



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103347892 B

(45)授权公告日 2016.11.02

(21)申请号 201280004745.4

(22)申请日 2012.01.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103347892 A

(43)申请公布日 2013.10.09

(30)优先权数据

11150323.1 2011.01.06 EP

61/475,988 2011.04.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.07.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/DK2012/050010 2012.01.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/092934 EN 2012.07.12

(73)专利权人 比奥诺尔免疫有限公司

地址 挪威希恩

(72)发明人 埃纳尔·滕内斯·朗厄

马亚·索默费尔特·格伦沃尔

比格尔·索伦森

卡罗利娜·拉维茨

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 张国梁

(51)Int. Cl.

C07K 14/005(2006.01)

C07K 14/11(2006.01)

C07K 14/16(2006.01)

C07K 14/18(2006.01)

A61K 39/12(2006.01)

(56)对比文件

EP 0328390 A2,1989.08.16,

CN 1195702 A,1998.10.14,

WO 2011000962 A2,2011.01.06,

审查员 吕健

权利要求书2页 说明书65页

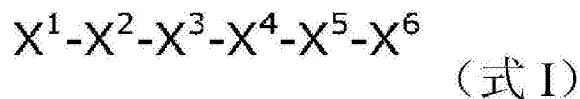
序列表112页

(54)发明名称

单体和多聚体免疫原性肽

(57)摘要

X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶(式I)本发明涉及用于在受试者中诱导针对抗原的免疫应答和用于治疗、诊断和预后包括HCV、HIV、CMV和Flu感染的感染或自身免疫病的新的肽和方法。本发明还涉及鉴定和提供用于治疗 and 诊断的肽的方法。



1. 由下述单体肽组成的二聚体肽：



其中所述肽通过GAKRRVVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA中的C¹⁰和GKGGIEEEGGRDRDRGGQDRDR中的K²连接。

2. 根据权利要求1所述的二聚体肽，其中所述单体肽的N-或C-端通过酰胺化或乙酰化修饰。

3. 根据权利要求2所述的二聚体肽，其中所述单体肽的C-端是酰胺。

4. 根据权利要求1所述的二聚体肽，其中所述单体肽通过C¹⁰处的2-氧代-乙基和K²之间的硫醚键连接。

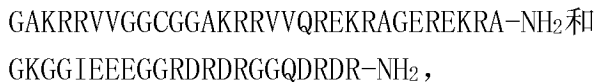
5. 根据权利要求1所述的二聚体肽，其是下式所示的二聚体肽：



其中所述单体肽通过C¹⁰处的2-氧代-乙基和K²之间的硫醚键连接。

6. 根据权利要求5所述的二聚体肽，其为三氟乙酸盐的形式。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的二聚体肽，其通过下式所示的受保护的肽单体的反应而产生：



其中GKGGIEEEGGRDRDRGGQDRDR-NH₂中的K²被溴代乙酰基取代。

8. 产生根据权利要求1所述的二聚体肽的方法，其包括下式所示的受保护的肽单体的反应：



其中GKGGIEEEGGRDRDRGGQDRDR-NH₂中的K²被溴代乙酰基取代。

9. 组合物，其包含权利要求1中定义的单体肽。

10. 组合物，其包含权利要求1中所述的二聚体肽。

11. 免疫原性组合物，其包含与药用稀释剂或赋形剂和可选免疫学佐剂组合的权利要求1中所述的二聚体肽。

12. 根据权利要求11所述的免疫原性组合物，其为疫苗组合物的形式。

13. 根据权利要求12所述的免疫原性组合物，其为可注射组合物的形式。

14. 权利要求1中所述的二聚体肽在制备用于诱导受试者中针对人免疫缺陷病毒的免疫应答的药物中的用途。

15. 权利要求5中所述的二聚体肽在制备用于诱导受试者中针对人免疫缺陷病毒的免疫应答的药物中的用途。

16. 有效量的权利要求1中所述的二聚体肽在制备用于治疗感染人免疫缺陷病毒的受试者中人免疫缺陷病毒感染的药物中的用途。

17. 有效量的权利要求1中所述的二聚体肽在制备用于减轻和/或延缓感染人免疫缺陷病毒的受试者中人免疫缺陷病毒病理作用的药物中的用途。

18. 权利要求1中所述的二聚体肽,其用于体外诊断测定。

19. 权利要求1中所述的二聚体肽,其用于评价免疫回忆应答的方法中。

20. 权利要求1中所述的二聚体肽在制备用于评价疫苗功效的组合物中的用途,其中权利要求1中所述的二聚体肽用于刺激所述疫苗处理的患者获得的外周血单核细胞样品,所述疫苗的免疫原性通过在外周血单核细胞样品中存在表位特异性CTLs或HTLs而显示。

单体和多聚体免疫原性肽

发明领域

[0001] 本发明涉及新的肽和方法,其在诸如与传染病相关的病原体感染(包括HCV、HIV、CMV和Flu感染)以及自身免疫病相关的抗原的治疗、诊断和预后中用于刺激体液免疫或B细胞免疫。本发明还涉及鉴定并提供诸如用在所述疾病的治疗和诊断中刺激体液免疫或B细胞免疫的肽的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 接种的目的是在感染之前刺激针对特定病原体的免疫应答。当个体暴露于所说病原体时,引发记忆应答,记忆应答防止感染的建立。因此,疫苗刺激适应性免疫应答,与先天免疫不同,适应性免疫应答长久存在并且具有记忆性。对于适应性免疫系统具有两种主要的方式:体液免疫,其包括发展能够结合病毒粒子的抗体和能够中和感染的某些抗体;细胞介导的免疫,其导致发展细胞毒性T细胞,其杀死在I类HLA的情形中暴露病毒表位的感染细胞,以这种方式清除感染的细胞。

[0004] 利用成功的接种计划已经消除的唯一的疾病是天花。目前的计划是继续消除脊髓灰质炎。可以通过接种消除的病毒感染的特征为由具有稳定的病毒抗原的病毒(例如,非常低的突变频率、几乎没有亚型)引起的感染,所述病毒在其他动物物种中缺少储备池(reservoir),所述病毒在感染结束后不在体内持续,并且其中接种引起长久持续的免疫。诸如脊髓灰质炎和麻疹的病毒满足这些标准,而诸如流感病毒、HCV和HIV的其蛋白序列变化的病毒不满足这些标准。正是出于这种原因,需要开发用于这些疾病的疫苗的新的替代的途径。

[0005] 丙型肝炎是由丙型肝炎病毒(HCV)感染导致的肝病。其严重性范围可以从持续几周的轻微疾病到严重的、终生的疾病。丙型肝炎通过血液传播;最常见的传播形式是通过共用针具或其他用于注射药物的器具。感染可以是“急性的”或“慢性的”。急性HCV感染是在某人暴露于丙型肝炎病毒后前6个月内发生的无症状的、短期的疾病。对于大部分人,急性感染引起慢性感染,其可导致长期的并发症,甚至死亡。

