;M18;M45;M49
1332	LTIKKPNELSRVL GLKTLATHGLAA	M22;M6;M 22;M6	VLMSNLGMPS YCTGYREGYL NSTNV	M50;M18;M45;M49;M5 0;M18;M45;M49
1333	TIKKPNELSRVLG LKTLATHGLAAV	M22;M6;M 22;M6	MSNLGMPSYC TGYREGYLNS TNVTI	M50;M18;M45;M49;M5 0;M18;M45;M49
1334	NELSRVLGLKTL ATHGLAAVNSVP W	M22;M6;M 22;M6	LGMPSYCTGY REGYLNSTNV TIATY	M50;M18;M45;M49;M5 0;M18;M45;M49
1335	PNELSRVLGLKTL ATHGLAAVNSVP	M22;M6;M 22;M6	ALVYFLQSINF VRIIMRLWLC WKCR	M4;M75;M24;M10;M60; M25;M9;M23
1336	SLTIKKPNELSRV LGLKTLATHGLA	M22;M6;M 22;M6	DDNALAYYNT TKGGRFVLAL LSDLQ	M21;M22;M6;M20;M21; M22;M6;M20
1337	KKPNELSRVLGL KTLATHGLAAVN S	M22;M6;M 22;M6	FDVLKSEDAQ GMDNLACEDL KPVSE	M64;M22;M6;M37;M64; M22;M6;M37
1338	ELSRVLGLKTLAT HGLAAVNSVPW D	M22;M6;M 22;M6	SKPSVEQRKQ DDKKIKACVE EVTTT	M65;M67;M28;M74;M6 5;M67;M28;M74
1339	LAYILFTRFFYVL GLAAIMQLFFSY	M5;M45;M 5;M45	KPSVEQRKQD DKKIKACVEE VTTTL	M65;M67;M28;M74;M6 5;M67;M28;M74
1340	ILFTRFFYVLGLA AIMQLFFSYFAV	M5;M45;M 5;M45	QEYADVFHLY LQYIRKLHDEL TGHM	M71;M32;M16;M61;M3 5;M52;M9;M47
1341	AYILFTRFFYVLG LAAIMQLFFSYF	M5;M45;M 5;M45	EYADVFHLYL QYIRKLHDELT GHML	M71;M32;M16;M61;M3 5;M52;M9;M47
1342	YILFTRFFYVLGL AAIMQLFFSYFA	M5;M45;M 5;M45	NQEYADVFHL YLQYIRKLHD ELTGH	M71;M32;M16;M61;M3 5;M52;M9;M47
1343	WFLAYILFTRFFY VLGLAAIMQLFF	M5;M45;M 5;M45	TRCLNRVCTN YMPYFFTLLL QLCTF	M69;M29;M6;M20;M69; M29;M6;M20
1344	FLAYILFTRFFYV LGLAAIMQLFFS	M5;M45;M 5;M45	MNVLTLVYKV YYGNALDQAI SMWAL	M1;M41;M24;M37;M1; M41;M24;M37
1345	EWFLAYILFTRFF YVLGLAAIMQLF	M5;M45;M 5;M45	RVWTLMNVL TLVYKVYYGN ALDQAI	M1;M41;M24;M37;M1; M41;M24;M37
1346	AEWFLAYILFTRF	M5;M45;M	LMNVLTLVYK	M1;M41;M24;M37;M1;

[1118]

	FYVLGLAAIMQL	5;M45	VYYGNALDQAISMWA	M41;M24;M37
1347	VAEWFLAYILFTRFFYVLGLAAIMQ	M5;M45;M5;M45	RRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQA	M1;M41;M24;M37;M1;M41;M24;M37
1348	DPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSS	M21;M22;M28;M70	WTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISM	M1;M41;M24;M37;M1;M41;M24;M37
1349	QLTGYKKPASRELKVTFFPDLNGDV	M57;M63;M57;M63	TLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMW	M1;M41;M24;M37;M1;M41;M24;M37
1350	NQLTGYKKPASRELKVTFFPDLNGD	M57;M63;M57;M63	NVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALI	M1;M41;M24;M37;M1;M41;M24;M37
1351	DGKMKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLP	M52;M32;M6;M31	VWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAIS	M1;M41;M24;M37;M1;M41;M24;M37
1352	YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNR	M13;M41;M46;M48	TARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYK	M5;M11;M2;M20;M5;M11;M2;M20
1353	LFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAA	M21;M41;M48;M70	AANFCALILAYCNKTVGELGDVRET	M79;M41;M48;M49;M79;M41;M48;M49
1354	LLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA	M21;M41;M48;M70	EAANFCALILAYCNKTVGELGDVRE	M79;M41;M48;M49;M79;M41;M48;M49
1355	ALVSDVGDSAEVAVKMFDAYVNTFS	M14;M37;M14;M37	ANFCALILAYCNKTVGELGDVRETM	M79;M41;M48;M49;M79;M41;M48;M49
1356	LVSDVGDSAEVAVKMFDAYVNTFSS	M14;M37;M14;M37	DEFTPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTI	M4;M46;M60;M54;M4;M46;M60;M54
1357	VVFVLWAHGFELTSMKYFVKIGPER	M46;M27;M28;M66	TSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQ	M29;M9;M28;M24;M29;M9;M28;M24
1358	ILLIIMRTFKVSIWNLDYIINLIIK	M1;M5;M37;M20	SVRVVTTFDSEYCRHGTCERSEAGV	M43;M22;M48;M20;M43;M22;M48;M20
1359	AEILLIIMRTFKVSIWNLDYIINLI	M1;M5;M37;M20	GLFCLLNRYFRLTLGVYDYLVSTQE	M18;M56;M14;M37;M18;M56;M14;M37
1360	LLIIMRTFKVSIWNLDYIINLIIKN	M1;M5;M37;M20	LIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNL	M71;M58;M16;M18;M15;M52;M47;M20
1361	EILLIIMRTFKVSIWNLDYIINLII	M1;M5;M37;M20	NLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYN	M71;M58;M16;M18;M15;M52;M47;M20
1362	KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTE	M75;M25;M8;M23	DNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIY	M71;M58;M16;M18;M15;M52;M47;M20
1363	DKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNL	M50;M45;M50;M45	EDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEET	M71;M58;M16;M18;M15;M52;M47;M20
1364	IKGLNNLNRGMVLGSLAATVRLQAG	M12;M17;M12;M17	DDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETI	M71;M58;M16;M18;M15;M52;M47;M20

[1119]

1365	STDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKT	M78;M79;M7;M41	QQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLA	M7;M60;M54;M49;M7;M60;M54;M49
1366	SLENVAFNVVNKGHFDGQQGEVPVS	M15;M24;M16;M71	VVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAWP	M7;M60;M54;M49;M7;M60;M54;M49
1367	LENVAFNVVNKGHFDGQQGEVPVSI	M15;M24;M16;M71	QVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAW	M7;M60;M54;M49;M7;M60;M54;M49
1368	SKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGP	M78;M5;M2;M70	SDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVL	M57;M30;M11;M58;M57;M30;M11;M58
1369	ASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRG	M78;M5;M2;M70	VHVMSKHTDFSSEIIGYKAIDGGVT	M26;M53;M48;M41;M26;M53;M48;M41
1370	LYFIKGLNNLNRGMVLGSLAATVRL	M12;M24;M12;M24	DSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQ	M71;M24;M55;M10;M53;M35;M9;M23
1371	YLYFIKGLNNLNRGMVLGSLAATVR	M12;M24;M12;M24	SYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNL	M71;M24;M55;M10;M53;M35;M9;M23
1372	DMILSLLSKGRLIIRENNRVVISSD	M21;M41;M9;M48	MSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMN	M71;M24;M55;M10;M53;M35;M9;M23
1373	PSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV	M10;M7;M41;M35	SMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQM	M71;M24;M55;M10;M53;M35;M9;M23
1374	SRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTI	M54;M6;M54;M6	SSEIIGYKAIDGGVTRDIASTDTCF	M43;M26;M41;M48;M43;M26;M41;M48
1375	RVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIA	M54;M6;M54;M6	ISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEE	M75;M24;M9;M8;M75;M24;M9;M8
1376	VLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIAN	M54;M6;M54;M6	SIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHA	M75;M24;M9;M8;M75;M24;M9;M8
1377	VICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNF	M29;M28;M29;M28	IISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAE	M75;M24;M9;M8;M75;M24;M9;M8
1378	CTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLV	M29;M28;M29;M28	AEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEK	M70;M41;M8;M37;M70;M41;M8;M37
1379	ICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFL	M29;M28;M29;M28	LAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKW	M33;M70;M6;M20;M33;M70;M6;M20
1380	YDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVIT	M13;M21;M63;M52	ALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLK	M33;M70;M6;M20;M33;M70;M6;M20
1381	NLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEAPFL	M42;M6;M43;M37	VYSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQW	M50;M60;M54;M48;M50;M60;M54;M48
1382	VRNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNE	M52;M2;M47;M35	ANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEESS	M7;M56;M26;M52;M7;M56;M26;M52
1383	ECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAV	M13;M41;M43;M48	NNTKGSLPINVIVFDGKSKCEE	M7;M56;M26;M52;M7;M56;M26;M52

[1120]

			SSA	
1384	VFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP	M15;M52;M16;M71	VTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVIC	M79;M7;M9;M24;M79;M7;M9;M24
1385	REFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVR	M15;M52;M16;M71	EGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITV	M15;M46;M2;M58;M15;M46;M2;M58
1386	FVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDL	M15;M52;M16;M71	YGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVLA	M15;M46;M2;M58;M15;M46;M2;M58
1387	FKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQ	M15;M52;M16;M71	NFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNV	M15;M46;M2;M58;M15;M46;M2;M58
1388	EFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRD	M15;M52;M16;M71	GNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVN	M15;M46;M2;M58;M15;M46;M2;M58
1389	LREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLV	M15;M52;M16;M71	FYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVL	M15;M46;M2;M58;M15;M46;M2;M58
1390	TPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNK	M1;M27;M1;M27	LEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTIT	M15;M46;M2;M58;M15;M46;M2;M58
1391	PSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNKA	M1;M27;M1;M27	LNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPD	M5;M72;M16;M35;M5;M72;M16;M35
1392	PNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHR	M5;M69;M2;M35	HGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSS	M5;M72;M16;M35;M5;M72;M16;M35
1393	RLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTK	M57;M30;M40;M31	NLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDA	M5;M72;M16;M35;M5;M72;M16;M35
1394	ARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLT	M57;M30;M40;M31	GLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSP	M5;M72;M16;M35;M5;M72;M16;M35
1395	LRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTKG	M57;M30;M40;M31	LEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAV	M5;M72;M16;M35;M5;M72;M16;M35
1396	APLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNY	M64;M7;M21;M23	THGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVS	M5;M72;M16;M35;M5;M72;M16;M35
1397	LNRYFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMN	M6;M31;M6;M31	KDNSYFTEQPIDLVPNQPYPNASFD	M64;M55;M39;M60;M64;M55;M39;M60
1398	NRYFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNS	M6;M31;M6;M31	DNSYFTEQPIDLVPNQPYPNASFDN	M64;M55;M39;M60;M64;M55;M39;M60
1399	TSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQ	M50;M12;M50;M12	SLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASV	M50;M7;M56;M52;M50;M7;M56;M52
1400	SNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCV	M12;M58;M12;M58	LPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVY	M50;M7;M56;M52;M50;M7;M56;M52
1401	NHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVL	M12;M58;M12;M58	LKGGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFVA	M57;M55;M56;M11;M57;M55;M56;M11
1402	HNFLVQAGNVQL	M12;M58;	TTIVNGVRRSF	M5;M39;M11;M41;M5;

[1121]

	RVIGHSMQNCVLK	M12;M58	YVYANGGKGFCKLH	M39;M11;M41
1403	YRARAGEAANFCALILAYCNKTVGE	M41;M48;M41;M48	GVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCV	M5;M39;M11;M41;M5;M39;M11;M41
1404	RARAGEAANFCALILAYCNKTVGEL	M41;M48;M41;M48	IVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNW	M5;M39;M11;M41;M5;M39;M11;M41
1405	ARAGEAANFCALILAYCNKTVGELG	M41;M48;M41;M48	NGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNC	M5;M39;M11;M41;M5;M39;M11;M41
1406	SCVLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGE	M1;M37;M1;M37	VNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWN	M5;M39;M11;M41;M5;M39;M11;M41
1407	CVLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGED	M1;M37;M1;M37	TIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHN	M5;M39;M11;M41;M5;M39;M11;M41
1408	TQYEYGTEDDYQGKPLEFGATSAAL	M1;M37;M1;M37	ARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYC	M64;M83;M22;M28;M64;M83;M22;M28
1409	GSCVLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKG	M1;M37;M1;M37	RAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCC	M64;M83;M22;M28;M64;M83;M22;M28
1410	FGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTF	M53;M12;M53;M12	LARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVY	M64;M83;M22;M28;M64;M83;M22;M28
1411	AHISTIGVCSMTDIAKKPTETICAP	M63;M9;M59;M70	TKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYIT	M78;M1;M18;M37;M78;M1;M18;M37
1412	PAHISTIGVCSMTDIAKKPTETICA	M63;M9;M59;M70	KAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTY	M78;M1;M18;M37;M78;M1;M18;M37
1413	SQRGGSYTNDKACPLIAAVITREVG	M32;M6;M32;M6	VIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDN	M78;M1;M18;M37;M78;M1;M18;M37
1414	RDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKD	M63;M70;M63;M70	IPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNY	M78;M1;M18;M37;M78;M1;M18;M37
1415	QPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL	M75;M63;M59;M70	KKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITT	M78;M1;M18;M37;M78;M1;M18;M37
1416	VRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLK	M63;M70;M63;M70	AGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTYP	M78;M1;M18;M37;M78;M1;M18;M37
1417	LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVD	M75;M63;M59;M70	PTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYI	M78;M1;M18;M37;M78;M1;M18;M37
1418	RNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQ	M13;M30;M22;M46	LLTLQQIELKFNPPALQDAYYRARA	M48;M73;M58;M74;M48;M73;M58;M74
1419	ARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQAS	M13;M30;M22;M46	QKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQR	M10;M26;M28;M24;M10;M26;M28;M24
1420	NARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQA	M13;M30;M22;M46	YFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVT	M57;M29;M72;M68;M57;M29;M72;M68

[1122]

1421	KLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYF	M6;M59;M6;M59	GDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMA	M26;M34;M28;M58;M26;M34;M28;M58
1422	PTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQ	M6;M37;M6;M37	SGKPVPYCYDTNVLEGSVAYESLRP	M46;M30;M29;M35;M46;M30;M29;M35
1423	TGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQA	M6;M37;M6;M37	VNSFSGYLKLTDNVYIKNADIVEEA	M47;M9;M8;M23;M47;M9;M8;M23
1424	TIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYY	M6;M59;M6;M59	NSFSGYLKLTDNVYIKNADIVEEAK	M47;M9;M8;M23;M47;M9;M8;M23
1425	YKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSY	M6;M59;M6;M59	SVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQ	M34;M30;M11;M54;M34;M30;M11;M54
1426	VTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDN	M6;M59;M6;M59	PPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKV	M1;M38;M81;M62;M1;M38;M81;M62
1427	GVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAA	M6;M37;M6;M37	GLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSDA	M13;M28;M66;M74;M13;M28;M66;M74
1428	IKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYK	M6;M59;M6;M59	CGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSD	M13;M28;M66;M74;M13;M28;M66;M74
1429	PVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKD	M6;M59;M6;M59	LVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSDAR	M13;M28;M66;M74;M13;M28;M66;M74
1430	KPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKK	M6;M59;M6;M59	TCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS	M13;M28;M66;M74;M13;M28;M66;M74
1431	LDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFT	M6;M59;M6;M59	SLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSE	M43;M63;M68;M70;M43;M63;M68;M70
1432	SDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGP	M6;M59;M6;M59	LPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEA	M43;M63;M68;M70;M43;M63;M68;M70
1433	TYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNS	M6;M59;M6;M59	RSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCD	M42;M39;M11;M41;M42;M39;M11;M41
1434	DNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQD	M6;M20;M6;M20	VTRCLNRVCTNYMPYFFTLLLQLCT	M64;M69;M6;M20;M64;M69;M6;M20
1435	KSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKG	M6;M59;M6;M59	QQIELKFNPPALQDAYYRARAGEAA	M75;M48;M73;M74;M75;M48;M73;M74
1436	TVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSAD	M55;M53;M58;M71	LQQIELKFNPPALQDAYYRARAGEA	M75;M48;M73;M74;M75;M48;M73;M74
1437	HDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTKYT	M55;M26;M10;M71	LSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHND	M11;M34;M30;M82;M11;M34;M30;M82
1438	IDGDMVPHISRQRLTKYTMADLVYA	M55;M26;M10;M71	LLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHN	M11;M34;M30;M82;M11;M34;M30;M82
1439	FAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLF	M46;M39;M60;M54	KKSLNVAKSEFDRDAAMQR	M50;M7;M32;M68;M50;M7;M32;M68

[1123]

			KLEKMA	
1440	FACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIR	M46;M39;M60;M54	KSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAD	M50;M7;M32;M68;M50;M7;M32;M68
1441	ACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIRQ	M46;M39;M60;M54	KHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDN	M60;M30;M22;M54;M60;M30;M22;M54
1442	QFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKL	M46;M39;M60;M54	NTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYV	M60;M30;M22;M54;M60;M30;M22;M54
1443	AFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFI	M46;M39;M60;M54	TKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVD	M60;M30;M22;M54;M60;M30;M22;M54
1444	CPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIRQE	M46;M39;M60;M54	TERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTF	M25;M34;M39;M24;M25;M34;M39;M24
1445	LDNLRANNTKGSLPINVIVFDGKSK	M7;M53;M7;M53	EAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQ	M42;M34;M2;M59;M42;M34;M2;M59
1446	FISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDS	M21;M39;M26;M54	EILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMP	M75;M9;M28;M24;M75;M9;M28;M24
1447	RKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQ	M21;M39;M26;M49	KQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKL	M75;M9;M28;M24;M75;M9;M28;M24
1448	LTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASK	M21;M39;M26;M49	QEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLM	M75;M9;M28;M24;M75;M9;M28;M24
1449	AEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQD	M26;M28;M26;M28	ILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPV	M75;M9;M28;M24;M75;M9;M28;M24
1450	PKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKK	M26;M28;M26;M28	EKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRK	M75;M9;M28;M24;M75;M9;M28;M24
1451	EIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDD	M26;M28;M26;M28	GARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNE	M15;M29;M72;M41;M15;M29;M72;M41
1452	KIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRK	M26;M28;M26;M28	KKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLE	M33;M68;M32;M28;M33;M68;M32;M28
1453	KEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKI	M26;M28;M26;M28	LKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKL	M33;M68;M32;M28;M33;M68;M32;M28
1454	IPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDK	M26;M28;M26;M28	DVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDMY	M71;M32;M52;M38;M35;M46;M9;M47
1455	IAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQ	M26;M28;M26;M28	VTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKK	M7;M69;M60;M37;M7;M69;M60;M37
1456	EEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIK	M26;M28;M26;M28	HEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLA	M25;M34;M30;M49;M25;M34;M30;M49
1457	LRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEE	M7;M56;M7;M56	TEVNEFACVVADAVIKTLQPVSELL	M78;M25;M34;M39;M78;M25;M34;M39
1458	RANNTKGSLPINV	M7;M56;M	LLNKEMYLKL	M42;M39;M43;M61;M4

[1124]

	IVFDGKSKCEES	7;M56	RSDVLLPLTQ YNRYL	2;M39;M43;M61
1459	VVLSFELLHAPAT VCGPKKSTNLVK	M46;M34; M39;M27	TFLLNKEMYL KLRSDVLLPLT QYNR	M42;M39;M43;M61;M4 2;M39;M43;M61
1460	QNAVVKIYCPAC HNSEVGPEHSLA E	M35;M28; M35;M28	FLLNKEMYLK LRSDVLLPLTQ YNRY	M42;M39;M43;M61;M4 2;M39;M43;M61
1461	YLPQNAVVKIYC PACHNSEVGPEH S	M35;M28; M35;M28	PNPKGFCDLK GKYVQIPTTC ANDPV	M42;M39;M43;M31;M4 2;M39;M43;M31
1462	PQNAVVKIYCPA CHNSEVGPEHSL A	M35;M28; M35;M28	TYYLFDESGEF KLASHMYCSF YPPD	M15;M52;M16;M23;M1 5;M52;M16;M23
1463	LPQNAVVKIYCP ACHNSEVGPEHS L	M35;M28; M35;M28	GVDAVNLLTN MFTPLIQPIGA LDIS	M15;M52;M16;M62;M1 5;M52;M16;M62
1464	ESKPSVEQRKQD DKKIKACVEEVT T	M28;M74; M28;M74	CGVDAVNLLT NMFTPLIQPIG ALDI	M15;M52;M16;M62;M1 5;M52;M16;M62
1465	TESKPSVEQRKQ DDKKIKACVEEV T	M28;M74; M28;M74	FCGVDAVNLL TNMFTPLIQPI GALD	M15;M52;M16;M62;M1 5;M52;M16;M62
1466	RRSFYVYANGGK GFCKLHNWNCV NC	M39;M11; M39;M11	DAVNLLTNMF TPLIQPIGALDI SAS	M15;M52;M16;M62;M1 5;M52;M16;M62
1467	ITGRLQSLQTYVT QQLIRAAEIRAS	M46;M29; M22;M49	VDAVNLLTNM FTPLIQPIGALD ISA	M15;M52;M16;M62;M1 5;M52;M16;M62
1468	GDEVRQIAPGQT GKIADYNYKLPD D	M80;M67; M38;M62	GAKLKALNLG ETFVTHSKGL YRKCV	M55;M18;M27;M24;M5 5;M18;M27;M24
1469	DEVRQIAPGQTG KIADYNYKLPDD F	M80;M67; M38;M62	GGAKLKALNL GETFVTHSKG LYRKC	M55;M18;M27;M24;M5 5;M18;M27;M24
1470	CVSFCYMHHMEL PTGVHAGTDLEG N	M43;M28; M43;M28	IELKFNPPALQ DAYYRARAGE AANF	M75;M39;M73;M74;M7 5;M39;M73;M74
1471	VGLMWLSYFIAS FRLFARTRSMWS F	M15;M35; M26;M16	QIELKFNPPAL QDAYYRARA GEAAN	M75;M39;M73;M74;M7 5;M39;M73;M74
1472	LVGLMWLSYFIA SFRLFARTRSMW S	M15;M35; M26;M16	SCNNYMLTYN KVENMTPRDL GACID	M15;M52;M11;M74;M1 5;M52;M11;M74
1473	LVIGAVILRGHLR IAGHHLGRCDIK	M55;M53; M58;M17	AFEKMVSLLS VLLSMQGAVD INKLC	M69;M67;M22;M61;M6 9;M67;M22;M61
1474	ELVIGAVILRGHL RIAGHHLGRCDI	M55;M53; M58;M17	EAFEKMVSLL SVLLSMQGAV DINKL	M69;M67;M22;M61;M6 9;M67;M22;M61
1475	VIGAVILRGHLRI AGHHLGRCDIKD	M55;M53; M58;M17	FEKMVSLLSV LLSMQGAVDI NKLCE	M69;M67;M22;M61;M6 9;M67;M22;M61
1476	IGAVILRGHLRIA GHHLGRCDIKDL	M55;M53; M58;M17	QEGVVDYGAR FYFYTSKTTV ASLIN	M15;M29;M40;M41;M1 5;M29;M40;M41

[1125]

1477	CPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLK	M68;M28;M68;M28	DTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRC	M78;M55;M15;M23;M78;M55;M15;M23
1478	YCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGL	M68;M28;M68;M28	WDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTR	M78;M55;M15;M23;M78;M55;M15;M23
1479	AVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYH	M68;M28;M68;M28	GTGQAITVTPEANMDQESFGGASCC	M78;M34;M29;M24;M78;M34;M29;M24
1480	IYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESG	M68;M28;M68;M28	AQEAYEQAVANGDSEVVLKKLKKSL	M33;M13;M59;M55;M33;M13;M59;M55
1481	VVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHN	M68;M28;M68;M28	RYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKW	M5;M24;M54;M74;M5;M24;M54;M74
1482	VKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNE	M68;M28;M68;M28	VLECNVKTTEVVGDIILKPANNSLK	M26;M29;M58;M53;M26;M29;M58;M53
1483	KIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNES	M68;M28;M68;M28	LECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKI	M26;M29;M58;M53;M26;M29;M58;M53
1484	EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQL	M46;M29;M22;M38	GRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIK	M5;M24;M25;M74;M5;M24;M25;M74
1485	AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLI	M46;M29;M22;M38	SEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQA	M21;M29;M9;M24;M21;M29;M9;M24
1486	VEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ	M46;M29;M22;M38	GDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKP	M69;M82;M16;M37;M69;M82;M16;M37
1487	KDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKR	M83;M28;M83;M28	CVNCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQ	M57;M35;M70;M20;M57;M35;M70;M20
1488	TTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTI	M28;M59;M28;M59	YGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLN	M15;M29;M47;M41;M15;M29;M47;M41
1489	EDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPV	M28;M59;M28;M59	SSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVK	M25;M34;M24;M74;M25;M34;M24;M74
1490	DNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVV	M28;M59;M28;M59	VTCAKEIKESVQTFFKLVNKFLALC	M43;M53;M24;M17;M43;M53;M24;M17
1491	DLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRG	M83;M28;M83;M28	TCAKEIKESVQTFFKLVNKFLALCA	M43;M53;M24;M17;M43;M53;M24;M17
1492	SEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQL	M13;M28;M13;M28	EAYEQAVANGDSEVVLKKLKKSLNV	M55;M13;M53;M59;M55;M13;M53;M59
1493	QTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQT	M28;M59;M28;M59	YEQAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAK	M55;M13;M53;M59;M55;M13;M53;M59
1494	LLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGV	M83;M28;M83;M28	AYEQAVANGDSEVVLKKLKKSLNVA	M55;M13;M53;M59;M55;M13;M53;M59
1495	NQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQ	M28;M59;M28;M59	QYELKHGTFTCASEYTGNYQ	M33;M65;M38;M66;M33;M65;M38;M66

[1126]

			CGHYK	
1496	TSDYYQLYSTQL STDTGVEHVTFFI	M42;M41; M39;M20	ELKHGTFTCA SEYTGNYQCG HYKHI	M33;M65;M38;M66;M3 3;M65;M38;M66
1497	KKVDGVVQQLPE TYFTQSRNLQEFK	M33;M71; M54;M31	YELKHGTFTC ASEYTGNYQC GHYKH	M33;M65;M38;M66;M3 3;M65;M38;M66
1498	KVDGVVQQLPET YFTQSRNLQEFKP	M33;M71; M54;M31	LKHGTFTCAS EYTGNYQCGH YKHIT	M33;M65;M38;M66;M3 3;M65;M38;M66
1499	ADIVVFDEISMAT NYDLSVVNARLR	M50;M18; M33;M55	INAQVAKSHNI ALIWNVKDFM SLSE	M32;M72;M68;M37;M3 2;M72;M68;M37
1500	DSLSSTASALGKL QDVVNQNAQAL N	M79;M29; M22;M47	AQNSVRVLQK AAITILDGISQ YSLR	M5;M9;M54;M24;M5;M 9;M54;M24
1501	QDSLSSTASALGK LQDVVNQNAQA L	M79;M29; M22;M47	QMAPISAMVR MYIFFASFYYV WKSY	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1502	TGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTT	M78;M41; M61;M71	MAPISAMVRM YIFFASFYYV WKSYV	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1503	LTESNKKFLPFQQ FGRDIADTTDAV	M78;M41; M61;M71	LIINLVQMAPI SAMVRMYIFF ASFY	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1504	TESNKKFLPFQQF GRDIADTTDAVR	M78;M41; M61;M71	VQMAPISAMV RMYIFFASFYY VWKS	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1505	VLTESNKKFLPFQ QFGRDIADTTDA	M78;M41; M61;M71	NLVQMAPISA MVRMYIFFAS FYYVW	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1506	ESNKKFLPFQQFG RDIADTTDAVRD	M78;M41; M61;M71	INLVQMAPISA MVRMYIFFAS FYYV	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1507	GVLTESNKKFLPF QQFGRDIADTTD	M78;M41; M61;M71	IINLVQMAPIS AMVRMYIFFA SFYY	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1508	QITISSFKWDLTA FGLVAEWFLAYI	M30;M82; M30;M82	WLIINLVQMA PISAMVRMYIF FASF	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1509	ETIQITISSFKWDL TAFGLVAEWFL	M30;M82; M30;M82	LVQMAPISAM VRMYIFFASFY YVWK	M23;M55;M9;M20;M23; M55;M9;M20
1510	LETIQITISSFKWD LTAFGLVAEWF	M30;M82; M30;M82	TGDLQPLEQPT SEAVEAPLVG TPVC	M60;M54;M58;M17;M6 0;M54;M58;M17
1511	IQITISSFKWDLTA FGLVAEWFLAY	M30;M82; M30;M82	LLEDEFTPFDV VRQCSGVTFQ SAVK	M46;M60;M54;M41;M4 6;M60;M54;M41
1512	SLETIQITISSFKW DLTAFGLVAEW	M30;M82; M30;M82	ALLEDEFTPFD VVRQCSGVTF QSAV	M46;M60;M54;M41;M4 6;M60;M54;M41
1513	TIQITISSFKWDLT AFGLVAEWFLA	M30;M82; M30;M82	LEDEFTPFDVV RQCSGVTFQS AVKR	M46;M60;M54;M41;M4 6;M60;M54;M41
1514	ALLLLDRLNQLES	M15;M53;	SALLEDEFTPF	M46;M60;M54;M41;M4

[1127]

	KMSGKGQQQQGQ	M11;M58	DVVRQCSGVTFQSA	6;M60;M54;M41
1515	LALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQG	M15;M53;M11;M58	SCKRVLNVVCKTCGQQQTTLKGVEA	M15;M5;M52;M58;M15;M5;M52;M58
1516	LGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSN	M79;M53;M22;M15	LNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNC	M5;M60;M54;M74;M5;M60;M54;M74
1517	PPALQDAYYRARAGEAANFCALILA	M75;M39;M75;M39	NHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNCY	M5;M60;M54;M74;M5;M60;M54;M74
1518	LKFNPPALQDAYYRARAGEAANFCA	M75;M39;M75;M39	ALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNN	M5;M60;M54;M74;M5;M60;M54;M74
1519	NPPALQDAYYRARAGEAANFCALIL	M75;M39;M75;M39	ASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKD	M64;M83;M22;M70;M64;M83;M22;M70
1520	FNPPALQDAYYRARAGEAANFCALI	M75;M39;M75;M39	PASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLK	M64;M83;M22;M70;M64;M83;M22;M70
1521	KFNPPALQDAYYRARAGEAANFCAL	M75;M39;M75;M39	QVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSV	M10;M26;M24;M74;M10;M26;M24;M74
1522	PALQDAYYRARAGEAANFCALILAY	M75;M39;M75;M39	VEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVE	M10;M26;M24;M74;M10;M26;M24;M74
1523	DKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGG	M55;M18;M32;M56	KQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPS	M10;M26;M24;M74;M10;M26;M24;M74
1524	VGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLA	M42;M34;M29;M41	DWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFIS	M57;M9;M27;M20;M57;M9;M27;M20
1525	GMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLAL	M42;M34;M29;M41	PVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVK	M57;M9;M27;M20;M57;M9;M27;M20
1526	AYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDA	M15;M11;M58;M47	KPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIV	M57;M9;M27;M20;M57;M9;M27;M20
1527	DGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQ	M33;M42;M22;M43	LDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFI	M57;M9;M27;M20;M57;M9;M27;M20
1528	LMYKGLPWNVVRIKIVQMLSDTLKN	M57;M46;M9;M20	VLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKF	M57;M9;M27;M20;M57;M9;M27;M20
1529	MYKGLPWNVVRIKIVQMLSDTLKNL	M57;M46;M9;M20	EHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQL	M64;M32;M29;M68;M64;M32;M29;M68
1530	HYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNAT	M27;M16;M27;M16	HFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLG	M64;M32;M29;M68;M64;M32;M29;M68
1531	YKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNN	M27;M16;M27;M16	EEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQ	M64;M32;M29;M68;M64;M32;M29;M68
1532	KHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNA	M27;M16;M27;M16	ADIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKH	M18;M11;M73;M23;M18;M11;M73;M23

[1128]

1533	KVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVGPNV	M80;M37;M80;M37	ECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKIT	M26;M34;M58;M53;M26;M34;M58;M53
1534	PLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVGP	M80;M37;M80;M37	NVKTTEVVGDIILKPANNSLKITEE	M26;M34;M58;M53;M26;M34;M58;M53
1535	LKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVGPN	M80;M37;M80;M37	CNVKTTEVVGDIILKPANNSLKITE	M26;M34;M58;M53;M26;M34;M58;M53
1536	HPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELT	M71;M32;M9;M61	IDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSE	M75;M27;M66;M74;M75;M27;M66;M74
1537	KHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDEL	M71;M32;M9;M61	FIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERS	M75;M27;M66;M74;M75;M27;M66;M74
1538	HDELTGHMLDMYSVMLTNDNTSRYW	M34;M22;M38;M31	LDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTE	M75;M27;M66;M74;M75;M27;M66;M74
1539	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEI	M10;M52;M17;M49	DFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTER	M75;M27;M66;M74;M75;M27;M66;M74
1540	TKYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKE	M10;M52;M17;M49	QLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYT	M75;M27;M66;M74;M75;M27;M66;M74
1541	LTKYTMADLVYALRHFDEGNCDTLK	M10;M52;M17;M49	RIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYA	M64;M75;M83;M22;M64;M75;M83;M22
1542	YTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEIL	M10;M52;M17;M49	IMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYAS	M64;M75;M83;M22;M64;M75;M83;M22
1543	QRLTKYTMADLVYALRHFDEGNCDT	M10;M52;M17;M49	MRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMY	M64;M75;M83;M22;M64;M75;M83;M22
1544	MADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVT	M10;M52;M17;M49	YRKCVKSREETGLLMPLKAPKEIIF	M60;M54;M38;M31;M60;M54;M38;M31
1545	TMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILV	M10;M52;M17;M49	KCVKSREETGLLMPLKAPKEIIFLE	M60;M54;M38;M31;M60;M54;M38;M31
1546	RLTKYTMADLVYALRHFDEGNCDTL	M10;M52;M17;M49	GLYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEI	M60;M54;M38;M31;M60;M54;M38;M31
1547	YHYQECVRGTTVLLKEPCSSGTYEG	M57;M27;M58;M20	CVKSREETGLLMPLKAPKEIIFLEG	M60;M54;M38;M31;M60;M54;M38;M31
1548	YQECVRGTTVLLKEPCSSGTYEGNS	M57;M27;M58;M20	RKCVKSREETGLLMPLKAPKEIIFL	M60;M54;M38;M31;M60;M54;M38;M31
1549	QECVRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSP	M57;M27;M58;M20	LYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEII	M60;M54;M38;M31;M60;M54;M38;M31
1550	HYQECVRGTTVLLKEPCSSGTYEGN	M57;M27;M58;M20	DYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAKKG	M42;M41;M25;M23;M42;M41;M25;M23
1551	LYHYQECVRGTTVLLKEPCSSGTYE	M57;M27;M58;M20	YKAFKQIVESCGNFKVTKGKA	M42;M41;M25;M23;M42;M41;M25;M23

[1129]

			KKGA	
1552	VSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS	M78;M65;M82;M66	KAFKQIVESCGNFKVTKGKAKKGAW	M42;M41;M25;M23;M42;M41;M25;M23
1553	IHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYF	M78;M65;M82;M66	FCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPIN	M35;M31;M70;M20;M35;M31;M70;M20
1554	AIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVY	M78;M65;M82;M66	DTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRP	M35;M31;M70;M20;M35;M31;M70;M20
1555	GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTE	M78;M65;M82;M66	TFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPI	M35;M31;M70;M20;M35;M31;M70;M20
1556	TNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEK	M78;M65;M82;M66	INGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVT	M78;M9;M82;M61;M78;M9;M82;M61
1557	HVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFA	M78;M65;M82;M66	NGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTN	M78;M34;M9;M82;M78;M34;M9;M82
1558	SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST	M78;M65;M82;M66	LNDNLLEILQKEKVNINIVGDFKLN	M10;M9;M27;M24;M10;M9;M27;M24
1559	HNQDVNLHSSRLSFKELLVYAADPA	M57;M53;M38;M20	NLLEILQKEKVNINIVGDFKLNEEI	M10;M9;M27;M24;M10;M9;M27;M24
1560	GTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT	M78;M24;M61;M41	NDNLLEILQKEKVNINIVGDFKLNE	M10;M9;M27;M24;M10;M9;M27;M24
1561	YSLLLCRMNSRNYIAQVDVVNFNLT	M10;M34;M54;M24	GLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFKL	M10;M9;M27;M24;M10;M9;M27;M24
1562	HNWNCVNCDTFCAGSTFISDEVARD	M57;M70;M57;M70	DNLLEILQKEKVNINIVGDFKLNEE	M10;M9;M27;M24;M10;M9;M27;M24
1563	NCVNCDTFCAGSTFISDEVARDLSL	M57;M70;M57;M70	GPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNG	M10;M32;M24;M59;M10;M32;M24;M59
1564	WNCVNCDTFCAGSTFISDEVARDLS	M57;M70;M57;M70	PLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGM	M10;M32;M24;M59;M10;M32;M24;M59
1565	NWNCVNCDTFCAGSTFISDEVARDL	M57;M70;M57;M70	GADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDD	M42;M21;M53;M37;M42;M21;M53;M37
1566	GYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYK	M40;M29;M40;M29	TIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCL	M78;M9;M15;M23;M78;M9;M15;M23
1567	QTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAA	M23;M5;M24;M70	DMCASLKELLQNGMNGRTILGSALL	M50;M18;M56;M60;M50;M18;M56;M60
1568	VLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDIL	M11;M82;M11;M82	ATAQEAYEQAVANGDSEVVLKKLKK	M33;M13;M47;M59;M33;M13;M47;M59
1569	LQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILL	M11;M82;M11;M82	FATAQEAYEQAVANGDSEVVLKKLK	M33;M13;M47;M59;M33;M13;M47;M59
1570	QQLRVESSSKLW	M11;M82;	YFCTCYFGLFC	M60;M56;M18;M37;M6

[1130]

	AQCVQLHNDILLA	M11;M82	LLNRYFRLTLGVYD	0;M56;M18;M37
1571	WLIVGVALLAVFQSASKIITLKKRW	M60;M26;M61;M35	GYFCTCYFGLFCLLNRYFRLTLGVY	M60;M56;M18;M37;M60;M56;M18;M37
1572	LIVGVALLAVFQSASKIITLKKRWQ	M60;M26;M61;M35	TLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIGP	M4;M13;M12;M16;M19;M1;M3;M6;M15
1573	IVGVALLAVFQSASKIITLKKRWQL	M60;M26;M61;M35	EPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSY	M4;M21;M5;M1;M3;M2;M26;M22;M20
1574	GDCEEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGK	M33;M67;M33;M67	PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYL	M4;M21;M5;M1;M3;M2;M26;M22;M20
1575	NGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD	M78;M24;M38;M61	NLWNTFTRLQSLENVAFNVVNKGHF	M4;M54;M14;M1;M34;M25;M60;M3;M39
1576	FNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGR	M78;M24;M38;M61	LAKRFKESPFELEDFIPMDSTVKNY	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43;M20
1577	DIVVFDEISMATNYDLSVVNARLRA	M50;M18;M25;M33	KRFKESPFELEDFIPMDSTVKNYFI	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43;M20
1578	HLYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVM	M46;M32;M52;M38	AKRFKESPFELEDFIPMDSTVKNYF	M4;M19;M1;M25;M3;M61;M18;M43;M20
1579	IQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLI	M29;M41;M29;M41	CFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDA	M9;M10;M1;M5;M7;M3;M6;M8;M11
1580	NRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANG	M29;M41;M29;M41	LWNTFTRLQSLENVAFNVVNKGHFD	M4;M54;M24;M1;M34;M25;M60;M3;M39
1581	IKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGL	M78;M79;M50;M65	TFTRLQSLENVAFNVVNKGHFDGQQ	M4;M54;M16;M24;M1;M60;M3;M27;M15
1582	FIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNG	M78;M65;M79;M50	FKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKR	M64;M12;M30;M48;M33;M36;M8;M39;M44
1583	FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQ	M50;M18;M24;M31	LYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWK	M4;M54;M24;M19;M60;M25;M3;M9;M23
1584	REGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQII	M50;M18;M24;M31	VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFG	M64;M12;M28;M14;M10;M24;M6;M45;M22
1585	PREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQI	M50;M18;M24;M31	PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF	M64;M12;M28;M14;M10;M24;M6;M45;M22
1586	YKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTT	M41;M67;M41;M67	LPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT	M64;M12;M28;M14;M10;M24;M6;M45;M22
1587	KGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTV	M41;M67;M41;M67	NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWI	M64;M12;M28;M14;M10;M24;M6;M45;M22
1588	AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKF	M50;M65;M27;M70	DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGW	M64;M12;M28;M14;M10;M24;M6;M45;M22

[1131]

1589	GFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFN	M78;M65;M50;M70	RDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILS	M4;M71;M16;M3;M18;M35;M15;M52;M26
1590	IEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGE	M50;M22;M50;M22	SFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNF	M64;M21;M28;M66;M70;M53;M3;M26;M9
1591	PKYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPS	M29;M27;M29;M27	LCEKALKYLPIDKCSRIIPARARVE	M71;M13;M28;M14;M29;M51;M33;M18;M22
1592	VKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQE	M78;M29;M78;M29	CEKALKYLPIDKCSRIIPARARVEC	M71;M13;M28;M14;M29;M51;M33;M18;M22
1593	CVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQ	M78;M29;M78;M29	AGDYILANTCTERLKLFAAETLKAT	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M63;M47
1594	NVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKS	M42;M21;M34;M41	ELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTT	M12;M24;M57;M50;M33;M36;M8;M46;M39
1595	GTAVMSLKEGQINDMILSLLSKGRL	M60;M54;M59;M49	KLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGL	M28;M54;M29;M2;M6;M45;M27;M59;M20
1596	DKSAFVNLKQLPFFYYSDSPCESHG	M60;M32;M41;M54	TLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGT	M13;M12;M16;M14;M5;M6;M18;M17;M15
1597	NKKDWYDFVENPDILRVYANLGERV	M43;M21;M32;M49	KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGK	M11;M70;M78;M65;M2;M79;M51;M67;M82
1598	TLVATAEAELAKNVSLDNVLSTFIS	M29;M73;M29;M73	AIATCDWTNAGDYILANTCTERLKL	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M52;M47
1599	GGDGKMKDLSPRWYFYYLGTGPEAG	M52;M32;M60;M31	IATCDWTNAGDYILANTCTERLKLF	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M52;M47
1600	MVSLLSVLLSMQGAVDINKLCEEML	M69;M67;M69;M67	ATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFA	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M52;M47
1601	EKMVSLLSVLLSMQGAVDINKLCEE	M69;M67;M69;M67	NAIATCDWTNAGDYILANTCTERLK	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M52;M47
1602	KMVSLLSVLLSMQGAVDINKLCEEM	M69;M67;M69;M67	YNLWNTFTRLQSLENVAFNVVNKGH	M4;M54;M14;M1;M34;M25;M60;M42;M39
1603	IIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYR	M27;M24;M27;M24	SLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLEN	M71;M58;M16;M14;M19;M25;M41;M17;M15
1604	IIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLY	M27;M24;M27;M24	GLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKD	M64;M40;M14;M34;M30;M6;M57;M49;M22
1605	SYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQ	M5;M27;M5;M27	IDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYE	M11;M70;M78;M65;M61;M79;M51;M67;M82
1606	MSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCG	M5;M27;M5;M27	VDTVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFK	M21;M28;M16;M7;M38;M50;M63;M17;M35
1607	KSPNFSKLINIIIWFLLLSVCLGSL	M74;M31;M74;M31	PAEIVDTVSALVYDNKLKAH	M12;M28;M16;M7;M38;M50;M17;M35;M59

[1132]

			KDKSA	
1608	LKSPNFSKLINIII WFLLLSVCLGS	M74;M31; M74;M31	VYAADPAMH AASGNLLLDK RTTCFS	M12;M24;M57;M50;M3 3;M8;M46;M39;M9
1609	PVCVETKAIVSTI QRKYKGIKIQEG	M5;M60;M 5;M60	YAADPAMHA ASGNLLLDKR TTCFSV	M12;M24;M57;M50;M3 3;M8;M46;M39;M9
1610	VCVETKAIVSTIQ RKYKGIKIQEGV	M5;M60;M 5;M60	LHSSRLSFKEL LVYAADPAM HAASG	M64;M48;M57;M36;M4 1;M49;M26;M22;M20
1611	CVETKAIVSTIQR KYKGIKIQEGVV	M5;M60;M 5;M60	HSSRLSFKELL VYAADPAMH AASGN	M64;M48;M57;M36;M4 1;M49;M26;M22;M20
1612	MPVCVETKAIVS TIQRKYKGIKIQE	M5;M60;M 5;M60	EVFNATRFAS VYAWNRKRIS NCVAD	M19;M16;M55;M25;M5 3;M2;M74;M27;M20
1613	KEMYLKLRSDVL LPLTQYNRYLAL Y	M53;M61; M53;M61	FNATRFASVY AWNRKRISNC VADYS	M19;M16;M55;M25;M5 3;M2;M74;M27;M20
1614	DKAGQKTYERHS LSHFVNLDNLRA N	M31;M70; M31;M70	VFNATRFASV YAWNRKRISN CVADY	M19;M16;M55;M25;M5 3;M2;M74;M27;M20
1615	DTTSYREAACCH LAKALNDFSNSG S	M78;M79; M78;M79	NATRFASVYA WNRKRISNCV ADYSV	M19;M16;M55;M25;M5 3;M2;M74;M27;M20
1616	SYREAACCHLAK ALNDFSNSGSDV L	M78;M79; M78;M79	LNGNWYDFG DFIQTTPGSGV PVVDS	M4;M40;M9;M58;M16; M34;M8;M15;M11
1617	TTSYREAACCHL AKALNDFSNSGS D	M78;M79; M78;M79	DLNGNWYDF GDFIQTTPGSG VPVVD	M4;M40;M9;M58;M16; M34;M8;M15;M11
1618	YREAACCHLAKA LNDFSNSGSDVL Y	M78;M79; M78;M79	NGNWYDFGD FIQTTPGSGVP VVDSY	M4;M40;M9;M58;M16; M34;M8;M15;M11
1619	AGALNKATNNA MQVESDDYIATN GP	M78;M79; M78;M79	TCCSLSHRFYR LANECAQVLS EMVM	M28;M5;M30;M2;M79; M42;M43;M46;M39
1620	REAACCHLAKAL NDFSNSGSDVLY Q	M78;M79; M78;M79	CSLSHRFYRLA NECAQVLSEM VMCG	M28;M5;M30;M2;M79; M42;M43;M46;M39
1621	AACCHLAKALND FSNSGSDVLYQPP	M78;M79; M78;M79	CCSLSHRFYRL ANECAQVLSE MVMC	M28;M5;M30;M2;M79; M42;M43;M46;M39
1622	TSYREAACCHLA KALNDFSNSGSD V	M78;M79; M78;M79	PPPGDQFKHLI PLMYKGLPWN VVRI	M56;M19;M12;M25;M6 0;M18;M15;M39;M47
1623	EAACCHLAKALN DFSNSGSDVLYQ P	M78;M79; M78;M79	DNQDLNGNW YDFGDFIQTTP GSGVP	M4;M40;M9;M58;M16; M70;M34;M8;M11
1624	SNLLLQYGSFCTQ LNRALTGIAVEQ	M13;M41; M43;M20	SNFRVQPTESI VRFPNITNLCP FGE	M21;M28;M31;M34;M3 0;M48;M41;M26;M22
1625	NLLLQYGSFCTQ LNRALTGIAVEQ D	M13;M41; M43;M20	HTTCCSLSHRF YRLANECAQV LSEM	M28;M5;M60;M30;M2; M79;M43;M42;M39
1626	DVLVRGFGDSVE	M10;M70;	TTCCSLSHRFY	M28;M5;M60;M30;M2;

[1133]

	EVLSEARQHLKDG	M10;M70	RLANECAQVLSEMV	M79;M43;M42;M39
1627	VLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGT	M10;M70;M10;M70	LPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDH	M64;M40;M34;M30;M6;M57;M72;M49;M22
1628	WVPRASANIGCNHTGVVGEGSEGLN	M9;M38;M9;M38	PYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHI	M64;M40;M34;M30;M6;M57;M72;M49;M22
1629	YWVPRASANIGCNHTGVVGEGSEGL	M9;M38;M9;M38	YGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIG	M64;M40;M34;M30;M6;M57;M72;M49;M22
1630	AYWVPRASANIGCNHTGVVGEGSEG	M9;M38;M9;M38	GANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGT	M64;M40;M34;M30;M6;M57;M72;M49;M22
1631	VPRASANIGCNHTGVVGEGSEGLND	M9;M38;M9;M38	RGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPLS	M16;M34;M18;M41;M43;M15;M42;M39;M44
1632	ETLPTEVLTEEVVLKTGDLQPLEQP	M38;M62;M38;M62	GTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPLSA	M16;M34;M18;M41;M43;M15;M42;M39;M44
1633	ARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKL	M38;M62;M38;M62	LVTLAILTALRLCAYCCNIVNVSLV	M54;M16;M60;M25;M63;M41;M17;M46;M39
1634	KQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLR	M38;M62;M38;M62	VTLAILTALRLCAYCCNIVNVSLVK	M54;M16;M60;M25;M63;M41;M17;M46;M39
1635	GETLPTEVLTEEVVLKTGDLQPLEQ	M38;M62;M38;M62	LLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKN	M13;M28;M14;M70;M41;M67;M27;M43;M20
1636	NSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFR	M38;M62;M38;M62	LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT	M13;M28;M14;M70;M41;M67;M27;M43;M20
1637	QARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRK	M38;M62;M38;M62	DYPKCDRAMPNMLRIMASLVLARKH	M21;M12;M30;M69;M41;M46;M39;M22;M23
1638	RSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLD	M38;M62;M38;M62	ILANTCTERLKLFAAETLKATEETF	M64;M40;M21;M48;M63;M49;M26;M22;M23
1639	TLPTEVLTEEVVLKTGDLQPLEQPT	M38;M62;M38;M62	SGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN	M28;M14;M70;M78;M61;M79;M35;M82;M47
1640	NKCAYWVPRASANIGCNHTGVVGEG	M75;M38;M75;M38	FKVSIWNLDYIINLIIKNLSKSLTE	M56;M73;M58;M16;M50;M18;M17;M11;M44
1641	HNKCAYWVPRASANIGCNHTGVVGE	M75;M38;M75;M38	VDGVVQQLPETYFTQSRNLQEFKPR	M71;M32;M54;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1642	KHCLHVVGPNVNKGEDIQLLKSAYE	M60;M77;M60;M77	FLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGK	M28;M66;M78;M65;M2;M79;M33;M26;M82
1643	GEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDC	M23;M20;M23;M20	DSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFL	M4;M58;M16;M55;M53;M59;M17;M52;M47
1644	SGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGD	M23;M20;M23;M20	ATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVL	M16;M55;M25;M53;M2;M74;M67;M27;M20

[1134]

1645	SGHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQL	M77;M37;M77;M37	KLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKT	M56;M73;M53;M44;M17;M35;M52;M11;M47
1646	HNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLLK	M77;M37;M77;M37	DDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFP	M56;M73;M53;M44;M17;M35;M52;M11;M47
1647	GHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLL	M77;M37;M77;M37	LDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTF	M56;M73;M53;M44;M17;M35;M52;M11;M47
1648	IVKTDGTLMIERFVSLAIDAYPLTK	M4;M1;M5;M2;M3	DKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPP	M56;M73;M53;M44;M17;M35;M52;M11;M47
1649	VKTDGTLMIERFVSLAIDAYPLTKH	M4;M1;M5;M2;M3	IKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYK	M56;M73;M53;M44;M17;M35;M52;M11;M47
1650	DIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYPLT	M4;M1;M5;M2;M3	VVQQLPETYFTQSRNLQEFKPRSQM	M71;M75;M32;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1651	NSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFAC	M4;M14;M1;M3;M22	GVVQQLPETYFTQSRNLQEFKPRSQ	M71;M75;M32;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1652	YSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQG	M4;M1;M3;M57;M20	QQLPETYFTQSRNLQEFKPRSQMEI	M71;M75;M32;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1653	VYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQ	M4;M1;M3;M57;M20	VQQLPETYFTQSRNLQEFKPRSQME	M71;M75;M32;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1654	HSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTGNL	M4;M1;M3;M57;M20	QLPETYFTQSRNLQEFKPRSQMEID	M71;M75;M32;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1655	SGDATTAYANSVFNICQAVTANVNA	M4;M1;M29;M3;M39	LPETYFTQSRNLQEFKPRSQMEIDF	M71;M75;M32;M16;M31;M45;M33;M35;M47
1656	SSGDATTAYANSVFNICQAVTANVN	M4;M1;M29;M3;M39	SNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVL	M64;M40;M29;M45;M49;M15;M26;M22;M23
1657	TVDSSQGSEYDYVIFTQTTETAHSC	M4;M3;M51;M22;M23	FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPV	M64;M40;M29;M45;M49;M15;M26;M22;M23
1658	PFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPD	M4;M21;M14;M3;M22	PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN	M64;M40;M29;M45;M49;M15;M26;M22;M23
1659	HPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGV	M4;M21;M3;M6;M22	FFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNP	M64;M40;M29;M45;M49;M15;M26;M22;M23
1660	LYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSM	M4;M6;M3;M26;M59	INASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES	M28;M70;M78;M65;M2;M61;M79;M82;M47
1661	CLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFS	M4;M6;M3;M26;M59	GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNE	M28;M70;M78;M65;M2;M61;M79;M82;M47
1662	GWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPK	M6;M45;M3;M43;M59	IHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG	M75;M58;M24;M16;M5;M6;M41;M17;M82
1663	HNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPK	M6;M45;M3;M43;M59	FVENPDILRVYANLGERVRQA	M64;M11;M21;M32;M48;M41;M49;M46;M22

[1135]

	CD		LLKT	
1664	WHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKC	M6;M45;M3;M43;M59	DFVENPDILRVYANLGERVRQALLK	M64;M11;M21;M32;M48;M41;M49;M46;M22
1665	ADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHV	M21;M3;M6;M33;M22	YDFVENPDILRVYANLGERVRQALL	M64;M11;M21;M32;M48;M41;M49;M46;M22
1666	LADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKH	M21;M3;M6;M33;M22	QAWQPGVAMPNLYKMQRMLLEKCDL	M12;M24;M55;M10;M53;M17;M52;M9;M23
1667	DNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVY	M21;M3;M6;M33;M22	SQAWQPGVAMPNLYKMQRMLLEKCD	M12;M24;M55;M10;M53;M17;M52;M9;M23
1668	PNCVNCLDDRCILHCANFNVLFSTV	M64;M24;M3;M48;M23	LHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKA	M66;M78;M65;M29;M2;M79;M33;M26;M82
1669	IAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE	M58;M78;M3;M79;M39	TFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHD	M40;M34;M30;M41;M42;M27;M43;M39;M11
1670	DCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDT	M3;M41;M43;M42;M39	FSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDF	M40;M34;M30;M41;M42;M27;M43;M39;M11
1671	KDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTD	M3;M41;M43;M42;M39	VAMPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGDS	M12;M55;M53;M17;M35;M52;M9;M47;M23
1672	AVDALCEKALKYLPIDKCSRIIPAR	M71;M1;M51;M18;M22	GVAMPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGD	M12;M55;M53;M17;M35;M52;M9;M47;M23
1673	PPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTGY	M71;M7;M1;M36;M11	TTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPLSAP	M16;M25;M34;M18;M41;M43;M15;M42;M39
1674	ACSHAAVDALCEKALKYLPIDKCSR	M1;M60;M51;M49;M22	YADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLD	M71;M32;M52;M16;M61;M35;M46;M9;M47
1675	HAAVDALCEKALKYLPIDKCSRIIP	M1;M60;M51;M49;M22	DEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEE	M71;M58;M16;M54;M18;M15;M52;M47;M20
1676	SHAAVDALCEKALKYLPIDKCSRII	M1;M60;M51;M49;M22	VGVALLAVFQSASKIITLKKRWQLA	M58;M24;M55;M60;M61;M17;M35;M26;M9
1677	CSHAAVDALCEKALKYLPIDKCSRI	M1;M60;M51;M49;M22	GVALLAVFQSASKIITLKKRWQLAL	M58;M24;M55;M60;M61;M17;M35;M26;M9
1678	AAVDALCEKALKYLPIDKCSRIIPA	M1;M60;M51;M49;M22	YEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLK	M71;M24;M55;M10;M53;M35;M9;M59;M23
1679	YTACSHAAVDALCEKALKYLPIDKC	M1;M60;M51;M67;M49	VDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYP	M4;M9;M10;M1;M5;M2;M3;M6;M8;M11
1680	VYTACSHAAVDALCEKALKYLPIDK	M1;M60;M51;M67;M49	LVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLT	M4;M21;M24;M5;M1;M3;M2;M26;M22;M20
1681	QGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRF	M64;M6;M51;M22;M23	KQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPS	M4;M32;M28;M14;M31;M1;M3;M33;M27;M35
1682	GSEYDYVIFTQTT	M64;M6;M	CPFGEVFNAT	M4;M19;M58;M55;M25;

[1136]

	ETAHSCNVNRFN	51;M22;M59	RFASVYAWNRKRISN	M53;M3;M2;M17;M20
1683	SQGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNR	M4;M64;M51;M22;M23	WNTFTRLQSLENVAFNVVNKGHFDG	M4;M54;M24;M1;M34;M25;M60;M3;M27;M39
1684	KSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG	M53;M36;M17;M46;M44	NTFTRLQSLENVAFNVVNKGHFDGQ	M4;M54;M24;M1;M34;M25;M60;M3;M27;M39
1685	TLKATEETFKLSYGIATVREVLSDR	M12;M6;M44;M33;M59	KSEDAQGMDNLACEDLKPVSEEVVE	M4;M1;M3;M45;M37;M4;M1;M3;M45;M37
1686	ATEETFKLSYGIATVREVLSDRELH	M12;M6;M44;M33;M59	NNCYLATALLTLQQIELKFNPPALQ	M4;M58;M3;M48;M51;M4;M58;M3;M48;M51
1687	KATEETFKLSYGIATVREVLSDREL	M12;M6;M44;M33;M59	VVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVLD	M4;M31;M3;M45;M59;M4;M31;M3;M45;M59
1688	LKATEETFKLSYGIATVREVLSDRE	M12;M6;M44;M33;M59	GGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPV	M4;M3;M45;M42;M59;M4;M3;M45;M42;M59
1689	EETGTLIVNSVLLFLAFVVFLLVTL	M73;M14;M7;M50;M44	YSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPI	M12;M14;M29;M3;M20;M12;M14;M29;M3;M20
1690	LNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSR	M34;M6;M48;M45;M22	ITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKP	M14;M70;M51;M63;M44;M14;M70;M51;M63;M44
1691	ALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILS	M34;M6;M48;M45;M22	KITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKK	M14;M70;M51;M63;M44;M14;M70;M51;M63;M44
1692	FSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV	M30;M36;M63;M67;M22	GTLSYEQFKKGVQIPCTCGKQATKY	M16;M1;M3;M37;M52;M16;M1;M3;M37;M52
1693	NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK	M30;M36;M63;M67;M22	GGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKG	M56;M58;M16;M55;M10;M53;M51;M36;M17;M11
1694	SQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT	M30;M36;M63;M67;M22	LAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWL	M3;M48;M45;M9;M23;M3;M48;M45;M9;M23
1695	QLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEA	M34;M6;M48;M45;M50	AIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLII	M3;M48;M45;M9;M23;M3;M48;M45;M9;M23
1696	LVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDK	M34;M6;M48;M45;M50	GLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMW	M3;M48;M45;M9;M23;M3;M48;M45;M9;M23
1697	KQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVE	M34;M6;M48;M45;M50	AAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLI	M3;M48;M45;M9;M23;M3;M48;M45;M9;M23
1698	VKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV	M34;M6;M48;M45;M50	ACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYID	M28;M3;M6;M50;M20;M28;M3;M6;M50;M20
1699	GPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYP	M14;M29;M6;M18;M39	CVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDI	M28;M3;M6;M50;M20;M28;M3;M6;M50;M20
1700	KGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPY	M14;M29;M6;M18;M39	LLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTE	M4;M77;M54;M60;M3;M4;M77;M54;M60;M3

[1137]

1701	SAQCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQ	M70;M45;M36;M52;M11	ALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYT	M4;M77;M54;M60;M3;M4;M77;M54;M60;M3
1702	QNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYD	M21;M54;M60;M51;M11	LALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIY	M4;M77;M54;M60;M3;M4;M77;M54;M60;M3
1703	NEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK	M70;M61;M51;M67;M17	IKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLY	M32;M28;M3;M6;M20;M32;M28;M3;M6;M20
1704	RLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY	M70;M61;M51;M67;M17	KACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYI	M32;M28;M3;M6;M20;M32;M28;M3;M6;M20
1705	LNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI	M70;M61;M51;M67;M17	GDYILANTCTERLKLFAAETLKATE	M56;M73;M19;M31;M6;M48;M44;M18;M63;M47
1706	AKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW	M70;M61;M51;M67;M17	APHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA	M64;M21;M28;M66;M70;M53;M3;M33;M26;M9
1707	KNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWY	M70;M61;M51;M67;M17	QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTA	M64;M21;M28;M66;M70;M53;M3;M33;M26;M9
1708	VAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWP	M70;M61;M51;M67;M17	SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAP	M64;M21;M28;M66;M70;M53;M3;M33;M26;M9
1709	EVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW	M70;M61;M51;M67;M17	FPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFT	M64;M21;M28;M66;M70;M53;M3;M33;M26;M9
1710	KMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVVR	M21;M70;M45;M36;M11	PQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTT	M64;M21;M28;M66;M70;M53;M3;M33;M26;M9
1711	FYKGVITHDVSSAINRPQIGVVREF	M21;M70;M45;M36;M11	TGYKKPASRELKVTFFPDLNGDVVA	M21;M70;M3;M57;M63;M21;M70;M3;M57;M63
1712	FKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVV	M21;M70;M45;M36;M11	GYKKPASRELKVTFFPDLNGDVVAI	M21;M70;M3;M57;M63;M21;M70;M3;M57;M63
1713	CFKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGV	M21;M70;M45;M36;M11	IVTALRANSAVKLQNNELSPVALRQ	M73;M51;M39;M11;M44;M73;M51;M39;M11;M44
1714	QCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQIG	M21;M70;M45;M36;M11	LIVTALRANSAVKLQNNELSPVALR	M73;M51;M39;M11;M44;M73;M51;M39;M11;M44
1715	MFYKGVITHDVSSAINRPQIGVVRE	M21;M70;M45;M36;M11	PRVFSAVGNICYTPSKLIEYTDFAT	M49;M3;M43;M8;M42;M49;M3;M43;M8;M42
1716	DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ	M70;M61;M79;M51;M67	GDYFVLTSHTVMPLSAPTLVPQEHY	M54;M55;M60;M34;M29;M45;M51;M42;M46;M39
1717	PARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLE	M13;M58;M53;M51;M11	IPRRNVATLQAENVTGLFKDCSKVI	M28;M54;M29;M6;M45;M38;M36;M27;M59;M20
1718	TPSDFVRATATIPIQASLPFGWLIV	M14;M34;M29;M45;M33	GKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTD	M3;M74;M43;M39;M22;M3;M74;M43;M39;M22
1719	CTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNL	M1;M57;M36;M46;M2	YCFLGYFCTCYFGLFCLLNR	M56;M60;M3;M6;M18;M56;M60;M3;M6;M18

	R	0	YFRLT	
1720	ANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARL	M58;M50;M33;M51;M17	CFLGYFCTCYFGLFCLLNRYFRLTL	M56;M60;M3;M6;M18;M56;M60;M3;M6;M18
1721	INANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKA	M58;M50;M33;M51;M17	RRCPAEIVDTVSALVYDNKLKAHKD	M12;M16;M7;M29;M6;M38;M8;M17;M59;M23
1722	GCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWG	M58;M50;M33;M51;M17	WTNAGDYILANTCTERLKLFAAETL	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M8;M52;M47
1723	GGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKW	M58;M50;M33;M51;M17	TCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAA	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M8;M52;M47
1724	NANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKAR	M58;M50;M33;M51;M17	DWTNAGDYILANTCTERLKLFAAET	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M8;M52;M47
1725	CINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGK	M58;M50;M33;M51;M17	CDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAE	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M8;M52;M47
1726	PRRNVATLQAENVTGLFKDCSKVIT	M29;M38;M45;M36;M59	VEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNI	M31;M34;M30;M37;M50;M51;M41;M8;M39;M23
1727	WDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIAKK	M70;M6;M36;M11;M59	FYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPF	M54;M58;M60;M30;M3;M54;M58;M60;M30;M3
1728	MEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNF	M19;M41;M8;M35;M11	LTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWI	M54;M58;M60;M30;M3;M54;M58;M60;M30;M3
1729	DMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMY	M64;M7;M34;M36;M22	TNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWIT	M54;M58;M60;M30;M3;M54;M58;M60;M30;M3
1730	LDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAM	M64;M7;M34;M36;M22	YLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFW	M54;M58;M60;M30;M3;M54;M58;M60;M30;M3
1731	IGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDP	M19;M41;M8;M11;M23	TGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGD	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M44
1732	DKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINR	M13;M70;M45;M36;M52	AEIVDTVSALVYDNKLKAHKDKSAQ	M12;M28;M16;M7;M38;M50;M63;M17;M35;M59
1733	PETTADIVVFDEISMATNYDLSVVN	M55;M7;M48;M33;M49	IVDTVSALVYDNKLKAHKDKSAQCF	M12;M28;M16;M7;M38;M50;M63;M17;M35;M59
1734	DVNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHA	M38;M48;M57;M36;M20	EIVDTVSALVYDNKLKAHKDKSAQC	M12;M28;M16;M7;M38;M50;M63;M17;M35;M59
1735	MPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYI	M12;M16;M58;M17;M8	DKLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTG	M28;M54;M29;M2;M6;M45;M38;M27;M59;M20
1736	VSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFK	M54;M6;M36;M46;M59	LQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLF	M28;M54;M60;M29;M2;M6;M45;M27;M59;M20
1737	KRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCY	M73;M7;M15;M11;M44	YFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPI	M9;M73;M3;M11;M23;M9;M73;M3;M11;M23
1738	RISNCVADYSVL	M73;M7;M	SYFAVHFISNS	M9;M73;M3;M11;M23;

[1138]

[1139]

	YNSASFSTFKCYG	15;M11;M44	WLMWLIINLVQMAP	M9;M73;M3;M11;M23
1739	FIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCL	M73;M48;M44;M11;M47	EIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKY	M11;M70;M78;M65;M2;M61;M79;M51;M67;M82
1740	QGEIKDATPSDFVRATATIPIQASL	M34;M45;M33;M8;M11	YLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPL	M54;M58;M60;M3;M50;M54;M58;M60;M3;M50
1741	TETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILC	M19;M25;M6;M33;M59	YLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFT	M54;M58;M60;M3;M50;M54;M58;M60;M3;M50
1742	ECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPE	M40;M6;M50;M18;M44	LTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLV	M54;M58;M60;M3;M50;M54;M58;M60;M3;M50
1743	QSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAA	M64;M21;M12;M14;M49	IYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMF	M54;M58;M60;M3;M50;M54;M58;M60;M3;M50
1744	LNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ	M28;M14;M70;M67;M20	VIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVM	M54;M58;M60;M3;M50;M54;M58;M60;M3;M50
1745	QLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVK	M28;M14;M70;M67;M20	LYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTP	M54;M58;M60;M3;M50;M54;M58;M60;M3;M50
1746	PVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIA	M58;M70;M33;M63;M44	GRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGT	M77;M54;M70;M60;M3;M77;M54;M70;M60;M3
1747	FLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWIT	M58;M14;M70;M33;M63	SSTCMMCYKRNRATRVECTTIVNGV	M14;M8;M39;M11;M44;M14;M8;M39;M11;M44
1748	EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGD	M73;M70;M48;M41;M44	NSSTCMMCYKRNRATRVECTTIVNG	M14;M8;M39;M11;M44;M14;M8;M39;M11;M44
1749	PRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQT	M19;M70;M78;M25;M2	NVSLVKPSFYVYSRVKNLNSSRVPD	M40;M71;M54;M12;M16;M60;M33;M8;M46;M39
1750	KPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQ	M19;M70;M78;M25;M2	VSLVKPSFYVYSRVKNLNSSRVPDL	M40;M71;M54;M12;M16;M60;M33;M8;M46;M39
1751	AFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQE	M4;M55;M7;M78;M79	CMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRS	M14;M29;M8;M39;M44;M14;M29;M8;M39;M44
1752	PLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFR	M75;M21;M14;M25;M63	STCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVR	M14;M29;M8;M39;M44;M14;M29;M8;M39;M44
1753	DPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNF	M75;M21;M14;M25;M63	MMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSF	M14;M29;M8;M39;M44;M14;M29;M8;M39;M44
1754	LSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV	M75;M21;M14;M25;M63	MCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFY	M14;M29;M8;M39;M44;M14;M29;M8;M39;M44
1755	LDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSN	M75;M21;M14;M25;M63	TCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRR	M14;M29;M8;M39;M44;M14;M29;M8;M39;M44
1756	FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW	M28;M66;M58;M45;M17	EVPANSTVLSFCAFAVDAAKAYKDY	M28;M48;M36;M8;M49;M28;M48;M36;M8;M49

	1757	KNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPIN	M71;M19;M16;M15;M52	ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS	M13;M12;M14;M29;M38;M48;M67;M68;M49;M26
	1758	NLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINL	M71;M19;M16;M15;M52	RMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESK	M13;M56;M58;M16;M55;M10;M53;M51;M17;M11
	1759	FQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEF	M4;M21;M1;M37;M22	TIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFY	M40;M14;M5;M51;M67;M40;M14;M5;M51;M67
	1760	EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESE	M4;M21;M1;M37;M22	STIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYF	M40;M14;M5;M51;M67;M40;M14;M5;M51;M67
	1761	PQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEEL	M29;M6;M41;M8;M59	VVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVECT	M71;M55;M8;M39;M44;M71;M55;M8;M39;M44
	1762	CTVNALPETTADIVVFDEISMATNY	M28;M55;M38;M48;M49	HVVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVEC	M71;M55;M8;M39;M44;M71;M55;M8;M39;M44
	1763	TVNALPETTADIVVFDEISMATNYD	M28;M55;M38;M48;M49	TSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPIT	M10;M36;M35;M39;M44;M10;M36;M35;M39;M44
	1764	FCTVNALPETTADIVVFDEISMATN	M28;M55;M38;M48;M49	VPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPRE	M24;M78;M65;M7;M29;M2;M45;M79;M33;M82
	1765	GPEAGLPYGANKDGIIWVATEGALN	M64;M14;M30;M57;M22	YVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPR	M24;M78;M65;M7;M29;M2;M45;M79;M33;M82
[1140]	1766	EAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTP	M64;M14;M30;M57;M22	GCNSSTCMMCYKRNRATRVECTTIV	M71;M8;M39;M11;M44;M71;M8;M39;M11;M44
	1767	PEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNT	M64;M14;M30;M57;M22	LLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIM	M28;M6;M63;M46;M39;M28;M6;M63;M46;M39
	1768	FLGTCRRCPAEIVDTVSALVYDNKL	M29;M38;M6;M8;M23	LFLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMR	M28;M6;M63;M46;M39;M28;M6;M63;M46;M39
	1769	MFLGTCRRCPAEIVDTVSALVYDNK	M29;M38;M6;M8;M23	FLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRI	M28;M6;M63;M46;M39;M28;M6;M63;M46;M39
	1770	KIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVD	M54;M60;M2;M37;M44	YYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPYPNA	M64;M55;M60;M51;M39;M64;M55;M60;M51;M39
	1771	IADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDT	M54;M60;M2;M37;M44	NYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPYPN	M64;M55;M60;M51;M39;M64;M55;M60;M51;M39
	1772	ETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDD	M54;M14;M29;M26;M39	KKDNSYFTEQPIDLVPNQPYPNASF	M64;M55;M60;M51;M39;M64;M55;M60;M51;M39
	1773	TQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDF	M54;M14;M29;M26;M39	YKKDNSYFTEQPIDLVPNQPYPNAS	M64;M55;M60;M51;M39;M64;M55;M60;M51;M39
	1774	TKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNI	M64;M12;M24;M28;M22	LANTCTERLKLFAAETLKATEETFK	M4;M64;M21;M40;M48;M63;M49;M26;M22;M23
	1775	KRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNII	M64;M12;M24;M28;	ANTCTERLKLFAAETLKATE	M4;M64;M21;M40;M48;M63;M49;M26;M22;M2

[1141]

		M22	ETFKL	3
1776	NKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRN	M64;M30;M6;M72;M22	NTCTERLKLFAAETLKATEETFKLS	M4;M64;M21;M40;M48;M63;M49;M26;M22;M23
1777	KDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNP	M64;M30;M6;M72;M22	CYLATALLTLQQIELKFNPPALQDA	M73;M58;M48;M74;M51;M73;M58;M48;M74;M51
1778	FTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNG	M56;M24;M7;M45;M35	ATALLTLQQIELKFNPPALQDAYYR	M73;M58;M48;M74;M51;M73;M58;M48;M74;M51
1779	TAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTH	M56;M24;M7;M45;M35	YLATALLTLQQIELKFNPPALQDAY	M73;M58;M48;M74;M51;M73;M58;M48;M74;M51
1780	NFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSN	M56;M24;M7;M45;M35	LATALLTLQQIELKFNPPALQDAYY	M73;M58;M48;M74;M51;M73;M58;M48;M74;M51
1781	KNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS	M56;M24;M7;M45;M35	NCYLATALLTLQQIELKFNPPALQD	M73;M58;M48;M74;M51;M73;M58;M48;M74;M51
1782	TTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGT	M56;M24;M7;M45;M35	ALLTLQQIELKFNPPALQDAYYRAR	M73;M58;M48;M74;M51;M73;M58;M48;M74;M51
1783	EKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFV	M56;M24;M7;M45;M35	TALLTLQQIELKFNPPALQDAYYRA	M73;M58;M48;M74;M51;M73;M58;M48;M74;M51
1784	SPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDG	M32;M12;M31;M6;M52	SSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQK	M21;M12;M48;M36;M49;M21;M12;M48;M36;M49
1785	KRDAPAHISTIGVCSMTDIAKKPTE	M66;M70;M6;M63;M59	HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC	M75;M58;M14;M24;M16;M5;M6;M41;M17;M82
1786	RDAPAHISTIGVCSMTDIAKKPTET	M66;M70;M6;M63;M59	WNIGEQKSILSPLYAFASEAARVVR	M6;M48;M45;M49;M22;M6;M48;M45;M49;M22
1787	DAPAHISTIGVCSMTDIAKKPTETI	M66;M70;M6;M63;M59	DPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTE	M56;M73;M14;M53;M44;M17;M35;M52;M11;M47
1788	APAHISTIGVCSMTDIAKKPTETIC	M66;M70;M6;M63;M59	KDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPT	M56;M73;M14;M53;M44;M17;M35;M52;M11;M47
1789	GTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN	M64;M12;M28;M82;M22	QIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQVVN	M19;M12;M78;M33;M8;M19;M12;M78;M33;M8
1790	RTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFN	M73;M1;M6;M22;M59	KDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKD	M56;M73;M14;M53;M44;M41;M35;M52;M11;M47
1791	LTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI	M7;M38;M48;M41;M49	NGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLK	M4;M13;M6;M49;M44;M4;M13;M6;M49;M44
1792	LEAPFLYLYALVYFLQSINFVRIIM	M4;M54;M12;M60;M25	NQDLNGNWYDFGDFIQTTPGSGVPV	M4;M40;M9;M58;M16;M70;M34;M8;M15;M11
1793	GLEAPFLYLYALVYFLQSINFVRII	M4;M54;M12;M60;M25	QDLNGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVV	M4;M40;M9;M58;M16;M70;M34;M8;M15;M11
1794	EAPFLYLYALVY	M4;M54;M	ANSTVLSFCAF	M32;M12;M28;M36;M6

[1142]

	FLQSINFVRIIMR	12;M60;M25	AVDAAKAYKDYLAS	9;M32;M12;M28;M36;M69
1795	TVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT	M70;M34;M6;M63;M59	AQGMDNLACEDLKPVSEEVVENPTI	M4;M1;M45;M37;M49;M4;M1;M45;M37;M49
1796	VVRIKIVQMLSDTLKNLSDRVVFVL	M61;M57;M36;M46;M20	SDDYIATNGPLKVGGSCVLSGHNLA	M14;M10;M29;M11;M44;M14;M10;M29;M11;M44
1797	LPWNVVRIKIVQMLSDTLKNLSDRV	M61;M57;M36;M46;M20	DITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAV	M14;M7;M30;M57;M11;M14;M7;M30;M57;M11
1798	NVVRIKIVQMLSDTLKNLSDRVVFV	M61;M57;M36;M46;M20	TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFG	M21;M31;M34;M30;M48;M50;M41;M26;M39;M22
1799	WNVVRIKIVQMLSDTLKNLSDRVVF	M61;M57;M36;M46;M20	SVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKT	M7;M48;M45;M50;M49;M7;M48;M45;M50;M49
1800	PWNVVRIKIVQMLSDTLKNLSDRVV	M61;M57;M36;M46;M20	REVRTIKVFTTVDNINLHTQVVDMS	M29;M51;M43;M42;M26;M29;M51;M43;M42;M26
1801	TVREVLSDRELHLSWEVGKPRPPLN	M28;M70;M5;M6;M59	YTVELGTEVNEFACVVADAVIKTLQ	M14;M66;M34;M8;M39;M14;M66;M34;M8;M39
1802	ATVREVLSDRELHLSWEVGKPRPPL	M28;M70;M5;M6;M59	DSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERH	M21;M12;M7;M48;M49;M21;M12;M7;M48;M49
1803	VREVLSDRELHLSWEVGKPRPPLNR	M28;M70;M5;M6;M59	LDYIINLIIKNLSKSLTENKYSQLD	M56;M73;M28;M58;M50;M18;M17;M15;M11;M44
1804	VYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTS	M75;M70;M6;M63;M59	NLDYIINLIIKNLSKSLTENKYSQL	M56;M73;M28;M58;M50;M18;M17;M15;M11;M44
1805	PLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDV	M75;M70;M6;M63;M59	YAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNS	M4;M14;M48;M42;M59;M4;M14;M48;M42;M59
1806	DPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPD	M75;M70;M6;M63;M59	GTEVNEFACVVADAVIKTLQPVSEL	M14;M25;M34;M8;M39;M14;M25;M34;M8;M39
1807	YDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSP	M75;M70;M6;M63;M59	LLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIA	M14;M33;M8;M42;M39;M14;M33;M8;M42;M39
1808	PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQ	M73;M44;M67;M11;M47	LTTAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTT	M57;M51;M41;M82;M23;M57;M51;M41;M82;M23
1809	FLVFLGIITTVAAFHQECSLQSCTQ	M30;M29;M6;M22;M59	TTAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTF	M57;M51;M41;M82;M23;M57;M51;M41;M82;M23
1810	LVFLGIITTVAAFHQECSLQSCTQH	M30;M29;M6;M22;M59	RDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDY	M19;M24;M14;M38;M22;M19;M24;M14;M38;M22
1811	PKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAG	M70;M48;M63;M49;M23	DGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYN	M19;M24;M14;M38;M22;M19;M24;M14;M38;M22
1812	ESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD	M64;M5;M2;M48;M82	PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTR	M12;M14;M5;M29;M46;M12;M14;M5;M29;M46

[1143]

1813	QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNAT	M21;M28;M66;M48;M41	KPVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDT	M12;M14;M5;M29;M46;M12;M14;M5;M29;M46
1814	DELTGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWE	M64;M31;M34;M36;M22	NNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMF	M25;M45;M8;M43;M39;M25;M45;M8;M43;M39
1815	RNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEF	M2;M6;M35;M52;M47	YRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLI	M25;M45;M8;M43;M39;M25;M45;M8;M43;M39
1816	LPFFYYSDSPCESHGKQVVSDIDYV	M71;M32;M55;M45;M41	YYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPL	M25;M45;M8;M43;M39;M25;M45;M8;M43;M39
1817	QLPFFYYSDSPCESHGKQVVSDIDY	M71;M32;M55;M45;M41	DYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTP	M25;M45;M8;M43;M39;M25;M45;M8;M43;M39
1818	KQLPFFYYSDSPCESHGKQVVSDID	M71;M32;M55;M45;M41	NDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFT	M25;M45;M8;M43;M39;M25;M45;M8;M43;M39
1819	SELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCD	M58;M14;M55;M53;M17	RSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQ	M25;M45;M8;M43;M39;M25;M45;M8;M43;M39
1820	ESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRC	M58;M14;M55;M53;M17	PASRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKH	M21;M70;M57;M36;M63;M21;M70;M57;M36;M63
1821	NQDVNLHSSRLSFKELLVYAADPAM	M53;M38;M57;M36;M20	PAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREG	M56;M24;M78;M65;M7;M45;M79;M33;M35;M82
1822	VDRYPANSIVCRFDTRVLSNLNLPG	M5;M2;M48;M50;M9	PLNSIIKTIQPRVEKKKLDGFMGRI	M28;M29;M6;M72;M59;M28;M29;M6;M72;M59
1823	PAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGL	M21;M48;M49;M26;M39	FASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVR	M4;M2;M48;M42;M59;M4;M2;M48;M42;M59
1824	AWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLP	M21;M48;M49;M26;M39	ASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRV	M4;M2;M48;M42;M59;M4;M2;M48;M42;M59
1825	TRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKI	M21;M48;M49;M26;M39	TSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEY	M12;M14;M29;M38;M20;M12;M14;M29;M38;M20
1826	RNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKIL	M21;M48;M49;M26;M39	AKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTH	M12;M37;M33;M8;M39;M12;M37;M33;M8;M39
1827	NPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILG	M21;M48;M49;M26;M39	KAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHT	M12;M37;M33;M8;M39;M12;M37;M33;M8;M39
1828	WRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPT	M21;M48;M49;M26;M39	VNEFACVVADAVIKTLQPVSELLTP	M28;M78;M45;M49;M39;M28;M78;M45;M49;M39
1829	TFKVSIWNLDYIINLIIKNLSKSLT	M56;M50;M18;M11;M44	INITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSG	M21;M24;M55;M5;M10;M2;M48;M20;M9;M23
1830	DSATLPKGIMMNVAKYTQLCQYLNT	M73;M58;M78;M11;M44	PYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYV	M12;M14;M5;M34;M46;M12;M14;M5;M34;M46
1831	SATLPKGIMMNVAKYTQLCQYLNT	M73;M58;M78;M11;	NLACEDLKPVSEEVVENPTIQ	M73;M45;M50;M49;M44;M73;M45;M50;M49;M

[1144]

	L	M44	KDVL	44
1832	DGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNR	M54;M60;M37;M57;M44	EDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNV	M73;M45;M50;M49;M44;M73;M45;M50;M49;M44
1833	EISMATNYDLSVVNARLRAKHYVYI	M19;M25;M50;M18;M26	LACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLE	M73;M45;M50;M49;M44;M73;M45;M50;M49;M44
1834	ISMATNYDLSVVNARLRAKHYVYIG	M19;M25;M50;M18;M26	CEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECN	M73;M45;M50;M49;M44;M73;M45;M50;M49;M44
1835	ASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSA	M55;M7;M74;M67;M27	ACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLEC	M73;M45;M50;M49;M44;M73;M45;M50;M49;M44
1836	AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDI	M53;M45;M15;M46;M22	KQIVESCGNFKVTKGKAKKGAWNIG	M19;M25;M41;M8;M23;M19;M25;M41;M8;M23
1837	YNDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKDED	M73;M78;M55;M79;M8	AFKQIVESCGNFKVTKGKAKKGAWN	M19;M25;M41;M8;M23;M19;M25;M41;M8;M23
1838	NYDLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQL	M1;M25;M37;M57;M26	FKQIVESCGNFKVTKGKAKKGAWNI	M19;M25;M41;M8;M23;M19;M25;M41;M8;M23
1839	TNYDLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQ	M1;M25;M37;M57;M26	GVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNSTN	M73;M45;M18;M49;M44;M73;M45;M18;M49;M44
1840	YDLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLP	M1;M25;M37;M57;M26	ASGKPVPYCYDTNVLEGSVAYESLR	M30;M29;M36;M35;M46;M30;M29;M36;M35;M46
1841	GKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNN	M13;M12;M29;M38;M67	EAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGF	M14;M7;M29;M61;M27;M14;M7;M29;M61;M27
1842	KIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNL	M13;M12;M29;M38;M67	AEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQG	M14;M7;M29;M61;M27;M14;M7;M29;M61;M27
1843	VVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCC	M78;M7;M55;M79;M41	AELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFV	M14;M7;M29;M61;M27;M14;M7;M29;M61;M27
1844	TDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTN	M78;M7;M55;M79;M41	YPNMFITREEAIRHVRAWIGFDVEG	M64;M32;M14;M34;M57;M46;M69;M42;M39;M20
1845	VYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCR	M78;M7;M55;M79;M41	QGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEA	M21;M54;M55;M60;M48;M41;M49;M26;M22;M23
1846	DVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNC	M78;M7;M55;M79;M41	VNTFSSTFNVPMEKLKTLVATAEAE	M28;M70;M29;M8;M22;M28;M70;M29;M8;M22
1847	MKFLVFLGIITTVAAFHQECSLQSC	M64;M29;M6;M22;M59	LPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD	M64;M40;M29;M45;M49;M15;M46;M26;M22;M23
1848	SVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAPR	M40;M31;M1;M37;M57	FLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRF	M64;M40;M29;M45;M49;M15;M46;M26;M22;M23
1849	DLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPA	M31;M1;M37;M57;M26	LFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKR	M64;M40;M29;M45;M49;M15;M46;M26;M22;M23
1850	RIVYTACSHAAV	M28;M60;	FSSTFNVPMEK	M28;M81;M29;M6;M22;

[1145]

	DALCEKALKYLPI	M29;M67;M49	LKTLVATAEAELAK	M28;M81;M29;M6;M22
1851	IVYTACSHAAVDALCEKALKYLPID	M28;M60;M29;M67;M49	FTPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKG	M4;M54;M1;M60;M46;M4;M54;M1;M60;M46
1852	LVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKC	M21;M48;M41;M49;M22	EFTPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIK	M4;M54;M1;M60;M46;M4;M54;M1;M60;M46
1853	GLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAK	M21;M48;M41;M49;M22	QKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILAS	M73;M7;M27;M35;M44;M73;M7;M27;M35;M44
1854	DIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD	M4;M73;M55;M78;M79	ISASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRF	M21;M12;M60;M6;M22;M21;M12;M60;M6;M22
1855	MRTFKVSIWNLDYIINLIIKNLSKS	M56;M50;M18;M44;M20	APYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAG	M14;M30;M29;M38;M67;M14;M30;M29;M38;M67
1856	RTFKVSIWNLDYIINLIIKNLSKSL	M56;M50;M18;M44;M20	KDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKK	M14;M30;M29;M38;M67;M14;M30;M29;M38;M67
1857	QKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQS	M54;M55;M46;M26;M39	DAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKA	M14;M30;M29;M38;M67;M14;M30;M29;M38;M67
1858	SRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQY	M10;M50;M18;M9;M44	VEAFEYYHTTDPSFLGRYMSALNHT	M1;M29;M6;M41;M59;M1;M29;M6;M41;M59
1859	IIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVF	M10;M50;M18;M9;M44	SVAYESLRPDTRYVLMDGSIIQFPN	M24;M7;M34;M48;M50;M24;M7;M34;M48;M50
1860	RIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYV	M10;M50;M18;M9;M44	GMDNLACEDLKPVSEEVVENPTIQK	M1;M45;M37;M50;M49;M1;M45;M37;M50;M49
1861	VIPTITQMNLKYAISAKNRARTVAG	M58;M14;M18;M35;M82	AAMQRKLEKMADQAMTQMYKQARSE	M2;M74;M57;M63;M82;M2;M74;M57;M63;M82
1862	NVIPTITQMNLKYAISAKNRARTVA	M58;M14;M18;M35;M82	CTFTRSTNSRIKASMPTTIAKNTVK	M14;M33;M42;M39;M11;M14;M33;M42;M39;M11
1863	CFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQ	M64;M48;M49;M22;M23	LCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKNTV	M14;M33;M42;M39;M11;M14;M33;M42;M39;M11
1864	FNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQN	M64;M48;M49;M22;M23	VLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFP	M14;M81;M1;M38;M62;M14;M81;M1;M38;M62
1865	VAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDF	M73;M25;M29;M6;M59	LYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPS	M14;M81;M1;M38;M62;M14;M81;M1;M38;M62
1866	AALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFA	M73;M25;M29;M6;M59	DVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAF	M14;M81;M1;M38;M62;M14;M81;M1;M38;M62
1867	INLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGIN	M31;M34;M45;M52;M47	YQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSG	M14;M81;M1;M38;M62;M14;M81;M1;M38;M62
1868	DAQPCSDKAYKIEELFYSYATHSDK	M73;M70;M29;M6;M59	QPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGK	M14;M81;M1;M38;M62;M14;M81;M1;M38;M62

[1146]

1869	YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFS	M7;M74;M67;M27;M15	SDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMA	M14;M81;M1;M38;M62;M14;M81;M1;M38;M62
1870	AWNRKRISNCVADYSVLYNSASFST	M7;M74;M67;M27;M15	ATYYLFDESGEFKLASHMYCSFYPP	M16;M36;M15;M52;M23;M16;M36;M15;M52;M23
1871	WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTF	M7;M74;M67;M27;M15	DKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENL	M32;M28;M6;M67;M20;M32;M28;M6;M67;M20
1872	ANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHR	M10;M57;M27;M8;M20	KKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLL	M32;M28;M6;M67;M20;M32;M28;M6;M67;M20
1873	NVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRL	M10;M57;M27;M8;M20	LNRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRS	M4;M29;M6;M69;M20;M4;M29;M6;M69;M20
1874	TANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQH	M10;M57;M27;M8;M20	CLNRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTR	M4;M29;M6;M69;M20;M4;M29;M6;M69;M20
1875	VNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLY	M10;M57;M27;M8;M20	RCLNRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFT	M4;M29;M6;M69;M20;M4;M29;M6;M69;M20
1876	KSAFVNLKQLPFFYYSDSPCESHGK	M32;M54;M60;M45;M41	RLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLL	M31;M6;M43;M8;M42;M31;M6;M43;M8;M42
1877	KQRRPQGLPNNTASWFTALTQHGKE	M40;M28;M70;M29;M38	FRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGL	M31;M6;M43;M8;M42;M31;M6;M43;M8;M42
1878	KRNVIPTITQMNLKYAISAKNRART	M58;M14;M18;M35;M59	YFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQG	M31;M6;M43;M8;M42;M31;M6;M43;M8;M42
1879	DLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQ	M31;M60;M45;M52;M47	SSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNF	M54;M14;M60;M30;M22;M54;M14;M60;M30;M22
1880	LPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT	M31;M60;M45;M52;M47	HSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNN	M54;M14;M60;M30;M22;M54;M14;M60;M30;M22
1881	CGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRAL	M13;M48;M41;M49;M46	SGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFC	M54;M14;M60;M30;M22;M54;M14;M60;M30;M22
1882	ICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRA	M13;M48;M41;M49;M46	FLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYM	M4;M78;M1;M37;M23;M4;M78;M1;M37;M23
1883	VTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQ	M10;M57;M8;M9;M20	LNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMP	M4;M78;M1;M37;M23;M4;M78;M1;M37;M23
1884	LPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSG	M38;M48;M41;M49;M26	VVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHWL	M71;M19;M25;M33;M26;M71;M19;M25;M33;M26
1885	LLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTF	M38;M48;M41;M49;M26	PSARIVYTACSHAAVDALCEKALKY	M64;M21;M28;M5;M60;M29;M38;M67;M17;M49
1886	PLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWT	M38;M48;M41;M49;M26	ESDDYIATNGPLKVGGSCVLSGHNL	M10;M29;M18;M11;M44;M10;M29;M18;M11;M44
1887	PPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGW	M38;M48;M41;M49;	TTLEETKFLTENLLLYIDINGN	M70;M50;M36;M11;M20;M70;M50;M36;M11;M

[1147]

		M26	LHP	20
1888	MWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPE	M64;M40;M16;M30;M15	TTTLEETKFLTENLLLYIDINGNLH	M70;M50;M36;M11;M20;M70;M50;M36;M11;M20
1889	YYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTF	M70;M5;M48;M41;M82	ALKGGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFV	M56;M12;M55;M57;M11;M56;M12;M55;M57;M11
1890	IMMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYN	M78;M34;M48;M41;M49	SNSFDVLKSEDAQGMDNLACEDLKP	M64;M6;M46;M39;M22;M64;M6;M46;M39;M22
1891	GIMMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPY	M78;M34;M48;M41;M49	NSFDVLKSEDAQGMDNLACEDLKPV	M64;M6;M46;M39;M22;M64;M6;M46;M39;M22
1892	MMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNM	M78;M34;M48;M41;M49	VVTTKIALKGGKIVNNWLKQLIKVT	M12;M55;M57;M11;M20;M12;M55;M57;M11;M20
1893	PHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI	M28;M66;M70;M33;M26	VTTKIALKGGKIVNNWLKQLIKVTL	M12;M55;M57;M11;M20;M12;M55;M57;M11;M20
1894	VTIAEILLIIMRTFKVSIWNLDYII	M1;M5;M61;M37;M20	SMDNSPNLAWPLIVTALRANSAVKL	M73;M60;M18;M39;M44;M73;M60;M18;M39;M44
1895	TIAEILLIIMRTFKVSIWNLDYIIN	M1;M5;M61;M37;M20	ISMDNSPNLAWPLIVTALRANSAVK	M73;M60;M18;M39;M44;M73;M60;M18;M39;M44
1896	FQVTIAEILLIIMRTFKVSIWNLDY	M1;M5;M61;M37;M20	LMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLV	M5;M6;M72;M11;M20;M5;M6;M72;M11;M20
1897	IAEILLIIMRTFKVSIWNLDYIINL	M1;M5;M61;M37;M20	SFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCDT	M41;M42;M8;M43;M39;M41;M42;M8;M43;M39
1898	QVTIAEILLIIMRTFKVSIWNLDYI	M1;M5;M61;M37;M20	SEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVL	M34;M2;M48;M42;M59;M34;M2;M48;M42;M59
1899	WQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSH	M50;M18;M8;M49;M23	SSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFI	M24;M55;M48;M41;M35;M24;M55;M48;M41;M35
1900	KRWQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVY	M50;M18;M8;M49;M23	SPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIE	M24;M55;M48;M41;M35;M24;M55;M48;M41;M35
1901	RWQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYS	M50;M18;M8;M49;M23	KLKDCVMYASAVVLLILMTARTVYD	M75;M12;M33;M46;M39;M75;M12;M33;M46;M39
1902	QLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHL	M50;M18;M8;M49;M23	LLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVL	M32;M6;M72;M11;M59;M32;M6;M72;M11;M59
1903	ASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNV	M64;M40;M16;M30;M42	GIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYS	M71;M16;M6;M62;M59;M71;M16;M6;M62;M59
1904	NSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAE	M5;M6;M37;M17;M59	IVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSH	M71;M16;M6;M62;M59;M71;M16;M6;M62;M59
1905	NGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFL	M4;M58;M53;M17;M47	GGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEY	M71;M16;M6;M62;M59;M71;M16;M6;M62;M59
1906	LKLRGTAVMSLK	M54;M60;	LKVDTANPKT	M40;M77;M14;M34;M2

[1148]

	EGQINDMILSLLS	M6;M49;M59	PKYKFVRIQPGQTFS	9;M40;M77;M14;M34;M29
1907	KLRGTAVMSLKEGQINDMILSLLSK	M54;M60;M6;M49;M59	KTTEVVGDIILKPANNSLKITEEVG	M19;M58;M34;M53;M26;M19;M58;M34;M53;M26
1908	LRGTAVMSLKEGQINDMILSLLSKG	M54;M60;M6;M49;M59	VKTTEVVGDIILKPANNSLKITEEV	M19;M58;M34;M53;M26;M19;M58;M34;M53;M26
1909	RGTAVMSLKEGQINDMILSLLSKGR	M54;M60;M6;M49;M59	KVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKH	M32;M1;M34;M18;M39;M32;M1;M34;M18;M39
1910	EEAIRHVRAWIGFDVEGCHATREAV	M32;M48;M57;M69;M20	TNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDGS	M19;M34;M50;M18;M46;M19;M34;M50;M18;M46
1911	TKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT	M75;M21;M25;M8;M23	LLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQ	M54;M60;M45;M67;M49;M54;M60;M45;M67;M49
1912	ETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQP	M75;M21;M25;M8;M23	SVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRAT	M54;M60;M45;M67;M49;M54;M60;M45;M67;M49
1913	VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQ	M78;M65;M2;M79;M82	LSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRA	M54;M60;M45;M67;M49;M54;M60;M45;M67;M49
1914	VVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL	M78;M65;M2;M79;M82	VLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATL	M54;M60;M45;M67;M49;M54;M60;M45;M67;M49
1915	KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG	M40;M71;M16;M15;M52	DCVMYASAVVLLILMTARTVYDDGA	M75;M32;M12;M46;M39;M75;M32;M12;M46;M39
1916	TECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIA	M13;M48;M41;M49;M43	KDCVMYASAVVLLILMTARTVYDDG	M75;M32;M12;M46;M39;M75;M32;M12;M46;M39
1917	LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY	M54;M6;M43;M42;M59	HNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLL	M32;M58;M53;M36;M68;M32;M58;M53;M36;M68
1918	LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKI	M54;M6;M43;M42;M59	NDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLS	M32;M58;M53;M36;M68;M32;M58;M53;M36;M68
1919	DLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFK	M54;M6;M43;M42;M59	IDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCAN	M31;M63;M43;M42;M39;M31;M63;M43;M42;M39
1920	EGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIY	M54;M6;M43;M42;M59	DHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCAND	M31;M63;M43;M42;M39;M31;M63;M43;M42;M39
1921	FLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDG	M54;M6;M43;M42;M59	HPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDP	M31;M63;M43;M42;M39;M31;M63;M43;M42;M39
1922	MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYF	M54;M6;M43;M42;M59	HIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCA	M31;M63;M43;M42;M39;M31;M63;M43;M42;M39
1923	DAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQK	M21;M70;M48;M50;M27	DIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPR	M8;M15;M52;M11;M47;M8;M15;M52;M11;M47
1924	MKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGA	M32;M31;M6;M68;M52	VLSTFISAARQGFVDSDVETKDVVE	M16;M70;M33;M18;M63;M16;M70;M33;M18;M63

[1149]

1925	KDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGAN	M32;M31;M6;M68;M52	NVLSTFISAARQGFVDSDVETKDVV	M16;M70;M33;M18;M63;M16;M70;M33;M18;M63
1926	KMKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYG	M32;M31;M6;M68;M52	AGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGE	M71;M6;M62;M22;M59;M71;M6;M62;M22;M59
1927	GKMKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPY	M32;M31;M6;M68;M52	KLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGKI	M64;M40;M29;M2;M22;M64;M40;M29;M2;M22
1928	DLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANK	M32;M31;M6;M68;M52	TCATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVN	M64;M40;M29;M2;M22;M64;M40;M29;M2;M22
1929	SEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDL	M64;M5;M48;M82;M20	ATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNNW	M64;M40;M29;M2;M22;M64;M40;M29;M2;M22
1930	QSLENVAFNVVNKGHFDGQQGEVPV	M71;M24;M16;M27;M15	FKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGK	M64;M40;M29;M2;M22;M64;M40;M29;M2;M22
1931	LQSLENVAFNVVNKGHFDGQQGEVP	M71;M24;M16;M27;M15	CATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNN	M64;M40;M29;M2;M22;M64;M40;M29;M2;M22
1932	SHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGSL	M28;M79;M42;M43;M46	LTCATTRQVVNVVTTKIALKGGKIV	M64;M40;M29;M2;M22;M64;M40;M29;M2;M22
1933	GCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRL	M32;M48;M50;M68;M26	VEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNEC	M58;M29;M6;M68;M26;M58;M29;M6;M68;M26
1934	HEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRI	M40;M30;M41;M42;M11	EKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECN	M58;M29;M6;M68;M26;M58;M29;M6;M68;M26
1935	EETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRID	M40;M30;M41;M42;M11	KKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQM	M58;M29;M6;M68;M26;M58;M29;M6;M68;M26
1936	SLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANEC	M81;M5;M60;M2;M79	KKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQ	M58;M29;M6;M68;M26;M58;M29;M6;M68;M26
1937	LVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECA	M81;M5;M60;M2;M79	AQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQL	M32;M1;M37;M72;M68;M32;M1;M37;M72;M68
1938	FFKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTMA	M71;M24;M55;M10;M26	NAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQ	M32;M1;M37;M72;M68;M32;M1;M37;M72;M68
1939	FKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTMAD	M71;M24;M55;M10;M26	EYYHTTDPSFLGRYMSALNHTKKWK	M66;M1;M25;M37;M33;M66;M1;M25;M37;M33
1940	FRIDGDMVPHISRQRLTKYTMADLV	M71;M24;M55;M10;M26	DAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWS	M78;M45;M79;M49;M82;M78;M45;M79;M49;M82
1941	RIDGDMVPHISRQRLTKYTMADLVY	M71;M24;M55;M10;M26	ADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEW	M78;M45;M79;M49;M82;M78;M45;M79;M49;M82
1942	DFFKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTM	M71;M24;M55;M10;M26	VADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDE	M78;M45;M79;M49;M82;M78;M45;M79;M49;M82
1943	KFRIDGDMVPHISRQRLTKYTMADL	M71;M24;M55;M10;	WEIQQVVDADSKIVQLSEISM	M64;M54;M7;M60;M22;M64;M54;M7;M60;M22

		M26	DNSP	
1944	RIMASLVLARKH TTCCSLSHRFYRL	M81;M5;M 60;M2;M35	KFKEGVEFLR DGWEIVKFIST CACE	M4;M74;M49;M22;M20; M4;M74;M49;M22;M20
1945	IMASLVLARKHT TCCSLSHRFYRLA	M81;M5;M 60;M2;M35	PSVEQRKQDD KKIKACVEEV TTTLE	M28;M65;M60;M74;M6 7;M28;M65;M60;M74;M 67
1946	LRIMASLVLARK HTTCCSLSHRFYR	M81;M5;M 60;M2;M35	HVMSKHTDFS SEIIGYKAIDG GVTR	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1947	ASLVLARKHTTC CSLSHRFYRLANE	M81;M5;M 60;M2;M35	MSKHTDFSSEI IGYKAIDGGVT RDI	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1948	MASLVLARKHTT CCSLSHRFYRLA N	M81;M5;M 60;M2;M35	DFSSEIIGYKAI DGGVTRDIAS TDT	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1949	YVRNLQHRLYEC LYRNRDVDTDFV N	M2;M37;M 35;M52;M4 7	TDFSSEIIGYK AIDGGVTRDIA STD	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1950	KYVRNLQHRLYE CLYRNRDVDTDF V	M2;M37;M 35;M52;M4 7	SKHTDFSSEIIG YKAIDGGVTR DIA	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1951	DKYVRNLQHRLY ECLYRNRDVDTD F	M2;M37;M 35;M52;M4 7	VMSKHTDFSS EIIGYKAIDGG VTRD	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1952	CSNLLLQYGSFCT QLNRALTGIAVE	M13;M48; M41;M43; M20	FSSEIIGYKAID GGVTRDIAST DTC	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1953	FLAFVVFLLVTLA ILTALRLCAYCC	M54;M60; M25;M46; M39	HTDFSSEIIGY KAIDGGVTRDI AST	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1954	LLFLAFVVFLLVT LAILTALRLCAY	M54;M60; M25;M46; M39	KHTDFSSEIIG YKAIDGGVTR DIAS	M53;M48;M41;M43;M2 6;M53;M48;M41;M43;M 26
1955	LFLAFVVFLLVTL AILTALRLCAYC	M54;M60; M25;M46; M39	GSVAYESLRP DTRYVLMDGS IIQFP	M24;M7;M34;M50;M18; M24;M7;M34;M50;M18
1956	NARLRAKHYVYI GDPAQLPAPRTLL	M40;M31; M30;M37; M57	EGSVAYESLRP DTRYVLMDGS IIQF	M24;M7;M34;M50;M18; M24;M7;M34;M50;M18
1957	VIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKL	M80;M38; M33;M67; M62	CYFGLFCLLN RYFRLTLGVY DYLVS	M56;M14;M60;M37;M1 8;M56;M14;M60;M37;M 18
1958	RGDEVRQIAPGQ TGKIADYNYKLP D	M80;M38; M33;M67; M62	FCTCYFGLFCL LNRYFRLTLG VYDY	M56;M14;M60;M37;M1 8;M56;M14;M60;M37;M 18
1959	FVIRGDEVRQIAP GQTGKIADYNYK	M80;M38; M33;M67; M62	YFGLFCLLNR YFRLTLGVYD YLVST	M56;M14;M60;M37;M1 8;M56;M14;M60;M37;M 18
1960	IRGDEVRQIAPGQ TGKIADYNYKLP	M80;M38; M33;M67; M62	FGLFCLLNRYF RLTLGVYDYL VSTQ	M56;M14;M60;M37;M1 8;M56;M14;M60;M37;M 18
1961	TLLPAADLDDFS KQLQQSMSSADS T	M71;M32; M58;M55; M53	TCYFGLFCLLN RYFRLTLGVY DYLV	M56;M14;M60;M37;M1 8;M56;M14;M60;M37;M 18
1962	LLPAADLDDFSK	M71;M32;	CTCYFGLFCLL	M56;M14;M60;M37;M1

[1150]

[1151]

	QLQQSMSSADSTQ	M58;M55;M53	NRYFRLTLGVYDYL	8;M56;M14;M60;M37;M18
1963	VTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADS	M71;M32;M58;M55;M53	ARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQ	M24;M1;M37;M41;M20;M24;M1;M37;M41;M20
1964	RLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIR	M34;M29;M49;M46;M22	SVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMV	M54;M58;M60;M48;M50;M54;M58;M60;M48;M50
1965	LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA	M34;M29;M49;M46;M22	YSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWM	M54;M58;M60;M48;M50;M54;M58;M60;M48;M50
1966	DRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEI	M34;M29;M49;M46;M22	KGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSA	M56;M7;M50;M52;M26;M56;M7;M50;M52;M26
1967	DFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVV	M71;M57;M18;M15;M35	GSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSAS	M56;M7;M50;M52;M26;M56;M7;M50;M52;M26
1968	YDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTIT	M71;M55;M10;M53;M9	NTKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAK	M56;M7;M50;M52;M26;M56;M7;M50;M52;M26
1969	NSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVV	M40;M64;M29;M79;M22	TKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKS	M56;M7;M50;M52;M26;M56;M7;M50;M52;M26
1970	FNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDV	M40;M64;M29;M79;M22	VAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFG	M60;M6;M62;M22;M59;M60;M6;M62;M22;M59
1971	QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQD	M40;M64;M29;M79;M22	DVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTL	M1;M53;M74;M37;M42;M1;M53;M74;M37;M42
1972	NQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQ	M40;M64;M29;M79;M22	ADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDT	M1;M53;M74;M37;M42;M1;M53;M74;M37;M42
1973	PVPEVKILNNLGVDIAANTVIWDYK	M11;M54;M57;M27;M9	VRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAIT	M54;M24;M34;M2;M9;M54;M24;M34;M2;M9
1974	NPDILRVYANLGERVRQALLKTVQF	M21;M32;M22;M49;M11	LFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQ	M58;M5;M2;M27;M15;M58;M5;M2;M27;M15
1975	KWYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSK	M64;M40;M57;M22;M23	DCVSFCYMHHMELPTGVHAGTDLEG	M28;M18;M17;M43;M52;M28;M18;M17;M43;M52
1976	LQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALD	M58;M24;M49;M15;M11	YDCVSFCYMHHMELPTGVHAGTDLE	M28;M18;M17;M43;M52;M28;M18;M17;M43;M52
1977	VSDIDYVPLKSATCITRCNLGGAVC	M34;M18;M43;M42;M39	NVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSE	M56;M55;M43;M42;M39;M56;M55;M43;M42;M39
1978	FAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVD	M21;M5;M29;M38;M17	YIICISTKHFYWFFSNYLKRRVVFN	M24;M7;M50;M18;M23;M24;M7;M50;M18;M23
1979	AFELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVD	M54;M66;M74;M49;M9	VEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSDART	M13;M28;M66;M74;M15;M13;M28;M66;M74;M15
1980	FELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDI	M54;M66;M74;M49;M9	VLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLH	M54;M34;M30;M82;M11;M54;M34;M30;M82;M11

[1152]

1981	TLPKGIMMNVAKYTQLCQYLNTLTL	M73;M58;M78;M34;M11	VVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQL	M54;M34;M30;M82;M11;M54;M34;M30;M82;M11
1982	DSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLK	M71;M58;M34;M18;M20	VGDIILKPANNSLKITEEVGHTDLM	M28;M58;M34;M53;M26;M28;M58;M34;M53;M26
1983	VLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGR	M58;M53;M50;M17;M15	ARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKV	M5;M2;M52;M47;M20;M5;M2;M52;M47;M20
1984	SVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITG	M58;M53;M50;M17;M15	TIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNADIV	M38;M8;M9;M47;M23;M38;M8;M9;M47;M23
1985	ISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLI	M58;M53;M50;M17;M15	EVNSFSGYLKLTDNVYIKNADIVEE	M38;M8;M9;M47;M23;M38;M8;M9;M47;M23
1986	SSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLIT	M58;M53;M50;M17;M15	IEVNSFSGYLKLTDNVYIKNADIVE	M38;M8;M9;M47;M23;M38;M8;M9;M47;M23
1987	AISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRL	M58;M53;M50;M17;M15	TLQQIELKFNPPALQDAYYRARAGE	M75;M73;M58;M48;M74;M75;M73;M58;M48;M74
1988	IVVFDEISMATNYDLSVVNARLRAK	M25;M50;M18;M33;M26	LTLQQIELKFNPPALQDAYYRARAG	M75;M73;M58;M48;M74;M75;M73;M58;M48;M74
1989	VFDEISMATNYDLSVVNARLRAKHY	M25;M50;M18;M33;M26	GVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALR	M58;M16;M53;M67;M17;M58;M16;M53;M67;M17
1990	VVFDEISMATNYDLSVVNARLRAKH	M25;M50;M18;M33;M26	KDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFI	M13;M28;M66;M74;M9;M13;M28;M66;M74;M9
1991	CDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVN	M56;M73;M58;M50;M11	GTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKR	M13;M28;M66;M74;M9;M13;M28;M66;M74;M9
1992	DGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNL	M56;M73;M58;M50;M11	DGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIK	M13;M28;M66;M74;M9;M13;M28;M66;M74;M9
1993	LSNLNLPGCDGGSLYVNKHAFHTPA	M56;M73;M58;M50;M11	ARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQ	M13;M28;M24;M74;M9;M13;M28;M24;M74;M9
1994	SNLNLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAF	M56;M73;M58;M50;M11	RQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQP	M13;M28;M24;M74;M9;M13;M28;M24;M74;M9
1995	EGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIIT	M24;M31;M50;M18;M35	EARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLE	M13;M28;M24;M74;M9;M13;M28;M24;M74;M9
1996	YGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVL	M58;M78;M65;M79;M50	EVVLKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQ	M32;M28;M74;M33;M68;M32;M28;M74;M33;M68
1997	QYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTV	M58;M78;M65;M79;M50	VVLKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQR	M32;M28;M74;M33;M68;M32;M28;M74;M33;M68
1998	KQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLT	M58;M78;M65;M79;M50	SEVVLKKLKKSLNVAKSEFDRDAAM	M32;M28;M74;M33;M68;M32;M28;M74;M33;M68
1999	ARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQV	M5;M60;M79;M43;M4	VLKKLKKSLNVAKSEFDRDA	M32;M28;M74;M33;M68;M32;M28;M74;M33;M

[1153]

	L	2	AMQRK	68
2000	FHLYLQYIRKLH DELTGHMLDMYS V	M32;M52; M38;M46; M9	KLKKSLNVAK SEFDRDAAMQ RKLEK	M32;M28;M50;M33;M6 8;M32;M28;M50;M33;M 68
2001	VFHLYLQYIRKL HDELTGHMLDM YS	M32;M52; M38;M46; M9	NIVTRCLNRV CTNYMPYFFT LLLQL	M64;M6;M37;M69;M20; M64;M6;M37;M69;M20
2002	FDGRVDGQVDLF RNARNGVLITEGS	M10;M33; M41;M43; M42	TTTNIVTRCLN RVCTNYMPYF FTLL	M64;M6;M37;M69;M20; M64;M6;M37;M69;M20
2003	VDGQVDLFRNAR NGVLITEGSVKGL	M10;M33; M41;M43; M42	IVTRCLNRVCT NYMPYFFTLL LQLC	M64;M6;M37;M69;M20; M64;M6;M37;M69;M20
2004	RVDGQVDLFRNA RNGVLITEGSVK G	M10;M33; M41;M43; M42	TNIVTRCLNRV CTNYMPYFFT LLLQ	M64;M6;M37;M69;M20; M64;M6;M37;M69;M20
2005	DGRVDGQVDLFR NARNGVLITEGS V	M10;M33; M41;M43; M42	TTNIVTRCLNR VCTNYMPYFF TLLL	M64;M6;M37;M69;M20; M64;M6;M37;M69;M20
2006	GRVDGQVDLFRN ARNGVLITEGSV K	M10;M33; M41;M43; M42	KGTHHWLLLT ILTSLLVLVQS TQWS	M52;M42;M43;M46;M3 9;M52;M42;M43;M46;M 39
2007	SINFVRIIMRLWL CWKCRSKNPLLY	M75;M24; M76;M9;M 23	GTHHWLLLTI LTSLLVLVQST QWSL	M52;M42;M43;M46;M3 9;M52;M42;M43;M46;M 39
2008	QSINFVRIIMRLW LCWKCRSKNPLL	M75;M24; M76;M9;M 23	TFFPDLNGDV VAIDYKHYTP SFKKG	M7;M60;M37;M69;M82; M7;M60;M37;M69;M82
2009	FNKKDWYDFVE NPDILRVYANLG ER	M21;M32; M43;M49; M42	PDLNGDVVAI DYKHYTPSFK KGAKL	M7;M60;M37;M69;M82; M7;M60;M37;M69;M82
2010	THWFVTQRNFYE PQIITTDNTFVSG	M64;M5;M 79;M9;M23	FPDLNGDVVA IDYKHYTPSFK KGAK	M7;M60;M37;M69;M82; M7;M60;M37;M69;M82
2011	YDHVISTSHKLVL SVNPYVCNAPGC	M64;M24; M10;M9;M 23	DLNGDVVAID YKHYTPSFKK GAKLL	M7;M60;M37;M69;M82; M7;M60;M37;M69;M82
2012	CYDHVISTSHKLV LSVNPYVCNAPG	M64;M24; M10;M9;M 23	FFPDLNGDVV AIDYKHYTPSF KKGA	M7;M60;M37;M69;M82; M7;M60;M37;M69;M82
2013	RRPFLCCKCCYD HVISTSHKLVLSV	M32;M24; M10;M9;M 23	LNGDVVAIDY KHYTPSFKKG AKLLH	M7;M60;M37;M69;M82; M7;M60;M37;M69;M82
2014	IRRPFLCCKCCYD HVISTSHKLVLS	M32;M24; M10;M9;M 23	VAYFNMVYM PASWVMRIMT WLDMVD	M52;M83;M15;M46;M3 9;M52;M83;M15;M46;M 39
2015	YFLQSINFVRIIMR LWLCWKCRSKN	M75;M24; M10;M9;M 23	AYFNMVYMP ASWVMRIMT WLDMVDT	M52;M83;M15;M46;M3 9;M52;M83;M15;M46;M 39
2016	DDIVKTDGTLMIE RFVSLAIDAYPL	M4;M10;M 1;M5;M2;M 3	VSSFLEMKSE KQVEQKIAEIP KEEV	M31;M25;M34;M74;M3 9;M31;M25;M34;M74;M 39
2017	SANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGN F	M4;M1;M3; M57;M36; M20	YNRYLALYNK YKYFSGAMDT TSYRE	M66;M31;M55;M67;M2 0;M66;M31;M55;M67;M 20
2018	ANNCTFEYVSQP	M4;M1;M3;	QYNRYLALYN	M66;M31;M55;M67;M2

[1154]

	FLMDLEGKQGNFK	M57;M36;M20	KYKYFSGAMDTTSYR	0;M66;M31;M55;M67;M20
2019	SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN	M4;M1;M3;M57;M36;M20	GRWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNL	M34;M33;M43;M42;M39;M34;M33;M43;M42;M39
2020	PRTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTI	M4;M13;M16;M1;M3;M6	RWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLL	M34;M33;M43;M42;M39;M34;M33;M43;M42;M39
2021	AQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCR	M4;M58;M1;M29;M3;M6	KGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPL	M32;M28;M60;M38;M68;M32;M28;M60;M38;M68
2022	QLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRL	M4;M58;M1;M29;M3;M6	NKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAP	M32;M28;M60;M38;M68;M32;M28;M60;M38;M68
2023	WHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTG	M4;M1;M3;M57;M43;M20	VQSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVE	M40;M56;M54;M29;M22;M40;M56;M54;M29;M22
2024	YACWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWG	M4;M1;M3;M57;M43;M20	SKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESS	M40;M56;M54;M29;M22;M40;M56;M54;M29;M22
2025	CWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFT	M4;M1;M3;M57;M43;M20	QSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVES	M40;M56;M54;M29;M22;M40;M56;M54;M29;M22
2026	HHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTGN	M4;M1;M3;M57;M43;M20	KGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFT	M40;M31;M30;M43;M42;M40;M31;M30;M43;M42
2027	ACWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGF	M4;M1;M3;M57;M43;M20	GFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTL	M40;M31;M30;M43;M42;M40;M31;M30;M43;M42
2028	VDSSQGSEYDYVIFTQTTETAHSCN	M4;M64;M3;M51;M22;M23	FCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLK	M40;M31;M30;M43;M42;M40;M31;M30;M43;M42
2029	SSQGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVN	M4;M64;M3;M51;M22;M23	PKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGF	M40;M31;M30;M43;M42;M40;M31;M30;M43;M42
2030	DSSQGSEYDYVIFTQTTETAHSCNV	M4;M64;M3;M51;M22;M23	CDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKN	M40;M31;M30;M43;M42;M40;M31;M30;M43;M42
2031	FHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDG	M4;M21;M14;M3;M6;M22	SWLMWLIINLVQMAPISAMVRMYIF	M9;M73;M55;M50;M11;M9;M73;M55;M50;M11
2032	KWADNNCYLATALLTLQQIELKFNP	M4;M51;M3;M4;M51;M3	LTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKV	M58;M16;M78;M53;M17;M58;M16;M78;M53;M17
2033	WADNNCYLATALLTLQQIELKFNPP	M4;M51;M3;M4;M51;M3	VLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRK	M58;M16;M78;M53;M17;M58;M16;M78;M53;M17
2034	DNNCYLATALLTLQQIELKFNPPAL	M4;M51;M3;M4;M51;M3	HVVGPNVNKGEDIQLLKSAYENFNQ	M77;M32;M28;M60;M68;M77;M32;M28;M60;M68
2035	SIKWADNNCYLATALLTLQQIELKF	M4;M51;M3;M4;M51;M3	TQYNRYLALYNKYKYFSGAMDTTSY	M31;M55;M67;M27;M20;M31;M55;M67;M27;M20
2036	ADNNCYLATALLTLQQIELKFNPPA	M4;M51;M3;M4;M51;M3	LTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDTTS	M55;M67;M27;M42;M20;M55;M67;M27;M42;M20

[1155]

2037	IKWADNNCYLATALLTLQQIELKFN	M4;M51;M3;M4;M51;M3	YHNESGLKTILRKGGRTIAFGGCVF	M13;M58;M16;M53;M17;M13;M58;M16;M53;M17
2038	ITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRK	M4;M58;M3;M2;M17;M20	LAEYHNESGLKTILRKGGRTIAFGG	M13;M58;M16;M53;M17;M13;M58;M16;M53;M17
2039	PLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVK	M4;M21;M3;M6;M33;M22	AEYHNESGLKTILRKGGRTIAFGGC	M13;M58;M16;M53;M17;M13;M58;M16;M53;M17
2040	YRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMM	M4;M71;M6;M3;M26;M59	EYHNESGLKTILRKGGRTIAFGGCV	M13;M58;M16;M53;M17;M13;M58;M16;M53;M17
2041	RNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMI	M4;M71;M6;M3;M26;M59	MWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFAS	M9;M73;M55;M11;M23;M9;M73;M55;M11;M23
2042	ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGV	M73;M7;M3;M15;M11;M44	QTMLFTMLRKLDNDALNNIINNARD	M16;M43;M15;M52;M9;M16;M43;M15;M52;M9
2043	FFSNYLKRRVVFNGVSFSTFEEAAL	M4;M3;M6;M4;M3;M6	MQTMLFTMLRKLDNDALNNIINNAR	M16;M43;M15;M52;M9;M16;M43;M15;M52;M9
2044	FSNYLKRRVVFNGVSFSTFEEAALC	M4;M3;M6;M4;M3;M6	PYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGG	M29;M38;M61;M67;M27;M29;M38;M61;M67;M27
2045	NCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSP	M73;M3;M41;M15;M11;M44	YIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGT	M29;M38;M61;M67;M27;M29;M38;M61;M67;M27
2046	SNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS	M73;M3;M41;M15;M11;M44	TGTGQAITVTPEANMDQESFGGASC	M24;M78;M34;M29;M49;M24;M78;M34;M29;M49
2047	CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPT	M73;M3;M41;M15;M11;M44	DSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGACI	M53;M74;M15;M52;M11;M53;M74;M15;M52;M11
2048	VLKSEDAQGMDNLACEDLKPVSEEV	M1;M3;M37;M1;M3;M37	LFDESGEFKLASHMYCSFYPPDEDE	M16;M20;M15;M52;M23;M16;M20;M15;M52;M23
2049	LTGYKKPASRELKVTFFPDLNGDVV	M57;M63;M3;M57;M63;M3	FDESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEE	M16;M20;M15;M52;M23;M16;M20;M15;M52;M23
2050	TSKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLM	M32;M6;M3;M18;M43;M59	YLFDESGEFKLASHMYCSFYPPDED	M16;M20;M15;M52;M23;M16;M20;M15;M52;M23
2051	YVLPNDDTLRVEAFEYYHTTDPSFL	M41;M3;M6;M41;M3;M6	YYLFDESGEFKLASHMYCSFYPPDE	M16;M20;M15;M52;M23;M16;M20;M15;M52;M23
2052	VLPNDDTLRVEAFEYYHTTDPSFLG	M41;M3;M6;M41;M3;M6	FLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTS	M24;M5;M25;M74;M33;M24;M5;M25;M74;M33
2053	GHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELSR	M51;M63;M44;M51;M63;M44	LGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSI	M24;M5;M25;M74;M33;M24;M5;M25;M74;M33
2054	DIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTD	M58;M78;M65;M10;M3;M79	VVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLN	M40;M29;M41;M15;M47;M40;M29;M41;M15;M47
2055	GDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLT	M58;M78;M65;M10;	VDYGARFYFYTSKTTVASLIN	M40;M29;M41;M15;M47;M40;M29;M41;M15;M

[1156]

		M3;M79	TLND	47
2056	LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLL	M58;M78;M65;M10;M3;M79	DYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDL	M40;M29;M41;M15;M47;M40;M29;M41;M15;M47
2057	DKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDA	M52;M3;M16;M52;M3;M16	EGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINT	M40;M29;M41;M15;M47;M40;M29;M41;M15;M47
2058	ATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLN	M55;M54;M3;M55;M54;M3	GVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTL	M40;M29;M41;M15;M47;M40;M29;M41;M15;M47
2059	NDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITI	M30;M3;M58;M30;M3;M58	QEAYEQAVANGDSEVVLKKLKKSLN	M13;M55;M53;M33;M59;M13;M55;M53;M33;M59
2060	MFLARGIVFMCVEYCPIFFITGNTL	M22;M3;M20;M22;M3;M20	KMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQES	M24;M78;M34;M29;M9;M24;M78;M34;M29;M9
2061	PDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRL	M28;M14;M70;M80;M45;M47	CDTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKR	M31;M70;M57;M35;M20;M31;M70;M57;M35;M20
2062	VDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNE	M28;M14;M70;M80;M45;M47	VNCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQF	M31;M70;M57;M35;M20;M31;M70;M57;M35;M20
2063	DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLN	M28;M14;M70;M80;M45;M47	NCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQFK	M31;M70;M57;M35;M20;M31;M70;M57;M35;M20
2064	SPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDR	M28;M14;M70;M80;M45;M47	MSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWAD	M54;M24;M5;M60;M74;M54;M24;M5;M60;M74
2065	EDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDND	M52;M3;M62;M52;M3;M62	YMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWA	M54;M24;M5;M60;M74;M54;M24;M5;M60;M74
2066	EEVTTTLEETKFLTENLLLYIDING	M50;M3;M20;M50;M3;M20	SALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADN	M54;M24;M5;M60;M74;M54;M24;M5;M60;M74
2067	QLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLV	M9;M3;M23;M9;M3;M23	DVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPI	M16;M37;M69;M27;M82;M16;M37;M69;M27;M82
2068	LFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQ	M9;M3;M23;M9;M3;M23	VVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIV	M16;M37;M69;M27;M82;M16;M37;M69;M27;M82
2069	FFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQM	M9;M3;M23;M9;M3;M23	NGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHK	M16;M60;M37;M69;M82;M16;M60;M37;M69;M82
2070	MQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINL	M9;M3;M23;M9;M3;M23	ASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGY	M40;M64;M21;M22;M23;M40;M64;M21;M22;M23
2071	FSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMA	M9;M3;M23;M9;M3;M23	FDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKK	M40;M64;M21;M22;M23;M40;M64;M21;M22;M23
2072	CIPYNSVTSSIVITSGDGTTSPISE	M12;M14;M29;M45;M62;M43	DNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKP	M40;M64;M21;M22;M23;M40;M64;M21;M22;M23
2073	PDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVT	M4;M1;M29;M6;M67;M72	SFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYK	M40;M64;M21;M22;M23;M40;M64;M21;M22;M23
2074	NCTFEYVSQPFL	M4;M1;M5	PEEHFIETISLA	M64;M40;M32;M29;M6

[1157]

	MDLEGKQGNFKNL	7;M36;M46;M20	GSYKDWSYSGQST	8;M64;M40;M32;M29;M68
2075	LTSHTVMPLSAPTLVPQEHYVRITG	M28;M54;M51;M69;M46;M39	LKPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEI	M61;M57;M27;M9;M20;M61;M57;M27;M9;M20
2076	TSHTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGL	M28;M54;M51;M69;M46;M39	KLKPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWE	M61;M57;M27;M9;M20;M61;M57;M27;M9;M20
2077	LWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITG	M58;M14;M70;M33;M63;M44	TAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSL	M56;M54;M24;M5;M9;M56;M54;M24;M5;M9
2078	WLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGG	M58;M14;M70;M33;M63;M44	ETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYS	M56;M54;M24;M5;M9;M56;M54;M24;M5;M9
2079	WPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAI	M58;M14;M70;M33;M63;M44	GQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTP	M64;M21;M58;M22;M23;M64;M21;M58;M22;M23
2080	LLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGI	M58;M14;M70;M33;M63;M44	GKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCRE	M64;M74;M83;M27;M22;M64;M74;M83;M27;M22
2081	LWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIA	M58;M14;M70;M33;M63;M44	AKNTVKSVGKFCLEASFNYLKSPNF	M24;M25;M43;M42;M9;M24;M25;M43;M42;M9
2082	VFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQF	M51;M67;M6;M51;M67;M6	IAKNTVKSVGKFCLEASFNYLKSPN	M24;M25;M43;M42;M9;M24;M25;M43;M42;M9
2083	FTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQFG	M51;M67;M6;M51;M67;M6	SAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVL	M24;M42;M43;M52;M9;M24;M42;M43;M52;M9
2084	IKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQ	M51;M67;M6;M51;M67;M6	DYDCVSFCYMHHMELPTGVHAGTDL	M18;M43;M17;M52;M9;M18;M43;M17;M52;M9
2085	TTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGP	M51;M67;M6;M51;M67;M6	SWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDC	M64;M75;M70;M83;M22;M64;M75;M70;M83;M22
2086	TVDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPT	M51;M67;M6;M51;M67;M6	VMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVM	M64;M75;M70;M83;M22;M64;M75;M70;M83;M22
2087	KVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQ	M51;M67;M6;M51;M67;M6	WVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCV	M64;M75;M70;M83;M22;M64;M75;M70;M83;M22
2088	APFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRL	M4;M19;M54;M12;M60;M25	IVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGG	M56;M73;M18;M11;M23;M56;M73;M18;M11;M23
2089	LSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAE	M34;M6;M45;M48;M50;M17	DIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHG	M56;M73;M18;M11;M23;M56;M73;M18;M11;M23
2090	VNALPETTADIVVFDEISMATNYDL	M28;M55;M7;M38;M48;M49	GLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTNN	M78;M65;M34;M82;M9;M78;M65;M34;M82;M9
2091	SETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQ	M75;M21;M14;M25;M63;M8	VKSREETGLLMPLKAPKEIIFLEGE	M54;M31;M60;M38;M27;M54;M31;M60;M38;M27
2092	QNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVRIQ	M51;M7;M77;M51;M7;M77	SREETGLLMPLKAPKEIIFLEGETL	M54;M31;M60;M38;M27;M54;M31;M60;M38;M27

2093	GHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKF	M51;M7;M77;M51;M7;M77	EETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPT	M54;M31;M60;M38;M27;M54;M31;M60;M38;M27
2094	MQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVRI	M51;M7;M77;M51;M7;M77	REETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLP	M54;M31;M60;M38;M27;M54;M31;M60;M38;M27
2095	NCVLKLKVDTANPKTPKYKFVRIQP	M51;M7;M77;M51;M7;M77	KSREETGLLMPLKAPKEIIFLEGET	M54;M31;M60;M38;M27;M54;M31;M60;M38;M27
2096	SMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVR	M51;M7;M77;M51;M7;M77	PTEVLTEEVVLKTGDLQPLEQPTSE	M58;M60;M38;M17;M62;M58;M60;M38;M17;M62
2097	HSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFV	M51;M7;M77;M51;M7;M77	SEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDF	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
2098	IGHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYK	M51;M7;M77;M51;M7;M77	EGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVG	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
2099	TDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKA	M36;M12;M48;M36;M12;M48	VVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNIN	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
2100	DQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAG	M36;M12;M48;M36;M12;M48	EGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFK	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9

[1158]

[1159] 表2Aii.肽和等位基因

	第 1 组	第 1 组
	肽	等位基因
1	GEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIV	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
2	VGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINI	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
3	GSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGD	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
4	TGVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVN	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
5	GVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNI	M24;M10;M61;M27;M9;M24;M10;M61;M27;M9
6	AVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLV	M34;M42;M43;M52;M9;M34;M42;M43;M52;M9
7	KRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQS	M34;M42;M43;M52;M9;M34;M42;M43;M52;M9
8	VKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQ	M34;M42;M43;M52;M9;M34;M42;M43;M52;M9
9	VYMPASWVMRIMTWLD	M32;M70;M83;M15;M52;M32;M70;M83;M15;M52

[1160]

[1161]

	MVDTSLSGF	
10	MVYMPASW VMRIMTWL DMVDTSLSG	M32;M70;M83;M15;M52;M32;M70;M83;M15;M52
11	NMVYMPAS WVMRIMTW LDMVDTSLS	M32;M70;M83;M15;M52;M32;M70;M83;M15;M52
12	LDMCASLKE LLQNGMNG RTILGSAL	M56;M24;M60;M50;M18;M56;M24;M60;M50;M18
13	GGRFVLALL SDLQDLKW ARFPKSDG	M77;M32;M54;M70;M60;M77;M32;M54;M70;M60
14	PISAMVRMY IFFASFYYV WKSYVHV	M24;M20;M35;M9;M23;M24;M20;M35;M9;M23
15	ISAMVRMYI FFASFYYVW KSYVHVV	M24;M20;M35;M9;M23;M24;M20;M35;M9;M23
16	QTGIAVLDM CASLKELLQ NGMNGRT	M32;M24;M10;M60;M59;M32;M24;M10;M60;M59
17	TGIAVLDMC ASLKELLQN GMNGRTI	M32;M24;M10;M60;M59;M32;M24;M10;M60;M59
18	SAQTGIAVL DMCASLKEL LQNGMNG	M32;M24;M10;M60;M59;M32;M24;M10;M60;M59
19	AQTGIAVLD MCASLKELL QNGMNGR	M32;M24;M10;M60;M59;M32;M24;M10;M60;M59
20	LSAQTGIAV LDMCASLKE LLQNGMN	M32;M24;M10;M60;M59;M32;M24;M10;M60;M59
21	KGLDYKAF KQIVESCGN FKVTKGKA	M37;M42;M52;M47;M23;M37;M42;M52;M47;M23
22	VKGLDYKA FKQIVESCG NFKVTKGK	M37;M42;M52;M47;M23;M37;M42;M52;M47;M23
23	LKLRSDVLL PLTQYNRYL ALYNKYK	M53;M61;M69;M27;M20;M53;M61;M69;M27;M20
24	LRSDVLLPL TQYNRYLAL YNKYKYF	M53;M61;M69;M27;M20;M53;M61;M69;M27;M20
25	KLRSDVLLP LTQYNRYLA LYNKYKY	M53;M61;M69;M27;M20;M53;M61;M69;M27;M20
26	FVDDIVKTD GTLMIERFV SLAIDAY	M4;M9;M10;M1;M5;M7;M2;M3;M6;M8;M11
27	LTKGTLEPE YFNSVCRLM KTIGPDM	M4;M13;M12;M14;M16;M19;M1;M3;M18;M17;M15
28	KGTLEPEYF	M4;M13;M12;M14;M16;M19;M3;M6;M18;M17;M15

[1162]

	NSVCRLMKTIGPDMFL	
29	QIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK	M4;M32;M28;M14;M31;M1;M29;M3;M33;M27;M35
30	IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKP	M4;M32;M28;M14;M31;M1;M29;M3;M33;M27;M35
31	GTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLG	M13;M12;M14;M16;M19;M5;M3;M6;M18;M17;M15
32	FTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFP	M31;M1;M34;M30;M3;M37;M50;M41;M8;M39;M23
33	KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVR	M31;M1;M34;M30;M3;M37;M50;M41;M8;M39;M23
34	SFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF	M31;M1;M34;M30;M3;M37;M50;M41;M8;M39;M23
35	SFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDK	M64;M12;M30;M48;M57;M33;M36;M8;M39;M44;M20
36	MAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKM	M13;M56;M58;M16;M55;M10;M53;M51;M36;M17;M11
37	NGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGK	M13;M56;M58;M16;M55;M10;M53;M51;M36;M17;M11
38	AGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMS	M13;M56;M58;M16;M55;M10;M53;M51;M36;M17;M11
39	GNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSG	M13;M56;M58;M16;M55;M10;M53;M51;M36;M17;M11
40	EKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNIT	M31;M34;M30;M48;M37;M50;M51;M41;M8;M39;M23
41	RCPAEIVDTVSALVYDNKLKAHKDK	M12;M28;M16;M7;M29;M6;M38;M8;M17;M59;M23
42	TNAGDYILANTCTERLKLFAAETLK	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M63;M8;M52;M47
43	NAGDYILANTCTERLKLFAAETLKA	M56;M73;M19;M31;M6;M44;M18;M63;M8;M52;M47
44	SSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNL	M64;M30;M48;M57;M36;M41;M49;M26;M22;M44;M20
45	PLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYT	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44
46	VFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDY	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44

[1163]

47	RNYVFTGYR VTKNSKVQI GEYTFEK	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44
48	NRNYVFTGY RVTKNSKVQ IGEYTFE	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44
49	YVFTGYRVT KNSKVQIGE YTFEKGD	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44
50	LNRNYVFTG YRVTKNSKV QIGEYTF	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44
51	FTGYRVTKN SKVQIGEYT FEKGDYG	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44
52	NYVFTGYRV TKNSKVQIG EYTFEKG	M40;M14;M31;M24;M41;M8;M43;M42;M39;M9;M44
53	WVYKQFDT YNLWNTFTR LQSLENVA	M71;M58;M14;M16;M19;M25;M34;M53;M17;M15;M39
54	VYKQFDTY NLWNTFTRL QSLENVAF	M71;M58;M14;M16;M19;M25;M34;M53;M17;M15;M39
55	EIPRRNVAT LQAENVTGL FKDCSKV	M28;M54;M29;M6;M45;M38;M27;M46;M39;M59;M20
56	LVKPSFYVY SRVKNLNSS RVPDLLV	M40;M71;M12;M54;M16;M60;M38;M33;M8;M46;M39
57	SLVKPSFYV YSRVKNLNS SRVPDLL	M40;M71;M12;M54;M16;M60;M38;M33;M8;M46;M39
58	DYNYKLPD DFTGCVIAW NSNNLDSK	M13;M32;M12;M14;M29;M38;M48;M67;M68;M49;M26
59	IPKDMTYRR LISMMGFKM NYQVNGY	M40;M58;M16;M25;M30;M44;M46;M43;M42;M39;M47
60	IKPVPEVKIL NNLGVDIAA NTVIWD	M11;M9;M54;M60;M48;M57;M27;M43;M42;M22;M44
61	NIKPVPEVKI LNNLGVDIA ANTVIW	M11;M9;M54;M60;M48;M57;M27;M43;M42;M22;M44
62	KRNIKPVPE VKILNNLGV DIAANTV	M11;M9;M54;M60;M48;M57;M27;M43;M42;M22;M44
63	RNIKPVPEV KILNNLGVD IAANTVI	M11;M9;M54;M60;M48;M57;M27;M43;M42;M22;M44
64	NFKDQVILL NKHIDAYKT FPPTEPK	M56;M73;M14;M53;M44;M41;M17;M35;M52;M11;M47
65	FKDQVILLN KHIDAYKTF	M56;M73;M14;M53;M44;M41;M17;M35;M52;M11;M47

[1164]

	PPTEPKK	
66	PNFKDQVIL LNKHIDAYK TFPPTEP	M56;M73;M14;M53;M44;M41;M17;M35;M52;M11;M47
67	GLALYYPSA RIVYTACSH AAVDALC	M64;M21;M28;M14;M5;M29;M38;M17;M49;M46;M22
68	KVSIWNLDY IINLIIKNLSK SLTEN	M56;M73;M28;M58;M16;M50;M18;M17;M15;M11;M44
69	WNLDYIINLI IKNLSKSLTE NKYSQ	M56;M73;M28;M58;M16;M50;M18;M17;M15;M11;M44
70	IWNLDYIINL IIKNLSKSLT ENKYS	M56;M73;M28;M58;M16;M50;M18;M17;M15;M11;M44
71	VSIWNLDYII NLIIKNLSKS LTENK	M56;M73;M28;M58;M16;M50;M18;M17;M15;M11;M44
72	SIWNLDYIIN LIIKNLSKSL TENKY	M56;M73;M28;M58;M16;M50;M18;M17;M15;M11;M44
73	NMFITREEAI RHVRAWIGF DVEGCH	M64;M32;M14;M34;M48;M57;M46;M69;M42;M39;M20
74	PNMFITREE AIRHVRAWI GFDVEGC	M64;M32;M14;M34;M48;M57;M46;M69;M42;M39;M20
75	FITREEAIRH VRAWIGFDV EGCHAT	M64;M32;M14;M34;M48;M57;M46;M69;M42;M39;M20
76	ITREEAIRHV RAWIGFDVE GCHATR	M64;M32;M14;M34;M48;M57;M46;M69;M42;M39;M20
77	MFITREEAIR HVRAWIGFD VEGCHA	M64;M32;M14;M34;M48;M57;M46;M69;M42;M39;M20
78	AKRNIKPVP EVKILNNLG VDIAANT	M9;M54;M66;M60;M48;M57;M27;M43;M42;M22;M44
79	ADSNGTITV EELKKLLEQ WNLVIGF	M4;M56;M58;M16;M55;M53;M6;M59;M17;M52;M47
80	PDDFTGCVI AWNSNNLD SKVGGNYN	M13;M32;M56;M12;M55;M48;M50;M67;M68;M49;M26
81	ITRFQTLLAL HRSYLTPGD SSSGWT	M23;M21;M24;M70;M55;M5;M10;M2;M48;M9;M20
82	NITRFQTLLA LHRSYLTPG DSSSGW	M23;M21;M24;M70;M55;M5;M10;M2;M48;M9;M20
83	KLNVGDYF VLTSHTVMP LSAPTLVP	M16;M55;M25;M34;M29;M18;M41;M43;M15;M42;M39
84	TTYKLNVGD	M16;M55;M25;M34;M29;M18;M41;M43;M15;M42;M39

[1165]

	YFVLTSHTV MPLSAPT	
85	YKLNVGDY FVLTSHTVM PLSAPTLV	M16;M55;M25;M34;M29;M18;M41;M43;M15;M42;M39
86	TYKLNVGD YFVLTSHTV MPLSAPTL	M16;M55;M25;M34;M29;M18;M41;M43;M15;M42;M39
87	SQGLVASIK NFKSVLYYQ NNVFMSE	M21;M54;M55;M60;M48;M41;M68;M49;M26;M22;M23
88	ASQGLVASI KNFKSVLYY QNNVFMS	M21;M54;M55;M60;M48;M41;M68;M49;M26;M22;M23
89	STYASQGLV ASIKNFKSV LYYQNNV	M64;M21;M54;M55;M60;M48;M68;M49;M26;M22;M23
90	YASQGLVAS IKNFKSVLY YQNNVFM	M64;M21;M54;M55;M60;M48;M68;M49;M26;M22;M23
91	TYASQGLVA SIKNFKSVL YYQNNVF	M64;M21;M54;M55;M60;M48;M68;M49;M26;M22;M23
92	WQPGVAMP NLYKMQRM LLEKCDLQN	M12;M24;M55;M10;M53;M17;M35;M52;M9;M47;M23
93	AWQPGVAM PNLYKMQR MLLEKCDLQ	M12;M24;M55;M10;M53;M17;M35;M52;M9;M47;M23
94	QPGVAMPN LYKMQRML LEKCDLQNY	M12;M24;M55;M10;M53;M17;M35;M52;M9;M47;M23
95	PGVAMPNL YKMQRMLL EKCDLQNY G	M12;M24;M55;M10;M53;M17;M35;M52;M9;M47;M23
96	TKGTLEPEY FNSVCRLMK TIGPDMF	M4;M13;M12;M14;M16;M19;M1;M3;M6;M18;M17;M15
97	LLTKGTLEP EYFNSVCRL MKTIGPD	M4;M13;M12;M14;M16;M19;M1;M3;M6;M18;M17;M15
98	YKTPPIKDF GGFNFSQILP DPSKPS	M4;M32;M28;M14;M31;M1;M34;M29;M3;M33;M27;M35
99	KTPPIKDFG GFNFSQILPD PSKPSK	M4;M32;M28;M14;M31;M1;M34;M29;M3;M33;M27;M35
100	TVEKGIYQT SNFRVQPTE SIVRFPN	M31;M1;M34;M30;M3;M37;M50;M51;M41;M8;M39;M23
101	SKCVCSVID LLLDDFVEII KSQDLS	M4;M52;M14;M16;M3;M48;M18;M8;M43;M15;M35;M47
102	KCVCSVIDL LLDDFVEIIK	M4;M52;M14;M16;M3;M48;M18;M8;M43;M15;M35;M47

[1166]

	SQDLSV	
103	CVCSVIDLL LDDFVEIIKS QDLSVV	M4;M52;M14;M16;M3;M48;M18;M8;M43;M15;M35;M47
104	SEDAQGMD NLACEDLKP VSEEVVEN	M4;M1;M3;M45;M37;M49;M4;M1;M3;M45;M37;M49
105	EDAQGMDN LACEDLKPV SEEVVENP	M4;M1;M3;M45;M37;M49;M4;M1;M3;M45;M37;M49
106	DAQGMDNL ACEDLKPVS EEVVENPT	M4;M1;M3;M45;M37;M49;M4;M1;M3;M45;M37;M49
107	YMGTLSYEQ FKKGVQIPC TCGKQAT	M4;M16;M1;M3;M37;M52;M4;M16;M1;M3;M37;M52
108	MYMGTLSY EQFKKGVQI PCTCGKQA	M4;M16;M1;M3;M37;M52;M4;M16;M1;M3;M37;M52
109	VMYMGTLS YEQFKKGV QIPCTCGKQ	M4;M16;M1;M3;M37;M52;M4;M16;M1;M3;M37;M52
110	MGTLSYEQF KKGVQIPCT CGKQATK	M4;M16;M1;M3;M37;M52;M4;M16;M1;M3;M37;M52
111	VQLTSQWLT NIFGTVYEK LKPVLDW	M4;M28;M31;M3;M45;M59;M4;M28;M31;M3;M45;M59
112	QLTSQWLTN IFGTVYEKL KPVLDWL	M4;M28;M31;M3;M45;M59;M4;M28;M31;M3;M45;M59
113	NICYTPSKLI EYTDFATSA CVLAAE	M4;M3;M48;M63;M41;M49;M4;M3;M48;M63;M41;M49
114	KKPASRELK VTFFPDLNG DVVAIDY	M21;M70;M3;M57;M36;M63;M21;M70;M3;M57;M36;M63
115	YKKPASREL KVTFFPDLN GDVVAID	M21;M70;M3;M57;M36;M63;M21;M70;M3;M57;M36;M63
116	KPASRELKV TFFPDLNGD VVAIDYK	M21;M70;M3;M57;M36;M63;M21;M70;M3;M57;M36;M63
117	SGVVTTVMF LARGIVFMC VEYCPIF	M12;M14;M29;M3;M22;M20;M12;M14;M29;M3;M22;M20
118	VLALLSDLQ DLKWARFP KSDGTGTI	M4;M77;M54;M70;M60;M3;M4;M77;M54;M70;M60;M3
119	RFVLALLSD LQDLKWAR FPKSDGTG	M4;M77;M54;M70;M60;M3;M4;M77;M54;M70;M60;M3
120	FVLALLSDL QDLKWARF PKSDGTGT	M4;M77;M54;M70;M60;M3;M4;M77;M54;M70;M60;M3
121	WPLIVTALR	M73;M60;M51;M39;M11;M44;M73;M60;M51;M39;M11;M44

[1167]

	ANSAVKLQ NNELSPVA	
122	PLIVTALRA NSAVKLQN NELSPVAL	M73;M60;M51;M39;M11;M44;M73;M60;M51;M39;M11;M44
123	AWPLIVTAL RANSAVKLQ NNELSPV	M73;M60;M51;M39;M11;M44;M73;M60;M51;M39;M11;M44
124	CSVIDLLLD DFVEIIKSQD LSVVSK	M4;M52;M14;M16;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47
125	TSLEIPRRNV ATLQAENVT GLFKDC	M28;M54;M60;M29;M2;M6;M45;M27;M46;M39;M59;M20
126	FTSLEIPRRN VATLQAENV TGLFKD	M28;M54;M60;M29;M2;M6;M45;M27;M46;M39;M59;M20
127	QFTSLEIPRR NVATLQAEN VTGLFK	M28;M54;M60;M29;M2;M6;M45;M27;M46;M39;M59;M20
128	SLEIPRRNVA TLQAENVTG LFKDCS	M28;M54;M60;M29;M2;M6;M45;M27;M46;M39;M59;M20
129	GGFNFSQILP DPSKPSKRSF IEDLL	M32;M14;M31;M7;M34;M29;M30;M33;M36;M27;M35;M22
130	FLGYFCTCY FGLFCLLNR YFRLTLG	M56;M60;M3;M6;M37;M18;M56;M60;M3;M6;M37;M18
131	LGYFCTCYF GLFCLLNRY FRLTLGV	M56;M60;M3;M6;M37;M18;M56;M60;M3;M6;M37;M18
132	IKDFGGFNFS QILPDPSKPS KRSFI	M32;M28;M14;M31;M34;M29;M30;M33;M36;M27;M35;M22
133	PIKDFGGFNF SQILPDPSKP SKRSF	M32;M28;M14;M31;M34;M29;M30;M33;M36;M27;M35;M22
134	SILSPLYAFA SEAARVVRS IFSRTL	M14;M6;M48;M45;M49;M22;M14;M6;M48;M45;M49;M22
135	CNSSTCMM CYKRNRATR VECTTIVN	M71;M14;M8;M39;M11;M44;M71;M14;M8;M39;M11;M44
136	YNYKLPDDF TGCVIAWNS NNLDSKV	M13;M32;M12;M14;M55;M29;M38;M48;M67;M68;M49;M26
137	SPLYAFASE AARVVRSIF SRTLETA	M14;M6;M48;M45;M49;M59;M14;M6;M48;M45;M49;M59
138	FAVHFISNS WLMWLIINL VQMAPIS	M11;M73;M3;M50;M9;M23;M11;M73;M3;M50;M9;M23
139	YYTSNPTTF HLDGEVITF DNLKTLL	M7;M48;M45;M50;M36;M49;M7;M48;M45;M50;M36;M49

[1168]

140	VYYTSNPTT FHLDGEVITF DNLKTL	M7;M48;M45;M50;M36;M49;M7;M48;M45;M50;M36;M49
141	LPKEITVATS RTLSYYKLG ASQRVA	M64;M56;M12;M70;M29;M6;M48;M33;M49;M46;M22;M23
142	DGCNSSTCM MCYKRNRA TRVECTTI	M71;M55;M8;M39;M11;M44;M71;M55;M8;M39;M11;M44
143	VDGCNSSTC MMCYKRNR ATRVECTT	M71;M55;M8;M39;M11;M44;M71;M55;M8;M39;M11;M44
144	LLLDDFVEII KSQDLSVVS KVVKVT	M4;M52;M16;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47;M23
145	LLDDFVEIIK SQDLSVVSK VVKVTI	M4;M52;M16;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47;M23
146	DLLLDDFVE IIKSQDLSVV SKVVKV	M4;M52;M16;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47;M23
147	KNNLPFKLT CATTRQVVN VVTTKIA	M21;M12;M19;M2;M33;M8;M21;M12;M19;M2;M33;M8
148	NNLPFKLTC ATTRQVVN VVTTKIAL	M21;M12;M19;M2;M33;M8;M21;M12;M19;M2;M33;M8
149	NSTVLSFCA FAVDAAKA YKDYLASG	M32;M12;M28;M48;M36;M69;M32;M12;M28;M48;M36;M69
150	LYAFASEAA RVVRSIFSRT LETAQN	M4;M14;M6;M48;M42;M59;M4;M14;M6;M48;M42;M59
151	KPPPGDQFK HLIPLMYKG LPWNVVR	M56;M19;M12;M16;M54;M25;M34;M60;M18;M15;M39;M47
152	ALYYPSARI VYTACSHAA VDALCEK	M64;M21;M28;M14;M5;M29;M38;M67;M17;M49;M46;M22
153	YYPSARIVY TACSHAAVD ALCEKAL	M64;M21;M28;M14;M5;M29;M38;M67;M17;M49;M46;M22
154	LALYYPSAR IVYTACSHA AVDALCE	M64;M21;M28;M14;M5;M29;M38;M67;M17;M49;M46;M22
155	LYYPSARIV YTACSHAAV DALCEKA	M64;M21;M28;M14;M5;M29;M38;M67;M17;M49;M46;M22
156	FNGECPNFV FPLNSIIKTIQ PRVEK	M28;M19;M6;M61;M50;M72;M28;M19;M6;M61;M50;M72
157	TNNAMQVE SDDYIATNG PLKVGGSC	M19;M10;M29;M18;M11;M44;M19;M10;M29;M18;M11;M44
158	VLGSLAATV RLQAGNATE	M16;M55;M10;M53;M51;M17;M16;M55;M10;M53;M51;M17

[1169]

	VPANSTV	
159	MVLGSLAAT VRLQAGNA TEVPANST	M16;M55;M10;M53;M51;M17;M16;M55;M10;M53;M51;M17
160	RSAAKKNNL PFKLTCATT RQVVNVV	M19;M12;M78;M25;M33;M8;M19;M12;M78;M25;M33;M8
161	IRSAAKKNN LPFKLTCAT TRQVVNV	M19;M12;M78;M25;M33;M8;M19;M12;M78;M25;M33;M8
162	EQKSILSPLY AFASEAARV VRSIFS	M21;M6;M48;M45;M49;M22;M21;M6;M48;M45;M49;M22
163	NIGEQKSILS PLYAFASEA ARVVRS	M21;M6;M48;M45;M49;M22;M21;M6;M48;M45;M49;M22
164	IGEQKSILSP LYAFASEAA RVVRSI	M21;M6;M48;M45;M49;M22;M21;M6;M48;M45;M49;M22
165	GEQKSILSPL YAFASEAAR VVRSIF	M21;M6;M48;M45;M49;M22;M21;M6;M48;M45;M49;M22
166	NLKTLLSLR EVRTIKVFTT VDNINL	M14;M29;M6;M72;M49;M26;M14;M29;M6;M72;M49;M26
167	LKTLLSLRE VRTIKVFTT VDNINLH	M14;M29;M6;M72;M49;M26;M14;M29;M6;M72;M49;M26
168	REVGFVVPG LPGTILRTTN GDFLHF	M64;M11;M12;M1;M6;M9;M64;M11;M12;M1;M6;M9
169	TREVGFVVP GLPGTILRTT NGDFLH	M64;M11;M12;M1;M6;M9;M64;M11;M12;M1;M6;M9
170	EVRTIKVFTT VDNINLHTQ VVDMSM	M29;M51;M67;M43;M42;M26;M29;M51;M67;M43;M42;M26
171	PYFFTLLLQL CTFTRSTNS RIKASM	M19;M25;M33;M8;M42;M39;M19;M25;M33;M8;M42;M39
172	YFFTLLLQL CTFTRSTNS RIKASMP	M19;M25;M33;M8;M42;M39;M19;M25;M33;M8;M42;M39
173	QLCTFTRST NSRIKASMP TTIAKNT	M14;M33;M8;M42;M39;M11;M14;M33;M8;M42;M39;M11
174	LQLCTFTRS TNSRIKASM PTTIAKN	M14;M33;M8;M42;M39;M11;M14;M33;M8;M42;M39;M11
175	LLQLCTFTR STNSRIKAS MPTTIAK	M14;M33;M8;M42;M39;M11;M14;M33;M8;M42;M39;M11
176	RVSAKPPPG DQFKHLIPL MYKGLPW	M56;M19;M16;M54;M25;M34;M60;M18;M15;M52;M39;M47
177	AKPPPGDQF	M56;M19;M16;M54;M25;M34;M60;M18;M15;M52;M39;M47

[1170]

	KHLIPLMYK GLPWNVV	
178	VSAKPPPGD QFKHLIPLM YKGLPWN	M56;M19;M16;M54;M25;M34;M60;M18;M15;M52;M39;M47
179	SAKPPPGDQ FKHLIPLMY KGLPWNV	M56;M19;M16;M54;M25;M34;M60;M18;M15;M52;M39;M47
180	KLVNKFLAL CADSIIIGGA KLKALN	M34;M45;M41;M67;M8;M39;M34;M45;M41;M67;M8;M39
181	LGTEVNEFA CVVADAVIK TLQPVSE	M14;M66;M25;M34;M8;M39;M14;M66;M25;M34;M8;M39
182	ELGTEVNEF ACVVADAVI KTLQPVS	M14;M66;M25;M34;M8;M39;M14;M66;M25;M34;M8;M39
183	TVELGTEVN EFACVVADA VIKTLQP	M14;M66;M25;M34;M8;M39;M14;M66;M25;M34;M8;M39
184	VELGTEVNE FACVVADA VIKTLQPV	M14;M66;M25;M34;M8;M39;M14;M66;M25;M34;M8;M39
185	TLLLQLCTF TRSTNSRIKA SMPTTI	M14;M25;M33;M8;M42;M39;M14;M25;M33;M8;M42;M39
186	MPNMLRIM ASLVLARKH TTCCSLSH	M56;M21;M12;M5;M30;M69;M41;M35;M46;M39;M22;M23
187	GLNGYTVEE AKTVLKKC KSAFYILP	M19;M78;M60;M45;M39;M9;M19;M78;M60;M45;M39;M9
188	VPYCYDTNV LEGSVAYES LRPDTRY	M12;M14;M5;M34;M29;M46;M12;M14;M5;M34;M29;M46
189	NYITTYPGQ GLNGYTVEE AKTVLKK	M75;M70;M45;M63;M76;M39;M75;M70;M45;M63;M76;M39
190	FYVYANGG KGFCKLHN WNCVNCDT F	M45;M41;M42;M8;M43;M39;M45;M41;M42;M8;M43;M39
191	YANGGKGF CKLHNWNC VNCDTFCAG	M45;M41;M42;M8;M43;M39;M45;M41;M42;M8;M43;M39
192	ANGGKGFC KLHNWNCV NCDTFCAGS	M45;M41;M42;M8;M43;M39;M45;M41;M42;M8;M43;M39
193	VYANGGKG FCKLHNWN CVNCDTFCA	M45;M41;M42;M8;M43;M39;M45;M41;M42;M8;M43;M39
194	YVYANGGK GFCKLHNW NCVNCDTFC	M45;M41;M42;M8;M43;M39;M45;M41;M42;M8;M43;M39
195	DTANPKTPK YKFVRIQPG	M40;M14;M34;M30;M29;M39;M40;M14;M34;M30;M29;M39

[1171]

	QTFSVLA	
196	TANPKTPKY KFVRIQPGQ TFSVLAC	M40;M14;M34;M30;M29;M39;M40;M14;M34;M30;M29;M39
197	ANPKTPKYK FVRIQPGQTF SVLACY	M40;M14;M34;M30;M29;M39;M40;M14;M34;M30;M29;M39
198	NPKTPKYKF VRIQPGQTFS VLACYN	M40;M14;M34;M30;M29;M39;M40;M14;M34;M30;M29;M39
199	YYHTTDPSF LGRYMSAL NHTKKWKY	M19;M66;M1;M25;M37;M33;M19;M66;M1;M25;M37;M33
200	YHTTDPSFL GRYMSALN HTKKWKYP	M19;M66;M1;M25;M37;M33;M19;M66;M1;M25;M37;M33
201	LAKALRKVP TDNYITTYP GQGLNGY	M14;M29;M48;M49;M15;M26;M14;M29;M48;M49;M15;M26
202	MLAKALRK VPTDNYITT YPGQGLNG	M14;M29;M48;M49;M15;M26;M14;M29;M48;M49;M15;M26
203	NFVFPLNSII KTIQPRVEK KKLDGF	M28;M29;M6;M72;M62;M59;M28;M29;M6;M72;M62;M59
204	VFPLNSIIKTI QPRVEKKKL DGFMG	M28;M29;M6;M72;M62;M59;M28;M29;M6;M72;M62;M59
205	PNFVFPLNSI IKTIQPRVEK KKLDG	M28;M29;M6;M72;M62;M59;M28;M29;M6;M72;M62;M59
206	FVFPLNSIIK TIQPRVEKK KLDGFM	M28;M29;M6;M72;M62;M59;M28;M29;M6;M72;M62;M59
207	FPLNSIIKTIQ PRVEKKKLD GFMGR	M28;M29;M6;M72;M62;M59;M28;M29;M6;M72;M62;M59
208	YCYDTNVLE GSVAYESLR PDTRYVL	M12;M14;M5;M34;M18;M46;M12;M14;M5;M34;M18;M46
209	CYDTNVLEG SVAYESLRP DTRYVLM	M12;M14;M5;M34;M18;M46;M12;M14;M5;M34;M18;M46
210	VKDFMSLSE QLRKQIRSA AKKNNLP	M56;M19;M66;M25;M6;M18;M56;M19;M66;M25;M6;M18
211	DNLACEDLK PVSEEVVEN PTIQKDV	M73;M45;M37;M50;M49;M44;M73;M45;M37;M50;M49;M44
212	MDNLACED LKPVSEEVV ENPTIQKD	M73;M45;M37;M50;M49;M44;M73;M45;M37;M50;M49;M44
213	DTNVLEGSV AYESLRPDT RYVLMDG	M12;M19;M34;M50;M18;M46;M12;M19;M34;M50;M18;M46
214	ASKIITLKKR	M9;M58;M24;M55;M60;M74;M33;M27;M8;M17;M42;M82

[1172]

	WQLALSKG VHFVCNL	
215	SDVLLPLTQ YNRYLALY NKYKYFSG	M19;M14;M53;M69;M27;M20;M19;M14;M53;M69;M27;M20
216	VLEGSVAYE SLRPDTRYV LMDGSII	M19;M24;M7;M34;M50;M18;M19;M24;M7;M34;M50;M18
217	LEGSVAYES LRPDTRYVL MDGSIIQ	M19;M24;M7;M34;M50;M18;M19;M24;M7;M34;M50;M18
218	EDLLIRKSN HNFLVQAG NVQLRVIG	M12;M24;M14;M70;M10;M9;M12;M24;M14;M70;M10;M9
219	NYEDLLIRK SNHNFLVQA GNVQLRV	M12;M24;M14;M70;M10;M9;M12;M24;M14;M70;M10;M9
220	YEDLLIRKS NHNFLVQA GNVQLRVI	M12;M24;M14;M70;M10;M9;M12;M24;M14;M70;M10;M9
221	IPGIPKDMTY RRLISMMGF KMNYQV	M40;M58;M16;M31;M25;M34;M30;M43;M15;M42;M39;M47
222	VDIPGIPKD MTYRRLISM MGFKMNY	M40;M58;M16;M31;M25;M34;M30;M43;M15;M42;M39;M47
223	DIPGIPKDMT YRRLISMMG FKMNYQ	M40;M58;M16;M31;M25;M34;M30;M43;M15;M42;M39;M47
224	ADDLNQLTG YKKPASREL KVTFFPD	M58;M19;M70;M53;M63;M15;M58;M19;M70;M53;M63;M15
225	AFEYYHTTD PSFLGRYMS ALNHTKK	M1;M25;M29;M6;M37;M33;M1;M25;M29;M6;M37;M33
226	APNMMVTN NTFTLKGGA PTKVTFGD	M11;M12;M24;M10;M6;M9;M11;M12;M24;M10;M6;M9
227	PNLAWPLIV TALRANSAV KLQNNEL	M73;M60;M46;M39;M11;M44;M73;M60;M46;M39;M11;M44
228	SPNLAWPLI VTALRANSA VKLQNNE	M73;M60;M46;M39;M11;M44;M73;M60;M46;M39;M11;M44
229	NLAWPLIVT ALRANSAVK LQNNELS	M73;M60;M46;M39;M11;M44;M73;M60;M46;M39;M11;M44
230	EAFEYYHTT DPSFLGRYM SALNHTK	M1;M29;M6;M37;M33;M41;M1;M29;M6;M37;M33;M41
231	TTEVVGDIIL KPANNSLKI TEEVGH	M28;M58;M19;M34;M53;M26;M28;M58;M19;M34;M53;M26
232	EVVGDIILKP ANNSLKITE EVGHTD	M28;M58;M19;M34;M53;M26;M28;M58;M19;M34;M53;M26

[1173]

233	VVGDIILKPA NNSLKITEE VGHTDL	M28;M58;M19;M34;M53;M26;M28;M58;M19;M34;M53;M26
234	TEVVGDIILK PANNSLKITE EVGHT	M28;M58;M19;M34;M53;M26;M28;M58;M19;M34;M53;M26
235	KEGVEFLRD GWEIVKFIST CACEIV	M4;M21;M6;M74;M49;M22;M4;M21;M6;M74;M49;M22
236	WAKRNIKPV PEVKILNNL GVDIAAN	M9;M54;M66;M60;M74;M48;M57;M27;M43;M49;M42;M22
237	MDNSPNLA WPLIVTALR ANSAVKLQ	M73;M60;M18;M39;M11;M44;M73;M60;M18;M39;M11;M44
238	KTPKYKFVR IQPGQTFSVL ACYNGS	M40;M14;M34;M29;M27;M39;M40;M14;M34;M29;M27;M39
239	PKTPKYKFV RIQPGQTFSV LACYNG	M40;M14;M34;M29;M27;M39;M40;M14;M34;M29;M27;M39
240	TSGRWVLN NDYYRSLPG VFCGVDAV	M34;M33;M43;M42;M39;M44;M34;M33;M43;M42;M39;M44
241	SGRWVLNN DYYRSLPGV FCGVDAVN	M34;M33;M43;M42;M39;M44;M34;M33;M43;M42;M39;M44
242	TSNSFDVLK SEDAQGMD NLACEDLK	M64;M6;M41;M46;M39;M22;M64;M6;M41;M46;M39;M22
243	GLNNLNRG MVLGSLAAT VRLQAGNA	M12;M16;M55;M10;M53;M17;M12;M16;M55;M10;M53;M17
244	VRQCSGVTF QSAVKRTIK GTHHWLL	M71;M19;M25;M33;M26;M9;M71;M19;M25;M33;M26;M9
245	PLTQYNRYL ALYNKYKY FSGAMDTT	M19;M55;M67;M27;M42;M20;M19;M55;M67;M27;M42;M20
246	KLNEEIAIIL ASFSASTSAF VETVK	M28;M38;M33;M43;M8;M42;M28;M38;M33;M43;M8;M42
247	ADQAMTQM YKQARSEDK RAKVTSAM	M56;M19;M55;M25;M74;M18;M56;M19;M55;M25;M74;M18
248	MADQAMTQ MYKQARSE DKRAKVTSA	M56;M19;M55;M25;M74;M18;M56;M19;M55;M25;M74;M18
249	KMADQAMT QMYKQARS EDKRAKVTS	M56;M19;M55;M25;M74;M18;M56;M19;M55;M25;M74;M18
250	LWSTKPVET SNSFDVLKS EDAQGMD	M64;M25;M6;M41;M39;M22;M64;M25;M6;M41;M39;M22
251	CVPLNIIPLT TAAKLMVVI	M14;M24;M38;M82;M57;M22;M14;M24;M38;M82;M57;M22

[1174]

	PDYNTY	
252	AVANGDSE VVLKKLKKS LNVAKSEF	M71;M13;M55;M1;M53;M17;M71;M13;M55;M1;M53;M17
253	VANGDSEV VLKKLKKSL NVAKSEFD	M71;M13;M55;M1;M53;M17;M71;M13;M55;M1;M53;M17
254	LNNDYYRSL PGVFCGVDA VNLLTNM	M25;M34;M45;M33;M43;M39;M25;M34;M45;M33;M43;M39
255	KIALKGGKI VNNWLKQLI KVTLVFL	M56;M12;M55;M57;M11;M20;M56;M12;M55;M57;M11;M20
256	TKIALKGGK IVNNWLKQL IKVTLVF	M56;M12;M55;M57;M11;M20;M56;M12;M55;M57;M11;M20
257	IALKGGKIV NNWLKQLIK VTLVFLF	M56;M12;M55;M57;M11;M20;M56;M12;M55;M57;M11;M20
258	TTKIALKGG KIVNNWLK QLIKVTLV	M56;M12;M55;M57;M11;M20;M56;M12;M55;M57;M11;M20
259	PCSVCLSGL DSLDTYPSL ETIQITI	M21;M55;M34;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M48;M41;M22
260	IPCSVCLSGL DSLDTYPSL ETIQIT	M21;M55;M34;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M48;M41;M22
261	CSVCLSGLD SLDTYPSLET IQITIS	M21;M55;M34;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M48;M41;M22
262	SVCLSGLDS LDTYPSLETI QITISS	M21;M55;M34;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M48;M41;M22
263	SIPCSVCLSG LDSLDTYPS LETIQI	M21;M55;M34;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M48;M41;M22
264	GSIPCSVCLS GLDSLDTYP SLETIQ	M21;M55;M34;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M48;M41;M22
265	VCLSGLDSL DTYPSLETIQ ITISSF	M21;M55;M34;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M48;M41;M22
266	WVLNNDYY RSLPGVFCG VDAVNLLT	M34;M45;M33;M43;M42;M39;M34;M45;M33;M43;M42;M39
267	KLWAQCVQ LHNDILLAK DTTEAFEK	M21;M32;M58;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M36;M68;M22
268	LWAQCVQL HNDILLAKD TTEAFEKM	M21;M32;M58;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M36;M68;M22
269	AQCVQLHN DILLAKDTT EAFEKMVS	M21;M32;M58;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M36;M68;M22
270	WAQCVQLH	M21;M32;M58;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M36;M68;M22

[1175]

	NDILLAKDT TEAFEKMV	
271	TVSVSSPDA VTAYNGYLT SSSKTPE	M55;M48;M41;M49;M35;M26;M55;M48;M41;M49;M35;M26
272	ALIISVTSNY SGVVTTVMF LARGIV	M56;M14;M29;M38;M68;M11;M56;M14;M29;M38;M68;M11
273	ILMTARTVY DDGARRVW TLMNVLTL	M5;M6;M72;M11;M59;M20;M5;M6;M72;M11;M59;M20
274	LKKSLNVAK SEFDRDAAM QRKLEKM	M32;M28;M7;M50;M33;M68;M32;M28;M7;M50;M33;M68
275	NFKFVCDNI KFADDLNQL TGYKKPA	M40;M64;M21;M19;M22;M23;M40;M64;M21;M19;M22;M23
276	FKFVCDNIK FADDLNQLT GYKKPAS	M40;M64;M21;M19;M22;M23;M40;M64;M21;M19;M22;M23
277	EQAVANGD SEVVLKKLK KSLNVAKS	M71;M13;M55;M1;M53;M59;M71;M13;M55;M1;M53;M59
278	VTLVFLFVA AIFYLITPVH VMSKHT	M56;M32;M1;M34;M18;M39;M56;M32;M1;M34;M18;M39
279	TLVFLFVAAI FYLITPVHV MSKHTD	M56;M32;M1;M34;M18;M39;M56;M32;M1;M34;M18;M39
280	QIVTCAKEIK ESVQTFFKL VNKFLA	M24;M53;M33;M17;M8;M43;M24;M53;M33;M17;M8;M43
281	IVTCAKEIKE SVQTFFKLV NKFLAL	M24;M53;M33;M17;M8;M43;M24;M53;M33;M17;M8;M43
282	TGDSCNNY MLTYNKVE NMTPRDLG A	M53;M8;M15;M52;M11;M47;M53;M8;M15;M52;M11;M47
283	VTGDSCNNY MLTYNKVE NMTPRDLG	M53;M8;M15;M52;M11;M47;M53;M8;M15;M52;M11;M47
284	EVTGDSCNN YMLTYNKV ENMTPRDL	M53;M8;M15;M52;M11;M47;M53;M8;M15;M52;M11;M47
285	IEVTGDSCN NYMLTYNK VENMTPRD	M53;M8;M15;M52;M11;M47;M53;M8;M15;M52;M11;M47
286	GSVGFNIDY DCVSFCYM HHMELPTG	M14;M18;M17;M43;M52;M9;M14;M18;M17;M43;M52;M9
287	KYCALAPN MMVTNNTF TLKGGAPTK	M11;M24;M10;M6;M50;M9;M11;M24;M10;M6;M50;M9
288	EKYCALAPN MMVTNNTF	M11;M24;M10;M6;M50;M9;M11;M24;M10;M6;M50;M9

[1176]

	TLKGGAPT	
289	TEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGGAP	M11;M24;M10;M6;M50;M9;M11;M24;M10;M6;M50;M9
290	YCALAPNMMVTNNTFTLKGGAPTKV	M11;M24;M10;M6;M50;M9;M11;M24;M10;M6;M50;M9
291	QRKLEKMADQAMTQMYKQARSEDKR	M56;M55;M2;M74;M18;M82;M56;M55;M2;M74;M18;M82
292	MQRKLEKMADQAMTQMYKQARSEDK	M56;M55;M2;M74;M18;M82;M56;M55;M2;M74;M18;M82
293	GQIVTCAKEIKESVQTFFKLVNKFL	M65;M53;M79;M33;M8;M23;M65;M53;M79;M33;M8;M23
294	NPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVG	M40;M31;M30;M43;M42;M39;M40;M31;M30;M43;M42;M39
295	DGSIIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSE	M12;M43;M42;M26;M22;M20;M12;M43;M42;M26;M22;M20
296	QPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLK	M56;M60;M29;M6;M50;M59;M56;M60;M29;M6;M50;M59
297	QLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLT	M56;M60;M29;M6;M50;M59;M56;M60;M29;M6;M50;M59
298	LEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTD	M56;M60;M29;M6;M50;M59;M56;M60;M29;M6;M50;M59
299	PQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKL	M56;M60;M29;M6;M50;M59;M56;M60;M29;M6;M50;M59
300	DGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNAL	M24;M5;M2;M18;M22;M20;M24;M5;M2;M18;M22;M20
301	GPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRT	M13;M58;M16;M53;M17;M39;M13;M58;M16;M53;M17;M39
302	SLAEYHNESGLKTILRKGGRTIAFG	M13;M58;M16;M53;M17;M39;M13;M58;M16;M53;M17;M39
303	PEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRTI	M13;M58;M16;M53;M17;M39;M13;M58;M16;M53;M17;M39
304	EHSLAEYHNESGLKTILRKGGRTIA	M13;M58;M16;M53;M17;M39;M13;M58;M16;M53;M17;M39
305	HSLAEYHNESGLKTILRKGGRTIAF	M13;M58;M16;M53;M17;M39;M13;M58;M16;M53;M17;M39
306	RSDVLLPLTQYNRYLALYNKYKYFS	M14;M53;M61;M69;M27;M20;M14;M53;M61;M69;M27;M20

[1177]

307	ASFYYVWK SYVHVVDG CNSSTCMM C	M24;M1;M34;M37;M35;M23;M24;M1;M34;M37;M35;M23
308	RSIFSRTLET AQNSVRVLQ KAAITI	M54;M24;M5;M34;M2;M9;M54;M24;M5;M34;M2;M9
309	SIFSRTLETA QNSVRVLQK AAITIL	M54;M24;M5;M34;M2;M9;M54;M24;M5;M34;M2;M9
310	SIIQFPNTYL EGSVRVVTT FDSEYC	M64;M12;M27;M20;M22;M23;M64;M12;M27;M20;M22;M23
311	DSCKRVLNV VCKTCGQQ QTTLKGVE	M58;M5;M2;M27;M15;M52;M58;M5;M2;M27;M15;M52
312	TEAFEKMVS LLSVLLSMQ GAVDINK	M61;M74;M69;M67;M39;M22;M61;M74;M69;M67;M39;M22
313	PSIISNEKQEI LGTVSWNLR EMLAH	M75;M56;M24;M8;M9;M23;M75;M56;M24;M8;M9;M23
314	ETVKGLDYK AFKQIVESC GNFKVTK	M1;M37;M42;M52;M47;M23;M1;M37;M42;M52;M47;M23
315	TVKGLDYK AFKQIVESC GNFKVTKG	M1;M37;M42;M52;M47;M23;M1;M37;M42;M52;M47;M23
316	QHLKDGTC GLVEVEKGV LPQLEQPY	M13;M28;M24;M66;M74;M9;M13;M28;M24;M66;M74;M9
317	LKDGTCGLV EVEKGVLPQ LEQPYVF	M13;M28;M24;M66;M74;M9;M13;M28;M24;M66;M74;M9
318	HLKDGTCGL VEVEKGVLP QLEQPYV	M13;M28;M24;M66;M74;M9;M13;M28;M24;M66;M74;M9
319	TVYEKLKPV LDWLEEKFK EGVEFLR	M32;M28;M61;M67;M9;M20;M32;M28;M61;M67;M9;M20
320	IANYAKPFL NKVVSTTTN IVTRCLN	M78;M10;M8;M15;M9;M23;M78;M10;M8;M15;M9;M23
321	KPFLNKVVS TTTNIVTRCL NRVCTN	M78;M10;M37;M8;M15;M23;M78;M10;M37;M8;M15;M23
322	GTVYEKLKP VLDWLEEKF KEGVEFL	M32;M28;M31;M67;M9;M20;M32;M28;M31;M67;M9;M20
323	NRATLQAIA SEFSSLPSYA AFATAQ	M21;M41;M42;M43;M39;M22;M21;M41;M42;M43;M39;M22
324	AKLKALNLG ETFVTHSKG LYRKCVK	M71;M24;M55;M50;M18;M27;M71;M24;M55;M50;M18;M27
325	TIKGTHHWL	M52;M34;M42;M43;M46;M39;M52;M34;M42;M43;M46;M39

[1178]

	LLTILTSLLV LVQSTQ	
326	IKGTHHWLL LTILTSLLVL VQSTQW	M52;M34;M42;M43;M46;M39;M52;M34;M42;M43;M46;M39
327	RTIKGTHHW LLLTILTSLL VLVQST	M52;M34;M42;M43;M46;M39;M52;M34;M42;M43;M46;M39
328	STTTNIVTRC LNRVCTNY MPYFFTL	M64;M78;M6;M37;M69;M20;M64;M78;M6;M37;M69;M20
329	YLAVFDKNL YDKLVSSFL EMKSEKQ	M70;M41;M42;M49;M43;M39;M70;M41;M42;M49;M43;M39
330	LAVFDKNLY DKLVSSFLE MKSEKQV	M70;M41;M42;M49;M43;M39;M70;M41;M42;M49;M43;M39
331	YFNMVYMP ASWVMRIM TWLDMVDT S	M32;M52;M83;M15;M46;M39;M32;M52;M83;M15;M46;M39
332	NVNKGEDIQ LLKSAYENF NQHEVLL	M32;M28;M31;M60;M38;M68;M32;M28;M31;M60;M38;M68
333	VNKGEDIQL LKSAYENFN QHEVLLA	M32;M28;M31;M60;M38;M68;M32;M28;M31;M60;M38;M68
334	PNVNKGEDI QLLKSAYEN FNQHEVL	M32;M28;M31;M60;M38;M68;M32;M28;M31;M60;M38;M68
335	GPNVNKGE DIQLLKSAY ENFNQHEV	M32;M28;M31;M60;M38;M68;M32;M28;M31;M60;M38;M68
336	GETFVTHSK GLYRKCVKS REETGLL	M24;M55;M18;M35;M52;M47;M24;M55;M18;M35;M52;M47
337	KMSDVKCTS VVLLSVLQQ LRVESSS	M40;M56;M54;M60;M29;M22;M40;M56;M54;M60;M29;M22
338	WLMWLIINL VQMAPISAM VRMYIFF	M11;M73;M55;M50;M9;M23;M11;M73;M55;M50;M9;M23
339	LMWLIINLV QMAPISAMV RMYIFFA	M11;M73;M55;M50;M9;M23;M11;M73;M55;M50;M9;M23
340	AMQTMLFT MLRKLDND ALNNIINNA	M16;M43;M15;M52;M9;M47;M16;M43;M15;M52;M9;M47
341	SFLGRYMSA LNHTKKWK YPQVNGLT	M24;M5;M25;M61;M74;M33;M24;M5;M25;M61;M74;M33
342	APISAMVRM YIFFASFYYV WKSYVH	M24;M55;M20;M35;M9;M23;M24;M55;M20;M35;M9;M23
343	MLCTHTGTG QAITVTPEA	M24;M78;M34;M29;M49;M9;M24;M78;M34;M29;M49;M9

[1179]

	NMDQESF	
344	THTGTGQAITVTPEANMDQESFGGA	M24;M78;M34;M29;M49;M9;M24;M78;M34;M29;M49;M9
345	HTGTGQAITVTPEANMDQESFGGAS	M24;M78;M34;M29;M49;M9;M24;M78;M34;M29;M49;M9
346	LCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFG	M24;M78;M34;M29;M49;M9;M24;M78;M34;M29;M49;M9
347	CTHTGTGQAITVTPEANMDQESFGG	M24;M78;M34;M29;M49;M9;M24;M78;M34;M29;M49;M9
348	SDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKL	M40;M56;M54;M60;M34;M22;M40;M56;M54;M60;M34;M22
349	MPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKL	M64;M70;M83;M15;M52;M22;M64;M70;M83;M15;M52;M22
350	EQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWY	M64;M75;M66;M74;M27;M22;M64;M75;M66;M74;M27;M22
351	SEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAW	M64;M75;M66;M74;M27;M22;M64;M75;M66;M74;M27;M22
352	VLKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGT	M54;M58;M60;M38;M17;M15;M54;M58;M60;M38;M17;M15
353	KTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPV	M54;M58;M60;M38;M17;M15;M54;M58;M60;M38;M17;M15
354	EVVLKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLV	M54;M58;M60;M38;M17;M15;M54;M58;M60;M38;M17;M15
355	LKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTP	M54;M58;M60;M38;M17;M15;M54;M58;M60;M38;M17;M15
356	VVLKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVG	M54;M58;M60;M38;M17;M15;M54;M58;M60;M38;M17;M15
357	GGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVT	M64;M21;M58;M53;M22;M23;M64;M21;M58;M53;M22;M23
358	EDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAG	M21;M24;M10;M29;M9;M23;M21;M24;M10;M29;M9;M23
359	KNTVKSVGKFCLEASFNYLKSPNFS	M54;M60;M25;M41;M43;M42;M54;M60;M25;M41;M43;M42
360	TLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQ	M56;M54;M24;M5;M60;M9;M56;M54;M24;M5;M60;M9
361	LETAQNSVRVLQKAAITILDGISQY	M56;M54;M24;M5;M60;M9;M56;M54;M24;M5;M60;M9
362	TEVLTEEVV	M54;M58;M60;M38;M17;M62;M54;M58;M60;M38;M17;M62

[1180]

	LKTGDLQPL EQPTSEA	
363	EVLTEEVVL KTGDLQPLE QPTSEAV	M54;M58;M60;M38;M17;M62;M54;M58;M60;M38;M17;M62
364	KASCTLSEQ LDFIDTKRG VYCCREH	M64;M75;M74;M83;M27;M22;M64;M75;M74;M83;M27;M22
365	ASCTLSEQL DFIDTKRGV YCCREHE	M64;M75;M74;M83;M27;M22;M64;M75;M74;M83;M27;M22
366	EEAKKVKPT VVVNAANV YLKHGGGV	M56;M73;M50;M18;M11;M23;M56;M73;M50;M18;M11;M23
367	EAKKVKPTV VVNAANVY LKHGGGVA	M56;M73;M50;M18;M11;M23;M56;M73;M50;M18;M11;M23
368	VEEAKKVKP TVVVNAAN VYLKHGGG	M56;M73;M50;M18;M11;M23;M56;M73;M50;M18;M11;M23
369	VYEKLKPVL DWLEEKFKE GVEFLRD	M32;M61;M67;M27;M9;M20;M32;M61;M67;M27;M9;M20
370	GNALDQAIS MWALIISVT SNYSGVV	M64;M56;M32;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M68;M22;M23
371	NALDQAISM WALIISVTSN YSGVVT	M64;M56;M32;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M68;M22;M23
372	KPTVVVNA ANVYLKHG GGVAGALN K	M56;M11;M73;M18;M9;M23;M56;M11;M73;M18;M9;M23
373	VLDMCASL KELLQNGM NGRTILGSA	M56;M24;M60;M50;M18;M59;M56;M24;M60;M50;M18;M59
374	AYYNTTKG GRFVLALLS DLQDLKWA	M32;M70;M31;M33;M68;M20;M32;M70;M31;M33;M68;M20
375	KGGRFVLAL LSDLQDLK WARFPKSD	M77;M32;M54;M70;M60;M20;M77;M32;M54;M70;M60;M20
376	SAMVRMYIF FASFYYVW KSYVHVVD	M24;M37;M20;M35;M9;M23;M24;M37;M20;M35;M9;M23
377	IAVLDMCAS LKELLQNG MNGRTILG	M56;M32;M24;M10;M60;M59;M56;M32;M24;M10;M60;M59
378	GIAVLDMCA SLKELLQNG MNGRTIL	M56;M32;M24;M10;M60;M59;M56;M32;M24;M10;M60;M59
379	VQTIEVNSFS GYLKLTDNV YIKNAD	M56;M38;M50;M9;M47;M23;M56;M38;M50;M9;M47;M23
380	VDLPIGINIT RFQTLLALH	M4;M23;M21;M19;M24;M5;M1;M25;M3;M2;M26;M22;M20

[1181]

	RSYLTP	
381	LPIGINITRFQ TLLALHRSY LTPGD	M4;M23;M21;M19;M24;M55;M5;M25;M3;M2;M26;M22;M20
382	DLPIGINITRF QTLLALHRS YLTPG	M4;M23;M21;M19;M24;M55;M5;M25;M3;M2;M26;M22;M20
383	VCSVIDLLL DDFVEIIKSQ DLSVVS	M4;M52;M14;M16;M3;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47
384	LSFKELLVY AADPAMHA ASGNLLLD	M64;M30;M48;M57;M33;M36;M41;M8;M49;M26;M22;M44;M20
385	SRLSFKELL VYAADPAM HAASGNLL	M64;M30;M48;M57;M33;M36;M41;M8;M49;M26;M22;M44;M20
386	RLSFKELLV YAADPAMH AASGNLLL	M64;M30;M48;M57;M33;M36;M41;M8;M49;M26;M22;M44;M20
387	CPAEIVDTV SALVYDNKL KAHKDKS	M12;M28;M16;M7;M29;M6;M38;M50;M8;M17;M35;M59;M23
388	DFGGFNFSQI LPDPSKPSK RSFIED	M32;M28;M14;M31;M7;M34;M29;M30;M33;M36;M27;M35;M22
389	KDFGGFNFS QILPDPSKPS KRSFIE	M32;M28;M14;M31;M7;M34;M29;M30;M33;M36;M27;M35;M22
390	FGGFNFSQIL PDPSKPSKRS FIEDL	M32;M28;M14;M31;M7;M34;M29;M30;M33;M36;M27;M35;M22
391	LEIPRRNVA TLQAENVTG LFKDCSK	M28;M54;M60;M29;M2;M6;M45;M38;M27;M46;M39;M59;M20
392	IDLLLDDFV EIIKSQDLSV VSKVVK	M4;M52;M14;M16;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47;M23
393	SVIDLLLDDF VEIIKSQDLS VVSKV	M4;M52;M14;M16;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47;M23
394	VIDLLLDDF VEIIKSQDLS VVSKVV	M4;M52;M14;M16;M48;M18;M42;M8;M43;M15;M35;M47;M23
395	YKQFDTYNL WNTFTRLQS LENVAFN	M71;M58;M14;M16;M54;M25;M34;M53;M60;M19;M17;M15;M39
396	DTYNLWNT FTRLQSLEN VAFNVVNK	M71;M58;M14;M16;M54;M25;M34;M60;M19;M17;M15;M42;M39
397	DLPKEITVA TSRTLSYYK LGASQRV	M64;M56;M12;M70;M55;M29;M6;M48;M33;M49;M46;M22;M23
398	MADSNGTIT VEELKKLLE QWNLVIG	M4;M56;M28;M58;M16;M55;M80;M53;M6;M17;M52;M47;M59
399	IGINITRFQT	M23;M21;M9;M19;M24;M55;M5;M10;M25;M2;M48;M22;M20

[1182]

	LLALHRSYL TPGDSS	
400	GINITRFQTL LALHRSYLT PGDSSS	M23;M21;M9;M19;M24;M55;M5;M10;M25;M2;M48;M22;M20
401	YPSARIVYT ACSHAAVD ALCEKALK	M64;M21;M28;M14;M5;M60;M29;M38;M67;M17;M49;M46;M22
402	AMPNMLRI MASLVLAR KHTTCCSLS	M56;M21;M12;M25;M5;M30;M69;M41;M35;M46;M39;M22;M23
403	GIPKDMTYR RLISMMGFK MNYQVNG	M40;M58;M16;M31;M25;M34;M30;M46;M43;M15;M42;M39;M47
404	PGIPKDMTY RRLISMMGF KMNYQVN	M40;M58;M16;M31;M25;M34;M30;M46;M43;M15;M42;M39;M47
405	ALLAVFQSA SKIITLKKR WQLALSK	M56;M9;M58;M24;M16;M55;M60;M53;M61;M17;M15;M52;M82
406	LLAVFQSAS KIITLKKRW QLALSKG	M56;M9;M58;M24;M16;M55;M60;M53;M27;M17;M15;M52;M82
407	VALLAVFQS ASKIITLKKR WQLALS	M9;M58;M24;M55;M60;M53;M61;M17;M35;M15;M52;M26;M82
408	PPLNRNYVF TGYRVTKNS KVQIGEY	M4;M40;M24;M31;M1;M38;M3;M37;M41;M8;M43;M42;M39;M44
409	RPPLNRNYV FTGYRVTKN SKVQIGE	M4;M40;M24;M31;M1;M38;M3;M37;M41;M8;M43;M42;M39;M44
410	PIGINITRFQT LLALHRSYL TPGDS	M4;M23;M21;M9;M19;M24;M55;M5;M10;M25;M3;M2;M22;M20
411	AVMYMGTL SYEQFKKGV QIPCTCGK	M4;M16;M1;M3;M6;M37;M52;M4;M16;M1;M3;M6;M37;M52
412	KHGTFTCAS EYTGNYQC GHYKHITS	M4;M66;M1;M65;M3;M38;M33;M4;M66;M1;M65;M3;M38;M33
413	HGTFTCASE YTGNYQCG HYKHITSK	M4;M1;M65;M3;M38;M33;M42;M4;M1;M65;M3;M38;M33;M42
414	ICYTPSKLIE YTDFATSAC VLAAEC	M4;M49;M3;M48;M63;M41;M62;M4;M49;M3;M48;M63;M41;M62
415	TPSKLIEYTD FATSACVLA AECTIF	M14;M29;M3;M48;M63;M41;M62;M14;M29;M3;M48;M63;M41;M62
416	SAVGNICYT PSKLIEYTDF ATSACV	M3;M48;M63;M41;M8;M43;M42;M3;M48;M63;M41;M8;M43;M42
417	PPIKDFGGFN FSQILPDPSK PSKRS	M4;M32;M28;M14;M31;M1;M34;M29;M30;M33;M36;M27;M35;M22