[0006] 估计全世界有一亿七千万人感染了HCV,等于全球人口的大约3%。每年还大约有3-4百万人感染;估计这些新感染的患者中有80%发展成慢性感染。

[0007] HCV是包膜正链核糖核酸(RNA)病毒,直径约50nm,属于黄病毒科(Flaviviridae)肝炎病毒属(Hepacivirus),其在感染的细胞的胞质中复制。唯一已知的HCV储蓄池是人,尽管该病毒在实验中已经传播给黑猩猩。HCV的天然靶标是肝细胞,并且可能是B淋巴细胞。到2008年,已知该病毒六种不同的基因型和超过100种的亚型。复制通过缺乏校正功能的RNA-依赖型RNA聚合酶发生,这导致非常高的突变率。在HCV基因组编码包膜蛋白的高变区中的快速突变允许该病毒逃避宿主的免疫监督。结果,大部分感染HCV的人发展成了慢性感染。

[0008] HCV的6种基因型具有不同的地理分布。该疾病在早期阶段一般是无症状的;大部分患有慢性感染的患者最终发展成并发症,诸如肝纤维化和肝硬化,并且在1-5%的病例中,发展成肝细胞癌。

[0009] HCV是世界上非甲型、非乙型肝炎的主要病因。急性HCV感染通常引起慢性肝炎和

末期肝硬化。估计多至20%的HCV慢性携带者可在大约20年的时间期间内发展成肝硬化,并且患有肝硬化的那些中有1-5%有发展肝癌的危险。

[0010] 流感持续为世界上死亡率和发病率的主要原因。世界卫生组织(WHO)估计季节性流行病每年影响3-5百万人,并且导致250,000-500,000例死亡。流感是由正粘病毒科(Orthomyxoviridae)的病毒引起的,其为负链RNA病毒。流感病毒以三种类型存在:甲、乙和丙型,其中只有甲型与流行性疾病相关。发现甲型病毒存在于人和动物中,特别是鸟类中,而且还存在其他哺乳动物如猪中。甲型病毒依据病毒表面蛋白的不同种类和组合进一步分型为多个亚型。在多个亚型中,在2009年,甲型流感(H1N1)亚型和甲型流感(H3N2)亚型在人中传播。甲和乙型流感包括在季节性疫苗中,而丙型流感仅很少发生,因此不包括在季节性疫苗中。乙型病毒是人特异性的,丙型病毒引起非常轻微的疾病。正粘病毒科的基因组是分区段的。甲和乙型流感病毒具有8个区段,而丙型具有七个区段。流行病可能是由于当两个不同的甲型病毒感染同一细胞时基因区段的重分类而引起。在人群中没有针对这种新型的重分类病毒的免疫。在二十世纪发生了三次流行:1918年的“西班牙流感”,1957年的“亚洲流感”和1968年的“香港流感”。1918年的流行病在世界范围内致使估计四千万-五千万人死亡。后续的流行病要轻得多,1957年估计有两百万例死亡,1968年有一百万例死亡。2009年6月,WHO宣布由流感病毒H1N1(猪流感)引起的流行病,在2010年8月宣布其结束。

[0011] 人乳头瘤病毒由乳头状瘤病毒科(Papillomaviridae)的一组DNA病毒构成,其感染皮肤和黏膜。来源于100种不同的已鉴定的亚型的两组是主要的临床关注病因:引起疣的那些(良性的和生殖器疣),和一组可以导致宫颈癌的12种“高危险性”亚型。后一组已经归因为发生几乎所有类型的宫颈癌的作用因素。在世界范围内,宫颈癌保持为妇女的第二大常见恶性病,并且是发展中国家中女性癌症相关的死亡的主要原因。HPV16和18已经主要与宫颈癌相关,然而,该病毒也是男人和妇女中喉癌的病因。HPV通过接触传播,并且通过擦伤(abraisions)进入皮肤。仅有早期蛋白表达的顿挫型感染(abortive infection)与癌症发生相关。

[0012] 发明目的

[0013] 本发明实施方案的目的是提供可以用作免疫原在受试者中刺激体液免疫的肽,包括多聚体肽,诸如二聚体肽。

[0014] 具体地,本发明实施方案的目的是提供包含抗原的表位的肽(包括多聚体肽,诸如二聚体肽),该抗原刺激B淋巴细胞谱系细胞(B细胞)分泌针对该抗原的抗体。

[0015] 由本发明所述的肽提供的B细胞激活可以是T细胞非依赖性的和T细胞依赖性的。因此,本发明所述的肽或其部分可以与B细胞受体相互作用,从而通过T辅助细胞依赖性或非依赖性方式激活B细胞,导致产生特异性抗体。此外,所述肽可以被抗原呈递细胞(巨噬细胞和/或树突细胞)摄取,以使该肽内的表位被正确处理并且呈递到T淋巴细胞,如T辅助细胞,其又帮助激活B细胞,从而刺激有效的免疫应答。所述肽还可以被激活的B细胞摄取,激活的B细胞也能够作用为抗原呈递细胞。肽通过B细胞受体与B细胞相互作用,然后内在化到细胞中。所述肽内的表位将被处理并且呈递到T淋巴细胞,诸如辅助细胞。

[0016] 然而,在本发明的一些重要方面中,设计本发明所述的肽使其不能有效地穿过和被抗原呈递细胞摄取。因此,在本发明的这些方面中,本发明所述的肽可以通过经由B细胞受体在细胞表面的相互作用提供B细胞激活。应该理解,为了提供持续的B细胞刺激,优选设

计本发明所述的肽包含可以被抗原呈递细胞摄取的辅助表位,从而刺激能够在受试者中维持有效的体液免疫的CD4+T辅助细胞。

[0017] 此外,本发明实施方案的目的是提供可以用作抗原的肽,提供用于在受试者中诱导针对抗原的免疫应答的免疫原性组合物和方法。

[0018] 此外,本发明实施方案的目的是提供可以用作能够作为诊断测定中的靶标的抗原的肽。

[0019] 发明概述

[0020] 本发明涉及一种肽设计,该肽设计促进针对包含在该肽设计内的抗原的体液免疫应答的有效激活。

[0021] 本发明人已经发现,肽构建体-具有特定的模式或支架设计的氨基酸序列,并且特别是该设计的多聚体肽,诸如二聚体肽-具有在受试者中响应这些肽的施用有效激发体液免疫应答的能力。

[0022] 本发明所述的肽构建体已经被设计能够附着或结合在细胞表面上。然后,所述肽构建体或其部分可以被抗原呈递细胞(诸如巨噬细胞和树突细胞)摄取并且刺激T辅助细胞,从而激发有效的和长久持续的T细胞依赖性B细胞激活。备选地,B细胞本身可以提供辅助诱导,从而激活B细胞。

[0023] 因此,本发明所述的肽可以穿过细胞并且可以用于使细胞负载免疫原性有效量的能够被巨噬细胞和树突细胞呈递的肽或该肽的片段。相应地,这些肽构建体可以引发细胞毒性T淋巴细胞免疫(CTL)应答和/或体液免疫应答。

[0024] 因此,在第一方面,本发明涉及具有下述结构的由不超过60个氨基酸组成的分离的单体肽:

[0025] $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ (式I),

[0026] 其中 X^1, X^3 和可选部分 X^5 各自独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸或其衍生物的氨基酸的线性序列; X^2, X^4 和可选部分 X^6 各自独立地定义5-17个氨基酸的线性序列,每个与特定天然抗原具有超过50%的序列同一性。

[0027] 在第二方面,本发明涉及包含两个或更多单体肽的分离的多聚体肽,每个单体肽独立地由不超过60个氨基酸组成,具有下述结构:

[0028] $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ (式I),

[0029] 其中 X^1, X^3 和可选部分 X^5 独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸或其衍生物的氨基酸的线性序列; X^2, X^4 和可选部分 X^6 各自独立地定义5-17个氨基酸的线性序列,每个与特定天然抗原具有超过50%的序列同一性,所述单体肽通过一个或多个分子间键共价连接。

[0030] 在第三方面,本发明涉及具有下述结构的由不超过60个氨基酸组成的分离的单体肽:

[0031] $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ (式I),

[0032] 其中 X^1, X^3 和可选部分 X^5 各自独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸、鸟氨酸、二氨基丙氨酸或其衍生物的氨基酸的线性序列; X^2, X^4 和可选部分 X^6 各自独立地定义5-17个氨

基酸的线性序列,每个与特定天然抗原具有超过50%的序列同一性。

[0033] 在另一个方面,本发明涉及包含两个或更多单体肽的分离的多聚体肽,每个单体肽独立地由不超过60个氨基酸组成,其具有下述结构:

[0034] $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ (式I),

[0035] 其中 X^1, X^3 和可选部分 X^5 独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸、鸟氨酸、二氨基丙酸或其衍生物的氨基酸的线性序列; X^2, X^4 和可选部分 X^6 各自独立地定义5-17个氨基酸的线性序列,每个与特定天然抗原具有50%以上的序列同一性,所述单体肽通过一个或多个分子间键共价连接。

[0036] 在另一个方面,本发明涉及包含两个以上选自本发明所述的单体肽和本发明所述的分离的多聚体肽的化合物的组合物。

[0037] 在另一个方面,本发明涉及选自本发明所述的单体肽和本发明所述的分离的多聚体肽的肽用于在受试者中诱发体液免疫应答的用途。

[0038] 在另一个方面,本发明涉及编码本发明所述的肽的分离的核酸或多核苷酸。

[0039] 在另一个方面,本发明涉及包含编码本发明所述的肽的核酸或多核苷酸的载体。

[0040] 在另一个方面,本发明涉及包含含有编码本发明所述的肽的核酸或多核苷酸的载体的宿主细胞。

[0041] 在另一个方面,本发明涉及包含与药用稀释剂或赋形剂和可选免疫学佐剂组合的下述各项的免疫原性组合物:至少一种本发明所述的单体肽、分离的多聚体肽、本发明所述的肽组合物、核酸或多核苷酸、或载体。在一些实施方案中,所述免疫原性组合物采用疫苗组合物的形式。

[0042] 在另一个方面,本发明涉及用于在受试者中诱导针对抗原的免疫应答的方法,所述方法包括施用至少一种本发明的单体肽、分离的多聚体肽、肽组合物、核酸或多核苷酸、或载体、或组合物。

[0043] 在另一个方面,本发明涉及用于减轻和/或延缓疾病抗原(如传染原)在感染所述传染原或患有由所述抗原引起的所述疾病的受试者中的病理作用的方法,所述方法包括施用有效量的至少一种本发明所述的单体肽、分离的多聚体肽、肽组合物、核酸或多核苷酸、或载体、或组合物。

[0044] 在另一个方面,本发明涉及本发明所述的肽用作药物,或用于治疗疾病抗原(如传染原)在感染所述传染原或患有由所述抗原引起的所述疾病的受试者中的病理作用。

[0045] 在另一个方面,本发明涉及本发明所述的肽用于诊断测定。在另一个方面,本发明涉及本发明所述的肽用于体外测定。

[0046] 发明详述

[0047] 定义

[0048] 除非另外说明,当在本公开内容中使用术语诸如“一种(one)”、“一个(a)”或“一个(an)”时,它们是指“至少一个”,或者“一个或多个”。另外,术语“包含(comprising)”意指指“包括(including)”并且因此除明确说明的那些外还允许出现其他组分、特征、条件或步骤。

[0049] 当用于本文时,“多聚体肽”或“寡聚体肽”是指两个或更多不同的或相同的线性肽

序列或亚基的装配体,优选互相连接或通过接头的一个或多个化学键装配。优选地,所述肽序列通过一个或多个诸如一个共价键(诸如在两个Cys残基之间的分子间二硫键(S-S),N-ε-甲基化Lys侧链与Asp或Glu残基的侧链之间的甲基化肽键,脲键或硫醚键)互相连接。该术语包括适当通过两个线性肽序列的化学连接而形成的二聚体的肽(或二聚体)。术语“多聚体肽”还包括2,3,4,5,6,7,8,9或10个不同的或相同的肽序列的装配体。在一些实施方案中,所述多聚体肽是二聚体肽。

[0050] 当用于本文时,“接头”是指任何适于将两个或更多不同的或相同的线性肽序列或亚基装配成多聚体肽的化合物。该术语包括任何在肽化学中发现有用的接头。由于多聚体肽可以以线性方式通过标准肽键装配或连接,术语接头还包括“肽间隔区”,其也称为“间隔区”。

[0051] 在一些实施方案中,接头不是肽序列。在一些实施方案中,接头不是分支的肽序列。

[0052] 在一些实施方案中,接头本身不包含来源于天然抗原或与天然抗原相同的肽序列。

[0053] 在一些实施方案中,接头具有小于10kDa的分子量,诸如小于9kDa,诸如小于8kDa,诸如小于7kDa,诸如小于6kDa,诸如小于5kDa,诸如小于4kDa,诸如小于3kDa,诸如小于2kDa,诸如小于1.5kDa,诸如小于1kDa,诸如小于0.5kDa,诸如小于0.2kDa。在一些实施方案中,其中所述多聚体肽是二聚体肽,所述接头不是由第一个肽中的一个末端半胱氨酸到第二个肽中的第二末端半胱氨酸连接两个肽序列。

[0054] 在一些实施方案中,所述接头不通过任意一个肽中的末端半胱氨酸连接两个或更多的肽序列。

[0055] 在一些实施方案中,所述接头不从半胱氨酸残基连接。

[0056] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,在同一肽中的 X^1 , X^3 和可选部分 X^5 序列不相同。

[0057] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,在同一肽中的 X^2 , X^4 和可选部分 X^6 序列不相同。

[0058] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽中,在一个肽中的 X^1 , X^3 和可选部分 X^5 与任意其他肽中的 X^1 , X^3 和可选部分 X^5 序列不相同。

[0059] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽中,在一个肽中的 X^2 , X^4 和可选部分 X^6 与任意其他肽中的 X^2 , X^4 和可选部分 X^6 序列不相同。