[1183]

418	FSAVGNICY TPSKLIEYTD FATSAC	M3;M48;M41;M8;M49;M43;M42;M3;M48;M41;M8;M49;M43;M42
419	RVFSAVGNI CYTPSKLIEY TDFATS	M3;M48;M41;M8;M49;M43;M42;M3;M48;M41;M8;M49;M43;M42
420	VFSAVGNIC YTPSKLIEYT DFATSA	M3;M48;M41;M8;M49;M43;M42;M3;M48;M41;M8;M49;M43;M42
421	VGDYFVLTS HTVMPLSAP TLVPQEH	M54;M16;M55;M60;M34;M29;M45;M51;M18;M42;M43;M15;M46;M39
422	LAWPLIVTA LRANSAVKL QNNELSP	M73;M60;M51;M46;M39;M11;M44;M73;M60;M51;M46;M39;M11;M44
423	VPANSTVLS FCAFAVDAA KAYKDYL	M32;M12;M28;M48;M36;M8;M49;M32;M12;M28;M48;M36;M8;M49
424	KSILSPLYAF ASEAARVVR SIFSRT	M21;M14;M6;M45;M48;M49;M22;M21;M14;M6;M45;M48;M49;M22
425	QKSILSPLYA FASEAARVV RSIFSR	M21;M14;M6;M45;M48;M49;M22;M21;M14;M6;M45;M48;M49;M22
426	IPLTTAAKL MVVIPDYNT YKNTCDG	M28;M14;M24;M57;M51;M82;M23;M28;M14;M24;M57;M51;M82;M23
427	LSPLYAFAS EAARVVRSI FSRTLET	M14;M6;M45;M48;M49;M22;M59;M14;M6;M45;M48;M49;M22;M59
428	ILSPLYAFAS EAARVVRSI FSRTLE	M14;M6;M45;M48;M49;M22;M59;M14;M6;M45;M48;M49;M22;M59
429	KQFDTYNL WNTFTRLQS LENVAFNV	M71;M58;M14;M16;M54;M25;M34;M53;M60;M19;M17;M15;M42;M39
430	QFDTYNLW NTFTRLQSL ENVAFNVV	M71;M58;M14;M16;M54;M25;M34;M53;M60;M19;M17;M15;M42;M39
431	FDTYNLWN TFTRLQSLE NVAFNVVN	M71;M58;M14;M16;M54;M25;M34;M53;M60;M19;M17;M15;M42;M39
432	LPDDFTGCV IAWNSNNLD SKVGGNY	M13;M32;M56;M12;M14;M55;M29;M38;M48;M50;M67;M68;M49;M26
433	NYKLPDDFT GCVIAWNSN NLDSKVG	M13;M32;M56;M12;M14;M55;M29;M38;M48;M50;M67;M68;M49;M26
434	KLPDDFTGC VIAWNSNNL DSKVGGN	M13;M32;M56;M12;M14;M55;M29;M38;M48;M50;M67;M68;M49;M26
435	YKLPDDFTG CVIAWNSNN LDSKVGG	M13;M32;M56;M12;M14;M55;M29;M38;M48;M50;M67;M68;M49;M26
436	GRCDIKDLP KEITVATSRT	M64;M21;M12;M25;M6;M48;M33;M42;M43;M49;M46;M39;M22;M23

[1184]

	LSYYKL	
437	RGMVLGSL AATVRLQA GNATEVPAN	M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17;M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17
438	GMVLGSLA ATVRLQAG NATEVPANS	M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17;M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17
439	TSNPTTFHL DGEVITFDN LKTLLSL	M21;M7;M48;M45;M50;M36;M49;M21;M7;M48;M45;M50;M36;M49
440	YTSNPTTFH LDGEVITFD NLKTLLS	M21;M7;M48;M45;M50;M36;M49;M21;M7;M48;M45;M50;M36;M49
441	STVLSFCAF AVDAAKAY KDYLASGG	M32;M12;M28;M48;M57;M36;M69;M32;M12;M28;M48;M57;M36;M69
442	FTLLLQLCTF TRSTNSRIKA SMPTT	M19;M14;M25;M33;M8;M42;M39;M19;M14;M25;M33;M8;M42;M39
443	FFTLLLQLCT FTRSTNSRIK ASMPT	M19;M14;M25;M33;M8;M42;M39;M19;M14;M25;M33;M8;M42;M39
444	YITTYPGQG LNGYTVEEA KTVLKKC	M75;M70;M45;M36;M63;M76;M39;M75;M70;M45;M36;M63;M76;M39
445	AKKNNLPFK LTCATTRQV VNVVTTK	M21;M12;M19;M25;M2;M33;M8;M21;M12;M19;M25;M2;M33;M8
446	KKNNLPFKL TCATTRQVV NVVTTKI	M21;M12;M19;M25;M2;M33;M8;M21;M12;M19;M25;M2;M33;M8
447	NGECPNFVF PLNSIIKTIQP RVEKK	M28;M19;M29;M6;M61;M50;M72;M28;M19;M29;M6;M61;M50;M72
448	LNVGDYFVL TSHTVMPLS APTLVPQ	M54;M16;M55;M25;M34;M29;M45;M18;M41;M42;M43;M15;M46;M39
449	YDTNVLEGS VAYESLRPD TRYVLMD	M12;M14;M19;M34;M50;M18;M46;M12;M14;M19;M34;M50;M18;M46
450	NVGDYFVLT SHTVMPLSA PTLVPQE	M54;M16;M55;M60;M34;M29;M45;M18;M41;M42;M43;M15;M46;M39
451	TLLSLREVR TIKVFTTVD NINLHTQ	M21;M14;M29;M6;M72;M26;M22;M21;M14;M29;M6;M72;M26;M22
452	SAAKKNNLP FKLTCATTR QVVNVVT	M21;M12;M19;M78;M25;M33;M8;M21;M12;M19;M78;M25;M33;M8
453	AAKKNNLPF KLTCATTRQ VVNVVTT	M21;M12;M19;M78;M25;M33;M8;M21;M12;M19;M78;M25;M33;M8
454	MPYFFTLLL QLCTFTRST NSRIKAS	M19;M25;M29;M33;M8;M42;M39;M19;M25;M29;M33;M8;M42;M39
455	NYMPYFFTL	M19;M25;M29;M33;M8;M42;M39;M19;M25;M29;M33;M8;M42;

[1185]

	LLQLCTFTR STNSRIK	M39
456	YMPYFFTLL LQLCTFTRS TNSRIKA	M19;M25;M29;M33;M8;M42;M39;M19;M25;M29;M33;M8;M42;M39
457	EEIAIILASFS ASTSAFVET VKGLD	M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42;M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42
458	LNEEIAIILAS FSASTSAFVE TVKG	M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42;M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42
459	EIAIILASFSA STSAFVETV KGLDY	M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42;M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42
460	NEEIAIILASF SASTSAFVE TVKGL	M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42;M28;M14;M38;M33;M8;M43;M42
461	GCVPLNIIPL TTAAKLMV VIPDYNT	M19;M14;M24;M38;M82;M57;M22;M19;M14;M24;M38;M82;M57;M22
462	LPSYAAFAT AQEAYEQA VANGDSEV	M12;M28;M31;M70;M6;M33;M68;M12;M28;M31;M70;M6;M33;M68
463	DNVLSTFISA ARQGFVDSD VETKDV	M14;M70;M16;M29;M33;M18;M63;M14;M70;M16;M29;M33;M18;M63
464	AKALRKVPT DNYITTYPG QGLNGYT	M16;M14;M29;M48;M49;M15;M26;M16;M14;M29;M48;M49;M15;M26
465	FKLVNKFLA LCADSIIIGG AKLKAL	M34;M45;M41;M67;M8;M42;M39;M34;M45;M41;M67;M8;M42;M39
466	TFFKLVNKF LALCADSIII GGAKLK	M34;M45;M41;M67;M8;M42;M39;M34;M45;M41;M67;M8;M42;M39
467	FFKLVNKFL ALCADSIIIG GAKLKA	M34;M45;M41;M67;M8;M42;M39;M34;M45;M41;M67;M8;M42;M39
468	DVVRQCSG VTFQSAVKR TIKGTHHW	M71;M19;M1;M60;M25;M33;M26;M71;M19;M1;M60;M25;M33;M26
469	CVMYASAV VLLILMTAR TVYDDGAR	M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39
470	AAKAYKDY LASGGQPIT NCVKMLCT	M12;M37;M57;M33;M8;M42;M39;M12;M37;M57;M33;M8;M42;M39
471	VLLPLTQYN RYLALYNK YKYFSGAM	M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20;M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20
472	DVLLPLTQY NRYLALYN KYKYFSGA	M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20;M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20
473	LLPLTQYNR YLALYNKY KYFSGAMD	M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20;M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20

[1186]

474	LPLTQYNRY LALYNKYK YFSGAMDT	M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20;M19;M14;M55;M53;M27;M42;M20
475	DNLKTLLSL REVRTIKVF TTVDNIN	M32;M14;M31;M29;M6;M49;M26;M32;M14;M31;M29;M6;M49;M26
476	GDFLHFLPR VFSAVGNIC YTPSKLI	M64;M12;M24;M53;M45;M46;M22;M64;M12;M24;M53;M45;M46;M22
477	CPNFVFPLN SIIKTIQPRVE KKKLD	M28;M29;M6;M61;M72;M62;M59;M28;M29;M6;M61;M72;M62;M59
478	VDTANPKTP KYKFVRIQP GQTFSVL	M40;M77;M14;M34;M30;M29;M39;M40;M77;M14;M34;M30;M29;M39
479	KVDTANPKT PKYKFVRIQ PGQTFSV	M40;M77;M14;M34;M30;M29;M39;M40;M77;M14;M34;M30;M29;M39
480	VEQRKQDD KKIKACVEE VTTTLEET	M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49;M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49
481	SVEQRKQDD KKIKACVEE VTTTLEE	M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49;M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49
482	NVLEGSVAY ESLRPDTRY VLMDGSI	M19;M24;M7;M34;M50;M18;M46;M19;M24;M7;M34;M50;M18;M46
483	FEYYHTTDP SFLGRYMSA LNHTKKW	M66;M1;M25;M29;M6;M37;M33;M66;M1;M25;M29;M6;M37;M33
484	ASTSAFVET VKGLDYKA FKQIVESC	M54;M16;M1;M60;M6;M37;M52;M54;M16;M1;M60;M6;M37;M52
485	CDNIKFADD LNQLTGYKK PASRELK	M64;M19;M70;M38;M63;M22;M23;M64;M19;M70;M38;M63;M22;M23
486	ELAKNVSLD NVLSTFISAA RQGFVD	M14;M7;M29;M61;M18;M27;M26;M14;M7;M29;M61;M18;M27;M26
487	LTSSSKTPEE HFIETISLAG SYKDW	M64;M40;M16;M30;M29;M68;M8;M64;M40;M16;M30;M29;M68;M8
488	CALAPNMM VTNNTFTLK GGAPTKVT	M11;M12;M24;M10;M6;M50;M9;M11;M12;M24;M10;M6;M50;M9
489	LAPNMMVT NNTFTLKGG APTKVTFG	M11;M12;M24;M10;M6;M50;M9;M11;M12;M24;M10;M6;M50;M9
490	ALAPNMMV TNNTFTLKG GAPTKVTF	M11;M12;M24;M10;M6;M50;M9;M11;M12;M24;M10;M6;M50;M9
491	IKFADDLNQ LTGYKKPAS RELKVTF	M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15;M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15
492	FADDLNQLT GYKKPASRE	M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15;M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15

[1187]

	LKVTFFP	
493	NIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVT	M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15;M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15
494	KFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFF	M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15;M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15
495	PNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQLR	M12;M24;M14;M70;M10;M9;M23;M12;M24;M14;M70;M10;M9;M23
496	NSPNLAWPLIVTALRANSAVKLQNN	M73;M60;M18;M46;M39;M11;M44;M73;M60;M18;M46;M39;M11;M44
497	DNSPNLAWPLIVTALRANSAVKLQN	M73;M60;M18;M46;M39;M11;M44;M73;M60;M18;M46;M39;M11;M44
498	QDDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTE	M32;M28;M65;M6;M74;M67;M20;M32;M28;M65;M6;M74;M67;M20
499	DDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTEN	M32;M28;M65;M6;M74;M67;M20;M32;M28;M65;M6;M74;M67;M20
500	SASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFR	M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59;M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59
501	SIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRA	M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59;M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59
502	IVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAF	M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59;M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59
503	ASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRR	M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59;M21;M12;M60;M6;M62;M22;M59
504	FACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGI	M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47;M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47
505	VVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLD	M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47;M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47
506	ACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGID	M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47;M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47
507	EFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLG	M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47;M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47
508	CVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDL	M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47;M28;M78;M45;M79;M49;M82;M47
509	LSGLDSLDTYPSLETIQITISSFKW	M21;M55;M34;M29;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M29;M48;M41;M22
510	SGLDSLDTYPSLETIQITISSFKWD	M21;M55;M34;M29;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M29;M48;M41;M22
511	CLSGLDSLD	M21;M55;M34;M29;M48;M41;M22;M21;M55;M34;M29;M48;M4

[1188]

	TYPSLETIQITISSFK	1;M22
512	KAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVL	M54;M24;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M48;M42;M27;M46;M39
513	APKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVLK	M54;M24;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M48;M42;M27;M46;M39
514	DPSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNG	M19;M66;M24;M25;M74;M61;M33;M19;M66;M24;M25;M74;M61;M33
515	ERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFN	M12;M58;M24;M25;M34;M17;M39;M12;M58;M24;M25;M34;M17;M39
516	EKMADQAMTQMYKQARSEDKRAKVT	M56;M19;M55;M25;M74;M18;M82;M56;M19;M55;M25;M74;M18;M82
517	LEKMADQAMTQMYKQARSEDKRAKV	M56;M19;M55;M25;M74;M18;M82;M56;M19;M55;M25;M74;M18;M82
518	LAVFQSASKIITLKKRWQLALSKGV	M56;M9;M58;M24;M16;M55;M60;M53;M74;M27;M17;M15;M52;M82
519	VSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHF	M24;M55;M48;M41;M49;M35;M26;M24;M55;M48;M41;M49;M35;M26
520	SVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEH	M24;M55;M48;M41;M49;M35;M26;M24;M55;M48;M41;M49;M35;M26
521	VSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEE	M24;M55;M48;M41;M49;M35;M26;M24;M55;M48;M41;M49;M35;M26
522	VLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTN	M25;M34;M45;M33;M42;M43;M39;M25;M34;M45;M33;M42;M43;M39
523	VESDDYIATNGPLKVGGSCVLSGHN	M11;M73;M10;M29;M18;M9;M44;M11;M73;M10;M29;M18;M9;M44
524	QAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAKSE	M71;M13;M55;M1;M53;M17;M59;M71;M13;M55;M1;M53;M17;M59
525	NASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTG	M40;M64;M21;M19;M25;M22;M23;M40;M64;M21;M19;M25;M22;M23
526	LHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVL	M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22
527	CVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLL	M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22
528	QLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSV	M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22
529	VQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLS	M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22

[1189]

530	QCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSL	M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22;M21;M32;M58;M53;M36;M68;M22
531	GQQQTTLKGVEAVMYMGTLSYEQFK	M56;M54;M55;M60;M53;M6;M22;M56;M54;M55;M60;M53;M6;M22
532	VLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNV	M75;M32;M6;M72;M46;M11;M59;M75;M32;M6;M72;M46;M11;M59
533	LILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLT	M32;M5;M6;M72;M11;M59;M20;M32;M5;M6;M72;M11;M59;M20
534	RATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQE	M21;M28;M41;M42;M43;M39;M22;M21;M28;M41;M42;M43;M39;M22
535	FQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQT	M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15
536	GDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGAC	M53;M74;M8;M15;M52;M11;M47;M53;M74;M8;M15;M52;M11;M47
537	LVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHTDF	M56;M32;M1;M34;M18;M39;M47;M56;M32;M1;M34;M18;M39;M47
538	IDYDCVSFCYMHHMELPTGVHAGTD	M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9;M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9
539	FNIDYDCVSFCYMHHMELPTGVHAG	M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9;M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9
540	NIDYDCVSFCYMHHMELPTGVHAGT	M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9;M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9
541	GFNIDYDCVSFCYMHHMELPTGVHA	M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9;M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9
542	VGFNIDYDCVSFCYMHHMELPTGVH	M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9;M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9
543	SVGFNIDYDCVSFCYMHHMELPTGV	M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9;M24;M14;M18;M17;M43;M52;M9
544	RYVLMDGSIIQFPNTYLEGSVRVVT	M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22
545	TRYVLMDGSIIQFPNTYLEGSVRVV	M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22
546	PDTRYVLMDGSIIQFPNTYLEGSVR	M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22
547	YVLMDGSIIQFPNTYLEGSVRVVTT	M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22
548	VLMDGSIIQFPNTYLEGSV	M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22

[1190]

	RVVTTF	
549	DTRYVLMD GSIIQFPNTY LEGSVRV	M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22
550	RKLEKMAD QAMTQMYK QARSEDKRA	M56;M55;M25;M2;M74;M18;M82;M56;M55;M25;M2;M74;M18;M82
551	DSEVVLKKL KKSLNVAKS EFDRDAA	M32;M28;M55;M53;M74;M33;M68;M32;M28;M55;M53;M74;M33;M68
552	TSVVLLSVL QQLRVESSS KLWAQCV	M40;M56;M11;M54;M34;M30;M22;M40;M56;M11;M54;M34;M30;M22
553	IVGDVVQEG VLTAVVIPT KKAGGTT	M16;M29;M38;M61;M67;M27;M17;M16;M29;M38;M61;M67;M27;M17
554	IFSRTLETAQ NSVRVLQKA AITILD	M54;M24;M5;M34;M60;M2;M9;M54;M24;M5;M34;M60;M2;M9
555	RTVYDDGA RRVWTLMN VLTLVYKVY	M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20
556	TVYDDGAR RVWTLMNV LTLVYKVYY	M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20
557	EGVLTAVVI PTKKAGGTT EMLAKAL	M58;M16;M29;M53;M38;M67;M17;M58;M16;M29;M53;M38;M67;M17
558	EGSVRVVTT FDSEYCRHG TCERSEA	M64;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M48;M27;M20;M43;M22;M23
559	GSVRVVTTF DSEYCRHGT CERSEAG	M64;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M48;M27;M20;M43;M22;M23
560	GSIIQFPNTY LEGSVRVVT TFDSEY	M64;M12;M20;M43;M42;M22;M23;M64;M12;M20;M43;M42;M22;M23
561	VRMYIFFAS FYYVWKSY VHVVDGCN	M21;M24;M1;M37;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M37;M35;M9;M23
562	RMYIFFASF YYVWKSYV HVVDGCNS	M21;M24;M1;M37;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M37;M35;M9;M23
563	KALNLGETF VTHSKGLYR KCVKSRE	M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26;M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26
564	KLKALNLGE TFVTHSKGL YRKCVKS	M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26;M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26
565	LNLGETFVT HSKGLYRKC VKSREET	M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26;M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26
566	ALNLGETFV THSKGLYRK CVKSREE	M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26;M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26
567	LKALNLGET	M71;M24;M55;M50;M18;M27;M26;M71;M24;M55;M50;M18;M2

[1191]

	FVTHSKGLYRKCVKSR	7;M26
568	LGETFVTHSKGLYRKCVKSREETGL	M71;M24;M55;M50;M18;M52;M47;M71;M24;M55;M50;M18;M52;M47
569	HEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHT	M34;M74;M41;M42;M43;M39;M22;M34;M74;M41;M42;M43;M39;M22
570	EGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTT	M34;M74;M41;M42;M43;M39;M22;M34;M74;M41;M42;M43;M39;M22
571	QTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNADI	M56;M38;M50;M8;M9;M47;M23;M56;M38;M50;M8;M9;M47;M23
572	AYIICISTKHFYWFFSNYLKRRVVF	M56;M32;M24;M10;M7;M50;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M50;M23
573	NYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRV	M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23;M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23
574	ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNR	M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23;M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23
575	YAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVC	M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23;M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23
576	AKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCT	M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23;M78;M10;M37;M8;M15;M9;M23
577	LVPFWITIAYIICISTKHFYWFFSN	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
578	PLVPFWITIAYIICISTKHFYWFFS	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
579	WITIAYIICISTKHFYWFFSNYLKR	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
580	TIAYIICISTKHFYWFFSNYLKRRV	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
581	ITIAYIICISTKHFYWFFSNYLKRR	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
582	FWITIAYIICISTKHFYWFFSNYLK	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
583	VPFWITIAYIICISTKHFYWFFSNY	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
584	PFWITIAYIICISTKHFYWFFSNYL	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23
585	TPLVPFWITIAYIICISTKHFYWFF	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M23

[1192]

586	SHFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVF	M64;M40;M31;M53;M43;M46;M39;M64;M40;M31;M53;M43;M46;M39
587	TTEAFEKMVSLLSVLLSMQGAVDIN	M61;M74;M69;M43;M42;M39;M22;M61;M74;M69;M43;M42;M39;M22
588	FNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSL	M32;M52;M70;M83;M15;M46;M39;M32;M52;M70;M83;M15;M46;M39
589	LLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFT	M78;M65;M25;M34;M18;M39;M82;M78;M65;M25;M34;M18;M39;M82
590	LEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTL	M78;M65;M25;M34;M18;M39;M82;M78;M65;M25;M34;M18;M39;M82
591	DVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLW	M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22;M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22
592	KCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQ	M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22;M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22
593	VKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWA	M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22;M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22
594	CTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQC	M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22;M40;M56;M11;M54;M60;M34;M22
595	MSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSK	M40;M56;M54;M60;M34;M29;M22;M40;M56;M54;M60;M34;M29;M22
596	PSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGL	M66;M24;M5;M25;M74;M61;M33;M66;M24;M5;M25;M74;M61;M33
597	VGPNVNKGEDIQLLKSAYENFNQHE	M77;M32;M28;M31;M60;M38;M68;M77;M32;M28;M31;M60;M38;M68
598	VVGPNVNKGEDIQLLKSAYENFNQH	M77;M32;M28;M31;M60;M38;M68;M77;M32;M28;M31;M60;M38;M68
599	SAMQTMLFTMLRKLDNDALNNIINN	M16;M43;M35;M15;M52;M9;M47;M16;M43;M35;M15;M52;M9;M47
600	YTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIIS	M64;M54;M78;M65;M55;M60;M9;M64;M54;M78;M65;M55;M60;M9
601	GYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSII	M64;M54;M78;M65;M55;M60;M9;M64;M54;M78;M65;M55;M60;M9
602	YEKLKPVLDWLEEKFKEGVEFLRDG	M32;M61;M57;M67;M27;M9;M20;M32;M61;M57;M67;M27;M9;M20
603	EKLKPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGW	M32;M61;M57;M67;M27;M9;M20;M32;M61;M57;M67;M27;M9;M20
604	LDQAISMW	M64;M56;M32;M11;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M68;M2

[1193]

	ALIISVTSNY SGVVTTV	2;M23
605	ALDQAISM WALIISVTSN YSGVVTT	M64;M56;M32;M11;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M68;M22;M23
606	YMPASWVM RIMTWLDM VDTSLSGFK	M64;M32;M70;M83;M15;M52;M22;M64;M32;M70;M83;M15;M52;M22
607	ITPVHVMSK HTDFSSEIIG YKAIDG	M56;M21;M53;M17;M52;M26;M47;M56;M21;M53;M17;M52;M26;M47
608	SCTLSEQLD FIDTKRGVY CCREHEH	M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22;M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22
609	TLSEQLDFID TKRGVYCCR EHEHEI	M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22;M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22
610	LSEQLDFIDT KRGVYCCRE HEHEIA	M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22;M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22
611	CTLSEQLDFI DTKRGVYC CREHEHE	M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22;M64;M75;M66;M74;M83;M27;M22
612	YLITPVHVM SKHTDFSSEI IGYKAI	M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47;M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47
613	IFYLITPVHV MSKHTDFSS EIIGYK	M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47;M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47
614	AIFYLITPVH VMSKHTDFS SEIIGY	M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47;M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47
615	FYLITPVHV MSKHTDFSS EIIGYKA	M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47;M56;M21;M53;M17;M35;M52;M47
616	MLNPNYEDL LIRKSNHNF LVQAGNV	M21;M24;M70;M10;M29;M9;M23;M21;M24;M70;M10;M29;M9;M23
617	DMLNPNYE DLLIRKSNH NFLVQAGN	M21;M24;M70;M10;M29;M9;M23;M21;M24;M70;M10;M29;M9;M23
618	SRTLETAQN SVRVLQKAA ITILDGI	M56;M54;M24;M5;M34;M60;M9;M56;M54;M24;M5;M34;M60;M9
619	FSRTLETAQ NSVRVLQKA AITILDG	M56;M54;M24;M5;M34;M60;M9;M56;M54;M24;M5;M34;M60;M9
620	RTLETAQNS VRVLQKAAI TILDGIS	M56;M54;M24;M5;M34;M60;M9;M56;M54;M24;M5;M34;M60;M9
621	TEEVVLKTG DLQPLEQPT SEAVEAP	M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15;M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15
622	VLTEEVVLK TGDLQPLEQ PTSEAVE	M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15;M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15

[1194]

623	LTEEVVLKTGDLQPLEQPTSEAVEA	M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15;M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15
624	EEVVLKTGDLQPLEQPTSEAVEAPL	M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15;M58;M54;M60;M38;M17;M62;M15
625	KVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGAL	M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23;M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23
626	AKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAG	M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23;M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23
627	KKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGA	M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23;M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23
628	VKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALN	M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23;M56;M11;M73;M50;M18;M9;M23
629	AMVRMYIFFASFYYVWKSYVHVVDG	M21;M24;M37;M20;M35;M9;M23;M21;M24;M37;M20;M35;M9;M23
630	AVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGS	M56;M24;M10;M60;M50;M18;M59;M56;M24;M10;M60;M50;M18;M59
631	VVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNA	M56;M38;M50;M26;M9;M47;M23;M56;M38;M50;M26;M9;M47;M23
632	PVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKN	M56;M38;M50;M26;M9;M47;M23;M56;M38;M50;M26;M9;M47;M23
633	NTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFP	M77;M32;M70;M31;M33;M68;M20;M77;M32;M70;M31;M33;M68;M20
634	YNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARF	M77;M32;M70;M31;M33;M68;M20;M77;M32;M70;M31;M33;M68;M20
635	YYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWAR	M77;M32;M70;M31;M33;M68;M20;M77;M32;M70;M31;M33;M68;M20
636	TPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKR	M4;M32;M28;M14;M31;M1;M34;M29;M30;M3;M33;M36;M27;M35;M22
637	SASKIITLKKRWQLALSKGVHFVCN	M9;M58;M24;M55;M60;M53;M74;M33;M42;M27;M8;M17;M15;M52;M82
638	QSASKIITLKKRWQLALSKGVHFVC	M9;M58;M24;M55;M60;M53;M74;M33;M42;M27;M8;M17;M15;M52;M82
639	EAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPCTCG	M4;M40;M16;M1;M3;M6;M37;M52;M4;M40;M16;M1;M3;M6;M37;M52
640	VEAVMYMGTLSYEQFKK	M4;M40;M16;M1;M3;M6;M37;M52;M4;M40;M16;M1;M3;M6;M37;M52

[1195]

	GVQIPCTC	
641	TFTCASEYT GNYQCGHY KHITSKET	M4;M1;M38;M3;M41;M8;M43;M42;M4;M1;M38;M3;M41;M8;M 43;M42
642	YTPSKLIEYT DFATSACVL AAECTI	M4;M14;M29;M3;M48;M63;M41;M62;M4;M14;M29;M3;M48;M6 3;M41;M62
643	VGNICYTPS KLIEYTDFA TSACVLA	M4;M3;M48;M63;M41;M8;M49;M42;M4;M3;M48;M63;M41;M8; M49;M42
644	GNICYTPSK LIEYTDFATS ACVLAA	M4;M3;M48;M63;M41;M8;M49;M42;M4;M3;M48;M63;M41;M8; M49;M42
645	GTFTCASEY TGNYQCGH YKHITSKE	M4;M1;M65;M3;M38;M33;M43;M42;M4;M1;M65;M3;M38;M33; M43;M42
646	FVETVKGLD YKAFKQIVE SCGNFKV	M4;M54;M1;M3;M37;M42;M52;M47;M4;M54;M1;M3;M37;M42; M52;M47
647	AFVETVKGL DYKAFKQIV ESCGNFK	M4;M54;M1;M3;M37;M42;M52;M47;M4;M54;M1;M3;M37;M42; M52;M47
648	VETVKGLDY KAFKQIVES CGNFKVT	M4;M54;M1;M3;M37;M42;M52;M47;M4;M54;M1;M3;M37;M42; M52;M47
649	LTSQWLTNI FGTVYEKLK PVLDWLE	M4;M28;M31;M34;M3;M45;M67;M59;M4;M28;M31;M34;M3;M4 5;M67;M59
650	AVGNICYTP SKLIEYTDFA TSACVL	M3;M48;M63;M41;M8;M49;M43;M42;M3;M48;M63;M41;M8;M4 9;M43;M42
651	LNNLNRGM VLGSLAATV RLQAGNAT	M12;M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17;M12;M16;M14;M55;M1 0;M53;M51;M17
652	LNRGMVLG SLAATVRLQ AGNATEVP	M12;M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17;M12;M16;M14;M55;M1 0;M53;M51;M17
653	NLNRGMVL GSLAATVRL QAGNATEV	M12;M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17;M12;M16;M14;M55;M1 0;M53;M51;M17
654	NRGMVLGS LAATVRLQA GNATEVPA	M12;M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17;M12;M16;M14;M55;M1 0;M53;M51;M17
655	NNLNRGMV LGSLAATVR LQAGNATE	M12;M16;M14;M55;M10;M53;M51;M17;M12;M16;M14;M55;M1 0;M53;M51;M17
656	RCDIKDLPK EITVATSRTL SYYKLG	M64;M56;M21;M12;M55;M25;M6;M48;M33;M42;M43;M49;M46 ;M39;M22;M23
657	KLKTLVATA EAELAKNVS LDNVLST	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M12;M81;M28;M29;M6; M45;M38;M49
658	EKLKTLVAT AEAELAKNV SLDNVLS	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M12;M81;M28;M29;M6; M45;M38;M49
659	EFSSLPSYAA	M12;M14;M28;M70;M31;M6;M68;M52;M12;M14;M28;M70;M31

[1196]

	FATAQEAYEQAVANG	;M6;M68;M52
660	FSSLPSYAAFATAQEAYEQAVANGD	M12;M14;M28;M70;M31;M6;M68;M52;M12;M14;M28;M70;M31;M6;M68;M52
661	NIIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNTC	M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23;M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23
662	LNIIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNT	M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23;M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23
663	IIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNTCD	M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23;M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23
664	PLNIIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKN	M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23;M28;M14;M24;M38;M57;M51;M82;M23
665	NPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLRE	M21;M30;M45;M48;M50;M36;M49;M22;M21;M30;M45;M48;M50;M36;M49;M22
666	SNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLR	M21;M30;M45;M48;M50;M36;M49;M22;M21;M30;M45;M48;M50;M36;M49;M22
667	ITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCK	M75;M70;M25;M45;M36;M63;M76;M39;M75;M70;M25;M45;M36;M63;M76;M39
668	TTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKS	M75;M70;M25;M45;M36;M63;M76;M39;M75;M70;M25;M45;M36;M63;M76;M39
669	LREVRTIKVFTTVDNINLHTQVVDM	M21;M29;M6;M51;M43;M42;M26;M22;M21;M29;M6;M51;M43;M42;M26;M22
670	FDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHH	M4;M71;M19;M1;M60;M25;M33;M26;M4;M71;M19;M1;M60;M25;M33;M26
671	PFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTH	M4;M71;M19;M1;M60;M25;M33;M26;M4;M71;M19;M1;M60;M25;M33;M26
672	KQDDKKIKACVEEVTTTLEETKFLT	M32;M28;M14;M65;M6;M74;M67;M49;M32;M28;M14;M65;M6;M74;M67;M49
673	KHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKG	M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44;M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44
674	HITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGP	M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44;M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44
675	YKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYK	M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44;M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44
676	ITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPI	M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44;M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44
677	VYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIR	M64;M28;M6;M45;M72;M49;M59;M20;M64;M28;M6;M45;M72;M49;M59;M20

[1197]

678	CPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKS	M64;M28;M6;M45;M72;M49;M59;M20;M64;M28;M6;M45;M72;M49;M59;M20
679	YCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRK	M64;M28;M6;M45;M72;M49;M59;M20;M64;M28;M6;M45;M72;M49;M59;M20
680	KTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLHT	M21;M14;M29;M6;M72;M49;M26;M22;M21;M14;M29;M6;M72;M49;M26;M22
681	IWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKN	M56;M19;M66;M25;M6;M45;M18;M59;M56;M19;M66;M25;M6;M45;M18;M59
682	NVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNNL	M56;M19;M66;M25;M6;M45;M18;M59;M56;M19;M66;M25;M6;M45;M18;M59
683	WNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNN	M56;M19;M66;M25;M6;M45;M18;M59;M56;M19;M66;M25;M6;M45;M18;M59
684	HFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTD	M64;M12;M45;M42;M8;M43;M46;M22;M64;M12;M45;M42;M8;M43;M46;M22
685	FLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEY	M64;M12;M45;M42;M8;M43;M46;M22;M64;M12;M45;M42;M8;M43;M46;M22
686	LHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYT	M64;M12;M45;M42;M8;M43;M46;M22;M64;M12;M45;M42;M8;M43;M46;M22
687	LLSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQV	M21;M14;M29;M6;M72;M42;M26;M22;M21;M14;M29;M6;M72;M42;M26;M22
688	FLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTDF	M64;M12;M45;M8;M49;M43;M42;M22;M64;M12;M45;M8;M49;M43;M42;M22
689	LPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTDFA	M64;M12;M45;M8;M49;M43;M42;M22;M64;M12;M45;M8;M49;M43;M42;M22
690	QVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSGH	M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44;M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44
691	NAMQVESDDYIATNGPLKVGGSCVL	M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44;M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44
692	NNAMQVESDDYIATNGPLKVGGSCV	M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44;M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44
693	AMQVESDDYIATNGPLKVGGSCVLS	M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44;M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44
694	MQVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSG	M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44;M11;M73;M19;M10;M29;M18;M9;M44
695	QVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQLR	M32;M28;M66;M1;M6;M37;M72;M68;M32;M28;M66;M1;M6;M37;M72;M68
696	DILLAKDTTEAFEKMVSL	M40;M16;M34;M30;M53;M36;M42;M39;M40;M16;M34;M30;M53;M36;M42;M39

[1198]

	LSVLLSM	
697	SLPSYAAFATAQEAYEQAVANGDSE	M12;M28;M31;M70;M6;M33;M68;M52;M12;M28;M31;M70;M6;M33;M68;M52
698	CGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSS	M21;M58;M36;M41;M8;M43;M39;M9;M21;M58;M36;M41;M8;M43;M39;M9
699	DNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLK	M75;M70;M26;M29;M45;M63;M76;M39;M75;M70;M26;M29;M45;M63;M76;M39
700	RKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEA	M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26;M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26
701	ALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVE	M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26;M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26
702	LRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEE	M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26;M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26
703	KALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTV	M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26;M16;M14;M29;M48;M41;M49;M15;M26
704	SLDNVLSTFISAARQGFVDSDVETK	M14;M70;M16;M29;M61;M33;M18;M63;M14;M70;M16;M29;M61;M33;M18;M63
705	LDNVLSTFISAARQGFVDSDVETKD	M14;M70;M16;M29;M61;M33;M18;M63;M14;M70;M16;M29;M61;M33;M18;M63
706	TPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQS	M64;M40;M32;M14;M16;M29;M6;M68;M64;M40;M32;M14;M16;M29;M6;M68
707	GQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYI	M75;M19;M60;M25;M45;M76;M39;M9;M75;M19;M60;M25;M45;M76;M39;M9
708	QGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYIL	M75;M19;M78;M60;M45;M76;M39;M9;M75;M19;M78;M60;M45;M76;M39;M9
709	YASAVVLLILMTARTVYDDGARRVW	M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M59;M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M59
710	VMYASAVVLLILMTARTVYDDGARR	M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M59;M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M59
711	MYASAVVLLILMTARTVYDDGARRV	M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M59;M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M59
712	VVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFF	M4;M64;M78;M1;M6;M37;M69;M20;M4;M64;M78;M1;M6;M37;M69;M20
713	KVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYF	M4;M64;M78;M1;M6;M37;M69;M20;M4;M64;M78;M1;M6;M37;M69;M20
714	VSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFFT	M4;M64;M78;M1;M6;M37;M69;M20;M4;M64;M78;M1;M6;M37;M69;M20
715	TDPSFLGRY	M19;M66;M24;M1;M25;M61;M37;M33;M19;M66;M24;M1;M25;

[1199]

	MSALNHTK KWKYPQVN	M61;M37;M33
716	TTDPSFLGR YMSALNHT KKWKYPQV	M19;M66;M24;M1;M25;M61;M37;M33;M19;M66;M24;M1;M25;M61;M37;M33
717	HTTDPSFLG RYMSALNH TKKWKYPQ	M19;M66;M24;M1;M25;M61;M37;M33;M19;M66;M24;M1;M25;M61;M37;M33
718	AYKDYLAS GGQPITNCV KMLCTHTG	M56;M12;M24;M53;M37;M33;M8;M39;M56;M12;M24;M53;M37;M33;M8;M39
719	LTLGVYDYL VSTQEFRYM NSQGLLP	M40;M31;M34;M30;M6;M8;M43;M42;M40;M31;M34;M30;M6;M8;M43;M42
720	KLEKMADQ AMTQMYKQ ARSEDKRAK	M56;M19;M55;M25;M2;M74;M18;M82;M56;M19;M55;M25;M2;M74;M18;M82
721	ECPNFVFPL NSIIKTIQPR VEKKKL	M28;M29;M6;M61;M50;M72;M62;M59;M28;M29;M6;M61;M50;M72;M62;M59
722	NEFACVVAD AVIKTLQPV SELLTPL	M28;M78;M45;M79;M49;M39;M82;M47;M28;M78;M45;M79;M49;M39;M82;M47
723	KFVCDNIKF ADDLNQLTG YKKPASR	M40;M64;M21;M19;M70;M63;M22;M23;M40;M64;M21;M19;M70;M63;M22;M23
724	VCDNIKFAD DLNQLTGYK KPASREL	M40;M64;M21;M19;M70;M63;M22;M23;M40;M64;M21;M19;M70;M63;M22;M23
725	FVCDNIKFA DDLNQLTGY KKPASRE	M40;M64;M21;M19;M70;M63;M22;M23;M40;M64;M21;M19;M70;M63;M22;M23
726	EQRKQDDK KIKACVEEV TTTLEETK	M32;M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49;M32;M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49
727	QRKQDDKKI KACVEEVTT TLEETKF	M32;M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49;M32;M28;M14;M65;M60;M74;M67;M49
728	TDNYITTYP GQGLNGYT VEEAKTVL	M75;M70;M26;M29;M48;M63;M49;M76;M75;M70;M26;M29;M48;M63;M49;M76
729	MDGSIIQFPN TYLEGSVRV VTTFDS	M12;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M12;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22
730	LMDGSIIQFP NTYLEGSVR VVTTFD	M12;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M12;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22
731	DNIKFADDL NQLTGYKKP ASRELKV	M64;M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15;M64;M58;M19;M70;M53;M38;M63;M15
732	VVLLILMTA RTVYDDGA RRVWTLMN	M75;M32;M6;M72;M46;M39;M11;M59;M75;M32;M6;M72;M46;M39;M11;M59
733	LNGYTVEEA KTVLKKCKS AFYILPS	M54;M78;M65;M55;M60;M45;M39;M9;M54;M78;M65;M55;M60;M45;M39;M9

[1200]

734	GHYKHITSK ETLYCIDGA LLTKSSE	M21;M58;M10;M46;M36;M43;M39;M9;M21;M58;M10;M46;M36;M43;M39;M9
735	KNVSLDNVL STFISAARQG FVDSDV	M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26;M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26
736	VSLDNVLST FISAARQGF VDSDVET	M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26;M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26
737	AKNVSLDN VLSTFISAAR QGFVDSD	M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26;M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26
738	NVSLDNVLS TFISAARQGF VDSDVE	M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26;M14;M16;M29;M61;M33;M18;M27;M26
739	FTPLVPFWIT IAYIICISTKH FYWF	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M8;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M8;M23
740	MFTPLVPFW ITIAYIICIST KHFYW	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M8;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M8;M23
741	MPLKAPKEII FLEGETLPTE VLTEE	M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39
742	LMPLKAPKE IIFLEGETLPT EVLTE	M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39
743	LKAPKEIIFL EGETLPTEV LTEEVV	M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39
744	PLKAPKEIIF LEGETLPTE VLTEEV	M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39
745	LLMPLKAPK EIIFLEGETLP TEVLT	M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M60;M48;M42;M27;M46;M39
746	NKVVSTTTN IVTRCLNRV CTNYMPY	M4;M64;M23;M78;M1;M37;M69;M20;M4;M64;M23;M78;M1;M37;M69;M20
747	SHEGKTFYV LPNDDTLRV EAFEYYH	M34;M74;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M34;M74;M63;M41;M42;M43;M39;M22
748	NSHEGKTFY VLPNDDTLR VEAFEYY	M34;M74;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M34;M74;M63;M41;M42;M43;M39;M22
749	VAYESLRPD TRYVLMDG SIIQFPNT	M25;M34;M48;M50;M41;M43;M42;M39;M25;M34;M48;M50;M41;M43;M42;M39
750	ATLQAIASEF SSLPSYAAF ATAQEA	M21;M28;M31;M41;M42;M43;M39;M22;M21;M28;M31;M41;M42;M43;M39;M22
751	NLDSCKRVL NVVCKTCG QQQTTLKG	M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52;M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52
752	QHANLDSCK RVLNVVCKT	M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52;M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52

[1201]

	CGQQQTT	
753	LDSCKRVLN VVCKTCGQ QQTTLKGV	M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52;M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52
754	ANLDSCKRV LNVVCKTCG QQQTTLK	M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52;M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52
755	HANLDSCKR VLNVVCKTC GQQQTTL	M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52;M58;M16;M5;M2;M27;M17;M15;M52
756	LNPNYEDLL IRKSNHNFL VQAGNVQ	M21;M14;M70;M24;M10;M29;M9;M23;M21;M14;M70;M24;M10;M29;M9;M23
757	CAKEIKESV QTFFKLVNK FLALCAD	M16;M24;M53;M17;M43;M42;M39;M47;M16;M24;M53;M17;M43;M42;M39;M47
758	DTEKYCALA PNMMVTNN TFTLKGGA	M11;M9;M24;M78;M10;M34;M6;M82;M11;M9;M24;M78;M10;M34;M6;M82
759	LTPVVQTIE VNSFSGYLK LTDNVYI	M56;M60;M29;M38;M6;M50;M26;M47;M56;M60;M29;M38;M6;M50;M26;M47
760	ELTPVVQTIE VNSFSGYLK LTDNVY	M56;M60;M29;M38;M6;M50;M26;M47;M56;M60;M29;M38;M6;M50;M26;M47
761	VYDDGARR VWTLMNVL TLVYKVYY G	M24;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20;M24;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20
762	YDDGARRV WTLMNVLT LVYKVYYG N	M24;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20;M24;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20
763	DDGARRVW TLMNVLTLV YKVYYGNA	M24;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20;M24;M5;M2;M18;M52;M22;M47;M20
764	PNTYLEGSV RVVTTFDSE YCRHGTC	M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23
765	TYLEGSVRV VTTFDSEYC RHGTCER	M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23
766	LEGSVRVVT TFDSEYCRH GTCERSE	M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23
767	NTYLEGSVR VVTTFDSEY CRHGTCE	M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23
768	YLEGSVRVV TTFDSEYCR HGTCERS	M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M48;M27;M20;M43;M22;M23
769	DYLASGGQP ITNCVKMLC THTGTGQ	M4;M64;M56;M24;M10;M53;M22;M23;M4;M64;M56;M24;M10;M53;M22;M23
770	VYLAVFDK NLYDKLVSS	M56;M70;M55;M41;M42;M49;M43;M39;M56;M70;M55;M41;M42;M49;M43;M39

[1202]

	FLEMKSEK	
771	IIQFPNTYLE GSVRVVTTF DSEYCR	M64;M40;M12;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M12;M27;M20;M43;M22;M23
772	QEGVLTAVV IPTKKAGGT TEMLAKA	M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M17;M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M17
773	VQEGVLTAV VIPTKKAGG TTEMLAK	M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M17;M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M17
774	VVQEGVLTA VVIPTKKAG GTTEMLA	M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M17;M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M17
775	SGGQPITNC VKMLCTHT GTGQAITV	M4;M64;M21;M56;M58;M53;M22;M23;M4;M64;M21;M56;M58;M53;M22;M23
776	EMELTPVVQ TIEVNSFSGY LKLTDN	M56;M60;M29;M6;M38;M50;M47;M59;M56;M60;M29;M6;M38;M50;M47;M59
777	NGYTVEEAK TVLKKCKSA FYILPSI	M64;M54;M78;M65;M55;M60;M39;M9;M64;M54;M78;M65;M55;M60;M39;M9
778	FFASFYYVW KSYVHVVD GCNSSTCM	M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23
779	FASFYYVW KSYVHVVD GCNSSTCM M	M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23
780	MYIFFASFY YVWKSYVH VVDGCNSS	M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23
781	IFFASFYYV WKSYVHVV DGCNSSTC	M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23
782	YIFFASFYYV WKSYVHVV DGCNSST	M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M34;M37;M35;M9;M23
783	TVEEAKTVL KKCKSAFYI LPSIISN	M64;M54;M16;M78;M65;M55;M60;M9;M64;M54;M16;M78;M65;M55;M60;M9
784	MVRMYIFFA SFYYVWKS YVHVVDGC	M21;M24;M1;M37;M20;M35;M9;M23;M21;M24;M1;M37;M20;M35;M9;M23
785	IAYIICISTKH FYWFFSNYL KRRVV	M56;M32;M24;M10;M7;M60;M50;M23;M56;M32;M24;M10;M7;M60;M50;M23
786	DTTEAFEKM VSLLSVLLS MQGAVDI	M53;M61;M74;M69;M42;M43;M39;M22;M53;M61;M74;M69;M42;M43;M39;M22
787	TSAMQTMLF TMLRKLDN DALNNIIN	M16;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47;M16;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47
788	KSVGKFCLE ASFNYLKSP NFSKLIN	M54;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M54;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39

[1203]

789	VKSVGKFCL EASFNYLKS PNFSKLI	M54;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M54;M25;M60;M18;M4 1;M43;M42;M39
790	TVKSVGKFC LEASFNYLK SPNFSKL	M54;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M54;M25;M60;M18;M4 1;M43;M42;M39
791	NTVKSVGKF CLEASFNYL KSPNFSK	M54;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M54;M25;M60;M18;M4 1;M43;M42;M39
792	LMLLEIKDT EKYCALAPN MMVTNNT	M9;M78;M65;M25;M34;M18;M39;M82;M9;M78;M65;M25;M34; M18;M39;M82
793	MLLEIKDTE KYCALAPN MMVTNNTF	M9;M78;M65;M25;M34;M18;M39;M82;M9;M78;M65;M25;M34; M18;M39;M82
794	LITPVHVMS KHTDFSSEII GYKAID	M56;M21;M53;M17;M35;M52;M26;M47;M56;M21;M53;M17;M3 5;M52;M26;M47
795	DQAISMWA LIISVTSNYS GVVTTVM	M64;M56;M32;M11;M38;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M3 8;M68;M22;M23
796	AISMWALIIS VTSNYSGVV TTVMFL	M64;M56;M32;M11;M38;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M3 8;M68;M22;M23
797	SMWALIISV TSNYSGVVT TVMFLAR	M64;M56;M32;M11;M38;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M3 8;M68;M22;M23
798	ISMWALIISV TSNYSGVVT TVMFLA	M64;M56;M32;M11;M38;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M3 8;M68;M22;M23
799	QAISMWALII SVTSNYSGV VTTVMF	M64;M56;M32;M11;M38;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M3 8;M68;M22;M23
800	TPVHVMSK HTDFSSEIIG YKAIDGG	M56;M21;M53;M41;M17;M52;M26;M47;M56;M21;M53;M41;M1 7;M52;M26;M47
801	TKGGRFVLA LLSDLQDLK WARFPKS	M77;M32;M70;M31;M60;M33;M68;M20;M77;M32;M70;M31;M6 0;M33;M68;M20
802	TTKGGRFVL ALLSDLQDL KWARFPK	M77;M32;M70;M31;M60;M33;M68;M20;M77;M32;M70;M31;M6 0;M33;M68;M20
803	PKCDRAMP NMLRIMASL VLARKHTT	M56;M21;M12;M54;M25;M30;M48;M69;M41;M42;M8;M49;M43 ;M46;M39;M22;M23
804	YPKCDRAM PNMLRIMAS LVLARKHT	M56;M21;M12;M54;M25;M30;M48;M69;M41;M42;M8;M49;M43 ;M46;M39;M22;M23
805	DIKDLPKEIT VATSRTLSY YKLGAS	M64;M56;M21;M12;M55;M25;M29;M6;M48;M33;M42;M43;M49 ;M46;M39;M22;M23
806	IKDLPKEITV ATSRTLSYY KLGASQ	M64;M56;M21;M12;M55;M25;M29;M6;M48;M33;M42;M43;M49 ;M46;M39;M22;M23
807	CDIKDLPKEI TVATSRTLS	M64;M56;M21;M12;M55;M25;M29;M6;M48;M33;M42;M43;M49 ;M46;M39;M22;M23

[1204]

	YYKLGA	
808	AVFQSASKII TLKKRWQL ALSKGVH	M56;M9;M58;M24;M16;M55;M60;M53;M74;M33;M42;M27;M8; M17;M15;M52;M82
809	FQSASKIITL KKRWQLAL SKGVHFV	M56;M9;M58;M24;M16;M55;M60;M53;M74;M33;M42;M27;M8; M17;M15;M52;M82
810	VFQSASKIIT LKKRWQLA LSKGVHF	M56;M9;M58;M24;M16;M55;M60;M53;M74;M33;M42;M27;M8; M17;M15;M52;M82
811	CYTPSKLIEY TDFATSACV LAAECT	M4;M49;M14;M29;M3;M48;M63;M41;M62;M4;M49;M14;M29;M 3;M48;M63;M41;M62
812	SAFVETVKG LDYKAFKQI VESCGNF	M4;M54;M1;M3;M6;M37;M42;M52;M47;M4;M54;M1;M3;M6;M 37;M42;M52;M47
813	RAMPNMLRI MASLVLAR KHTTCCSL	M56;M21;M12;M54;M25;M30;M48;M69;M41;M42;M8;M49;M43 ;M46;M39;M22;M35;M23
814	CDRAMPNM LRIMASLVL ARKHTTCC	M56;M21;M12;M54;M25;M30;M48;M69;M41;M42;M8;M49;M43 ;M46;M39;M22;M35;M23
815	DRAMPNML RIMASLVLA RKHTTCCS	M56;M21;M12;M54;M25;M30;M48;M69;M41;M42;M8;M49;M43 ;M46;M39;M22;M35;M23
816	KCDRAMPN MLRIMASLV LARKHTTC	M56;M21;M12;M54;M25;M30;M48;M69;M41;M42;M8;M49;M43 ;M46;M39;M22;M35;M23
817	YPGQGLNG YTVEEAKTV LKKCKSAF	M75;M19;M70;M25;M45;M36;M63;M76;M39;M75;M19;M70;M2 5;M45;M36;M63;M76;M39
818	TYPGQGLNG YTVEEAKTV LKKCKSA	M75;M19;M70;M25;M45;M36;M63;M76;M39;M75;M19;M70;M2 5;M45;M36;M63;M76;M39
819	KDLPKEITV ATSRTLSYY KLGASQR	M64;M56;M21;M12;M70;M55;M25;M29;M6;M48;M33;M42;M43 ;M49;M46;M39;M22;M23
820	EVGFVVPGL PGTILRTTNG DFLHFL	M64;M11;M12;M24;M1;M6;M45;M8;M9;M64;M11;M12;M24;M1 ;M6;M45;M8;M9
821	WEIVKFISTC ACEIVGGQI VTCAKE	M12;M29;M6;M45;M74;M72;M8;M22;M20;M12;M29;M6;M45;M 74;M72;M8;M22;M20
822	TVLSFCAFA VDAAKAYK DYLASGGQ	M32;M12;M28;M70;M48;M57;M36;M69;M63;M32;M12;M28;M7 0;M48;M57;M36;M69;M63
823	SLREVRTIK VFTTVDNIN LHTQVVD	M21;M14;M29;M6;M51;M43;M42;M26;M22;M21;M14;M29;M6; M51;M43;M42;M26;M22
824	STFNVPMEK LKTLVATAE AELAKNV	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M22;M12;M81;M28;M29 ;M6;M45;M38;M49;M22
825	SSTFNVPME KLKTLVATA EAELAKN	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M22;M12;M81;M28;M29 ;M6;M45;M38;M49;M22
826	SEFSSLPSYA	M12;M14;M28;M70;M31;M6;M68;M52;M22;M12;M14;M28;M70

[1205]

	AFATAQEAYEQAVAN	;M31;M6;M68;M52;M22
827	ASEFSSLPSYAAFATAQEAYEQAVA	M12;M14;M28;M70;M31;M6;M68;M52;M22;M12;M14;M28;M70;M31;M6;M68;M52;M22
828	VPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYNTYK	M28;M14;M22;M24;M38;M57;M51;M82;M23;M28;M14;M22;M24;M38;M57;M51;M82;M23
829	LKTLVATAEAELAKNVSLDNVLSTF	M73;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M73;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49
830	PMEKLKTLVATAEAELAKNVSLDNV	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59
831	NVPMEKLKTLVATAEAELAKNVSLD	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59
832	MEKLKTLVATAEAELAKNVSLDNVL	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59
833	VPMEKLKTLVATAEAELAKNVSLDN	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M59
834	RAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDALN	M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47;M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47
835	AKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDALNN	M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47;M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47
836	KVTSAMQTMLFTMLRKLDNDALNNI	M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47;M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47
837	VTSAMQTMLFTMLRKLDNDALNNII	M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47;M16;M3;M17;M35;M15;M52;M43;M9;M47
838	SSLPSYAAFATAQEAYEQAVANGDS	M12;M14;M28;M70;M31;M6;M33;M68;M52;M12;M14;M28;M70;M31;M6;M33;M68;M52
839	LIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKK	M56;M28;M66;M19;M25;M6;M45;M18;M59;M56;M28;M66;M19;M25;M6;M45;M18;M59
840	VGFVVPGLPGTILRTTNGDFLHFLP	M64;M11;M24;M1;M6;M45;M8;M9;M23;M64;M11;M24;M1;M6;M45;M8;M9;M23
841	TPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGT	M4;M71;M54;M19;M1;M60;M25;M46;M26;M4;M71;M54;M19;M1;M60;M25;M46;M26
842	GECPNFVFPLNSIIKTIQPRVEKKK	M28;M19;M29;M6;M61;M50;M72;M62;M59;M28;M19;M29;M6;M61;M50;M72;M62;M59
843	DAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLC	M12;M48;M37;M57;M33;M69;M8;M42;M39;M12;M48;M37;M57;M33;M69;M8;M42;M39
844	VVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLI	M64;M28;M66;M6;M45;M72;M49;M59;M20;M64;M28;M66;M6;M45;M72;M49;M59;M20

[1206]

845	DVVYCPRH VICTSEDML NPNYEDLL	M64;M28;M66;M6;M45;M72;M49;M59;M20;M64;M28;M66;M6; M45;M72;M49;M59;M20
846	RKQDDKKIK ACVEEVTTT LEETKFL	M32;M28;M14;M65;M60;M6;M74;M67;M49;M32;M28;M14;M65 ;M60;M6;M74;M67;M49
847	DFLHFLPRV FSAVGNICY TPSKLIE	M64;M12;M53;M45;M42;M8;M43;M46;M22;M64;M12;M53;M45 ;M42;M8;M43;M46;M22
848	LSLREVRTIK VFTTVDNIN LHTQVV	M21;M14;M29;M6;M72;M43;M42;M26;M22;M21;M14;M29;M6; M72;M43;M42;M26;M22
849	QTFFKLVNK FLALCADSIII GGAKL	M24;M34;M45;M41;M67;M42;M8;M43;M39;M24;M34;M45;M41 ;M67;M42;M8;M43;M39
850	RPDTRYVLM DGSIIQFPNT YLEGSV	M7;M30;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M22;M7;M30;M48;M41; M43;M49;M42;M26;M22
851	ASAVVLLIL MTARTVYD DGARRVWT	M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M11;M59;M75;M32;M28;M6; M72;M46;M39;M11;M59
852	SAVVLLILM TARTVYDD GARRVWTL	M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M11;M59;M75;M32;M28;M6; M72;M46;M39;M11;M59
853	AVVLLILMT ARTVYDDG ARRVWTLM	M75;M32;M28;M6;M72;M46;M39;M11;M59;M75;M32;M28;M6; M72;M46;M39;M11;M59
854	LAKNVSLDN VLSTFISAAR QGFVDS	M14;M16;M7;M29;M61;M33;M18;M27;M26;M14;M16;M7;M29; M61;M33;M18;M27;M26
855	FDNLKTLLS LREVRTIKV FTTVDNI	M32;M14;M66;M31;M65;M29;M6;M68;M49;M32;M14;M66;M31 ;M65;M29;M6;M68;M49
856	TFDNLKTLL SLREVRTIK VFTTVDN	M32;M14;M66;M31;M65;M29;M6;M68;M49;M32;M14;M66;M31 ;M65;M29;M6;M68;M49
857	NPNYEDLLI RKSNHNFLV QAGNVQL	M21;M12;M14;M70;M24;M10;M29;M9;M23;M21;M12;M14;M70 ;M24;M10;M29;M9;M23
858	GLPGTILRTT NGDFLHFLP RVFSAV	M64;M75;M11;M24;M53;M6;M45;M52;M9;M64;M75;M11;M24; M53;M6;M45;M52;M9
859	ETSNSFDVL KSEDAQGM DNLACEDL	M64;M34;M30;M6;M41;M42;M46;M39;M22;M64;M34;M30;M6; M41;M42;M46;M39;M22
860	GEVITFDNL KTLLSLREV RTIKVFT	M32;M66;M31;M65;M30;M29;M36;M68;M49;M32;M66;M31;M6 5;M30;M29;M36;M68;M49
861	PTDNYITTYP GQGLNGYT VEEAKTV	M75;M70;M26;M29;M48;M63;M49;M15;M76;M75;M70;M26;M2 9;M48;M63;M49;M15;M76
862	SVGKFCLEA SFNYLKSPN FSKLINI	M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M54;M19;M25;M6 0;M18;M41;M43;M42;M39
863	VGKFCLEAS FNYLKSPNF	M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M54;M19;M25;M6 0;M18;M41;M43;M42;M39

[1207]

	SKLINII	
864	IQFPNTYLEG SVRVVTTFD SEYCRH	M64;M40;M12;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M12;M48;M27;M20;M43;M22;M23
865	QFPNTYLEG SVRVVTTFD SEYCRHG	M64;M40;M12;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M12;M48;M27;M20;M43;M22;M23
866	FPNTYLEGS VRVVTTFDS EYCRHGT	M64;M40;M12;M48;M27;M20;M43;M22;M23;M64;M40;M12;M48;M27;M20;M43;M22;M23
867	TGLLMPLKA PKEIIFLEGE TLPTEV	M54;M24;M31;M60;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M31;M60;M48;M42;M27;M46;M39
868	GLLMPLKAP KEIIFLEGET LPTEVL	M54;M24;M31;M60;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M31;M60;M48;M42;M27;M46;M39
869	EVITFDNLK TLLSLREVR TIKVFTT	M32;M66;M31;M65;M29;M30;M6;M68;M49;M32;M66;M31;M65;M29;M30;M6;M68;M49
870	VITFDNLKT LLSLREVRTI KVFTTV	M32;M66;M31;M65;M29;M30;M6;M68;M49;M32;M66;M31;M65;M29;M30;M6;M68;M49
871	ITFDNLKTLL SLREVRTIK VFTTVD	M32;M66;M31;M65;M29;M30;M6;M68;M49;M32;M66;M31;M65;M29;M30;M6;M68;M49
872	HNSHEGKTF YVLPNDDTL RVEAFEY	M31;M34;M74;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M31;M34;M74;M63;M41;M42;M43;M39;M22
873	RSEKSYELQ TPFEIKLAKK FDTFNG	M12;M58;M24;M10;M25;M34;M17;M39;M23;M12;M58;M24;M10;M25;M34;M17;M39;M23
874	GDSEVVLKK LKKSLNVAK SEFDRDA	M71;M32;M28;M55;M53;M74;M33;M68;M17;M71;M32;M28;M55;M53;M74;M33;M68;M17
875	LSHFVNLDN LRANNTKGS LPINVIV	M64;M40;M31;M30;M53;M43;M46;M39;M22;M64;M40;M31;M30;M53;M43;M46;M39;M22
876	EIKDTEKYC ALAPNMMV TNNTFTLK	M78;M65;M25;M34;M6;M82;M18;M39;M9;M78;M65;M25;M34;M6;M82;M18;M39;M9
877	IKDTEKYCA LAPNMMVT NNTFTLKG	M78;M65;M25;M34;M6;M82;M18;M39;M9;M78;M65;M25;M34;M6;M82;M18;M39;M9
878	GGQIVTCAK EIKESVQTFF KLVNKF	M56;M55;M65;M10;M53;M79;M33;M8;M23;M56;M55;M65;M10;M53;M79;M33;M8;M23
879	KAGQKTYE RHSLSHFVN LDNLRANN	M64;M40;M70;M31;M30;M15;M43;M39;M22;M64;M40;M70;M31;M30;M15;M43;M39;M22
880	TLQAIASEFS SLPSYAAFA TAQEAY	M21;M28;M31;M41;M42;M68;M43;M39;M22;M21;M28;M31;M41;M42;M68;M43;M39;M22
881	NIFGTVYEK LKPVLDWLE EKFKEGV	M32;M28;M31;M34;M67;M68;M39;M47;M20;M32;M28;M31;M34;M67;M68;M39;M47;M20
882	FGTVYEKLK	M32;M28;M31;M34;M67;M68;M39;M9;M20;M32;M28;M31;M34

[1208]

	PVLDWLEEK FKEGVEF	;M67;M68;M39;M9;M20
883	KDTEKYCAL APNMMVTN NTFTLKGG	M11;M9;M24;M78;M65;M10;M34;M6;M82;M11;M9;M24;M78;M65;M10;M34;M6;M82
884	ELQTPFEIKL AKKFDTFNG ECPNFV	M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20
885	SYELQTPFEI KLAKKFDTF NGECPN	M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20
886	YELQTPFEIK LAKKFDTFN GECPNF	M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20
887	LQTPFEIKLA KKFDTFNGE CPNFVF	M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M57;M27;M17;M20
888	MELTPVVQT IEVNSFSGYL KLTDNV	M56;M60;M29;M6;M38;M50;M26;M47;M59;M56;M60;M29;M6;M38;M50;M26;M47;M59
889	VGDVVQEG VLTAVVIPT KKAGGTTE	M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M27;M17;M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M27;M17
890	DVVQEGVLT AVVIPTKKA GGTTEML	M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M27;M17;M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M27;M17
891	GDVVQEGV LTAVVIPTK KAGGTTEM	M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M27;M17;M58;M16;M29;M53;M38;M61;M67;M27;M17
892	ASGGQPITN CVKMLCTH TGTGQAIT	M4;M64;M21;M56;M58;M10;M53;M22;M23;M4;M64;M21;M56;M58;M10;M53;M22;M23
893	NLGETFVTH SKGLYRKCV KSREETG	M71;M24;M55;M50;M18;M27;M52;M26;M47;M71;M24;M55;M50;M18;M27;M52;M26;M47
894	AVFDKNLY DKLVSSFLE MKSEKQVE	M31;M70;M25;M34;M41;M42;M49;M43;M39;M31;M70;M25;M34;M41;M42;M49;M43;M39
895	ASFNYLKSP NFSKLINIIIW FLLLS	M54;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39;M54;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39
896	VFLFVAAIF YLITPVHVM SKHTDFS	M56;M32;M34;M53;M18;M17;M52;M39;M47;M56;M32;M34;M53;M18;M17;M52;M39;M47
897	FLFVAAIFYL ITPVHVMSK HTDFSS	M56;M32;M34;M53;M18;M17;M52;M39;M47;M56;M32;M34;M53;M18;M17;M52;M39;M47
898	FTCASEYTG NYQCGHYK HITSKETL	M4;M52;M1;M38;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M4;M52;M1;M38;M3;M41;M42;M8;M43;M39
899	STSAFVETV KGLDYKAF KQIVESCG	M4;M54;M16;M1;M60;M3;M6;M37;M52;M47;M4;M54;M16;M1;M60;M3;M6;M37;M52;M47
900	TSAFVETVK GLDYKAFK QIVESCGN	M4;M54;M1;M60;M3;M6;M37;M42;M52;M47;M4;M54;M1;M60;M3;M6;M37;M42;M52;M47

[1209]

901	TSQWLTNIF GTVYEKLKP VLDWLEE	M4;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M39;M59;M4;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M39;M59
902	GWEIVKFIST CACEIVGGQ IVTCAK	M12;M29;M6;M45;M74;M72;M8;M49;M22;M20;M12;M29;M6;M45;M74;M72;M8;M49;M22;M20
903	TNIFGTVYE KLKPVLDW LEEKFKEG	M32;M28;M31;M34;M3;M67;M68;M39;M47;M20;M32;M28;M31;M34;M3;M67;M68;M39;M47;M20
904	LSFCAFAVD AAKAYKDY LASGGQPI	M32;M21;M12;M28;M70;M48;M57;M36;M69;M63;M32;M21;M12;M28;M70;M48;M57;M36;M69;M63
905	VLSFCAFAV DAAKAYKD YLASGGQP	M32;M21;M12;M28;M70;M48;M57;M36;M69;M63;M32;M21;M12;M28;M70;M48;M57;M36;M69;M63
906	IVKFISTCAC EIVGGQIVTC AKEIK	M28;M66;M12;M78;M65;M29;M6;M74;M45;M79;M28;M66;M12;M78;M65;M29;M6;M74;M45;M79
907	FNVPMEKLK TLVATAEAE LAKNVSL	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M22;M59;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M22;M59
908	TFNVPMEKL KTLVATAEA ELAKNVS	M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M22;M59;M12;M81;M28;M29;M6;M45;M38;M49;M22;M59
909	PTTFHLDGE VITFDNLKT LLSLREV	M40;M21;M16;M7;M30;M48;M50;M36;M49;M22;M40;M21;M16;M7;M30;M48;M50;M36;M49;M22
910	AIILASFSAS TSAFVETVK GLDYKA	M52;M28;M14;M16;M38;M6;M33;M8;M43;M42;M52;M28;M14;M16;M38;M6;M33;M8;M43;M42
911	IAIILASFSAS TSAFVETVK GLDYK	M52;M28;M14;M16;M38;M6;M33;M8;M43;M42;M52;M28;M14;M16;M38;M6;M33;M8;M43;M42
912	EIVKFISTCA CEIVGGQIVT CAKEI	M12;M78;M65;M29;M6;M74;M45;M79;M8;M20;M12;M78;M65;M29;M6;M74;M45;M79;M8;M20
913	TSSSKTPEEH FIETISLAGS YKDWS	M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8;M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8
914	KTPEEHFIET ISLAGSYKD WSYSGQ	M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8;M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8
915	SSSKTPEEHF IETISLAGSY KDWSY	M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8;M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8
916	SKTPEEHFIE TISLAGSYK DWSYSG	M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8;M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8
917	SSKTPEEHFI ETISLAGSYK DWSYS	M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8;M64;M40;M32;M14;M16;M30;M29;M6;M68;M8
918	AYITGGVVQ LTSQWLTNI FGTVYEK	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
919	ATNNLVVM AYITGGVVQ	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9

[1210]

	LTSQWLTN	
920	TNNLVVMA YITGGVVQL TSQWLTNI	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
921	LVVMAYITG GVVQLTSQ WLTNIFGT	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
922	MAYITGGVV QLTSQWLTN IFGTVYE	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
923	YITGGVVQL TSQWLTNIF GTVYEKL	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
924	VMAYITGGV VQLTSQWLT NIFGTVY	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
925	VVMAYITGG VVQLTSQW LTNIFGTV	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
926	NLVVMAYIT GGVVQLTSQ WLTNIFG	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
927	NNLVVMAYI TGGVVQLTS QWLTNIF	M12;M54;M60;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60 ;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9
928	VVPGLPGTIL RTTNGDFLH FLPRVF	M64;M75;M11;M24;M1;M6;M45;M8;M9;M23;M64;M75;M11;M2 4;M1;M6;M45;M8;M9;M23
929	GFVVPGLPG TILRTTNGDF LHFLPR	M64;M75;M11;M24;M1;M6;M45;M8;M9;M23;M64;M75;M11;M2 4;M1;M6;M45;M8;M9;M23
930	FVVPGLPGTI LRTTNGDFL HFLPRV	M64;M75;M11;M24;M1;M6;M45;M8;M9;M23;M64;M75;M11;M2 4;M1;M6;M45;M8;M9;M23
931	VDAAKAYK DYLASGGQP ITNCVKML	M12;M48;M37;M57;M33;M69;M41;M8;M42;M39;M12;M48;M37 ;M57;M33;M69;M41;M8;M42;M39
932	SLRPDTRYV LMDGSIIQFP NTYLEG	M25;M34;M7;M30;M48;M41;M43;M42;M39;M22;M25;M34;M7; M30;M48;M41;M43;M42;M39;M22
933	HYKHITSKE TLYCIDGAL LTKSSEY	M21;M58;M10;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44;M21;M58;M10 ;M36;M43;M35;M46;M39;M9;M44
934	SVQTFFKLV NKFLALCAD SIIIGGA	M16;M24;M34;M45;M57;M41;M42;M8;M43;M39;M16;M24;M34 ;M45;M57;M41;M42;M8;M43;M39
935	YESLRPDTR YVLMDGSII QFPNTYL	M25;M34;M7;M30;M48;M50;M41;M43;M42;M39;M25;M34;M7; M30;M48;M50;M41;M43;M42;M39
936	AYESLRPDT RYVLMDGSI IQFPNTY	M25;M34;M7;M30;M48;M50;M41;M43;M42;M39;M25;M34;M7; M30;M48;M50;M41;M43;M42;M39
937	ESLRPDTRY VLMDGSIIQF PNTYLE	M25;M34;M7;M30;M48;M50;M41;M43;M42;M39;M25;M34;M7; M30;M48;M50;M41;M43;M42;M39
938	ILLAKDTTE	M40;M16;M34;M30;M53;M36;M43;M42;M39;M22;M40;M16;M3

[1211]

	AFEKMVSLL SVLLSMQ	4;M30;M53;M36;M43;M42;M39;M22
939	VPGLPGTILR TTNGDFLHF LPRVFS	M64;M75;M11;M24;M6;M45;M8;M52;M9;M23;M64;M75;M11;M24;M6;M45;M8;M52;M9;M23
940	VQTFFKLVN KFLALCADS IIIGGAK	M24;M34;M45;M57;M41;M67;M42;M8;M43;M39;M24;M34;M45;M57;M41;M67;M42;M8;M43;M39
941	DGEVITFDN LKTLLSLRE VRTIKVF	M32;M66;M31;M65;M30;M29;M48;M36;M68;M49;M32;M66;M31;M65;M30;M29;M48;M36;M68;M49
942	VAKSHNIALI WNVKDFMS LSEQLRK	M32;M28;M66;M1;M25;M6;M37;M72;M68;M59;M32;M28;M66;M1;M25;M6;M37;M72;M68;M59
943	KFCLEASFN YLKSPNFSK LINIIIW	M4;M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M4;M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39
944	FCLEASFNY LKSPNFSKLI NIIIWF	M4;M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M4;M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39
945	GKFCLEASF NYLKSPNFS KLINIII	M4;M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39;M4;M54;M19;M25;M60;M18;M41;M43;M42;M39
946	VKFISTCACE IVGGQIVTC AKEIKE	M28;M66;M12;M78;M65;M80;M29;M79;M50;M23;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M29;M79;M50;M23
947	TLGVYDYLV STQEFRYMN SQGLLPP	M40;M31;M34;M30;M6;M33;M8;M43;M42;M47;M40;M31;M34;M30;M6;M33;M8;M43;M42;M47
948	VTKIKPHNS HEGKTFYVL PNDDTLR	M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22
949	YKDYLASG GQPITNCVK MLCTHTGT	M56;M12;M24;M10;M53;M37;M33;M8;M39;M23;M56;M12;M24;M10;M53;M37;M33;M8;M39;M23
950	NGDSEVVLK KLKKSLNVA KSEFDRD	M71;M13;M32;M28;M55;M1;M53;M33;M68;M17;M71;M13;M32;M28;M55;M1;M53;M33;M68;M17
951	ANGDSEVVL KKLKKSLNV AKSEFDR	M71;M13;M32;M28;M55;M1;M53;M33;M68;M17;M71;M13;M32;M28;M55;M1;M53;M33;M68;M17
952	VETSNSFDV LKSEDAQG MDNLACED	M64;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22;M64;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22
953	QTPFEIKLAK KFDTFNGEC PNFVFP	M23;M12;M58;M24;M10;M45;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M45;M57;M27;M17;M20
954	TPFEIKLAKK FDTFNGECP NFVFPL	M23;M12;M58;M24;M10;M45;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M45;M57;M27;M17;M20
955	PGLPGTILRT TNGDFLHFL PRVFSA	M64;M75;M11;M24;M53;M6;M45;M52;M9;M23;M64;M75;M11;M24;M53;M6;M45;M52;M9;M23
956	SASTSAFVE TVKGLDYK AFKQIVES	M52;M54;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M35;M47;M52;M54;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M35;M47

[1212]

957	AGQKTYERHSLSHFVNLDNLRANNT	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M15;M43;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M15;M43;M39;M22
958	LLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQG	M40;M16;M34;M30;M53;M69;M43;M42;M39;M22;M40;M16;M34;M30;M53;M69;M43;M42;M39;M22
959	ETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTE	M54;M24;M31;M60;M38;M48;M42;M27;M46;M39;M54;M24;M31;M60;M38;M48;M42;M27;M46;M39
960	VEEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNE	M64;M21;M54;M16;M78;M65;M55;M60;M63;M9;M64;M21;M54;M16;M78;M65;M55;M60;M63;M9
961	WALIISVTSNYSGVVTTVMFLARGI	M64;M56;M32;M11;M14;M29;M38;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M14;M29;M38;M68;M22;M23
962	MWALIISVTSNYSGVVTTVMFLARG	M64;M56;M32;M11;M14;M29;M38;M68;M22;M23;M64;M56;M32;M11;M14;M29;M38;M68;M22;M23
963	SEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGE	M12;M58;M24;M10;M25;M34;M27;M17;M39;M23;M12;M58;M24;M10;M25;M34;M27;M17;M39;M23
964	KPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAF	M31;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M31;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22
965	PHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFE	M31;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M31;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22
966	AFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLR	M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23
967	FYILPSIISNEKQEILGTVSWNLRE	M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23
968	LEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLL	M4;M54;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39;M4;M54;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39
969	EASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLLL	M4;M54;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39;M4;M54;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39
970	LQAIASEFSSLPSYAAFATAQEAYE	M21;M52;M28;M31;M41;M42;M68;M43;M39;M22;M21;M52;M28;M31;M41;M42;M68;M43;M39;M22
971	TCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICT	M56;M75;M24;M55;M65;M7;M53;M79;M9;M23;M56;M75;M24;M55;M65;M7;M53;M79;M9;M23
972	KSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECP	M23;M12;M58;M24;M10;M25;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M25;M57;M27;M17;M20
973	EKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGEC	M23;M12;M58;M24;M10;M25;M57;M27;M17;M20;M23;M12;M58;M24;M10;M25;M57;M27;M17;M20
974	IFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVE	M32;M28;M31;M34;M67;M68;M39;M9;M47;M20;M32;M28;M31;M34;M67;M68;M39;M9;M47;M20
975	LASGGQPITNCVKMLCT	M4;M64;M21;M56;M58;M24;M10;M53;M22;M23;M4;M64;M21;M56;M58;M24;M10;M53;M22;M23

[1213]

	HTGTGQAI	
976	YLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQA	M4;M64;M21;M56;M58;M24;M10;M53;M22;M23;M4;M64;M21;M56;M58;M24;M10;M53;M22;M23
977	TPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIK	M56;M60;M29;M38;M6;M50;M26;M9;M47;M23;M56;M60;M29;M38;M6;M50;M26;M9;M47;M23
978	VAAIFYLITPVHVMSKHTDFSSEII	M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47;M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47
979	LFVAAIFYLITPVHVMSKHTDFSSE	M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47;M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47
980	AAIFYLITPVHVMSKHTDFSSEIIG	M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47;M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47
981	FVAAIFYLITPVHVMSKHTDFSSEI	M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47;M56;M21;M34;M53;M18;M17;M35;M52;M39;M47
982	TGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKP	M4;M3;M45;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M59;M4;M3;M45;M48;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M59
983	QWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKF	M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M39;M59;M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M39;M59
984	SQWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEK	M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M39;M59;M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M39;M59
985	PGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFY	M75;M19;M70;M60;M25;M45;M36;M63;M76;M39;M9;M75;M19;M70;M60;M25;M45;M36;M63;M76;M39;M9
986	ALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAK	M56;M28;M66;M19;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M59;M56;M28;M66;M19;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M59
987	IILASFSASTSAFVETVKGLDYKAF	M52;M28;M14;M16;M54;M38;M6;M33;M8;M43;M42;M52;M28;M14;M16;M54;M38;M6;M33;M8;M43;M42
988	DGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCA	M23;M21;M29;M6;M45;M74;M72;M8;M49;M22;M20;M23;M21;M29;M6;M45;M74;M72;M8;M49;M22;M20
989	RDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTC	M23;M21;M29;M6;M45;M74;M72;M8;M49;M22;M20;M23;M21;M29;M6;M45;M74;M72;M8;M49;M22;M20
990	VPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKT	M75;M14;M70;M26;M29;M48;M63;M41;M49;M15;M76;M75;M14;M70;M26;M29;M48;M63;M41;M49;M15;M76
991	SFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIV	M52;M54;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M35;M47;M52;M54;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M35;M47
992	FSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVE	M52;M54;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M35;M47;M52;M54;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M35;M47
993	AIASEFSSLPSYAAFATAQEAYEQA	M21;M12;M28;M70;M31;M6;M41;M42;M68;M52;M22;M21;M12;M28;M70;M31;M6;M41;M42;M68;M52;M22
994	CLEASFNYL	M4;M54;M19;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39;M4;M54;

[1214]

	KSPNFSKLINIIIWFL	M19;M25;M60;M74;M18;M41;M43;M42;M39
995	KDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTG	M4;M64;M56;M24;M10;M53;M37;M8;M39;M22;M23;M4;M64;M56;M24;M10;M53;M37;M8;M39;M22;M23
996	TKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRV	M31;M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M31;M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22
997	IKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEA	M31;M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M31;M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22
998	KIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVE	M31;M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22;M31;M1;M34;M74;M37;M63;M41;M42;M43;M39;M22
999	PVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACE	M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22;M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22
1000	KPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC	M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22;M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22
1001	WSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDN	M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22;M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22
1002	STKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNL	M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22;M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22
1003	TKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLA	M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22;M64;M25;M34;M30;M6;M41;M42;M43;M46;M39;M22
1004	GQKTYERHSLSHFVNLDNLRANNTK	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M15;M43;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M15;M43;M39;M22
1005	AKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGAV	M40;M16;M34;M30;M53;M74;M69;M43;M42;M39;M22;M40;M16;M34;M30;M53;M74;M69;M43;M42;M39;M22
1006	KDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGAVD	M40;M16;M34;M30;M53;M74;M69;M43;M42;M39;M22;M40;M16;M34;M30;M53;M74;M69;M43;M42;M39;M22
1007	LAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGA	M40;M16;M34;M30;M53;M74;M69;M43;M42;M39;M22;M40;M16;M34;M30;M53;M74;M69;M43;M42;M39;M22
1008	LVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEE	M40;M16;M31;M25;M34;M30;M74;M41;M43;M42;M39;M40;M16;M31;M25;M34;M30;M74;M41;M43;M42;M39
1009	TILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNIC	M75;M56;M58;M16;M24;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M75;M56;M58;M16;M24;M53;M45;M18;M17;M15;M52
1010	YILPSIISNEKQEILGTVSWNLREM	M75;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23;M75;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23
1011	KEIKESVQTFFKLVNKFLALCADSI	M58;M16;M24;M53;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47;M58;M16;M24;M53;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47
1012	AKEIKESVQTFFKLVNKFLALCADS	M58;M16;M24;M53;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47;M58;M16;M24;M53;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47

[1215]

1013	VFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQ	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M41;M43;M49;M42;M39
1014	KGVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPC	M4;M56;M40;M54;M16;M55;M1;M53;M3;M6;M37;M22;M4;M56;M40;M54;M16;M55;M1;M53;M3;M6;M37;M22
1015	TCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLY	M4;M52;M31;M1;M38;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M4;M52;M31;M1;M38;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1016	LKGVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIP	M4;M56;M21;M40;M54;M55;M1;M53;M3;M6;M37;M22;M4;M56;M21;M40;M54;M55;M1;M53;M3;M6;M37;M22
1017	ITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLK	M12;M54;M60;M3;M48;M45;M51;M42;M43;M49;M46;M9;M12;M54;M60;M3;M48;M45;M51;M42;M43;M49;M46;M9
1018	WLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFK	M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M68;M39;M59;M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M68;M39;M59
1019	LTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKE	M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M68;M39;M59;M4;M32;M28;M31;M34;M3;M45;M47;M67;M68;M39;M59
1020	QTTLKGVEAVMYMGTLSYEQFKKGV	M4;M56;M21;M40;M54;M55;M60;M53;M3;M6;M37;M22;M4;M56;M21;M40;M54;M55;M60;M53;M3;M6;M37;M22
1021	QQTTLKGVEAVMYMGTLSYEQFKKG	M4;M56;M21;M40;M54;M55;M60;M53;M3;M6;M37;M22;M4;M56;M21;M40;M54;M55;M60;M53;M3;M6;M37;M22
1022	QQQTTLKGVEAVMYMGTLSYEQFKK	M4;M56;M21;M40;M54;M55;M60;M53;M3;M6;M37;M22;M4;M56;M21;M40;M54;M55;M60;M53;M3;M6;M37;M22
1023	SFCAFAVDAAKAYKDYLASGGQPIT	M32;M21;M12;M28;M70;M48;M57;M33;M69;M63;M36;M8;M32;M21;M12;M28;M70;M48;M57;M33;M69;M63;M36;M8
1024	IALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAA	M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M59;M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M59
1025	NIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSA	M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M59;M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M59
1026	IASEFSSLPSYAAFATAQEAYEQAV	M21;M12;M14;M28;M70;M31;M6;M41;M42;M68;M52;M22;M21;M12;M14;M28;M70;M31;M6;M41;M42;M68;M52;M22
1027	AVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKM	M12;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M8;M42;M39;M12;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M8;M42;M39
1028	GVEFLRDGWEIVKFISTCACEIVGG	M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M49;M22;M20;M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M49;M22;M20
1029	EGVEFLRDGWEIVKFISTCACEIVG	M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M49;M22;M20;M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M49;M22;M20
1030	KVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAK	M75;M14;M70;M16;M26;M29;M48;M63;M41;M49;M15;M76;M75;M14;M70;M16;M26;M29;M48;M63;M41;M49;M15;M76
1031	NGDFLHFLPRVFSAVGNI	M64;M56;M12;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M17;M46;M22;M64;M56;M12;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M17;M46;M22

[1216]

	CYTPSKL	
1032	LRPDTRYVLMDGSIIQFPNTYLEGS	M25;M34;M7;M30;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M39;M22;M25;M34;M7;M30;M48;M41;M43;M49;M42;M26;M39;M22
1033	QCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKS	M40;M21;M52;M58;M31;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M40;M21;M52;M58;M31;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1034	YQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTK	M40;M21;M52;M58;M31;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M40;M21;M52;M58;M31;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1035	NYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLT	M40;M21;M52;M58;M31;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M40;M21;M52;M58;M31;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1036	LPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVG	M64;M75;M56;M11;M58;M16;M24;M53;M6;M45;M52;M9;M64;M75;M56;M11;M58;M16;M24;M53;M6;M45;M52;M9
1037	KFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKES	M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M55;M10;M79;M50;M23;M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M55;M10;M79;M50;M23
1038	FISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESV	M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M55;M10;M79;M50;M23;M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M55;M10;M79;M50;M23
1039	ILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICY	M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52
1040	LRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYT	M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52
1041	RTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTP	M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52
1042	LPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLA	M75;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M8;M9;M23;M75;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M8;M9;M23
1043	ILPSIISNEKQEILGTVSWNLREML	M75;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M8;M9;M23;M75;M56;M11;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M8;M9;M23
1044	HSLSHFVNLDNLRANNTKGSLPINV	M64;M40;M16;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1045	SLSHFVNLDNLRANNTKGSLPINVI	M64;M40;M16;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1046	TYERHSLSHFVNLDNLRANNTKGSL	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1047	QKTYERHSLSHFVNLDNLRANNTKG	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1048	KTYERHSLSHFVNLDNLRANNTKGS	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1049	SAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNL	M56;M21;M11;M16;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23;M56;M21;M11;M16;M24;M55;M10;M45;M50;M18;M9;M23
105	PGTILRTTNG	M75;M56;M58;M16;M24;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M11;M7

[1217]

0	DFLHFLPRVFSAVGN	5;M56;M58;M16;M24;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M11
1051	GTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNI	M75;M56;M58;M16;M24;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M11;M75;M56;M58;M16;M24;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M11
1052	KLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKE	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1053	DKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPK	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1054	DKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKI	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1055	NLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAE	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1056	FDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQK	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1057	LYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEI	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1058	YDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIP	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1059	KNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIA	M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39;M40;M16;M31;M70;M25;M34;M30;M41;M43;M49;M42;M39
1060	IKESVQTFFKLVNKFLALCADSIII	M58;M16;M24;M53;M57;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47;M58;M16;M24;M53;M57;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47
1061	EIKESVQTFFKLVNKFLALCADSII	M58;M16;M24;M53;M57;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47;M58;M16;M24;M53;M57;M17;M35;M15;M42;M43;M39;M47
1062	GTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSE	M71;M75;M56;M24;M10;M65;M55;M53;M7;M79;M9;M23;M71;M75;M56;M24;M10;M65;M55;M53;M7;M79;M9;M23
1063	CGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTS	M71;M75;M56;M24;M10;M65;M55;M53;M7;M79;M9;M23;M71;M75;M56;M24;M10;M65;M55;M53;M7;M79;M9;M23
1064	GVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPCT	M4;M56;M40;M54;M16;M55;M1;M53;M3;M6;M37;M52;M22;M4;M56;M40;M54;M16;M55;M1;M53;M3;M6;M37;M52;M22
1065	ASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCI	M4;M40;M52;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M4;M40;M52;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1066	SEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCID	M4;M40;M52;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M4;M40;M52;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1067	CASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYC	M4;M40;M52;M31;M1;M38;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M4;M40;M52;M31;M1;M38;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1068	TLKGVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQI	M4;M56;M21;M40;M54;M55;M1;M60;M53;M3;M6;M37;M22;M4;M56;M21;M40;M54;M55;M1;M60;M53;M3;M6;M37;M22

[1218]

1069	TTLKGVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQ	M4;M56;M21;M40;M54;M55;M1;M60;M53;M3;M6;M37;M22;M4;M56;M21;M40;M54;M55;M1;M60;M53;M3;M6;M37;M22
1070	KSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQI	M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59;M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59
1071	SHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIR	M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59;M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59
1072	HNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRS	M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59;M56;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59
1073	EFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQI	M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M8;M49;M22;M20;M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M8;M49;M22;M20
1074	VEFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQ	M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M8;M49;M22;M20;M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M8;M49;M22;M20
1075	QAIASEFSSLPSYAAFATAQEAYEQ	M21;M52;M12;M28;M70;M31;M6;M41;M42;M68;M43;M39;M22;M21;M52;M12;M28;M70;M31;M6;M41;M42;M68;M43;M39;M22
1076	GNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALL	M40;M21;M52;M58;M31;M34;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M40;M21;M52;M58;M31;M34;M36;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1077	VGGQIVTCAKEIKESVQTFFKLVNK	M56;M66;M78;M65;M7;M53;M55;M10;M79;M50;M33;M8;M23;M56;M66;M78;M65;M7;M53;M55;M10;M79;M50;M33;M8;M23
1078	RHSLSHFVNLDNLRANNTKGSLPIN	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1079	ERHSLSHFVNLDNLRANNTKGSLPI	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1080	YERHSLSHFVNLDNLRANNTKGSLP	M64;M40;M16;M70;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22;M64;M40;M16;M70;M31;M30;M53;M42;M43;M15;M46;M39;M22
1081	EEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNEK	M64;M21;M9;M16;M31;M78;M65;M60;M63;M42;M43;M39;M22;M64;M21;M9;M16;M31;M78;M65;M60;M63;M42;M43;M39;M22
1082	TTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSED	M71;M75;M56;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M7;M79;M9;M23;M71;M75;M56;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M7;M79;M9;M23
1083	LRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVT	M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M72;M8;M49;M22;M20;M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M72;M8;M49;M22;M20
1084	FLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIV	M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M72;M8;M49;M22;M20;M4;M64;M21;M23;M29;M6;M45;M74;M48;M72;M8;M49;M22;M20
1085	AKSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQ	M56;M32;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59;M56;M32;M28;M66;M19;M1;M25;M6;M45;M37;M18;M72;M68;M59
1086	FAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVK	M32;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M8;M42;M39;M32;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M8;M42;M39
1087	TFHLDGEVITFDNLKTLL	M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M36;M68;M49;M22;M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M36;M6

[1219]

	SLREVRT	8;M49;M22
1088	HLDGEVITFDNLKTLLSLREVRTIK	M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M36;M68;M49;M22;M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M36;M68;M49;M22
1089	FHLDGEVITFDNLKTLLSLREVRTI	M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M36;M68;M49;M22;M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M36;M68;M49;M22
1090	TTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREVR	M40;M21;M32;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M50;M36;M68;M49;M22;M40;M21;M32;M16;M31;M7;M29;M30;M48;M50;M36;M68;M49;M22
1091	ILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFK	M52;M54;M28;M14;M16;M60;M6;M38;M33;M42;M8;M43;M35;M47;M52;M54;M28;M14;M16;M60;M6;M38;M33;M42;M8;M43;M35;M47
1092	ASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQI	M52;M54;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M42;M8;M43;M35;M47;M52;M54;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M42;M8;M43;M35;M47
1093	DDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDL	M64;M75;M56;M28;M66;M24;M55;M65;M6;M45;M72;M49;M59;M20;M64;M75;M56;M28;M66;M24;M55;M65;M6;M45;M72;M49;M59;M20
1094	ESVQTFFKLVNKFLALCADSIIIGG	M58;M16;M24;M34;M53;M45;M57;M41;M8;M17;M15;M35;M43;M39;M58;M16;M24;M34;M53;M45;M57;M41;M8;M17;M15;M35;M43;M39
1095	EIVGGQIVTCAKEIKESVQTFFKLV	M56;M28;M66;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50;M8;M23;M56;M28;M66;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50;M8;M23
1096	CEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFFKL	M56;M28;M66;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50;M8;M23;M56;M28;M66;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50;M8;M23
1097	TVLKKCKSAFYILPSIISNEKQEIL	M40;M64;M21;M16;M31;M78;M65;M24;M30;M63;M42;M43;M39;M22;M40;M64;M21;M16;M31;M78;M65;M24;M30;M63;M42;M43;M39;M22
1098	TTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPS	M64;M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M22;M64;M75;M56;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M18;M17;M15;M52;M22
1099	TGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGAL	M4;M40;M21;M52;M58;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M4;M40;M21;M52;M58;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1100	YTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGA	M4;M40;M21;M52;M58;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M4;M40;M21;M52;M58;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1101	EYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDG	M4;M40;M21;M52;M58;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9;M4;M40;M21;M52;M58;M31;M1;M34;M3;M41;M42;M8;M43;M39;M9
1102	FCAFAVDAAKAYKDYLASGGQPITN	M32;M21;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M36;M8;M39;M32;M21;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M36;M8;M39
1103	CAFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNC	M32;M21;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M36;M8;M39;M32;M21;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M36;M8;M39
1104	AFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCV	M32;M21;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M8;M42;M39;M32;M21;M12;M28;M70;M48;M37;M57;M33;M69;M63;M41;M8;M42;M39
1105	LASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQ	M52;M54;M28;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M42;M8;M43;M35;M47;M52;M54;M28;M14;M16;M1;M60;M6;M38;M37;M42;M8;M43;M35;M47
110	LDGEVITFD	M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M65;M29;M30;M48;M36;M68

[1220]

6	NLKTLLSLR EVRTIKV	;M49;M22;M40;M21;M32;M66;M16;M31;M7;M65;M29;M30;M4 8;M36;M68;M49;M22
110 7	CACEIVGGQ IVTCAKEIKE SVQTFF	M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50 ;M8;M23;M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10; M79;M50;M8;M23
110 8	ISTCACEIVG GQIVTCAKEI KESVQ	M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50 ;M8;M23;M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10; M79;M50;M8;M23
110 9	STCACEIVG GQIVTCAKEI KESVQT	M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50 ;M8;M23;M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10; M79;M50;M8;M23
111 0	TCACEIVGG QIVTCAKEIK ESVQTF	M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50 ;M8;M23;M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10; M79;M50;M8;M23
111 1	ACEIVGGQI VTCAKEIKE SVQTFFK	M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50 ;M8;M23;M56;M28;M66;M12;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10; M79;M50;M8;M23
111 2	SPFVMMSAP PAQYELKHG TFTCASE	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M43;M35;M15;M5 2;M39;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M43; M35;M15;M52;M39;M44
111 3	IVGGQIVTC AKEIKESVQ TFFKLVN	M56;M28;M66;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79;M50;M33 ;M8;M23;M56;M28;M66;M78;M65;M80;M7;M53;M55;M10;M79; M50;M33;M8;M23
111 4	KTVLKKCKS AFYILPSIISN EKQEI	M40;M64;M21;M16;M31;M78;M65;M60;M30;M24;M63;M42;M4 3;M39;M22;M40;M64;M21;M16;M31;M78;M65;M60;M30;M24; M63;M42;M43;M39;M22
111 5	KESVQTFFK LVNKFLALC ADSIIIG	M58;M16;M24;M34;M53;M45;M57;M41;M17;M35;M15;M42;M4 3;M39;M47;M58;M16;M24;M34;M53;M45;M57;M41;M17;M35; M15;M42;M43;M39;M47
111 6	AKTVLKKC KSAFYILPSII SNEKQE	M40;M64;M21;M9;M16;M31;M78;M65;M60;M30;M63;M42;M43 ;M39;M22;M40;M64;M21;M9;M16;M31;M78;M65;M60;M30;M6 3;M42;M43;M39;M22
111 7	EAKTVLKKC KSAFYILPSII SNEKQ	M40;M64;M21;M9;M16;M31;M78;M65;M60;M30;M63;M42;M43 ;M39;M22;M40;M64;M21;M9;M16;M31;M78;M65;M60;M30;M6 3;M42;M43;M39;M22
111 8	TTLNGLWLD DVVYCPRH VICTSEDM	M71;M75;M56;M23;M28;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M7;M79 ;M9;M20;M71;M75;M56;M23;M28;M24;M78;M65;M10;M55;M5 3;M7;M79;M9;M20
111 9	STQEFRYMN SQGLLPPKN SIDAFKL	M40;M16;M34;M30;M47;M48;M33;M18;M41;M42;M8;M43;M15 ;M46;M39;M44;M40;M16;M34;M30;M47;M48;M33;M18;M41;M 42;M8;M43;M15;M46;M39;M44
112 0	ESPFVMMSA PPAQYELKH GTFTCAS	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M43;M35;M15;M5 2;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41; M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
112 1	TNGDFLHFL PRVFSAVGN ICYTPSK	M64;M75;M56;M12;M58;M16;M24;M1;M53;M45;M46;M18;M17 ;M15;M52;M22;M64;M75;M56;M12;M58;M16;M24;M1;M53;M4 5;M46;M18;M17;M15;M52;M22
112 2	KSAFYILPSII SNEKQEILG TVSWN	M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M45;M50;M18;M4 3;M39;M9;M23;M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M 45;M50;M18;M43;M39;M9;M23
112 3	TLNGLWLD DVVYCPRH VICTSEDML	M71;M75;M56;M23;M28;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M7;M79 ;M72;M9;M20;M71;M75;M56;M23;M28;M24;M78;M65;M10;M5 5;M53;M7;M79;M72;M9;M20
112 4	VSTQEFRYM NSQGLLPPK NSIDAFK	M40;M49;M16;M34;M30;M47;M48;M33;M18;M41;M42;M8;M43 ;M15;M46;M39;M44;M40;M49;M16;M34;M30;M47;M48;M33;M 18;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44

[1221]

1125	VQQESPFVMMSAPPAQYELKHGTFT	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1126	KQATKYLVQQESPFVMMSAPPAQYE	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1127	QQESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTC	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1128	QESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTCA	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1129	TKYLVQQESPFVMMSAPPAQYELKH	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1130	ATKYLVQQESPFVMMSAPPAQYELK	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1131	KYLVQQESPFVMMSAPPAQYELKHG	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1132	QATKYLVQQESPFVMMSAPPAQYEL	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1133	LVQQESPFVMMSAPPAQYELKHGTF	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1134	YLVQQESPFVMMSAPPAQYELKHGT	M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44;M40;M58;M16;M31;M19;M25;M34;M30;M46;M41;M42;M43;M35;M15;M52;M39;M22;M44
1135	LNGLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLN	M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M6;M79;M72;M9;M59;M20;M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M6;M79;M72;M9;M59;M20
1136	NGLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNP	M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M6;M79;M72;M9;M59;M20;M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M6;M79;M72;M9;M59;M20
1137	LGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPK	M40;M16;M31;M34;M30;M6;M45;M48;M33;M18;M47;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44;M40;M16;M31;M34;M30;M6;M45;M48;M33;M18;M47;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44
1138	LWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNY	M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M10;M65;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20;M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M10;M65;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20
1139	KKCKSAFYILPSIISNEKQEILGTV	M40;M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23;M40;M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23
1140	KCKSAFYILPSIISNEKQEILGTVS	M40;M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23;M40;M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23
1141	CKSAFYILPSIISNEKQEILGTVSW	M40;M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23;M40;M56;M21;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23
1142	DYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSID	M40;M49;M19;M16;M25;M34;M30;M47;M45;M48;M33;M18;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44;M40;M49;M19;M16;M25;M34;M30;M47;M45;M48;M33;M18;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44
114	LVSTQEFRY	M40;M49;M19;M16;M25;M34;M30;M47;M45;M48;M33;M18;M4

3	MNSQGLLPPKNSIDAF	1;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44;M40;M49;M19;M16;M25;M34;M30;M47;M45;M48;M33;M18;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44
1144	YLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDA	M40;M49;M19;M16;M25;M34;M30;M47;M45;M48;M33;M18;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44;M40;M49;M19;M16;M25;M34;M30;M47;M45;M48;M33;M18;M41;M42;M8;M43;M15;M46;M39;M44
1145	LDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYED	M71;M75;M56;M23;M64;M28;M66;M24;M10;M65;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20;M71;M75;M56;M23;M64;M28;M66;M24;M10;M65;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20
1146	WLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYE	M71;M75;M56;M23;M64;M28;M66;M24;M10;M65;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20;M71;M75;M56;M23;M64;M28;M66;M24;M10;M65;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20
1147	GLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPN	M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20;M71;M75;M56;M23;M28;M66;M24;M78;M65;M10;M55;M53;M6;M45;M79;M72;M49;M9;M59;M20
1148	LKKCKSAFYILPSIISNEKQEILGT	M40;M64;M21;M56;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23;M40;M64;M21;M56;M11;M22;M16;M31;M55;M10;M24;M30;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23
1149	VLKKCKSAFYILPSIISNEKQEILG	M40;M64;M21;M56;M22;M16;M31;M78;M55;M10;M30;M24;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23;M40;M64;M21;M56;M22;M16;M31;M78;M55;M10;M30;M24;M45;M50;M18;M42;M43;M39;M9;M23
1150	YDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSI	M25;M34;M6;M48;M33;M18;M8;M43;M47;M44;M40;M16;M30;M45;M42;M39;M19;M41;M49;M15;M46;M25;M34;M6;M48;M33;M18;M8;M43;M47;M44;M40;M16;M30;M45;M42;M39;M19;M41;M49;M15;M46
1151	VYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNS	M25;M34;M6;M48;M33;M18;M8;M43;M47;M44;M40;M16;M30;M45;M42;M39;M19;M41;M49;M15;M46;M25;M34;M6;M48;M33;M18;M8;M43;M47;M44;M40;M16;M30;M45;M42;M39;M19;M41;M49;M15;M46
1152	GVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKN	M25;M34;M6;M48;M33;M18;M8;M43;M47;M44;M40;M16;M31;M30;M45;M42;M39;M19;M41;M49;M15;M46;M25;M34;M6;M48;M33;M18;M8;M43;M47;M44;M40;M16;M31;M30;M45;M42;M39;M19;M41;M49;M15;M46

[1222]

[1223] 表2B-来自Orf9b的MHC II结合表位

肽	等位基因
TLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLATT	DQB1-0602_DQA1 0102; DRB4_0103; DRB1_0402; DRB1_0407; DPB1-0202_DPA1-0103; DPB1-0201_DPA1-0103
ALRLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQN	DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0410
RLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNV	DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DQB1-

[1224]

[1225]

	0302_DQA1-0301; DRB1_0410
LRLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQNN	DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0410
PALRLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQ	DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0410
LVDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVG	DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0410
VDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVGP	DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DQB1-0302_DQA1-0301
EDKAFQLTPIAVQMTKLATTEELPD	DQB1-0602_DQA1-0102; DRB4_0103; DRB1_0402; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201
VGPKVYPIILRLGSPLSLNMARKTL	DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0102; DRB1_0401; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
NVGPKVYPIILRLGSPLSLNMARKT	DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0102; DRB1_0401; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
QNNVGPKVYPIILRLGSPLSLNMAR	DPB1-1301_DPA1-0201; DRB1_0102; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
DPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVGPK	DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0901; DRB1_0404; DQB1-0302_DQA1-0301
NNVGPKVYPIILRLGSPLSLNMARK	DRB1_0102; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
KTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLAT	DPB1-0202_DPA1-0103; DPB1-0201_DPA1-0103; DRB4_0103; DRB1_0407
NSLEDKAFQLTPIAVQMTKLATTEE	DQB1-0602_DQA1-0102; DRB4_0103; DRB1_0402; DRB1_0407; DPB1-0202_DPA1-0103
LNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLATTE	DQB1-0602_DQA1-0102; DRB4_0103; DRB1_0402; DRB1_0407; DPB1-

[1226]

	0202_DPA1-0103
LEDKAFQLTPIAVQMTKLATTEELP	DRB1_0402; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB4_0103; DRB1_0407
SLEDKAFQLTPIAVQMTKLATTEEL	DRB1_0402; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB4_0103; DRB1_0407
PLSLNMARKTLNSLEDKAFQLTPIA	DQB1-0201_DQA1-0201; DPB1-1101_DPA1-0201; DRB1_1202; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0202_DQA1-0201
LSLNMARKTLNSLEDKAFQLTPIAV	DQB1-0201_DQA1-0201; DPB1-1101_DPA1-0201; DRB1_1202; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0202_DQA1-0201
GPKVYPIILRLGSPLSLNMARKTLN	DRB1_0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB1_1101
MARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTK	DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_1202; DRB1_0407; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0202_DQA1-0201
ARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKL	DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_1202; DRB1_0407; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0202_DQA1-0201
RDQNNVGPKVYPIILRLGSPLSLNM	DPB1-1301_DPA1-0201; DRB1_0102; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
GRDQNNVGPKVYPIILRLGSPLSLN	DPB1-1301_DPA1-0201; DRB1_0102; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
DQNNVGPKVYPIILRLGSPLSLNMA	DPB1-1301_DPA1-0201; DRB1_0102; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
HPALRLVDPQIQLAVTRMENAVGRD	DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0410
LNMARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQM	DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_1202; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0202_DQA1-0201
NMARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMT	DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_1202; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0202_DQA1-0201
SLNMARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQ	DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_1202; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0202_DQA1-0201

[1227]

LTPIAVQMTKLATTEELPDEFVVVT	DRB1_0402; DRB4_0103; DQB1-0202_DQA1-0201
KAFQLTPIAVQMTKLATTEELPDEF	DRB1_0402; DRB4_0103; DQB1-0202_DQA1-0201
FQLTPIAVQMTKLATTEELPDEFVV	DRB1_0402; DRB4_0103; DQB1-0202_DQA1-0201
AFQLTPIAVQMTKLATTEELPDEFV	DRB1_0402; DRB4_0103; DQB1-0202_DQA1-0201
TPIAVQMTKLATTEELPDEFVVVTV	DRB1_0402; DRB4_0103; DQB1-0202_DQA1-0201
QLTPIAVQMTKLATTEELPDEFVVV	DRB1_0402; DRB4_0103; DQB1-0202_DQA1-0201
DKAFQLTPIAVQMTKLATTEELPDE	DRB1_0402; DRB4_0103; DQB1-0202_DQA1-0201
VGRDQNNVGPKVYPIILRLGSPLSL	DPB1-1301_DPA1-0201; DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
AVGRDQNNVGPKVYPIILRLGSPLS	DPB1-1301_DPA1-0201; DQB1-0602_DQA1-0102; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DRB1_1101
RKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLA	DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_0407; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DPB1-0201_DPA1-0103
MHPALRLVDPQIQLAVTRMENAVGR	DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0410
EMHPALRLVDPQIQLAVTRMENAVG	DRB1_0403; DRB1_0402; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DQB1-0302_DQA1-0301
GSPLSLNMARKTLNSLEDKAFQLTP	DQB1-0201_DQA1-0201; DPB1-1101_DPA1-0201; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DRB1_1202; DQB1-0202_DQA1-0201
LRLGSPLSLNMARKTLNSLEDKAFQ	DQB1-0201_DQA1-0201; DPB1-1101_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DRB1_1202; DQB1-0202_DQA1-0201
LGSPLSLNMARKTLNSLEDKAFQLT	DQB1-0201_DQA1-0201; DPB1-1101_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DRB1_1202; DQB1-0202_DQA1-0201
RLGSPLSLNMARKTLNSLEDKAFQL	DQB1-0201_DQA1-0201; DPB1-1101_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DRB1_1202; DQB1-0202_DQA1-0201
SPLSLNMARKTLNSLEDKAFQLTPI	DQB1-0201_DQA1-0201; DPB1-1101_DPA1-0201; DPB1-0202_DPA1-0103; DQB1-0604_DQA1-0102; DRB1_1202; DQB1-0202_DQA1-0201
MDPKISEMHPALRLVDPQIQLAVTR	DRB5_0101; DRB1_1303; DRB1_0803; DRB5_0102; DRB1_1406
VYPIILRLGSPLSLNMARKTLNSLE	DRB1_0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB1_0401
KVYPIILRLGSPLSLNMARKTLNSL	DRB1_0102; DPB1-0601_DPA1-0103;

	DPB1-0301_DPA1-0103; DRB1_0401
PKVYPIILRLGSPLSLNMARKTLNS	DRB1_0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB1_0401
DPKISEMHPALRLVDPQIQLAVTRM	DRB5_0101; DRB1_1303; DRB1_0803; DRB1_1406
YPIILRLGSPLSLNMARKTLNSLED	DRB1_0102; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB1_0401
SEMHPALRLVDPQIQLAVTRMENAV	DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0901
PIAVQMTKLATTEELPDEFVVVTVK	DQB1-0202_DQA1-0201

[1228]

[1229] 表2C(表2Ai和表2Aii等位基因符号说明)

等位基因	别名	等位基因	别名	等位基因	别名	等位基因	别名
DPB1-0201 DPA1-0103	M1	DRB1 0404	M22	DRB1 1602	M43	DRB1 0403	M64
DPB1-0301 DPA1-0103	M2	DRB1 0406	M23	DRB3 0202	M44	DPB1-1001 DPA1-0201	M65
DPB1-0401 DPA1-0103	M3	DRB1 1401	M24	DQB1-0201 DQA1-0501	M45	DPB1-1101 DPA1-0201	M66
DPB1-0402 DPA1-0103	M4	DRB5 0102	M25	DRB1 0102	M46	DQB1-0604 DQA1-0102	M67
DPB1-0601 DPA1-0103	M5	DRB5 0202	M26	DRB1 0803	M47	DRB1 0410	M68
DQB1-0202 DQA1-0201	M6	DPB1-0101 DPA1-0202	M27	DRB1 1501	M48	DPB1-0501 DPA1-0201	M69
DRB1 0301	M7	DQB1-0302 DQA1-0301	M28	DRB1 1503	M49	DQB1-0502 DQA1-0102	M70
DRB1 0701	M8	DQB1-0303 DQA1-0201	M29	DRB1 0302	M50	DRB1 1302	M71
DRB1 1404	M9	DRB1 0401	M30	DRB4 0103	M51	DQB1-0603 DQA1-0103	M72
DRB1 1405	M10	DRB1 0405	M31	DRB1 0801	M52	DRB3 0201	M73
DRB3 0301	M11	DRB1 0411	M32	DRB1 1102	M53	DPB1-1301 DPA1-0201	M74
DQB1-0301 DQA1-0505	M12	DRB1 0901	M33	DRB1 1201	M54	DQB1-0401 DQA1-0301	M75
DQB1-0303 DQA1-0301	M13	DRB1 1001	M34	DRB1 1301	M55	DQB1-0402 DQA1-0401	M76
DQB1-0602 DQA1-0102	M14	DRB1 1303	M35	DRB1 1406	M56	DQB1-0601 DQA1-0102	M77
DRB1 0802	M15	DRB3 0101	M36	DPB1-0101 DPA1-0201	M57	DPB1-0901 DPA1-0201	M78
DRB1 1101	M16	DPB1-0202 DPA1-0103	M37	DRB1 0804	M58	DPB1-1701 DPA1-0201	M79
DRB1 1104	M17	DQB1-0601 DQA1-0103	M38	DQB1-0201 DQA1-0201	M59	DQB1-0301 DQA1-0303	M80
DRB1 1402	M18	DRB1 0101	M39	DRB1 1202	M60	DQB1-0301 DQA1-0501	M81
DRB5 0101	M19	DRB1 0407	M40	DPB1-0501 DPA1-0202	M61	DPB1-1401 DPA1-0201	M82
DPB1-0101 DPA1-0103	M20	DRB1 1502	M41	DQB1-0301 DQA1-0601	M62	DQB1-0502 DQA1-0101	M83
DRB1 0402	M2	DRB1 1601	M4	DQB1-0501	M6		

[1230]

[1231]

等位基因	别名	等位基因	别名	等位基因	别名	等位基因	别名
	1		2	DQA1-0101	3		

[1232] 所选的肽可合成地制造,制备成药物组合物并且可作为免疫治疗疫苗向受试者施用,其中病毒表位肽抗原在体内刺激T细胞。另外地或可替代地,T细胞可来自受试者并且用所选的病毒表位肽抗原体外刺激。在T细胞充分活化后,将活化的T细胞作为免疫疗法施用于受试者。另外地或可替代地,抗原呈递细胞(APC)可来自受试者并且使APC与包含病毒表位抗原的肽在体外接触。包含病毒表位抗原的肽可以是包含20-100个氨基酸或更多个氨基酸的更长的肽。更长的肽可包含以多联体的形式存在的多种表位肽。更长的肽被APC吸收并且被加工以便以有效方式进行抗原呈递。可将活化的病毒抗原和呈递病毒抗原的APC作为个性化免疫疗法施用于受试者,以使APC在体内激活T淋巴细胞。另外地或可替代地,抗原呈递细胞(APC)可来自受试者并且使APC与包含病毒表位抗原的肽在体外接触;此后,将活化的APC与来自受试者的T细胞一起孵育,以在体外激活T细胞。如此在体外激活的受试者的T细胞可作为个性化免疫疗法施用于受试者。

[1233] 在一些实施方案中,本文所公开的本公开还提供了作为信息库生成的病毒表位肽与HLA对的大量选择,其中基于结合亲和力和呈递预测值(PPV)对病毒表位:HLA对进行排名。

[1234] 在一些实施方案中,本文所公开的本公开还提供了包含已如上述步骤中所描述进行分析和选择并且合成地制造的表位的病毒抗原肽,以用于搁置并且稍后用作用于治疗冠状病毒感染的现成免疫疗法试剂或产品。在一些实施方案中,所制造的包含表位的肽溶解在包含合适赋形剂的合适的溶液中并且可冷冻。在一些实施方案中,所制造的肽可冻干并储存。在一些实施方案中,所制造的包含表位的肽可以干粉形式储存。在确定传入受试者的HLA库(其中受试者需要针对冠状病毒的治疗性疫苗)后,从搁置的产品中回收一种或多种可与受试者的HLA结合的病毒抗原肽,将其混合成药物组合物并且向有需要的受试者施用。

[1235] 在一些实施方案中,可对病毒基因组进行分析以鉴定一种或多种B细胞表位。在一些实施方案中,通过分析病毒基因组鉴定的表位可用于在合适的宿主,诸如哺乳动物宿主(包括但不限于小鼠、大鼠、兔、绵羊、猪、山羊、羔羊)中产生抗体。在一些实施方案中,通过分析病毒基因组鉴定的表位可用于通过重组技术产生抗体。

[1236] 在某些实施方案中,本公开提供了一种能够以高亲和力与病毒表位肽:人白细胞抗原(HLA)复合物结合的结合蛋白(例如,抗体或其抗原结合片段)、或T细胞受体(TCR)、或嵌合抗原受体(CAR)。在一些实施方案中,本公开提供了一种能够以高亲和力与衍生自蛋白质的细胞外结构域的病毒表位肽结合的CAR。在某些实施方案中,如本文所述的抗原特异性结合蛋白或TCR或CAR包括具有一个或多个氨基酸取代、插入或缺失的变异多肽物类,前提条件是结合蛋白保留或基本上保留其特异性结合功能。

[1237] 在某些实施方案中,病毒表位特异性结合蛋白TCR或CAR能够(a)独立于CD8或在不存在CD8的情况下,与细胞表面上的抗原:HLA复合物特异性地结合。在某些实施方案中,病毒表位特异性结合蛋白是T细胞受体(TCR)、嵌合抗原受体或TCR的抗原结合片段,其中的任一者可以是嵌合的、人源化的或人的。在其他实施方案中,TCR的抗原结合片段包括单链TCR(scTCR)。

[1238] 在某些实施方案中,提供了一种组合物,其包含根据上述实施方案中的任一个的病毒表位特异性结合蛋白或高亲和力重组TCR和药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

[1239] 以举例的方式,可用于分离和纯化重组产生的可溶性TCR的方法可包括从将重组可溶性TCR分泌到培养基中的合适的宿主细胞/载体系统获得上清液,并且随后例如使用可商购获得的过滤器或浓缩器来浓缩培养基。在浓缩或过滤后,在一些实施方案中,可纯化浓缩物或滤液,例如通过施加至单一合适的纯化基质或一系列合适的基质,诸如亲和基质或离子交换树脂。可替代地或另外地,在一些实施方案中,可采用一个或多个反相HPLC步骤来进一步纯化重组多肽。当从其自然环境中分离免疫原时,也可采用此类纯化方法。用于大规模生产本文所述的分离/重组可溶性TCR中的一种或多种的方法包括分批细胞培养,对所述分批细胞培养进行监测和控制以维持适当的培养条件。可溶性TCR的纯化可根据本文所描述和本领域中已知的方法进行。

[1240] 在一个方面,病毒蛋白可以是来自新型冠状病毒株2019SARS-CoV 2的蛋白质(可在NCBI参考序列NC_045512.2下获得),诸如表3中所列的蛋白质。

[1241] 表3.病毒蛋白

[1242]

蛋白质	长度(AA)
orf1ab多蛋白	7096
orf1a多蛋白	4405
表面糖蛋白(S)	1273
核衣壳磷蛋白(N)	419
ORF3a蛋白	275
膜糖蛋白(M)	222
ORF7a蛋白	121
ORF8蛋白	121
包膜蛋白(E)	75
ORF6蛋白	61
ORF7b	43
ORF10蛋白	38
ORF9b蛋白	97

[1243] 免疫原性和疫苗组合物

[1244] 在一个实施方案中,本文提供了一种免疫原性组合物,例如能够产生病毒表位特异性反应(例如,体液或细胞介导的免疫反应)的疫苗组合物。在一些实施方案中,免疫原性组合物包含本文所述的与本文所鉴定的病毒特异性病毒表位相对应的病毒表位治疗剂(例如,肽、多核苷酸、TCR、CAR、含有TCR或CAR的细胞、含有多肽的树突细胞、含有多核苷酸的树突细胞、抗体等)。

[1245] 阅读本公开的本领域技术人员将能够通过测试例如体外T细胞的产生以及其效率和总体存在、针对某些肽的某些T细胞的增殖、亲和力和扩增,以及T细胞的功能性,例如通过分析T细胞的IFN-γ产生或细胞杀伤来选择病毒表位治疗剂。随后可将最有效的肽组合为免疫原性组合物。

[1246] 在本公开的一个实施方案中,选择不同的病毒表位肽和/或多肽,使得一种免疫原

性组合物包含能够与不同的MHC分子,诸如不同的MHC I类分子缔合的病毒表位肽和/或多肽。在一些实施方案中,免疫原性组合物包含能够与最常见的MHC I类分子缔合的病毒表位肽和/或多肽。因此,本文所述的免疫原性组合物包含能够与至少2、至少3或至少4种MHC I类或II类分子缔合的不同的肽。

[1247] 在一个实施方案中,本文所述的免疫原性组合物能够产生特定的细胞毒性T细胞反应、特定的辅助T细胞反应或B细胞反应。

[1248] 在一些实施方案中,本文所述的免疫原性组合物还可包含佐剂和/或载剂。有用的佐剂和载剂的实例在下文给出。组合物中的多肽和/或多核苷酸可与载剂(诸如蛋白质或抗原呈递细胞,诸如能够将肽呈递至T细胞或B细胞的树突细胞(DC))缔合。在其他实施方案中,DC结合肽用作载剂以使病毒表位肽和编码病毒表位肽的多核苷酸靶向树突细胞(Sioud等人FASEB J 27:3272-3283(2013))。

[1249] 在实施方案中,病毒表位多肽或多核苷酸可作为含有此类多肽或多核苷酸的抗原呈递细胞(例如,树突细胞)提供。在其他实施方案中,使用此类抗原呈递细胞刺激用于患者中的T细胞。

[1250] 在一些实施方案中,抗原呈递细胞是树突细胞。在相关实施方案中,树突细胞是用非突变蛋白表位肽或核酸脉冲的自体树突细胞。病毒表位肽可以是引起适当的T细胞反应的任何合适的肽。在一些实施方案中,T细胞是CTL。在一些实施方案中,T细胞是HTL。

[1251] 因此,本公开的一个实施方案是含有至少一种抗原呈递细胞(例如,树突细胞)的免疫原性组合物,所述抗原呈递细胞用本文所述的一种或多种病毒表位多肽或多核苷酸脉冲或负载有本文所述的一种或多种病毒表位多肽或多核苷酸。在实施方案中,此类APC是自体的(例如,自体树突细胞)。可替代地,来自患者的外周血单核细胞(PBMC)可离体负载有病毒表位肽或多核苷酸。在相关实施方案中,将此类APC或PBMC注射回患者体内。

[1252] 多核苷酸可以是能够转导树突细胞,从而导致病毒表位肽呈递和免疫诱导的任何合适的多核苷酸。在一个实施方案中,多核苷酸可以是通过被动负载而被细胞吸收的裸DNA。在另一个实施方案中,多核苷酸是递送媒介物的一部分,所述递送媒介物例如脂质体、病毒样颗粒、质粒或表达载体。在另一个实施方案中,多核苷酸通过无载体递送系统(例如,高效电穿孔和高速细胞变形)递送。在实施方案中,此类抗原呈递细胞(APC)(例如,树突细胞)或外周血单核细胞(PBMC)用于刺激T细胞(例如,自体T细胞)。在相关实施方案中,T细胞是CTL。在其他相关实施方案中,T细胞是HTL。随后将此类T细胞注射到患者体内。在一些实施方案中,将CTL注射到患者体内。在一些实施方案中,将HTL注射到患者体内。在一些实施方案中,将CTL和HTL两者均注射到患者体内。任一治疗剂的施用可同时或依序和以任何顺序进行。

[1253] 本文所述的用于治疗性治疗的药物组合物(例如,免疫原性组合物)旨在用于肠胃外、局部、经鼻、口服或局部施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物肠胃外施用,例如静脉内、皮下、皮内或肌内施用。在一些实施方案中,本文描述了用于肠胃外施用的组合物,其包含病毒表位肽的溶液,并且免疫原性组合物溶解或悬浮于可接受的载剂,例如水性载剂中。可使用多种水性载剂,例如水、缓冲水、0.9%盐水、0.3%甘氨酸、透明质酸等。这些组合物可通过常规的、熟知的灭菌技术来灭菌,或者可无菌过滤。所得水溶液可包装以按原样使用,或冻干,在施用前将冻干制剂与无菌溶液组合。组合物可根据需要含有药学上可

接受的辅助物质以接近生理条件,所述辅助物质诸如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、润湿剂等,例如乙酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯等。

[1254] 本文所述的病毒表位肽和多核苷酸在药物制剂中的浓度可广泛变化,即小于约0.1重量%,通常为或至少为约2重量%至多达20重量%至50重量%或更多,并且根据所选的特定施用模式通过流体体积、粘度等进行选择。

[1255] 本文所述的病毒表位肽和多核苷酸也可通过脂质体来施用,所述脂质体使肽靶向特定的细胞组织,诸如淋巴组织。脂质体还可用于增加肽的半衰期。脂质体包括乳液、泡沫、胶束、不溶性单层、液晶、磷脂分散液、层纹状层等。在这些制剂中,待递送的肽作为脂质体的一部分,单独或与结合例如淋巴样细胞中普遍存在的受体(诸如与DEC205抗原结合的单克隆抗体)的分子或与其他治疗性或免疫原性组合物结合来掺入。因此,可将填充有本文所述的期望肽或多核苷酸的脂质体引导至淋巴样细胞的位点,随后脂质体在该处递送所选的治疗性/免疫原性多肽/多核苷酸组合物。脂质体可由标准囊泡形成脂质形成,所述囊泡形成脂质通常包括中性和带负电荷的磷脂和固醇,例如胆固醇。通常通过考虑例如脂质体大小、酸不稳定性和脂质体在血流中的稳定性来指导脂质的选择。多种方法可用于制备脂质体,如例如Szoka等人,Ann.Rev.Biophys.Bioeng.9;467(1980)、美国专利号4,235,871、4,501,728、4,501,728、4,837,028和5,019,369中所描述的。

[1256] 为了靶向免疫细胞,将病毒表位多肽或多核苷酸掺入脂质体中,以用于期望免疫系统细胞的细胞表面决定簇。含有肽的脂质体悬浮液可以尤其根据施用方式、所递送的多肽或多核苷酸以及所治疗疾病的阶段而变化的剂量静脉内、局部、体表等施用。

[1257] 在一些实施方案中,使病毒表位多肽和多核苷酸靶向抗原呈递细胞(例如,在一些实施方案中为树突细胞)。在一个实施方案中,使用标志物DEC205、XCR1、CD197、CD80、CD86、CD123、CD209、CD273、CD283、CD289、CD184、CD85h、CD85j、CD85k、CD85d、CD85g、CD85a、TSLP受体或CD1a使病毒表位多肽和多核苷酸靶向抗原呈递细胞(例如,在一些实施方案中为树突细胞)。

[1258] 对于固体组合物,可使用常规或纳米颗粒无毒固体载剂,包括例如药品级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。对于口服施用,药学上可接受的无毒组合物通过掺入通常使用的赋形剂,诸如先前列出的那些载剂,以及通常10-95%的活性成分(即,本文所述的一种或多种病毒表位多肽或多核苷酸)中的任一种以25%-75%的浓度形成。

[1259] 对于气雾剂施用,病毒表位多肽或多核苷酸可与表面活性剂和推进剂一起以细碎形式提供。此类剂的代表是含有6至22个碳原子的脂肪酸诸如己酸、辛酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、胆固醇酸(olesteric acid)和油酸与脂肪族多元醇或其环状酸酐的酯或偏酯。可采用混合酯,诸如混合或天然的甘油酯。表面活性剂可占组合物的0.1重量%-20重量%或0.25重量%-5重量%。组合物的余量可以是推进剂。还可根据需要包括载剂,例如用于鼻内递送的卵磷脂。

[1260] 用于递送本文所述的病毒表位多核苷酸的另外方法也是本领域中已知的。例如,核酸可作为“裸DNA”直接递送。此方法描述于例如Wolff等人,Science 247:1465-1468(1990)以及美国专利号5,580,859和5,589,466中。核酸也可使用如例如美国专利号5,204,

253中描述的弹道递送来施用。可施用仅由DNA构成的颗粒。可替代地,可将DNA粘附至颗粒,诸如金颗粒。

[1261] 出于治疗或免疫目的,还可向患者施用编码本文所述的一种或多种病毒表位肽的核酸(例如,在一些实施方案中为mRNA)或本文所述的肽结合剂。在一些实施方案中,编码本文所述的一种或多种病毒表位肽的核酸(例如,在一些实施方案中为mRNA)或本文所述的肽结合剂可配制于合成脂质纳米颗粒中。在一些实施方案中,mRNA是经修饰的mRNA。在一些实施方案中,mRNA是自扩增RNA。在另一个实施方案中,诸如自扩增RNA的mRNA是合成脂质纳米颗粒制剂的一部分(Geall等人,Proc Natl Acad Sci U S A.109:14604-14609(2012))。

[1262] 在一些实施方案中,编码本文所述的一种或多种病毒表位肽的核酸(例如,在一些实施方案中为mRNA)或本文所述的肽结合剂可与阳离子化合物,诸如阳离子脂质复合递送。在一些实施方案中,编码本文所述的一种或多种病毒表位肽的核酸(例如,在一些实施方案中为mRNA)或本文所述的肽结合剂可封装于脂质纳米颗粒中。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒可包含阳离子脂质、非阳离子脂质(例如,磷脂和/或固醇)和/或PEG-脂质。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒可包含如WO2021/213924中所述的阳离子脂质、非阳离子脂质(例如,磷脂和/或固醇)和/或PEG-脂质,出于本文所述的目的,该专利的全部内容以引用的方式并入本文。脂质介导的基因递送方法描述于例如WO 96/18372、WO 93/24640;Mannino&Gould-Fogerite,BioTechniques 6(7):682-691(1988);美国专利号5,279,833;WO 91/06309;以及Felgner等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:7413-7414(1987)中。如在本公开中所用,“纳米颗粒”是指具有适用于肠胃外施用的平均直径的颗粒。在各种实施方案中,脂质纳米颗粒可具有约30nm至约150nm、约40nm至约150nm、约50nm至约150nm、约60nm至约130nm、约70nm至约110nm、约70nm至约100nm、约70至约90nm或约70nm至约80nm的平均大小(例如,平均直径)。在一些实施方案中,根据本公开的脂质纳米颗粒可具有约50nm至约100nm的平均大小(例如,平均直径)。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒可具有约50nm至约150nm的平均大小(例如,平均直径)。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒可具有约60nm至约120nm的平均大小(例如,平均直径)。在一些实施方案中,根据本公开的脂质纳米颗粒可具有约30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm或150nm的平均大小(例如,平均直径)。

[1263] 本文所述的脂质纳米颗粒(LNP)(例如,核糖核酸LNP)可表现出小于约0.5、小于约0.4、小于约0.3或约0.2或更小的多分散性指数。以举例的方式,核酸颗粒(例如,核糖核酸颗粒)可表现出在约0.1至约0.3或约0.2至约0.3范围内的多分散性指数。

[1264] 本文所述的LNP可通过“N/P比率”表征,所述比率是阳离子聚合物中的阳离子(氮)基团(N/P中的“N”)与RNA中的阴离子(磷酸根)基团(N/P中的“P”)的摩尔比率。应理解,阳离子基团为呈阳离子形式的基团(例如,N^+),或可离子化成阳离子的基团。在N/P比率(例如,约5的N/P比率)中使用单个数字旨在指超过1的数,例如,约5的N/P比率旨在指5:1。在一些实施方案中,本文所述的LNP(例如,核糖核酸LNP)具有大于或等于5的N/P比率。在一些实施方案中,本文所述的LNP(例如,核糖核酸LNP)具有约5、6、7、8、9或10的N/P比率。在一些实施方案中,本文所述的LNP(例如,核糖核酸LNP)的N/P比率为约10至约50。在一些实施方案中,本文所述的LNP(例如,核糖核酸LNP)的N/P比率为约10至约70。在一些实施方案中,本文所

述的核酸LNP(例如,核糖核酸LNP)的N/P比率为约10至约120。

[1265] 本文所述的LNP(例如,核糖核酸LNP)可使用广泛多种方法制备,所述方法可涉及从至少一种阳离子或阳离子可离子化的脂质或脂质样物质和/或至少一种阳离子聚合物获得胶体并且将胶体与核酸混合以获得核酸颗粒。

[1266] 如本文所用,术语“胶体”是指一种类型的均质混合物,其中分散颗粒未沉降。混合物中的不溶性颗粒可以是微观的,其中粒度在1与1000纳米之间。混合物可称为胶体或胶体悬浮液。有时,术语“胶体”仅指混合物中的颗粒,而非整个悬浮液。

[1267] 术语“平均直径(average diameter/mean diameter)”是指通过动态激光散射(DLS)测量的颗粒的平均流体动力学直径,其中使用所谓的累积量算法进行数据分析,所述算法的结果提供了具有长度尺寸的所谓Z平均值,以及无量纲的多分散性指数(PI)(Koppel,D.,J.Chem.Phys.57,1972,第4814-4820页,ISO 13321,其以引用的方式并入本文)。此处,颗粒的“平均直径(average diameter/mean diameter)”、“直径”或“大小”与Z平均值的该值同义地使用。

[1268] “多分散性指数”优选地通过如“平均直径”的定义中提及的所谓的累积量分析基于动态光散射测量值来计算。在某些先决条件下,多分散性指数可视为核糖核酸纳米颗粒(例如,核糖核酸纳米颗粒)整体的大小分布的量度。

[1269] 不同类型的核酸颗粒先前已被描述为适用于以微粒形式递送核酸(例如Kaczmarek,J.C.等人,2017,Genome Medicine 9,60,其以引用的方式并入本文)。对于非病毒核酸递送媒介物,核酸的纳米颗粒封装物理保护核酸免于降解,并且取决于特定的化学性质,可帮助细胞摄取和核内体逃逸。

[1270] 本公开描述了包含核酸(例如,多核糖核苷酸)、至少一种阳离子或阳离子可离子化的脂质或脂质样物质和/或至少一种与核酸(例如,多核糖核苷酸)缔合以形成核酸颗粒(例如,核糖核酸颗粒,例如核糖核酸纳米颗粒)的阳离子聚合物的LNP和包含此类颗粒的组合物。LNP(例如,核糖核酸LNP,例如核糖核酸LNP)可包含通过与LNP的非共价相互作用以不同形式复合的核酸(例如,多核糖核苷酸)。

[1271] 本文所述的一些实施方案涉及组合物、方法和用途,所述组合物、方法和用途涉及多于一种,例如2、3、4、5、6种或甚至更多种核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)。

[1272] 在LNP(例如,核糖核酸LNP)制剂中,可以将各核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)单独配制为个别核酸LNP(例如,核糖核酸LNP)制剂。在那种情况下,各个别核酸LNP(例如,核糖核酸LNP)制剂将包含一种核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)。个别LNP(例如,核糖核酸LNP)制剂可作为单独的实体存在,例如存在于单独的容器中。此类制剂可通过单独提供各核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)(通常各自呈含核酸溶液的形式)以及颗粒形成剂,从而允许形成颗粒来获得。相应颗粒将仅含有在形成颗粒(个别微粒制剂)时提供的特定核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)。

[1273] 在一些实施方案中,诸如药物组合物的组合物包含多于一种个别核酸LNP(例如,核糖核酸LNP)制剂。相应药物组合物称为“混合微粒制剂”。根据本公开的混合微粒制剂可通过单独形成如上文所描述的个别核酸LNP(例如,核糖核酸颗粒,例如核糖核酸纳米颗粒)制剂,接着混合个别核酸LNP(例如,核糖核酸颗粒,例如核糖核酸纳米颗粒)制剂的步骤来获得。通过混合步骤,可获得包含混合的含核酸颗粒群体的制剂。个别核酸LNP(例如,核糖

核酸颗粒,例如核糖核酸纳米颗粒)群体可一起处于一个包含个别核酸LNP(例如,核糖核酸LNP)制剂的混合群体的容器中。

[1274] 可替代地,可以将不同的核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)一起配制为“组合LNP制剂”。此类制剂可通过提供不同核酸物类(例如多核糖核苷酸物类)的组合制剂(通常是组合溶液)以及颗粒形成剂,从而允许形成颗粒来获得。与“混合微粒制剂”相反,“组合微粒制剂”通常将包含有包含多于一种核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)的颗粒。在组合微粒组合物中,不同的核酸物类(例如,多核糖核苷酸物类)通常一起存在于单个颗粒中。

[1275] 在某些实施方案中,当核酸(例如,多核糖核苷酸)存在于所提供的核酸LNP(例如,核糖核酸LNP)中时,所述核酸在水溶液中对核酸酶的降解具有抗性。

[1276] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒是靶向肝脏的脂质纳米颗粒。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒是包含一种或多种阳离子脂质(例如本文所述的阳离子脂质)的阳离子脂质纳米颗粒。在一些实施方案中,阳离子脂质纳米颗粒可包含至少一种阳离子脂质、至少一种聚合物缀合的脂质和至少一种辅助脂质(例如至少一种中性脂质)。

[1277] 阳离子聚合物质

[1278] 如PCT申请公布WO 2021/001417中所报告的,阳离子聚合物已被认为可用于开发此类递送媒介物,所是公布的全部内容以引用方式并入本文。如本文所用,术语“聚合物”是指包含一种或多种分子的组合物,所述一种或多种分子包含一种或多种单体的重复单元。如本文所用,“聚合物”、“聚合物质”和“聚合物组合物”可互换使用,并且除非另外说明,否则是指聚合物分子的组合物。本领域技术人员应理解,聚合物组合物包含具有不同长度的分子(例如,包含不同量的单体)的聚合物分子。本文所述的聚合物组合物的特征在于标准化分子量(Mn)、重均分子量(Mw)和/或多分散性指数(PDI)中的一个或多个。在一些实施方案中,此类重复单元可全部是相同的(“均聚物”);可替代地,在一些情况下,聚合物质内可存在多于一种类型的重复单元(“杂聚物”或“共聚物”)。在一些情况下,聚合物是生物衍生的,例如生物聚合物,诸如蛋白质。在一些情况下,另外的部分也可存在于聚合物质,例如靶向部分,诸如本文所述的那些靶向部分中。

[1279] 在一些实施方案中,根据本公开使用的聚合物可以是共聚物。形成共聚物的重复单元可以任何方式排列。例如,在一些实施方案中,重复单元可以随机顺序排列;可替代地或另外地,在一些实施方案中,重复单元可以交替顺序排列,或作为“嵌段”共聚物,例如包含各自包含第一重复单元(例如第一嵌段)的一个或多个区域和各自包含第二重复单元(例如第二嵌段)的一个或多个区域等。嵌段共聚物可具有两个(二嵌段共聚物)、三个(三嵌段共聚物)或更多数目的不同嵌段。

[1280] 在某些实施方案中,根据本公开使用的聚合物质是生物相容的。在某些实施方案中,生物相容性物质是在生理环境内(诸如体内)可生物降解的,例如能够化学和/或生物降解。

[1281] 在某些实施方案中,聚合物质可以是或包含鱼精蛋白或聚亚烷基亚胺。

[1282] 如本领域技术人员所知,术语“鱼精蛋白”通常用于指各种具有相对低分子量的强碱性蛋白质中的任一种,所述强碱性蛋白质富含精氨酸并且发现尤其与DNA缔合,以代替各种动物(如鱼)的精细胞中的体组蛋白。具体地,术语“鱼精蛋白”通常用于指在鱼精子中发现的具有强碱性、可溶于水、不因热而凝固并且水解时主要产生精氨酸的蛋白质。在纯化形

式中,所述蛋白质用于胰岛素的长效制剂中并且中和肝素的抗凝效应。

[1283] 在一些实施方案中,如本文所用,术语“鱼精蛋白”是指从天然或生物来源获得或衍生的鱼精蛋白氨基酸序列,包括其片段和/或所述氨基酸序列或其片段的多聚体形式,以及为人工的并且专门为特定目的而设计并且无法从天然或生物来源中分离出来的(合成的)多肽。

[1284] 在一些实施方案中,聚亚烷基亚胺包含聚乙烯亚胺(PEI)和/或聚丙烯亚胺。在一些实施方案中,优选的聚亚烷基亚胺为聚乙烯亚胺(PEI)。在一些实施方案中,PEI的平均分子量优选为0.75 102至107Da、优选1000至105Da、更优选10000至40000Da、更优选15000至30000Da、甚至更优选20000至25000Da。

[1285] 预期用于本文中的阳离子物质(例如,聚合物质,包括聚阳离子聚合物)包括能够静电结合核酸的那些。在一些实施方案中,预期用于本文中的阳离子聚合物质包括可例如通过与核酸形成复合物或形成其中包封或封装核酸的囊泡而与核酸缔合的任何阳离子聚合物质。

[1286] 在一些实施方案中,本文所述的颗粒可包含除阳离子聚合物之外的聚合物,例如非阳离子聚合物质和/或阴离子聚合物质。总的来说,阴离子和中性聚合物质在本文中称为非阳离子聚合物质。

[1287] 脂质颗粒

[1288] 术语“脂质”和“脂质样物质”在本文用于指包含一个或多个疏水部分或基团并且任选地还包含一个或多个亲水部分或基团的分子。包含疏水部分和亲水部分的分子还经常表示为两亲分子。脂质通常难溶于水。在水性环境中,两亲性质允许分子自组装成有组织的结构和不同的相。那些相中的一个由脂质双层组成,因为所述相存在于水性环境中的囊泡、多层/单层脂质体或膜中。疏水性可通过包括非极性基团来赋予,所述非极性基团包括但不限于长链饱和与不饱和脂族烃基以及被一个或多个芳香族、环脂族或杂环基团取代的此类基团。在一些实施方案中,亲水基团可包含极性和/或带电荷基团并且包括碳水化合物、磷酸酯、羧基、硫酸酯、氨基、巯基、硝基、羟基和其他类似基团。

[1289] 本公开的脂质纳米颗粒(也称为“脂质纳米颗粒”)包含(i)阳离子脂质;(ii)聚合物缀合的脂质,以及(iii)一种或多种辅助脂质。本文所述的脂质纳米颗粒可用于将核酸货物(例如,多核糖核苷酸)递送到受试者的细胞中。在一些实施方案中,包含本文所述的核酸(例如,多核糖核苷酸)的脂质纳米颗粒可用于引起受试者中蛋白质(例如抗体剂)的表达增加。在一些实施方案中,包含本文所述的核酸(例如,多核糖核苷酸)的脂质纳米颗粒可用于引起由受试者中的蛋白质表达诱导的药理效应。本文所述的脂质纳米颗粒的特征在于组分在脂质纳米颗粒中的摩尔百分比(mol%)。提及脂质纳米颗粒的脂质组分时所用的mol%是相对于脂质纳米颗粒中的全部其他脂质组分。

[1290] a.阳离子脂质

[1291] 如本文所述,本公开的脂质纳米颗粒包含阳离子脂质。在一些实施方案中,用于递送本文所述的至少一种多核糖核苷酸的脂质纳米颗粒包含阳离子脂质。如本文所描述,阳离子脂质是带正电荷的或可离子化的脂质,使得阳离子脂质在经受特定生理条件(例如,约7.4或更低的pH)时将变得带正电荷并且可促进脂质聚集。在一些实施方案中,阳离子脂质是包含一个或多个胺基团的脂质,所述胺基团携带或能够携带正电荷。

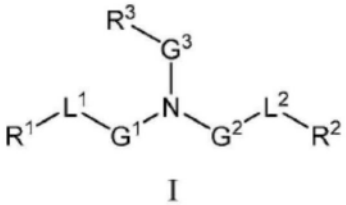
[1292] 在一些实施方案中,阳离子脂质可包含阳离子(意味着带正电荷)的头基。在一些实施方案中,阳离子脂质可具有疏水结构域(例如,中性脂质或阴离子脂质的一个或多个结构域),前提条件是阳离子脂质具有净正电荷。在一些实施方案中,阳离子脂质包含极性头基,在一些实施方案中,所述极性头基可包含一种或多种胺衍生物,诸如伯胺、仲胺和/或叔胺、季铵、胺的各种组合、脒鎓盐,或胍和/或咪唑基团以及吡啶鎓、哌嗪和氨基酸头基,诸如赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸和/或色氨酸。在一些实施方案中,阳离子脂质的极性头基包含一种或多种胺衍生物。在一些实施方案中,阳离子脂质的极性头基包含季铵。在一些实施方案中,阳离子脂质的头基可包含多个阳离子电荷。在一些实施方案中,阳离子脂质的头基包含一个阳离子电荷。

[1293] 在一些实施方案中,阳离子脂质选自1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-乙基磷酸胆碱(DMEPC);2-二肉豆蔻酰基-3-三甲基丙烷铵(DMTAP);二油醚磷脂酰胆碱(DOEPC);N,N-二油基-N,N-二甲基氯化铵(DODAC);N-(2,3-二油氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA);N,N-二硬脂基-N,N-二甲基溴化铵(DDAB);N-(2,3-二油酰氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTAP);3-(N-(N',N'-二甲基氨基乙烷)-氨甲酰基)胆固醇(DC-Chol)、N-(1-(2,3-二油酰氧基)丙基)N-2-(精胺甲酰氨基)乙基)-N,N-二甲基三氟乙酸铵(DOSPA)、双十八烷基酰氨基甘氨酰基羧基精胺(DOGS)、1,2-二油酰基-3-二甲基丙烷铵(DODAP)、N,N-二甲基-2,3-二油酰氧基)丙胺(DODMA)和N-(1,2-二肉豆蔻酰基氧基丙-3-基)-N,N-二甲基-N-羟乙基溴化铵(DMRIE)。

[1294] 在一些实施方案中,阳离子脂质为WO2012/016184中所提供的阳离子脂质,所述专利以引用方式整体并入本文。例如,在一些实施方案中,阳离子脂质选自1,2-二亚油氧基-3-(二甲基氨基)乙酰氧基丙烷(DLin-DAC)、1,2-二亚油氧基-3-吗啉代丙烷(DLin-MA)、1,2-二亚油酰基-3-二甲基氨基丙烷(DLinDAP)、1,2-二亚油硫基-3-二甲基氨基丙烷(DLin-S-DMA)、1-亚油酰基-2-亚油氧基-3-二甲基氨基丙烷(DLin-2-DMAP)、1,2-二亚油氧基-3-三甲基氨基丙烷氯化物盐(DLin-TMA.Cl)、1,2-二亚油酰基-3-三甲基氨基丙烷氯化物盐(DLin-TAP.Cl)、1,2-二亚油氧基-3-(N-甲基哌嗪基)丙烷(DLin-MPZ)、3-(N,N二亚油氨基)-1,2-丙二醇(DLinAP)、3-(N,N-二油氨基)-1,2-丙二醇(DOAP)、1,2-二亚油基氧代-3-(2-N,N-二甲基氨基)乙氧丙烷(DLin-EG-DMA)和2,2-二亚油基-4-二甲基氨基甲基-[1,3]-二氧戊环(DLin-K-DMA)。

[1295] 在一些实施方案中,阳离子脂质为WO2020/219941、WO2017/075531、WO2016/176330、WO2017/049245或美国专利号9,670,152中提供的阳离子脂质,所述专利各自以引用方式整体并入本文。

[1296] 在一些实施方案中,阳离子脂质为式I的化合物:

[1297] 

I

[1298] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1299] L^1或L^2中的一个为-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-O-、-S(O)$_x$-、-S-S-、-C(O)S-、SC

(O)-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)NR^a-、-OC(O)NR^a-或-NR^aC(O)O-,并且L^1或L^2中的另一个为-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-O-、-S(O)$_x$-、-S-S-、-C(O)S-、SC(O)-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)NR^a-、-OC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-或直接键;

[1300] G^1和G^2各自独立地为未取代的C_1-C_{12}亚烷基或C_1-C_{12}亚烯基;

[1301] G^3为C_1-C_{24}亚烷基、C_1-C_{24}亚烯基、C_3-C_8环亚烷基、C_3-C_8环亚烯基;

[1302] R^a为H或C_1-C_{12}烷基;

[1303] R^1和R^2各自独立地为C_6-C_{24}烷基或C_6-C_{24}烯基;

[1304] R^3为H、OR^5、CN、-C(O)OR^4、-OC(O)R^4或-R^5C(O)R^4;

[1305] R^4为C_1-C_{12}烷基;

[1306] R^5为H或C_1-C_6烷基;并且

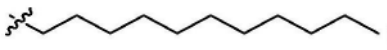
[1307] x为0、1或2。

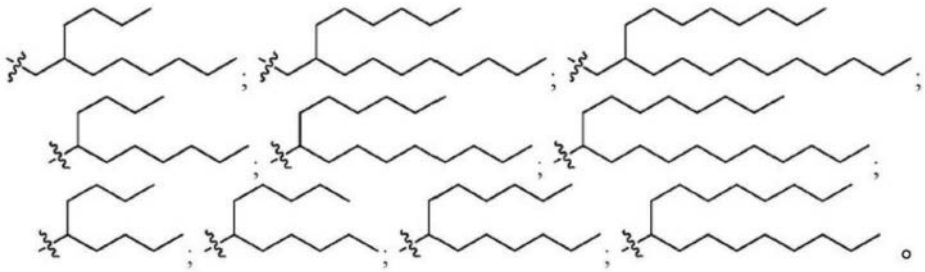
[1308] 在一些实施方案中,L^1或L^2中的一个为-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施方案中,L^1和L^2中的每一个均为-OC(O)-或-C(O)O-。

[1309] 在一些实施方案中,G^1为C_1-C_{12}亚烷基。在一些实施方案中,G^2为C_1-C_{12}亚烷基。在一些实施方案中,G^1和G^2各自独立地为C_1-C_{12}亚烷基。在一些实施方案中,G^1和G^2各自独立地为C_5-C_{12}亚烷基。

[1310] 在一些实施方案中,G^3为C_1-C_{24}亚烷基。在一些实施方案中,G^3为C_1-C_6亚烷基。

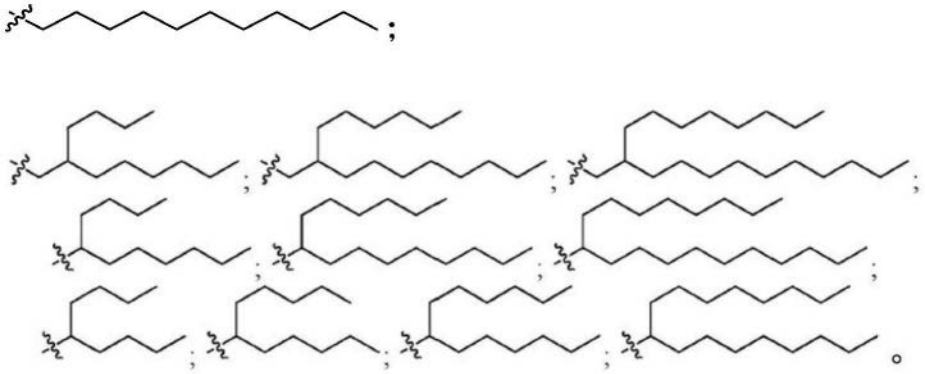
[1311] 在一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地选自:

[1312] 

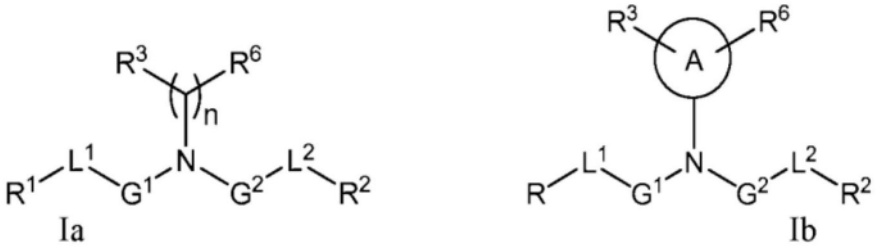
[1313] 

[1314] 在一些实施方案中,R^3为OH。

[1315] 在一些实施方案中,L^1和L^2中的每一个均为-OC(O)-,G^1和G^2各自独立地为C_5-C_{12}亚烷基,G^3为C_1-C_6亚烷基,R^3为OH,并且R^1和R^2各自独立地选自:

[1316] 

[1317] 在一些实施方案中,阳离子脂质为式Ia或式Ib的化合物:

[1318] 

Ia Ib

[1319] 或其药学上可接受的盐,其中n为1至15的整数,A为C3-C8环脂族,各R6独立地选自H、OH和C1-C24脂族,并且其中R1、R2、R3、L1、L2、G1和G2单独和组合地如本文的类别和子类别中所描述的。

[1320] 在一些实施方案中,本文所述的带正电荷的脂质结构还可包括一种或多种通常可用于形成囊泡(例如用于稳定化)的其他组分。此类其他组分的实例包括但不限于脂肪醇、脂肪酸和/或胆固醇酯或任何其他药学上可接受的赋形剂,此类其他组分可影响表面电荷、膜流动性并且有助于将脂质掺入脂质组件中。固醇的实例包括胆固醇、半琥珀酸胆固醇酯、硫酸胆固醇酯或任何其他胆固醇衍生物。优选地,至少一种阳离子脂质包含DMEPC和/或DOTMA。

[1321] 在一些实施方案中,阳离子脂质是可离子化的,使得所述阳离子脂质可根据pH而以带正电荷的形式或中性形式存在。阳离子脂质的此类离子化可影响脂质颗粒在不同pH条件下的表面电荷,在一些实施方案中,其可影响血浆蛋白吸收、血液清除率和/或组织分布以及形成核内体非双层结构的能力。因此,在一些实施方案中,阳离子脂质可以是或包含pH反应性脂质。在一些实施方案中,pH反应性脂质是脂肪酸衍生物或其他两亲性化合物,其能够形成易溶脂质相,并且其pKa值在pH 5与pH 7.5之间。这意味着脂质在高于pKa值的pH值下不带电荷,而在低于pKa值时带正电荷。在一些实施方案中,除阳离子脂质之外可使用pH反应性脂质或可使用pH反应性脂质代替阳离子脂质,例如通过使一种或多种多核糖核苷酸在低pH下与脂质或脂质混合物结合。pH反应性脂质包括但不限于1,2-二油氧基-3-二甲基氨基-丙烷(DODMA)。

[1322] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒可包含如WO 2017/075531(例如,如其中表1和表3中所呈现的)和WO 2018/081480(例如,如其中表1-4中所呈现的)中所描述的一种或多种阳离子脂质,出于本文中所描述的目的,所述专利各自的全部内容以引用方式并入本文。

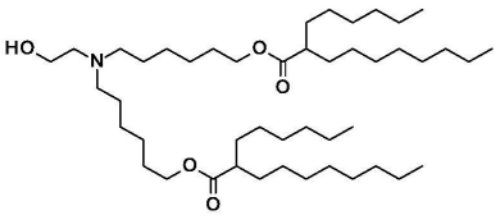
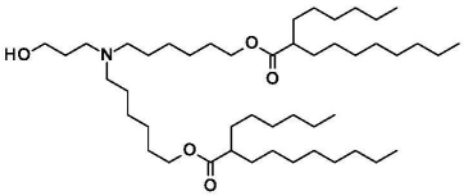
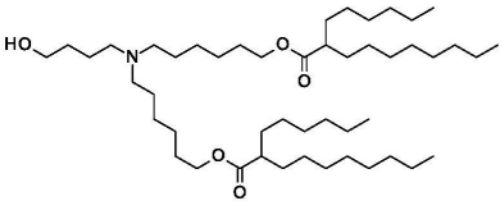
[1323] 在一些实施方案中,根据本公开可有用的阳离子脂质是包含通过酯键与至少两个饱和烷基链连接的可滴定叔氨基头基的氨基脂质,所述酯键可容易地水解以促进快速降解和/或通过肾途径排泄。在一些实施方案中,此类氨基脂质具有约6.0-6.5的表观pK_a(例如,在一个实施方案中具有大约6.25的表观pK_a),从而导致在酸性pH(例如,pH 5)下基本上完全带正电荷的分子。在一些实施方案中,当掺入脂质纳米颗粒中时,此类氨基脂质可赋予调节多核糖核苷酸的颗粒形成、细胞摄取、融合性(fusogenicity)和/或核内体释放的不同的物理化学特性。在一些实施方案中,在pH 4.0下向包含此类氨基脂质的脂质混合物中引入RNA水溶液可导致带负电荷的RNA骨架与带正电荷的阳离子脂质之间的静电相互作用。不希望受任何特定理论的束缚,此类静电相互作用导致RNA药物物质的颗粒形成与有效封装一致。在RNA封装之后,将所得脂质纳米颗粒周围的介质的pH调整至更中性的pH(例如,pH 7.4)导致脂质纳米颗粒的表面电荷的中和。当所有其他变量保持不变时,与由网状内皮系

统快速清除的带电颗粒相比,此类电荷中性颗粒表现出更长的体内循环寿命和更好的肝细胞递送。一旦核内体摄取,核内体的低pH则使包含此类氨基脂质的脂质纳米颗粒融合并且允许将RNA释放到靶细胞的细胞溶质中。

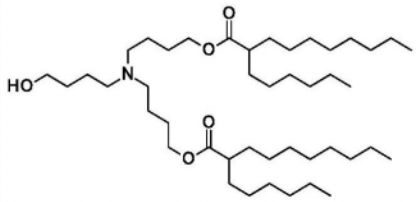
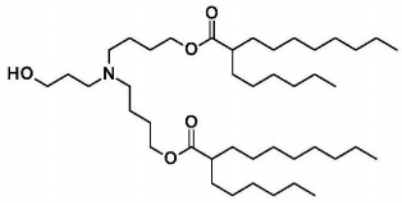
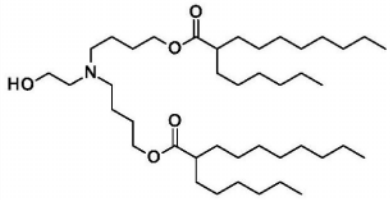
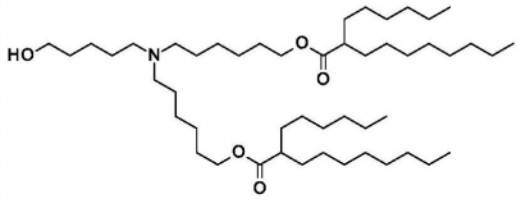
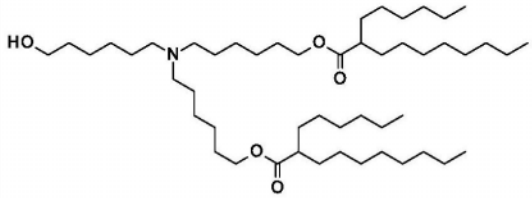
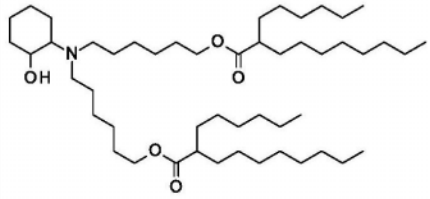
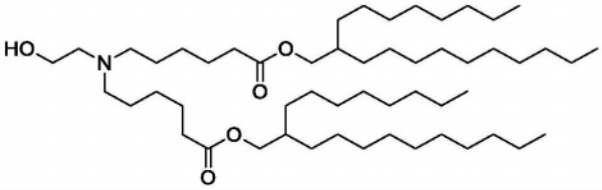
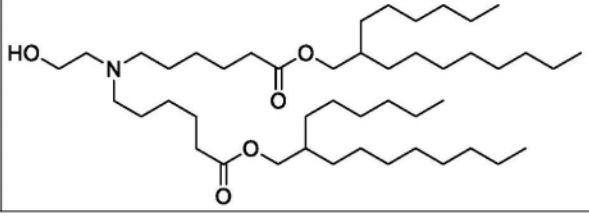
[1324] 在一些实施方案中,根据本公开可有用的阳离子脂质具有以下表B中所示结构中的一个:

[1325] 表B:示例性阳离子脂质

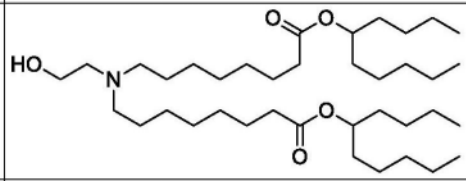
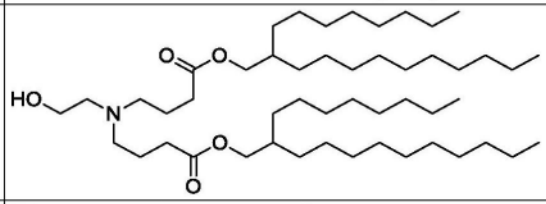
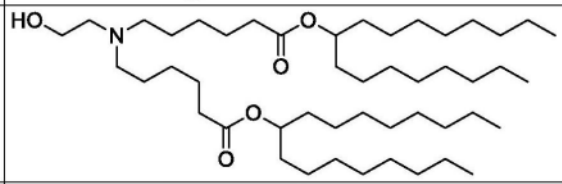
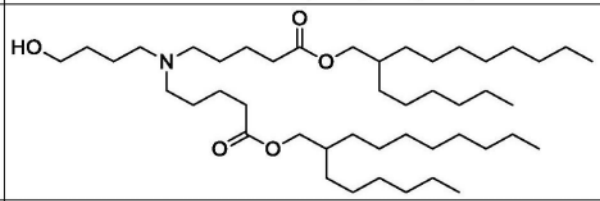
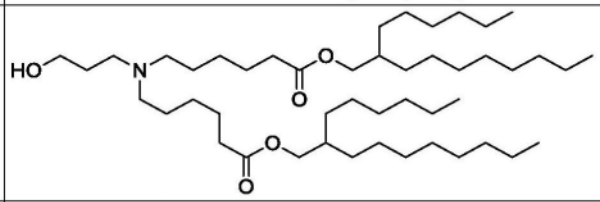
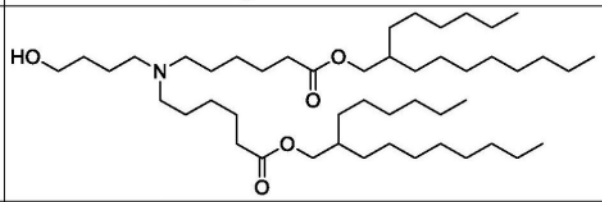
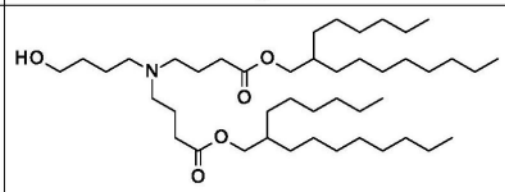
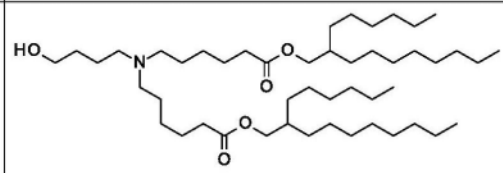
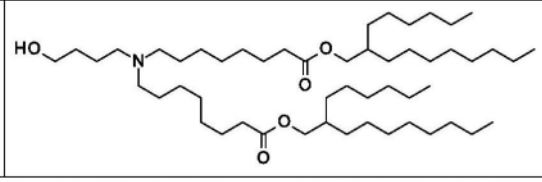
[1326]

编号	结构
I-1	
I-2	
I-3	

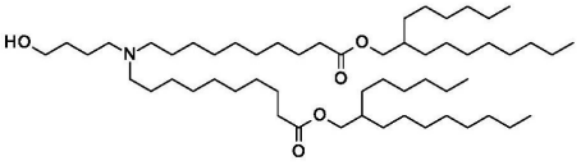
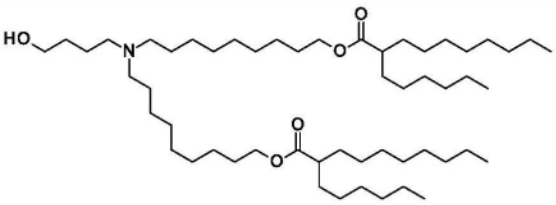
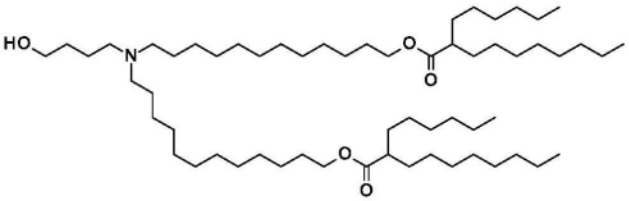
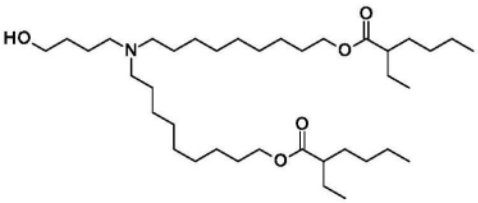
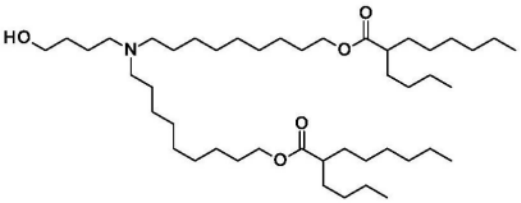
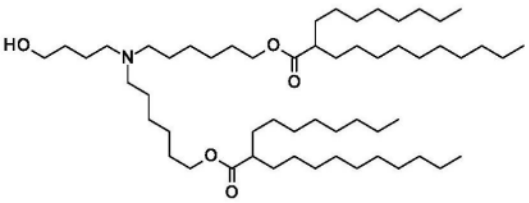
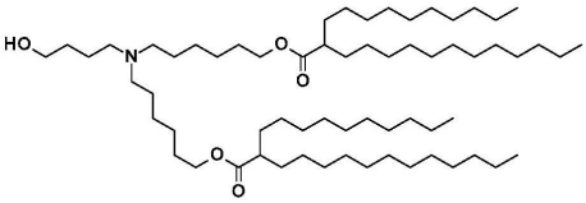
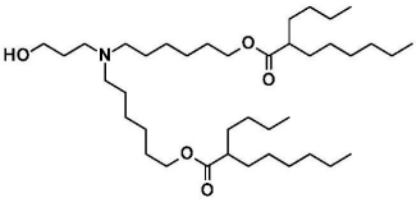
[1327]

编号	结构
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

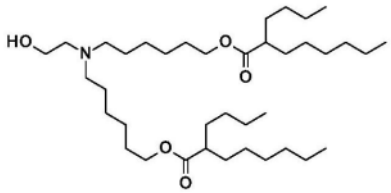
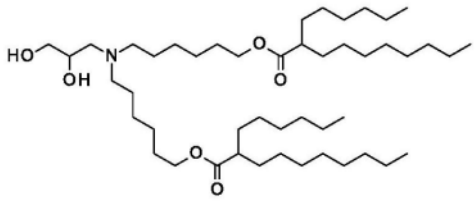
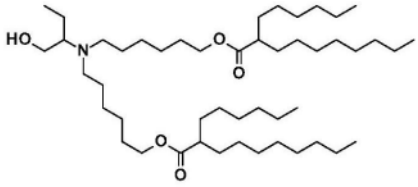
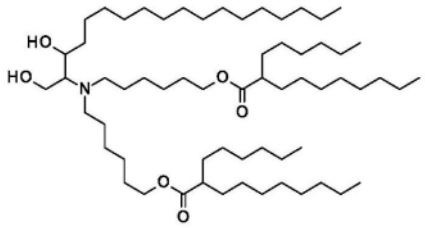
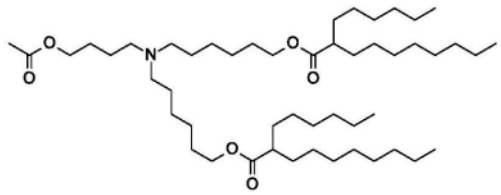
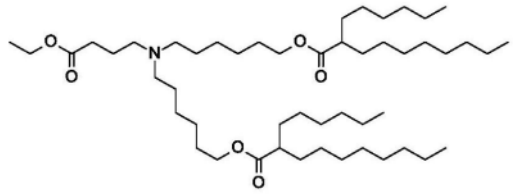
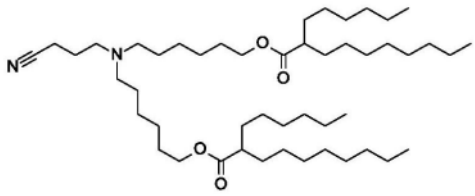
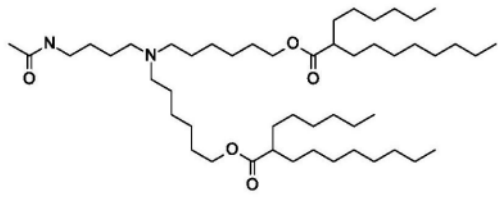
[1328]

编号	结构
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

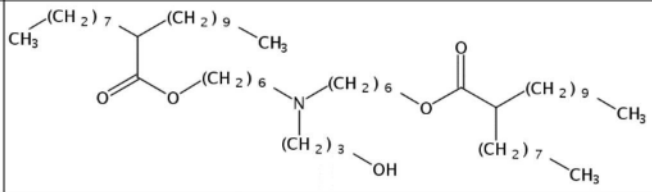
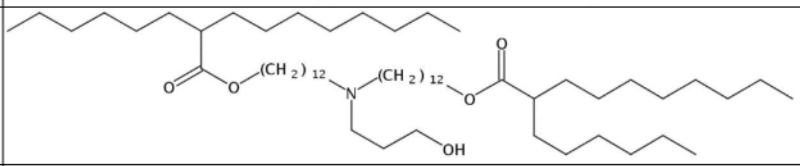
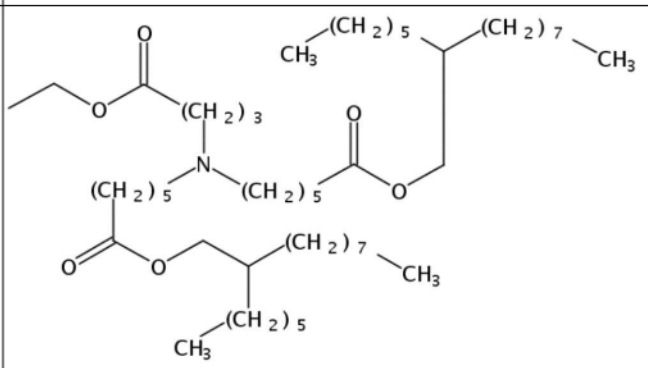
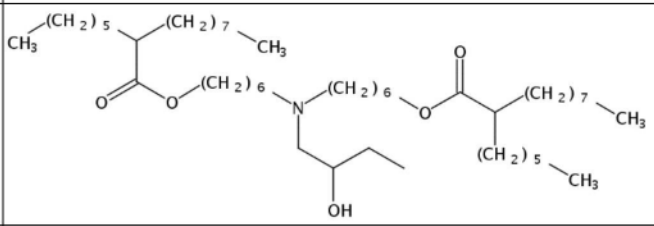
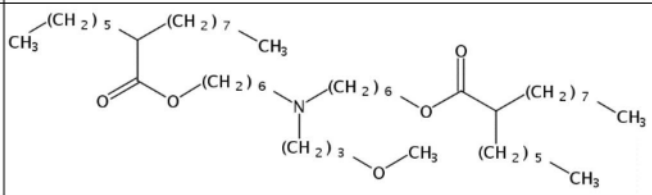
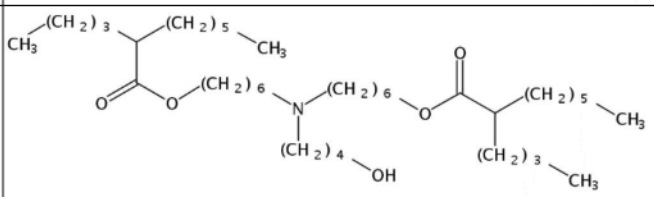
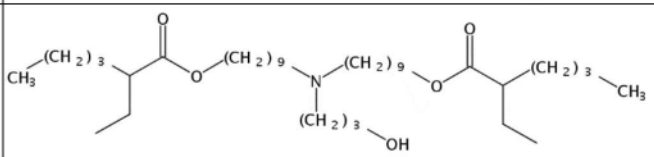
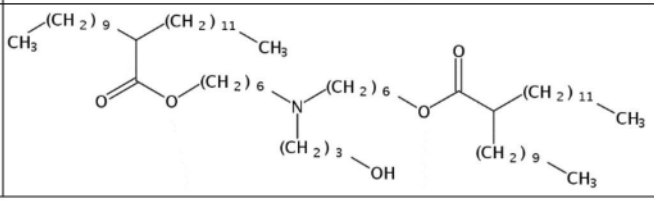
[1329]

编号	结构
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

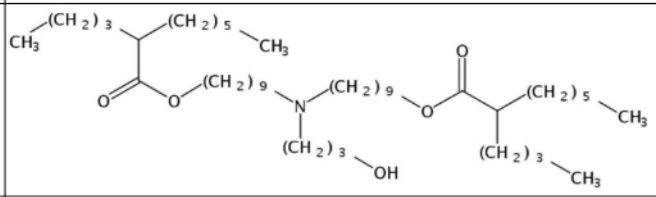
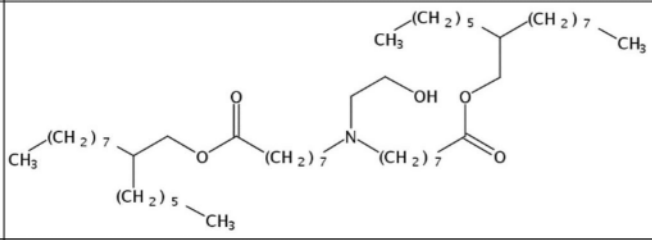
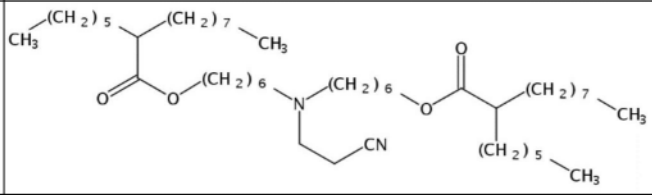
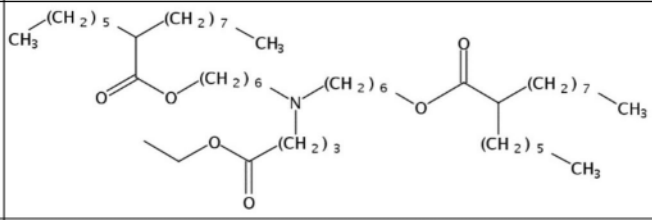
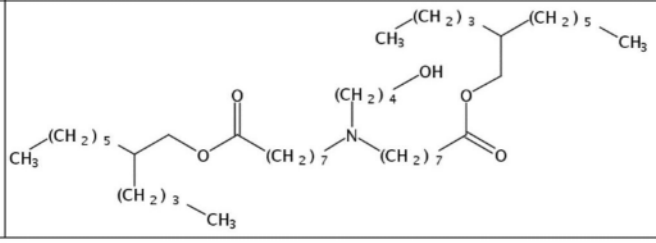
[1330]

编号	结构
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

[1331]

编号	结构
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	

[1332]

编号	结构
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	
I-49	

[1333] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所提供的化合物以盐形式(例如,药学上可接受的盐形式)提供和/或使用。除非另外说明,否则对本文提供的化合物的提及应理解为包括对其盐的提及。

[1334] 在某些实施方案中,根据本公开可有用的阳离子脂质是或包含具有上表B中的化学结构I-45的((3-羟丙基)氮烷二基)双(壬烷-9,1-二基)双(2-丁基辛酸酯)。

[1335] 在一些实施方案中,阳离子脂质选自DODAC、DOTMA、DDAB、DOTAP、DC-Chol、DMRIE、I-3、I-45以及其组合。

[1336] 在一些实施方案中,阳离子脂质为I-3。在一些实施方案中,阳离子脂质为I-45。在一些实施方案中,阳离子脂质为SM-102。在一些实施方案中,阳离子脂质为DODAC。在一些实施方案中,阳离子脂质为DOTMA。在一些实施方案中,阳离子脂质为DDAB。在一些实施方案中,阳离子脂质为DOTAP。在一些实施方案中,阳离子脂质为DC-Chol。

[1337] 在一些实施方案中,本公开的脂质纳米颗粒包含约30mol%至约70mol%的阳离子脂质。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约35mol%至约65mol%的阳离子脂质。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约40mol%至约60mol%的阳离子脂质。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约41mol%至约49mol%的阳离子脂质。在一些实施方案中,脂质纳米颗

粒包含约48mol％的阳离子脂质。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约50mol％的阳离子脂质。

[1338] 阳离子脂质可单独使用或与中性脂质(例如,胆固醇和/或中性磷脂)组合使用,或与其他已知的脂质组件组分组合使用。

[1339] b.辅助脂质

[1340] 如本文所述,本公开的脂质纳米颗粒包含一种或多种辅助脂质。在一些实施方案中,用于递送本文所述的至少一种多核糖核苷酸的脂质纳米颗粒包含一种或多种辅助脂质。辅助脂质可以是中性脂质、带正电荷的脂质或带负电荷的脂质。在一些实施方案中,辅助脂质是可用于提高将基于脂质的颗粒(诸如基于阳离子脂质的颗粒)递送至靶细胞的有效性的脂质。在一些实施方案中,辅助脂质可以是或包含结构脂质,其浓度经过选择以使脂质纳米颗粒的粒度、稳定性和/或封装最佳。

[1341] 在一些实施方案中,用于递送本文所述的多核糖核苷酸的脂质纳米颗粒包含中性辅助脂质。此类中性辅助脂质的实例包括但不限于磷脂酰胆碱,诸如1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DMPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(POPC)、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DOPC);磷脂酰乙醇胺,诸如1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE);鞘磷脂(SM);神经酰胺;胆固醇;类固醇,诸如固醇及其衍生物。在一些实施方案中,类固醇为固醇。在一些实施方案中,固醇为胆固醇。

[1342] 中性脂质可以是合成的或天然衍生的。本领域中已知的,例如如WO 2017/075531和WO 2018/081480(出于本文中所描述的目的,所述专利各自的全部内容以引用方式并入本文)中所描述的其他中性辅助脂质也可用于本文所述的脂质纳米颗粒中。在一些实施方案中,用于递送本文所述的多核糖核苷酸的脂质纳米颗粒包含DSPC和/或胆固醇。

[1343] 在一些实施方案中,本文所述的脂质纳米颗粒包含多种中性脂质(例如,两种中性脂质)。应理解,提及“一种”中性脂质旨在指包含一种或多种中性脂质的脂质纳米颗粒。在一些实施方案中,本文所述的脂质纳米颗粒包含磷脂和/或类固醇。在一些实施方案中,本文所述的脂质纳米颗粒包含DSPC和/或胆固醇。

[1344] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约5mol％至约15mol％的磷脂。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约8mol％至约12mol％的磷脂。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约10mol％的磷脂。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约5mol％至约15mol％的DSPC。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约8mol％至约12mol％的DSPC。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约10mol％的DSPC。

[1345] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约30mol％至约50mol％的类固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约35mol％至约45mol％的类固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约38mol％至约40mol％的类固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约38.5mol％的类固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约40mol％的类固醇。

[1346] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约30mol％至约50mol％的胆固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约35mol％至约45mol％的胆固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约38mol％至约41mol％的胆固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约38.5mol％的胆固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约40.7mol％的胆固醇。

[1347] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含约5mol%至约15mol%的磷脂和约30mol%至约50mol%的类固醇。

[1348] 在一些实施方案中,用于递送本文所述的至少一种多核糖核苷酸的脂质纳米颗粒包含至少两种辅助脂质(例如,本文所描述的辅助脂质)。在一些此类实施方案中,用于递送本文所述的至少一种多核糖核苷酸的脂质纳米颗粒包含DSPC和胆固醇。

[1349] c.聚合物缀合脂质

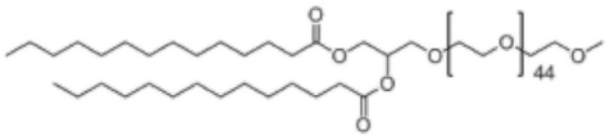
[1350] 如本文所述,本公开的脂质纳米颗粒包含聚合物缀合脂质。在一些实施方案中,用于递送本文所述的至少一种多核糖核苷酸的脂质纳米颗粒包含聚合物缀合脂质。聚合物缀合脂质通常是包含脂质部分和与其缀合的聚合物部分的分子。

[1351] 在一些实施方案中,聚合物缀合脂质是PEG缀合脂质。在一些实施方案中,PEG缀合脂质被设计来通过形成屏蔽疏水脂质层的保护性亲水层来在空间上稳定脂质颗粒。在一些实施方案中,当在体内施用此类脂质颗粒时,PEG缀合脂质可减少其与血清蛋白的缔合和/或所导致的由网状内皮系统进行的摄取。

[1352] 在一些实施方案中,PEG脂质选自聚乙二醇化的二酰基甘油(PEG-DAG),诸如1-(单甲氧基-聚乙二醇)-2,3-二肉豆蔻酰基甘油(PEG-DMG)(例如,1,2-二肉豆蔻酰基-外消旋-甘油-3-甲氧基聚乙二醇-2000(PEG2000-DMG));聚乙二醇化的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE);PEG琥珀酸二酰基甘油(PEG-S-DAG),诸如4-O-(2',3'-二(十四烷酰氧基)丙基-1-O-(ω-甲氧基(聚乙氧基)乙基)丁二酸酯(PEG-S-DMG);聚乙二醇化的神经酰胺(PEG-cer);或PEG二烷氧基丙基氨基甲酸酯,诸如ω-甲氧基(聚乙氧基)乙基-N-(2,3-二(十四烷氧基)丙基)氨基甲酸酯和1-N-(ω甲氧基(聚乙氧基)乙基)氨基甲酸2,3-二(十四烷氧基)丙酯。

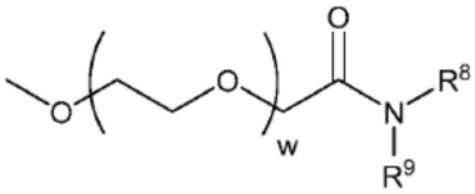
[1353] 某些PEG缀合脂质(也称为PEG化脂质)已经过临床批准,并且在临床试验中证明了安全性。已知PEG缀合脂质影响细胞摄取,这是核内体定位和有效负载递送的先决条件。本公开尤其提供了以下见解:可通过调节PEG-脂质锚的烷基链长度来以可预测的方式控制封装核酸的药理学。在一些实施方案中,本公开尤其提供了以下见解:可针对多核糖核苷酸/脂质纳米颗粒药品制剂选择此类PEG缀合脂质以提供多核糖核苷酸向肝脏的最佳递送。在一些实施方案中,可基于合理的溶解度特征和/或其分子量来设计和/或选择此类PEG缀合脂质以有效地发挥空间屏障功能。例如,在一些实施方案中,此类PEG化脂质对生物膜未表现出明显的表面活性剂或渗透性增强或干扰作用。在一些实施方案中,此类PEG缀合脂质中的PEG可通过可生物降解的酰胺键连接至二酰基脂质锚,从而促进快速降解和/或排泄。在一些实施方案中,包含PEG缀合脂质的脂质纳米颗粒保留了PEG化脂质的完全补体。在血液隔室中,随着时间的推移,此类PEG化脂质从颗粒上解离,显露出更容易被细胞吸收的更具融合性的颗粒,最终导致RNA有效负载的释放。

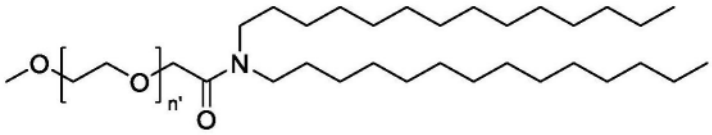
[1354] 在一些实施方案中,PEG-脂质为PEG2000-DMG:

[1355] 

[1356] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒可包含一种或多种如WO 2017/075531和WO 2018/081480中所描述的PEG缀合脂质或聚乙二醇化脂质,出于本文中所描述的目的,所述专利各自的全部内容以引用方式并入本文。例如,在一些实施方案中,根据公开可有用的

PEG缀合脂质可具有如WO 2017/075531中所描述的结构

[1357]  或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，其中：R_8和R_9各自独立地为含有10至30个碳原子的直链或支链的饱和或不饱和烷基链，其中烷基链任选地被一个或多个酯键中断；并且w的平均值在30至60的范围内。在一些实施方案中，R8和R9各自独立地为含有12至16个碳原子的直链饱和烷基链。在一些实施方案中，w的平均值在43至53的范围内。在一些实施方案中，w为40至50的整数。在一些实施方案中，w为45至47。在其他实施方案中，平均w为约45。在一些实施方案中，PEG缀合脂质是或包含具有如上表B中的I-3和以下所示的化学结构的2-[(聚乙二醇)-2000]-N,N-双十四烷基乙酰胺：

[1358] 

[1359] 或其药学上可接受的盐，其中n'为45至50的整数。

[1360] 在一些实施方案中，PEG-脂质选自PEG-DAG、PEG-PE、PEG-S-DAG、PEG2000-DMG、PEG-cer、PEG二烷氧基丙基氨基甲酸酯、ALC-0159以及其组合。在一些实施方案中，PEG-脂质为ALC-0159或PEG2000-DMG。在一些实施方案中，PEG-脂质为ALC-0159。在一些实施方案中，PEG-脂质为PEG2000-DMG。在一些实施方案中，PEG-脂质为PEG-DAG。在一些实施方案中，PEG-脂质为PEG-PE。在一些实施方案中，PEG-脂质为PEG-S-DAG。在一些实施方案中，PEG-脂质为PEG-cer。在一些实施方案中，PEG-脂质为PEG二烷氧基丙基氨基甲酸酯。

[1361] 在一些实施方案中，作为PEG-脂质的一部分的PEG基团在包含一种或多种PEG-脂质分子的组合物中平均具有约2000g/mol的数均分子量(M_n)。

[1362] 在一些实施方案中，PEG-脂质相对于脂质纳米颗粒中的总脂质为约0.5mol％至约5mol％。在一些实施方案中，脂质纳米颗粒包含约1.0mol％至约2.5mol％的PEG-脂质。在一些实施方案中，脂质纳米颗粒包含约1.5mol％至约2.0mol％的PEG-脂质。在一些实施方案中，脂质纳米颗粒包含约1.5mol％至约1.8mol％的PEG-脂质。

[1363] 在一些实施方案中，总阳离子脂质与总聚合物缀合脂质(例如，PEG缀合脂质)的摩尔比为约100:1至约20:1。在一些实施方案中，总阳离子脂质与总聚合物缀合脂质(例如，PEG缀合脂质)的摩尔比为约50:1至约20:1。在一些实施方案中，总阳离子脂质与总聚合物缀合脂质(例如，PEG缀合脂质)的摩尔比为约40:1至约20:1。在一些实施方案中，总阳离子脂质与总聚合物缀合脂质(例如，PEG缀合脂质)的摩尔比为约35:1至约25:1。

[1364] 在一些实施方案中，脂质纳米颗粒包含i)约30mol％至约50mol％的阳离子脂质；ii)约1mol％至约5mol％的PEG-脂质；iii)约5mol％至约15mol％的中性脂质；以及iv)约30mol％至约50mol％的类固醇。在一些实施方案中，脂质纳米颗粒包含：i)约30重量％至约50重量％的ALC-0315；ii)约1重量％至约5重量％的ALC-0159；iii)约5重量％至约15重量％的DSPC；以及iv)约30mol％至约50mol％的胆固醇。

[1365] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含:i)约47.5mol%的ALC-0315;ii)约1.8mol%的ALC-0159;iii)约10mol%的DSPC;以及iv)约40.7mol%的胆固醇。

[1366] 在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含:i)约30mol%至约50mol%的SM-102;ii)约1mol%至约5mol%的PEG2000-DMG;iii)约5mol%至约15mol%的DSPC;以及iv)约30mol%至约50mol%的类固醇。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒包含i)约50mol%的SM-102;ii)约1.5mol%的PEG2000-DMG;iii)约10mol%的DSPC;以及iv)约38.5mol%的胆固醇。

[1367] 示例性脂质纳米颗粒组合物

[1368] 在一些实施方案中,形成本文所述的脂质纳米颗粒的脂质包含:聚合物缀合脂质;阳离子脂质;以及至少一种辅助脂质。在一些此类实施方案中,总聚合物缀合脂质可以总脂质的约0.5-5mol%、约0.7-3.5mol%、约1-2.5mol%、约1.5-2mol%或约1.5-1.8mol%存在。在一些实施方案中,总聚合物缀合脂质可以总脂质的约1-2.5mol%存在。在一些实施方案中,总阳离子脂质与总聚合物缀合脂质(例如PEG缀合脂质)的摩尔比可为约100:1至约20:1、或约50:1至约20:1、或约40:1至约20:1、或约35:1至约25:1。在一些实施方案中,总阳离子脂质与总聚合物缀合脂质的摩尔比可为约35:1至约25:1。

[1369] 在涉及本文所述的脂质纳米颗粒中的聚合物缀合脂质、阳离子脂质和辅助中性脂质的一些实施方案中,总阳离子脂质以总脂质的约35-65mol%、约40-60mol%、约41-49mol%、约41-48mol%、约42-48mol%、约43-48mol%、约44-48mol%、约45-48mol%、约46-48mol%或约47.2-47.8mol%存在。在某些实施方案中,总阳离子脂质以总脂质的约47.0mol%、47.1mol%、47.2mol%、47.3mol%、47.4mol%、47.5mol%、47.6mol%、47.7mol%、47.8mol%、47.9mol%或48.0mol%存在。

[1370] 在涉及本文所述的脂质纳米颗粒中的聚合物缀合脂质、阳离子脂质和辅助中性脂质的一些实施方案中,总中性脂质以总脂质的约35-65mol%、约40-60mol%、约45-55mol%或约47-52mol%存在。在一些实施方案中,总中性脂质以总脂质的35-65mol%存在。在一些实施方案中,总非类固醇中性脂质(例如DPSC)以总脂质的约5-15mol%、约7-13mol%或9-11mol%存在。在一些实施方案中,总非类固醇中性脂质以总脂质的约9.5mol%、10mol%或10.5mol%存在。在一些实施方案中,总阳离子脂质与非类固醇中性脂质的摩尔比在约4.1:1.0至约4.9:1.0、约4.5:1.0至约4.8:1.0或约4.7:1.0至4.8:1.0的范围内。在一些实施方案中,总类固醇中性脂质(例如胆固醇)以总脂质的约35-50mol%、约39-49mol%、约40-46mol%、约40-44mol%或约40-42mol%存在。在某些实施方案中,总类固醇中性脂质(例如胆固醇)以总脂质的约39mol%、40mol%、41mol%、42mol%、43mol%、44mol%、45mol%或46mol%存在。在某些实施方案中,总阳离子脂质与总类固醇中性脂质的摩尔比为约1.5:1至1:1.2或约1.2:1至1:1.2。

[1371] 在一些实施方案中,包含阳离子脂质、聚合物缀合脂质和中性脂质的脂质组合物可具有以总脂质的某些摩尔百分比或以如WO 2018/081480中所描述的某些摩尔比(相对于彼此)存在的个别脂质,出于本文中所描述的目的,所述专利各自的全部内容以引用的方式并入本文。