[0060] “HIV”通常指示人免疫缺陷病毒I。

[0061] “HIV疾病”由若个阶段组成,包括本身通常表现为流感样感染的急性HIV感染,以及具有若个非特征症状的早期和中期阶段症状疾病,所述非特征症状诸如皮疹、疲劳、盗汗、轻微体重减轻、口腔溃疡、和由真菌引起的皮肤和指甲感染。大多数HIV感染者在发展成更严重的疾病前将经历诸如这些的轻微的症状。通常认为,最早的轻微症状需要五至七年来显现。随着HIV疾病的进展,一些个体会变得非常不健康,即使他们还未被诊断出患有AIDS(见下),HIV疾病的晚期。典型的问题包括慢性口腔或阴道腐烂(vaginal thrush)(真菌引起的疹或斑),嘴上的复发性疱疹(herpes blisters)(感冒疮(cold sores))或生殖器上的复发性疱疹,持续的发烧,持久的腹泻,以及显著的体重减轻。“AIDS”是晚期HIV疾

病,并且是一种这样的病症,其逐渐地减弱免疫系统的有效性并且使个体易遭受机会性感染和肿瘤。

[0062] 术语“细胞穿透肽”用在本文中是指具有似乎是能量非依赖性地穿过质膜易位至真核细胞和/或原核细胞的细胞质和/或核隔室(诸如细胞质、核、溶酶体、内质网、高尔基体、线粒体和/或叶绿体)中的能力的肽。“细胞穿透肽”的这种穿过质膜易位的能力可以是非侵入性的、能量非依赖性的、不饱和性的、和/或受体非依赖性的。在一个实施方案中,术语“细胞穿透肽”是指这样一种肽,其被证明如通过实施例提供的测定检测的那样穿过质膜易位。术语“非细胞穿透肽”用在本文中是指这样的肽,所述肽不是细胞穿透肽。

[0063] 如在本文中所用,术语“来源于抗原”在指肽源自的来源(诸如病毒等)时,意欲是指已经从该来源获得(例如,分离、纯化等)的肽。通常肽已经从原始来源被改变或修饰。优选地,肽可以被遗传改造和/或化学合成以与所述来源的天然肽基本相同。该术语包括已知的天然肽序列的变体的应用,诸如这样的肽序列,其中天然肽序列的1,2,3,4,5,6或7个氨基酸已被任意其他的氨基酸置换,诸如保守置换。备选地,1,2,3,4,5,6或7个氨基酸已被去除或添加到天然肽序列上。因此,在一些实施方案中,本发明所述的肽包含序列 X^2 和/或 X^4 ,和/或 X^6 ,其定义为来源于抗原的5-17个氨基酸的序列,其中抗原的肽序列相对于所述抗原包含1,2,3,4,5,6或7个置换、添加或缺失,诸如在 X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 氨基酸序列的N-或C-端添加精氨酸。用于本发明所述的氨基酸序列的氨基酸可以是L-和/或D-形式。应该理解,L-和D-形式可以用于同一肽序列中的不同氨基酸。在一些实施方案中,肽序列内的氨基酸是L-形式,诸如天然氨基酸。应该理解,任意已知的抗原可以用在本发明所述的构建体中。

[0064] 在一些具体的实施方案中,本发明所述的氨基酸序列的N端的前1、2或3个氨基酸是D-形式的。认为通过在这些细胞穿透肽的N端具有D-形式的氨基酸在某种程度上延迟了所述肽的N-端修剪以及由此引起的降解。备选地,在一些实施方案中,在本发明所述的氨基酸序列的N端的前1、2或3个氨基酸是 β 或 γ 形式的氨基酸。 β 氨基酸的氨基连接在 β 碳上而不是如20种标准的天然氨基酸那样连接在 α 碳上。在表示氨基酸残基的字母后的大写字母D下标在本文中表示指定为D形式的氨基酸,诸如 W_D 表示D形式的色氨酸。在表示氨基酸残基的字母后的大写字母L下标在本文中表示指定为L形式的氨基酸,诸如 W_L 表示L形式的色氨酸。

[0065] 备选地,本发明所述的氨基酸序列的N端的前1、2或3个氨基酸可以通过结合氟而被修饰,或者备选地,使用环形氨基酸或其他适当的非天然氨基酸。

[0066] 应该理解,对于多聚体肽,一个或多个肽链,诸如所有的肽链,可以在氨基酸序列的N端具有修饰的氨基酸。连接两个或更多的肽链的接头可以位于肽链内的任意位置,特别是当肽链中的一个或多个在氨基酸序列的N端具有修饰的氨基酸时。接头还可以起作用保护肽被降解,所述肽通常从N端降解。因此,如果一个或两个肽链被保护免于降解,接头的位置可以更自由。

[0067] 肽的“变体”或“类似物”是指具有与参比肽(典型地天然的或“亲本”多肽)基本相同的氨基酸序列的肽。肽变体在天然氨基酸序列内的特定位置可以具有一个或多个氨基酸置换、缺失和/或插入。

[0068] “保守”氨基酸置换是其中氨基酸残基被带有具有相似理化性质的侧链的氨基酸残基置换的那些置换。具有相似侧链的氨基酸残基家族在本领域中是已知的,并且包括带有碱性侧链的氨基酸(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸),带有酸性侧链的氨基酸(例如,天冬

氨酸、谷氨酸), 带有不带电荷的极性侧链的氨基酸(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、色氨酸), 带有非极性侧链的氨基酸(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), 带有 β 分支侧链的氨基酸(例如, 苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和带有芳香族侧链的氨基酸(例如, 酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。保守氨基酸置换的特定形式包括用不在由遗传密码编码的正常的20个氨基酸中的氨基酸置换的那些。因为本发明优选的实施方案需要使用合成肽, 所以在本文公开的肽中设置这种“非天然存在的”氨基酸残基是没有问题的, 并且因此可将氨基酸残基侧链中的天然饱和碳链交换为更短或更长的饱和碳链——例如, 赖氨酸可以用具有侧链 $-(CH_2)_nNH_3$ 的氨基酸置换, 其中 n 不是4, 而精氨酸可以用具有侧链 $-(CH_2)_nNHC(=NH_2)NH_2$ 的氨基酸置换, 其中 n 不是3, 等等。相似地, 酸性氨基酸天冬氨酸和谷氨酸可以用具有侧链 $-(CH_2)_nCOOH$ 的氨基酸残基置换, 其中 $n > 2$ 。

[0069] 在两个氨基酸序列的情形中, 术语“基本相同”是指当被最优化比对时, 诸如通过程序GAP或BESTFIT使用默认缺口权重(gap weight)比对时, 所述序列共有至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或至少约99%的序列同一性。在一些实施方案中, 当测量两个不同肽序列之间的序列同一性时, 允许一个或两个氨基酸的缺口, 此时这两个肽序列进行比对, 而对序列同一性的值没有任何影响。在一些实施方案中, 不相同的残基位置差别仅在于保守氨基酸置换。典型地使用序列分析软件测定序列同一性。蛋白质分析软件使用分配给不同置换、缺失和其他修饰(包括保守氨基酸置换)的相似性测量来匹配相似的序列。例如, 公共可用的GCG软件包含诸如“Gap”和“BestFit”的程序, 可以以默认参数使用所述软件来确定紧密相关的多肽(诸如来自不同生物物种的同源多肽)之间或野生型蛋白质与其突变蛋白质之间的序列同源性或序列同一性。例如, 参见GCG版本6.1。也可以使用FASTA或ClustalW, 使用默认或推荐参数比较多肽序列。GCG版本6.1.中的程序, FASTA(例如, FASTA2和FASTA3)给出查询和检索序列之间的最佳重叠区域的比对和百分比序列同一性(Pearson, Methods Enzymol.(酶学方法)1990;183:63-98;Pearson, Methods Mol.Biol.(分子生物学方法)2000;132:185-219)。当将序列与包含大量来自不同生物体的序列的数据库比较时, 另一种优选的算法是使用默认参数的计算机程序BLAST, 尤其是blastp。例如, 参见Altschul等, J.Mol.Biol.(分子生物学杂志)1990;215:403-410;Altschul等, Nucleic Acids Res.(核酸研究)1997;25:3389-402(1997);所述文献各自通过引用结合于本文。在两个基本相同的氨基酸序列中, “相对应的”氨基酸位置是通过本文中提及的蛋白质分析软件中的任一个(典型地使用默认参数)对准的那些。

[0070] “分离的”分子是这样的分子, 所述分子在其中它被发现的组合物中相对于它所属的分子种类是占优势的种类(即, 它在组合物中组成所述类型分子的至少约50%, 并且在组合物中典型地将组成所述种类分子(例如肽)的至少约70%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或更多)。一般, 特定肽序列的组合物在所述组合物中所有存在的肽种类背景下, 或至少在被提议的用途的背景下相对基本上有活性的肽种类, 将显示98%-99%的肽同质性。

[0071] 术语“线性序列”用在本文中是指以标准的N-至C-端方向通过标准肽键连接的特定的氨基酸序列。所述肽可以仅包含肽键。然而, 在一些实施方案中, 肽序列的第二部分可以结合在氨基酸序列的第一部分中末端氨基酸的侧链上或从在氨基酸序列的第一部分中

末端氨基酸的侧链继续。此外,该术语不排除序列内的氨基酸,诸如在 X^1, X^2, X^3, X^4 和/或 X^5 内的氨基酸,可以诸如通过侧链与在肽序列内的远端位置(诸如在 X^1, X^2, X^3, X^4 和/或 X^5 内的远端位置)的另一个氨基酸连接。

[0072] 在本发明的情形中,除非与上下文矛盾,“治疗(“treatment”或“treating”)”是指预防、缓和、处理、治愈或减轻疾病或病症的一种或多种症状或临床相关的表现。例如,对其中未鉴定出疾病或病症的症状或临床相关表现的患者的“治疗”是预防的或预防性的疗法,而对其中鉴定出疾病或病症的症状或临床相关表现的患者的“治疗”通常不构成预防的或预防性的疗法。

[0073] 术语“抗原”指示这样的物质,其被免疫系统的特异性识别成分(抗体、T细胞)识别。

[0074] 在本文的情形中,术语“免疫原”意欲指示这样的物质,所述物质能够诱导个体中的适应性免疫应答,其中所述适应性免疫应答靶向所述免疫原。涉及本发明,免疫原将诱导体液免疫应答和/或细胞介导的免疫应答。换言之,免疫原是能够诱导免疫的抗原。

[0075] 术语“表位”、“抗原决定簇”和“抗原位点”在本文中被可互换地使用并且指示抗原或免疫原中这样的区域,所述区域被抗体识别(在抗体结合表位的情况中,也称为“B细胞表位”)或者当表位复合到MHC分子时被T细胞受体识别(在T细胞受体结合表位的情况中,即“T细胞表位”)。

[0076] “B细胞抗原”意指任意这样的抗原,其天然被B细胞识别或可以被改造而被B细胞识别,并且其在B细胞中引发免疫应答(例如,由B细胞上的B细胞受体特异性识别的抗原的情形中)。

[0077] 术语“免疫原性有效量”具有其在本领域中的通常含义,即能够诱导免疫应答的免疫原的量,所述免疫应答显著地攻击与所述免疫原享有免疫学特性的病原体。

[0078] 术语“疫苗”用于这样的组合物,其包含免疫原并且能够诱导能够减小发展病理学病况的风险的免疫应答,或者能够诱导可以帮助治愈病理学病况(或至少减轻病理学病况的症状)的治疗有效的免疫应答。

[0079] 术语“药用”具有其在本领域中的通常含义,即它用于这样的物质,当治疗所讨论的疾病时,其可以作为人用药物的一部分被接受,并且因此该术语有效地排除了使用将恶化而不是改善受治疗的受试者病况的高毒性物质。

[0080] “T辅助淋巴细胞表位”(T_H表位)、“T辅助表位”或“辅助表位”是这样的肽,其结合II类MHC分子并且可以在与II类MHC分子结合的抗原呈递细胞(APC)的表面上呈递。“免疫学载体”通常是这样的物质,其包含一个或许多个T_H表位,并且通过保证T辅助淋巴细胞被活化并且增殖来增加针对与其偶联的抗原的免疫应答。已知的免疫学载体的实例是破伤风和白喉类毒素以及匙孔蠕血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)。

[0081] 在本发明所述的支架设计中, X^2, X^4 和 X^6 定义来源于抗原的5-17个氨基酸的序列。来源于抗原的这一氨基酸序列在本文中可以称为表位。

[0082] 本发明所述的肽可以是包含HTL表位的诱导辅助T淋巴细胞(HTL)的肽。“诱导HTL的肽”是能够诱导HTL应答的II类HLA结合肽。此外,在其他实施方案中,除了是诱导HTL的肽或者作为诱导HTL的肽的备选方案,本发明所述的肽可以是包含CTL表位的诱导CTL的肽。“诱导CTL的肽”是能够诱导CTL应答的I类HLA结合肽。

[0083] 在其他备选实施方案中,在 X^1 , X^3 和 X^5 定义的序列中使用色氨酸或色氨酸衍生物。可以使用任何适当的色氨酸衍生物。当用于本文时,“色氨酸衍生物”意指非天然修饰的色氨酸残基,包括在US7,232,803中公开的那些,诸如三叔丁基色氨酸,二叔丁基色氨酸,7-苯甲氧基色氨酸,高色氨酸,5'-氨基乙基色氨酸(获自RSP Amino Acids Analogues Inc, Boston, Mass., USA的侧链Boc和N- α FMOC衍生物),N-乙酰基高色氨酸(Toronto Research),7-苯甲氧基色氨酸(Toronto Research),高色氨酸(Toronto Research),和已经在吡啶环的1-,2-,5-和/或7-位置优选1-或2-位置被取代的色氨酸残基,例如5' 羟基色氨酸。

[0084] 术语“氨基酸衍生物”,有时用在表示特定氨基酸的“其衍生物”的情形中,意指这样的氨基酸化合物,其中与所述氨基酸化合物作为其的衍生物的氨基酸相比,一个或多个化学基团被修饰/添加或去除,同时仍然具有胺基和羧基,以及氨基酸的侧链,并且仍然能够形成肽键。在一些实施方案中,氨基酸衍生物是仅在氨基酸侧链修饰的标准氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸衍生物是非天然氨基酸,如Dpr。在一些实施方案中,氨基酸是修饰的部分,其结合在化学合成的肽或多肽中,并且包含可激活的基团,所述可激活的基团在激活后可与另一个肽连接,诸如Dpr(Ser),Lys(Ser),或鸟氨酸(Ser)。