[1372] 在一些实施方案中,形成脂质纳米颗粒的脂质包含:聚合物缀合脂质(例如PEG缀合脂质);阳离子脂质;以及中性脂质,其中聚合物缀合脂质以总脂质的约1-2.5mol%存在;

阳离子脂质以总脂质的35-65mol％存在;并且中性脂质以总脂质的35-65mol％存在。在一些实施方案中,形成脂质纳米颗粒的脂质包含:聚合物缀合脂质(例如PEG缀合脂质);阳离子脂质;以及中性脂质,其中聚合物缀合脂质以总脂质的约1-2mol％存在;阳离子脂质以总脂质的45-48.5mol％存在;并且中性脂质以总脂质的45-55mol％存在。在一些实施方案中,形成脂质纳米颗粒的脂质包含:聚合物缀合脂质(例如PEG缀合脂质);阳离子脂质;以及包含非类固醇中性脂质和类固醇中性脂质的中性脂质,其中聚合物缀合脂质以总脂质的约1-2mol％存在;阳离子脂质以总脂质的45-48.5mol％存在;非类固醇中性脂质以总脂质的9-11mol％存在;并且类固醇中性脂质以总脂质的约36-44mol％存在。在许多此类实施方案中,PEG缀合脂质是或包含2-[(聚乙二醇)-2000]-N,N-双十四烷基乙酰胺或其衍生物。在许多此类实施方案中,阳离子脂质(cationic lid)是或包含((3-羟丙基)氮烷二基)双(壬烷-9,1-二基)双(2-丁基辛酸酯)或其衍生物。在许多此类实施方案中,中性脂质包含DSPC和胆固醇,其中DSPC为非类固醇中性脂质并且胆固醇为类固醇中性脂质。

[1373] 在一些实施方案中,形成脂质纳米颗粒的脂质包含:

[1374] (a)总脂质的约1-2.5mol％的2-[(聚乙二醇)-2000]-N,N-双十四烷基乙酰胺;

[1375] (b)DPSC和胆固醇,其中DPSC和胆固醇一起占总脂质的约35-65mol％;以及

[1376] (c)总脂质的约35-65mol％的((3-羟丙基)氮烷二基)双(壬烷-9,1-二基)双(2-丁基辛酸酯)。

[1377] 制备脂质纳米颗粒的示例性方法

[1378] 包含核酸的脂质和脂质纳米颗粒及其制备方法是本领域中已知的,包括例如如以下中所描述的脂质和脂质纳米颗粒及其制备方法:美国专利号8,569,256、5,965,542和美国专利公布号2016/0199485、2016/0009637、2015/0273068、2015/0265708、2015/0203446、2015/0005363、2014/0308304、2014/0200257、2013/086373、2013/0338210、2013/0323269、2013/0245107、2013/0195920、2013/0123338、2013/0022649、2013/0017223、2012/0295832、2012/0183581、2012/0172411、2012/0027803、2012/0058188、2011/0311583、2011/0311582、2011/0262527、2011/0216622、2011/0117125、2011/0091525、2011/0076335、2011/0060032、2010/0130588、2007/0042031、2006/0240093、2006/0083780、2006/0008910、2005/0175682、2005/017054、2005/0118253、2005/0064595、2004/0142025、2007/0042031、1999/009076以及PCT公布号WO 99/39741、WO 2018/081480、WO 2017/004143、WO 2017/075531、WO 2015/199952、WO 2014/008334、WO 2013/086373、WO 2013/086322、WO 2013/016058、WO 2013/086373、WO2011/141705和WO 2001/07548,出于本文中所描述的目的,所述专利的全部公开内容以引用的方式整体并入本文。

[1379] 例如,在一些实施方案中,阳离子脂质、中性脂质(例如DSPC和/或胆固醇)和聚合物缀合脂质可以预定摩尔比(例如本文所述的摩尔比)溶解于乙醇中。在一些实施方案中,一种或多种脂质纳米颗粒以大约10:1至30:1的总脂质与多核糖核苷酸重量比来制备。在一些实施方案中,此类多核糖核苷酸可在乙酸盐缓冲液中稀释至0.2mg/mL。

[1380] 在一些实施方案中,使用乙醇注射技术,可如下形成包含多核糖核苷酸的胶体脂质分散液:将包含脂质(诸如阳离子脂质、中性脂质和聚合物缀合脂质)的乙醇溶液注射到包含多核糖核苷酸(例如本文所述的多核糖核苷酸)的水溶液中。

[1381] 在一些实施方案中,脂质和多核糖核苷酸溶液可在室温下通过例如使用活塞泵以

受控流速将各溶液泵入混合单元中来混合。在一些实施方案中,脂质溶液和RNA溶液进入混合单元的流速保持1:3的比率。一旦混合,当乙醇脂质溶液被水性多核糖核苷酸稀释时即形成核酸-脂质颗粒。脂质溶解度降低,同时携带正电荷的阳离子脂质与带负电荷的RNA相互作用。

[1382] 在一些实施方案中,可通过浓度调节、缓冲液交换、配制和/或过滤中的一个或多个来处理包含封装RNA的脂质纳米颗粒的溶液。

[1383] 在一些实施方案中,可通过过滤来处理封装RNA的脂质纳米颗粒。

[1384] 在一些实施方案中,可通过适当技术,诸如小角度X光散射(SAXS)和/或透射电子低温显微镜(CryoTEM)监测脂质纳米颗粒(具有或不具有ssRN)的粒度和/或内部结构。

[1385] 在一些实施方案中,本文所述的病毒表位肽和多肽可由减毒病毒,诸如牛痘或禽痘表达。此方法涉及使用牛痘病毒作为载体来表达编码本文所述的肽的核苷酸序列。在引入急性或慢性感染宿主或未感染宿主中后,重组牛痘病毒表达免疫原性肽,从而引发宿主CTL反应。可用于免疫方案中的牛痘载体和方法描述于例如美国专利号4,722,848中。另一载体为BCG(卡介苗)。BCG载体描述于Stover等人(Nature 351:456-460(1991))中。根据本文中的描述,可用于治疗性施用或免疫接种本文所述的肽的广泛多种其他载体将是本领域技术人员显而易见的。

[1386] 佐剂是掺混到免疫原性组合物中以增加或以其他方式修改对治疗剂的免疫反应的任何物质。载剂是病毒表位多肽或多核苷酸能够与其缔合的骨架结构,例如多肽或多糖。任选地,佐剂与本文所述的多肽或多核苷酸共价或非共价缀合。

[1387] 佐剂增加对抗原的免疫反应的能力通常表现为免疫介导反应的显著增加或疾病症状的减少。例如,体液免疫的增加可表现为针对抗原产生的抗体的滴度的显著增加,并且T细胞活性的增加可表现为增加的细胞增殖或细胞毒性或细胞因子分泌。佐剂还可改变免疫反应,例如通过将主要体液反应或辅助T细胞2反应改变为主要细胞反应或辅助T细胞1反应。

[1388] 合适的佐剂是本领域中已知的(参见WO 2015/095811)并且包括但不限于poly(I:C)、poly-I和poly C、STING激动剂、1018ISS、铝盐、Amplivax、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、GM-CSF、IC30、IC31、咪喹莫特、ImuFact IMP321、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、JuvImmune、LipoVac、MF59、单磷酰脂质A、Montanide IMS1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ONTAK、PepTel®.载体系统、PLG微粒、瑞喹莫德、SRL172、病毒体和其他病毒样颗粒、YF-17D、VEGF trap、R848、β-葡聚糖、Pam3Cys、Pam3CSK4、衍生自皂苷的Aquila的QS21刺激元(Aquila Biotech,Worcester,Mass.,USA)、分枝杆菌提取物和合成细菌细胞壁模拟物,以及其他专属佐剂,诸如Ribi的Detox、Quil或Superfos。佐剂还包括弗氏不完全佐剂(incomplete Freund's)或GM-CSF。先前已描述了对树突细胞具有特异性的若干免疫佐剂(例如MF59)及其制剂(Dupuis M等人,Cell Immunol.1998;186(1):18-27;Allison A C;Dev Biol Stand.1998;92:3-11)(Mosca等人.Frontiers in Bioscience,2007;12:4050-4060)(Gamvrellis等人.Immunol&Cell Biol.2004;82:506-516)。此外,可使用细胞因子。若干细胞因子与影响树突细胞向淋巴组织(例如,TNF-α)的迁移、加速树突细胞成熟为T淋巴细胞的有效抗原呈递细胞(例如,GM-CSF、PGE1、PGE2、IL-1、IL-1b、IL-4、IL-6和CD40L)(美国专

利号5,849,589,其以引用的方式整体并入本文)和用作免疫佐剂(例如,IL-12)(Gabrilovich D I等人,J Immunother Emphasis Tumor Immunol.1996(6):414-418)直接相关。

[1389] 还据报告,CpG免疫刺激性寡核苷酸增强佐剂在疫苗环境中的作用。不受理论的束缚,CpG寡核苷酸通过经由Toll样受体(TLR)(主要为TLR9)激活先天(非适应性)免疫系统而发挥作用。CpG触发的TLR9活化增强对广泛多种抗原(包括肽或蛋白质抗原)、活病毒或杀伤病毒、树突细胞疫苗、自体细胞疫苗以及防治性和治疗性疫苗中的多糖缀合物的抗原特异性体液和细胞反应。重要的是,即使在不存在CD4 T细胞帮助的情况下,其也增强树突细胞成熟和分化,从而增强了TH1细胞的活化和强烈的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)生成。即使在存在通常促进TH2偏向的疫苗佐剂(诸如明矾或弗氏不完全佐剂(IFA))的情况下,也保持由TLR9刺激诱导的TH1偏向。CpG寡核苷酸在与其他佐剂一起配制或共同施用时或在制剂(诸如微粒、纳米颗粒、脂质乳剂或类似制剂)中表现出甚至更大的佐剂活性,当抗原相对较弱时,所述CpG寡核苷酸对于诱导强反应尤其必要。在一些实验中,所述CpG寡核苷酸还加速免疫反应,并且使得抗原剂量能够减少,而具有与不含CpG的全剂量疫苗相当的抗体反应(Arthur M.Krieg,Nature Reviews,Drug Discovery,2006年6月5日,471484)。美国专利号6,406,705B1描述了组合使用CpG寡核苷酸、非核酸佐剂和抗原来诱导抗原特异性免疫反应。可商购获得的CpG TLR9拮抗剂为Mologen(Berlin,GERMANY)的dSLIM(双茎环免疫调节剂),其为本文所述的药物组合物的组分。还可使用其他TLR结合分子,诸如结合RNA的TLR 7、TLR 8和/或TLR 9。

[1390] 有用的佐剂的其他实例包括但不限于化学修饰的CpG(例如,CpR,Idera)、Poly(I:C)(例如polyi:Cl2U)、非CpG细菌DNA或RNA、TLR8的ssRNA40,以及免疫活性小分子和抗体,诸如环磷酰胺、舒尼替尼、贝伐珠单抗、塞来昔布(celebrex)、NCX-4016、西地那非(sildenafil)、他达拉非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)、索拉非尼(sorafinib)、XL-999、CP-547632、帕唑帕尼、ZD2171、AZD2171、伊匹单抗、曲美木单抗和SC58175,其可起治疗作用和/或充当佐剂。可用于本公开的上下文中的佐剂和添加剂的量和浓度可由技术人员容易地确定而无需过度实验。另外的佐剂包括集落刺激因子,诸如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF,沙格司亭(sargramostim))。

[1391] 在一些实施方案中,根据本公开的免疫原性组合物可包含多于一种不同的佐剂。此外,本公开涵盖一种治疗组合物,其包含包括上述任何物质或其组合的任何佐剂物质。还预期病毒表位治疗剂可引发或促进免疫反应(例如,体液或细胞介导的免疫反应)。在一些实施方案中,免疫原性组合物包含病毒表位治疗剂(例如,肽、多核苷酸、TCR、CAR、含有TCR或CAR的细胞、含有多肽的树突细胞、含有多核苷酸的树突细胞、抗体等)并且佐剂可以任何适当的顺序单独施用。

[1392] 载剂可独立于佐剂而存在。载剂的功能可以是例如增加特定突变体的分子量以便增加其活性或免疫原性、赋予稳定性、增加生物活性或增加血清半衰期。此外,载剂可辅助将肽呈递至T细胞。载剂可以是本领域技术人员已知的任何合适的载剂,例如蛋白质或抗原呈递细胞。载剂蛋白可以是但不限于匙孔血蓝蛋白、血清蛋白(诸如转铁蛋白、牛血清白蛋白、人血清白蛋白、甲状腺球蛋白或卵清蛋白)、免疫球蛋白或激素(诸如胰岛素或棕榈酸)。在一个实施方案中,载剂包含人纤连蛋白III型结构域(Koide等人.Methods

Enzymol.2012;503:135-56)。对于人的免疫,载剂必须是人可接受且安全的生理学上可接受的载剂。然而,破伤风类毒素和/或白喉类毒素是本公开的一个实施方案中的合适载剂。可替代地,载剂可以是葡聚糖,例如琼脂糖。

[1393] 在一些实施方案中,可将多肽合成为多重连接的肽,作为将多肽与载剂偶联以增加免疫原性的替代方案。此类分子也称为多抗原肽(MAPS)。

[1394] 在一个方面,本文呈现的方法包括分离和/或表征一种或多种病毒(例如,在一些实施方案中为冠状病毒)抗原肽或编码表征一种或多种病毒(例如,在一些实施方案中为冠状病毒)抗原肽的核酸,其中预测病毒(例如,在一些实施方案中为冠状病毒)抗原肽与在受试者内表达的一种或多种HLA编码的MHC I类或MHC II类分子结合,其中受试者需要病毒(例如,在一些实施方案中为冠状病毒)免疫疗法,诸如其病毒(例如,在一些实施方案中为冠状病毒)疫苗。在一些实施方案中,所述方法包括:(a)使用机器学习HLA肽呈递预测模型处理多个候选肽序列的氨基酸信息以生成多个呈递预测,其中多个候选肽序列中的每个候选肽序列由病毒(例如,在一些实施方案中为冠状病毒)的基因组或外显子组编码,其中多个呈递预测包含针对多个候选病毒肽序列中的每一个的HLA呈递预测,其中每个HLA呈递预测指示由受试者的细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质可呈递多个候选病毒肽序列中的给定候选病毒肽序列的可能性,其中使用包括训练肽的序列的序列信息的训练数据来训练机器学习HLA肽呈递预测模型,所述训练肽通过质谱鉴定为将由在训练细胞中表达的HLA蛋白呈递;以及(b)至少基于多个呈递预测,将多个肽序列的病毒肽序列鉴定为由通过受试者细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质中的至少一种呈递;其中根据呈递阳性预测值(PPV)确定方法,机器学习HLA肽呈递预测模型具有至少0.07的PPV。

[1395] 本文提供了一种方法,其包括:(a)使用机器学习HLA肽结合预测模型处理由病毒(例如,在一些实施方案中为冠状病毒)的基因组或外显子组编码的多个肽序列的氨基酸信息以生成多个结合预测,其中多个结合预测包括针对多个候选肽序列中的每一个的HLA结合预测,每个结合预测指示由受试者的细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质与多个候选肽序列中的给定候选肽序列结合的可能性,其中使用包括经鉴定与HLA II类蛋白或HLA II类蛋白类似物结合的肽的序列的序列信息的训练数据训练机器学习HLA肽结合预测模型;以及(b)至少基于多个结合预测,鉴定多个肽序列中与由受试者细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质中的至少一种结合的概率大于阈值结合预测概率值的肽序列;其中根据结合阳性预测值(PPV)确定方法,机器学习HLA肽结合预测模型具有至少0.1的PPV。

[1396] 在一些实施方案中,使用包括训练肽的序列的序列信息的训练数据训练机器学习HLA肽呈递预测模型,所述训练肽通过质谱鉴定为将由在训练细胞中表达的HLA蛋白呈递。

[1397] 在一些实施方案中,所述方法包括基于呈递预测对至少两种经鉴定为由通过受试者细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质中的至少一种呈递的肽进行排名。

[1398] 在一些实施方案中,所述方法包括选择两种或更多种经排名的肽中的一种或多种肽。

[1399] 在一些实施方案中,所述方法包括选择被鉴定为由通过受试者细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质中的至少一种呈递的多种肽中的一种或多种肽。

[1400] 在一些实施方案中,所述方法包括选择基于呈递预测排名的两种或更多种肽中的

一种或多种肽。

[1401] 在一些实施方案中,当对多个测试肽序列的氨基酸信息进行处理以生成多个测试呈递预测时,机器学习HLA肽呈递预测模型具有至少0.07的阳性预测值(PPV),每个测试呈递预测指示由受试者的细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质可呈递多个测试肽序列中的给定测试肽序列的可能性,其中多个测试肽序列包括至少500个包含以下的测试肽序列:(i)至少一个通过质谱鉴定为将由在细胞中表达的HLA蛋白呈递的命中肽序列和(ii)包含在由生物体的基因组编码的蛋白质内的至少499个诱饵肽序列,其中生物体和受试者是相同物种,其中多个测试肽序列包含1:499的至少一个命中肽序列与至少499个诱饵肽序列的比率,并且通过机器学习HLA肽呈递预测模型预测将由在细胞中表达的HLA蛋白呈递的多个测试肽序列的最高百分比。

[1402] 在一些实施方案中,当对多个测试肽序列的氨基酸信息进行处理以生成多个测试结合预测时,机器学习HLA肽呈递预测模型具有至少0.1的阳性预测值(PPV),每个测试结合预测指示由受试者的细胞的II类HLA等位基因编码的一种或多种蛋白质与多个测试肽序列中的给定测试肽序列结合的可能性,其中多个测试肽序列包括至少20个包含以下的测试肽序列:(i)至少一个通过质谱鉴定为将由在细胞中表达的HLA蛋白呈递的命中肽序列和(ii)包含在包含至少一个通过质谱鉴定为将由在细胞中表达的HLA蛋白(诸如在细胞(例如单等位基因细胞)中表达的单一HLA蛋白)呈递的肽序列的蛋白质内的至少19个诱饵肽序列,其中多个测试肽序列包含1:19的至少一个命中肽序列与至少19个诱饵肽序列的比率,并且通过机器学习HLA肽呈递预测模型预测将与在细胞中表达的HLA蛋白结合的多个测试肽序列的最高百分比。

[1403] 在一些实施方案中,在至少一个命中肽序列和诱饵肽序列之间不存在氨基酸序列重叠。

[1404] CTL肽和HTL肽的组合

[1405] 可对包含具有免疫刺激活性的本文所述的病毒表位多肽和多核苷酸或其类似物的免疫原性组合物或疫苗组合物进行修饰,以提供期望属性(诸如提高的血清半衰期)或增强免疫原性。

[1406] 例如,病毒表位肽诱导CTL活性的能力可通过将肽连接至含有至少一个能够诱导T辅助细胞反应的表位的序列来增强。在一个实施方案中,CTL表位/HTL表位缀合物通过间隔物分子连接。间隔物通常由相对小的中性分子,诸如氨基酸或氨基酸模拟物构成,所述中性分子在生理条件下基本上不带电。间隔物通常选自例如Ala、Gly或非极性氨基酸或中性极性氨基酸的其他中性间隔物。应理解,任选地存在的间隔物不需要由相同的残基构成,并且因此可以是异源寡聚物或同源寡聚物。当存在时,间隔物将通常为至少一个或两个残基,更通常为三至六个残基。可替代地,CTL肽可在不存在间隔物的情况下连接至T辅助肽。

[1407] 尽管CTL肽表位可直接连接至T辅助肽表位,但CTL表位/HTL表位缀合物可通过间隔物分子连接。间隔物通常由相对小的中性分子,诸如氨基酸或氨基酸模拟物构成,所述中性分子在生理条件下基本上不带电。间隔物通常选自例如Ala、Gly或非极性氨基酸或中性极性氨基酸的其他中性间隔物。应理解,任选地存在的间隔物不需要由相同的残基构成,并且因此可以是异源寡聚物或同源寡聚物。当存在时,间隔物将通常为至少一个或两个残基,更通常为三至六个残基。CTL肽表位可直接或通过CTL肽的氨基或羧基端的间隔物连接至T

辅助肽表位。免疫原性肽或T辅助肽的氨基端可酰化。

[1408] HTL肽表位也可被修饰以改变其生物学特性。例如,包含HTL表位的肽可含有D-氨基酸以增加其对蛋白酶的抗性,从而延长其血清半衰期。此外,表位肽可与其他分子,诸如脂质、蛋白质或糖或任何其他合成化合物缀合,以增加其生物活性。例如,T辅助肽可在氨基端或羧基端与一个或多个棕榈酸链缀合。

[1409] 在某些实施方案中,T辅助肽是被存在于大多数群体中的T辅助细胞识别的肽。这可通过选择与许多、大多数或所有HLA II类分子结合的氨基酸序列来完成。这些氨基酸序列称为“松散的HLA限制的”或“杂乱的”T辅助序列。杂乱的氨基酸序列的实例包括来自抗原的序列,诸如位置830-843处的破伤风类毒素(QYIKANSKFIGITE)、位置378-398处的恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)CS蛋白(DIEKKIAKMEKASSVFNVVNS)和位置116处的链球菌18kD蛋白(GAVDSILGGVATYGAA)。其他实例包括携带DR 1-4-7超基序或任一DR3基序的肽。

[1410] 可替代地,可以使用自然界中未发现的氨基酸序列以松散的HLA限制性方式制备能够刺激T辅助淋巴细胞的合成肽(参见例如PCT公布WO 95/07707)。称为Pan-DR结合表位(例如,PADRE,Epimmune,Inc.,San Diego,CA)的这些合成化合物被设计成结合大多数HLA-DR(人HLA II类)分子。例如,已发现具有式aKXVWANTLKAAa的pan-DR结合表位肽与大多数HLA-DR等位基因结合,并且不论其HLA类型如何,均刺激大多数个体的T辅助淋巴细胞的反应,其中“X”为环己基丙氨酸、苯丙氨酸或酪氨酸,并且a为D-丙氨酸或L-丙氨酸。pan-DR结合表位的替代物包括所有“L”天然氨基酸并且可以编码表位的核酸的形式提供。

[1411] 在一些实施方案中,可期望在药物组合物(例如,免疫原性组合物)中的病毒表位治疗剂(例如,肽、多核苷酸、TCR、CAR、含有TCR或CAR的细胞、含有多肽的树突细胞、含有多核苷酸的树突细胞、抗体等)中包括致敏细胞毒性T淋巴细胞的至少一种组分。脂质已被鉴定为能够在体内致敏针对病毒抗原的CTL的剂。例如,棕榈酸残基可附接至赖氨酸残基的c-氨基和a-氨基并且随后例如通过一个或多个连接残基,诸如Gly、Gly-Gly-、Ser、Ser-Ser等连接至免疫原性病毒表位肽。随后可将脂化肽直接以胶束或颗粒形式施用、掺入脂质体中或在佐剂中乳化。在一个实施方案中,特别有效的免疫原性构建体包含附接至Lys的c-氨基和a-氨基的棕榈酸,所述棕榈酸通过例如Ser-Ser的键联附接至免疫原性肽的氨基端。

[1412] 作为CTL反应的脂质致敏的另一个实例,大肠杆菌脂蛋白,诸如三棕榈酰基-S-甘油基半胱氨酰基丝氨酰基-丝氨酸(P3CSS),当共价附接至适当的肽时,可用于致敏病毒特异性CTL。(参见例如Deres等人,Nature 342:561,1989)。本文所述的病毒表位肽可例如与P3CSS偶联,并且向个体施用脂肽以特异性地引发对靶抗原的CTL反应。此外,由于中和抗体的诱导也可用P3CSS缀合的表位致敏,因此可将两种此类组合物组合起来,以更有效地引发对感染的体液反应和细胞介导的反应。

[1413] 如本文所指出,可将另外的氨基酸添加至病毒表位肽的末端以使得易于将肽彼此连接、使得与载剂支撑物或更大的肽偶联、使得能够改良肽或寡肽的物理或化学特性等。可将诸如酪氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、谷氨酸或天冬氨酸等氨基酸引入肽或寡肽的C端或N端。然而,应注意,在一些情况下,T细胞表位的羧基端处的修饰可改变肽的结合特征。另外,肽或寡肽序列可因通过末端-NH2酰化,例如通过烷酰基(C1-C20)或硫基羟乙酰基乙酰化、末端-羧基酰胺化(例如氨、甲胺等)进行修饰而不同于天然序列。在一些情况下,这些修饰可提供用于连接至支撑物或其他分子的位点。

[1414] 本文所述的免疫原性组合物的一个实施方案包含向来自患者血液的PBMC或来自所述PBMC的DC中离体施用携带表位的病毒表位多肽或多核苷酸的混合物。可使用促进树突细胞(DC)收获的药物,包括GM-CSF、IL-4、IL-6、IL-1b和TNFa。在用肽或编码肽的多核苷酸脉冲DC之后并且在重新输注到患者体内之前,洗涤DC以除去未结合的肽。在此实施方案中,疫苗或免疫原性组合物包含经过肽脉冲的DC,所述经过肽脉冲的DC在其表面上呈递与HLA分子复合的脉冲肽表位。随后向患者施用组合物。在其他实施方案中,此类经过脉冲的DC用于刺激适用于T细胞疗法的T细胞。

[1415] 多表位免疫原性组合物

[1416] 有许多不同的方法可用,这允许同时递送多个表位。编码本文所述的病毒表位肽的核酸是本公开的特别有用的实施方案。在一个实施方案中,核酸是RNA。在一个实施方案中,核酸是mRNA。在一些实施方案中,编码包含一个或多个本文所述的表位的病毒表位肽的微基因构建体可用于施用编码本文所述的病毒表位肽的核酸。在一些实施方案中,施用编码包含一个或多个本文所述的表位的病毒表位肽的RNA构建体(例如,mRNA构建体)。

[1417] An,L.和Whitton,J.L.,J.Virol.71:2292,1997;Thomson,S.A.等人,J.Immunol.157:822,1996;Whitton,J.L.等人,J.Virol 67:348,1993;Hanke,R.等人,Vaccine 16:426,1998中描述了多表位微基因的示例性使用。例如,可对编码携带超基序和/或基序的抗原肽的多表位DNA质粒、通用辅助T细胞表位(或多病毒抗原HTL表位)和内质网易位信号序列进行工程改造。

[1418] 可在转基因小鼠中测试多表位微基因的免疫原性,以评价针对所测试表位诱导的免疫反应的量值。此外,DNA编码的表位在体内的免疫原性可与特异性CTL系针对用DNA质粒转染的靶细胞的体外反应相关。因此,这些实验可表明微基因对以下两者均有作用:1)产生细胞介导的反应和/或体液反应和2)诱导的免疫细胞识别表达所编码的表位的细胞。

[1419] 例如,为了产生编码所选病毒表位(微基因)以在人细胞中表达的DNA序列,可对表位的氨基酸序列进行反向翻译。人密码子使用表可用于指导各氨基酸的密码子选择。这些编码病毒表位的DNA序列可直接邻接,使得在翻译时,产生连续的多肽序列。为了优化表达和/或免疫原性,可将另外的元件掺入到微基因设计中。可反向翻译并且包括在微基因序列中的氨基酸序列的实例包括:HLA I类表位、HLA II类表位、泛素化信号序列和/或内质网靶向信号。另外,可通过包括与CTL或HTL表位相邻的合成(例如聚丙氨酸)或天然存在的侧接序列来改善CTL和HTL表位的HLA呈递;包含表位的这些较大肽在本公开的范围内。

[1420] 通过组装编码微基因的正链和负链的寡核苷酸,可将微基因序列转化为DNA。可使用熟知的技术使重叠的寡核苷酸(30-100个碱基长度)在适当条件下合成、磷酸化、纯化和退火。寡核苷酸的末端可例如使用T4 DNA连接酶接合。随后可将编码表位多肽的此类合成微基因克隆到期望的表达载体中。

[1421] 本领域技术人员熟知的标准调控序列可包括在载体中以确保在靶细胞中的表达。例如,具有用于微基因插入的下游克隆位点的启动子;用于有效转录终止的多聚腺苷酸化信号;大肠杆菌复制起点;以及大肠杆菌可选标志物(例如氨苄青霉素或卡那霉素抗性)。许多启动子可用于此目的,例如人巨细胞病毒(hCMV)启动子。对于其他合适的启动子序列,参见例如美国专利号5,580,859和5,589,466。

[1422] 另外的载体修饰可用于优化微基因表达和免疫原性。在一些情况下,内含子用于

有效的基因表达,并且可将一个或多个合成或天然存在的内含子掺入微基因的转录区域中。还可考虑包括mRNA稳定序列和用于在哺乳动物细胞中复制的序列以增加微基因表达。

[1423] 一旦选择了表达载体,就可将微基因克隆到启动子下游的多接头区域中。将该质粒转化到适当的大肠杆菌菌株中,并且使用标准技术制备DNA。微基因的取向和DNA序列,以及载体中包括的所有其他元件,可使用限制性图谱和DNA序列分析来确认。携带正确质粒的细菌细胞可作为主细胞库和工作细胞库储存。

[1424] 另外,免疫调节序列似乎在DNA疫苗的免疫原性中起作用。在期望时,这些序列可包括在载体中(在微基因编码序列之外)以增强免疫原性。在一个实施方案中,所述序列是免疫刺激性的。在另一个实施方案中,序列为ISS或CpG。

[1425] 在一些实施方案中,可使用允许产生微基因编码的表位和第二蛋白质(被包括在内以增强或降低免疫原性)的双顺反子表达载体。如果共表达,则可有益地增强免疫反应的蛋白质或多肽的实例包括细胞因子(例如,IL-2、IL-12、GM-CSF)、细胞因子诱导分子(例如,LeIF)、共刺激分子或用于HTL反应的pan-DR结合蛋白。辅助(HTL)表位可与细胞内靶向信号接合,并且与所表达的CTL表位分开表达;这允许将HTL表位引导至与CTL表位不同的细胞隔室。在需要时,这可促进HTL表位更有效地进入HLA II类途径中,从而改善HTL诱导。与HTL或CTL诱导相反,通过免疫抑制分子(例如TGF-(3))的共表达来特异性地降低免疫反应在某些疾病中可以是有益的。

[1426] 可例如通过在大肠杆菌中发酵,接着进行纯化来产生治疗量的质粒DNA。将来自工作细胞库的等分试样用于接种生长培养基,并且根据熟知的技术使其在振荡瓶或生物反应器中生长至饱和。可使用标准生物分离技术,诸如由QIAGEN,Inc.(Valencia,California)供应的固相阴离子交换树脂来纯化质粒DNA。在需要时,可使用凝胶电泳或其他方法从开环和线性形式中获得超螺旋DNA。

[1427] 纯化的质粒DNA可使用多种配方制备以用于注射。这些配方中最简单的是在无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)中重构冻干DNA。被称为“裸DNA”的该方法目前正在临床试验中用于肌内(IM)施用。为了使微基因DNA疫苗的免疫治疗效果最大化,可使用用于配制纯化的质粒DNA的替代方法。多种方法已有描述,并且可使用新技术。阳离子脂质也可用于制剂中(参见例如,如WO 93/24640;Mannino&Gould-Fogerite,BioTechniques 6(7):682(1988);美国专利号5,279,833;WO 91/06309;以及Felgner等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 84:7413(1987)所描述的)。另外,糖脂、融合脂质体、肽以及统称为保护性、相互作用、非缩合化合物(PINC)的化合物也可与纯化的质粒DNA复合,以影响诸如稳定性、肌内分散或运输至特定器官或细胞类型的变量。

[1428] 在另一个实施方案中,通过使用高速细胞变形将核酸引入细胞中。在高速变形期间,细胞受到挤压,使得在细胞膜内发生暂时性破坏,从而允许核酸进入细胞。可替代地,可从表达载体(例如在细菌表达载体中)产生蛋白质,并且随后可将蛋白质递送至细胞。

[1429] 靶细胞敏化可用作微基因编码的CTL表位的表达和HLA I类呈递的功能性测定。例如,将质粒DNA引入适合作为标准CTL铬释放测定的靶标的哺乳动物细胞系中。所用的转染方法将取决于最终制剂。电穿孔可用于“裸”DNA,而阳离子脂质则允许直接体外转染。可共转染表达绿色荧光蛋白(GFP)的质粒,以允许使用荧光活化的细胞分选(FACS)进行转染细胞的富集。随后将这些细胞进行铬-51(^{51}Cr)标记并且用作表位特异性CTL系的靶细胞;通

过^{51}Cr释放检测到的细胞溶解表明微基因编码的CTL表位的产生和HLA呈递。可使用用于评估HTL活性的测定以类似方式评价HTL表位的表达。

[1430] 体内免疫原性是用于对微基因DNA制剂进行功能测试的第二种方法。用DNA产物对表达适当的人HLA蛋白的转基因小鼠进行免疫接种。施用的剂量和途径取决于制剂(例如,对于在PBS中的DNA为IM、对于脂质复合的DNA为腹膜内(IP))。示例性方案是免疫接种后二十一天,收获脾细胞并且在编码每个所测试表位的肽的存在下重新刺激1周。此后,对于CTL效应细胞,使用标准技术对负载有肽的^{51}Cr标记的靶细胞进行细胞溶解的测定。由负载有肽表位(对应于微基因编码的表位)的HLA敏化的靶细胞的裂解证明了DNA疫苗体内诱导CTL的功能。以类似方式在转基因小鼠中评价HTL表位的免疫原性。

[1431] 可替代地,可使用如例如美国专利号5,204,253中所描述的弹道递送来施用核酸。使用这种技术,可施用仅由DNA构成的颗粒。在另一个替代性实施方案中,DNA可粘附于颗粒,诸如金颗粒上。

[1432] 细胞

[1433] 在一个方面,本公开还提供了表达激活免疫反应性细胞的病毒表位识别受体(例如,T细胞受体(TCR)或嵌合抗原受体(CAR))的细胞,以及使用此类细胞治疗需要增强的免疫反应的疾病的方法。

[1434] 此类细胞包括表达结合本文所述的病毒表位肽中的一种的抗原识别受体(例如,TCR或CAR)的基因修饰的免疫反应性细胞(例如,T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、辅助T淋巴细胞(HTL)),以及因此用于治疗肿瘤形成和其他期望增加抗原特异性免疫反应的病理的使用方法。T细胞活化由靶向抗原的TCR或CAR介导。

[1435] 本公开提供了表达激活免疫反应性细胞的抗原识别受体(例如,TCR、CAR)和嵌合共刺激受体(CCR)的组合的细胞,以及使用此类细胞治疗需要增强的免疫反应的疾病的方法。在一个实施方案中,病毒抗原特异性T细胞、NK细胞、CTL细胞或其他免疫反应性细胞用作选择性富集一种或多种共刺激配体的穿梭物(shuttle)以用于治疗或预防肿瘤形成。向有需要的人受试者施用此类细胞以治疗或预防特定病毒感染。

[1436] 在一个实施方案中,可用于本公开的方法中的病毒抗原特异性人淋巴细胞包括但不限于经基因修饰以表达嵌合抗原受体(CAR)的外周供体淋巴细胞(Sadelain,M.,等人.2003Nat Rev Cancer 3:35-45)、经基因修饰以表达包含a和p异二聚体的全长病毒抗原识别T细胞受体复合物的外周供体淋巴细胞(Morgan,R.A.,等人.2006Science314:126-129)以及采用人工抗原呈递细胞(AAPC)或脉冲的树突细胞的选择性地体外扩增的抗原特异性外周血白细胞(Dupont,J.,等人.2005Cancer Res 65:5417-5427;Papanicolaou,G.A.,等人.2003Blood102:2498-2505)。T细胞可以是自体的、同种异体的或在体外衍生自工程改造的祖细胞或干细胞。

[1437] 共刺激配体

[1438] 在一个实施方案中,本公开的细胞提供有至少一种共刺激配体,其为对免疫细胞的完全活化而言十分重要的非抗原特异性信号。共刺激配体包括但不限于肿瘤坏死因子(TNF)配体、细胞因子(诸如IL-2、IL-12、1L-15或IL21)和免疫球蛋白(Ig)超家族配体。肿瘤坏死因子(TNF)是参与全身炎症并且刺激急性期反应的细胞因子。其主要作用是调控免疫细胞。肿瘤坏死因子(TNF)配体共享许多共同特征。大多数配体被合成为含有短细胞质区段

和相对长的细胞外区域的II型跨膜蛋白。TNF配体包括但不限于神经生长因子(NGF)、CD40L(CD40L)/CD154、CD137L/4-1BBL、肿瘤坏死因子α(TNFa)、CD134L/OX40L/CD252、CD27L/CD70、Fas配体(FasL)、CD30L/CD153、肿瘤坏死因子f3(TNF(3)/淋巴毒素-α(LTa)、淋巴毒素-β(ur(3)、CD257/B细胞活化因子(BAFF)/Blys/THANK/Ta11-1、糖皮质激素诱导的TNF受体配体(GITRL)以及TNF相关凋亡诱导性配体(TRAIL)、LIGHT(TNFSF14)。免疫球蛋白(Ig)超家族是一大类参与细胞的识别、结合或粘附过程的细胞表面且可溶性的蛋白质。这些蛋白质与具有免疫球蛋白结构域(折叠)的免疫球蛋白共享结构特征。免疫球蛋白超家族配体包括但不限于均为CD28的配体的CD80和CD86。

[1439] 可向受试者系统或直接提供包含本公开的基因修饰的免疫反应性细胞的组合物以用于治疗肿瘤形成。在一个实施方案中,将本公开的细胞直接注射到目标器官中。可替代地,例如通过施用到循环系统中来向目标器官间接提供包含基因修饰的免疫反应性细胞的组合物。可在施用细胞之前、期间或之后提供扩增剂和分化剂以增加T细胞、NK细胞或CTL细胞的体外或体内产生。

[1440] 经修饰的细胞可在任何生理学上可接受的媒介物中施用,通常是在血管内施用,尽管所述细胞也可引入骨或其他便利部位,在其中细胞可找到用于再生和分化的适当部位(例如,胸腺)。经修饰的细胞可以是自体的或同种异体的。本公开的基因修饰的免疫反应性细胞可包含纯化的细胞群。本领域技术人员可使用各种熟知的方法,诸如荧光活化细胞分选(FACS),容易地确定群体中基因修饰的免疫反应性细胞的百分比。本领域技术人员可容易地调整剂量(例如,纯度降低可能需要增加剂量)。可通过注射、导管等引入细胞。在期望时,还可包括因子,包括但不限于白介素,例如IL-2、IL-3、IL-6和IL-11,以及其他白介素、集落刺激因子(诸如G-CSF、M-CSF和GM-CSF)、干扰素(例如干扰素γ)和红细胞生成素。

[1441] 本公开的组合物包括药物组合物,其包含基因修饰的免疫反应性细胞或其祖细胞和药学上可接受的载剂。施用可以是自体的或异源的。例如,可从一名受试者获得免疫反应性细胞或祖细胞,并且向同一受试者或不同的相容受试者施用。本公开的外周血衍生的免疫反应性细胞或其后代(例如,体内、离体或体外衍生的)可通过局部注射施用,包括导管施用、全身注射、局部注射、静脉内注射或肠胃外施用。当施用本公开的治疗组合物(例如,含有基因修饰的免疫反应性细胞的药物组合物)时,将通常将其配制成单位剂量可注射形式(溶液、悬浮液、乳液)。

[1442] 使用方法和药物组合物

[1443] 本文所述的病毒表位治疗剂(例如,肽、多核苷酸、TCR、CAR、含有TCR或CAR的细胞、含有多肽的树突细胞、含有多核苷酸的树突细胞、抗体等)可用于多种应用,包括但不限于治疗性治疗方法,诸如治疗或预防病毒感染。在一些实施方案中,治疗性治疗方法包括免疫疗法。在某些实施方案中,病毒表位肽可用于激活、促进、增加和/或增强免疫反应或将现有免疫反应重定向至新靶标。使用方法可以是体外、离体或体内方法。

[1444] 在一些方面,本公开提供了用于使用本文所述的病毒表位治疗剂激活受试者的免疫反应的方法。在一些实施方案中,本公开提供了用于使用本文所述的病毒表位治疗剂促进受试者的免疫反应的方法。在一些实施方案中,本公开提供了用于使用本文所述的病毒表位肽增加受试者的免疫反应的方法。在一些实施方案中,本公开提供了用于使用病毒表位肽增强免疫反应的方法。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增

加细胞介导的免疫。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加T细胞活性或体液免疫。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加CTL或HTL活性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加NK细胞活性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加T细胞活性和增加NK细胞活性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加CTL活性和增加NK细胞活性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括抑制或降低Treg的抑制活性。在一些实施方案中,免疫反应是抗原刺激的结果。

[1445] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的病毒表位治疗剂激活、促进、增加和/或增强免疫反应的方法。在一些实施方案中,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的病毒表位治疗剂,其将病毒表位多肽或多核苷酸递送至细胞。在一些实施方案中,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的由细胞内化的病毒表位,并且由细胞加工病毒表位肽。在一些实施方案中,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的由细胞内化的病毒表位多肽,并且抗原肽呈递在细胞表面上。在一些实施方案中,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的由细胞内化、由细胞加工的病毒表位多肽,并且抗原肽呈递在细胞表面上。

[1446] 在一些实施方案中,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位多肽或多核苷酸,所述病毒表位多肽或多核苷酸将包含至少一种抗原肽的外源多肽递送至细胞,其中抗原肽呈递在细胞表面上。在一些实施方案中,抗原肽以与MHC I类分子复合的形式呈递在细胞表面上。在一些实施方案中,抗原肽以与MHC II类分子复合的形式呈递在细胞表面上。

[1447] 在一些实施方案中,方法包括使细胞与本文所述的病毒表位多肽或多核苷酸接触,所述病毒表位多肽或多核苷酸将包含至少一种抗原肽的外源多肽递送至细胞,其中抗原肽呈递在细胞表面上。在一些实施方案中,抗原肽以与MHC I类分子复合的形式呈递在细胞表面上。在一些实施方案中,抗原肽以与MHC II类分子复合的形式呈递在细胞表面上。

[1448] 在一些实施方案中,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位多肽或多核苷酸,所述病毒表位多肽或多核苷酸将包含至少一种抗原肽的外源多肽递送至细胞,其中抗原肽呈递在细胞表面上,并且诱导针对细胞的免疫反应。在一些实施方案中,针对细胞的免疫反应增加。在一些实施方案中,病毒表位多肽或多核苷酸将包含至少一种抗原肽的外源多肽递送至细胞,其中抗原肽呈递在细胞表面上。

[1449] 在一些实施方案中,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位多肽或多核苷酸,所述病毒表位多肽或多核苷酸将包含至少一种抗原肽的外源多肽递送至细胞,其中抗原肽呈递在细胞表面上,并且诱导针对细胞的T细胞杀伤。在一些实施方案中,针对细胞的T细胞杀伤增强。在一些实施方案中,针对细胞的T细胞杀伤增加。

[1450] 在一些实施方案中,增加受试者的免疫反应的方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位治疗剂,其中所述剂为特异性结合本文所述的病毒表位的抗体。在一些实施方案中,增加受试者的免疫反应的方法包括向受试者施用治疗有效量的抗体。

[1451] 本公开提供了诱导或促进或增强对病毒的免疫反应的方法。在一些实施方案中,诱导或促进或增强对病毒的免疫反应的方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位治疗剂。在一些实施方案中,免疫反应是针对病毒。在优选实施方案中,免疫反应

是针对冠状病毒。在优选实施方案中,免疫反应是针对COVID19。在一些实施方案中,病毒选自由以下组成的组:麻疹病毒、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、水痘病毒、流感病毒、腮腺炎病毒、脊髓灰质炎病毒、风疹病毒、轮状病毒、甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、EB病毒(EBV)和巨细胞病毒(CMV)。在一些实施方案中,病毒是水痘-带状疱疹病毒。在一些实施方案中,病毒是巨细胞病毒。在一些实施方案中,病毒是麻疹病毒。在一些实施方案中,在天然病毒感染后获得免疫反应。在一些实施方案中,在针对病毒进行疫苗接种后获得免疫反应。在一些实施方案中,免疫反应是细胞介导的反应。在一些实施方案中,现有免疫反应包括细胞毒性T细胞(CTL)或HTL。

[1452] 在一些实施方案中,在受试者中诱导或促进或增强对病毒的免疫反应的方法包括施用融合蛋白,所述融合蛋白包含(i)特异性结合病毒表位的抗体和(ii)本文所述的至少一种病毒表位肽,其中(a)融合蛋白在与病毒抗原结合后由细胞内化;(b)病毒表位肽被加工并且呈递在与MHC I类分子缔合的细胞表面上;并且(c)病毒表位肽/MHC I类复合物被细胞毒性T细胞识别。在一些实施方案中,细胞毒性T细胞是记忆T细胞。在一些实施方案中,记忆T细胞是用病毒表位肽疫苗接种的结果。

[1453] 本公开提供了增加病毒的免疫原性的方法。在一些实施方案中,增加病毒的免疫原性的方法包括使病毒感染的细胞与有效量的本文所述的病毒表位治疗剂接触。在一些实施方案中,增加病毒的免疫原性的方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位治疗剂。在某些实施方案中,受试者是人。

[1454] 在一些实施方案中,方法可包括通过向受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位治疗剂来治疗或预防有需要的受试者的癌症。在一些实施方案中,癌症是液体癌症,诸如淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中,癌症是固体肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤是选自由以下组成的组的肿瘤:结肠直肠肿瘤、胰腺肿瘤、肺肿瘤、卵巢肿瘤、肝肿瘤、乳腺肿瘤、肾肿瘤、前列腺肿瘤、神经内分泌肿瘤、胃肠道肿瘤、黑素瘤、宫颈肿瘤、膀胱肿瘤、成胶质细胞瘤和头颈部肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤是结肠直肠肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤是卵巢肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是乳腺肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是肺肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤是胰腺肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤是黑素瘤。在一些实施方案中,肿瘤是固体肿瘤。

[1455] 本公开还提供了用于治疗或预防受试者的病毒感染的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的病毒表位治疗剂。

[1456] 在一些实施方案中,治疗或预防病毒感染的方法包括将现有免疫反应重新定向至新靶标,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的病毒表位治疗剂,其中现有免疫反应是针对通过病毒表位肽递送至细胞或被病毒感染的细胞的抗原肽。

[1457] 本公开提供了治疗或预防病毒感染的方法,其包括向受试者(例如,需要治疗的受试者)施用治疗有效量的本文所述的病毒表位治疗剂。在某些实施方案中,受试者是人。在某些实施方案中,受试者患有冠状病毒感染或处于冠状病毒感染的风险中。

[1458] 在某些实施方案中,除了施用本文所述的病毒表位治疗剂之外,所述方法或治疗还包括施用至少一种另外的治疗剂。可在施用该剂之前、并行和/或之后施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂包括1、2、3或更多种另外的治疗剂。

[1459] 在一些实施方案中,病毒表位治疗剂可与选自由以下组成的组的生物分子组合施

用:肾上腺髓质素(AM)、血管生成素(Ang)、BMP、BDNF、EGF、红细胞生成素(EPO)、FGF、GDNF、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、干细胞因子(SCF)、GDF9、HGF、HDGF、IGF、迁移刺激因子、肌肉生长抑制素(GDF-8)、NGF、神经营养因子、PDGF、血小板生成素、TGF-α、TGF TNF-α、VEGF、P1GF、γ-IFN、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15和IL-18。

[1460] 在某些实施方案中,治疗涉及施用本文所述的病毒表位治疗剂与另外的疗法的组合。在某些实施方案中,另外的疗法是或包括针对另一病毒,例如流感的疗法。在某些实施方案中,另外的疗法是或包括一种或多种疫苗(例如,针对一种或多种传染病的疫苗)。在某些实施方案中,本文所述的病毒表位治疗剂与针对SARS-CoV-2感染的疗法(例如,在一些实施方案中为疫苗)组合施用。在某些实施方案中,本文所述的病毒表位治疗剂与针对非SARS-CoV-2病原体(例如,病毒)感染,例如非SARS-CoV-2呼吸道疾病的疗法(例如,在一些实施方案中为疫苗)组合施用。非SARS-CoV-2呼吸道疾病的非限制性实例包括冠状病毒(例如,非SARS-CoV-2冠状病毒)、流感病毒、肺炎病毒科病毒、副粘病毒科病毒(例如,呼吸道合胞病毒(RSV)或偏肺病毒)以及其组合。在一些实施方案中,偏肺病毒是人偏肺病毒(hMPV)。在一些实施方案中,副粘病毒科病毒是副流感病毒或亨尼巴病毒(Henipavirus)。在一些实施方案中,副流感病毒为PIV3。在一些实施方案中,非SAR-CoV-2冠状病毒为β冠状病毒(例如,SARS-CoV-1)。在一些实施方案中,非SARS-CoV-2冠状病毒为玛贝科病毒(Merbecovirus)(例如,MERS-CoV病毒)。

[1461] 在一些实施方案中,本文所述的病毒表位治疗剂与针对流感的疗法(例如,在一些实施方案中为疫苗)组合施用。

[1462] 在一些实施方案中,本文所述的病毒表位治疗剂与RSV疫苗(例如,RSV A或RSV B疫苗)组合施用。在一些实施方案中,RSV疫苗包含RSV融合蛋白(F)、RSV附接蛋白(G)、RSV小疏水蛋白(SH)、RSV基质蛋白(M)、RSV核蛋白(N)、RSV M2-1蛋白、RSV大聚合酶(L)和/或RSV磷蛋白(P),或其免疫原性变体的免疫原性片段,或编码上述中的任一者的核酸(例如RNA)。在一些实施方案中,本文所述的治疗剂与流感疫苗共同施用。在一些实施方案中,流感疫苗为α流感病毒、β流感病毒、γ流感病毒或δ流感病毒疫苗。在一些实施方案中,疫苗为甲型流感病毒、乙型流感病毒、丙型流感病毒或丁型流感病毒疫苗。在一些实施方案中,甲型流感病毒疫苗包含选自以下的血细胞凝集素:H1、H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H16、H17和H18,或其免疫原性片段或变体,或编码上述中的任一者的核酸(例如RNA)。在一些实施方案中,甲型流感疫苗包含或编码选自以下的神经氨酸酶:N1、N2、N3、N4、N5、N6、N7、N8、N9、N10和N11,或其免疫原性片段或变体,或编码上述中的任一者的核酸(例如RNA)。在一些实施方案中,流感疫苗包含至少一种流感病毒血细胞凝集素(HA)、神经氨酸酶(NA)、核蛋白(NP)、基质蛋白1(M1)、基质蛋白2(M2)、非结构蛋白1(NS1)、非结构蛋白2(NS2)、核输出蛋白(NEP)、聚合酶酸性蛋白(PA)、聚合酶碱性蛋白PB1、PB1-F2和/或聚合酶碱性蛋白2(PB2),或其免疫原性片段或变体,或编码上述中的任一者的核酸(例如RNA)。

[1463] 病毒的示例性疗法还包括但不限于:奥司他韦(oseltamivir)、磷酸奥司他韦(可作为通用版本或以商品名Tamiflu®获得)、扎那米韦(zanamivir)(商品名Relenza®)、帕拉米韦(peramivir)(商品名Rapivab®)、巴洛沙韦玛波西酯(baloxavir marboxil)(商品名Xofluza®)、金刚烷胺、吗啉胍、金刚乙胺、阿比朵尔(umifenovir)(商品名Arbidol®)

和扎那米韦(商品名Relenza®)。

[1464] 可在施用另外的疗法之前、并行或之后使用剂进行治疗。此类另外的疗法的给药时间表可由熟练的医疗从业者确定。

[1465] 组合施用可包括以单一药物制剂或使用单独制剂的共同施用,或以任一顺序但通常在一段时间内连续施用,使得所有活性剂可同时发挥其生物活性。

[1466] 应理解,本文所述的病毒表位治疗剂和至少一种另外的治疗剂的组合可以任何顺序施用或并行施用。在一些实施方案中,向先前已用第二治疗剂治疗的患者施用该剂。在某些其他实施方案中,病毒表位治疗剂和第二治疗剂将基本上同时或并行施用。例如,受试者可在接受使用第二种治疗剂(例如化学疗法)进行的一个疗程的同时被给予剂。在某些实施方案中,病毒表位治疗剂将在用第二治疗剂治疗的1年内施用。应进一步理解,可在数小时或数分钟内(即基本上同时)向受试者施用两种(或更多种)剂或治疗。

[1467] 对于疾病的治疗,本文所述的病毒表位治疗剂的适当剂量取决于待治疗疾病的类型、疾病的严重程度和病程、疾病的反应性、施用该剂是用于治疗目的还是预防目的、先前疗法、患者的临床病史等,这些均由主治医师决定。病毒表位治疗剂可施用一次或在一系列持续数天至数月的治疗中施用,或施用直到实现治愈或实现疾病状态的减轻。最佳给药时间表可由患者体内的药物累积的测量结果来计算,并且将根据个别剂的相对效力而变化。施用医师可确定最佳剂量、给药方法和重复率。

[1468] 在一些实施方案中,病毒表位治疗剂可以较高初始“负载”剂量,接着一个或多个较低剂量施用。在一些实施方案中,施用频率也可改变。在一些实施方案中,给药方案可包括施用初始剂量,接着一周一次、每两周一次、每三周一次或每月一次附加剂量(或“维持”剂量)。例如,给药方案可包括施用初始负载剂量,接着例如初始剂量的二分之一的每周维持剂量。或者给药方案可包括施用初始负载剂量,接着每隔一周的例如初始剂量的二分之一的维持剂量。或者给药方案可包括施用三个初始剂量,持续3周,接着每隔一周的例如相同量的维持剂量。

[1469] 如本领域技术人员已知的,任何治疗剂的施用均可能导致副作用和/或毒性。在一些情况下,副作用和/或毒性严重到无法以治疗有效剂量施用特定剂。在一些情况下,必须停止疗法,并且可尝试其他剂。然而,同一治疗类别中的许多剂表现出相似的副作用和/或毒性,意味着患者必须停止疗法,或遭受与治疗剂相关的令人不适的副作用(如果可能的话)。

[1470] 在一些实施方案中,给药时间表可限于特定数量的施用或“周期”。在一些实施方案中,施用剂3、4、5、6、7、8个或更多个周期。例如,剂每2周施用一次持续6个周期,剂每3周施用一次持续6个周期,剂每2周施用一次持续4个周期,剂每3周施用一次持续4个周期等。本领域技术人员可决定并且随后修改给药时间表。

[1471] 本公开提供了向受试者施用本文所述的病毒表位治疗剂的方法,所述方法包括使用间歇给药策略来施用一种或多种剂(其可减少与剂的施用相关的副作用和/或毒性)、化学治疗剂等。在一些实施方案中,用于治疗或预防人受试者的病毒感染的方法包括向受试者施用治疗有效剂量的病毒表位治疗剂与治疗有效剂量的另一治疗剂(诸如抗病毒剂)的组合,其中一种或两种剂均根据间歇给药策略施用。在一些实施方案中,用于治疗或预防人受试者的病毒感染的方法包括向受试者施用治疗有效剂量的病毒表位治疗剂与治疗有效

剂量的第二病毒表位治疗剂的组合,其中一种或两种剂均根据间歇给药策略施用。在一些实施方案中,间歇给药策略包括向受试者施用初始剂量的病毒表位治疗剂,并且约每2周施用一次后续剂量的剂。在一些实施方案中,间歇给药策略包括向受试者施用初始剂量的病毒表位治疗剂,并且约每3周施用一次后续剂量的剂。在一些实施方案中,间歇给药策略包括向受试者施用初始剂量的病毒表位治疗剂,并且约每4周施用一次后续剂量的剂。在一些实施方案中,使用间歇给药策略施用剂并且每周施用另外的治疗剂。

[1472] 本公开提供了包含本文所述的病毒表位治疗剂的组合物。本公开还提供了包含本文所述的病毒表位治疗剂和药学上可接受的媒介物的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物用于免疫疗法中。在一些实施方案中,组合物用于抑制病毒复制。在一些实施方案中,药物组合物用于抑制受试者(例如人患者)的病毒复制。

[1473] 通过将本公开的抗原治疗剂与药学上可接受的媒介物(例如,载剂或赋形剂)组合来制备用于储存和使用的制剂。本领域技术人员通常将药学上可接受的载剂、赋形剂和/或稳定剂视为制剂或药物组合物的非活性成分。示例性制剂在WO 2015/095811中列出。

[1474] 合适的药学上可接受的媒介物包括但不限于:无毒缓冲液,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;盐,诸如氯化钠;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂,诸如十八烷基二甲基苯甲基氯化铵、六甲氯铵、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、邻苯二酚、间苯二酚、环己醇、3-戊醇和间甲酚;低分子量多肽(例如,少于约10个氨基酸残基);蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;碳水化合物,诸如单糖、二糖、葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;形成盐的抗衡离子,诸如钠;金属配合物,诸如锌-蛋白质配合物;以及非离子表面活性剂,诸如TWEEN或聚乙二醇(PEG)。(Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,2012,Pharmaceutical Press,London.)。在一个实施方案中,媒介物为在水中的5%右旋糖。

[1475] 本文所述的药物组合物可以多种方式施用,以用于局部或全身治疗。可通过表皮或透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和散剂进行局部施用;通过吸入或吹入散剂或气溶胶,包括通过喷雾器、气管内和鼻内进行肺部施用;进行口服施用;或进行肠胃外施用,包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内(例如,注射或输注)或颅内(例如,鞘内或心室内)。

[1476] 治疗制剂可以是单位剂型。此类制剂包括片剂、丸剂、胶囊、散剂、颗粒剂、在水或非水性介质中的溶液或悬浮液,或栓剂。

[1477] 本文所述的病毒表位肽也可包埋在微胶囊中。此类微胶囊例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备,例如分别在如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,2012,Pharmaceutical Press,London中所描述的胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳液中制备的羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。

[1478] 在某些实施方案中,药物制剂包括与脂质体复合的本文所述的病毒表位治疗剂。产生脂质体的方法是本领域技术人员已知的。例如,一些脂质体可通过逆相蒸发用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物产生。脂质体可通过限

定孔径的过滤器挤出,以产生具有期望直径的脂质体。

[1479] 在某些实施方案中,可产生包含本文所述的病毒表位肽的持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,其中基质呈成形制品的形式(例如,膜或微胶囊)。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(诸如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸酯、L-谷氨酸与7-乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物(诸如LUPRON DEPOTTM(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)构成的可注射微球))、乙酸异丁酸蔗糖酯和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[1480] 串构建体设计和疫苗组合物

[1481] 在一个方面,本文提供了用于增大、诱导、促进、增强或改善针对病毒(例如,如本文所述的)的免疫反应的组合物和方法。在一个实施方案中,此处所述的组合物和方法被设计来增大、诱导、促进、增强或改善针对病毒(例如,如本文所述的)的免疫记忆。在一个实施方案中,此处所述的组合物和方法被设计来充当初级疫苗,诸如针对病毒的抗原多肽的疫苗的免疫加强。在一个实施方案中,组合物包含编码一种或多种病毒的一个或多个抗原表位的一种或多种多核苷酸构建体(本文称为“串”)。本文涵盖编码链和非编码链。在一些实施方案中,串是指串联编码一种或多种病毒的多个抗原表位的多核苷酸链。在一些实施方案中,在一个串中编码约2至约100、约2至约1000或约2至约10,000个表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约2-5000个抗原表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约2-4000个抗原表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约2-3000个抗原表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约2-2000个抗原表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约2-1000个抗原表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约10-500个抗原表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约10-200个抗原表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码一种或多种病毒的约20-100个抗原表位。在一些实施方案中,病毒是或包含冠状病毒。

[1482] 在一个方面,本文提供了用于增大、诱导、促进、增强或改善针对2019SARS CoV-2病毒的免疫反应的组合物和方法。在一个实施方案中,此处所述的组合物和方法被设计来增大、诱导、促进、增强或改善针对2019SARS CoV-2病毒的免疫记忆。在一个实施方案中,此处所述的组合物和方法被设计来充当初级疫苗,诸如针对2019SARS CoV-2病毒的刺突蛋白的疫苗的免疫加强。在一个实施方案中,组合物包含编码一个或多个SARS COV-2表位的一种或多种多核苷酸构建体(本文称为“串”)。本文涵盖编码链和非编码链。在一些实施方案中,串是指串联编码多个SARS COV-2表位的多核苷酸链。在一些实施方案中,在一个串中编码约2至约100、约2至约1000或约2至约10,000个表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码约2-5000个SARS COV-2表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码约2-4000个SARS COV-2表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码约2-3000个SARS COV-2表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码约2-2000个SARS COV-2表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码约2-1000个SARS COV-2表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码约10-500个SARS COV-2表位。在一些实施方案中,在一个多核

苷酸串中编码约10-200个SARS COV-2表位。在一些实施方案中,在一个多核苷酸串中编码约20-100个SARS COV-2表位。

[1483] 在一些实施方案中,由串构建体编码的SARS COV-2表位包含被HLA结合和呈递预测软件预测为被由HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能性很高的表位。在一些实施方案中,被预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递的可能性很高的由串构建体编码的SARS COV-2表位选自表1-12、14A、14B和15中所描述的蛋白质或肽中的任一个。在一些实施方案中,由串构建体编码的SARS CoV-2表位包括被预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递的可能性很高的表位,并且所述表位选自表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B和/或表15中所描述的蛋白质中的任一种。在一些实施方案中,串构建体中的表位包括核衣壳表位。

[1484] 在一些实施方案中,串构建体中的表位包括刺突(S)表位。在一些实施方案中,串构建体中的表位包括核衣壳表位。在一些实施方案中,串构建体中的表位包括膜蛋白表位。在一些实施方案中,串构建体中的表位包括ORF1ab表位。在一些实施方案中,串构建体中的表位包括NSP1、NSP2、NSP3或NSP4表位。在一些实施方案中,串构建体包括来自病毒中的2、3、4种或更多种蛋白质的大量表位。在一些实施方案中,串构建体包含表9-12和15中所描述的特征。在一些实施方案中,串构建体包含如SEQ ID RS C1n、RS C2n、RS C3n、RS C4n、SEQ ID RS C5n、RS C6n、RS C7n、RS C8n中所描绘的序列或与SEQ ID RS C1n、RS C2n、RS C3n、RS C4n、SEQ ID RS C5n、RS C6n、RS C7n、RS C8n中所描绘的序列中的任一个具有至少70%序列同一性的序列。在一些实施方案中,串构建体包含另外的序列(诸如接头)和编码肽自裂解序列的序列(例如,T2A或P2A序列)。在一些实施方案中,串构建体包含两个或更多个重叠表位序列。在一些实施方案中,串构建体包含与序列SEQ ID RS C1n、RS C2n、RS C3n、RS C4n、SEQ ID RS C5n、RS C6n、RS C7n、RS C8n中的任一个具有80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列。

[1485] 在一些实施方案中,将表位排列在串上以使串的免疫原性最大化,例如通过使通过受试者的HLA等位基因库实现的识别最大化。在一些实施方案中,相同的串编码可以结合至或被预测结合至不同HLA等位基因的表位。例如,如在序列表中充分例证的,例如至少在表9、10、11、12、14A和14B以及15中,串可编码包含以下的表位:(a)结合至或被预测结合至由第一HLA等位基因编码的第一MHC肽的第一表位;(b)结合至或被预测结合至由第二HLA等位基因编码的第二MHC肽的第二表位;(c)结合至或被预测结合至由第三HLA等位基因编码的第三MHC肽的第三表位—并且可添加更多此类表位,如例如在RS-C1或RS-C2等的串序列中;其中第一表位、第二表位和第三表位是来自相同病毒蛋白或来自不同病毒蛋白的表位。以此方式,使由单一串编码的表位分布最大化以命中不同的基于MHC的T细胞呈递,从而使从给定群体中的更广泛患者产生抗病毒反应的概率和各患者的反应的稳健性最大化。在一些实施方案中,通过可靠的预测算法或系统,诸如RECON预测算法,基于与HLA的结合的高得分预测来选择表位。在一些实施方案中,本公开提供了以下见解:在由串编码的表位的布局中,在具有或不具有非表位序列或侧接表位的序列的情况下,可通过基于高度可靠和有效的预测算法选择表位来提供特别成功的串,并且使得串的免疫原性在离体细胞培养模型或动物模型中得以验证,尤其是在用串构建体或由串构建体编码的多肽进行疫苗接种后表现

出T细胞诱导,并且发现表位特异性T细胞反应。在一些实施方案中,验证可通过在人患者中使用来进行,并且发现从疫苗接种后的患者获得的T细胞表现出表位特异性有效且持久的T细胞反应。在一个实施方案中,作为疫苗的串的效率受其设计的影响,这部分取决于在设计的周密执行中使用的生物信息学信息的强度、MHC呈递预测模型的可靠性、当串疫苗在细胞中表达时表位加工的效率等。

[1486] 在一些实施方案中,串构建体中的表位编码序列侧接有一个或多个序列,所述序列经选择以用于在受试者细胞中的更高免疫原性、用于对MHC的肽呈递的更佳裂解性、更佳的表达和/或改善的翻译。侧接序列可包含具有特定可裂解序列的接头。在一些实施方案中,串构建体中的表位编码序列侧接有分泌蛋白序列。在一些实施方案中,串序列编码表位,所述表位可包含或以其他方式连接至分泌序列(诸如MFVFLVLLPLVSSQCVNLT)或至少一个相对于所述分泌序列具有1、2、3、4或至多5个氨基酸差异的序列。在一些实施方案中,串序列编码可在N末端处连接序列MFVFLVLLPLVSSQCVNLT或相对于所述序列具有1、2、3、4或至多5个氨基酸差异的序列的表位。所连接的序列可包含具有特定可裂解序列的接头。在一些实施方案中,串构建体连接至跨膜结构域(TM)。在一些实施方案中,串序列编码可在C端序列处连接TM结构域序列EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT或相对于所述TM结构域序列具有1、2、3、4或至多5个氨基酸差异的序列的表位。在一些实施方案中,一个或多个接头序列可包含裂解序列。在一些实施方案中,接头可具有2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个氨基酸的长度。在一些实施方案中,使用不多于约30、25、20、15、10个或更少氨基酸的接头。一般来说,任何氨基酸均可作为接头序列存在。在一些实施方案中,接头或裂解序列含有赖氨酸(K)。在一些实施方案中,接头或裂解序列含有精氨酸(R)。在一些实施方案中,接头或裂解序列含有甲硫氨酸(M)。在一些实施方案中,接头或裂解序列含有酪氨酸(Y)。在一些实施方案中,接头被设计成包含基于裂解预测因子的氨基酸以产生高度可裂解序列肽序列,并且是在T细胞疫苗环境中递送免疫原性T细胞表位的新型且有效的方式。在一些实施方案中,将串构建体中编码的表位分布及其并置如此设计以便促进由表位的氨基酸序列和/或侧接或连接残基贡献的裂解序列,从而使用最小的接头序列。在一些实施方案中,接头序列包含诱导蛋白酶体裂解的4氨基酸接头序列。一些示例性裂解序列可以是以下中的一个或多个:FRAC、KRCF、KKRY、ARMA、RRSG、MRAC、KMCG、ARCA、KKQG、YRSY、SFMN、FKAA、KRNG、YNSF、KKNG、RRRG、KRYS和ARYA。其中,本文所包括的MS数据证明,被高度预测结合的表位最终呈递至T细胞并且具有免疫原性。在一些实施方案中,串构建体中包括的接头序列富含甘氨酸(G)和/或丝氨酸(S)。例如,在一些实施方案中,此类接头序列包含至少50%(包括例如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或更多且最多至100%)的G和/或S残基。在一些实施方案中,此类接头序列包含GGSGGGGSGG或GGSLGGGGSG。在一些实施方案中,富含G和/或S的接头序列可包括在抗原区与非抗原区之间(例如,分泌信号与抗原区之间和/或跨膜结构域与抗原区之间)。

[1487] 在一些实施方案中,串构建体可以是mRNA。在一些实施方案中,药物组合物可包含一个或多个mRNA串构建体,其各自包含编码多个冠状病毒(例如,在一些实施方案中为SARS-CoV-2)表位的序列。在一些实施方案中,一种或多种mRNA可包含来自冠状病毒(例如,在一些实施方案中为SARS-CoV-2)刺突蛋白的多个表位,其中多个表位中的每一个通过HLA结合和呈递预测算法预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能

性很高。在一些实施方案中,一种或多种mRNA可包含来自冠状病毒(例如,在一些实施方案中为SARS-CoV-2)膜蛋白的多个表位,其中多个表位中的每一个通过HLA结合和呈递预测算法预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能性很高。在一些实施方案中,一种或多种mRNA可包含来自冠状病毒(例如,在一些实施方案中为SARS-CoV-2)ORF1ab的多个表位,其中多个表位中的每一个通过HLA结合和呈递预测算法预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能性很高。在一些实施方案中,一种或多种mRNA可包含来自冠状病毒(例如SARS-CoV-2)核衣壳蛋白的多个表位,其中多个表位中的每一个通过HLA结合和呈递预测算法预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能性很高。在一些实施方案中,一种或多种mRNA可包含来自冠状病毒(例如SARS-CoV-2)刺突、或ORF1ab(例如一种或多种非结构蛋白)、或核衣壳蛋白、或膜蛋白、或任何其他蛋白质的多个表位,其中多个表位中的每一个通过HLA结合和呈递预测算法预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能性很高。在一些实施方案中,一种或多种mRNA可包含来自以下中的至少两者的多个表位:冠状病毒(例如SARS-CoV-2)刺突、或ORF1ab(例如一种或多种非结构蛋白)、或核衣壳蛋白、或膜蛋白、或任何其他蛋白质,其中多个表位中的每一个通过HLA结合和呈递预测算法预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能性很高。在一些实施方案中,一种或多种mRNA可包含来自冠状病毒(例如SARS-CoV-2)、ORF1ab(例如一种或多种非结构蛋白)、核衣壳蛋白和膜蛋白的多个表位,其中多个表位中的每一个通过HLA结合和呈递预测算法预测为由通过HLA编码的蛋白质呈递至T细胞以引发免疫反应的可能性很高。在一些实施方案中,多个表位可包括来自单一2019SARS CoV-2蛋白的表位。在一些实施方案中,多个表位可包括来自多种2019SARS CoV-2蛋白的表位。在一些实施方案中,多个表位可包括来自2019SARS CoV-2核衣壳蛋白的表位。

[1488] 在一些实施方案中,所提供的mRNA串构建体包含编码多表位多肽的核苷酸序列,所述多表位多肽包含穿插有ORF1ab蛋白的至少一个(包括例如至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或更多个)短表位的至少两个或更多个抗原区段(例如来自核衣壳和/或膜蛋白)。在一些实施方案中,此类所提供的mRNA串构建体还包含编码可裂解接头序列的核苷酸(例如,在一些实施方案中,编码诱导如本文所述的蛋白酶体裂解的4氨基酸接头序列,例如独立地选自FKAA、KRNG、YNSF、KKNG、YRSY、RRRG和ARMA的可裂解接头序列的核苷酸序列),所述接头序列将ORF1ab蛋白的各抗原区段与短表位分开。参见例如图75A。在一些实施方案中,此类所提供的mRNA串构建体包含编码多表位多肽的核苷酸序列,所述多表位多肽包含穿插有ORF1ab蛋白的至少两个短表位的两个或更多个抗原区段(例如来自核衣壳和/或膜蛋白),其中ORF1ab的至少两个短表位由可裂解接头序列(例如,诱导蛋白酶体裂解的4氨基酸接头序列,例如选自FKAA、KRNG、YNSF、KKNG、YRSY、RRRG和ARMA的序列)分开。在一些实施方案中,ORF1ab蛋白的短表位之间的此类可裂解接头序列为或包含序列ARMA。

[1489] 在一些实施方案中,所编码的抗原区段(例如来自核衣壳和/或膜蛋白)可各自独立地具有约10个氨基酸至约500个氨基酸、约25个氨基酸至约250个氨基酸或约25个氨基酸至200个氨基酸的长度。在一些实施方案中,ORF1ab蛋白的多个(例如,至少两个或更多个,包括例如至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或更多个)所编码的短表位形成具有约10个氨基酸至约500个氨基酸、或约15个氨基酸至约250个氨基酸、或约20个氨基酸至约150

个氨基酸、或约20个氨基酸至约100个氨基酸的长度的多表位区段。在一些实施方案中,由所提供的mRNA串构建体编码的多表位多肽具有约150个氨基酸至约2000个氨基酸、或约300个氨基酸至约1500个氨基酸、或约400个氨基酸至约1000个氨基酸的长度。

[1490] 在一些实施方案中,mRNA可包含5'UTR和/或3'UTR。在一些实施方案中,UTR可包含poly A序列。poly A序列的长度可在50-200个核苷酸之间。在一些实施方案中,2019SARS CoV-2病毒表位可侧接有信号肽序列,例如SP1序列,以增强表位加工和呈递。在一些实施方案中,2019SARS CoV-2病毒表位侧接有MITD序列,以增强表位加工和呈递。在一些实施方案中,多核苷酸包含dEarI-hAg序列。在一些实施方案中,poly A尾包含特定数量的腺苷,诸如约50或更多个、约60或更多个、约70或更多个、约80或更多个、约90或更多个、约100或更多个、约120个、或约150个或约200个。在一些实施方案中,串构建体的poly A尾可包含200个或更少的A残基。在一些实施方案中,串构建体的poly A尾可包含约200个A残基。在一些实施方案中,串构建体的poly A尾可包含180个或更少的A残基。在一些实施方案中,串构建体的poly A尾可包含约180个A残基。在一些实施方案中,poly A尾可包含150个或更少的残基。在一些实施方案中,串构建体的poly A尾可包含约150个A残基。在一些实施方案中,poly A尾可包含120个或更少的残基。在一些实施方案中,串构建体的poly A尾可包含约120个A残基。在一些实施方案中,本文所述的疫苗包含作为活性成分的单链RNA,其可在进入接受者的细胞后翻译成相应蛋白质。除了编码抗原序列的野生型或密码子优化序列之外,RNA可含有针对RNA在稳定性和翻译效率方面的最大功效优化的一个或多个结构元件(5'帽、5'UTR、3'UTR、poly(A)-尾)。在一个实施方案中,RNA含有所有这些元件。在一个实施方案中,β-S-ARCA(D1)($m_2^{7,2'-0}$GppSpG)或包含Cap1结构的帽(例如,在一些实施方案中,三核苷酸帽,例如$m_2^{7,3'-0}$Gppp($m_1^{2'-0}$)ApG)可用作RNA药物物质的5'-末端的特定加帽结构。作为5'-UTR序列,可使用任选地具有优化的『Kozak序列』以提高翻译效率的人α-珠蛋白mRNA的5'-UTR序列。作为3'-UTR序列,可使用衍生自置于编码序列与poly(A)-尾之间以确保较高的最大蛋白质水平和延长的mRNA持久性的"氨基端分裂增强子"(AES)mRNA(称为F)和粒线体编码的12S核糖体RNA(称为I)的两个序列元件(FI元件)的组合。这些是通过赋予RNA稳定性并且增大总蛋白表达的序列的离体选择过程鉴定的(参见WO 2017/060314,其以引用的方式并入本文)。可替代地,3'-UTR可以是人β-珠蛋白mRNA的两个重复3'-UTR。此外,可使用长度测量为110个核苷酸的poly(A)-尾,所述核苷酸由一段30个腺苷残基、接着10个核苷酸接头序列(随机核苷酸)和另外70个腺苷残基组成。这种poly(A)-尾序列被设计来增强RNA稳定性和翻译效率。在一些实施方案中,本文所述的串构建体包含如WO2021/213924中所描述的以下特征中的一个或多个:5'帽、3'UTR、5'UTR和poly(A)尾。在一些实施方案中,本文所述的串构建体包含如BNT162b2(例如,如在WO2021/213924中所描述的,出于本文中所描述的目的,该专利的全部内容以引用的方式并入本文)中所用的以下特征中的每一个。

[1491] 在一些实施方案中,编码多个表位的串构建体的核苷酸序列可以是密码子优化的。密码子优化序列的一实例可以是经优化以用于在真核生物,例如人(即,经优化以用于在人中表达)中表达,或用于另一真核生物、动物或哺乳动物的序列。除人以外的宿主物种的密码子优化或针对特定器官的密码子优化是已知的。在一些实施方案中,编码蛋白质的编码序列可以是经针对在真核细胞,诸如人细胞中的表达而密码子优化的。密码子优化是指通过用在宿主细胞的基因中更频繁或最频繁使用的密码子置换天然序列的至少一个密

码子(例如,约或多于约1、2、3、4、5、10、15、20、25、50个或更多个密码子)来修饰核酸序列以增强在目标宿主细胞中的表达,同时保持天然氨基酸序列的过程。各种物种对特定氨基酸的某些密码子表现出特定的偏好性。密码子偏好性(生物体之间的密码子使用差异)通常与信使RNA(mRNA)的翻译效率相关,而据信所述翻译效率尤其取决于所翻译的密码子的特性和特定转移RNA(tRNA)分子的可用性。所选tRNA在细胞中的优势通常可反映肽合成中最频繁使用的密码子。因此,可基于密码子优化来定制基因以在给定生物体中实现最佳基因表达。密码子使用表很容易获得,例如,在kazusa.orjp/codon/处可获得的“密码子使用数据库(Codon Usage Database)”中并且这些表可以多种方式进行调整。用于对特定序列进行密码子优化以在特定宿主细胞中表达的计算机算法也可获得,诸如Gene Forge(Aptagen;Jacobus,PA)也可获得。

[1492] 在一些实施方案中,RNA的稳定性和翻译效率可并入经建立以促进RNA的稳定性和/或翻译效率的一个或多个元件;示例性的此类元件描述于例如PCT/EP2006/009448中,该专利以引用的方式并入本文。为了增加根据本公开使用的RNA的表达,可在编码区,即编码所表达的肽或蛋白质的序列内对其进行修饰,而不改变所表达的肽或蛋白质的序列,以便增加GC含量以增加mRNA稳定性并且执行密码子优化,从而增强细胞中的翻译。

[1493] 在一些实施方案中,串构建体可包含F元件。在一些实施方案中,F元件序列为氨基端分裂增强子(AES)的3UTR。

[1494] 在一些实施方案中,如上文所描述的串mRNA构建体可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个表位。在一些实施方案中,药物组合物包含2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个串。在一些实施方案中,药物组合物包含6个串。在一些实施方案中,药物组合物包含7个串。在一些实施方案中,药物组合物包含8个串。在一些实施方案中,药物组合物包含9个串。在一些实施方案中,药物组合物包含10个串。

[1495] 在一些实施方案中,串构建体可以是多核苷酸,其中多核苷酸是DNA。

[1496] 在一些实施方案中,包含一个或多个如上文所描述的串mRNA构建体的药物组合物可封装于脂质纳米颗粒中。如在本公开中所用,“纳米颗粒”是指具有适用于肠胃外施用的平均直径的颗粒。脂质纳米颗粒(LNP)的直径可为100-250nm。在一些实施方案中,多个脂质纳米颗粒可具有小于200nm、小于150nm、小于100nm、小于80nm、小于75nm或更小的平均粒度。在一些实施方案中,多个脂质纳米颗粒可具有至少30nm、至少50nm、至少60nm、至少70nm、至少80nm、至少90nm、至少100nm、至少125nm、至少150nm或更大的平均粒度。上述范围的组合也是可能的。在一些实施方案中,多个脂质纳米颗粒可具有30nm至200nm、或30nm至100nm、或50nm至80nm、或50nm至小于80nm的平均粒度。在一些实施方案中,LNP可包含阳离子脂质。LNP可包含非阳离子脂质。LNP可包含PEG修饰的脂质。LNP可包含固醇或甾体脂质。

[1497] 在一个实施方案中,递送颗粒为脂质复合物(LPX)颗粒。在一个实施方案中,RNA脂质复合物颗粒可通过将RNA与脂质体混合来获得。在一个实施方案中,RNA脂质复合物颗粒可通过将RNA与脂质混合来获得。

[1498] 在一个实施方案中,LNP颗粒包含((4-羟丁基)氮烷二基)双(己烷-6,1-二基)双(2-己基癸酸酯)、2-[(聚乙二醇)-2000]-N,N-双十四烷基乙酰胺、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱和胆固醇。在一个实施方案中,RNA被配制成或将被配制成胶体。在一个实施方案中,RNA被配制成或将被配制成颗粒,形成胶体的分散相。在一个实施方案中,50%或更

多、75％或更多、或85％或更多的RNA存在于分散相中。在一个实施方案中,RNA被配制成或将被配制成包含RNA和脂质的颗粒。在一个实施方案中,通过将溶解于水相中的RNA与溶解于有机相中的脂质一起暴露来形成颗粒。在一个实施方案中,有机相包含乙醇。在一个实施方案中,通过将溶解于水相中的RNA与分散于水相中的脂质一起暴露来形成颗粒。在一个实施方案中,分散于水相中的脂质形成脂质体。在一些实施方案中,包含一个或多个如上文所描述的串mRNA构建体的药物组合物可与另一2019SARS COV-2疫苗(在一些实施方案中,所述疫苗可以是例如基于蛋白质的疫苗、基于RNA的疫苗、基于DNA的疫苗、基于病毒载体的疫苗)一起施用,并且可在施用疫苗之前、之后或同时施用。在一些实施方案中,可向有需要的受试者施用如上文所描述的包含一种或多种串mRNA构建体的药物组合物,使得受试者接受本文所述的药物组合物与另一2019SARS CoV-2疫苗(例如,诱导产生针对SARS-CoV-2蛋白,诸如S蛋白或其免疫原性片段的抗体的疫苗)的组合。例如,在一些实施方案中,可向正在接受或已接受另一2019SARS CoV-2疫苗(例如,诱导产生针对2019SARS-CoV-2蛋白,诸如S蛋白或其免疫原性片段的抗体的疫苗)的受试者施用如上文所描述的包含一种或多种串mRNA构建体的药物组合物。

[1499] 在一些实施方案中,如上文所描述的包含一个或多个串mRNA构建体的药物组合物可与针对SARS COV-2刺突蛋白的疫苗共同施用。在一些实施方案中,疫苗包含2019SARS COV-2的SARS-CoV-2刺突蛋白或编码所述蛋白的核酸序列,例如,其可具有以下规格中的任一个:

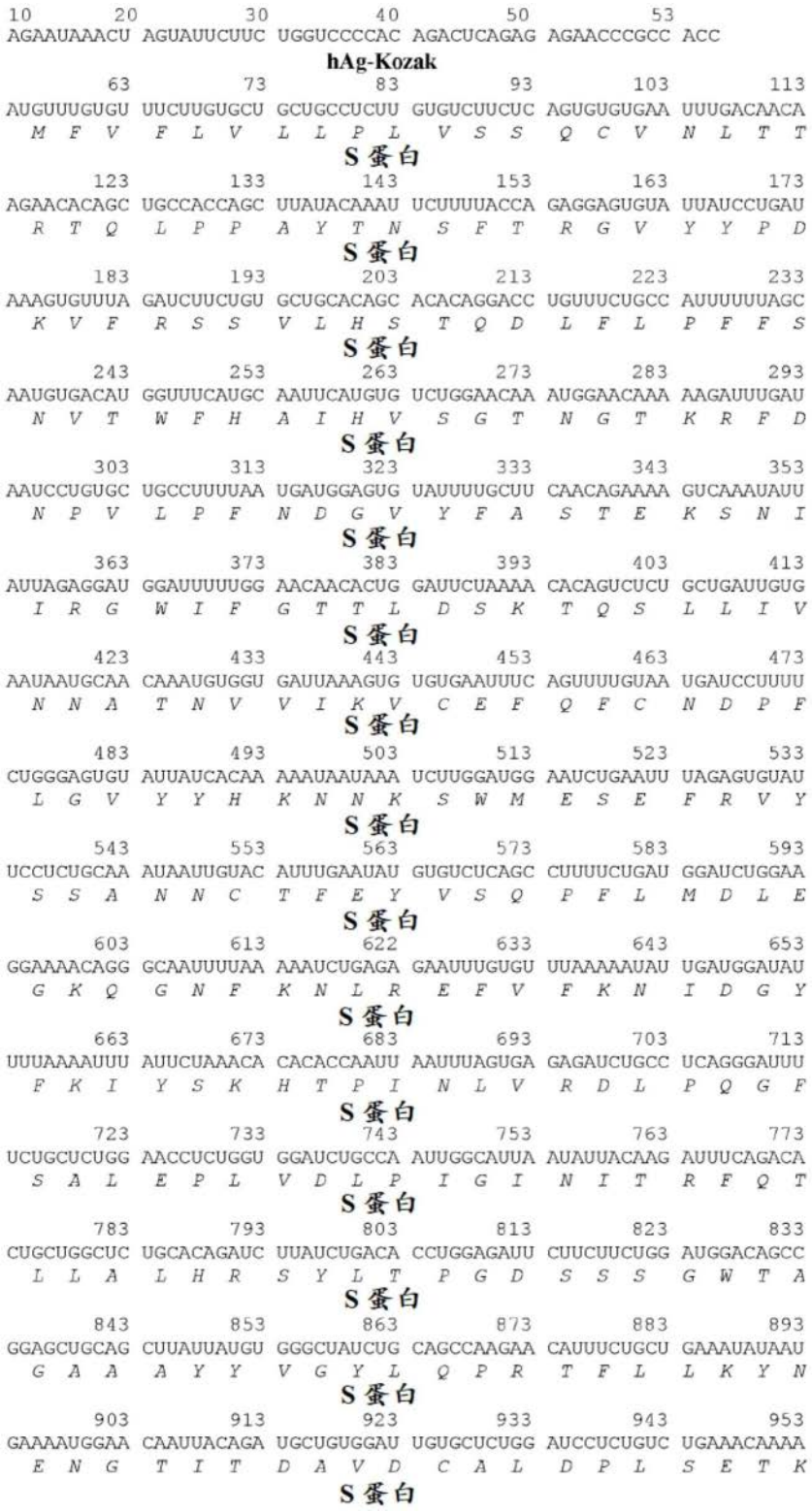
[1500] 编码SARS-CoV-2刺突蛋白的示例性构建体

[1501] 结构 $m_2^{7,3'-O}$Gppp($m_1^{2'-O}$)ApG)-hAg-Kozak-S1S2-PP-FI-A30L70

[1502] 所编码的抗原 SARS CoV-2的病毒刺突蛋白(S1S2蛋白)(S1S2全长蛋白、序列变体)

[1503] 编码SARS-CoV-2刺突蛋白的示例性核苷酸序列

[1504] 核苷酸序列被示出为具有以粗体字母表示的个别序列元件。另外,所翻译的蛋白质的序列在编码核苷酸序列下方以斜体字母示出(*=终止密码子)。阅读本公开的本领域技术人员将认识到,在一些实施方案中,本领域中已知的不同突变,例如脯氨酸取代(例如,如WO 2021243122A2;Hsieh,Ching-Lin等人.(“Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2spikes”,Science 369.6510(2020):1501-1505;WO2022/067010A1;WO2018/081318A1;WO2021/163365A1;以及WO2021/213924A1中所公开的,所述文献中每一个的内容以引用的方式整体并入本文)和/或弗林蛋白酶裂解位点突变(例如,如WO2021163365或WO2021243122中所描述的)可引入S蛋白以增加表达和/或稳定典型的预融合构象。


10 20 30 40 50 53
AGAAUAAACU AGUAUUCUUC UGGUCCCCAC AGACUCAGAG AGAACCCGCC ACC
hAg-Kozak
63 73 83 93 103 113
AUGUUUGUGU UUCUUGUGCU GCUGCCUCUU GUGUCUUCUC AGUGUGUGAA UUUGACAACA
M F V F L V L L P L V S S Q C V N L T T
S 蛋白
123 133 143 153 163 173
AGAACACAGC UGCCACCAGC UUAUACAAAU UCUUUUACCA GAGGAGUGUA UUAUCCUGAU
R T Q L P P A Y T N S F T R G V Y Y P D
S 蛋白
183 193 203 213 223 233
AAAGUGUUUA GAUCUUCUGU GCUGCACAGC ACACAGGACC UGUUUCUGCC AUUUUUUAGC
K V F R S S V L H S T Q D L F L P F F S
S 蛋白
243 253 263 273 283 293
AAUGUGACAU GGUUUCAUGC AAUUCAUGUG UCUGGAACAA AUGGAACAAA AAGAUUUGAU
N V T W F H A I H V S G T N G T K R F D
S 蛋白
303 313 323 333 343 353
AAUCCUGUGC UGCCUUUUAA UGAUGGAGUG UAUUUUGCUU CAACAGAAAA GUCAAAUAUU
N P V L P F N D G V Y F A S T E K S N I
S 蛋白
363 373 383 393 403 413
AUUAGAGGAU GGAUUUUUGG AACAACACUG GAUUCUAAAA CACAGUCUCU GCUGAUUGUG
I R G W I F G T T L D S K T Q S L L I V
S 蛋白
423 433 443 453 463 473
AAUAAUGCAA CAAAUGUGGU GAUUAAAGUG UGUGAAUUUC AGUUUUGUAA UGAUCCUUUU
N N A T N V V I K V C E F Q F C N D P F
S 蛋白
[1505] 483 493 503 513 523 533
CUGGGAGUGU AUUAUCACAA AAAUAAUAAA UCUUGGAUGG AAUCUGAAUU UAGAGUGUAU
L G V Y Y H K N N K S W M E S E F R V Y
S 蛋白
543 553 563 573 583 593
UCCUCUGCAA AUAAUUGUAC AUUUGAAUAU GUGUCUCAGC CUUUUCUGAU GGAUCUGGAA
S S A N N C T F E Y V S Q P F L M D L E
S 蛋白
603 613 622 633 643 653
GGAAAACAGG GCAAUUUUAA AAAUCUGAGA GAAUUUGUGU UUAAAAAUAU UGAUGGAUAU
G K Q G N F K N L R E F V F K N I D G Y
S 蛋白
663 673 683 693 703 713
UUUAAAAUUU AUUCUAAACA CACACCAAUU AAUUUAGUGA GAGAUCUGCC UCAGGGAUUU
F K I Y S K H T P I N L V R D L P Q G F
S 蛋白
723 733 743 753 763 773
UCUGCUCUGG AACCUCUGGU GGAUCUGCCA AUUGGCAUUA AUAUUACAAG AUUUCAGACA
S A L E P L V D L P I G I N I T R F Q T
S 蛋白
783 793 803 813 823 833
CUGCUGGCUC UGCACAGAUC UUAUCUGACA CCUGGAGAUU CUUCUUCUGG AUGGACAGCC
L L A L H R S Y L T P G D S S S G W T A
S 蛋白
843 853 863 873 883 893
GGAGCUGCAG CUUAUUAUGU GGGCUAUCUG CAGCCAAGAA CAUUUCUGCU GAAAUAUAAU
G A A A Y Y V G Y L Q P R T F L L K Y N
S 蛋白
903 913 923 933 943 953
GAAAAUGGAA CAAUUACAGA UGCUGUGGAU UGUGCUCUGG AUCCUCUGUC UGAAACAAAA
E N G T I T D A V D C A L D P L S E T K
S 蛋白

963 973 983 993 1003 1013
UGUACAUUAA AAUCUUUUAC AGUGGAAAAA GGCAUUUAUC AGACAUCUAA UUUUAGAGUG
C T L K S F T V E K G I Y Q T S N F R V

S 蛋白

1023 1033 1043 1053 1063 1073
CAGCCAACAG AAUCUAUUGU GAGAUUUCCA AAUAUUACAA AUCUGUGUCC AUUUGGAGAA
Q P T E S I V R F P N I T N L C P F G E

S 蛋白

1083 1093 1103 1113 1123 1133
GUGUUUAAUG CAACAAGAUU UGCAUCUGUG UAUGCAUGGA AUAGAAAAAG AAUUUCUAAU
V F N A T R F A S V Y A W N R K R I S N

S 蛋白

1143 1153 1163 1173 1183 1193
UGUGUGGCUG AUUAUUCUGU GCUGUAUAAU AGUGCUUCUU UUUCCACAUU UAAAUGUUAU
C V A D Y S V L Y N S A S F S T F K C Y

S 蛋白

1203 1213 1223 1233 1243 1253
GGAGUGUCUC CAACAAAAUU AAAUGAUUUA UGUUUUACAA AUGUGUAUGC UGAUUCUUUU
G V S P T K L N D L C F T N V Y A D S F

S 蛋白

1263 1273 1283 1293 1303 1313
GUGAUCAGAG GUGAUGAAGU GAGACAGAUU GCCCCCGGAC AGACAGGAAA AAUUGCUGAU
V I R G D E V R Q I A P G Q T G K I A D

S 蛋白

1323 1333 1343 1353 1363 1373
UACAAUUACA AACUGCCUGA UGAUUUUACA GGAUGUGUGA UUGCUUGGAA UUCUAAUAAU
Y N Y K L P D D F T G C V I A W N S N N

S 蛋白

[1506]
1383 1393 1403 1413 1423 1433
UUAGAUUCUA AAGUGGGAGG AAAUUACAAU UAUCUGUACA GACUGUUUAG AAAAUCAAAU
L D S K V G G N Y N Y L Y R L F R K S N

S 蛋白

1443 1453 1463 1473 1483 1493
CUGAAACCUU UUGAAAGAGA UAUUUCAACA GAAAUUUAUC AGGCUGGAUC AACACCUUGU
L K P F E R D I S T E I Y Q A G S T P C

S 蛋白

1503 1513 1523 1533 1543 1553
AAUGGAGUGG AAGGAUUUAA UUGUUAUUUU CCAUUACAGA GCUAUGGAUU UCAGCCAACC
N G V E G F N C Y F P L Q S Y G F Q P T

S 蛋白

1563 1573 1583 1593 1603 1613
AAUGGUGUGG GAUAUCAGCC AUAUAGAGUG GUGGUGCUGU CUUUUGAACU GCUGCAUGCA
N G V G Y Q P Y R V V V L S F E L L H A

S 蛋白

1623 1633 1643 1653 1663 1673
CCUGCAACAG UGUGUGGACC UAAAAAAUCU ACAAAUUUAG UGAAAAAUAA AUGUGUGAAU
P A T V C G P K K S T N L V K N K C V N

S 蛋白

1683 1693 1703 1713 1723 1733
UUUAAUUUUA AUGGAUUAAC AGGAACAGGA GUGCUGACAG AAUCUAAUAA AAAAUUUCUG
F N F N G L T G T G V L T E S N K K F L

S 蛋白

1743 1753 1763 1773 1783 1793
CCUUUUCAGC AGUUUGGCAG AGAUAUUGCA GAUACCACAG AUGCAGUGAG AGAUCCUCAG
P F Q Q F G R D I A D T T D A V R D P Q

S 蛋白

1803 1813 1823 1833 1843 1853
ACAUUAGAAA UUCUGGAUAU UACACCUUGU UCUUUUGGGG GUGUGUCUGU GAUUACACCU
T L E I L D I T P C S F G G V S V I T P

S蛋白

1863 1873 1883 1893 1903 1913
GGAACAAAUA CAUCUAAUCA GGUGGCUGUG CUGUAUCAGG AUGUGAAUUG UACAGAAGUG
G T N T S N Q V A V L Y Q D V N C T E V

S蛋白

1923 1933 1943 1953 1963 1973
CCAGUGGCAA UUCAUGCAGA UCAGCUGACA CCAACAUGGA GAGUGUAUUC UACAGGAUCU
P V A I H A D Q L T P T W R V Y S T G S

S蛋白

1983 1993 2003 2013 2023 2033
AAUGUGUUUC AGACAAGAGC AGGAUGUCUG AUUGGAGCAG AACAUGUGAA UAAUUCUUAU
N V F Q T R A G C L I G A E H V N N S Y

S蛋白

2043 2053 2063 2073 2083 2093
GAAUGUGAUA UUCCAAUUGG AGCAGGCAUU UGUGCAUCUU AUCAGACACA GACAAAUUCC
E C D I P I G A G I C A S Y Q T Q T N S

S蛋白

2103 2113 2123 2133 2143 2153
CCAAGGAGAG CAAGAUCUGU GGCAUCUCAG UCUAUUAUUG CAUACACCAU GUCUCUGGGA
P R R A R S V A S Q S I I A Y T M S L G

S蛋白

2163 2173 2183 2193 2203 2213
GCAGAAAAUU CUGUGGCAUA UUCUAAUAAU UCUAUUGCUA UUCCAACAAA UUUUACCAUU
A E N S V A Y S N N S I A I P T N F T I

S蛋白

2223 2233 2243 2253 2263 2273
UCUGUGACAA CAGAAAUUUU ACCUGUGUCU AUGACAAAAA CAUCUGUGGA UUGUACCAUG
S V T T E I L P V S M T K T S V D C T M

S蛋白

[1507]

2283 2293 2303 2313 2323 2333
UACAUUUGUG GAGAUUCUAC AGAAUGUUCU AAUCUGCUGC UGCAGUAUGG AUCUUUUUGU
Y I C G D S T E C S N L L L Q Y G S F C

S蛋白

2343 2353 2363 2373 2383 2393
ACACAGCUGA AUAGAGCUUU AACAGGAAUU GCUGUGGAAC AGGAUAAAAA UACACAGGAA
T Q L N R A L T G I A V E Q D K N T Q E

S蛋白

2403 2413 2423 2433 2443 2453
GUGUUUGCUC AGGUGAAACA GAUUUACAAA ACACCACCAA UUAAAGAUUU UGGAGGAUUU
V F A Q V K Q I Y K T P P I K D F G G F

S蛋白

2463 2473 2483 2493 2503 2513
AAUUUUAGCC AGAUUCUGCC UGAUCCUUCU AAACCUUCUA AAAGAUCUUU UAUUGAAGAU
N F S Q I L P D P S K P S K R S F I E D

S蛋白

2523 2533 2543 2553 2563 2573
CUGCUGUUUA AUAAAGUGAC ACUGGCAGAU GCAGGAUUUA UUAAACAGUA UGGAGAUUGC
L L F N K V T L A D A G F I K Q Y G D C

S蛋白

2583 2593 2603 2613 2623 2633
CUGGGUGAUA UUGCUGCAAG AGAUCUGAUU UGUGCUCAGA AAUUUAAUGG ACUGACAGUG
L G D I A A R D L I C A Q K F N G L T V

S蛋白

2643 2653 2663 2673 2683 2693
CUGCCUCCUC UGCUGACAGA UGAAAUGAUU GCUCAGUACA CAUCUGCUUU ACUGGCUGGA
L P P L L T D E M I A Q Y T S A L L A G

S蛋白

2703 2713 2723 2733 2743 2753
ACAAUUACAA GCGGAUGGAC AUUUGGAGCU GGAGCUGCUC UGCAGAUUCC UUUUGCAAUG

T I T S G W T F G A G A A L Q I P F A M

S蛋白

2763 2773 2783 2793 2803 2813

CAGAUGGCUU ACAGAUUUAA UGGAAUUGGA GUGACACAGA AUGUGUUAUA UGAAAAUCAG

Q M A Y R F N G I G V T Q N V L Y E N Q

S蛋白

2823 2833 2843 2853 2863 2873

AAACUGAUUG CAAAUCAGUU UAAUUCUGCA AUUGGCAAAA UUCAGGAUUC UCUGUCUUCU

K L I A N Q F N S A I G K I Q D S L S S

S蛋白

2883 2893 2903 2913 2923 2933

ACAGCUUCUG CUCUGGGAAA ACUGCAGGAU GUGGUGAAUC AGAAUGCACA GGCACUGAAU

T A S A L G K L Q D V V N Q N A Q A L N

S蛋白

2943 2953 2963 2973 2983 2993

ACUCUGGUGA AACAGCUGUC UAGCAAUUUU GGGGCAAUUU CUUCUGUGCU GAAUGAUAUU

T L V K Q L S S N F G A I S S V L N D I

S蛋白

3003 3013 3023 3033 3043 3053

CUGUCUAGAC UGGAUCCUCC UGAAGCUGAA GUGCAGAUUG AUAGACUGAU CACAGGAAGA

L S R L D **P** **P** E A E V Q I D R L I T G R

S蛋白

3063 3073 3083 3093 3103 3113

CUGCAGUCUC UGCAGACUUA UGUGACACAG CAGCUGAUUA GAGCUGCUGA AAUUAGAGCU

L Q S L Q T Y V T Q Q L I R A A E I R A

S蛋白

3123 3133 3143 3153 3163 3173

UCUGCUAAUC UGGCUGCUAC AAAAAUGUCU GAAUGUGUGC UGGGACAGUC AAAAAGAGUG

S A N L A A T K M S E C V L G Q S K R V

[1508]

S蛋白

3183 3193 3203 3213 3223 3233

GAUUUUUGUG GAAAAGGAUA UCAUCUGAUG UCUUUUCCAC AGUCUGCUCC ACAUGGAGUG

D F C G K G Y H L M S F P Q S A P H G V

S蛋白

3243 3253 3263 3273 3283 3293

GUGUUUUUAC AUGUGACAUA UGUGCCAGCA CAGGAAAAGA AUUUUACCAC AGCACCAGCA

V F L H V T Y V P A Q E K N F T T A P A

S蛋白

3303 3313 3323 3333 3343 3353

AUUUGUCAUG AUGGAAAAGC ACAUUUUCCA AGAGAAGGAG UGUUUGUGUC UAAUGGAACA

I C H D G K A H F P R E G V F V S N G T

S蛋白

3363 3373 3383 3393 3403 3413

CAUUGGUUUG UGACACAGAG AAAUUUUUAU GAACCUCAGA UUAUUACAAC AGAUAAUACA

H W F V T Q R N F Y E P Q I I T T D N T

S蛋白

3423 3433 3443 3453 3463 3473

UUUGUGUCAG GAAAUUGUGA UGUGGUGAUU GGAAUUGUGA AUAAUACAGU GUAUGAUCCA

F V S G N C D V V I G I V N N T V Y D P

S蛋白

3483 3493 3503 3513 3523 3533

CUGCAGCCAG AACUGGAUUC UUUUAAAGAA GAACUGGAUA AAUAUUUUAA AAAUCACACA

L Q P E L D S F K E E L D K Y F K N H T

S蛋白

3543 3553 3563 3573 3583 3593

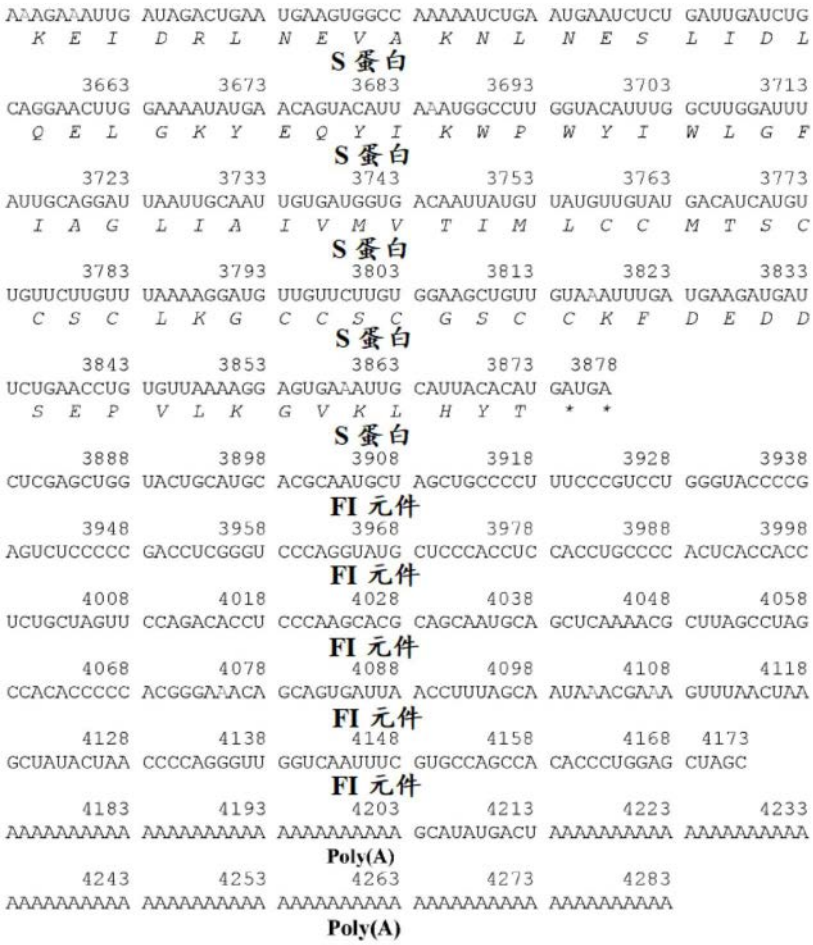
UCUCCUGAUG UGGAUUUAGG AGAUAUUUCU GGAAUCAAUG CAUCUGUGGU GAAUAUUCAG

S P D V D L G D I S G I N A S V V N I Q

S蛋白

3603 3613 3623 3633 3643 3653

[1509]



[1510] 编码SARS-CoV-2刺突蛋白的示例性构建体

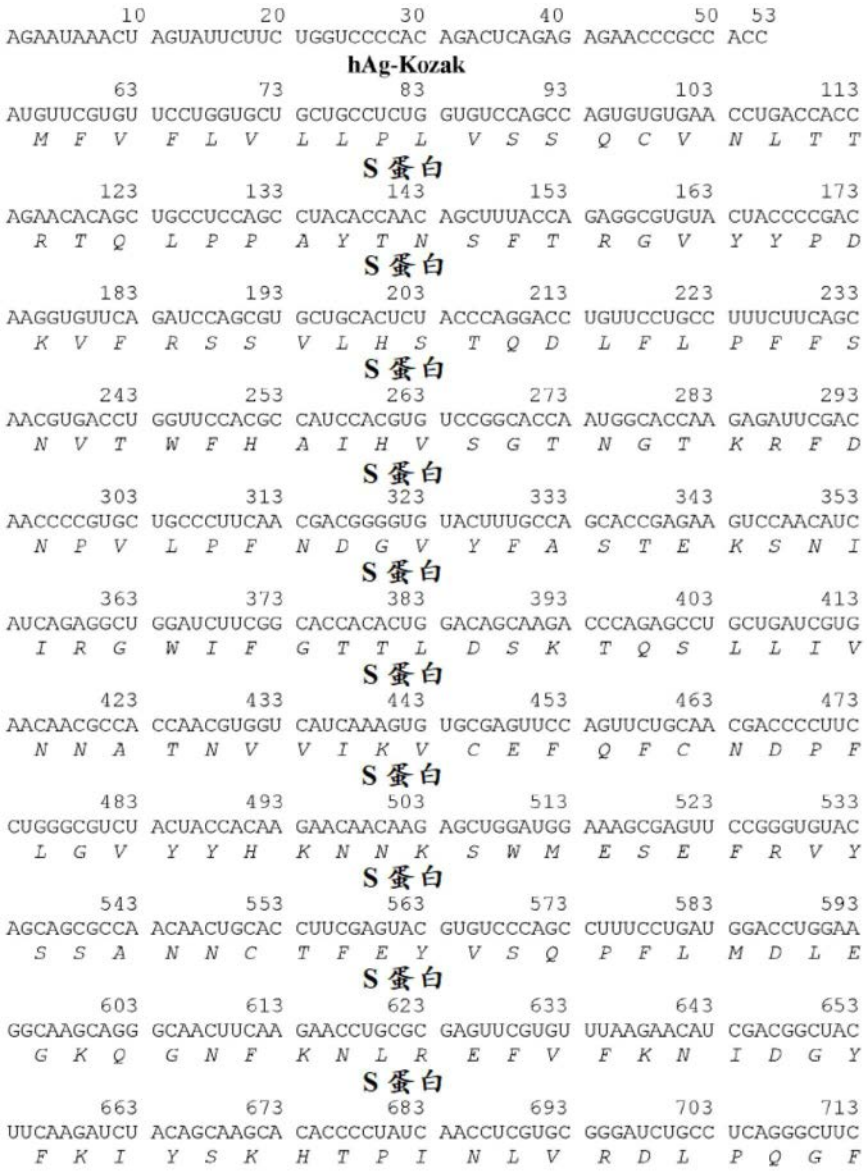
[1511] 结构 $m_2^{7,3'-0}$Gppp($m_1^{2'-0}$)ApG)-hAg-Kozak-S1S2-PP-FI-A30L70

[1512] 所编码的抗原 SARS CoV-2的病毒刺突蛋白(S1S2蛋白)(S1S2全长蛋白、序列变体)

[1513] 编码SARS-CoV-2刺突蛋白的示例性核苷酸序列

[1514] 核苷酸序列被示出为具有以粗体字母表示的个别序列元件。另外,所翻译的蛋白质的序列在编码核苷酸序列下方以斜体字母示出(*=终止密码子)。

[1515]


10 20 30 40 50 53
AGAAUAAACU AGUAUUCUUC UGGUCCCCAC AGACUCAGAG AGAACCCGCC ACC
hAg-Kozak
63 73 83 93 103 113
AUGUUCGUGU UCCUGGUGCU GCUGCCUCUG GUGUCCAGCC AGUGUGUGAA CCUGACCACC
M F V F L V L L P L V S S Q C V N L T T
S 蛋白
123 133 143 153 163 173
AGAACACAGC UGCCUCCAGC CUACACCAAC AGCUUUACCA GAGGCGUGUA CUACCCCGAC
R T Q L P P A Y T N S F T R G V Y Y P D
S 蛋白
183 193 203 213 223 233
AAGGUGUUCA GAUCCAGCGU GCUGCACUCU ACCCAGGACC UGUUCCUGCC UUUCUUCAGC
K V F R S S V L H S T Q D L F L P F F S
S 蛋白
243 253 263 273 283 293
AACGUGACCU GGUUCCACGC CAUCCACGUG UCCGGCACCA AUGGCACCAA GAGAUUCGAC
N V T W F H A I H V S G T N G T K R F D
S 蛋白
303 313 323 333 343 353
AACCCCGUGC UGCCCUUCAA CGACGGGGUG UACUUUGCCA GCACCGAGAA GUCCAACAUC
N P V L P F N D G V Y F A S T E K S N I
S 蛋白
363 373 383 393 403 413
AUCAGAGGCU GGAUCUUCGG CACCACACUG GACAGCAAGA CCCAGAGCCU GCUGAUCGUG
I R G W I F G T T L D S K T Q S L L I V
S 蛋白
423 433 443 453 463 473
AACAACGCCA CCAACGUGGU CAUCAAAGUG UGCGAGUUCC AGUUCUGCAA CGACCCCUUC
N N A T N V V I K V C E F Q F C N D P F
S 蛋白
483 493 503 513 523 533
CUGGGCGUCU ACUACCACAA GAACAACAAG AGCUGGAUGG AAAGCGAGUU CCGGGUGUAC
L G V Y Y H K N N K S W M E S E F R V Y
S 蛋白
543 553 563 573 583 593
AGCAGCGCCA ACAACUGCAC CUUCGAGUAC GUGUCCCAGC CUUUCCUGAU GGACCUGGAA
S S A N N C T F E Y V S Q P F L M D L E
S 蛋白
603 613 623 633 643 653
GGCAAGCAGG GCAACUUCAA GAACCUGCGC GAGUUCGUGU UUAAGAACAU CGACGGCUAC
G K Q G N F K N L R E F V F K N I D G Y
S 蛋白
663 673 683 693 703 713
UUCAAGAUCU ACAGCAAGCA CACCCCUAUC AACCUCGUGC GGGAUCUGCC UCAGGGCUUC
F K I Y S K H T P I N L V R D L P Q G F

S蛋白

723 733 743 753 763 773
UCUGCUCUGG AACCCCUGGU GGAUCUGCCC AUCGGCAUCA ACAUCACCCG GUUUCAGACA
S A L E P L V D L P I G I N I T R F Q T

S蛋白

783 793 803 813 823 833
CUGCUGGCCC UGCACAGAAG CUACCUGACA CCUGGCGAUA GCAGCAGCGG AUGGACAGCU
L L A L H R S Y L T P G D S S S G W T A

S蛋白

843 853 863 873 883 893
GGUGCCGCCG CUUACUAUGU GGGCUACCUG CAGCCUAGAA CCUUCCUGCU GAAGUACAAC
G A A A Y Y V G Y L Q P R T F L L K Y N

S蛋白

903 913 923 933 943 953
GAGAACGGCA CCAUCACCGA CGCCGUGGAU UGUGCUCUGG AUCCUCUGAG CGAGACAAAG
E N G T I T D A V D C A L D P L S E T K

S蛋白

963 973 983 993 1003 1013
UGCACCCUGA AGUCCUUCAC CGUGGAAAAG GGCAUCUACC AGACCAGCAA CUUCCGGGUG
C T L K S F T V E K G I Y Q T S N F R V

S蛋白

1023 1033 1043 1053 1063 1073
CAGCCCACCG AAUCCAUCGU GCGGUUCCCC AAUAUCACCA AUCUGUGCCC CUUCGGCGAG
Q P T E S I V R F P N I T N L C P F G E

S蛋白

1083 1093 1103 1113 1123 1133
GUGUUCAAUG CCACCAGAUU CGCCUCUGUG UACGCCUGGA ACCGGAAGCG GAUCAGCAAU
V F N A T R F A S V Y A W N R K R I S N

S蛋白

[1516]

1143 1153 1163 1173 1183 1193
UGCGUGGCCG ACUACUCCGU GCUGUACAAC UCCGCCAGCU UCAGCACCUU CAAGUGCUAC
C V A D Y S V L Y N S A S F S T F K C Y

S蛋白

1203 1213 1223 1233 1243 1253
GGCGUGUCCC CUACCAAGCU GAACGACCUG UGCUUCACAA ACGUGUACGC CGACAGCUUC
G V S P T K L N D L C F T N V Y A D S F

S蛋白

1263 1273 1283 1293 1303 1313
GUGAUCCGGG GAGAUGAAGU GCGGCAGAUU GCCCCUGGAC AGACAGGCAA GAUCGCCGAC
V I R G D E V R Q I A P G Q T G K I A D

S蛋白

1323 1333 1343 1353 1363 1373
UACAACUACA AGCUGCCCGA CGACUUCACC GGCUGUGUGA UUGCCUGGAA CAGCAACAAC
Y N Y K L P D D F T G C V I A W N S N N

S蛋白

1383 1393 1403 1413 1423 1433
CUGGACUCCA AAGUCGGCGG CAACUACAAU UACCUGUACC GGCUGUUCCG GAAGUCCAAU
L D S K V G G N Y N Y L Y R L F R K S N

S蛋白

1443 1453 1463 1473 1483 1493
CUGAAGCCCU UCGAGCGGGA CAUCUCCACC GAGAUCUAUC AGGCCGGCAG CACCCCUUGU
L K P F E R D I S T E I Y Q A G S T P C

S蛋白

1503 1513 1523 1533 1543 1553
AACGGCGUGG AAGGCUUCAA CUGCUACUUC CCACUGCAGU CCUACGGCUU UCAGCCCACA
N G V E G F N C Y F P L Q S Y G F Q P T

S蛋白

1563 1573 1583 1593 1603 1613
AAUGGCGUGG GCUAUCAGCC CUACAGAGUG GUGGUGCUGA GCUUCGAACU GCUGCAUGCC

N G V G Y Q P Y R V V V L S F E L L H A

S蛋白

1623 1633 1643 1653 1663 1673

CCUGCCACAG UGUGCGGCCC UAAGAAAAGC ACCAAUCUCG UGAAGAACAA AUGCGUGAAC

P A T V C G P K K S T N L V K N K C V N

S蛋白

1683 1693 1703 1713 1723 1733

UUCAACUUCA ACGGCCUGAC CGGCACCGGC GUGCUGACAG AGAGCAACAA GAAGUUCCUG

F N F N G L T G T G V L T E S N K K F L

S蛋白

1743 1753 1763 1773 1783 1793

CCAUUCCAGC AGUUUGGCCG GGAUAUCGCC GAUACCACAG ACGCCGUUAG AGAUCCCCAG

P F Q Q F G R D I A D T T D A V R D P Q

S蛋白

1803 1813 1823 1833 1843 1853

ACACUGGAAA UCCUGGACAU CACCCCUUGC AGCUUCGGCG GAGUGUCUGU GAUCACCCCU

T L E I L D I T P C S F G G V S V I T P

S蛋白

1863 1873 1883 1893 1903 1913

GGCACCAACA CCAGCAAUCA GGUGGCAGUG CUGUACCAGG ACGUGAACUG UACCGAAGUG

G T N T S N Q V A V L Y Q D V N C T E V

S蛋白

1923 1933 1943 1953 1963 1973

CCCGUGGCCA UUCACGCCGA UCAGCUGACA CCUACAUGGC GGGUGUACUC CACCGGCAGC

P V A I H A D Q L T P T W R V Y S T G S

S蛋白

1983 1993 2003 2013 2023 2033

AAUGUGUUUC AGACCAGAGC CGGCUGUCUG AUCGGAGCCG AGCACGUGAA CAAUAGCUAC

N V F Q T R A G C L I G A E H V N N S Y

[1517]

S蛋白

2043 2053 2063 2073 2083 2093

GAGUGCGACA UCCCCAUCGG CGCUGGAAUC UGCGCCAGCU ACCAGACACA GACAAACAGC

E C D I P I G A G I C A S Y Q T Q T N S

S蛋白

2103 2113 2123 2133 2143 2153

CCUCGGAGAG CCAGAAGCGU GGCCAGCCAG AGCAUCAUUG CCUACACAAU GUCUCUGGGC

P R R A R S V A S Q S I I A Y T M S L G

S蛋白

2163 2173 2183 2193 2203 2213

GCCGAGAACA GCGUGGCCUA CUCCAACAAC UCUAUCGCUA UCCCCACCAA CUUCACCAUC

A E N S V A Y S N N S I A I P T N F T I

S蛋白

2223 2233 2243 2253 2263 2273

AGCGUGACCA CAGAGAUCCU GCCUGUGUCC AUGACCAAGA CCAGCGUGGA CUGCACCAUG

S V T T E I L P V S M T K T S V D C T M

S蛋白

2283 2293 2303 2313 2323 2333

UACAUCUGCG GCGAUUCCAC CGAGUGCUCC AACCUGCUGC UGCAGUACGG CAGCUUCUGC

Y I C G D S T E C S N L L L Q Y G S F C

S蛋白

2343 2353 2363 2373 2383 2393

ACCCAGCUGA AUAGAGCCCU GACAGGGAUC GCCGUGGAAC AGGACAAGAA CACCCAAGAG

T Q L N R A L T G I A V E Q D K N T Q E

S蛋白

2403 2413 2423 2433 2443 2453

GUGUUCGCCC AAGUGAAGCA GAUCUACAAG ACCCCUCCUA UCAAGGACUU CGGCGGCUUC

V F A Q V K Q I Y K T P P I K D F G G F

S蛋白

2463 2473 2483 2493 2503 2513

AAUUUCAGCC AGAUUCUGCC CGAUCCUAGC AAGCCCAGCA AGCGGAGCUU CAUCGAGGAC
N F S Q I L P D P S K P S K R S F I E D

S 蛋白

2523 2533 2543 2553 2563 2573
CUGCUGUUCA ACAAAGUGAC ACUGGCCGAC GCCGGCUUCA UCAAGCAGUA UGGCGAUUGU
L L F N K V T L A D A G F I K Q Y G D C

S 蛋白

2583 2593 2603 2613 2623 2633
CUGGGCGACA UUGCCGCCAG GGAUCUGAUU UGCGCCCAGA AGUUUAACGG ACUGACAGUG
L G D I A A R D L I C A Q K F N G L T V

S 蛋白

2643 2653 2663 2673 2683 2693
CUGCCUCCUC UGCUGACCGA UGAGAUGAUC GCCCAGUACA CAUCUGCCCU GCUGGCCGGC
L P P L L T D E M I A Q Y T S A L L A G

S 蛋白

2703 2713 2723 2733 2743 2753
ACAAUCACAA GCGGCUGGAC AUUUGGAGCA GGCGCCGCUC UGCAGAUCCC CUUUGCUAUG
T I T S G W T F G A G A A L Q I P F A M

S 蛋白

2763 2773 2783 2793 2803 2813
CAGAUGGCCU ACCGGUUCAA CGGCAUCGGA GUGACCCAGA AUGUGCUGUA CGAGAACCAG
Q M A Y R F N G I G V T Q N V L Y E N Q

S 蛋白

2823 2833 2843 2853 2863 2873
AAGCUGAUCG CCAACCAGUU CAACAGCGCC AUCGGCAAGA UCCAGGACAG CCUGAGCAGC
K L I A N Q F N S A I G K I Q D S L S S

S 蛋白

2883 2893 2903 2913 2923 2933
ACAGCAAGCG CCCUGGGAAA GCUGCAGGAC GUGGUCAACC AGAAUGCCCA GGCACUGAAC
T A S A L G K L Q D V V N Q N A Q A L N

[1518]

S 蛋白

2943 2953 2963 2973 2983 2993
ACCCUGGUCA AGCAGCUGUC CUCCAACUUC GGCGCCAUCA GCUCUGUGCU GAACGAUAUC
T L V K Q L S S N F G A I S S V L N D I

S 蛋白

3003 3013 3023 3033 3043 3053
CUGAGCAGAC UGGACCCUCC UGAGGCCGAG GUGCAGAUCG ACAGACUGAU CACAGGCAGA
L S R L D **P** **P** E A E V Q I D R L I T G R

S 蛋白

3063 3073 3083 3093 3103 3113
CUGCAGAGCC UCCAGACAUA CGUGACCCAG CAGCUGAUCA GAGCCGCCGA GAUUAGAGCC
L Q S L Q T Y V T Q Q L I R A A E I R A

S 蛋白

3123 3133 3143 3153 3163 3173
UCUGCCAAUC UGGCCGCCAC CAAGAUGUCU GAGUGUGUGC UGGGCCAGAG CAAGAGAGUG
S A N L A A T K M S E C V L G Q S K R V

S 蛋白

3183 3193 3203 3213 3223 3233
GACUUUUGCG GCAAGGGCUA CCACCUGAUG AGCUUCCCUC AGUCUGCCCC UCACGGCGUG
D F C G K G Y H L M S F P Q S A P H G V

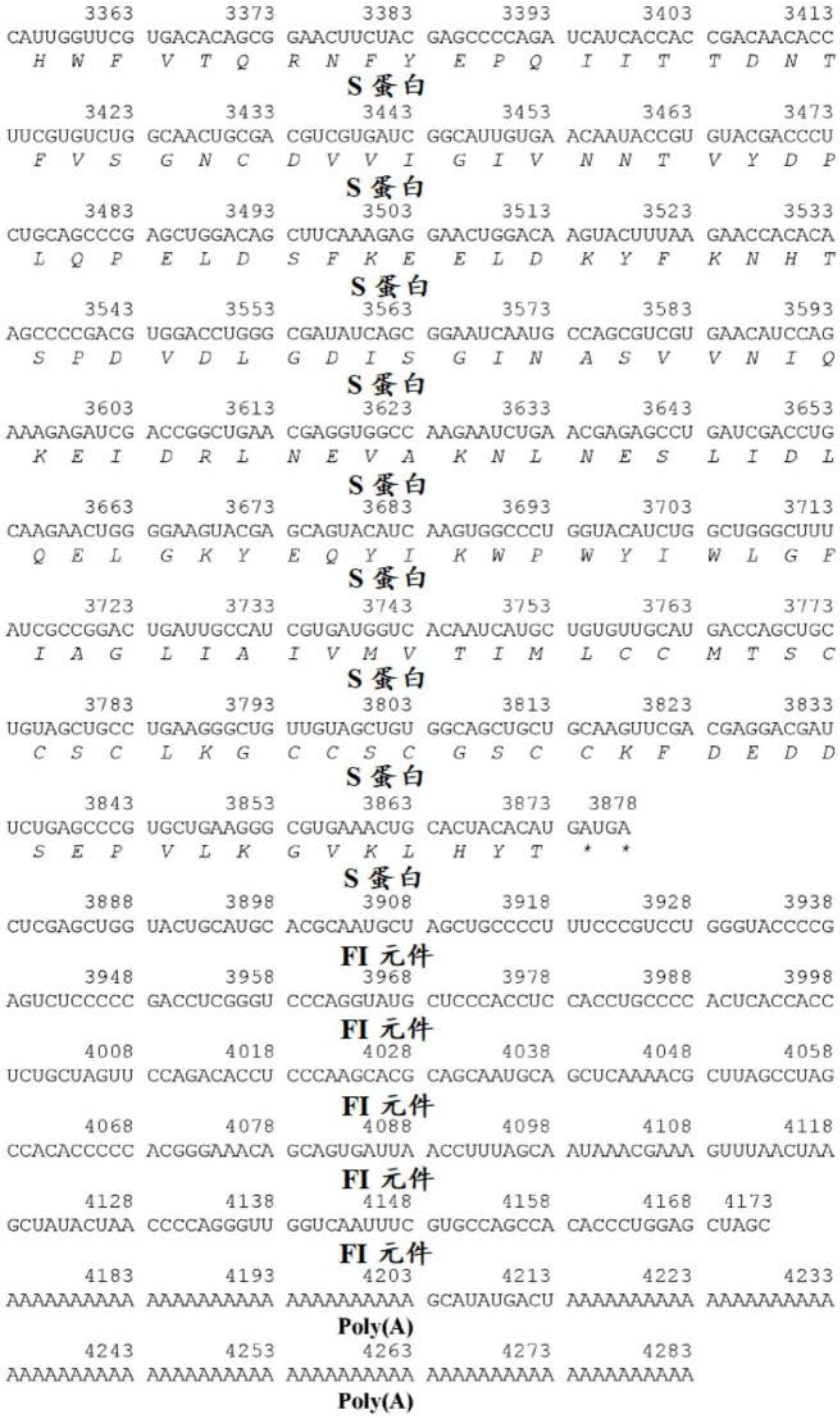
S 蛋白

3243 3253 3263 3273 3283 3293
GUGUUUCUGC ACGUGACAUA UGUGCCCGCU CAAGAGAAGA AUUUCACCAC CGCUCCAGCC
V F L H V T Y V P A Q E K N F T T A P A

S 蛋白

3303 3313 3323 3333 3343 3353
AUCUGCCACG ACGGCAAAGC CCACUUUCCU AGAGAAGGCG UGUUCGUGUC CAACGGCACC
I C H D G K A H F P R E G V F V S N G T

S 蛋白



[1519]

[1520] 在一些实施方案中,包含一种或多种编码由串构建体编码的多肽的多核苷酸的药物组合物可与用于治疗病毒性疾病的另一疫苗共同施用。在一些实施方案中,此类病毒性疾病是传染性呼吸道疾病(例如但不限于流感(流行性感冒)、呼吸道合胞病毒等)。在一些实施方案中,此类病毒性疾病是COVID。在一些实施方案中,包含一种或多种编码由串构建体编码的多肽的多核苷酸的药物组合物可与冠状病毒疫苗(例如,基于RNA的疫苗、基于蛋白质的疫苗、基于DNA的疫苗等)共同施用。在一些实施方案中,包含一种或多种编码由串构建体编码的多肽的多核苷酸的药物组合物可与基于RNA的冠状病毒疫苗共同施用。在一些实施方案中,包含串构建体的药物组合物可与例如抗体,诸如中和抗体共同施用,所述中和抗体可与SARS COV-2蛋白,例如orf1ab多蛋白、orf1a多蛋白、表面糖蛋白(S)、核衣壳磷蛋

白(N)、ORF3a蛋白、膜糖蛋白(M)、ORF7a蛋白、ORF8蛋白、包膜蛋白(E)、ORF6蛋白、ORF7b蛋白或ORF10蛋白结合。在一些实施方案中,药物组合物可与针对SARS刺突蛋白的抗体共同施用。在一些实施方案中,包含一种或多种编码由串构建体编码的多肽的多核苷酸的药物组合物可在包含上文所描述的另一疫苗的治疗方案之前、之后或同时施用。

[1521] 在一些方面,由串构建体编码的,尤其包含SARS COV-2核衣壳蛋白表位的多肽被设计来加强针对病毒的免疫原性和免疫记忆。当前正在试验的某些疫苗包含针对病毒刺突蛋白的疫苗,所述疫苗可能赋予免疫原性反应,但似乎并不引发或促进T细胞反应。在一些实施方案中,包含串构建体或由本文所述的串构建体编码的多肽的疫苗可引发或促进T细胞反应和/或引发或促进持久的免疫记忆。在一些实施方案中,针对SARS CoV-2的疫苗可伴随着本文所述的一种或多种串疫苗组合物,例如,作为施用方案的一部分,诸如以用于初免后的加强。在一些实施方案中,针对SARS CoV-2的疫苗可以是基于mRNA的疫苗、基于病毒载体的疫苗(例如,复制型和/或非复制型)、基于DNA的疫苗、基于蛋白质的疫苗(例如,蛋白质亚基和/或病毒样颗粒)和/或基于灭活/减毒病毒的疫苗。在一些实施方案中,此类疫苗针对刺突蛋白或其免疫原性片段。在一些实施方案中,此类SARS CoV-2疫苗可以是或包含针对SARs-CoV-2的基于mRNA的疫苗,例如,在一些实施方案中,由Moderna开发的编码SARS-CoV-2刺突蛋白的预融合稳定形式的基于mRNA的疫苗(mRNA-1273)。在一些实施方案中,此类SARS CoV-2疫苗可以是或包含针对SARS-CoV-2的基于病毒载体的疫苗,例如,在一些实施方案中,由AstraZeneca开发的由作为腺病毒的弱化版本的病毒(例如ChAdOx1)制备且编码SARS CoV-2刺突蛋白的基于腺病毒疫苗载体的疫苗(AZD1222)。

[1522] 包含串构建体或由串构建体编码的多肽的药物组合物

[1523] 在一个方面,可向患者单独施用或与其他药物或疫苗组合施用包含串疫苗的药物组合物。

[1524] 在一些实施方案中,可在初始施用针对SARS CoV-2病毒感染的另一疫苗或药物之前、同时或之后施用包含串疫苗的药物组合物。

[1525] 在一些实施方案中,可在施用针对SARS CoV-2病毒感染的另一疫苗或药物之前7天、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、14周、16周、18周或20周或更长时间施用包含串疫苗的药物组合物。包含串疫苗的药物组合物可防治性地施用,或作为预防性疫苗施用,类似于例如在每年流感季节开始时的流感疫苗。

[1526] 在一些实施方案中,可在施用针对2019SARS CoV-2病毒感染的疫苗或药物之后7天、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、14周、16周、18周或20周或更长时间施用包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可在另一2019SARS-CoV-2疫苗疗法之后3个月施用包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可在另一2019SARS-CoV-2疫苗疗法之后6个月施用包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可在另一2019SARS-CoV-2疫苗疗法之后8个月施用包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可在另一2019SARS-CoV-2疫苗疗法之后9个月施用包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可在另一SARS-CoV-2疫苗疗法之后10个月施用包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可在另一2019SARS-CoV-2疫苗疗法之后12个月施用包含串疫苗的药物组合物。

[1527] 在一些实施方案中,可每2天、7天、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、12周或更长时间施用一次包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可每20天、21天、22

天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或更长时间施用一次包含串疫苗(例如,如本文所述的)的药物组合物。在一些实施方案中,可每3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间施用一次包含串疫苗(例如,如本文所述的)的药物组合物。在一些实施方案中,可向受试者施用至少两个剂量的包含串疫苗(例如,如本文所述的)的药物组合物,并且可以20天的间隔施用至少两个剂量的包含串疫苗的药物组合物。在一些实施方案中,可以21天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可以22天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可以23天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可以24天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可以25天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可以26天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可以27天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可以28天的间隔施用两个此类剂量。在一些实施方案中,可在包含更频繁给药的初免剂量的初始期之后每6个月施用一次或每8个月施用一次或每12个月施用一次包含串疫苗的药物组合物作为加强(或维持)。在一些实施方案中,初免剂量可包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个剂量。

[1528] 在一些实施方案中,可以每人每剂量1-1000微克之间的剂量使用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量1-600微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量1-500微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量1-400微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量1-300微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量1-200微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量10-300微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量10-200微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量10-100微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量10微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量20微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量30微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量40微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量50微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量60微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量70微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量80微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量90微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量100微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量120微克的剂量施用串疫苗组合物。在一些实施方案中,可以每人每剂量150微克的剂量施用串疫苗组合物。

[1529] 在一些实施方案中,其中串疫苗组合物(例如,如本文所述的)与BNT RNA疫苗组合物,例如包含编码病毒刺突蛋白(例如SARS CoV-2S蛋白或其免疫原性片段(例如RBD))的RNA(例如mRNA)的组合物组合施用,在一些实施方案中,所述BNT RNA疫苗组合物可封装在脂质纳米颗粒中,此类BNT RNA疫苗组合物可以0.1微克至100微克、1至60微克、3至50微克、3-30微克或10-30微克范围内的剂量施用。在一些实施方案中,此类BNT RNA疫苗组合物可以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30微克或更多的剂量施用。在一些实施方案中,BNT RNA疫苗包含编码SARS CoV-2S蛋白的RNA(例如mRNA)构建体,其可具有表示为$m_2^{7,3'-O}$Gppp($m_1^{2'-O}$)ApG)-hAg-Kozak-S1S2-PP-FI-A30L70的结构。

[1530] 在一些实施方案中,待与串疫苗组合物(例如,如本文所述的)组合施用的BNT RNA疫苗组合物(例如,如本文所述的)可包含初始剂量,例如初免剂量;以及追踪剂量,例如加强剂量。在一些实施方案中,以至少20天的间隔施用初免剂量和加强剂量。在一些实施方案中,可以21天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物剂量。在一些实施方案中,可以22天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物剂量。在一些实施方案中,可以23天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物剂量。在一些实施方案中,可以24天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物。在一些实施方案中,可以25天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物剂量。在一些实施方案中,可以26天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物剂量。在一些实施方案中,可以27天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物剂量。在一些实施方案中,可以28天的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物剂量。在一些实施方案中,可以长于28天,例如包括例如每1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间的间隔施用此类BNT RNA疫苗组合物。

[1531] 在一些实施方案中,待与串疫苗组合物(例如,如本文所述的)组合施用的BNT RNA疫苗组合物(例如,如本文所述的)可包含编码病毒刺突蛋白(例如SARS CoV-2S蛋白或其免疫原性片段(例如RBD))的修饰RNA,其中一个或多个尿苷核苷酸残基被修饰的尿苷核苷酸(例如1-甲基假尿苷)置换。在一些实施方案中,结构的至少10%,、或至少20%、或至少30%、或至少40%、或至少50%、或至少60%或至少70%、或至少80%或至少90%的U核苷酸被修饰的尿苷核苷酸(例如1-甲基假尿苷)置换。在一些实施方案中,结构的100%的U核苷酸被修饰的尿苷核苷酸(例如1-甲基假尿苷)置换。

[1532] 在一些实施方案中,包含编码刺突蛋白的核苷酸序列的疫苗可与包含串构建体的RNA疫苗共同施用。在一些实施方案中,施用包含编码刺突蛋白疫苗的核苷酸序列的疫苗作为初始剂量,接着施用包含有包含编码来自2种或更多种病毒蛋白的2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个表位的序列的串构建体的RNA疫苗作为追踪剂量、维持剂量、第二剂量、第三剂量或作为一个或多个加强剂量。在一些实施方案中,施用包含编码刺突蛋白的核苷酸序列的疫苗作为初始剂量,接着施用包含有包含编码来自2种或更多种病毒蛋白的2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个表位的序列的串构建体的RNA疫苗作为追踪剂量、维持剂量、第二剂量、第三剂量或作为一个或多个加强剂量。在一些实施方案中,向受试者施用包含有包含编码来自2种或更多种病毒蛋白的2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个表位的序列的串构建体的RNA疫苗作为初始剂量,接着施用包含编码刺突蛋白的核苷酸序列的疫苗作为追踪剂量、维持剂量、第二剂量、第三剂量或作为一个或多个加强剂量。

[1533] 在一些实施方案中,包含串构建体的药物组合物可包含共同配制疫苗。在一些实施方案中,共同配制疫苗组合物可包含第一浓度的第一串疫苗和第二浓度的第二串疫苗以及第三浓度的第三串疫苗等等。在一些实施方案中,第一串疫苗可包含有包含编码刺突蛋白的核苷酸序列的疫苗。

[1534] 在一些实施方案中,共同配制组合物可包含第一多核苷酸组合物,其包含编码刺突蛋白或其片段的核苷酸疫苗。在一些实施方案中,共制剂可包含第一核苷酸序列,其具有如上文所描述的结构$m_2^{7,3'-0}$Gpp p($m_1^{2'-0}$)ApG)-hAg-Kozak-S1S2-PP-FI-A30L70。在一些实施方案中,共制剂可包含有包含RS C5、RS C6、RS C7和RS C8或其组合的第二组合物。在一些实施方案中,共制剂可包含有包含RS C1、RS C2、RS C3和RS C4或其组合的第二组合物。

在一些实施方案中,具有结构$m_2^{7,3'-O}$Gppp($m_1^{2'-O}$)ApG)-hAg-Kozak-S1S2-PP-FI-A30L70的第一核苷酸序列和具有RS C1、RS C2、RS C3、RS C4、RS C5、RS C6、RS C7或RS C8的第二核苷酸序列可以20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1或1:1的比率存在。在一些实施方案中,共制剂可包含有包含RS C1、RS C2、RS C3和RS C4或其组合的第二组合物。在一些实施方案中,具有结构$m_2^{7,3'-O}$Gppp($m_1^{2'-O}$)ApG)-hAg-Kozak-S1S2-PP-FI-A30L70的第一核苷酸序列和具有RS C1、RS C2、RS C3、RS C4、RS C5、RS C6、RS C7或RS C8的第二核苷酸序列可以1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9、9:8、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19或1:20的比率存在。

[1535] 在一些实施方案中,本文所述的多核苷酸(例如,编码病毒刺突蛋白的多核苷酸和/或编码肽(例如,包含如本文所述的表位序列)的多核苷酸)可封装在脂质纳米颗粒中。在一些实施方案中,此类脂质纳米颗粒可包含一种或多种阳离子或可离子化脂质。在一些实施方案中,此类脂质纳米颗粒可任选地包含中性脂质(例如,磷脂和/或固醇,例如胆固醇),和/或聚合物缀合脂质,诸如PEG化脂质。

[1536] 在一些实施方案中,可离体产生包含受试者特异性T细胞的药物组合物,其中受试者特异性T细胞群可对表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16中的表位中的至少一个,或本说明书中公开的与病毒抗原相对应的任何抗原具有反应性。在一个实施方案中,可将来自受试者的PBMC分离(例如,从白细胞单采术样品中),并且在表(表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16)中的任一个中公开的一个或多个表位的存在下孵育。在一些实施方案中,抗原可基于受试者中存在的MHC肽来选择,使得基于表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表15或表16中所公开的肽:MHC对,抗原肽与MHC的组合具有高亲和力和呈递预测得分。

[1537] 在一些实施方案中,药物组合物包含:(i)包含选自以下的表位序列的肽:NYNYLYRLF;KWPWYIWLGF;QYIKWPWYI;LPFNDGVYF;QPTESIVRF;IPFAMQMAY;YLQPRTFLL;和/或RLQSLQTYV;(ii)编码肽的多核苷酸;(iii)T细胞受体(TCR)或包含TCR的T细胞,其中TCR结合与对应MHC I类或II类分子复合的表位序列;(iv)包含(i)或(ii)的抗原呈递细胞;或(v)抗体或包含抗体的B细胞,其中抗体与表位序列结合。

[1538] 在一些实施方案中,可离体产生包含T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含NYNYLYRLF或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-A*2402编码的MHC蛋白。在一些实施方案中,可离体产生包含受试者特异性T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含KYIKWPWYI或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-A*2402编码的MHC蛋白。在一些实施方案中,可离体产生包含受试者特异性T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含KWPWYIWLGF或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-A*2402编码的MHC蛋白。在一些实施

方案中,可离体产生包含受试者特异性T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含QYIKWPWYI或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-A*2402编码的MHC蛋白。

[1539] 在一些实施方案中,可离体产生包含T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含LPFNDGVYF或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-B*3501编码的MHC蛋白。在一些实施方案中,可离体产生包含T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含QPTESIVRF或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-B*3501编码的MHC蛋白。在一些实施方案中,可离体产生包含T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含IPFAMQMAY或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-B*3501编码的MHC蛋白。

[1540] 在一些实施方案中,可离体产生包含T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含YLQPRTFLL或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-A*0201编码的MHC蛋白。在一些实施方案中,可离体产生包含T细胞的药物组合物,其中T细胞可对包含RLQSLQTYV或由其组成的表位序列具有反应性,其中在一些实施方案中,受试者表达由HLA-A*0201编码的MHC蛋白。

[1541] 在一些实施方案中,可将串疫苗配制为通过注射以水溶液形式向受试者全身性地递送。串疫苗可包含一种或多种多核苷酸,诸如RNA,诸如mRNA。在一些实施方案中,mRNA可与一种或多种脂质缔合。在一些实施方案中,可将串疫苗共同配制为包含一个或多个串、一种或多种刺突mRNA疫苗和一个或多个包含覆盖一种或多种其他病毒蛋白、ORF1ab、核衣壳、膜蛋白或其组合的表位序列的串。在一些实施方案中,疫苗被配制用于全身性注射,诸如肌内、皮下、静脉内、眼内。

[1542] 在一些实施方案中,使串mRNA与包括抗原呈递细胞和T细胞的细胞群接触。在一些实施方案中,串mRNA在细胞,诸如APC中电穿孔。在一些实施方案中,如本申请中其他地方所描述产生T细胞,所述T细胞用表达一个或多个串的APC致敏。

[1543] 在一些实施方案中,药物组合物包含CorVac 2.0串,例如RS-C7(C7)。在一些实施方案中,C7串mRNA封装在单一mRNA-LNP制剂中的脂质纳米颗粒(LNP)中。在一些实施方案中,药物组合物包含脂质纳米颗粒制剂,所述脂质纳米颗粒制剂包含C7串mRNA和封装一种、两种、三种或四种或更多种其他CorVac 2.0串mRNA(诸如RS-C5(C5)串、RS-C6(C6)串和RS-C8(C8)串)的一种或多种其他LNP。在一些实施方案中,药物组合物包含脂质纳米颗粒制剂,所述脂质纳米颗粒制剂包含C7串mRNA和一种或多种各自封装不同的串mRNA(例如CorVac 2.0串)的其他LNP制剂。在一个实施方案中,药物组合物包含不同LNP的混合物,所述不同LNP包含一种、两种、三种或四种其他CorVac 2.0串mRNA,诸如LNP制剂中的C5串、LNP制剂中的C6串或单独LNP制剂中的C8串。在一些实施方案中,LNP以相对于彼此的特定比率混合。在一些实施方案中,C7串-LNP和另一串mRNA LNP可以1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,LNP以相对于

彼此的特定比率混合。在一些实施方案中,C7串-LNP和另一串mRNA LNP以1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19或1:20的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,C7串-LNP和另一串mRNA LNP以1:25、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90或1:100的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,C7串-LNP和另一串mRNA LNP以1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9或1:1的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,C7串-LNP和另一串mRNA LNP以1:0.01、1:0.02、1:0.03、1:0.04、1:0.05、1:0.06、1:0.07、1:0.08、1:0.09的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,药物组合物包含配制在单一LNP中的第一CorVac 2.0串mRNA和第二、第三和/或第四CorVac 2.0串mRNA。在一些实施方案中,药物组合物包含单一LNP,所述LNP包含一个或多个不同的CorVac2.0mRNA串,其中的一个为C7串。

[1544] 在一些实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:包含来自ORF1ab的表位序列的序列、包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列,其中每个表位可属于相同或不同的病原体(例如病毒);以及(ii)编码病毒的刺突蛋白或其免疫原性片段(例如受体结合结构域)或其变体的重组多核苷酸。在一些实施方案中,病毒的刺突蛋白为2019SARS-CoV 2刺突蛋白(SARS-CoV-2S蛋白)或其变体或片段。

[1545] 在一些实施方案中,重组多核苷酸编码下文所示的SARS-CoV-2S蛋白SEQ ID NO:Spike_p。MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQL PPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT(SEQ ID NO:Spike_p)

[1546] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸编码病毒的刺突蛋白或其免疫原性片段(例如受体结合结构域),或包含增加刺突蛋白表达和/或预融合构象的稳定性的一个或多个突变(例如插入、取代或缺失)的其变体。在一些实施方案中,病毒的刺突蛋白为2019SARS-CoV 2刺突蛋白(SARS-CoV-2S蛋白)或其变体或片段。在一些实施方案中,全长刺

突(S)蛋白以使典型的预融合构象稳定的方式进行修饰。使预融合构象稳定的某些突变是本领域中已知的,例如,如WO 2021243122A2;Hsieh,Ching-Lin等人(“Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2spikes”,Science 369.6510(2020):1501-1505);WO2022/067010A1;WO2018081318A1;WO2021163365A1;以及WO2021213924A1中所公开的,各参考文献的内容以引用的方式整体并入本文。在一些实施方案中,可通过引入一个或多个脯氨酸突变来稳定SARS-CoV-2S蛋白。在一些实施方案中,病毒的刺突蛋白(例如,在一些实施方案中为SARS-CoV-2S蛋白)在与SEQ ID NO:Spike_p的残基986和/或987相对应的位置处包含脯氨酸取代。在一些实施方案中,病毒的刺突蛋白(例如,在一些实施方案中为SARS-CoV-2S蛋白)在与SEQ ID NO:Spike_p的残基817、892、899和942中的一个或多个相对应的位置处包含脯氨酸取代。在一些实施方案中,病毒的刺突蛋白(例如,在一些实施方案中为SARS-CoV-2S蛋白)在与SEQ ID NO:Spike_p的残基817、892、899和942中的每一个相对应的位置处均包含脯氨酸取代。在一些实施方案中,病毒的刺突蛋白(例如,SARS-CoV-2S蛋白)在与SARS-CoV-2S蛋白SEQ ID NO:Spike_p的残基817、892、899、942、986和987中的每一个相对应的位置处均包含脯氨酸取代。

[1547] 在一些实施方案中,(ii)中的重组多核苷酸编码病毒的刺突蛋白,所述蛋白在弗林蛋白酶裂解位点中包含一个或多个突变。在一些实施方案中,病毒的刺突蛋白为2019SARS-CoV 2刺突蛋白(SARS-CoV-2S蛋白)或其变体或片段(例如,在一些实施方案中,刺突蛋白在与SEQ ID NO:Spike_p的残基682-685相对应的位置处包含突变)。在一些实施方案中,弗林蛋白酶裂解位点中的突变防止由弗林蛋白酶(例如,人弗林蛋白酶)造成裂解。在一些实施方案中,本文所述的所编码的SARS-CoV-2S蛋白包含WO2021163365或WO2021243122中公开的弗林蛋白酶突变(例如,GSAS突变),这两份专利的内容以引用的方式整体并入本文。

[1548] 在一些实施方案中,重组多核苷酸(ii)编码病毒的受体结合结构域(RBD)(例如,2019SARS-CoV 2刺突蛋白RBD)或其变体或片段。在一些实施方案中,重组多核苷酸(ii)多肽包含对应于RBD的序列,并且还包含三聚化结构域(例如,如本文所公开的三聚化结构域,诸如纤维蛋白(fibritin)结构域)。在一些实施方案中,RBD包含信号传导结构域(例如,如本文所公开的信号传导结构域)。在一些实施方案中,RBD包含跨膜结构域(例如,如本文所公开的跨膜结构域)。在一些实施方案中,RBD包含信号传导结构域和三聚化结构域。在一些实施方案中,RBD包含信号传导结构域、三聚化结构域和跨膜结构域。在一些实施方案中,所编码的多肽包含有包含两个受体结合结构域的序列。在一些实施方案中,所编码的多肽包含在氨基酸链中串联的两个受体结合结构域,例如,如Dai,Lianpan等人“A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19,MERS,and SARS”,Cell182.3(2020):722-733中所公开的,该文献的内容以引用的方式整体并入本文。在一些实施方案中,RBD中的每一个具有相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,串联的RBD中的每一个具有不同的氨基酸序列(例如,在一些实施方案中,两个RBD可各自独立地包含作为不同SARS-CoV-2毒株或变体的特征的一个或多个突变)。

[1549] 在一些实施方案中,重组多肽(ii)编码包含作为SARS-CoV-2变体或其片段的特征的一个或多个突变的SARS-CoV-2S蛋白。在一些实施方案中,SARS-COV-2变体是指所关注变体(例如,新鉴定的所关注变体,例如在相关司法管辖区中鉴定的新鉴定的所关注变体)。在

一些实施方案中,SARS-CoV-2变体是指在相关司法管辖区中普遍存在和/或迅速传播的变体。可基于公开可用的数据(例如,GISAID倡议数据库:https://www.gisaid.org中提供的数据),和/或世界卫生组织WHO提供的(例如,如https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants上所提供的)数据鉴定此类变体。在一些实施方案中,SARS-CoV-2变体是指本文所公开的变体,例如表A中列出的变体。在一些实施方案中,SARS-CoV-2变体是指奥密克戎变体,例如表C中列出的BA.1、BA.2、BA.12.1或BA.4/5变体。

[1550] 表C:示例性奥密克戎变体

[1551]

变体	描述
BA.1	A67V、Δ69-70、T95I、G142D、Δ143-145、Δ211、L212I、ins214EPE、G339D、S371L、S373P、S375F、K417N、N440K、G446S、S477N,T478K、E484A、Q493R、G496S、Q498R、N501Y、Y505H、T547K、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、N856K、Q954H、N969K 和 L981F
BA.2	T19I、Δ24-26、A27S、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、S477N、T478K、E484A、Q493R、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H 和 N969K
BA.2.12.1	T19I、Δ24-26、A27S、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、L452Q、S477N、T478K、E484A、Q493R、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、S704L、N764K、D796Y、Q954H、N969K
BA.4/BA.5:	T19I、Δ24-26、A27S、Δ69/70、G142D、V213G、G339D、S371F、 S373P、S375F、T376A、D405N、K417N、N440K、L452R、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H 和 N969K

[1552]

BA 2.75:	T19I、Δ24-26、A27S、G142D、K147E、W152R、F157L、I210V、V213G、G257S、G339H、N354D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、Q498R、N501Y、Y505H D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H 和 N969K

[1553] 在一些实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含(i)编码包含以下中的至少两者的多肽的重组多核苷酸:(a)包含来自ORF1ab的表位序列的序列,包含来自膜糖蛋白(M)的表位序列的序列以及包含来自核衣壳磷蛋白(N)的表位序列的序列;以及(ii)编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段的重组多核苷酸;其中(ii)重组多核苷酸编码2019SARS-CoV 2刺突蛋白或其变体或片段;其中(i):(ii)的比率(例如,质量比)大于20:1

或小于1:20。当用于描述组合物中或向受试者施用的两种或更多种RNA的相对量时,本文所公开的比率是指组合物中或向受试者施用的一种RNA相对于相同组合物中或向相同受试者施用的一种或多种另外的RNA的量。在一些实施方案中,比率是指质量比(例如,组合物中或向受试者施用的一种RNA的质量相对于相同组合物中或向相同受试者施用的一种或多种RNA的质量)。在一些实施方案中,比率是指摩尔比(例如,组合物中或向受试者施用的一种RNA的摩尔数相对于相同组合物中或向相同受试者施用的一种或多种RNA的摩尔数)。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸和(ii)中的重组多核苷酸是mRNA。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸和(ii)中的重组多核苷酸封装在单独的LNP中。在一些实施方案中,(i)中的重组多核苷酸和(ii)中的重组多核苷酸封装在相同的LNP中。在一些实施方案中,包含重组多核苷酸(i)的LNP和包含重组多核苷酸(ii)的LNP以20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19或1:20的比率(例如,质量比)存在。

[1554] 在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种LNP,至少一种LNP包含CorVac 2.0串mRNA,并且至少一种LNP包含BNT162b2串mRNA。在一些实施方案中,药物组合物包含封装于LNP中的C7串mRNA和封装于LNP中的BNT162b2串mRNA。在一些实施方案中,药物组合物包含配制于单一LNP中的CorVac 2.0串mRNA和BNT162b2串mRNA。在一些实施方案中,药物组合物包含封装于第一LNP制剂中的CorVac 2.0串mRNA,例如C7串mRNA,和封装于第二LNP中的BNT162b2串mRNA,其中两种LNP混合于药物组合物中,以相对于彼此的一定比率存在。在一些实施方案中,CorVac2.0串mRNA-LNP和BNT162b2串mRNA-LNP以1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、1:9.5、1:8.5、1:7.5、1:6.5、1:5.5、1:4.5、1:3.5、1:2.5、1:1.5、2.5:1、3.5:1、4.5:1、5.5:1、6.5:1、7.5:1、8.5:1、9.5:1、2:9、2:8、2:7、2:6、2:5、2:4、2:3、3:2、4:2、5:2、6:2、7:2、8:2、9:2、3:8、3:7、3:5、3:4、4:3、5:3、7:3、8:3、4:9、4:7、4:5、5:4、7:4、9:4、5:9、5:8、5:7、5:6、6:5、7:5、8:5、9:5、6:7、7:6、7:8、8:7、8:9或9:8的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,CorVac 2.0串mRNA-LNP和BNT162b2串mRNA-LNP以1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19或1:20的比率(例如,质量比)混合。在一些实施方案中,CorVac 2.0串mRNA-LNP和BNT162b2串mRNA-LNP以1:25、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90或1:100的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,CorVac 2.0串mRNA-LNP和BNT162b2串mRNA-LNP以1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9或1:1的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,CorVac 2.0串mRNA-LNP和BNT162b2串mRNA-LNP以1:0.01、1:0.02、1:0.03、1:0.04、1:0.05、1:0.06、1:0.07、1:0.08、1:0.09的比率(例如,质量比)混合于药物组合物中。在一些实施方案中,不同的mRNA串配制于不同的LNP组合物中,并且分开施用。在一些实施方案中,各mRNA LNP储存在单独的小瓶中,并且在分开的时间以5-30分钟、或1小时、或2小时、或4小时、或6小时、或8小时、或12小时、或16小时、或20小时、或24小时、或36小时、或48小时、或72小时、或96小时或更长时间的时间间隔施用。在一些实施方案中,各mRNA LNP储存在单独的小瓶中,并且在分开的时间以5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天或30天的时间间隔施用。在一些实施方案

中,各mRNA LNP在分开的时间以在1个月与3个月之间、1个月与6个月之间、2个月与6个月之间、1个月与1年之间的时间间隔施用。

[1555] 在一些实施方案中,在受试者的一个臂中施用包含第一LNP的第一药物组合物,所述第一LNP包含第一串mRNA,例如BNT162b2mRNA,并且以5-30分钟、或1小时、或2小时、或4小时、或6小时、或8小时、或12小时、或16小时、或20小时、或24小时、或36小时、或48小时、或72小时、或96小时或更长时间的间隔,在受试者的另一臂中施用包含第二LNP的第二药物组合物,所述第二LNP包含第二串mRNA,例如CorVac 2.0mRNA。

[1556] 在一些实施方案中,在施用之前将包含一种、两种或更多种LNP组合物(各自封装不同的mRNA串)的两种或更多种药物组合物在患者床边混合。可在小瓶标签中、含有小瓶的试剂盒上或试剂盒中提供的说明书中充分提供混合说明。在一些实施方案中,混合以给定比率进行。在一些实施方案中,在药物组合物中提供LNP,使得以1:1的比率混合药物组合物产生将以适用于施用的所需比率存在的相应LNP组合物。

[1557] 在一些实施方案中,取决于年龄、健康状况、性别、病史、与疾病倾向和结果相关的种族特点等,可向选定的患者组施用包含刺突mRNA疫苗或串疫苗或串疫苗与其他治疗剂的组合的任何疫苗组合物。在一些实施方案中,可基于年龄、健康状况、性别、病史、与疾病倾向和结果相关的种族特点等将患者群体分类为高风险。仅当患者群体已被分类为高风险时,才可向患者群体施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。相反,仅当患者群体已被分类为低风险时,才可向患者群体施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于19-55岁的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于12-65岁的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于12-35岁的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于19-35岁的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于35-55岁的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于40-65岁的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于65-85岁的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于12岁或更年轻的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于10岁或更年轻的患者。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于青少年群体(例如,大约12岁至大约17岁的受试者)。在一些实施方案中,单独或组合的疫苗组合物可用于小儿群体。在各种实施方案中,小儿群体包括18岁以下的受试者,例如5至小于18岁、12至小于18岁、16至小于18岁、12至小于16岁或5至小于12岁,或由其组成。在各种实施方案中,小儿群体包括5岁以下的受试者,例如2至小于5岁、12至小于24个月、7至小于12个月或小于6个月,或由其组成。

[1558] 在一些实施方案中,可向患有一种或多种合并症(诸如慢性疾病,例如癌症、糖尿病、肾病或CFTR)的患者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可不向患有一种或多种合并症(诸如慢性疾病)的患者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向受试者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂,所述受试者的职业和/或环境暴露可能显著增加其感染SARS-CoV-2的风险(包括例如但不限于大众运输、犯人、杂货店工人、长期护理机构的居民、屠夫或其他肉类处理工人、健康护理工人和/或急救人员,例如紧急救援人员)。在一些实施方案中,可向健康护理工人和/或急救人员,例如紧急救援人员施用包含串疫苗或串疫苗与

第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向具有吸烟或吸电子烟史(例如,在6个月、12个月或更长时间内,包括长期吸烟或吸电子烟史)的那些受试者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向已确定更易患SARS CoV-2感染的某些族群施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向具有已经确定更易患SARS CoV-2感染的血型的某些群体施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向免疫功能受损的受试者(例如,患有HIV/AIDS的那些受试者;患有年龄相关性免疫力下降、免疫衰老、多因素免疫缺陷的那些受试者,或患有年龄相关性免疫缺陷的年长者或老年人;正在服用某些免疫抑制药物的癌症和移植患者;自身免疫性疾病或预期需要免疫抑制疗法(例如3个月内、6个月内或更长时间)的其他生理学疾患;以及患有影响免疫系统的遗传性疾病(例如,先天性无γ球蛋白血症、先天性IgA缺乏症)的那些受试者)施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向患有传染病的那些受试者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。例如,在一些实施方案中,可向感染人免疫缺陷病毒(HIV)和/或肝炎病毒(例如,HBV、HCV)的那些受试者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向患有潜在医学疾患的那些受试者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。此类潜在医学疾患的实例可包括但不限于:高血压、心血管疾病、糖尿病、慢性呼吸道疾病(例如,慢性肺病、哮喘等)、癌症和其他慢性疾病,诸如狼疮、类风湿性关节炎、慢性肝病、慢性肾病(例如,3期或更晚期,诸如在一些实施方案中以小于60mL/min/1.73m2的肾小球滤过率(GFR)为特征)。在一些实施方案中,可向超重或肥胖受试者(例如,尤其包括身体质量指数(BMI)高于约30kg/m2的那些受试者)施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,可向先前诊断患有COVID-19或当前或先前有SARS CoV-2感染的迹象(例如,基于血清学或鼻拭子)的受试者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。

[1559] 在一些实施方案中,可向患有B细胞免疫缺陷的受试者施用包含串疫苗或串疫苗与第二治疗剂的组合的治疗剂。在一些实施方案中,受试者对抗原产生抗体反应的能力降低。

[1560] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者对疫苗接种产生抗体反应的能力降低。在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者产生抗刺突蛋白抗体反应的能力降低。在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者可产生T细胞反应或产生T细胞反应的能力不降低。

[1561] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者是器官移植接受者。在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者在施用药物组合物之后少于1年、少于6个月或少于3个月接受器官移植。在一些实施方案中,预期患有B细胞免疫缺陷的受试者在施用药物组合物之前少于1年、少于6个月或少于3个月接受器官移植。

[1562] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者患有癌症。在一些实施方案中,其中癌症为B细胞癌。在一些实施方案中,其中B细胞癌为B细胞淋巴瘤或B细胞白血病。

[1563] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者患有自身免疫性疾病或疾患。在一些实施方案中,自身免疫性疾病或疾患为艾迪生病、抗NMDA受体脑炎、抗合成酶综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性贫血、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性胰腺炎、白塞病、大

疱性皮肤病症、乳糜泻-口炎性腹泻(谷蛋白敏感性肠病)、慢性疲劳综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变、慢性淋巴细胞性白血病、克罗恩病、皮肌炎、德维克氏病、幼红细胞减少症、伊文氏综合征、局灶性节段性肾小球硬化、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格雷夫斯眼病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgA介导的自身免疫性疾病、IgG4相关性疾病、炎症性肠病、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、重症肌无力、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、眼球阵挛-肌阵挛综合征(OMS)、类天疱疮、天疱疮、寻常型天疱疮、恶性贫血、多肌炎、牛皮癣、纯红细胞再生障碍、反应性关节炎、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、干燥综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、血管炎(例如,抗嗜中性粒细胞细胞质抗体相关性血管炎)和白癜风。

[1564] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者并不患有先天性无γ球蛋白血症或先天性IgA缺乏症。

[1565] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者正在接受免疫抑制剂或在施用药物组合物之前少于1年、少于6个月或少于3个月接受了免疫抑制剂。在一些实施方案中,免疫抑制剂为阿巴西普(例如ORENCIA)、阿利鲁单抗、阿卡替尼、阿达木单抗、肾上腺皮质激素、阿托莫德钠、AJM300、阿地白介素、阿法赛特、阿仑单抗、阿立塞替、阿螺旋霉素盐酸盐、夫拉平度、安倍生坦(例如LETAIRIS)、氨基喜树碱、阿米莫德、阿那白滞素、安德利昔单抗、雄茸交酯(也称为IB-MS的植物药草)、阿尼鲁单抗、抗胸腺细胞Ig、阿帕替尼、阿培利司、天冬酰胺酶、阿塞西普、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、巴氟替尼、贝奈西普、巴瑞克替尼、巴利昔单抗、贝卡特林、贝戈洛单抗、贝拉西普、贝利尤单抗、贝森替尼、苯达莫司汀、苯达莫司汀(例如盐酸苯达莫司汀)、贝他卢汀-利洛托单抗、贝伐珠单抗、BIIB033、BIIB059、BIIB061、比美吉珠单抗、比美替尼、博来霉素、博纳吐单抗、BNZ-1、硼替佐米(例如VELCADE)、维汀-本妥昔单抗、苔藓抑素1、布西拉明、布帕尼西、白消安、卡那单抗、卡培他滨、卡铂、卡非佐米、卡莫司汀、西地尼布马来酸盐、西米普利单抗、沙拉莫德、赛度替尼、赛妥珠单抗(例如培戈-赛妥珠单抗)、西妥昔单抗、西达本胺、苯丁酸氮芥、CHS-131、西仑吉肽、西妥珠单抗、顺铂、克拉屈滨、克拉扎珠单抗、氯马斯汀、氯碘羟喹、皮质类固醇、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、细胞毒性化学疗法、达利珠单抗、达伐吡啶(例如AMPYRA)、培戈-达匹利珠单抗、达雷木单抗、达沙替尼、地法替尼、去纤苷、地诺单抗、地塞米松、双醋瑞因、富马酸二甲酯、迪纳西利布、富马酸地洛西美酯(例如VUMERITY)、阿霉素、阿霉素(例如盐酸阿霉素)、度伐鲁单抗、度维利塞、度妥昔珠单抗、依库珠单抗(例如SOLIRIS)、依法珠单抗、依替莫德α、EK-12(美腾法林与曲卡克肽的神经肽组合)、依来努单抗、埃罗妥珠单抗(例如EMPLICITI)、康奈菲尼、恩夫韦地(例如FUZEON)、恩替诺特、恩托普替尼、恩扎妥林、艾卡哚司他、表柔比星、依帕珠单抗、依立托伦四钠、依那西普、依托泊苷、依曲利组单抗、依维莫司、依伏替尼、非戈替尼、芬戈莫德(例如盐酸芬戈莫德)、非拉司特、氟达拉滨、氟脲嘧啶、芳妥珠单抗、呋咯地辛盐酸盐、福他替尼、加鲁色替、加特司匹、加尼妥单抗、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星、吉利单抗、格拉吉布、格拉西亚、乙酸格拉替雷、维汀-格巴妥木单抗、格来替尼、戈利木单抗(例如SIMPONI)、瓜地西他滨、氢化可的松、硫酸羟氯喹、羟基脲、替伊莫单抗、依鲁替尼、异丁司特、伊达比星、艾地苯醌、艾代拉里斯、异环磷酰胺、艾拉莫德、伊马替尼、伊美克、IMU-838、英利昔单抗、奥英妥珠单抗、干扰素α-2、干扰

素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ-1、伊匹单抗、伊洛福芬、伊沙妥昔单抗、伊斯平斯、伊他替尼、伊沙佐米、拉帕替尼、拉喹莫德、拉莫司汀、ld-氨喋呤、来氟米特、来那度胺、乐伐替尼、来曲唑(例如FEMARA)、左旋咪唑、左卡巴斯汀、硫辛酸、利瑞鲁单抗、洛那法尼、鲁昔单抗、马拉维若(例如SELZENTRY)、马赛替尼、玛弗利木单抗、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲泼尼龙、米拉组单抗、米托蒽醌、咪唑立宾、莫替诺司他、莫那利珠单抗、莫妥珠单抗、二磷酸莫替沙尼、派克莫单抗、莫罗单抗-CD3、霉菌酚酸(例如盐酸霉菌酚酸)、麦考酚酸、那美芦单抗、那他珠单抗、奈维托克、内胡利珠单抗、耐利皮啶、纽罗瓦克、尼拉帕尼、纳武单抗、奥巴克拉甲磺酸盐、奥妥珠单抗、奥利默森钠、奥瑞利珠单抗、奥法木单抗、奥洛珠单抗、奥匹努单抗、奥普瑞白介素、奥希替尼、奥昔组单抗、奥沙利铂、奥卡西平、奥扎莫德、紫杉醇、帕克替尼、帕利夫明、帕比司他、帕唑帕尼、培菲替尼、聚乙二醇非格司亭(例如NEULASTA)、聚乙二醇干扰素β-1a、培那西普(peg stnf-ri)、派姆单抗、培美曲塞、苯可美定、喷司他丁、哌立福新、培迪司他、培西达替尼、吡铂、匹地利珠单抗、匹瓦奈克、匹杉琼、培乐耐瓦、乙酸普洛瓦姆、维泊妥珠单抗、泊马度胺、帕纳替尼、波内西莫德、强的松/泼尼松龙、吡咯酰胺、R-411、依库珠单抗-cwvz(例如ULTOMIRIS)、重组IL-12、瑞拉利单抗、rhigf-1、rhigm22、瑞格色替、利纳西普、利托那韦(例如NORVIR)、利妥昔单抗、鲁索替尼、SAR442168/PRN2246、沙利鲁单抗、苏金单抗、司美替尼、辛伐他汀、信迪利单抗、西利珠单抗、西尼莫德(例如MAYZENT)、西罗莫司(雷帕霉素)、西鲁库单抗、司曲替尼、索尼德吉、索拉非尼、乙酸索曲妥林、舒尼替尼、sunphenon表没食子儿茶素没食子酸酯、他贝芦单抗、他克莫司(例如无水他克莫司)、甲磺酸他波司他、塔妥珠单抗、坦螺旋霉素、替加氟/吉美嘧啶/奥替拉西、替莫唑胺、坦罗莫司、泰那利塞、特拉美普洛尔、特立氟胺、沙利度胺、噻拉宾、噻替哌、替吡法尼、替拉鲁替尼、替雷利珠单抗、替沃扎尼、托珠单抗、托法替尼、TR-14035、曲利组单抗、曲美木单抗、曲奥舒凡、乌妥昔单抗、乌帕利斯、乌帕替尼、乌瑞芦单抗、乌司奴单抗、伐立鲁单抗、伐利组单抗、维多珠单抗、维利帕尼、维妥组单抗、维奈托克、长春花碱、长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、维西珠单抗、维莫德吉、维妥色替、伏立康唑(例如VFEND)、伏立诺他、沃沙洛星、ziv-阿柏西普或其任何组合。在一些实施方案中,免疫抑制剂为2B3-201、3PRGD2、4SC-202、506U78、6,8-双(苄硫基)辛酸、68Ga-BNOTA-PRGD2、852A、89Zr-DFO-CZP、ABBV-257、ABL001、ABP 501、ABP 710、ABP 798、ABT-122、ABT-199、ABT-263、ABT-348、ABT-494、ABT-555、ABT-874、ABX-1431HCl、ACP-196、ACP-319、ACT-128800、ACY-1215、AD 452、Ad-P53、ADCT-301、ADCT-402、ADL5859、ADS-5102、AFX-2、AGEN1884、AGEN2034、AGS67E、AIN457、AK106-001616、ALD518、ALKS 8700、ALT-803、ALT-803、ALX-0061、ALXN1007、ALXN6000、AMD3100、AMG 108、AMG 319、AMG 357、AMG 570、AMG 592、AMG 714、AMG 719、AMG 827、AMP-110、AP1903、APLA12、APO866、APX005M、AQ4N、AR-42、ARN-6039、ARQ531、ARRY-371797、ARRY-382、ARRY-438162、ART-I02、ART621、ASK8007、ASN002、ASP015K、ASP1707、ASP2408、ASP2409、ASP5094、AT-101、AT7519M、AT9283、ATA188、ATN-103、ATX-MS-1467、AVL-292、AVP-923、AZD4573、AZD5672、AZD5991、AZD6244、AZD6738、AZD9056、AZD9150、AZD9567、AZD9668、B-701、BAF312、BAY1830839、BBI608、BCD-054、BCD-055、BCD-063、BCD-089、BCD-100、BCD-132、BCD-145、BEZ235、BG00012、BG9924、BGB-3111、BGB-A333、BGG492、BHT-3009、BI 655064、BI 695500、BI 695501、BI 836826、BI-1206、BIBR 796 BS、BIIB017、BIIB023、BIIB057、BIIB061、BIIL284 BS、BLZ945、BMMNC、BMN 673、BMS-247550、BMS-582949、BMS-817399、BMS-936558、BMS-

936564、BMS-945429、BMS-986104、BMS-986142、BMS-986156、BMS-986195、BMS-986205、BMS-986213、BMS-986226、BMS-986251、BNC105P、BOW015、BP1001、BT061、BTT-1023、C105、CAL-101、CAM-3001、CAT-8015、CB-839、CBL0137、CC-1088、CC-115、CC-122、CC-292、CC100、CCI-779、CCX 354-C、CDKI AT7519、CDP323、CDP6038、CDP870、CDX-1127、CDX-301、CE-224535、CF101、CFZ533、CGP 77116、CH-1504、CH-4051、CHR-5154、CHS-0214、CK-2017357、CLAG-M、CLR 131、CMAB008、CMP-001、CNF2024(BIIB021)、CNM-Au8、CNTO 1275、CNTO 136、CNTO 148、CNTO 6785、CP-195543、CP-461、CpG 7909、CPI-1205、CR6086、CRx-102、CS-0777、CS1002、CT-011、CT-1530、CT-P10、CV301、CX-3543、DAC-HYP、DCDT2980S、DI-B4、DPA-714 FDG、DS-3032b、DT2219ARL、DTRM-505、DTRM-555、DTRMWXHS-12、DWP422、E6011、E7449、EK-12、ELND002、ENIA11、EOC202、ETBX-011、F8IL10、FBTA05、FEDAA1106(BAY85-8101)、FGF401、FKB327、FPA008、FR104、FS118、FTY720、G100、GCS-100、GDC-0199、GDC-0853、GEH120714、GLPG0259、GLPG0634、GNbAC1、GNKG168、GP2013、GP2015、GRN163L、GS-1101、GS-5745、GS-9219、GS-9820、GS-9876、GS-9901、GSK1223249、GSK1827771、GSK2018682、GSK21110183、GSK239512、GSK2618960、GSK2831781、GSK2982772、GSK3117391、GSK3152314A、GSK3196165、GSK3358699、GSK706769、GW-1000-02、GW274150、GW406381、GW856553、GZ402668、HCD122、HE3286、HL2351、HL237、hLL1-DOX(IMMU-115)、HLX01、HM71224、HMPL-523、HSC835、HZT-501、ICP-022、IDEC-C2B8、ILV-094、IMGN529、IMMU-114、IMO-2125、INCAGN02385、INCB018424、INCB028050、INCB039110、INCB047986、INCMGA00012、INNO-406、INT131、INT230-6、INVAC-1、IPI-145、IPX056、ISF35、ISIS104838、ITF2357、JCARH125、JHL1101、JNJ 38518168、JNJ-39758979、JNJ-40346527、JNJ-63723283、JS001、JTE-051、JTX-2011、KB003、KD025、KPT-330、KW-2449、KW-2478、KX2-391、L-778123、LAG525、LAM-002A、LBEC0101、LBH589、LFB-R603、LMB-2、LX3305、LY2127399、LY2189102、LY2439821、LY3009104、LY3090106、LY3300054、LY3321367、LY3337641、M2951、M7824、M923、MBG453、MBP8298、MBS2320、MD1003、MDG013、MDV9300、MDX-1100、MDX-1342、MDX-1411、ME-401、MEDI-522、MEDI-538、MEDI-551、MEDI4920、MGA012、MGCD0103、MGD007、MIS416、MK-0873、MK-4280、MK-4827、MK-8457、MK-8808、MK0359、MK0457、MK0752、MK0782、MK0812、MK2206、MLN1202、MLTA3698A、MM-093、MN-122、MN-166、单克隆抗体M-T412、单克隆抗体单dgA-RFB4、MOR00208、MOR103、MORAb-022、MP-435、MP470、MRC375、MRG-106、MS-533、MSB11022、MSC2490484A、MT-1303、MT-3724、MTIG7192A、MTRX1011A、NBI-5788、NC-503、NI-0101、NI-071、NIS793、NKTR-214、NNC 0141-0000-0100、NNC 0151-0000-0000、NNC0109-0012、NNC0114-0000-0005、NNC0114-0006、NNC0142-0002、NNC0215-0384、NNC109-0012、NOX-A12、NT-KO-003、NU100、OMB157、OMP-313M32、ON01910 Na、ONO-2506PO、ONO-4641、ONTAK、OPB 31121、OSI-461、OTS167IV、P1446A-05、PBF-509、PBR06、PCI 32765、PCI-24781、PD 0360324、PDA001、PDR001、PF-04171327、PF-04236921、PF-04308515、PF-04629991、PF-05280586、PF-06342674、PF-06410293、PF-06438179、PF-06650833、PF-06651600、PF-06835375、PG-760564、PH-797804、PLA-695、PLX3397、PLX5622、POL6326、PRO131921、PRO283698、PRTX-100、PS-341、PTL201、R(+)XK469、R788、RAD001、RC18、REGN1979、REGN3767、REGN2810、REGN4659、RFT5-SMPT-dgA、RG2077、RGB-03、RGI-2001、RHB-104、RNS60、RO5045337、RO7123520、Rob 803、RPC1063、RWJ-445380、S 55746、SAIT101、SAN-300、SAR245409、SB-681323、SB683699、SBI-087、SC12267

(4SC-101)、SCH 727965、SCIO-469、SD-101、SG2000、SGN-40、SHC014748M、SHR-1210、SHR0302、SHR1020、SJG-136、SKI-O-703、SMP-114、SNS-032、SNS-062、SNX-5422、SPARC1103I、SPC2996、SSR150106、STA 5326甲磺酸酯、Sunpharma1505、SyB L-0501、Sym022、Sym023、SYN060、T-614、T0001、TA-650、TAB08、TAK-715、TAK-783、TAK-901、TGR-1202、TH-302、TL011、TMI-005、TMP001、TNFa Kinoid、TP-0903、TRU-015、TRU-016、TSR-022、TSR-033、TSR-042、TXA127、VAY736、VP-16、VSN16R、VX-509、VX-702、VX-745、VX15/2503、XCEL-MC-ALPHA、XL228、XL844、XmAb13676、XmAb5574、XOMA 052、YRA-1909、Z102、ZEN003365或其任何组合。在一些实施方案中,免疫抑制剂为A2aR拮抗剂、Akt抑制剂、抗CD20、抗淀粉样变性(AA)剂、抗CD37蛋白治疗剂、抗CTLA4 mAb、抗CXCR4、抗huCD40mAb、抗LAG3 mAb、抗PD-1mAb、抗PD-L1剂、抗PD-L1剂、抗PD-L1 mAb、抗TGFb mAb、抗TIGIT mAb、抗TIM-3mAb、极光激酶抑制剂、Bcl-2抑制剂、靶向TGFb和PD-L1的双功能融合蛋白、双特异性抗PD-1和抗LAG3 mAb、CD1d配体、CD40激动剂、补体C5a抑制剂、CSF1R抑制剂、EZH2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑制剂、FGFrR3抑制剂、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关性基因[GITR]激动剂、谷氨酰胺酶抑制剂、抗IL-12人单克隆抗体、ICOS激动剂、IDO1抑制剂、IL2突变蛋白、IL2受体激动剂、MEK抑制剂、多靶向受体酪氨酸激酶抑制剂、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、Notch抑制剂、p38 MAPK抑制剂、PD-1抑制剂、重组人Flt3L、ROCK抑制剂、选择性神经鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂、Src激酶抑制剂、TLR4激动剂、TLR9激动剂或其任何组合。在一些实施方案中,免疫抑制剂为补体C5a抑制剂、CD40激动剂、p38抑制剂、CSF1R抑制剂、MEK抑制剂、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、FGFrR3抑制剂、抗LAG3 mAb、抗CXCR、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关性基因[GITR]激动剂、IDO1抑制剂、ICOS激动剂、谷氨酰胺酶抑制剂、重组人Flt3L、TLR9激动剂、EZH2抑制剂、抗CTLA4mAb、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂,抗PD-L1 mAb、FGFR4抑制剂、双特异性抗PD-1和抗LAG3 mAb、TLR4激动剂、Bcl-2抑制剂、抗LAG3 mAb、细胞降解途径抑制剂或蛋白酶体抑制剂。在一些实施方案中,免疫抑制剂为阿达木单抗(例如HUMIRA)、阿仑单抗(例如LEMTRADA)、阿仑单抗(例如CAMPATH)、硫唑嘌呤(例如IMURAN)、贝利尤单抗(例如BENLYSTA)、贝伐珠单抗(例如AVASTIN)、硼替佐米(例如VELCADE)、依库珠单抗(例如SOLIRIS)、来氟米特、维汀-本妥昔单抗(例如ADCETRIS)、西妥昔单抗(例如ERBITUX)、环磷酰胺、富马酸二甲酯(例如TECFIDERA)、依法珠单抗(例如RAPTIVA)、芬戈莫德(例如GILENYA)、氟达拉滨(例如FLUDARA)、延胡索酸、伊马替尼(例如GLEEVEC、GLIVEC)、英利昔单抗(例如REMICADE)、甲氨蝶呤(例如TREXALL、RHEUMATREX)、吗替麦考酚酯(例如CELLCEPT)、那他珠单抗(例如TYSABRI)、达利珠单抗(例如ZINBRYTA)、利妥昔单抗(例如RITUXAN)、维多珠单抗(例如ENTYVIO)、鲁索替尼(例如JAKAFI、JAKAVI)或奥瑞利珠单抗(例如Ocrevus)。在一些实施方案中,免疫抑制剂为阿巴西普(例如ORENCIA)、阿利鲁单抗、阿卡替尼、阿达木单抗、肾上腺皮质激素、阿托莫德钠、AJM300、阿地白介素、阿法赛特、阿仑单抗、阿立塞替、阿螺旋霉素盐酸盐、夫拉平度、安倍生坦(例如LETAIRIS)、氨基喜树碱、阿米莫德、阿那白滞素、安德利昔单抗、雄茸交酯(也称为IB-MS的植物药草)、阿尼鲁单抗、抗胸腺细胞Ig、阿帕替尼、阿培利司、天冬酰胺酶、阿塞西普、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、巴氟替尼、贝奈西普、巴瑞克替尼、巴利昔单抗、贝卡特林、贝戈洛单抗、贝拉西普、贝利尤单抗、贝森替尼、苯达莫司汀、苯达莫司汀(例如盐酸苯达莫司汀)、贝他卢汀-利洛托单抗、贝伐珠单抗、BIIB033、BIIB059、BIIB061、比美吉珠单抗、比美替尼、博来霉素、

博纳吐单抗、BNZ-1、硼替佐米(例如VELCADE)、维汀-本妥昔单抗、苔藓抑素1、布西拉明、布帕尼西、白消安、卡那单抗、卡培他滨、卡铂、卡非佐米、卡莫司汀、西地尼布马来酸盐、西米普利单抗、沙拉莫德、赛度替尼、赛妥珠单抗(例如培戈-赛妥珠单抗)、西妥昔单抗、西达本胺、苯丁酸氮芥、CHS-131、西仑吉肽、西妥珠单抗、顺铂、克拉屈滨、克拉扎珠单抗、氯马斯汀、氯碘羟喹、皮质类固醇、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、细胞毒性化学疗法、达利珠单抗、达伐吡啶(例如AMPYRA)、培戈-达匹利珠单抗、达雷木单抗、达沙替尼、地法替尼、去纤苷、地诺单抗、地塞米松、双醋瑞因、富马酸二甲酯、迪纳西利布、富马酸地洛西美酯(例如VUMERITY)、阿霉素、阿霉素(例如盐酸阿霉素)、度伐鲁单抗、度维利塞、度妥昔珠单抗、依库珠单抗(例如SOLIRIS)、依法珠单抗、依替莫德α、EK-12(美腾法林与曲卡克肽的神经肽组合)、依来努单抗、埃罗妥珠单抗(例如EMPLICITI)、康奈菲尼、恩夫韦地(例如FUZEON)、恩替诺特、恩托普替尼、恩扎妥林、艾卡哚司他、表柔比星、依帕珠单抗、依立托伦四钠、依那西普、依托泊苷、依曲利组单抗、依维莫司、依伏替尼、非戈替尼、芬戈莫德(例如盐酸芬戈莫德)、非拉司特、氟达拉滨、氟脲嘧啶、芳妥珠单抗、呋咯地辛盐酸盐、福他替尼、加鲁色替、加特司匹、加尼妥单抗、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星、吉利单抗、格拉吉布、格拉西亚、乙酸格拉替雷、维汀-格巴妥木单抗、格来替尼、戈利木单抗(例如SIMPONI)、瓜地西他滨、氢化可的松、硫酸羟氯喹、羟基脲、替伊莫单抗、依鲁替尼、异丁司特、伊达比星、艾地苯醌、艾代拉里斯、异环磷酰胺、艾拉莫德、伊马替尼、伊美克、IMU-838、英利昔单抗、奥英妥珠单抗、干扰素α-2、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ-1、伊匹单抗、伊洛福芬、伊沙妥昔单抗、伊斯平斯、伊他替尼、伊沙佐米、拉帕替尼、拉喹莫德、拉莫司汀、ld-氨喋呤、来氟米特、来那度胺、乐伐替尼、来曲唑(例如FEMARA)、左旋咪唑、左卡巴斯汀、硫辛酸、利瑞鲁单抗、洛那法尼、鲁昔单抗、马拉维若(例如SELZENTRY)、马赛替尼、玛弗利木单抗、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲泼尼龙、米拉组单抗、米托蒽醌、咪唑立宾、莫替诺司他、莫那利珠单抗、莫妥珠单抗、二磷酸莫替沙尼、派克莫单抗、莫罗单抗-CD3、霉菌酚酸(例如盐酸霉菌酚酸)、麦考酚酸、那美芦单抗、那他珠单抗、奈维托克、内胡利珠单抗、耐利皮啶、纽罗瓦克、尼拉帕尼、纳武单抗、奥巴克拉甲磺酸盐、奥妥珠单抗、奥利默森钠、奥瑞利珠单抗、奥法木单抗、奥洛珠单抗、奥匹努单抗、奥普瑞白介素、奥希替尼、奥昔组单抗、奥沙利铂、奥卡西平、奥扎莫德、紫杉醇、帕克替尼、帕利夫明、帕比司他、帕唑帕尼、培菲替尼、聚乙二醇非格司亭(例如NEULASTA)、聚乙二醇干扰素β-1a、培那西普(peg stnf-ri)、派姆单抗、培美曲塞、苯可美定、喷司他丁、哌立福新、培迪司他、培西达替尼、吡铂、匹地利珠单抗、匹瓦奈克、匹杉琼、培乐耐瓦、乙酸普洛瓦姆、维泊妥珠单抗、泊马度胺、帕纳替尼、波内西莫德、强的松/泼尼松龙、吡咯酰胺、R-411、依库珠单抗-cwvz(例如ULTOMIRIS)、重组IL-12、瑞拉利单抗、rhigf-1、rhigm22、瑞格色替、利纳西普、利托那韦(例如NORVIR)、利妥昔单抗、鲁索替尼、SAR442168/PRN2246、沙利鲁单抗、苏金单抗、司美替尼、辛伐他汀、信迪利单抗、西利珠单抗、西尼莫德(例如MAYZENT)、西罗莫司(雷帕霉素)、西鲁库单抗、司曲替尼、索尼德吉、索拉非尼、乙酸索曲妥林、舒尼替尼、sunphenon表没食子儿茶素没食子酸酯、他贝芦单抗、他克莫司(例如无水他克莫司)、甲磺酸他波司他、塔妥珠单抗、坦螺旋霉素、替加氟/吉美嘧啶/奥替拉西、替莫唑胺、坦罗莫司、泰那利塞、特拉美普洛尔、特立氟胺、沙利度胺、噻拉宾、噻替哌、替吡法尼、替拉鲁替尼、替雷利珠单抗、替沃扎尼、托珠单抗、托法替尼、TR-14035、曲利组单抗、曲美木单抗、曲奥舒凡、乌妥昔单抗、乌帕利斯、乌帕替尼、乌瑞芦单抗、乌司奴单

抗、伐立鲁单抗、伐利组单抗、维多珠单抗、维利帕尼、维妥组单抗、维奈托克、长春花碱、长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、维西珠单抗、维莫德吉、维妥色替、伏立康唑(例如VFEND)、伏立诺他、沃沙洛星、ziv-阿柏西普或其任何组合。在一些实施方案中,免疫抑制剂为2B3-201、3PRGD2、4SC-202、506U78、6,8-双(苄硫基)辛酸、68Ga-BNOTA-PRGD2、852A、89Zr-DFO-CZP、ABBV-257、ABL001、ABP 501、ABP 710、ABP 798、ABT-122、ABT-199、ABT-263、ABT-348、ABT-494、ABT-555、ABT-874、ABX-1431HCl、ACP-196、ACP-319、ACT-128800、ACY-1215、AD 452、Ad-P53、ADCT-301、ADCT-402、ADL5859、ADS-5102、AFX-2、AGEN1884、AGEN2034、AGS67E、AIN457、AK106-001616、ALD518、ALKS 8700、ALT-803、ALT-803、ALX-0061、ALXN1007、ALXN6000、AMD3100、AMG 108、AMG 319、AMG 357、AMG 570、AMG 592、AMG 714、AMG 719、AMG 827、AMP-110、AP1903、APL A12、APO866、APX005M、AQ4N、AR-42、ARN-6039、ARQ 531、ARRY-371797、ARRY-382、ARRY-438162、ART-I02、ART621、ASK8007、ASN002、ASP015K、ASP1707、ASP2408、ASP2409、ASP5094、AT-101、AT7519M、AT9283、ATA188、ATN-103、ATX-MS-1467、AVL-292、AVP-923、AZD4573、AZD5672、AZD5991、AZD6244、AZD6738、AZD9056、AZD9150、AZD9567、AZD9668、B-701、BAF312、BAY1830839、BBI608、BCD-054、BCD-055、BCD-063、BCD-089、BCD-100、BCD-132、BCD-145、BEZ235、BG00012、BG9924、BGB-3111、BGB-A333、BGG492、BHT-3009、BI 655064、BI 695500、BI 695501、BI 836826、BI-1206、BIBR 796BS、BIIB017、BIIB023、BIIB057、BIIB061、BIIL 284BS、BLZ945、BMMNC、BMN 673、BMS-247550、BMS-582949、BMS-817399、BMS-936558、BMS-936564、BMS-945429、BMS-986104、BMS-986142、BMS-986156、BMS-986195、BMS-986205、BMS-986213、BMS-986226、BMS-986251、BNC105P、BOW015、BP1001、BTO61、BTT-1023、C105、CAL-101、CAM-3001、CAT-8015、CB-839、CBL0137、CC-1088、CC-115、CC-122、CC-292、CC100、CCI-779、CCX 354-C、CDKI AT7519、CDP323、CDP6038、CDP870、CDX-1127、CDX-301、CE-224535、CF101、CFZ533、CGP 77116、CH-1504、CH-4051、CHR-5154、CHS-0214、CK-2017357、CLAG-M、CLR 131、CMAB008、CMP-001、CNF2024(BIIB021)、CNM-Au8、CNTO 1275、CNTO 136、CNTO 148、CNTO 6785、CP-195543、CP-461、CpG 7909、CPI-1205、CR6086、CRx-102、CS-0777、CS1002、CT-011、CT-1530、CT-P10、CV301、CX-3543、DAC-HYP、DCDT2980S、DI-B4、DPA-714 FDG、DS-3032b、DT2219ARL、DTRM-505、DTRM-555、DTRMWXHS-12、DWP422、E6011、E7449、EK-12、ELND002、ENIA11、EOC202、ETBX-011、F8IL10、FBTA05、FEDAA1106(BAY85-8101)、FGF401、FKB327、FPA008、FR104、FS118、FTY720、G100、GCS-100、GDC-0199、GDC-0853、GEH120714、GLPG0259、GLPG0634、GNbAC1、GNKG168、GP2013、GP2015、GRN163L、GS-1101、GS-5745、GS-9219、GS-9820、GS-9876、GS-9901、GSK1223249、GSK1827771、GSK2018682、GSK21110183、GSK239512、GSK2618960、GSK2831781、GSK2982772、GSK3117391、GSK3152314A、GSK3196165、GSK3358699、GSK706769、GW-1000-02、GW274150、GW406381、GW856553、GZ402668、HCD122、HE3286、HL2351、HL237、hLL1-DOX(IMMU-115)、HLX01、HM71224、HMPL-523、HSC835、HZT-501、ICP-022、IDEC-C2B8、ILV-094、IMGN529、IMMU-114、IMO-2125、INCAGN02385、INCB018424、INCB028050、INCB039110、INCB047986、INCMGA00012、INNO-406、INT131、INT230-6、INVAC-1、IPI-145、IPX056、ISF35、ISIS 104838、ITF2357、JCARH125、JHL1101、JNJ 38518168、JNJ-39758979、JNJ-40346527、JNJ-63723283、JS001、JTE-051、JTX-2011、KB003、KD025、KPT-330、KW-2449、KW-2478、KX2-391、L-778123、LAG525、LAM-002A、LBEC0101、LBH589、LFB-R603、LMB-2、LX3305、LY2127399、LY2189102、LY2439821、

LY3009104、LY3090106、LY3300054、LY3321367、LY3337641、M2951、M7824、M923、MBG453、MBP8298、MBS2320、MD1003、MDG013、MDV9300、MDX-1100、MDX-1342、MDX-1411、ME-401、MEDI-522、MEDI-538、MEDI-551、MEDI4920、MGA012、MGCD0103、MGD007、MIS416、MK-0873、MK-4280、MK-4827、MK-8457、MK-8808、MK0359、MK0457、MK0752、MK0782、MK0812、MK2206、MLN1202、MLTA3698A、MM-093、MN-122、MN-166、单克隆抗体M-T412、单克隆抗体单dgA-RFB4、MOR00208、MOR103、MORAb-022、MP-435、MP470、MRC375、MRG-106、MS-533、MSB11022、MSC2490484A、MT-1303、MT-3724、MTIG7192A、MTRX1011A、NBI-5788、NC-503、NI-0101、NI-071、NIS793、NKTR-214、NNC 0141-0000-0100、NNC 0151-0000-0000、NNC0109-0012、NNC0114-0000-0005、NNC0114-0006、NNC0142-0002、NNC0215-0384、NNC109-0012、NOX-A12、NT-KO-003、NU100、OMB157、OMP-313M32、ON01910 Na、ONO-2506PO、ONO-4641、ONTAK、OPB31121、OSI-461、OTS167IV、P1446A-05、PBF-509、PBR06、PCI 32765、PCI-24781、PD0360324、PDA001、PDR001、PF-04171327、PF-04236921、PF-04308515、PF-04629991、PF-05280586、PF-06342674、PF-06410293、PF-06438179、PF-06650833、PF-06651600、PF-06835375、PG-760564、PH-797804、PLA-695、PLX3397、PLX5622、POL6326、PRO131921、PRO283698、PRTX-100、PS-341、PTL201、R(+)XK469、R788、RAD001、RC18、REGN1979、REGN3767、REGN2810、REGN4659、RFT5-SMPT-dgA、RG2077、RGB-03、RGI-2001、RHB-104、RNS60、RO5045337、RO7123520、Rob 803、RPC1063、RWJ-445380、S 55746、SAIT101、SAN-300、SAR245409、SB-681323、SB683699、SBI-087、SC12267(4SC-101)、SCH 727965、SCIO-469、SD-101、SG2000、SGN-40、SHC014748M、SHR-1210、SHR0302、SHR1020、SJG-136、SKI-O-703、SMP-114、SNS-032、SNS-062、SNX-5422、SPARC1103 I、SPC2996、SSR150106、STA 5326甲磺酸酯、Sunpharma1505、SyB L-0501、Sym022、Sym023、SYN060、T-614、T0001、TA-650、TAB08、TAK-715、TAK-783、TAK-901、TGR-1202、TH-302、TL011、TMI-005、TMP001、TNFa Kinoid、TP-0903、TRU-015、TRU-016、TSR-022、TSR-033、TSR-042、TXA127、VAY736、VP-16、VSN16R、VX-509、VX-702、VX-745、VX15/2503、XCEL-MC-ALPHA、XL228、XL844、XmAb13676、XmAb5574、XOMA 052、YRA-1909、Z102、ZEN003365或其任何组合。在一些实施方案中,免疫抑制剂为A2aR拮抗剂、Akt抑制剂、抗CD20、抗淀粉样变性(AA)剂、抗CD37蛋白治疗剂、抗CTLA4 mAb、抗CXCR4、抗huCD40mAb、抗LAG3 mAb、抗PD-1mAb、抗PD-L1剂、抗PD-L1剂、抗PD-L1 mAb、抗TGFb mAb、抗TIGIT mAb、抗TIM-3mAb、极光激酶抑制剂、Bcl-2抑制剂、靶向TGFb和PD-L1的双功能融合蛋白、双特异性抗PD-1和抗LAG3 mAb、CD1d配体、CD40激动剂、补体C5a抑制剂、CSF1R抑制剂、EZH2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑制剂、FGFrR3抑制剂、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关性基因[GITR]激动剂、谷氨酰胺酶抑制剂、抗IL-12人单克隆抗体、ICOS激动剂、IDO1抑制剂、IL2突变蛋白、IL2受体激动剂、MEK抑制剂、多靶向受体酪氨酸激酶抑制剂、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、Notch抑制剂、p38 MAPK抑制剂、PD-1抑制剂、重组人Flt3L、ROCK抑制剂、选择性神经鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂、Src激酶抑制剂、TLR4激动剂、TLR9激动剂或其任何组合。在一些实施方案中,免疫抑制剂为补体C5a抑制剂、CD40激动剂、p38抑制剂、CSF1R抑制剂、MEK抑制剂、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、FGFrR3抑制剂、抗LAG3 mAb、抗CXCR、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关性基因[GITR]激动剂、IDO1抑制剂、ICOS激动剂、谷氨酰胺酶抑制剂、重组人Flt3L、TLR9激动剂、EZH2抑制剂、抗CTLA4mAb、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂,抗PD-L1 mAb、FGFR4抑制剂、双特异性抗PD-1和抗LAG3 mAb、TLR4激

动剂、Bcl-2抑制剂、抗LAG3 mAb、细胞降解途径抑制剂或蛋白酶体抑制剂。

[1566] 在一些实施方案中,免疫抑制剂为神经鞘氨醇-1-磷酸受体和/或烟碱型乙酰胆碱受体调节剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为治疗性抗体,包括免疫球蛋白G。在一些情况下,免疫抑制药品可为天冬酰胺酶抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为B淋巴细胞刺激剂(BLyS)特异性抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为T细胞共刺激调节剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为环状多肽免疫抑制剂和/或改变免疫过程的合成多肽。在一些情况下,免疫抑制药品可为皮质类固醇。在一些情况下,免疫抑制药品可为细胞毒性化学疗法药物。在一些情况下,免疫抑制药品可为细胞毒性糖肽抗生素和/或其混合物。在一些情况下,免疫抑制药品可为抑制促炎性细胞因子产生的分子。在一些情况下,免疫抑制药品可为沙利度胺类似物。在一些情况下,免疫抑制药品可为RANKL(核因子κ-B配体的受体活化剂)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为热休克蛋白90(HSP90)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为胞苷脱氨酶(CDA)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为刺猬信号传导途径(包括音猬因子(Sonic hedgehog)和Smoothened)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为α-1蛋白酶的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为环氧合酶2(COX2)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为补体(C5a)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为集落刺激因子1受体(CSF1R)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为Notch的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为驱动蛋白的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为法尼基转移酶的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为神经前体细胞表达发育下调蛋白(NEDD8)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为二肽基肽酶IV(DPP-IV)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为富含亮氨酸重复激酶2(LRRK2)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为免疫检查点蛋白的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为吲哚胺2,3-双加氧酶-1(IDO1)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为趋化因子受体(CCR4、CCR5、CCR7)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为免疫抑制诱导疗法,诸如用嵌合抗原受体修饰的T细胞或调节性T细胞(CAR-T、CAR-Treg)。在一些情况下,免疫抑制药品可为结构化脂质。在一些情况下,免疫抑制药品可为Ras模拟物。在一些情况下,免疫抑制药品可为含NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NLRP3)的抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为mTOR和/或钙调磷酸酶抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为补体抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为免疫抑制性抗代谢物、核苷代谢抑制剂、咪唑核苷、核苷酸类似物、核苷合成抑制剂、嘌呤合成抑制剂、嘧啶合成抑制剂或嘧啶合酶抑制剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为重组蛋白(诸如重组干扰素β、IL-2、IL-11、淋巴毒素B融合蛋白)、治疗性T细胞受体肽疫苗、角质细胞生长因子或肿瘤坏死因子(TNF)受体。

[1567] 在一些情况下,免疫抑制药品可为DNA和/或RNA交联剂,包括烷化剂、氮芥烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、蒽环类和基于铂的抗癌药物。在一些情况下,免疫抑制药品可为激酶抑制剂,包括磷酸肌醇-3-激酶、周期蛋白依赖性激酶(例如CDK9)、极光激酶、ROCK、Akt或PKC。在一些情况下,免疫抑制药品可为酪氨酸激酶抑制剂,包括融合蛋白断点簇集区-Abelson鼠白血病病毒致癌基因同源物1(BCR-ABL)、布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)、上皮生长因子受体(EGFR)、詹纳斯激酶(JAK)、Syk、Lyn、MEK、FAK、BRAF、AXL或血管内皮生长因子(VEGF)的抑制

剂。在一些情况下,免疫抑制药品可为针对包括以下的蛋白质的单克隆抗体和/或抗体-药物缀合物:分化簇(CD)蛋白,诸如CD2、CD3、CD11a、CD20、CD30、CD52、CD-19、CD-38、CD-26、CD-37、CD-22、CD-33、CD-23、CD-74、CD-162、CD-79、CD-123、CD-4、CD-137、CD-27、CD-36、CD-39、CD-73、CD-226、CD-155、CD-40;白介素(IL),诸如IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、IL-23;肿瘤坏死因子(TNF)家族蛋白,诸如TNFα;以及整联蛋白,诸如整联蛋白α4、αvβ3、αvβ5、αvβ3或α2。在一些情况下,免疫抑制药品可为针对以下的单克隆抗体和/或抗体-药物缀合物:程序性细胞死亡受体1(PD-1)、程序性细胞死亡配体1(PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)、淋巴细胞活化基因3(LAG-3)、含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域蛋白-3(TIM-3)、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)(也称为WUCAM或Vstm3)、B和T淋巴细胞衰减子(BTLA)、糖皮质激素诱导的TNFR家族相关基因(GITR)、OX40、HSP90、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)、Toll样受体9(TLR9)、Toll样受体4(TLR4)、基质金属肽酶9(MMP)、干扰素受体、干扰素γ、转化生长因子1b(TGF1β)、胰岛素生长因子1受体(IGF1R)、成纤维细胞生长因子受体(FGFrR3、FGFR4)、神经调节肽B、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体(GM-CSF R)、自然杀伤细胞受体(NKG-2a)、含富亮氨酸重复和免疫球蛋白样结构域的蛋白1(LINGO1)、B细胞活化因子(BAFF)、诱导型T细胞共刺激因子(ICOS)。在一些情况下,单克隆抗体/抗体-药物缀合物可激活靶标。

[1568] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者可当前用免疫抑制药品治疗。在一些实施方案中,受试者可先前用免疫抑制药品治疗。在一些实施方案中,受试者可尚未用免疫抑制药品治疗。免疫抑制药品可包括但不限于糖皮质激素、细胞抑制剂、抗体、作用于免疫亲和素的药物、干扰素、阿片类药物、TNF结合蛋白、麦考酚酯或其他小生物剂。例如,糖皮质激素可包括但不限于皮质醇(氢化可的松)、可的松、强的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、倍他米松(betamethasone)、去炎松(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、醋酸氟氢可的松(fludrocortisone acetate)、醋酸去氧皮质酮(DOCA)或醛固酮。细胞抑制剂可包括但不限于氮芥(例如环磷酰胺)、亚硝基脲、铂化合物、叶酸类似物(诸如甲氨蝶呤)、嘌呤类似物(诸如硫唑嘌呤和巯基嘌呤)、嘧啶类似物(诸如氟尿嘧啶)、蛋白质合成抑制剂、细胞毒性抗生素(诸如更生霉素)、蒽环类、丝裂霉素C、博来霉素或光神霉素。抗体可包括但不限于多克隆抗体(诸如atgam和即复宁(thymoglobuline))、单克隆抗体(诸如CD25定向抗体和CD3定向抗体)、莫罗单抗-CD3、巴利昔单抗(例如SIMULECT)和达利珠单抗(例如ZENAPAX)。作用于免疫亲和素的药物可包括但不限于环孢霉素、他克莫司、西罗莫司或依维莫司。TNF结合蛋白可包括但不限于英夫利昔单抗(例如REMICADE)、依那西普(例如ENBREL)或阿达木单抗(例如HUMIRA)。其他小型生物剂可包括但不限于芬戈莫德、多球壳菌素和利妥昔单抗(例如RITUXAN)。

[1569] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者可被诊断出或未诊断出疾患(例如疾病或病症)、可以是无症状的或有症状的、可具有增加或降低的疾患(例如疾病或病症)易感性、可当前处于或先前处于或未处于针对疾患(例如疾病或病症)的治疗中或其任何组合。在一些实施方案中,疾患可以是AIDS、癌症、器官移植或自身免疫性疾病。在一些实施方案中,疾患可以是年龄相关性免疫力下降、或免疫衰老、或多因素免疫缺陷、或年龄相关性免疫缺陷。

[1570] 在一些实施方案中,患有B细胞免疫缺陷的受试者可被诊断出或未诊断出AIDS(例

如感染HIV的受试者)、可以是无症状的或有症状的、可具有增加或降低的AIDS易感性、可当前处于或先前处于或未处于针对AIDS的治疗中或其任何组合。在一些实施方案中,受试者可被诊断出或未诊断出癌症(例如霍奇金氏病、白血病、淋巴瘤或骨髓纤维化)、可以是无症状的或有症状的、可具有增加或降低的癌症易感性、可当前处于或先前处于或未处于针对癌症的治疗中或其任何组合。在一些实施方案中,受试者可当前被诊断出或先前被诊断出或未诊断出自身免疫性疾病(例如,多发性硬化症、类风湿性关节炎、牛皮癣、系统性红斑狼疮)、可以是无症状的或有症状的、可具有增加或降低的自身免疫性疾病易感性、可当前处于或先前处于或未处于针对自身免疫性疾病的治疗中或其任何组合。

[1571] 在一些实施方案中,本文所述的串疫苗可赋予抗性、交叉保护性并且产生针对其他SARS病毒或与2019SARS-Cov 2具有相似性的多种病毒株的免疫原性。

[1572] 试剂盒

[1573] 本文所述的病毒表位治疗剂可与施用说明一起以试剂盒形式提供。通常,试剂盒将包括处于容器中呈单位剂型的期望抗原治疗剂和施用说明。另外的治疗剂(例如,细胞因子、淋巴因子、检查点抑制剂、抗体)也可包括在试剂盒中。也可合乎需要的其他试剂盒组分包括例如无菌注射器、加强剂量和其他期望赋形剂。

[1574] 将通过具体实施例更详细地描述本公开。提供以下实施例用于说明目的,并且并不旨在以任何方式限制本公开。本领域技术人员将容易地认识到可改变或修改各种非关键参数以产生根据本公开的替代性实施方案。本文所列出的所有专利、专利申请和印刷出版物以引用的方式整体并入本文。

[1575] 实施例

[1576] 实施例1:用于诱导对SARS-COV-2的T细胞反应的疫苗靶标的基于序列的预测

[1577] 冠状病毒是偶然从人畜共患来源出现而感染人群的正义单链RNA病毒。大多数冠状病毒感染引起轻微的呼吸道症状。然而,最近的一些冠状病毒感染已导致严重的发病率和死亡率,所述冠状病毒包括严重急性呼吸道综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸道综合征冠状病毒(MERS-CoV)和2019SARS-CoV-2(其为造成当前全球大流行COVID-19的罪魁祸首)。这三种病毒属于β冠状病毒科(Betacoronaviridae)。2002年,SARS-CoV全球传播导致8,096例病例和774例死亡。2012年,在沙特阿拉伯出现首例MERS-CoV并且此后共报告了2,494例病例和858例相关死亡病例。与这些其他冠状病毒感染的较为有限的范围相比,SARS-CoV-2截至2020年5月9日已在全球导致4,077,355例病例,包括279,043例死亡病例。SARS CoV-2的迅速传播导致世界卫生组织宣布全球大流行。因此,迫切需要针对SARS CoV-2的有效疫苗和抗病毒治疗,以减少这种高度传染性病原体的传播。

[1578] SARS CoV-2的基因组的长度跨越30kb,并且编码13个开放阅读框(ORF),包括四种结构蛋白。这些结构蛋白是刺突蛋白(S)、膜蛋白(M)、包膜蛋白(E)和核衣壳蛋白(N)。另外,存在多于20种非结构蛋白,包括了参与病毒转录和复制的所有蛋白。病毒的所有编码蛋白均为开发疫苗以诱导稳健的T细胞免疫的潜在候选物。

[1579] SARS-CoV和SARS CoV-2在整个基因组中共享76%的氨基酸同一性。这种高度序列相似性允许我们利用关于对SARS-CoV的保护性免疫反应的先前研究来帮助开发针对SARS-CoV-2的疫苗。已证明体液和细胞免疫反应在宿主对SARS-CoV的反应中极为重要。已证明针对S和N蛋白产生的抗体反应保护小鼠免于SARS-CoV感染,并且已在SARS-CoV感染患者中检

测到所述抗体反应。然而,在康复后六年的患者中未检测到针对S蛋白的抗体反应。另外,在更严重的病毒感染临床病例中发现了更高滴度的抗体,表明单独的稳健抗体反应可能不足以控制SARS-CoV和SARS CoV-2感染。

[1580] 与B细胞免疫一起,T细胞反应似乎在免疫反应对SARS-CoV的控制中极为重要,并且很可能对SARS-CoV-2的控制极为重要。在小鼠中,研究表明,SARS-CoV特异性记忆CD8+T细胞的过继性转移保护老年小鼠免于致命的SARS-CoV感染,而将效应CD4+和CD8+T细胞过继性转移至免疫缺陷小鼠或年轻小鼠中加速了病毒清除并且改善了临床结果。在SARS-CoV和SARS-CoV-2感染患者中也检测到CD4+和CD8+T细胞反应。另外,已发现,在SARS康复患者中,SARS-CoV特异性记忆CD8+T细胞在感染后持续存在长达11年。这些病毒特异性CD8+T细胞可具有细胞毒性,并且可杀死病毒感染的细胞以降低疾病严重程度。除了具有效应功能外,CD4+T细胞还可通过激活T依赖性B细胞来促进病毒特异性抗体的产生。鉴于来自SARS-CoV的大量数据、SARS CoV-2与SARS-CoV之间的同源性以及来自SARS-CoV-2的新出现的数据,T细胞免疫可能在提供针对SARS-CoV-2的保护方面发挥关键作用。

[1581] 此处,我们利用基于质谱(MS)的HLA-I和HLA-II表位结合预测工具来鉴定由CD4+和CD8+T细胞识别的SARS CoV-2表位。这些结合预测因子是根据通过MS生成的高品质单等位基因HLA免疫肽组数据训练的。使用MS鉴定MHC肽配体组在体内产生广泛且相对无偏好性的天然加工并呈递的MHC结合肽群体。与依赖化学合成和待测定的肽和配体的先验知识的传统结合测定不同,MS使用经受细胞内的内源性加工和呈递途径影响的天然肽-MHC复合物。另外,工程改造的单等位基因细胞系的使用避免了对计算机去卷积技术的依赖,并且允许以靶向方式扩大等位基因覆盖率。

[1582] 通过此方法,我们生成了74个HLA-I和83个HLA-II等位基因的结合预测因子。优先考虑经选择用于数据收集的等位基因以使群体覆盖率最大化。此MS数据使得我们能够训练基于等位基因特异性神经网络的结合预测因子,所述预测因子对于HLA-I和HLA-II均优于领先的基于亲和力的预测因子。此外,我们在Abelin等人,2019中证明,通过在对多种病原体和过敏原的免疫反应的数据集上验证这种方法,这种改进的结合预测导致免疫原性预测的改进。此处,我们利用来自病毒病原体资源(ViPR)数据库的已针对T细胞反应性或MHC结合进行测定的冠状病毒科肽专门验证结合预测因子。ViPR数据库整合了来自内部管理数据的病毒病原体数据、研究人员提交的数据和来自各种外部来源的数据。与具有类似目标,但依赖于较小的验证数据集和较少覆盖的等位基因的最近研究相比,我们的方法在预测的广度及其有效性方面均提供了显著改善,从而导致更加有限的经生物信息学预测的SARS CoV-2表位集合。

[1583] 我们使用我们的基于MS的HLA-I和HLA-II结合预测因子来预测整个SARS CoV-2基因组中的肽序列对广泛的HLA-I和HLA-II等位基因集合(覆盖绝大多数美国、欧洲和亚洲群体)的结合潜力。我们另外确认,在使用供体PBMC的T细胞诱导测定中,这些表位的子集可产生特异性CD8+T细胞反应。此外,我们查询了公开可用的蛋白质组学数据,并且证明病毒感染细胞中多种SARS CoV-2蛋白的相对表达差异显著,表明在诱导细胞免疫的疫苗设计中应考虑另一参数。经预测与多个HLA-I和HLA-II等位基因结合的可能性很高并且在受感染的人细胞中表现出高表达的表位是用于引发针对SARS-CoV-2的T细胞反应的有希望的疫苗候选物。

[1584] 方法

[1585] 来自ViPR的冠状病毒科T细胞表位的分析

[1586] 从ViPR数据库(viprbrc.org/;2020年3月5日访问)中检索人宿主的冠状病毒科的经实验确定的表位。为了构建验证数据集,获得T细胞测定和MHC结合测定的阳性和阴性结果。此分析仅包括与经鉴定具有至少四位数分辨率并且受到我们的预测因子支持的等位基因相关的测定。

[1587] 优先考虑阳性响应(Positive call)-即,如果给定肽-等位基因对通过特定测定类型进行多次测定并且在测定中的任意一个中确定为阳性,则将肽-等位基因对分类为阳性。具体地,优先级按以下顺序给出:阳性-高>阳性-中>阳性-低>阳性>阴性(例如,进行三次测定,结果为阳性-高、阳性和阴性的肽等位基因配对被分配阳性-高结果)。应注意,诸如优先考虑阴性测定结果或在多个结果的情况下随机选择的替代方法产生了非常相似的结果(数据未示出)。

[1588] ViPR冠状病毒科T细胞表位的结合预测

[1589] 使用我们的HLA-I结合预测因子(一种在单等位基因MS数据上训练的神经网络)对ViPR验证数据集中的肽-HLA-I等位基因对进行评分。类似地,使用我们的HLA-II结合预测因子(一种也在单等位基因MS数据上训练的最近发布的基于卷积神经网络的模型)对ViPR验证数据集中的肽-HLA-II等位基因对进行评分。我们用HLA-II结合预测因子对给定测定肽中所含的所有12-20聚体进行评分,并且取最大得分作为测定肽的代表性结合得分。代表绝大多数ViPR数据集的体外MHC结合测定不需要内源性加工和呈递即可获得阳性结合结果。由于我们的结合预测因子(在通过MS观察到的自然加工和呈递的配体上进行训练)还隐含地学习这些内源性加工规则,因此我们对所测定的肽(而非仅仅全长测定肽自身)内的所有潜在配体进行评分以解释这种区别。

[1590] 2019SARS CoV-2序列的检索

[1591] 2019SARS CoV-2的GenBank参考序列(登录:NC_045512.2)用于本研究。所有十二个带注释的开放阅读框(ORF1a、ORF1b、S、ORF3a、E、M、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、N和ORF10)均被视为潜在表位的来源。另外,由于其在最近公开的蛋白质组学数据集中的高表达水平,由UniProt(P0DTD2)注释的ORF9b还用于表位预测。

[1592] HLA-I表位的鉴定和群体覆盖率的优先级

[1593] 为了鉴定候选HLA-I表位,我们用我们的HLA-I结合预测因子对来自2019SARS CoV-2的所有可能的8-12聚体肽序列的74个等位基因(包括21个HLA-A等位基因、35个HLA-B等位基因和18个HLA-C等位基因)进行了详尽的评分。通过将肽-等位基因对与相同的相应等位基因的1,000,000个参考肽(选自未用于模型训练的人蛋白质组的分区)的结合得分进行比较,为所述肽-等位基因对分配百分比排名。这些参考肽得分前1%的肽-等位基因对被视为强大的潜在结合物。

[1594] 由于疫苗在理想情况下应使大部分群体受益,因此,鉴于各肽预期与其结合的所有等位基因(即,肽得分在前1%的所有等位基因),随后基于预期的群体覆盖率对这些排名靠前的肽进行优先排序。各肽的群体覆盖率的估计值如下计算:

[1595] 覆盖率$=1-\prod_{\text{基因座}}\left(1-\sum_{\text{基因座等位基因}} f_{\text{等位基因,平均值}}\right)^2$

[1596] 其中$f_{\text{等位基因,平均值}}$是美国人、欧洲人和亚太岛民(API)群体的(未加权)平均等位基因

频率,以及在以下三个HLA-I基因座中取得的累积乘积:HLA-A、HLA-B和HLA-C。累积乘积本身代表群体中的个体不表达所含有的等位基因中的任一个的可能性;因此,补充部分描述了存在至少一个的概率。

[1597] 美国群体等位基因频率计算为以下几个子群体的加权平均值:0.623*EUR+0.133*AFA+0.068*API+0.176*HIS,其中EUR=欧洲人、AFA=非裔美国人、API=亚太岛民并且HIS=西班牙裔群体。对于AFA、HIS或API群体频率不可获得的等位基因,美国人群体等位基因频率值被设置为与EUR匹配。对于我们的分析,缺失的API等位基因频率值保守地输入为0。

[1598] 随后我们按覆盖率构建了两种类型的HLA-I表位排名列表。第一类型按其绝对覆盖率对所有SARS CoV-2表位进行排名,使得经预测结合相似等位基因集合的肽的排名相似。此方法提供了按各肽的预期覆盖率分选的经预测的I类表位的完整列表,其中充分假设各结合预测是正确的。

[1599] 第二种类型的列表,称为"不相交"列表,是以迭代方式构建的,其中首先选择具有最大覆盖率的肽,并且随后更新其余表位的覆盖率以消除已选择的任何等位基因(表6)的贡献。分别针对M、N和S蛋白(最高度表达的结构蛋白)而非在整个2019SARS CoV-2基因组中生成不相交列表,以提供蛋白质水平的优先级。该方法产生简洁的肽列表,所述列表被设计来以最少的选择数量使累积群体覆盖率最大化,并且用于生成图4A(左图)和图4B(上图)。

[1600] HLA-II表位的鉴定和群体覆盖率的优先级

[1601] 为了鉴定HLA-II表位,我们用我们的基于MS的HLA-II结合预测因子对SARS CoV-2蛋白质组中的所有12-20聚体序列进行评分,以预测各12-20聚体内的结合潜力和可能的结合核心。对由46个HLA-DR等位基因、17个HLA-DP等位基因和20个HLA-DQ等位基因组成的所有所支持的HLA-II等位基因进行评分。

[1602] 通过将肽-等位基因对与100,000个参考肽(与先前一样,从在训练中保留的人蛋白质组的分区中取样)的结合得分进行比较,为肽-等位基因对分配百分比排名。前1%的对评分被视为有可能结合。另外,我们将12-20聚体的"表位"定义为序列内的预测结合核心。因此,对于给定等位基因,具有相同的预测结合核心的重叠12-20聚体将构成单一表位。表5示出这些表位的计数。

[1603] 另外,鉴于希望设计在全球群体中广泛有效的疫苗,我们按群体覆盖率优先考虑SARS CoV-2中的所预测的HLA-II结合25聚体。为此,我们将各25聚体与所有可能的结合物的子序列相关联,并且计算对应HLA-II等位基因的群体覆盖率。给定一组等位基因,我们计算了前一章节中所描述的覆盖率,唯一的区别是累积乘积取自以下四个HLA-II基因座:HLA-DRB1、HLA-DRB3/4/5、HLA-DP和HLA-DQ。HLA-II等位基因频率获自等位基因频率网数据库。

[1604] 与HLA-I一样,生成了两种类型的预测结合序列的分选列表。第一种类型通过利用预期组成子序列将与其结合的HLA-II等位基因提供的绝对覆盖率对每个预测的SARS CoV-2 25聚体进行排名。第二种类型的排名使用不相交覆盖率,再次分别针对M、N和S蛋白中的预测结合物进行,以通过简洁的肽列表使累积群体覆盖率最大化(表7)。这用于生成图4A(右图)和图4B(下图)。

[1605] 预测表位与人蛋白质组的比较

[1606] 使用具有人基因组及其蛋白质编码转录物的hg19注释(63,691个条目)的UCSC基

因组浏览器基因,将来自SARS CoV-2的8-12聚体序列(对应于预测的HLA-I表位)、9聚体序列(对应于预测的HLA-II结合核心)和25聚体序列(对应于结合多个等位基因的预测的HLA-II序列)与来自人蛋白质组的相同长度的所有子序列进行比较。鉴定精确匹配并将其从不相交覆盖率排名分析中省略,以避免对可能无意中诱导自身免疫免疫的肽进行优先考虑。对于预测的HLA-II结合核心或25聚体序列没有发现精确匹配。

[1607] T细胞诱导和肽-MHC阳性T细胞反应的评估

[1608] 使用Ficoll分离法从单采材料(AllCells,USA)中分离来自HLA-A02:01阳性人供体的人PBMC。按类似的结合潜力将二十三个被预测为HLA-A02:01的强结合物的SARS CoV-2表位合并,其中每个池至多6种肽。所选择的肽代表经预测结合来自S、N、M、E和ORF1ab蛋白的HLA-A02:01的高排名肽,从而避免了也被Grifino等人优先考虑的序列。23个肽序列中的五个也在SARS-CoV中发现并且先前在ViPR中测定并确认为HLA-A02:01结合物。将PBMC与肽池在IL-7和IL-15(CellGenix GmbH,Germany)的存在下一起孵育,使其成熟并培养,以促进T细胞生长。随后收获细胞并且使用pMHC多聚体的组合编码测定对肽-MHC(pMHC)具有特异性的CD8+T细胞的频率。如申请人在其他地方所描述的那样来制备pMHC多聚体。简单地说,在UV光下,用SARS CoV-2预测肽交换负载有UV可裂解肽的生物素化的HLA-A02:01单体。将链霉亲和素标记的荧光团PE、APC、BV421(Biolegend,Inc.,USA)、BV650和BUV395(BD Biosciences,USA)添加到UV交换单体中以产生荧光标记的多聚体试剂。随后使用用于633或635nm激发的LIVE/DEAD可固定近IR死细胞染色试剂盒(Life Technologies Corporation,USA)、抗CD4 FITC、抗CD14 FITC、抗CD16 FITC和抗CD19 FITC(BD Biosciences,USA)以及抗CD8 AF700(Biolegend Inc.,USA)对收获的细胞进行染色。只有相关pMHC多聚体的两种荧光团染色的活CD8+T细胞被视为阳性的。在FACS LSR Fortessa 18X20细胞仪(BD Biosciences)上分析样品,并且使用FlowJo(TreeStar)分析数据。测定中所用的相应肽展示于表4中。

[1609] 表4.病毒表位和T细胞诱导

[1610]

蛋白质	序列	具有 pMHC 特异性 T 细胞的供体数量	在 VIPR 中确认
包膜蛋白(E)	FLAFVVFLL		
包膜蛋白(E)	FLAFVVFLLV		
包膜蛋白(E)	FLLVTLAIL		
包膜蛋白(E)	FLAFVVFL	2	
膜糖蛋白(M)	FLWLLWPVTL		
膜糖蛋白(M)	FLYIIKLIFL		
膜糖蛋白(M)	FLFLTWICL	2	
膜糖蛋白(M)	KLLEQWNL		
核衣壳磷蛋白(N)	KLDDKDPNF	2	
核衣壳磷蛋白(N)	DLDDFSKQL		

[1611]

核衣壳磷蛋白(N)	YLGTGPEAGL	2	
核衣壳磷蛋白(N)	ILLNKHIDA		+
核衣壳磷蛋白(N)	LLLDRLNQL	1	+
ORF1ab 多蛋白	FGDDTVIEV	3	
ORF1ab 多蛋白	FLLPSLATV	2	
ORF1ab 多蛋白	WLMWLIINL		
ORF1ab 多蛋白	ALWEIQQV		
刺突蛋白(S)	SLIDLQEL		
刺突蛋白(S)	NLNESLIDL		+
刺突蛋白(S)	KLNDLCFTNV	2	
刺突蛋白(S)	GLTVLPPLL	1	
刺突蛋白(S)	FIAGLIAIV	2	+
刺突蛋白(S)	RLQSLQTYV	3	+

[1612] 公开可用的SARS CoV-2蛋白质组学数据集的分析

[1613] 从PRIDE存储库下载2019SARS CoV-2蛋白质组学数据集(Bojkova等人:PXD017710;Bezstarosti等人:PXD018760;Davidson等人:PXD018241)。在这些研究中,Caco-2人结肠直肠腺癌细胞(Bojkova)或Vero E6非洲绿猴肾上皮细胞(Bezstarosti和Davidson)均经受2019SARS-CoV-2感染。使用Spectrum Mill MS蛋白质组学软件包v7.0预发布版(Agilent Technologies)解释通过数据依赖性采集(DDA)获取的串联质谱(MS/MS)。选择半胱氨酸脲基甲基化作为固定修饰。选择甲硫氨酸氧化、天冬酰胺脱酰胺、蛋白质N端乙酰化、肽N端谷氨酰胺变为焦谷氨酸和肽N端半胱氨酸焦脲基甲基化作为可变修饰。对于采用同量异序质量标签的Bojkova数据集,将TMT11作为固定修饰添加至肽N端和赖氨酸,并且添加13C6-15N2-TMT11-赖氨酸和$^{13}C_6$-$^{15}N_4$-精氨酸作为可变修饰。针对与含有智人蛋白质组(Bojkova,UCSC基因组浏览器hg19注释,63691个条目)或绿猴蛋白质组(Bezstarosti和Davidson,UniProtKB,9229个条目)的数据库级联2019SARS CoV-2蛋白质组(UniProtKB,28-4-2020,14个条目)搜索所有数据集。如各手稿中所描述设定前体和片段质量公差,或在未指定时设定为20ppm。将数据库搜索结果导出为肽谱匹配(PSM)列表,其中基于靶标诱饵的错误发现率(FDR)估计值为1%。将来自每个研究的各个部分合并成单个列表。为了进行光谱计数,对指定给单一2019SARS CoV-2蛋白的PSM进行计数,其中ORF1a和ORF1ab作为单一蛋白质组进行处理。丢弃与宿主和SARS CoV-2蛋白匹配的肽。将光谱计数归一化为每种蛋白质的长度,并且将每个数据集内的最大值设定为100%。

[1614] 结果

[1615] 使用ViPR对病毒表位进行生物信息学预测因子验证

[1616] 我们首先试图验证我们的预测因子从冠状病毒科基因组中鉴定表位的能力。由于SARS CoV-2仅仅是最近才出现的,因此关于SARS CoV-2肽MHC结合和免疫原性表位的具体数据目前是有限的。然而,已对来自冠状病毒科的其他病毒,特别是MERS-CoV和SARS-CoV进行了深入研究。后者与2019SARS-CoV-2具有显著的序列同源性。因此,我们试图利用先前测试的来自冠状病毒科的表位来验证我们对病毒肽的预测,其中特别关注与新型2019SARS CoV-2病毒的蛋白质序列精确匹配的肽序列。为此,我们使用ViPR数据库,其列出了对于病毒病原体表位的HLA-I和HLA-II等位基因的T细胞免疫原性和MHC肽结合测定的结果。我们

使用来自ViPR的人类宿主对冠状病毒科病毒的所有测定作为我们的验证数据集。忽略不具有相关的四位HLA等位基因或与我们的模型不支持的等位基因相关的测定。

[1617] 对于HLA-I,在验证数据集中共有4,445个独特的肽-HLA等位基因对,使用以下变化测定MHC-结合:1)细胞MHC或纯化的MHC;2)直接或竞争性测定;以及3)通过荧光或放射性测量。通过X射线晶体学证实了两个另外的肽-MHC等位基因对。根据收集数据的研究,肽-MHC等位基因对在ViPR中简单定义为结合的“阴性”和“阳性”,或具有更细化的阳性尺度:低、中和高。我们指定了具有多重测量的肽-MHC等位基因对,其中在重复中检测到最高的MHC结合(参见方法)。

[1618] 随后我们将我们的HLA-I结合预测因子应用于验证数据集中的肽-MHC等位基因对,并且将这些对的计算的HLA-I百分比排名与报告的MHC-结合测定结果进行比较。低百分比排名值对应于结合的高可能性(例如,具有1%得分的百分比排名的肽在随机肽的参考集合中的前1%中)。在MHC-结合测定中具有二元“阳性”结果的肽-MHC等位基因对的百分比排名显著低于具有“阴性”结果的对。此外,在更细化的阳性结果中,更强的测定结果(低<中<高)与越来越低的百分比排名相关(图2,左上图)。另外,通过X射线晶体学证实的两个肽-MHC等位基因被预测为非常可能的结合物,其中低百分比排名得分为0.07%和0.30%。尽管我们的HLA-I结合预测因子最初是为了支持癌症中的新抗原预测的目的而构建的,但该分析显示其可成功应用于冠状病毒蛋白质组。我们通过执行精确率-召回率分析评价了我们的预测因子,证明了阳性结合物的准确调用和检测到的真实结合物的分数之间的折中(图2,左下图)。

[1619] 与MHC结合测定相比,作为对表位的T细胞免疫原性的更严格量度的T细胞反应性的测定(例如,干扰素-γELISpot、四聚体)的数量显著更低。对于HLA-I,我们所预测的肽-MHC等位基因对(所支持的等位基因)和具有已报道的T细胞测定的对之间的重叠仅由32对组成,其中23对具有阳性结果。我们没有检测到阳性组与阴性组之间的百分比排名差异,但样品量极小(数据未示出)。另外,对于HLA-I表位,验证数据集仅含有在结合测定中具有阳性结果的肽-MHC等位基因对的T细胞测定结果,表明选择用于测试的表位的高度偏倚池,这也反映在高阳性率的T细胞测定结果中。实际上,与完全随机选择的肽所预期的相比,高比率的阳性MHC结合测定也意味着基于预测或先前数据预期结合的肽被优先用于测试(或阴性结果报告不足)。在该验证数据集上评价结合预测因子性能时,牢记所测定的肽中的这种潜在偏倚是很重要的。如果选择随机肽进行测试,则可预期阳性相对于阴性得分的甚至更显著的差异。

[1620] 除了鉴定CD8+T细胞的靶标之外,我们最近证明了预测HLA-II结合物的能力,使得我们能够靶向可用于2019SARS CoV-2疫苗的CD4+T细胞反应。这些CD4+反应可潜在地支持T细胞免疫并增强体液免疫。

[1621] 以与HLA-I分析类似的方式,我们使用我们的HLA-II结合预测因子对ViPR中具有所支持的HLA-II等位基因的所有冠状病毒科肽-MHC等位基因对进行评分。在HLA-II的ViPR验证数据集中存在通过MHC结合测定所测定的259个独特的肽-MHC等位基因对。与之前一样,我们将其百分比排名与其报告的『最佳』(在多次测量的情况下)MHC-结合测定结果进行比较。由于HLA-II的验证数据集中只有一个阴性结果,因此无法将“阴性”对作为独立组进行该比较。低阴性计数可能是由于阴性测定结果的报告不足或待测定肽的偏倚选择。因此,

我们将“阴性”和“阳性-低”组合并为一组,并且将其百分比排名与“阳性-中”或“阳性-高”组进行比较(图2,右上图)。该分析揭示了与通过HLA-I预测观察到的趋势相似的趋势,表明更强的MHC结合测定结果与更低的HLA-II结合物的预测百分比排名相关,正如我们对稳健预测因子所预期的那样。我们还通过进行精确率-召回率分析评价了我们的HLA-II结合预测因子(图2,右下图)。精确率-召回率曲线下面积(AUC)指示我们的预测因子与随机猜测相比仅有极小优势,这通过对具有阳性HLA-II结合测定结果的肽的严重偏倚来解释。与HLA-IT细胞测定类似,在我们的验证数据集中记录的HLA-II T细胞测定太少,以致无法确定测试阳性和阴性的肽-HLA II等位基因对之间的百分比排名差异。总之,这些发现进一步证实了我们的表位预测因子的有效性,因为在结合测定中具有阳性结果的肽-MHC等位基因对在我们的HLA-I和HLA-II MHC结合预测因子中始终具有较低的百分比排名(较好的得分)。

[1622] SARS-CoV-2的表位预测

[1623] 我们利用我们基于MS的HLA结合预测能力来鉴定与SARS CoV-2T细胞反应的产生最相关的肽。我们首先对HLA-I肽结合进行分析,并且计算来自13个SARS CoV-2ORF的长度为8-12个氨基酸的每种肽与我们数据库中的任何HLA-I等位基因结合的可能性。随后我们通过将每个肽-MHC等位基因对的结合得分与一组参考肽的结合得分进行比较来计算其百分比排名;所推定的结合物被鉴定为预测以1%或更低的百分比排名结合给定等位基因的序列(图1)。

[1624] 通过这种度量,我们检测到总计11,897种独特的SARS CoV-2肽,所述肽被预测结合至少一个HLA-I等位基因。这些肽中的16种肽与人蛋白质组的子序列重叠,并且出于潜在自身免疫的考虑而被标记。

[1625] 与具有将结合的肽的长度限制为大约8至12个氨基酸的封闭的结合槽的HLA-I不同,结合HLA-II的肽具有更宽的长度分布(最多至30个氨基酸或甚至更长),因为HLA-II结合槽在两端都是开放的。肽与占据HLA-II结合槽的9个氨基酸子序列(称为结合核心)结合,其中任何侧接序列均悬垂于分子的边缘。我们考虑了一组在侧接区域不同但共享共同结合核心作为单一表位的肽。使用HLA-II预测因子,我们鉴定了3,372个独特的结合核心,所述核心被预测以1%或更低的百分比排名得分结合至少一个HLA-II等位基因(表5)。大多数预测的肽-MHC等位基因对来自ORF1a和ORF1ab,主要由这些ORF的长度驱动。另外,ORF1a和ORF1ab具有极相似的序列,预测两个ORF均具有多于18,000个相同的结合肽-HLA-I等位基因对。因此,我们选择排除冗余预测,并且仅报告唯一对(参见表5中的*)。类似地,来自ORF1a的所有HLA-II预测表位均被针对ORF1ab报告的那些覆盖。

[1626] 为了测试SARS CoV-2预测肽-HLA对的有效性,我们在ViPR数据库的冠状病毒科部分中寻找与SARS CoV-2肽序列精确匹配的肽序列(图2D)。根据我们的预测因子,来自SARS CoV-2的总计374个HLA-I肽-MHC等位基因对的百分比排名均低于1%,并且在HLA-I MHC结合验证数据集中找到。引人注目的是,在这些HLA-I肽-MHC等位基因对中,333个(89%)具有阳性测定结果。作为比较,我们还测试了经预测具有低MHC结合可能性的表位(百分比排名为50%或更高)与验证数据集之间的重叠。37个肽-MHC等位基因对在这些集合之间重叠,其中36个(97.2%)如预测的那样具有阴性测定结果。此外,我们试图确定我们高度预测的2019SARS CoV-2肽-HLA-I等位基因对(百分比排名低于1%)是否将通过报告的T细胞测定结果来验证。尽管在验证数据集中测试了T细胞反应性的肽-MHC等位基因对的数量显著较

少,但通过我们的HLA-I结合预测因子也高度预测了10个测定对。这10个中的九个(90%)预测对的T细胞测定结果呈阳性。在验证数据集中未报告低得分对(百分比排名为50%或以上)。这些发现证明了我们对SARS CoV-2表位的肽-HLA-I等位基因对的预测的有效性。值得注意的是,尽管我们的算法未在T细胞反应性数据上训练而是针对肽-MHC结合的,但对于ViPR中报告了T细胞反应性测定结果的少数实例,我们能够显示我们的高得分肽-MHC等位基因对在绝大多数情况下确实是免疫原性的。

[1627] 对于HLA-II肽-MHC等位基因对,只有单个HLA-II肽-MHC等位基因对的百分比排名均低于1%并且在验证数据集中报告;该单个对(来自包膜蛋白)具有"阳性-高"测定结果。

[1628] 表5

[1629]

蛋白质	长度(AA)	肽 HLA-I 对计数	在 ViPR 中报告	测定:阴性	测定:阳性	百分比-阳性	结合-核心和 HLA-II 对计数
包膜蛋白(E)	75	556	34	3	31	91.2	29
膜糖蛋白(M)	222	1236	41	0	41	100.0	68
核衣壳磷蛋白(N)	419	1054	40	9	31	77.5	107
ORF1a 多蛋白*	4405	14*	0	0	0	NA	0*
ORF1ab 多蛋白	7096	28965	0	0	0	0NA	2516
ORF3a 蛋白	275	1408	127	11	116	91.3	94
ORF6 蛋白	61	322	0	0	0	NA	23

[1630]

ORF7a 蛋白	121	642	3	0	3	100.0	28
ORF7b	43	327	8	1	7	87.5	2
ORF8 蛋白	121	449	20	2	18	90.0	27
ORF9b 蛋白**	97	453	6	1	5	83.3	37
ORF10 蛋白	38	258	0	0	0	NA	4
表面糖蛋白	1273	4686	95	14	81	85.3	437

[1631] *orf1a独有的肽(在orf1ab中未发现)。

[1632] **在UniProt中注释。

[1633] HLA-A02:01-预测的2019SARS CoV-2表位的免疫原性

[1634] 所用的基于MS的结合预测算法预测表位被特定HLA等位基因呈递的可能性,但不直接预测T细胞受体识别由MHC分子呈递的表位的能力。由于中枢耐受过程删除了可与来自自身抗原的肽发生交叉反应的T细胞,因此不是每个作为强MHC结合物的表位都将引发T细胞反应。因此,需要在T细胞测定中进一步验证高亲和力MHC结合肽(图1)。为了解决高度预测的MHC结合肽的子集的免疫原性,我们合成了来自以下SARS CoV-2蛋白中的每一种的23个高度预测的HLA-A02:01结合表位:S、M、N、E和ORF1ab。在这些高度预测的SARS CoV-2表位中,五个序列在ViPR中对于与HLA-A02:01相关的MHC结合或T细胞反应性呈阳性。将这些肽的池与来自三个人供体的PBMC一起培养,并且如果预测的表位在三个供体中的至少一个中

引发T细胞反应,如通过与HLA-A02:01的pMHC多聚体的结合所检测的,则认为所述预测的表位是免疫原性的。

[1635] 如图3中所示,对于23个高度预测的表位中的11个,在至少一个供体中验证了CD8+T细胞反应(表7和图3)。在ViPR中先前报告为免疫原性或强结合物的五个表位中,证实了三个表位引发CD8+T细胞反应,从而证实我们的结合预测因子可鉴定免疫原性表位。另外,我们能够鉴定先前未在ViPR中报告的八个新型表位,所述表位被供体PBMC中的特异性CD8+T细胞识别。反应通常是强有力的,在我们的测定中呈阳性的11个表位中的九个在至少两个供体中被特异性CD8+T细胞反应识别(表7),令人鼓舞的是,来自所测定的2019SARS CoV-2的每个ORF均具有至少一种导致T细胞反应的肽(表7)。总之,这些数据表明,根据MHC-I结合预测因子被预测为强结合物的许多新型2019SARS CoV-2表位被发现是免疫原性的。

[1636] 预测结合多个HLA-I和HLA-II等位基因的肽的群体覆盖率

[1637] 验证数据集与本文所提供的高度预测的肽-MHC等位基因对之间的一致性表明,HLA结合预测因子显著扩展了来自2019SARS-CoV-2的ORF的预测MHC结合肽的列表。接下来,优先考虑来自M、N和S蛋白的肽,基于MHC等位基因在美国、欧洲(EU)和亚太岛民(API)群体中的流行率,预测所述肽提供对这些群体的广泛覆盖率。发现肽的子集被预测结合广泛的HLA-I或HLA-II等位基因集合。对于每种蛋白质,确定少数肽序列分别提供了对美国、欧洲和亚太岛民群体的饱和覆盖率,其中对于HLA-I,使用所选择的8-12聚体表位实现了>99%的群体覆盖率,并且对于HLA-II,使用所选择的25聚体序列实现了>95%的群体覆盖率(图4B)。即使不完全支持给定肽得分在前1%的所有肽-MHC等位基因对确实具有免疫原性的充分假设,这一发现也可促进用以诱导广泛的T细胞免疫的精简、广泛有效的疫苗的设计。

[1638] 表6示出来自三种SARS CoV-2蛋白:刺突、核衣壳和膜中的每一种的具有最广泛的累积等位基因覆盖率的排名靠前的HLA-I预测结合物。该表提供了肽序列、其排名、衍生出所述序列的2019SARS CoV-2蛋白、经预测与肽结合的等位基因以及达到该排名的所有肽对美国、欧洲(EUR)和亚太岛民(API)群体的累积HLA-I覆盖率。

[1639] 表7示出来自三种2019SARS CoV-2蛋白:刺突、核衣壳和膜中的每一种的排名靠前的HLA-II预测结合物。对于每个25聚体,该表提供了排名、肽序列、衍生出所述序列的2019SARS CoV-2蛋白、由达到该排名的所有25聚体覆盖的累积等位基因以及相关的美国、欧洲(EUR)和亚太岛民(API)群体覆盖率。应注意,这些25聚体中的任一个或其结合子序列都不是作为人蛋白质组中的子序列发现的。

[1640] 表6

[1641]

排名	肽	P	累积等位基因	USA	EUR	API
1	YQPYRVVVL	S	HLA-A02:07; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B37:01; HLA-B39:01; HLA-B42:01; HLA-B48:01; HLA-B52:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C12:02; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02	0.9701	0.978332	0.973286
2	FVFLVLLPL	S	HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A68:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B39:01; HLA-B42:01; HLA-B48:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9977	0.998821	0.997513
3	CVADYSVLY	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B39:01; HLA-B42:01; HLA-B48:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B58:01;	0.9996	0.999899	0.999257

[1642]

			HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
4	QPTESIVRF	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B42:01; HLA-B48:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B54:01; HLA-B58:01; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9999	0.999991	0.999754
5	AEVQIDRLI	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01;	0.9999	0.999999	0.999879

[1643]

			HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B54:01; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
6	QSAPHGVVF	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B54:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9999	1	0.999962
7	VYYPDKVFR	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02;	0.9999	1	0.999988

			HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B54:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
[1644]	8	RRARSVASQ	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B27:05; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B54:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01;	0.9999	1	0.999989

[1645]

			HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
9	CPFGEVFNA	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B27:05; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B54:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9999	1	0.999989
10	SAPHGVVFL	S	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B27:05;	0.9999	1	0.999989

			HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B54:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
	1	FNPETNILL	M	HLA-A02:07; HLA-C01:02; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C14:02; HLA-C17:01	0.8460	0.8464	0.888243
[1646]	2	SSSDNIALL	M	HLA-A01:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B15:09; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B48:01; HLA-B57:03; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9949	0.9981	0.987775
	3	KLLEQWNLV	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A30:01; HLA-A32:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B13:02; HLA-B15:09; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B48:01; HLA-B57:03; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03;	0.9987	0.999727	0.992178

[1647]

			HLA-C14:02; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
4	LWLLWPVTL	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A30:01; HLA-A32:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:09; HLA-B35:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B48:01; HLA-B51:01; HLA-B54:01; HLA-B57:03; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9997	0.99994	0.999326
5	SELVIGAVI	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A30:01; HLA-A32:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B57:03; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9998	0.999979	0.999644
6	ATSRTLSYY	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02;	0.9999	0.999999	0.999913

[1648]

			HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
7	LPKEITVAT	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9999	1	0.99995
8	EQWNLVIGF	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01;	0.9999	1	0.999961

[1649]

			HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B27:05; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
9	FVLAAVYR	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B27:05; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B55:01;	0.9999	1	0.999987

[1650]

			HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
10	SELVIGAV	M	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B27:05; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B40:02; HLA-B41:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B45:01; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B54:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-B58:02; HLA-B81:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9999	1	0.999989
1	FAPSASAF	NP	HLA-B46:01; HLA-B51:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C07:02; HLA-C08:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C17:01	0.8892	0.893062	0.909801

[1651]

2	LLLDRLNQL	NP	HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A23:01; HLA-A32:01; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B46:01; HLA-B51:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:02; HLA-C08:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C17:01	0.9837	0.98958	0.964647
3	SSPDDQIGY	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B46:01; HLA-B51:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:02; HLA-C08:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C17:01	0.9973	0.999047	0.989434
4	TPSGTWLTY	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B42:01; HLA-B46:01; HLA-B51:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C17:01	0.9997	0.999954	0.994134
5	MEVTPSGTW	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04;	0.9999	0.999992	0.996542

[1652]

			HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B40:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B46:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C17:01			
6	KHWPQIAQF	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A32:01; HLA-A36:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C17:01	0.9999	0.999999	0.998895
7	ASAFFGMSR	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01;	0.9999	1	0.999685

			HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C17:01			
[1653]	8	DAALALLLL	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02;	0.9999	1	0.999977

[1654]

			HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			
9	RQKKQQTV	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B46:01; HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01	0.9999	1	0.999983
10	SRIGMEVTP	NP	HLA-A01:01; HLA-A02:01; HLA-A02:03; HLA-A02:04; HLA-A02:07; HLA-A03:01; HLA-A11:01; HLA-A23:01; HLA-A24:02; HLA-A25:01; HLA-A26:01; HLA-A29:02; HLA-A30:01; HLA-A30:02; HLA-A31:01; HLA-A32:01; HLA-A33:03; HLA-A36:01; HLA-A68:01; HLA-A68:02; HLA-A74:01; HLA-B07:02; HLA-B08:01; HLA-B13:02; HLA-B14:02; HLA-B15:01; HLA-B15:03; HLA-B15:09; HLA-B18:01; HLA-B27:05; HLA-B35:01; HLA-B35:03; HLA-B37:01; HLA-B38:01; HLA-B39:01; HLA-B40:01; HLA-B42:01; HLA-B44:02; HLA-B44:03; HLA-B46:01;	0.9999	1	0.999984

[1655]

			HLA-B48:01; HLA-B49:01; HLA-B50:01; HLA-B51:01; HLA-B52:01; HLA-B53:01; HLA-B55:01; HLA-B57:01; HLA-B57:03; HLA-B58:01; HLA-C01:02; HLA-C02:02; HLA-C03:02; HLA-C03:03; HLA-C03:04; HLA-C04:01; HLA-C05:01; HLA-C06:02; HLA-C07:01; HLA-C07:02; HLA-C08:01; HLA-C08:02; HLA-C12:02; HLA-C12:03; HLA-C14:02; HLA-C14:03; HLA-C15:02; HLA-C17:01			

[1656] 表索引:P,病毒蛋白;S,表面糖蛋白;M,膜糖蛋白;NP,核衣壳磷蛋白。

[1657] 表7

[1658]

Sl	肽	P	累积等位基因	USA	EUR	API
1	TPPIKDFGGFNFSQIL PDPSKPSKR	S	DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202	0.973 835	0.972 746	0.757 235
2	EIDRLNEVAKNLNES LIDLQELGKY	S	DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202	0.997 968	0.997 785	0.982 844
3	EKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNIT	S	DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401;	0.999 24	0.999 337	0.993 125

[1659]

			DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202			
4	NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWI	S	DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302	0.999858	0.999877	0.995801
5	VFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY	S	DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-	0.999973	0.999978	0.997479

[1660]

			1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201			
6	ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGV	S	DRB1_0802; DRB1_0301; DRB3_0201; DRB3_0202; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101	0.999997	0.999998	0.99835
7	IGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDK	S	DQB1-0201_DQA1-0201; DQB1-0603_DQA1-0103; DRB1_0803; DQB1-0501_DQA1-0101; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301;	0.999999	1	0.999149

[1661]

			DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0802; DRB1_0301; DRB3_0201; DRB3_0202			
8	DEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDF	S	DQB1-0301_DQA1-0601; DQB1-0601_DQA1-0103; DQB1-0301_DQA1-0303; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0802; DRB1_0301; DRB3_0201; DRB3_0202; DQB1-0201_DQA1-0201; DQB1-0603_DQA1-0103; DRB1_0803; DQB1-0501_DQA1-0101	1	1	0.999546
9	GDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALT	S	DRB1_0102; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1602; DRB1_1503; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-	1	1	0.999816

[1662]

			0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0802; DRB1_0301; DRB3_0201; DRB3_0202; DQB1-0201_DQA1-0201; DQB1-0603_DQA1-0103; DRB1_0803; DQB1-0501_DQA1-0101; DQB1-0301_DQA1-0601; DQB1-0601_DQA1-0103; DQB1-0301_DQA1-0303			
10	KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG	S	DRB1_1302; DRB1_0801; DRB1_0407; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302;	1	1	0.999882

[1663]

			DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0802; DRB1_0301; DRB3_0201; DRB3_0202; DQB1-0201_DQA1-0201; DQB1-0603_DQA1-0103; DRB1_0803; DQB1-0501_DQA1-0101; DQB1-0301_DQA1-0601; DQB1-0601_DQA1-0103; DQB1-0301_DQA1-0303; DRB1_0102; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1602; DRB1_1503			
11	HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC	S	DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_0804; DRB1_1104; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0802; DRB1_0301; DRB3_0201; DRB3_0202; DQB1-0201_DQA1-0201; DQB1-0603_DQA1-0103; DRB1_0803; DQB1-0501_DQA1-0101; DQB1-0301_DQA1-0601; DQB1-0601_DQA1-0103; DQB1-0301_DQA1-0303; DRB1_0102; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1602; DRB1_1503;	1	1	0.999926

[1664]

			DRB1_1302; DRB1_0801; DRB1_0407			
12	FIAGLIAIVMVTIMLC CMTSCCSCL	S	DRB1_1601; DRB1_1202; DPB1-0501_DPA1-0201; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB3_0101; DPB1-0401_DPA1-0103; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_1303; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_0404; DPB1-0201_DPA1-0103; DQB1-0302_DQA1-0301; DPB1-0101_DPA1-0202; DRB4_0103; DPB1-1401_DPA1-0201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB3_0301; DPB1-0901_DPA1-0201; DPB1-1701_DPA1-0201; DPB1-1001_DPA1-0201; DQB1-0604_DQA1-0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0501_DPA1-0202; DRB1_0701; DRB1_0101; DRB1_1502; DRB1_0406; DPB1-0202_DPA1-0103; DRB1_1501; DRB1_0302; DQB1-0301_DQA1-0505; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0403; DRB1_1401; DRB1_1405; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-1301_DPA1-0201; DRB5_0101; DRB5_0102; DRB1_1301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0802; DRB1_0301; DRB3_0201; DRB3_0202; DQB1-0201_DQA1-0201; DQB1-0603_DQA1-0103; DRB1_0803; DQB1-0501_DQA1-0101; DQB1-0301_DQA1-0601; DQB1-0601_DQA1-0103;DQB1-0301_DQA1-0303; DRB1_0102;cDQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1602; DRB1_1503; DRB1_1302; DRB1_0801; DRB1_0407; DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_0804; DRB1_1104	1	1	0.999989
1	KDLPKEITVATSRTLS YYKLGASQR	M	DQB1-0301_DQA1-0505; DRB1_0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DRB1_1601; DRB1_1503; DRB1_0101; DRB1_0403; DRB1_0406; DRB5_0102; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0402; DRB1_1301; DRB1_0404; DRB1_0901; DRB1_1406; DRB1_1501; DQB1-0202_DQA1-0201; DRB1_1602	0.802347	0.814186	0.610992
2	MADSNGTITVEELKK	M	DRB1_1101; DPB1-0402_DPA1-	0.939	0.942	0.827

[1665]

	LLEQWNLVIG		0103; DRB1_0803; DRB1_1104; DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_0804; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0801; DRB1_1102; DQB1-0301_DQA1-0303; DQB1-0301_DQA1-0505; DRB1_0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DRB1_1601; DRB1_1503; DRB1_0101; DRB1_0403; DRB1_0406; DRB5_0102; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0402; DRB1_1301; DRB1_0404; DRB1_0901; DRB1_1406; DRB1_1501; DQB1-0202_DQA1-0201; DRB1_1602	299	213	034
3	LWLLWPVTLACFVL AAVYRINWITG	M	DQB1-0602_DQA1-0102; DQB1-0501_DQA1-0101; DRB3_0202; DQB1-0301_DQA1-0505; DRB1_0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DRB1_1601; DRB1_1503; DRB1_0101; DRB1_0403; DRB1_0406; DRB5_0102; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0402; DRB1_1301; DRB1_0404; DRB1_0901; DRB1_1406; DRB1_1501; DQB1-0202_DQA1-0201; DRB1_1602; DRB1_1101; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0803; DRB1_1104; DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_0804; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0801; DRB1_1102; DQB1-0301_DQA1-0303	0.987 316	0.987 925	0.856 152
4	FIASFRLFARTRSMW SFNPETNILL	M	DRB1_0802; DRB1_0701; DRB1_0401; DRB1_0407; DQB1-0301_DQA1-0505; DRB1_0102; DQB1-0502_DQA1-0102; DRB1_1601; DRB1_1503; DRB1_0101; DRB1_0403; DRB1_0406; DRB5_0102; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0402; DRB1_1301; DRB1_0404; DRB1_0901; DRB1_1406; DRB1_1501; DQB1-0202_DQA1-0201; DRB1_1602; DRB1_1101; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0803; DRB1_1104; DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_0804; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0801; DRB1_1102; DQB1-0301_DQA1-0303; DQB1-0602_DQA1-0102; DQB1-0501_DQA1-0101; DRB3_0202	0.995 85	0.996 745	0.905 042
5	ASQRVAGDSGFAAY SRYRIGNYKLN	M	DRB1_1302; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1502; DQB1-0301_DQA1-0505; DRB1_0102; DQB1-0502_DQA1-0102;	0.997 289	0.997 843	0.966 492

[1666]

			DRB1_1601; DRB1_1503; DRB1_0101; DRB1_0403; DRB1_0406; DRB5_0102; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0402; DRB1_1301; DRB1_0404; DRB1_0901; DRB1_1406; DRB1_1501; DQB1-0202_DQA1-0201; DRB1_1602; DRB1_1101; DPB1-0402_DPA1-0103; DRB1_0803; DRB1_1104; DQB1-0201_DQA1-0201; DRB1_0804; DQB1-0302_DQA1-0301; DRB1_0801; DRB1_1102; DQB1-0301_DQA1-0303; DQB1-0602_DQA1-0102; DQB1-0501_DQA1-0101; DRB3_0202; DRB1_0802; DRB1_0701; DRB1_0401; DRB1_0407			
1	NGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGK	N	DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101	0.825314	0.821672	0.411628
2	VTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKD	N	DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101	0.961338	0.963945	0.661484
3	GLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKD	N	DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502	0.989536	0.990346	0.762635
4	RPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLK	N	DQB1-0601_DQA1-0103; DRB1_1402; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0802; DQB1-0302_DQA1-0301; DQB1-0502_DQA1-0102; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303;	0.993939	0.993903	0.872582

			DRB1_1502; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201			
5	GTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSS	N	DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_1601; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201; DQB1-0601_DQA1-0103; DRB1_1402; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0802; DQB1-0302_DQA1-0301; DQB1-0502_DQA1-0102	0.996624	0.996645	0.914328
6	IKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYK	N	DRB1_0803; DRB1_0801; DRB3_0202; DRB3_0201; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201; DQB1-0601_DQA1-0103; DRB1_1402; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0802; DQB1-0302_DQA1-0301; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_1601; DQB1-0201_DQA1-0501	0.999218	0.999236	0.930092
7	RQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQ	N	DRB1_0102; DRB1_0101; DRB5_0202; DRB1_1202; DRB1_1201; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-	0.999695	0.999724	0.960521

[1667]

[1668]

			0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201; DQB1-0601_DQA1-0103; DRB1_1402; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0802; DQB1-0302_DQA1-0301; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_1601; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0803; DRB1_0801; DRB3_0202; DRB3_0201			
8	KPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQ	N	DPB1-0301_DPA1-0103; DRB5_0102; DPB1-0901_DPA1-0201; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201; DQB1-0601_DQA1-0103; DRB1_1402; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0802; DQB1-0302_DQA1-0301; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_1601; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0803; DRB1_0801; DRB3_0202; DRB3_0201; DRB1_0102; DRB1_0101; DRB5_0202; DRB1_1202; DRB1_1201	0.999814	0.999831	0.968823
9	LPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA	N	DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_1302; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-	0.999905	0.999894	0.992082

[1669]

			0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201; DQB1-0601_DQA1-0103; DRB1_1402; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0802; DQB1-0302_DQA1-0301; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_1601; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0803; DRB1_0801; DRB3_0202; DRB3_0201; DRB1_0102; DRB1_0101; DRB5_0202; DRB1_1202; DRB1_1201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB5_0102; DPB1-0901_DPA1-0201			
10	KDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNP	N	DQB1-0603_DQA1-0103; DRB4_0103; DRB3_0101; DRB1_1104; DRB3_0301; DRB1_0804; DRB1_1301; DRB1_1406; DRB1_1405; DQB1-0303_DQA1-0301; DRB1_1102; DRB1_1101; DRB1_0701; DRB5_0101; DRB1_0301; DRB1_1303; DRB1_1502; DRB1_1001; DQB1-0602_DQA1-0102; DRB1_0401; DRB1_1503; DRB1_0403; DRB1_0404; DRB1_0407; DQB1-0202_DQA1-0201; DPB1-0101_DPA1-0201; DQB1-0601_DQA1-0103; DRB1_1402; DQB1-0303_DQA1-0201; DRB1_0802; DQB1-0302_DQA1-0301; DQB1-0502_DQA1-0102; DPB1-0601_DPA1-0103; DQB1-0401_DQA1-0301; DRB1_1601; DQB1-0201_DQA1-0501; DRB1_0803; DRB1_0801; DRB3_0202; DRB3_0201; DRB1_0102; DRB1_0101; DRB5_0202; DRB1_1202; DRB1_1201; DPB1-0301_DPA1-0103; DRB5_0102; DPB1-0901_DPA1-0201; DRB1_0405; DRB1_0901; DRB1_0411; DRB1_1302	0.999927	0.999918	0.992082

[1670] 表索引:S1,选择;P,病毒蛋白;S,表面糖蛋白;M,膜糖蛋白;NP,核衣壳磷蛋白。

[1671] 利用蛋白质组学数据推断相对病毒蛋白丰度

[1672] 除了肽-MHC结合之外,潜在SARS CoV-2疫苗的设计中的另一个重要考虑因素是病毒蛋白在受感染宿主细胞中的表达程度。为了确定SARS CoV-2蛋白的相对丰度,我们分析

了三个公开可用的蛋白质组学数据集,所述数据集在SARS-CoV-2感染的宿主细胞的胰蛋白酶消化上获得了无偏倚LC-MS/MS。通过光谱计数,一种半定量方法,由此对肽-光谱匹配进行计数,并比较蛋白质的总数来估计病毒蛋白的相对丰度(表8)。表8示出来自公开的SARS CoV-2蛋白质组学数据集的光谱计数。将指定给来自SARS-CoV-2蛋白的肽的MS/MS光谱在数据集之间进行统计,除以蛋白质长度,并且在每个数据集内归一化以生成图5。该分析证明了SARS CoV-2蛋白的表达水平的范围极广。具体地,证实了N蛋白是SARS CoV-2感染后所有三个数据集中最丰富的病毒蛋白(图5)。在来自COVID-19患者的漱口液样品中检测到N衍生肽的报告证实了这一发现。此外,N蛋白已被用作诊断患者感染了SARS-CoV病毒的生物标志物。另一方面,仅基于基因组学信息,ORF10可能被视为疫苗开发的潜在靶标。然而,几乎没有蛋白质组学和转录组学证据表明ORF10实际上在SARS CoV-2感染的细胞中表达。这些发现强调了在疫苗设计策略中除了HLA结合预测和这些表位的免疫原性之外,还考虑SARS CoV-2蛋白表达水平的价值。

[1673] 表8

[1674]

蛋白质	序列长度	PSM			PSM/长度			PSM/相对长度(%)		
		Dav.	Boj.	Bez.	Dav.	Boj.	Bez.	Dav.	Boj.	Bez.
S	1273	1778	112	109	1.396700707	0.087981147	0.085624509	12	7.68	5.57
Pp1ab	7096	1245	17	131	0.175450958	0.002395716	0.018461105	1.51	0.21	1.20
Orf9b	97	59	31	43	0.608247423	0.319587629	0.443298969	5.23	27.9	28.84
Orf8	121	32			0.26446281	0	0	2.27	0.00	0.00
Orf7a	121	21	2	5	0.173553719	0.016528926	0.041322314	1.49	1.44	2.69
Orf6	61	4	8	7	0.06557377	0.131147541	0.114754098	0.56	11.45	7.47
Orf3a	275	115	22	25	0.418181818	0.08	0.090909091	3.59	6.98	5.91
N	419	4876	480	644	11.6372315	1.145584726	1.53699284	100	100	100
E	75	1		1	0.013333333	0	0.013333333	0.11	0.00	0.87
M	222	293	36	55	1.31981982	0.162162162	0.247747748	11.34	14.16	16.12

[1675] 表索引:Boj,Bojkova等人:PXD017710;Bez,Bezstarosti等人:PXD018760;Dav,Davidson等人:PXD018241。

[1676] 讨论

[1677] 在这项工作中,证明了所用的HLA-I和HLA-II结合预测算法对冠状病毒科病毒家族并且尤其是SARS-CoV-2的实用性和有效性。预测强度是双重的:首先,我们具有基于MS的HLA-I和HLA-II结合物的经验证的预测因子,其潜在地可用于诱导针对病毒的长期CD4+和CD8+T细胞免疫。具体地,也已在一大组单等位基因MS数据上进行了训练的我们的HLA-II预测因子已显示出显著优于先前公开的工具,并且在此处用于鉴定可能对细胞和体液免疫均有贡献的高质量CD4+表位。其次,我们所支持的HLA-I和HLA-II等位基因的扩展数据库为我们提供了不仅鉴定许多肽-MHC等位基因对,而且还生成具有许多可由整个美国、欧洲和亚太岛民群体呈递的潜在HLA配对的肽的窄列表的能力。通过将这些算法应用于先前在ViPR中测定的肽-MHC等位基因对,我们能够证明对于HLA-I和HLA-II表位两者,我们的结合预测与结合测定结果之间的极佳一致性。我们利用冠状病毒科内的同源性来证明,可获得验证的我们的高排名SARS-CoV-2肽-MHC等位基因对中的极高部分(约90%)确实被证实与预测的MHC等位基因结合。我们还证实,我们的结合预测因子可鉴定免疫原性表位,并且可导致对供体PBMC中的多种SARS CoV-2蛋白的CD8+T细胞反应。有理由认为,我们的大部分实验证实的表位(在所有高度预测的测试的表位中)只是对总体免疫原性的低估,因为在该初始实

验中仅使用了来自三个供体的PBMC。虽然我们未进行T细胞测定来评价HLA-II预测表位的免疫原性,但这种分析将是有价值的,尤其是考虑到CD4+T细胞在细胞和体液抗病毒反应中的重要性。因此,我们提出B细胞和T细胞表位的组合可提供对SARS CoV-2的持久免疫,或在保护不充分时减轻疾病的严重程度。

[1678] 因此,我们得出结论,使用基于MS的HLA结合预测因子从来自SARS CoV-2的ORF预测T细胞表位提供了用于病毒的一组显著扩展的新型的高质量T细胞疫苗靶标。当将该研究与Grifoni等人最近的出版物进行比较时,情况尤其如此。我们在更多的HLA等位基因中提供了十倍多的高度预测表位,这使我们能够更好地对疫苗候选物进行优先排序。另外,我们不仅提供了对在ViPR中先前报告的更大集合的来自冠状病毒科的其他病毒的表位的生物信息学验证,而且还提供了实验验证的新型2019SARS CoV-2T细胞表位。

[1679] 靶序列的选择可进一步通过蛋白质表达、预测提供对大部分群体的覆盖的表位和保守性2019SARS CoV-2表位来指导。首先,设计针对预测表位的治疗剂仅在含有那些表位的蛋白质以足够高的水平表达以发生有效的抗原加工和呈递时才有效。。因此,在选择治疗靶标时考虑蛋白质表达至关重要。其次,预测结合多个等位基因的表位的优先排序可提供对大部分群体的覆盖,同时在疫苗中包括很少表位。最后,在病毒在群体中传播和扩散期间,获得基因组修饰,从而在2019SARS CoV-2群体中产生序列多样性。这种多样性可允许逃避免疫压力,因此优先考虑在2019SARS CoV-2群体中保守的表位是非常重要的。

[1680] 尽管将表位选择限制在高度表达的蛋白质、预测结合多个高频率HLA等位基因的表位和保守的病毒表位限制了潜在表位的数量,但我们提供的列表的广度增加了鉴定许多高质量、高表达表位的可能性。此处表征的表位,结合对2019SARS CoV-2蛋白表达的认识以及确认免疫原性的进一步努力,可提供表位的临床前验证,所述表位可以是诱导强细胞免疫的疫苗候选物。

[1681] 结论

[1682] 总之,该工作提供了最广泛的CD4+和CD8+T细胞表位集合,所述细胞表位跨越了整个2019SARS CoV-2基因组,并且结合广泛的HLA-I和HLA-II等位基因集合。将该表位列表与蛋白质表达水平、群体覆盖率和病毒序列保守性组合将产生可能在大多数群体中具有免疫原性的疫苗表位候选物的简短列表。我们预测的CD4+和CD8+T细胞表位列表将补充B细胞表位,并且用作科学界产生有效的2019SARS CoV-2疫苗表位和产生持久的T细胞免疫的资源。

[1683] 实施例2:HLA I类和II类结合测定

[1684] 以下肽与HLA分子结合的实施例展示了HLA I类和II类肽的结合亲和力的量化。可使用携带基序或不携带基序的肽进行结合测定。制备2019SARS CoV-2感染的细胞系。根据所公开的方案制备细胞裂解物并纯化HLA分子(Sidney等人,Current Protocols in Immunology18.3.1(1998);Sidney等人,J.Immunol.154:247(1995);Sette等人,Mol.Immunol.31:813(1994))。通过亲和色谱从裂解物中纯化HLA分子。使裂解物通过与适当抗体偶联的琼脂糖CL-4B珠粒柱。随后用在1%NP-40中的10mM Tris-HCL(pH 8.0)、PBS和含0.4%正辛基葡萄糖苷的PBS洗涤抗HLA柱,并用在含0.4%正辛基葡萄糖苷的0.15MNaCl中的50mM二乙胺(pH 11.5)洗脱HLA分子。将1/25体积的2.0M Tris(pH 6.8)添加到洗脱液中以降低pH。随后通过在Centriprep 30浓缩器(Amicon,Beverly,MA)中离心来浓缩洗脱液。通过BCA蛋白质测定(Pierce Chemical Co.,Rockford,IL)评价蛋白质含量并且通过

SDS-PAGE确认。

[1685] 用于测量肽与I类和II类MHC结合的方案的详细描述已公开(Sette等人,Mol.Immunol.31:813,1994;Sidney等人,Current Protocols in Immunology,Margulies,编,John Wiley&Sons,New York,第18.3章,1998)。简单地说,在蛋白酶抑制剂混合物的存在下,将纯化的MHC分子(5至500nM)与各种未标记的肽抑制剂和1-10nM ^{125}1-放射性标记的探针肽在含有0.05% Nonidet P40(NP40)(或20%w/v毛地黄皂苷,用于H-2IA测定)的PBS中一起孵育48h。除了在pH 4.5下进行的DRB1*0301和在pH 5.0下进行的DRB1*1601(DR2w21131)和DRB4*0101(DRw53)之外,所有测定均在pH 7.0下进行。

[1686] 孵育后,通过在7.8mm×15cm TSK200柱(TosoHaas 16215,Montgomeryville,PA)上进行凝胶过滤,将MHC-肽复合物与游离肽分离。因为用于DRB1*1501(DR2w2(31)测定的放射性标记肽的大尺寸使得在这些条件下分离结合峰和未结合峰更难,所有DRB1*1501(DR2w2(31)测定均使用7.8mm×30cm TSK2000柱进行,以0.6mL/min洗脱。使来自TSK柱的洗脱液通过Beckman 170放射性同位素检测器,并对放射性进行作图并且使用Hewlett-Packard 3396A积分器进行积分,并确定结合肽的分数。

[1687] 放射性标记的肽使用氯胺-T方法进行碘化。通常,在初步实验中,在固定量的放射性标记肽的存在下,对各MHC制备物进行滴定,以确定结合10%-20%的总放射性所需的HLA分子的浓度。使用这些HLA浓度进行所有随后的抑制和直接结合测定。

[1688] 由于在这些条件下[标记]<[HLA]并且IC_{50}>[HLA],因此所测量的IC_{50}值是真实K_D值的合理近似值。肽抑制剂通常以120μg/ml至1.2ng/ml范围内的浓度进行测试,并且在两个至四个完全独立的实验中测试。为了允许比较在不同实验中获得的数据,通过将抑制的阳性对照的IC_{50}除以各测试肽(通常是放射性标记的探针肽的未标记版本)的IC_{50}来计算各肽的相对结合值。出于数据库目的和实验间的比较,对相对结合值进行编译。这些值随后可通过将抑制的阳性对照的IC50nM除以目标肽的相对结合而转化回IC_{50} nM值。这种数据编译方法已被证明对于比较在不同日期测试的肽或用不同批次的纯化MHC测试的肽是最准确且一致的。

[1689] 因为用于HLA-DR纯化的抗体(LB3.1)是a-链特异性的,所以131分子不与133(和/或134和35)分子分离。结合测定的131特异性在以下情况下是明显的:DRB1*0101(DR1)、DRB1*0802(DR8w2)和DRB1*0803(DR8w3),其中不表达133。对于以下也得到证明:DRB1*0301(DR3)和DRB3*0101(DR52a)、DRB1*0401(DR4w4)、DRB1*0404(DR4w14)、DRB1*0405(DR4w15)、DRB1*1101(DR5)、DRB1*1201(DR5w12)、DRB1*1302(DR6w19)和DRB1*0701(DR7)。通过使用成纤维细胞避免了DRB1*1501(DR2w2(31)、DRB5*0101(DR2w2(32)、DRB1*1601(DR2w21131)、DRB5*0201(DR51Dw21)和DRB4*0101(DRw53)测定的13链特异性问题。先前已描述了关于DRP分子特异性的测定的开发和验证(参见例如Southwood等人,J.Immunol.160:3363-3373,1998)。

[1690] 也可使用基于活细胞/流式细胞术的测定。这是一种使用TAP-缺陷型杂交瘤细胞系T2(美国典型培养物保藏中心(ATCC登录号CRL-1992),Manassas,Va.)的成熟测定。该细胞系中的TAP缺乏导致ER中MHCI的低效负载和过量的空MHCI。Salter和Cresswell,EMBO J.5:94349(1986);Salter,Immunogenetics 21:235-46(1985)。空MHCI高度不稳定,因此寿命短。当T2细胞在降低的温度下培养时,空MHCI短暂地出现在细胞表面上,在那里可通过外

源添加MHCI结合肽来稳定所述空MHCI。为了进行这种结合测定,通过在26℃下,在单独的无血清AIM-V培养基中或在含有递增浓度(0.1至100μM)的肽的培养基中培养10^7个T2细胞的等分试样过夜来诱导肽接受性MHCI。然后将细胞用PBS洗涤两次,并且随后与荧光标记的HLA-A02:01特异性单克隆抗体BB7.2一起孵育,以量化细胞表面表达。在FACS Calibur仪器(Becton Dickinson)上采样,并且使用附带的Cellquest软件确定平均荧光强度(MFI)。

[1691] 实施例3:免疫原性的确认

[1692] 在用于确认免疫原性的示例性方法中,使用体外培育(IVE)测定来测试各测试肽扩增CD8+T细胞的能力。用于这些测定的成熟的专职APC以下列方式制备。将来自健康人供体的80-90×10^6个PBMC铺板在20ml的含有2%人AB血清的RPMI培养基中,并且在37℃下孵育2小时以允许单核细胞的塑性粘附。去除非贴壁细胞,并且将贴壁细胞在RPMI、2%人AB血清、800IU/ml GM-CSF和500IU/ml IL-4中培养。6天后,添加TNF-α至最终浓度为10ng/ml。在第7天,通过添加12.5mg/ml poly I:C或0.3μg/ml CD40L使树突细胞(DC)成熟。在第8天收获成熟的树突细胞(mDC)、洗涤并且直接使用或冷冻保存以供将来使用。

[1693] 对于CD8+T细胞的IVE,将2×10^5个mDC的等分试样用最终浓度为100微摩尔的各肽脉冲,在37℃下孵育4小时并且随后辐照(2500rad)。将肽脉冲的mDC在含有2%人AB血清的RPMI中洗涤两次。将2×10^5个mDC和2×10^6个自体CD8+细胞铺板在24孔板的每孔2ml的含有2%人AB、20ng/ml IL-7和100pg/ml IL-12的RPMI中,并且孵育12天。随后用肽脉冲的辐照的mDC再刺激CD8+T细胞。两至三天后,添加20IU/ml IL-2和20ng/IL7。每8-10天再刺激扩增的CD8+T细胞,并且将其维持在含有IL-2和IL-7的培养基中。使用功能测定和/或四聚体染色的组合监测培养物的肽特异性T细胞。使用修饰肽和亲本肽的平行IVES允许比较肽扩增肽特异性T细胞的相对效率。

[1694] CD8+和CD4+T细胞的量化和功能评估

[1695] 四聚体染色

[1696] MHC四聚体是购买的或当场制造的,并且用于在IVE测定中测量肽特异性T细胞扩增。为了评估,根据制造商的说明将四聚体添加到在含有1% FCS和0.1%叠氮化钠的PBS(FACS缓冲液)中的1×10^5个细胞中。将细胞在室温下在黑暗中孵育20分钟。随后添加对T细胞标志物(诸如CD8)具有特异性的抗体至制造商所建议的最终浓度,并且将细胞在4℃下在黑暗中孵育20分钟。将细胞用冷的FACS缓冲液洗涤并重悬于含有1%甲醛的缓冲液中。在FACS Calibur(Becton Dickinson)仪器上获取细胞,并且通过使用Cellquest软件(Becton Dickinson)进行分析。对于四聚体阳性细胞的分析,淋巴细胞门取自正向和侧向散点图。数据报告为CD8+/四聚体+细胞的百分比。

[1697] 可使用离体诱导方案测试针对肽抗原的$CD4^+$T细胞反应。在本实施例中,通过监测以抗原特异性方式产生的IFNγ和/或TNFα来鉴定$CD4^+$T细胞反应。

[1698] 抗原呈递的评价:对于预测抗原的子集,确定病毒表位对指定HLA等位基因的亲和力和新表位与HLA等位基因的稳定性。用于测量肽对I类MHC的结合亲和力的方案的示例性详细描述已公开(Sette等人,Mol.Immunol.31(11):813-22,1994)。简单地说,制备了MHCI复合物并且其与放射性标记的参考肽结合。将肽以不同浓度与这些复合物一起孵育2天,并且使用尺寸排阻凝胶过滤测量与MHCI结合的剩余放射性标记肽的量。置换参考放射性标记肽所需的测试肽的浓度越低,证明测试肽对MHCI的亲和力越强。对MHCI具有<50nM的亲和力

的肽通常被视为强结合物,而具有<150nM的亲和力的那些肽被视为中等结合物,并且具有<500nM的亲和力的那些肽被视为弱结合物(Fritsch等人,2014)。

[1699] 用于测量肽与I类MHC的结合稳定性的方案的示例性详细描述已公开(Harndahl等人.J Immunol Methods.374:5-12,2011)。简单地说,在大肠杆菌中表达编码生物素化MHC-I重链和轻链的合成基因,并且使用标准方法将其从包涵体中纯化。将轻链(β2m)用碘(125I)进行放射性标记,并在18℃下与纯化的MHC-I重链和目标肽组合以起始pMHC-I复合物的形成。这些反应在链霉亲和素包被的微孔板中进行,以使生物素化的MHC-I重链与表面结合,并且允许测量放射性标记的轻链以监测复合物的形成。通过添加更高浓度的未标记轻链并在37℃下孵育来起始解离。稳定性定义为如通过闪烁计数测量的一半复合物解离所花费的时间长度(以小时计)。按照与测量MHCI-肽结合亲和力相同的一般程序测量MHC-II与肽的结合亲和力。本文描述了用于预测与给定肽结合的MHCII等位基因的预测算法。此外,NetMHCIIpan可用于预测结合。

[1700] 为了评估是否可从更大的多肽背景中加工和呈递抗原,通过串联质谱(MS/MS)分析从表达目标基因的细胞中分离的HLA(I类或II类)分子中洗脱的肽。

[1701] ELISPOT

[1702] 使用ELISPOT测定(BD Biosciences)对肽特异性T细胞进行功能性枚举,该测定在单细胞基础上测量T细胞的IFNγ释放。将靶细胞(T2或HLA-A0201转染的C1R)在37℃下用10uM肽脉冲1小时并洗涤三次。将1×10^5个肽脉冲的靶标与取自IVE培养物的不同浓度的T细胞(5×10^2至2×103)在ELISPOT板孔中共培养。根据制造商的方案对板进行显影,并在ELISPOT读数器(Cellular Technology Ltd.)上用附带的软件进行分析。对应于产生IFNγ的T细胞数量的斑点报告为每铺板的T细胞数量的斑点的绝对数量。不仅测试了在修饰肽上扩增的T细胞识别用修饰肽脉冲的靶标的能力,而且还测试了其识别用亲本肽脉冲的靶标的能力。

[1703] CD107染色

[1704] CD107a和b在用同源肽激活后在CD8+T细胞的细胞表面上表达。T细胞的裂解性颗粒具有含有溶酶体相关膜糖蛋白(“LAMP”)的脂质双层,所述LAMP包括分子CD107a和b。当细胞毒性T细胞通过T细胞受体激活时,这些裂解性颗粒的膜运动并与T细胞的质膜融合。释放颗粒内含物,这导致靶细胞死亡。由于颗粒膜与质膜融合,C107a和b暴露于细胞表面,并且因此是脱粒的标志物。因为如通过CD107 a和b染色测量的脱粒是在单细胞的基础上报告的,所以该测定用于功能性地枚举肽特异性T细胞。为了进行测定,将肽添加到HLA-A0201转染的细胞C1R中至最终浓度为20μM,将细胞在37℃下孵育1小时,并洗涤三次。将1×10^5个肽脉冲的C1R细胞等分到管中,并添加对CD107 a和b具有特异性的抗体至制造商(Becton Dickinson)建议的最终浓度。在添加T细胞之前添加抗体,以便在测定过程中当CD107分子瞬时出现在表面上时“捕获”它们。接着添加来自培养物的1×10^5个T细胞,并且将样品在37℃下孵育4小时。针对T细胞的另外的细胞表面分子诸如CD8进一步染色,并在FACS Calibur仪器(Becton Dickinson)上获取。使用附带的Cellquest软件分析数据,并且结果报告为CD8+CD107 a和b+细胞的百分比。

[1705] CTL裂解

[1706] 使用铬释放测定来测量细胞毒性活性。将靶T2细胞在37℃下用$Na^{51}Cr$标记1小时,

随后将洗涤的5×10^3个靶T2细胞添加到来自IVE培养物的不同数量的T细胞中。在于37℃下孵育4小时后收获的上清液中测量铬释放。特异性裂解的百分比计算为:

[1707] 实验释放-自发释放/总释放-自发释放×100

[1708] 实施例4:用于预防或治疗用途的肽组合物

[1709] 本公开的免疫原性或疫苗组合物用于抑制病毒复制。例如,向具有病毒感染的个体施用含有多个CTL和HTL表位的多表位组合物(或包含其的核酸)。组合物作为包含多个表位的单一脂化多肽提供。组合物在由明矾构成的水性载剂中施用。对于70kg的患者,用于初始免疫的肽剂量为约1至约50,000lig,通常为100-5,000ps。初始施用后4周进行加强剂量,接着通过确定PBMC样品中表位特异性CTL群体存在的技术评价患者的免疫反应量级。根据需要施用附加的加强剂量。发现该组合物对于抑制病毒复制既安全又有效。

[1710] 可替代地,根据本领域已知的并且在本文中公开的方法,多表位组合物可作为核酸,例如作为RNA施用。

[1711] 病毒表位结合剂,诸如TCR或CAR,可根据本领域中已知的并且在本文中公开的方法施用。结合剂可作为编码结合剂的多肽或多核苷酸(例如RNA)施用,或通过施用表达结合剂的细胞而作为细胞疗法施用。

[1712] 病毒表位肽、多核苷酸、结合剂或表达这些分子的细胞可通过本领域中已知的多种方法递送至同一患者,并且可进一步与其他疗法(例如,抗病毒疗法)组合。

[1713] 实施例5.使用树突细胞施用组合物

[1714] 可使用树突细胞施用包含本公开的表位的疫苗。在本实施例中,可向患者施用肽脉冲的树突细胞以刺激体内CTL反应。在此方法中,树突细胞被分离、扩增并且用包含本公开的肽CTL和HTL表位的疫苗进行脉冲。将树突细胞输注回患者体内以引发体内CTL和HTL反应。随后,诱导的CTL和HTL破坏(CTL)携带衍生出疫苗中的表位的蛋白质的特异性靶细胞或促进所述特异性靶细胞的破坏(HTL)。

[1715] 可替代地,对特定病毒抗原的离体CTL或HTL反应可通过将患者的或基因相容的CTL或HTL前体细胞与抗原呈递细胞源(诸如树突细胞)以及适当的免疫原性肽一起在组织培养物中孵育来诱导。

[1716] 在适当的孵育时间(通常约7-28天)后,其中前体细胞被激活并扩增为效应细胞,将细胞输注回患者体内,在那里所述细胞将破坏(CTL)其特异性靶细胞(即,展示病毒表位的细胞)或促进所述特异性靶细胞的破坏(HTL)。

[1717] 实施例6:具有免疫原性潜力的突变序列的鉴定

[1718] 对于每个表位,推导出病毒表位的全长氨基酸序列。使用可用算法,对任何组成9-聚体或10-聚体蛋白序列在六种常见HLA等位基因(HLA-A01:01、HLA-A02:01、HLA-A03:01、HLA-A24:02、HLA-B07:02和HLA-B08:01)上的结合潜力进行评分。提名任何得分高于1000nM的肽。

[1719] 对于每个表位,推导出病毒表位的全长氨基酸序列。对在种系蛋白序列中未发现的任何组成9聚体或10聚体进行标记,并且使用可用算法对其在六种常见HLA等位基因(HLA-A01:01、HLA-A02:01、HLA-A03:01、HLA-A24:02、HLA-B07:02和HLA-B08:01)上的结合潜力进行评分。

[1720] 实施例7:SARSCOV-2(2019SARS-Cov2)肽串设计

[1721] 本文提供了用于治疗应用的多个2019SARS COV-2核衣壳表位的特殊构建体“串”。这些串被设计成含有2019SARS COV-2核衣壳的特异性表位,所述表位中的每一个在本申请的先前实施例中单独公开,并且通过如上文所描述的MHC结合算法进行预测。这些串被设计用于治疗COVID 19的治疗用途,并且可作为核酸串构建体,例如封装在脂质纳米颗粒中的mRNA施用。

[1722] 串被设计成包括5’UTR和3’UTR。表位通过由相应核酸序列编码的肽接头相互连接。一些接头具有特异性裂解位点。表11和表12示出氨基酸的完整序列和编码它们的核苷酸序列。核苷酸序列经过进一步密码子优化以在人体内有效翻译。表9和表10提供了构建体图谱,分别详细说明了对应于表11和表12中的每个串的区段和序列。图6A和图6B以图形方式例示了组1的串的设计,即RS C1-C4的序列。图6B示出图6A的更详细的布置图。图7A和图7B以图形方式例示了组2的串的设计,即RS C5-C8的序列。图7B示出图7A的更详细的布置图。在一些情况下,串也被鉴定为RS C1n、RS-C2n等。

[1723] 名为“RS_C1 GSS接头”(缩写为RS C1)的串编码氨基酸长度为1266个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为3798个核苷酸。整个串的长度为4107个核苷酸并且编码长度为1369个氨基酸的肽串。表11例示了氨基酸和核酸序列(未密码子优化)。名为“RS C1 GSS接头”的串的示例性密码子优化序列为:

[1724] ATGAGGGTAATGGCTCCGCGCACCCTTATATTGCTTCTGTCTGGGGCGCTTGCGCTTACGGAAACTTG
GGCAGGGTCTGGTGGGTCTGGAGGTGGTGGTTCCGGCGGGAGTGATAATGGACCTCAGAACCAACGCAACGCACCC
AGGATCACATTTGGTGGGCCATCCGACTCCACTGGCAGCAACCAAAACGGTGAACGAAGTGGCGCGAGATCCAAGC
AGCGCCGCCCTCAAGGTTTGCCGAATAACACAGCCAGCTGGTTCACTGCCTTGACTCAGCATGGCAAGGAAGATTT
GAAATTCCCACGAGGACAGGGTGTCCCTATAAATACGAATTCCAGTCCCGATGATCAGATCGGTTATTATAGAAGA
GCTACAAGGCGAATCCGGGGCGGGGATGGCAAGATGAAAGACCTGAGCCCGCGCTGGTATTTCTATTACCTGGGAA
CTGGACCTGAAGCGGGCCTCCCTTATGGTGCGAATAAAGACGGAATAATCTGGGTGGCTACGGAAGGGGCCCTGAA
CACGCCCAAGGATCACATCGGCACACGCAATCCGGCGAACAATGCCGCGATAGTGCTGCAGCTGCCACAAGGCACC
ACACTGCCAAAGGGGTTTTACGCAGAAGGCTCCAGAGGTGGGTCACAAGCCTCTTCTCGATCCTCTTCCCGGAGCA
GAAATAGCTCACGAAACTCCACCCCGGGCAGTTCCAGAGGCACAAGTCCTGCTCGCATGGCAGGTAATGGAGGTGA
CGCCGCTCTCGCGCTTCTTCTCCTCGACAGACTGAATCAGCTTGAGAGTAAAATGAGTGGAAAGGGACAGCAGCAA
CAGGGGCAAACAGTGACCAAAAAATCAGCTGCGGAAGCCAGCAAGAAGCCGCGCCAGAAACGGACAGCGACTAAAG
CCTACAATGTTACCCAAGCCTTCGGCCGCAGAGGGCCGGAGCAAACTCAGGGCAACTTCGGCGATCAGGAACTGAT
CCGCCAGGGAACAGATTATAAACATTGGCCCCAAATCGCACAATTTGCACCCTCCGCGTCTGCGTTCTTCGGCATG
AGCCGGATTGGTATGGAAGTAACACCGAGCGGCACCTGGCTTACATATACAGGCGCGATTAAATTGGATGACAAGG
ATCCCAATTTTAAGGACCAAGTGATATTGCTCAACAAACATATTGATGCGTATAAGACTTTTCCTCCTACTGAACC
AAAGAAGGATAAGAAAAAAAAGGCTGATGAAACACAAGCTCTTCCTCAACGCCAGAAAAAGCAACAGACAGTTACC
TTGCTCCCGGCGGCCGATCTTGATGATTTTTCCAAGCAGCTGCAACAGTCTATGTCATCAGCCGACTCTACCCAAG
CAGGCGGTTCAGGTGGCGGCGGTTCTGGTGGCGACCCTAAGATATCCGAAATGCACCCCGCACTCAGACTGGTAGA
CCCCCAAATACAACTGGCGGTTACACGGATGGAGAACGCGGTTGGCAGGGACCAGAATAACGTGGGGCCAAAGGTG
TATCCTATCATCCTCAGATTGGGTAGTCCCCTCAGCTTGAATATGGCTAGAAAAACACTGAATTCATTGGAAGACA
AGGCGTTCCAACTGACACCGATTGCGGTGCAGATGACAAAGCTCGCTACAACCGAGGAACTCCCAGACGAGTTTGT
AGTAGTCACAGTCAAGGGTGGCTCAGGCGGCGGAGGCTCAGGTGGATACCATTTTTTTCATACGACGGATCCATCT

TTTCTCGGCCGATATATGAGCGCGCTCTTCGCAGACGATCTGAATCAGCTCACGGGATACCACACAGACTTCAGTA
GTGAAATTATCGGTTATCAGTTGATGTGCCAGCCGATATTGTTGGCTGAGGCTGAACTTGCTAAGAATGTCTCCCT
CATCTTGGGGACAGTCAGCTGGAACCTTAAACGCCGCTACTTGCTGTCTGCGGGTATCTTTGGGGCTATTACGGAT
GTATTTTACAAAGAAAACAGCTATAAAGTACCGACCGACAATTACATCACGACTTATGCACGCATGGCGGCACCAA
AGGAAATCATATTTCTTGAGGGGGAAACTCTGTTCGGAGACGATACAGTAATAGAAGTCGCTATTATACTTGCTTC
ATTTTCAGCCAGTACTCGACGCATGGCTATGGTGACCAATAATACTTTCACGCTGAAGGTTCCTCATGTGGGCGAA
ATCCCCGTCGCCTATCGCAAGGTCCTGCTCAAGACTATTCAACCTCGCGTTGAAAAGTACCTTTTCGATGAAAGCG
GGGAATTTAAACTCAGCGAAGTGGGCCCTGAACACTCACTCGCAGAATATTATATTTTCTTTGCCTCCTTTTATTA
TAAACGGAATGGCGGCGGCTCTGGCGGAGGTGGGTCTGGTGGCGATCTCTTTATGCGGATCTTTACAATAGGGACC
GTTACATTGAAGCAAGGGGAAATCAAGGACGCCACACCGTCCGATTTCGTTAGAGCAACCGCCACGATTCCTATCC
AGGCATCCTTGCCCTTCGGGTGGCTGATAGTAGGTGTAGCACTCCTTGCAGTCTTTCAAAGCGCATCCAAAATCAT
TACCCTCAAGAAACGCTGGCAGCTTGCCCTTTCTAAGGGAGTACATTTCGTATGTAATCTGTTGCTCCTGTTCGTT
ACAGTTTATAGCCATCTCTTGCTCGTTGCCGCTGGGCTGGAAGCCCCATTTTTGTACCTGTACGCCCTTGTGTATT
TTCTTCAAAGCATAAATTTCGTGAGGATTATCATGCGCCTCTGGCTGTGCTGGAAATGCCGCTCAAAAAATCCACT
TCTTTATGACGCAAACTATTTTCTCTGTTGGCATACAAATTGTTACGATTATTGTATACCTTACAACAGTGTGACG
TCCTCCATAGTCATCACCAGCGGAGATGGTACAACGTCACCCATTTCTGAGCACGACTACCAAATAGGCGGCTATA
CGGAGAAGTGGGAATCTGGTGTAAAAGATTGCGTGGTGCTTCACTCTTATTTTACTTCAGATTACTACCAGCTTTA
TAGCACTCAACTTTCTACCGATACAGGAGTGGAACACGTCACATTTTTTATATACAACAAGATTGTCGATGAACCC
GAAGAACACGTGCAAATACATACAATCGACGGCTCCTCAGGAGTCGTCAATCCAGTCATGGAACCAATCTACGATG
AGCCGACAACTACCACTAGTGTACCGCTCGGGGGAAGCGGGGGCGGAGGTAGCGGCGGAGCAGACAGTAATGGTAC
TATAACTGTGGAGGAGCTCAAGAAGCTCCTTGAGCAATGGAATCTGGTCATAGGTTTTCTGTTTCTTACCTGGATA
TGCCTTCTTCAGTTCGCCTATGCGAATCGCAACCGCTTCCTGTACATCATAAAGCTCATATTCCTCTGGCTGCTCT
GGCCGGTTACTCTTGCCTGTTTTGTTCTTGCTGCTGTATACCGCATTAATTGGATAACGGGGGGAATAGCGATCGC
GATGGCATGCTTGGTGGGATTGATGTGGCTGAGCTACTTTATAGCGTCATTTAGGCTTTTTGCGAGGACTAGATCC
ATGTGGTCCTTTAATCCCGAAACTAACATTCTTCTCAATGTACCGTTGCATGGAACTATTTTGACTAGACCCCTTC
TCGAGAGTGAGCTGGTGATAGGAGCCGTGATACTCAGGGGTCATCTCCGGATTGCCGGTCACCATTTGGGTAGATG
TGACATAAAAGATCTCCCAAAGGAAATTACGGTAGCTACGTCTCGAACCCTTTCATACTACAAACTCGGTGCTAGC
CAGCGAGTGGCTGGGGATAGCGGCTTCGCGGCGTATTCTCGCTACAGAATTGGAAACTACAAGTTGAATACGGACC
ACTCATCAAGTAGCGATAACATTGCACTGCTTGTGCAGGGTGGTAGTCTCGGGGGGGGCGGATCCGGTATCGTGGG
CATAGTTGCGGGTCTCGCTGTGCTGGCTGTGGTCGTGATCGGCGCGGTCGTAGCTACCGTGATGTGTAGGCGGAAA
AGCAGTGGTGGTAAAGGTGGATCATATAGTCAGGCTGCATCATCTGATTCCGCTCAAGGAAGCGACGTCAGCCTGA
CAGCTTGATAA(SEQ ID RS C1n)

[1725] 名为“反向RS C2 GSS接头”(缩写为RS C2)的串编码氨基酸长度为1266个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为3798个核苷酸。整个串的长度为4107个核苷酸并且编码长度为1369个氨基酸的肽串。表11例示了氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核酸序列(未密码子优化)。名为“反向RS C2 GSS接头”的串的示例性密码子优化序列为:

[1726] ATGCGAGTCATGGCGCCGCGCACCCTGATACTTCTGCTTAGCGGCGCTTTGGCCCTCACCGAGACATG
GGCTGGCAGCGGTGGTTCTGGAGGCGGAGGATCAGGCGGAGCGGACAGCAATGGCACGATCACTGTGGAGGAGCTC
AAAAAACTTTTGGAACAATGGAATTTGGTAATTGGTTTCTTGTTTCTTACTTGGATATGCCTGCTTCAGTTCGCCT

ATGCGAACAGAAATAGATTTTTGTATATCATTAAATTGATATTTCTTTGGTTGCTTTGGCCTGTTACTCTGGCTTG
TTTCGTCCTCGCTGCGGTTTATCGGATAAATTGGATTACGGGTGGAATCGCAATTGCCATGGCCTGTCTGGTCGGT
CTGATGTGGCTTTCCTACTTCATAGCATCATTTAGGCTGTTCGCGAGAACGCGAAGCATGTGGAGTTTCAACCCCG
AGACGAATATCCTTTTGAACGTGCCTCTTCATGGCACTATTCTCACTCGACCTCTGCTTGAATCCGAGCTCGTCAT
CGGCGCGGTAATCCTCCGGGGTCATCTGCGGATCGCAGGTCACCACCTCGGGCGGTGTGATATCAAGGATCTTCCG
AAAGAAATTACCGTAGCTACTTCACGCACACTCAGCTACTACAAGCTGGGTGCTTCACAAAGAGTCGCCGGTGATT
CTGGTTTCGCTGCGTATAGCAGGTACCGAATAGGAAATTACAAGCTCAATACCGATCATTCCTCCAGCTCAGATAA
CATAGCCCTGCTTGTGCAAGGGGGATCCGGAGGAGGAGGTTCAGGCGGTGACTTGTTTATGAGGATCTTTACCATC
GGAACAGTGACACTCAAACAAGGGGAAATAAAGGACGCCACTCCGTCAGACTTTGTTAGAGCAACAGCGACTATTC
CGATTCAAGCCAGCCTTCCTTTCGGGTGGCTCATAGTGGGCGTCGCATTGCTGGCGGTGTTTCAGAGTGCGAGTAA
GATCATAACCCTCAAAAAGCGGTGGCAGTTGGCGTTGTCTAAAGGGGTACATTTTGTCTGCAACCTTCTGCTCCTG
TTCGTAACAGTTTATTCTCACCTGCTGTTGGTTGCGGCCGGTCTGGAGGCCCCATTTCTTTATCTTTACGCACTTG
TTTATTTCCTTCAATCCATAAATTTCGTTCGGATCATCATGAGATTGTGGCTCTGCTGGAAGTGCAGATCCAAAAA
CCCTCTCCTCTACGACGCGAATTATTTCTTGTGTTGGCACACAAATTGCTATGACTATTGCATACCGTATAACTCC
GTCACTTCTTCAATCGTAATCACCTCAGGCGACGGAACCACATCTCCCATCTCTGAGCACGACTACCAGATTGGCG
GATATACTGAAAAGTGGGAATCCGGTGTAAAGGACTGCGTAGTACTCCACTCATACTTCACTAGTGATTACTATCA
ACTCTACAGCACCCAGTTGAGCACTGATACGGGGGTCGAGCATGTAACCTTCTTCATCTATAACAAAATAGTTGAC
GAGCCAGAGGAGCATGTACAAATACATACCATTGACGGTTCTTCTGGAGTCGTGAATCCGGTAATGGAACCTATTT
ATGATGAACCCACAACTACTACAAGTGTACCCCTTGGAGGCAGCGGCGGGGGTGGGTCTGGCGGATATCATTTCTT
TCACACGACGGACCCTAGTTTTCTTGGTAGGTATATGAGCGCTCTTTTTGCGGATGATCTCAATCAGCTTACGGGC
TACCACACGGACTTCAGTAGTGAAATAATCGGGTATCAATTGATGTGCCAACCTATTCTGCTCGCGGAGGCAGAAC
TCGCCAAGAACGTTTCTCTGATCCTCGGCACGGTATCTTGGAATCTTAAAAGGAGATACCTTCTGAGCGCAGGCAT
TTTTGGCGCAATAACAGATGTGTTTTACAAAGAAAATAGCTATAAGGTTCCTACAGACAACTACATAACCACATAT
GCAAGGATGGCAGCCCCGAAAGAAATTATATTCTTGGAGGGGGAGACTTTGTTCGGTGACGACACAGTCATAGAGG
TAGCAATTATACTCGCGAGCTTCTCCGCGTCTACTAGACGAATGGCGATGGTTACCAACAACACGTTTACGTTGAA
GGTCCCCCACGTTGGCGAAATACCCGTCGCTTACAGAAAGGTACTTCTCAAGACGATACAACCACGGGTGGAGAAG
TATCTCTTCGACGAAAGTGGGGAGTTTAAGCTTTCAGAAGTTGGGCCGGAACACTCCTTGGCGGAATACTATATTT
TTTTTGCGTCATTTTATTACAAGAGGAATGGGGGGGGTTCTGGGGGGGGTGGATCTGGCGGGGATCCTAAGATCTC
TGAGATGCACCCTGCCCTGCGCCTTGTGGATCCACAGATACAGTTGGCTGTCACGAGAATGGAGAATGCGGTGGGC
AGGGATCAGAATAACGTTGGTCCAAAGGTATACCCGATCATTCTCCGACTTGGATCTCCCCTCTCTCTGAACATGG
CCAGGAAGACGCTCAACAGTCTCGAGGATAAGGCTTTTCAGCTCACGCCGATTGCAGTGCAAATGACAAAACTCGC
CACTACAGAGGAACTTCCAGATGAATTTGTCGTTGTAACCGTTAAAGGAGGTTCAGGCGGGGGTGGCTCCGGCGGG
AGTGACAACGGGCCGCAAAATCAGAGAAATGCACCTCGCATAACGTTCGGAGGACCGTCCGACTCTACCGGGAGCA
ACCAAAATGGGGAGCGGAGCGGTGCGCGAAGCAAACAACGACGGCCGCAGGGTCTGCCGAACAACACGGCTTCCTG
GTTTACAGCGTTGACTCAGCATGGGAAAGAGGACCTTAAATTCCCACGGGGGCAGGGGGTTCCTATTAACACAAAT
TCTAGTCCAGACGACCAAATCGGATATTATCGCAGAGCTACACGCAGGATTAGGGGAGGTGATGGCAAAATGAAAG
ACTTGTCACCGAGGTGGTATTTTTATTACCTCGGTACAGGCCCTGAAGCTGGCCTCCCGTATGGAGCGAATAAGGA
TGGCATCATTTGGGTCGCCACCGAAGGCGCTTTGAATACACCTAAAGATCATATCGGCACAAGAAACCCCGCGAAC
AATGCAGCAATAGTATTGCAACTCCCTCAGGGGACCACTTTGCCTAAAGGTTTCTACGCCGAAGGTAGCCGAGGCG

GTTCACAAGCGAGTAGTAGATCTAGCTCTCGGTCTCGGAACTCTAGTAGGAATAGCACACCTGGTTCTTCACGCGG
CACCAGCCCGGCTAGAATGGCGGGTAACGGCGGCGACGCAGCTTTGGCATTGCTGCTTCTGGACAGACTCAACCAA
CTTGAATCTAAAATGAGCGGTAAGGGGCAACAGCAACAAGGGCAAACTGTTACGAAAAAATCAGCTGCGGAAGCGT
CCAAAAAACCACGACAGAAACGGACGGCCACTAAGGCTTACAATGTGACACAAGCTTTTGGTAGACGGGGCCCTGA
ACAGACGCAAGGTAACTTCGGTGATCAAGAACTGATTCGACAAGGAACAGATTACAAGCACTGGCCACAAATTGCA
CAATTCGCCCCCAGCGCGTCAGCTTTCTTTGGGATGAGCCGCATTGGAATGGAAGTCACCCCGAGCGGAACCTGGC
TCACCTATACGGGGGCAATCAAACTCGATGATAAAGACCCTAATTTCAAGGATCAGGTTATTTTGCTTAATAAGCA
CATAGACGCATATAAAACCTTTCCACCGACGGAACCTAAAAAGGACAAGAAAAAAAAGGCAGATGAGACGCAAGCA
CTCCCTCAGAGACAAAAGAAGCAACAGACGGTGACATTGCTCCCAGCGGCAGATTTGGATGATTTCAGTAAGCAGT
TGCAGCAATCTATGTCTTCCGCGGATTCCACTCAGGCAGGTGGGTCTTTGGGCGGCGGAGGTTCCGGAATTGTTGG
CATAGTGGCGGGCCTCGCTGTGTTGGCCGTGGTTGTCATAGGAGCAGTCGTTGCCACGGTCATGTGTAGAAGGAAG
TCATCAGGTGGGAAGGGGGGCAGTTATTCACAGGCGGCGAGTTCCGACAGTGCGCAGGGTAGCGACGTATCACTCA
CTGCCTAGTAA(SEQ ID RS C2n)。

[1727] 名为“RS_C3 2A接头”(缩写为RS C3)的串编码氨基酸长度为1326个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为3978个核苷酸。整个串的长度为4287个核苷酸并且编码长度为1429个氨基酸的肽串。表11例示了氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核酸序列(未密码子优化)。名为“RS_C3 2A接头”的串的示例性密码子优化序列为:

[1728] ATGCGCGTCATGGCCCCACGAACTTTGATACTTCTGCTGTCCGGCGCATTGGCCCTTACGGAAACGTG
GGCGGGAAGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGCAGTGGCGGTTCTGATAACGGACCGCAAAATCAAAGGAATGCCCCG
AGGATAACCTTCGGCGGACCCAGTGATTCTACCGGCTCTAATCAGAACGGAGAACGATCCGGCGCTAGATCAAAAC
AACGACGACCGCAGGGGTTGCCGAACAATACTGCGAGCTGGTTTACGGCCCTGACCCAACATGGGAAGGAAGATCT
CAAATTTCCGCGCGGTCAAGGGGTCCCTATTAACACCAATAGTTCTCCTGACGATCAAATTGGATACTACCGGAGA
GCCACCCGACGAATACGCGGAGGAGATGGTAAAATGAAAGATCTTTCCCCACGCTGGTATTTCTATTACCTCGGGA
CAGGACCAGAAGCGGGATTGCCTTATGGTGCTAATAAAGATGGTATCATTTGGGTAGCGACAGAAGGTGCGCTGAA
TACGCCGAAAGATCACATCGGGACACGCAACCCAGCTAATAATGCCGCTATCGTATTGCAACTGCCCCAAGGAACA
ACGCTGCCTAAGGGATTTTATGCAGAGGGAAGTCGGGGGGGGTCTCAAGCCTCATCTCGGAGCAGTTCCCGCAGTC
GAAATTCCTCTCGCAATTCCACACCAGGAAGTTCCCGAGGAACTTCACCGGCAAGAATGGCGGGGAACGGCGGTGA
TGCTGCCCTTGCTCTGCTTTTGCTCGATCGCCTCAACCAGCTTGAAAGCAAGATGTCTGGGAAGGGACAACAACAG
CAGGGCCAAACGGTCACAAAGAAAAGTGCCGCCGAAGCCTCCAAGAAACCACGACAAAAGCGGACAGCCACTAAAG
CTTACAACGTGACTCAAGCTTTCGGTCGACGGGGCCCTGAGCAGACCCAAGGGAATTTCGGAGATCAAGAACTGAT
ACGGCAAGGGACGGATTACAAGCACTGGCCCCAAATTGCCCAGTTTGCTCCTTCTGCATCTGCCTTTTTCGGTATG
TCACGGATCGGAATGGAGGTAACGCCGTCCGGAACATGGCTGACTTATACAGGAGCCATTAAACTCGACGATAAAG
ATCCTAACTTTAAAGATCAGGTTATACTGCTCAACAAACACATAGATGCATACAAAACTTTCCCCCCTACGGAACC
AAAGAAGGATAAGAAGAAGAAAGCTGACGAGACGCAGGCCCTCCCGCAAAGACAAAAGAAACAACAGACTGTCACC
CTGTTGCCGGCGGCTGATCTGGACGACTTCAGCAAGCAATTGCAGCAATCCATGTCTAGTGCAGACTCCACTCAGG
CCGGAAGTGGTGGTTCCGGGGAGGGTAGGGGGTCTCTCTTGACATGTGGCGACGTGGAAGAAAACCCTGGGCCTGA
TCCCAAGATTTCAGAAATGCACCCAGCTCTCAGACTGGTGGACCCTCAAATACAGCTTGCGGTAACAAGAATGGAA
AACGCTGTAGGGCGCGACCAGAATAACGTCGGGCCAAAGGTTTACCCCATAATTCTGCGACTTGGTAGTCCTCTTT
CCCTGAATATGGCGCGCAAAACACTGAATTCATTGGAGGATAAGGCGTTTCAACTTACGCCTATAGCAGTCCAAAT

GACGAAACTGGCAACCACAGAAGAACTCCCGGACGAGTTTGTTGTAGTGACCGTTAAAGGGAGTGGGGGCAGCGGA
GCCACCAACTTCTCACTCCTCAAACAAGCAGGTGACGTCGAAGAGAATCCCGGACCCTACCACTTCTTCCACACCA
CTGACCCGAGCTTCCTGGGTAGATACATGTCTGCCCTCTTTGCAGACGATTTGAATCAACTTACTGGTTACCATAC
TGACTTTTCAAGTGAAATAATTGGCTACCAGCTCATGTGTCAACCCATCCTGCTTGCGGAAGCGGAATTGGCCAAA
AATGTGTCCCTCATACTGGGGACAGTCAGTTGGAACTTGAAGCGGCGCTACCTCCTGTCAGCCGGTATTTTTGGGG
CAATCACAGATGTATTCTACAAAGAGAACTCATACAAAGTGCCTACGGACAACTATATAACTACTTATGCTAGAAT
GGCTGCTCCAAAAGAAATAATTTTTCTGGAGGGCGAGACTCTCTTTGGTGACGACACGGTCATTGAGGTAGCGATA
ATACTTGCGAGCTTCTCTGCCAGTACAAGACGAATGGCTATGGTAACGAACAACACATTTACGTTGAAGGTGCCGC
ACGTTGGAGAAATCCCCGTTGCATATCGAAAAGTTTTGCTGAAAACCATTCAGCCTCGAGTAGAGAAATACTTGTT
CGACGAATCCGGTGAGTTTAAACTGAGCGAAGTAGGCCCCGAACACTCCCTCGCAGAATACTATATATTTTTCGCT
TCCTTTTACTATAAAAGAAACGGTGGCAGTGGTGTCAAGCAAACCCTGAACTTCGATCTCCTCAAGTTGGCAGGGG
ATGTAGAGTCTAACCCTGGTCCGGACCTTTTCATGAGGATCTTTACTATCGGTACGGTCACCCTCAAACAAGGCGA
GATAAAAGACGCCACGCCCTCAGACTTCGTGCGAGCTACTGCAACCATCCCAATACAGGCAAGCCTGCCCTTTGGC
TGGTTGATCGTCGGGGTGGCACTCCTGGCTGTGTTTCAGAGTGCGTCAAAGATAATTACTTTGAAGAAGAGGTGGC
AATTGGCACTCTCCAAAGGTGTCCACTTTGTTTGCAATTTGCTTCTCCTGTTTGTCACCGTCTACAGCCACCTTCT
GCTGGTCGCTGCTGGCCTGGAAGCACCGTTCCTGTACCTTTATGCCTTGGTGTACTTCCTCCAGAGCATTAACTTT
GTTAGAATCATCATGCGCTTGTGGCTGTGTTGGAAATGTCGGTCCAAGAACCCGCTCCTCTATGATGCAAATTATT
TCCTTTGTTGGCATACGAATTGCTATGACTACTGTATTCCATATAATTCTGTAACGTCATCAATTGTTATAACGAG
CGGAGACGGTACGACCTCCCCTATTAGCGAACATGATTACCAAATTGGTGGCTACACCGAAAAATGGGAATCAGGA
GTAAAAGACTGCGTTGTGTTGCATAGTTATTTTACCAGTGACTATTACCAATTGTACTCAACTCAACTGAGCACTG
ACACAGGTGTGGAGCACGTTACCTTCTTCATTTACAACAAGATTGTGGACGAGCCCGAAGAACACGTGCAGATTCA
TACAATTGATGGGTCCAGTGGTGTTGTCAATCCGGTCATGGAGCCCATATACGATGAGCCGACTACCACAACTTCC
GTGCCGCTCGGGAGCGGCGGATCAGGACAATGCACAAATTACGCACTCTTGAAGTTGGCCGGTGATGTAGAAAGCA
ATCCTGGTCCGGCCGACAGCAACGGAACCATAACTGTAGAGGAATTGAAAAAGCTCCTGGAACAATGGAATCTCGT
GATCGGTTTCCTCTTCCTTACATGGATCTGTTTGCTTCAGTTTGCGTATGCTAATCGCAATCGCTTTCTGTATATC
ATAAAACTTATTTTCCTTTGGCTCCTGTGGCCCGTAACGCTGGCCTGCTTCGTGCTTGCGGCGGTATATAGAATTA
ACTGGATCACTGGCGGCATAGCGATCGCTATGGCATGCTTGGTGGGGCTCATGTGGTTGAGCTACTTTATTGCATC
TTTTAGATTGTTCGCGCGAACGCGATCCATGTGGAGTTTTAATCCTGAAACGAATATATTGCTGAATGTACCTTTG
CATGGAACAATTTTGACGCGCCCCTTGTTGGAAAGCGAACTCGTCATAGGCGCTGTGATATTGAGGGGACACCTGC
GGATCGCGGGTCACCACCTCGGACGATGCGATATTAAGGATCTGCCCAAAGAGATCACGGTAGCCACCTCCCGAAC
CCTGAGTTACTACAAGCTTGGTGCTAGCCAACGAGTGGCTGGGGACTCAGGTTTCGCGGCCTATAGTCGATATCGC
ATCGGCAATTACAAGCTGAATACGGACCATTCTAGTAGTAGTGATAATATCGCTCTCCTGGTACAAGGGGGAAGCC
TCGGTGGAGGGGGATCCGGTATTGTCGGAATTGTCGCCGGTTTGGCTGTGCTGGCAGTAGTAGTGATTGGAGCAGT
TGTCGCTACTGTAATGTGCAGAAGAAAGTCCAGCGGCGGCAAAGGGGGATCTTATAGCCAGGCGGCAAGTAGTGAT
TCAGCGCAGGGATCCGATGTGAGCTTGACGGCTTAGTAA(SEQ ID:RS C3n)

[1729] 名为“作为接头的RS C4 ORF1ab”(缩写为RS C4)的串编码氨基酸长度为1234个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为3702个核苷酸。整个串的长度为4011个核苷酸并且编码长度为1337个氨基酸的肽串。表11例示了氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核酸序列(未密码子优化)。名为“作为接头的RS C4 ORF1ab”的串的示例性密码子优化

序列为：

[1730] ATGCGGGTTATGGCCCCGCGGACCCTTATCCTCCTTCTCTCAGGCGCACTTGCCTTGACCGAAACGTG
GGCTGGGAGCGGGGGATCTGGTGGTGGGGGTTCAGGGGGCTCCGACAATGGACCTCAGAACCAGAGGAATGCCCCT
AGAATTACTTTTGGTGGGCCTTCTGACTCCACGGGCTCCAACCAAAACGGCGAACGATCTGGCGCCAGATCAAAGC
AGCGGAGGCCTCAGGGCTTGCCGAACAACACCGCCTCCTGGTTCACAGCCCTGACCCAGCATGGCAAGGAAGACCT
CAAATTTCCAAGAGGCCAGGGCGTTCCAATCAACACGAATAGCAGCCCTGATGATCAAATAGGTTATTACAGAAGA
GCCACCAGAAGGATCAGAGGAGGCGATGGGAAAATGAAGGACCTTAGCCCAAGGTGGTACTTCTACTATCTCGGAA
CCGGGCCTGAAGCTGGGTTGCCTTACGGCGCCAATAAGGACGGTATAATATGGGTTGCTACAGAAGGGGCGCTTAA
CACTCCCAAAGATCATATCGGTACGCGAAATCCCGCAAACAATGCCGCAATAGTGTTGCAGCTGCCGCAAGGAACA
ACGCTCCCCAAGGGATTTTATGCAGAGGGTTCTCGGGGAGGCAGTCAGGCATCAAGCCGCTCCAGTTCAAGATCAC
GAAATAGCTCTAGGAATTCTACTCCAGGCAGTTCACGAGGAACGTCTCCGGCCCGAATGGCCGGGAATGGGGGCGA
TGCCGCTTTGGCGCTTTTGCTGCTGGATAGGCTCAACCAACTGGAGAGTAAAATGAGTGGAAAAGGCCAGCAGCAA
CAAGGGCAGACTGTCACTAAGAAGTCAGCAGCCGAAGCAAGCAAGAAACCACGACAAAAGCGGACCGCGACTAAGG
CATATAATGTAACGCAGGCCTTCGGAAGACGAGGGCCAGAGCAAACCCAAGGCAACTTCGGTGACCAAGAATTGAT
CAGGCAAGGCACCGATTATAAACATTGGCCGCAAATCGCGCAATTTGCTCCTAGCGCAAGCGCCTTTTTCGGCATG
AGCAGGATTGGCATGGAAGTCACACCAAGTGGAACATGGCTCACGTATACGGGGGCAATTAAACTCGATGACAAGG
ACCCGAATTTCAAGGATCAAGTGATTTTGTTGAACAAGCACATAGACGCGTACAAAACTTTCCCGCCAACTGAGCC
CAAGAAGGATAAAAAAAAAGAAAGCAGACGAGACACAGGCACTCCCGCAGCGACAAAAGAAACAACAGACGGTGACG
CTTCTGCCAGCTGCCGACCTCGACGATTTCTCCAAGCAACTTCAGCAATCAATGTCAAGCGCAGATTCTACTCAAG
CCTTTAGAGCTTGCATGGTCACTAACAATACATTTACACTCAAGGTACCGCATGTAGGGGAAATTCCCGTGGCCTA
CCGGAAGGTACTGCTCAAAACGATTCAACCTAGGGTAGAAAAATATCTTTTCGATGAATCAGGCGAATTTAAGCTT
AGCGAAGTGGGCCCAGAACATAGCCTCGCTGAGTATTATATTTTTTTCGCGTCCTTTTATTATAAGAGAAATGGCG
ATCCCAAGATTTCAGAAATGCATCCTGCCCTTCGCCTCGTGGATCCTCAAATCCAGCTCGCCGTTACAAGAATGGA
GAACGCGGTAGGTAGAGATCAGAATAATGTTGGGCCTAAAGTCTATCCGATTATTTTGCGGTTGGGCAGCCCCCTG
AGTTTGAACATGGCTCGCAAGACCTTGAATTCACTTGAGGACAAGGCATTCCAGCTGACGCCTATTGCGGTACAGA
TGACCAAGCTGGCAACCACGGAAGAACTGCCGGATGAGTTTGTAGTCGTCACCGTAAAGTTTAACTCCTTCCATAC
CACTGATCCCAGTTTTTTGGGGCGGTACATGAGTGCCCTTTTCGCGGACGATCTTAATCAACTCACGGGCTATCAC
ACAGACTTTTCCAGTGAAATCATCGGGTATCAACTCATGTGTCAGCCCATTCTGCTCGCTGAGGCTGAGCTGGCAA
AGAACGTTAGCTTGATACTTGGGACGGTGTCTTGGAACCTCAAAAAACAGGGCGATCTTTTTATGAGGATTTTTAC
GATTGGTACCGTAACGCTTAAACAAGGAGAGATTAAGGACGCAACCCCGAGTGACTTTGTCAGGGCGACAGCGACC
ATCCCTATTCAAGCAAGCCTGCCTTTTGGCTGGCTCATAGTCGGGGTCGCTCTGCTTGCTGTATTCCAGAGTGCCA
GTAAAATCATCACTCTTAAAAAGCGATGGCAGCTGGCCCTTAGTAAGGGGGTCCATTTCGTCTGCAACCTTCTGCT
TTTGTTTGTCACCGTGTACTCTCATTTGCTCCTGGTGGCCGCTGGACTGGAGGCTCCTTTCCTCTACCTTTACGCC
CTTGTTTATTTTCTTCAATCCATCAATTTCGTGCGAATTATAATGCGCCTCTGGTTGTGCTGGAAGTGCCGGAGCA
AAAATCCTCTGCTCTACGATGCTAACTACTTTTTGTGTTGGCACACGAATTGCTACGACTACTGCATACCTTACAA
TTCCGTGACCTCATCAATTGTGATAACGAGCGGTGACGGAACGACATCACCAATTTCTGAGCATGACTACCAGATT
GGTGGCTACACGGAAAAATGGGAATCTGGCGTCAAGGACTGTGTGGTCCTGCATTCCTATTTTACGAGCGACTATT
ATCAGCTTTACTCCACGCAACTTAGTACGGACACCGGTGTCGAGCATGTCACGTTTTTTATTTACAATAAGATTGT
TGATGAACCTGAAGAACACGTGCAGATACATACCATTGACGGCTCTTCTGGAGTTGTGAACCCTGTCATGGAGCCT

ATCTACGACGAGCCAACAACTACGACTTCCGTACCTCTGAGAAGAAGCTACTTGTTGTCAGCCGGGATATTCGGTG
CGATCACCGACGTCTTCTATAAGGAGAATAGTTATAAGGTCCCTACAGATAATTATATTACCACCTATGCGAGGAT
GGCGGCTCCTAAGGAGATTATATTCTTGGAGGGGGAAACCCTGTTTGGCGATGACACCGTGATCGAGGTGGCCATT
ATACTTGCATCATTTTCTGCCAGTACTCTCTTGGTACAGGCTGATAGTAATGGGACAATAACGGTTGAAGAACTTA
AAAAGCTTCTGGAACAGTGGAACTTGGTCATTGGATTTCTGTTCCTCACGTGGATTTGCCTCTTGCAATTCGCTTA
TGCAAATAGGAATCGGTTTCTTTATATCATCAAGTTGATATTCCTCTGGCTCCTGTGGCCAGTGACTCTTGCTTGC
TTTGTCCTGGCTGCCGTTTACCGAATAAATTGGATAACCGGTGGTATCGCAATAGCTATGGCCTGTTTGGTGGGTC
TGATGTGGTTGTCTTACTTCATAGCATCATTCCGCTTGTTCGCTAGAACTAGATCCATGTGGTCCTTCAACCCTGA
AACTAATATTCTTCTGAATGTGCCTCTTCACGGTACAATTTTGACACGACCACTCCTCGAAAGCGAACTTGTAATT
GGGGCCGTGATCTTGAGGGGCCACCTTAGGATTGCAGGGCACCACTTGGGCAGATGCGACATTAAGGATTTGCCAA
AAGAAATAACGGTCGCGACTTCTCGGACATTGAGTTACTACAAATTGGGTGCATCCCAACGGGTGGCGGGTGATAG
TGGGTTTGCGGCCTACTCTAGGTATCGAATCGGAAATTACAAGCTTAACACCGACCATTCAAGTAGTTCTGACAAC
ATAGCTCTTCTGGTTCAGGGTGGTTCTCTGGGTGGGGGAGGCTCCGGGATTGTCGGGATTGTCGCCGGTCTTGCTG
TACTTGCCGTGGTGGTAATCGGAGCAGTCGTAGCTACAGTGATGTGCCGCAGAAAGAGTTCTGGGGGTAAAGGCGG
ATCTTATAGCCAGGCAGCAAGCAGTGATTCCGCACAAGGATCCGATGTGAGTCTTACCGCCTGATAA(SEQ ID RS
C4n)

[1731] 名为“RS C5 2300”(缩写为RS C5)的串编码氨基酸长度为756个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为2268个核苷酸。整个串的长度为2577个核苷酸并且编码长度为859个氨基酸的肽串。表12例示了氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核酸序列(未密码子优化)。名为“RS C5 2300”的串的示例性密码子优化序列为:

[1732] ATGCGCGTAATGGCGCCACGAACGTTGATTCTGTTGTTGAGTGGTGCTCTCGCGCTCACGGAGACGTG
GGCCGGATCAGGAGGGAGCGGGGGTGGTGGCTCTGGTGGAAAGGACCTTTCTCCTCGGTGGTATTTTTACTATCTG
GGGACCGGTCCTGAAGCGGGGTTGCCATATGGCGCCAACAAGGATGGCATTATCTGGGTGGCGACAGAGGGCGCGC
TTAATACACCGAAGGACCATATAGGAACGAGAAATCCAGCGAACAATGCTGCGATTGTCCTTCAGCTGCCGCAAGG
AACGACCTTGCCCAAGGGTTTTTACGCCGAGGGCTCTAGGGGGGGCTCCCAAGCATCATCCCGATCCAGCTCCCGG
TCTCGAAATAGCTCCCGGAATAGCACTCCTGGTTCCTCCCGGGGAACGTCCCCAGCGCGAATGGCAGGTAACGGGG
GTGACGCCGCATTGGCTCTTCTCTTGTTGGATAGACTGAATCAGTTGGAATCAAAGATGAGCGGAAAGGGACAACA
ACAACAGGGACAAACCGTAACTAAAAAAAGCGCTGCTGAGGCGAGTAAAAAACCGAGGCAAAAGCGAACTGCTACA
AAAGCGTATAATGTCACACAAGCCTTTGGTCGCAGAGGTCCAGAGCAGACTCAGGGTAACTTCGGAGACCAGGAGT
TGATCAGACAAGGGACTGATTACAAGCACTGGCCGCAGATCGCGCAATTCGCTCCCAGCGCGAGTGCCTTCTTCGG
AATGTCAAGGATCGGAATGGAGGTCACGCCCTCAGGCACCTGGCTGACGTACACAGGTGCAATTAAGCTGGACGAT
AAGGATCCCAACTTTAAGGATCAAGTCATCCTTCTTAACAAACACATTGATGCCTATAAAACCTTCCCGCCCACGG
AGCCGAAGAAAGATAAGAAAAAAAAAGCTGATGAGACGCAGGCGCTGCCACAAAGACAGAAGAAGCAACAAACCGT
AACCCTCCTCCCTGCAGCGGACTTGGACGACTTCAGTAAGCAACTCCAGCAATCCATGTCCAGTGCGGATAGTACT
CAGGCGTTTCGAGCCTGTATGGTTACCAACAACACATTCACTCTTAAGGTGCCCCATGTTGGGGAGATCCCCGTGG
CGTATAGAAAAGTACTCTTGAAAACGATCCAACCTCGCGTGGAGAAATACCTCTTTGACGAATCTGGGGAATTCAA
ACTTAGCGAGGTAGGCCCGGAACATTCCCTCGCAGAATACTATATTTTTTTCGCTAGTTTTTACTATAAGCGATGC
TTCCATACGACAGACCCCTCTTTTCTGGGACGGTACATGTCCGCCTTGTTTGCGGATGACCTTAACCAATTGACGG
GCTACCATACAGACTTTTCATCCGAAATAATCGGTTACCAACTCATGTGTCAGCCTATACTCCTCGCCGAAGCCGA

GCTGGCAAAAAATGTAAGTCTGATTCTGGGTACTGTGTCATGGAATCTGAAGAAGCGATATCTCCTTTCTGCCGGT
ATATTCGGTGCAATAACCGACGTCTTTTATAAGGAAAACAGTTACAAAGTACCGACAGACAATTATATAACCACCT
ATGCACGCATGGCCGCCCCCAAAGAAATCATTTTCCTTGAGGGTGAAACGTTGTTTGGGGATGACACAGTTATAGA
GGTGGCGATAATCCTGGCTTCATTCAGTGCTTCTACGCGACGCAGCGGTGCTGATAGTAATGGCACAATTACTGTA
GAAGAGTTGAAAAAACTGCTGGAACAATGGAACCTTGTTATAGGCTTTTTGTTTTTGACCTGGATATGTCTCTTGC
AGTTTGCGTACGCTAATAGGAACAGGTTCCTGTACATAATCAAGCTCATCTTCTTGTGGCTGCTTTGGCCAGTAAC
ACTTGCCTGTTTTGTGCTGGCCGCGGTTTATAGGATCAACTGGATAACTGGCGGGATAGCAATAGCTATGGCGTGT
CTCGTCGGGTTGATGTGGCTGTCCTATTTTATCGCATCTTTCCGACTTTTTGCACGGACCAGAAGCATGTGGTCCT
TTAACCCGGAGACTAATATTTTGCTCAATGTACCACTGCACGGGACAATACTGACACGCCCCTTGTTGGAATCTGA
GTTGGTAATAGGGGCTGTAATTCTCCGCGGTCACCTTAGGATTGCAGGTCACCACCTGGGACGCTGCGATATAAAG
GATCTTCCTAAGGAAATTACGGTAGCAACGTCACGAACTCTCAGTTATTATAAACTTGGCGCCAGTCAGCGAGTCG
CTGGCGATAGCGGATTCGCCGCGTACTCTAGATACAGAATAGGAAACTACAAATTGAACACGGATCACAGCTCTTC
ATCAGACAATATCGCCCTTCTCGTACAGGGAGGCTCACTGGGAGGGGGCGGCAGTGGTATAGTTGGTATTGTAGCG
GGCTTGGCGGTCCTTGCGGTAGTTGTTATAGGTGCCGTCGTCGCCACTGTCATGTGCAGGCGGAAAAGCTCTGGTG
GAAAGGGCGGGAGCTATTCACAAGCCGCGTCCTCTGACTCTGCTCAGGGTTCAGATGTTAGTCTTACAGCATGATAA
(SEQ ID:RS C5n)

[1733] 名为“RS C6 1200”(缩写为RS C6)的串编码氨基酸长度为404个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为1212个核苷酸。整个串的长度为1521个核苷酸并且编码长度为507个氨基酸的肽串。表12例示了氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核酸序列(未密码子优化)。名为“RS C6 1200”的串的示例性密码子优化序列为:

[1734] ATGCGCGTGATGGCACCGAGGACGCTTATTCTCTTGCTGTCAGGTGCGCTCGCCCTCACTGAGACATG
GGCAGGGTCTGGAGGTAGTGGCGGCGGTGGGAGCGGAGGAAGAATGGCTGGGAATGGGGGCGACGCTGCGCTCGCA
CTCTTGCTGTTGGACCGACTGAATCAGCTCGAGAGCAAAATGAGTGGTAAGGGGCAACAACAGATGCGCGCGTGTA
TGGTGACTAACAACACCTTTACCCTTAAAGTGCCGCATGTTGGTGAAATTCCCGTTGCCTACAGAAAGGTTCTCCT
TAAAACCATTCAGCCGAGAGTCGAAAAATATTTGTTCGACGAGAGTGGTGAATTTAAACTTAGTGAAGTAGGTCCG
GAACACAGTTTGGCTGAGTATAAGATGTGCGGATATAAGCATTGGCCACAAATAGCCCAGTTCGCCCCTTCCGCCT
CCGCCTTTTTCGGTATGTCCCGGATTGGAATGGAAGTGACCCCATCAGGAACTTGGCTCACATACACCGGGGCTAT
CAAACTTGATGATAAAGATCCAAATTTCAAAGACCAAGTTATCCTGCTGAATAAGCACATCGATGCGTACAAAACG
TTCCCCGCGCGATGCGCCACCACCGATCCCTCCTTTCTTGGTAGATATATGAGCGCGTTGTTTGCCGACGACCTGA
ACCAACTCACAGGGTACCATACGGATTTCTCATCAGAAATCATAGGTTATCAACTGATGTGCCAGCCAATCCTGCT
GGCGGAGGCCGAGCTCGCCAAGAATGTTTCCCTTATACTGGGTACTGTGAGCTGGAACCTGAAAAAACAGGGGTTT
GCCTATGCAAACAGGAACAGGTTCTTGTACATCATAAAGTTGATTTTCCTTTGGTTGCTGTGGCCGGTGACCCTTG
CCTGTTTTGTACTGGCGGCCGTCTATAGAATCAATTGGATTACCGGAGGGATTGCAATTGCTATGGCGTGTCTTGT
GGGATTGATGTGGCTCAGTTACTTCATCGCCTCATTCCGCTTGTTCTACCGCTCTTACTTGCTGAGCGCTGGGATT
TTTGGAGCAATAACAGACGTTTTCTATAAGGAAAATTCATATAAGGTCCCAACAGATAATTACATAACCACATACG
CGCGGATGGCCGCGCCTAAGGAAATTATATTCCTTGAGGGGGAGACGCTTTTTGGCGATGACACCGTTATCGAGGT
TTCAATGTTTAATTTGGGAAGATGTGATATTAAGGACCTTCCCAAGGAGATCACCGTTGCAACCTCACGCACGCTC
AGCTATTATAAACTTGGGGCTAGCCAGCGGGTTGCCGGGGGCAGCTTGGGTGGCGGGGGTAGTGGTATCGTGGGAA
TAGTTGCTGGATTGGCCGTACTGGCTGTTGTCGTGATAGGGGCGGTAGTAGCAACAGTTATGTGTAGACGCAAGTC

CTCAGGCGGTAAAGGAGGTTCATACAGCCAGGCGGCATCATCTGATAGTGCCCAGGGGTCCGATGTCTCACTTACC
GCCTAGTAA(SEQ ID:RS C6n)

[1735] 名为“RS C7 1500_M_块”(缩写为RS C7)的串编码氨基酸长度为492个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为1476个核苷酸。整个串的长度为1785个核苷酸并且编码长度为595个氨基酸的肽串。表12例示了氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核酸序列(未密码子优化)。名为“RS C7 1500_M_块”的串的示例性密码子优化序列为:

[1736] ATGCGGGTAATGGCACCACGCACGCTGATCCTTCTTCTCTCCGGTGCACTCGCTCTGACGGAGACGTG
GGCGGGAAGTGGTGGATCAGGGGGTGGGGGGTCTGGAGGCAGTCCCGCTAGGATGGCAGGAAATGGAGGTGATGCC
GCACTGGCCCTTTTGTTGCTCGACCGGCTTAATCAACTTGAGTCCAAGATGAGCGGCAAAGGTCAACAACAGCAAG
GTCAAACTGTTACCAAAAAGAGCGCGGCAGAAGCAAGTAAGAAGCCCCGACAAAAAAGGACTGCAACGAAGGCGTA
TAACGTAACGCAGGCCTTCGGCCGACGAGGCCCAGAACAGACACAGGGGAACTTTGGGGATCAGGAGCTGATAAGA
CAAGGTACTGACTACAAACACTGGCCTCAGATTGCTCAATTCGCTCCAAGTGCCAGTGCATTCTTCGGAATGAGCC
GGATCGGGATGGAGGTAACTCCCAGCGGAACATGGTTGACTTACACCGGAGCGATCAAACTGGACGACAAGGACCC
TAATTTCAAGGATCAGGTTATACTGTTGAACAAACATATCGACGCGTACAAGACCTTTCCTCCCACTGAGCCTAAA
AAGGACAAGTTCAAGGCGGCCATGGTAACCAACAACACCTTTACGTTGAAAGTACCCCACGTAGGTGAAATACCGG
TGGCCTATCGAAAGGTCCTTTTGAAGACCATCCAACCCCGCGTTGAAAAATACCTCTTTGACGAGTCTGGTGAATT
TAAACTCAGCGAAGTCGGTCCTGAGCATAGTTTGGCGGAATATTATATTTTTTTTGCAAGTTTTTACTATAAAAGA
AATGGCTTCGCGTATGCAAATAGAAATCGGTTTTTGTACATAATTAAGCTGATATTTCTGTGGCTCTTGTGGCCGG
TCACGCTCGCGTGCTTTGTACTCGCGGCAGTTTACAGGATCAACTGGATTACCGGAGGTATAGCAATAGCCATGGC
TTGCCTTGTTGGCCTCATGTGGCTTTCATATTTCATCGCAAGTTTTAGACTCTTCTATAATAGTTTTCATACCACA
GACCCCAGCTTCTTGGGTAGATACATGTCCGCGCTTTTTGCCGATGACCTCAACCAGCTTACAGGGTATCACACTG
ACTTTTCCAGTGAAATAATTGGATATCAGCTCATGTGTCAGCCCATCCTGCTTGCAGAAGCTGAGCTTGCGAAAAA
TGTCTCCCTCATCTTGGGGACGGTTTCCTGGAATCTCAAAAAAAATGGACTGGGTCGGTGCGACATTAAGGATCTG
CCGAAAGAGATCACGGTAGCTACCAGCAGGACCCTGTCTTATTATAAGCTCGGGGCTTCCCAACGAGTGGCTTATA
GGAGTTACTTGCTGAGTGCTGGGATATTTGGTGCAATTACAGATGTCTTCTATAAGGAGAACTCATACAAAGTACC
CACTGATAACTACATAACGACCTACGCAAGAATGGCTGCGCCTAAAGAGATTATATTTTTGGAAGGCGAGACGTTG
TTCGGTGATGATACTGTTATAGAAGTAGCTATTATTTTGGCGAGTTTCAGCGCGAGTACTCGACGACGAGGGGGTG
GTTCTCTTGGAGGAGGAGGATCCGGGATAGTAGGCATTGTGGCTGGCTTGGCGGTGCTCGCGGTGGTAGTAATCGG
GGCTGTTGTCGCAACCGTGATGTGTCGCAGAAAATCCTCAGGTGGCAAGGGTGGCAGCTACTCTCAAGCTGCTAGC
AGCGATTCTGCCCAAGGGAGCGACGTTAGTCTTACGGCGTAGTAA(SEQ ID RS C7n)

[1737] 名为“RS C8 1500_M_表位”(缩写为RS C8)的串编码氨基酸长度为485个氨基酸的ORF,并且编码该ORF的核苷酸序列的长度为1455个核苷酸。整个串的长度为1764个核苷酸并且编码长度为588个氨基酸的肽串。表12例示了氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核酸序列(未密码子优化)。名为“RS C8 1500_M_表位”的串的示例性密码子优化序列为:

[1738] ATGAGGGTGATGGCCCCCAGGACCCTCATATTGTTGTTGAGCGGGGCCCTTGCACTCACTGAAACTTG
GGCTGGGAGTGGGGGTAGTGGTGGGGGTGGCAGTGGCGGGTCACCGGCTCGAATGGCAGGTAACGGCGGGGATGCC
GCATTGGCGCTCTTGCTGCTCGACAGGTTGAACCAGTTGGAATCCAAGATGAGTGGAAAAGGTCAGCAACAACAGG
GGCAGACCGTAACGAAGAAGAGCGCTGCCGAGGCCTCCAAGAAGCCTCGCCAGAAACGAACGGCCACGAAGGCTTA
TAACGTGACCCAGGCATTCGGTAGAAGAGGTCCTGAACAGACACAAGGAAACTTTGGCGACCAGGAACTCATCAGG

CAAGGGACGGACTACAAGCATTGGCCGCAAATAGCGCAGTTCGCGCCCAGCGCCAGCGCCTTCTTTGGAATGTCAA
GAATTGGAATGGAAGTTACGCCGAGTGGGACTTGGCTTACTTATACGGGCGCTATTAAGCTCGACGACAAGGACCC
CAATTTCAAGGACCAAGTGATATTGCTCAATAAGCACATCGACGCCTACAAGACTTTCCCTCCCACAGAGCCCAAA
AAGGATAAGTTCCGAGCCTGCATGGTAACGAACAATACTTTTACACTTAAGGTGCCCCATGTAGGAGAGATACCTG
TGGCTTATCGAAAAGTGCTGCTTAAGACTATTCAACCTCGCGTCGAAAAATACCTCTTTGACGAGAGTGGTGAGTT
TAAGCTGTCAGAAGTAGGACCCGAGCATTCATTGGCGGAGTATTACATATTCTTCGCCAGTTTTTATTATAAAAGG
TGCTTCCACACGACTGACCCGTCTTTTCTTGGTAGGTACATGAGTGCGCTGTTTGCAGACGATCTGAATCAGCTCA
CCGGTTATCACACGGATTTTAGTTCAGAAATCATAGGCTACCAGTTGATGTGCCAACCAATTCTTCTCGCCGAGGC
GGAACTTGCTAAAAATGTTAGTTTGATTTTGGGCACCGTAAGCTGGAACCTTAAAAAACGATACCTTCTCTCTGCC
GGCATATTTGGTGCTATTACTGACGTGTTCTATAAAGAGAATTCATATAAAGTTCCAACTGACAACTATATCACCA
CCTATGCTAGGATGGCGGCACCGAAGGAAATAATCTTTCTGGAGGGGGAAACTCTGTTTGGTGATGATACCGTAAT
TGAGGTTGCCATAATACTGGCATCATTCTCAGCCAGCACTAGAAGACGCGGGAAGCTTTTGGAACAGTGGAATTTG
GTTATTGGATTCAACCGAAACAGGTTTTTGTATATAATTAAGCTCATATTTCTTTGGTTGTTGTGGCCCGTTACCC
TTGCATGCTTCGTTCTTGCCGCCGTCTACAGTGAGCTCGTAATTGGGGCGGTTATTCTGCGAGGACATCTCCGAAT
CGCTGGTCACCATCTCGGACGCACAGTCGCTACAAGTAGGACGCTTTCATACTATAAATTGGGAGCCAGTCAACGA
GTTAAACGGTACTCAGGGTTGATGTGGTTGAGCTATTTCGCAAGGTACGCCGGAGGATCCCTGGGAGGGGGAGGCA
GCGGTATAGTCGGTATCGTGGCAGGCCTTGCGGTGCTCGCGGTTGTAGTCATAGGCGCAGTGGTTGCTACAGTCAT
GTGTCGCCGCAAATCCAGTGGAGGTAAGGGGGGTAGCTATTCCCAGGCCGCTTCATCTGACTCAGCACAAGGATCA
GACGTCTCTCTGACTGCATAATAA(SEQ ID:RS C8n)

[1739] 如本领域技术人员所熟知的,所列出的序列是DNA序列并且可互换地用于解释RNA(或mRNA)序列。

[1740] 实施例8:所设计的SARSCOV-2(2019SARS-Cov2)核衣壳肽串的药物组合物

[1741] 将如实施例8中所例示的所设计的串制备成脂质纳米颗粒(LNP)封装的mRNA的药物组合物,该mRNA具有SEQ ID RS C1n、或SEQ ID RS C2n、或SEQ ID RS C3n、或SEQ ID RS C4n、或SEQ ID RS C5n、或SEQ ID RS C6n、或SEQ ID RS C7n、或SEQ ID RS C8n、或其任何组合中所描绘的序列,或编码表11和表12中所描述的对应氨基酸(具有表11和表12中的序列集RSC1-RSC8的每一行的第2列中所公开的氨基酸序列)的序列。LNP至少包含阳离子脂质、非阳离子脂质和/或PEG修饰的脂质。将LNP封装的mRNA制剂冻干并储存在低于(-)20℃的温度下,优选在液氮下冷冻以长期储存。可将LNP-mRNA组合物解冻并在水溶液中重构以供使用。

[1742] 所设计的串的LNP-mRNA组合物单独施用或与用于2019SARS CoV-2感染的BNTSpike疫苗共同施用。

[1743] 实施例9:用于生成串构建体的方法

[1744] 本文描述了用于通过生物信息学和分子生物学技术的整合生成串构建体的示例性方法。串被设计成包含来自2019SARS CoV-2蛋白的表位。这些表位是基于在基于计算机的程序中的HLA结合和预测算法中的排名以及来自实验数据的支持来选择的。在选择蛋白质区段时,考虑基于群体HLA频率的预测群体覆盖率,以便使群体覆盖率最大化。

[1745] 简单地说,构建体被设计成从5'-3'掺入各种病毒蛋白的排名靠前的预测和免疫原性表位和区域,包括SARS CoV-2蛋白的核衣壳、膜、ORF3a、ORF9b和ORF1ab。

[1746] 通过级联来自2019SARS-CoV-2的不同开放阅读框(ORF)的序列来设计RNA串。ORF衍生序列可以是整个ORF;ORF的部分(长度范围为99bp至954bp-基于所预测和观察到的表位密度进行优先排序);或组成或含有CD8+表位的区域,其被组装以优化MHC I类的可裂解性。对所有串变体的ORF1ab采用最后的方法;这也用一个串变体(RS C8)的膜ORF进行。使用在MHC I类质谱数据上训练的神经网络预测因子对MHC I类的可裂解性进行评分,该预测因子将候选肽序列及其应被裂解的背景(任一侧30AA)作为输入。考虑到给定的串变体中的相邻序列,在不可能有效裂解的情况下,在表位之间和所组装表位的每个区域的侧翼添加长四个AA的可裂解接头(通过测试所有潜在的氨基酸组合并且采用通过我们的预测因子获得的最佳评分来选择)。通过选择允许最有效裂解同时添加尽可能少的可裂解接头的构型来确定表位的排序。两种串变体使用推定的非免疫原性GSS接头来将序列与不同的ORF分离。一种串变体使用2A自裂解肽序列作为接头来将序列与不同的ORF分离。其余变体使用所设计的MHC I类可裂解区域作为『接头』。

[1747] 在确定串中ORF的排序时,可考虑多种因素。在串RS C5至RS C8内,ORF的排序由蛋白质组学丰度和免疫原性数据驱动。一种串变体将ORF的顺序颠倒作为对照,以便评价作为沿串的距离的函数的翻译效率。在一些实施方案中,ORF的排序由ORF的相对大小驱动(例如,最大至最小排序,最大的ORF靠近翻译起始位点放置)。在一些实施方案中,串包含来自M、N和ORF1ab中的每一个的一个或多个ORF,其中M、N和ORF1ab ORF可以任何顺序排列。在一些实施方案中,M、N和ORF1ab ORF可按照大小排列(例如,最大至最小)。在一些实施方案中,M、N和Orf1ab ORF可以如下顺序(5'至3'排列)中的任一个排列:M、N、ORF1ab;M、ORF1ab、N;N、M、ORF1ab;N、ORF1ab、M;ORF1ab、N、M;或Orf1ab、M和N。在包含来自相同抗原的多个ORF(例如,来自SARS-CoV-2M蛋白的两个ORF)的实施方案中,来自相同抗原的多个ORF可穿插有来自其他抗原的ORF(例如,可对ORF进行排序,使得第一抗原的第一ORF之后可以是第二抗原的ORF,接着是第一抗原的第二ORF(例如,如串RS-C6和RS-C7中所例示的))。

[1748] 图79描绘了C7 T-串构建体和在设计所述构建体时所考虑的因素。C7 T-串构建体是基于预测和报告的T细胞抗原性设计的。基于组合免疫原性(Ferretti,Andrew P.等人,"Unbiased screens show CD8+Tcells of COVID-19patients recognize shared epitopes in SARS-CoV-2that largely reside outside the spike protein".Immunity 53.5(2020):1095-1107;Gangaev,Anastasia等人,"Profound CD8 T cell responses towards the SARS-CoV-2ORF1ab in COVID-19patients".Research Square(2020);Gauttier,Vanessa等人,"Tissue-resident memory CD8 T-cell responses elicited by a single injection of a multi-target COVID-19vaccine".BioRxiv(2020);Mateus,Jose等人,"Selective and cross-reactive SARS-CoV-2Tcell epitopes in unexposed humans".Science 370.6512(2020):89-94;Annika,N."SARS-CoV-2T-cell epitopes define heterologous and COVID-19-induced T-cell recognition"Research Square,DOI 10(2020);Dong,Tao等人,"Broad and strong memory CD4+and CD8+T cells induced by SARS-CoV-2in UK convalescent COVID-19patients".(2020);Sekine,Takuya等人,"Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19".Cell 183.1(2020):158-168;Snyder,Thomas M.等人,"Magnitude and dynamics of the T-cell response to SARS-CoV-2infection at both

individual and population levels".MedRxiv(2020);以及Tarke,Alison等人,"Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2epitopes in COVID-19cases",Cell Reports Medicine 2.2(2021):100204,所述文献各自的内容以引用的方式整体并入本文)以及来自感染细胞的蛋白质表达数据(Poran,A.、Harjanto,D.、Malloy,M.等人,Sequence-based prediction of SARS-CoV-2vaccine targets using a mass spectrometry-based bioinformatics predictor identifies immunogenic Tcell epitopes.Genome Med 12,70(2020)),选择来自ORF1ab的N、M和非结构蛋白(NSP)1-4以包括在T细胞疫苗中。对于N蛋白,选择了167个氨基酸的嵌段,对于总计525个独特的肽-HLA-I对,所述嵌段包括来自74个独特的HLA-I等位基因的155个独特的预测肽表位。对于M蛋白,分别选择了具有67个和33个氨基酸的两个嵌段。总之,对于总计602个独特的肽-HLA-I对,这两个嵌段包括来自66个独特的HLA-I等位基因的148个独特的预测肽表位。由于ORF1ab是最长的SARS-CoV-2ORF并且贯穿其中包含高度免疫原性热点,因此对于这种蛋白质,T-串被设计成包含来自编码NSP 1-4的整个基因组区域的更多数目的更短的最小HLA-I靶向表位。特别选择NSP 1-4,因为其为病毒感染后首先合成的蛋白质之一,并且以比其他ORF1ab NSP更大的丰度存在(Bouhaddou等人,2020;Weingarten-Gabbay等人,2021)。仅考虑在文献中还展示出免疫原性的预测表位,选择了16个9-16个氨基酸的序列区段以包括在疫苗中。对于总计524个独特的肽-HLA-I对,这16个区段包括来自54个独特等位基因的113个独特的预测肽表位。总之,预测被选择包括在疫苗中的抗原区域覆盖在99%或更多的全球群体中存在的HLA-I等位基因。

[1749] 实施例10:mRNA疫苗的表位特异性

[1750] 在本实施例中说明了一项示例性研究,证明了在施用针对SARS CoV-2的BNT mRNA疫苗后的体内T细胞特异性。研究参与者在第1天接受BNT162b2的初免免疫,并且在第22±2天接受加强免疫。在第1天(初免前)、第8±1天(初免后)、第22±2天(加强前)、第29±3天、第43±4天、第50±4天和第85±7天(加强后)获得血清。在第1天(初免前)和第29±3天(加强后)获得PBMC。

[1751] 在本研究中,在三名接种BNT mRNA的参与者中的表位水平上表征了$CD8^+$T细胞反应。将在第1天(初免前)和第29天(加强后7天)获得的三名接种参与者(剂量队列10μg,n=1;30μg,n=2)的PBMC用单独的pMHC I类多聚体混合物染色并且通过流式细胞术分析T细胞表位特异性(图8Ai和图8Aii)和表型(图8B;来自参与者3的实例;YLQPRTFLL)。在图8Ai-8C中,点图上方的肽序列指示pMHC I类多聚体表位特异性,点图上方的数字指示对应于S蛋白内的表位的氨基酸。图8C示出所鉴定的MHC I类限制性表位在S蛋白内的定位。将疫苗接种前和疫苗接种后的PBMC用个体化肽/MHC多聚体染色混合物染色,以用于流式细胞术分析。将二十三个(4个用于HLA-B*0702、19个用于HLA-A*2402)、14个(HLA-B*3501)和23个(7个用于HLA-B*4401,16个用于HLA-A*0201)不同的肽/MHC等位基因对分别用于参与者1、2和3,从而探测一组选定的潜在反应性,而不是全面捕获多表位T细胞反应。对于每个参与者,鉴定了从头诱导的针对多个表位的$CD8^+$T细胞反应性,总计八个不同的表位/MHC对分布在S的全长上(图8Ai-8Aii、8C)。表位特异性T细胞反应的量级范围在外周$CD8^+$T细胞的0.01-3.09%之间内,并且对于HLA-A*0201YLQPRTFLL($CD8^+$的3.09%多聚体$^+$)、HLA-A*2402QYIKWPWYI($CD8^+$的1.27%多聚体$^+$)和HLA-B*3501QPTESIVRF($CD8^+$的0.17%多聚体$^+$),观察到最显著的

扩增。与通过ELISpot和ICS确定的这些个体中针对完整S的大量IFNγ+CD8+T细胞反应的比较表明,pMHC技术可能更适用于评估细胞免疫反应的真实程度。经历所鉴定的pMHC多聚体+S抗原的CD8+T细胞特异性的表型分析揭示了早期分化的效应记忆表型,其特征在于CCR7和CD45RA的低表达以及共刺激分子CD28和CD27的高表达。$CD8^+$T细胞也表达与同源活化相关的标志物,诸如CD38、HLA-DR和PD-1(图8B)。本文所呈现的数据是被COVID-19疫苗诱导的T细胞识别的表位的首次证明。

[1752] 在人受试者中,跟踪在疫苗施用后检测活化T细胞的时间过程。在图8D中所描绘的研究中,向受试者施用10、20或30微克的编码刺突蛋白的mRNA疫苗。以最多至200天的时间间隔分离活化的CD4+T细胞和CD8+T细胞,并且通过ELISPOT检测细胞的IFNγ释放。受试者表现出通过剂量依赖性方式的IFNg释放确定的活化CD4+和CD8+T细胞的更长持久性。这些图还表明,细胞对受试者所暴露的大多数表位(例如,在上图左图中在200天时的10微克组中的8个表位中的7个)有反应性。在老年队列中的相同研究也显示出在200天的过程中更持久的接种疫苗的表位反应性活化T细胞(图8E)。顺便说一句,不相关的病毒池表位对照(CEFT或CEF)显示出对CD4+T细胞的较低反应。相应表位、匹配的HLA和在受试者中的反应在下文列出:

[1753]

HLA	表位	在S蛋白中的位置	鉴定的受试者数量
B35:01	LPFNDGVYF	84-92	1
A03:01	GVYFASTEK	89-97	1
A02:01	YLQPRTFLL	269-277	3
B35:01	QPTESIVRF	321-329	1
A26:01	CVADYSVLY	361-369	1
B15:01	CVADYSVLY	361-369	1
A03:01	KCYGVSPTK	378-386	2
A24:02	NYNYLYRLF	448-456	3
B15:01	FQPTNGVGY	497-505	1
B35:01	IPFAMQMAY	896-904	1
A02:01	RLQSLQTYV	1000-1008	2
A68:01	GTHWFVTQR	1099-1108	1
C04:01	VYDPLQPEL	1137-1145	1
A24:02	QYIKWPWYI	1208-1216	3
A24:02	KWPWYIWLGF	1211-1220	1

[1754] 实施例11.肽/MHC多聚体染色

[1755] 为了选择用于多聚体分析的MHC I类表位,将基于质谱的结合和呈递预测因子(例如,如Abelin等人,Immunity 46,315-326(2017);以及Poran等人,Genome Med.12,70(2020)中所描述的)应用于来自衍生自SARS CoV-2的GenBank参考序列(登录号:NC_045512.2,ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512)的刺突糖蛋白并且与欧洲群体中频率>5%的18个MHC I类等位基因配对的8-12个氨基酸长的肽序列。通过对结合百分比排名(≤1%)和呈递得分(≥10-2.2)设定阈值来鉴定排名靠前的预测表位,并考虑用于合成纯度>90%的肽。使用easYmer技术(easYmer®试剂盒,ImmuneAware Aps)重新折叠pMHC复合物,

并且根据制造商的说明在基于珠粒的流式细胞术测定中验证复合物的形成。使用组合标记,利用五种不同荧光标记的双色组合,以使每个样品能够检测到最多至十种不同的T细胞群来剖析T细胞的抗原特异性。对于四聚化,添加链霉亲和素(SA)-荧光染料缀合物:SA BV421、SA BV711、SA PE、SA PE-Cy7、SA APC(全部来自BD Biosciences)。对于三名接种BNT162b2的参与者,个体化pMHC多聚体染色混合物含有最多至十种pMHC复合物,其中每种pMHC复合物由独特的双色组合编码。将PBMC(2×106)在室温下使用在Brilliant Staining Buffer Plus(BSB Plus[BD Horizon™])中的最终浓度为4nM的各pMHC多聚体混合物离体染色20分钟。在4℃下在补充有BSB Plus的流动缓冲液(具有2% FBS[Biochrom]、2mM EDTA[Sigma-Aldrich]的DPBS Gibco])中进行表面和活力染色30分钟(CD3BUV395,1:50;CD45RA BUV563,1:200;CD27 BUV737,1:200;CD8 BV480,1:200;CD279 BV650,1:20;CD197 BV786,1:15;CD4BB515,1:50;CD28 BB700,1:100;CD38 PE-CF594,1:600;HLA-DR APC-R700,1:150;全部来自BD Biosciences;DUMP通道:CD14APC-eFluor780,1:100;CD16 APC-eFluor780,1:100;CD19 APC-eFluor780,1:100;可固定活力染料eFluor780,1:1,667;全部来自ThermoFisher Scientific)。将细胞在4℃下,在1×稳定化固定剂(BD)中固定15分钟、在FACSymphony™ A3流式细胞仪(BD Biosciences)上获取并且用FlowJo软件10.6.2版(FlowJo LLC,BD Biosciences)进行分析。当观察到仅用两种pMHC多聚体颜色标记的成簇群体时,CD8+T细胞反应性被视为阳性的。

[1756] 实施例12.T细胞制造

[1757] 本文提供了一种T细胞疗法,其中向受试者施用针对对病毒表位具有特异性的抗原肽进行致敏和有反应性的T细胞。治疗剂可包括通过用表达病毒T细胞表位的APC致敏T细胞并扩增活化T细胞以获得病毒表位特异性CD8+和CD4+(包括表现出记忆表型的这些细胞的群体来离体产生病毒表位特异性T细胞(参见例如WO2019094642,其以引用的方式整体并入)。离体产生靶病毒抗原反应性T细胞,并使用体外抗原特异性T细胞测定验证免疫原性。质谱法可用于验证表达目标抗原的细胞是否可加工肽并且将其呈递在相关HLA分子上。另外,使用细胞毒性测定来证实这些T细胞杀死呈递肽的细胞的能力。

[1758] 靶肿瘤细胞抗原反应性T细胞的离体产生

[1759] 材料:

[1760] AIM V培养基(Invitrogen)人FLT3L,临床前CellGenix#1415-050储备液50ng/μL;TNF-α,临床前CellGenix#1406-050储备液10ng/μL;IL-1β,临床前CellGenix#1411-050储备液10ng/μL;PGE1或Alprostadil-来自捷克共和国(Czech republic)的开曼(Cayman),储备液0.5μg/μL;R10培养基-RPMI 1640glutamax+10%人血清+1%PenStrep;20/80培养基-18% AIM V+72% RPMI 1640glutamax+10%人血清+1% PenStrep;IL7储备液5ng/μL;IL15储备液5ng/μL。

[1761] 程序:

[1762] 步骤1:在具有在2mL AIM V培养基中的FLT3L的24孔板的每个孔中铺板500万个PBMC(或目标细胞)

[1763] 步骤2:AIMV中的肽负载和成熟

[1764] 1.将目标肽池(没有肽的情况除外)与PBMC(或目标细胞)在相应的孔中混合。

[1765] 2.孵育1小时。

[1766] 3.孵育后,将成熟混合物(包括TNF-α、IL-1β、PGE1和IL-7)混合到每个孔中。

[1767] 步骤3:将人血清以10%(按体积计)的最终浓度添加到每个孔中并混合。

[1768] 步骤4:用补充有IL7+IL15的新鲜RPMI+10% HS培养基更换该培养基。

[1769] 步骤5:在孵育时段期间每1-6天用补充有IL7+IL15的新鲜20/80培养基更换该培养基。

[1770] 步骤6:在具有在2ml AIM V培养基中的FLT3L的新6孔板的每个孔中铺板500万个PBMC(或目标细胞)

[1771] 步骤7:用于再刺激的肽负载和成熟(新板)

[1772] 1.将目标肽池(没有肽的情况除外)与PBMC(或目标细胞)在相应的孔中混合

[1773] 2.孵育1小时。

[1774] 3.孵育后将成熟混合物混合到每个孔中

[1775] 步骤8:再刺激:

[1776] 1.计数第一刺激FLT3L培养物并且将500万个培养的细胞添加到新的再刺激板中。

[1777] 2.使培养物体积达到5mL(AIM V),并且添加500μL人血清(10体积%)

[1778] 步骤9:移除3ml培养基并添加6ml补充有IL7+IL15的RPMI+10% HS培养基。

[1779] 步骤10:用补充有IL7+IL15的新鲜20/80培养基更换75%的该培养基。

[1780] 步骤11:在需要时,重复再刺激。

[1781] 抗原特异性诱导的分析

[1782] MHC四聚体是购买的或根据普通技术人员已知的方法当场制造的,并且用于在免疫原性测定中测量肽特异性T细胞扩增。为了进行评估,根据制造商的说明将四聚体添加到在含有1% FCS和0.1%叠氮化钠的PBS(FACS缓冲液)中的1×10^5个细胞中。将细胞在室温下在黑暗中孵育20分钟。随后添加对T细胞标志物(诸如CD8)具有特异性的抗体至制造商所建议的最终浓度,并且将细胞在4℃下在黑暗中孵育20分钟。将细胞用冷的FACS缓冲液洗涤并且重悬于含有1%甲醛的缓冲液中。在LSR Fortessa(Becton Dickinson)仪器上获取细胞,并且通过使用FlowJo软件(Becton Dickinson)进行分析。对于四聚体阳性细胞的分析,淋巴细胞门取自正向和侧向散点图。数据报告为$CD8^+$/四聚体$^+$细胞的百分比。

[1783] 病毒抗原呈递的评价

[1784] 可确定病毒表位对HLA等位基因的亲和力和病毒表位与HLA等位基因的稳定性。用于测量肽对I类MHC的结合亲和力的方案的示例性详细描述已公开(Sette等人,Mol.Immunol.31(11):813-22,1994)。简单来说,制备了MHCI复合物并且其与放射性标记的参考肽结合。将肽以不同浓度与这些复合物一起孵育2天,并且使用尺寸排阻凝胶过滤测量与MHCI结合的剩余放射性标记肽的量。置换参考放射性标记肽所需的测试肽的浓度越低,证明测试肽对MHCI的亲和力越强。对MHCI具有<50nM的亲和力的肽通常被视为强结合物,而具有<150nM的亲和力的那些肽被视为中等结合物,并且具有<500nM的亲和力的那些肽被视为弱结合物(Fritsch等人,2014)。

[1785] 用于测量肽与I类MHC的结合稳定性的方案的示例性详细描述已公开(Harndahl等人.J Immunol Methods.374:5-12,2011)。简单地说,在大肠杆菌中表达编码生物素化MHC-I重链和轻链的合成基因,并且使用标准方法将其从包涵体中纯化。将轻链(β2m)用碘(125I)进行放射性标记,并在18℃下与纯化的MHC-I重链和目标肽组合以起始pMHC-I复合

物的形成。这些反应在链霉亲和素包被的微孔板中进行,以使生物素化的MHC-I重链与表面结合,并且允许测量放射性标记的轻链以监测复合物的形成。通过添加更高浓度的未标记轻链并在37℃下孵育来起始解离。稳定性定义为如通过闪烁计数测量的一半复合物解离所花费的时间长度(以小时计)。

[1786] 为了评估是否可从更大的多肽背景中加工和呈递抗原,通过串联质谱(MS/MS)分析从表达目标基因的细胞中分离的HLA分子中洗脱的肽。

[1787] 为了分析病毒抗原的呈递,使用已被病毒感染或被慢病毒转导以表达病毒抗原的细胞系。基于细胞系的天然表达分离HLA分子,或将细胞系慢病毒转导或瞬时转染以表达目标HLA。用编码病毒多肽的各个区域的慢病毒载体转导293T细胞。培养多于5000万个表达由病毒多肽编码的肽的细胞,并且使用酸洗液从HLA-肽复合物中洗脱肽。随后通过具有平行反应监测(PRM)的靶向MS/MS分析洗脱的肽。

[1788] HLA I类结合和稳定性

[1789] 用于亲和力测量的肽的子集也用于使用所述测定进行稳定性测量。小于50nM可被本领域视为强结合物、50-150nM可被视为中等结合物、150-500nM可被视为弱结合物并且大于500nM可被视为极弱结合物。

[1790] 免疫原性测定用于测试每种测试肽扩增T细胞的能力。以下列方式制备成熟的专职APC以用于这些测定。使用基于珠粒的试剂盒(Miltenyi)从健康人供体PBMC中富集单核细胞。将富集的细胞铺板在GM-CSF和IL-4中以诱导未成熟的DC。5天后,将未成熟DC与每种肽在37℃下孵育1小时,之后添加细胞因子成熟混合物(GM-CSF、IL-1β、IL-4、IL-6、TNFα、PGE1β)。将细胞在37℃下孵育以使DC成熟。

[1791] 抗原特异性T细胞的细胞毒性能力的体外评估

[1792] 细胞毒性活性可通过流式细胞术检测靶细胞中裂解的半胱天冬酶3来测量。靶癌细胞被工程改造以表达病毒肽以及适当的MHC-I等位基因。模拟转导的靶细胞(即不表达病毒肽)用作阴性对照。将细胞用CFSE标记,以将其与用作效应细胞的经刺激的PBMC区分开来。在收获前将靶细胞和效应细胞共培养6小时。进行细胞内染色以检测CFSE阳性靶细胞中半胱天冬酶3的裂解形式。特异性裂解的百分比计算如下:半胱天冬酶3的实验裂解/半胱天冬酶3的自发裂解(在不存在突变肽表达的情况下测量)×100。

[1793] 在一些实例中,通过将具有病毒抗原特异性T细胞群的经诱导的T细胞与表达对应HLA的靶细胞共培养并且通过测定靶细胞的相对生长,以及特异性地测量靶细胞中凋亡标志物膜联蛋白V来评估细胞毒性活性。靶细胞被工程改造以表达病毒肽或病毒肽是外源负载的。模拟转导的靶细胞(即不表达病毒肽)、负载有病毒肽的靶细胞或未负载肽的靶细胞用作阴性对照。细胞也被转导以稳定表达GFP,从而允许跟踪靶细胞生长。使用IncuCyte S3设备随时间测量GFP信号或膜联蛋白V信号。源自效应细胞的膜联蛋白V信号通过尺寸排阻过滤掉。靶细胞的生长和死亡分别表示为随时间变化的GFP和膜联蛋白V面积(mm^2)。

[1794] 靶抗原活化T细胞的富集

[1795] 可进一步富集病毒抗原反应性T细胞。在本实施例中,探索了富集抗原反应性T细胞的多种渠道。在病毒抗原特异性T细胞的初始刺激之后,可在进一步扩增这些细胞之前使用富集程序。作为实例,刺激培养物并在第13天使用与用于初始刺激相同的病毒肽进行脉冲,并且使用磁辅助细胞分离(MACS;Miltenyi)富集上调4-1BB的细胞。然后可例如使用抗

CD3和抗CD28微珠和低剂量IL-2进一步扩增这些细胞。

[1796] 所选择的肽的免疫原性测定

[1797] 在DC成熟后,将PBMC(散装(bulk)或富集T细胞)添加到具有增殖细胞因子的成熟树突细胞中。使用功能测定和/或四聚体染色的组合监测培养物的病毒肽特异性T细胞。用病毒肽进行的平行免疫原性测定允许比较肽扩增肽特异性T细胞的相对效率。在一些实施方案中,肽在T细胞培养物中引发免疫反应包括检测FAS配体、颗粒酶、穿孔素、IFN、TNF或其组合在T细胞培养物中的表达。

[1798] 免疫原性可通过四聚体测定来测量。MHC四聚体是购买的或当场制造的,并且用于在免疫原性测定中测量肽特异性T细胞扩增。为了进行评估,根据制造商的说明将四聚体添加到在含有1% FCS和0.1%叠氮化钠的PBS(FACS缓冲液)中的1x10^5个细胞中。将细胞在室温下在黑暗中孵育20分钟。随后添加对T细胞标志物(诸如CD8)具有特异性的抗体至制造商所建议的最终浓度,并且将细胞在4摄氏度下在黑暗中孵育20分钟。将细胞用冷的FACS缓冲液洗涤并重悬于含有1%甲醛的缓冲液中。在FACS Calibur(Becton Dickinson)仪器上获取细胞,并且通过使用Cellquest软件(Becton Dickinson)进行分析。对于四聚体阳性细胞的分析,淋巴细胞门取自正向和侧向散点图。数据报告为$CD8^+$/四聚体$^+$细胞的百分比。

[1799] 免疫原性可通过细胞内细胞因子染色来测量。在不存在用于鉴定病毒抗原特异性T细胞体的成熟的四聚体染色的情况下,可使用成熟的流式细胞术测定评估细胞因子产生来估计抗原特异性。简单地说,用目标病毒肽刺激T细胞并与对照进行比较。刺激后,通过细胞内染色评估CD4+T细胞产生的细胞因子(例如IFNγ和TNFα)。这些细胞因子,尤其是IFNγ,用于鉴定经刺激的细胞。

[1800] 在一些实施方案中,通过使用ELISpot测定测量由T细胞表达的蛋白质或肽来测量免疫原性。使用ELISpot测定(BD Biosciences)对肽特异性T细胞进行功能性枚举,所述测定在单细胞的基础上测量T细胞的IFNγ释放。将靶细胞在37℃下用10μM病毒肽脉冲一小时并洗涤三次。将1x10^5个肽脉冲的靶标与取自免疫原性培养物的不同浓度的T细胞(5x10^2至2x10^3)在ELISPOT板孔中共培养。根据制造商的方案对板进行显影,并在ELISPOT读数器(Cellular Technology Ltd.)上用附带的软件进行分析。对应于产生IFNγ的T细胞数量的斑点报告为每铺板的T细胞数量的斑点的绝对数量。不仅测试了在修饰肽上扩增的T细胞识别用修饰肽脉冲的靶标的能力,而且还测试了其识别用亲本肽脉冲的靶标的能力。

[1801] CD107a和CD107b在用病毒肽激活后在CD8+T细胞的细胞表面上表达。T细胞的裂解性颗粒具有含有溶酶体相关膜糖蛋白(“LAMP”)的脂质双层,所述LAMP包括分子CD107a和b。当细胞毒性T细胞通过T细胞受体激活时,这些裂解性颗粒的膜运动并与T细胞的质膜融合。释放颗粒内含物,这导致靶细胞死亡。由于颗粒膜与质膜融合,C107a和b暴露于细胞表面,并且因此是脱粒的标志物。因为如通过CD107a和b染色测量的脱粒是在单细胞的基础上报告的,所以该测定用于功能性地枚举病毒肽特异性T细胞。为了进行测定,将肽添加到HLA转染的细胞中至最终浓度为20μM,细胞在37℃下孵育1小时,并洗涤三次。将1×10^5的肽脉冲的细胞等分到管中,并添加对CD107a和b具有特异性的抗体至制造商(Becton Dickinson)建议的最终浓度。在添加T细胞之前添加抗体,以便在测定过程中当CD107分子瞬时出现在表面上时“捕获”它们。接着添加来自免疫原性培养物的1×10^5个T细胞,并且将样品在37℃下孵育4小时。针对T细胞的另外的细胞表面分子诸如CD8进一步染色并在FACS Calibur

仪器(Becton Dickinson)上获取。使用附带的Cellquest软件分析数据,并且结果报告为CD8+CD107 a和b+细胞的百分比。

[1802] 使用铬释放测定来测量细胞毒性活性。将靶T2细胞在37℃下用Na51Cr标记1小时,随后将洗涤的5x10^3个靶细胞添加到来自免疫原性培养物的不同数量的T细胞中。在于37℃下孵育4小时后收获的上清液中测量铬释放。特异性裂解的百分比计算为:实验释放-自发释放/总释放-自发释放×100。

[1803] 进行免疫原性测定以评估每种肽是否可通过病毒抗原特异性扩增引发T细胞反应。阳性结果证明肽可诱导T细胞反应。如所描述的那样使用多聚体读数测试了几种病毒肽引发CD8+T细胞反应的能力。用第二多聚体制备物测量每个阳性结果,以避免任何制备偏差。在示例性测定中,将T细胞与负载有病毒表位的单核细胞衍生的树突细胞共培养10天。使用多聚体(初始:BV421和PE;验证:APC和BUV396)分析CD8+T细胞对病毒表位的病毒抗原特异性。

[1804] 虽然抗原特异性CD8+T细胞反应易于使用成熟的HLA I类多聚体技术进行评估,但CD4+T细胞反应需要单独的测定来评价,因为HLA II类多聚体技术尚未成熟。为了评估CD4+T细胞反应,用目标病毒肽再刺激T细胞。刺激后,通过细胞内染色评估CD4+T细胞产生的细胞因子(例如IFNγ和TNFα)。这些细胞因子,尤其是IFNγ,用于鉴定经刺激的细胞。

[1805] 细胞扩增和制备

[1806] 为了制备APC,采用以下方法(a)从患者的外周血中获得自体免疫细胞;富集培养物中的单核细胞和树突细胞;负载病毒肽并使DC成熟。

[1807] T细胞诱导(方案1)

[1808] 第一次诱导:(a)从单采袋中获得自体T细胞;(b)耗尽CD25+细胞和CD14+细胞,或仅耗尽CD25+细胞;(c)洗涤负载的肽并使DC细胞成熟,重悬于T细胞培养基中;(d)将T细胞与成熟的DC一起孵育。第二次诱导:(a)洗涤T细胞,并且将其重悬于T细胞培养基中,并任选地评价来自细胞培养物的小等分试样以确定细胞生长、T细胞亚型的比较生长和诱导以及抗原特异性,并监测细胞群的损失;(b)将T细胞与成熟的DC一起孵育。

[1809] 第三次诱导:(a)洗涤T细胞,并且将其重悬于T细胞培养基中,并任选地评价来自细胞培养物的小等分试样以确定细胞生长、T细胞亚型的比较生长和诱导以及病毒抗原特异性,并监测细胞群的损失;(b)将T细胞与成熟的DC一起孵育。

[1810] 为了收获肽活化的T细胞并冷冻保存T细胞,可采用以下方法:(a)洗涤并重悬包含活化T细胞的最终制剂,所述活化T细胞处于构成药物物质(DS)的期望特征的最佳细胞数量和细胞类型比例。释放标准测试尤其包括无菌性、内毒素、细胞表型、TNC计数、活力、细胞浓度、效力;(b)将药物物质装入合适的封闭式输注袋中;(c)保存直到使用。

[1811] CD4+和CD8+病毒抗原特异性T细胞的功能表征方法。

[1812] 开发了T细胞制造工艺,以通过多轮离体T细胞刺激来提高对病毒抗原的记忆和从头CD4+和CD8+T细胞反应,从而产生用于过继性细胞疗法的病毒抗原反应性T细胞产物。经刺激的T细胞产物的详细表征可用于测试这些工艺利用的许多潜在变量。为了探测T细胞的功能性和/或特异性,开发了同时检测病毒抗原特异性T细胞反应并表征其量级和功能的测定。该测定采用以下步骤。首先,使用T细胞-APC共培养物引发病毒抗原特异性T细胞中的反应性。任选地,采用使用荧光细胞条形码的样品多重化。为了鉴定病毒抗原特异性CD8+T细

胞并检查T细胞功能性,使用FACS分析同时探测肽-MHC多聚体的染色和多参数细胞内和/或细胞表面细胞标志物染色。这种流线型测定的结果证明了其在研究由健康供体诱导的T细胞反应中的应用。在供体中鉴定了针对肽诱导的病毒抗原特异性T细胞反应。还比较了诱导的T细胞反应的量级、特异性和功能性。简单地说,不同的T细胞样品用不同浓度的不同荧光染料进行条形码标记(参见例如实施例19)。每个样品接受不同浓度的荧光染料或不同浓度的多种染料的组合。将样品重悬于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中,并且随后添加溶解于DMSO中(通常以1:50稀释)中的荧光团至5μM的最大最终浓度。在37℃下标记5min后,通过添加含蛋白质的培养基(例如含有10%合并的人AB型血清的RPMI培养基)来淬灭过量的荧光染料。使用如上所述的用病毒抗原性肽脉冲的自体APC攻击独特条形码标记的T细胞培养物。

[1813] 将差异标记的样品合并到一个FACS管或孔中,并且如果所得体积大于100μL,则再次沉淀。将合并的条形码标记的样品(通常为100μL)用包括荧光染料缀合肽-MHC多聚体的表面标记抗体染色。固定和透化后,用靶向TNF-α和IFN-γ的抗体对样品进行另外的细胞内染色。

[1814] 随后在流式细胞仪上通过流式细胞术同时分析合并的条形码标记的T细胞样品的细胞标志物谱和MHC四聚体染色。与分别分析T细胞样品的细胞标志物谱和MHC四聚体染色的其他方法不同,本实施例中描述的对T细胞样品的细胞标志物谱和MHC四聚体染色的同时分析提供了有关既是病毒抗原特异性的又具有增加的细胞标志物染色的T细胞百分比的信息。分析T细胞样品的细胞标志物谱和MHC四聚体染色的其他方法单独确定样品中病毒抗原特异性T细胞的百分比,并且单独确定具有增加的细胞标志物染色的T细胞的百分比,从而仅允许这些频率的相关性。

[1815] 本实施例中描述的T细胞样品的细胞标志物谱和MHC四聚体染色的同时分析不依赖于病毒抗原特异性T细胞的频率与具有增加的细胞标志物染色的T细胞的频率的相关性;相反,其提供了既是病毒抗原特异性的又具有增加的细胞标志物染色的T细胞的频率。本实施例中描述的T细胞样品的细胞标志物谱和MHC四聚体染色的同时分析允许在单细胞水平上确定既是病毒抗原特异性的又具有增加的细胞标志物染色的那些细胞。

[1816] 为了评价给定诱导过程的成功,可使用召回反应测定,接着进行多重多参数流式细胞术面板分析。将取自诱导培养物的样品用独特的双色荧光细胞条形码进行标记。将标记的细胞在负载有病毒抗原的DC或未负载抗原的DC上孵育过夜,以刺激病毒抗原特异性细胞中的功能性反应。第二天,在抗体和多聚体染色之前将独特标记的细胞合并。下文提供了用于T细胞培养的示例性材料:

[1817] 材料:AIM V培养基(Invitrogen)人FLT3L;临床前CellGenix#1415-050储备液50ng/μL TNFα;临床前CellGenix#1406-050储备液10ng/μL;IL-1β,临床前CellGenix#1411-050储备液10ng/μL;PGE1或Alprostadil-来自捷克共和国开曼,储备液0.5μg/μL;R10培养基-RPMI 1640glutamax+10%人血清+1% PenStrep;20/80培养基-18% AIM V+72% RPMI 1640glutamax+10%人血清+1% PenStrep;IL7储备液5ng/μL;IL15储备液5ng/μL;DC培养基(Cellgenix);人CD14微珠,Miltenyi#130-050-201,细胞因子和/或生长因子,T细胞培养基(AIM V+RPMI 1640glutamax+血清+PenStrep),肽储备液-1mM/肽病毒肽)。

[1818] 实施例13.设计Orf1ab最小表位的接头

[1819] 本实施例示出了使用基于MS的HLA-I裂解预测因子设计串以优化Orf1ab表位或含

有最小表位的链段的排序,从而添加尽可能少的接头同时保持有效的表位裂解(图9)。除了RS-C6中两个序列被去除之外,每个串变体中均包括相同的18个Orf1ab序列。然而,序列集和所设计的裂解接头的排序基于侧翼背景而有所不同。串RS C8被特别设计成使得最小Orf1ab最小表位序列彼此紧密接近放置,在表位的任一侧利用基于MS的裂解预测因子并且需要最小接头序列。

[1820] 表13-针对裂解优化的示例性Orf1ab表位

[1821]

肽	起始	终止	长度	得分	序列_类型
YHFF	1	4	4		接头
HTTDPSFLGRYMSAL	5	19	15	0.376208	表位
FADDLNQLTGY	20	30	11	2.947135	表位
HTDFSSEIIGY	31	41	11	2.944603	表位
QLMCQPILL	42	50	9	1.967348	表位
AEAELAKNVSL	51	61	11	0.517577	表位
ILGTVSWNL	62	70	9	0.596325	表位
KRRY	71	74	4		接头
LLSAGIFGA	75	83	9	0.529516	表位
ITDVFYKENSY	84	94	11	2.105188	表位
KVPTDNYITTY	95	105	11	1.134409	表位
ARMA	106	109	4		接头
APKEIIFLEGETL	110	122	13	1.175399	表位
FGDDTVIEV	123	131	9	2.679615	表位
AIILASFSAST	132	142	11	0.747335	表位
RRMA	143	146	4		接头
MVTNNTFTLK	147	156	10	0.742596	表位
VPHVGEIPVAYRKVLL	157	172	16	2.066211	表位
KTIQPRVEK	173	181	9	2.922006	表位
YLFDESGEFKL	182	192	11	2.269281	表位
SEVGPEHSLAEY	193	204	12	1.662412	表位
YIFFASFYY	205	213	9	0.210118	表位
KRNG	214	218	4		接头

[1822] 实施例14.CorVac 2.0串(C5-C8)在动物模型中的免疫原性研究

[1823] 图19A、图19B和图19C进一步展示了CorVac 2.0的串设计,其使用编码针对在小鼠中的免疫原性进一步测试的四个串(C5-C8)中的核衣壳(N)、膜和ORF1a/b的2019SARS Cov-2部分的序列。图23展示了RS C5-RS C8设计中MS检测到的表位覆盖率。在一些研究中,编码平铺的15-聚体肽的序列在串设计(核衣壳(Nuc)抗原池、膜(M)抗原池或ORF-1ab池)中与11个氨基酸重叠一起使用(图32A、图32B、图32C)。在图10A和图10B中例示的研究的一个目标是在C5-C8 CorVac 2.0串之间确定最具免疫原性的串以用于进一步开发。图10A和图10B中例示的研究用于测试C5-C8 mRNA串疫苗、比较由靶向病毒分泌结构域(SEC结构域)或细胞质尾TM结构域的疫苗提供的免疫原性,以及测试免疫原性反应。在图10A和图10B中例示的

研究中,向每组6-8周龄雌性BALB/C小鼠或HLA-A2转基因小鼠肌内注射施用四种mRNA串构建体中的一种(5微克/小鼠),并且在注射后7、14、21和28天收集血液样品。在第28天(图10B)或在第14天和第28天(图10A)对动物实施安乐死并收获器官。图24和图25显示,所有4个串均引发T细胞反应,即CorVac 2.0编码的核衣壳表位池A、B和C以及膜池A、B和C(具有11个aa重叠的平铺的15聚体肽)引发T细胞反应。类似地,使用CorVac 2.0串在HLA-A2转基因小鼠中从核衣壳和膜区域引发T细胞反应(图27和图28)。在HLA-A2转基因小鼠中存在对ORF1ab表位的T细胞反应(图29)。相比之下,如图32D中所示,ORF1ab表位在不表达HLA-A2的BALB/c小鼠中不引发T细胞反应。从在图26、图30、图32E中具体概括的这些研究总体来看,显然RS-C7串从核衣壳、膜和ORF1ab区域引发最多的T细胞反应。图31示出C7串中表位池的分布和覆盖率。另外,C7串与所关注的SARS-CoV-2毒株的变体中的几个或无突变重叠(图33)。

[1824] 实施例15.RECON预测与来自独立研究的验证的相关性

[1825] 从T细胞免疫原性研究和质谱研究导出的大量数据当前在世界范围内是可获得的,所述数据与本研究中首次报告并在表1A、表1B、表1C、表2Ai、表2Aii、表2B、表9、表10、表11、表12、表14A、表14B、表14C、表15或表16的表位序列中提供的表位预测强相关并验证了所述表位预测。在世界范围内进行的研究中的这种验证和强相关性使得预测算法的可靠性具有高置信度。RECON预测了4794个排名≤1%的独特的肽-MHC对。表14A和表14B例示了MS观察到的表位验证。图20示出使用RECON软件的呈递预测与质谱(MS)验证来选择用于串设计的表位的工作流程。图21展示了使用在所有4个测试串中编码的与A*11:01结合的示例性靶向ORF1ab表位KTIQPRVEK的预测的高置信度。此外,如图22中所示,已使用MS鉴定了二十五个独特的CorVac 2.0表位,其中,有17个ORF1ab表位、6个核衣壳表位和2个膜表位。

[1826] 表14A-BNT-刺突疫苗构建体的示例性表位

[1827]