[0085] 术语“抗体应答”是指结合目的抗原的抗体(例如,IgM,IgA,IgG)的产生,该应答例如通过抗原ELISA测定血清而测量。

[0086] 术语“佐剂”用在本文中是指当与抗原一起或同时递送时非特异性增强针对所述抗原的免疫应答的任意化合物。示例性的佐剂包括但不限于,水包油和油包水佐剂,基于铝的佐剂(例如,AlOH,AlPO₄等)和Montanide ISA720。

[0087] 术语“患者”和“受试者”是指可以使用本发明的方法治疗的任意的人或动物。

[0088] 当用于本文时,术语“免疫应答”是指生物体的免疫系统响应抗原的反应性。在脊椎动物中,这可包括抗体产生、细胞介导的免疫的诱导和/或补体激活(例如,与脊椎动物免疫系统防止和消退微生物感染相关的现象)。在优选的实施方案中,术语免疫应答包括但不限于,“淋巴细胞增殖性应答”、“细胞因子应答”和“抗体应答”中的一种或多种。

[0089] 涉及肽序列的术语“净电荷”用在本文中是指肽序列的总电荷,表示为该肽序列中每个个体氨基酸的电荷总和,其中每个碱性氨基酸给定为+1的电荷,每个酸性氨基酸给定为-1的电荷,每个中性氨基酸给定为0的电荷。因此,净电荷将取决于带电荷的氨基酸的数目和性质。

[0090] 术语“碱性氨基酸”用在本文中是指按照Kice & Marvell“Modern Principles of organic Chemistry(现代有机化学原理)”(Macmillan,1974)或Matthews和van Holde“Biochemistry(生物化学)”Cummings Publishing Company(Cummings出版公司),1996检测具有高于6.3(如高于7.4)的等电点的任意氨基酸,包括天然氨基酸和非天然氨基酸。这一定义内包含精氨酸、赖氨酸、高精氨酸(Har)和组氨酸以及它们的衍生物。适当的非天然碱性氨基酸例如在US6,858,396中所述。适当的带正电荷的氨基酸包括可获自Bachem AG的非天然 α 氨基酸,并且包括 α -氨基-甘氨酸, α , γ -二氨基丁酸,鸟氨酸, α , β -二氨基丙酸, α -二氟甲基-鸟氨酸,4-氨基-哌啶-4-羧酸,2,6-二氨基-4-己炔酸, β -(1-哌嗪基)-丙氨酸,4,5-脱氢-赖氨酸, δ -羟基-赖氨酸, ω -羟基-正精氨酸,高精氨酸, ω -氨基-精氨酸, ω -甲基-精氨酸, α -甲基-组氨酸,2,5-二碘-组氨酸,1-甲基-组氨酸,3-甲基-组氨酸, β -(2-吡啶基)-丙氨酸, β -(3-吡啶基)-丙氨酸, β -(2-喹啉基)-丙氨酸,3-氨基-酪氨酸,4-氨基-苯丙

氨酸,和菠菜素。

[0091] 术语“中性氨基酸”用在本文中是指按照Kice & Marvell“Modern Principles of organic Chemistry(现代有机化学原理)”(Macmillan,1974)测量具有4.8-6.3的等电点的氨基酸。术语“酸性氨基酸”用在本文中是指按照Kice & Marvell“Modern Principles of organic Chemistry(现代有机化学原理)”(Macmillan,1974)测量具有低于4.8的等电点的氨基酸。

[0092] 抗原

[0093] 用在本发明所述的肽构建体中的特定天然抗原可以是来源于任意B细胞抗原的蛋白或肽序列,诸如来自任意疾病抗原,诸如传染原。按照本发明使用的适当的抗原包括来源于细菌、分枝杆菌、病毒、寄生虫如原生动物、真菌的抗原,癌症抗原,诸如癌基因,朊病毒,特异性疾病抗原,上瘾或滥用的物质或毒素或自身免疫病(诸如类风湿性关节炎,胰岛素依赖性糖尿病,多发性硬化等)抗原。

[0094] 当用于本发明时,“疾病抗原”是指证实或怀疑参与特定疾病的任意抗原。

[0095] 在一些实施方案中,抗原是滥用或上瘾的物质或其部分,包括,但不限于,尼古丁,麻醉药,镇咳药,安定药和镇静剂。在一些实施方案中,抗原是毒素,诸如来自化学武器或天然来源的毒素,或污染物。

[0096] 可以为其提供抗原的细菌的实例包括,但不限于,结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*),分枝杆菌(*Mycobacterium*),霉浆菌(*mycoplasma*),奈瑟球菌属(*neisseria*)和军团菌属(*legionella*)。寄生虫的实例包括,但不限于,立克次氏体(*rickettsia*)和衣原体(*chlamydia*)。

[0097] 传染病抗原的实例为TbH9(也称为Mtb39A),其为一种结核病抗原。其他结核病抗原包括,但不限于,DPV(也称为Mtb8.4),381,Mtb41,Mtb40,Mtb32A,MA 9.9A,Mtb9.8,Mtb16,Mtb72f,Mtb59f,Mtb88f,Mtb71f,Mtb46f 和Mtb31f("f'表示其是两种以上蛋白的融合体)。

[0098] 癌症抗原的实例可以是肿瘤相关的抗原,诸如HER2,HER3或HER4受体或美国公布号20080171040或美国公布号20080305044中公开的一种或多种肿瘤相关的抗原或细胞表面受体,并且这些公布通过引用完全结合在本文中。

[0099] 本发明可以使用的其他适当的癌症抗原包括CD蛋白,诸如CD2,CD3,CD4,CD5,CD6,CD8,CD11,CD14,CD18,CD19,CD20,CD21,CD22,CD25,CD26,CD27,CD28,CD30,CD33,CD36,CD37,CD38,CD40,CD44,CD52,CD55,CD56,CD70,CD79,CD80,CD81,CD103,CD105,CD134,CD137,CD138,和CD152;ErbB受体家族成员如EGF受体,HER2,HER3或HER4受体;细胞粘附分子诸如LFA-I,Mac1,pi50.95,VLA-4,ICAM-I,VCAM,EpCAM, α 4/ β 7整联蛋白,和 α v/ β 3整联蛋白(包括其 α 或 β 亚基)(例如,抗-CD11a,抗-CD18或抗-CD11b抗体);生长因子如VEGF;组织因子(TF);TGF- β ; α 干扰素(α -IFN);白介素,诸如IL-8;IgE;血型抗原Apo2,死亡受体;f1k2/f1t3受体;肥胖(OB)受体;mp1受体;CTLA-4;蛋白质C等。在一些实施方案中,抗原选自IGF-IR,CanAg,EphA2,MUC1,MUC16,VEGF,TF,CD19,CD20,CD22,CD27,CD33,CD37,CD38,CD40,CD44,CD56,CD138,CA6,Her2/neu,EpCAM,CRIPTO(在大部分人乳腺癌细胞中以升高的水平产生的蛋白),darpins, α v/ β 3整联蛋白, α v/ β 5整联蛋白, α y/ β 整联蛋白,TGF- β ,CD11a,CD18,Apo2和C242。在一些实施方案中,抗原选自CD蛋白,如CD3,CD4,CD8,CD19,CD20,CD27,CD34,