表位	等位基因	置信度	文献提及	
			精确	不精确
KIADYNYKL	A*02:01	高	是	是
YLQPRTFLL	A*02:01	高	是	是
TLDSKTQSL	A*02:01	高	是	是
ELLHAPATV	A*02:01	高	否	是
RLQSLQTYV	A*02:01	高	是	是
RLNEVAKNL	A*02:01	中	是	否
RLITGRLQSL	A*02:01	中	是	是
KCYGVSPTKL	A*03:01	高	否	是
TGSNVFQTR	A*68:01	高	是	是
FPQSAPHGVVF	B*35:01	高	是	是
QPTESIVRF	B*35:01	高	是	是
VASQSIIAY	B*35:01	高	是	是
TSNQVAVLY	B*35:01	高	是	是
TEVPVAIHADQL	B*40:01	高	否	否
VEKGIYQT	B*41:02	高	否	是
VRDPQTLEI	C*05:01	高	否	否

[1828] 表14B-示例性多蛋白表位串构建体

[1829]

表位	等位基因	置信度	ORF	文献提及	
				精确	不精确
YLFDESGEFKL	A*02:01	高	1ab	是	是
YLFDESGEF	A*02:01	高	1ab	否	是
FGDDTVIEV	A*02:01	高	1ab	是	是
LLLDRLNQL	A*02:01	高	N	是	是

[1830]

QLMCQPILL	A*02:01	中	1ab	是	是
TTDPSFLGRY	A*01:01	高	1ab	是	是
PTDNYITTY	A*01:01	高	1ab	是	是
PSFLGRY	N/A	高	1ab	否	是
AEAELAKNV	B*44:03	高	1ab	是	是
VATSRTLSY	C*16:01	高	M	是	是
KTIQPRVEK	A11:01	高	1ab	是	是

[1831] 表14C:该表列出来源于CorVac 2.0C5-C8串设计的MS鉴定的表位。

[1832]

表位	ORF	等位基因

AEAELAKNV	lab	B44:03
AEAELAKNVS	lab	B08:01
FGDDTVIEV	lab	A02:01
HVGEIPVAY	lab	A03:01
KTIQPRVEK	lab	A11:01,A03:01
PTDNYITTY	lab	A01:01
QLMCQPILL	lab	A02:01
SEVGPEHSLAEY	lab	B44:03
SEVGPEHSL	lab	B44:03
TTDPSFLG	lab	A01:01
TTDPSFLGR	lab	A01:01
TTDPSFLGRY	lab	A01:01
TTDPSFLGRYM	lab	A01:01
PSFLGRY	lab	A01:01
VTNNTFTLK	lab	A11:01
YLFDESGEF	lab	A02:01
YLFDESGEFKL	lab	A02:01
ATSRTLSYYK	M	A11:01
VATSRTLSY	M	C16:01
GQQQQGQTVTK	N	A11:01
KTFPPTEPK	N	A11:01,A03:01
KTFPPTEPKK	N	A11:01
LLLDRLNQL	N	A02:01
NFKDQVIL	N	B08:01
QQQGQTVTK	N	A11:01

[1833] 以上数据代表19项研究,覆盖1180个I类表位,包括881个I类独特表位序列。多达756个(86%)具有与RECON预测的精确匹配。872个(98%)序列在RECON预测中具有超串或子串。这些研究表明RECON的表位预测与实际T细胞免疫原性观察数据的高度相关性。

[1834] 实施例16.SARS CoV-2的序列变异性

[1835] 在本实施例中,根据串疫苗可提供的保护,示出了SARS CoV-2的序列变异性。图12A、图12B、图13A、图13B、图14、图15、图16、图17和图18示出沿着SARS CoV-2基因组的变异或突变氨基酸位置的检测/鉴定。这继而用于评估串疫苗对变体的敏感性。这些图突出显示了由串覆盖的表位所覆盖的区域。如至少在这些图中所示,并且还与文档其他地方所提供的关于串序列的信息相结合,来自多种不同病毒蛋白的多个表位包括在每个串中。即,如果一个表位覆盖突变序列,则至少保留其他表位以提供针对病毒株的免疫反应。这种设计不仅确保了疫苗可触发更广泛和更强大的免疫原性反应,而且重要的是注意到病毒的不同变体和突变体均被串疫苗覆盖。由此可见,构建体的设计提供了避免病毒逃逸变体的良好机制,如图12A、图12B、图13A、图13B、图14、图15、图16、图17和图18中的分析所证明的。这提供了对串疫苗可赋予不依赖于变体的保护性免疫的支持。

[1836] 实施例17.使用HLA肽呈递预测算法的预测

[1837] 机器学习HLA-肽呈递预测算法RECON中的更新运行预测了以高分(即,代表表位肽实际上将由HLA等位基因呈递的高可能性的得分)预测的较新表位。这些表位-HLA对列于下表16中。对于每一对,预测左列(第1列或第3列)中的表位肽序列将由同一行中紧邻其右侧的列(分别为第2列或第4列)中的HLA呈递。

[1838] 实施例18.具有BNT162b2的CorVac 2.0C-7串在BALB/C小鼠中的免疫原性研究

[1839] 在如图11A所例示的一项研究设计中,在BALB/C小鼠中比较不同的疫苗策略,以检查具有BNT162b2的CorVac 2.0串的免疫原性,测试CorVac 2.0对由BNT162b2诱导的抗刺突抗体的影响,测试初免和加强(2针)后的CorVac 2.0T细胞反应,通过分开制剂(不同的LNP)或共制剂(相同的LNP)比较BNT162b2和CorVac 2.0的组合,并且测试BNT162b2:CorVac 2.0的不同比率,同时保持BNT162b2剂量固定以免降低Ab滴度。如图11A中所例示的,本研究中BALB/C小鼠的不同疫苗策略包括:(a)单独的刺突mRNA疫苗;(b)单独的串疫苗;(c)在同一天施用的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂;(d)第一比率(例如1:1)的刺突疫苗与串疫苗的共制剂;(e)第二比率(例如3:1)的刺突疫苗与串疫苗的共制剂;以及(f)第三比率(例如9:1)的刺突疫苗与串疫苗的共制剂。在本研究中,每组约一半的小鼠在第14天处死,并且其余小鼠在第35天处死。在第一次注射后的第0、14、21和35天收集样品。进行ELISPOT,分析细胞因子和趋化因子的产生,并测试T细胞亚群的抗病毒细胞因子反应、表面标志物表达,并且通过流式细胞术分析谱系标志物的表达。还在体外测量T细胞的抗原特异性反应性。还针对刺突抗体、T细胞反应以及T细胞亚群在脾脏、引流淋巴结和血液中的存在对组织样品进行测试。

[1840] 发现B细胞反应主要由针对刺突(S1)表位的BNT162b2驱动(图34A、图34B)。在CorVac 2.0处理的小鼠中,没有明显的针对核衣壳(NP)的血清抗体反应。然而,如本文所证明的,在共同配制环境中包括CorVac 2.0不影响刺突特异性Ab产生(图35)。另外,CorVac 2.0不对中和抗体滴度造成不利影响(图36),表明可向已接受BNT162b2(或其他抗原刺激疫苗)和/或已暴露于SARS-CoV-2和/或被其感染的群体施用CorVac 2.0。事实上,B细胞反应主要由BNT162b2驱动,但添加CorVac 2.0[1:1]共制剂略微增强反应(图37A和图37B)。CorVac 2.0的添加不抑制Ag特异性刺突T细胞反应(图42)。在用单独CorVac 2.0处理的小鼠中,核衣壳和膜特异性CorVac 2.0T细胞反应最大(图43,组3)。所有组的Ag特异性刺突T细胞反应在图44中示出。所有组的核衣壳和膜特异性CorVac 2.0T细胞反应在图45中示出。研究证实,BNT162b2和CorVac 2.0两者均在CD4和CD8 T细胞中导致多功能反应,如通过从淋巴结分析中分离的CD4 T细胞和CD8 T细胞的数量所例示的,所述淋巴结分析考虑到例如干扰素释放、IL-2释放和活化标志物的表达(图46、图47、图48、图49和图50)。

[1841] 实施例19.具有BNT162b2的CorVac 2.0C-7串在HLA-A2转基因小鼠中的免疫原性研究

[1842] 在如图11B中所例示的另一研究设计中,在HLA-A2转基因小鼠中比较不同的疫苗策略,以测试CorVac 2.0对由BNT162b2诱导的抗刺突抗体的影响,测试初免和加强(2针)后的CorVac 2.0T细胞反应(例如对于ORF1ab),通过分开制剂(不同的LNP)或共制剂(相同的LNP)比较BNT162b2和CorVac 2.0的组合,测试BNT162b2:CorVac2.0的不同比率,同时保持BNT162b2剂量固定以免降低Ab滴度,并且测试当在同一部位(一条腿)或不同部位(多条腿)

给予时,分开的制剂是否更佳。如图11B中所例示的,本研究中HLA-A2转基因小鼠的不同疫苗策略包括:(a)单独的刺突mRNA疫苗;(b)第一剂量(1微克)的单独的串疫苗;(c)第二剂量(0.3微克)的串疫苗;(d)在同一天施用的第一比率(例如3:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂;(e)在同一天施用的第二比率(例如1:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂;(f)第一比率(例如3:1)的刺突疫苗与串疫苗的共制剂;以及(g)第二比率(例如1:1)的刺突疫苗与串疫苗的共制剂。在本研究中,每个组约一半的小鼠在第14天处死,并且其余小鼠在第35天处死。在第一次注射后的第0、14、21和35天收集样品。进行ELISPOT,分析细胞因子和趋化因子的产生,并测试T细胞亚群的抗病毒细胞因子反应、表面标志物表达,并且通过流式细胞术分析谱系标志物的表达。还在体外测量了T细胞的抗原特异性反应性。还针对刺突抗体、T细胞反应以及T细胞亚群在脾脏、引流淋巴结和血液中的存在对组织样品进行测试。

[1843] 实施例20.具有BNT162b2的CorVac 2.0C-7串在表达人ACE2的转基因小鼠中的免疫原性研究

[1844] 在如图11C所例示的另一研究设计中,在表达人ACE2(受体SARS-CoV-2的人类版本用于感染细胞)的转基因小鼠中比较不同的疫苗策略,以检查在BNT162b2后作为加强剂的CorVac 2.0,测试第三针的BNT162b2、CorVac 2.0或两者的组合(例如,作为共制剂、分开制剂和不同的BNT162b2:CorVac 2.0比率)对已经接受BNT162b2初免和加强的小鼠的影响,并且使用组合的BNT162b2+CorVac 2.0(例如,可模拟将该组合给予先前未接种疫苗的个体)的重复注射来测试免疫反应。如图11C中所例示的,本研究中HLA-A2转基因小鼠的不同疫苗策略包括:(a)2针单独刺突mRNA疫苗;(b)3针单独刺突mRNA疫苗;(c)2针单独刺突mRNA疫苗,接着1针第一比率(例如3:1)的刺突疫苗与串疫苗的共制剂;(d)2针单独刺突mRNA疫苗,接着1针单独串疫苗;(e)2针单独刺突mRNA疫苗,接着在同一天施用第一比率(例如3:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂;(f)1针单独刺突mRNA疫苗,接着在同一天施用第一比率(例如3:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂,接着在同一天施用第一比率(例如3:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂;(g)施用第一比率(例如3:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂,接着在同一天施用第一比率(例如3:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂,接着在同一天施用第一比率(例如3:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂;以及(g)2针单独刺突mRNA疫苗,接着在同一天施用第二比率(例如9:1)的刺突mRNA疫苗的第一制剂和串疫苗的分开的第二制剂。在本研究中,小鼠在第56天处死。在第一次注射后的第0、14、21、35、42和56天收集样品。进行ELISPOT,分析细胞因子和趋化因子的产生,并测试T细胞亚群的抗病毒细胞因子反应、表面标志物表达,并且通过流式细胞术分析谱系标志物的表达。还在体外测量了T细胞的抗原特异性反应性。还针对刺突抗体、T细胞反应以及T细胞亚群在脾脏、引流淋巴结和血液中的存在对组织样品进行测试。

[1845] 实施例21.CorVac 2.0对刺突抗体和抗刺突T细胞反应的影响

[1846] 本研究被设计来评价CorVac 2.0串对来自先前施用的BNT162b2疫苗的刺突蛋白的抗体水平的影响。向九组小鼠(每组6只小鼠)施用如图51中所示的初免-加强-加强方案。C7串用作CorVac 2.0串的实例。在一条腿上以20微升溶液肌内注射疫苗。在第一疫苗(初免)施加前一天和初免后第14、21、35、42和56天进行眶后采血以收集血液。在第56天处死小

鼠,收获器官,制备脾细胞和淋巴结制备物。图52中所示的数据表明分开配制的0.3ug剂量的CorVac2.0增强刺突IgG。单独CorVac2.0(例如C7串)略微加强刺突IgG产生(图52,左图)。分开配制的(组6,G6)3:1加强刺突IgG产生(图52,中图)。包括多个剂量的分开配制的CorVac2.0不对刺突IgG反应造成不利影响(图52,右图)。通过刺突抗原特异性抗体水平的光密度测值在图53中观察到相似结果。

[1847] 使用图51中所示的方案,在疫苗接种后42天内单独施用BNT162b2(例如在组2和组3中;图54G2、G3)之后,刺突抗体滴度随时间增加。与单独BNT162b2治疗的刺突抗体滴度略微下降相比,使用各种分开配制的如图51的方案中所示的Corvac 2.0加强剂量,刺突抗体滴度继续保持较高并且在第56天展示出更高的滴度(图54)。具体地,第三加强增加了具有所有Corvac 2.0变异的刺突IgG,如图54中所示。图55示出指定稀释度的刺突(S1)ELISA结果。

[1848] 另外,图56中所示的数据表明包括CorVac 2.0不对中和抗病毒抗体滴度造成不利影响。针对VSV/SARS-CoV-2S的假病毒中和滴度不降低。

[1849] 通过四聚体染色来评价T细胞反应。外周血白细胞的四聚体染色表明刺突反应不受添加CorVac 2.0的影响(图57)。同样,图58示出针对三种不同刺突表位AAYYVGYL、VNFNFNGL和VVLSFELL的T细胞反应。单独CorVac2.0略微加强刺突T细胞反应(图59,左图);而分开配制的3:1和9:1略微加强刺突T细胞(图59,中图)。多个剂量的分开配制的CorVac2.0不对刺突T细胞反应造成不利影响(图59,右图)。事实上,在第3加强注射中添加CorVac2.0作为单独的甲酰化略微提高对刺突的T细胞反应。

[1850] 这些结果表明,仅用CorVac2.0或分开配制的CorVac2.0+BNT162b2加强导致刺突IgG滴度增加,但不影响中和滴度。在所测试的三个表位中,与CorVac2.0的组合不影响四聚体特异性PBL。

[1851] 实施例22.在BNT162b2+CorVac 2.0疫苗接种的情况下对其他SARS-CoV-2蛋白的T细胞反应

[1852] 根据图51中概述的研究,当共同施用BNT162b2和CorVac 2.0作为第三加强注射时,分析了对刺突和CorVac 2.0相关蛋白(例如膜蛋白)的T细胞反应。图60中所呈现的数据表明,当与BNT162b2组合使用时,对刺突的抗体和T细胞反应得以维持,并且证明了对另外的SARS-CoV2蛋白相关表位具有特异性的另外T细胞。

[1853] 对病毒核衣壳的T细胞反应是在用CorVac 2.0的一个加强剂量后在hACE2小鼠中测试时观察到的弱反应(图60,左图,G4、G5、G6、G9)。然而,多个剂量的分开配制的BNT162b2+CorVac 2.0导致反应增加(图60,右图,G7、G8)。当在作为加强注射的分开配制组中观察时,观察到对病毒膜(M)蛋白的反应最强(图61,左图)。此外,多个剂量的分开配制的BNT162b2+CorVac 2.0导致反应增加(图61,右图)。

[1854] 分析淋巴结对图51中所概述的各种治疗的T细胞反应。淋巴结(LN)中的细胞计数增加,表明细胞增殖(图62)。随后对LN细胞进行表型分析。在施用分开配制的CorVac 2.0+BNT162b2(G4-G9)的组中观察到增加的GC和CD27+记忆B细胞(图63)。在接受分开配制的BNT162b2+CorVac 2.0的组中观察到略微较高的B细胞类别转换(图64A和图64B)。如图65中所展示的进一步分析在LN中发现的细胞类型,示出了刺突特异性CD8记忆细胞占CD8+T细胞的百分比(左上图);膜特异性CD8+记忆细胞占CD8+T细胞的百分比(右上图);以及T细胞的

比例,即效应T细胞、记忆T细胞或初始T细胞占刺突特性CD8+T的百分比(下图)。

[1855] 这些结果表明,作为第三加强注射的分开配制的CorVac2.0+BNT162导致较高刺突和膜T细胞反应。在K18-hACE2模型中,核衣壳反应似乎并不高。作为第三加强注射的分开配制的CorVac2.0+BNT162导致dLN中的GC B细胞和记忆B细胞增加。dLN中的刺突特异性T细胞在包括CorVac2.0的组中的分化较少。

[1856] 实施例23.HLA.A2 Tg小鼠中的分开配制的BNT162b2和CorVac 2.0研究

[1857] 在本实施例中,HLA.A2转基因(HLA.A2Tg)小鼠在图66中所示的研究设计方案中接种BNT162b2和CorVac 2.0的组合。该设计由如所示的13组8-14只小鼠/组的组构成,所述小鼠用作为CorVac 2.0疫苗的实例的CorVac 2.0C7初免,用C7加强(组2至组4;G2-G4);用分开配制的BNT162b2和串C7初免,并且施用分开配制的BNT162b2和串C7作为初免来加强(G6);用BNT162b2(G8)或用第3剂盐水(G7)来初免和2次加强、用BNT162b2、用第三剂量的BNT162b2和串C7的共制剂初免和加强(G10);并且用BNT162b2、用第三剂量的BNT162b2和串C7的分开制剂初免和加强(G12、G13)。从本研究获得的数据(图67A至图67J)表明CorVac 2.0在最高剂量下诱导最严格的免疫反应。对淋巴结细胞进行表型分析。数据表明,分开配制的BNT162b2和串疫苗在D14的G6中表现出高刺突特异性反应,并且在第14、35和56天时可检测到多于阈值的膜蛋白特异性反应(图67A、图67B和图67F),以及较高的记忆B细胞、活化B细胞的存在和类别转换(图68A至图68C)。图67B中的数据证明,包括CorVac2.0增强了刺突T细胞反应并且1微克剂量产生最强的反应。图67C中的数据证明在加强后观察到对所有区域的提高的T细胞反应。图67D中的数据证明,在第35天,在CD4和CD8 T细胞中观察到刺突反应,并且刺突CD8 T细胞比CD4 T细胞表现出更多的细胞因子分泌和脱粒。图67E中的数据证明,在第35天,在CD4和CD8 T细胞中观察到膜反应并且在最高剂量下最强。在CD4和CD8T细胞中观察到IL2分泌。图67F中的数据证明,在第56天,单独CorVac2.0并不对刺突反应造成不利影响。单独CorVac2.0加强了刺突反应。使用单独CorVac2.0的加强增加了刺突反应。通过包括CorVac2.0,未观察到刺突反应的统计学显著变化。在最高剂量组中观察到最强的膜反应。在最高剂量的单独CorVac2.0中观察到最强的N反应。在单独和3:1剂量分开配制的CorVac2.0中观察到最强的Orf1ab反应。图67G中的数据证明,在第56天在CD4和CD8 T细胞中观察到刺突反应,并且一些刺突反应通过包括CorVac2.0得以加强。图67H中的数据证明,在第56天,多功能刺突CD4和CD8 T细胞在较高剂量的CorVac2.0条件下略微增强。图67I中的数据证明,在第56天,在CD8 T细胞中观察到更强的膜反应。图67G中的数据证明,在第56天,观察到多功能膜CD4和CD8 T细胞。

[1858] 另外,如图78A中所示,血清取自小鼠,所述小鼠在研究开始时注射了初免注射并且在研究的第21天用各种浓度的RS-C7(串C7)、BNT162b2或3:1比率的BNT162b2和串C7的共同施用来加强。用血清对SARS-CoV-2刺突蛋白的S1部分进行ELISA,并且使用OD与标准曲线比较来确定S1特异性IgG。在第14天(A)、第21天(B)、第35天(C)计算值,并且在研究期间(D)作图。图78B示出取自小鼠的血清,所述小鼠在研究开始时注射了BNT162b2的初免注射并且在研究的第21天用BNT162b2加强,并随后给予第三盐水(0.9% NaCl)、BNT162b2、RS-C7(串C7)、BNT162b2或3:1比率和9:1比率的BNT162b2和串C7的共同施用,和来自以3:1比率共同配制在相同LNP中的BNT162b2和RS-C7的RNA。用血清对SARS-CoV-2刺突蛋白的S1部分进行ELISA,并且使用OD与标准曲线比较来确定S1特异性IgG。在第21天(A)、第42天(B)计算值,

并且在研究期间(D)作图。

[1859] 实施例24.CorVac 2.0疫苗的临床试验方案

[1860] CorVac 2.0是一种T细胞靶向疫苗,其可补充和增强BNT162b2。其可提高疫苗在面对新出现的SAS-CoV-2变体(包括德尔塔(δ)和奥密克戎(o)变体)时的稳定性(参见图72至图74),利用针对SARS-CoV-2的CD4和CD8 T细胞免疫以如下方式中的一个或多个来避免严重的CoVID 19:增强和扩大T细胞反应、缩短病毒清除、向T细胞反应提供持久的长期记忆和潜在地通过增加CD4活化来增强B细胞反应和持久性。CorVac 2.0的一个重要用途是疫苗可保护广泛的变体,并且可克服可能降低疫苗功效的变体。此外,如图73和图74中所示,CorVac2.0序列极少受SAS-CoV-2变体突变影响。鉴于本文所述的令人鼓舞的动物研究,针对健康和免疫功能受损队列设计临床计划。

[1861] 健康受试者队列:本研究参与者将接受CorVac2.0与BNT162b2的组合作为加强注射以:增强和扩大T细胞反应至多于BNT162b2的刺突T细胞反应和潜在地缩短病毒清除、提高面对新出现的SAS-CoV-2变体时的稳定性;提供持久的长期T细胞反应记忆。在一个方面,可探索未接种疫苗队列以进行组合或单药疗法。

[1862] 可针对以下品质测试目标产品概况。在一项前瞻性研究中,(i)一组将接受BNT162b2和CorVac 2.0(任何变体);(ii)第二组在BNT162b2疫苗接种后接受CorVac 2.0单疫苗作为加强注射。对于第一组,产品组合物将为核苷修饰的RNA,其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物(spans)以及与BNT162b2共同施用的ORF1ab的短CD8+靶向表位。对于第二组,产品组合物将为核苷修饰的RNA,其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物以及ORF1ab的短CD8+靶向表位。

[1863] 适应症:预防成人和儿童的CoVID-19。

[1864] 本研究中的两组的目标群体将包括18岁或以上的成人、6个月大及以上的儿童、孕妇。待测试的免疫原性相关结果将包括显著的SARS-CoV-2中和反应、抗原特异性CD4+T细胞反应和产生抗原特异性IFNγ的CD8+T细胞反应、针对SARS-CoV-2变体的保护。

[1865] 产品的功效:研究将确定(i)是否存在≥70%点估算的功效或观察有效性的明确证明(置信区间下限>30%);(ii)在任何组中是否预防严重疾病(例如住院、机械换气、死亡)。免疫开始将在加强剂量2周内进行测试。将测试保护持续时间。

[1866] 给药时间表和施用途径:肌内(IM)注射总计30微克/剂量的产品(单独BNT162b2和CorVac 2.0或BNT162b2+CorVac 2.0)。以21天间隔施用2次注射,并且6个月后注射加强剂量。可在2-8℃下储存至少3个月。

[1867] 药物安全性:可接受的反应原性增加,诸如局部注射部位和全身性副作用(如果与临床益处平衡),并且可与其他疫苗(例如流感疫苗)一起施用。表17列出了上述中的一些。

[1868] 表17:目标产品概况-健康接种受试者的SARS-CoV-2T细胞靶向疫苗(CorVac2.0)

[1869]

产品属性	CorVac 2.0 与 BNT162b2(或变体)的共同施用	BNT162b2 后的 CorVac 2.0 单疫苗加强
适应症	用于预防成人和儿童的 COVID-19	用于预防成人和儿童的 COVID-19
产品组合物	核苷修饰的 RNA，其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物以及与 BNT162b2 共同施用的 ORF1ab 的短 CD8+靶向表位	核苷修饰的 RNA，其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物以及 ORF1ab 的短 CD8+靶向表位
目标群体	18 岁及以上的成人、6 个月大及以上的儿童、孕妇	18 岁及以上的成人、6 个月大及以上的儿童、孕妇
免疫原性	显著的 SARS-CoV-2 中和反应、抗原特异性 CD4+T 细胞反应和抗原特异性 IFNγ 产生 CD8+T 细胞反应、针对 SARS-	显著的 SARS-CoV-2 中和反应、抗原特异性 CD4+T 细胞反应和抗原特异性 IFNγ 产生 CD8+T 细胞反应、针对

[1870]

	CoV-2 的变体的保护	SARS-CoV-2 的变体的保护
功效	≥70%点估算的功效或观察有效性的明确证明(置信区间下限>30%) 预防严重疾病(例如住院、机械换气、死亡)	≥70%点估算的功效或观察有效性的明确证明(置信区间下限>30%) 预防严重疾病(例如住院、机械换气、死亡)
免疫开始	加强剂量后 2 周内	加强剂量后 2 周内
保护持续时间	赋予至少 1 年的保护，包括针对 SARS-CoV-2 的变体的 T 细胞保护	赋予至少 1 年的保护，包括针对 SARS-CoV-2 的变体的 T 细胞保护
安全性和药物相互作用	赋予至少 1 年的保护，包括针对 SARS-CoV-2 的变体的 T 细胞保护	赋予至少 1 年的保护，包括针对 SARS-CoV-2 的变体的 T 细胞保护
给药时间表/施用途径	• IM 注射，30 μg/总剂量 • 2 次注射间隔 21 天，6 个月后加强注射 • 作为 SDV 和保存的 MDV 提供 • 在 2-8℃下储存至少 3 个月	• IM 注射，30 μg/总剂量 • 2 次注射间隔 21 天，6 个月后加强注射 • 作为 SDV 和保存的 MDV 提供 在 2-8℃下储存至少 3 个月

[1871] 提出的1期试验在图69中概述。研究的A部分将为CorVac 2.0的剂量递增和安全性评价,从3微克开始,递增至10ug、15ug和30ug。受试者可以是18至55岁,并且可大于55岁。纳入研究的资格准则是受试者将接受2次或更多次30ug剂量的BNT162b2注射,并且最后一次BNT162b2剂量将过去6个月。受试者应不具有COVID 19或类似病的病史,和/或在筛检访视(访视0)时无先前感染SARS-CoV2的迹象。受试者过去不应施用过其他SARS-CoV-2疫苗。基于剂量递增研究的安全性评价,将确立通过/不通过决定并且开始B部分。为此,纳入准则包括受试者将接受2+次30μg BNT162b2注射;当前在最后一个BNT162b2剂量后至少6个月;应为免疫活性的。筛检时(访视0)无COVID-19病史和/或SARS-CoV-2临床或既往感染迹象参与者应为18岁+的成人。研究分为三组,基于A部分的研究结果,一组施用单独BNT162b2,第二

组施用单独CorVac 2.0。第三组将接受组合疫苗BNT162b2+CorVac 2.0(基于A1的比率)。

[1872] 免疫功能受损患者:

[1873] CorVac2.0可以是B细胞免疫受损的患者队列,诸如实体器官移植受试者、患有血液恶性肿瘤的患者或接受B细胞靶向疗法的患者提供广泛的T细胞免疫。可针对以下品质测试目标产品。在前瞻性CorVac2.0中,基于SARS-CoV-2T细胞的疫苗可在免疫抑制的患者受试者中进行测试。这些受试者可分成2组,(i)在一组中,将施用单疫苗和(ii)在第二组中,将共同施用CorVac 2.0与BNT162b2(任何变体)。

[1874] 适应症:对于各组,适应症是预防已接受3剂BNT162b2的18岁或更大年龄的免疫功能受损患者的严重COVID19和住院。对于组1,待施用的产品将为核苷修饰的RNA,其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物以及ORF1ab的短$CD8^+$靶向表位,并且核苷修饰的RNA(其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物以及ORF1ab的短CD8+靶向表位)将与分开配制的BNT162b2一起递送。

[1875] 各组的目标群体将为(a)接受无症状、抗CD20单药治疗或靶向药物疗法的患有B细胞恶性肿瘤的患者;(b)终末期肾病患者(继发于终末期肾病的维持性血液透析治疗并且≥18岁);(c)以稳定剂量接受针对自身免疫性炎症性病症(例如炎症性关节炎(诸如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎和幼年特发性关节炎)和炎症性肠病(诸如溃疡性结肠炎和克罗恩病))的靶向抗CD20的主动免疫调节剂疗法的受试者;(d)具有实体器官移植的受试者(在入选前至少3个月(84天)接受实体器官移植(访视1)并且在入选前2个月(60天)无急性排斥反应(访视1))。

[1876] 将测试免疫原性以显示出在组(i)受试者中是否存在抗原特异性TH1表型CD4+T细胞反应和抗原特异性$IFN\gamma^+$产生CD8+T细胞反应,以及在组(ii)受试者中是否存在可比的SARS-CoV-2刺突中和反应、抗原特异性TH1表型CD4+T细胞反应和抗原特异性$IFN\gamma^+$产生CD8+T细胞反应。

[1877] 产品的功效:研究将确定(i)在任何组中是否存在≥50*%点估算的功效或观察有效性的明确证明(置信区间下限>30%);以及(ii)是否预防严重疾病(例如住院、机械换气、死亡)。免疫开始将在疫苗剂量2周内进行测试。将测试保护持续时间。

[1878] 药物安全性:可接受的反应原性增加,诸如局部注射部位和全身性副作用(如果与临床益处平衡),并且可与其他疫苗(例如流感疫苗)一起施用。对于组(i),不与其他疫苗组合使用;对于组(ii),将施用BNT162b2。

[1879] 给药时间表和施用途径:肌内(IM)注射总计30微克/剂量的产品(单独BNT162b2和CorVac 2.0或BNT162b2+CorVac 2.0)。以21天间隔施用2次注射,并且6个月后注射加强剂量。可在2-8℃下储存至少3个月。

[1880] 表18列出了上述中的一些。

[1881] 表18:目标产品概况-免疫抑制患者中的基于SARS-CoV-2T细胞的疫苗

[1882]

产品属性	**单一疫苗**	**共同施用 CorVac2.0 与 BNT162b2(或变体)**
适应症	预防已接受 3 剂 BNT162b2 的 18 岁或更大年龄的免疫功能受损患者的严重 COVID19 和住院	预防已接受 3 剂 BNT162b2 的 18 岁或更大年龄的免疫功能受损患者的严重 COVID19 和住院
产品组合物	核苷修饰的 RNA，其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物以及 ORF1ab 的短 CD8+靶向表位	核苷修饰的 RNA，其编码核衣壳和膜蛋白的横跨物以及与分开配制的 BNT162b2 一起递送的 ORF1ab 的短 CD8+靶向表位
目标群体	接受无症状、抗 CD20 单药治疗或靶向药物疗法的患有 B 细胞恶性肿瘤的患者 终末期肾病患者(继发于终末期肾病的维持性血液透析治疗并且≥18 岁)	接受无症状、抗 CD20 单药治疗或靶向药物疗法的患有 B 细胞恶性肿瘤的患者 终末期肾病患者(继发于终末期肾病的维持性血液透析治疗并且≥18 岁)

[1883]

	以稳定剂量接受针对自身免疫性炎症性病症(例如炎症性关节炎(诸如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎和幼年特发性关节炎)和炎症性肠病(诸如溃疡性结肠炎和克罗恩病))的靶向抗 CD20 的主动免疫调节剂疗法 实体器官移植的受试者(在入选前至少 3 个月(84 天)接受实体器官移植(访视 1)并且在入选前 2 个月(60 天)无急性排斥反应(访视 1))。	以稳定剂量接受针对自身免疫性炎症性病症(例如炎症性关节炎(诸如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎和幼年特发性关节炎)和炎症性肠病(诸如溃疡性结肠炎和克罗恩病))的靶向抗 CD20 的主动免疫调节剂疗法 实体器官移植的受试者(在入选前至少 3 个月(84 天)接受实体器官移植(访视 1)并且在入选前 2 个月(60 天)无急性排斥反应(访视 1))。
免疫原性	抗原特异性 TH1 表型 CD4+T 细胞反应和抗原特异性 IFNγ+ 产生 CD8+T 细胞反应可比的 SARS-CoV-2 刺突中和反应、抗原特异性 TH1 表型 CD4+T 细胞反应和抗原特异性 IFNγ+ 产生 CD8+T 细胞反应	可比的 SARS-CoV-2 刺突中和反应、抗原特异性 TH1 表型 CD4+T 细胞反应和抗原特异性 IFNγ+ 产生 CD8+T 细胞反应 2
功效	≥50*%点估算的功效或观察有效性的明确证明(置信区间下限>30%)*	≥50*%点估算的功效或观察有效性的明确证明(置信区间下限>30%)* 预防严重疾病(例如住院、机械换气、死亡)
免疫开始	疫苗剂量后 2 周内	疫苗剂量后 2 周内
保护持续时间	通过 T 细胞反应赋予对严重疾病至少 6 个月的保护	赋予至少 6 个月的保护; 提供针对所关注变体的严重疾病的保护
安全性和药物相互作用	可接受的反应原性增加，诸如局部注射部位和全身性副作用(若与临床益处平衡) 不与其他疫苗组合	可接受的反应原性增加，诸如局部注射部位和全身性副作用(若与临床益处平衡) 与 BNT162b2 共同施用
给药时间表/施用途径	IM 注射，30 μg/剂 2 次注射，间隔 21 天 作为 SDV 和保存的 MDV 提供 在 2-8℃下储存至少 3 个月	IM 注射，30 μg 剂 (BNT162b2 + CorVac 2.0 的总剂量) 2 次注射，间隔 21 天 作为 SDV 和保存的 MDV 提供 在 2-8℃下储存至少 3 个月

[1884] 所提出的用于CorVac 2.0在免疫功能受损患者中的临床评价的1期试验在图70中概述。研究的A部分将为CorVac 2.0的剂量递增和安全性评价,从3微克开始,递增至10ug、

15ug和30ug。受试者可以是18至55岁,并且可大于55岁。纳入研究的资格准则是受试者将接受2次或更多次30ug剂量的BNT162b2注射,并且最后一次BNT162b2剂量将过去6个月。受试者应不具有COVID 19或类似病的病史,和/或在筛检访视(访视0)时无先前感染SARS-CoV2的迹象。受试者过去不应施用过其他SARS-CoV-2疫苗。基于剂量递增研究的安全性评价,将确立通过/不通过决定并且在免疫功能受损队列中开始B部分。为此,纳入准则包括受试者将接受3+次30μg BNT162b2注射;当前在最后一个BNT162b2剂量后至少6个月,筛检时(访视0)无COVID-19病史和/或SARS-CoV-2临床或既往感染迹象参与者过去未接受任何其他刺突或非刺突疫苗。参与者应为18岁+的成人。将包括患有B细胞恶性肿瘤的患者、终末期肾病患者、正在接受积极抗CD20疗法的患者或实体器官移植的患者(参见TPP)。研究分为三组,基于A部分的研究结果,一组施用单独BNT162b2,第二组施用单独CorVac 2.0。第三组将接受组合疫苗BNT162b2+CorVac 2.0(基于A1的比率)。

[1885] 实施例25.C7 T串的MS验证

[1886] 为了检查C7 T串是否可产生经加工并呈递在HLA复合物上的T细胞表位,使用靶向质谱检测来自与HLA-I分子结合的C7 T串的肽。为了精确确定表位与哪个HLA等位基因结合,使用经标记的等位基因构建体的单等位基因分析(MAPTAC)以从存在于A375细胞系中的内源等位基因中分离出单等位基因(在本实施例中,使用与Abelin,Jennifer G.,等人"Defining HLA-II ligand processing and binding rules with mass spectrometry enhances cancer epitope prediction".Immunity51.4(2019):766-779;以及Choi,Jaewon,等人"Systematic discovery and validation of T cell targets directed against oncogenic KRAS mutations".Cell reports methods 1.5(2021):100084中所用的方案相似的方案,所述文献各自的内容以引用的方式整体并入本文)。

[1887] 另外,使用pan-HLA-I抗体W6/32分析与所用细胞系内源的等位基因结合的C7 T串表位。总之,在七个HLA等位基因中检测到20个独特的肽表位,其中观察到22个独特的肽-HLA对(图80A)。经验证的肽跨C7 T串的整个长度,并且检测到衍生自所有编码病毒抗原的肽。应注意,在20个MS验证的表位中,15个表位在文献中引用为免疫原性,其中8个表位在相应研究中引用为"免疫显性"(Ferretti等人,2020;Francis等人,2022;Gangaev等人,2020;Kared等人,2021;Saini等人,2021)。下表19列出了在这些实验中观察到的表位。

[1888] 表19:观察到的由C7 T串构建体编码的T细胞表位

[1889]

#	表位	等位基因
1	LLLDRLNQL	A02:01
2	GQQQQGQTVTK	A11:01
3	QQQGQTVTK	A11:01
4	KTFPPTEPK	A11:01, A03:01
5	KTFPPTEPKK	A11:01, A03:01
6	VTNNTFTLK	A11:01
7	KTIQPRVEK	A11:01, A03:01
8	YLFDESGEF	A02:01
9	YLFDESGEFKL	A02:01
10	SEVGPEHSL	B44:03*
11	SEVGPEHSLAEY	B44:03*
12	TTDPSFLG	A01:01
13	TTDPSFLGR	A01:01
14	TTDPSFLGRY	A01:01, A02:01, A03:01, A11:01, B08:01
15	TTDPSFLGRYM	A01:01
16	PSFLGRY	A01:01
17	QLMCQPILL	A02:01
18	AEAELAKNV	B44:03*
19	LPKEITVAT	B08:01
20	VATSRTLSY	C16:01*
21	ATSRTLSYYK	A11:01
22	PTDNYITTY	A01:01, A02:01, A03:01, A11:01, B08:01
23	FGDDTVIEV	A02:01

[1890] *从W6/32下拉中的得分推断出的等位基因。

[1891] 实施例26.具有BNT162b2的CorVac 2.0C-7串在k18-hACE2转基因小鼠中的其他免疫原性研究

[1892] 在本实施例中,在k18-hACE2小鼠中比较了不同的给药方案策略,以测试CorVac 2.0在以不同比率施用时对冠状病毒疫苗(例如BNT162b2)诱导的抗刺突抗体的影响,其中冠状病毒疫苗(例如BNT162b2)剂量保持不变以免降低Ab滴度。

[1893] 本实施例中所测试的特定给药方案汇总于图81中,并且包括(a)两个3微克剂量的单独的刺突mRNA疫苗(在本实施例中为BNT162b2);(b)四个3微克剂量的单独的刺突mRNA疫苗;(c)两个3微克剂量的单独的刺突mRNA疫苗,接着两个1.5微克剂量的单独的CorVac2.0(在本实施例中,C7串);(d)两个3微克剂量的单独的刺突mRNA疫苗,接着第三剂量和第四剂量的分开配制的CorVac2.0和刺突mRNA疫苗,其中第三剂量和第四剂量包含3微克刺突mRNA疫苗和1.5微克CorVac2.0 RNA;以及(e)两个3微克剂量的单独的刺突mRNA疫苗,接着第三剂量和第四剂量的分开配制的CorVac2.0和刺突mRNA疫苗,其中第三剂量和第四剂量包含3微克刺突mRNA疫苗和0.5微克CorVac2.0 RNA。

[1894] 在第0、21、42和63天施用组合物(其中第0天对应于施用第一个剂量)。在第0(首次剂量前)、21、42、56和63天收集血样,并且分析结合SARS-CoV-2刺突蛋白的抗体浓度和中和滴度。第56天和第77天,每组处死一半动物,并且取脾脏进行分析。

[1895] ELISA

[1896] 在96孔板中测试血清样品的抗原特异性抗体浓度(在本实施例中,抗刺突蛋白抗体的浓度)。MaxiSorp板的每个孔根据板布置用100ng/100μL重组刺突蛋白/孔或同型对照包被。将板在4℃下孵育过夜。孔用1×阻断缓冲液清洗并封闭,并且在37℃下在振荡器上孵育1h。洗涤板并添加阳性对照抗体/血清样品的稀释液,并且在37℃下在振荡器上孵育1h。用300μL/孔的PBS-T洗涤板三次并且将稀释的二级抗体在37℃下在振荡器上孵育45min。洗涤后,添加TMB底物并且在RT下孵育8min。用100μL 25%硫酸终止反应,并且在板读数器上读数(450nm,参考:620nm)。

[1897] 对于浓度分析,特定样品的信号与阳性对照抗体相关。对于血清终点滴度倒数,使用发出超过4倍背景的OD的血清稀释度。背景定义为仅与二级检测抗小鼠IgG抗体一起孵育的重组蛋白给出的OD信号。

[1898] 基于假病毒的中和测定

[1899] 缺乏VSV包膜糖蛋白VSV-G的遗传信息,但含有绿色荧光蛋白(GFP)的开放阅读框(ORF)的复制缺陷型水泡性口炎病毒(VSV)用于SARS-CoV-2-S假病毒的生成。VSV假型根据已公开的方案(Hoffmann M,Kleine-Weber H,等人SARS-CoV-2Cell Entry Depends on ACE2andTMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell.2020;181(2):271-280,其内容以引用的方式整体并入本文)产生。简单地说,在补充有10% FBS的DMEM中培养的HEK293T/17细胞使用Lipofectamine®LTX&PLUS™试剂(Invitrogen),按照制造商的说明用编码具有缩短的细胞质尾的SARS-CoV-2刺突蛋白(GenBankID:QHD43416.1)的pcDNA3.1衍生性表达质粒(Invitrogen)(即pSARS-CoV-2-S-CΔ19)转染。细胞质尾的19个C端氨基酸被截短,以促进SARS-CoV-2-S更有效地整合到类似于SARS-CoV-S假型VSV的VSV病毒粒子中(Fukushi等人.2005)。在转染后24h,用VSV-G反式互补VSV-ΔG-GFP载体(印第安纳毒株,由质粒反向遗传学从头产生(Lawson等人.1995))以为3的感染复数(MOI)接种细胞并且在37℃和5% CO2下孵育2h。接下来,移除接种物,用PBS洗涤细胞,并且添加含有0.5μg/mL抗-VSV-G抗体(克隆8G5F11)的标准培养基以中和残留的输入病毒。感染后二十四小时,收获含有VSV/SARS-CoV-2-S假病毒的上清液,过滤(0.45μm)并且以等分试样在-80℃下储存直到进一步使用。

[1900] 为了滴定VSV/SARS-CoV-2-S假病毒,解冻Vero-76细胞(ATCC),在测定培养基(DMEM和10% FBS)中稀释至2.67×10^5个细胞/mL并且以每孔4×10^4个细胞接种于96孔平底板中。将细胞在37℃和7.5%CO2下孵育4至6h。同时,从未稀释的假病毒上清液开始,在96孔V型底板中制备两倍的八步连续稀释液。用50μL稀释的假病毒上清液接种Vero-76孔,并且在37℃和7.5% CO2下孵育16至24h。在重复孔中测试各稀释度。孵育后,将细胞培养板从孵育器中移除,置于IncuCyte活细胞分析系统(Essen Bioscience)中并且在分析之前平衡30min。使用4×物镜对亮视野和GFP荧光进行全孔扫描。使用GraphPad Prism将每孔感染的GFP荧光细胞的数量绘制为假病毒上清液稀释度的函数。对数据(x=logx)进行线性回归拟合,并且推导出斜率和y截距以用于计算获得144各感染细胞/96孔板所需的病毒上清液的量(包括20%过量的病毒中和测试)。

[1901] 对于pVNT测定,将Vero-76细胞解冻,在测定培养基(DMEM和10% FBS)中稀释至2.67×105个细胞/mL并且以每孔4×104个细胞接种于96孔平底板中。将细胞在37℃和

7.5％ CO2下孵育4至6h。通过将10μL血清添加到96孔V形底板中的50μL测定培养基中来制备小鼠血清样品的初始稀释液。随后通过将30μL的稀释血清重复转移到含有30μL测定培养基的孔中,以两倍稀释步骤制备了七种另外的稀释液。将VSV/SARS-CoV-2假病毒解冻并稀释以获得120个感染细胞/25μL(4.8×103个感染单位[IU]/mL)。将30μL稀释的假病毒(对应于144个感染细胞)添加到含有血清稀释系列的孔中。将假病毒/血清稀释混合物在RT下在微孔板振荡器上以750rpm孵育5min,并且在RT下在不搅拌情况下再孵育5min。随后将假病毒/血清稀释混合物添加到接种的Vero-76孔(50μL混合物/孔,MOI:0.003)中,接着在37℃和5％ CO2下孵育16至24h。在重复孔中测试血清样品的各稀释度。在不存在小鼠血清的情况下,将与假病毒一起孵育的Vero-76细胞用作阳性对照。将不与假病毒一起孵育的Vero-76细胞用作阴性对照。孵育后,将细胞培养板从孵育器中移除,放置在IncuCyte活细胞分析系统中并在分析之前孵育30min。使用4×物镜对亮视野和GFP荧光进行全孔扫描。为了计算中和滴度,将每孔感染的GFP阳性细胞数与无血清假病毒阳性对照进行比较。无血清假病毒阳性对照的平均值乘以0.5代表假病毒中和50％(pVN50);无血清假病毒阳性对照的平均值乘以0.1表示假病毒中和90％。平均值低于此临界值的血清样品分别表现出>50％或>90％的病毒中和活性。

[1902] 结果

[1903] 如图82A至图82B中所示,已经给予两个剂量的刺突特异性mRNA,接着两个剂量的CorVac2.0的动物表现出与仅给予两个剂量的刺突特异性mRNA的动物相似的刺突特异性IgG浓度。施用四个剂量的刺突特异性mRNA的动物还表现出与给予两个剂量的刺突特异性mRNA,接着给予两个剂量的刺突特异性mRNA与CorVac2.0的组合的动物相似的刺突特异性抗体水平。这些IgG结果表明,施用CorVac2.0不损害由刺突特异性mRNA诱导的刺突IgG反应。类似地,如图83A至图83B中所示,施用CorVac2.0也未发现对由编码S蛋白的mRNA诱导的中和滴度造成不利影响。

[1904] 实施例27:叙利亚仓鼠中的功效研究

[1905] 在叙利亚仓鼠中进行功效研究以测试本文所公开的组合物和给药方案的功效。用编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA(在本实施例中,BNT162b2)、CorVac2.0(在本实施例中,编码RSC7的RNA)或两者的组合的初免剂量和加强剂量来免疫金色叙利亚仓鼠。给药方案和样品收集方案汇总于图84中。向仓鼠施用:(a)两个剂量的9微克剂量的BNT162b2;(b)两个剂量的9微克剂量的CorVac2.0;(c)两个剂量的4.5微克剂量的CorVac2.0;(d)两个剂量的分开配制的BNT162b2和CorVac2.0,其中每一剂包含9微克的BNT162b2和9微克的CorVac2.0;以及(e)两个剂量的分开配制的BNT162b2和CorVac2.0,其中每一剂包含9微克的BNT162b2和4.5微克的CorVac2.0。在第0天和第21天施用剂量,并且在第0、14、21天收集血样。在D35用WT Wuhan病毒变体对动物进行攻击。队列的一半在感染后两天收获,并且剩下的一半在感染后7天收获,并在各时间点收集肺和鼻甲。另外每天采集口腔拭子以测量病毒负载。

[1906] SARS-CoV-2分离株USA-WA1/2020用于病毒攻击,并且通过氯胺酮(Ketamine)/赛拉嗪(Xylazine)麻醉仓鼠的鼻内接种(IN)对动物进行攻击。病毒在来自原种(BEI Resources目录号:NR-52281)的Calu-3细胞(ATCC®HTB-55)中扩增。用6×10^3pfu的USA-WA1/2020SARS-CoV-2对动物进行攻击,总体积为每只动物100μL(50μL/鼻孔)。储备液的感染滴度在Vero TMPRSS2细胞中为2.34×10^9TCID50/mL(3.68×10^7PFU/mL),并且在VeroE6细

胞中为6.0×10^{5}PFU/mL。病毒接种物的施用如下进行:使用校准的P200移液器,将50μL病毒接种物逐滴施用到每个鼻孔中。使麻醉的动物直立,使得仓鼠的鼻孔指向天花板。将注射的尖端置于第一鼻孔中,并且将病毒接种物缓慢注入鼻道,并随后移除。对第二鼻孔重复该方案。将动物的头部向后倾斜约20秒,并且随后送回其笼舍单元并进行监测,直到完全恢复。

[1907] 从病毒感染当天开始测量每只动物的体重,直到感染后7天。与施用盐水对照的动物相比,用CorVac2.0免疫的动物以剂量依赖性方式表现出较少的体重减轻,表明CorVac2.0提供了针对SARS-CoV-2的保护。与所施用的动物相比,施用CorVac2.0与编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA的组合的动物表现出针对感染的可比的保护,表明包括CorVac2.0与BNT162b2的组合不对保护造成不利影响,并且在高剂量CorVac2.0的组中,似乎导致的体重减轻甚至略少于单独BNT162b2。

[1908] 从病毒感染当天开始到感染后7天测量每只动物的体重。如图85中所示,与盐水对照相比,用CorVac2.0免疫的动物表现出较少的体重减轻,并且此反应以剂量依赖性方式观察到,表明CorVac2.0提供了针对SARS-CoV-2的保护。与施用单独BNT162b2的动物相比,施用CorVac2.0与BNT162b2的组合的动物未表现出明显的体重变化,表明包括CorVac2.0与编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA的组合不对针对SARS-CoV-2感染的保护造成不利影响。施用9微克的BNT162b2和9微克的CorVac2.0的动物比施用单独9微克的BNT162b2的动物表现出甚至更少的体重减轻,表明CorVac2.0与编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA(例如BNT162b2)的组合施用可提供相比于施用单独编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA改善的保护。

[1909] 实施例28:刺突+T细胞即B细胞的序列分析

[1910] 从实施例23中所研究的动物(具体地,来自图66中所描述的组8和组11的动物)中收获脾细胞,向所述动物施用(i)两个剂量的编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA(在本实施例中,BNT162b2)或(ii)两个剂量的编码SARS-CoV-2S蛋白的RNA,接着第三剂量的CorVac2.0(在本实施例中,RS C7)。刺突特异性T和B细胞(a)分别用刺突pMHC四聚体和四聚化刺突诱饵蛋白标记;(b)使用FACS分离;以及(c)使用10×测序系统测序以生成单一细胞RNA基因表达、VDJ和CITE-seq库,以便了解施用CorVac2.0如何影响TCR和BCR克隆性和表型。在本实施例中,根据制造商的推荐方案使用10×测序系统,并且分别使用类似于Stoeckius,Marlon等人.“Simultaneous epitope and transcriptome measurement in single cells”.Nature methods 14.9(2017):865-868;以及Gao,Shouguo,等人.“Single-cell RNA sequencing coupled to TCR profiling of large granular lymphocyte leukemia T cells”.Nature communications 13.1(2022):1-14中所描述的方案的方案制备VDJ和CITE-seq库,所述文献各自的内容以引用的方式整体并入本文。使用类似于Zheng,Grace XY等人.“Massively parallel digital transcriptional profiling of single cells”,Nature communications 8.1(2017):1-12中所描述的方案的方案,使用cellranger分析数据。

[1911] 本实施例中用于确定B细胞和T细胞克隆型的实验方案描绘于图87中并且类似于Andersen,Rikke Sick等人.“Parallel detection of antigen-specific T cell responses by combinatorial encoding of MHC multimers”.Nature protocols 7.5(2012):891-902中所描述的方案,该文献的内容以引用的方式整体并入本文。简单地说,通过在37℃下用荧光标记的刺突pMHC四聚体(荧光标记的肽-MHC的多聚体复合物(由T细胞受

体识别的分子实体))对脾细胞染色15分钟来标记刺突特异性T细胞,并且随后通过用荧光标记的四聚化刺突诱饵蛋白染色脾细胞来标记刺突特异性B细胞。将细胞洗涤并用CITE Ab标记,并对CD3、CD19和CD11b进行表面染色以进行分选。从各动物收集分选的细胞,并且将各组的动物汇集起来以用于单一细胞库的生成。

[1912] 克隆型网络:使用CDR3 aa序列的比对距离(BLOSUM62矩阵)计算VJ和VDJ序列的基于序列的距离矩阵。

[1913] 通过CDR3序列的相似性对细胞进行聚簇:图87中所示的各全连接子网络代表"克隆型簇"并且每个点代表具有相同受体构型(即TCR序列)的细胞,其中点的大小对应于检测到的具有给定受体构型的细胞数量。

[1914] 克隆扩增:图87中的条形图示出在堆叠条形图中属于每个类别的扩增克隆型的细胞数。如条形图中所示,CorVac2.0的引入趋向于导致更高的克隆扩增,并且刺突特异性T细胞的克隆性未受到不利影响。

[1915]

表 9：组 1 构建体-图谱

构建体名称	区段名称	AA 序列	DNA 序列	起始	终止
RS C1 GSS 接头	SP1	MRVMAPRTLILLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1	78
RS C1 GSS 接头	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79	108
RS C1 GSS 接头	核衣壳磷蛋白	SDNGPQNQRNAPRITFGGPS DSTGSNQNGERSGARSKQRR PQGLPNNTASWFTALTQHG KEDLKFPRGQGVPINTNSSP DDQIGYYRRATRRIRGGDGK MKDLSPRWYFYYLGTGPEA GLPYGANKDGIIWVATEGAL NTPKDHIGTRNPANNAAIVL QLPQGTTLPKGFYAEGSRGG SQASSRSSSRSRNSSRNSTPG SSRGTSPARMAGNGGDAAL ALLLLDRLNQLESKMSGKG QQQQGQTVTKKSAAEASKK PRQKRTATKAYNVTQAFGR RGPEQTQGNFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFAPSASAFFG MSRIGMEVTPSGTWLTYTG AIKLDDKDPNFKDQVILLNK HIDAYKTFPPTEPKKDKKKK ADETQALPQRQKKQQTVTL LPAADLDDFSKQLQQSMSSA DSTQA	TCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATT ACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAAT GGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCA AGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACT CAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCCTCGAGGACAAGG CGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGG CTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGG TAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCT AGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAA AGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATAC ACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGC TGCAATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAA AGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCT CTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTC AACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTCCTGCTAGAATGGC TGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGAC AGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCA ACAACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTG AGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAA GCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAA CAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGC CCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCAT GGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGC CATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGT CATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCC	109	1362

[1916]

			ACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATG AAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACT GTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAAC AATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCC	1363	1392
RS C1 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC		
RS C1 GSS 接头	ORF9b 蛋白	DPKISEMHPALRLVDPQIQL AVTRMENAVGRDQNNVGP KVYPIILRLGSPLSLNMARKT LNSLEDKAFQLTPIAVQMTK LATTEELPDEFVVVTVK	GACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTG GACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGC AGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACC CAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGG CAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAAT TAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCG AAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAA	1393	1680
RS C1 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC	1681	1710
RS C1 GSS 接头	裂解接头	YHFF	TACCATTTCTTT	1711	1722
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1636-1650	HTTDPSFLGRYMSAL	CACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCA TTA	1723	1767
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1937-1947	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	1768	1800
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP4 2799-2809	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	1801	1833
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 2563-2571	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	1834	1860
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 2616-2626	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	1861	1893
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	1894	1920
RS C1 GSS 接头	裂解接头	KRRY	AAGCGTCGCTAT	1921	1932

[1917]

RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1148-1156	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	1933	1959
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	1960	1992
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	1993	2025
RS C1 GSS 接头	裂解接头	ARMA	GCGCGGATGGCT	2026	2037
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	2038	2076
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 825-833	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	2077	2103
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP2 474-484	AIILASFSAST	GCCATTATTTTGGCATCTTTTTTCTGCTTCCACA	2104	2136
RS C1 GSS 接头	裂解接头	RRMA	CGCCGTATGGCA	2137	2148
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP2 807-816	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	2149	2178
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP1 108-123	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	2179	2226
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP2 282-290	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	2227	2253
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 906-916	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTG	2254	2286
RS C1 GSS 接头	ORF1ab	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	2287	2322

[1918]

	NSP2 376-387				
RS C1 GSS 接头	ORF1ab NSP3 2384-2392	YIFFASFYY	TACATCTTCTTTGCATCATTTTATTAT	2323	2349
RS C1 GSS 接头	裂解接头	KRNG	AAACGTAACGGG	2350	2361
RS C1 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC	2362	2391
RS C1 GSS 接头	ORF3a 蛋白	DLFMRIFTIGTVTLKQGEIKD ATPSDFVRATATIPIQASLPF GWLIVGVALLAVFQSASKIIT LKKRWQLALSKGVHFVCNL LLLFVTVYSHLLLVAAGLEA PFLYLYALVYFLQSINFVRII MRLWLCWKCRSKNPLLYDA NYFLCWHTNCYDYCIPYNS VTSSIVITSGDGTTSPISEHDY QIGGYTEKWESGVKDCVVL HSYFTSDYYQLYSTQLSTDT GVEHVTFFIYNKIVDEPEEHV QIHTIDGSSGVVNPVMEPIYD EPTTTTSVPL	GATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACTGTAACTTTGA AGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTC GCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCG GATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCAGAG CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGC ACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTG TTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCC TTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTG CAGAGTATATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATGATGCC AACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTA TACCTTACAATAGTGTAACTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGG TGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACT GTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCT GTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTTGAACATGT TACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGT TAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGAC TACTAGCGTGCCTTTG	2392	3213
RS C1 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC	3214	3243
RS C1 GSS 接头	膜糖蛋白	ADSNGTITVEELKKLLEQWN LVIGFLFLTWICLLQFAYANR NRFLYIIKLIFLWLLWPVTLA CFVLAAVYRINWITGGIAIA MACLVGLMWLSYFIASFRLF	GCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAG CTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCCTTA CATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATA GGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTATG GCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGA	3244	3906

[1919]

		ARTRSMWSFNPETNILLNVP LHGTILTRPLLESELVIGAVIL RGHLRIAGHHLGRCDIKDLP KEITVATSRTLSYYKLGASQ RVAGDSGFAAYSRYRIGNY KLNTDHSSSSDNIALLVQ	ATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGT CTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCA GACTGTTTGCGCGTACGGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAG AAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGT GATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGG ACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGC TACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCA GCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTA CAGGATTGGCAACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAG CAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAG	3907	3936
RS C1 GSS 接头	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGA		
RS C1 GSS 接头	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGTG GTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGAA GTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCA GCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCT AGTAA	3937	4107
反向 RS C2 GSS 接头	SP1	MRVMAPRTLILLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1	78
反向 RS C2 GSS 接头	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79	108
反向 RS C2 GSS 接头	膜糖蛋白	ADSNGTITVEELKKLLEQWN LVIGFLFLTWICLLQFAYANR NRFLYIIKLIFLWLLWPVTLA CFVLAAVYRINWITGGIAIA MACLVGLMWLSYFIASFRLF ARTRSMWSFNPETNILLNVP LHGTILTRPLLESELVIGAVIL RGHLRIAGHHLGRCDIKDLP KEITVATSRTLSYYKLGASQ RVAGDSGFAAYSRYRIGNY KLNTDHSSSSDNIALLVQ	GCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAG CTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCCTTA CATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATA GGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTATG GCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGA ATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGT CTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCA GACTGTTTGCGCGTACGGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAG AAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGT GATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGG ACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGC	109	771

[1920]

			TACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCA GCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTA CAGGATTGGCAACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAG CAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAG		
反向 RS C2 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC	772	801
反向 RS C2 GSS 接头	ORF3a 蛋白	DLFMRIFTIGTVTLKQGEIKD ATPSDFVRATATIPIQASLPF GWLIVGVALLAVFQSASKIIT LKKRWQLALSKGVHFVCNL LLLFVTVYSHLLLVAAGLEA PFLYLYALVYFLQSINFVRII MRLWLCWKCRSKNPLLYDA NYFLCWHTNCYDYCIPYNS VTSSIVITSGDGTTSPISEHDY QIGGYTEKWESGVKDCVVL HSYFTSDYYQLYSTQLSTDT GVEHVTFFIYNKIVDEPEEHV QIHTIDGSSGVVNPVMEPIYD EPTTTTSVPL	GATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACTGTAACTTTGA AGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTC GCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCG GATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCAGAG CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGC ACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTG TTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCC TTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTG CAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATGATGCC AACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTA TACCTTACAATAGTGTAACTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGG TGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACT GTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCT GTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTTGAACATGT TACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGT TAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGAC TACTAGCGTGCCTTTG	802	1623
反向 RS C2 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC	1624	1653
反向 RS C2 GSS 接头	裂解接头	YHFF	TACCATTTCTTT	1654	1665
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1636-1650	HTTDPSFLGRYMSAL	CACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCA TTA	1666	1710

[1921]

反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1937-1947	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	1711	1743
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP4 2799-2809	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	1744	1776
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 2563-2571	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	1777	1803
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 2616-2626	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	1804	1836
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	1837	1863
反向 RS C2 GSS 接头	裂解接头	KRRY	AAGCGTCGCTAT	1864	1875
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1148-1156	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	1876	1902
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	1903	1935
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	1936	1968
反向 RS C2 GSS 接头	裂解接头	ARMA	GCGCGGATGGCT	1969	1980
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	1981	2019
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 825-	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	2020	2046

[1922]

	833				
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP2 474-484	AIILASFSAST	GCCATTATTTTGGCATCTTTTTTCTGCTTCCACA	2047	2079
反向 RS C2 GSS 接头	裂解接头	RRMA	CGCCGTATGGCA	2080	2091
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP2 807-816	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	2092	2121
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP1 108-123	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	2122	2169
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP2 282-290	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	2170	2196
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 906-916	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTG	2197	2229
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP2 376-387	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	2230	2265
反向 RS C2 GSS 接头	ORF1ab NSP3 2384-2392	YIFFASFYY	TACATCTTCTTTGCATCATTTTATTAT	2266	2292
反向 RS C2 GSS 接头	裂解接头	KRNG	AAACGTAACGGG	2293	2304
反向 RS C2 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC	2305	2334
反向 RS C2 GSS 接头	ORF9b 蛋白	DPKISEMHPALRLVDPQIQL AVTRMENAVGRDQNNVGP KVYPIILRLGSPLSLNMARKT LNSLEDKAFQLTPIAVQMTK LATTEELPDEFVVVTVK	GACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTG GACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGC AGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACC CAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGG CAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAAT	2335	2622

[1923]

			TAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCG AAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAA		
反向 RS C2 GSS 接头	中间 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCTGGGGGGCGGCGGTTCAGGGGGC	2623	2652
			TCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATT		
			ACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAAT		
			GGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCA		
			AGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACT		
			CAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGG		
			CGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGG		
			CTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGG		
		SDNGPQNQRNAPRITFGGPS	TAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCT		
		DSTGSNQNGERSGARSKQRR	AGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAA		
		PQGLPNNTASWFTALTQHG	AGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATAC		
		KEDLKFPRGQGVPINTNSSP	ACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGC		
		DDQIGYYRRATRRIRGGDGK	TGCAATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAA		
		MKDLSPRWYFYYLGTGPEA	AGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCT		
		GLPYGANKDGIIWVATEGAL	CTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTC		
		NTPKDHIGTRNPANNAAIVL	AACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGAATGGC		
		QLPQGTTLPKGFYAEGSRGG	TGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGAC		
		SQASSRSSSRSRNSSRNSTPG	AGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCA		
		SSRGTSPARMAGNGGDAAL	ACAACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTG		
		ALLLLDRLNQLESKMSGKG	AGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAA		
		QQQQGQTVTKKSAAEASKK	GCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAA		
		PRQKRTATKAYNVTQAFGR	CAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA		
		RGPEQTQGNFGDQELIRQGT	AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGC		
		DYKHWPQIAQFAPSASAFFG	CCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCAT		
		MSRIGMEVTPSGTWLTYTG	GGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGC		
		AIKLDDKDPNFKDQVILLNK	CATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGT		
		HIDAYKTFPPTEPKKDKKKK	CATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCC		
		ADETQALPQRQKKQQTVTL	ACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATG		
反向 RS C2 GSS 接头	核衣壳磷蛋白	LPAADLDDFSKQLQQSMSSA DSTQA	AAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACT GTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAAC	2653	3906

[1924]

			AATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCC			
反向 RS C2 GSS 接头	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGA	3907		3936
反向 RS C2 GSS 接头	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGTG GTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGAA GTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCA GCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCT AGTAA	3937		4107
RS C3 2A 接头	SP1	MRVMAPRTLILLLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1		78
RS C3 2A 接头	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79		108
RS C3 2A 接头	核衣壳磷蛋白	SDNGPQNQRNAPRITFGGPS DSTGSNQNGERSGARSKQRR PQGLPNNTASWFTALTQHG KEDLKFPRGQGVPINTNSSP DDQIGYYRRATRRIRGGDGK MKDLSPRWYFYYLGTGPEA GLPYGANKDGIIWVATEGAL NTPKDHIGTRNPANNAAIVL QLPQGTTLPKGFYAEGSRGG SQASSRSSSRSRNSSRNSTPG SSRGTSPARMAGNGGDAAL ALLLLDRLNQLESKMSGKG QQQQGQTVTKKSAAEASKK PRQKRTATKAYNVTQAFGR RGPEQTQGNFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFAPSASAFFG MSRIGMEVTPSGTWLTYTG AIKLDDKDPNFKDQVILLNK HIDAYKTFPPTEPKKDKKKK ADETQALPQRQKKQQTVTL LPAADLDDFSKQLQQSMSSA DSTQA	TCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCCACCCCGCATT ACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAAT GGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCA AGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACT CAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGG CGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGG CTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGG TAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCT AGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAA AGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATAC ACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGC TGCAATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAA AGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCT CTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTC AACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCTCCTGCTAGAATGGC TGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGAC AGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCA ACAACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTG AGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAA GCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAA CAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGC	79 109		1362

[1925]

			CCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCAT GGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGC CATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGT CATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCC ACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATG AAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACT GTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAAC AATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCC		
RS C3 2A 接头	1 GSG T2A	GSGGSGEGRGSLLTCGDVEE NPGP	GGCAGCGGCGGCTCCGGCGAGGGCAGGGGAAGTCTTCTAAC ATGCGGGGACGTGGAGGAAAATCCCGGCCCA	1363	1434
RS C3 2A 接头	ORF9b 蛋白	DPKISEMHPALRLVDPQIQL AVTRMENAVGRDQNNVGP KVYPIILRLGSPLSLNMARKT LNSLEDKAFQLTPIAVQMTK LATTEELPDEFVVVTVK	GACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTG GACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGC AGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACC CAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGG CAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAAT TAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCG AAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAA	1435	1722
RS C3 2A 接头	2 GSG P2A	GSGGSGATNFSLLKQAGDVE ENPGP	GGCAGCGGCGGCAGCGGCGCCACAAACTTCTCTCTGCTAAAG CAAGCAGGTGATGTTGAAGAAAACCCCGGGCCT	1723	1797
RS C3 2A 接头	裂解接头	YHFF	TACCATTTCTTT	1798	1809
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 1636-1650	HTTDPSFLGRYMSAL	CACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCA TTA	1810	1854
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 1937-1947	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	1855	1887
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP4 2799-2809	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	1888	1920
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 2563-2571	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	1921	1947
RS C3 2A 接头	ORF1ab	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	1948	1980

[1926]

	NSP3 2616-2626				
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	1981	2007
RS C3 2A 接头	裂解接头	KRRY	AAGCGTCGCTAT	2008	2019
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 1148-1156	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	2020	2046
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	2047	2079
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	2080	2112
RS C3 2A 接头	裂解接头	ARMA	GCGCGGATGGCT	2113	2124
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	2125	2163
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 825-833	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	2164	2190
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP2 474-484	AIILASFSAST	GCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACA	2191	2223
RS C3 2A 接头	裂解接头	RRMA	CGCCGTATGGCA	2224	2235
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP2 807-816	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	2236	2265
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP1 108-123	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	2266	2313
RS C3 2A 接头	ORF1ab	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	2314	2340

[1927]

	NSP2 282-290				
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 906-916	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTG	2341	2373
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP2 376-387	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	2374	2409
RS C3 2A 接头	ORF1ab NSP3 2384-2392	YIFFASFYY	TACATCTTCTTTGCATCATTTTATTAT	2410	2436
RS C3 2A 接头	裂解接头	KRNG	AAACGTAACGGG	2437	2448
RS C3 2A 接头	3 GSG F2A	GSGVKQTLNFDLLKLAGDV ESNPGP	GGCAGCGGCGTGAAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCTCAAG TTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCTGGACCT	2449	2523
RS C3 2A 接头	ORF3a 蛋白	DLFMRIFTIGTVTLKQGEIKD ATPSDFVRATATIPIQASLPF GWLIVGVALLAVFQSASKIIT LKKRWQLALSKGVHFVCNL LLLFVTVYSHLLLVAAGLEA PFLYLYALVYFLQSINFVRII MRLWLCWKCRSKNPLLYDA NYFLCWHTNCYDYCIPYNS VTSSIVITSGDGTTSPISEHDY QIGGYTEKWESGVKDCVVL HSYFTSDYYQLYSTQLSTDT GVEHVTFFIYNKIVDEPEEHV QIHTIDGSSGVVNPVMEPIYD EPTTTTSVPL	GATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACTGTAACTTTGA AGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTC GCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCG GATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCAGAG CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGC ACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTG TTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCC TTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTG CAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATGATGCC AACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTA TACCTTACAATAGTGTAACTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGG TGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACT GTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCT GTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTTGAACATGT TACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGT TAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGAC	2524	3345

[1928]

			TACTAGCGTGCCTTTG		
RS C3 2A 接头	4 GSG E2A	GSGGSGQCTNYALLKLAGD VESNPGP	GGCAGCGGCGGCTCGGGCCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTG AAATTGGCTGGAGATGTTGAGAGCAACCCAGGTCCC	3346	3423
RS C3 2A 接头	膜糖蛋白	ADSNGTITVEELKKLLEQWN LVIGFLFLTWICLLQFAYANR NRFLYIIKLIFLWLLWPVTLA CFVLAAVYRINWITGGIAIA MACLVGLMWLSYFIASFRLF ARTRSMWSFNPETNILLNVP LHGTILTRPLLESELVIGAVIL RGHLRIAGHHLGRCDIKDLP KEITVATSRTLSYYKLGASQ RVAGDSGFAAYSRYRIGNY KLNTDHSSSSDNIALLVQ	GCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAG CTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCCTTA CATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATA GGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTATG GCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGA ATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGT CTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCA GACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAG AAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGT GATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGG ACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGC TACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCA GCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTA CAGGATTGGCAACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAG CAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAG	3424	4086
RS C3 2A 接头	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGA	4087	4116
RS C3 2A 接头	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGTG GTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGAA GTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCA GCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCT AGTAA	4117	4287
作为接头的 RS C4 ORF1ab	SP1	MRVMAPRTLILLLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGTCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1	78
作为接头的 RS C4 ORF1ab	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79	108
作为接头的 RS C4 ORF1ab	核衣壳磷蛋白	SDNGPQNQRNAPRITFGGPS DSTGSNQNGERSGARSKQRR PQGLPNNTASWFTALTQHG KEDLKFPRGQGVPINTNSSP	TCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATT ACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAAT GGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCA AGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACT	109	1362

[1929]

		DDQIGYYRRATRRIRGGDGK MKDLSPRWYFYYLGTGPEA GLPYGANKDGIIWVATEGAL NTPKDHIGTRNPANNAAIVL QLPQGTTLPKGFYAEGSRGG SQASSRSSSSRSRNSSRNSTPG SSRGTSPARMAGNGGDAAL ALLLLDRLNQLESKMSGKG QQQQGQTVTKKSAAEASKK PRQKRTATKAYNVTQAFGR RGPEQTQGNFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFAPSASAFFG MSRIGMEVTPSGTWLTYTG AIKLDDKDPNFKDQVILLNK HIDAYKTFPPTEPKKDKKKK ADETQALPQRQKKQQTVTL LPAADLDDFSKQLQQSMSSA DSTQA	CAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGG CGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGG CTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGG TAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCT AGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAA AGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATAC ACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGC TGCAATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAA AGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCT CTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTC AACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGAATGGC TGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGAC AGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCA ACAACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTG AGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAA GCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAA CAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGC CCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCAT GGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGC CATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGT CATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCC ACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATG AAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACT GTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAAC AATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCC	1363	1374
作为接头的 RS C4 ORF1ab	裂解接头	FRAC	TTCAGGGCTTGC			
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP2 807-816	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	1375	1404	
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP1 108-123	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	1405	1452	

[1930]

作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP2 282-290	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	1453	1479
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 906-916	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTG	1480	1512
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP2 376-387	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	1513	1548
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 2384-2392	YIFFASFYY	TACATCTTCTTTGCATCATTTTATTAT	1549	1575
作为接头的 RS C4 ORF1ab	裂解接头	KRNG	AAAAGAAATGGC	1576	1587
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF9b 蛋白	DPKISEMHPALRLVDPQIQL AVTRMENAVGRDQNNVGP KVYPIILRLGSPLSLNMARKT LNSLEDKAFQLTPIAVQMTK LATTEELPDEFVVVTVK	GACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTG GACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGC AGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACC CAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGG CAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAAT TAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCG AAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAA	1588	1875
作为接头的 RS C4 ORF1ab	裂解接头	FNSF	TTCAACTCTTTT	1876	1887
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 1636-1650	HTTDPSFLGRYMSAL	CACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCA TTA	1888	1932
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 1937-1947	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	1933	1965
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP4 2799-2809	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	1966	1998
作为接头的 RS C4	ORF1ab	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	1999	2025

[1931]

ORF1ab	NSP3 2563-2571				
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 2616-2626	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	2026	2058
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	2059	2085
作为接头的 RS C4 ORF1ab	裂解接头	KKQG	AAAAAACAGGGC	2086	2097
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF3a 蛋白	DLFMRIFTIGTVTLKQGEIKD ATPSDFVRATATIPIQASLPF GWLIVGVALLAVFQSASKIIT LKKRWQLALSKGVHFVCNL LLLFVTVYSHLLLVAAGLEA PFLYLYALVYFLQSINFVRII MRLWLCWKCRSKNPLLYDA NYFLCWHTNCYDYCIPYNS VTSSIVITSGDGTTSPISEHDY QIGGYTEKWESGVKDCVVL HSYFTSDYYQLYSTQLSTDT GVEHVTFFIYNKIVDEPEEHV QIHTIDGSSGVVNPVMEPIYD EPTTTTSVPL	GATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACTGTAACTTTGA AGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTC GCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCG GATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCAGAG CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGC ACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTG TTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCC TTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTG CAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATGATGCC AACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTA TACCTTACAATAGTGTAACTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGG TGATGGCACACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACT GTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCT GTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTTGAACATGT TACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGT TAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGAC TACTAGCGTGCCTTTG	2098	2919
作为接头的 RS C4 ORF1ab	裂解接头	RRSY	CGCCGGAGTTAC	2920	2931
作为接头的 RS C4	ORF1ab	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	2932	2958

[1932]

ORF1ab	NSP3 1148-1156				
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	2959	2991
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	2992	3024
作为接头的 RS C4 ORF1ab	裂解接头	ARMA	GCGCGAATGGCG	3025	3036
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	3037	3075
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP3 825-833	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	3076	3102
作为接头的 RS C4 ORF1ab	ORF1ab NSP2 474-484	AIILASFSAST	GCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACA	3103	3135
作为接头的 RS C4 ORF1ab	裂解接头	LLVQ	CTGCTGGTCCAG	3136	3147
作为接头的 RS C4 ORF1ab	膜糖蛋白	ADSNGTITVEELKKLLEQWN LVIGFLFLTWICLLQFAYANR NRFLYIIKLIFLWLLWPVTLA CFVLAAVYRINWITGGIAIA MACLVGLMWLSYFIASFRLF ARTRSMWSFNPETNILLNVP LHGTILTRPLLESELVIGAVIL RGHLRIAGHHLGRCDIKDLP KEITVATSRTLSYYKLGASQ RVAGDSGFAAYSRYRIGNY KLNTDHSSSSDNIALLVQ	GCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAG CTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCCTTA CATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATA GGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTATG GCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGA ATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGT CTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCA GACTGTTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAG AAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGT GATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGG ACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGC	3148	3810

[1933]

			TACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCA GCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTA CAGGATTGGCAACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAG CAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAG		
作为接头的 RS C4 ORF1ab	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGA	3811	3840
作为接头的 RS C4 ORF1ab	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGTG GTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGAA GTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCA GCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCT AGTAA	3841	4011

表 10. 组 2 构建体-图谱

构建体名称	区段名称	AA 序列	DNA 序列	起始	终止
RS C5 2300	SP1	MRVMAPRTLILLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1	78
RS C5 2300	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79	108
RS C5 2300	不含 Orf9b 的 N	KDLSPRWYFYYLGTGPEAGL PYGANKDGIIWVATEGALNT PKDHIGTRNPANNAAIVLQL PQGTTLPKGFYAEGSRGGSQ ASSRSSSRSRNSSRNSTPGSS RGTSPARMAGNGGDAALAL LLLDRLNQLESKMSGKGQQ QQGQTVTKKSAAEASKKPR QKRTATKAYNVTQAFGRRG PEQTQGNFGDQELIRQGTDY KHWPQIAQFAPSASAFFGMS RIGMEVTPSGTWLTYTGAIK LDDKDPNFKDQVILLNKHID AYKTFPPTEPKKDKKKKADE	AAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACT GGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGG CATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAA AAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAA TCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCT TCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCT CGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACT CCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGAATGGCTGG CAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAG ATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAAC AACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAG GCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAAGC ATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAAC AAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACAA	109	1062

[1934]

		TQALPQRQKKQQTVTLLPAA DLDDFSKQLQQSMSSADSTQ A	GGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCC CCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATG GAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGC CATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAG TCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCC CACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAAACAGCAAA TGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAAACAGCAAA CTGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAA ACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGG CC	1063	1074
RS C5 2300	裂解接头	FRAC	TTCCGCGCGTGC			
RS C5 2300	ORF1ab 807-816 NSP2	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	1075	1104	
RS C5 2300	ORF1ab 108-123 NSP1	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	1105	1152	
RS C5 2300	ORF1ab 282-290 NSP2	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	1153	1179	
RS C5 2300	ORF1ab 906-916 NSP3	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTG	1180	1212	
RS C5 2300	ORF1ab 376-387 NSP2	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	1213	1248	
RS C5 2300	ORF1ab 2384-2392 NSP3	YIFFASFYY	TACATCTTCTTTGCATCATTTTATTAT	1249	1275	
RS C5 2300	裂解接头	KRCF	AAAAGATGTTTT	1276	1287	
RS C5 2300	ORF1ab 1636-1650 NSP3	HTTDPSFLGRYMSAL	CACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCA TTA	1288	1332	
RS C5 2300	ORF1ab 1937-1947 NSP3	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	1333	1365	
RS C5 2300	ORF1ab 2799-2809 NSP4	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	1366	1398	
RS C5 2300	ORF1ab 2563-2571 NSP3	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	1399	1425	
RS C5 2300	ORF1ab NSP3	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	1426	1458	

[1935]

	2616-2626				
RS C5 2300	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	1459	1485
RS C5 2300	裂解接头	KKRY	AAAAAGCGTTAT	1486	1497
RS C5 2300	ORF1ab NSP3 1148-1156	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	1498	1524
RS C5 2300	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	1525	1557
RS C5 2300	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	1558	1590
RS C5 2300	裂解接头	ARMA	GCCCGAATGGCT	1591	1602
RS C5 2300	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	1603	1641
RS C5 2300	ORF1ab NSP3 825-833	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	1642	1668
RS C5 2300	ORF1ab NSP2 474-484	AIILASFSAST	GCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACA	1669	1701
RS C5 2300	裂解接头	RRSG	AGGAGGTCTGGA	1702	1713
RS C5 2300	膜糖蛋白	ADSNGTITVEELKKLLEQWN LVIGFLFLTWICLLQFAYANR NRFLYIIKLIFLWLLWPVTLA CFVLAAVYRINWITGGIAIA MACLVGLMWLSYFIASFRLF ARTRSMWSFNPETNILLNVP LHGTILTRPLLESELVIGAVIL RGHLRIAGHHLGRCDIKDLP KEITVATSRTLSYYKLGASQ RVAGDSGFAAYSRYRIGNYK LNTDHSSSSDNIALLVQ	GCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAA GCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCCT TACATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAA TAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTA TGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACA GAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTT GTCTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTT CAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCC AGAAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTAT TCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGC TGTGATCCTTCGTGGACATCTCTTCGTATTGCTGGACACCATCT AGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTG TTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTT CGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTC GCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAAACACAGACCATTCC	1714	2376

[1936]

			AGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAG			
RS C5 2300	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGA	2377	2406	
RS C5 2300	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGT GGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGA AGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCC AGCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGC CTAGTAA	2407	2577	
RS C6 1200	SP1	MRVMAPRTLILLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1	78	
RS C6 1200	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79	108	
RS C6 1200	N 99	RMAGNGGDAALALLLLDRL NQLESKMSGKGQQQ	AGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTG CTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGT AAAGGCCAACAACAA	109	207	
RS C6 1200	裂解接头	MRAC	ATGAGAGCGTGC	208	219	
RS C6 1200	ORF1ab NSP2 807-816	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	220	249	
RS C6 1200	ORF1ab NSP1 108-123	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	250	297	
RS C6 1200	ORF1ab NSP2 282-290	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	298	324	
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 906-916	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTTAAATTG	325	357	
RS C6 1200	ORF1ab NSP2 376-387	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	358	393	
RS C6 1200	裂解接头	KMCG	AAAATGTGCGGA	394	405	
RS C6 1200	N 201	YKHWPQIAQFAPSASAFFGM SRIGMEVTPSGTWLTYTGAI KLDDKDPNFKDQVILLNKHI DAYKTFP	TACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCT TCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACA CCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTG GATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTG AATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCA	406	606	
RS C6 1200	裂解接头	ARCA	GCTCGGTGTGCA	607	618	
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 1635-1650	TTDPSFLGRYMSAL	ACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTA	619	660	

[1937]

RS C6 1200	ORF1ab NSP3 1937-1947	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	661	693
RS C6 1200	ORF1ab NSP4 2799-2809	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	694	726
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 2563-2571	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	727	753
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 2616-2626	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	754	786
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	787	813
RS C6 1200	裂解接头	KKQG	AAAAAACAAGGT	814	825
RS C6 1200	M 201	FAYANRNRFLYIIKLIFLWLL WPVTLACFVLAAVYRINWIT GGIAIAMACLVGLMWLSYFI ASFRLF	TTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAG TTAATTTTCCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTT TTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTG GAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGTGGC TCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTT	826	1026
RS C6 1200	裂解接头	YRSY	TACCGCTCCTAT	1027	1038
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 1148-1156	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	1039	1065
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	1066	1098
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	1099	1131
RS C6 1200	裂解接头	ARMA	GCTCGGATGGCT	1132	1143
RS C6 1200	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	1144	1182
RS C6 1200	ORF1ab NSP3 825-833	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	1183	1209
RS C6 1200	裂解接头	SMFN	TCTATGTTTAAC	1210	1221
RS C6 1200	M 99	LGRCDIKDLPKEITVATSRTL SYYKLGASQRVA	CTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCAC TGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGC TTCGCAGCCGTGTAGCA	1222	1320
RS C6 1200	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGGTTCGGGA	1321	1350

[1938]

RS C6 1200	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGT GGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGA AGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCC AGCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGC CTAGTAA	1351	1521
RS C7 1500 M 块	SP1	MRVMAPRTLILLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1	78
RS C7 1500 M 块	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79	108
RS C7 1500 M 块	N 501	SPARMAGNGGDAALALLLL DRLNQLESKMSGKGQQQQG QTVTKKSAAEASKKPRQKRT ATKAYNVTQAFGRRGPEQT QGNFGDQELIRQGTDYKHW PQIAQFAPSASAFFGMSRIGM EVTPSGTWLTYTGAIKLDDK DPNFKDQVILLNKHIDAYKT FPPTEPKKDK	TCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTT GCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAA ATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAACAAGGCCAAACTGTCAC TAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAA AACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCG GCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGAC CAGGAACTAATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCC GCAAATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGG AATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGT GGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGAT CCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATT GACGCATACAAAACATTCCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGA CAAA	109	609
RS C7 1500 M 块	裂解接头	FKAA	TTCAAAGCCGCA	610	621
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP2 807-816	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	622	651
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP1 108-123	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	652	699
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP2 282-290	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	700	726
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 906-916	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTG	727	759
RS C7 1500 M	ORF1ab NSP2	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	760	795

[1939]

块	376-387					
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 2384-2392	YIFFASFYY	TACATCTTCTTTGCATCATTTTATTAT	796	822
RS C7 1500 M 块	裂解接头	KRNG	AAGAGGAATGGT	823	834
RS C7 1500 M 块	M 201	FAYANRNRFLYIIKLIFLWLL WPVTLACFVLAAVYRINWIT GGIAIAMACLVGLMWLSYFI ASFRLF	TTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAG TTAATTTTCCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTT TTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTG GAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGTGGC TCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTT	835	1035
RS C7 1500 M 块	裂解接头	YNSF	TACAATTCTTTC	1036	1047
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 1636-1650	HTTDPSFLGRYMSAL	CACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCA TTA	1048	1092
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 1937-1947	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	1093	1125
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP4 2799-2809	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	1126	1158
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 2563-2571	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	1159	1185
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 2616-2626	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	1186	1218
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	1219	1245
RS C7 1500 M 块	裂解接头	KKNG	AAGAAAAACGGA	1246	1257
RS C7 1500 M 块	M 99	LGRCDIKDLPKEITVATSRTL SYYKLGASQRVA	CTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCAC TGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGC TTCGCAGCGTGTAGCA	1258	1356
RS C7 1500 M 块	裂解接头	YRSY	TACCGATCCTAC	1357	1368
RS C7 1500 M	ORF1ab NSP3	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	1369	1395

[1940]

块	1148-1156				
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	1396	1428
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	1429	1461
RS C7 1500 M 块	裂解接头	ARMA	GCTCGGATGGCG	1462	1473
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	1474	1512
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP3 825-833	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	1513	1539
RS C7 1500 M 块	ORF1ab NSP2 474-484	AIILASFSAST	GCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACA	1540	1572
RS C7 1500 M 块	裂解接头	RRRG	AGGCGACGGGGT	1573	1584
RS C7 1500 M 块	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGA	1585	1614
RS C7 1500 M 块	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGT GGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGA AGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCC AGCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGC CTAGTAA	1615	1785
RS C8 1500 M 表位	SP1	MRVMAPRTLILLLSGALALT ETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCT GGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGC	1	78
RS C8 1500 M 表位	起始 GSS	GGSGGGGSGG	GGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGGC	79	108
RS C8 1500 M 表位	N 501	SPARMAGNGGDAALALLLL DRLNQLESKMSGKGQQQQG QTVTKKSAAEASKKPRQKRT ATKAYNVTQAFGRRGPEQT QGNFGDQELIRQGTDYKHW PQIAQFAPSASAFFGMSRIGM	TCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTT GCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAA ATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAAGGCCAAACTGTCAC TAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAA AACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCG GCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGAC	109	609

[1941]

			EVTPSGTWLTYTGAIKLDDK DPNFKDQVILLNKHIDAYKT FPPTEPKKDK	CAGGAACTAATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCC GCAAATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGG AATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGT GGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGAT CCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATT GACGCATACAAAACATTCCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGA CAAA		
RS C8 1500 M 表位	裂解接头		FRAC	TTTCGTGCGTGC	610	621
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 807-816	NSP2	MVTNNTFTLK	ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAA	622	651
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 108-123	NSP1	VPHVGEIPVAYRKVLL	GTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTT CTTCTT	652	699
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 282-290	NSP2	KTIQPRVEK	AAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG	700	726
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 906-916	NSP3	YLFDESGEFKL	TACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTG	727	759
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 376-387	NSP2	SEVGPEHSLAEY	TCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAC	760	795
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 2384-2392	NSP3	YIFFASFYY	TACATCTTCTTTGCATCATTTTATTAT	796	822
RS C8 1500 M 表位	裂解接头		KRCF	AAGCGCTGTTTT	823	834
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 1636-1650	NSP3	HTTDPSFLGRYMSAL	CACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCA TTA	835	879
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 1937-1947	NSP3	FADDLNQLTGY	TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTAT	880	912
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 2799-2809	NSP4	HTDFSSEIIGY	CATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATAC	913	945
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab 2563-2571	NSP3	QLMCQPILL	CAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTA	946	972
RS C8 1500 M	ORF1ab	NSP3	AEAELAKNVSL	GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTA	973	1005

[1942]

表位	2616-2626				
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab NSP3 1367-1375	ILGTVSWNL	ATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG	1006	1032
RS C8 1500 M 表位	裂解接头	KKRY	AAAAAACGTTAC	1033	1044
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab NSP3 1148-1156	LLSAGIFGA	TTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCT	1045	1071
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab NSP3 1863-1873	ITDVFYKENSY	ATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC	1072	1104
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab NSP3 1319-1329	KVPTDNYITTY	AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC	1105	1137
RS C8 1500 M 表位	裂解接头	ARMA	GCGCGAATGGCA	1138	1149
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab NSP2 735-747	APKEIIFLEGETL	GCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTT	1150	1188
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab NSP3 825-833	FGDDTVIEV	TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG	1189	1215
RS C8 1500 M 表位	ORF1ab NSP2 474-484	AIILASFSAST	GCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACA	1216	1248
RS C8 1500 M 表位	裂解接头	RRRG	CGCAGGCGCGGA	1249	1260
RS C8 1500 M 表位	M 15-26	KLLEQWNLVIGF	AAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTC	1261	1296
RS C8 1500 M 表位	M 41-71	NRNRFLYIIKLIFLWLLWPVT LACFVLAAVY	AACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCT GGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGC TGTTTAC	1297	1389
RS C8 1500 M 表位	M 136-158	SELVIGAVILRGHLRIAGHHL GR	AGTGAACTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTT CGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGC	1390	1458
RS C8 1500 M 表位	M 169-187	TVATSRTLSYYKLGASQRV	ACTGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGA GCTTCGCAGCGTGTA	1459	1515
RS C8 1500 M	裂解接头	KRYS	AAACGCTACAGT	1516	1527

[1943]

表位					
RS C8 1500 M 表位	M 89-96	GLMWLSYF	GGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTC	1528	1551
RS C8 1500 M 表位	裂解接头	ARYA	GCGCGTTATGCC	1552	1563
RS C8 1500 M 表位	末端 GSS	GGSLGGGGSG	GGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGA	1564	1593
RS C8 1500 M 表位	MITD	IVGIVAGLAVLAVVVIGAVV ATVMCRRKSSGGKGGSYSQ AASSDSAQGSDVSLTA**	ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGT GGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGA AGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCC AGCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGC CTAGTAA	1594	1764

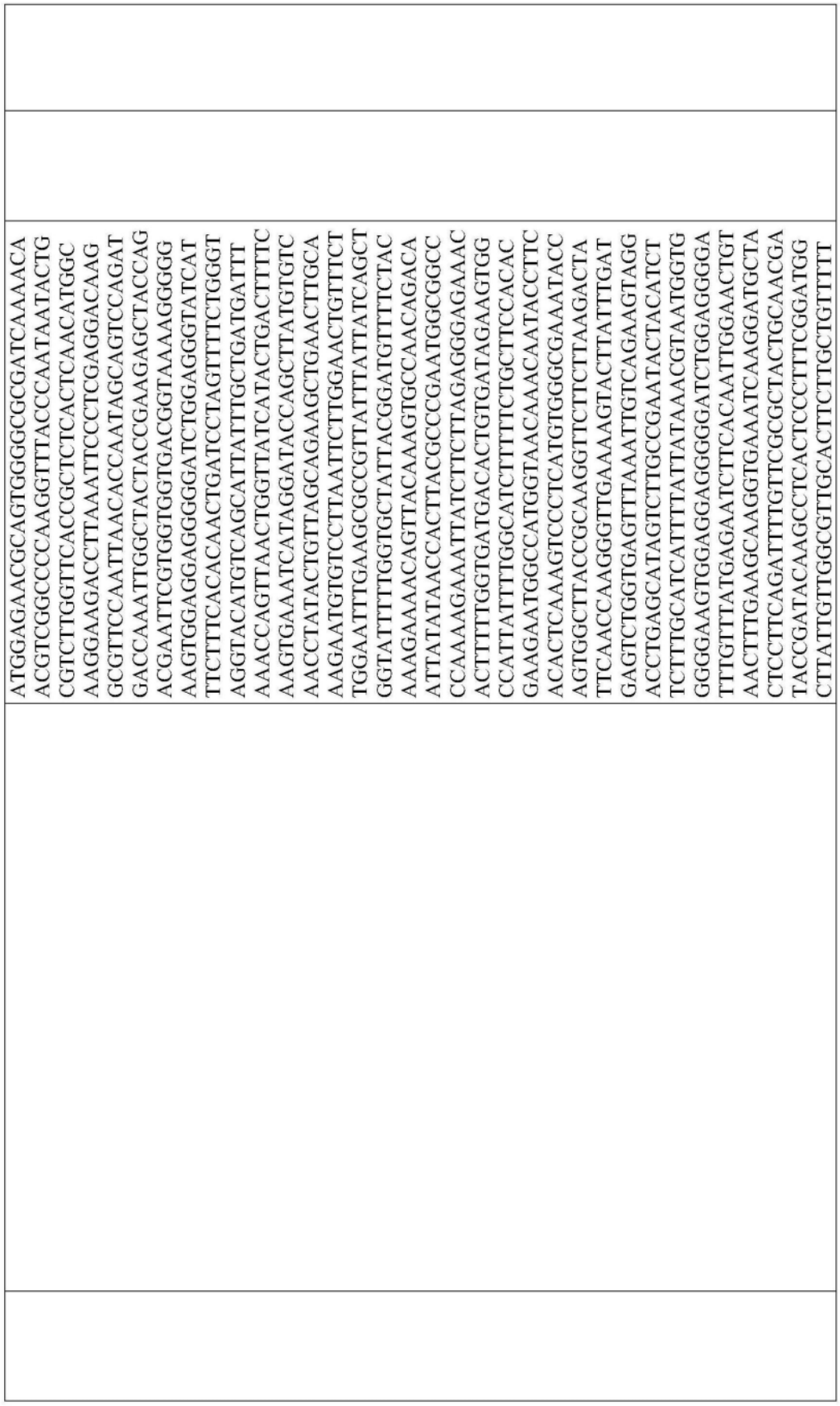
表 11. 串序列组 1

名称	AA 序列	DNA 序列	AA 长度	DNA 长度
RS C1-GSS 接头	**命名区段** SP1-起始 GSS-核衣壳磷蛋白-中间 GSS-ORF9b 蛋白-中间 GSS-Orf1ab GSS-中间 GSS-ORF3a 蛋白-中间 GSS-膜糖蛋白-末端 GSS-MITD			
RS C1 GSS 接头	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGSGGSDNG PQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLP NNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYY RRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANK DGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLP KGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARM AGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKK SAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQ ELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTW LTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKD KKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQS MSSADSTQAGGSGGGGSGGDPKISEMHPALRLVDPQIQLAV	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCT GCTGCTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGA CATGGGCCGGAAGCGGCGGATCGGGGGGGGG CGGCTCGGGAGGATCTGATAATGGACCCCAAA ATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGT GGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAA TGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAA CGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGC GTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCA AGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGC GTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGA CCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGAC	1369	4107

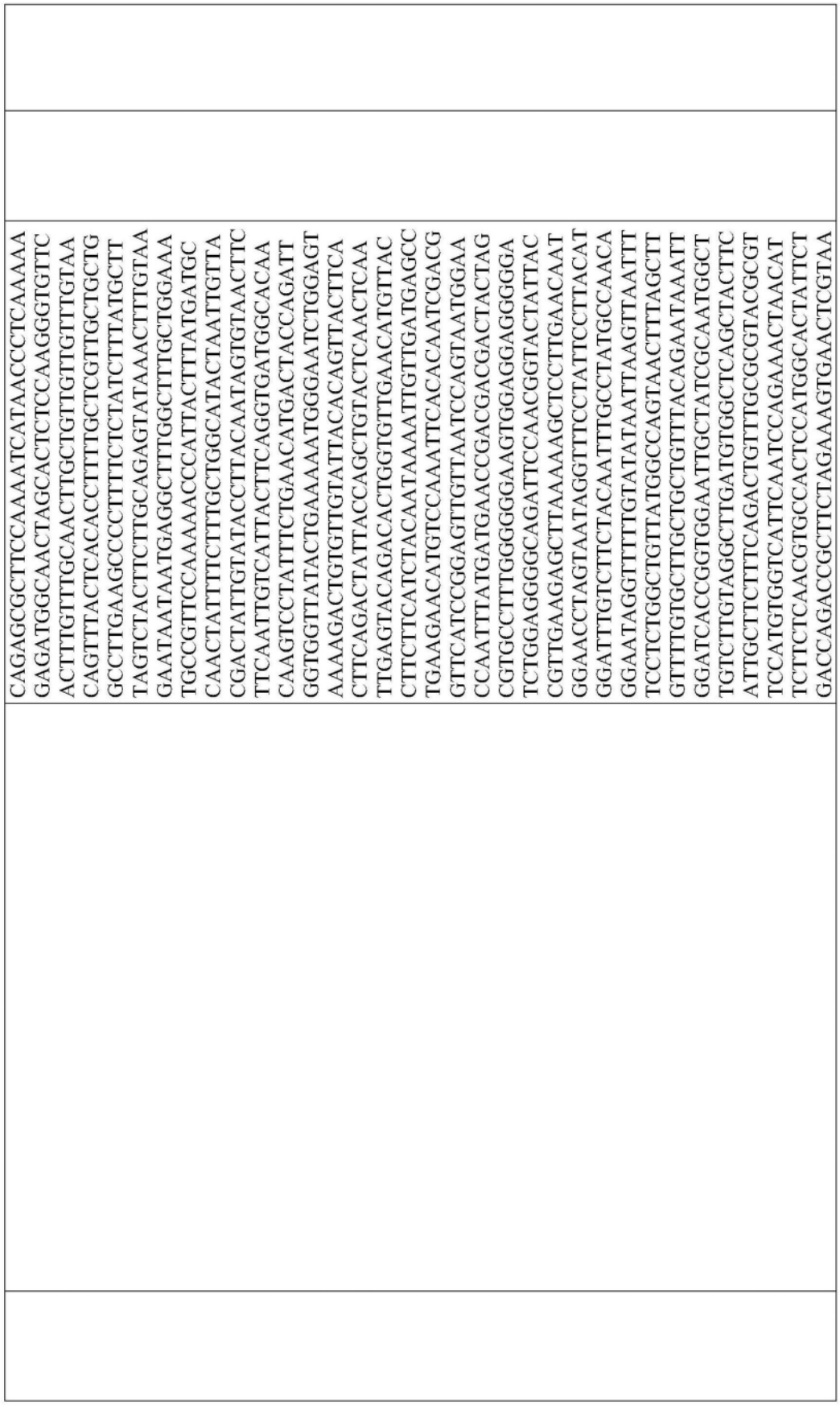
[1944]

	TRMENAVGRDQNNVGPKVYPIILRLGSPLSLNMARKTLNSL	GAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGAT	
	EDKAFQLTPIAVQMTKLATTEELPDEFVVVTVKGGSGGGGS	CTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGG	
	GGYHFFHTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIG	AACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTG	
	YQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWNLKRRYLLSAGIF	CTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACT	
	GAITDVFYKENSYKVPTDNYITTYARMAAPKEIIFLEGETLF	GAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACA	
	GDDTVIEVAIILASFSASTRRMAMVTNNTFTLKVPHVGEIPV	TTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCA	
	AYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIF	ATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATT	
	FASFYYKRNGGGSGGGGSGGGDLFMRIFTIGTVTLKQGEIKD	GCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGA	
	ATPSDFVRATATIPIQASLPFGWLIVGVALLAVFQSASKIITL	GGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCTCATC	
	KKRWQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEAPF	ACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTC	
	LYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANYF	CAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGA	
	LCWHTNCYDYCIPYNSVTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIGGY	ATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGC	
	TEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVT	TTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTG	
	FFIYNKIVDEPEEHVQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTTTTS	AGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACA	
	VPLGGSGGGGSGGADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFL	ACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTG	
	TWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAV	CTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGT	
	YRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWS	ACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGC	
	FNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGH	TTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAG	
	HLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAA	GAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA	
	YSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQGGSLGGGGSGIVGIV	AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTG	
	AGLAVLAVVVIGAVVATVMCRRKSSGGKGGSYSQAASSDS	CACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCG	
	AQGSDVSLTA** **(SEQ ID NO: RS C1p1full)**	GAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCT	
		TCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCAT	
		CAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAG	
		ATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGAC	
		GCATACAAAACATTCCCACCAACAGAGCCTAA	
		AAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACT	
		CAAGCCTTACCGCAGACAGAAGAAACAGC	
		AAACTGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGG	
		ATGATTTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATG	
		AGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCGGGGGAA	
		GTGGAGGAGGGGGATCTGGAGGGGACCCCAA	
		AATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGG	
		TGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGA	

[1945]


ATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACA
ACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTG
CGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGC
AAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGAT
GACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAG
ACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAAGGGGG
AAGTGGAGGAGGGGGATCTGGAGGGTATCAT
TTCTTTCACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGT
AGGTACATGTCAGCATTATTTGCTGATGATTT
AAACCAGTTAACTGGTTATCATACTGACTTTTC
AAGTGAAATCATAGGATACCAGCTTATGTGTC
AACCTATACTGTTAGCAGAAGCTGAACTTGCA
AAGAATGTGTCCTTAATTCTTGGAACTGTTTCT
TGGAATTTGAAGCGCCGTTATTTATTATCAGCT
GGTATTTTTGGTGCTATTACGGATGTTTTCTAC
AAAGAAAACAGTTACAAAGTGCCAACAGACA
ATTATATAACCACTTACGCCCGAATGGCGGCC
CCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAAC
ACTTTTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGG
CCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACAC
GAAGAATGGCCATGGTAACAAACAATACCTTC
ACACTCAAAGTCCCTCATGTGGGCGAAATACC
AGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTAAGACTA
TTCAACCAAGGGTTGAAAAGTACTTATTTGAT
GAGTCTGGTGAGTTTAAATTGTCAGAAGTAGG
ACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACTACATCT
TCTTTGCATCATTTTATTATAAACGTAATGGTG
GGGGAAGTGGAGGAGGGGGATCTGGAGGGGA
TTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACTGT
AACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTA
CTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGA
TACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGG
CTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTT

[1946]


CAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAA
GAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTC
ACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAA
CAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTG
GCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTT
TAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAA
GAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAA
TGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATGATGC
CAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTA
CGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACTTC
TTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAA
CAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGATT
GGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGT
AAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCA
CTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAA
TTGAGTACAGACACTGGTGTTGAACATGTTAC
CTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCC
TGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACG
GTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAA
CCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAG
CGTGCCTTTGGGGGGAAGTGGAGGAGGGGGA
TCTGGAGGGGCAGATTCCAACGGTACTATTAC
CGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAAT
GGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCCTTACAT
GGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACA
GGAATAGGTTTTTGTATATTAATTTAAGTTAATTT
TCCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTT
GTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATT
GGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCT
TGTCTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTC
ATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGT
TCCATGTGGTCATTCAATCCAGAAACTAACAT
TCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT
GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAA

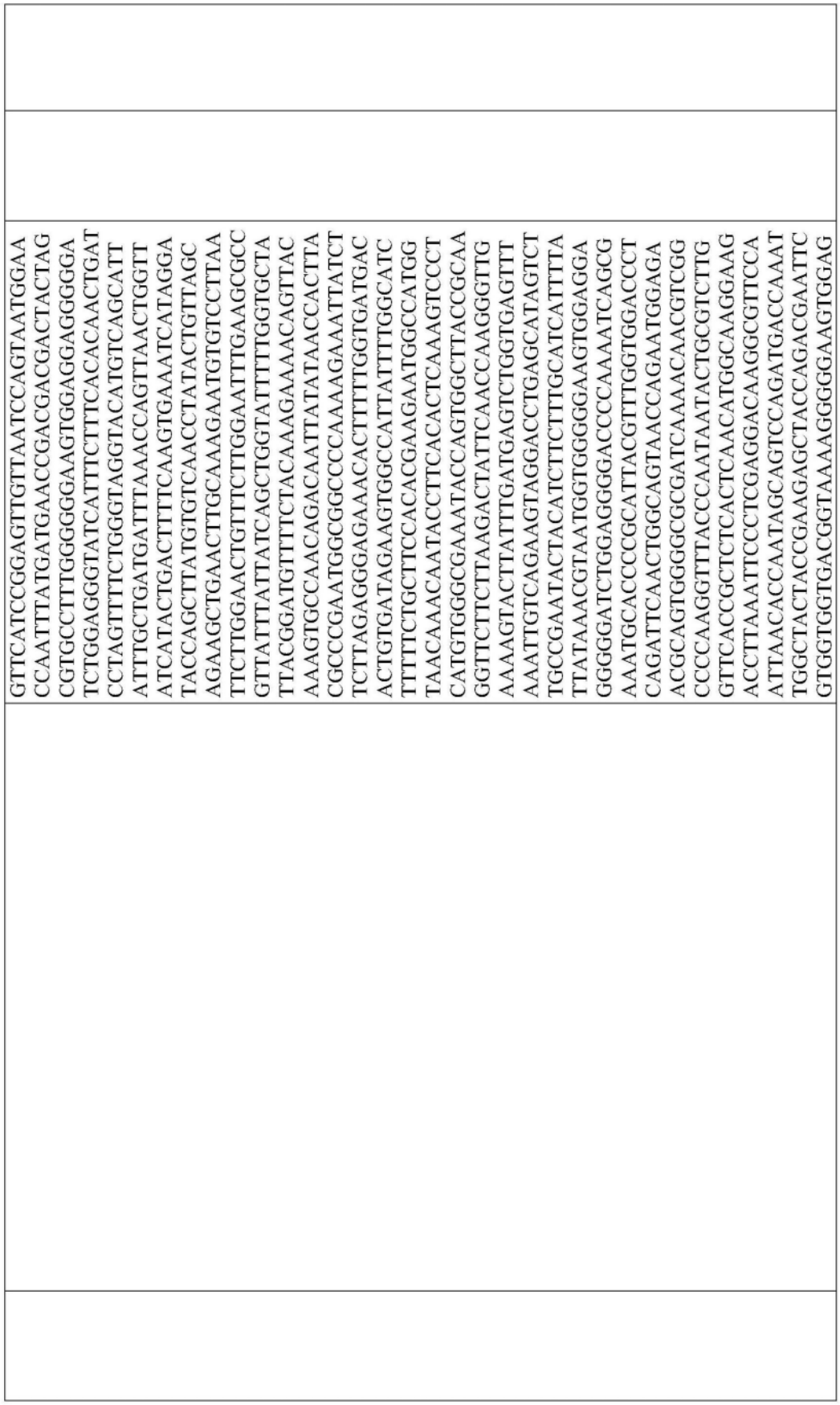
[1947]

		TCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGT ATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACAT CAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTA CATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGA GCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTT TGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACT ATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAGCAGT GACAATATTGCTTTGCTTGTACAGGAGAGGAG CCTGGGTGGGGGCGGCAGTGGGATCGTGGGA ATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGT GGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGT GCAGACGGAAGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGG CAGCTACAGCCAGGCCGCCAGCTCTGATAGCG CCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCTAG TAA (**SEQ ID NO: RS C1n1**)		
反向 RS C2 GSS 接头	**命名区段** SP1-起始 GSS-膜糖蛋白-中间 GSS-ORF3a 蛋白-中间 GSS-Orf1ab GSS-中间 GSS-ORF9b 蛋白-中间 GSS-核衣壳磷蛋白-末端 GSS-MITD			
反向 RS C2 GSS 接头	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGSGGADSN GTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLY IIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVG LMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTR PLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSR TLSYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSD NIALLVQGGSGGGGSGGDLFMRIFTIGTVTLKQGEIKDATPS DFVRATATIPIQASLPFGWLIVGVALLAVFQSASKIITLKKR WQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEAPFLYL YALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANYFLC WHTNCYDYCIPYNSVTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIGGYTE KWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFI YNKIVDEPEEHVQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTTTTSVPL GGSGGGGSGGYHFFHTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGY	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCT GCTGCTGTCTGGCCGCCCTGGCCCTGACAGAGA CATGGGCCCGGAAGCGGCCGGATCGGGGGGGGG CGGCTCGGGAGGAGCAGATTCCAACGGTACTA TTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAA CAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCCTT ACATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCC AACAGGAATAGGTTTTTTGTATATAATTAAGTT AATTTTCCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTT AGCTTGTTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAAT AAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAA TGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCT ACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTA CGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAAACT	1369	4107

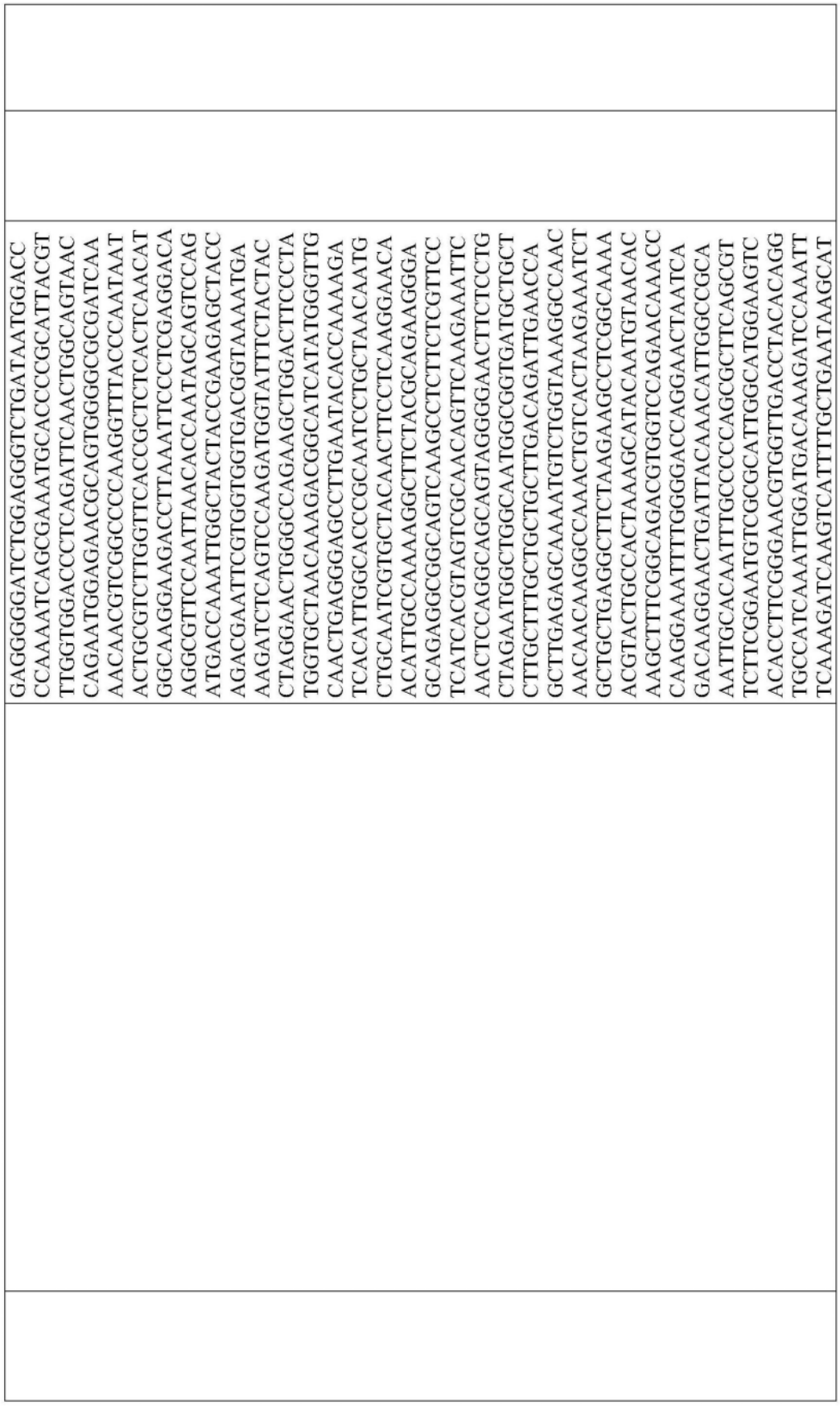
[1948]

	HTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWNLKR	AACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCAC	
	RYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYIITTYARMAAPKEI	TATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAAC	
	IFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSASTRRMAMVTNNTFTLKV	TCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACAT	
	PHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEH	CTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTG	
	SLAEYYIFFASFYYKRNGGGSGGGGSGGDPKISEMHPALRL	TGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTG	
	VDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVGPKVYPIILRLGSPLSLN	TTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAAT	
	MARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLATTEELPDEFVVVTV	TGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCA	
	KGGSGGGGSGGSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGE	GGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGG	
	RSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQG	CAACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTA	
	VPINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYY	GCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGGGG	
	LGTGPEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPAN	GGAAGTGGAGGAGGGGGATCTGGAGGGGATT	
	NAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSR	TGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACTGTA	
	NSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMS	ACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTAC	
	GKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAF	TCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGAT	
	GRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFF	ACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGC	
	GMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKH	TTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTC	
	IDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPA	AGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAG	
	ADLDDFSKQLQQSMSSADSTQAGGSLGGGGSGIVGIVAGLA	AGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCA	
	VLAVVVIGAVVATVMCRRKSSGGKGGSYSQAASSDSAQGS	CTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAAC	
	DVSLTA** **(SEQ ID NO: RS C2p1full)**	AGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGG	
		CCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTT	
		AGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAA	
		GAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAA	
		TGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATGATGC	
		CAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTA	
		CGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACTTC	
		TTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAA	
		CAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGATT	
		GGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGT	
		AAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCA	
		CTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAA	
		TTGAGTACAGACACTGGTGTTGAACATGTTAC	
		CTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCC	
		TGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACG	

[1949]


GTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAA
CCAATTTATGATGAACCGACGACTACTAG
CGTGCCTTTGGGGGGAAGTGGAGGAGGGGGA
TCTGGAGGGTATCATTTCTTTCACACAACTGAT
CCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATT
ATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTT
ATCATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGA
TACCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTAGC
AGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAA
TTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTGAAGCGCC
GTTATTTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTA
TTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTAC
AAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTA
CGCCCGAATGGCGGCCCCAAAAGAAATTATCT
TCTTAGAGGGAGAAACACTTTTTGGTGATGAC
ACTGTGATAGAAGTGGCCATTATTTTGGCATC
TTTTTCTGCTTCCACACGAAGAATGGCCATGG
TAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGTCCCT
CATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAA
GGTTCTTCTTAAGACTATTCAACCAAGGGTTG
AAAAGTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTT
AAATTGTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCT
TGCCGAATACTACATCTTCTTTGCATCATTTTA
TTATAAACGTAATGGTGGGGGAAGTGGAGGA
GGGGGATCTGGAGGGGACCCCAAAATCAGCG
AAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCT
CAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGA
ACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGG
CCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTG
GTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAG
ACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCA
ATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAAT
TGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTC
GTGGTGGTGACGGTAAAAGGGGGGAAGTGGAG

[1950]


GAGGGGGATCTGGAGGGTCTGATAATGGACC
CCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGT
TTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAAC
CAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAA
AACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAAT
ACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACAT
GGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACA
AGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAG
ATGACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACC
AGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGA
AAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTAC
CTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTA
TGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTG
CAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGA
TCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATG
CTGCAATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACA
ACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGA
GCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCC
TCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTC
AACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTG
CTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCT
CTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCA
GCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAAC
AACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCT
GCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAA
ACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACAC
AAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACC
CAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCA
GACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCA
AATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGT
TCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTC
ACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGG
TGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATT
TCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCAT

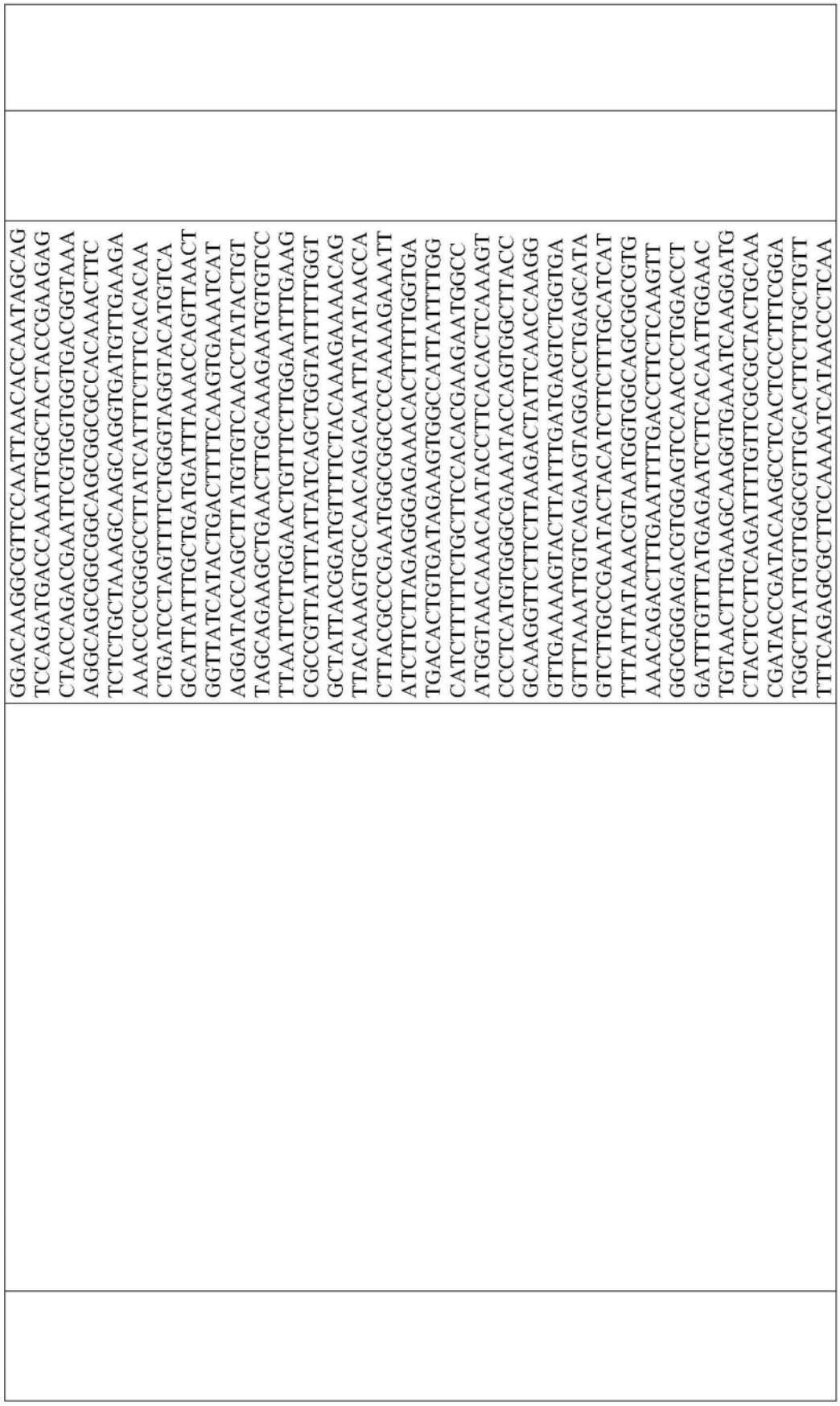
[1951]

		ATTGACGCATACAAAACATTCCCACCAACAGA GCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGAT GAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGA AACAGCAAACTGTGACTCTTCTTCCTGCTGCA GATTTGGATGATTTCTCCAAACAATTGCAACA ATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCG GAGGGAGCCTGGGTGGGGGCGGCAGTGGGAT CGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGG CCGTGGTGGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACC GTGATGTGCAGACGGAAGTCCAGCGGAGGCA AGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCAGCTCT GATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGAC AGCCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C2n1)**		
RS C3 2A 接头	**命名区段** SP1-起始 GSS-核衣壳磷蛋白-1 GSG T2A-ORF9b 蛋白-2 GSG P2A-Orf1ab GSS-3 GSG F2A-ORF3a 蛋白-4 GSG E2A-膜糖蛋白-末端 GSS-MITD			
RS C3 2A 接头	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGSGGSDNG PQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLP NNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYY RRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANK DGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLP KGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARM AGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKK SAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQ ELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTW LTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKD KKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQS MSSADSTQAGSGGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPDPKISEMH PALRLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVGPKVYPIILRLGS PLSLNMARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLATTEELPDEF VVVTVKGSGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPYHFFHTTDPS FLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAE AELAKNVSLILGTVSWNLKRRYLLSAGIFGAITDVFYKENS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCT GCTGCTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGA CATGGGCCGGAAGCGGCGGATCGGGGGGGGG CGGCTCGGGAGGATCTGATAATGGACCCCAAA ATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGT GGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAA TGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAA CGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGC GTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCA AGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGC GTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGA CCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGAC GAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGAT CTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGG AACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTG CTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACT GAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACA	1429	4287

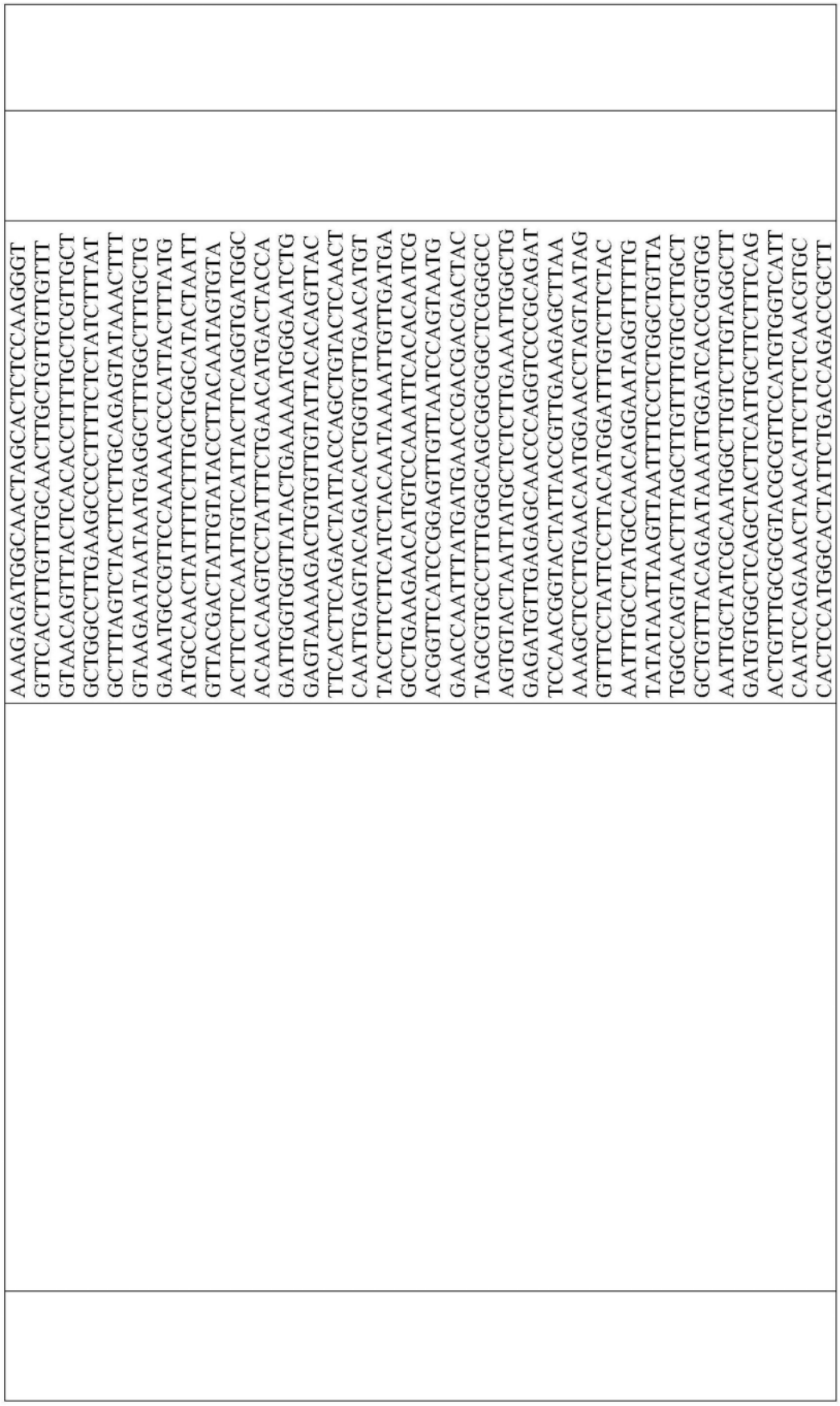
[1952]

YKVPTDNYITTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILA	TTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCA		
SFSASTRRMAMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQP	ATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATT		
RVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFYYKRNGGS	GCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGA		
GVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPDLFMRIFTIGTVTLKQGEI	GGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCTCATC		
KDATPSDFVRATATIPIQASLPFGWLIVGVALLAVFQSASKII	ACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTC		
TLKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEA	CAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGA		
PFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDAN	ATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGC		
YFLCWHTNCYDYCIPYNSVTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIG	TTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTG		
GYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEH	AGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACA		
VTFFIYNKIVDEPEEHVQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTTT	ACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTG		
TSVPLGSGGSGQCTNYALLKLAGDVESNPGPADSNGTITVE	CTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGT		
ELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFL	ACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGC		
WLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLS	TTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAG		
YFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESE	GAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA		
LVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYY	AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTG		
KLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALL	CACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCG		
VQGGSLGGGGSGIVGIVAGLAVLAVVVIGAVVATVMCRRK	GAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCT		
SSGGKGGSYSQAASSDSAQGSDVSLTA** **(SEQ ID NO: RS C3p1full)**	TCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCAT		
	CAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAG		
	ATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGAC		
	GCATACAAAACATTCCCACCAACAGAGCCTAA		
	AAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACT		
	CAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGC		
	AAACTGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGG		
	ATGATTTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATG		
	AGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCGGCAGCGG		
	CGGCTCCGGCGAGGGCAGGGAAGTCTTCTAA		
	CATGCGGGGACGTGGAGGAAAATCCCGGCCC		
	AGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCAT		
	TACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCA		
	GTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCG		
	ATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCA		
	ATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTC		
	AACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGA		

[1953]


GGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAG
TCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAGAG
CTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAA
AGGCAGCGCGGCGCAGCGCGCCACAAACTTC
TCTCTGCTAAAGCAAGCAGGTGATGTTGAAGA
AAACCCCGGGCCTTATCATTTCTTTCACACAA
CTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCA
GCATTATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACT
GGTTATCATACTGACTTTTCAAGTGAAATCAT
AGGATACCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGT
TAGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCC
TTAATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTGAAG
CGCCGTTATTTATTATCAGCTGGTATTTTTGGT
GCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAG
TTACAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCA
CTTACGCCCGAATGGCGGCCCCAAAAGAAATT
ATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTTTTGGTGA
TGACACTGTGATAGAAGTGGCCATTATTTTGG
CATCTTTTTCTGCTTCCCACACGAAGAATGGCC
ATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGT
CCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACC
GCAAGGTTCTTCTTAAGACTATTCAACCAAGG
GTTGAAAAGTACTTATTTGATGAGTCTGGTGA
GTTTAAATTGTCAGAAGTAGGACCTGAGCATA
GTCTTGCCGAATACTACATCTTCTTTGCATCAT
TTTATTATAAACGTAATGGTGGCAGCGGCGTG
AAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCTCAAGTT
GGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCTGGACCT
GATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAC
TGTAACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATG
CTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAA
CGATACCGATACAAGCCTCACTCCCCTTTCGGA
TGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTCTTGCTGTT
TTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAA

[1954]


AAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGT
GTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTT
GTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCT
GCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTAT
GCTTTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTT
GTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTG
GAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATG
ATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATT
GTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTA
ACTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGC
ACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCA
GATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTG
GAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTAC
TTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACT
CAATTGAGTACAGACACTGGTGTTGAACATGT
TACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGA
GCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCG
ACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATG
GAACCAATTTATGATGAACCGACGACTAC
TAGCGTGCCTTTGGGCAGCGGCGGCTCGGGCC
AGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAAATTGGCTG
GAGATGTTGAGAGCAACCCAGGTCCCGCAGAT
TCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAA
AAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAG
GTTTCCTATTCCTTACATGGATTTGTCTTCTAC
AATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTG
TATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTA
TGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCT
GCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTGG
AATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTT
GATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAG
ACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGGTCATT
CAATCCAGAAACTAACATTCTTCTCAACGTGC
CACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTT

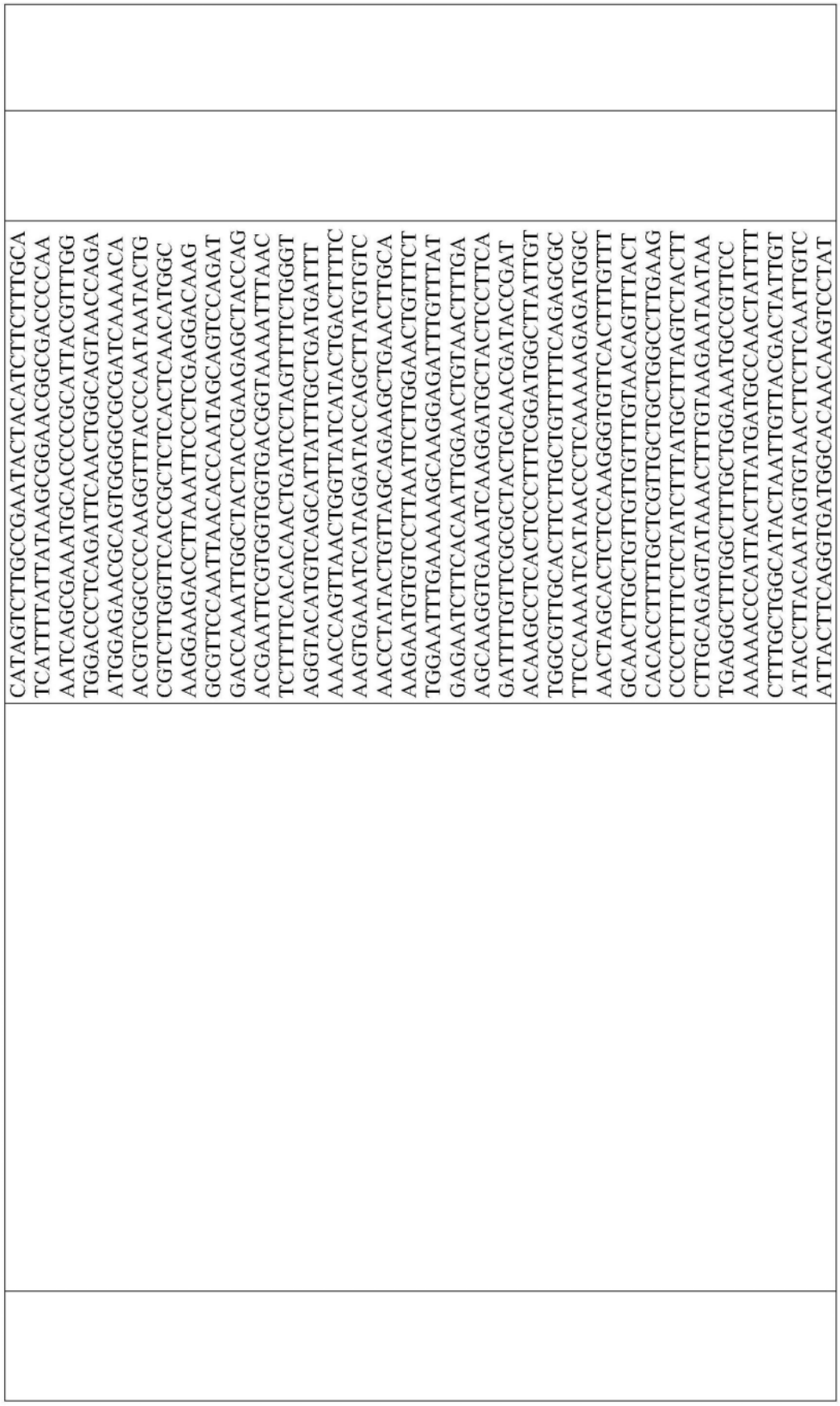
[1955]

		CTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGTGAT CCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACC ATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCT AAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCT TTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCAGCGTG TAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGT CGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAAACAC AGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTT TGCTTGTACAGGGAGGGACGCTGGGGTGGGGG CGGCAGTGGGATCGTGGGAATTGTGTGGCAGGA CTGGCAGTGCTGGCCGTGGTGGTGATCGGAGC CGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGAAGT CCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCA GGCCGCCAGCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCG ACGTGTCACTGACAGCCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C3n1)**		
作为接头的 RS C4 ORF1ab	**命名区段** SP1-起始 GSS-核衣壳磷蛋白-Orf1ab 接头 1-ORF9b 蛋白-Orf1ab 接头 2-ORF3a 蛋白-Orf1ab 接头 3-膜糖蛋白-末端 GSS-MITD			
作为接头的 ORF1ab	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGSGGSDNG PQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLP NNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYY RRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANK DGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLP KGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARM AGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKK SAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQ ELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTW LTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKD KKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQS MSSADSTQAFRACMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLK TIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFYYKR NGDPKISEMHPALRLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVGP	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCT GCTGCTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGA CATGGGCCCGGAAGCGGAGGGAGTGGTGGCGG GGGATCTGGAGGTTCTGATAATGGACCCCCAAA ATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGT GGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAA TGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAA CGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGC GTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCA AGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGC GTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGA CCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGAC GAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGAT CTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGG	1337	4011

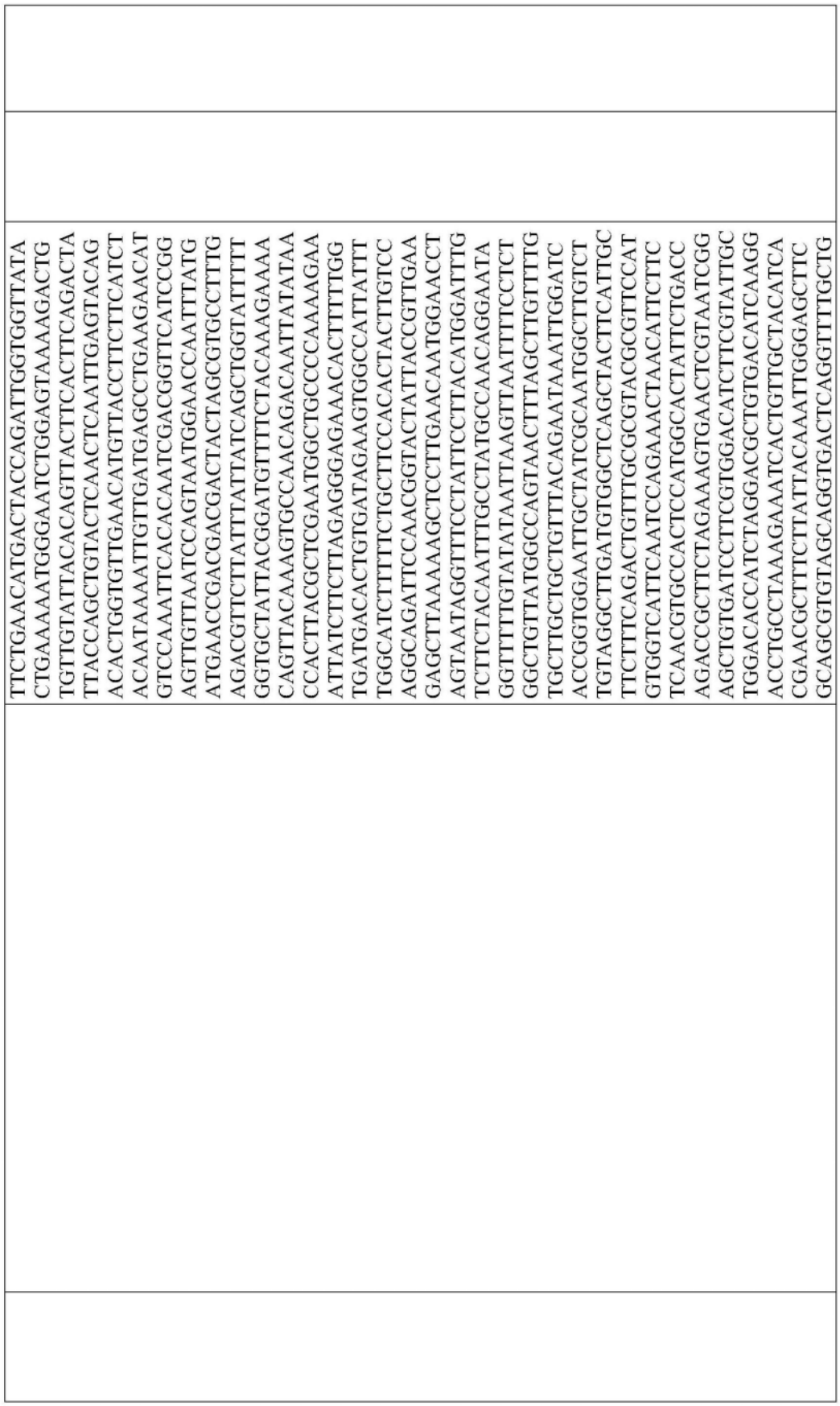
[1956]

	KVYPIILRLGSPLSLNMARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKL	AACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTG	
	ATTEELPDEFVVVTVKFNSFHTTDPSFLGRYMSALFADDLN	CTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACT	
	QLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVS	GAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACA	
	WNLKKQGDLFMRIFTIGTVTLKQGEIKDATPSDFVRATATIP	TTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCA	
	IQASLPFGWLIVGVALLAVFQSASKIITLKKRWQLALSKGVH	ATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATT	
	FVCNLLLLFVTVYSHLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSINF	GCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGA	
	VRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYDYCIPY	GGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCTCATC	
	NSVTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVV	ACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTC	
	LHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFIYNKIVDEPEEHV	CAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGA	
	QIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTTTTSVPLRRSYLLSAGIFG	ATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGC	
	AITDVFYKENSYKVPTDNYITTYARMAAPKEIIFLEGETLFG	TTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTG	
	DDTVIEVAIILASFSASTLLVQADSNGTITVEELKKLLEQWN	AGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACA	
	LVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLAC	ACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTG	
	FVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFAR	CTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGT	
	TRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGH	ACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGC	
	LRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAG	TTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAG	
	DSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQGGSLGGGG	GAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA	
	SGIVGIVAGLAVLAVVVIGAVVATVMCRRKSSGGKGGSYS	AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTG	
	QAASSDSAQGSDVSLTA** **(SEQ ID NO: RS C4p1full)**	CACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCG	
		GAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCT	
		TCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCAT	
		CAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAG	
		ATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGAC	
		GCATACAAAACATTCCCACCAACAGAGCCTAA	
		AAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACT	
		CAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGC	
		AAACTGTGACTCTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGG	
		ATGATTTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATG	
		AGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTTTCGGGC	
		CTGCATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCA	
		AAGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCT	
		TACCGCAAGGTTCTTCTTAAGACTATTCAACC	
		AAGGGTTGAAAAGTACTTATTTGATGAGTCTG	
		GTGAGTTTAAATTGTCAGAAGTAGGACCTGAG	

[1957]


CATAGTCTTGCCGAAATACTACATCTTCTTTGCA
TCATTTTATTATAAGCGGAACGGCGACCCCAA
AATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGG
TGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGA
ATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACA
ACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTG
CGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGC
AAGGAAGACCTTAAATTCCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGAT
GACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAG
ACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATTTAAC
TCTTTTCACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGT
AGGTACATGTCAGCATTATTTGCTGATGATTT
AAACCAGTTAACTGGTTATCATACTGACTTTTC
AAGTGAAATCATAGGATACCAGCTTATGTGTC
AACCTATACTGTTAGCAGAAGCTGAACTTGCA
AAGAATGTGTCCTTAATTCTTGGAACTGTTTCT
TGGAATTTGAAAAAGCAAGGAGATTTGTTTAT
GAGAATCTTCACAATTGGAACTGTAACTTTGA
AGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCA
GATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGAT
ACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGT
TGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCAGAGCGC
TTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGC
AACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTT
GCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAACAGTTTACT
CACACCTTTTGCTCGTTGCTGGCCTTGAAG
CCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTT
CTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAA
TGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCC
AAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTT
CTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGT
ATACCTTACAATAGTGTAACTTCTTCAATTGTC
ATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTAT

[1958]


TTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATA
CTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTG
TGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTA
TTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAG
ACACTGGTGTTGAACATGTTACCTTCTTCATCT
ACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGAACAT
GTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGG
AGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATG
ATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTG
AGACGTTCTTATTTATTATCAGCTGGTATTTTT
GGTGCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAA
CAGTTACAAAGTGCCAACAGACAATTATATAA
CCACTTACGCTCGAATGGCTGCCCCAAAAGAA
ATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTTTTGG
TGATGACACTGTGATAGAAGTGGCCATTATTT
TGGCATCTTTTTCTGCTTCCACACTACTTGTCC
AGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAA
GAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCT
AGTAATAGGTTTCCTATTCCTTACATGGATTTG
TCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATA
GGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCT
GGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTG
TGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATC
ACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCT
TGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGC
TTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCAT
GTGGTCATTCAATCCAGAAACTAACATTCTTC
TCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACC
AGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAATCGG
AGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGC
TGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGG
ACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCA
CGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTC
GCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTG

[1959]

		CATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAA	
		TTAAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAA	
		TATTGCTTTGCTTGTACAGGGTGGCTCGTTAGG	
		TGGCGGAGGGTCAGGCATCGTGGGAATTGTGG	
		CAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGTGGTGATC	
		GGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACG	
		GAAGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTAC	
		AGCCAGGCCGCCAGCTCTGATAGCGCCCAGGG	
		CAGCGACGTGTCACTGACAGCCTAGTAA **(SEQ**	
		ID NO: RS C4n1)	

表 12. 串序列组 2

名称	AA 序列	DNA 序列	AA 长度	DNA 长度
RS C5	命名区段：SP1-起始 GSS-不含 Orf9b 的 N-Orf1ab 2300-膜糖蛋白-末端 GSS-MITD			
RS C5 2300	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGSGGK	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTG		
	DLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIWVATEGAL	CTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCC		
	NTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEGSR	GGAAGCGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGG		
	GGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGG	CAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTA		
	DAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSA	GGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCT		
	AEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGD	AACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGA		
	QELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTP	GCCTTGAATACACCAAAAGATCACATTGGCACCCGC		
	SGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFP	AATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACTTC		
	PTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLD	CTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAG		
	DFSKQLQQSMSSADSTQAFRACMVTNNTFTLKVPHVG	AAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTT		
	EIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHS	CCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAA		
	LAEYYIFFASFYYKRCFHTTDPSFLGRYMSALFADDLN	CTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGAA		
	QLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILG	TGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCT		
	TVSWNLKKRYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYI	GCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAAT		
	TTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSAST	GTCTGGTAAAGGCCAACAACAAGGCCAAACTGT		
	RRSGADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLL	CACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCC	859	2577

[1960]

	QFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRI NWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWS FNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIA GHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGD SGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQGGSLGG GGSGIVGIVAGLAVLAVVVIGAVVATVMCRRKSSGGK GGSYSQAASSDSAQGSDVSLTA **(SEQ ID NO: RS C5p1full)**	TCGGCAAAAAACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGT AACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAAC CCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACA AGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACA ATTTGCCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCG CGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGG TTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAA GATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATA AGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCACCAACAG AGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAA ACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCA AACTGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGAT TTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCT GACTCAACTCAGGCCTTCCGCGCGTGCATGGTAACA AACAATACCTTCACACTCAAAGTCCCTCATGTGGGC GAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTAAG ACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGTACTTATTTGAT GAGTCTGGTGAGTTTAAATTGTCAGAAGTAGGACCT GAGCATAGTCTTGCCGAATACTACATCTTCTTTGCAT CATTTTATTATAAAAGATGTTTTTCACACAACTGATCC TAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTATTTGCT GATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATCATACTGACT TTTCAAGTGAAATCATAGGATACCAGCTTATGTGTCA ACCTATACTGTTAGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAA TGTGTCCTTAATTCTTGGAACTGTTTCTTGGAATTTG AAAAAGCGTTATTTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTG CTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACA AAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTACGCCC GAATGGCTGCCCCAAAAGAAATTATCTCTTCTAGAGG GAGAAACACTTTTTGGTGATGACACTGTGATAGAAG TGGCCATTATTTTGGCATCTCTTTTTCTGCTTCCACAAG GAGGTCTGGAGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGT TGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCT AGTAATAGGTTTCCTATTCCTTACATGGATTTGTCTT	

[1961]

	CTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGT ATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTATGGCC AGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTAC AGAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCA AT GGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTC ATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCA TGTGGTCATTCAATCCAGAAACTAACATTCTTCTCAA CGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTT CTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTT CGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGAC GCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTG TTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGG AGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCT GCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTA AACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCT TTGCTTGTACAGGGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTT CGGGAATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGC TGGCCGTGGTGGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCG TGATGTGCAGACGGAAGTCCAGCGGAGGCAAGGGC GGCAGCTACAGCCAGGCCGCCAGCTCTGATAGCGCC CAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C5n1)**		
RS C6 1200	命名区段：SP1-起始 GSS-N 99-Orflab 接头 1 1200-N 201-Orflab 接头 2 1200-M 201-Orflab 接头 3 1200-M 99-末端 GSS-MITD			
RS C6 1200	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGGSGGR MAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQMRA CMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYL FDESGEFKLSEVGPEHSLAEYKMCGYKHWPQIAQFAPS ASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFK DQVILLNKHIDAYKTFPARCATTDPSFLGRYMSALFAD DLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSL ILGTVSWNLKKQGFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVT LACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIAS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTG CTGTCTGGCGCCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCC GGAAGCGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGG CAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGC TTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGC AAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAAATGAGAGC GTGCATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGT CCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAA GGTTCTCTTCTTAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAA	507	1521

[1962]

	FRLFYRSYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYITTY ARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVSMFNLGRCDIKDL PKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGGSLGGGGSGIVGI VAGLAVLAVVVIGAVVATVMCRRKSSGGKGGSYSQA ASSDSAQGSDVSLTA **(SEQ ID NO: RS C6p1full)**	GTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGTCA GAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACAAA ATGTGCGGATACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAA TTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGC GCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGT TGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAG ATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAA GCATATTGACGCATACAAAACATTCCCAGCTCGGTG TGCAACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATG TCAGCATTATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTG GTTATCATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATA CCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTAGCAGAAGCT GAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAATTCTTGGAACTG TTTCTTGGAATTTGAAAAAACAAGGTTTTGCCTATGC CAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATT TTCCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTT TTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCAC CGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGC TTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGAC TGTTTTACCGCTCCTATTTATTATCAGCTGGTATTTTT GGTGCTATTACGGATGTTTTTCTACAAAGAAAACAGT TACAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC GCTCGGATGGCTGCCCCAAAAGAAATTATCTCTTA GAGGGAGAAACACTTTTTGGTGATGACACTGTGATA GAAGTGTCTATGTTTAACCTAGGACGCTGTGACATC AAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCA CGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCAGC GTGTAGCAGGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGG GAATCGTGGGAAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGG CCGTGGTGGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGA TGTGCAGACGGAAGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGC AGCTACAGCCAGGCCGCCAGCTCTGATAGCGCCCAG GGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C6n1)**	

[1963]

RS C7 1500 M 块	命名区段：SP1-起始 GSS-N 501-Orf1ab 接头 1 1500-M 201-Orf1ab 接头 2 1500-M 99-Orf1ab 接头 3 1500-末端 GSS-MITD		
RS C7 1500 M 块	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGGSGGS PARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQ GQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGP EQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFG MSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLN KHIDAYKTFPPTEPKKDKFKAAMVTNNTFTLKVPHVG EIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHS LAEYYIFFASFYYKRNGFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLW PVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSY FIASFRLFYNSFHTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGY HTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWN LKKNGLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVA YRSYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYITTYARM AAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSASTRRGGG SLGGGGSGIVGIVAGLAVLAVVVIGAVVATVMCRRKS SGGKGGSYSQAASSDSAQGSDVSLTA **(SEQ ID NO: RS C7p1full)**	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTG CTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCC GGAAGCGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGG CTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGC TGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAG CTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAA CAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAG GCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACT AAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGT GGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAG GAACTAATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGG CCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGT TCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACAC CTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCA AATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAG TCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAA CATTCCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAATTCA AAGCCGCAATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCA AAGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACC GCAAGGTTCTTCTTAAGACTATTCAACCAAGGGTTG AAAAGTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATT GTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATA CTACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATAAGAGGAAT GGTTTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATA TAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTATGGCCAGT AACTTTAGCTTGTTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGA ATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATG GCTTGTCTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCA TTGCTTCTTTCAGACTGTTTTTACAATTCTTTCCACACA ACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCAT TATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATCA	595

[1964]

		TACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACCAGCTT ATGTGTCAACCTATACTGTTAGCAGAAGCTGAACTT GCAAAGAATGTGTCCTTAATTCTTGGAACTGTTTCTT GGAATTTGAAGAAAAACGGACTAGGACGCTGTGACA TCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACAT CACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCA GCGTGTAGCATACCGATCCTACTTATTATCAGCTGGT ATTTTTGGTGCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAA ACAGTTACAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCA CTTACGCTCGGATGGCGGCCCCAAAAGAAATTATCT TCTTAGAGGGAGAAACACTTTTTGGTGATGACACTG TGATAGAAGTGGCCATTATTTTGGCATCTCTTTTCTGC TTCCACAAGGCGACGGGGTGGTGGTTCTCTTGGCGG AGGGGGTTCGGGAATCGTGTGGGAATTGTGGCAGGACT GGCAGTGCTGGCCGTGGTGGTGATCGGAGCCGTGGT GGCTACCGTGATGTGCAGACGGAAGTCCAGCGGAGG CAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCAGCTCTGA TAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCTA GTAA **(SEQ ID NO: RS C7n1)**		
RS C8 1500 M 表位	命名区段：SP1-起始 GSS-N 501-Orf1ab 1500 M 表位-末端 GSS-MITD			
RS C8 1500 M 表位	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGSGGSGGGGSGGS PARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQ GQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGP EQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFG MSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLN KHIDAYKTFPPTEPKKDKFRACMVTNNTFTLKVPHVG EIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHS LAEYYIFFASFYYKRCFHTTDPSFLGRYMSALFADDLN QLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILG TVSWNLKKRYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYI TTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSAST RRRGKLLEQWNLVIGFNRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTL	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTG CTGTCTGGCGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCC GGAAGCGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGCAGTGGCGG CTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGC TGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAG CTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAA CAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAG GCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACT AAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGT GGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAG GAACTAATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGG CCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGT	588	1764

[1965]

	ACFVLAAVYSELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRTVATSR TLSYYKLGASQRVKRYSGLMWLSYFARYAGGSLGGG GSGIVGIVAGLAVLAVVVIGAVVATVMCRRKSSGGKG GSYSQAASSDSAQGSDVSLTA **(SEQ ID NO: RS** **C8p1full)**	TCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACAC CTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCA AATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAG TCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAA CATTCCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAATTTC GTGCGTGCATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCA AAGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACC GCAAGGTTCTTCTTAAGACTATTCAACCAAGGGTTG AAAAGTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATT GTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATA CTACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATAAGCGCTGTT TTCACACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACAT GTCAGCATTATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACT GGTTATCATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGAT ACCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTAGCAGAAG CTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAATTCTTGGAAC TGTTTCTTGGAATTTTGAAAAAACGTTACTTATTATCA GCTGGTATTTTTGGTGCTATTACGGATGTTTTCTACA AAGAAAACAGTTACAAAGTGCCAACAGACAATTATA TAACCACTTACGCGCGAATGGCAGCCCCAAAGAAA TTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTTTTGGTGATGA CACTGTGATAGAAGTGGCCATTATTTTGGCATCTTTT TCTGCTTCCACACGCAGGCGCGGAAAGCTCCTTGAA CAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCAACAGGAATAGG TTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTT ATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCT GTTTACAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTC GTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGAC GCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAA ATTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAAAACGCTACAGTGG CTTGATGTGGCTCAGCTACTTCGCGCGTTATGCCGGT GGTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGAATCGTGGGA ATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGTGGTG ATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGG	

[1966]

	AAGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCA GGCCGCCAGCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACGT GTCACTGACAGCCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C8n1)**		

表 15. 经修饰的串序列组 2

构建体名称	名称	氨基酸序列	核苷酸序列
RS-C5	dEarI-hAg		ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC
RS-C5	Kozak		GCCACC
RS-C5	SEC	MFVFLVLLPLVSSQCVNLT	ATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTAGTCTCTTCTC AGTGTGTCAATTTGACA
RS-C5	RS-C5	GGSGGGGSGGKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPY GANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAA IVLQLPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSR NSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLL DRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASK KPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGD QELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGM EVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNK HIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKK QQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQAFR ACMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQP RVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFY YKRCFHTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHT DFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVS WNLKKRYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDN YITTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILA SFSASTRRSGADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIG FLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPV TLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWL SYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTI LTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKD	GGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCAAAGATC TGAGCCCAAGATGGTACTTTTACTACCTGGGAACAGGA CCTGAAGCTGGACTGCCTTATGGAGCAAATAAAGATGG AATCATCTGGGTGGCAACAGAAGGAGCACTGAATACAC CAAAAGATCACATTGGAACCAGAAATCCAGCAAATAAT GCAGCAATCGTGCTGCAGCTGCCACAGGGAACACACT GCCAAAAGGATTTTACGCAGAAGGAAGCAGAGGAGGA AGCCAGGCAAGCAGCAGAAGCAGCAGAAGCAGAA ATAGCAGCAGAAATAGCACACCTGGAAGCAGCAGAGG AACAAGCCCTGCAAGAATGGCAGGAAATGGAGGAGAT GCAGCACTGGCACTGCTGCTGGATAGACTGAATCA GCTGGAAAGCAAAATGAGCGGAAAAGGACAGCAGCAG CAGGGACAGACAGTGACAAAGAAAAGCGCTGCTGAAG CTTCCAAGAAACCAAGACAGAAAAGAACAGCAACAAA AGCATACAATGTGACACAGGCATTTGGAAGGAGAGGA CCTGAACAGACCCAGGGAAATTTTGGAGATCAGGAACT GATCAGACAGGGAACCGATTACAAACACTGGCCTCAGA TTGCTCAGTTTGCTCCTTCTGCTTCTGCTTTCTTTGGAAT GTCCAGAATTGGAATGGAAGTGACACCTTCTGGAACAT GGCTGACATACACAGGAGCAATCAAACTGGATGATAA AGATCCAAATTTTAAAGATCAGGTGATTCTGCTGAATA

[1967]

		AACACATTGATGCTTACAAAACATTTCCACCAACAGAA
		CCAAAGAAAGATAAAAAGAAGAAAGCTGATGAAACAC
		AGGCTCTGCCTCAGAGACAGAAGAAACAGCAGACAGT
		GACACTGCTGCCTGCTGATCTGGATGATTTTTCCAA
		ACAGCTGCAGCAGTCCATGTCCTCCGCTGATTCCACAC
		AGGCTTTTAGAGCTTGCATGGTGACAAACAACACATTT
		ACACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGC
		TTACAGAAAAAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAG
		TGGAAAAATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAA
		CTTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATAC
		TACATTTCTTTGCTTCTTTTTACTATATAAAAGATGTTTTC
		ACACAACTGATCCATCTTTTCTGGGAAGATACATGTCTG
		CTCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTAACAGGATATC
		ACACAGATTTTTCTTCTGAAATCATTGGATACCAGTTGA
		TGTGTCAACCAATTTTGTTGGCTGAAGCTGAATTGGCA
		AAAAACGTGTCTTTGATTCTTGGAACAGTTTCTTGGAAT
		CTTAAAAAGAGATACTTATTATCTGCTGGAATTTTTGGA
		GCTATCACAGATGTGTTTTACAAAGAAAACTCATACAA
		AGTGCCAACAGACAATTACATAACAACATACGCCAGAA
		TGGCTGCTCCAAAAGAAATCATCTTCCTTGAAGGAGAA
		ACACTTTTTGGAGATGATACAGTGATTGAAGTGGCAAT
		TATTCTGGCATCTTTTTCTGCATCCACAAGAAGATCTGG
		AGCTGATTCCAATGGAACAATTACAGTGGAAGAACTGA
		AAAAGCTGCTGGAACAGTGGAATCTGGTGATTGGATTT
		CTGTTTCTGACATGGATTTGTCTGCTGCAGTTTGCTTAC
		GCTAATAGAAATAGATTTCTGTACATTATTAAACTGATT
		TTTCTGTGGCTGCTGTGGCCTGTGACACTGGCTTGCTTT
		GTGCTGGCTGCTGTGTACAGAATTAATTGGATTACAGG
		AGGAATTGCAATTGCAATGGCATGCCTGGTGGGACTGA
		TGTGGCTGTCTTACTTTATTGCTTCTTTTAGACTGTTTGC
		AAGAACAAGATCTATGTGGTCTTTTAATCCTGAAACAA
		ATATTCTGCTGAAATGTGCCTCTGCACGGAACAATTCTGA
		CAAGACCTCTGCTGGAATCTGAACTGGTGATTGGAGCT
		GTGATTCTGAGAGGACACCTGAGAATTGCTGGACACCA
LPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAAYS RYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQGGSGGGGS GG **(SEQ ID NO: RS C5p2)**		

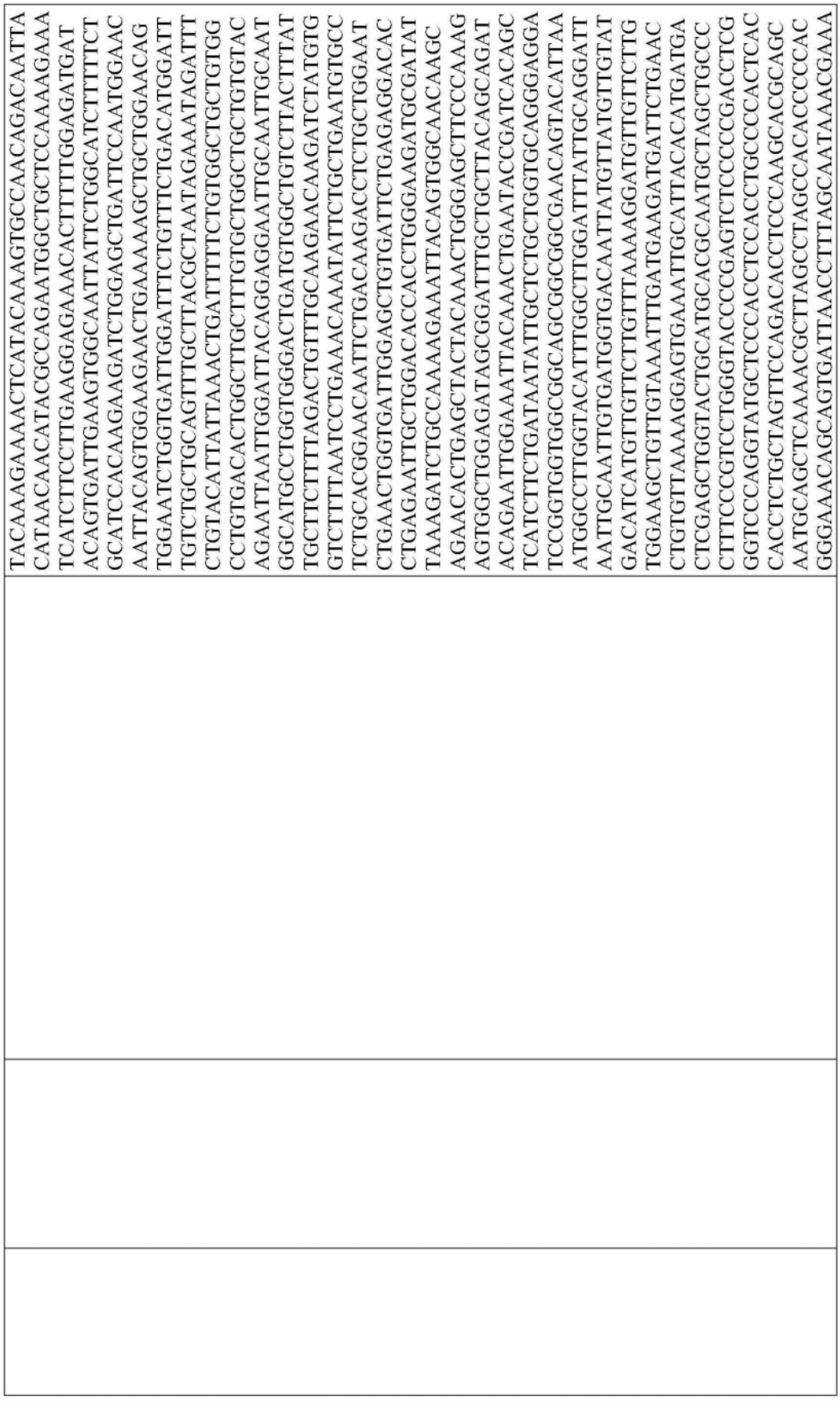
[1968]

			CCTGGGAAGATGCGATATTAAAGATCTGCCAAAAGAAA TTACAGTGGCAACAAGCAGAACACTGAGCTACTACAAA CTGGGAGCTTCCCAAAGAGTGGCTGGAGATAGCGGATT TGCTGCTTACAGCAGATACAGAATTGGAAATTACAAAC TGAATACCGATCACAGCTCATCTTCTGATAATATTGCTC TGCTGGTGCAGGGAGGATCCGGTGGTGGCGGCAGCGGC GGC **(SEQ ID NO: RS C5n2)**
RS-C5	TM	EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT **	GAACAGTACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGG ATTTATTGCAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGACAAT TATGTTATGTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTTAAA AGGATGTTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGA AGATGATTCTGAACCTGTGTTAAAAGGAGTGAAATTGC ATTACACATGATGA
RS-C5			CTCGAG
RS-C5	F 元件		CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTCCC GTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCC AGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTC TGCTAGTTCCAGACACCTCC
RS-C5	I 元件		CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAG CCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAG CAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAG GGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC
RS-C5			CTGGAGCTAGC
RS-C5	PolyA		AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATAT GACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA
RS-C5	全序列	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTGGSGGGGSGGKDLS PRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIWVATEGA LNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFY AEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSP ARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQ QQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVT QAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQI	ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCA CCATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTAGTCTCTTCT CAGTGTGTCAATTTGACAGGCGGCTCTGGAGGAGGCGG CTCCGGAGGCAAAGATCTGAGCCCAAGATGGTACTTTT ACTACCTGGGAACAGGACCTGAAGCTGGACTGCCTTAT GGAGCAAATAAAGATGGAATCATCTGGGTGGCAACAG AAGGAGCACTGAATACACCAAAAGATCACATTGGAAC

[1969]

AQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIK		CAGAAATCCAGCAAATAATGCAGCAATCGTGCTGCAGC
LDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDK		TGCCACAGGGAACAACACTGCCAAAAGGATTTTACGCA
KKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFS		GAAGGAAGCAGAGGAGGAAGCCAGGCAAGCAGCAGA
KQLQQSMSSADSTQAFRACMVTNNTFTLKVPH		AGCAGCAGCAGAAGCAGAAATAGCAGCAGAAATAGCA
VGEIPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLS		CACCTGGAAGCAGCAGAGGAACAAGCCCTGCAAGAAT
EVGPEHSLAEYYIFFASFYYKRCFHTTDPSFLGR		GGCAGGAAATGGAGGAGATGCAGCACTGGCACTGCTG
YMSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPI		CTGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAAAGCAAAATGAG
LLAEAELAKNVSLILGTVSWNLKKRYLLSAGIFG		CGGAAAAGGACAGCAGCAGGGACAGACAGTGACA
AITDVFYKENSYKVPTDNYITTYARMAAPKEIIF		AAGAAAAGCGCTGCTGAAGCTTCCAAGAAACCAAGAC
LEGETLFGDDTVIEVAIILASFSASTRRSGADSNG		AGAAAAGAACAGCAACAAAAGCATACAATGTGACACA
TITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYA		GGCATTTGGAAGGAGAGGACCTGAACAGACCCAGGGA
NRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRIN		AATTTTGGAGATCAGGAACTGATCAGACAGGGAACCGA
WITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRS		TTACAAACACTGGCCTCAGATTGCTCAGTTTGCTCCTTC
MWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAV		TGCTTCTGCTTTCTTTGGAATGTCCAGAATTGGAATGGA
ILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSY		AGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACATACACAGGAG
YKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHS		CAATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAATTTTAAAGAT
SSSDNIALLVQGGSGGGGSGGEQYIKWPWYIWL		CAGGTGATTCTGCTGAATAAACACATTGATGCTTACAA
GFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGS		AACATTTCCACCAACAGAACCAAAGAAAGATAAAAAG
CCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT** **(SEQ ID NO: RS C5p2full)**		AAGAAAGCTGATGAAACACAGGCTCTGCCTCAGAGAC
		AGAAGAAACAGCAGACAGTGACACTGCTGCCTGCTGCT
		GATCTGGATGATTTTTCCAAACAGCTGCAGCAGTCCAT
		GTCCTCCGCTGATTCCACACAGGCTTTTAGAGCTTGCAT
		GGTGACAAACAACACATTTACACTGAAAGTGCCTCATG
		TGGGAGAAATTCCTGTGGCTTACAGAAAAGTGCTGCTG
		AAAACAATTCAACCAAGAGTGGAAAAATACCTGTTTGA
		TGAATCTGGAGAATTTAAACTTTCTGAAGTGGGACCTG
		AACACTCTCTTGCTGAATACTACATTTTCTTTGCTTCTTT
		TTACTATAAAAGATGTTTTCACACAACTGATCCATCTTT
		TCTGGGAAGATACATGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTT
		AAATCAGTTAACAGGATATCACACAGATTTTTCTTCTGA
		AATCATTGGATACCAGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTT
		GGCTGAAGCTGAATTGGCAAAAAACGTGTCTTTGATTC
		TTGGAACAGTTTCTTGGAATCTTAAAAAGAGATACTTA
		TTATCTGCTGGAATTTTTGGAGCTATCACAGATGTGTT

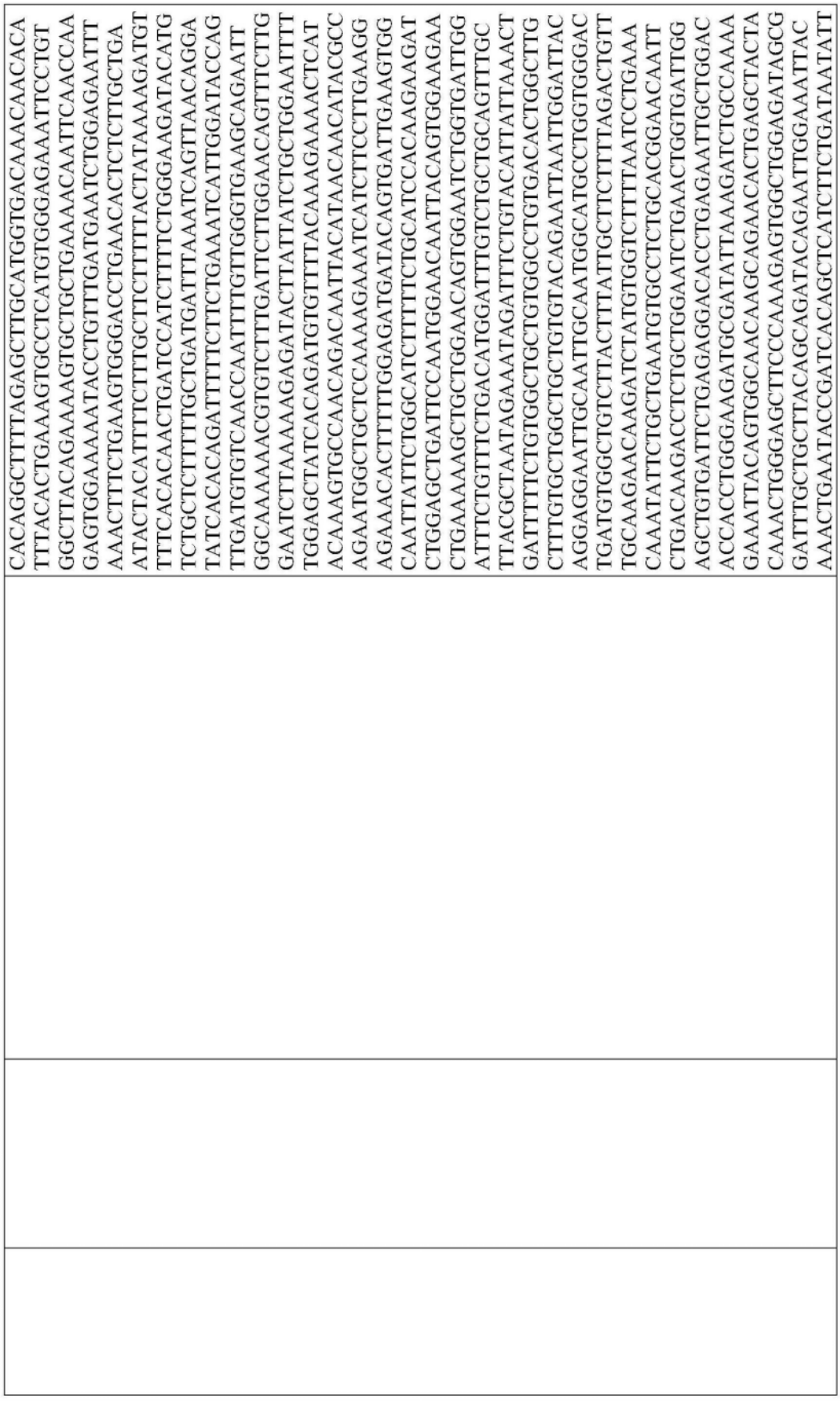
[1970]


TACAAAGAAAACTCATACAAAGTGCCAACAGACAATTA
CATAACAACATACGCCAGAATGGCTGCTCCAAAAGAAA
TCATCTTCCTTGAAGGAGAACACTTTTTGGAGATGAT
ACAGTGATTGAAGTGGCAATTATTCTGGCATCTTTTTCT
GCATCCACAAGAAGATCTGGAGCTGATTCCAATGGAAC
AATTACAGTGGAAGAACTGAAAAAGCTGCTGGAACAG
TGGAATCTGGTGATTGGATTTCTGTTTCTGACATGGATT
TGTCTGCTGCAGTTTGCTTACGCTAATAGAAATAGATTT
CTGTACATTATTAAACTGATTTTTCTGTGGCTGCTGTGG
CCTGTGACACTGGCTTGCTTTGTGCTGGCTGCTGTGTAC
AGAATTAATTGGATTACAGGAGGAATTGCAATTGCAAT
GGCATGCCTGGTGGGACTGATGTGGCTGTCTTACTTTAT
TGCTTCTTTTAGACTGTTTGCAAGAACAAGATCTATGTG
GTCTTTTAATCCTGAAACAAATATTCTGCTGAATGTGCC
TCTGCACGGAACAATTCTGACAAGACCTCCTGCTGGAAT
CTGAACTGGTGATTGGAGCTGTGATTCTGAGAGGACAC
CTGAGAATTGCTGGACACCACCTGGGAAGATGCGATAT
TAAAGATCTGCCAAAAGAAATTACAGTGGCAACAAGC
AGAACACTGAGCTACTACAAACTGGGAGCTTCCCAAAG
AGTGGCTGGAGATAGCGGATTTGCTGCTTACAGCAGAT
ACAGAATTGGAAATTACAAACTGAATACCGATCACAGC
TCATCTTCTGATAATATTGCTCTGCTGGTGCAGGGAGGA
TCCGGTGGTGGCGGCAGCGGCGGCGAACAGTACATTAA
ATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGGATTTATTGCAGGATT
AATTGCAATTGTGATGGTGACAATTATGTTATGTTGTAT
GACATCATGTTGTTCTTGTTTAAAAGGATGTTGTTCTTG
TGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGAAGATGATTCTGAAC
CTGTGTTAAAAGGAGTGAAATTGCATTACACATGATGA
CTCGAGCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCC
CTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCG
GGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCCACTCAC
CACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGC
AATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCAC
GGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAA

[1971]

GTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTT CGTGCCAGCCACACCCTGGAGCTAGCAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA **(SEQ ID NO: RS C5n2full)**	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCT GTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCCGGAA GCGGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCAAAGA TCTGAGCCCAAGATGGTACTTTTACTACCTGGGAACAG GACCTGAAGCTGGACTGCCTTATGGAGCAAATAAAGAT GGAATCATCTGGGTGGCAACAGAAGGAGCACTGAATA CACCAAAAGATCACATTGGAACCAGAAATCCAGCAAAT AATGCAGCAATCGTGCTGCAGCTGCCACAGGGAACAAC ACTGCCAAAAGGATTTTACGCAGAAGGAAGCAGAGGA GGAAGCCAGGCAAGCAGCAGAAGCAGCAGAAGCA GAAATAGCAGCAGAAATAGCACACCTGGAAGCAGCAG AGGAACAAGCCCTGCAAGAATGGCAGGAAATGGAGGA GATGCAGCACTGGCACTGCTGCTGCTGGATAGACTGAA TCAGCTGGAAAGCAAAATGAGCGGAAAAGGACAGCAG CAGCAGGGACAGACAGTGACAAAGAAAAGCGCTGCTG AAGCTTCCAAGAAACCAAGACAGAAAAGAACAGCAAC AAAAGCATACAATGTGACACAGGCATTTGGAAGGAGA GGACCTGAACAGACCCAGGGAAATTTTGGAGATCAGG AACTGATCAGACAGGGAACCGATTACAAACACTGGCCT CAGATTGCTCAGTTTGCTCCTTCTGCTTCTCTTTCTTTG GAATGTCCAGAATTGGAATGGAAGTGACACCTTCTGGA ACATGGCTGACATACACAGGAGCAATCAAACTGGATGA TAAAGATCCAAATTTTAAAGATCAGGTGATTCTGCTGA ATAAACACATTGATGCTTACAAAACATTTCCACCAACA GAACCAAAGAAAGATAAAAAGAAGAAAGCTGATGAAA CACAGGCTCTGCCTCAGAGACAGAAGAAACAGCAGAC AGTGACACTGCTGCCTGCTGCTGATCTGGATGATTTTTC CAAACAGCTGCAGCAGTCCATGTCCTCCGCTGATTCCA	

[1972]


CACAGGCTTTTAGAGCTTGCATGGTGACAAACAACACA
TTTACACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGT
GGCTTACAGAAAAAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAA
GAGTGGAAAAATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTT
AAACTTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGA
ATACTACATTTTCTTTGCTTCTTTTTACTATAAAAGATGT
TTTCACACAACTGATCCATCTTTTCTGGGAAGATACATG
TCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTAACAGGA
TATCACACAGATTTTTCTTCTGAAATCATTGGATACCAG
TTGATGTGTCAACCAATTTTGTTGGGTGAAGCAGAATT
GGCAAAAAACGTGTCTTTGATTCTTGGAACAGTTTCTTG
GAATCTTAAAAAGAGATACTTATTATCTGCTGGAATTTT
TGGAGCTATCACAGATGTGTTTTACAAAGAAAACTCAT
ACAAAGTGCCAACAGACAATTACATAACAACATACGCC
AGAATGGCTGCTCCAAAAGAAATCATCTTCCTTGAAGG
AGAAACACTTTTTGGAGATGATACAGTGATTGAAGTGG
CAATTATTCTGGCATCTTTTTCTGCATCCACAAGAAGAT
CTGGAGCTGATTCCAATGGAACAATTACAGTGGAAGAA
CTGAAAAAGCTGCTGGAACAGTGGAATCTGGTGATTGG
ATTTCTGTTTCTGACATGGATTTGTCTGCTGCAGTTTGC
TTACGCTAATAGAAATAGATTTCTGTACATTATTAAACT
GATTTTTCTGTGGCTGCTGTGTACAGAATTAATTGGATTAC
CTTTGTGCTGGCTGCTGTGTACAGAATTAATTGGATTAC
AGGAGGAATTGCAATTGCAATGGCATGCCTGGTGGGAC
TGATGTGGCTGTCTTACTTTATTGCTTCTTTTAGACTGTT
TGCAAGAACAAGATCTATGTGGTCTTTTTAATCCTGAAA
CAAATATTCTGCTGAATGTGCCTCTGCACGGAACAATT
CTGACAAGACCTCTGCTGGAATCTGAACTGGTGATTGG
AGCTGTGATTCTGAGAGGACACCTGAGAATTGCTGGAC
ACCACCTGGGAAGATGCGATATTAAAGATCTGCCAAAA
GAAATTACAGTGGCAACAAGCAGAACACTGAGCTACTA
CAAACTGGGAGCTTCCCAAAGAGTGGCTGGAGATAGCG
GATTTGCTGCTTACAGCAGATACAGAATTGGAAATTAC
AAACTGAATACCGATCACAGCTCATCTTCTGATAATATT

[1973]

			GCTCTGCTGGTGCAGGGTGGTTCTCTTGGCGGAGGGGG TTCGGGAATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGC TGGCCGTGGTGGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTG ATGTGCAGACGGAAGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCA GCTACAGCCAGGCCGCCAGCTCTGATAGCGCCCAGGGC AGCGACGTGTCACTGACAGCCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C5n3)**
RS-C6	dEarI-hAg		ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC
RS-C6	Kozak		GCCACC
RS-C6	SEC	MFVFLVLLPLVSSQCVNLT	ATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTAGTCTCTTCTC AGTGTGTCAATTTGACA
RS-C6	RS-C6	GGSGGGGSGGRMAGNGGDAALALLLLDRLNQL ESKMSGKGQQQMRACMVTNNTFTLKVPHVGEI PVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGP EHSLAEYKMCGYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSR IGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILL NKHIDAYKTFPARCATTDPSFLGRYMSALFADD LNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAK NVSLILGTVSWNLKKQGFAYANRNRFLYIIKLIF LWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMAC LVGLMWLSYFIASFRLFYRSYLLSAGIFGAITDVF YKENSYKVPTDNYITTYARMAAPKEIIFLEGETL FGDDTVIEVSMFNLGRCDIKDLPKEITVATSRTLS YYKLGASQRVAGGSGGGGSGG **(SEQ ID NO: RS C6p2)**	GGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCAGAATGG CTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGCTCTGCTGCTG CTGGATAGACTGAATCAGCTGGAATCAAAAATGTCTGG AAAAGGACAGCAACAGATGAGAGCTTGCATGGTGACA AACAACACATTTACACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGA AATTCCTGTGGCTTACAGAAAAGTGCTGCTGAAAACAA TTCAACCAAGAGTGGAAAAATACCTGTTTGATGAATCT GGAGAATTTAAACTTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTC TCTTGCTGAATACAAAATGTGCGGATACAAACACTGGC CTCAGATTGCTCAGTTTGCTCCTTCTGCTTCTGCTTTCTT TGGAATGAGCAGAATTGGAAATGGAAGTGACACCTTCTG GAACATGGCTGACATACACAGGAGCAATCAAACTGGAT GATAAAGATCCAAACTTTAAAGATCAGGTGATTCTGCT GAACAAACACATTGATGCTTACAAAACATTTCCTGCTA GATGTGCTACAACTGATCCTTCTTTTCTGGGAAGATACA TGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTAACAG GATATCACACAGATTTTTCTTCTGAAATCATTGGATACC AGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTTGGCTGAAGCTGAAT TGGCAAAAAACGTGTCTTTGATTCTTGAACAGTTTCTT GGAATCTTAAAAAACAAGGATTTTGCATACGCAAATAGA AATAGATTTCTGTACATTATTAAACTGATTTTTCTGTGG CTGCTGTGGCCTGTGACACTGGCTTGCTTTGTGCTGGCT GCTGTGTACAGAATAAATTGGATAACAGGAGGAATTGC

[1974]

			AATTGCAATGGCATGCTTGGTGGGATTGATGTGGTTGT CTTACTTTATTGCTTCTTTTAGACTGTTTTACAGATCCTA CTTATTATCTGCTGGAATTTTTGGAGCTATCACAGATGT GTTTTACAAAGAAAACTCATACAAAGTGCCAACAGACA ATTACATAACAACATACGCTAGAATGGCTGCTCCAAAA GAAATCATCTTCCTTGAAGGAGAAACACTTTTTGGAGA TGATACAGTGATTGAAGTGTCCATGTTTAATCTGGGAA GATGCGATATTAAAGATCTGCCAAAAGAAATTACAGTG GCAACAAGCAGAACACTGAGCTACTACAAACTGGGAG CAAGCCAGAGAGTGGCAGGAGGATCCGGTGGTGGCGG CAGCGGCGGC **(SEQ ID NO: RS C6n2)**
RS-C6	TM	EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT **	GAACAGTACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGG ATTTATTGCAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGACAAT TATGTTATGTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTTAAA AGGATGTTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGA AGATGATTCTGAACCTGTGTTAAAGGAGTGAAATTGC ATTACACATGATGA
RS-C6			CTCGAG
RS-C6	F 元件		CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCC GTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCC AGGTATGCTCCCCACCTCCACCTGCCCCCACTCACCACCTC TGCTAGTTCCAGACACCTCC
RS-C6	I 元件		CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAG CCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAG CAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAG GGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC
RS-C6			CTGGAGCTAGC
RS-C6	PolyA		AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATAT GACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA
RS-C6	全序列	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTGGSGGGGSGGRMA GNGGDAALALLLLLDRLNQLESKMSGKGQQQMR ACMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQP	ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAACCCGCCA CCATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTAGTCTCTTCT CAGTGTGTCAATTTGACAGGCGGCTCTGGAGGAGGCGG

[1975]

RVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYKMCGYK		CTCCGGAGGCAGAATGGCTGGAAATGGAGGAGATGCT
HWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLT		GCTCTGGCTCTGCTGCTGGATAGACTGAATCAGCT
YTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPAR		GGAATCAAAAATGTCTGGAAAAGGACAGCAACAGATG
CATTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHTDFSS		AGAGCTTGCATGGTGACAAACAACACACATTTACACTGAA
EIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVSWNL		AGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGCTTACAGAA
KKQGFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFV		AAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAGTGGAAAA
LAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASF		ATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAACTTTCTGA
RLFYRSYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDNYI		AGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATACAAAATGT
TTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVSMFNL		GCGGATACAAACACTGGCCTCAGATTGCTCAGTTTGCT
GRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGG		CCTTCTGCTTCTGCTTTCTTTGGAATGAGCAGAATTGGA
SGGGGSGGGEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTI		ATGGAAGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACATACAC
MLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVL		AGGAGCAATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAACTTTA
KGVKLHYT** **(SEQ ID NO: RS C6p2full)**		AAGATCAGGTGATTCTGCTGAACAAACACATTGATGCT
		TACAAAACATTTCCTGCTAGATGTGCTACAACTGATCCT
		TCTTTTCTGGGAAGATACATGTCTGCTCTTTTTGCTGAT
		GATTTAAATCAGTTAACAGGATATCACACAGATTTTTCT
		TCTGAAATCATTGGATACCAGTTGATGTGTCAACCAATT
		TTGTTGGCTGAAGCTGAATTGGCAAAAAACGTGTCTTT
		GATTCTTGGAACAGTTTCTTGGAATCTTAAAAAACAAG
		GATTTGCATACGCAAATAGAAATAGATTTCTGTACATT
		ATTAAACTGATTTTTCTGTGGCTGCTGTGGCCTGTGACA
		CTGGCTTGCTTTGTGCTGGCTGCTGTGTACAGAATAAAT
		TGGATAACAGGAGGAATTGCAATTGCAATGGCATGCTT
		GGTGGGATTGATGTGGTTGTCTTACTTTATTGCTTCTTTT
		AGACTGTTTTACAGATCCTACTTATTATCTGCTGGAATT
		TTTGGAGCTATCACAGATGTGTTTTACAAAGAAAACTC
		ATACAAAGTGCCAACAGACAATTACATAACAACATACG
		CTAGAATGGCTGCTCCAAAAGAAATCATCTTCCTTGAA
		GGAGAAACACTTTTTGGAGATGATACAGTGATTGAAGT
		GTCCATGTTTAATCTGGGAAGATGCGATATTAAAGATC
		TGCCAAAAGAAATTACAGTGGCAACAAGCAGAACACT
		GAGCTACTACAAACTGGGAGCAAGCCAGAGAGTGGCA
		GGAGGATCCGGTGGTGGCGGCAGCGGCGGCGAACAGT
		ACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGGATTTATTG

[1976]

CAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGACAATTATGTTAT GTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTTAAAAGGATGTT GTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGAAGATGATT CTGAACCTGTGTTAAAAGGAGTGAAATTGCATTACACA TGATGACTCGAGCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAG CTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCG ACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCC ACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCA CGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACAC CCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAA ACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGG TCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTGGAGCTAGCAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: RS C6n2full)	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCT GTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAA GCGGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCAGAAT GGCTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGCTCTGCTGC TGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAATCAAAAATGTCT GGAAAAGGACAGCAACAGATGAGAGCTTGCATGGTGA CAAACAACACATTTACACTGAAAGTGCCTCATGTGGGA GAAATTCCTGTGGCTTACAGAAAAGTGCTGCTGAAAAC AATTCAACCAAGAGTGGAAAAATACCTGTTTGATGAAT CTGGAGAATTTAAACTTTCTGAAGTGGGACCTGAACAC TCTCTTGCTGAATACAAAATGTGCGGATACAAACACTG GCCTCAGATTGCTCAGTTTGCTCCTTCTGCTTCTGCTTTC TTTGGAATGAGCAGAATTGGAATGGAAGTGACACCTTC TGGAACATGGCTGACATACACAGGAGCAATCAAACTGG ATGATAAAGATCCAAACTTTAAAGATCAGGTGATTCTG CTGAACAAACACATTGATGCTTACAAAACATTTCCTGC TAGATGTGCTACAACTGATCCTTCTTTTCTGGGAAGATA CATGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTAAC	

[1977]

			AGGATATCACACAGATTTTTCTTCTGAAATCATTGGATA CCAGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTTGGGTGAAGCAG AATTGGCAAAAAACGTGTCTTTGATTCTTGGAACAGTTT CTTGGAATCTTAAAAAACAAGGATTTGCATACGCAAAT AGAAATAGATTTCTGTACATTATTAAACTGATTTTTCTG TGGCTGCTGTGGCCTGTGACACTGGCTTGCTTTGTGCTG GCTGCTGTGTACAGAATAAATTGGATAACAGGAGGAAT TGCAATTGCAATGGCATGCTTGGTGGGATTGATGTGGT TGTCTTACTTTATTGCTTCTTTTAGACTGTTTTTACAGATC CTACTTATTATCTGCTGGAATTTTTGGAGCTATCACAGA TGTGTTTTACAAAGAAAACTCATACAAAGTGCCAACAG ACAATTACATAACAACATACGCTAGAATGGCTGCTCCA AAAGAAATCATCTTCCTTGAAGGAGAAACACTTTTTGG AGATGATACAGTGATTGAAGTGTCCATGTTTAATCTGG GAAGATGCGATATTAAAGATCTGCCAAAAGAAATTACA GTGGCAACAAGCAGAACACTGAGCTACTACAAACTGG GAGCAAGCCAGAGAGTGGCAGGTGGTTCTCTTGGCGGA GGGGGTTCGGGAATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGC AGTGCTGGCCGTGGTGGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTA CCGTGATGTGCAGACGGAAGTCCAGCGGAGGCAAGGG CGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCAGCTCTGATAGCGCCC AGGGCAGCGACGTGTCACTGACAGCCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C6n3)**
RS-C7	dEarI-hAg		ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC
RS-C7	Kozak		GCCACC
RS-C7	SEC	MFVFLVLLPLVSSQCVNLT	ATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTAGTCTCTTCTC AGTGTGTCAATTTGACA
RS-C7	RS-C7	GGSGGGGSGGSPARMAGNGGDAALALLLLDRL NQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPR QKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELI RQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVT PSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDA YKTFPPTEPKKDKFKAAMVTNNTFTLKVPHVGE IPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVG	GGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCTCTCCTGC CAGAATGGCTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGCTC TGCTGCTGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAAAGCAAA ATGAGCGGAAAAGGACAGCAGCAGGGACAAAACAG TGACAAAGAAATCTGCTGCTGAAGCCAGCAAGAAACC AAGACAGAAAAGAACAGCCACACAAAAGCCTACAATGTG ACACAGGCCTTTGGAAGAAGGGGACCTGAACAGACAC

[1978]

	PEHSLAEYYIFFASFYYKRNGFAYANRNRFLYIIK LIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAM ACLVGLMWLSYFIASFRLFYNSFHTTDPSFLGRY MSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPIL LAEAELAKNVSLILGTVSWNLKKNGLGRCDIKD LPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAYRSYLLSAG IFGAITDVFYKENSYKVPTDNYITTYARMAAPKE IIFLEGETLFGDDTVIEVAIILASFSASTRRRGGGS GGGGSGG **(SEQ ID NO: RS C7p2)**	AGGGAAATTTTGGAGATCAGGAACTGATCAGACAGGG AACAGATTACAAACACTGGCCTCAGATCGCCCAGTTTG CCCCATCTGCCTCTGCCTTCTTTGGAATGAGCAGAATTG GAATGGAAGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACATAC ACAGGAGCCATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAATTT TAAAGATCAGGTGATTCTGCTGAATAAACACATTGATG CCTACAAAACATTTCCACCAACAGAACCAAAGAAAGAT AAATTCAAAGCTGCTATGGTGACAAACAACACATTTAC ACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGCTT ACAGAAAAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAGT GGAAAAATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAAC TTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATACT ACATTTTCTTTGCTTCTTTTTACTATAAGAGGAATGGAT TTGCATACGCAAATAGAAATAGATTTCTGTACATTATTA AACTGATTTTTTCTGTGGCTGCTGTGGCCTGTGACACTGG CTTGCTTTGTGCTGGCTGCTGTGTACAGAATAAATTGGA TAACAGGAGGAATTGCAATTGCAATGGCATGCTTGGTG GGATTGATGTGGTTGTCTTACTTTATTGCTTCTTTTAGA CTGTTTTACAACTCTTTTCACACAACTGATCCATCTTTTC TGGGAAGATACATGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTAA ATCAGTTAACAGGATATCACACAGATTTTTTCTTCTGAAA TCATTGGATACCAGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTTGG CTGAAGCTGAATTGGCAAAAAAACGTGTCTTTGATTCTT GGAACAGTTTCTTGGAATCTTAAGAAAAACGGACTGGG AAGATGCGATATTAAAGATCTGCCAAAAGAAATTACAG TGGCAACAAGCAGAACACTGAGCTACTACAAACTGGG AGCAAGCCAGAGAGTGGCATACAGATCCTACTTATTAT CTGCTGGAATTTTTGGAGCTATCACAGATGTGTTTACA AAGAAAACTCATACAAAGTGCCAACAGACAATTACATA ACAACATACGCTAGAATGGCTGCTCCAAAAGAAATCAT CTTCCTTGAAGGAGAAACACTTTTTGGAGATGATACAG TGATTGAAGTGGCAATTATTCTGGCATCTTTTTCTGCAT CCACAAGAAGAAGGGGAGGAGGATCCGGTGGTGGCGG CAGCGGCGGC **(SEQ ID NO: RS C7n2)**

[1979]

RS-C7	TM	EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT **	GAACAGTACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGG ATTTATTGCAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGACAAT TATGTTATGTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTTAAA AGGATGTTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGA AGATGATTCTGAACCTGTGTTAAAGGAGTGAAATTGC ATTACACATGATGA
RS-C7			CTCGAG
RS-C7	F 元件		CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTCCC GTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCC AGGTATGCTCCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTC TGCTAGTTCCAGACACCTCC
RS-C7	I 元件		CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAG CCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAG CAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAG GGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC
RS-C7			CTGGAGCTAGC
RS-C7	PolyA		AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATAT GACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA
RS-C7	全序列	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTGGSGGGGSGGSPAR MAGNGGDAALALLLLLDRLNQLESKMSGKGQQQ QGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQA FGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQ FAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLD DKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKFK AAMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQP RVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFY YKRNGFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACF VLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIA SFRLFYNSFHTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTG YHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILG TVSWNLKKNGLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYY KLGASQRVAYRSYLLSAGIFGAITDVFYKENSYK	ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAACCCGCCA CCATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTAGTCTCTTCT CAGTGTGTCAATTTGACAGGCGGCTCTGGAGGAGGCGG CTCCGGAGGCTCTCCTGCCAGAATGGCTGGAAATGGAG GAGATGCTGCTCTGGCTCTGCTGCTGGATAGACTG AATCAGCTGGAAAGCAAAATGAGCGGAAAAGGACAGC AGCAGCAGGGACAAACAGTGACACAAAGAAATCTGCTGC TGAAGCCAGCAAGAAACCAAGACAGAAAAGAAACAGCC ACAAAAGCCTACAATGTGACACAGGCCTTTGGAAGAAG GGGACCTGAACAGACACAGGGAAATTTTGGAGATCAG GAACTGATCAGACAGGGAACAGATTACAAACACTGGC CTCAGATCGCCCAGTTTGCCCCATCTGCCTCTGCCTTCT TTGGAATGAGCAGAATTGGAATGGAAGTGACACCTTCT GGAACATGGCTGACATACACAGGAGCCATCAAACTGG

[1980]

VPTDNYITTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIE VAIILASFSASTRRRGGSGGGGSGGGEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCC SCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT** **(SEQ ID NO: RS C7p2full)**		ATGATAAAGATCCAAATTTTAAAGATCAGGTGATTCTG CTGAATAAACACATTGATGCCTACAAAACATTTCCACC AACAGAACCAAAGAAAGATAAATTCAAAGCTGCTATG GTGACAAACAACACATTTACACTGAAAGTGCCTCATGT GGGAGAAATTCCTGTGGCTTACAGAAAAGTGCTGCTGA AAACAATTCAACCAAGAGTGGAAAAATACCTGTTTGAT GAATCTGGAGAATTTAAACTTTCTGAAGTGGGACCTGA ACACTCTCTTGCTGAATACTACATTTTCTTTGCTTCTTTT TACTATAAGAGGAATGGATTTGCATACGCAAATAGAAA TAGATTTCTGTACATTATTAAACTGATTTTTCTGTGGCT GCTGTGGCCTGTGACACTGGCTTGCTTTGTGCTGGCTGC TGTGTACAGAATAAATTGGATAACAGGAGGAATTGCAA TTGCAATGGCATGCTTGGTGGGATTGATGTGGTTGTCTT ACTTTATTGCTTCTTTTAGACTGTTTTACAACTCTTTTCA CACAACTGATCCATCTTTTCTGGGAAGATACATGTCTGC TCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTAACAGGATATCA CACAGATTTTTCTTCTGAAATCATTGGATACCAGTTGAT GTGTCAACCAATTTTGTTGGCTGAAGCTGAATTGGCAA AAAACGTGTCTTTGATTCTTGGAACAGTTTCTTGGAATC TTAAGAAAAACGGACTGGGAAGATGCGATATTAAAGA TCTGCCAAAAGAAATTACAGTGGCAACAAGCAGAACA CTGAGCTACTACAAACTGGGAGCAAGCCAGAGAGTGG CATACAGATCCTACTTATTATCTGCTGGAATTTTTGGAG CTATCACAGATGTGTTTTACAAAGAAAACTCATACAAA GTGCCAACAGACAATTACATAACAACATACGCTAGAAT GGCTGCTCCAAAAGAAATCATCTTCCTTGAAGGAGAAA CACTTTTTGGAGATGATACAGTGATTGAAGTGGCAATT ATTCTGGCATCTTTTTCTGCATCCACAAGAAGAAGGGG AGGAGGATCCGGTGGTGGCGGCAGCGGCGGCGAACAG TACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGGATTTATT GCAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGACAATTATGTT ATGTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTTAAAAGGATG TTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGAAGATGA TTCTGAACCTGTGTTAAAAGGAGTGAAATTGCATTACA

[1981]

		CATGATGACTCGAGCTGGTACTGCATGCACGCAATGCT AGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCC CGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCC CCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCCAAGC ACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACA CCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATA AACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTG GTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTGGAGCTAGCAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA **(SEQ**
		ID NO: RS C7n2full)
	MRVMAPRTLILLLSGALALTETWAGS	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCT GTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAA GC
		GGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCTCTCCTGC CAGAATGGCTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGCTC TGCTGCTGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAAAGCAAA ATGAGCGGAAAAGGACAGCAGCAGCAGGGACAAACAG TGACAAAGAAATCTGCTGCTGAAGCCAGCAAGAAACC AAGACAGAAAAGAACAGCCACACAAAAGCCTACAATGTG ACACAGGCCTTTGGAAGAAGGGGACCTGAACAGACAC AGGGAAATTTTGGAGATCAGGAACTGATCAGACAGGG AACAGATTACAAACACTGGCCTCAGATCGCCCAGTTTG CCCCATCTGCCTCTGCCTTCTTTGGAATGAGCAGAATTG GAATGGAAGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACATAC ACAGGAGCCATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAATTT TAAAGATCAGGTGATTCTGCTGAATAAACACATTGATG CCTACAAAACATTTCCACCAACAGAACCAAAGAAAGAT AAATTCAAAGCTGCTATGGTGACAAACAACACATTTAC ACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGCTT ACAGAAAAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAGT GGAAAAATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAAC TTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATACT
RS-C7	SEC	RS-C7

[1982]

			ACATTTTCTTTGCTTCTTTTTACTATAAGAGGAATGGAT
			TTGCATACGCAAATAGAAATAGATTTCTGTACATTATTA
			AACTGATTTTTTCTGTGGCTGCTGTGGCCTGTGACACTGG
			CTTGCTTTGTGCTGGCTGCTGTGTACAGAATAAATTGGA
			TAACAGGAGGAATTGCAATTGCAATGGCATGCTTGGTG
			GGATTGATGTGGTTGTCTTACTTTATTGCTTCTTTTAGA
			CTGTTTTACAACTCTTTTCACACAACTGATCCATCTTTTC
			TGGGAAGATACATGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTAA
			ATCAGTTAACAGGATATCACACAGATTTTTCTTCTGAAA
			TCATTGGATACCAGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTTGG
			GTGAAGCAGAATTGGCAAAAAACGTGTCTTTGATTCTT
			GGAACAGTTTCTTGGAATCTTAAGAAAAACGGACTGGG
			AAGATGCGATATTAAAGATCTGCCAAAAGAAATTACAG
			TGGCAACAAGCAGAACACTGAGCTACTACAAACTGGG
			AGCAAGCCAGAGAGTGGCATACAGATCCTACTTATTAT
			CTGCTGGAATTTTTGGAGCTATCACAGATGTGTTTTACA
			AAGAAAACTCATACAAAGTGCCAACAGACAATTACATA
			ACAACATACGCTAGAATGGCTGCTCCAAAAGAAATCAT
			CTTCCTTGAAGGAGAAACACTTTTTGGAGATGATACAG
			TGATTGAAGTGGCAATTATTCTGGCATCTTTTTTCTGCAT
			CCACAAGAAGAAGGGGAGGTGGTTCTCTTGGCGGAGG
			GGGTTCGGGA **(SEQ ID NO: RS C7n3)**
RS-C7	TM		ATCGTGGGAATTGTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGT
			GGTGGTGATCGGAGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCA
			GACGGAAGTCCAGCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAG
			CCAGGCCGCCAGCTCTGATAGCGCCCAGGGCAGCGACG
			TGTCACTGACAGCCTAGTAA
RS-C7			AGAATAAACTAGT
RS-C7	dEarI-hAg		ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC
RS-C7	Kozak		GCCACC
RS-C7	SEC	MFVFLVLLPLVSSQCVNLT	ATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTTAGTCTCATCTC
			AGTGTGTCAATTTGACA
RS-C7	RS-C7	GGSGGGGSGGSPARMAGNGGDAALALLLLDRL	GGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCTCTCCTGC
		NQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPR	CAGAATGGCTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGCTC

[1983]

		TGCTGCTGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAAAGCAAA
		ATGAGCGGAAAAGGACAGCAGCAGGGACAAACAG
		TGACAAAGAAATCTGCTGCTGAAGCCAGCAAGAACC
		AAGACAGAAAAGAACAGCCACACAAAAGCCTACAATGTG
		ACACAGGCCTTTGGAAGAAGGGGACCTGAACAGACAC
		AGGGAAATTTTGGAGATCAGGAACTGATCAGACAGGG
		AACAGATTACAAACACTGGCCTCAGATCGCCCAGTTTG
		CCCCATCTGCCTCTGCCTTCTTTGGAATGAGCAGAATTG
		GAATGGAAGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACATAC
		ACAGGAGCCATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAATTT
		TAAAGATCAGGTGATTCTGCTGAATAAACACATTGATG
		CCTACAAAACATTTCCACCAACAGAACCAAAGAAAGAT
		AAATTCAAAGCTGCTATGGTGACAAACAACACATTTAC
		ACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGCTT
		ACAGAAAAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAGT
		GGAAAAATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAAC
		TTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATACT
		ACATTTTCTTTGCTTCTTTTTACTATAAGAGGAATGGAT
		TTGCATACGCAAATAGAAATAGATTTCTGTACATTATTA
		AACTGATTTTTTCTGTGGCTGCTGTGGCCTGTGACACTGG
		CTTGCTTTGTGCTGGCTGCTGTGTACAGAATAAATTGGA
		TAACAGGAGGAATTGCAATTGCAATGGCATGCTTGGTG
		GGATTGATGTGGTTGTCTTACTTTATTGCTTCTTTTAGA
		CTGTTTTACAACTCTTTTCACACAACTGATCCATCTTTTC
		TGGGAAGATACATGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTAA
		ATCAGTTAACAGGATATCACACAGATTTTTTCTTCTGAAA
		TCATTGGATACCAGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTTGG
		CTGAAGCTGAATTGGCAAAAAACGTGTCTTTGATTCTT
		GGAACAGTTTCTTGGAATCTTAAGAAAAACGGACTGGG
		AAGATGCGATATTAAAGATCTGCCAAAAGAAATTACAG
		TGGCAACAAGCAGAACACTGAGCTACTACAAACTGGG
		AGCAAGCCAGAGAGTGGCATACAGATCCTACTTATTAT
		CTGCTGGAATTTTTGGAGCTATCACAGATGTGTTTACA
		AAGAAAACTCATACAAAGTGCCAACAGACAATTACATA
		QKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELI
		RQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVT
		PSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDA
		YKTFPPTEPKKDKFKAAMVTNNTFTLKVPHVGE
		IPVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVG
		PEHSLAEYYIFFASFYYKRNGFAYANRNRFLYIIK
		LIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAM
		ACLVGLMWLSYFIASFRLFYNSFHTTDPSFLGRY
		MSALFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPIL
		LAEAELAKNVSLILGTVSWNLKKNGLGRCDIKD
		LPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAYRSYLLSAG
		IFGAITDVFYKENSYKVPTDNYITTYARMAAPKE
		IIFLEGETLFGDDTVIEVAAIILASFSASTRRRGGGS
		GGGGSGG **(SEQ ID NO: RS C7p4)**

[1984]

			ACAACATACGCTAGAATGGCTGCTCCAAAAGAAATCAT CTTCCTTGAAGGAGAAACACTTTTTGGAGATGATACAG TGATTGAAGTGGCAATTATTCTGGCATCTTTTTCTGCAT CCACAAGAAGAAGGGGAGGAGGATCCGGTGGTGGCGG CAGCGGCGGC **(SEQ ID NO: RS C7n4)**
RS-C7	TM	EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT **	GAACAGTACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGG ATTTATTGCAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGACAAT TATGTTATGTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTTAAA AGGATGTTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGA AGATGATTCTGAACCTGTGTTAAAAGGAGTGAAATTGC ATTACACATGATGA
RS-C7			
RS-C7			CTCGAG
RS-C7	F 元件		CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTCCC GTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCC AGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTC TGCTAGTTCCAGACACCTCC
RS-C7	I 元件		CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAG CCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAG CAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAG GGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC
RS-C7			CTGGAGCTAGC
RS-C7	PolyA		AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATAT GACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA
RS-C7	全序列	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTGGSGGGGSGGSPAR MAGNGGDAALALLLLLDRLNQLESKMSGKGQQQ QGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQA FGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQ FAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLD DKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKFK AAMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQP RVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFY	AGAATAAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAG AGAGAACCCGCCACCATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTT CCTTTAGTCTCATCTCAGTGTGTCAATTTGACAGGCGGC TCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCTCTCCTGCCAGAAT GGCTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGCTCTGCTGC TGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAAAGCAAAATGAGC GGAAAAGGACAGCAGCAGGGACAAACAGTGACAA AGAAATCTGCTGCTGAAGCCAGCAAGAAACCAAGACA

[1985]

YKRNGFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACF		GAAAAGAACAGCCACACAAAAGCCTACAATGTGACACAG
VLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIA		GCCTTTGGAAGAAGGGGACCTGAACAGACACAGGGAA
SFRLFYNSFHTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTG		ATTTTGGAGATCAGGAACTGATCAGACAGGGAACAGAT
YHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILG		TACAAACACTGGCCTCAGATCGCCCAGTTTGCCCCATCT
TVSWNLKKNGLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYY		GCCTCTGCCTTCTTTGGAATGAGCAGAATTGGAATGGA
KLGASQRVAYRSYLLSAGIFGAITDVFYKENSYK		AGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACATACACAGGAG
VPTDNYITTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIE		CCATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAATTTTAAAGAT
VAIILASFSASTRRRGGGSGGGGSGGGEQYIKWPW		CAGGTGATTCTGCTGAATAAACACATTGATGCCTACAA
YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCC		AACATTTCCACCAACAGAACCAAAGAAAGATAAATTCA
SCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT** **(SEQ ID NO: RS C7p4full)**		AAGCTGCTATGGTGACAAACAACACATTTACACTGAAA
		GTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGCTTACAGAAA
		AGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAGTGGAAAAAT
		ACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAACTTTCTGAAG
		TGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATACTACATTTTCT
		TTGCTTCTTTTTACTATAAGAGGAATGGATTTGCATACG
		CAAATAGAAATAGATTTCTGTACATTATTAAACTGATTT
		TTCTGTGGCTGCTGTGGCCTGTGACACTGGCTTGCTTTG
		TGCTGGCTGCTGTGTACAGAATAAATTGGATAACAGGA
		GGAATTGCAATTGCAATGGCATGCTTGGTGGGATTGAT
		GTGGTTGTCTTACTTTATTGCTTCTTTTAGACTGTTTTAC
		AACTCTTTTCACACAACTGATCCATCTTTTCTGGGAAGA
		TACATGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTA
		ACAGGATATCACACAGATTTTTCTTCTGAAATCATTGGA
		TACCAGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTTGGCTGAAGCT
		GAATTGGCAAAAAAACGTGTCTTTGATTCTTGGAACAGT
		TTCTTGGAATCTTAAGAAAAACGGACTGGGAAGATGCG
		ATATTAAAGATCTGCCAAAAGAAATTACAGTGGCAACA
		AGCAGAACACTGAGCTACTACAAACTGGGAGCAAGCC
		AGAGAGTGGCATACAGATCCTACTTATTATCTGCTGGA
		ATTTTTGGAGCTATCACAGATGTGTTTTACAAAGAAAA
		CTCATACAAAGTGCCAACAGACAATTACATAACAACAT
		ACGCTAGAATGGCTGCTCCAAAAGAAATCATCTTCCTT
		GAAGGAGAAACACTTTTTGGAGATGATACAGTGATTGA
		AGTGGCAATTATTCTGGCATCTTTTTCTGCATCCACAAG

[1986]

			AAGAAGGGGAGGAGGATCCGGTGGTGGCGGCAGCGGC
			GGCGAACAGTACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCT
			TGGATTTATTGCAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGAC
			AATTATGTTATGTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTT
			AAAAGGATGTTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTG
			ATGAAGATGATTCTGAACCTGTGTTAAAAGGAGTGAAA
			TTGCATTACACATGATGACTCGAGCTGGTACTGCATGC
			ACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCC
			GAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCAC
			CTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGAC
			ACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTA
			GCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAAC
			CTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAA
			CCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTGG
			AGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
			AGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
			AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
			AAAAAAAA **(SEQ ID NO: RS C7n4full)**
RS-C8	dEarI-hAg		ATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCC
RS-C8	Kozak		GCCACC
RS-C8	SEC	MFVFLVLLPLVSSQCVNLT	ATGTTTGTTTTTCTTGTTTTACTTCCTTTAGTCTCTTCTC
			AGTGTGTCAATTTGACA
		GGSGGGGSGGSPARMAGNGGDAALALLLLDRL	GGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCTCTCCTGC
		NQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPR	CAGAATGGCTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGCTC
		QKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELI	TGCTGCTGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAAAGCAAA
		RQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVT	ATGAGCGGAAAAGGACAGCAGCAGGGACAAAACAG
		PSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDA	TGACAAAGAAATCTGCTGCTGAAGCCAGCAAGAAACC
		YKTFPPTEPKKDKFRACMVTNNTFTLKVPHVGEI	AAGACAGAAAAGAACAGCCACAAAAGCCTACAATGTG
		PVAYRKVLLKTIQPRVEKYLFDESGEFKLSEVGP	ACACAGGCCTTTGGAAGAAGGGGACCTGAACAGACAC
		EHSLAEYYIFFASFYYKRCFHTTDPSFLGRYMSA	AGGGAAATTTTGGAGATCAGGAACTGATCAGACAGGG
		LFADDLNQLTGYHTDFSSEIIGYQLMCQPILLAE	AACAGATTACAAACACTGGCCTCAGATCGCCCAGTTTG
		AELAKNVSLILGTVSWNLKKRYLLSAGIFGAITD	CCCCATCTGCCTCTGCCTTCTTTGGAATGAGCAGAATTG
		VFYKENSYKVPTDNYITTYARMAAPKEIIFLEGE	GAATGGAAGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACATAC
RS-C8	RS-C8	TLFGDDTVIEVAIILASFSASTRRRGKLLEQWNL	ACAGGAGCCATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAATTT

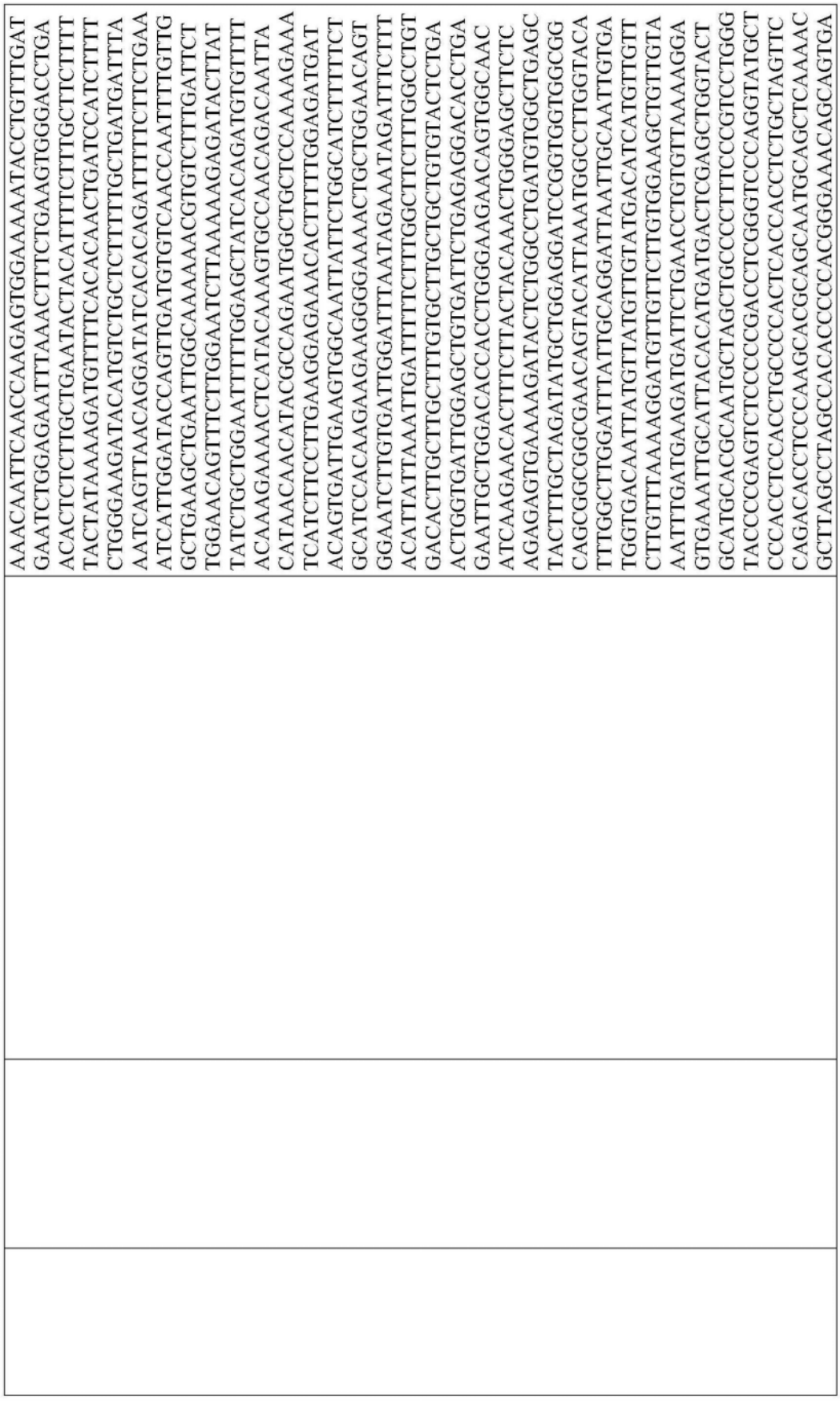
[1987]

VIGFNRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAV YSELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRTVATSRTLSY YKLGASQRVKRYSGLMWLSYFARYAGGSGGGG SGG **(SEQ ID NO: RS C8p2)**	TAAAGATCAGGTGATTCTGCTGAATAAACACATTGATG CCTACAAAACATTTCCACCAACAGAACCAAAGAAAGAT AAATTTAGAGCTTGCATGGTGACAAACAACACATTTAC ACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGCTT ACAGAAAAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAGT GGAAAAATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAAC TTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATACT ACATTTTCTTTGCTTCTTTTTACTATAAAAGATGTTTTCA CACAACTGATCCATCTTTTCTGGGAAGATACATGTCTGC TCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTAACAGGATATCA CACAGATTTTTCTTCTGAAATCATTGGATACCAGTTGAT GTGTCAACCAATTTTGTTGGCTGAAGCTGAATTGGCAA AAAACGTGTCTTTGATTCTTGGAACAGTTTCTTGGAATC TTAAAAAGAGATACTTATTATCTGCTGGAATTTTTGGAG CTATCACAGATGTGTTTTACAAAGAAAACTCATACAAA GTGCCAACAGACAATTACATAACAACATACGCCAGAAT GGCTGCTCCAAAAGAAATCATCTTCCTTGAAGGAGAAA CACTTTTGGAGATGATACAGTGATTGAAGTGGCAATT ATTCTGGCATCTTTTTCTGCATCCACAAGAAGAAGGGG AAAACTGCTGGAACAGTGGAATCTTGTGATTGGATTTA ATAGAAATAGATTTCTTTACATTATTAAATTGATTTTTC TTTGGCTTCTTTGGCCTGTGACACTTGCTTGCTTTGTGCT TGCTGCTGTGTACTCTGAACTGGTGATTGGAGCTGTGAT TCTGAGAGGACACCTGAGAATTGCTGGACACCACCTGG GAAGAACAGTGGCAACATCAAGAACACTTTCTTACTAC AAACTGGGAGCTTCTCAGAGAGTGAAAAGATACTCTGG CCTGATGTGGCTGAGCTACTTTGCTAGATATGCTGGAG GATCCGGTGGTGGCGGCAGCGGCGGC **(SEQ ID NO: RS C8n2)**	GAACAGTACATTAAATGGCCTTGGTACATTTGGCTTGG ATTTATTGCAGGATTAATTGCAATTGTGATGGTGACAAT TATGTTATGTTGTATGACATCATGTTGTTCTTGTTTAAA AGGATGTTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTAAATTTGATGA AGATGATTCTGAACCTGTGTTAAAAGGAGTGAAATTGC
RS-C8 TM	EQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT **	

[1988]

			ATTACACATGATGA
RS-C8			CTCGAG
RS-C8	F 元件		CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCC GTCCTGGGTACCCCCGAGTCTCCCCCCGACCTCGGGTCCC AGGTATGCTCCCCACCTCCACCTGCCCCCACTCACCACCTC TGCTAGTTCCCAGACACCTCC
RS-C8	I 元件		CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAG CCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAG CAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAG GGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC
RS-C8			CTGGAGCTAGC
RS-C8	PolyA		AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATAT GACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA
RS-C8	全序列	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTGGSGGGGSGGSPAR MAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQ QGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQA FGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQ FAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLD DKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKFR ACMVTNNTFTLKVPHVGEIPVAYRKVLLKTIQP RVEKYLFDESGEFKLSEVGPEHSLAEYYIFFASFY YKRCFHTTDPSFLGRYMSALFADDLNQLTGYHT DFSSEIIGYQLMCQPILLAEAELAKNVSLILGTVS WNLKKRYLLSAGIFGAITDVFYKENSYKVPTDN YITTYARMAAPKEIIFLEGETLFGDDTVIEVAIILA SFSASTRRRGKLLEQWNLVIGFNRNRFLYIIKLIF LWLLWPVTLACFVLAAVYSELVIGAVILRGHLRI AGHHLGRTVATSRTLSYYKLGASQRVKRYSGL MWLSYFARYAGGSGGGGSGGEQYIKWPWYIWL GFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGS CCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT** **(SEQ ID NO: RS C8p2full)**	CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCC GTCCTGGGTACCCCCGAGTCTCCCCCCGACCTCGGGTCCC AGGTATGCTCCCCACCTCCACCTGCCCCCACTCACCACCTC TGCTAGTTCCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAG CCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTGGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

[1989]


AAACAATTCAACCAAGAGTGGAAAAATACCTGTTTGAT
GAATCTGGAGAATTTAAACTTTCTGAAGTGGGACCTGA
ACACTCTCTTGCTGAATACTACATTTTCTTTGCTTCTTTT
TACTATAAAAGATGTTTTCACACAACTGATCCATCTTTT
CTGGGAAGATACATGTCTGCTCTTTTTGCTGATGATTTA
AATCAGTTAACAGGATATCACACAGATTTTTCTTCTGAA
ATCATTGGATACCAGTTGATGTGTCAACCAATTTTGTTG
GCTGAAGCTGAATTGGCAAAAAACGTGTCTTTGATTCT
TGGAACAGTTTCTTGGAATCTTAAAAAGAGATACTTAT
TATCTGCTGGAATTTTTGGAGCTATCACAGATGTGTTTT
ACAAAGAAAACTCATACAAAGTGCCAACAGACAATTA
CATAACAACATACGCCAGAATGGCTGCTCCAAAAGAAA
TCATCTTCCTTGAAGGAGAAACACTTTTTGGAGATGAT
ACAGTGATTGAAGTGGCAATTATTCTGGCATCTTTTTCT
GCATCCACAAGAAGAAGGGGAAAACTGCTGGAACAGT
GGAATCTTGTGATTGGATTTAATAGAAATAGATTTCTTT
ACATTATTAAATTGATTTTTCTTTGGCTTCTTTGGCCTGT
GACACTTGCTTGCTTTGTGCTTGCTGCTGTGTACTCTGA
ACTGGTGATTGGAGCTGTGATTCTGAGAGGACACCTGA
GAATTGCTGGACACCACCTGGGAAGAACAGTGGCAAC
ATCAAGAACACTTTCTTACTACAAACTGGGAGCTTCTC
AGAGAGTGAAAAGATACTCTGGCCTGATGTGGCTGAGC
TACTTTGCTAGATATGCTGGAGGATCCGGTGGTGGCGG
CAGCGGCGGCGAACAGTACATTAAATGGCCTTGGTACA
TTTGGCTTGGATTTATTGCAGGATTAATTGCAATTGTGA
TGGTGACAATTATGTTATGTTGTATGACATCATGTTGTT
CTTGTTTAAAAGGATGTTGTTCTTGTGGAAGCTGTTGTA
AATTTGATGAAGATGATTCTGAACCTGTGTTAAAAGGA
GTGAAATTGCATTACACATGATGACTCGAGCTGGTACT
GCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGG
TACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCT
CCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTC
CAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAAC
GCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGA

[1990]

TTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTAT ACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACAC CCTGGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAA **(SEQ ID NO: RS C8n2full)**	ATGAGAGTGATGGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCT GTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCCGGAA GCGGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCTCCCGGAGGCTCTCCT GCCAGAATGGCTGGAAATGGAGGAGATGCTGCTCTGGC TCTGCTGCTGCTGGATAGACTGAATCAGCTGGAAAGCA AAATGAGCGGAAAAGGACAGCAGCAGGGACAAAC AGTGACAAAGAAATCTGCTGCTGAAGCCAGCAAGAAA CCAAGACAGAAAAGAACAGCCACAAAAGCCTACAATG TGACACAGGCCTTTGGAAGAAGGGGACCTGAACAGAC ACAGGGAAATTTTGGAGATCAGGAACTGATCAGACAG GGAACAGATTACAAACACTGGCCTCAGATCGCCCAGTT TGCCCCATCTGCCTCTGCCTTCTTTGGAATGAGCAGAAT TGGAATGGAAGTGACACCTTCTGGAACATGGCTGACAT ACACAGGAGCCATCAAACTGGATGATAAAGATCCAAAT TTTAAAGATCAGGTGATTCTGCTGAATAAACACATTGA TGCCTACAAAACATTTCCACCAACAGAACCAAAGAAAG ATAAATTTAGAGCTTGCATGGTGACAAACAACACATTT ACACTGAAAGTGCCTCATGTGGGAGAAATTCCTGTGGC TTACAGAAAAGTGCTGCTGAAAACAATTCAACCAAGAG TGGAAAATACCTGTTTGATGAATCTGGAGAATTTAAA CTTTCTGAAGTGGGACCTGAACACTCTCTTGCTGAATAC TACATTTTCTTTGCTTCTTTTTACTATAAAGATGTTTTC ACACAACTGATCCATCTTTTTCTGGGAAGATACATGTCTG CTCTTTTTGCTGATGATTTAAATCAGTTAACAGGATATC ACACAGATTTTTTCTTCTGAAATCATTGGATACCAGTTGA TGTGTCAACCAATTTTGTTGGGTGAAGCAGAATTGGCA AAAAACGTGTCTTTGATTCTTGGAACAGTTTCTTGGAAT CTTAAAAAGAGATACTTATTATCTGCTGGAATTTTTGGA	

[1991]

		GCTATCACAGATGTGTTTTACAAAGAAAACTCATACAA AGTGCCAACAGACAATTACATAACAACATACGCCAGAA TGGCTGCTCCAAAAGAAATCATCTTCCTTGAAGGAGAA ACACTTTTTGGAGATGATACAGTGATTGAAGTGGCAAT TATTCTGGCATCTTTTTCTGCATCCACAAGAAGAAGGG GAAAACTGCTGGAACAGTGGAATCTTGTGATTGGATTT AATAGAAATAGATTTCTTTACATTATTAAATTGATTTTT CTTTGGCTTCTTTGGCCTGTGACACTTGCTTGCTTTGTGC TTGCTGCTGTGTACTCTGAACTGGTGATTGGAGCTGTGA TTCTGAGAGGACACCTGAGAATTGCTGGACACCACCTG GGAAGAACAGTGGCAACATCAAGAACACTTTCTTACTA CAAACTGGGAGCTTCTCAGAGAGTGAAAAGATACTCTG GCCTGATGTGGCTGAGCTACTTTGCTAGATATGCTGGTG GTTCTCTTGGCGGAGGGGGTTCGGGAATCGTGGGAATT GTGGCAGGACTGGCAGTGCTGGCCGTGGTGGTGATCGG AGCCGTGGTGGCTACCGTGATGTGCAGACGGAAGTCCA GCGGAGGCAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCCAG CTCTGATAGCGCCCCAGGGCAGCGACGTGTCACTGACAG CCTAGTAA **(SEQ ID NO: RS C8n3)**

表 16. RS C5 - RS C8 串的串序列内的高度预测表位。

肽(1)	等位基因(1)	肽(2)	等位基因(2)
AADLDDFS	HLA-A01:01	LLNVPLHGTI	HLA-B51:01
AADLDDFSKQ	HLA-A01:01	LLNVPLHGTIL	HLA-A02:07
AAEASKKPRQK	HLA-C02:02	LLPAADLDDF	HLA-B13:01
AGDSGFAA	HLA-C08:02	LLQFAYANRNR	HLA-A31:01;HLA-A74:01
AGDSGFAAYS	HLA-B46:01	LLWPVTLACFV	HLA-A02:01;HLA-A02:04;HLA-A02:07;HLA-A02:11
AGLPYGANKDG	HLA-C07:01	LLWPVTLACFVL	HLA-B48:01
AGNGGDAALAL	HLA-C01:02;HLA-C03:02;HLA-C07:04;HLA-C12:03	LMWLSYFIASF	HLA-B35:01
AIILASFSAS	HLA-C17:01	LNVPLHGTI	HLA-B14:02

[1992]

AIKLDDKD	HLA-E01:01	LNVPLHGTIL	HLA-C15:02;HLA-G01:01;HLA-G01:04
AIKLDDKDPNF	HLA-E01:01	LPKEITVATS	HLA-B54:01;HLA-B55:01;HLA-B55:02;HLA-B56:01
AIVLQLPQGTTL	HLA-B15:09	LPKEITVATSR	HLA-A33:03;HLA-A34:01
ALNTPKDHI	HLA-A02:02;HLA-B13:01;HLA-B13:02	LPQGTTLP	HLA-A25:01
AMACLVGLMW	HLA-A32:01	LPQGTTLPK	HLA-A30:01;HLA-A34:02
APKEIIFLEGET	HLA-B81:01	LPQGTTLPKG	HLA-B55:01
APSASAFFG	HLA-B35:02	LPQRQKKQQTV	HLA-B07:04;HLA-B42:01
ARMAGNGGDA	HLA-C07:01	LPYGANKDGII	HLA-B51:01;HLA-B55:01;HLA-B81:01;HLA-C02:02
ARMAGNGGDAA	HLA-B39:06	LPYGANKDGIIW	HLA-B35:01;HLA-B35:07;HLA-B51:01;HLA-B53:01
ARMAGNGGDAAL	HLA-B15:09;HLA-B27:05	LQLPQGTTLPK	HLA-A03:01;HLA-A11:01;HLA-A11:02
ASAFFGMSRI	HLA-B49:01	LQQSMSSA	HLA-B39:06
ASKKPRQKRTA	HLA-E01:01	LSYFIASFRL	HLA-A03:01;HLA-A68:02;HLA-B15:17;HLA-B57:01;HLA-B58:02;HLA-C15:02
ASKKPRQKRTAT	HLA-E01:01	LSYYKLGASQR	HLA-A31:01
ASQRVAGDSGF	HLA-B57:03	LTRPLLESEL	HLA-B57:01;HLA-B57:03
ATKAYNVTQAF	HLA-B57:01;HLA-B57:03;HLA-B58:02	LTYTGAIK	HLA-A03:01;HLA-A34:02
ATSRTLSYYKL	HLA-B57:03	LWPVTLACFV	HLA-C04:01
AVILRGHLRIA	HLA-B08:01	LWPVTLACFVL	HLA-A23:01;HLA-A24:07;HLA-C04:01
AVYRINWIT	HLA-B48:01	MAGNGGDAALAL	HLA-B35:02
AYKTFPPTEP	HLA-C18:01	MEVTPSGTWLT	HLA-B40:06
AYKTFPPTEPK	HLA-A31:01;HLA-A33:03	MWLSYFIASFR	HLA-A31:01;HLA-A33:03
AYKTFPPTEPKK	HLA-A30:01	MWSFNPETNI	HLA-A24:02
AYNVTQAFGRR	HLA-A31:01	MWSFNPETNIL	HLA-A24:02
AYSRYRIGNYK	HLA-A30:01	MWSFNPETNILL	HLA-A24:02
DAYKTFPPTE	HLA-B51:01	NFKDQVILLN	HLA-A24:07
DDFSKQLQQSM	HLA-A33:01	NFKDQVILLNK	HLA-A30:01;HLA-A33:01;HLA-A33:03
DDKDPNFKD	HLA-B35:02	NLVIGFLFLTW	HLA-B44:02;HLA-B44:03
DDKDPNFKDQV	HLA-A33:01	NPANNAAIVLQL	HLA-B35:01
DDKDPNFKDQVI	HLA-B14:01	NPETNILLNVPL	HLA-B81:01
DHIGTRNP	HLA-B39:06	NRFLYIIKLIFL	HLA-B27:05;HLA-C18:01
DHSSSSDNIA	HLA-B39:06	NSSRNSTPG	HLA-B58:01
DIKDLPKEITVA	HLA-A26:01	NTDHSSSSDNI	HLA-A01:01
DKDPNFKDQVI	HLA-B38:02	NVPLHGTI	HLA-B14:02;HLA-B51:01;HLA-C01:02

[1993]

DKKKKADE	HLA-E01:01	NWITGGIAIA	HLA-B39:06
DLPKEITVATSR	HLA-A68:01	PARMAGNGGD	HLA-E01:01
DLSPRWYF	HLA-B50:01	PETNILLNVPL	HLA-C06:02
DLSPRWYFYYL	HLA-A02:04;HLA-A33:01	PHVGEIPV	HLA-B15:09
DPSFLGRYMSA	HLA-B54:01	PKDHIGTR	HLA-A33:01
DSGFAAYSRY	HLA-A01:01;HLA-A25:01;HLA-A26:01	PKEIIFLE	HLA-A33:01;HLA-B57:03
DSGFAAYSRYR	HLA-A33:01;HLA-A66:01;HLA-A68:01	PKKDKKKKA	HLA-C01:02
DSNGTITVEEL	HLA-C04:03	PKKDKKKKADE	HLA-C07:01
DYKHWPQI	HLA-A23:01	PLLESELVIG	HLA-A26:01
DYKHWPQIA	HLA-A33:01	PPTEPKKD	HLA-B14:01
DYKHWPQIAQ	HLA-A33:03	PPTEPKKDK	HLA-B81:01
EAGLPYGAN	HLA-A34:01	PQGTTLPK	HLA-A11:02
EIPVAYRKVLL	HLA-B14:02;HLA-G01:01;HLA-G01:03;HLA-G01:04	PQIAQFAPSASA	HLA-B39:06
EITVATSRTLSY	HLA-A36:01	PSFLGRYMSAL	HLA-C03:02
ELIRQGTDYK	HLA-A34:01	PTEPKKDK	HLA-A11:02
EPKKDKKKKADE	HLA-E01:01	PTEPKKDKK	HLA-B49:01
EQWNLVIGFLF	HLA-A24:02;HLA-B27:05	PVAYRKVL	HLA-B07:04;HLA-B42:01;HLA-B46:01
EQWNLVIGFLFL	HLA-A68:02	PYGANKDGIIW	HLA-A24:02;HLA-A24:07
ESELVIGAVIL	HLA-A01:01	QASSRSSSRSR	HLA-A33:01
ESELVIGAVILR	HLA-A68:01	QGNFGDQELI	HLA-B44:02
ETNILLNVPLH	HLA-A26:01	QGTTLPKGF	HLA-B44:02
ETQALPQRQKK	HLA-A33:03;HLA-A34:02	QLMCQPIL	HLA-B08:01
EVGPEHSLAE	HLA-C07:04	QQGQTVTKK	HLA-A11:02;HLA-A30:02
EVTPSGTWLT	HLA-A68:02	QQQGQTVTKK	HLA-A11:02
FAAYSRYRIGNY	HLA-A26:01	QQQQGQTVTKK	HLA-A11:02
FAPSASAFFGM	HLA-A02:07;HLA-C02:02;HLA-C03:03;HLA-C03:04;HLA-C16:01	QRQKKQQTVTL	HLA-C18:01
FARTRSMW	HLA-B53:01	QRVAGDSGFAAY	HLA-B27:05
FDESGEFK	HLA-A11:02	QTVTLLPAA	HLA-A02:05;HLA-A02:06
FGMSRIGM	HLA-C12:03;HLA-C16:01	QVILLNKHIDAY	HLA-A26:01
FLWLLWPVTLA	HLA-A02:01;HLA-A02:04;HLA-A02:07;HLA-A02:11;HLA-B54:01	RCDIKDLPK	HLA-A36:01

[1994]

FLYIIKLIFLWL	HLA-C17:01	RFLYIIKLIFLW	HLA-A24:07;HLA-B44:03;HLA-B57:01
FPPTEPKKDKKK	HLA-C07:01	RGHLRIAGHHL	HLA-B48:01
FRLFARTRSM	HLA-B14:01	RGPEQTQGNF	HLA-B37:01
FVLAAVYRINW	HLA-B57:01;HLA-B57:03	RIGMEVTPSGTW	HLA-A32:01
FYYLGTGPEAG	HLA-C14:02	RINWITGGIA	HLA-B54:01
FYYLGTGPEAGL	HLA-C03:03;HLA-C07:02;HLA-C14:02;HLA-C14:03;HLA-C18:01	RINWITGGIAI	HLA-B13:02;HLA-B27:05;HLA-B44:02;HLA-B55:02
GANKDGIIWVA	HLA-B40:06;HLA-B54:01	RINWITGGIAIA	HLA-B55:02;HLA-B56:01
GDAALALLLL	HLA-B40:02	RLFARTRSMWSF	HLA-A32:01;HLA-B37:01;HLA-B48:01
GDSGFAAY	HLA-A36:01	RMAGNGGDAA	HLA-A02:02
GFLFLTWICL	HLA-G01:04	RMAGNGGDAAL	HLA-A02:02;HLA-A32:01;HLA-B13:01;HLA-B15:01;HLA-B48:01
GGDAALALLLL	HLA-B14:01	RNPANNAAIVL	HLA-A03:01;HLA-B07:04;HLA-G01:01;HLA-G01:03;HLA-G01:04
GHHLGRCD	HLA-B15:10	RNRFLYIIKLI	HLA-B14:01
GIAIAMACL	HLA-G01:03	RNRFLYIIKLIF	HLA-B14:01
GLPYGANK	HLA-A03:01;HLA-A11:02	RPLLESELVI	HLA-B55:01;HLA-B81:01
GLPYGANKDGI	HLA-B13:01	RPLLESELVIGA	HLA-B55:01;HLA-B55:02
GNGGDAALAL	HLA-G01:01	RQKKQQTVTLL	HLA-B13:02;HLA-B15:01;HLA-B48:01;HLA-B52:01
GNGGDAALALLL	HLA-G01:04	RQKRTATKAYNV	HLA-B13:02
GRCDIKDLPKE	HLA-B14:01	RSMWSFNPETNI	HLA-B58:02
GSRGGSQASSR	HLA-A31:01	RSSSRSRNSSR	HLA-A31:01
GSSRGTSPAR	HLA-A68:02	SAAEASKKPRQK	HLA-A11:02;HLA-B15:02
GTILTRPLLE	HLA-A68:02	SAFFGMSRIGM	HLA-C12:03
GTITVEELKKL	HLA-B57:01	SAFFGMSRIGME	HLA-C12:03
GTRNPANNAA	HLA-A30:01	SELVIGAVILR	HLA-A34:01;HLA-B44:02
HGTILTRP	HLA-A02:02;HLA-A02:07;HLA-B35:03	SEVGPEHSLAE	HLA-C07:04
HGTILTRPL	HLA-B15:09;HLA-B15:10;HLA-B35:03	SMWSFNPET	HLA-A02:01;HLA-A02:04;HLA-A02:11
HGTILTRPLL	HLA-B14:02;HLA-B15:09;HLA-G01:04	SMWSFNPETNI	HLA-A02:01;HLA-A02:04;HLA-A02:11
HHLGRCDI	HLA-B38:01;HLA-B38:02	SSRGTSPARM	HLA-A30:01;HLA-C02:02
HIDAYKTFPP	HLA-B41:01	SSRNSTPGS	HLA-A30:01
HLRIAGHHLGR	HLA-A33:03	SSRNSTPGSSR	HLA-A33:03;HLA-A66:01
HSSSSDNI	HLA-B38:02	SYFIASFRLFAR	HLA-A31:01;HLA-A33:01

[1995]

HSSSSDNIALL	HLA-A68:02;HLA-B38:01;HLA-B38:02;HLA-B57:03;HLA-C05:01	TATKAYNVTQA	HLA-B54:01
HTTDPSFLGRYM	HLA-B57:01	TDHSSSSDNIAL	HLA-B35:02
HVGEIPVAYRK	HLA-A03:01;HLA-A11:01;HLA-A11:02;HLA-A31:01;HLA-A34:02;HLA-A68:01	TDPSFLGR	HLA-A34:02;HLA-A36:01;HLA-A66:01
HVGEIPVAYRKV	HLA-A68:02	TDPSFLGRYM	HLA-A36:01
IAQFAPSASA	HLA-B54:01;HLA-B55:02;HLA-B56:01	TDVFYKENSY	HLA-B18:01
IAQFAPSASAF	HLA-B46:01;HLA-C02:02;HLA-C03:02;HLA-C03:03;HLA-C03:04;HLA-C07:04;HLA-C12:02;HLA-C14:02;HLA-C16:01	TEGALNTPK	HLA-A11:02;HLA-A30:02;HLA-A36:01
IASFRLFA	HLA-C16:01	TEPKKDKKK	HLA-A34:02
IGMEVTPSGTW	HLA-A24:02;HLA-A32:01;HLA-B44:02;HLA-B53:01;HLA-B57:01;HLA-B58:01	TGAIKLDD	HLA-B14:01
IIKLIFLWLL	HLA-A33:01	TGGIAIAM	HLA-C07:04
IIKLIFLWLLW	HLA-B44:02;HLA-B57:01	TGPEAGLPYGA	HLA-A02:07
IIWVATEGA	HLA-A02:11	TILTRPLL	HLA-A30:01;HLA-B08:01;HLA-B14:02;HLA-B50:01;HLA-C03:02;HLA-C06:02;HLA-G01:01;HLA-G01:03;HLA-G01:04
IIWVATEGAL	HLA-C08:01	TILTRPLLE	HLA-C03:02
IKDLPKEITV	HLA-B18:01	TIQPRVEK	HLA-A23:01;HLA-A30:01
IKDLPKEITVA	HLA-C04:03	TITVEELKKLLE	HLA-B14:01
ILLNVPLHGTI	HLA-A02:07;HLA-B51:01	TKAYNVTQAF	HLA-B15:03
ILTRPLLESEL	HLA-A02:02;HLA-B27:05	TLACFVLAAVYR	HLA-A68:01
ITGGIAIAMA	HLA-A02:05;HLA-A68:02	TLLPAADLDDF	HLA-B38:02
ITVATSRTLSYY	HLA-A36:01	TLPKGFYA	HLA-A02:11
ITVEELKKLLE	HLA-B08:01	TLSYYKLGA	HLA-A02:03
IVLQLPQGTTL	HLA-A02:11;HLA-B38:01	TNILLNVPL	HLA-B15:09;HLA-G01:03
KAYNVTQAFGRR	HLA-A03:01;HLA-A31:01	TPGSSRGTSPA	HLA-B07:02;HLA-B55:01;HLA-B55:02;HLA-B56:01
KDGIIWVAT	HLA-B37:01	TPKDHIGTRNP	HLA-B55:01;HLA-B55:02
KDHIGTRNP	HLA-B41:01	TQALPQRQKK	HLA-A03:01;HLA-A11:02

[1996]

KDLPKEITVA	HLA-B40:06	TRNPANNA	HLA-B39:06
KDLSPRWYFYY	HLA-A30:02	TRNPANNAAIVL	HLA-B15:09;HLA-B38:01
KEIIFLEGET	HLA-B40:06;HLA-B49:01	TSRTLSYYKL	HLA-B58:02;HLA-G01:04
KEITVATSRT	HLA-B40:02;HLA-E01:01	TSRTLSYYKLG	HLA-A02:01
KHWPQIAQFA	HLA-B39:06	TTDPSFLGRYMS	HLA-A01:01
KHWPQIAQFAP	HLA-B39:06	TTLPKGFYA	HLA-A02:06
KKDKKKKAD	HLA-E01:01	TVATSRTLS	HLA-B46:01
KKKADETQA	HLA-B15:03	VATEGALNTPK	HLA-A11:01;HLA-A34:02
KKKKADETQAL	HLA-B48:01	VEELKKLLEQW	HLA-B44:02
KLDDKDPNFKD	HLA-A02:07	VGEIPVAY	HLA-A33:01;HLA-A36:01;HLA-B15:03;HLA-B58:02
KLIFLWLLWPV	HLA-A02:04;HLA-A02:11	VGEIPVAYRK	HLA-A11:01
KPRQKRTATKA	HLA-B07:04;HLA-B55:01;HLA-B55:02;HLA-B56:01	VGLMWLSY	HLA-B46:01
KSAAEASKKPR	HLA-A74:01	VIGAVILRGHL	HLA-C04:03
KTFPPTEPKKD	HLA-B58:02	VILLNKHID	HLA-E01:01
KTFPPTEPKKDK	HLA-A11:01;HLA-A68:02	VLAAVYRINW	HLA-A32:01;HLA-B57:01
KVPTDNYI	HLA-B38:02	VPLHGTILTR	HLA-A33:01
KVPTDNYIT	HLA-G01:01	VTKKSAAEA	HLA-A02:05
LDDKDPNF	HLA-B37:01	VTLLPAADLD	HLA-A68:02
LDDKDPNFK	HLA-A11:02	VTQAFGRR	HLA-A66:01
LDRLNQLE	HLA-B14:01	WPVTLACF	HLA-B35:07
LESELVIGAV	HLA-B08:01;HLA-B49:01	WSFNPETNILL	HLA-B35:01;HLA-B50:01
LESELVIGAVIL	HLA-B40:01;HLA-B44:02;HLA-B44:03	YAEGSRGGSQA	HLA-A26:01
LFARTRSMW	HLA-A24:07;HLA-A32:01;HLA-B58:01	YANRNRFLYII	HLA-B51:01
LFARTRSMWSF	HLA-A24:07	YFYYLGTGPEA	HLA-B54:01;HLA-C14:02;HLA-C14:03
LGTGPEAGL	HLA-B15:09	YGANKDGII	HLA-C02:02
LHGTILTRP	HLA-B15:09;HLA-B15:10	YGANKDGIIW	HLA-B53:01;HLA-B57:01;HLA-B58:01
LHGTILTRPL	HLA-B15:09;HLA-B15:10	YIIKLIFLWLL	HLA-A02:01;HLA-A02:02;HLA-A02:04;HLA-A02:07;HLA-A02:11;HLA-A29:02;HLA-B13:02
LHGTILTRPLL	HLA-B15:09	YKLGASQRV	HLA-B15:03
LIFLWLLW	HLA-B57:01	YLGTGPEA	HLA-A02:01;HLA-B55:01;HLA-C03:03
LIFLWLLWPV	HLA-A02:04	YLGTGPEAG	HLA-A02:03
LIRQGTDYK	HLA-A30:01	YLGTGPEAGLPY	HLA-A01:01;HLA-A29:02;HLA-B46:01

[1997]

LIRQGTDYKHW	HLA-A25:01;HLA-B57:01	YRINWITGGI	HLA-B27:05
LLESELVIGAV	HLA-A02:07	YRINWITGGIAI	HLA-B27:05
LLNKHIDAYKT	HLA-B58:02	YSRYRIGNYK	HLA-A30:01
LLNKHIDAYKTF	HLA-B48:01	YYKLGASQRV	HLA-C18:01

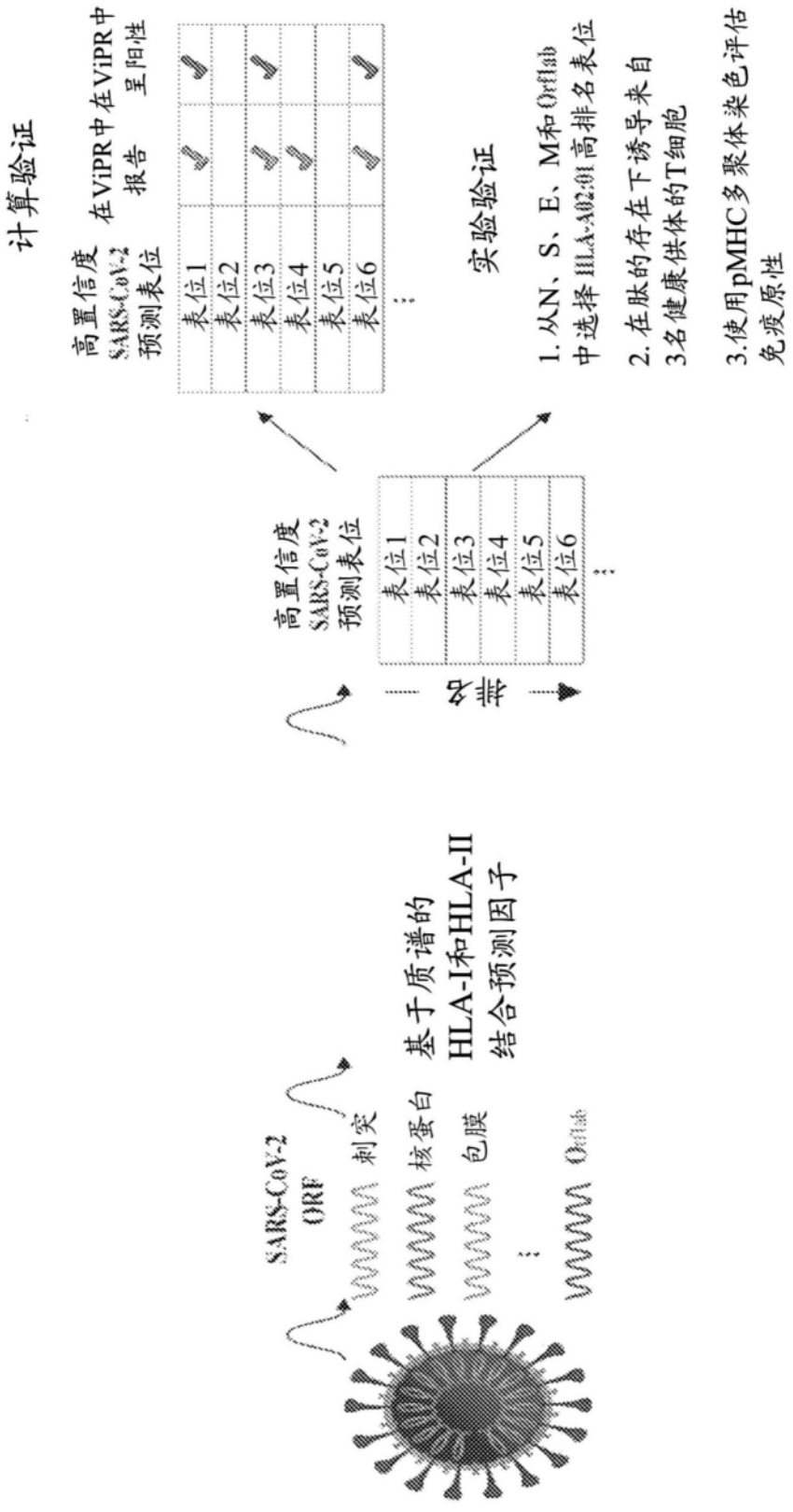

计算验证
高置信度
SARS-CoV-2
预测表位
在ViPR中报告
在ViPR中呈阳性
表位1
表位2
表位3
表位4
表位5
表位6
实验验证
1.从N、S、E、M和Orflab中选择HLA-A02:01高排名表位
2.在肽的存在在下诱导来自3名健康供体的T细胞
3.使用pMHC多聚体染色评估免疫原性
高置信度
SARS-CoV-2
预测表位
表位1
表位2
表位3
表位4
表位5
表位6
带
SARS-CoV-2
ORF
刺突
核蛋白
包膜
Orflab
基于质谱的
HLA-I和HLA-II
结合预测因子

图1A

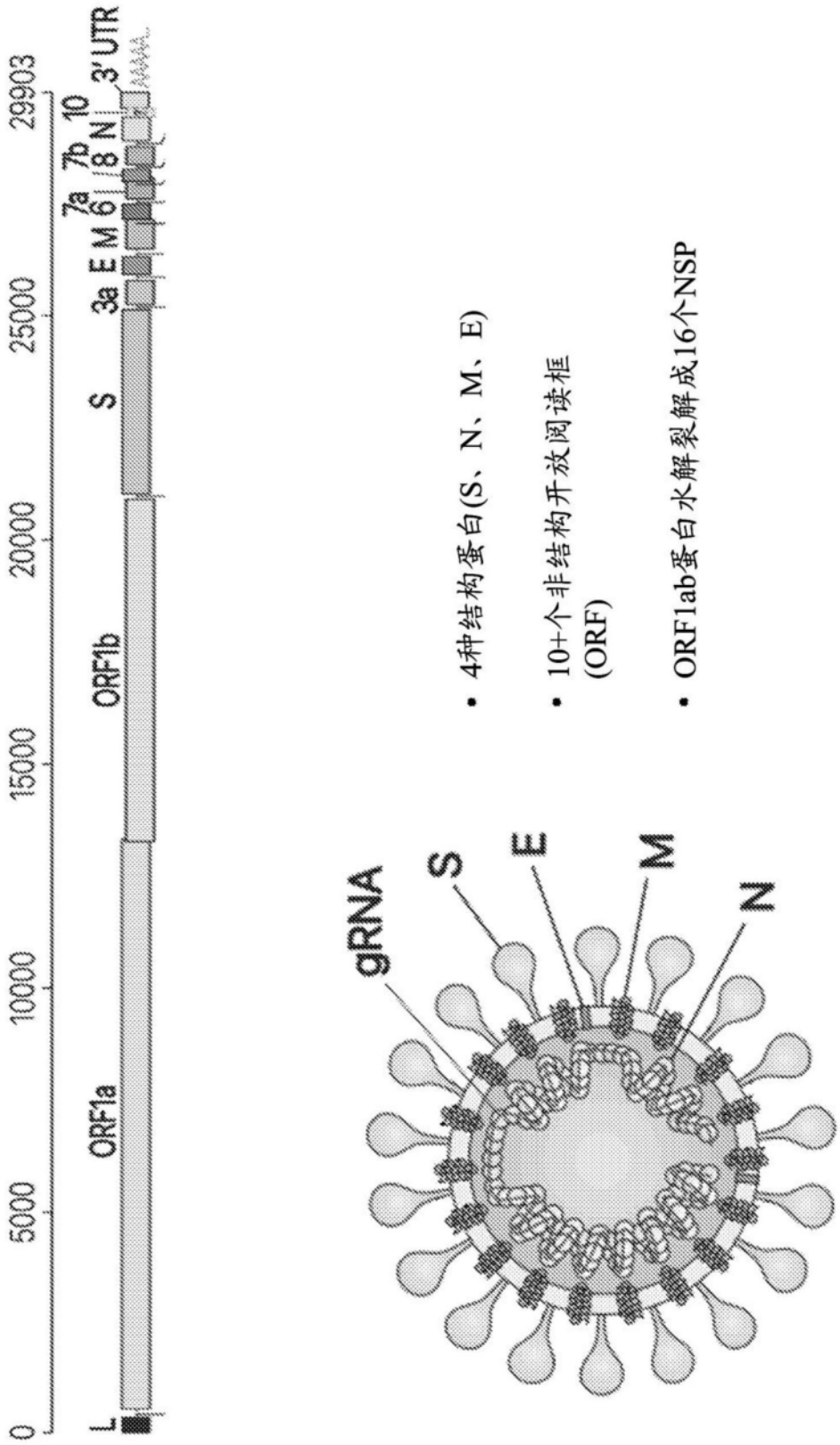

0
5000
10000
15000
20000
25000
29903
L
ORF1a
ORF1b
S
3a
E
M
6
7a
7b
8
N
10
3' UTR
• 4种结构蛋白(S、N、M、E)
• 10+个非结构开放阅读框(ORF)
• ORF1ab蛋白水解裂解成16个NSP
gRNA
S
E
M
N

图1B

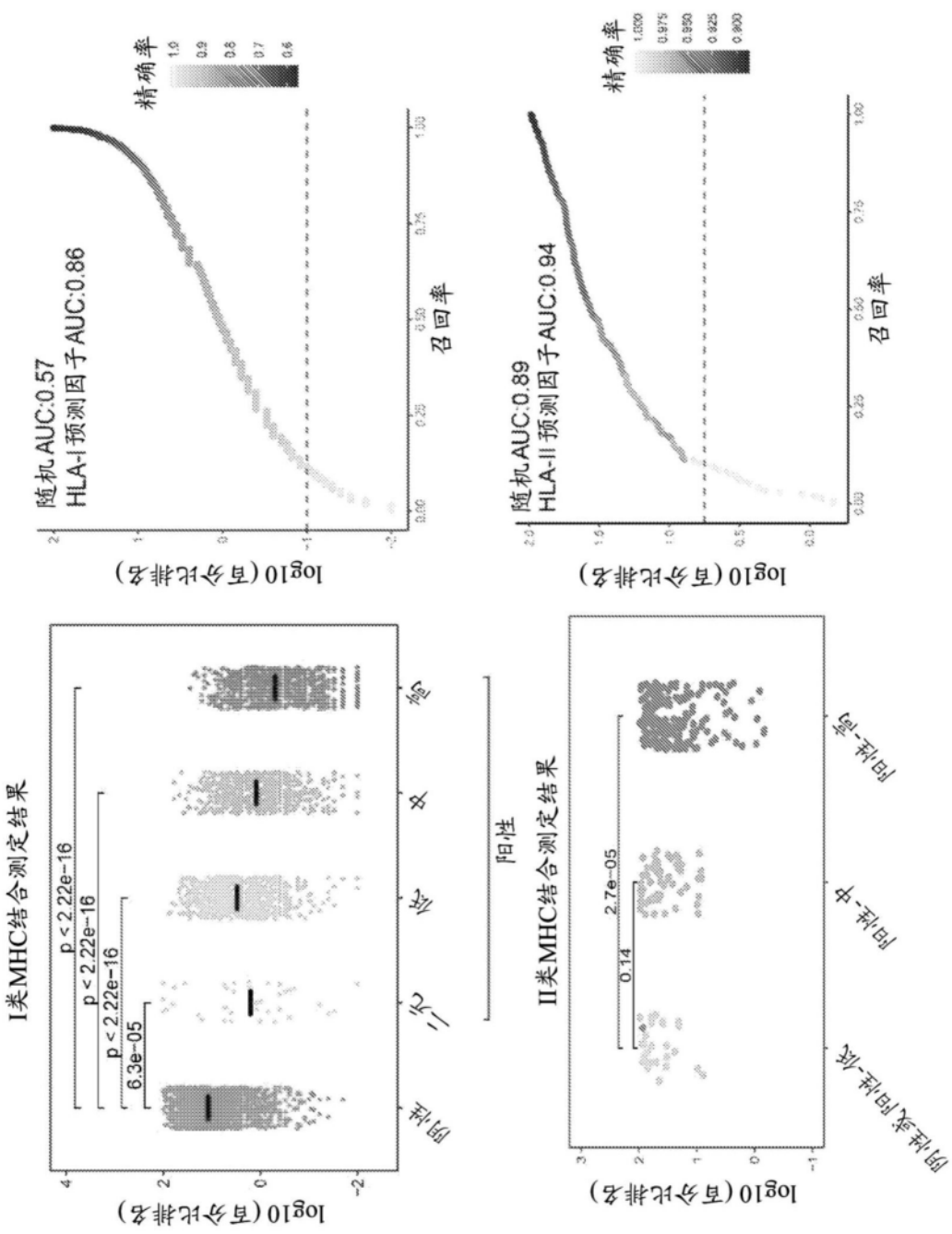

随机AUC:0.57
HLA-I预测因子AUC:0.86
精确率
召回率
log10（百分比排名）
随机AUC:0.89
HLA-II预测因子AUC:0.94
精确率
召回率
log10（百分比排名）
I类MHC结合测定结果
p < 2.22e-16
p < 2.22e-16
p < 2.22e-16
6.3e-05
log10（百分比排名）
阴性
弱
中
强
阳性
II类MHC结合测定结果
2.7e-05
0.14
log10（百分比排名）
阴性-弱
阴性-中
阴性-强

图2

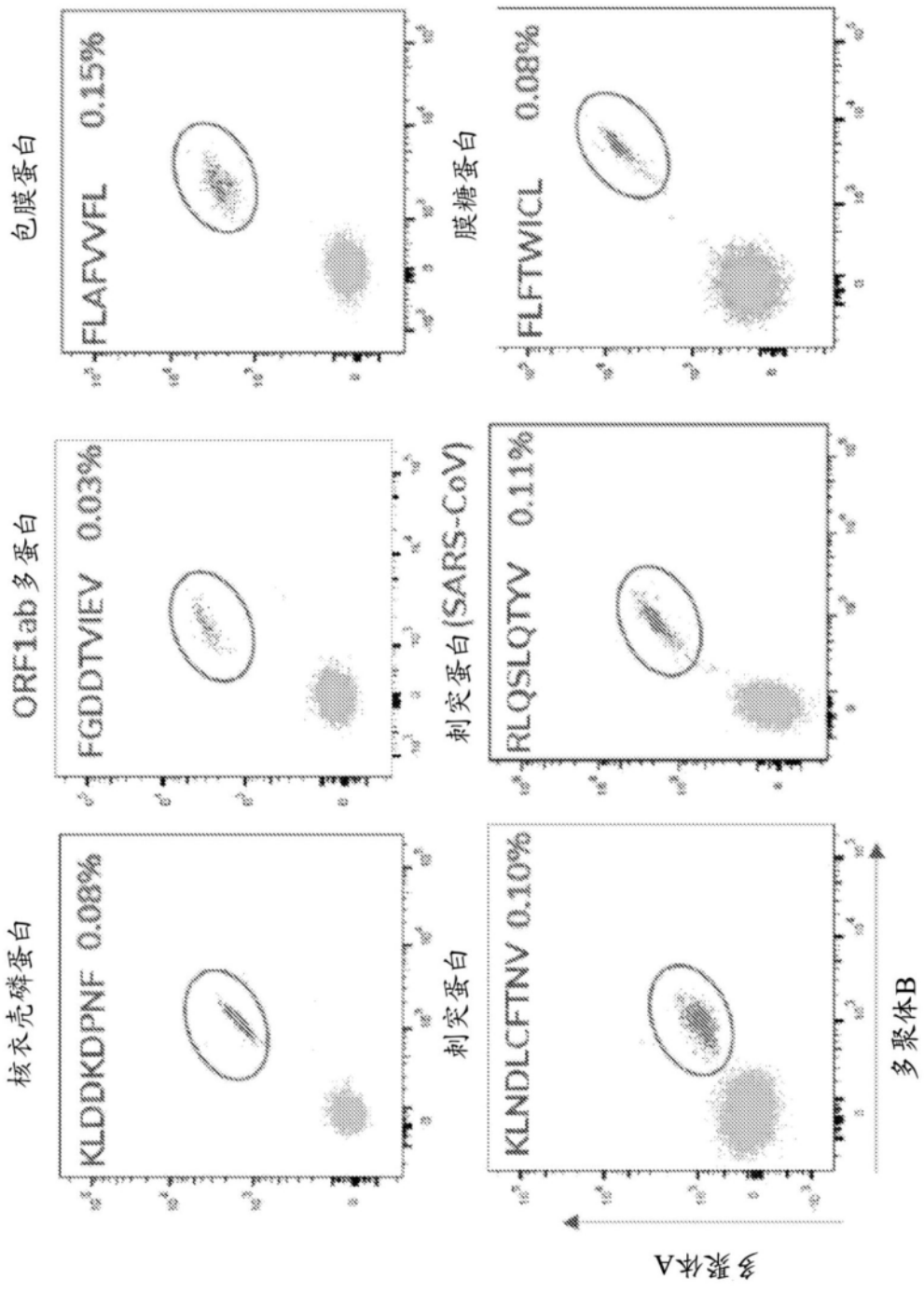

核衣壳磷蛋白
KLDDKDPNF 0.08%
刺突蛋白
ORF1ab 多蛋白
FGDDTVIEV 0.03%
刺突蛋白(SARS-CoV)
包膜蛋白
FLAFVVFL 0.15%
膜糖蛋白
FLFTWICL 0.08%
KLNDLCFTNV 0.10%
RLQSLQTYV 0.11%
多聚体A
多聚体B

图3

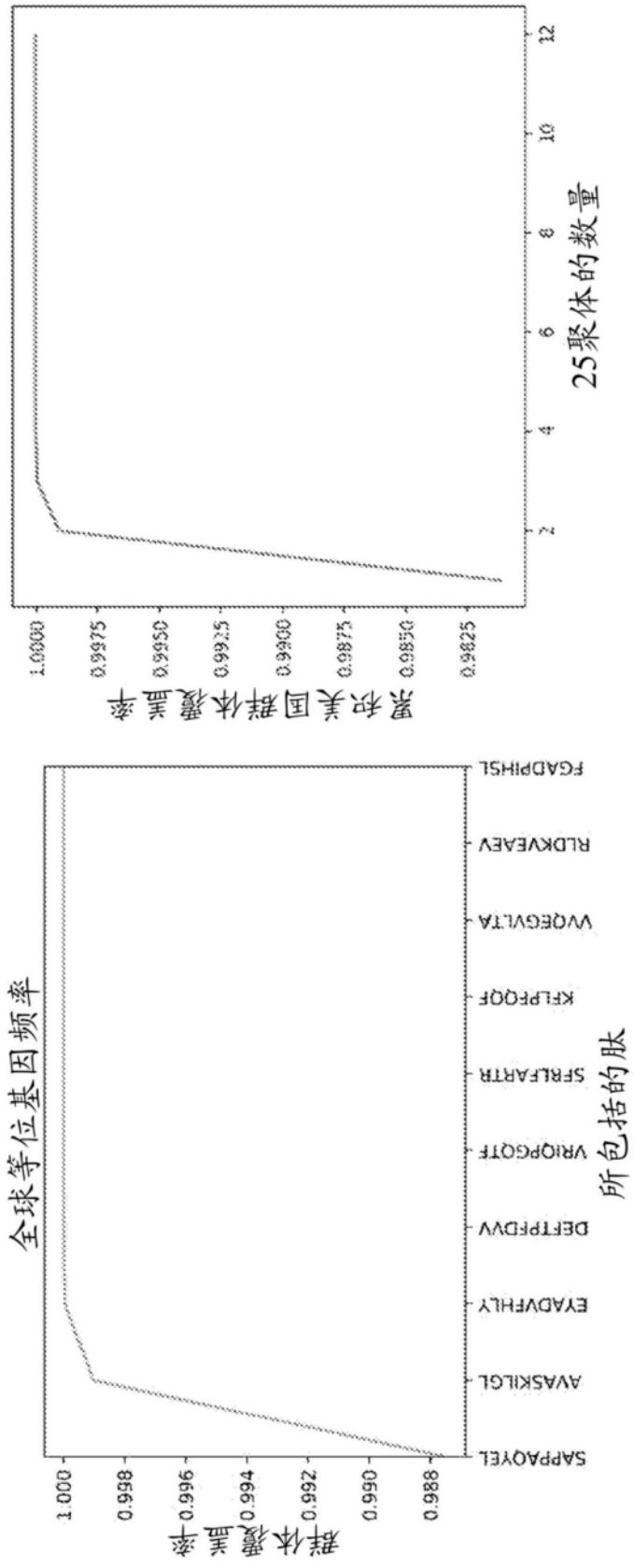

累积总美国群体覆盖率
1.0000
0.9975
0.9950
0.9925
0.9900
0.9875
0.9850
0.9825
2
4
6
8
10
12
25聚体的数量
群体覆盖率
1.000
0.998
0.996
0.994
0.992
0.990
0.988
全球等位基因频率
SAPPAQYEL
AVASKILGL
EYADVFHLY
DEFTPFDVV
VRIQPGQTF
SFRLFARTR
KFLPFQQF
VVQEGVLTA
RLDKVEAEV
FGADPIHSL
所包括的肽

图4A

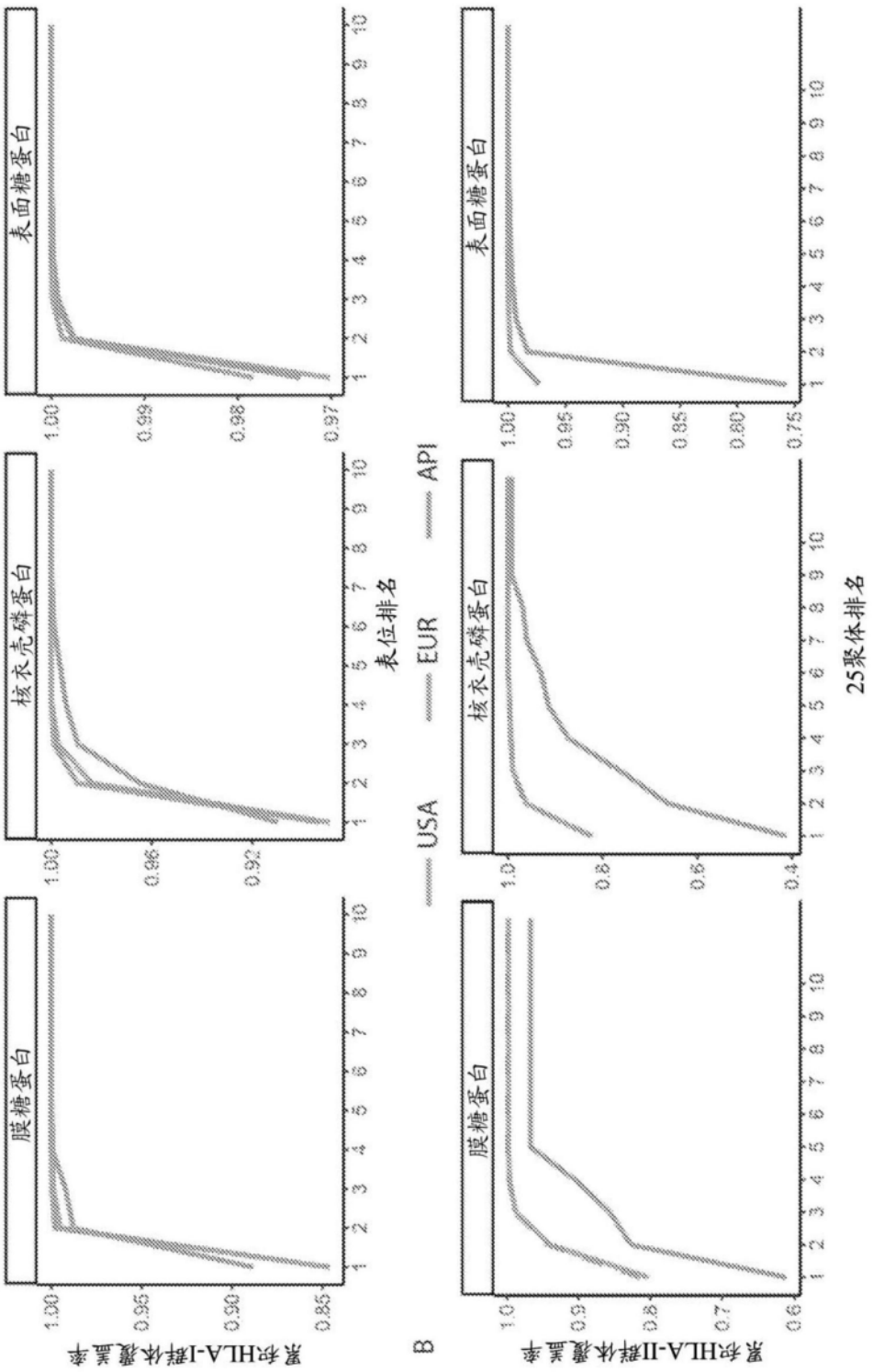

膜糖蛋白
核衣壳磷蛋白
表面糖蛋白
累积HLA-I群体覆盖率
表位排名
USA
EUR
API
B
累积HLA-II群体覆盖率
25聚体排名

图4B

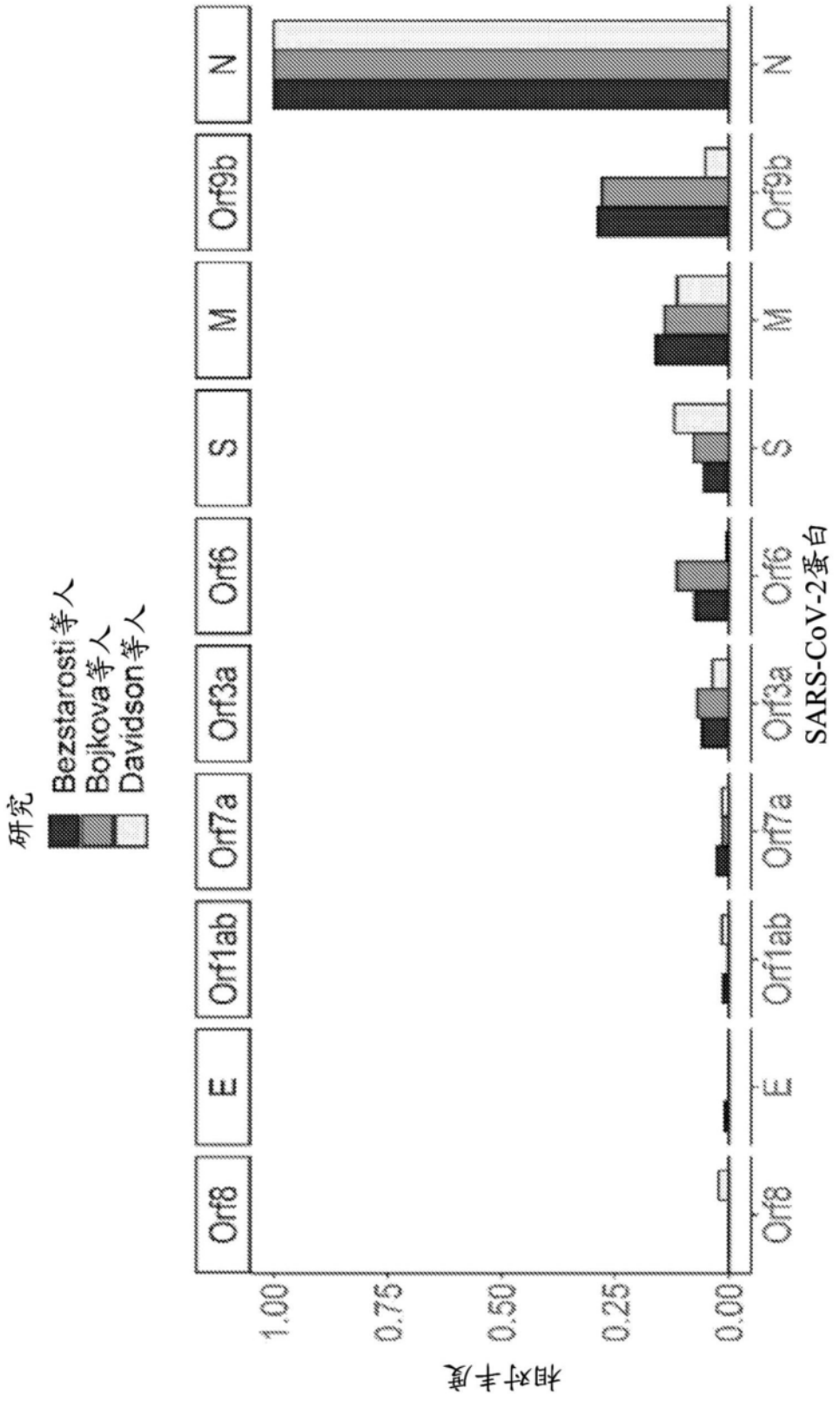

研究
Bezstarosti等人
Bojkova等人
Davidson等人
Orf8
E
Orf1ab
Orf7a
Orf3a
Orf6
S
M
Orf9b
N
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
相对丰度
SARS-CoV-2蛋白

图5

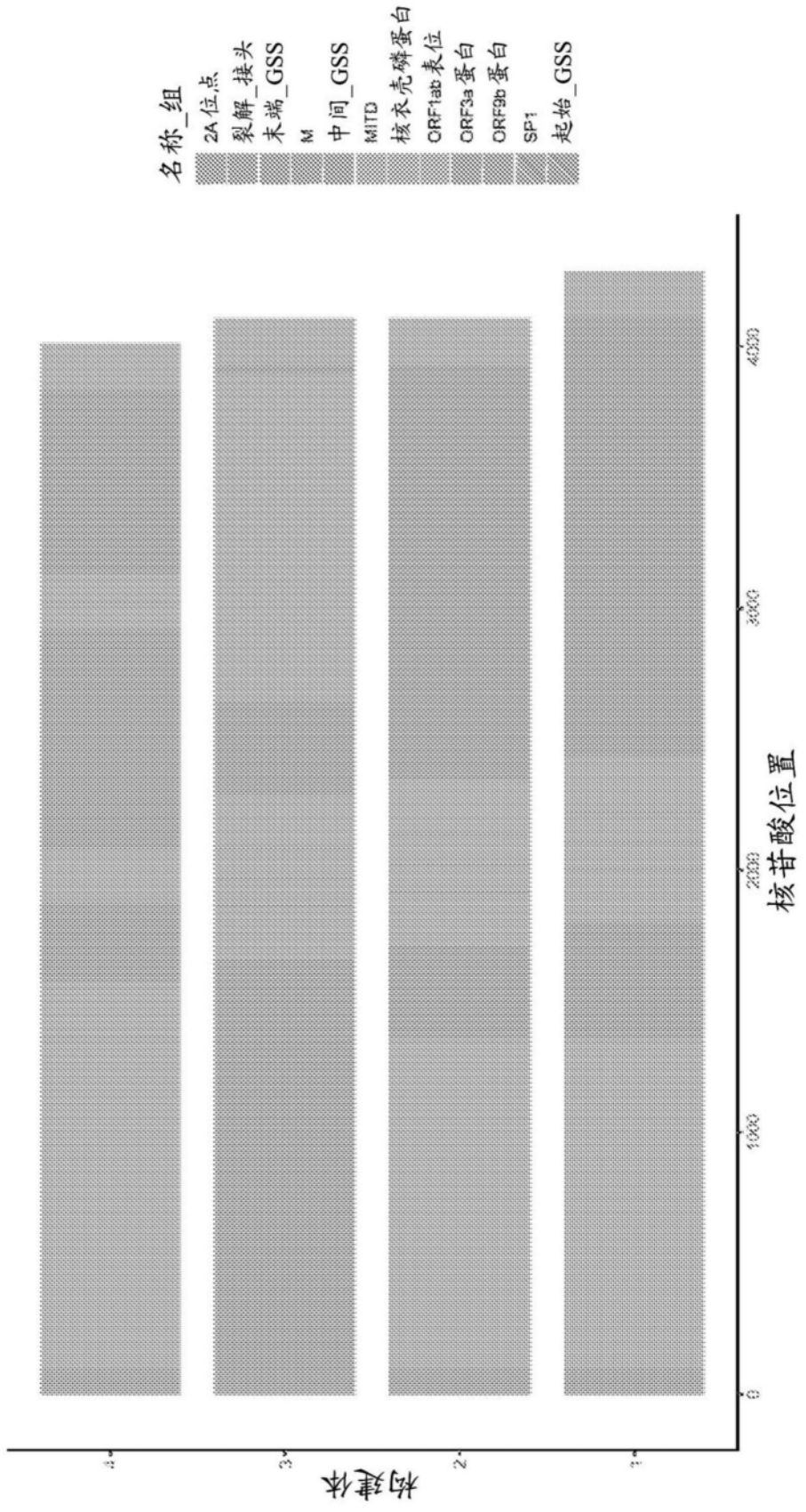

名称_组
2A位点
裂解_接头
末端_GSS
M
中间_GSS
M1TD
核衣壳磷蛋白
ORF1ab表位
ORF3a蛋白
ORF9b蛋白
SP1
起始_GSS
核苷酸位置
0
1000
2000
3000
4000
1
2
3
4

图6A

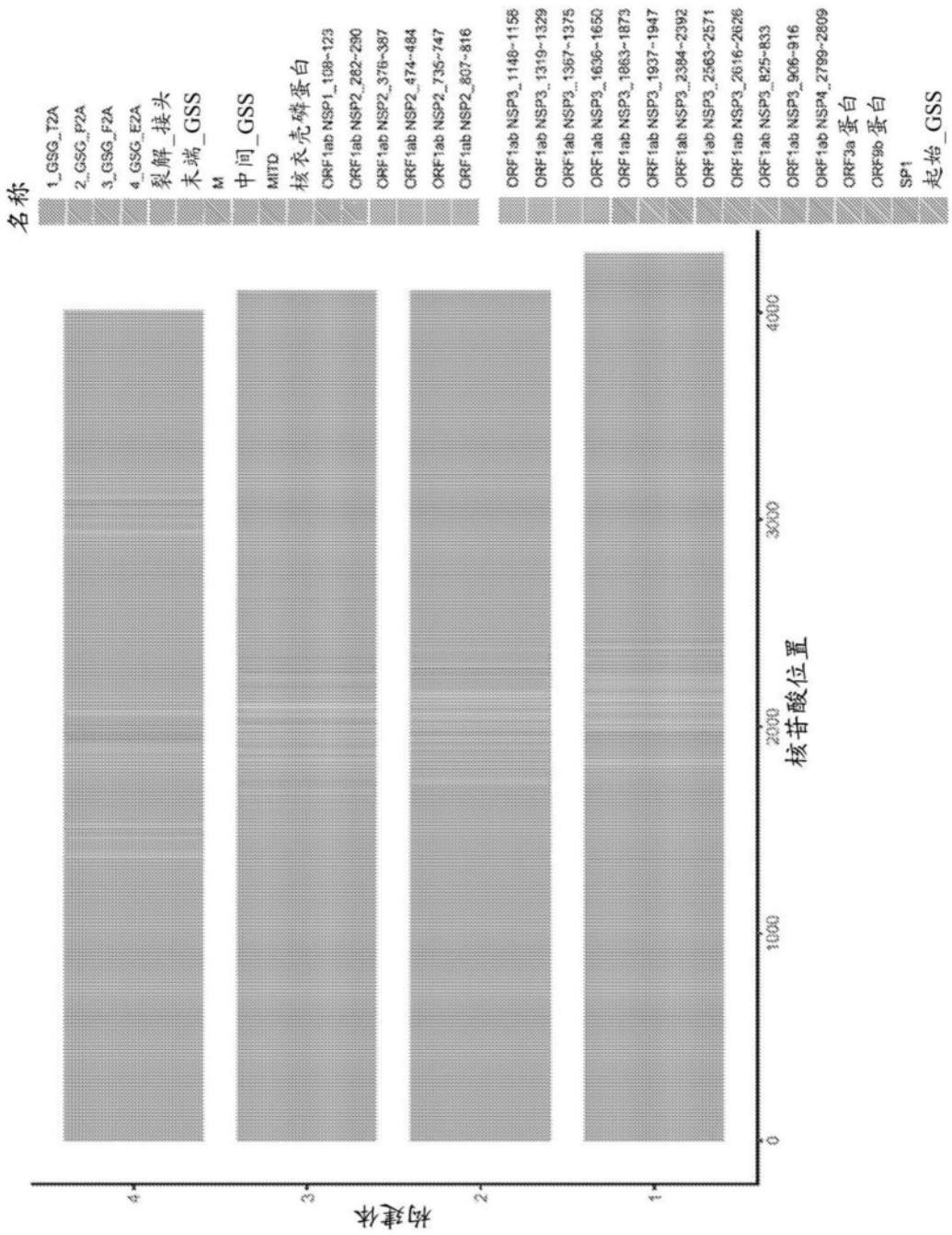

名称
1_GSG_T2A
2_GSG_P2A
3_GSG_F2A
4_GSG_E2A
裂解_接头
末端_GSS
M
中间_GSS
MITD
核衣壳磷蛋白
ORF1ab NSP1_108~123
ORF1ab NSP2_282~290
ORF1ab NSP2_376~387
ORF1ab NSP2_474~484
ORF1ab NSP2_735~747
ORF1ab NSP2_807~816
ORF1ab NSP3_1146~1156
ORF1ab NSP3_1319~1329
ORF1ab NSP3_1367~1375
ORF1ab NSP3_1636~1650
ORF1ab NSP3_1863~1873
ORF1ab NSP3_1937~1947
ORF1ab NSP3_2384~2392
ORF1ab NSP3_2563~2571
ORF1ab NSP3_2616~2626
ORF1ab NSP3_825~833
ORF1ab NSP3_906~916
ORF1ab NSP4_2799~2809
ORF3a 蛋白
ORF9b 蛋白
SP1
起始_GSS
0
1000
2000
3000
4000
核苷酸位置
构建体
1
2
3
4

图6B

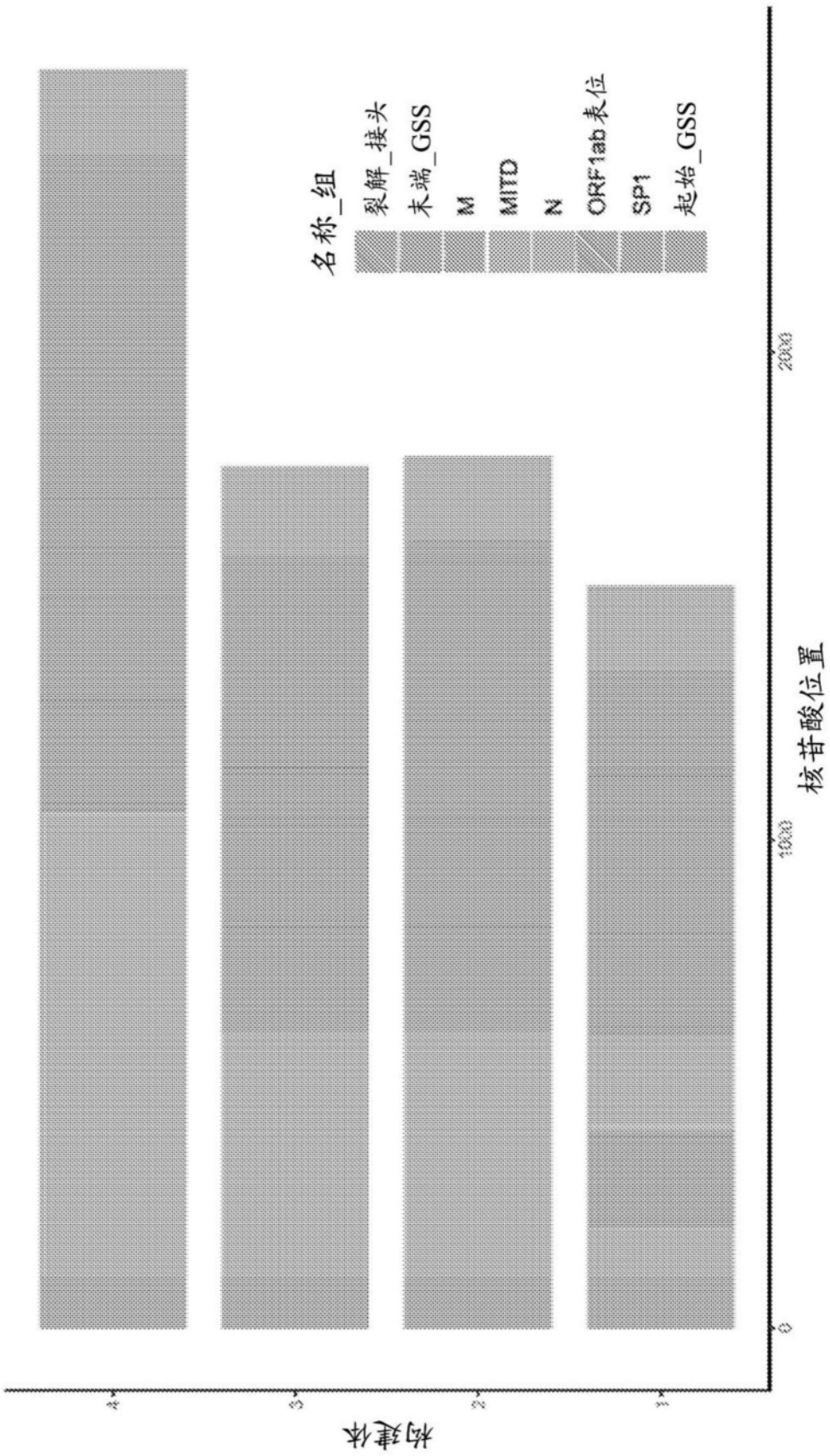


图7A

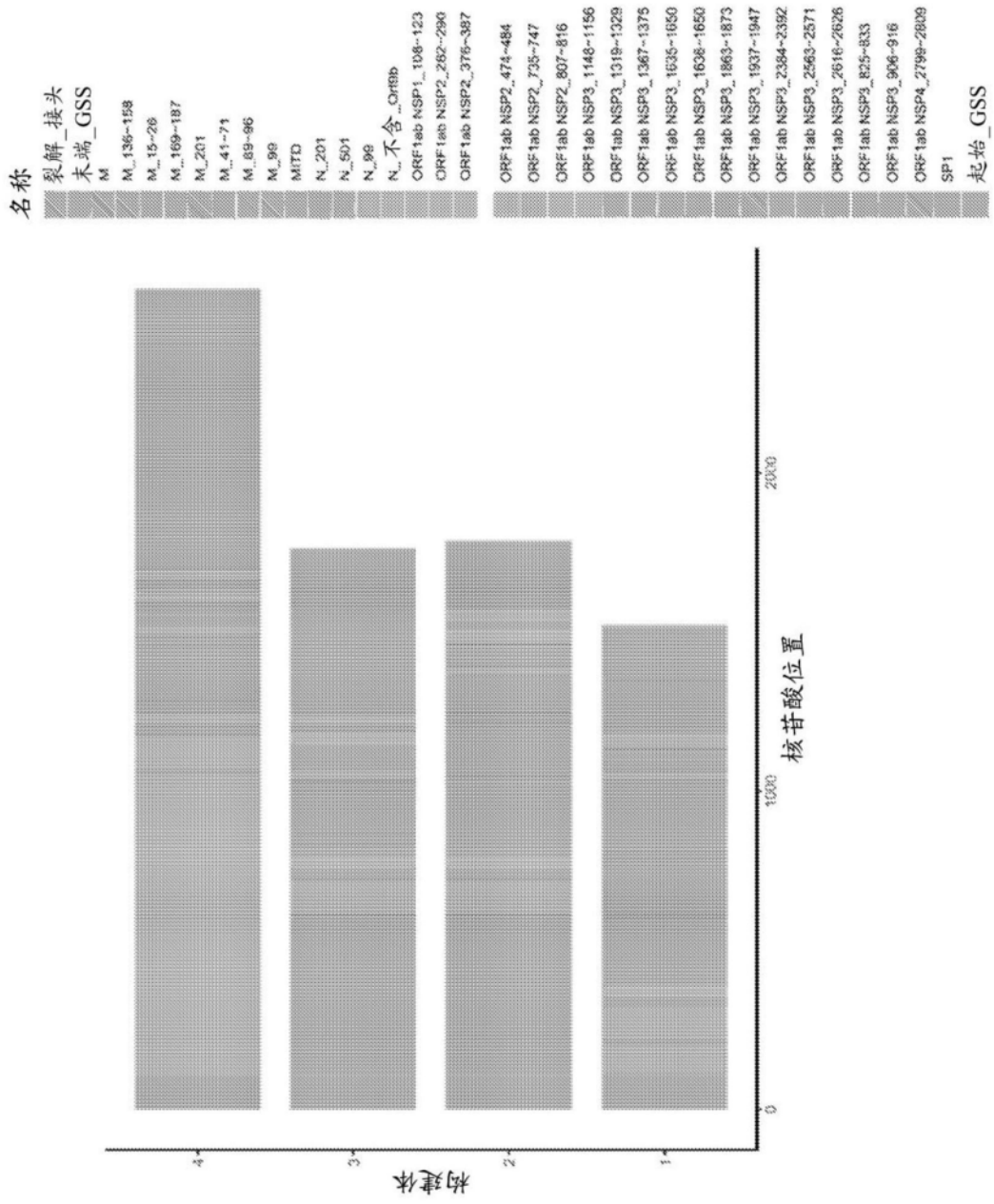

名称
裂解_接头
末端_GSS
M
M_136-158
M_15-26
M_169-187
M_201
M_41-71
M_89-96
M_99
MITD
N_201
N_501
N_99
N_不含_Orf9b
ORF1ab NSP1_108-123
ORF1ab NSP2_282-290
ORF1ab NSP2_376-387
ORF1ab NSP2_474-484
ORF1ab NSP2_735-747
ORF1ab NSP2_807-816
ORF1ab NSP3_1148-1156
ORF1ab NSP3_1319-1329
ORF1ab NSP3_1367-1375
ORF1ab NSP3_1635-1650
ORF1ab NSP3_1638-1650
ORF1ab NSP3_1863-1873
ORF1ab NSP3_1937-1947
ORF1ab NSP3_2384-2392
ORF1ab NSP3_2563-2571
ORF1ab NSP3_2616-2626
ORF1ab NSP3_825-833
ORF1ab NSP3_906-916
ORF1ab NSP4_2799-2809
SP1
起始_GSS
0
1000
2000
核苷酸位置
1
2
3
4
拷贝/体

图7B

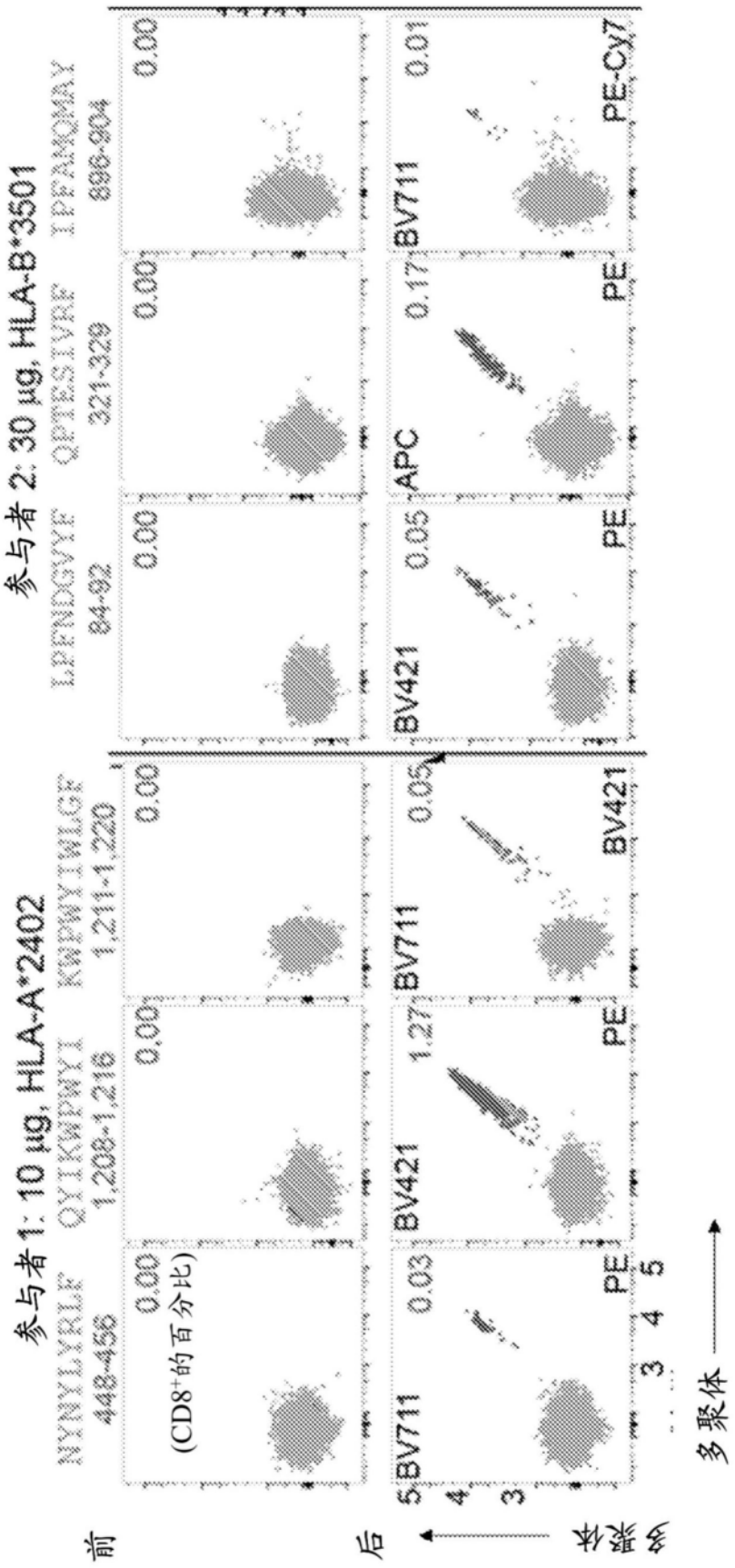

参与者 1: 10 μg, HLA-A*2402
NYNYLYRLF 448-456
QYIKWPWYI 1,208-1,216
KWPWYIWLGF 1,211-1,220
参与者 2: 30 μg, HLA-B*3501
LPFNDGVYF 84-92
QPTESIVRF 321-329
IPFAMQMAY 896-904
(CD8+的百分比)
前
后
多聚体
BV711
BV421
PE
APC
PE-Cy7
0.00
0.03
1.27
0.05
0.17
0.01
3
4
5

图8Ai

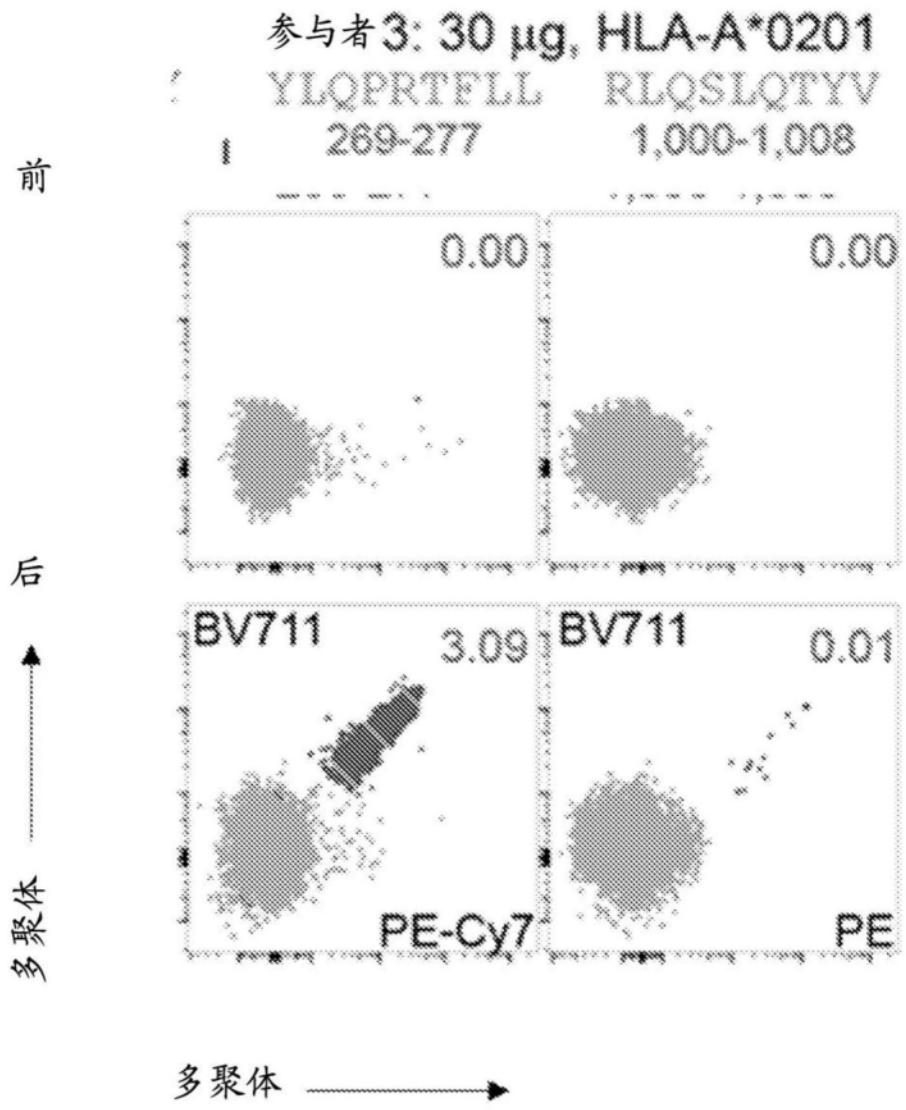

参与者3: 30 µg, HLA-A*0201
YLQPRTFLL
269-277
RLQSLQTYV
1,000-1,008
前
后
0.00
0.00
BV711
3.09
PE-Cy7
BV711
0.01
PE
多聚体
多聚体

图8Aii

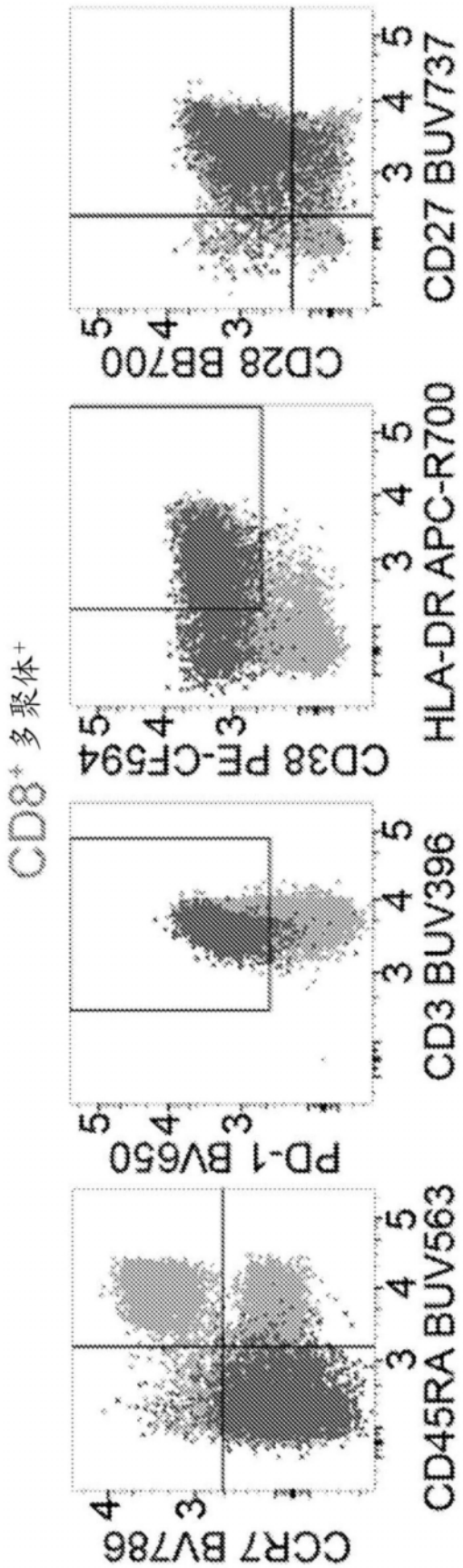

CD8+ 多聚体+
CCR7 BV786
CD45RA BUV563
PD-1 BV650
CD3 BUV396
CD38 PE-CF594
HLA-DR APC-R700
CD28 BB700
CD27 BUV737

图8B

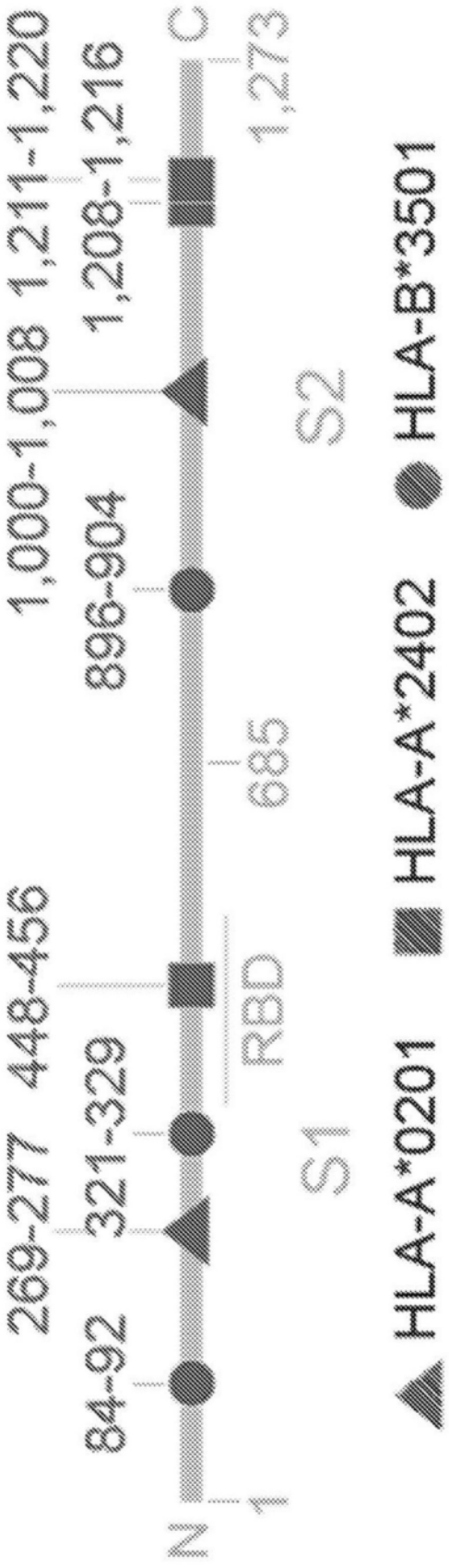

N
1
84-92
269-277
321-329
448-456
RBD
685
S1
896-904
1,000-1,008
S2
1,208-1,216
1,211-1,220
1,273
C
HLA-A*0201
HLA-A*2402
HLA-B*3501

图8C

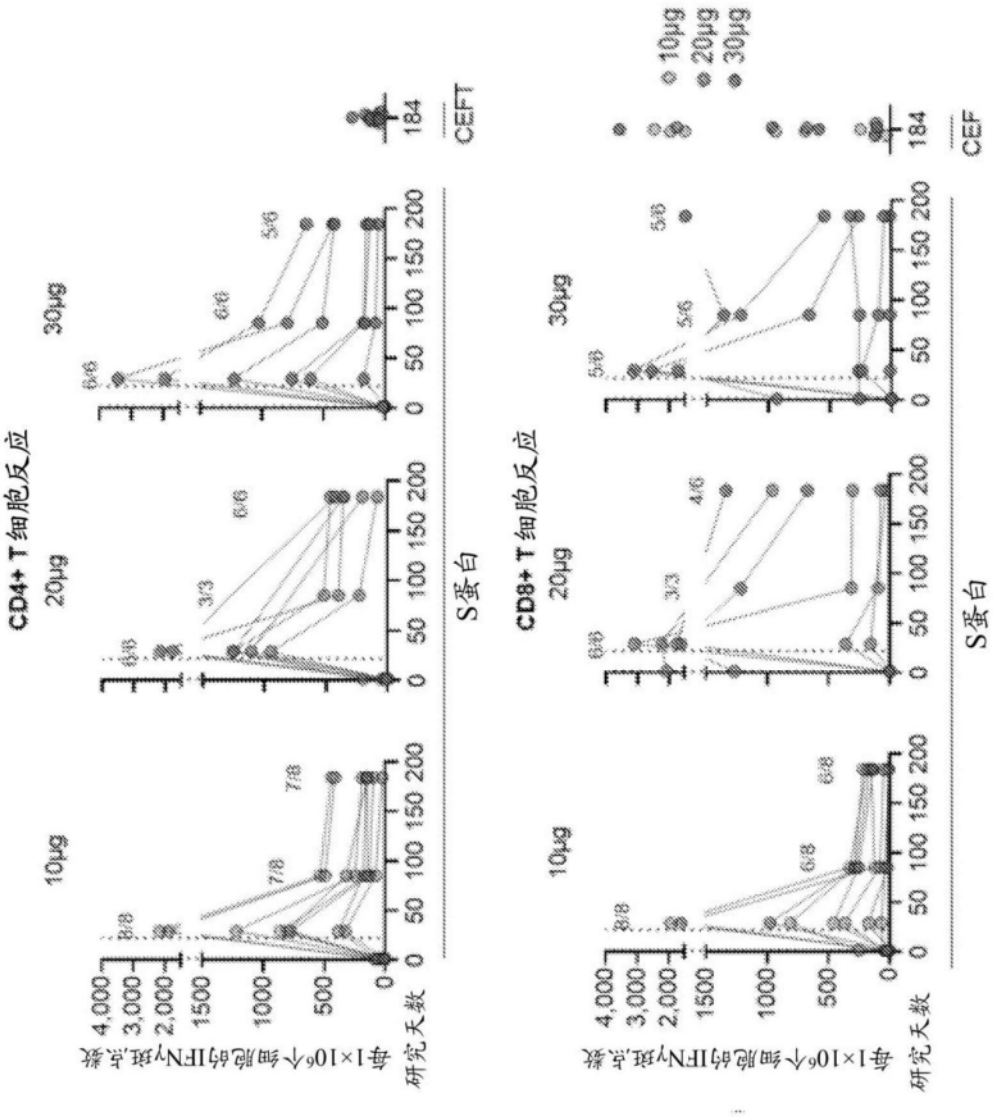

CD4+ T细胞反应
CD8+ T细胞反应
10μg
20μg
30μg
每1×10⁶个细胞的IFNγ斑点数
研究天数
S蛋白
CEFT
CEF
10μg
20μg
30μg

图8D

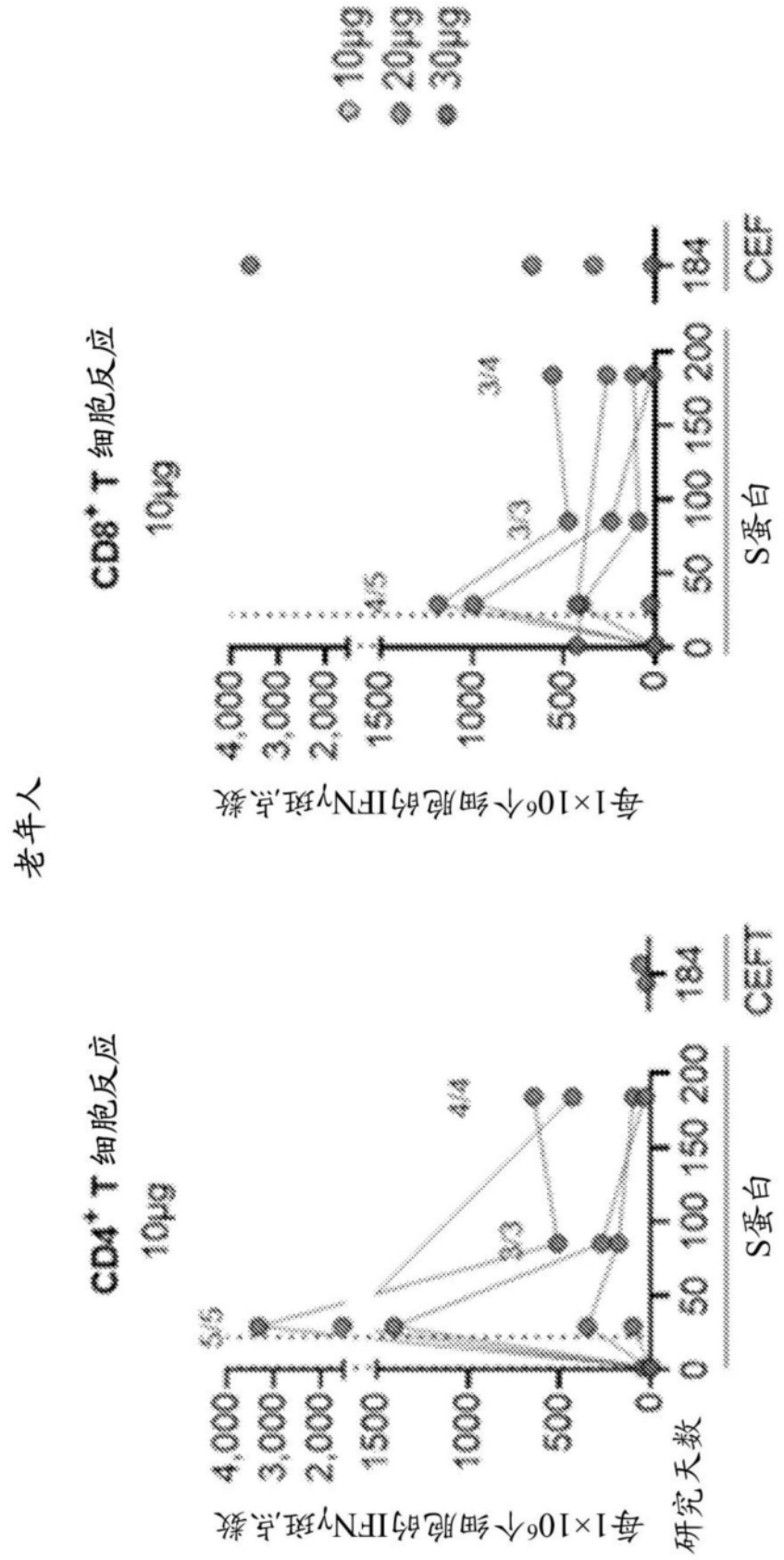

老年人
CD4+ T 细胞反应
10μg
CD8+ T 细胞反应
10μg
10μg
20μg
30μg
每1×10⁶个细胞的IFNγ斑点数
4,000
3,000
2,000
1500
1000
500
0
5/5
4/4
3/3
3/4
4/5
研究天数
0
50
100
150
200
184
S蛋白
CEFT
CEF

图8E

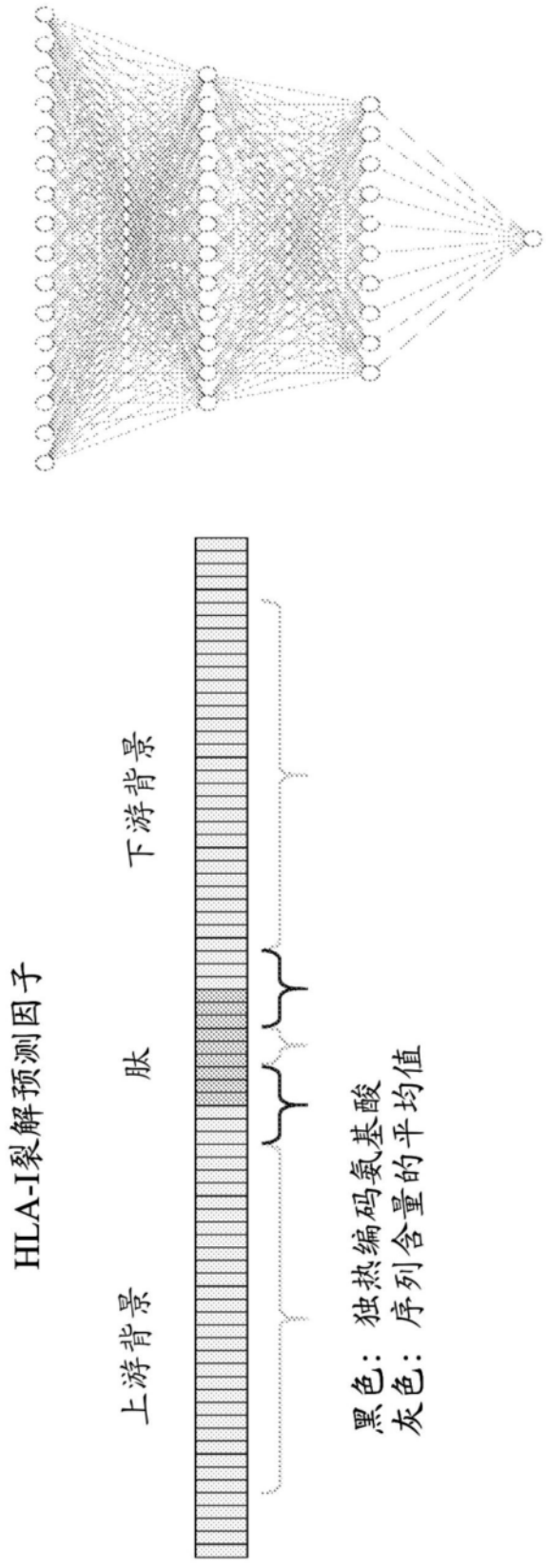


图9

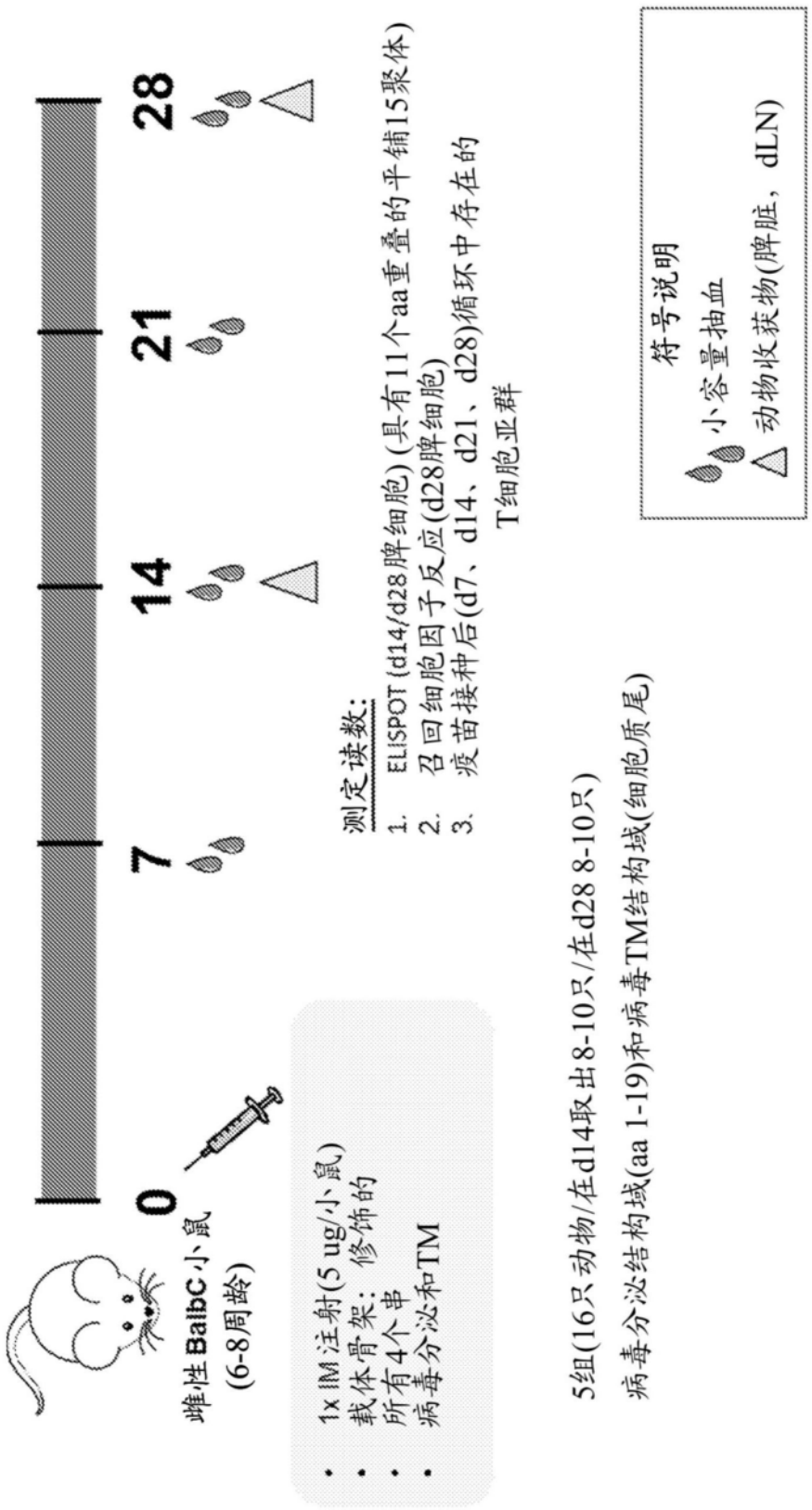

0
7
14
21
28
雌性 BalbC小鼠
(6-8周龄)
1x IM注射(5 ug/小鼠)
载体骨架：修饰的
所有4个串
病毒分泌和TM
测定读数:
1. ELISPOT (d14/d28脾细胞)(具有11个aa重叠的平铺15聚体)
2. 召回细胞因子反应(d28脾细胞)
3. 疫苗接种后(d7、d14、d21、d28)循环中存在的T细胞亚群
5组(16只动物/在d14取出8-10只/在d28 8-10只)
病毒分泌结构域(aa 1-19)和病毒TM结构域(细胞质尾)
符号说明
小容量抽血
动物收获物(脾脏，dLN)

图10A

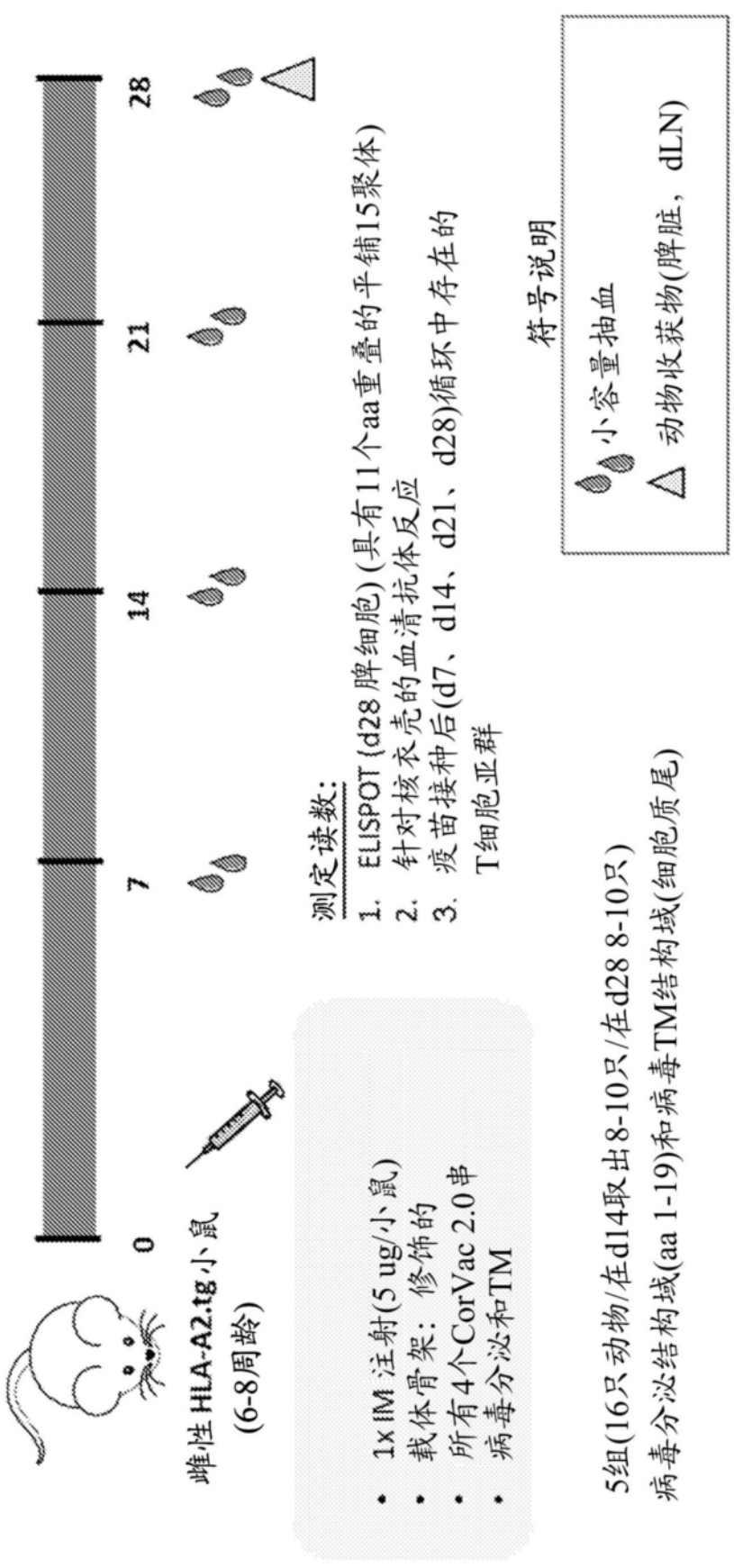

雌性 HLA-A2.tg小鼠
(6-8周龄)
0
7
14
21
28
1x IM 注射(5 ug/小鼠)
载体骨架：修饰的
所有4个CorVac 2.0串
病毒分泌和TM
测定读数：
1. ELISPOT (d28 脾细胞) (具有11个aa重叠的平铺15聚体)
2. 针对核衣壳的血清抗体反应
3. 疫苗接种后(d7、d14、d21、d28)循环中存在的
T细胞亚群
5组(16只动物/在d14取出8-10只/在d28 8-10只)
病毒分泌结构域(aa 1-19)和病毒TM结构域(细胞质尾)
符号说明
小容量抽血
动物收获物(脾脏，dLN)

图10B

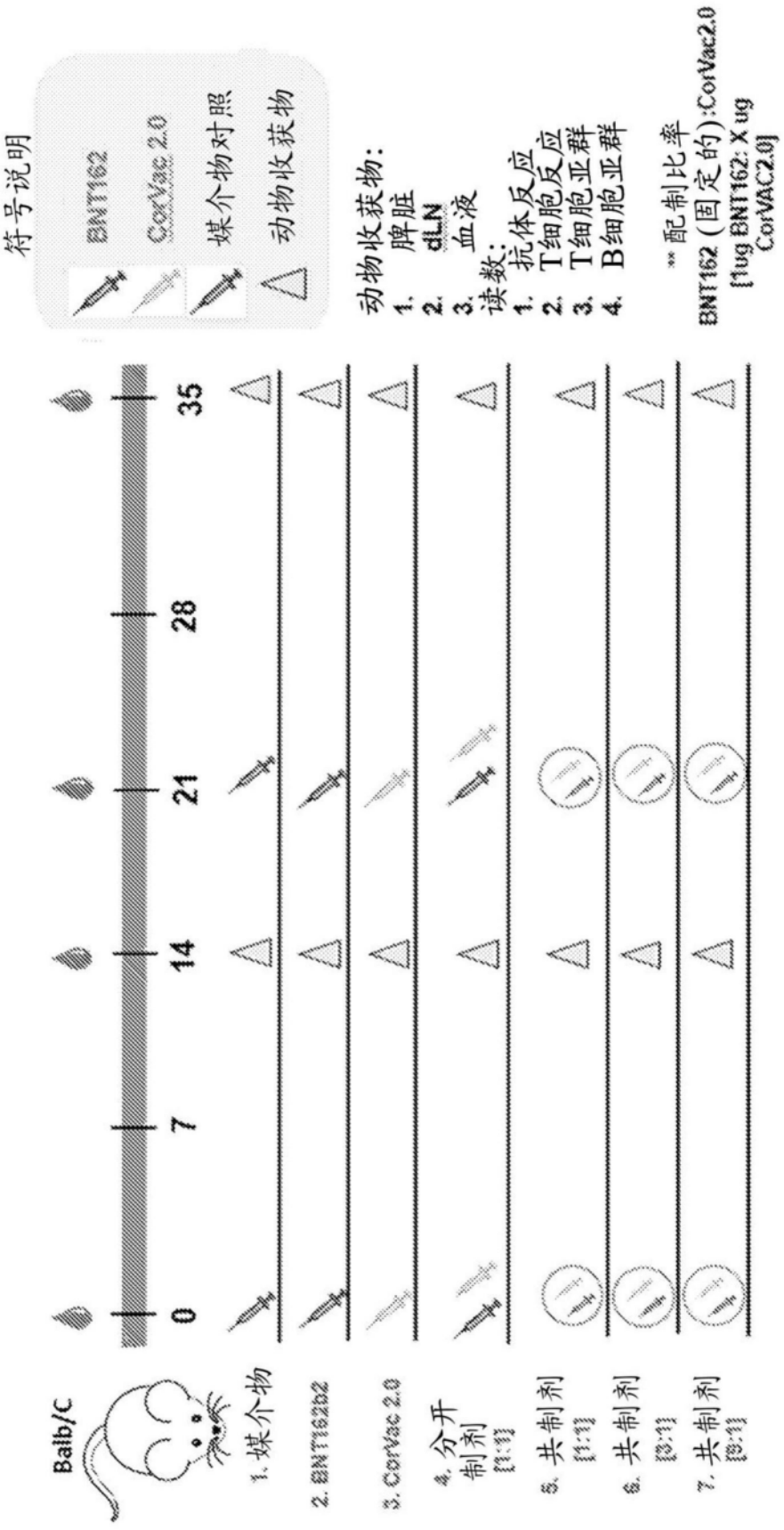

符号说明
BNT162
CorVac 2.0
媒介物对照
动物收获物
动物收获物：
1. 脾脏
2. dLN
3. 血液
读数：
1. 抗体反应
2. T细胞反应
3. T细胞亚群
4. B细胞亚群
** 配制比率
BNT162 (固定的):CorVac2.0
[1ug BNT162: X ug CorVAC2.0]
Balb/C
0
7
14
21
28
35
1. 媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac 2.0
4. 分开制剂 [1:1]
5. 共制剂 [1:1]
6. 共制剂 [3:1]
7. 共制剂 [3:1]

图11A

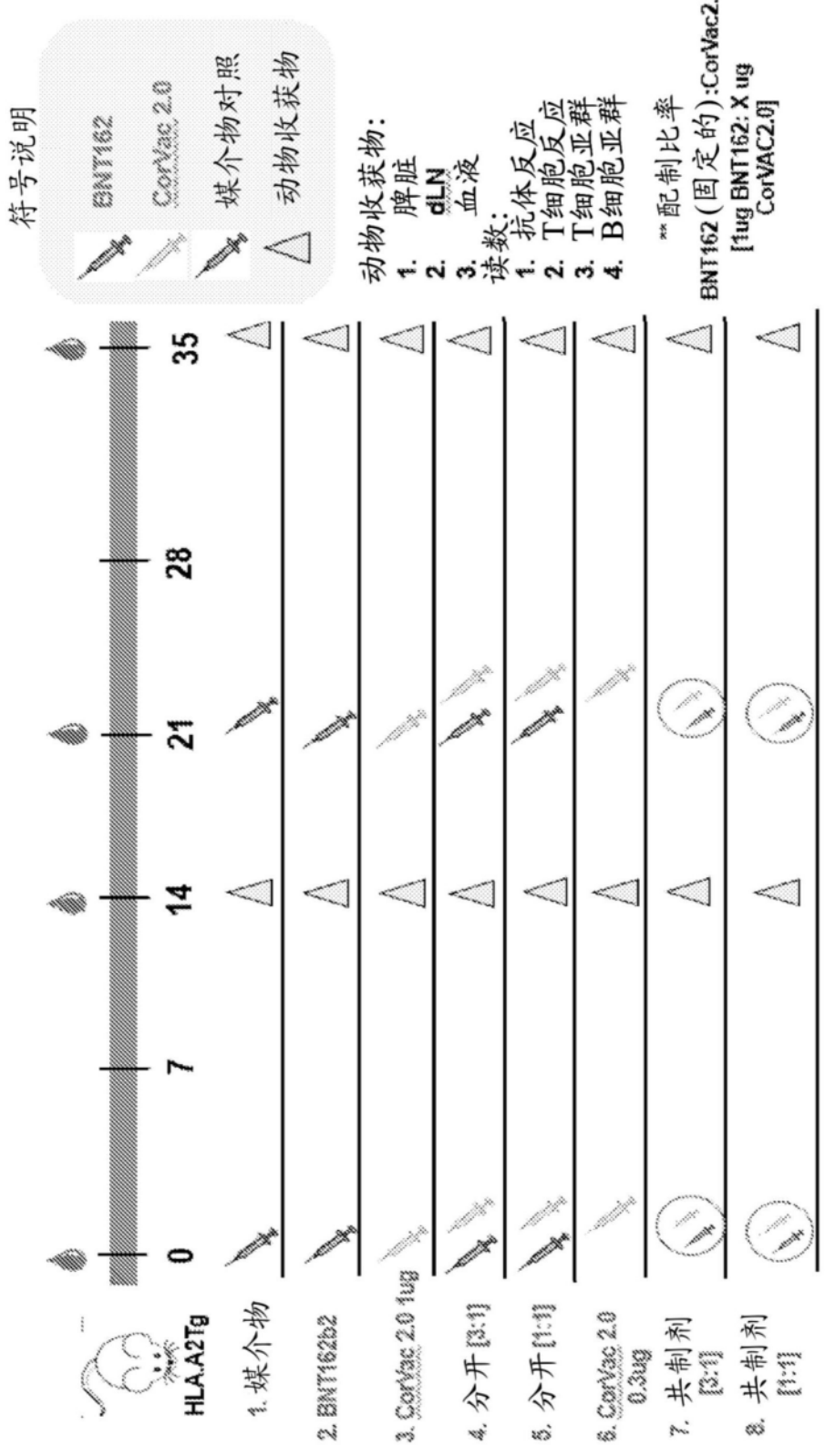

符号说明
BNT162
CorVac 2.0
媒介物对照
动物收获物
动物收获物:
1. 脾脏
2. dLN
3. 血液
读数:
1. 抗体反应
2. T细胞反应
3. T细胞亚群
4. B细胞亚群
** 配制比率
BNT162 (固定的):CorVac2.0
[1ug BNT162: X ug
CorVAC2.0]
HLA.A2Tg
0
7
14
21
28
35
1. 媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac 2.0 1ug
4. 分开 [3:1]
5. 分开 [1:1]
6. CorVac 2.0 0.3ug
7. 共制剂 [3:1]
8. 共制剂 [1:1]

图11B

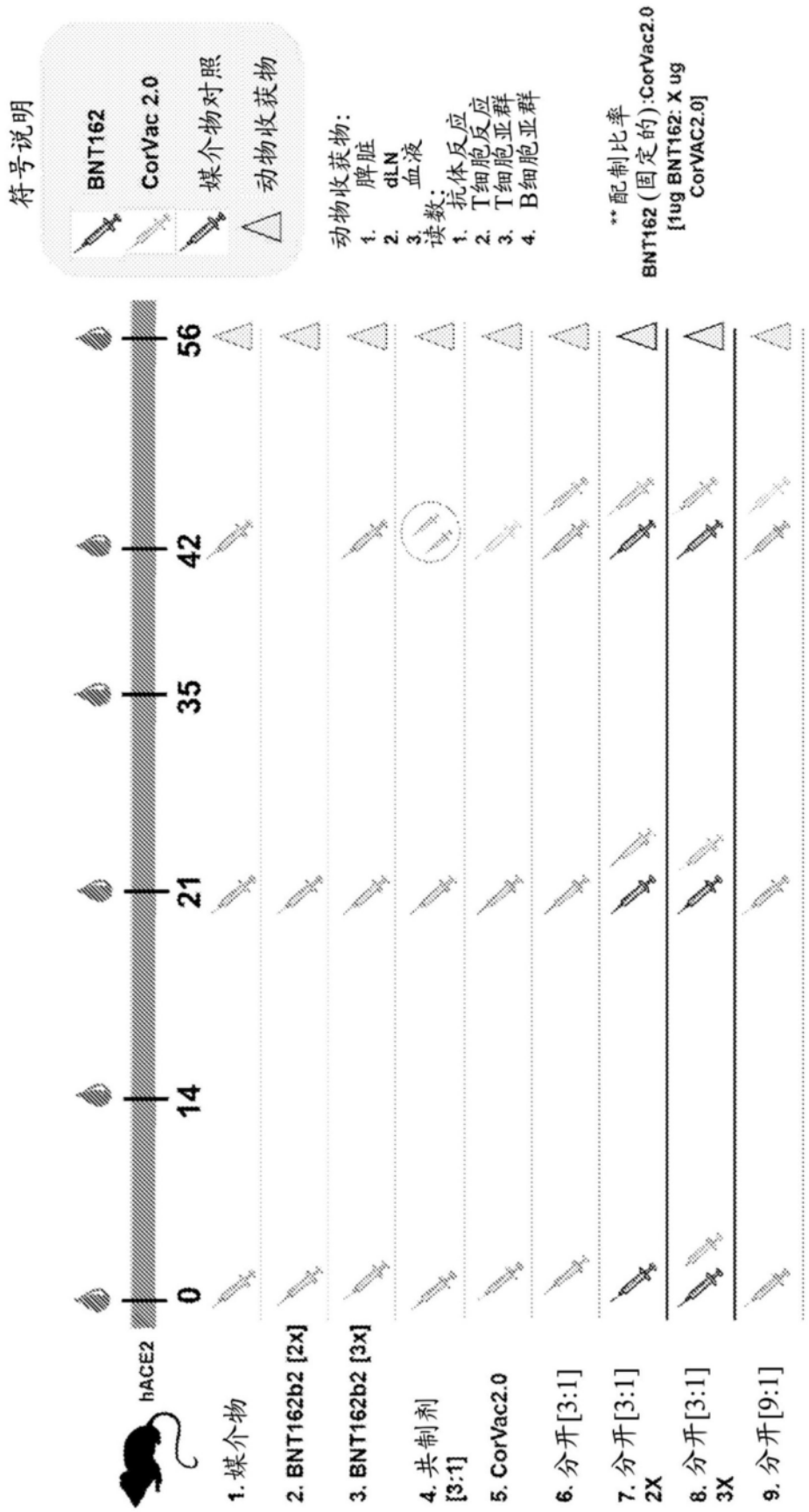

符号说明
BNT162
CorVac 2.0
媒介物对照
动物收获物
动物收获物:
1. 脾脏
2. dLN
3. 血液
读数:
1. 抗体反应
2. T细胞反应
3. T细胞亚群
4. B细胞亚群
** 配制比率
BNT162 (固定的):CorVac2.0
[1ug BNT162: X ug
CorVAC2.0]
hACE2
0
14
21
35
42
56
1. 媒介物
2. BNT162b2 [2x]
3. BNT162b2 [3x]
4. 共制剂 [3:1]
5. CorVac2.0
6. 分开[3:1]
7. 分开[3:1] 2X
8. 分开[3:1] 3X
9. 分开[9:1]

图11C

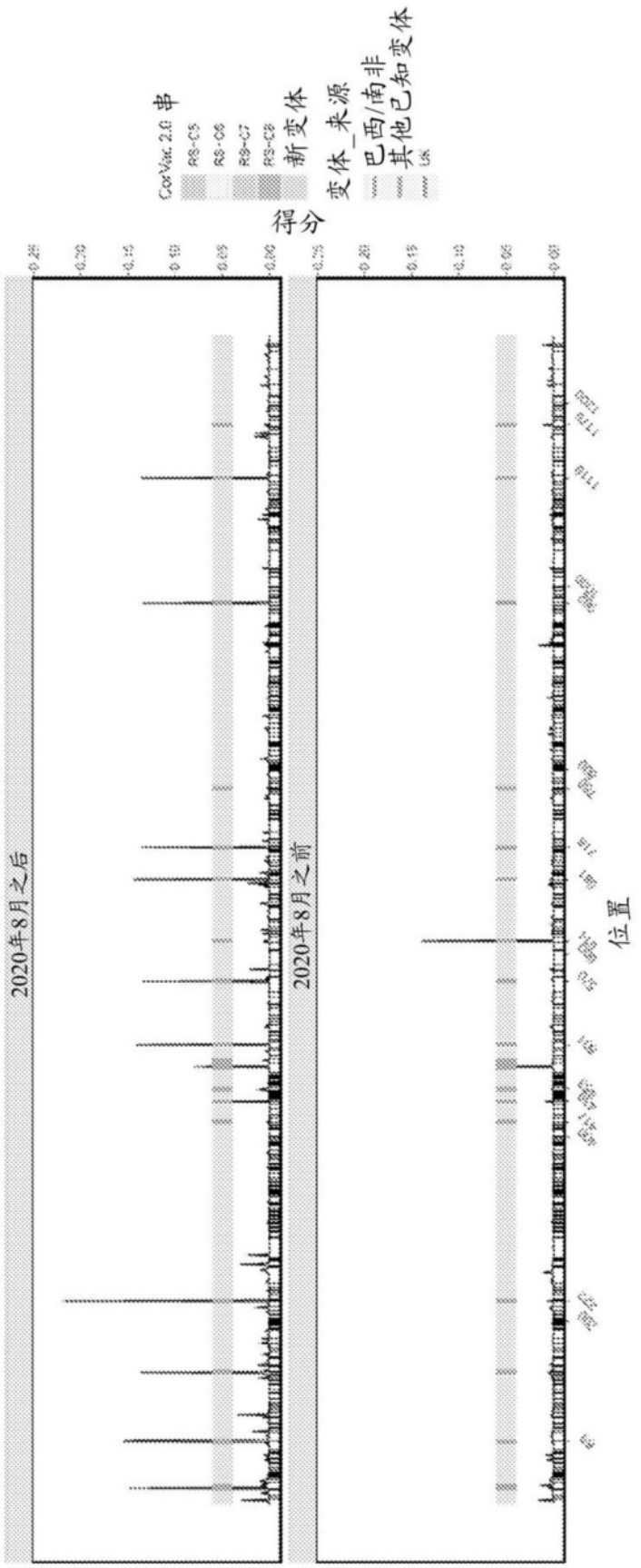

CoVac.2.0 串
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
新变体
变体_来源
巴西/南非
其他已知变体
UK
得分
2020年8月之后
2020年8月之前
位置

图12A

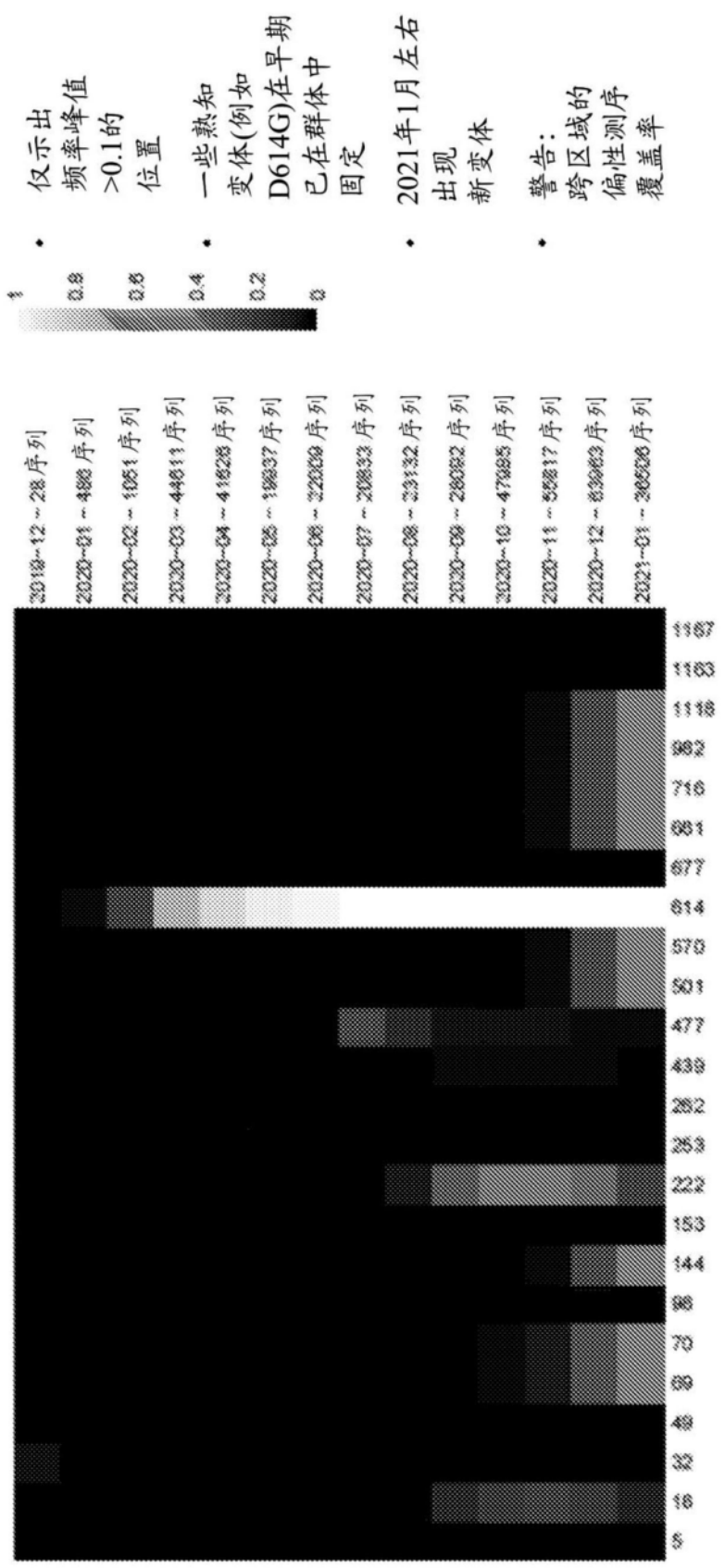

仅示出
频率峰值
>0.1的
位置
一些熟知
变体(例如
D614G)在早期
已在群体中
固定
2021年1月左右
出现
新变体
警告:
跨区域的
偏性测序
覆盖率
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
2019-12 ~ 28 序列
2020-01 ~ 488 序列
2020-02 ~ 1051 序列
2020-03 ~ 44811 序列
2020-04 ~ 416228 序列
2020-05 ~ 186337 序列
2020-06 ~ 220209 序列
2020-07 ~ 208833 序列
2020-08 ~ 231132 序列
2020-09 ~ 260822 序列
2020-10 ~ 479885 序列
2020-11 ~ 552817 序列
2020-12 ~ 836483 序列
2021-01 ~ 365536 序列

图12B

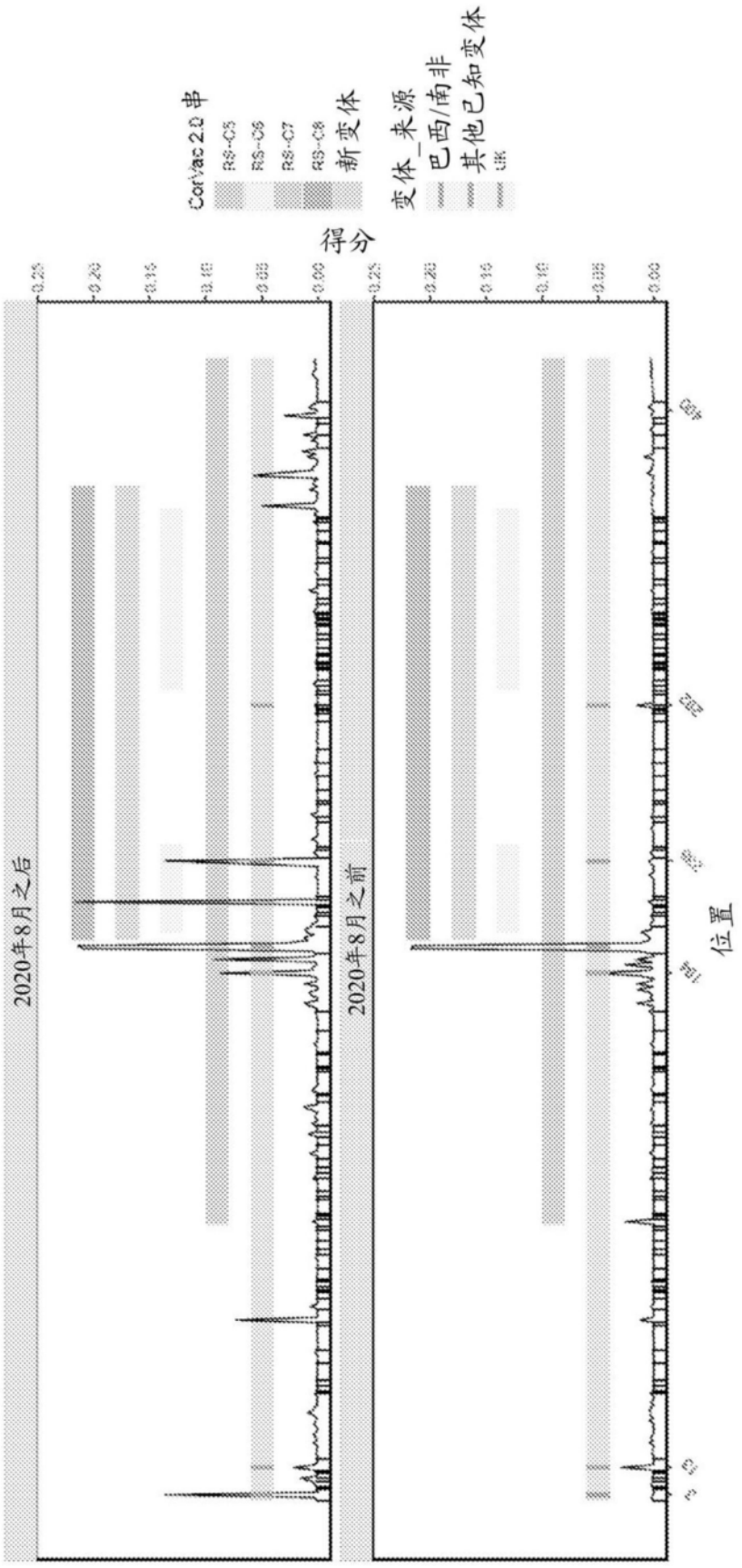

CoVac2.0 串
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
新变体
变体_来源
巴西/南非
其他已知变体
得分
2020年8月之后
2020年8月之前
位置

图13A

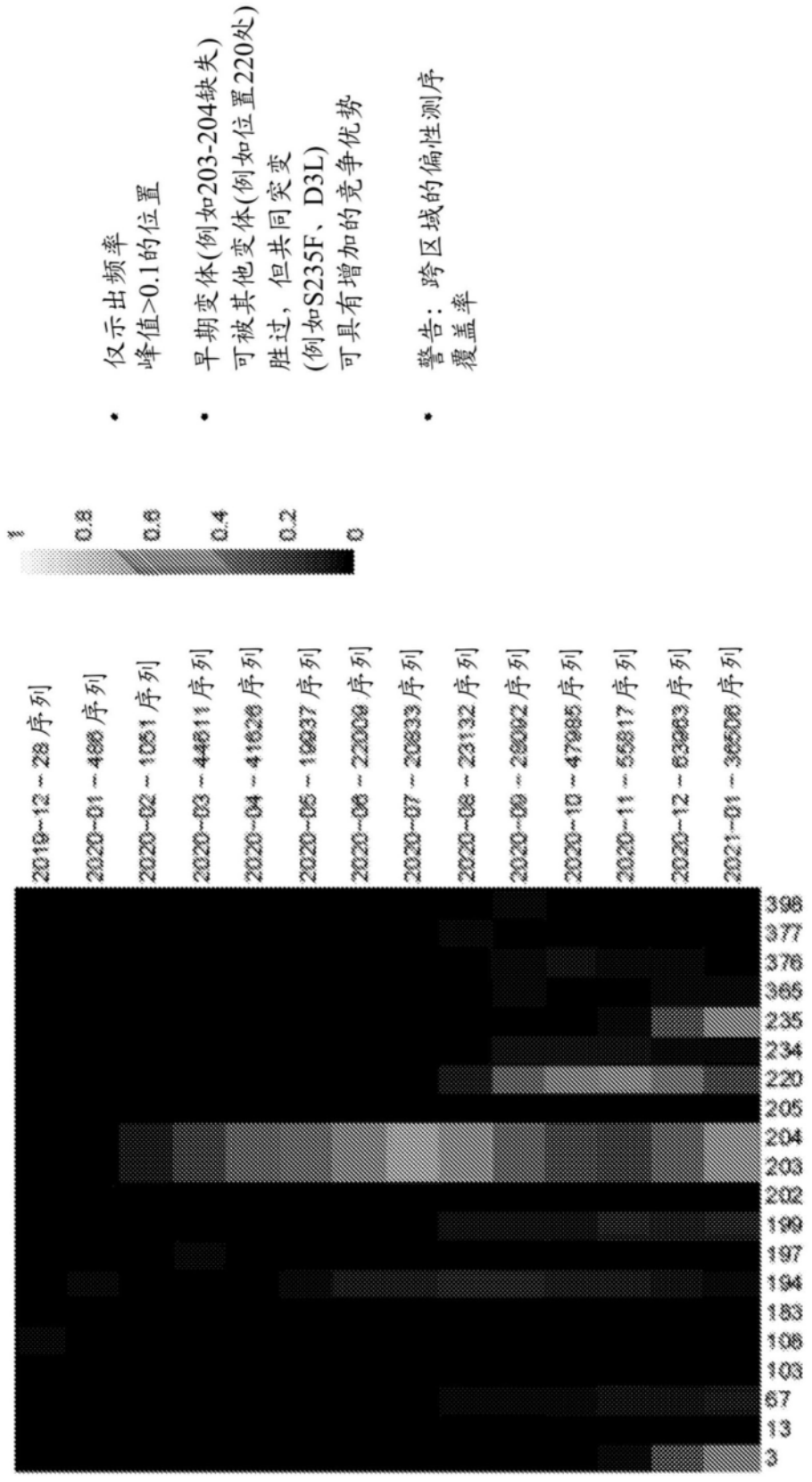

• 仅示出频率
峰值>0.1的位置
• 早期变体(例如203-204缺失)
可被其他变体(例如位置220处)
胜过，但共同突变
(例如S235F、D3L)
可具有增加的竞争优势
• 警告：跨区域的偏性测序
覆盖率
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
2019-12 ~ 28 序列
2020-01 ~ 488 序列
2020-02 ~ 1051 序列
2020-03 ~ 44611 序列
2020-04 ~ 116328 序列
2020-05 ~ 186437 序列
2020-06 ~ 222008 序列
2020-07 ~ 206833 序列
2020-08 ~ 231322 序列
2020-09 ~ 280002 序列
2020-10 ~ 479485 序列
2020-11 ~ 558817 序列
2020-12 ~ 634683 序列
2021-01 ~ 365008 序列

图13B

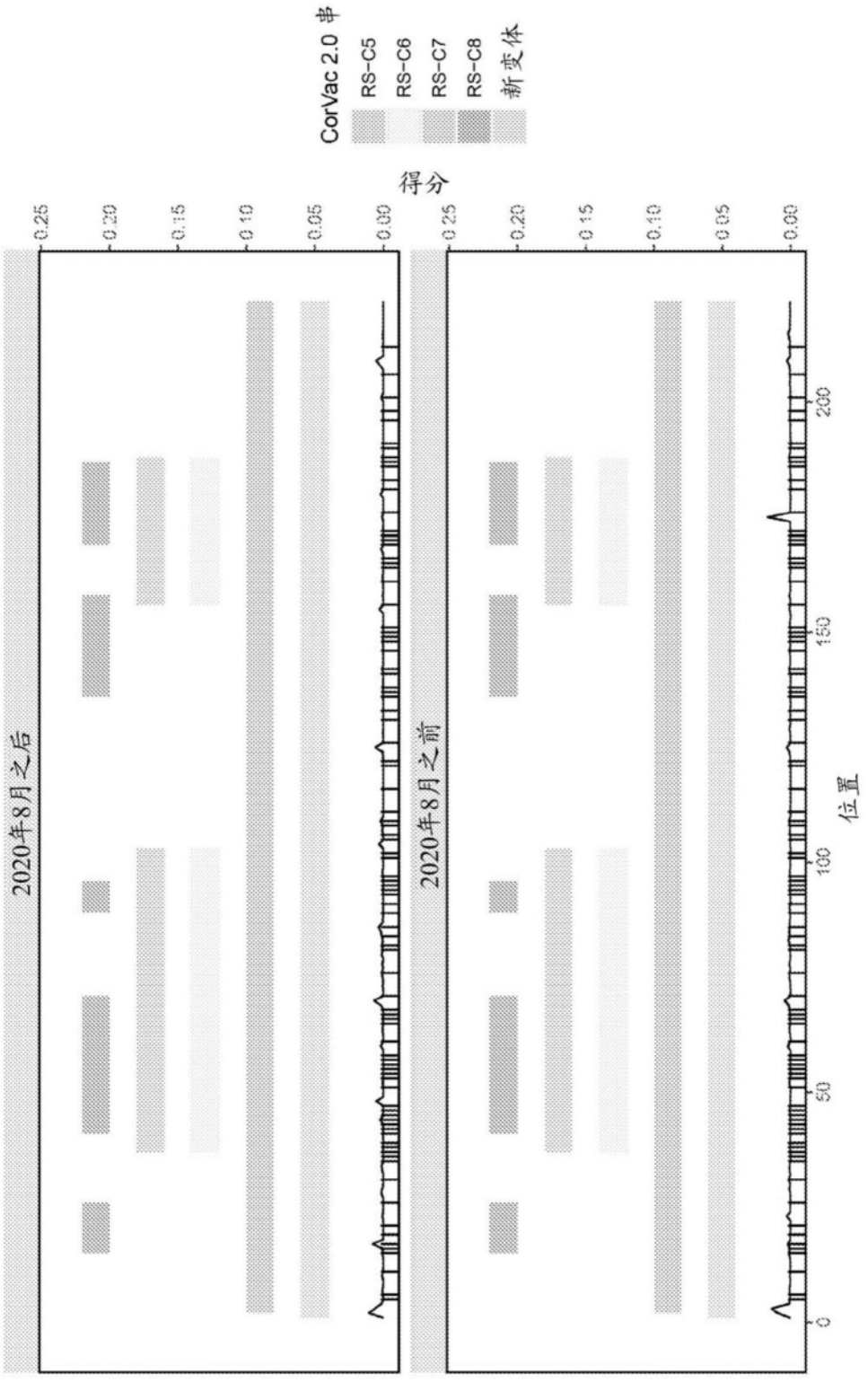

CorVac 2.0 串
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
新变体
得分
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
2020年8月之后
2020年8月之前
0
50
100
150
200
位置

图14

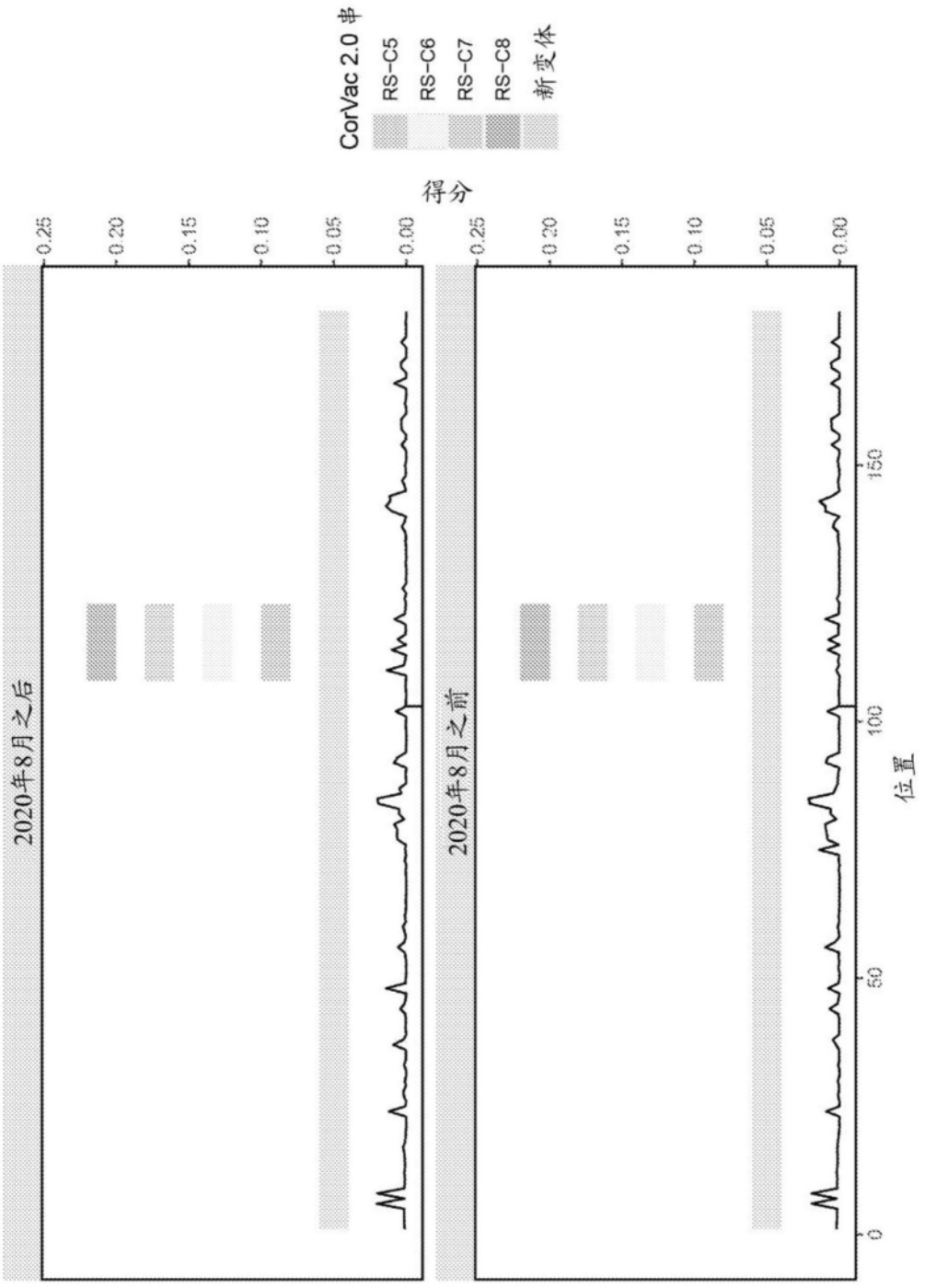

CorVac 2.0 株
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
新变体
得分
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
2020年8月之后
2020年8月之前
0
50
100
150
位置

图15

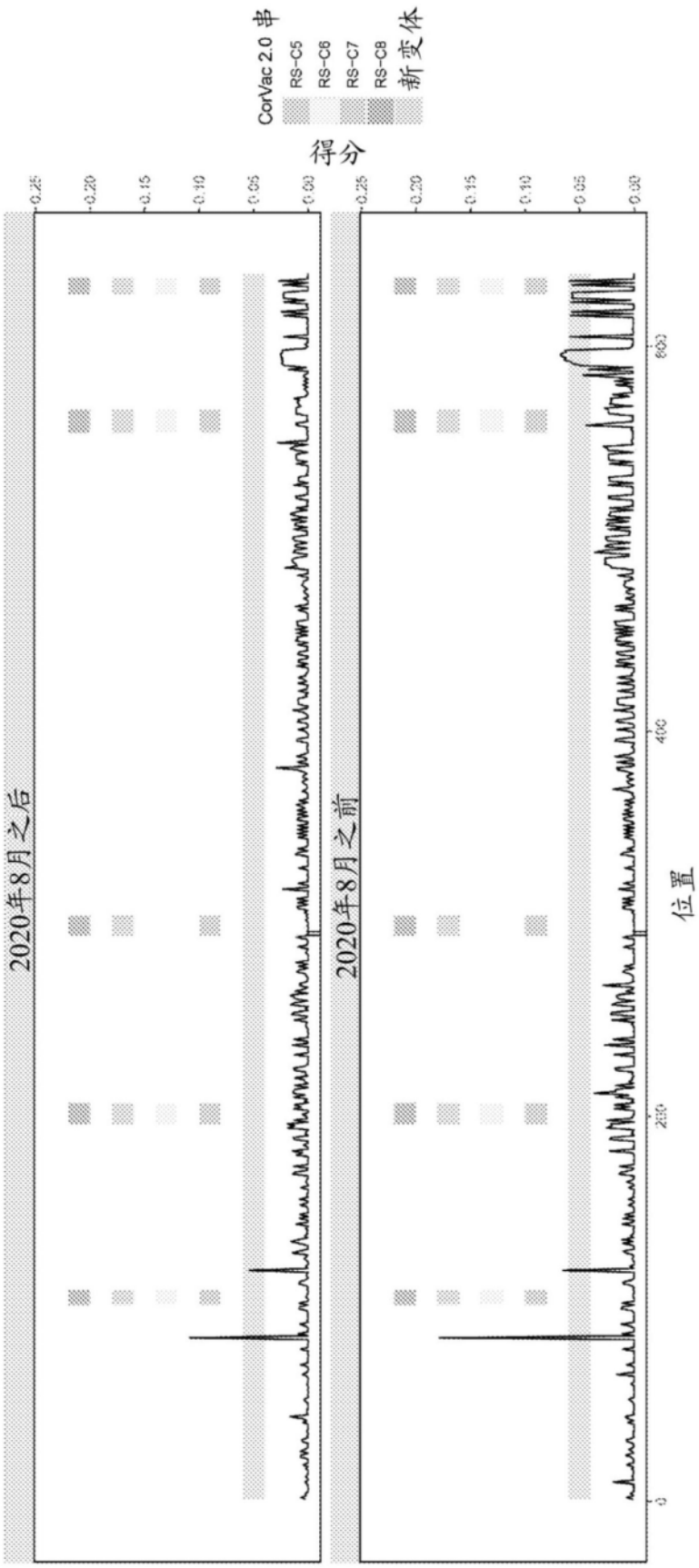

CorVac 2.0 串
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
新变体
得分
2020年8月之后
2020年8月之前
位置

图16

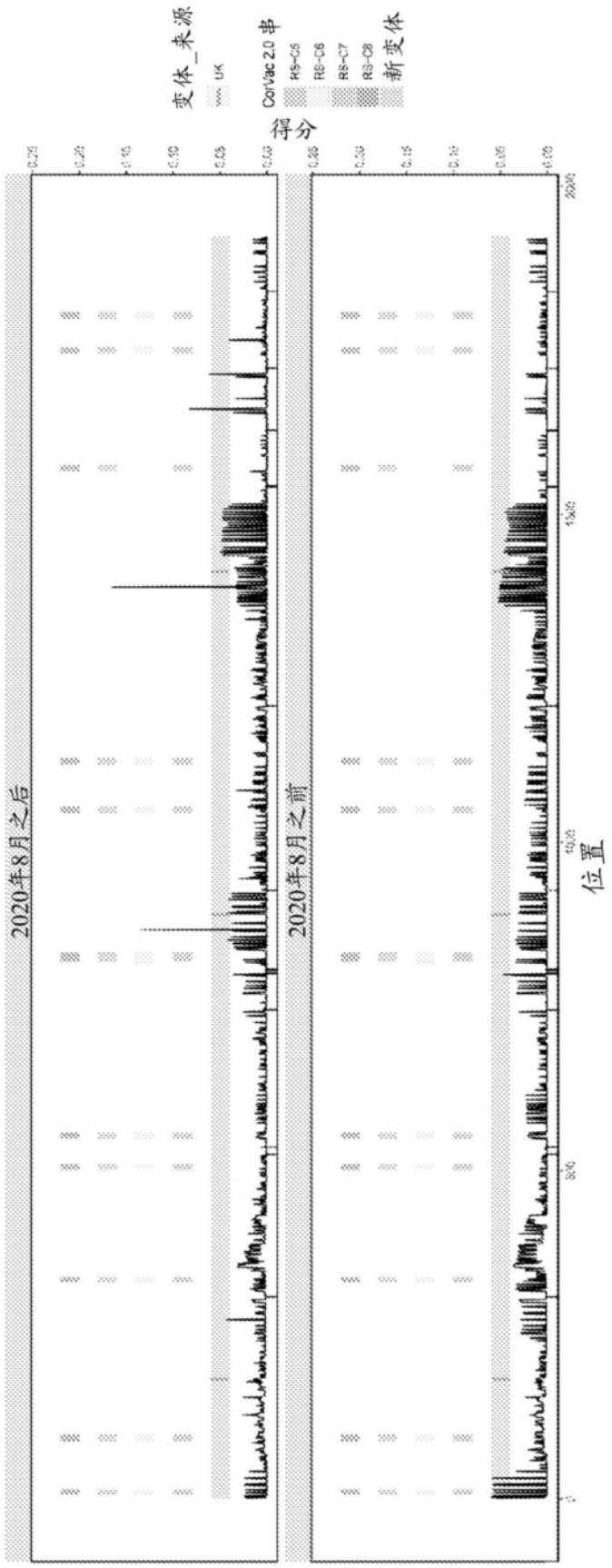

变体_来源
UK
ConVac 2.0 串
R5-C5
R5-C6
R5-C7
R5-C8
新变体
得分
2020年8月之后
2020年8月之前
位置

图17

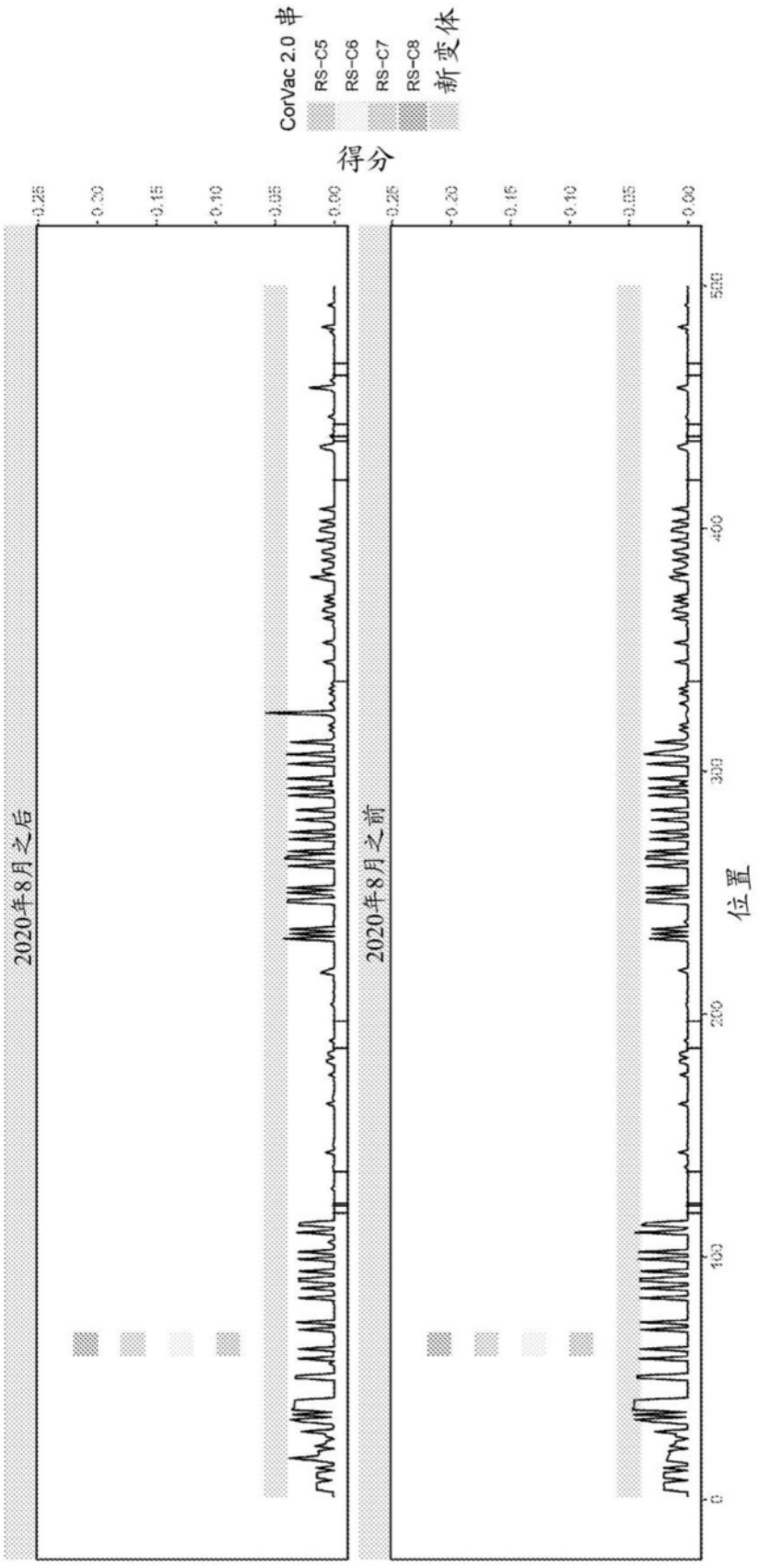

CorVac 2.0 串
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
新变体
得分
2020年8月之后
2020年8月之前
位置

图18

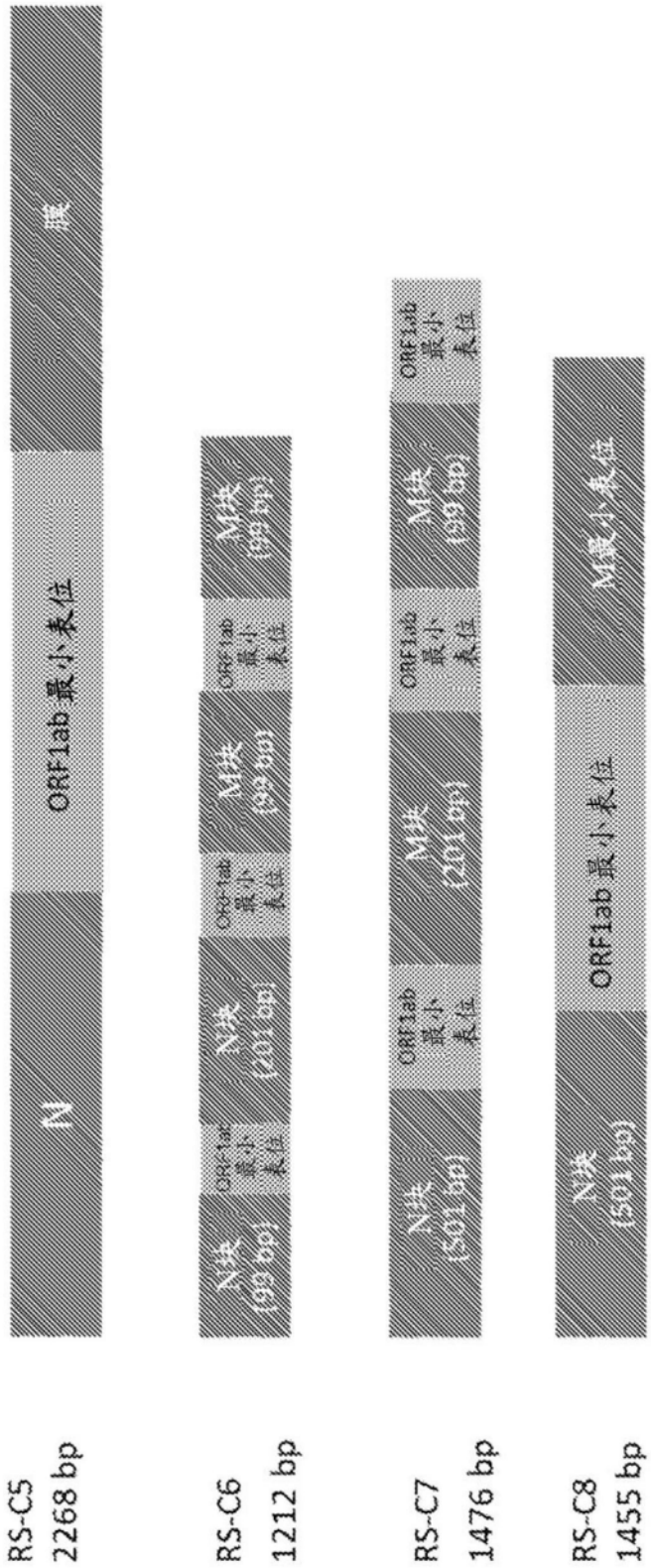

N
ORF1ab 最小表位
膜
RS-C5
2268 bp
N块 (693 bp)
ORF1ab 最小表位
N块 (201 bp)
ORF1ab 最小表位
M块 (93 bp)
ORF1ab 最小表位
M块 (99 bp)
RS-C6
1212 bp
N块 (501 bp)
ORF1ab 最小表位
M块 (201 bp)
ORF1ab 最小表位
M块 (99 bp)
ORF1ab 最小表位
RS-C7
1476 bp
N块 (501 bp)
ORF1ab 最小表位
M块
RS-C8
1455 bp