CD37, CD38, CD46, CD56, CD70和CD138; ErbB受体家族成员, 诸如EGF受体, HER2, HER3或HER4受体; 细胞粘附分子, 诸如LFA-I, Mac1, p150.95, VLA-4, ICAM-I, VCAM, EpCAM, α 4/ β 7整联蛋白, 和 α v/ β 3整联蛋白(包括其 α 或 β 亚基)(例如, 抗-CD11a, 抗-CD18或抗-CD11b抗体); 生长因子如VEGF; 组织因子(TF); TGF- β ; α 干扰素(α -IFN); 白介素, 诸如IL-8; IgE; 血型抗原Apo2, 死亡受体; f1k2/f1t3受体; 肥胖(OB)受体; mp1受体; CTLA-4; 蛋白质C等。本文最优选的靶标是IGF-IR, CanAg, EGF-R, EGF-RvIII, EphA2, MUC1, MUC16, VEGF, TF, CD19, CD20, CD22, CD27, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD56, CD70, CD138, CA6, Her2/neu, CRIPTO(在大部分人乳腺癌细胞中以升高的水平产生的蛋白), α v/ β 3整联蛋白, α v/ β 5整联蛋白, TGF n- β , CD11a, CD18, Apo2, EpCAM和C242。在一些实施方案中, 抗原选自细胞癌基因, 诸如ras或myc。

[0100] 用于本发明的病毒抗原的实例包括, 但不限于, 例如, HIV, HCV, CMV, HPV, Flu, 腺病毒, 反转录病毒, 小RNA病毒等。反转录病毒抗原的非限制性的实例诸如来自人免疫缺陷病毒(HIV)抗原的反转录病毒抗原, 诸如gag, pol和env基因的基因产物, Nef蛋白, 反转录酶, 和其他HIV成分; 肝炎病毒抗原, 诸如乙型肝炎病毒的S, M和L蛋白, 乙型肝炎病毒的pre-S抗原, 和其他肝炎, 例如甲型、乙型和丙型肝炎, 病毒成分如丙型肝炎病毒RNA; 流感病毒抗原, 如血凝素和神经氨酸酶和其他流感病毒成分; 麻疹病毒抗原, 诸如麻疹病毒融合蛋白和其他麻疹病毒成分; 风疹病毒抗原, 如蛋白E1和E2和其他风疹病毒成分; 轮状病毒抗原诸如VP7sc和其他轮状病毒成分; 巨细胞病毒抗原, 诸如包膜糖蛋白B和其他巨细胞病毒抗原成分; 呼吸道合胞病毒抗原, 诸如RSV融合蛋白, M2蛋白和其他呼吸道合胞病毒抗原成分; 单纯疱疹病毒抗原, 诸如即时早期蛋白, 糖蛋白D和其他单纯疱疹病毒抗原成分; 水痘带状疱疹病毒抗原诸如gp1, gp11和其他水痘带状疱疹病毒抗原成分; 日本脑炎病毒抗原, 诸如蛋白E, M-E, M-E-NS1, NS1, NS1-NS2A, 80%E, 和其他日本脑炎病毒抗原成分; 狂犬病病毒抗原, 诸如狂犬病糖蛋白, 狂犬病核蛋白和其他狂犬病病毒抗原成分。对于病毒抗原的另外的实例参见Fundamental Virology(基础病毒学), 第二版, Fields, B.N. 和Knipe, D.M. 编(Raven Press, New York, 1991)。

[0101] 结合在本发明所述的支架设计中的表位可以来源于病毒科的病毒, 诸如腺病毒, 反转录病毒, 小RNA病毒, 疱疹病毒, 轮状病毒(呼肠病毒科(reoviridae)), 汉坦病毒(布尼亚病毒科(Bunyaviridae)), 冠状病毒, 披膜病毒, 黄病毒, 棒状病毒, 副黏病毒, 正黏病毒, 布尼亚病毒, 沙粒病毒, 呼肠病毒, 乳头瘤病毒, 细小病毒, 痘病毒, 嗜肝DNA病毒, 或海绵样病毒(spongiform virus)。在某些具体的非限制性实例中, 病毒抗原是获自HIV, CMV, 甲型、乙型和丙型肝炎病毒, 流感病毒, 麻疹病毒, 脊髓灰质炎病毒, 天花病毒, 风疹病毒; 呼吸道合胞病毒, 单纯疱疹病毒, 水痘带状疱疹病毒, 埃巴病毒, 日本脑炎病毒, 狂犬病病毒, Flu和/或感冒病毒中至少一种的肽。

[0102] HCV:

[0103] 本发明所述的肽可以包含已知抗原。对于来源于HCV的抗原, 这些抗原可以来源于丙型肝炎病毒(HCV)的核心蛋白, E1, E2, P7, NS2, NS3, NS4(NS4A与NS4B)和NS5(NS5A与NS5B)蛋白。表位是在免疫的宿主中激发I类和/或II类HLA限制性T淋巴细胞应答的那些表位。更具体地, 本发明的I类HLA限制性肽可以结合下述I类HLA组中的至少一种HLA分子: HLA-A*01, HLA-A*02, HLA-A*03, HLA-A*11, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-B*08, HLA-B*35, HLA-B*40, HLA-B*44, HLA-Cw3, HLA-Cw4, HLA-Cw6或HLA-Cw7。本发明的II类HLA限制性肽结合下述II类

HLA组中的至少一种HLA分子:HLA-DRB1,-DRB2,-DRB3,-DRB4,-DRB5,-DRB6,-DRB7,-DRB8或-DRB9。

[0104] 例如,按照本发明可以用作表位的结合MHC的HCV肽公开在W002/34770(Imperial College Innovations Ltd),W001/21189和W002/20035(Epimmune),W004/024182(InterCell),W095/25122(The Scripps Research Institute),W095/27733(美国政府,Department of Health and Human Services),EP0935662(Chiron),W002/26785(Immusystems GmbH),W095/12677(Innogenetics N.V),W097/34621(Cytel Corp),和EP1652858(Innogenetics N.V.)中。

[0105] 在其他实施方案中,本发明所述的支架设计包括PADRE肽,诸如W095/07707(Epimmune)(其内容通过引用包含在本文中)中公开的称为PADRE的通用的T细胞表位。“PanDR结合肽或PADRE肽”是结合多于一种II类HLADR分子的分子家族的一员。PADRE结合大部分的HLA-DR分子,并且在体外和体内刺激人辅助T淋巴细胞(HTL)应答。备选地,可以使用来自通用疫苗如破伤风类毒素的T辅助表位。

[0106] 在另一个实施方案中,在组合物或多表位肽中的肽特征在于其来源于HCV蛋白,并且更具体的来源于选自由下列各项组成的组的下述HCV区域中的至少一种:核心蛋白,E1,E2/NS1,NS2,NS3,NS4A,NS4B,NS5A和 NS5B。甚至更优选的是,肽特征在于其存在于基因型1a,1b和/或3a的HCV共有序列中。

[0107] 按照本发明可以使用的其他I类和II类HLA结合肽可以通过如W003/105058所述的方法-Algorithmics、通过Epimmune在W001/21189中所述的方法和/或通过三个公共数据库预测服务商(分别为Syfpeithi,BIMAS和nHLAPred)鉴定。每种肽可以与作为多个重复的相同肽或与任意其他的肽或表位组合用在本发明的支架设计中,这也是本发明的一个方面。