图19A

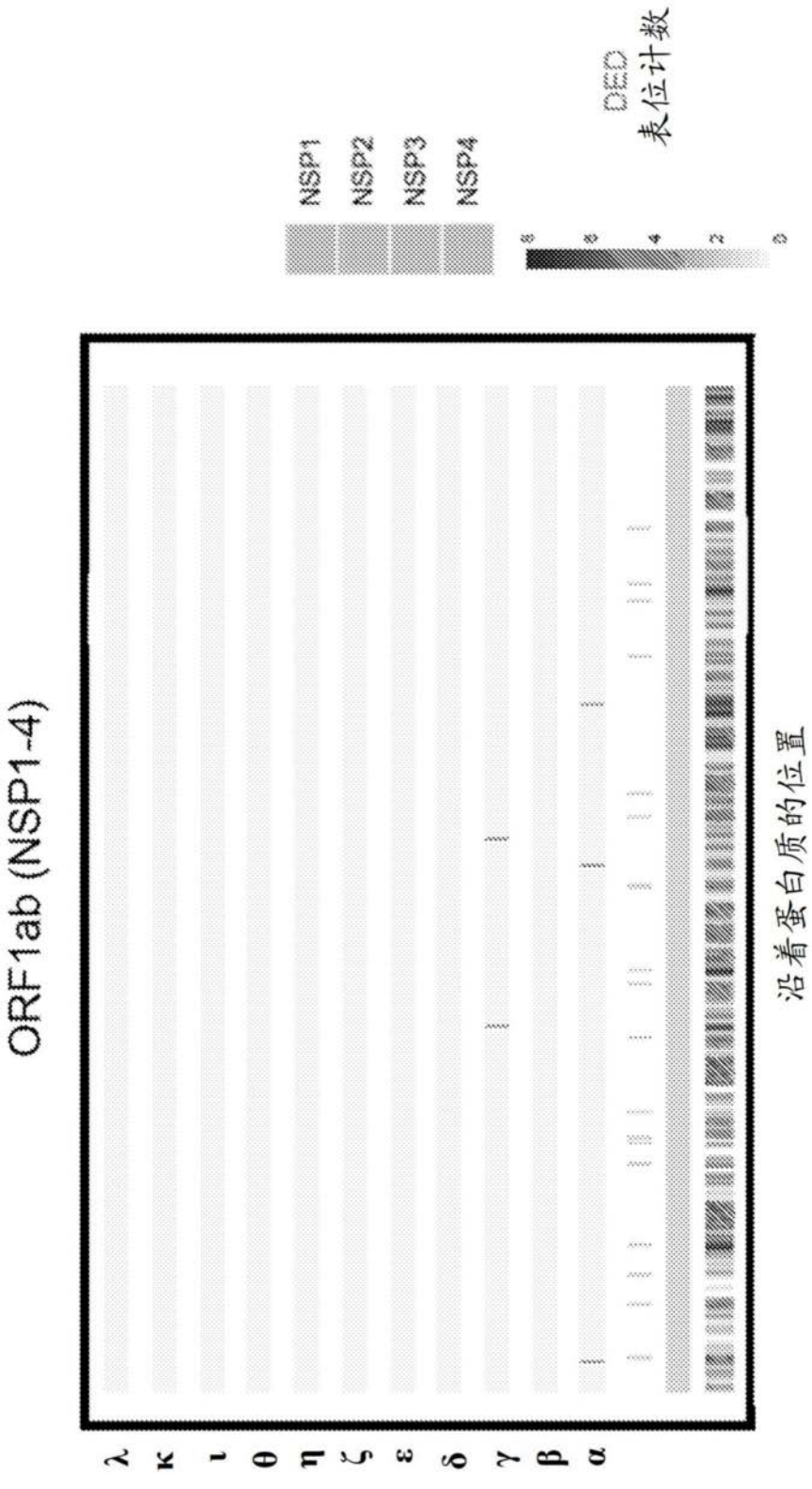

NSP1
NSP2
NSP3
NSP4
DED
表位计数
ORF1ab (NSP1-4)
λ
κ
ι
θ
η
ζ
ε
δ
γ
β
α
沿着蛋白质的位置

图19B

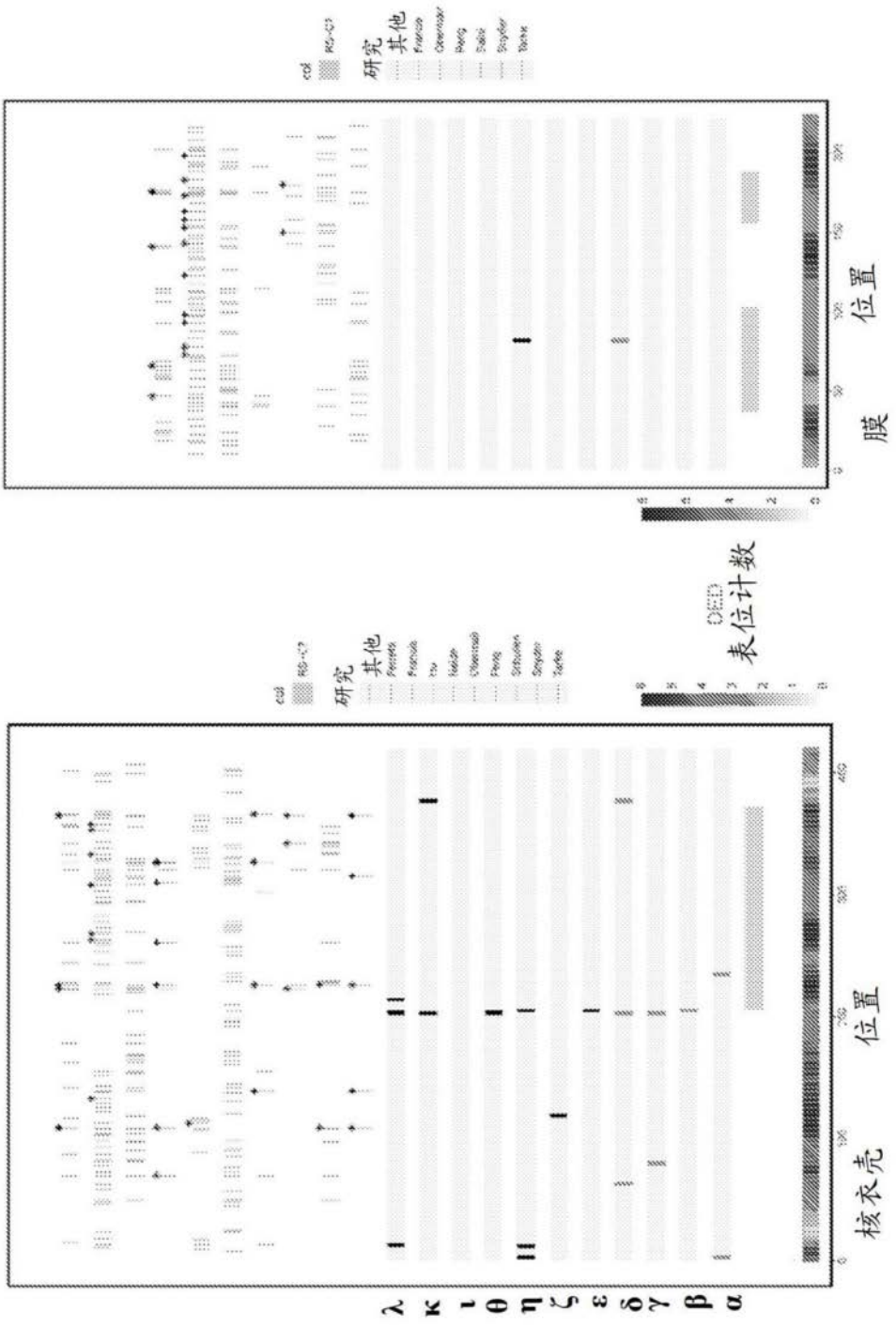


图19C

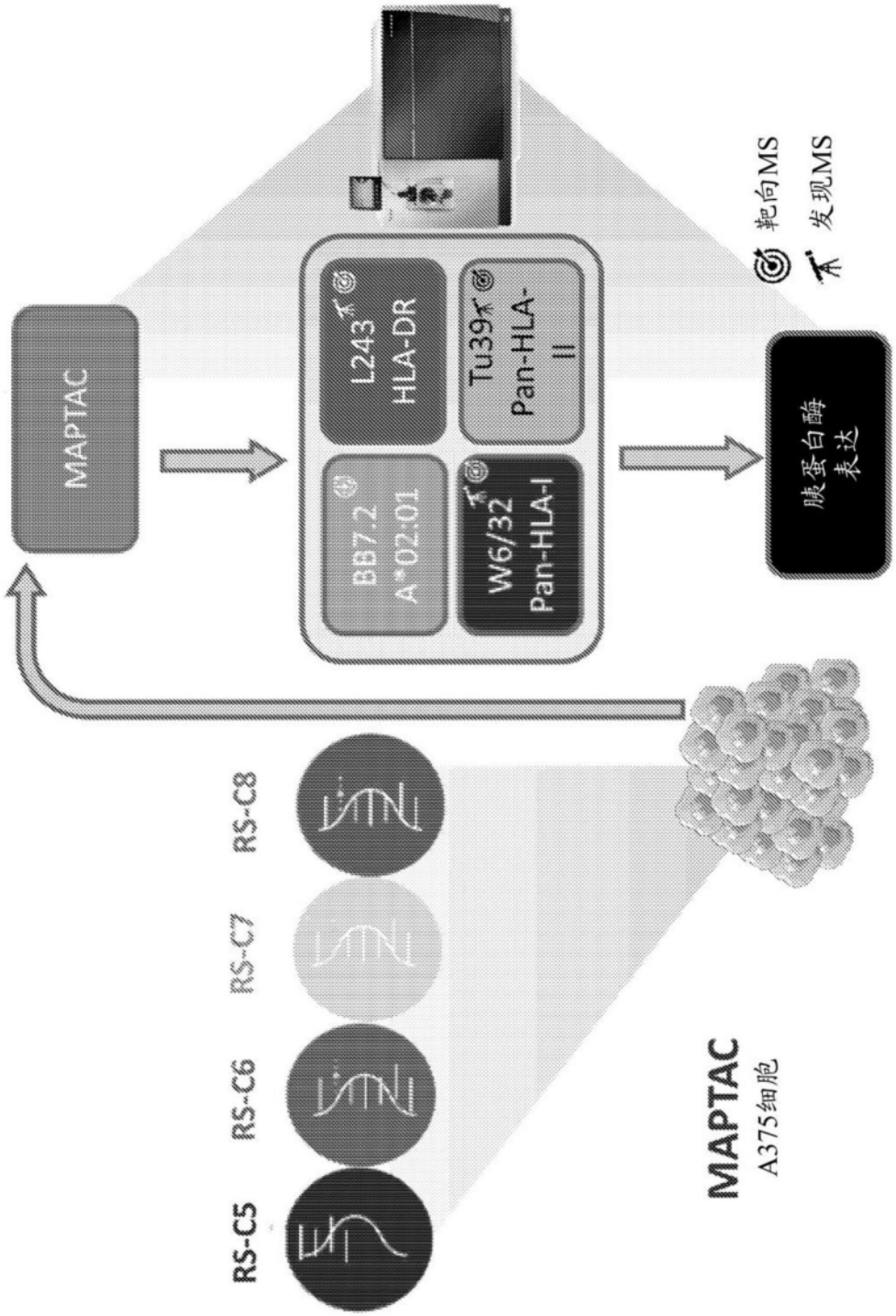

MAPTAC
L243
HLA-DR
Tu39
Pan-HLA-II
BB7.2
A*02:01
W6/32
Pan-HLA-I
胰蛋白酶
表达
靶向MS
发现MS
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
MAPTAC
A375细胞

图20

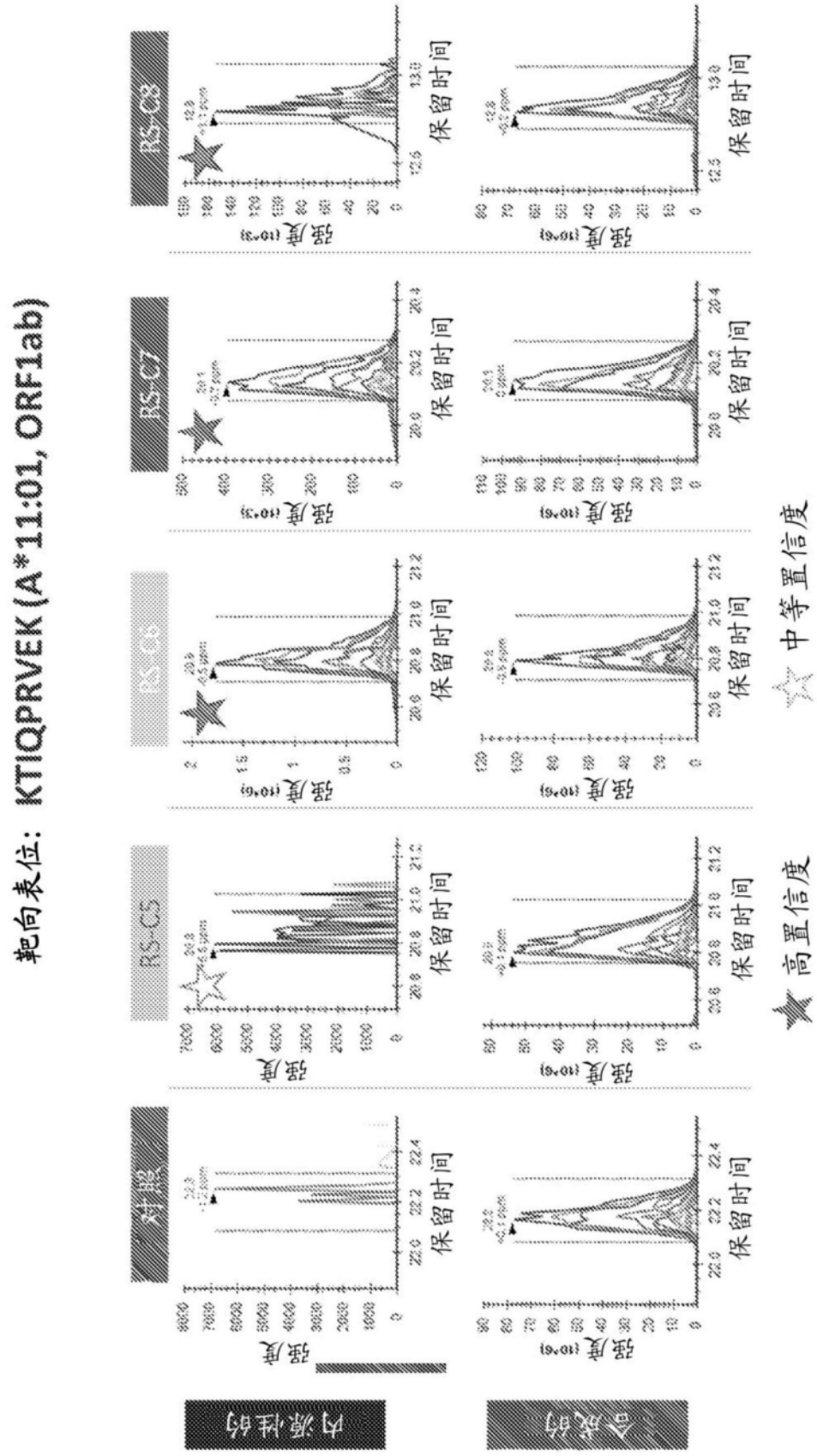
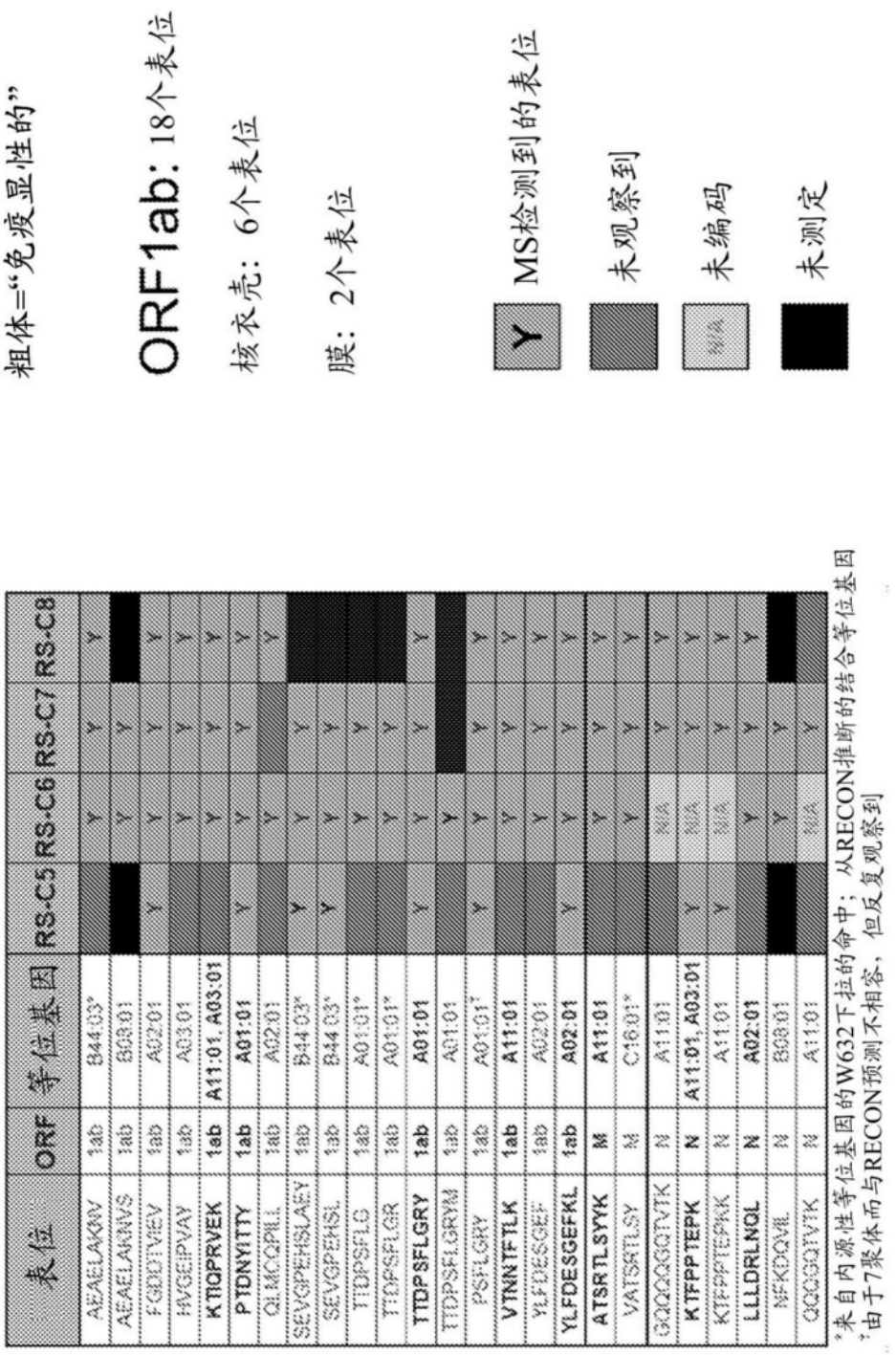

靶向表位：KTIQPRVEK(A*11:01, ORF1ab)
对照
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
内源性的
合成的
强度
保留时间
高置信度
中等置信度

图21



表位	ORF	等位基因	RS-C5	RS-C6	RS-C7	RS-C8
AEAELAQNV	1ab	B44:03*		Y	Y	Y
AEAELAKNVS	1ab	B08:01		Y	Y	
FGDDTVIEV	1ab	A02:01	Y	Y	Y	Y
HVGEIPVAY	1ab	A03:01		Y	Y	Y
KTIQPRVEK	1ab	A11:01, A03:01		Y	Y	Y
PTDNYITTY	1ab	A01:01	Y	Y	Y	Y
QLMCQPILL	1ab	A02:01		Y		Y
SEVGPEHSLAEY	1ab	B44:03*	Y	Y	Y	
SEVGPEHSL	1ab	B44:03*	Y	Y	Y	
TTDPSFLG	1ab	A01:01*		Y	Y	
TTDPSFLGR	1ab	A01:01*		Y	Y	
TTDPSFLGRY	1ab	A01:01	Y	Y	Y	Y
TTDPSFLGRYM	1ab	A01:01		Y		
PSFLGRY	1ab	A01:01*	Y	Y	Y	Y
VTNNTFTLK	1ab	A11:01		Y	Y	Y
YLFDESGEF	1ab	A02:01		Y	Y	Y
YLFDESGEFKL	1ab	A02:01	Y	Y	Y	Y
ATSRTLSYYK	M	A11:01		Y	Y	Y
VATSRTLSY	M	C16:01*		Y	Y	Y
GQQQQGQTVTK	N	A11:01		N/A	Y	Y
KTFPPTEPK	N	A11:01, A03:01	Y	N/A	Y	Y
KTFPPTEPAK	N	A11:01	Y	N/A	Y	Y
LLLDRLNQL	N	A02:01		Y	Y	Y
MEKDQVML	N	B08:01		Y	Y	
QQQGQTVTK	N	A11:01		N/A	Y	

*来自内源性等位基因的W632下拉的命中；从RECON推断的结合等位基因
†由于7聚体而与RECON预测不相容，但反复观察到

图22

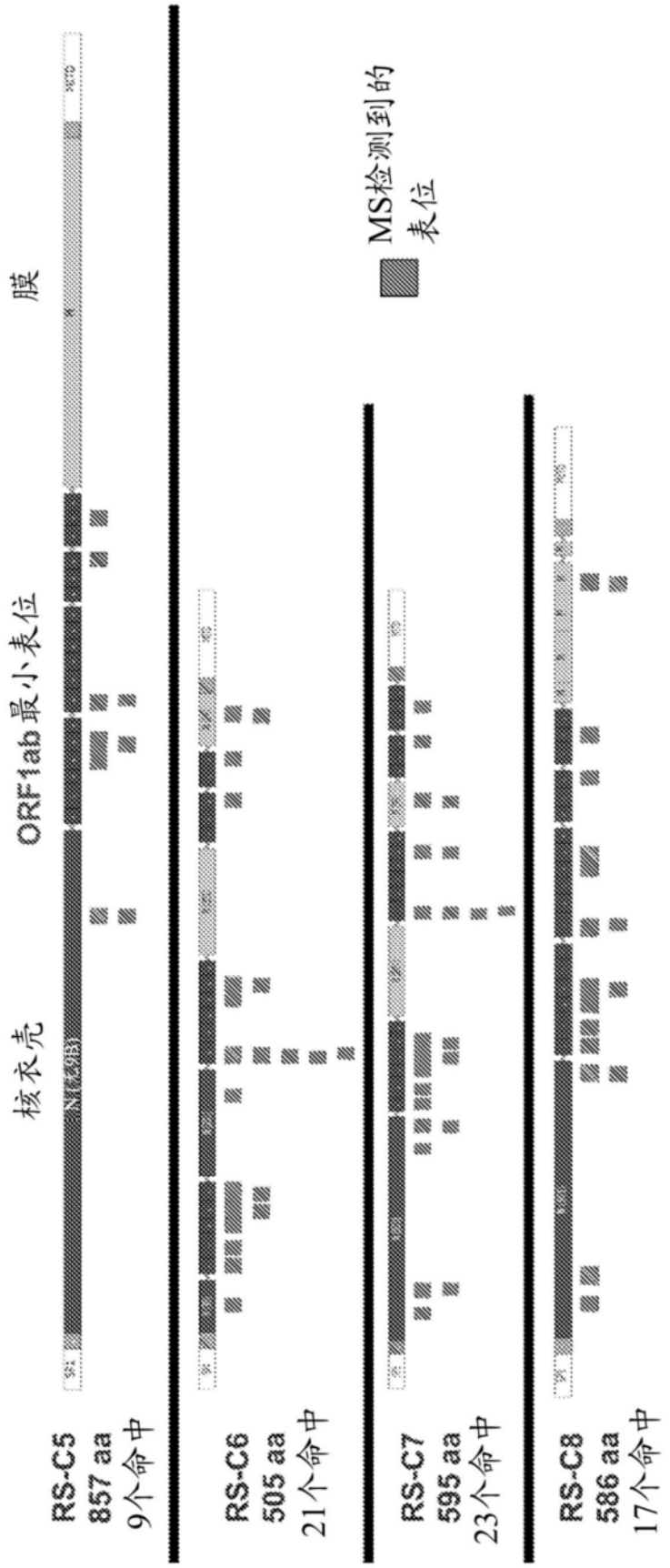

核衣壳
ORF1ab最小表位
膜
MS检测到的表位
RS-C5
857 aa
9个命中
RS-C6
505 aa
21个命中
RS-C7
595 aa
23个命中
RS-C8
586 aa
17个命中

图23

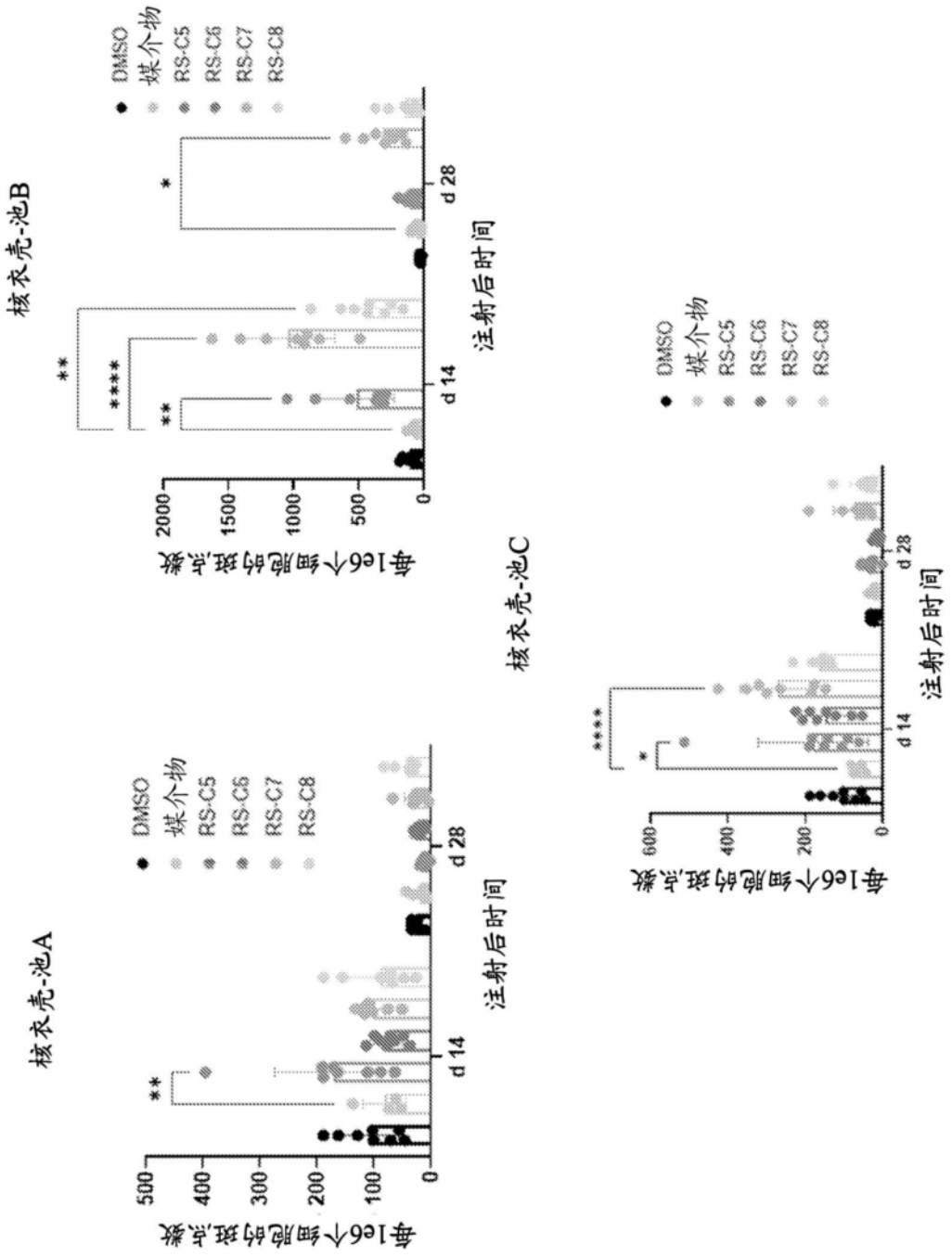

核衣壳-池A
核衣壳-池B
核衣壳-池C
DMSO
媒介物
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
每1e6个细胞的斑点数
注射后时间
d 14
d 28
0
100
200
300
400
500
1000
1500
2000
600
**
****
*

图24

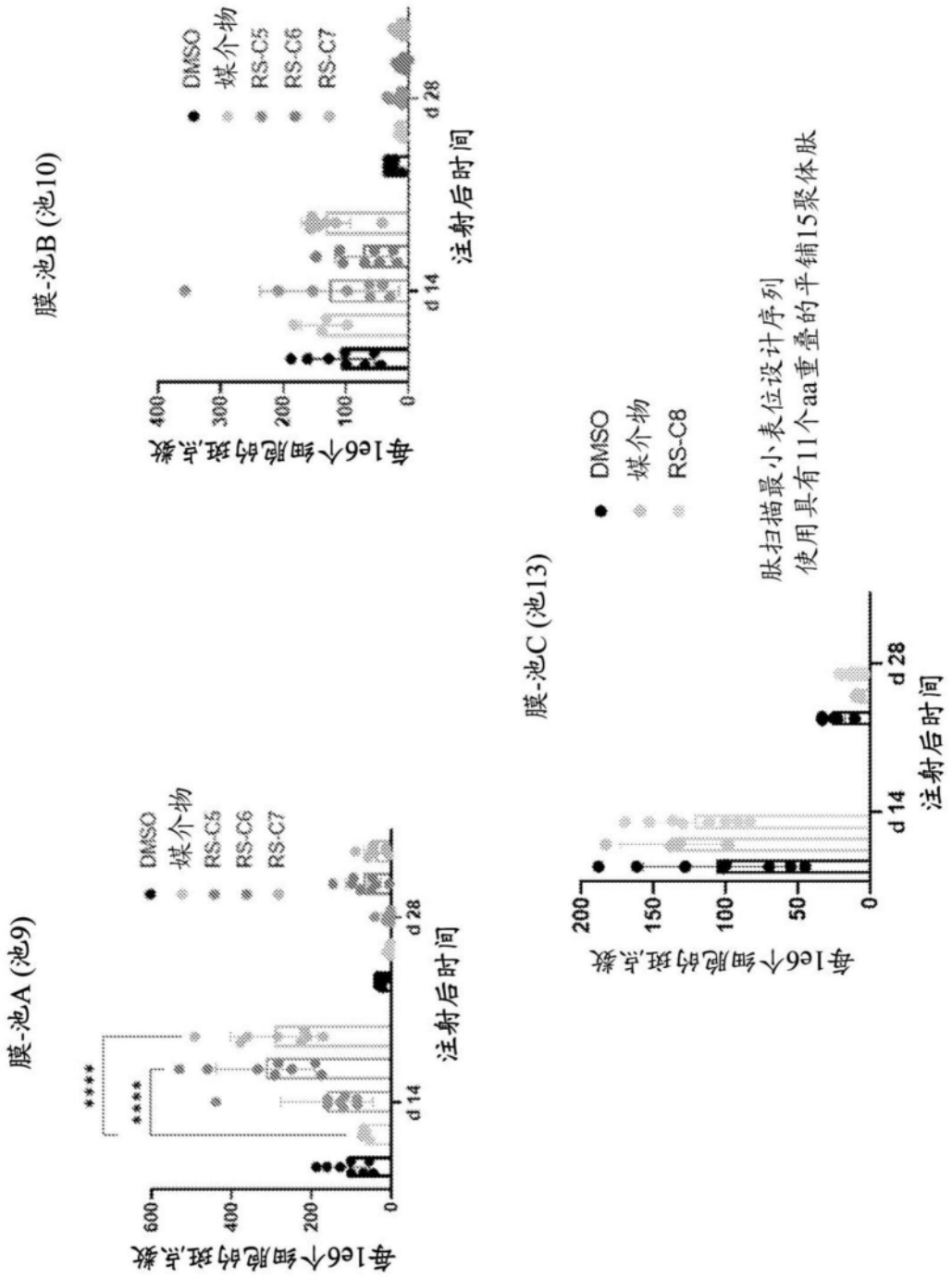

膜-池A (池9)
膜-池B (池10)
膜-池C (池13)
DMSO
媒介物
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
****
每1e6个细胞的斑点数
注射后时间
d 14
d 28
肽扫描最小表位设计序列
使用具有11个aa重叠的平铺15聚体肽

图25

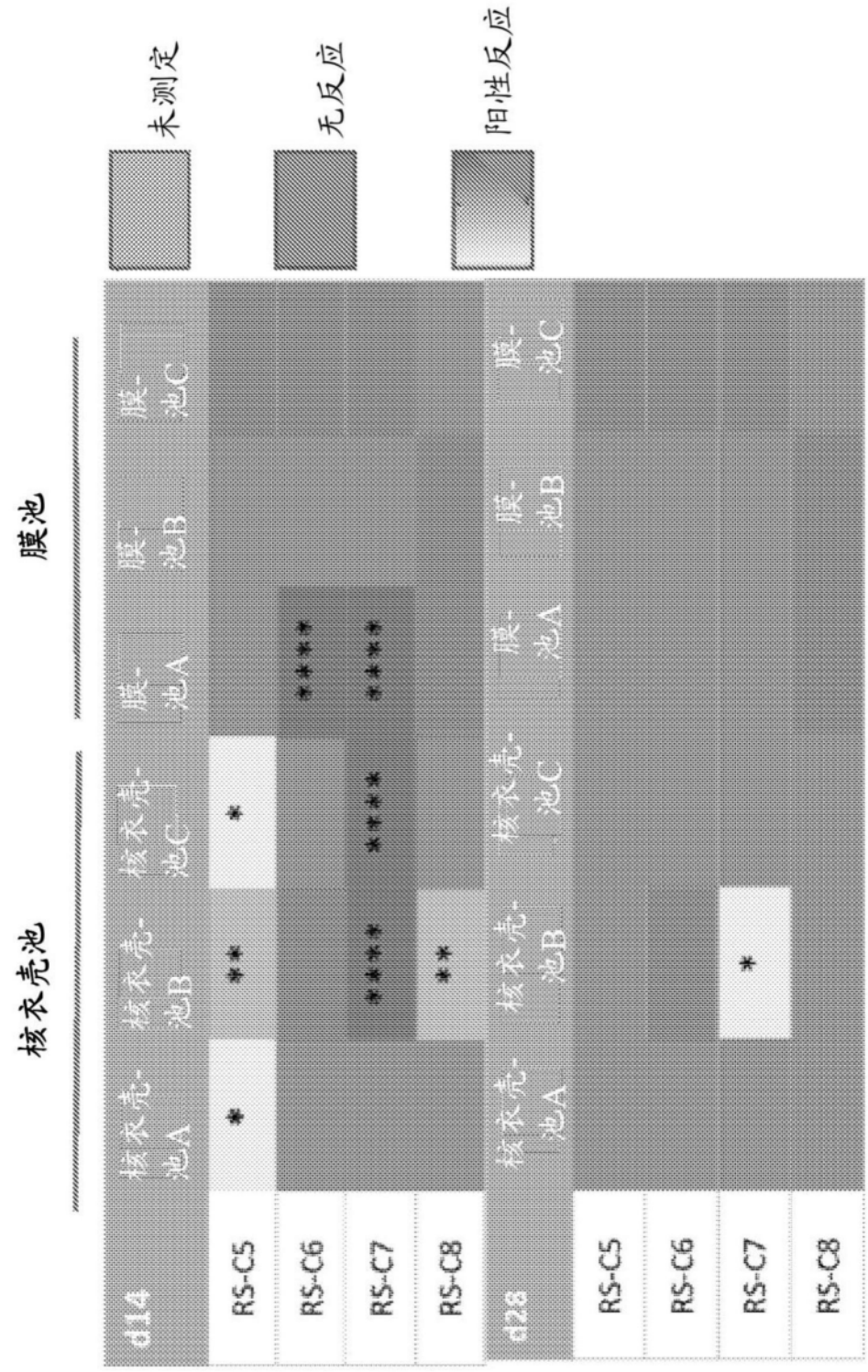

未测定
无反应
阳性反应
膜池
核衣壳池
d14
核衣壳-池A
核衣壳-池B
核衣壳-池C
膜-池A
膜-池B
膜-池C
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
d28
核衣壳-池A
核衣壳-池B
核衣壳-池C
膜-池A
膜-池B
膜-池C
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8

图26

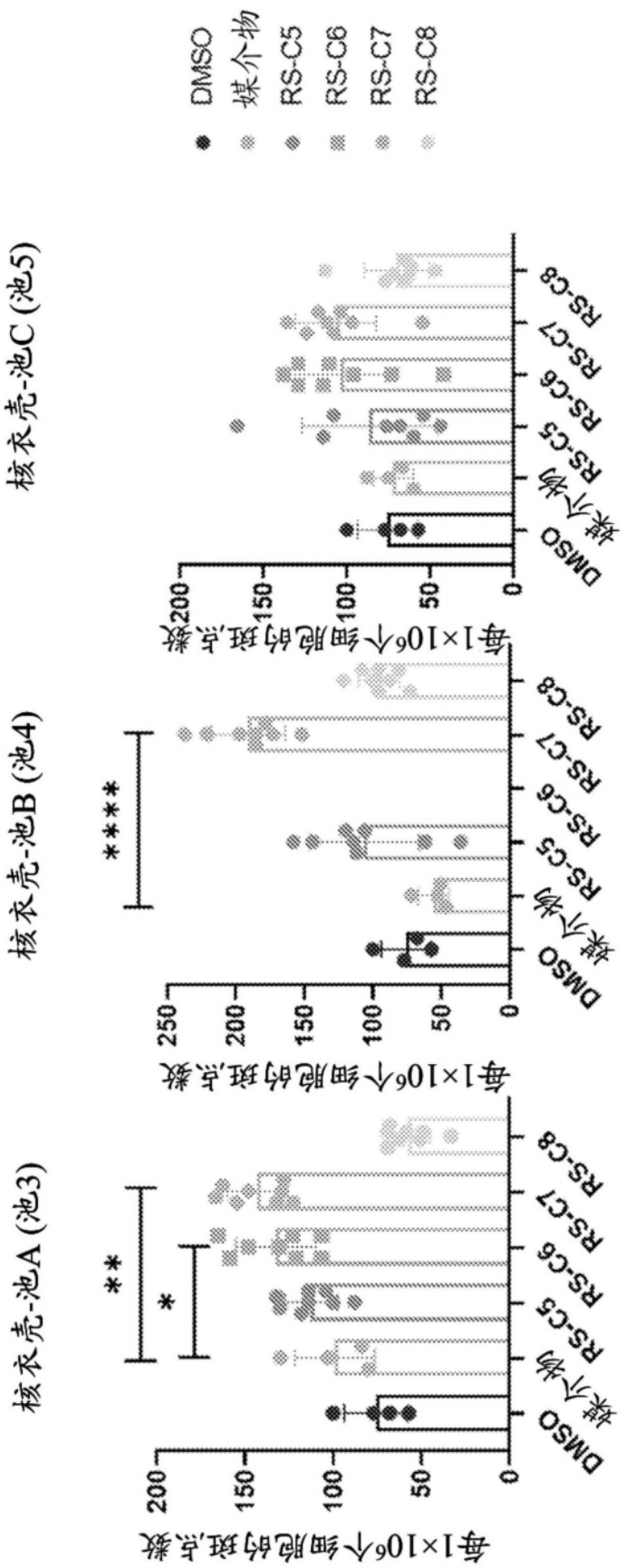

DMSO
培养介质
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
核衣壳-池A (池3)
核衣壳-池B (池4)
核衣壳-池C (池5)
每1×10⁶个细胞的斑点数
0
50
100
150
200
250
*
**
****

图27

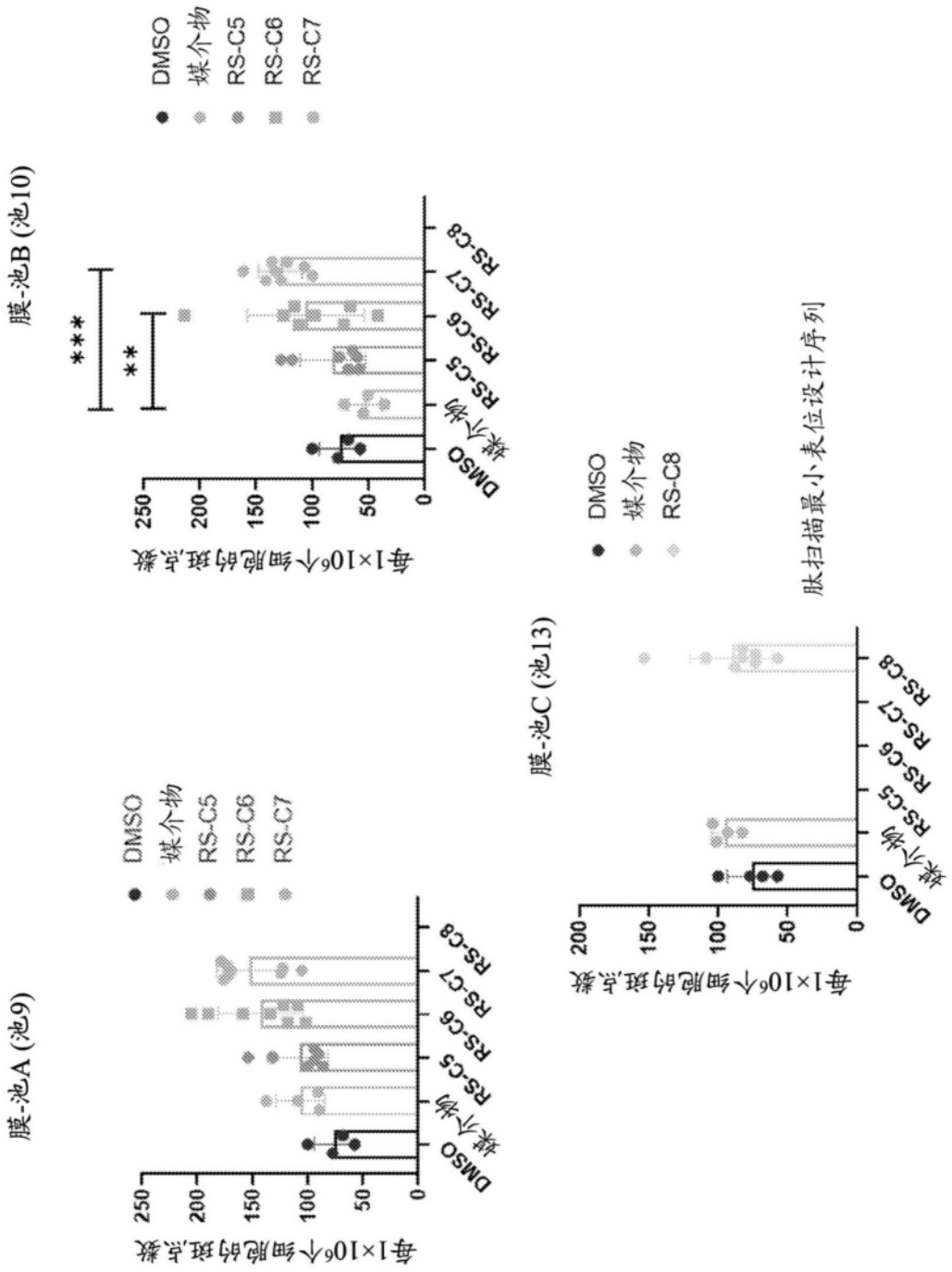

膜-池A (池9)
膜-池B (池10)
膜-池C (池13)
每1×10⁶个细胞的斑点数
DMSO
媒介物
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
肽扫描最小表位设计序列
***
**

图28

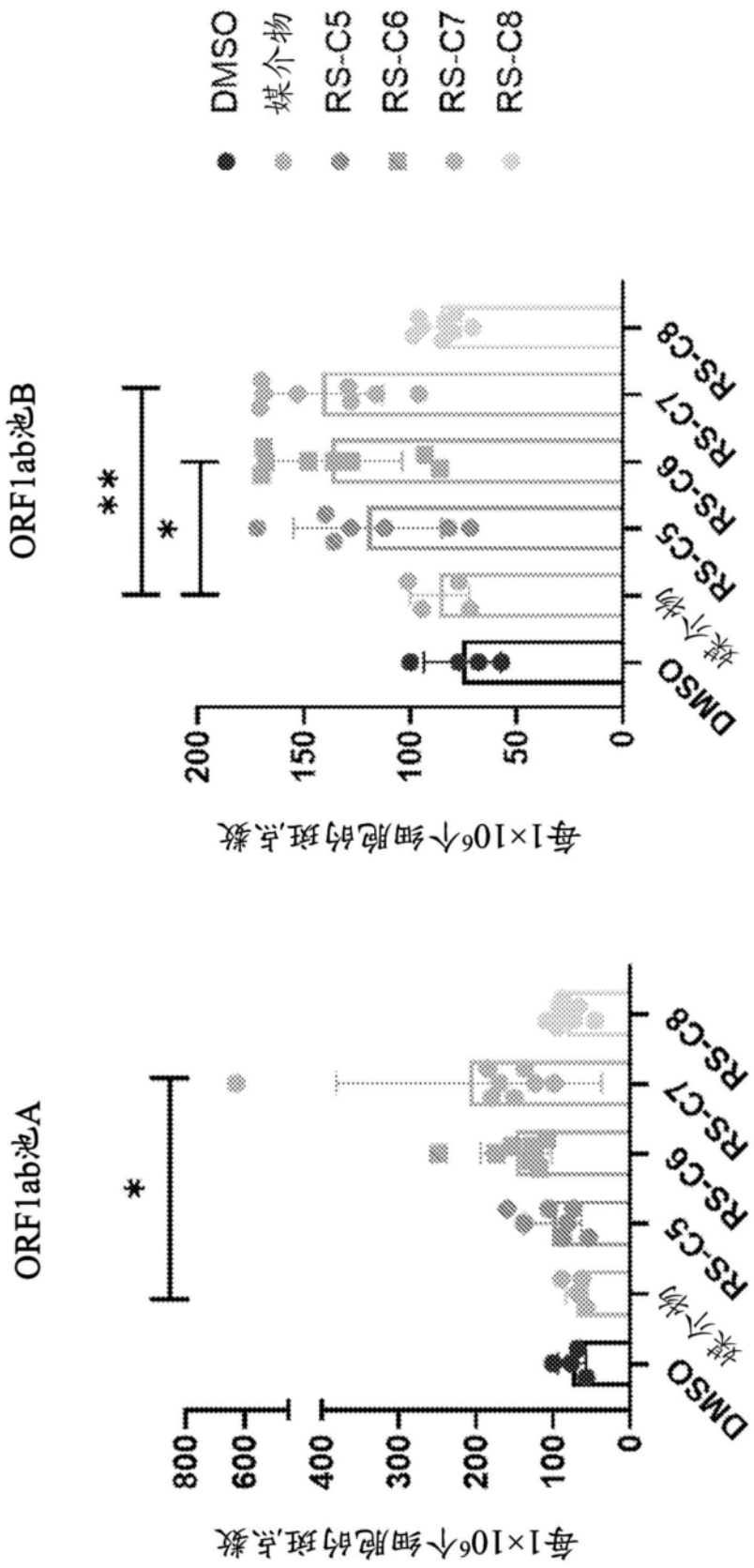

DMSO
培养物
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
ORF1ab池B
每1×10⁶个细胞的斑点数
ORF1ab池A
每1×10⁶个细胞的斑点数

图29

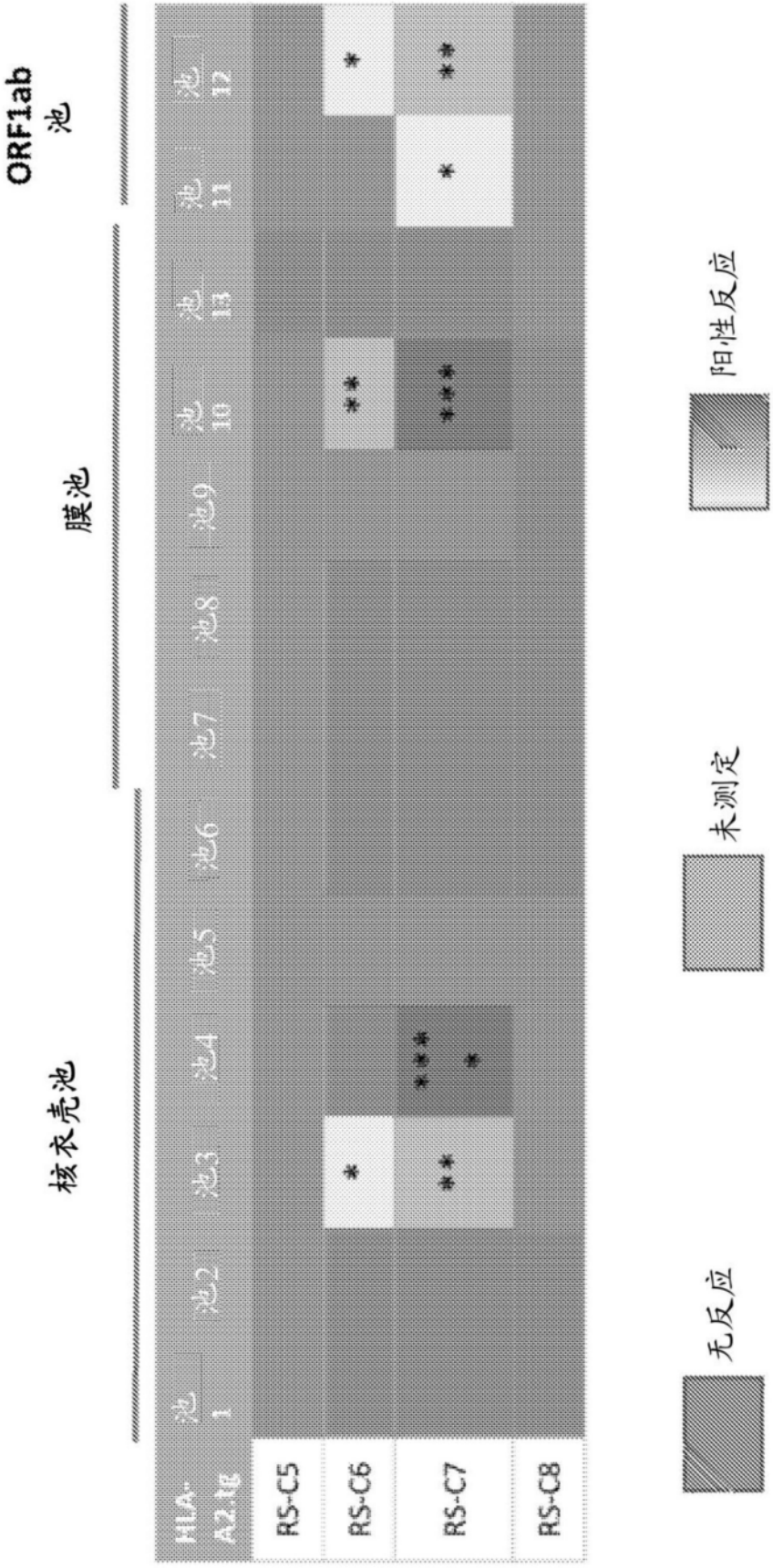

ORF1ab
池
膜池
核衣壳池
HLA-A2.1E
池 1
池2
池3
池4
池5
池6
池7
池8
池9
池 10
池 11
池 12
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
无反应
未测定
阳性反应

图30

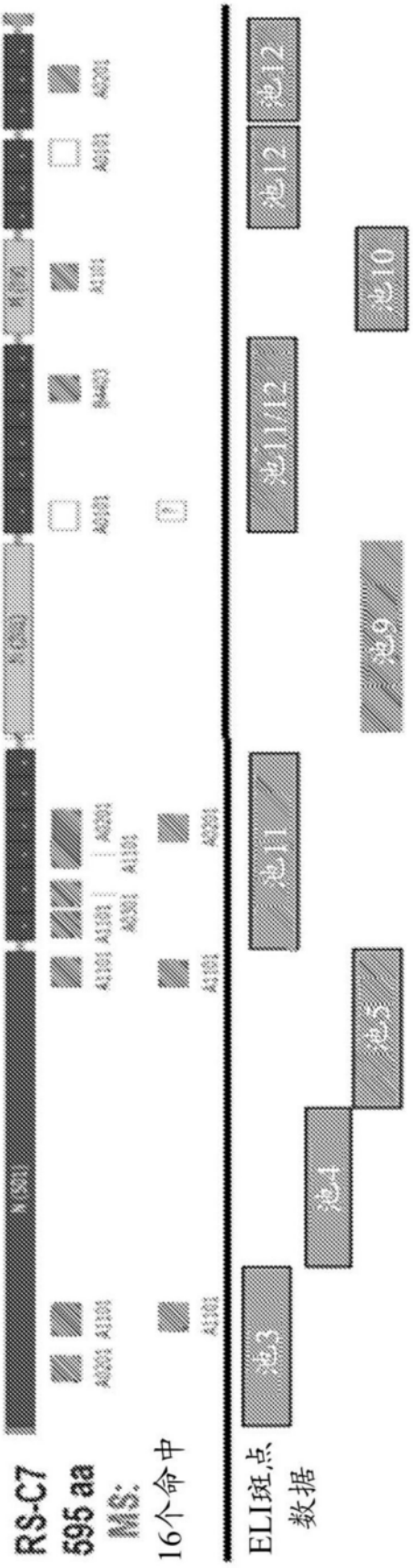


图31

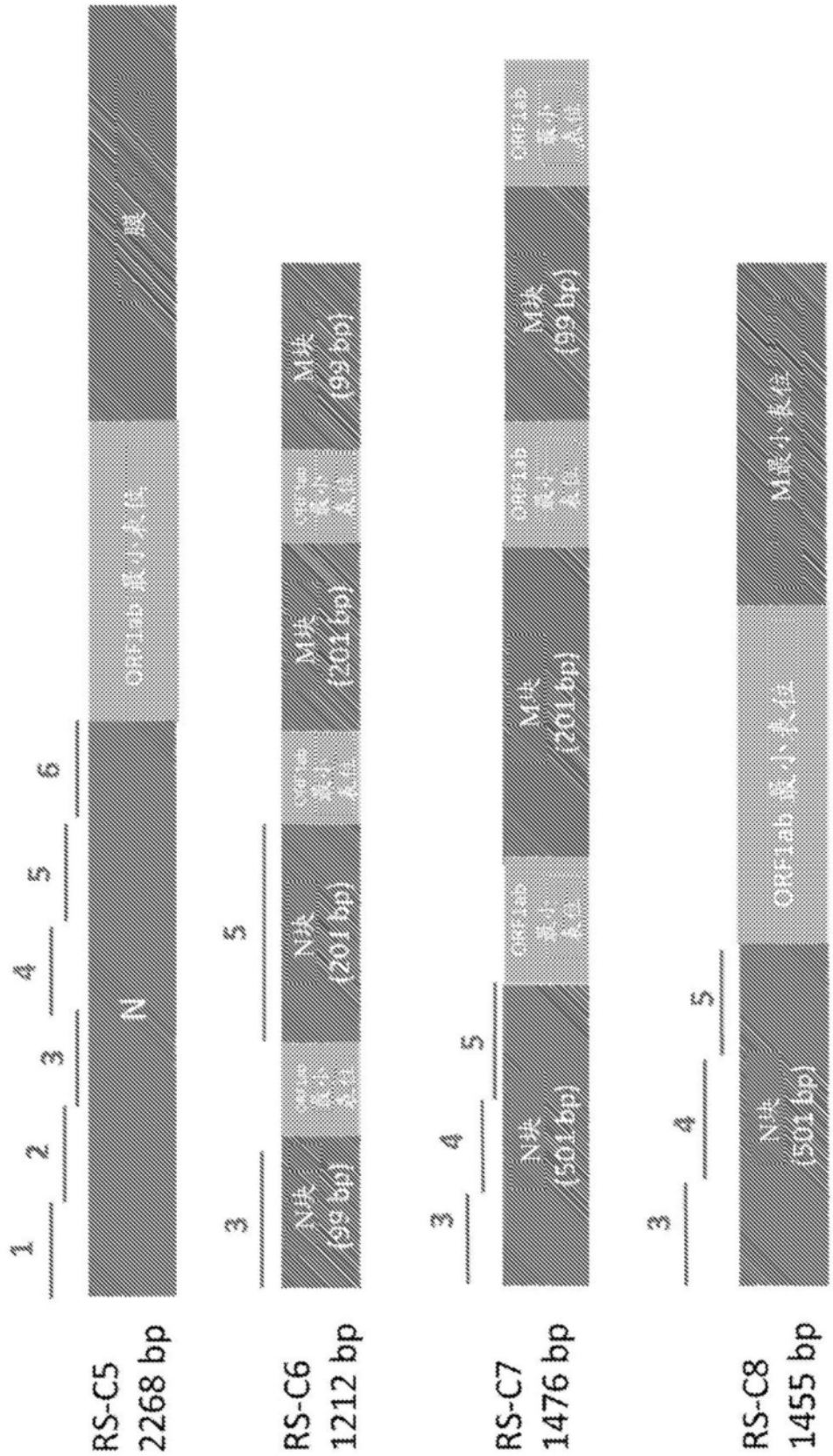

1
2
3
4
5
6
N
ORF1ab 基因末端
RS-C5
2268 bp
3
5
N块
(301 bp)
ORF1ab
基因末端
M块
(201 bp)
ORF1ab
基因末端
M块
(99 bp)
RS-C6
1212 bp
3
4
5
N块
(501 bp)
ORF1ab
基因末端
M块
(201 bp)
ORF1ab
基因末端
M块
(99 bp)
ORF1ab
基因末端
RS-C7
1476 bp
3
4
5
N块
(501 bp)
ORF1ab 基因末端
M基因末端
RS-C8
1455 bp

图32A

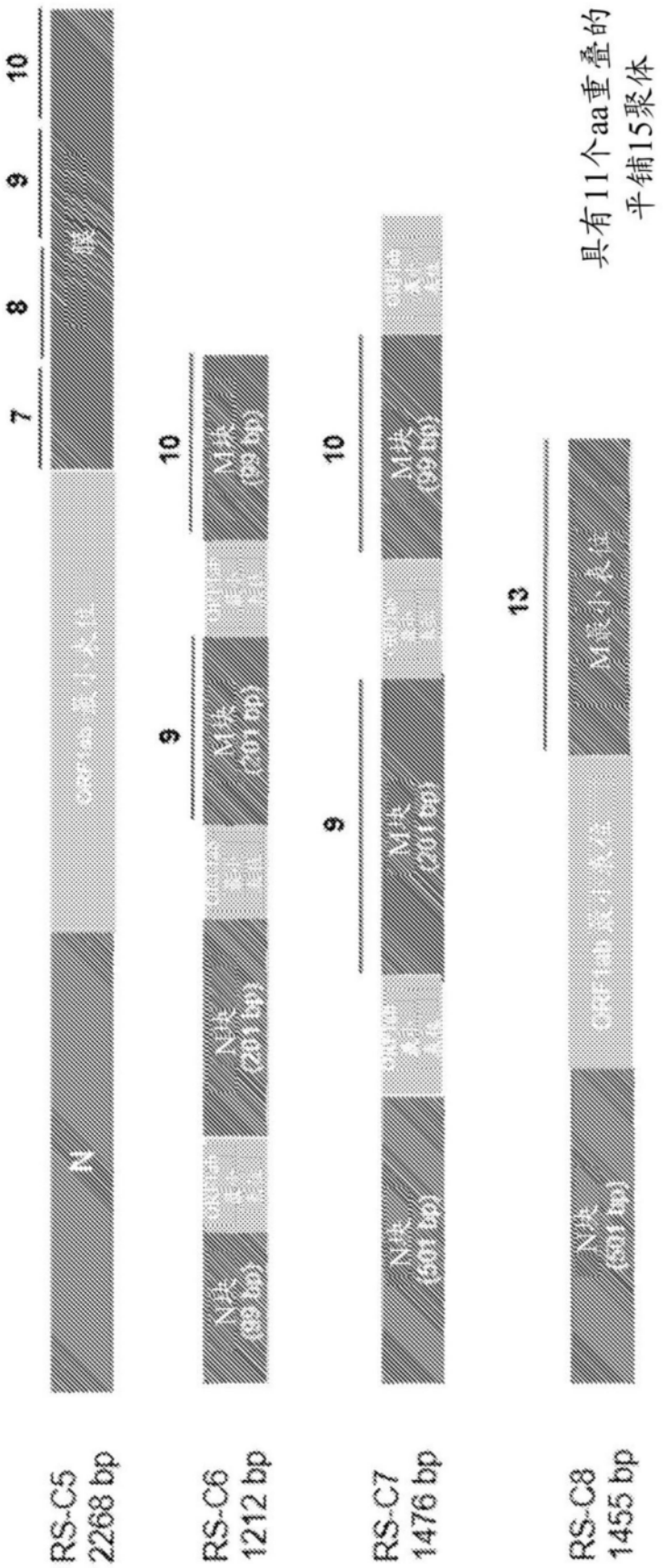

RS-C5
2268 bp
RS-C6
1212 bp
RS-C7
1476 bp
RS-C8
1455 bp
N
M块
(99 bp)
M块
(201 bp)
N块
(601 bp)
N块
(99 bp)
N块
(201 bp)
N块
(501 bp)
7
8
9
10
9
10
9
10
13
具有11个aa重叠的
平铺15聚体

图32B

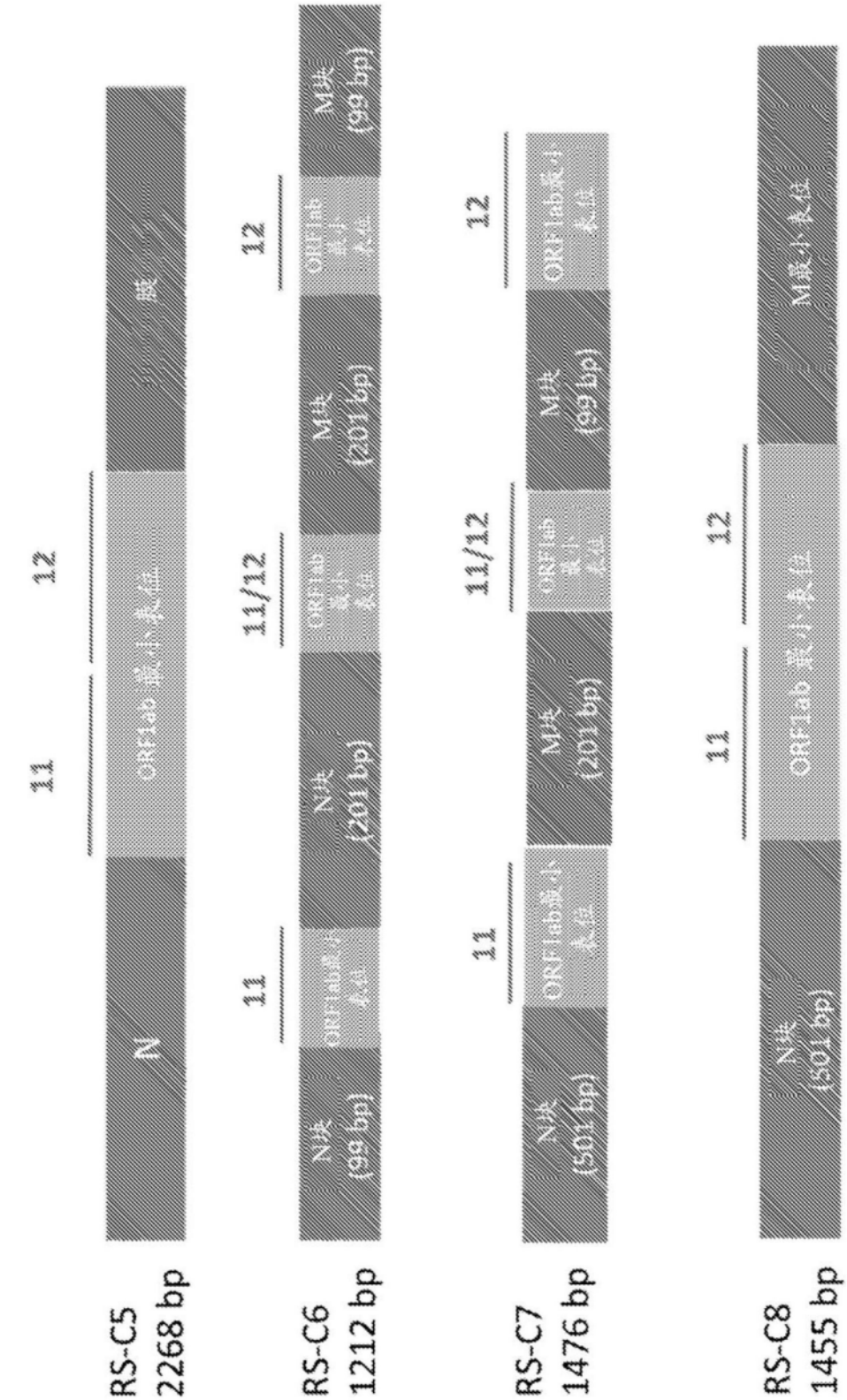

RS-C5
2268 bp
N
ORF1ab 最小表位
膜
11
12
RS-C6
1212 bp
N块
(99 bp)
ORF1ab最小表位
N块
(201 bp)
ORF1ab 最小表位
M块
(201 bp)
ORF1ab 最小表位
M块
(99 bp)
11
11/12
12
RS-C7
1476 bp
N块
(501 bp)
ORF1ab最小表位
M块
(201 bp)
ORF1ab 最小表位
M块
(99 bp)
ORF1ab最小表位
11
11/12
12
RS-C8
1455 bp
N块
(501 bp)
ORF1ab 最小表位
M最小表位
11
12

图32C

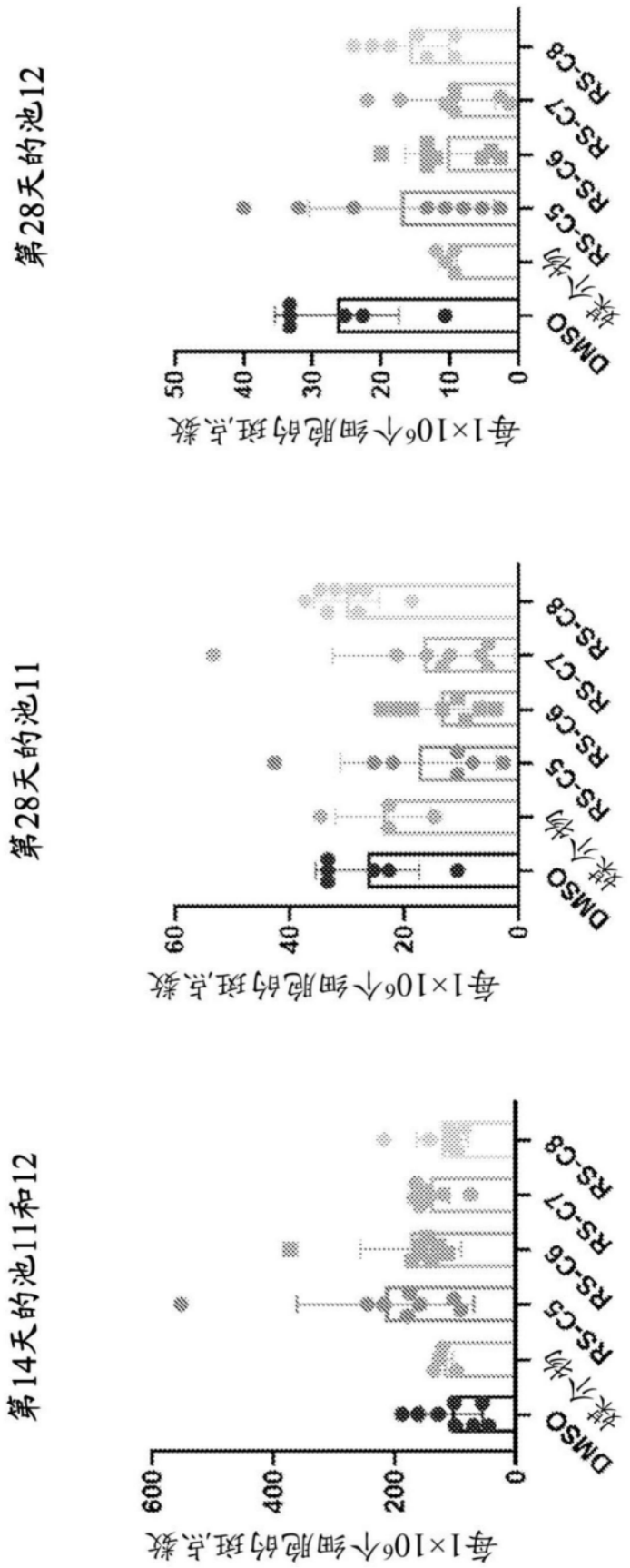

第14天的池11和12
第28天的池11
第28天的池12
每1×10⁶个细胞的斑点数
0
200
400
600
0
20
40
60
0
10
20
30
40
50
DMSO
媒介物
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8

图32D

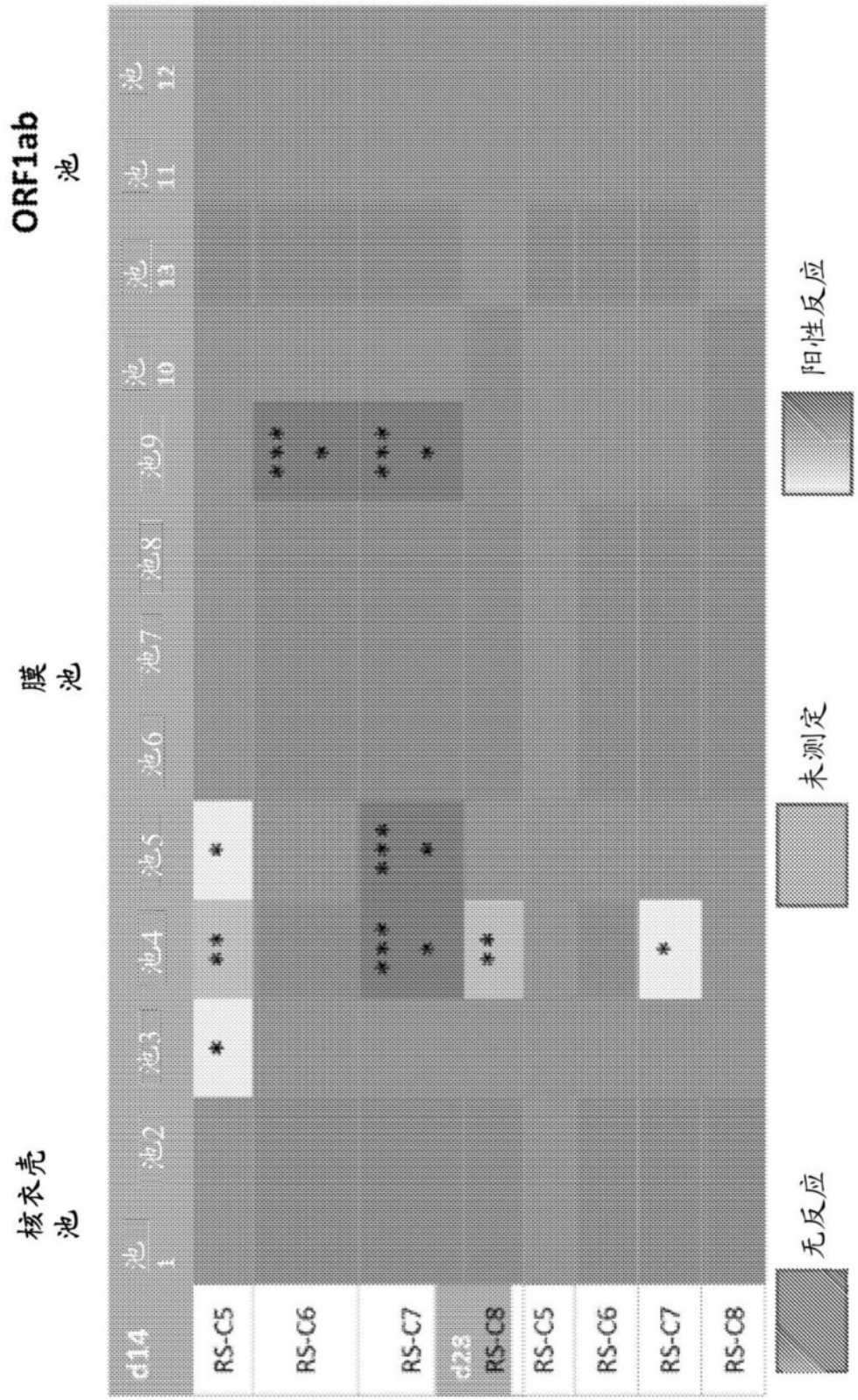

核衣壳
池
膜
池
ORF1ab
池
N1p
1次
2次
3次
4次
5次
6次
7次
8次
9次
10次
11次
12次
RS-C5
RS-C6
RS-C7
d23
RS-C8
RS-C5
RS-C6
RS-C7
RS-C8
无反应
未测定
阳性反应

图32E

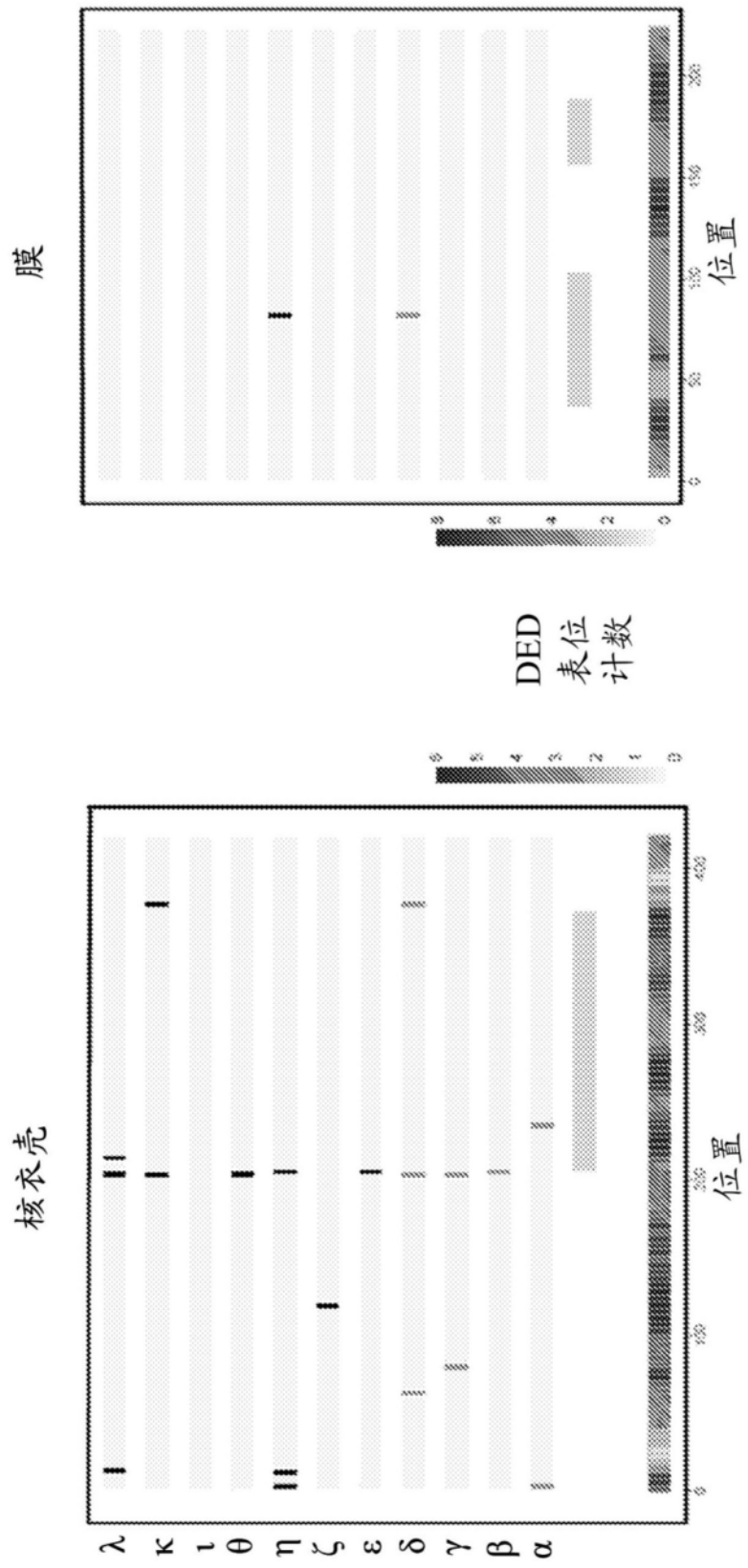


图33

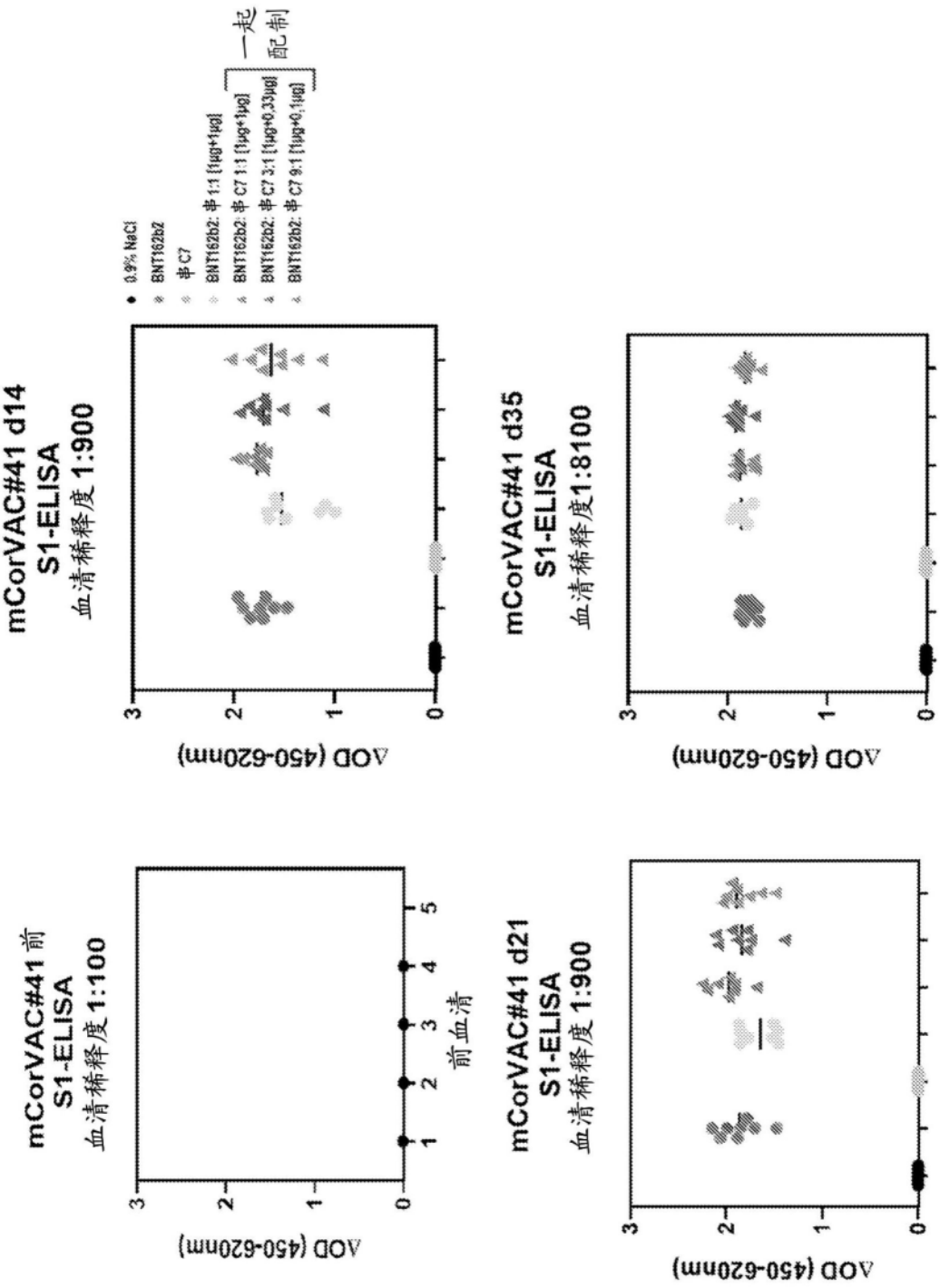

mCorVAC#41 前
S1-ELISA
血清稀释度 1:100
ΔOD (450-620nm)
前血清
mCorVAC#41 d14
S1-ELISA
血清稀释度 1:900
mCorVAC#41 d21
S1-ELISA
血清稀释度 1:900
mCorVAC#41 d35
S1-ELISA
血清稀释度1:8100
0.9% NaCl
BNT162b2
串 C7
BNT162b2: 串 1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串 C7 1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串 C7 3:1 [1μg+0.33μg]
BNT162b2: 串 C7 9:1 [1μg+0.1μg]
一起配制

图34A

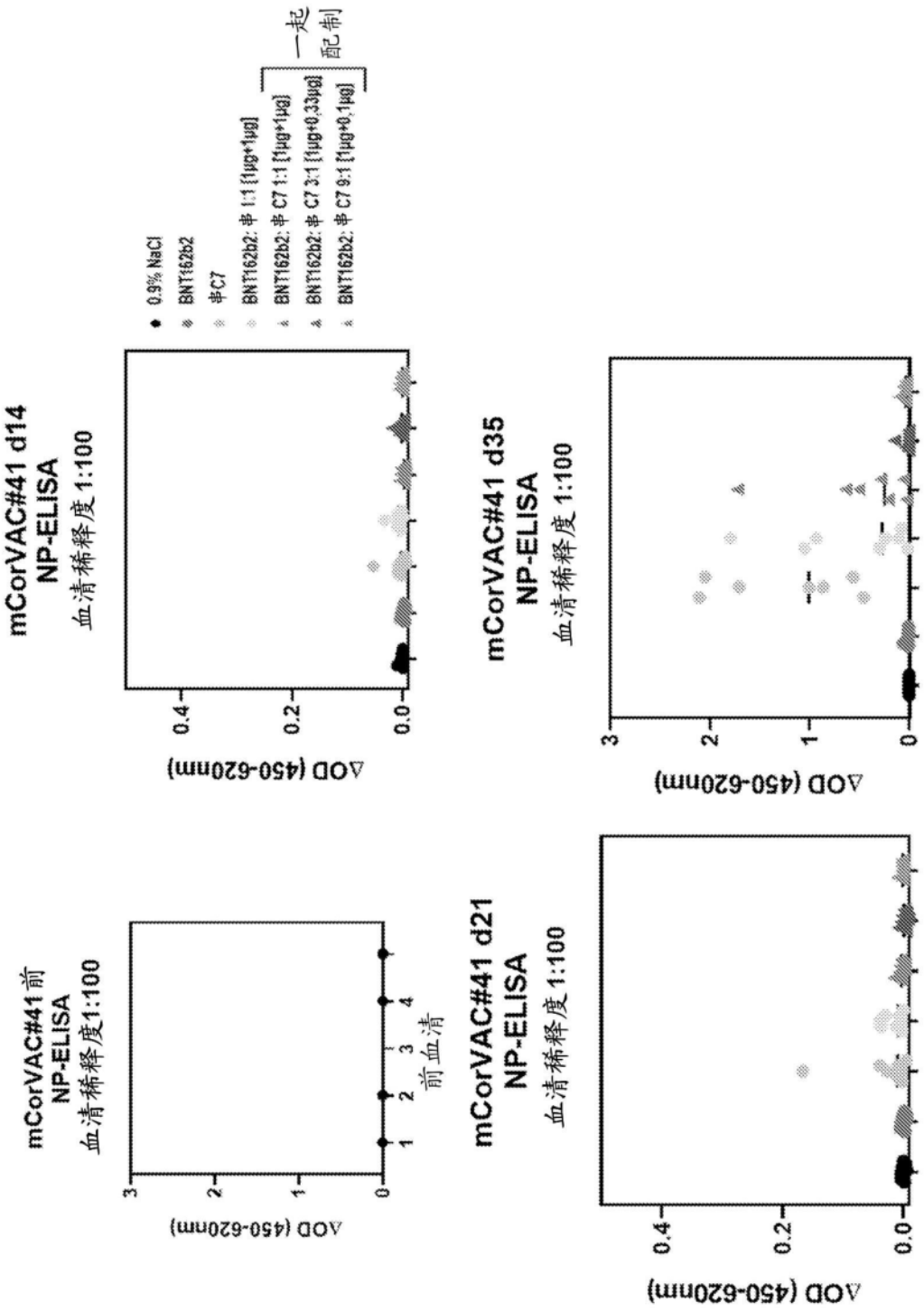

mCorVAC#41 前
NP-ELISA
血清稀释度1:100
ΔOD (450-620nm)
前血清
mCorVAC#41 d14
NP-ELISA
血清稀释度 1:100
0.9% NaCl
BNT162b2
串C7
BNT162b2: 串 1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串 C7 1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串 C7 3:1 [1μg+0.33μg]
BNT162b2: 串 C7 9:1 [1μg+0.1μg]
一起配制
mCorVAC#41 d35
NP-ELISA
血清稀释度 1:100
mCorVAC#41 d21
NP-ELISA
血清稀释度1:100

图34B

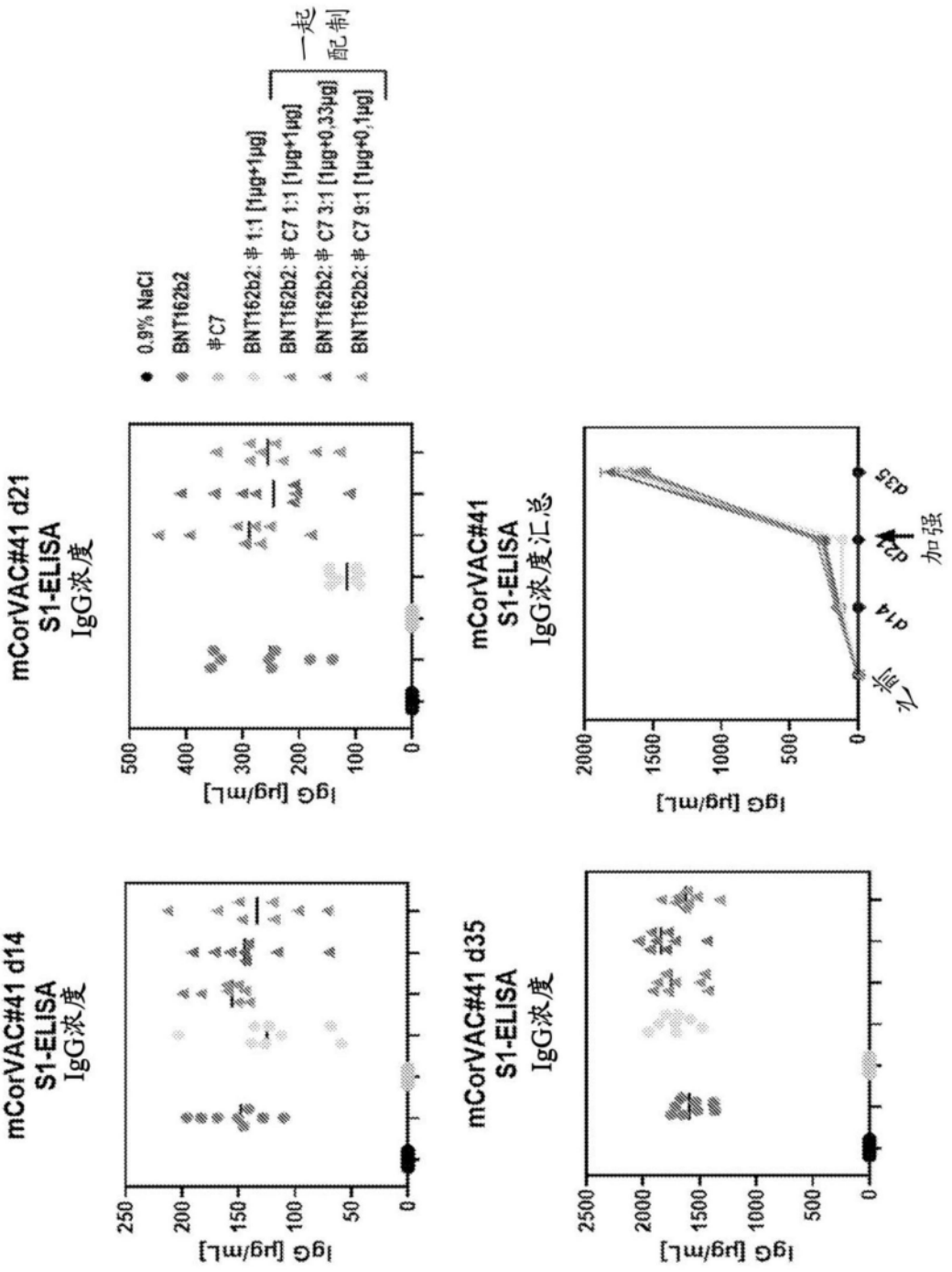

mCorVAC#41 d21
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
mCorVAC#41 d14
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
mCorVAC#41
S1-ELISA
IgG浓度汇总
IgG [μg/mL]
mCorVAC#41 d35
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
0.9% NaCl
BNT162b2
串C7
BNT162b2: 串 1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串 C7 1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串 C7 3:1 [1μg+0,33μg]
BNT162b2: 串 C7 9:1 [1μg+0,1μg]
一起配制
d1
d14
d35
加强

图35

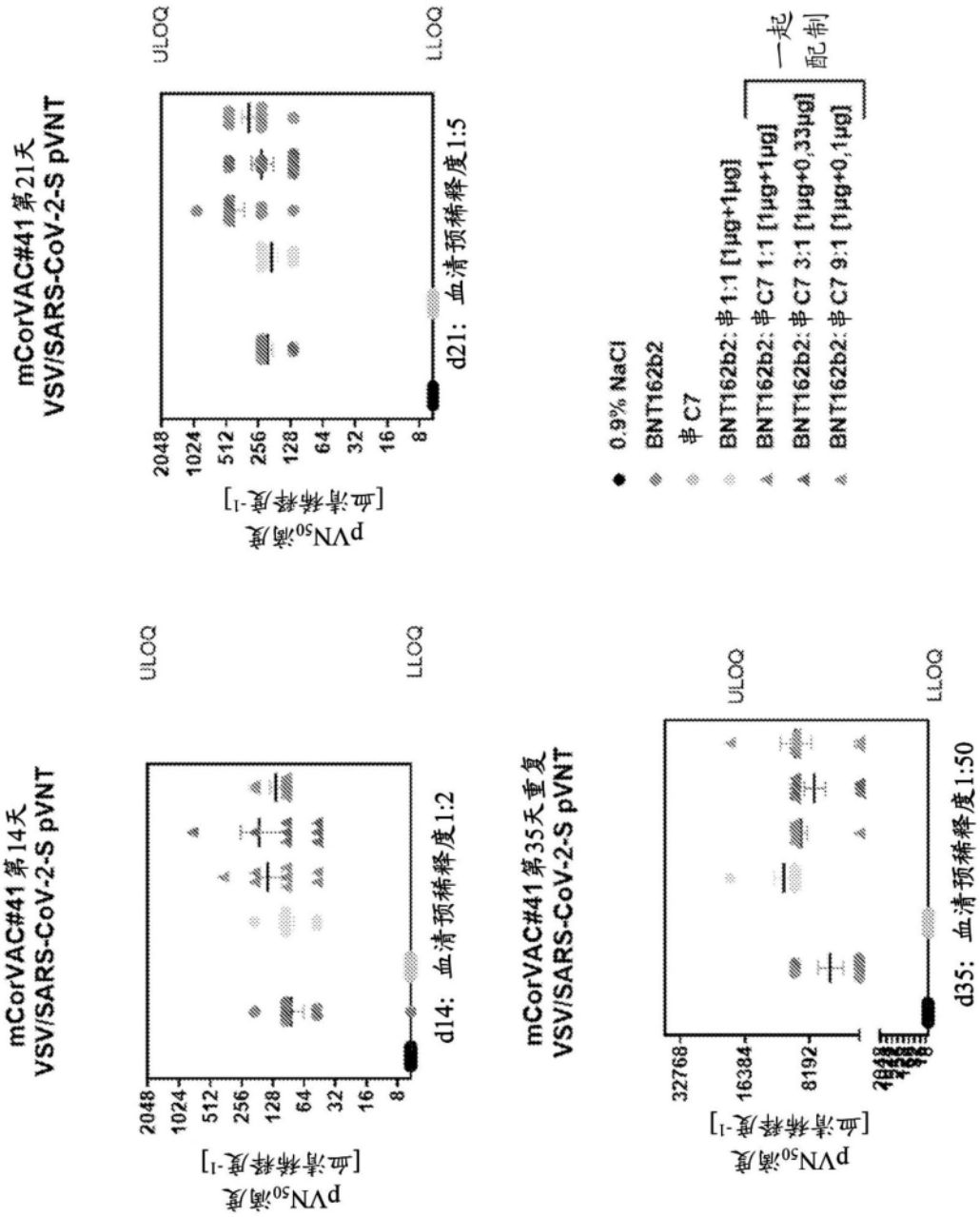

mCorVAC#41第21天
VSV/SARS-CoV-2-S pVNT
ULOQ
LLOQ
d21: 血清预稀释度1:5
pVN50滴度
[血清稀释度-1]
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
0.9% NaCl
BNT162b2
串C7
BNT162b2: 串1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串C7 1:1 [1μg+1μg]
BNT162b2: 串C7 3:1 [1μg+0,33μg]
BNT162b2: 串C7 9:1 [1μg+0,1μg]
一起配制
mCorVAC#41第14天
VSV/SARS-CoV-2-S pVNT
d14: 血清预稀释度1:2
mCorVAC#41第35天重复
VSV/SARS-CoV-2-S pVNT
d35: 血清预稀释度1:50
32768
16384
8192

图36

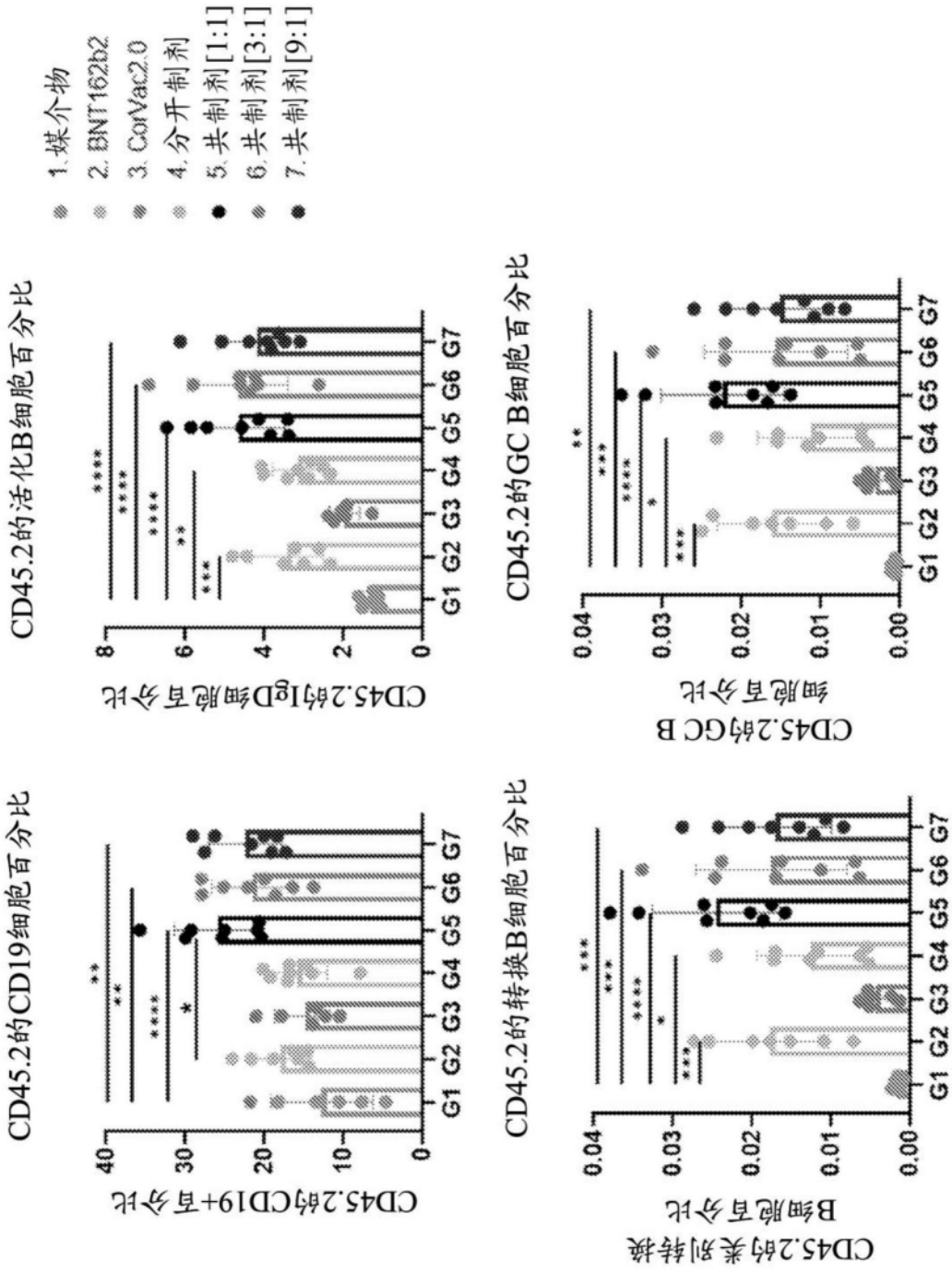

1.媒介物
2. BNT162b2
3. CoVac2.0
4.分开制剂
5.共制剂[1:1]
6.共制剂[3:1]
7.共制剂[9:1]
CD45.2的活化B细胞百分比
CD45.2的IgD细胞百分比
CD45.2的GC B细胞百分比
CD45.2的GC B细胞百分比
CD45.2的CD19细胞百分比
CD45.2的CD19+百分比
CD45.2的转换B细胞百分比
CD45.2的类别转换B细胞百分比
G1 G2 G3 G4 G5 G6 G7

图37A

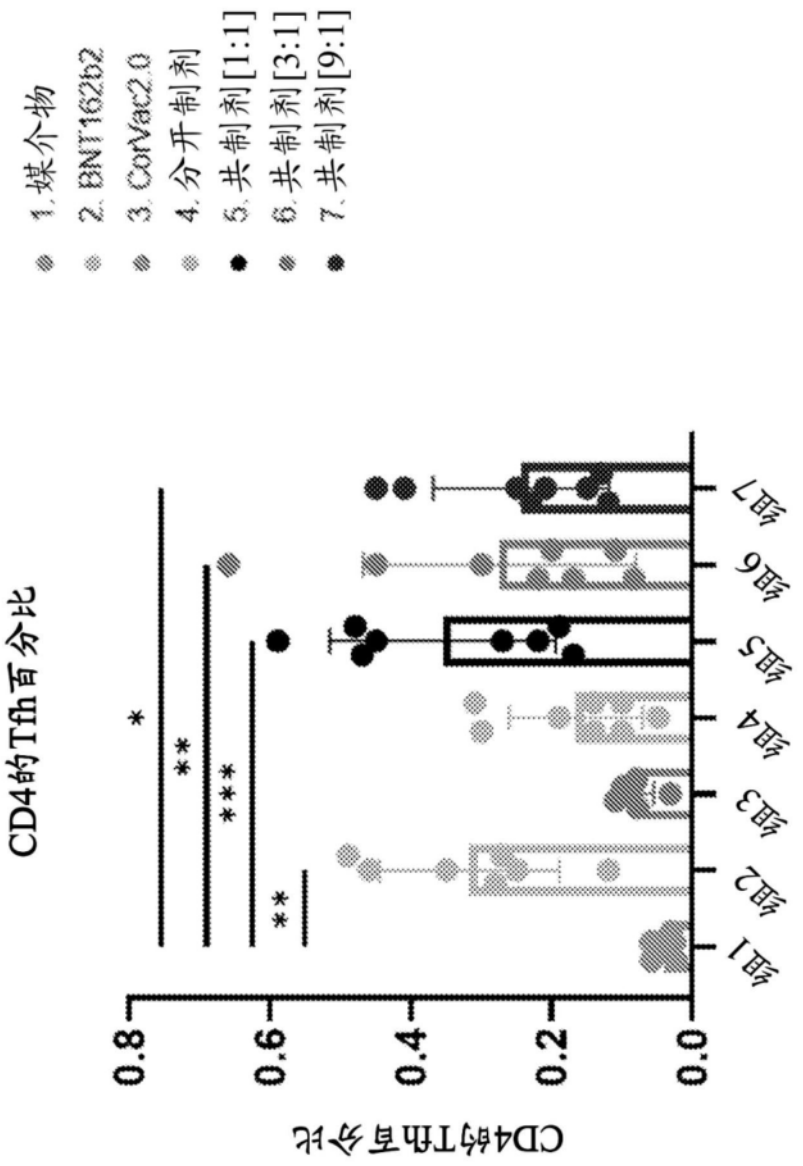

1.媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac2.0
4.分开制剂
5.共制剂[1:1]
6.共制剂[3:1]
7.共制剂[9:1]
CD4的Tfh百分比
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
*
**
***
**
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7

图37B

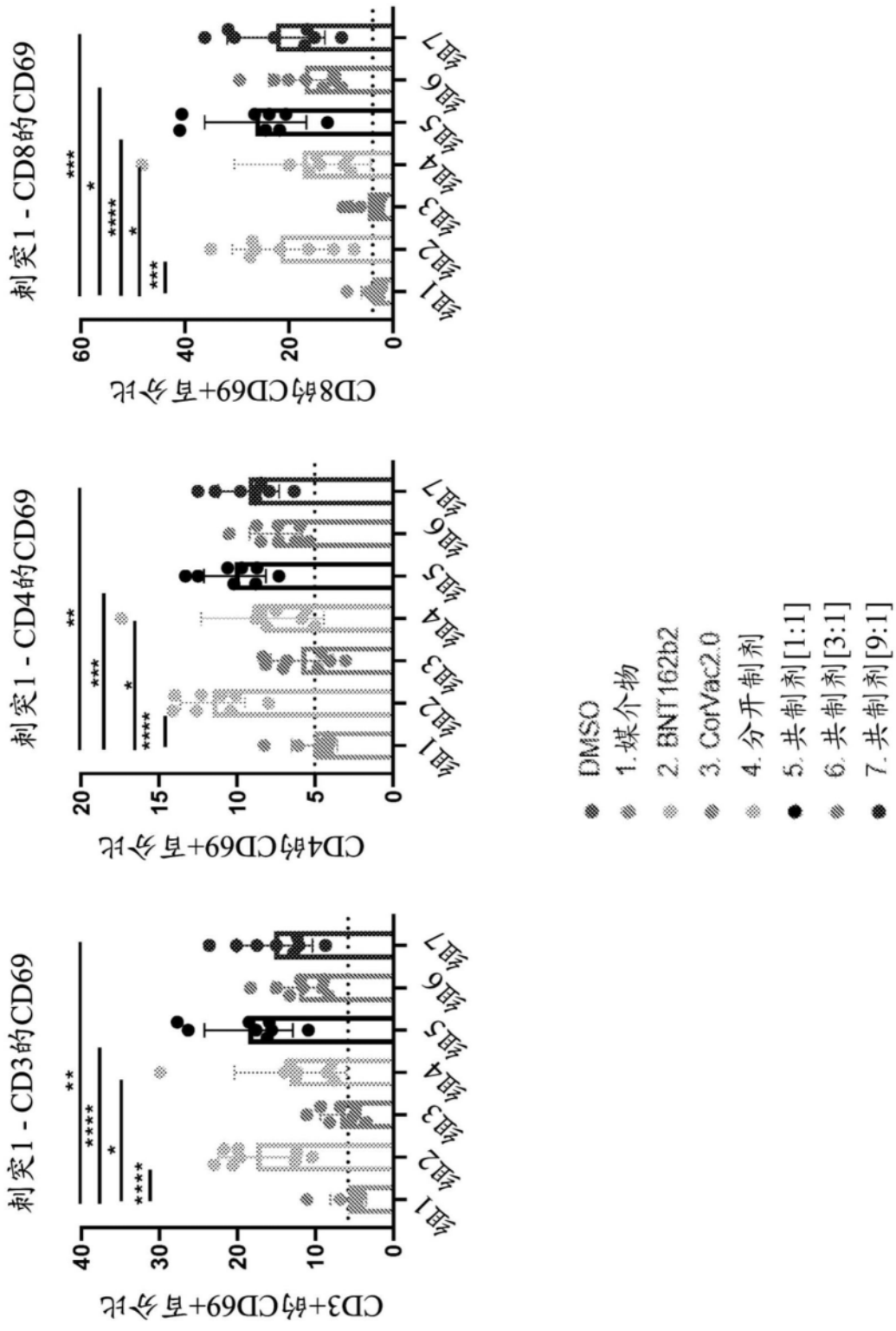

刺突1 - CD3的CD69
CD3+的CD69+百分比
刺突1 - CD4的CD69
CD4的CD69+百分比
刺突1 - CD8的CD69
CD8的CD69+百分比
组1 组2 组3 组4 组5 组6 组7
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图38

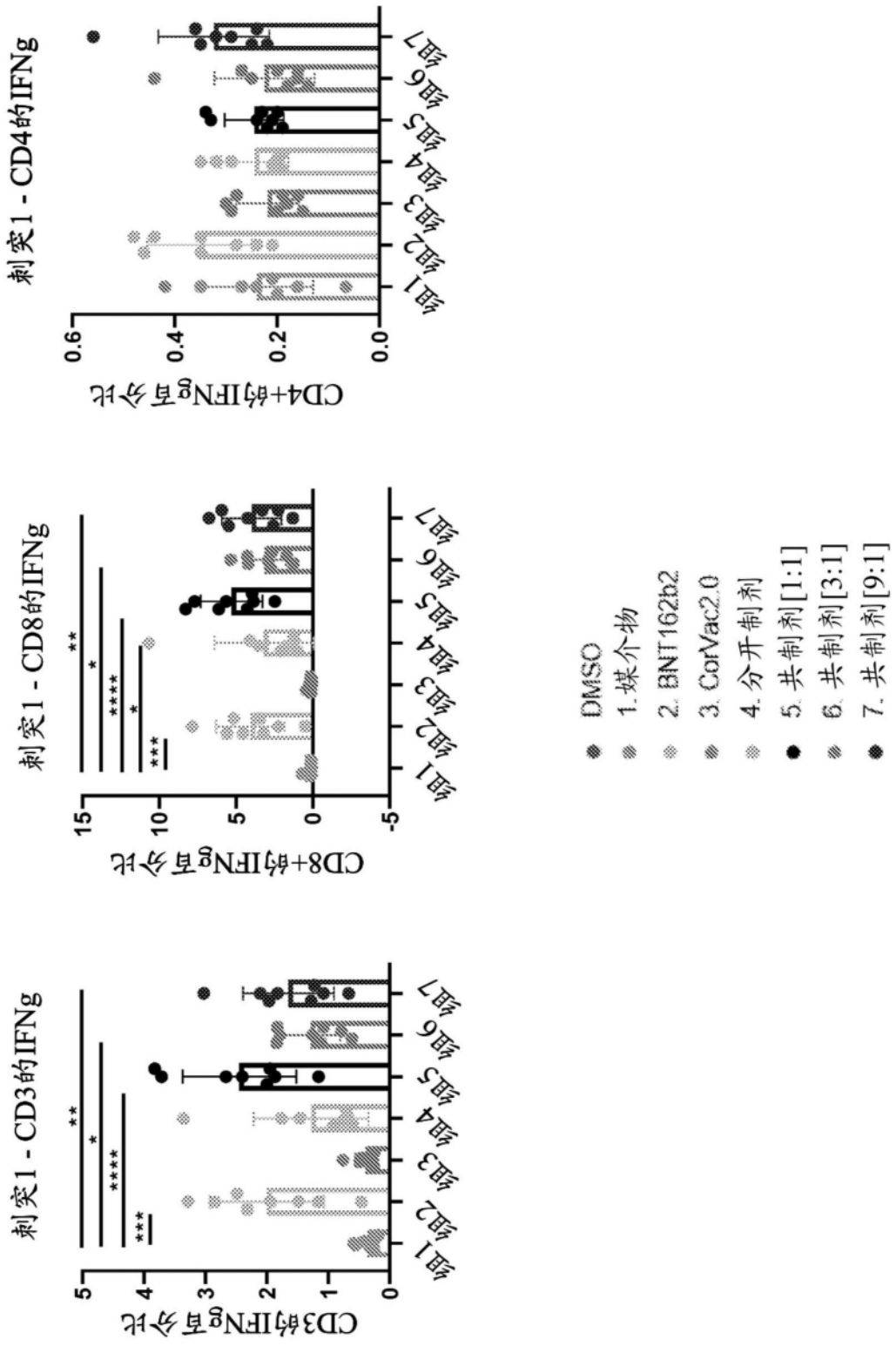

刺突1 - CD3的IFNg
CD3的IFNg百分比
刺突1 - CD8的IFNg
CD8+的IFNg百分比
刺突1 - CD4的IFNg
CD4+的IFNg百分比
池1 池2 池3 池4 池5 池6 池7
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图39

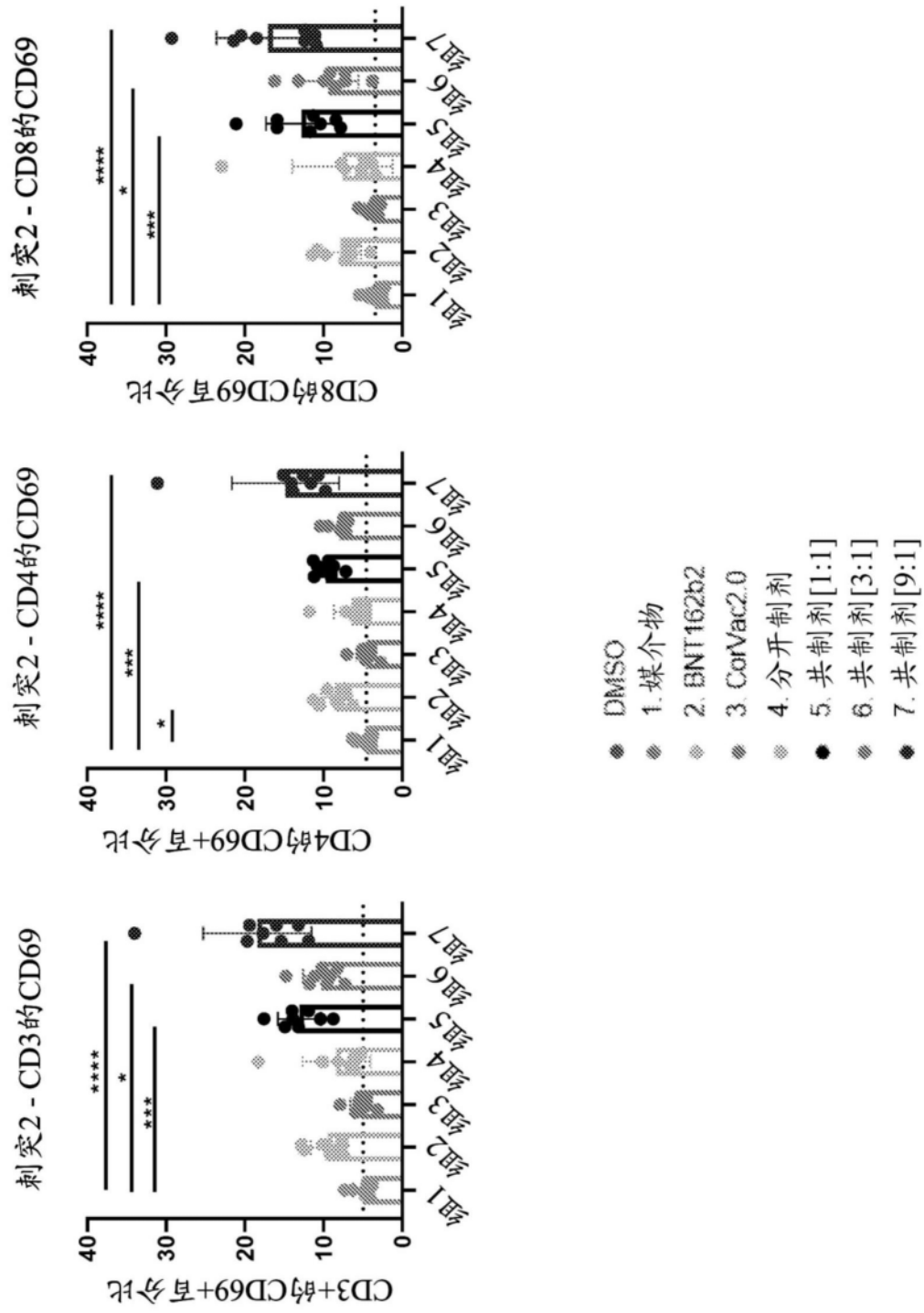

刺突2 - CD3的CD69
刺突2 - CD4的CD69
刺突2 - CD8的CD69
CD3+的CD69+百分比
CD4的CD69+百分比
CD8的CD69百分比
0
10
20
30
40
*
***
****
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac2.0
4.分开制剂
5.共制剂[1:1]
6.共制剂[3:1]
7.共制剂[9:1]

图40

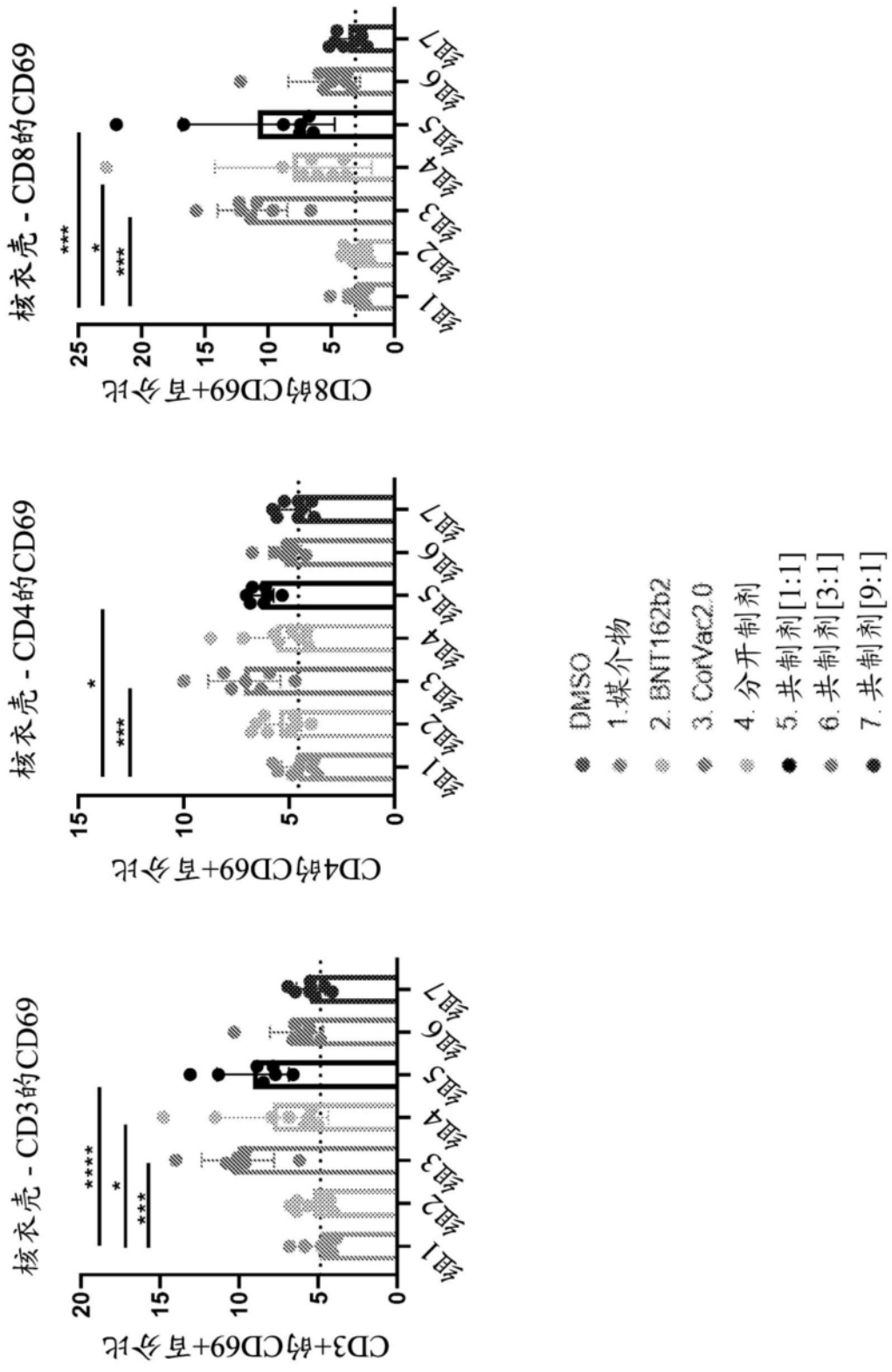

核衣壳 - CD3的CD69
CD3+的CD69+百分比
核衣壳 - CD4的CD69
CD4的CD69+百分比
核衣壳 - CD8的CD69
CD8的CD69+百分比
组1 组2 组3 组4 组5 组6 组7
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CoVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图41A

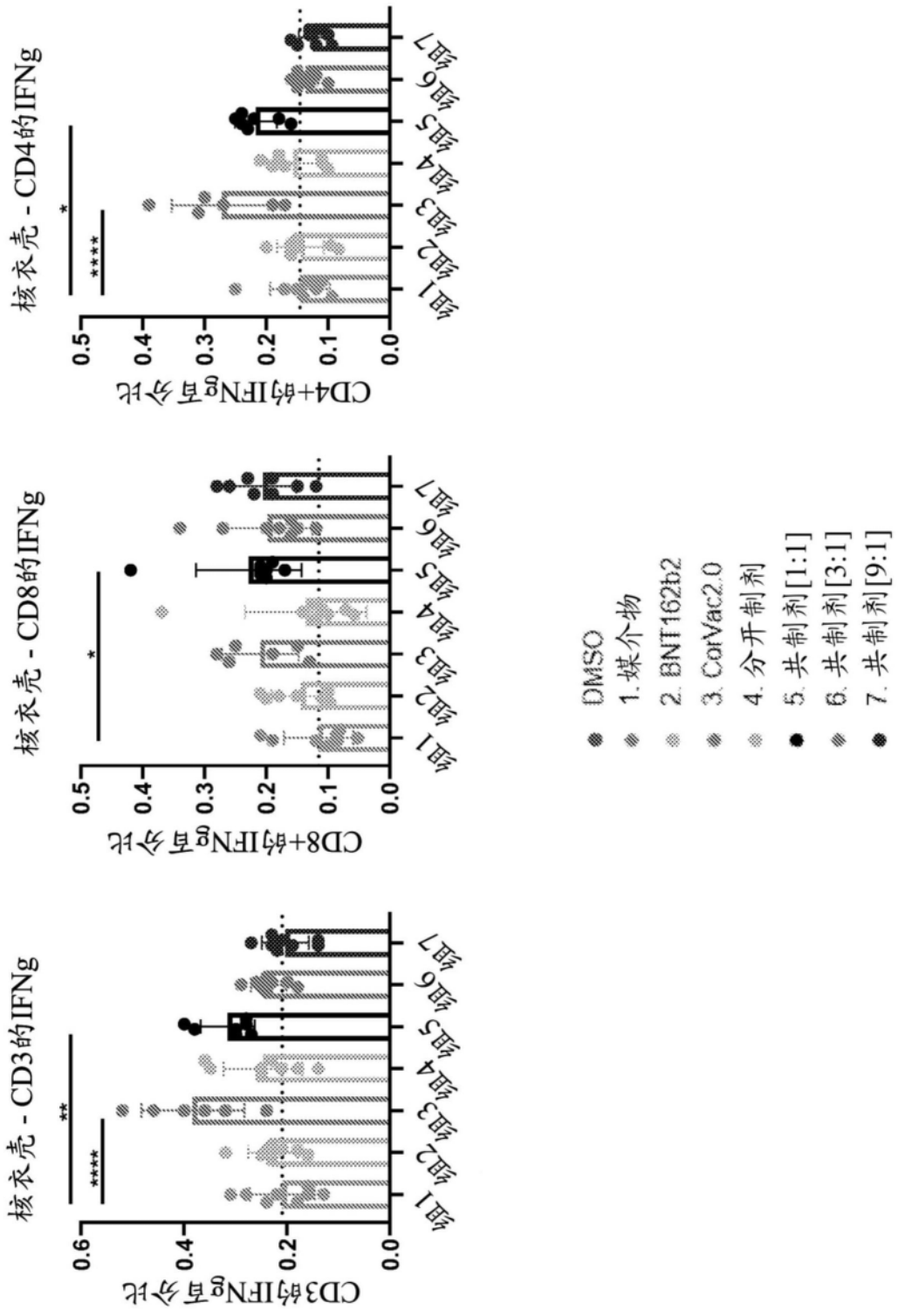

核衣壳 - CD3的IFNg
核衣壳 - CD8的IFNg
核衣壳 - CD4的IFNg
CD3的IFNg百分比
CD8+的IFNg百分比
CD4+的IFNg百分比
0.0
0.2
0.4
0.6
0.1
0.3
0.5
**
****
*
组1 组2 组3 组4 组5 组6 组7
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图41B

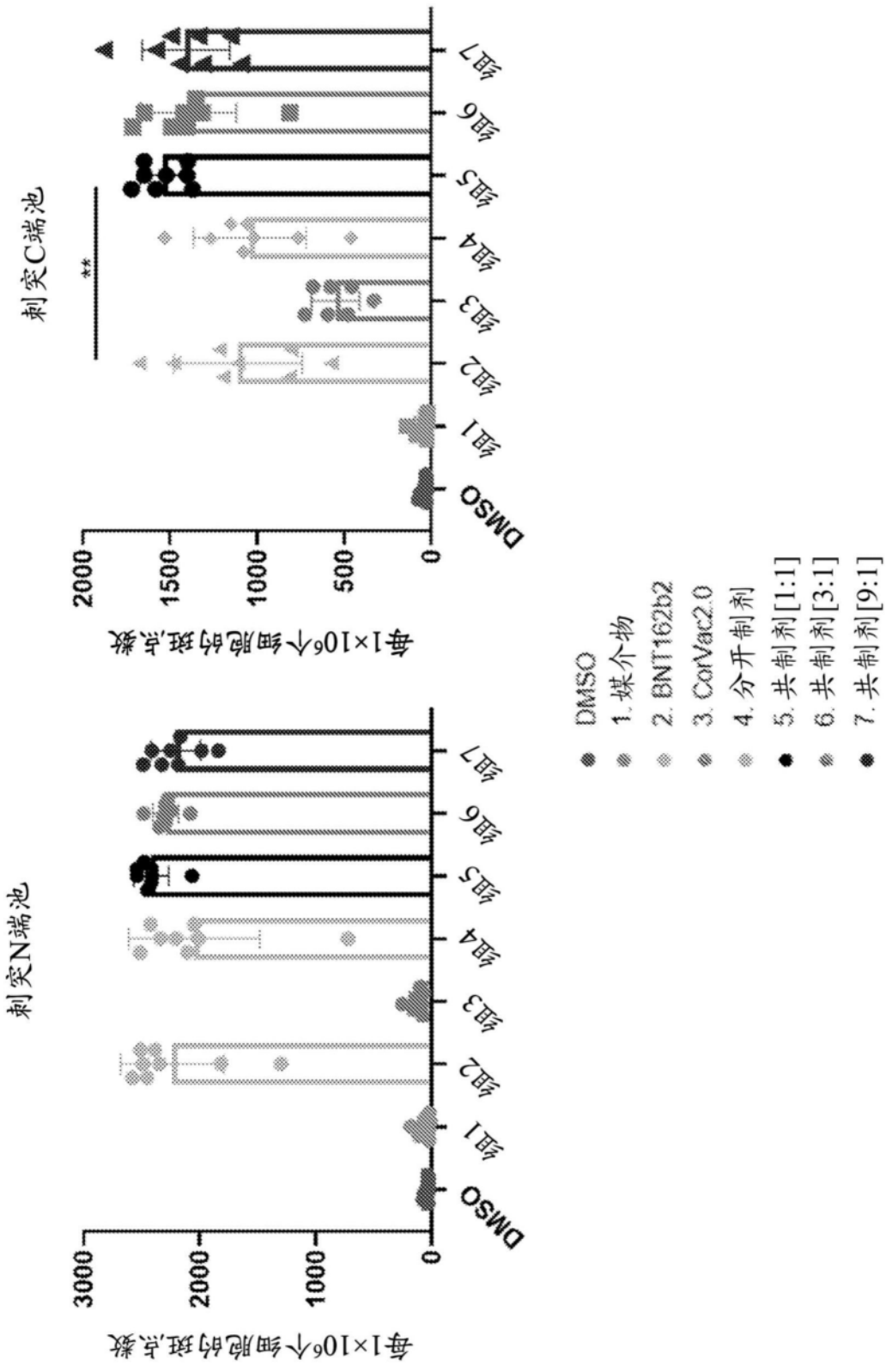

刺突N端池
刺突C端池
每1×10⁶个细胞的斑点数
3000
2000
1000
0
2000
1500
1000
500
0
DMSO
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7
**
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CoVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图42

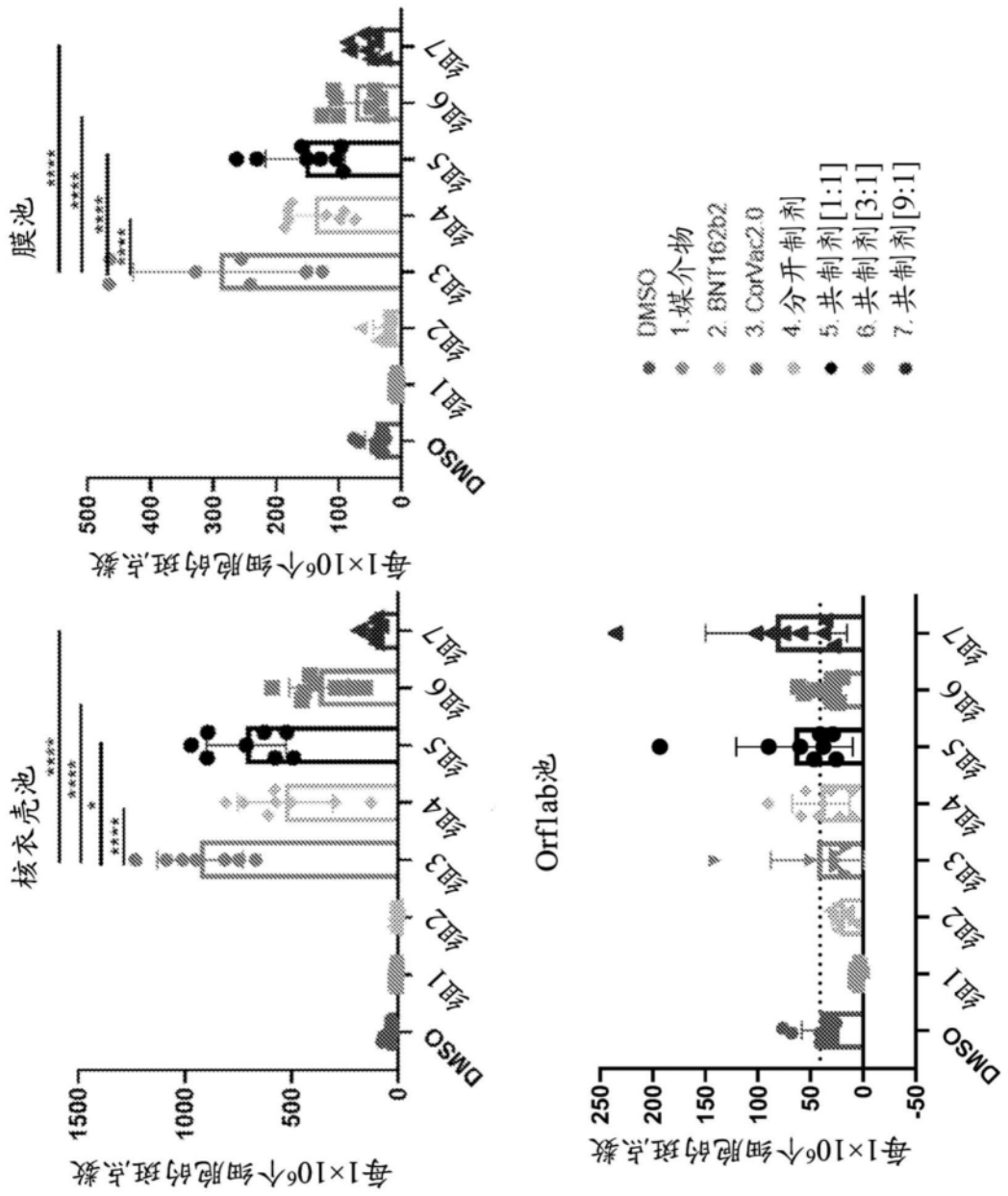

膜池
每1×10⁶个细胞的斑点数
DMSO
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7
核衣壳池
Orf1ab池
1. 媒介物
2. BNT162b2
3. CoVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图43

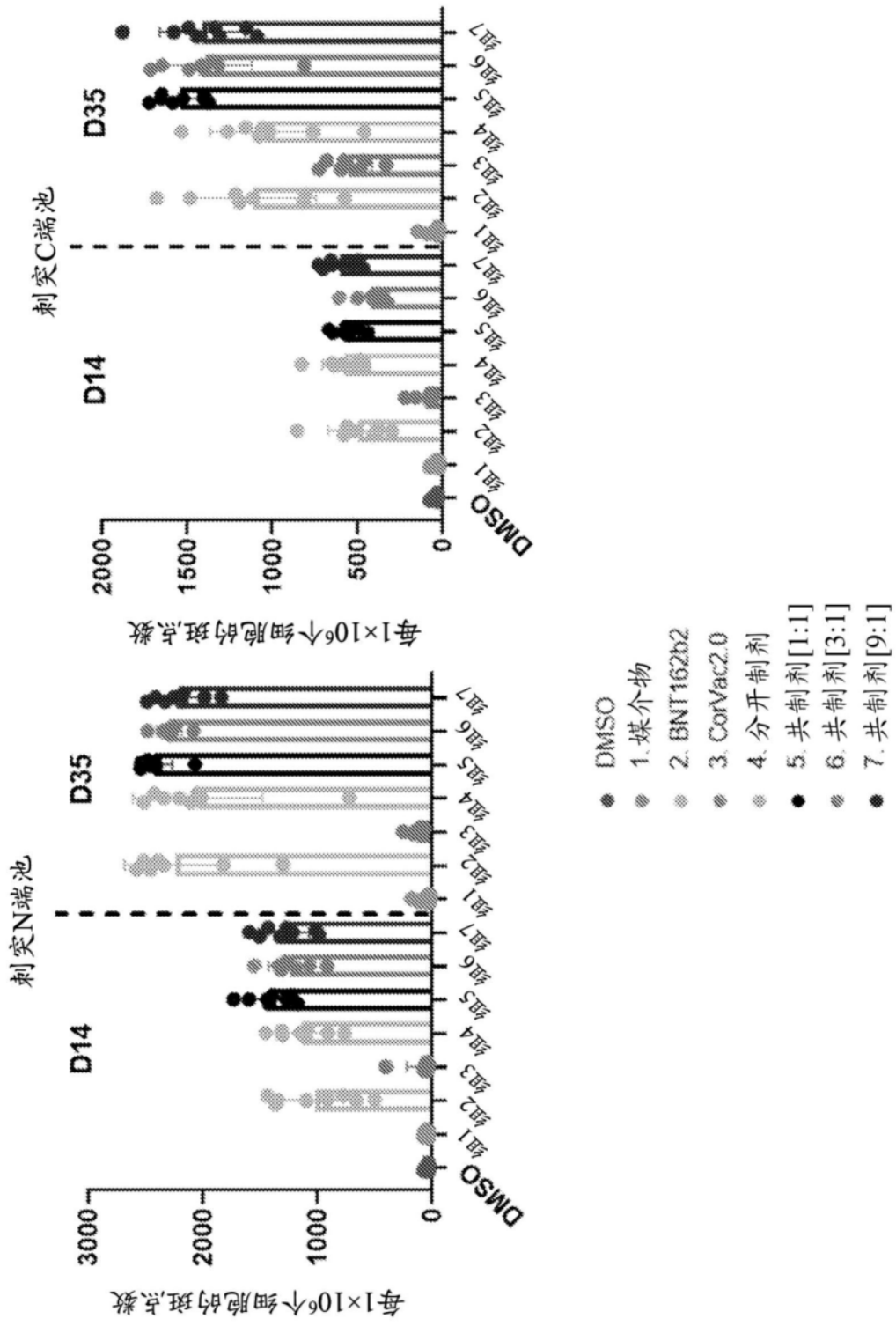

刺突N端池
D14
D35
每1×10⁶个细胞的斑点数
3000
2000
1000
0
DMSO
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7
刺突C端池
D14
D35
每1×10⁶个细胞的斑点数
2000
1500
1000
500
0
DMSO
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图44

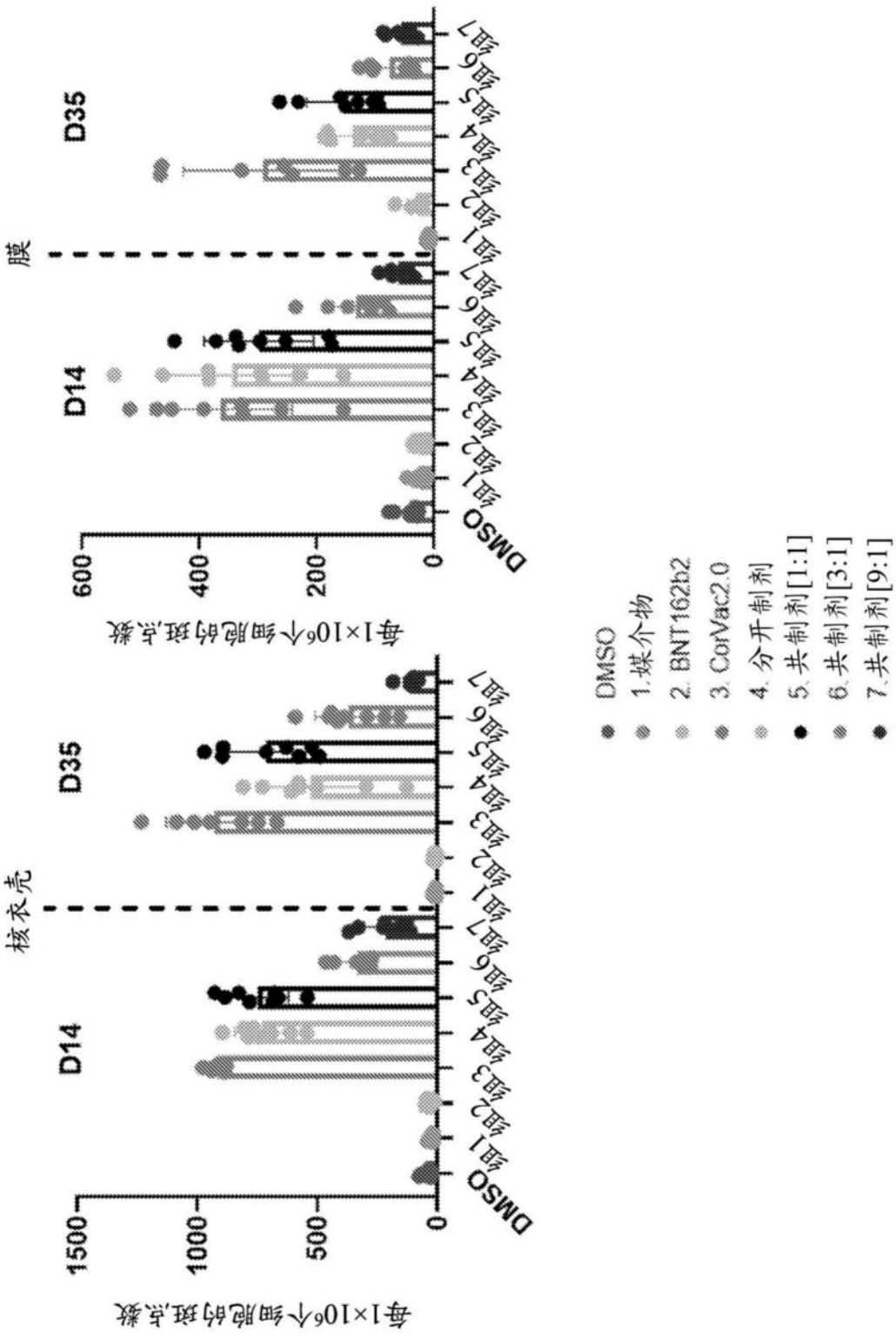

核衣壳
膜
D14
D35
每1×10⁶个细胞的斑点数
1500
1000
500
0
600
400
200
DMSO
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7
DMSO
1.媒介物
2. BNT162b2
3. CorVac2.0
4. 分开制剂
5. 共制剂[1:1]
6. 共制剂[3:1]
7. 共制剂[9:1]

图45

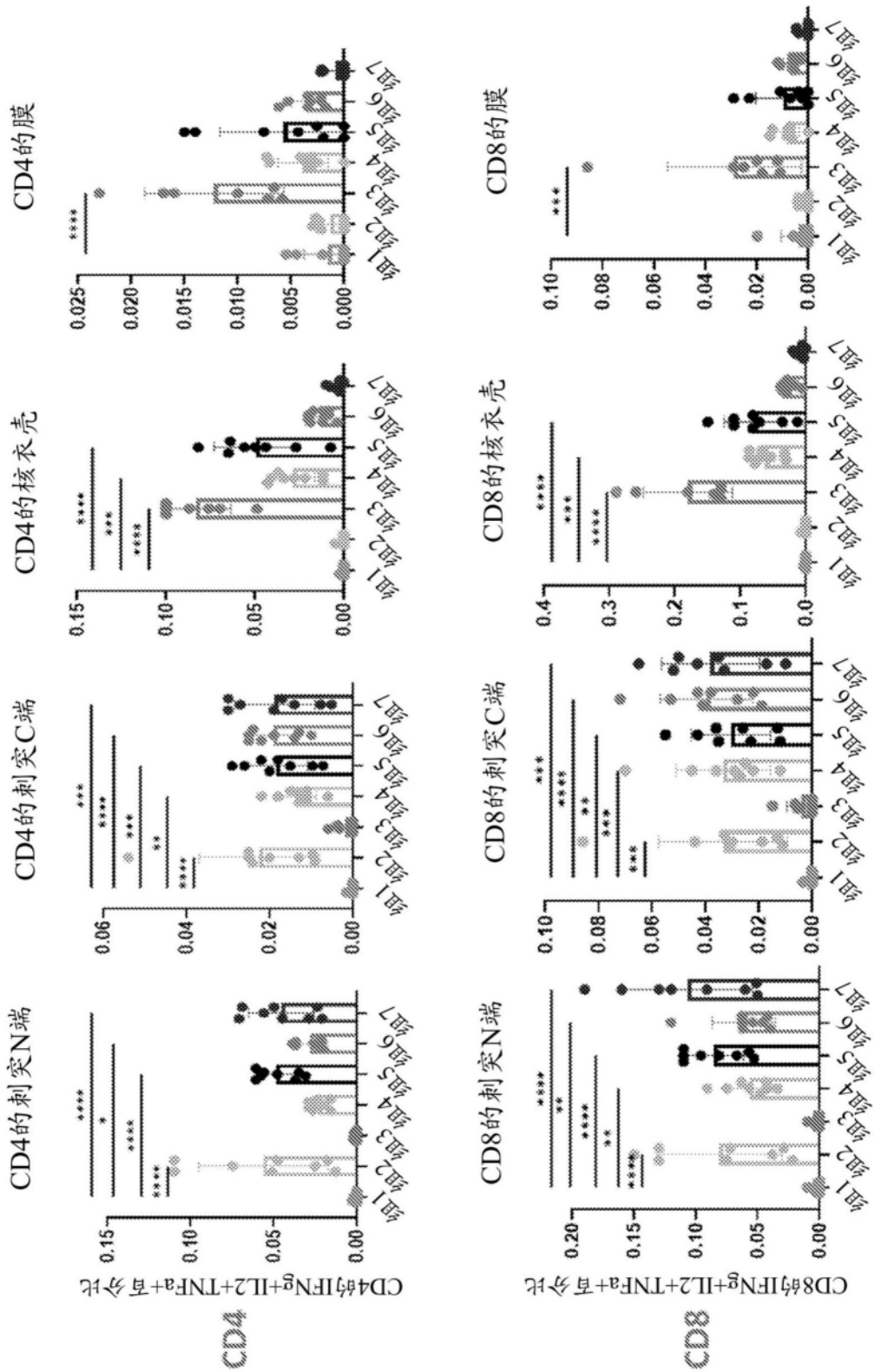
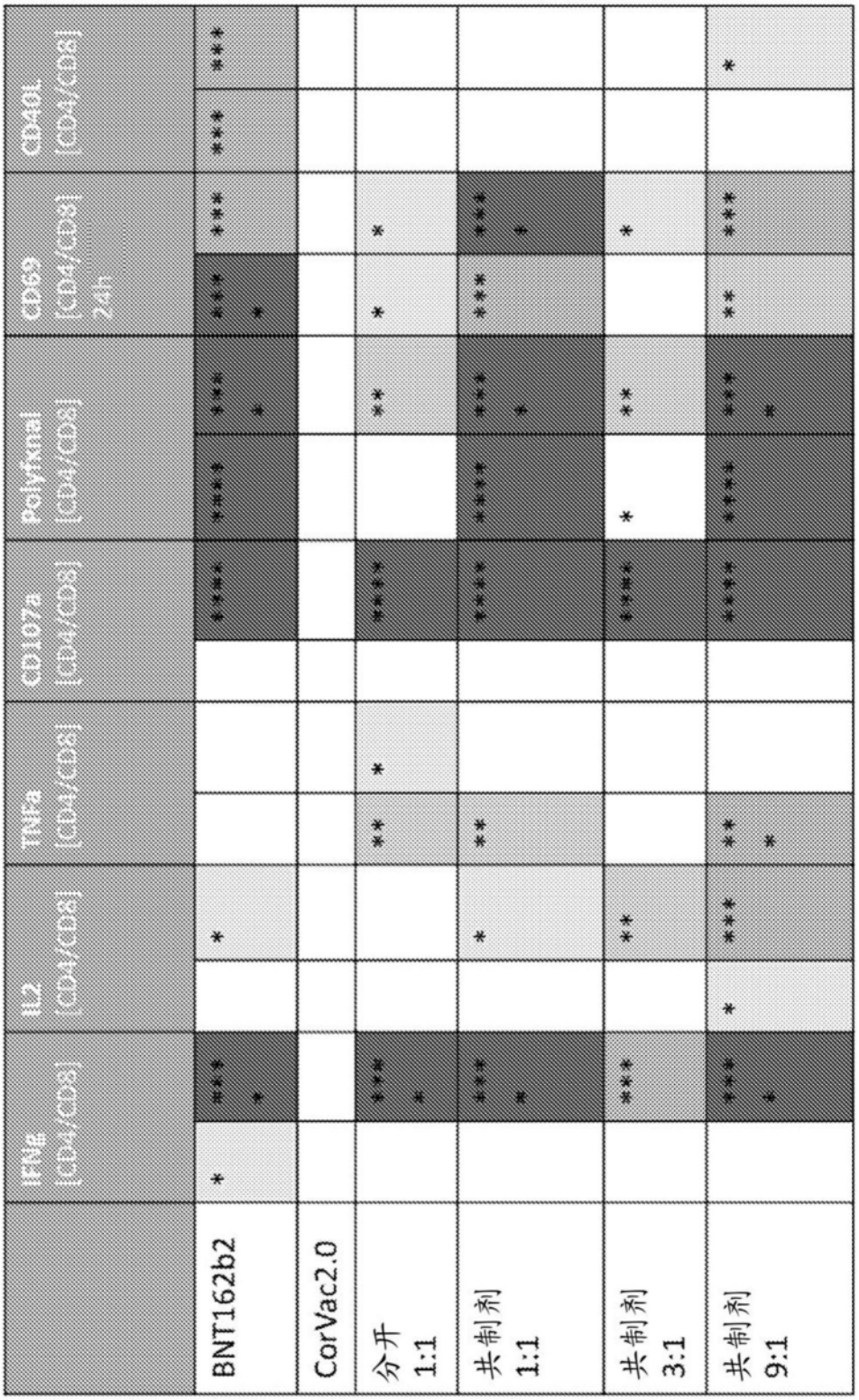

CD4
CD8
CD4的刺突N端
CD4的刺突C端
CD4的核衣壳
CD4的膜
CD8的刺突N端
CD8的刺突C端
CD8的核衣壳
CD8的膜
CD4的IFNg+IL2+TNFa+百分比
CD8的IFNg+IL2+TNFa+百分比
组1
组2
组3
组4
组5
组6
组7

图46

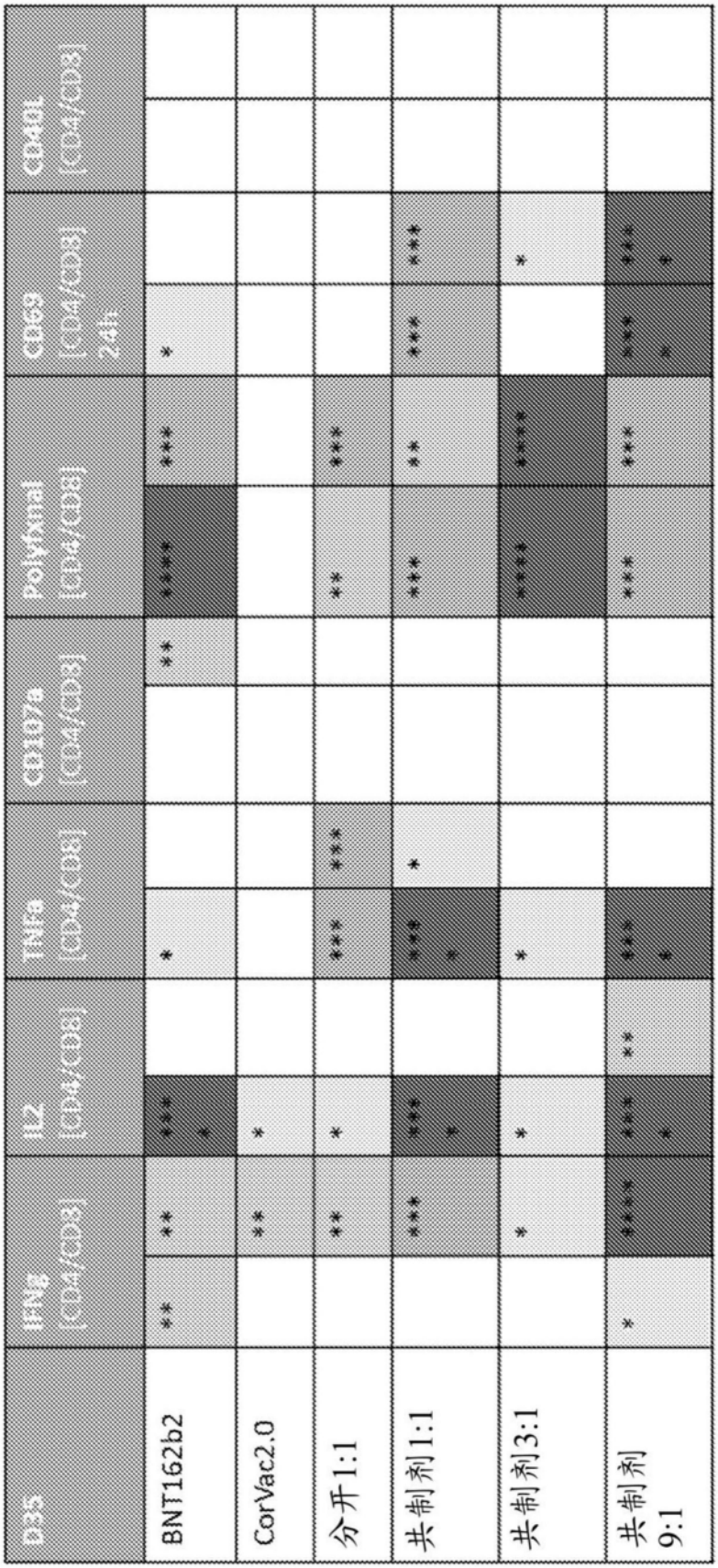
刺突N



	IFNg [CD4/CD8]	IL2 [CD4/CD8]	TNFa [CD4/CD8]	CD107a [CD4/CD8]	Polyfunal [CD4/CD8]	CD69 [CD4/CD8] 24h	CD40L [CD4/CD8]
BNT162b2	*	*		****	****	*** *	*** ***
CorVac2.0							
分开 1:1	*** *		** *	****	**	* *	
共制剂 1:1	*** *	*	**	****	*** *	*** *	*** *
共制剂 3:1	***	**		****	** *	*	
共制剂 9:1	*** *	* ***	** *	****	*** *	**	*

图47

刺突C



B35	IFNg [CD4/CD8]		IL2 [CD4/CD8]		TNFa [CD4/CD8]	CD107a [CD4/CD8]	Polyfunct [CD4/CD8]	CD69 [CD4/CD8] 24h	CD40L [CD4/CD8]
BNT162b2	**	**	***	*	*	**	****	***	*		
CorVac2.0		**	*								
分开1:1		**	*		***	***	**	***			
共制剂1:1		***	***	*	***	*	***	**	***	***	
共制剂3:1		*	*		*		****	****	*		
共制剂9:1	*	****	***	*	**	***	****	***	***	*	

图48

核衣壳

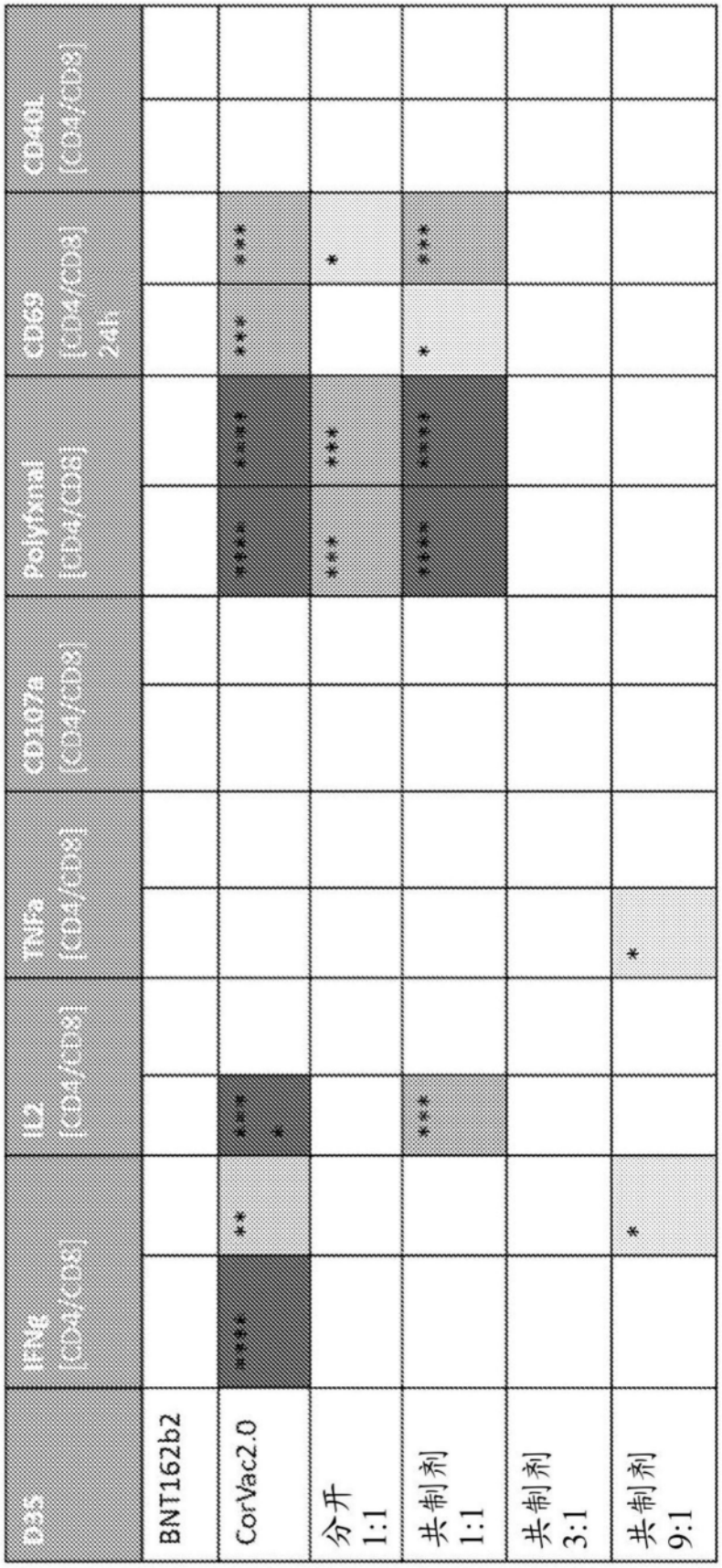

D25
IFNg [CD4/CD8]
IL2 [CD4/CD8]
TNFa [CD4/CD8]
CD107a [CD4/CD8]
Polyfunal [CD4/CD8]
CD69 [CD4/CD8] 24h
CD40L [CD4/CD8]
BNT162b2
CorVac2.0
分开 1:1
共制剂 1:1
共制剂 3:1
共制剂 9:1

图49

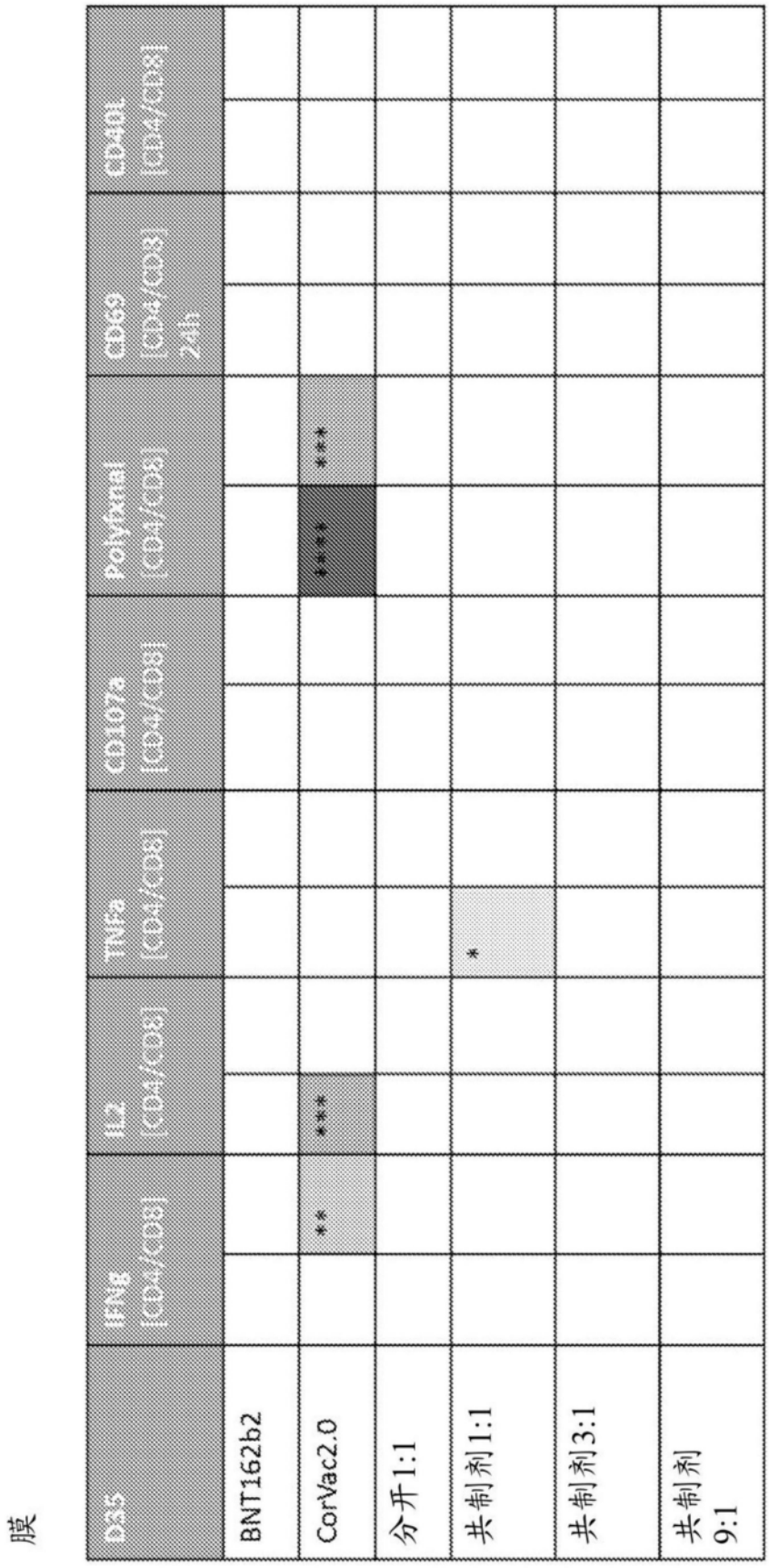

膜
D25
IFNg [CD4/CD8]
IL2 [CD4/CD8]
TNFa [CD4/CD8]
CD107a [CD4/CD8]
Polyfunal [CD4/CD8]
CD69 [CD4/CD8] 24h
CD40L [CD4/CD8]
BNT162b2
CorVac2.0
**
***
*
****
***
分开1:1
共制剂1:1
共制剂3:1
共制剂 9:1

图50

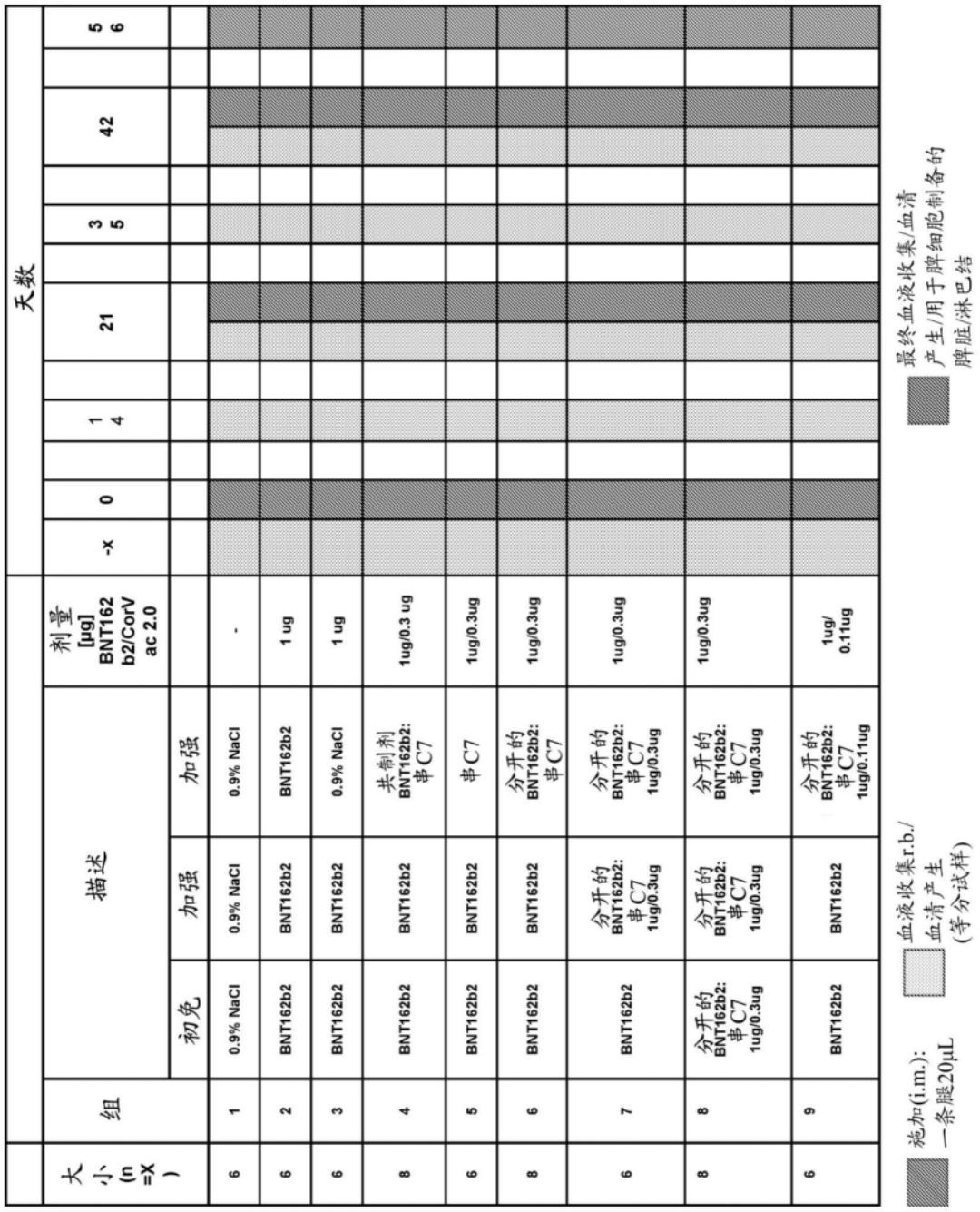

大小 (n =X)
组
描述
初免
加强
加强
剂量 [μg] BNT162 b2/CorV ac 2.0
天数
-x
0
1 4
21
3 5
42
5 6
6 1 0.9% NaCl 0.9% NaCl 0.9% NaCl -
6 2 BNT162b2 BNT162b2 BNT162b2 1 ug
6 3 BNT162b2 BNT162b2 0.9% NaCl 1 ug
8 4 BNT162b2 BNT162b2 共制剂 BNT162b2: 串C7 1ug/0.3 ug
6 5 BNT162b2 BNT162b2 串C7 1ug/0.3ug
8 6 BNT162b2 BNT162b2 分开的 BNT162b2: 串C7 1ug/0.3ug
6 7 BNT162b2 分开的 BNT162b2: 串C7 1ug/0.3ug 分开的 BNT162b2: 串C7 1ug/0.3ug 1ug/0.3ug
8 8 分开的 BNT162b2: 串C7 1ug/0.3ug 分开的 BNT162b2: 串C7 1ug/0.3ug 分开的 BNT162b2: 串C7 1ug/0.3ug 1ug/0.3ug
6 9 BNT162b2 BNT162b2 分开的 BNT162b2: 串C7 1ug/0.11ug 1ug/ 0.11ug
施加(i.m.): 一条腿20μL
血液收集r.b./ 血清产生 (等分试样)
最终血液收集/血清 产生/用于脾细胞制备的 脾脏/淋巴结

图51

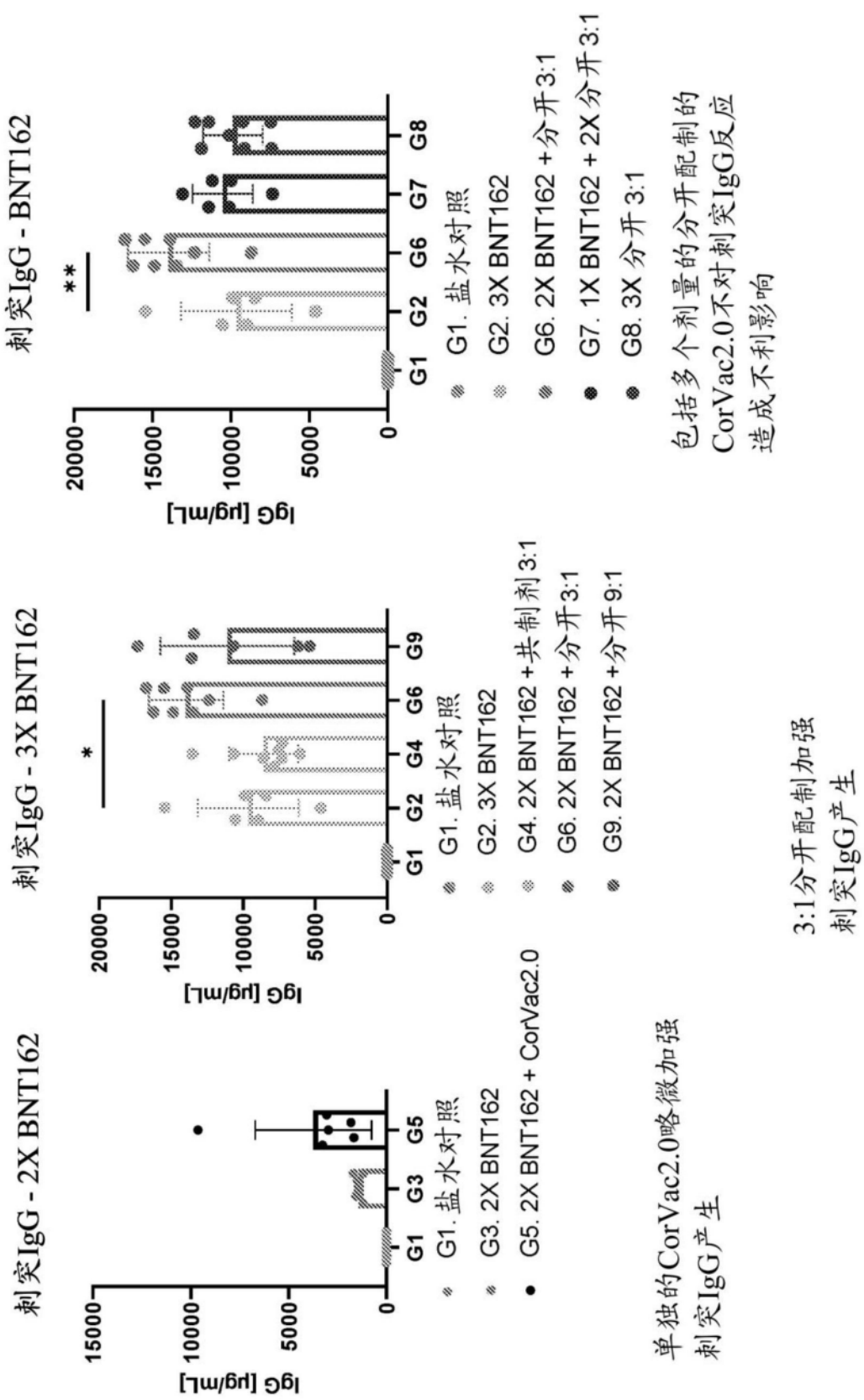

刺突IgG - 2X BNT162
IgG [pg/mL]
15000
10000
5000
0
G1 G3 G5
G1. 盐水对照
G3. 2X BNT162
G5. 2X BNT162 + CorVac2.0
单独的CorVac2.0略微加强
刺突IgG产生
刺突IgG - 3X BNT162
*
IgG [pg/mL]
20000
15000
10000
5000
0
G1 G2 G4 G6 G9
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G4. 2X BNT162 +共制剂 3:1
G6. 2X BNT162 +分开 3:1
G9. 2X BNT162 +分开 9:1
3:1分开配制加强
刺突IgG产生
刺突IgG - BNT162
**
IgG [pg/mL]
20000
15000
10000
5000
0
G1 G2 G6 G7 G8
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G6. 2X BNT162 +分开 3:1
G7. 1X BNT162 + 2X 分开 3:1
G8. 3X 分开 3:1
包括多个剂量的分开配制的
CorVac2.0不对刺突IgG反应
造成不利影响

图52

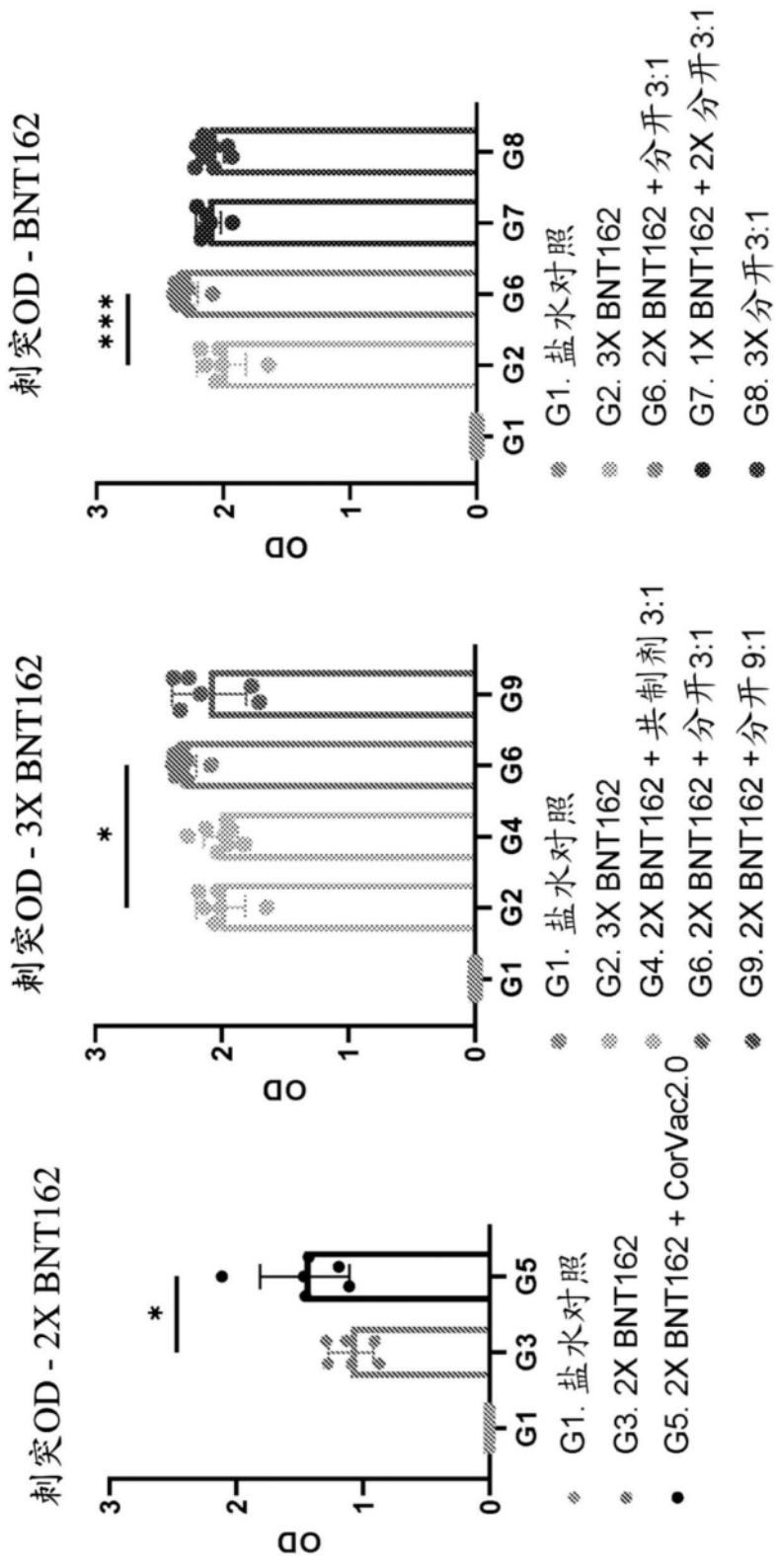

刺突OD - 2X BNT162
刺突OD - 3X BNT162
刺突OD - BNT162
OD
0
1
2
3
*
***
G1
G2
G3
G4
G5
G6
G7
G8
G9
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G3. 2X BNT162
G4. 2X BNT162 + 共制剂 3:1
G5. 2X BNT162 + CorVac2.0
G6. 2X BNT162 + 分开3:1
G6. 2X BNT162 + 分开3:1
G7. 1X BNT162 + 2X 分开3:1
G8. 3X 分开3:1
G9. 2X BNT162 + 分开 9:1

图53

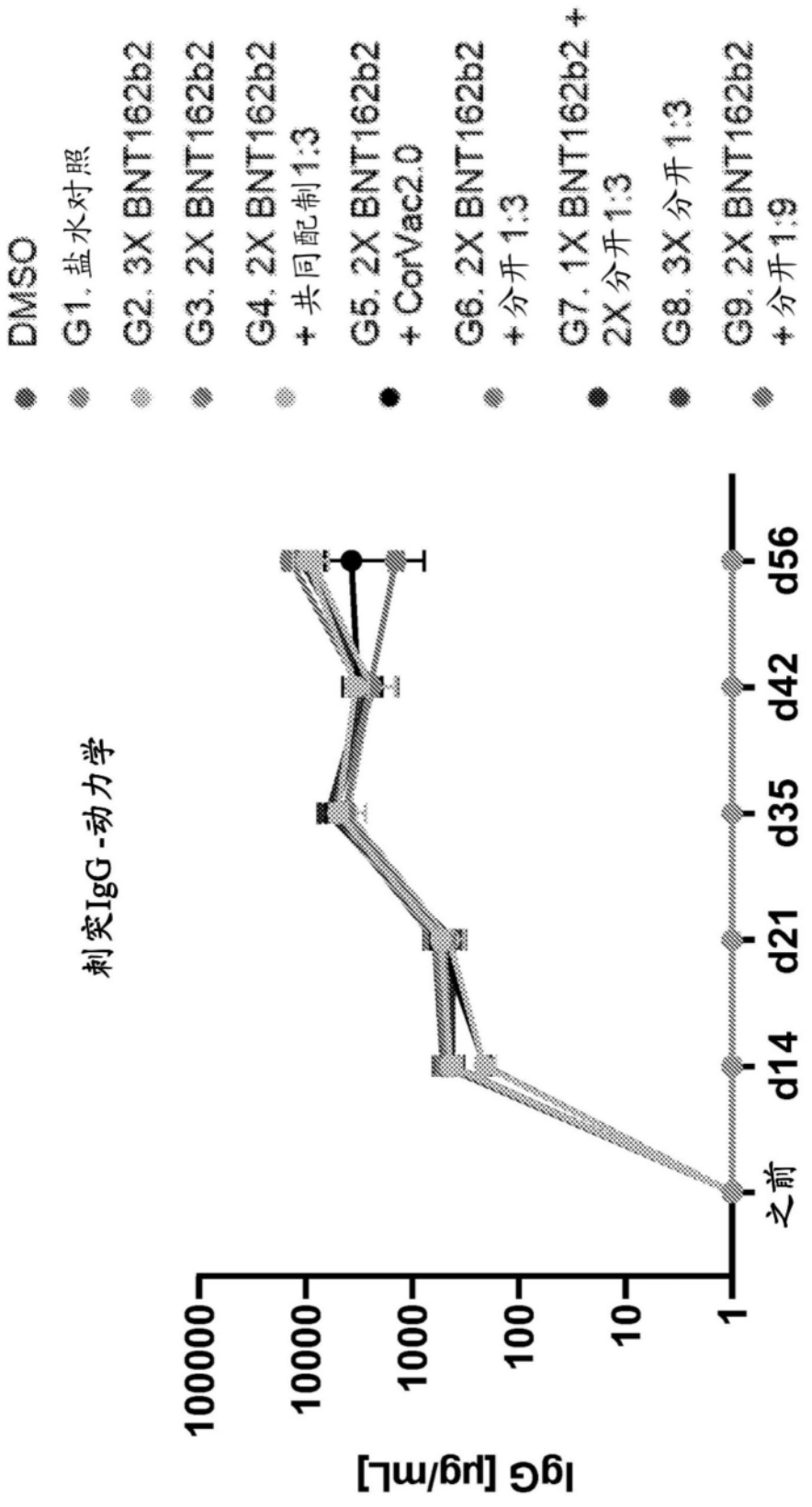

DMSO
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162b2
G3. 2X BNT162b2
G4. 2X BNT162b2 + 共同配制1:3
G5. 2X BNT162b2 + CorVac2.0
G6. 2X BNT162b2 + 分开1:3
G7. 1X BNT162b2 + 2X 分开1:3
G8. 3X 分开1:3
G9. 2X BNT162b2 + 分开1:9
刺突IgG -动力学
IgG [μg/mL]
100000
10000
1000
100
10
1
之前
d14
d21
d35
d42
d56

图54

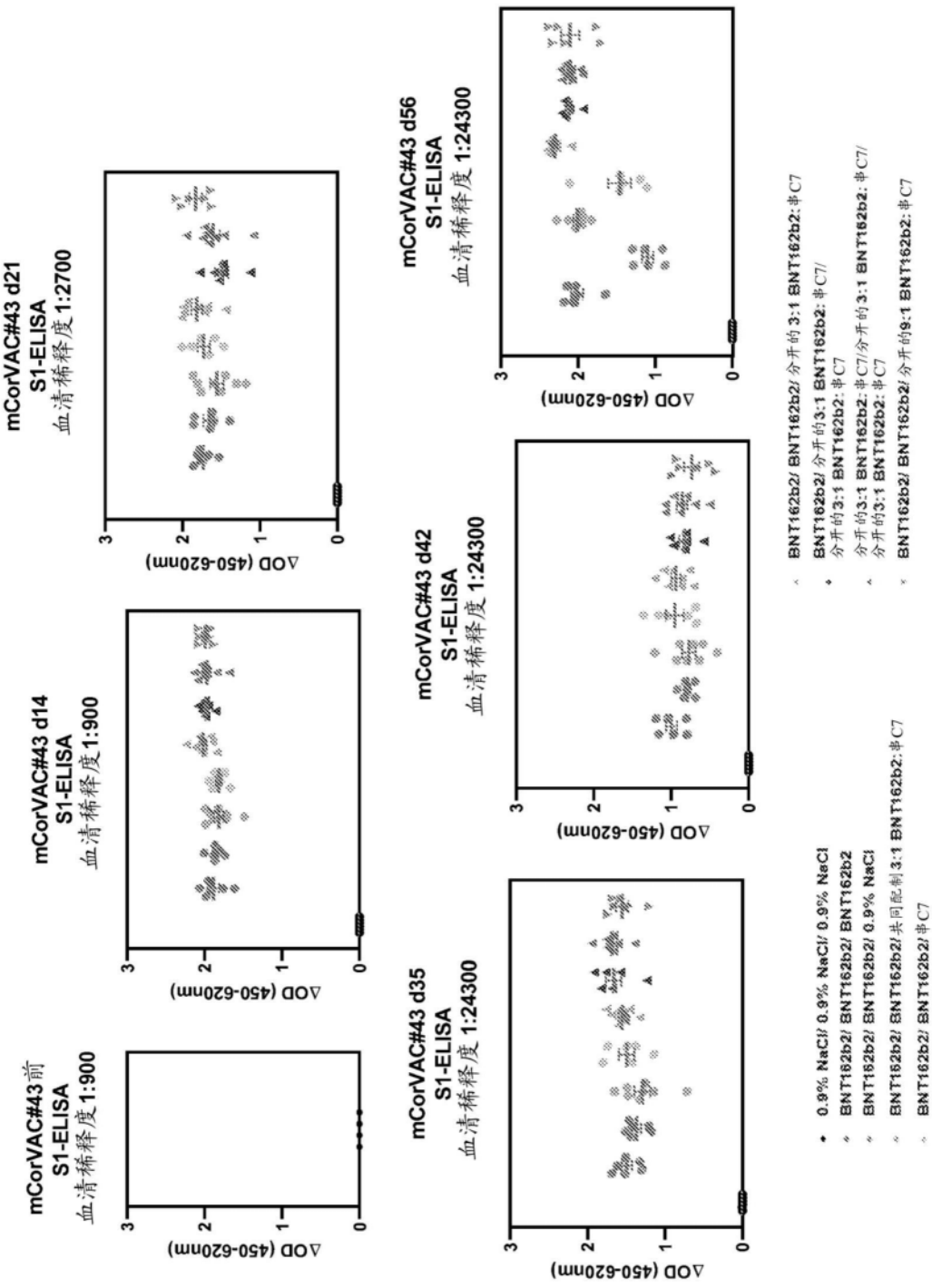

mCorVAC#43前
S1-ELISA
血清稀释度1:900
mCorVAC#43 d14
S1-ELISA
血清稀释度1:900
mCorVAC#43 d21
S1-ELISA
血清稀释度1:2700
mCorVAC#43 d35
S1-ELISA
血清稀释度1:24300
mCorVAC#43 d42
S1-ELISA
血清稀释度1:24300
mCorVAC#43 d56
S1-ELISA
血清稀释度1:24300
ΔOD (450-620nm)
0.9% NaCl/ 0.9% NaCl/ 0.9% NaCl
BNT162b2/ BNT162b2/ BNT162b2
BNT162b2/ BNT162b2/ 0.9% NaCl
BNT162b2/ BNT162b2/共同配制3:1 BNT162b2:串C7
BNT162b2/ BNT162b2/串C7
BNT162b2/ BNT162b2/分开的3:1 BNT162b2:串C7
BNT162b2/分开的3:1 BNT162b2:串C7/
分开的3:1 BNT162b2:串C7
分开的3:1 BNT162b2:串C7/分开的3:1 BNT162b2:串C7/
分开的3:1 BNT162b2:串C7
BNT162b2/ BNT162b2/分开的9:1 BNT162b2:串C7

图55

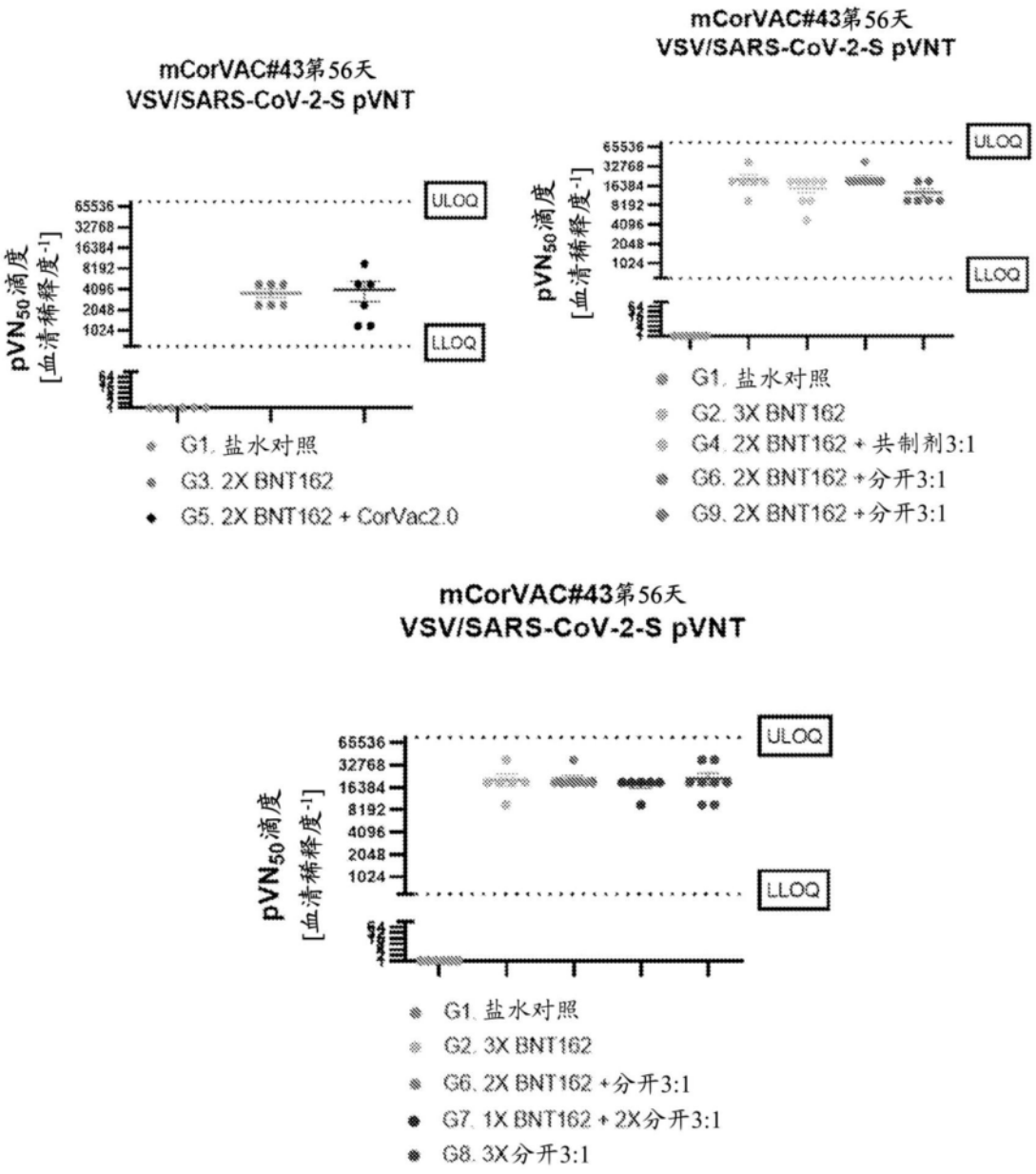

mCorVAC#43第56天
VSV/SARS-CoV-2-S pVNT
pVN50滴度
[血清稀释度-1]
65536
32768
16384
8192
4096
2048
1024
ULOQ
LLOQ
G1. 盐水对照
G3. 2X BNT162
G5. 2X BNT162 + CorVac2.0
mCorVAC#43第56天
VSV/SARS-CoV-2-S pVNT
pVN50滴度
[血清稀释度-1]
ULOQ
LLOQ
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G4. 2X BNT162 + 共制剂3:1
G6. 2X BNT162 + 分开3:1
G9. 2X BNT162 + 分开3:1
mCorVAC#43第56天
VSV/SARS-CoV-2-S pVNT
pVN50滴度
[血清稀释度-1]
65536
32768
16384
8192
4096
2048
1024
ULOQ
LLOQ
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G6. 2X BNT162 + 分开3:1
G7. 1X BNT162 + 2X分开3:1
G8. 3X分开3:1

图56

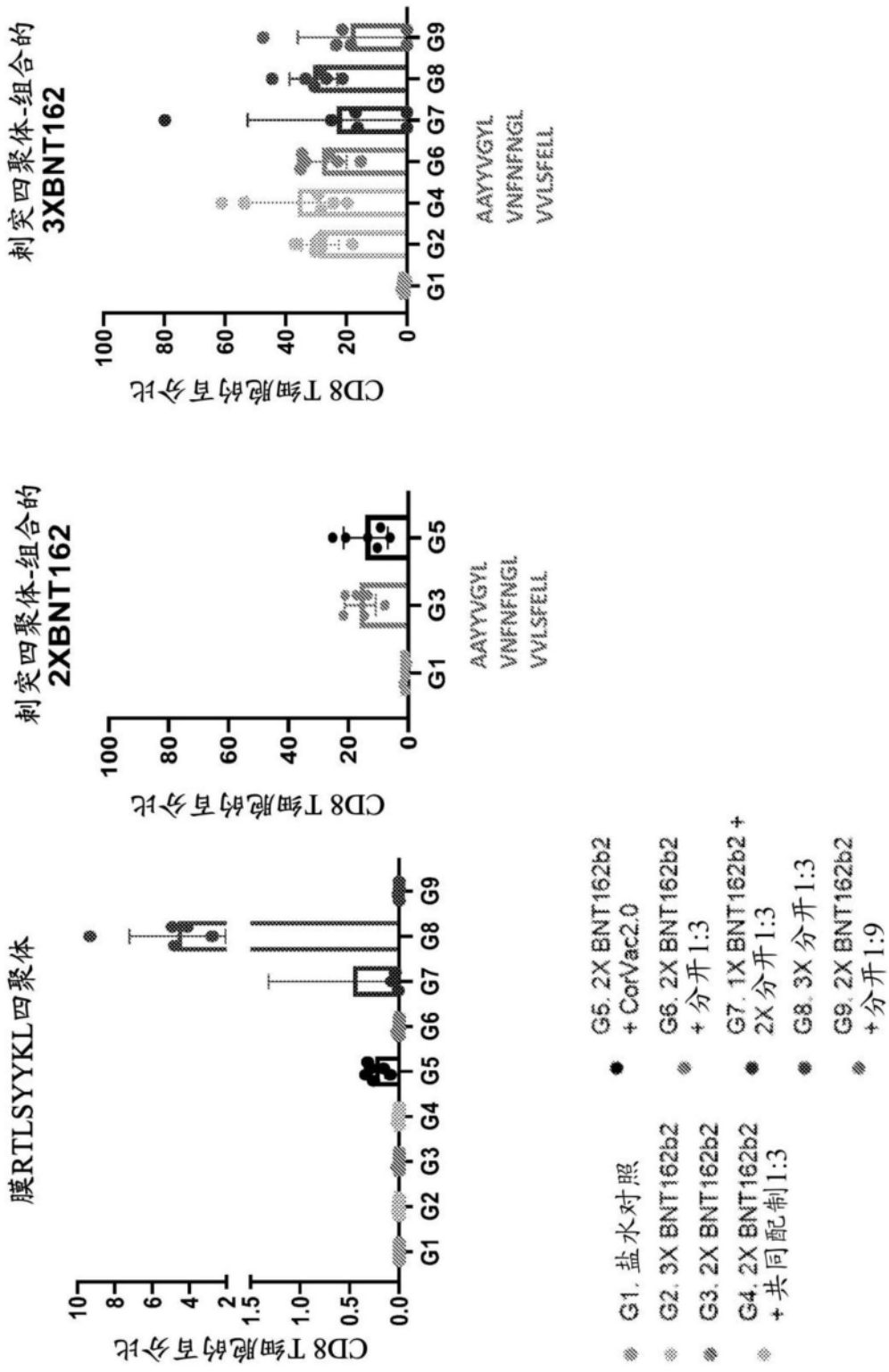

膜RTLSYYKL四聚体
CD8 T细胞的百分比
G1 G2 G3 G4 G5 G6 G7 G8 G9
刺突四聚体-组合的
2XBNT162
CD8 T细胞的百分比
G1 G3 G5
AAYYVGYL
VNFNFNGL
VVLSFELL
刺突四聚体-组合的
3XBNT162
CD8 T细胞的百分比
G1 G2 G4 G6 G7 G8 G9
AAYYVGYL
VNFNFNGL
VVLSFELL
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162b2
G3. 2X BNT162b2
G4. 2X BNT162b2 + 共同配制1:3
G5. 2X BNT162b2 + CorVac2.0
G6. 2X BNT162b2 + 分开1:3
G7. 1X BNT162b2 + 2X 分开1:3
G8. 3X 分开1:3
G9. 2X BNT162b2 + 分开1:9

图57

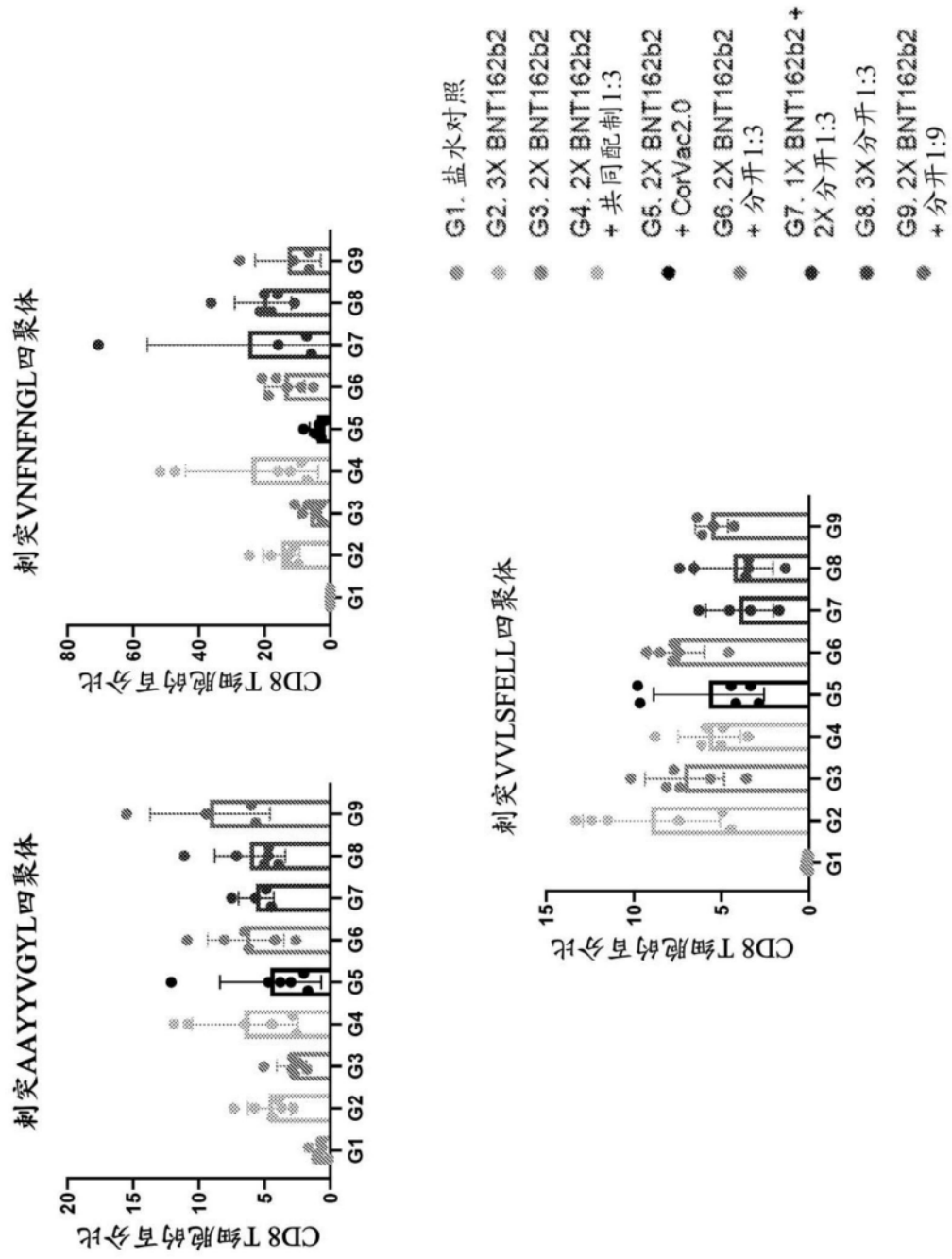

刺突AAYYVGYL四聚体
刺突VNFNFNGL四聚体
刺突VVLSFELL四聚体
CD8 T细胞的百分比
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162b2
G3. 2X BNT162b2
G4. 2X BNT162b2 + 共同配制1:3
G5. 2X BNT162b2 + CorVac2.0
G6. 2X BNT162b2 + 分开1:3
G7. 1X BNT162b2 + 2X分开1:3
G8. 3X分开1:3
G9. 2X BNT162b2 + 分开1:9

图58

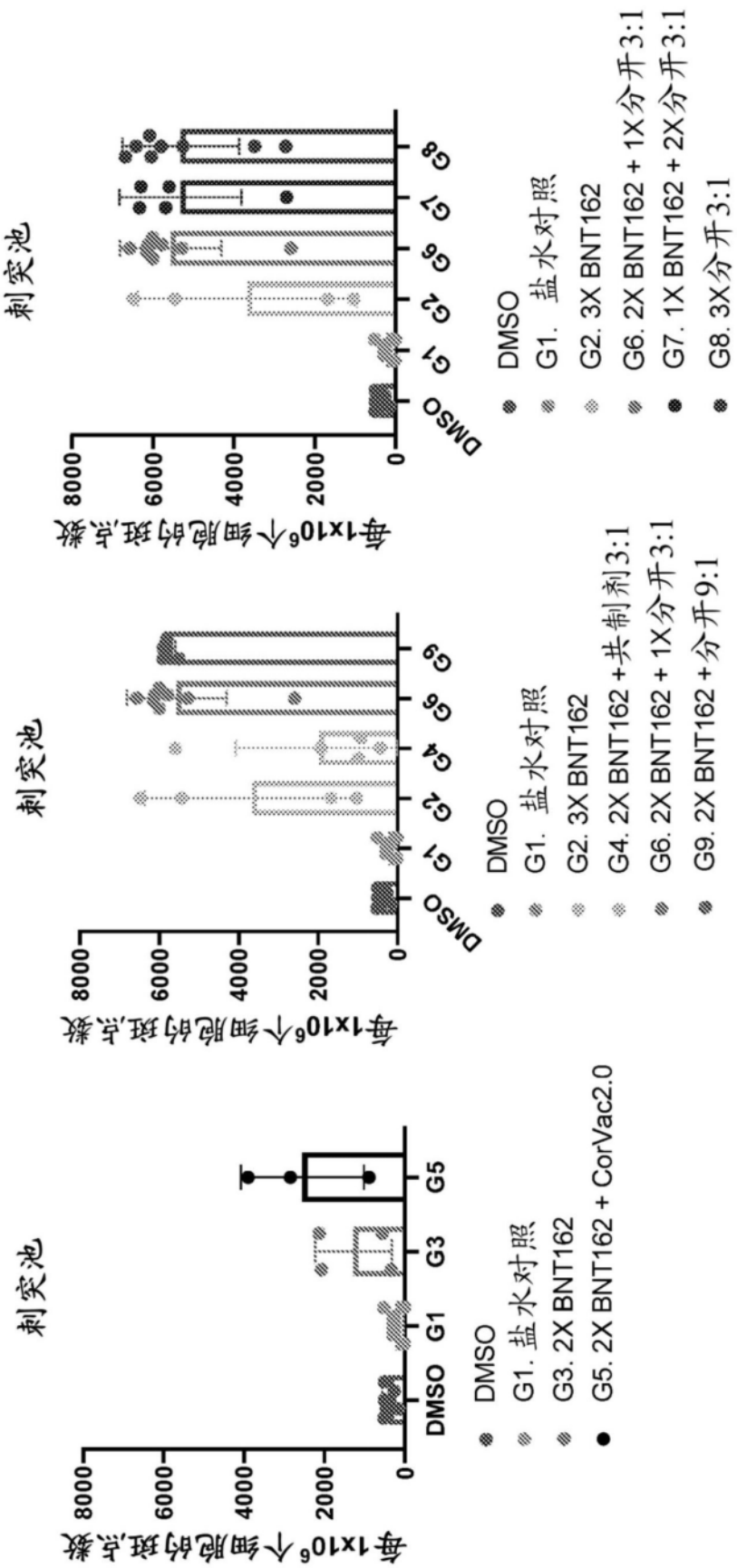

刺突池
每1x10⁶个细胞的斑点数
8000
6000
4000
2000
0
DMSO
G1
G3
G5
DMSO
G1. 盐水对照
G3. 2X BNT162
G5. 2X BNT162 + CorVac2.0
刺突池
每1x10⁶个细胞的斑点数
8000
6000
4000
2000
0
DMSO
G1
G2
G4
G6
G9
DMSO
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G4. 2X BNT162 +共制剂3:1
G6. 2X BNT162 + 1X分开3:1
G9. 2X BNT162 +分开9:1
刺突池
每1x10⁶个细胞的斑点数
8000
6000
4000
2000
0
DMSO
G1
G2
G6
G7
G8
DMSO
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G6. 2X BNT162 + 1X分开3:1
G7. 1X BNT162 + 2X分开3:1
G8. 3X分开3:1

图59

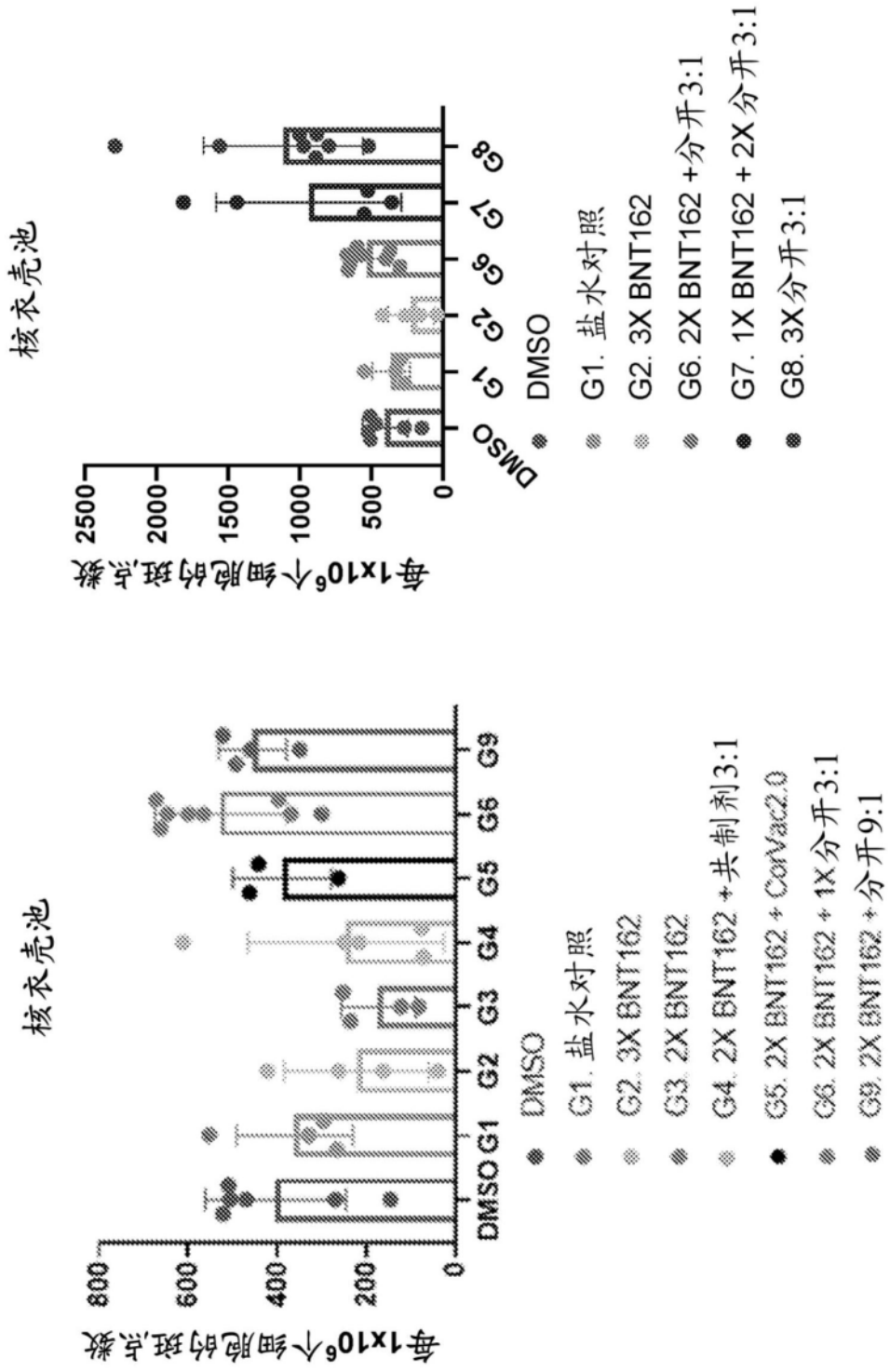

核衣壳池
每1x10⁶个细胞的斑点数
0
200
400
600
800
DMSO G1 G2 G3 G4 G5 G6 G9
DMSO
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G3. 2X BNT162
G4. 2X BNT162 +共制剂3:1
G5. 2X BNT162 + CoVac2.0
G6. 2X BNT162 + 1X分开3:1
G9. 2X BNT162 +分开9:1
核衣壳池
每1x10⁶个细胞的斑点数
0
500
1000
1500
2000
2500
DMSO G1 G2 G6 G7 G8
DMSO
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G6. 2X BNT162 +分开3:1
G7. 1X BNT162 + 2X 分开3:1
G8. 3X分开3:1

图60

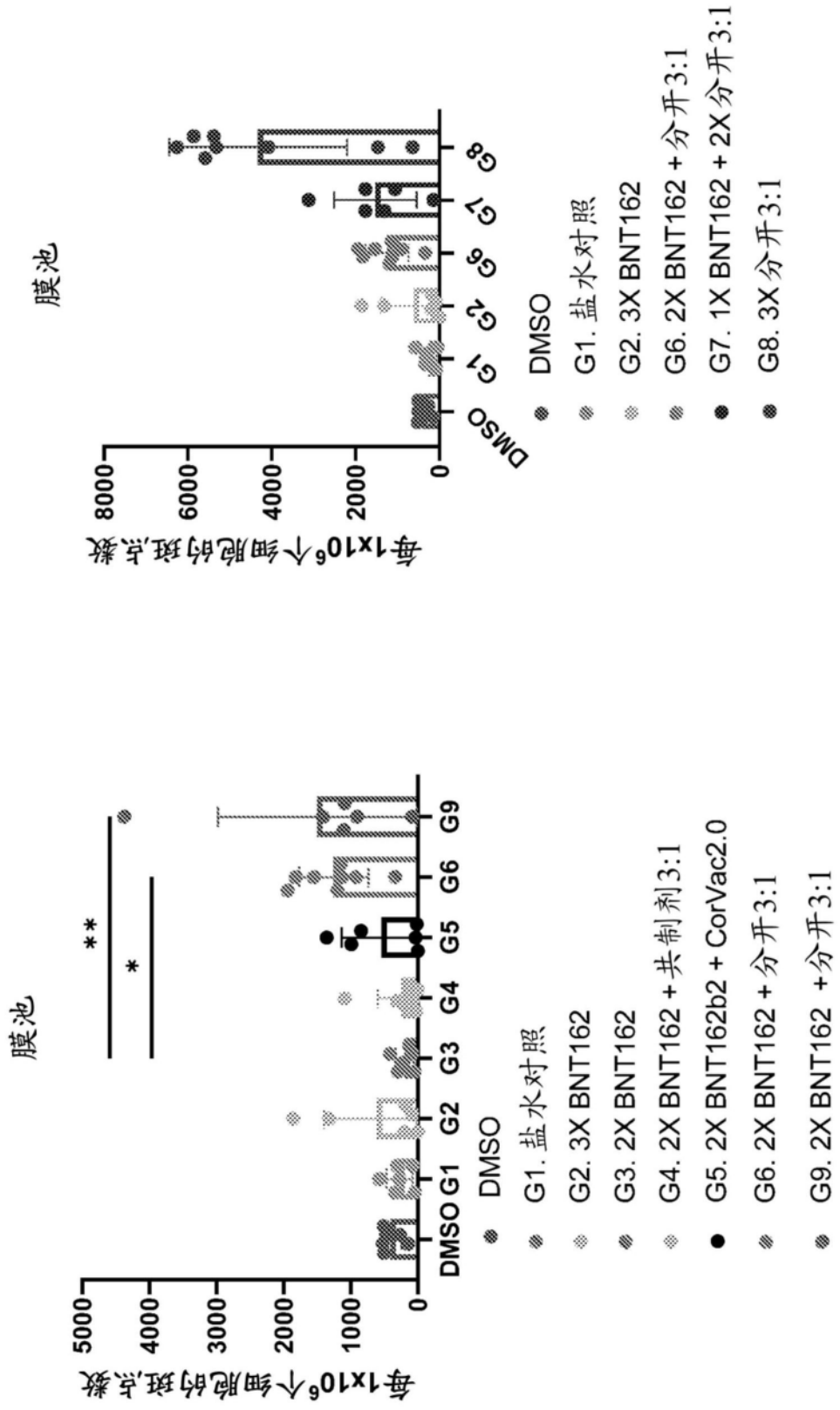

膜池
每1x10⁶个细胞的斑点数
5000
4000
3000
2000
1000
0
**
*
DMSO G1 G2 G3 G4 G5 G6 G9
DMSO
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G3. 2X BNT162
G4. 2X BNT162 + 共制剂3:1
G5. 2X BNT162b2 + CorVac2.0
G6. 2X BNT162 + 分开3:1
G9. 2X BNT162 +分开3:1
膜池
每1x10⁶个细胞的斑点数
8000
6000
4000
2000
0
DMSO G1 G2 G6 G7 G8
DMSO
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G6. 2X BNT162 + 分开3:1
G7. 1X BNT162 + 2X 分开3:1
G8. 3X 分开3:1

图61

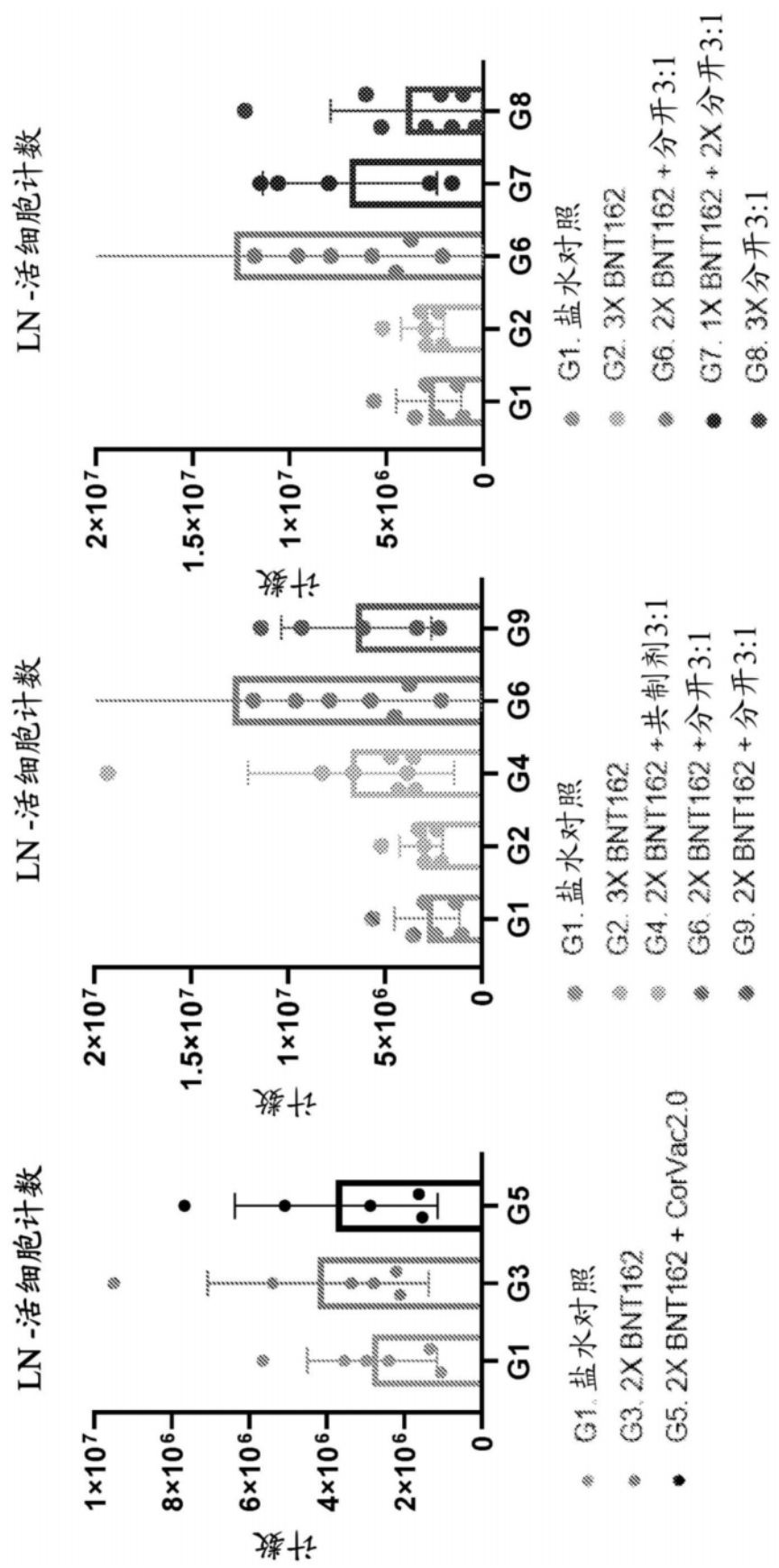

LN -活细胞计数
计数
1×10^7
8×10^6
6×10^6
4×10^6
2×10^6
0
G1
G3
G5
G1. 盐水对照
G3. 2X BNT162
G5. 2X BNT162 + CorVac2.0
LN -活细胞计数
计数
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
G1
G2
G4
G6
G9
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G4. 2X BNT162 +共制剂3:1
G6. 2X BNT162 +分开3:1
G9. 2X BNT162 +分开3:1
LN -活细胞计数
计数
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
G1
G2
G6
G7
G8
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G6. 2X BNT162 +分开3:1
G7. 1X BNT162 + 2X 分开3:1
G8. 3X分开3:1

图62

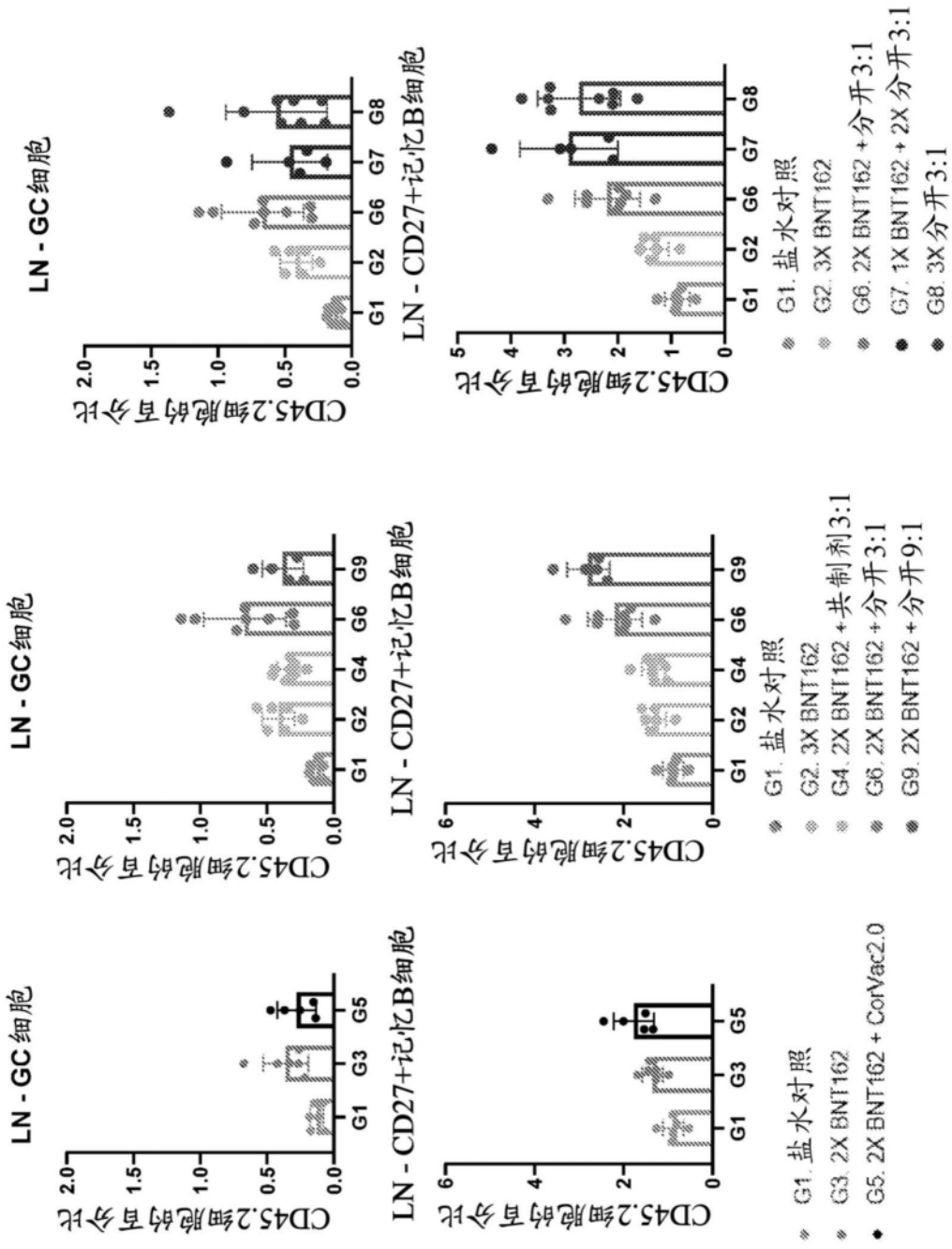

LN - GC细胞
LN - CD27+记忆B细胞
CD45.2细胞的百分比
G1. 盐水对照
G2. 3X BNT162
G3. 2X BNT162
G4. 2X BNT162 + 共制剂3:1
G5. 2X BNT162 + CorVac2.0
G6. 2X BNT162 + 分开3:1
G7. 1X BNT162 + 2X 分开3:1
G8. 3X分开3:1
G9. 2X BNT162 + 分开9:1

图63

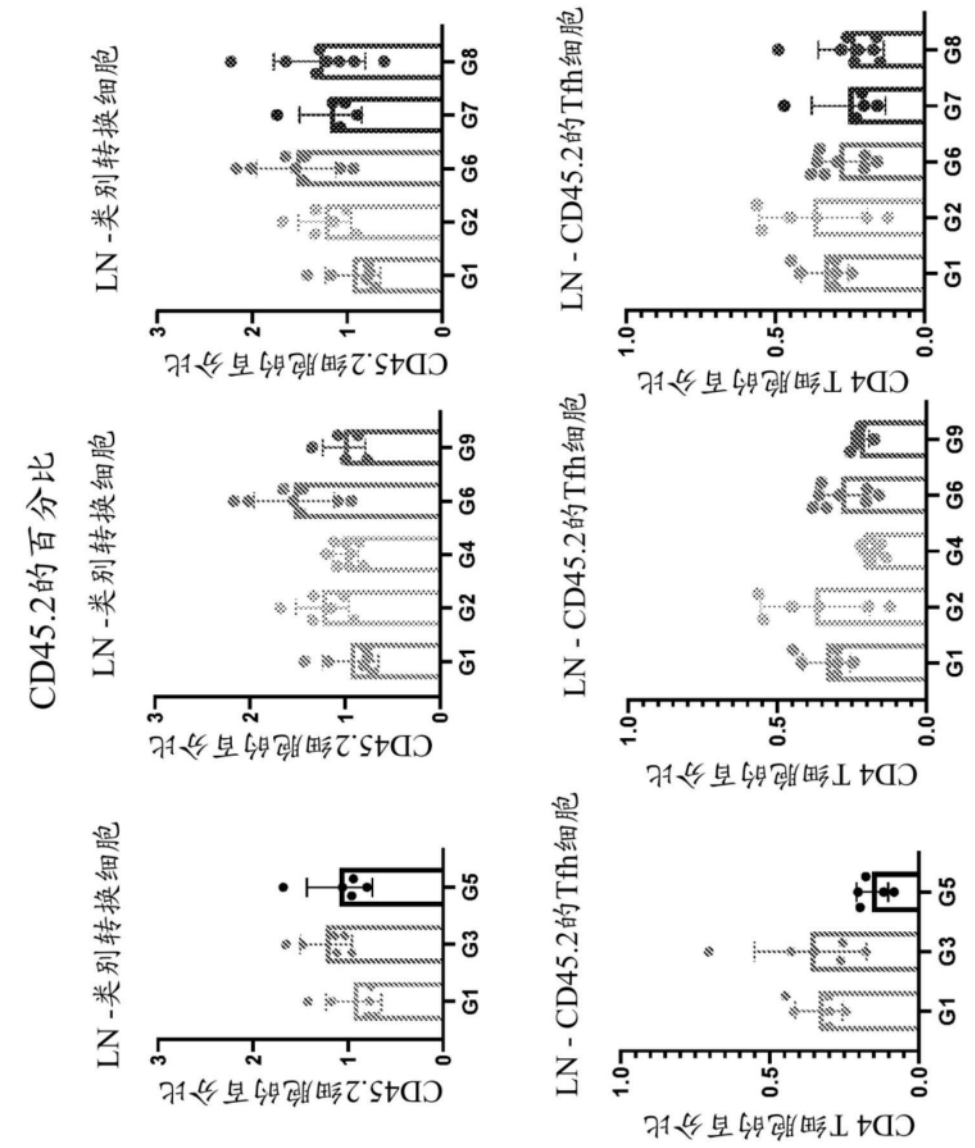

CD45.2的百分比
LN -类别转换细胞
LN -类别转换细胞
LN -类别转换细胞
CD45.2细胞的百分比
CD45.2细胞的百分比
CD45.2细胞的百分比
G1 G3 G5
G1 G2 G4 G6 G9
G1 G2 G6 G7 G8
LN - CD45.2的Tfh细胞
LN - CD45.2的Tfh细胞
LN - CD45.2的Tfh细胞
CD4 T细胞的百分比
CD4 T细胞的百分比
CD4 T细胞的百分比
G1 G3 G5
G1 G2 G4 G6 G9
G1 G2 G6 G7 G8

图64A

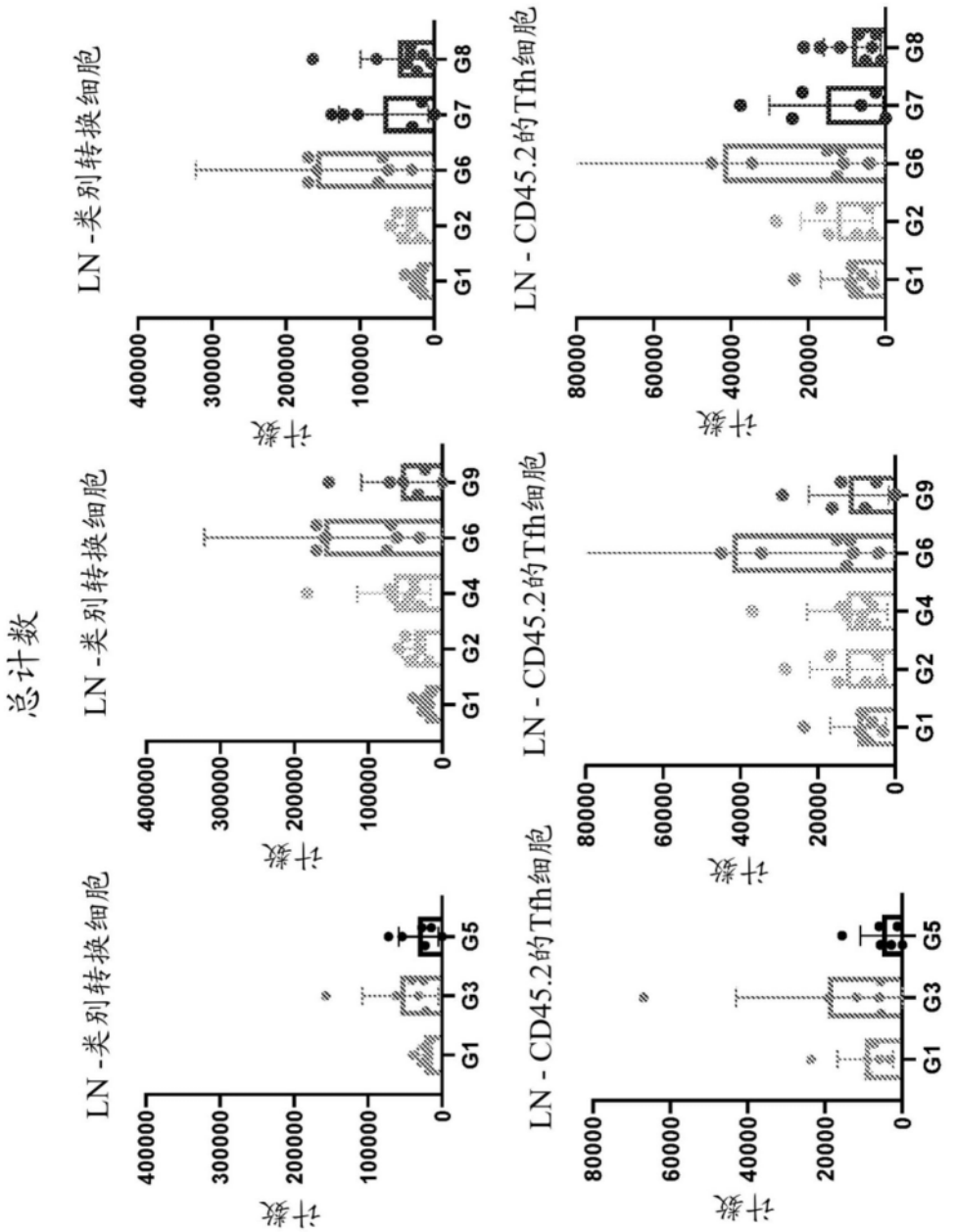

总计数
LN -类别转换细胞
LN -类别转换细胞
LN -类别转换细胞
LN - CD45.2的Tfh细胞
LN - CD45.2的Tfh细胞
LN - CD45.2的Tfh细胞
计数
400000
300000
200000
100000
0
80000
60000
40000
20000
G1
G2
G3
G4
G5
G6
G7
G8
G9

图64B

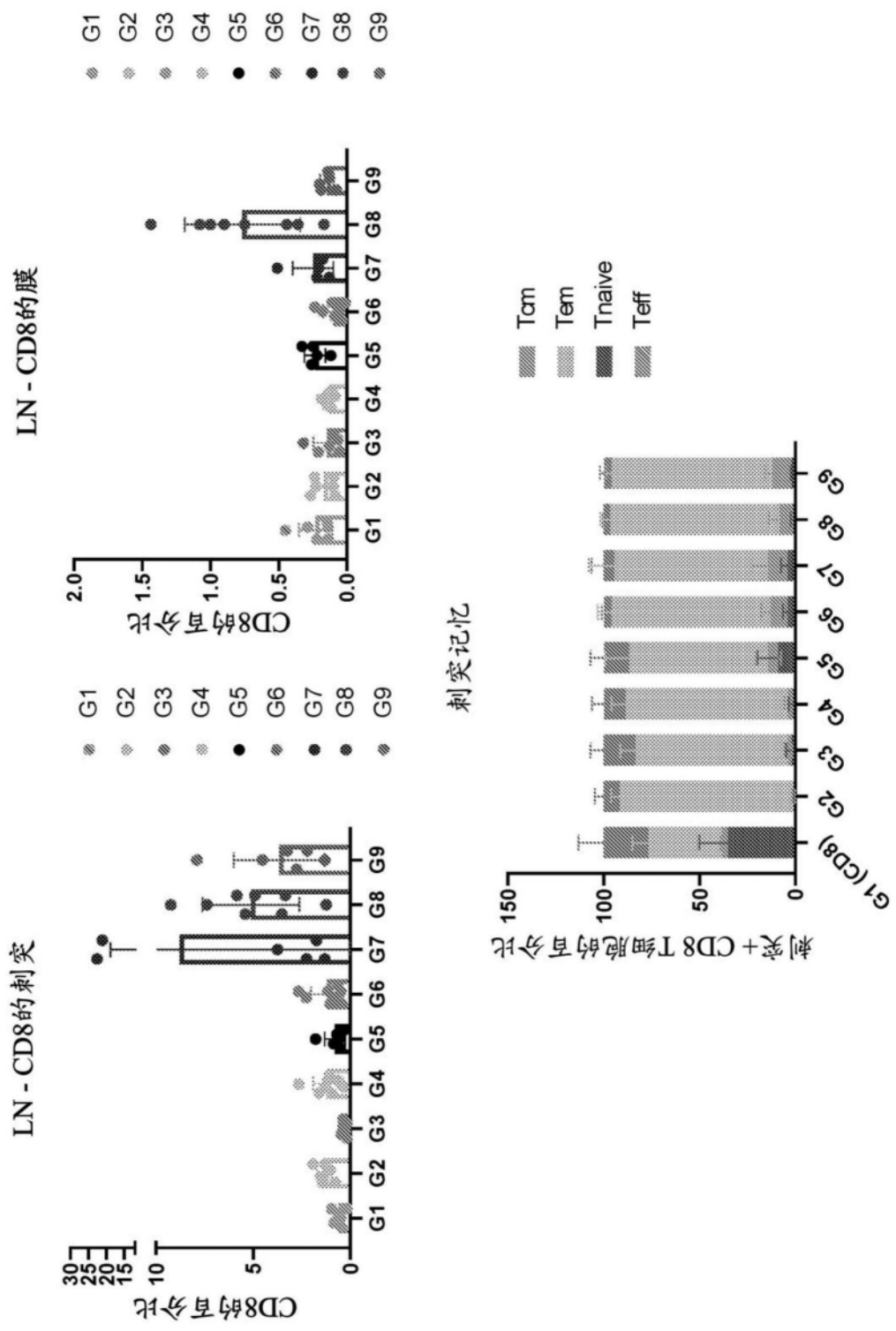

LN - CD8的刺突
CD8的百分比
LN - CD8的膜
CD8的百分比
G1
G2
G3
G4
G5
G6
G7
G8
G9
刺突记忆
Tcm
Tem
Tnaive
Teff
刺突+ CD8 T细胞的百分比
G1 (CD8)
G2
G3
G4
G5
G6
G7
G8
G9

图65

大小 (n= X)	组	描述		剂量 [μg] BNT162b2/ CorVac 2.0	天数													
		初免	加强		-x	0			14			21			35		42		56
8	1	0.9% NaCl	0.9% NaCl	-	8	8			4			4			4				
14	2	串C7	串C7	1	14	14			7			7			7				
14	3	串C7	串C7	0.3	14	14			7			7			7				
14	4	串C7	串C7	0.1	14	14			7			7			7				
12	5	BNT162 b2	BNT162b 2	1	12	12			6			6			6				
14	6	分开的 BNT162 b2：串C7	分开的 BNT162 b2：串C7	1/0.3	14	14			7			7			7				

图66

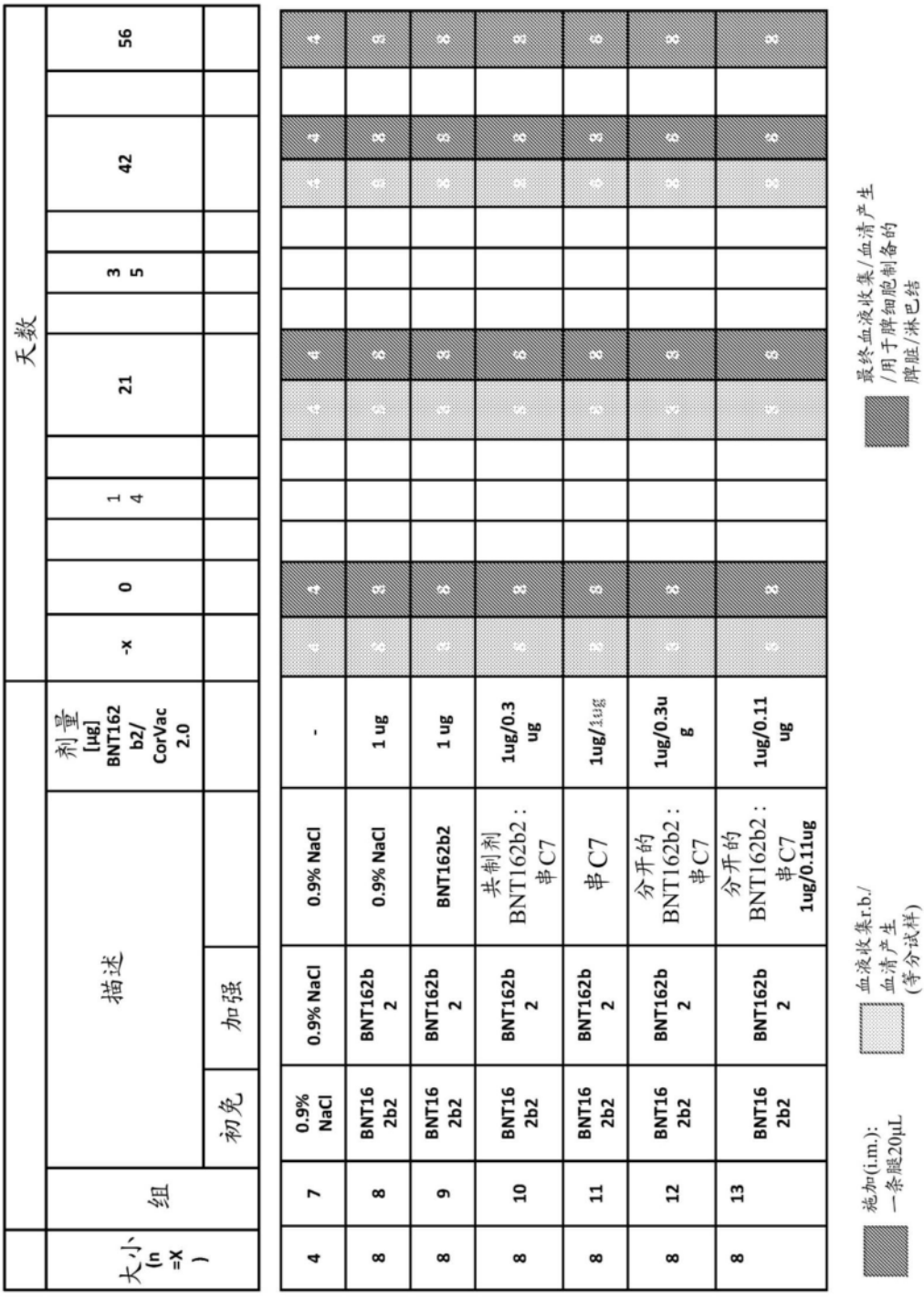

大小(n=X)
组
描述
剂量[μg] BNT162b2/ CorVac 2.0
初免
加强
天数
-x
0
14
21
35
42
56
4 7 0.9% NaCl 0.9% NaCl - 4 4 4 4 4 4 4 4
8 8 BNT162b2 0.9% NaCl 1 ug 8 8 8 8 8 8 8 8
8 9 BNT162b2 BNT162b2 1 ug 8 8 8 8 8 8 8 8
8 10 BNT162b2 共制剂 BNT162b2：串C7 1ug/0.3ug 8 8 8 8 8 8 8 8
8 11 BNT162b2 串C7 1ug/1ug 8 8 8 8 8 8 8 8
8 12 BNT162b2 分开的 BNT162b2：串C7 1ug/0.3ug 8 8 8 8 8 8 8 8
8 13 BNT162b2 分开的 BNT162b2：串C7 1ug/0.11ug 8 8 8 8 8 8 8 8
施加(i.m.): 一条腿20μL
血液收集r.b./血清产生 (等分试样)
最终血液收集/血清产生/用于脾细胞制备的脾脏/淋巴结

图66(续)

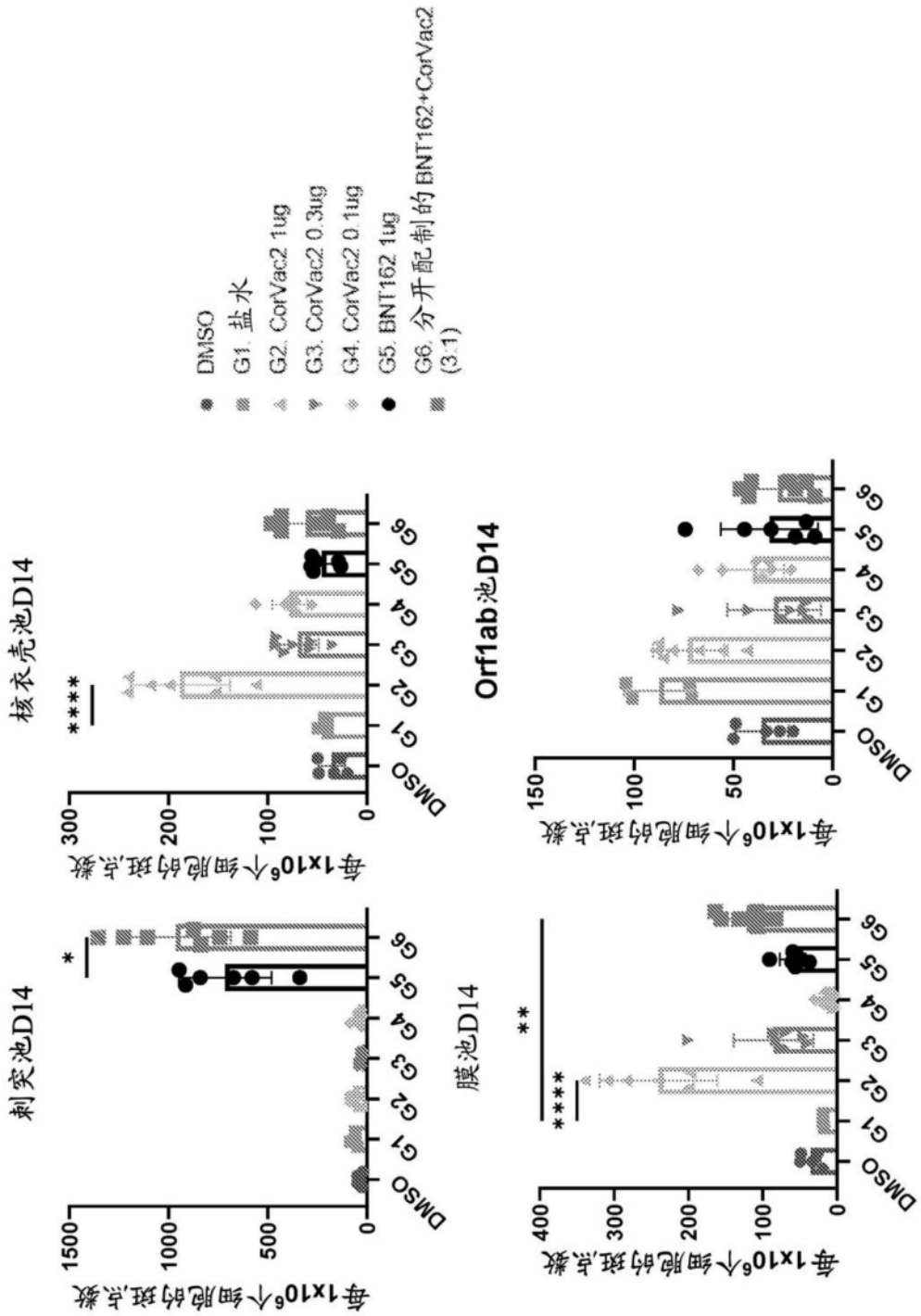

DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的 BNT162+CorVac2 (3:1)
刺突池D14
核衣壳池D14
膜池D14
Orf1ab池D14
每1x10⁶个细胞的斑点数
DMSO
G1
G2
G3
G4
G5
G6
*
****
**

图67A

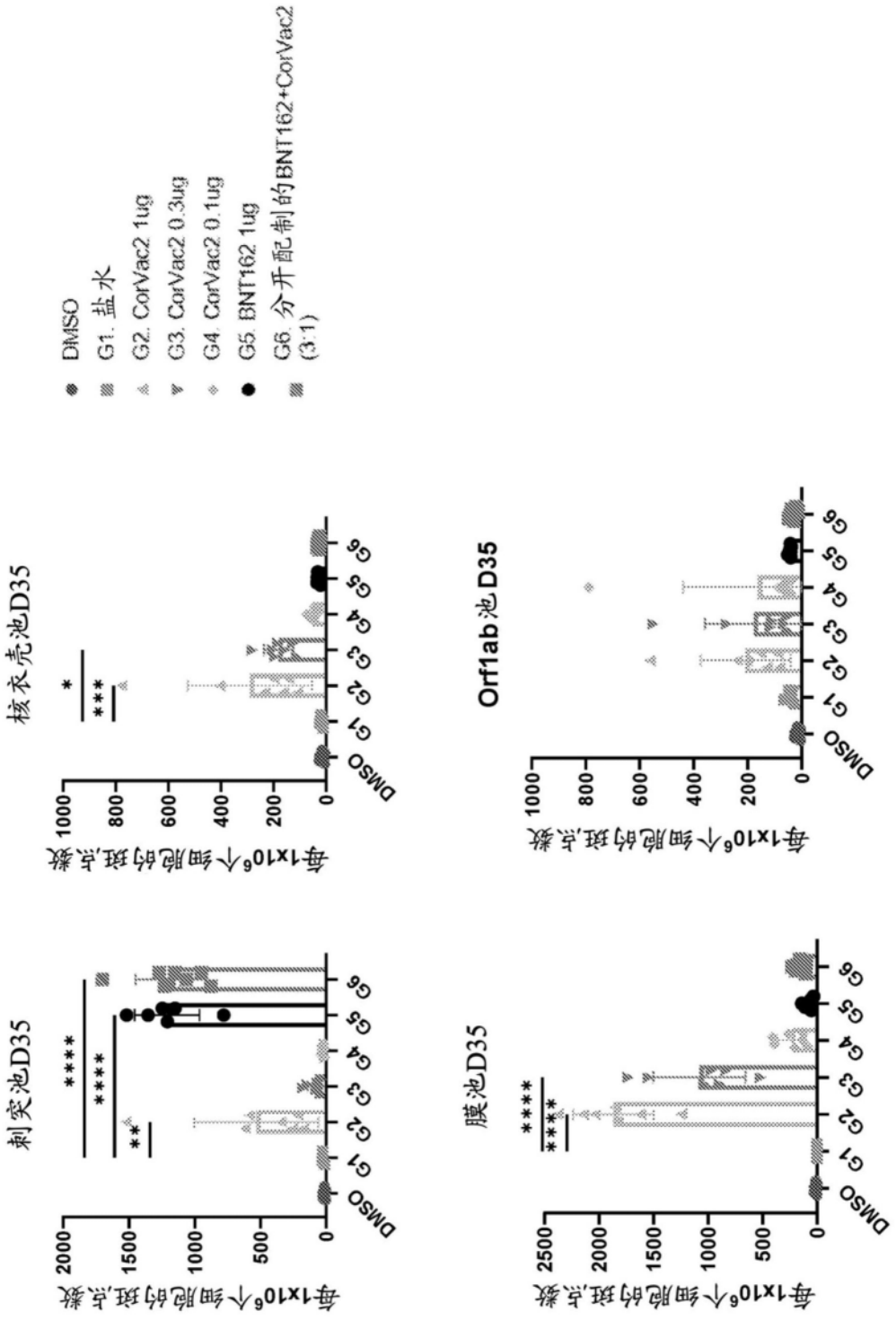

DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)
刺突池D35
核衣壳池D35
Orf1ab池 D35
膜池D35
每1x10⁶个细胞的斑点数
DMSO
G1
G2
G3
G4
G5
G6

图67B

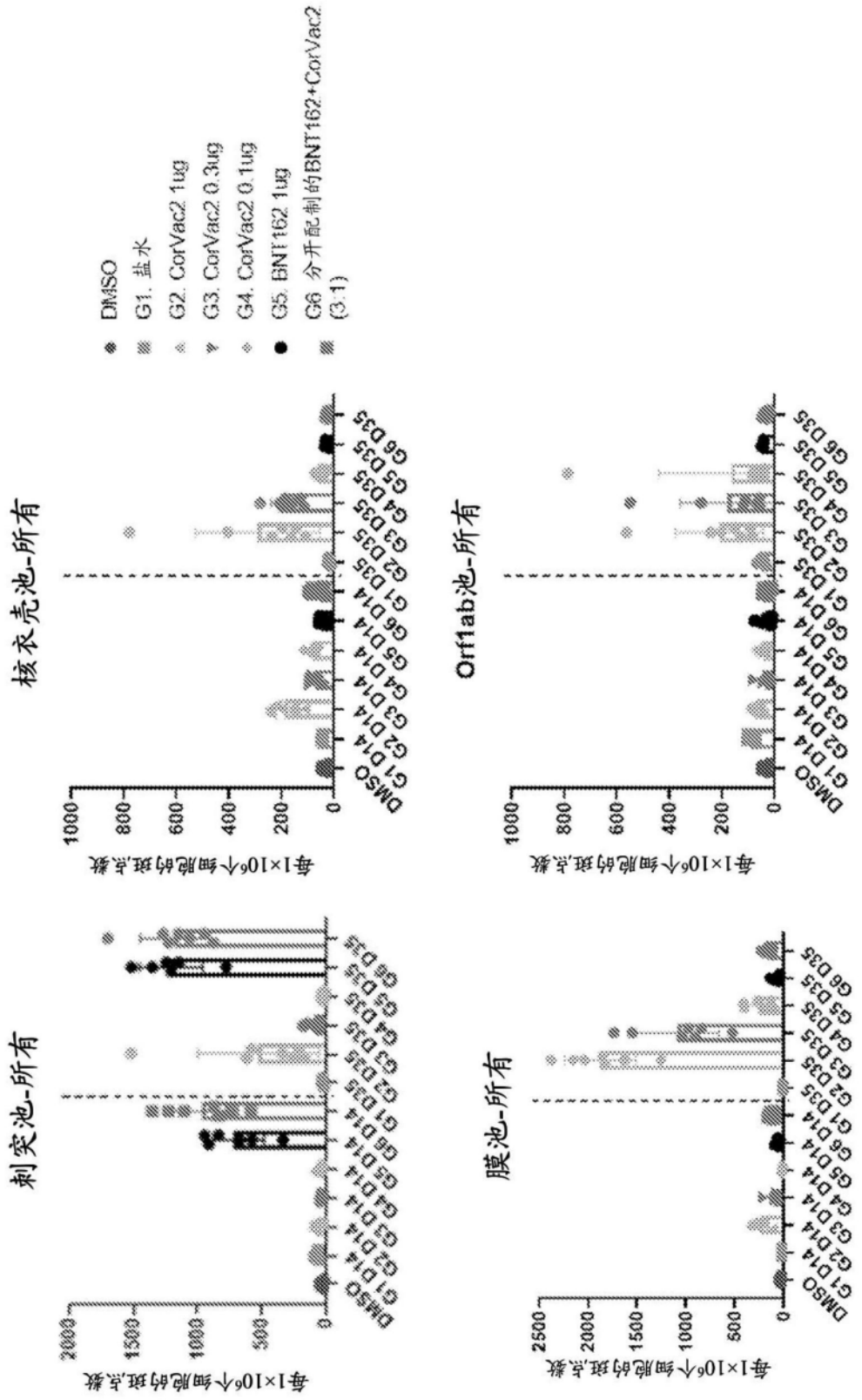

DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)
核衣壳池-所有
Orf1ab池-所有
刺突池-所有
膜池-所有
每1×10⁶个细胞的斑点数

图67C

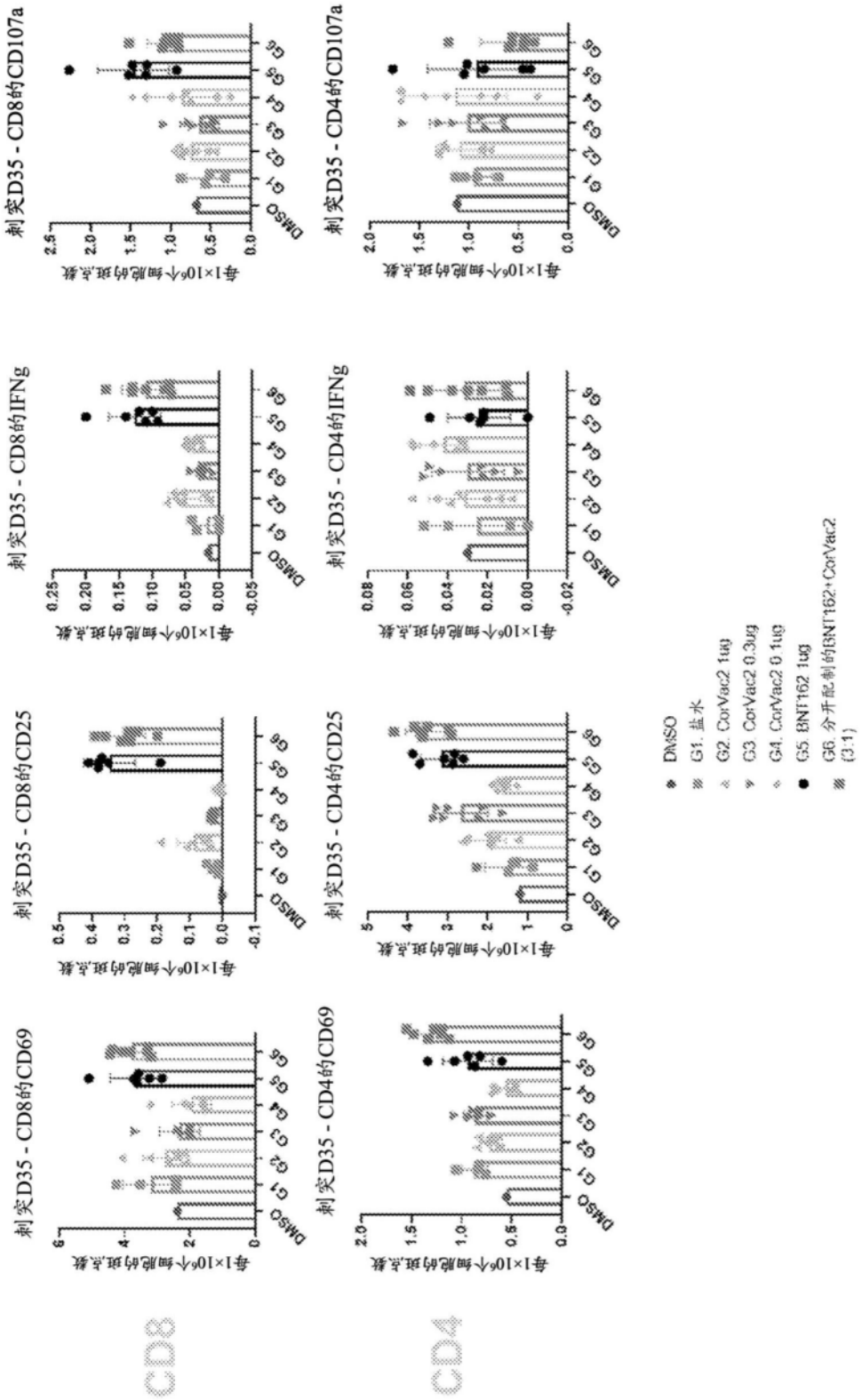

刺突D35 - CD8的CD69
刺突D35 - CD8的CD25
刺突D35 - CD8的IFNg
刺突D35 - CD8的CD107a
刺突D35 - CD4的CD69
刺突D35 - CD4的CD25
刺突D35 - CD4的IFNg
刺突D35 - CD4的CD107a
每1×10^6个细胞的斑点数
DMSO
G1
G2
G3
G4
G5
G6
CD8
CD4
DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)

图67D

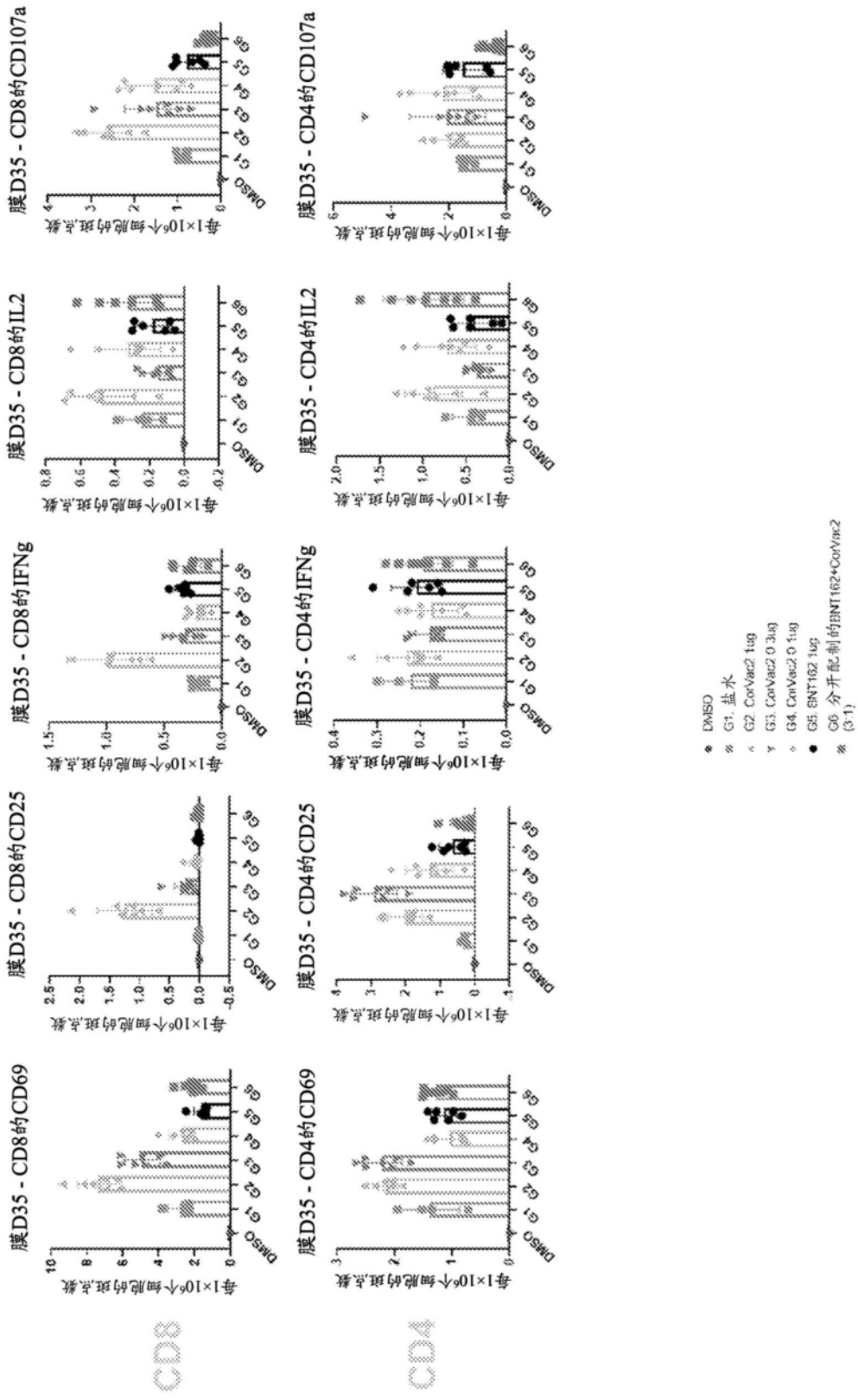

膜D35 - CD8的CD69
膜D35 - CD8的CD25
膜D35 - CD8的IFNg
膜D35 - CD8的IL2
膜D35 - CD8的CD107a
膜D35 - CD4的CD69
膜D35 - CD4的CD25
膜D35 - CD4的IFNg
膜D35 - CD4的IL2
膜D35 - CD4的CD107a
每1×10^6个细胞的斑点数
DMSO
G1
G2
G3
G4
G5
G6
CD8
CD4
DMSO
G1. 盐水
G2. CoVac2 1ug
G3. CoVac2 0.3ug
G4. CoVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CoVac2 (3:1)

图67E

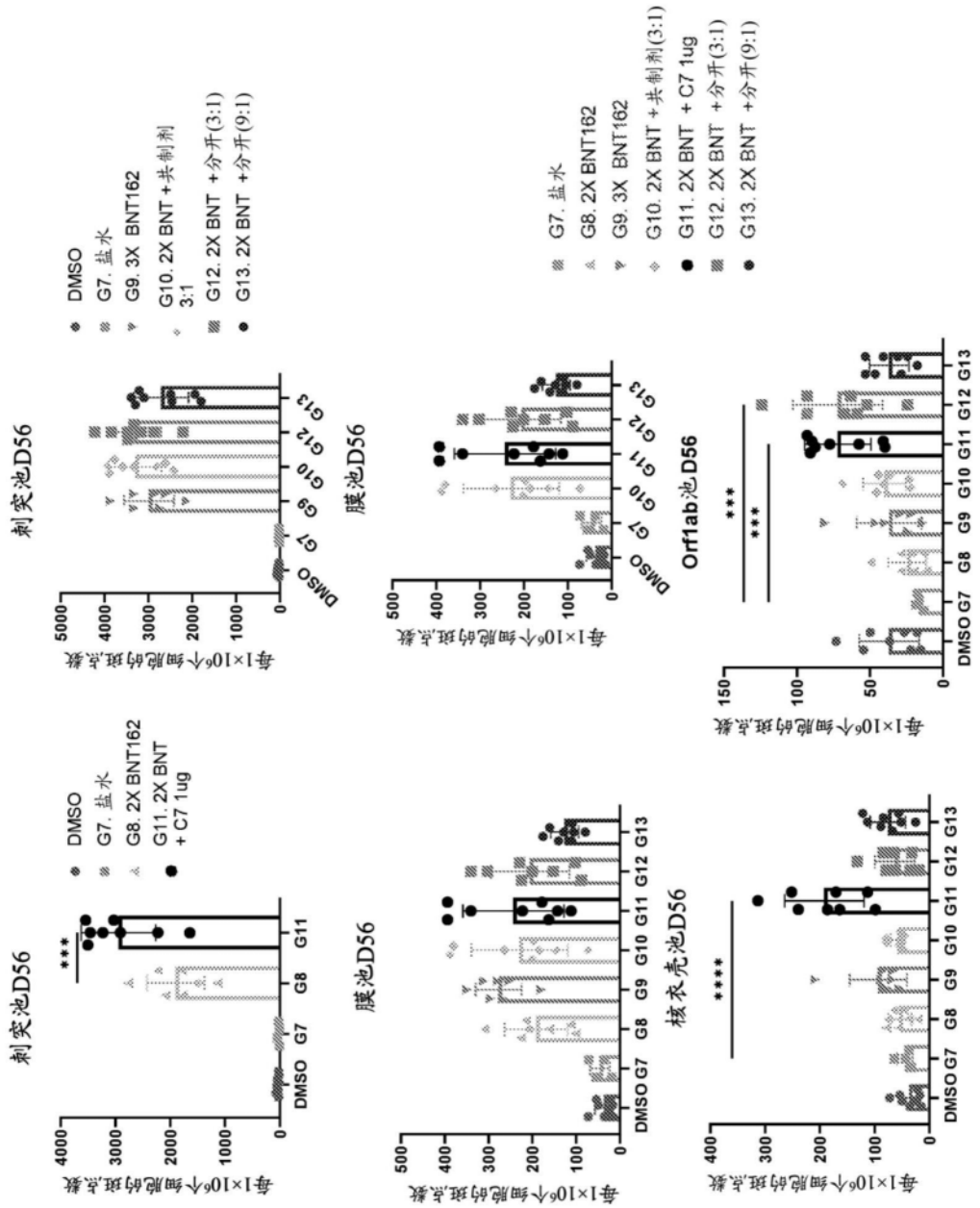

刺突池D56
膜池D56
核衣壳池D56
Orf1ab池D56
每1×10^6个细胞的斑点数
DMSO
G7. 盐水
G8. 2X BNT162
G9. 3X BNT162
G10. 2X BNT +共制剂 3:1
G11. 2X BNT + C7 1ug
G12. 2X BNT +分开(3:1)
G13. 2X BNT +分开(9:1)
***
****

图67F

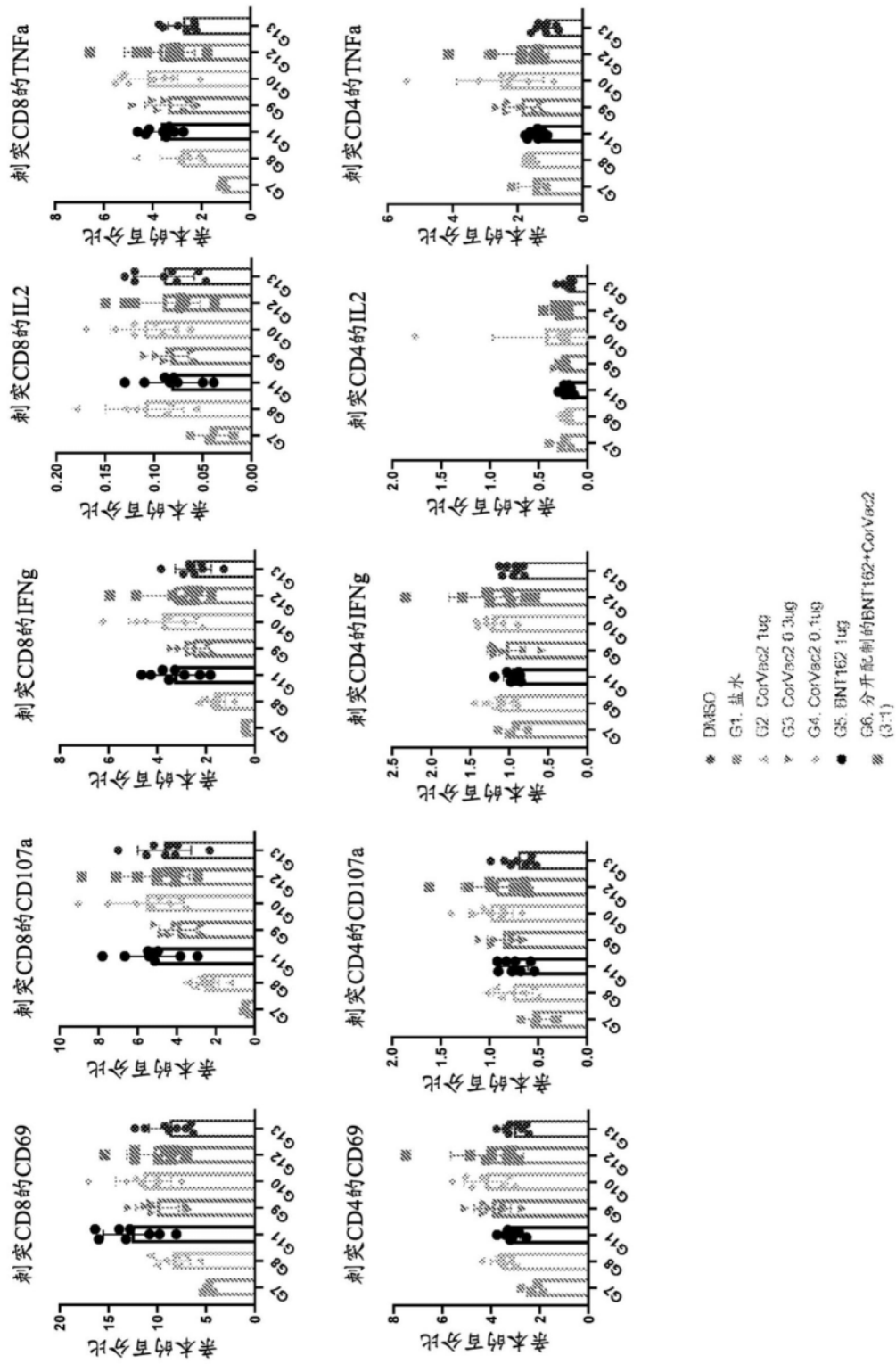

刺突CD8的TNFa
刺突CD8的IL2
刺突CD8的IFNg
刺突CD8的CD107a
刺突CD8的CD69
刺突CD4的TNFa
刺突CD4的IL2
刺突CD4的IFNg
刺突CD4的CD107a
刺突CD4的CD69
亲本的百分比
G7 G8 G11 G9 G10 G12 G13
DMSO
G1. 盐水
G2. CoVac2 1ug
G3. CoVac2 0.3ug
G4. CoVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CoVac2 (3:1)

图67G

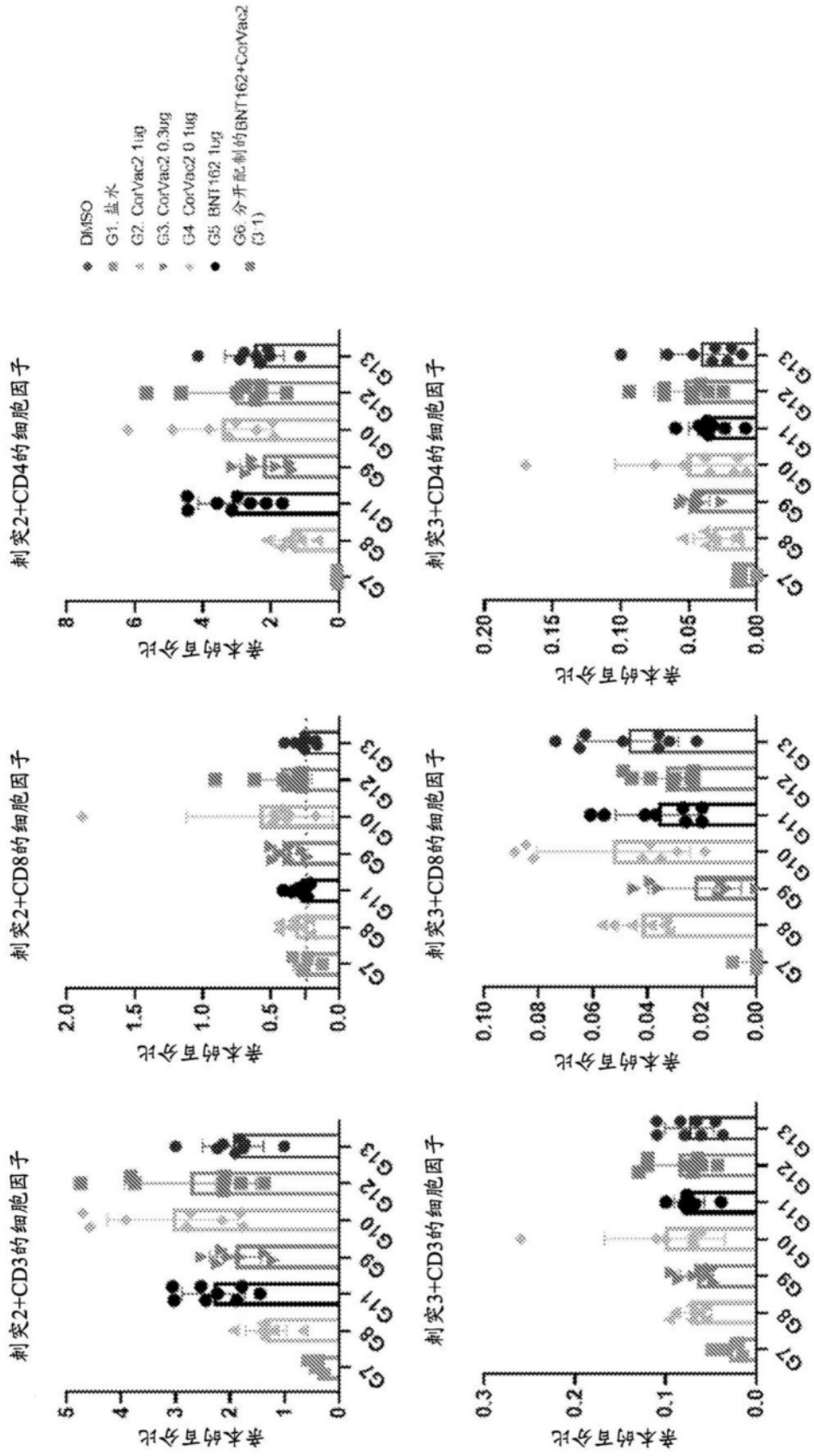

DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)
刺突2+CD4的细胞因子
刺突2+CD8的细胞因子
刺突2+CD3的细胞因子
刺突3+CD4的细胞因子
刺突3+CD8的细胞因子
刺突3+CD3的细胞因子
亲本的百分比
G7
G8
G9
G10
G11
G12
G13

图67H

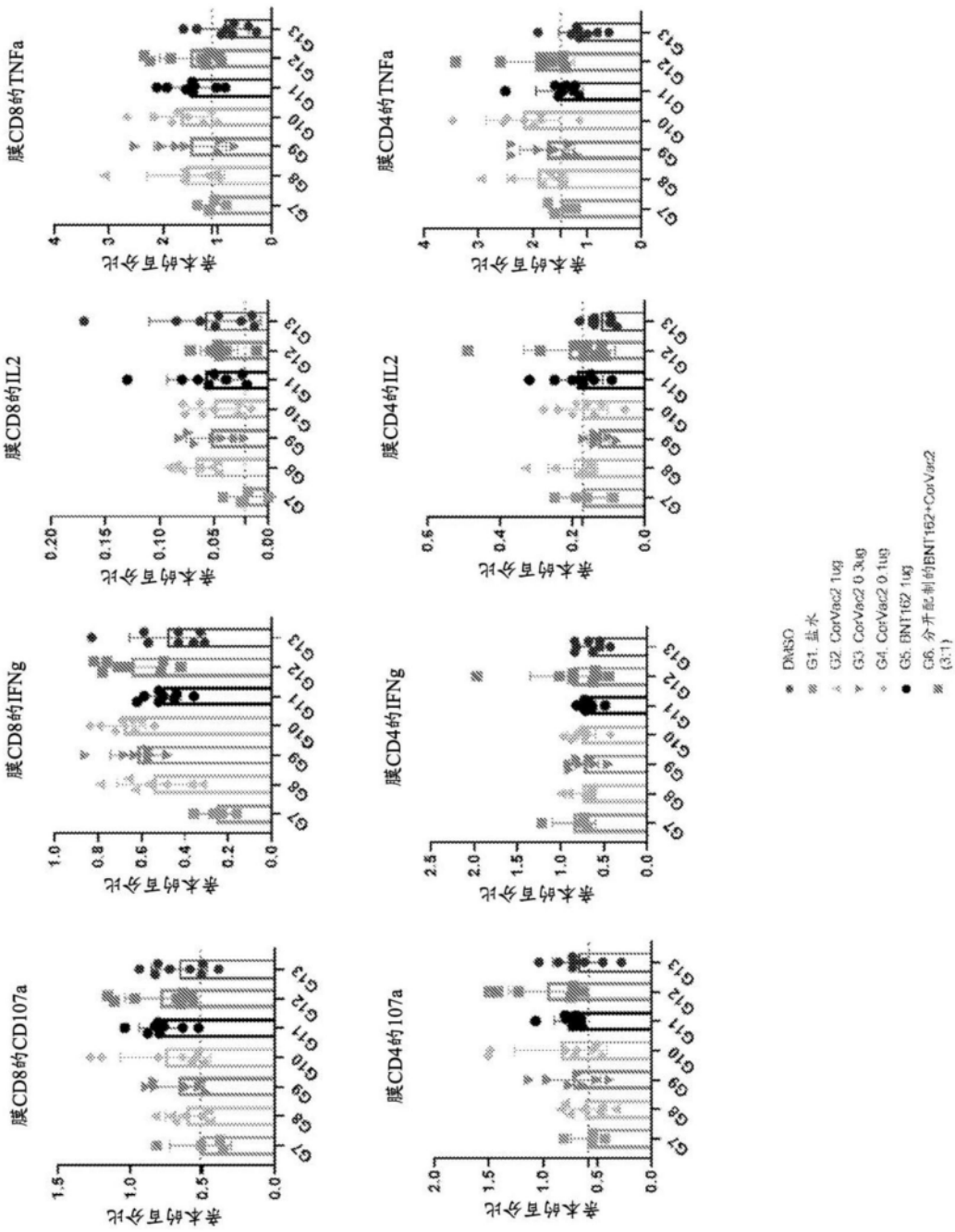

膜CD8的TNFa
膜CD4的TNFa
膜CD8的IL2
膜CD4的IL2
膜CD8的IFNg
膜CD4的IFNg
膜CD8的CD107a
膜CD4的107a
亲本的百分比
G7 G8 G9 G10 G11 G12 G13
DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3 CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)

图67I

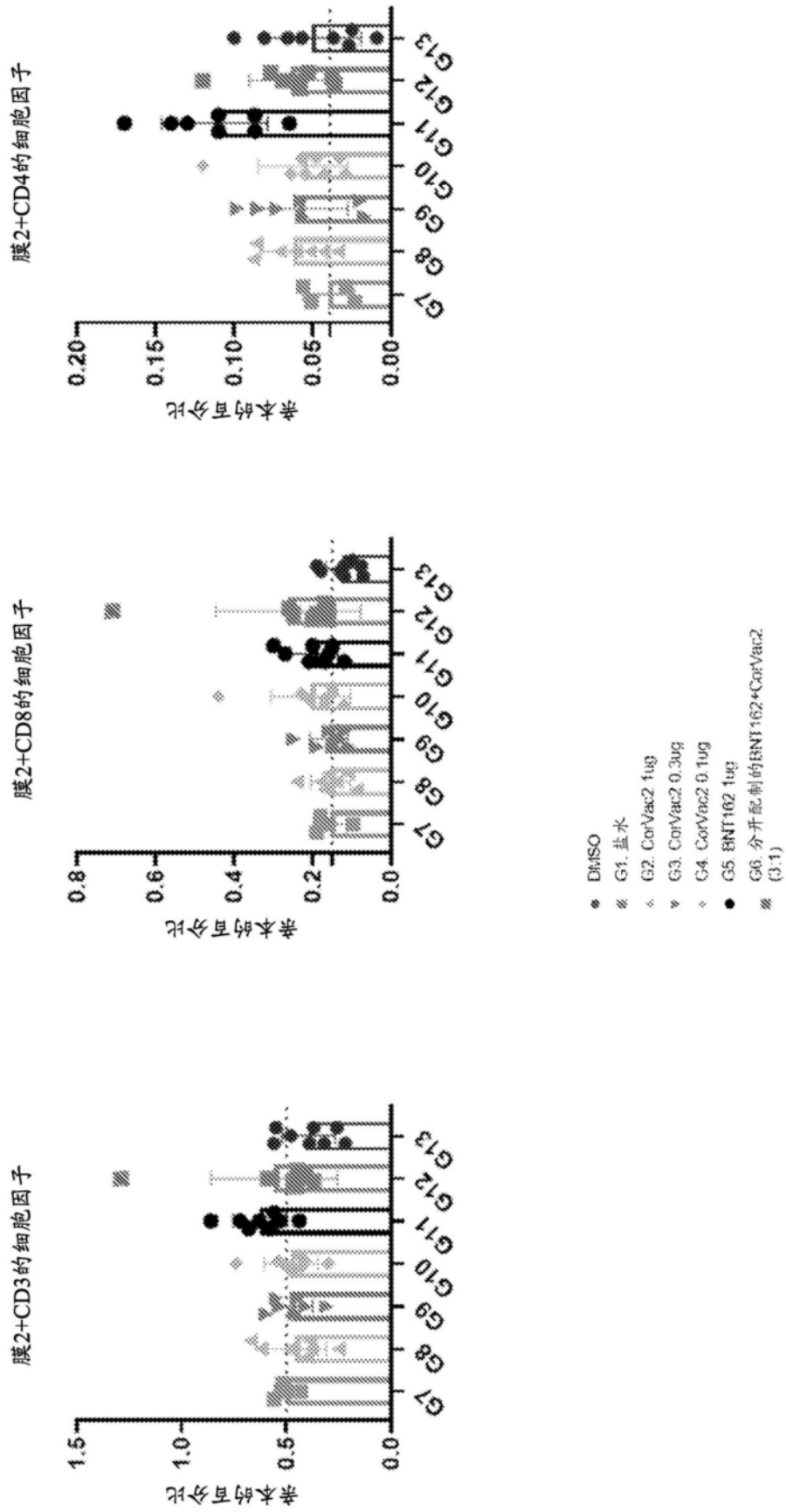

膜2+CD3的细胞因子
膜2+CD8的细胞因子
膜2+CD4的细胞因子
亲本的百分比
1.5
1.0
0.5
0.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.20
0.15
0.10
0.05
G7
G8
G9
G10
G11
G12
G13
DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5 BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)

图67J

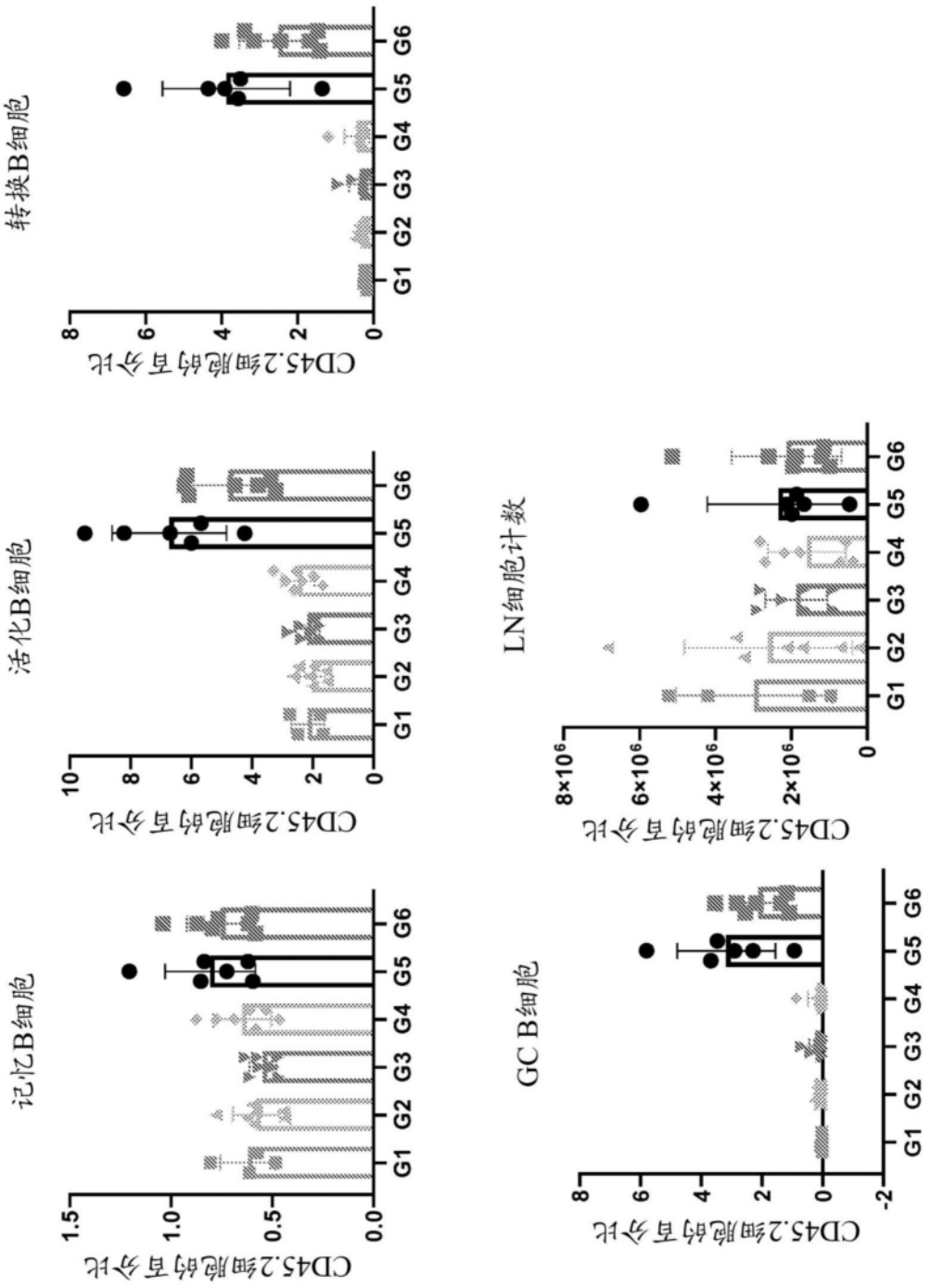


图68A

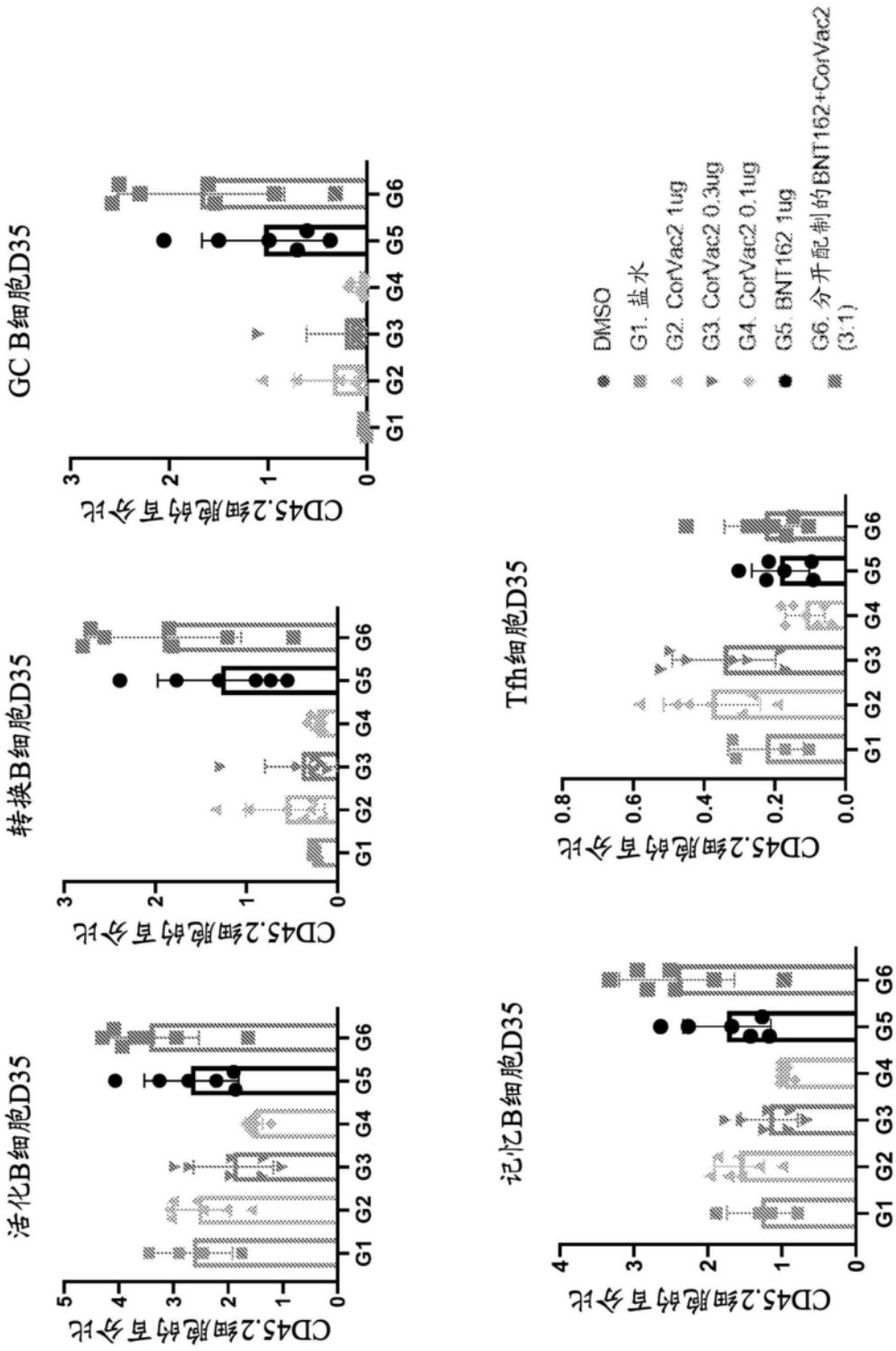

活化B细胞D35
转换B细胞D35
GC B细胞D35
记忆B细胞D35
Tfh细胞D35
CD45.2细胞的百分比
G1
G2
G3
G4
G5
G6
DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)

图68B

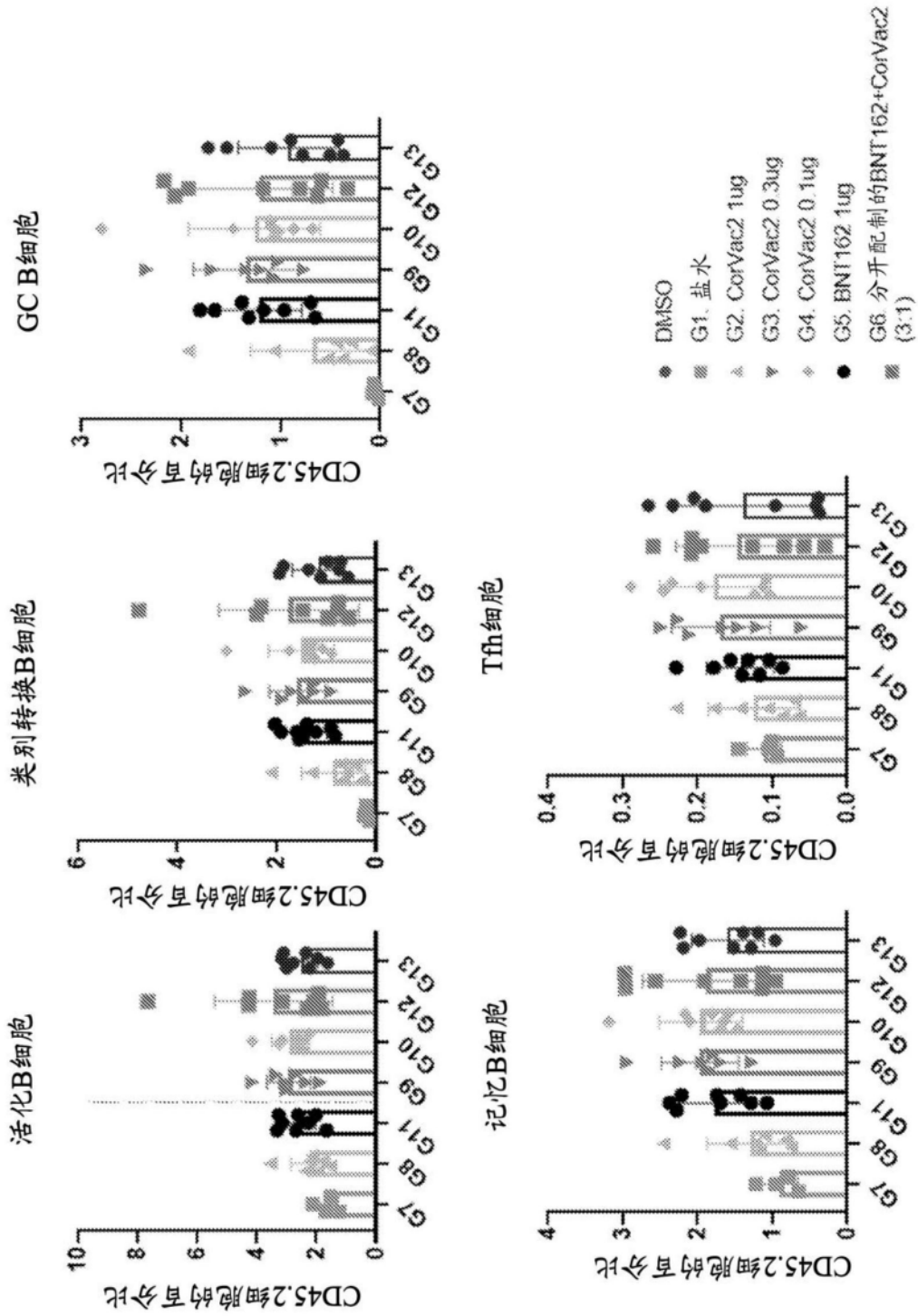

活化B细胞
类别转换B细胞
GC B细胞
记忆B细胞
Tfh细胞
CD45.2细胞的百分比
G7
G8
G11
G9
G10
G12
G13
DMSO
G1. 盐水
G2. CorVac2 1ug
G3. CorVac2 0.3ug
G4. CorVac2 0.1ug
G5. BNT162 1ug
G6. 分开配制的BNT162+CorVac2 (3:1)

图68C

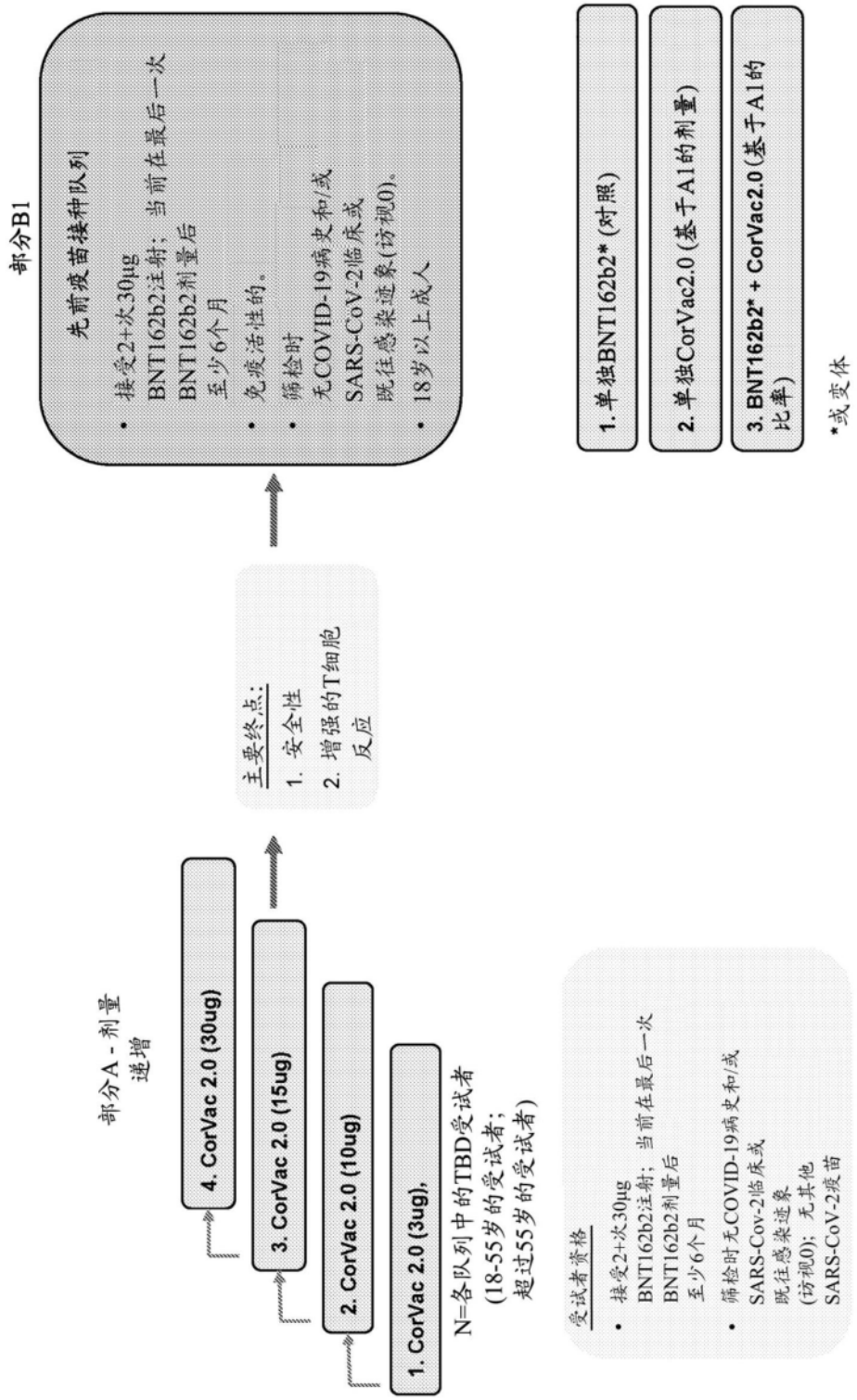

部分B1
先前疫苗接种队列
• 接受2+次30μg BNT162b2注射；当前在最后一次BNT162b2剂量后至少6个月
• 免疫活性的。
• 筛检时无COVID-19病史和/或SARS-CoV-2临床或既往感染迹象(访视0)。
• 18岁以上成人
1. 单独BNT162b2* (对照)
2. 单独CorVac2.0 (基于A1的剂量)
3. BNT162b2* + CorVac2.0 (基于A1的比率)
*或变体
主要终点：
1. 安全性
2. 增强的T细胞反应
部分A - 剂量递增
4. CorVac 2.0 (30ug)
3. CorVac 2.0 (15ug)
2. CorVac 2.0 (10ug)
1. CorVac 2.0 (3ug),
N=各队列中的TBD受试者
(18-55岁的受试者；超过55岁的受试者)
受试者资格
• 接受2+次30μg BNT162b2注射；当前在最后一次BNT162b2剂量后至少6个月
• 筛检时无COVID-19病史和/或SARS-Cov-2临床或既往感染迹象(访视0)；无其他SARS-CoV-2疫苗

图69

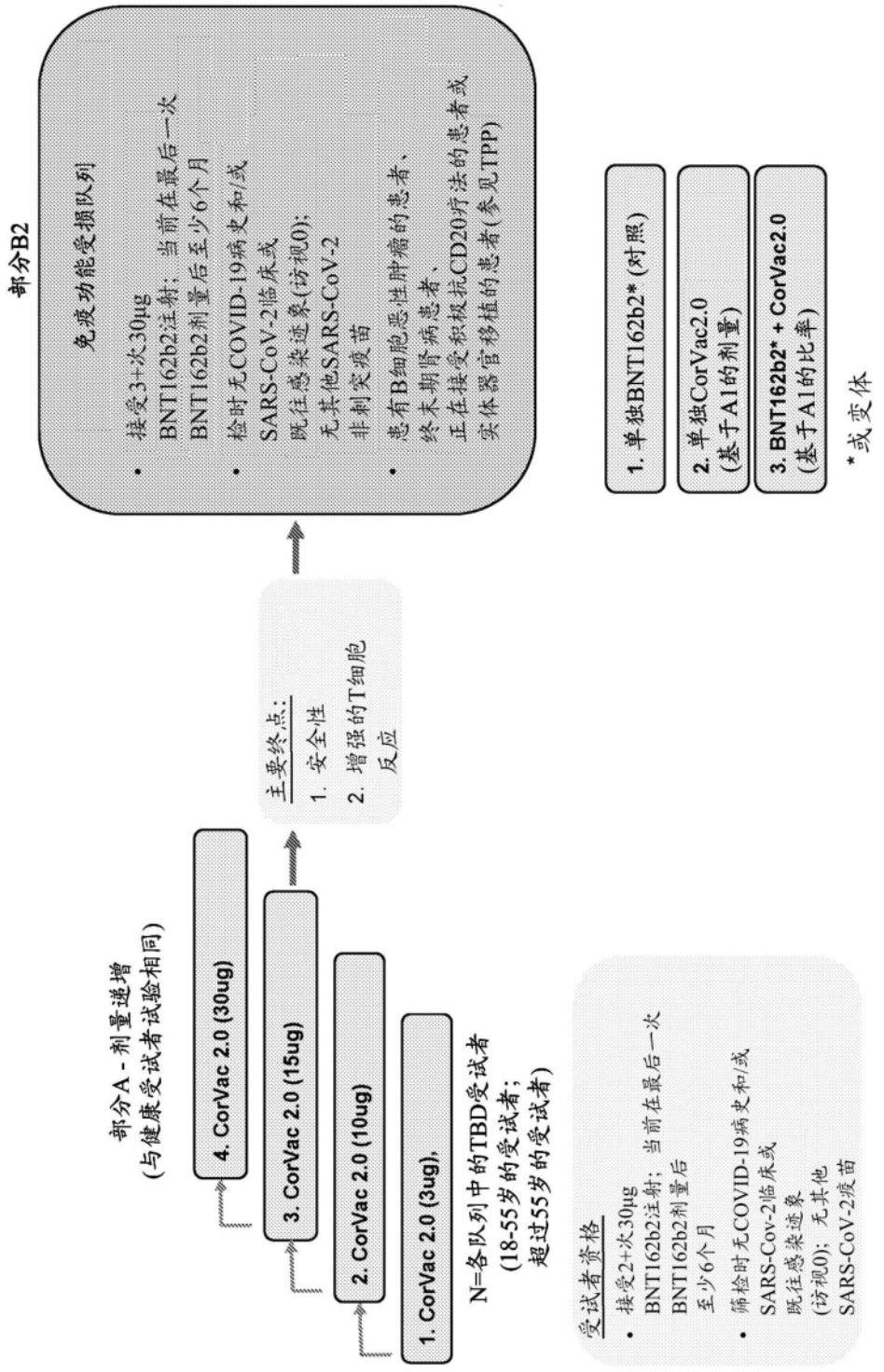

部分B2
免疫功能受损队列
• 接受3+次30μg BNT162b2注射；当前在最后一次BNT162b2剂量后至少6个月
• 检时无COVID-19病史和/或SARS-CoV-2临床或既往感染迹象(访视0)；无其他SARS-CoV-2非刺突疫苗
• 患有B细胞恶性肿瘤的患者、终末期肾病患者、正在接受积极抗CD20疗法的患者或实体器官移植的患者(参见TPP)
1. 单独BNT162b2* (对照)
2. 单独CorVac2.0 (基于A1的剂量)
3. BNT162b2* + CorVac2.0 (基于A1的比率)
*或变体
主要终点：
1. 安全性
2. 增强的T细胞反应
部分A - 剂量递增 (与健康受试者试验相同)
4. CorVac 2.0 (30ug)
3. CorVac 2.0 (15ug)
2. CorVac 2.0 (10ug)
1. CorVac 2.0 (3ug),
N=各队列中的TBD受试者 (18-55岁的受试者；超过55岁的受试者)
受试者资格
• 接受2+次30μg BNT162b2注射；当前在最后一次BNT162b2剂量后至少6个月
• 筛检时无COVID-19病史和/或SARS-Cov-2临床或既往感染迹象(访视0)；无其他SARS-CoV-2疫苗

图70

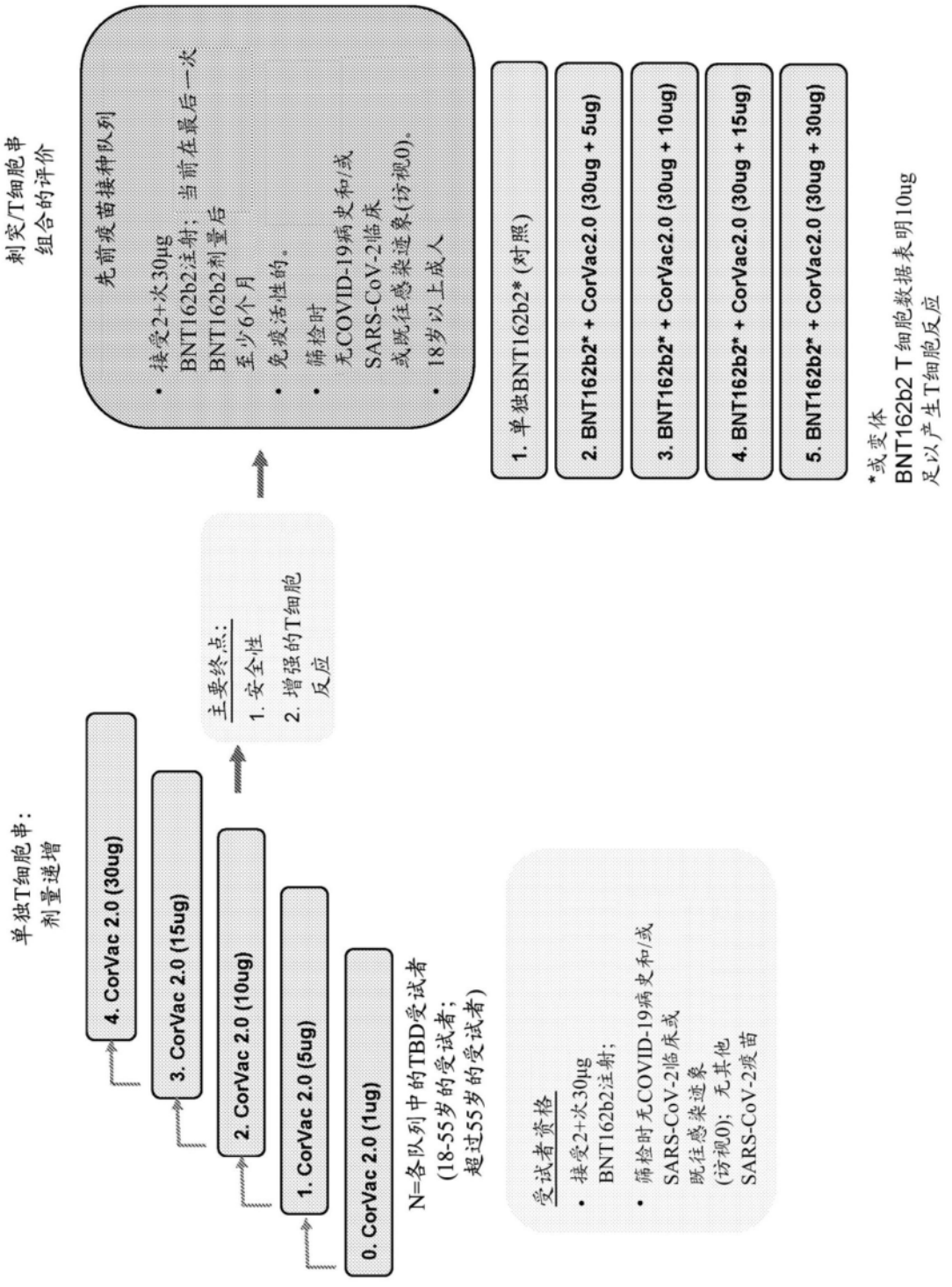

刺突/T细胞串
组合的评价
先前疫苗接种队列
• 接受2+次30μg
BNT162b2注射；当前在最后一次
BNT162b2剂量后
至少6个月
• 免疫活性的。
• 筛检时
无COVID-19病史和/或
SARS-CoV-2临床
或既往感染迹象(访视0)。
• 18岁以上成人
1. 单独BNT162b2* (对照)
2. BNT162b2* + CorVac2.0 (30ug + 5ug)
3. BNT162b2* + CorVac2.0 (30ug + 10ug)
4. BNT162b2* + CorVac2.0 (30ug + 15ug)
5. BNT162b2* + CorVac2.0 (30ug + 30ug)
*或变体
BNT162b2 T细胞数据表明10ug
足以产生T细胞反应
主要终点：
1. 安全性
2. 增强的T细胞
反应
单独T细胞串：
剂量递增
4. CorVac 2.0 (30ug)
3. CorVac 2.0 (15ug)
2. CorVac 2.0 (10ug)
1. CorVac 2.0 (5ug)
0. CorVac 2.0 (1ug)
N=各队列中的TBD受试者
(18-55岁的受试者；
超过55岁的受试者)
受试者资格
• 接受2+次30μg
BNT162b2注射；
• 筛检时无COVID-19病史和/或
SARS-CoV-2临床或
既往感染迹象
(访视0)；无其他
SARS-CoV-2疫苗

图71

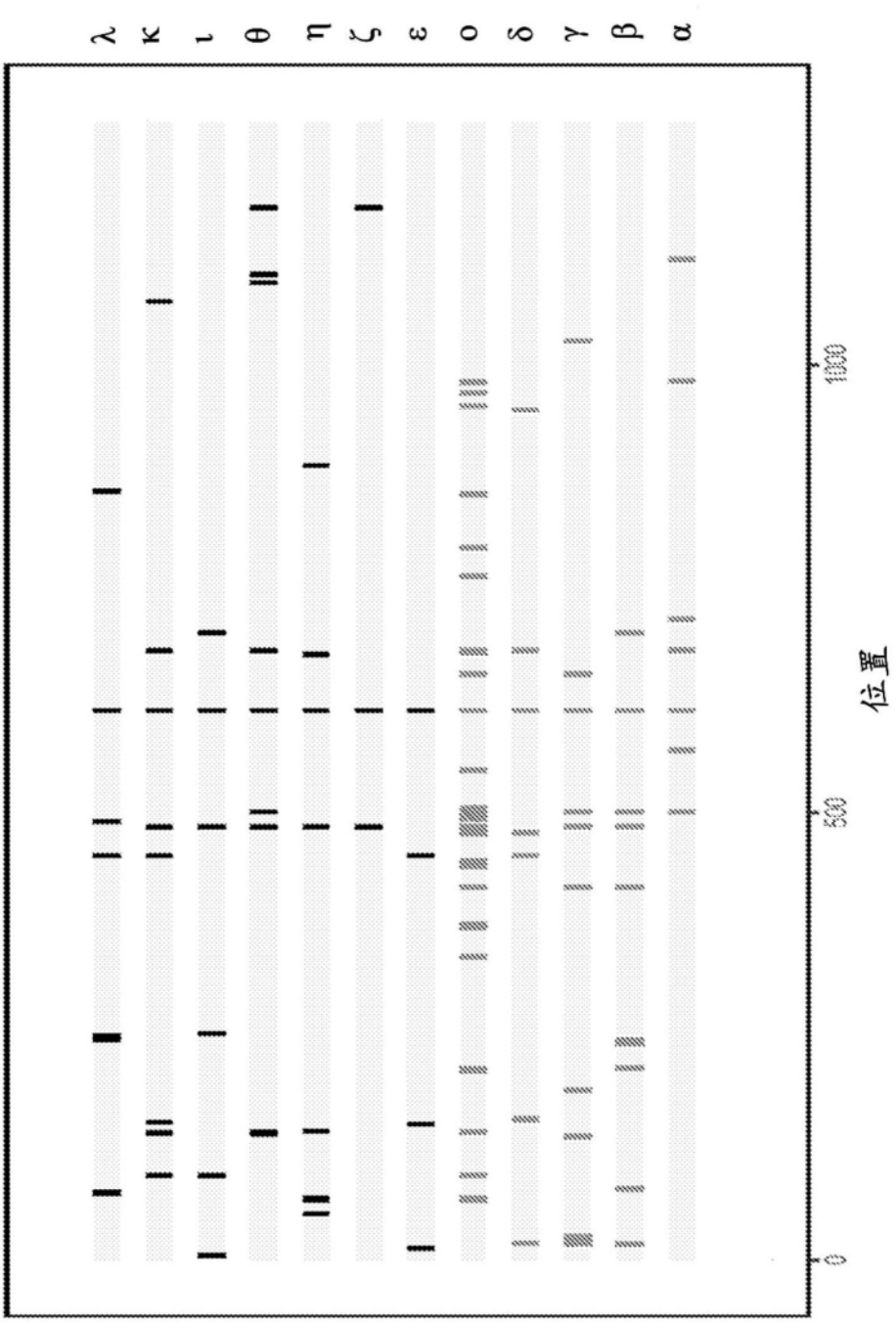


图72

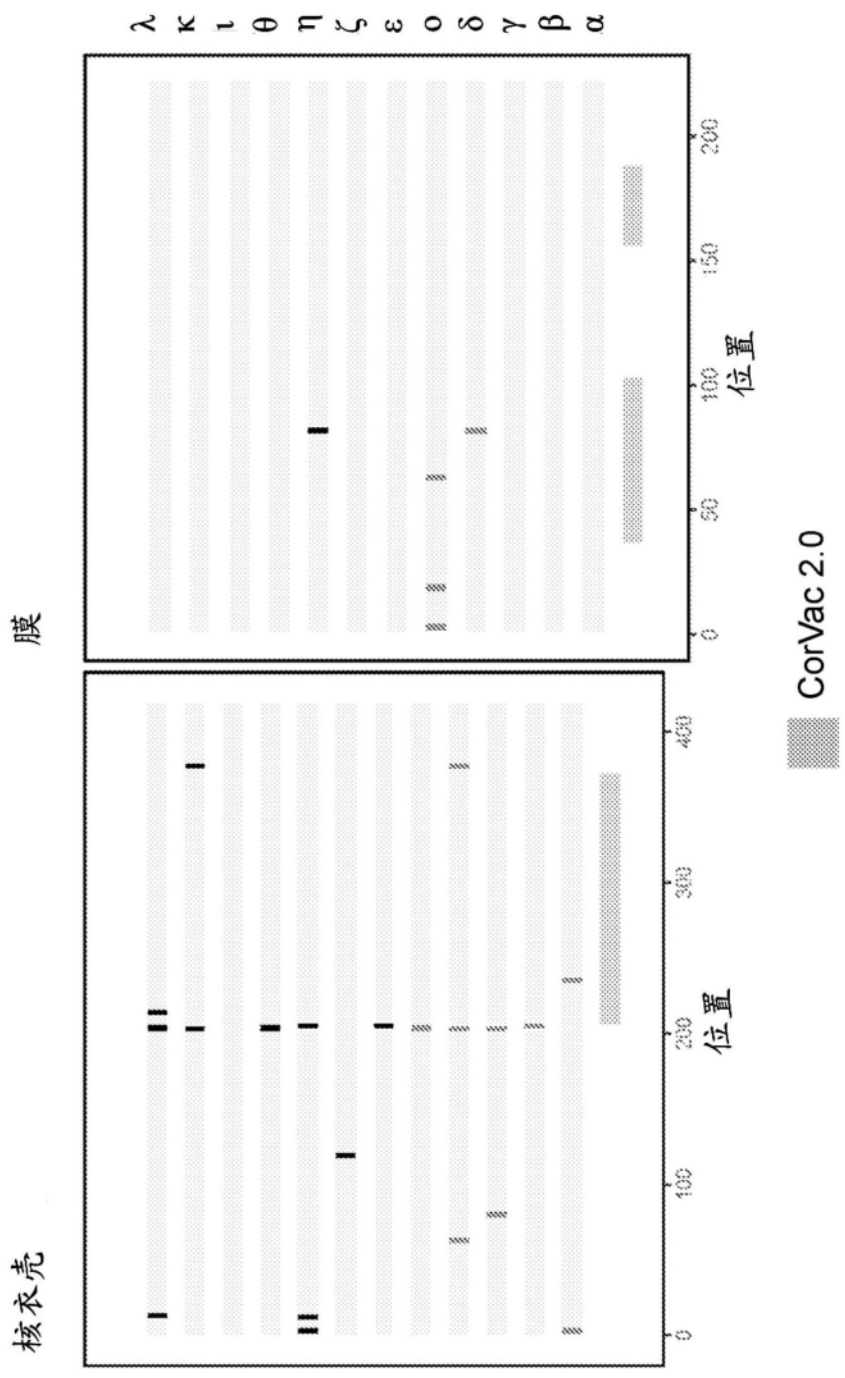

λ
κ
ι
θ
η
ζ
ε
ο
δ
γ
β
α
膜
核衣壳
0
50
100
150
200
位置
0
100
200
300
400
位置
CorVac 2.0

图73

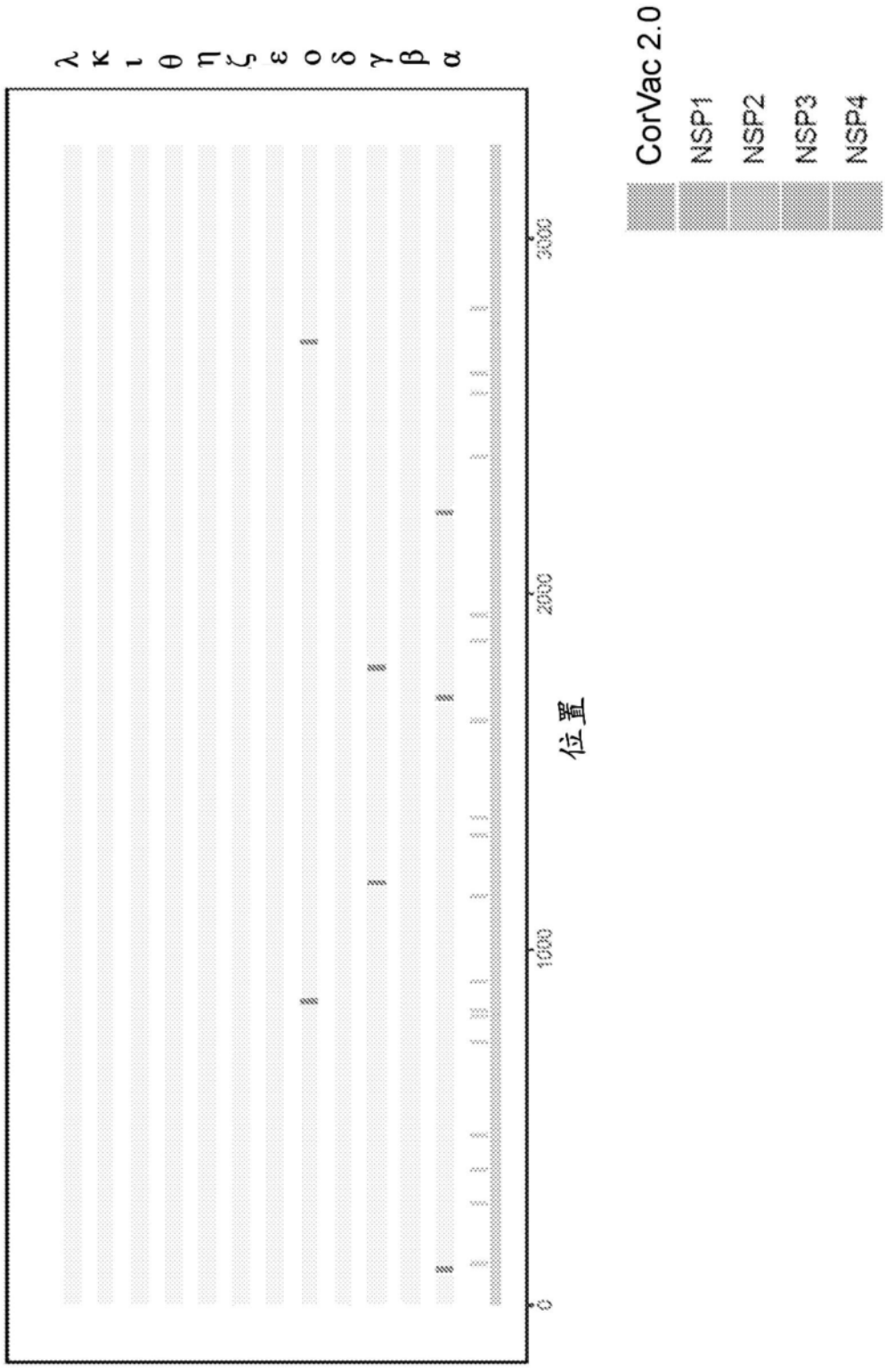

λ
κ
ι
θ
η
ζ
ε
ο
δ
γ
β
α
0
1000
2000
3000
位置
CorVac 2.0
NSP1
NSP2
NSP3
NSP4

图74

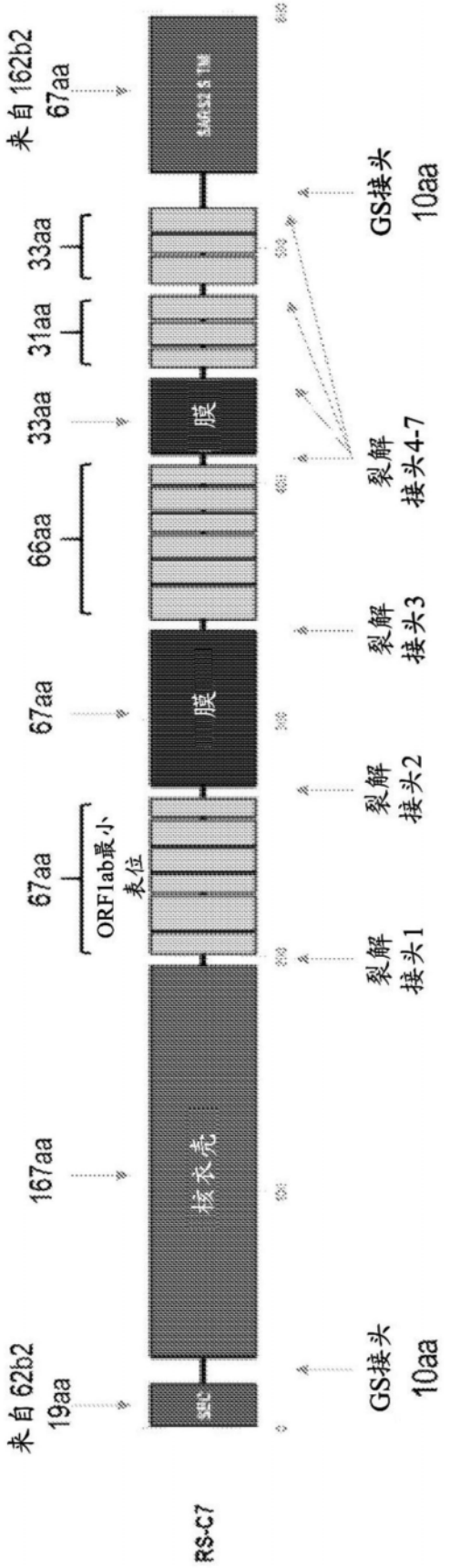

来自62b2
19aa
167aa
67aa
ORF1ab最小表位
67aa
66aa
33aa
31aa
33aa
来自162b2
67aa
GS接头
10aa
核衣壳
膜
膜
裂解接头1
裂解接头2
裂解接头3
裂解接头4-7
GS接头
10aa
RS-C7

图75A

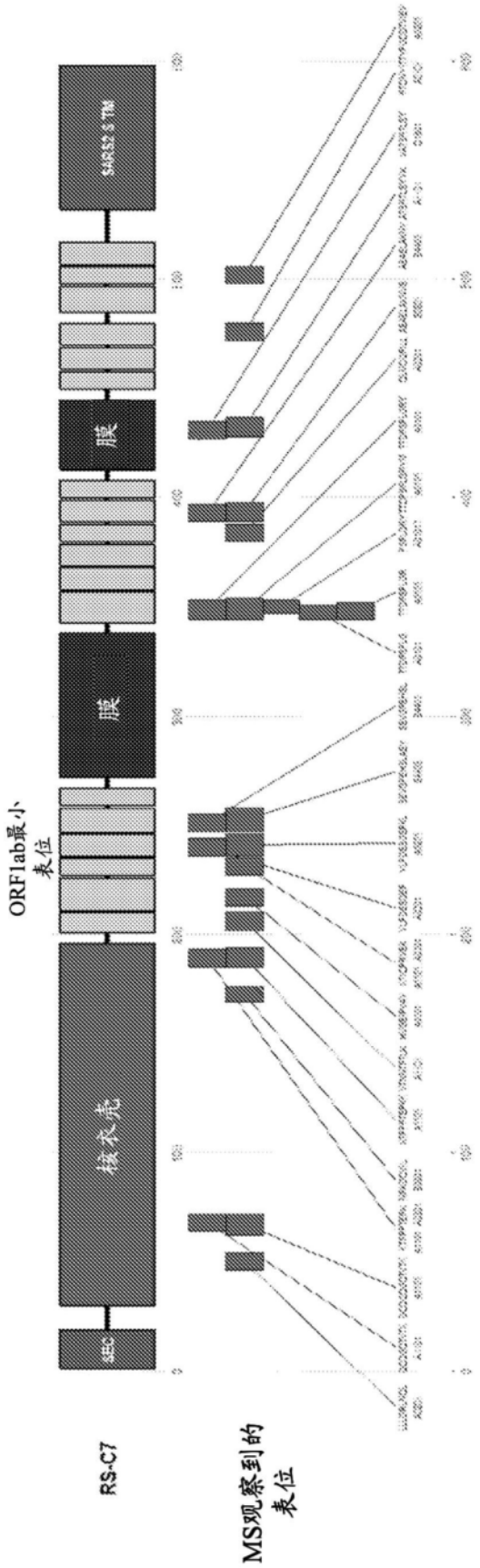


图75B

肽	起始	终止	长度	得分	序列_类型
YHFF	1	4	4		接头
HTTDPSFLGRYMSAL	5	19	15	0.376208	表位
FADDLNQLTGY	20	30	11	2.947135	表位
HTDFSSEIIGY	31	41	11	2.944603	表位
QLMCQPILL	42	50	9	1.967348	表位
AEAELAKNVSL	51	61	11	0.517577	表位
ILGTVSWNL	62	70	9	0.596325	表位
KRRY	71	74	4		接头
LLSAGIFGA	75	83	9	0.529516	表位
ITDVFYKENSY	84	94	11	2.105188	表位
KVPTDNYITTY	95	105	11	1.134409	表位
ARMA	106	109	4		接头
APKEIIFLEGETL	110	122	13	1.175399	表位
FGDDTVIEV	123	131	9	2.679615	表位
AIILASFSAST	132	142	11	0.747335	表位
RRMA	143	146	4		接头
MVTNNTFTLK	147	156	10	0.742596	表位
VPHVGEIPVAYRKVLL	157	172	16	2.066211	表位
KTIQPRVEK	173	181	9	2.922006	表位
YLFDESGEFKL	182	192	11	2.269281	表位
SEVGPEHSLAEY	193	204	12	1.662412	表位
YIFFASFYY	205	213	9	0.210118	表位
KRNG	214	218	4		接头

图76

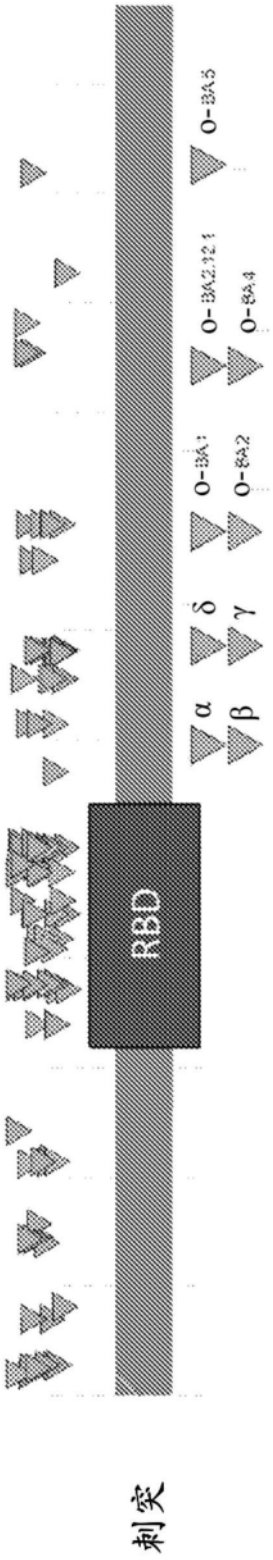


图77A

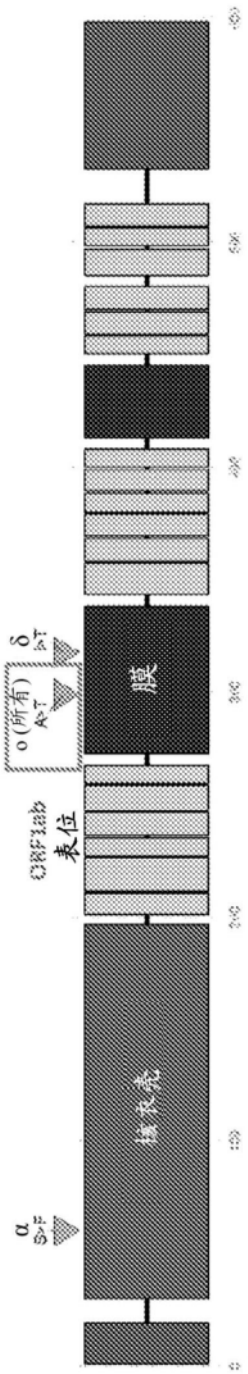


图77B

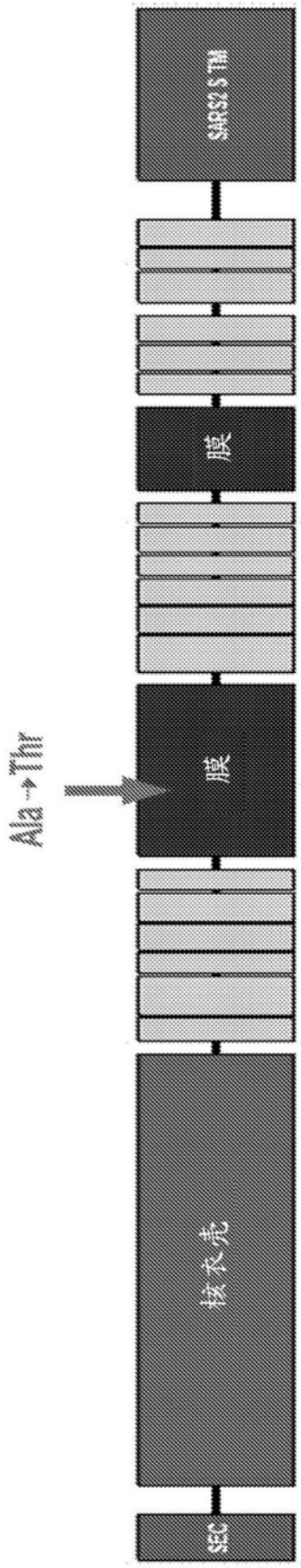


图77C

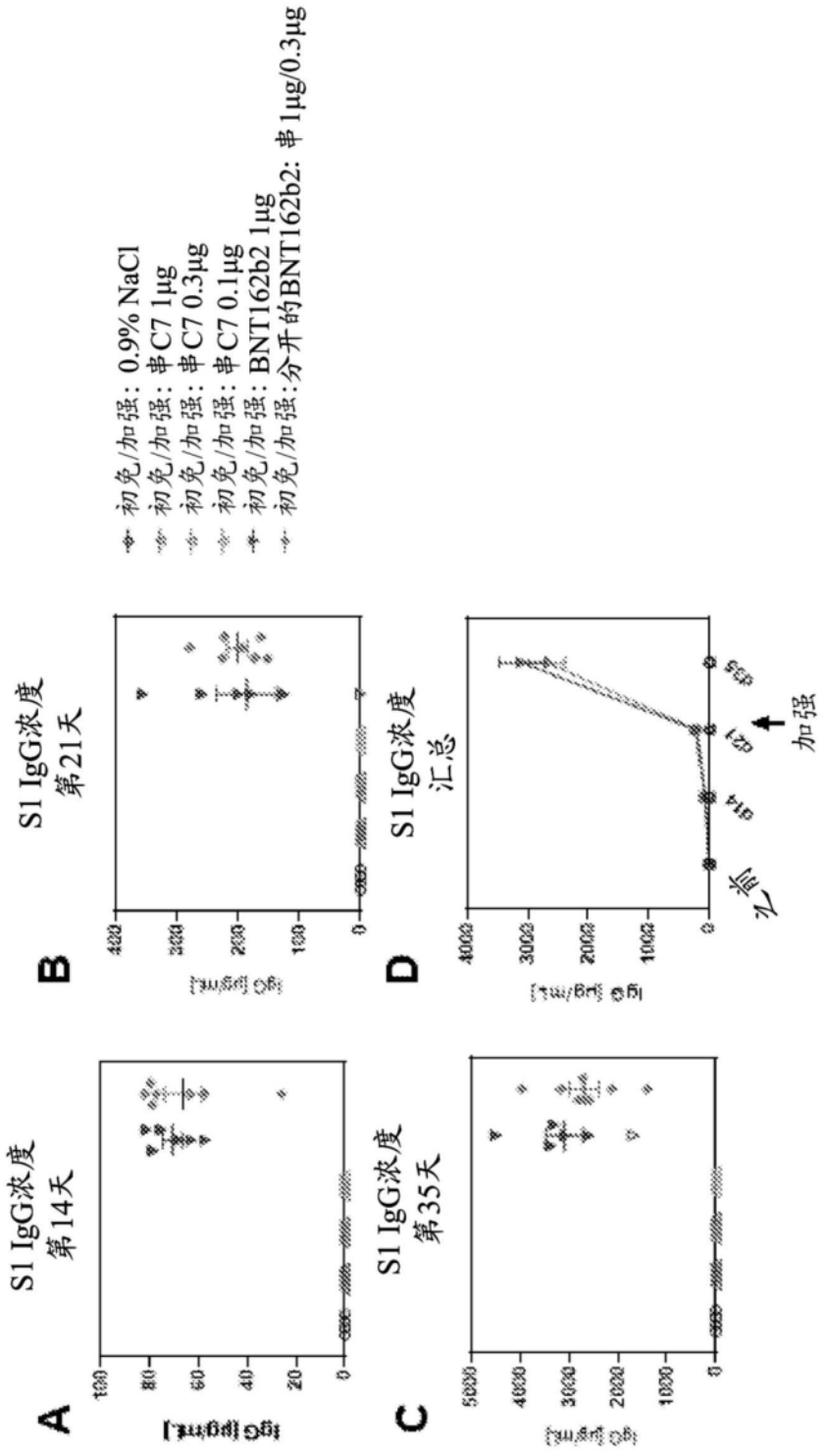

A
S1 IgG浓度
第14天
B
S1 IgG浓度
第21天
C
S1 IgG浓度
第35天
D
S1 IgG浓度
汇总
初免/加强：0.9% NaCl
初免/加强：串C7 1μg
初免/加强：串C7 0.3μg
初免/加强：串C7 0.1μg
初免/加强：BNT162b2 1μg
初免/加强：分开的BNT162b2：串1μg/0.3μg
初免
加强

图78A

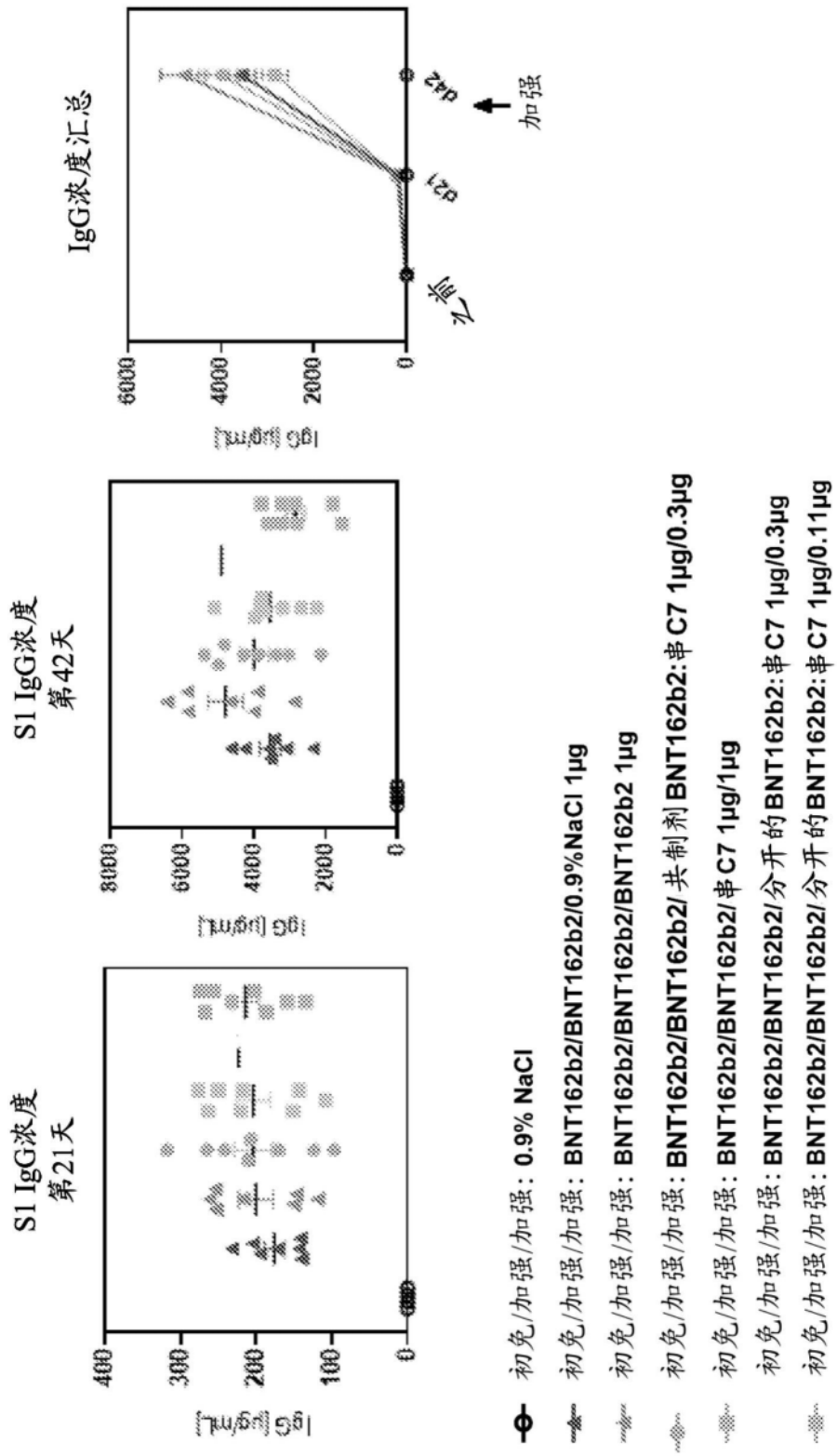

S1 IgG浓度
第21天
S1 IgG浓度
第42天
IgG浓度汇总
log(IgG)
400
300
200
100
0
8000
6000
4000
2000
d0
d21
d42
加强
初免/加强/加强: 0.9% NaCl
初免/加强/加强: BNT162b2/BNT162b2/0.9%NaCl 1μg
初免/加强/加强: BNT162b2/BNT162b2/BNT162b2 1μg
初免/加强/加强: BNT162b2/BNT162b2/ 共制剂 BNT162b2:串C7 1μg/0.3μg
初免/加强/加强: BNT162b2/BNT162b2/串C7 1μg/1μg
初免/加强/加强: BNT162b2/BNT162b2/分开的BNT162b2:串C7 1μg/0.3μg
初免/加强/加强: BNT162b2/BNT162b2/分开的BNT162b2:串C7 1μg/0.11μg

图78B

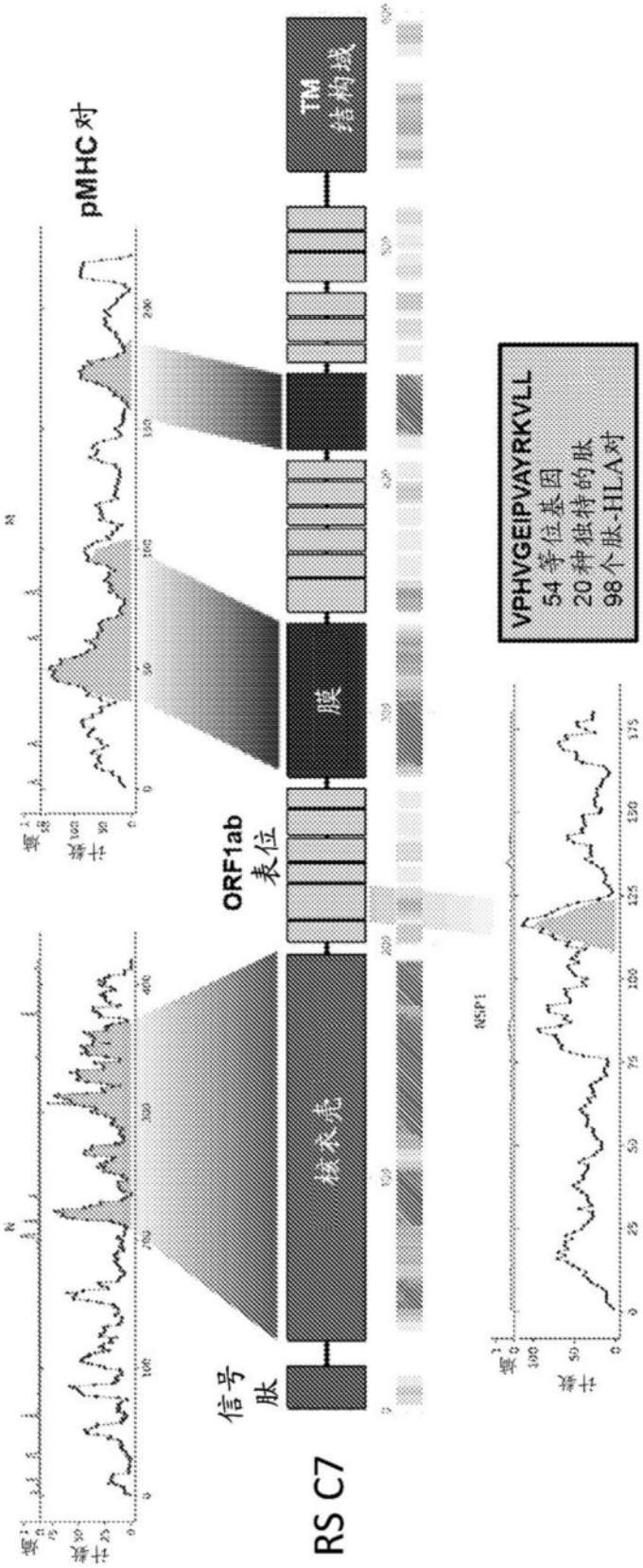

pMHC对
TM
结构域
膜
ORF1ab
表位
信号
肽
核衣壳
RS C7
VPHVGEIPVAYRKVLL
54 等位基因
20 种独特的肽
98 个肽-HLA对

图79

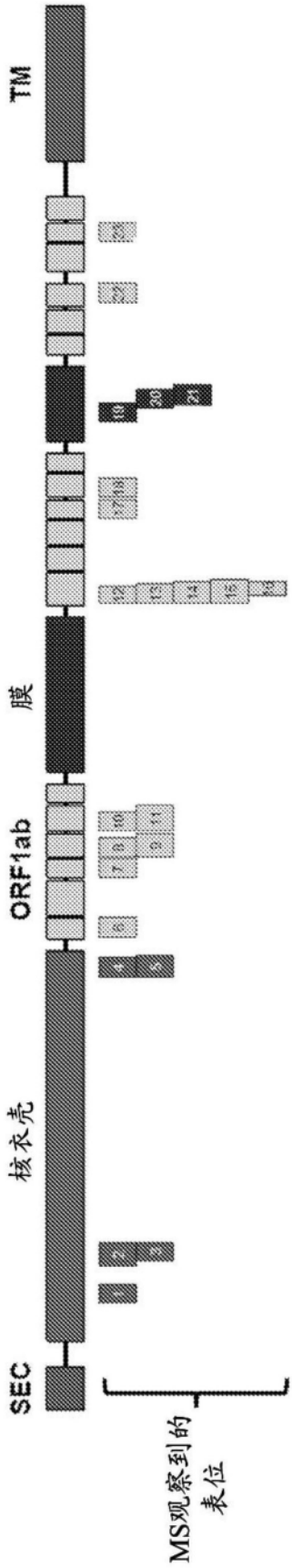


图80A

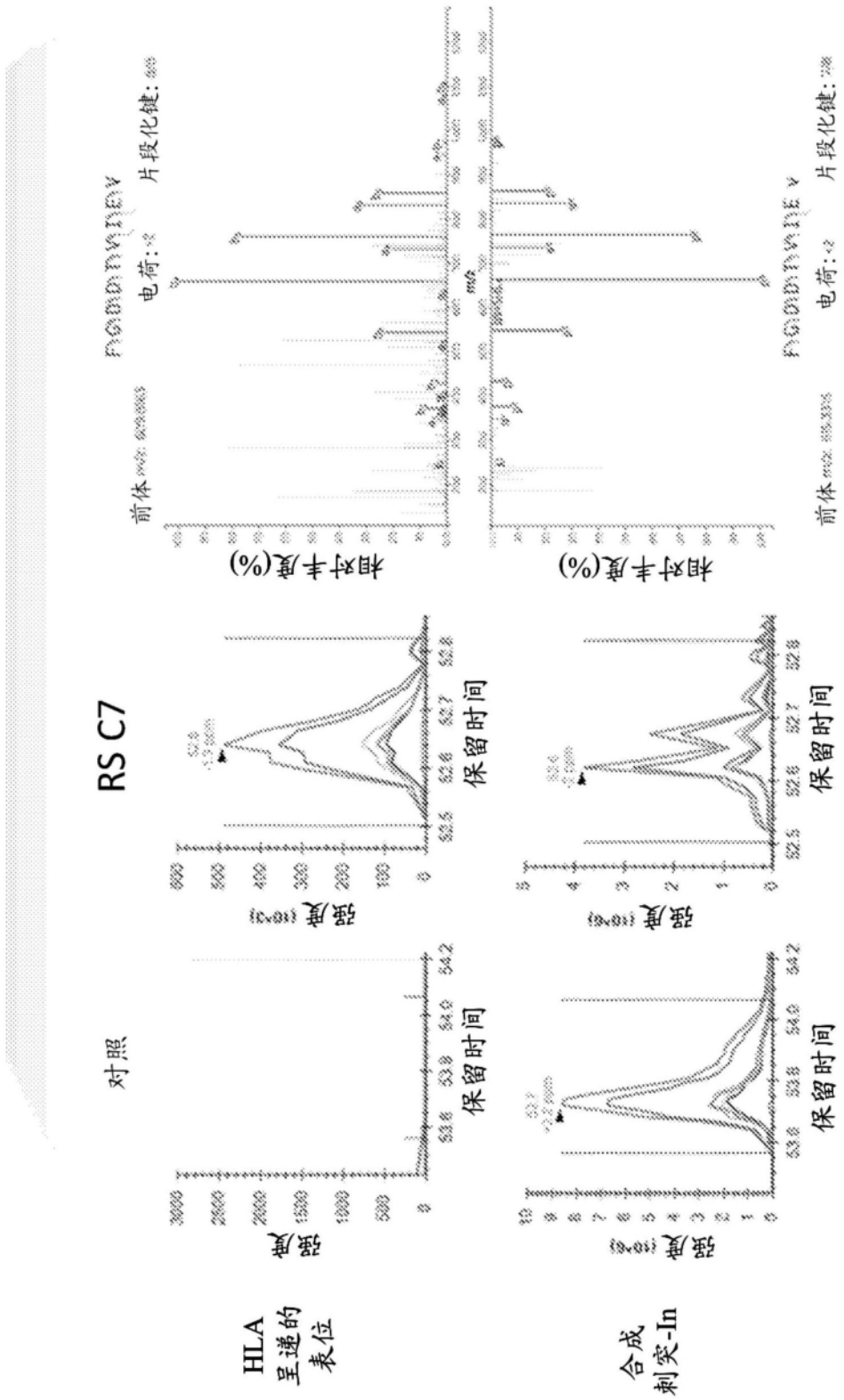


图80B

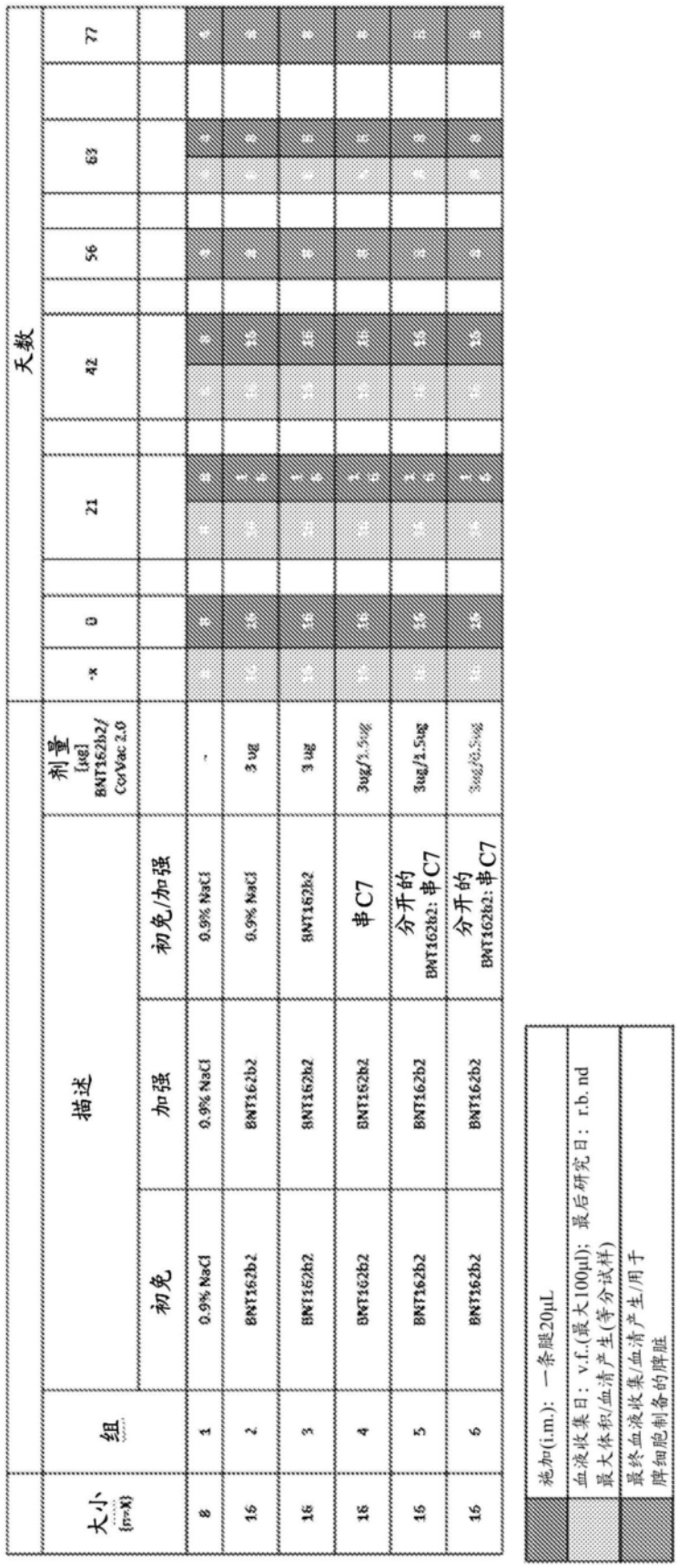

天数
大小 {n=X}
组
描述
初免
加强
初免/加强
剂量 [μg] BNT162b2/ CoVVac 2.0
-x
0
21
42
56
63
77
8 1 0.9% NaCl 0.9% NaCl 0.9% NaCl - 16 2 BNT162b2 BNT162b2 0.9% NaCl 3 μg 16 3 BNT162b2 BNT162b2 BNT162b2 3 μg 16 4 BNT162b2 BNT162b2 串C7 3μg/3.5μg 16 5 BNT162b2 BNT162b2 分开的 BNT162b2: 串C7 3μg/3.5μg 16 6 BNT162b2 BNT162b2 分开的 BNT162b2: 串C7 3μg/3.5μg
施加(i.m.): 一条腿20μL
血液收集日: v.f.(最大100μl); 最后研究日: r.b. nd
最大体积/血清产生(零分试样)
最终血液收集/血清产生/用于
脾细胞制备的脾脏

图81

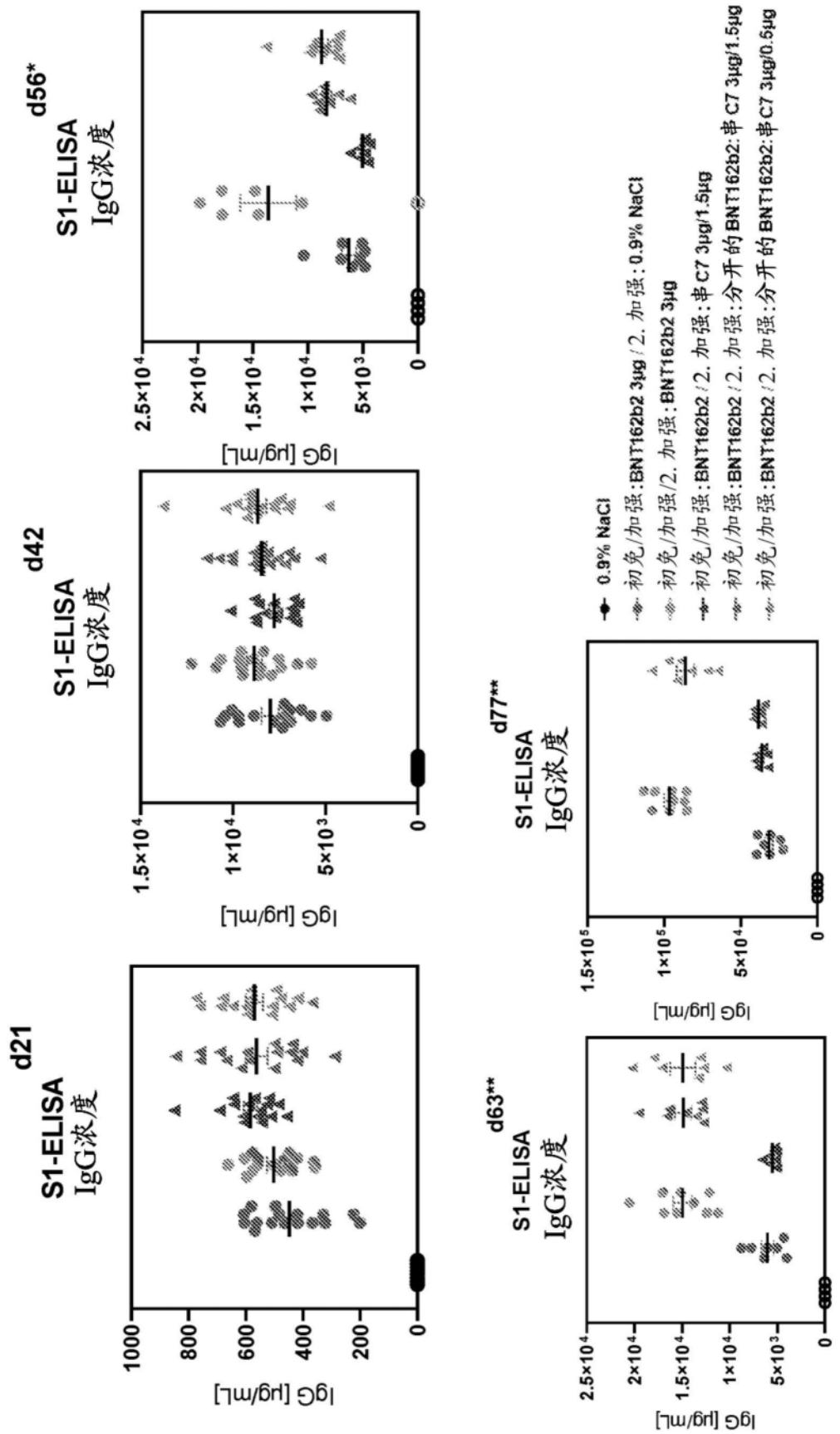

d21
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
1000
800
600
400
200
0
d42
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
1.5×10⁴
1×10⁴
5×10³
0
d56*
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
2.5×10⁴
2×10⁴
1.5×10⁴
1×10⁴
5×10³
0
d63**
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
2.5×10⁴
2×10⁴
1.5×10⁴
1×10⁴
5×10³
0
d77**
S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
1.5×10⁵
1×10⁵
5×10⁴
0
0.9% NaCl
初免/加强:BNT162b2 3μg / 2. 加强:0.9% NaCl
初免/加强/2. 加强:BNT162b2 3μg
初免/加强:BNT162b2 / 2. 加强:串 C7 3μg/1.5μg
初免/加强:BNT162b2 / 2. 加强:分开的 BNT162b2:串 C7 3μg/1.5μg
初免/加强:BNT162b2 / 2. 加强:分开的 BNT162b2:串 C7 3μg/0.5μg

图82A

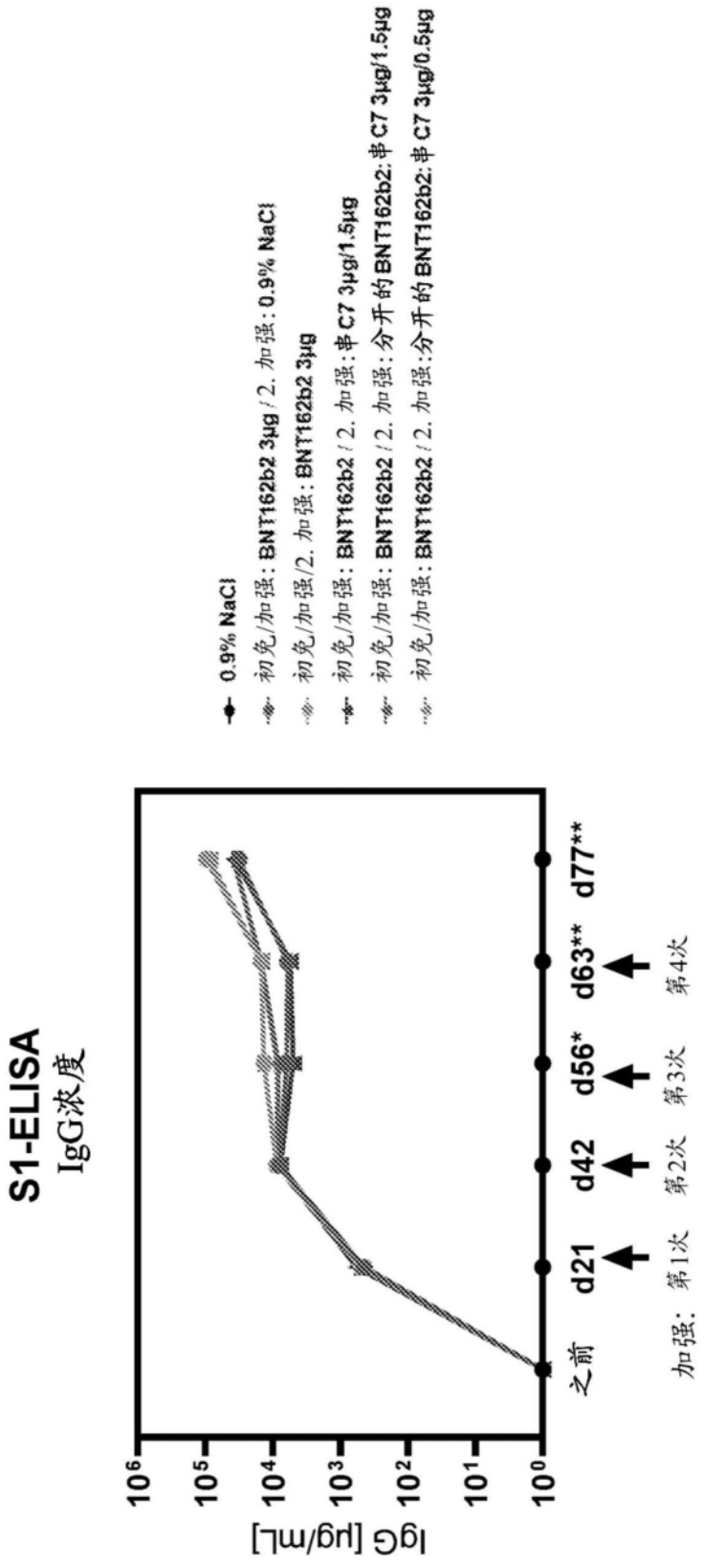

S1-ELISA
IgG浓度
IgG [μg/mL]
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
之前
d21
d42
d56*
d63**
d77**
加强: 第1次 第2次 第3次 第4次
0.9% NaCl
初免/加强: BNT162b2 3μg / 2. 加强: 0.9% NaCl
初免/加强/2. 加强: BNT162b2 3μg
初免/加强: BNT162b2 / 2. 加强: 串C7 3μg/1.5μg
初免/加强: BNT162b2 / 2. 加强: 分开的BNT162b2:串C7 3μg/1.5μg
初免/加强: BNT162b2 / 2. 加强: 分开的BNT162b2:串C7 3μg/0.5μg

图82B

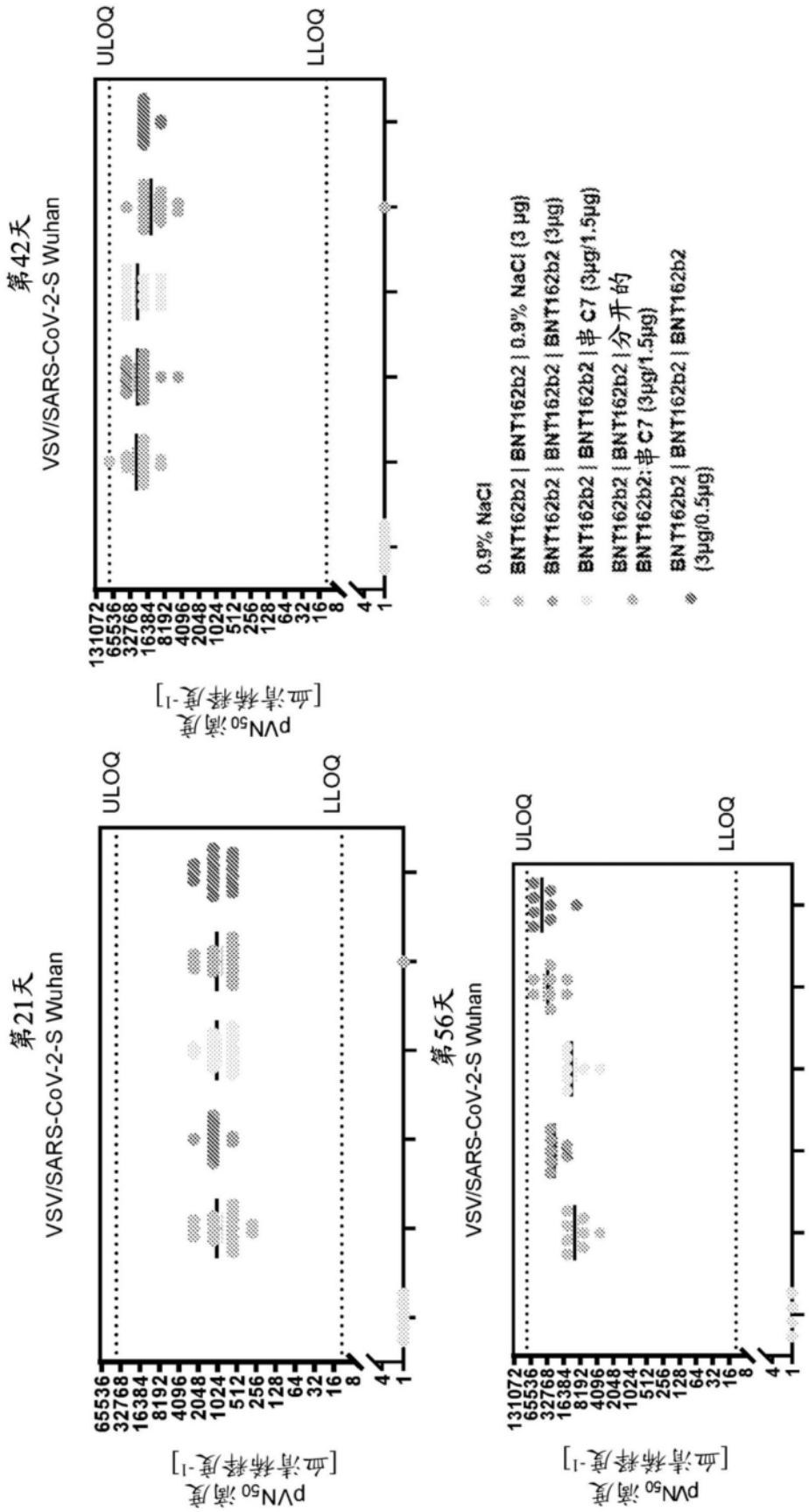

第21天
VSV/SARS-CoV-2-S Wuhan
第42天
VSV/SARS-CoV-2-S Wuhan
第56天
VSV/SARS-CoV-2-S Wuhan
ULOQ
LLOQ
pVN50 滴度
[血清稀释度-1]
0.9% NaCl
BNT162b2 | BNT162b2 | 0.9% NaCl (3 µg)
BNT162b2 | BNT162b2 | BNT162b2 (3µg)
BNT162b2 | BNT162b2 | 串 C7 (3µg/1.5µg)
BNT162b2 | BNT162b2 | 分开的
BNT162b2: 串 C7 (3µg/1.5µg)
BNT162b2 | BNT162b2 | BNT162b2
(3µg/0.5µg)

图83A

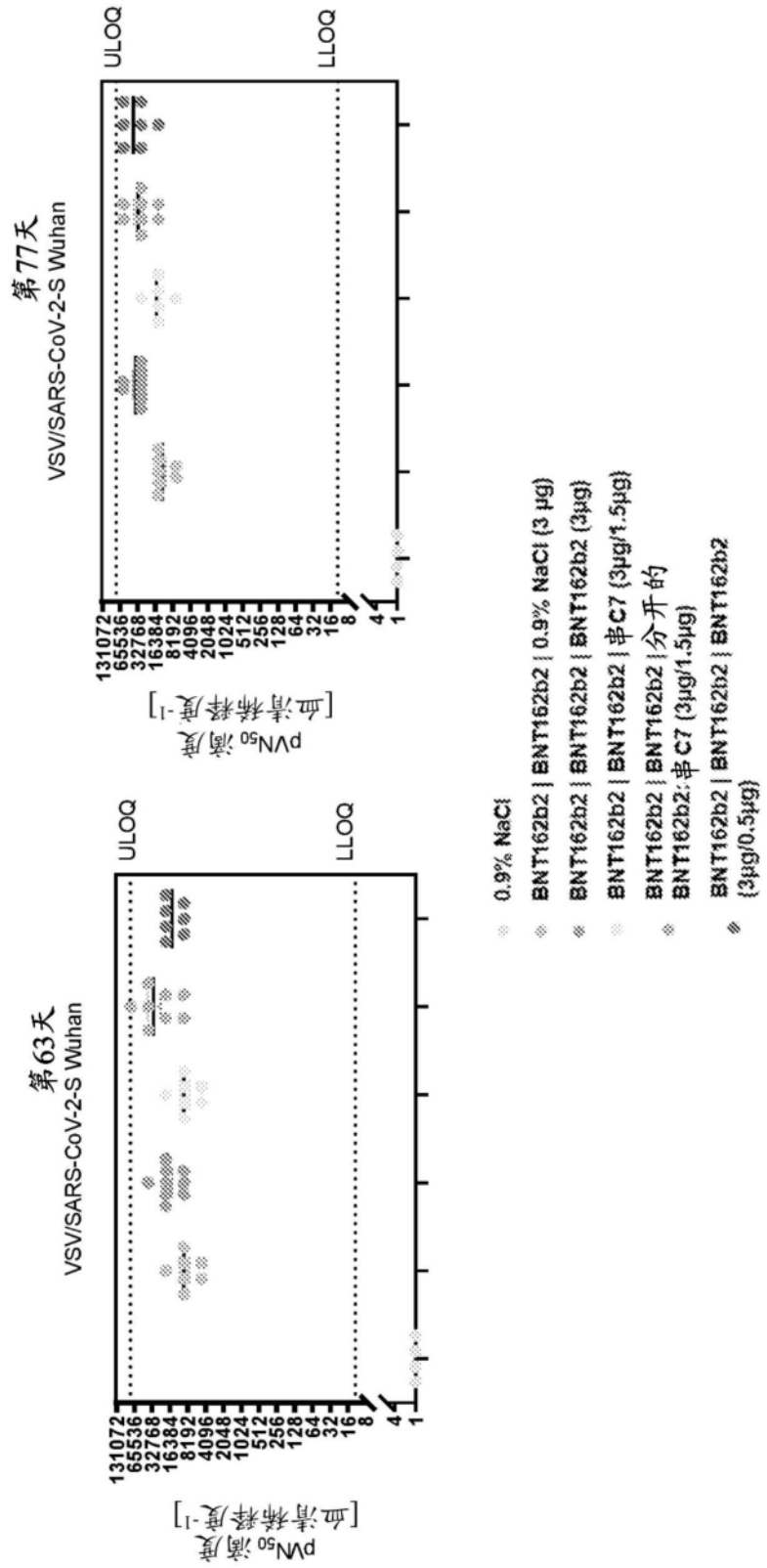

第63天
VSV/SARS-CoV-2-S Wuhan
pVN50 滴度
[血清稀释度-1]
131072
65536
32768
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
1
ULOQ
LLOQ
第77天
VSV/SARS-CoV-2-S Wuhan
pVN50 滴度
[血清稀释度-1]
0.9% NaCl
BNT162b2 | 0.9% NaCl (3 µg)
BNT162b2 | BNT162b2 (3µg)
BNT162b2 | 串C7 (3µg/1.5µg)
BNT162b2: 串C7 (3µg/1.5µg)
BNT162b2 | BNT162b2 (3µg/0.5µg)

图83B

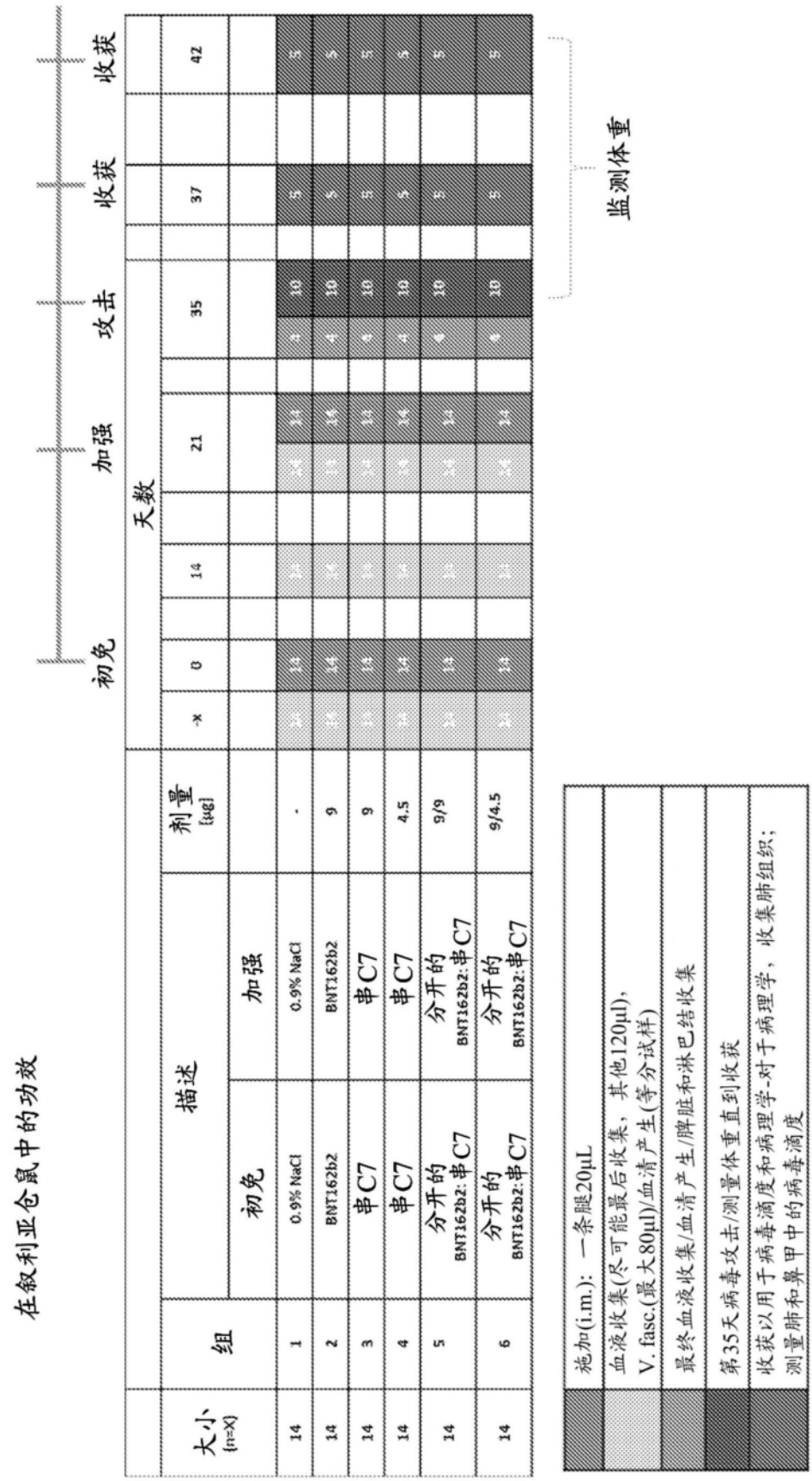

在叙利亚仓鼠中的功效
初免
加强
攻击
收获
收获
天数
大小 (n=X)
组
描述
初免
加强
剂量 [μg]
-x
0
14
21
35
37
42
1 0.9% NaCl - 0.9% NaCl
2 BNT162b2 9 BNT162b2
3 串C7 9 串C7
4 串C7 4.5 串C7
5 分开的 BNT162b2:串C7 9/9 分开的 BNT162b2:串C7
6 分开的 BNT162b2:串C7 9/4.5 分开的 BNT162b2:串C7
监测体重
施加(i.m.): 一条腿20μL
血液收集(尽可能最后收集，其他120μl), V. fasc.(最大80μl)/血清产生(等分试样)
最终血液收集/血清产生/脾脏和淋巴结收集
第35天病毒攻击/测量体重直到收获
收获以用于病毒滴度和病理学-对于病理学，收集肺组织；测量肺和鼻甲中的病毒滴度

图84

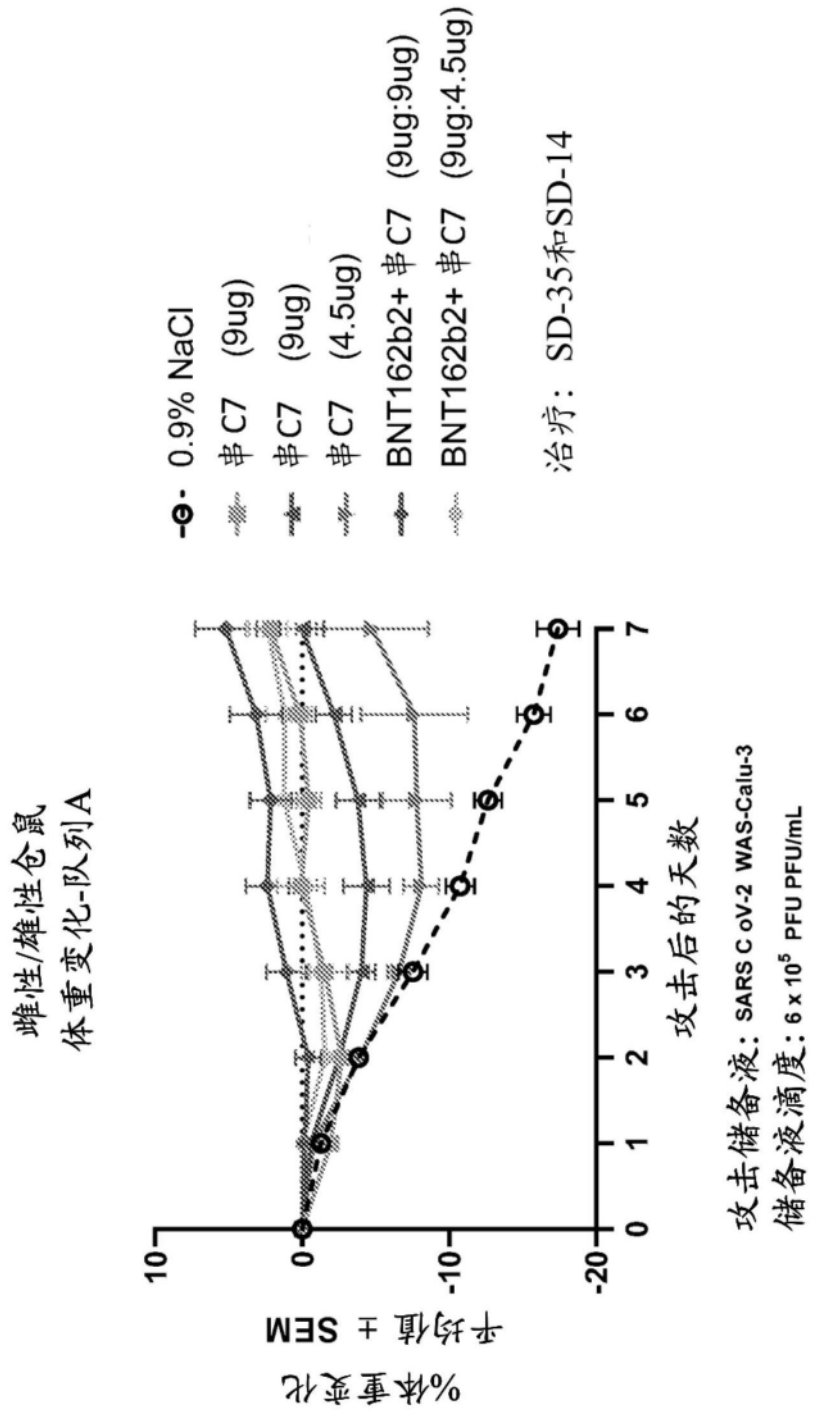

雌性/雄性仓鼠
体重变化-队列A
0.9% NaCl
串C7 (9ug)
串C7 (9ug)
串C7 (4.5ug)
BNT162b2+ 串C7 (9ug:9ug)
BNT162b2+ 串C7 (9ug:4.5ug)
治疗：SD-35和SD-14
%体重变化
平均值 ± SEM
10
0
-10
-20
0 1 2 3 4 5 6 7
攻击后的天数
攻击储备液：SARS CoV-2 WAS-Calu-3
储备液滴度：6 x 10^5 PFU PFU/mL

图85

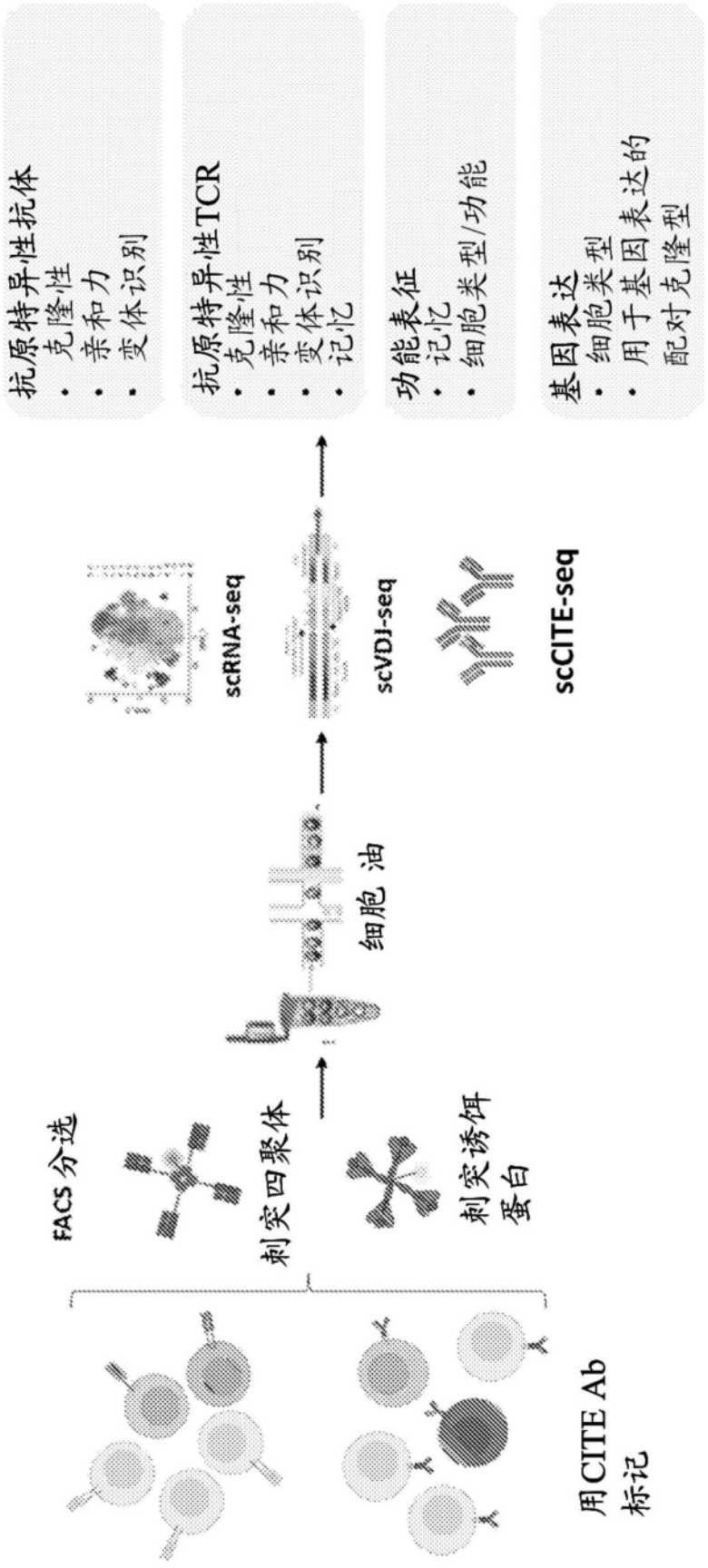

抗原特异性抗体
• 克隆性
• 亲和力
• 变体识别
抗原特异性TCR
• 克隆性
• 亲和力
• 变体识别
• 记忆
功能表征
• 记忆
• 细胞类型/功能
基因表达
• 细胞类型
• 用于基因表达的
配对克隆型
scRNA-seq
scVDJ-seq
scCITE-seq
FACS 分选
刺突四聚体
刺突诱饵
蛋白
细胞 油
用CITE Ab
标记

图86

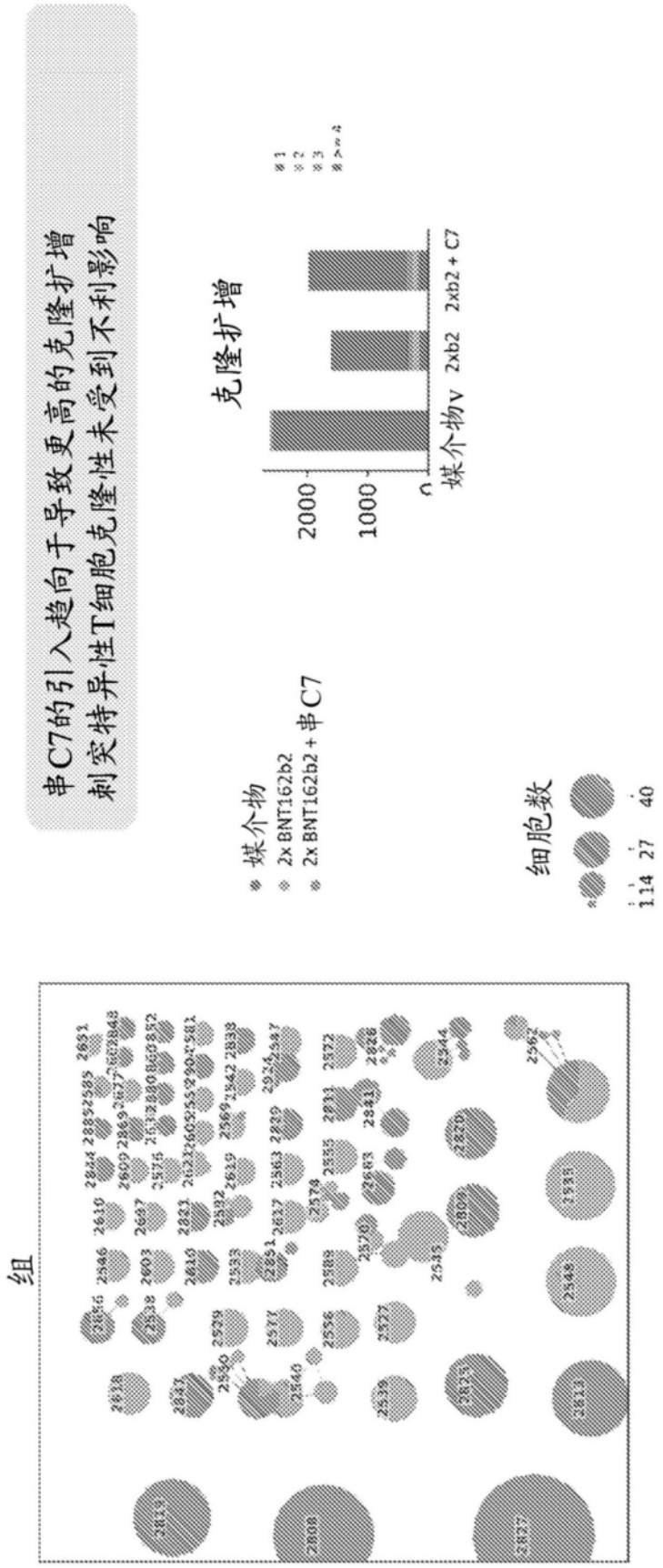

串C7的引入趋向于导致更高的克隆扩增
刺突特异性T细胞克隆性未受到不利影响
克隆扩增
媒介物
2x BNT162b2
2x BNT162b2 + 串C7
2000
1000
0
媒介物v 2xb2 2xb2 + C7
细胞数
1 14 27 40
组

图87

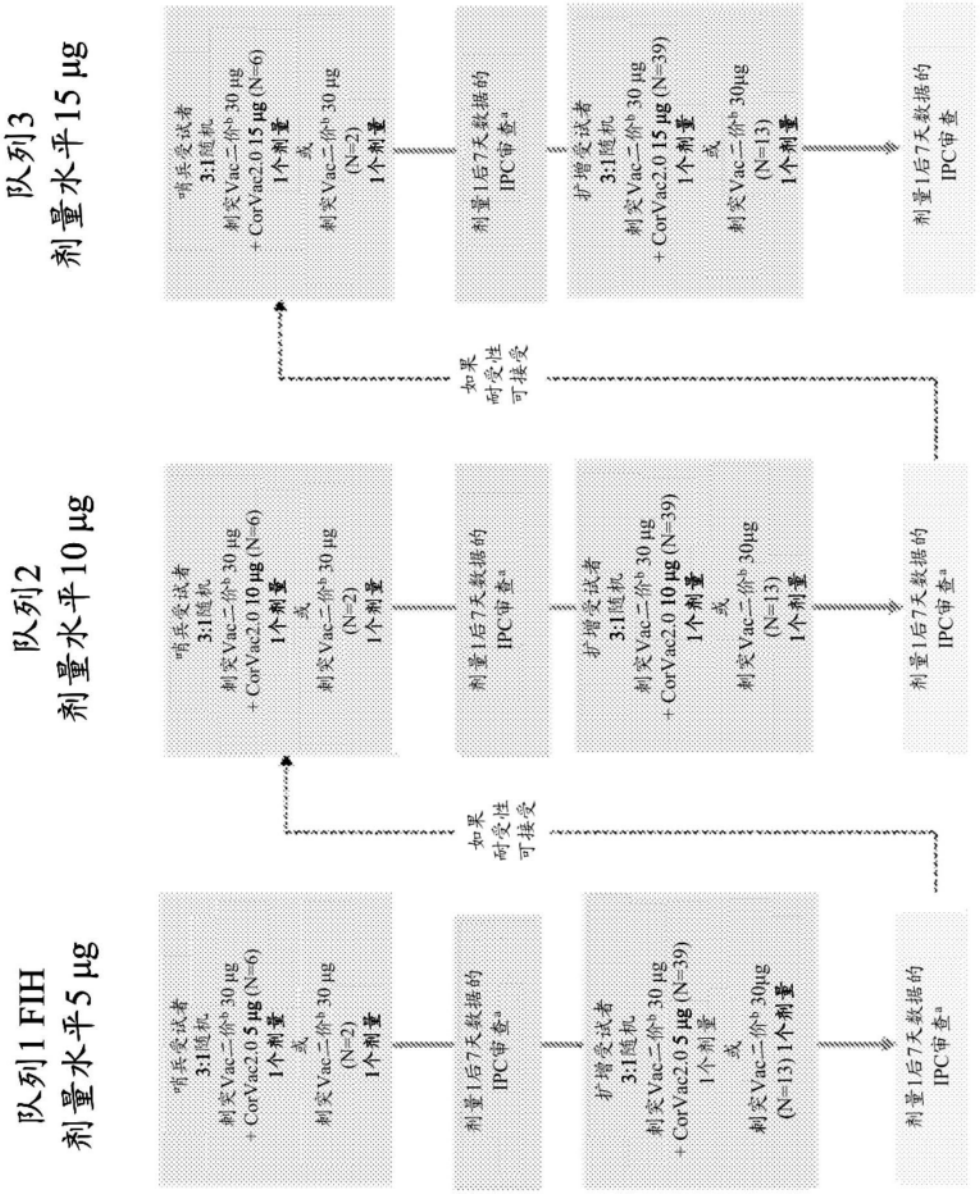

队列1 FIH
剂量水平5 μg
队列2
剂量水平10 μg
队列3
剂量水平15 μg
哨兵受试者
3:1随机
刺突Vac二价b 30 μg
+ CorVac2.0 5 μg (N=6)
1个剂量
或
刺突Vac二价b 30 μg
(N=2)
1个剂量
剂量1后7天数据的
IPC审查a
扩增受试者
3:1随机
刺突Vac二价b 30 μg
+ CorVac2.0 5 μg (N=39)
1个剂量
或
刺突Vac二价b 30μg
(N=13) 1个剂量
剂量1后7天数据的
IPC审查a
如果
耐受性
可接受
哨兵受试者
3:1随机
刺突Vac二价b 30 μg
+ CorVac2.0 10 μg (N=6)
1个剂量
或
刺突Vac二价b 30 μg
(N=2)
1个剂量
剂量1后7天数据的
IPC审查a
扩增受试者
3:1随机
刺突Vac二价b 30 μg
+ CorVac2.0 10 μg (N=39)
1个剂量
或
刺突Vac二价b 30μg
(N=13)
1个剂量
剂量1后7天数据的
IPC审查a
如果
耐受性
可接受
哨兵受试者
3:1随机
刺突Vac二价b 30 μg
+ CorVac2.0 15 μg (N=6)
1个剂量
或
刺突Vac二价b 30 μg
(N=2)
1个剂量
剂量1后7天数据的
IPC审查a
扩增受试者
3:1随机
刺突Vac二价b 30 μg
+ CorVac2.0 15 μg (N=39)
1个剂量
或
刺突Vac二价b 30μg
(N=13)
1个剂量
剂量1后7天数据的
IPC审查a

图88