[0108] CMV:

[0109] 要结合在本发明所述的支架设计中的表位可以来源于巨细胞病毒(CMV),包括CMV糖蛋白gB和gH。

[0110] Flu:

[0111] 要结合到本发明所述的支架设计中的表位可以来源于每个亚型(诸如H1N1,H2N2或H3N2)的流感血凝素(HA)或流感神经氨酸酶(NA)、核蛋白(NP),M1,M2,NS1,NEP,PA,PB1,PB1-F2,PB2的片段或部分。

[0112] 合适的表位可以来源于一种亚型或多种亚型(包括H1,H2,H3,H4,H5,H6,H7,H8,H9,H10,H11,H12,H13,H14,H15或H16)的HA蛋白,或其片段或部分。包含所述HA蛋白的亚型的实例包括A/New Caledonia/20/99(H1N1),A/Indonesia/5/2006(H5N1),A/chicken/New York/1995,A/herring gull/DE/677/88(H2N8),A/Texas/32/2003,A/mallard/MN/33/00,A/duck/Shanghai/1/2000,A/northern pintail/TX/828189/02,A/Turkey/Ontario/6118/68(H8N4),A/shoveler/Iran/G54/03,A/chicken/Germany/N/1949(H10N7),A/duck/England/56(H11N6),A/duck/Alberta/60/76(H12N5),A/Gull/Maryland/704/77(H13N6),A/Mallard/Gurjev/263/82,A/duck/Australia/341/83(H15N8),A/black-headed gull/Sweden/5/99(H16N3),B/Lee/40,C/Johannesburg/66,A/PuertoRico/8/34(H1N1),A/Brisbane/59/2007(H1N1),A/Solomon Islands3/2006(H1N1),A/Brisbane 10/2007(H3N2),A/Wisconsin/67/2005(H3N2),B/Malaysia/2506/2004,B/Florida/4/2006,A/

Singapore/1/57(H2N2),A/Anhui/1/2005(H5N1),A/Vietnam/1194/2004(H5N1),A/Teal/HongKong/W312/97(H6N1),A/Equine/Prague/56(H7N7),A/HongKong/1073/99(H9N2))。

[0113] 在本发明的一些实施方案中,HA蛋白可以为H1,H2,H3,H5,H6,H7或H9亚型。在另一些实施方案中,H1蛋白可以来自A/New Caledonia/20/99(H1N1),A/PuertoRico/8/34(H1N1),A/Brisbane/59/2007(H1N1)或A/Solomon Islands3/2006(H1N1)毒株。H3蛋白也可以来自A/Brisbane10/2007(H3N2)或A/Wisconsin/67/2005(H3N2)毒株。在另一些实施方案中,H2蛋白可以来自A/Singapore/1/57(H2N2)毒株。H5蛋白可以来自A/Anhui/1/2005(H5N1),A/Vietnam/1194/2004(H5N1)或A/Indonesia/5/2005毒株。在另一些实施方案中,H6蛋白可以来自A/Teal/HongKong/W312/97(H6N1)毒株。H7蛋白可以来自A/Equine/Prague/56(H7N7)毒株。在另一些实施方案中,H9蛋白可以来自A/HongKong/1073/99(H9N2)毒株。在另一些实施方案中,HA蛋白可以来自流感病毒,可以是乙型病毒,包括B/Malaysia/2506/2004或B/Florida/4/2006。流感病毒HA蛋白可以是H5Indonesia。

[0114] 人免疫缺陷病毒(HIV):

[0115] 对于HIV,要结合到本发明所述的支架中的表位可以来源于由来源于HIV(包括不同基因亚型的成员)的gp120,gp160,gp41,p24gag或p55gag,调节蛋白(诸如Tat,Rev,Nef)以及病毒酶(诸如聚合酶,整合酶或蛋白酶)组成的组的病毒蛋白。

[0116] 人乳头瘤病毒(HPV):

[0117] 对于HPV,要结合到本发明所述的支架中的表位可以来源于由E1,E2,E3,E4,E6和E7,L1和L2蛋白组成的组。表位可以来自任意类型,包括8,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58和59型。

[0118] 载体,佐剂和赋形剂-递送

[0119] 本发明所述的肽可以通过多种方式和在多种组合物(在本文中称为“组合物”、“疫苗组合物”或“药物组合物”)中递送。本发明的肽和本发明的药物组合物和疫苗组合物用于施用给动物,如哺乳动物,特别是人,来治疗和/或预防病毒感染。将包含本发明的肽的疫苗组合物施用给已感染讨论的病毒的患者或者施用给易受病毒感染危险或否则有病毒感染危险的个体,以激发针对所述具体的抗原的免疫应答,并且因此增强患者自身的免疫应答能力。

[0120] 多种本领域已知的递送系统可以用来将肽递送到适当的细胞中。肽可以在药用载体中或作为胶状混悬液、或作为粉剂、用或不用稀释剂递送。其可以是“裸露的”或与递送赋形剂缔合,并且使用本领域已知的递送系统递送,诸如重组病毒颗粒,纳米颗粒,诸如纳米金,或环蛋白(cyclotides)。

[0121] “药用载体”或“药用佐剂”是任意适当的赋形剂、稀释剂、载体和/或佐剂,其本身不诱导对接受所述组合物的个体有害的抗体产生,其也不激发保护作用。优选地,药用载体或佐剂增强由抗原激发的免疫应答。适当的载体或佐剂典型地包括下述非穷举性列举中包括的一种或多种化合物:大的缓慢代谢的大分子,诸如蛋白,多糖,聚乳酸,聚乙醇酸,多聚体氨基酸,氨基酸共聚物和无活性的病毒颗粒;氢氧化铝,磷酸铝(参见国际专利申请公布号W093/24148),明矾(KAl(SO₄)₂·12H₂O),或这些中的一种与3-0-脱酰基单磷酸脂A组合(参见国际专利申请公布号W093/19780);N-乙酰基-胞壁酰基-L-苏氨酸基-D-异谷氨酸酰胺(参见美国专利号4,606,918),N-乙酰基-正胞壁酰基-L-丙氨酸基-D-异谷氨酸酰胺,N-乙酰

基胞壁酰基-L-丙氨酰基-D-异谷氨酰基-L-丙氨酸2-(1',2'-二棕榈酰基-sn-甘油-3-羟基磷酰氧基)乙胺;RIBI(ImmunoChem Research Inc.,Hamilton,MT,USA),其在2%角鲨烯/吐温80乳液中包含单磷酰脂A(即,去毒的内毒素),海藻糖-6,6-二霉菌酸酯,和细胞壁支架(MPL+TDM+CWS)。三种成分MPL、TDM或CWS中的任一种也可以单独使用或者两两组合使用;佐剂诸如Stimulon(Cambridge Bioscience,Worcester,MA,USA),SAF-1(Syntex);佐剂诸如QS21与3-脱-0-乙酰基单磷酰脂A(3-de-0-acetylated monophosphoryl lipid A)之间的组合(参见国际申请号W094/00153),其可以进一步补充水包油乳液(例如,参见国际申请号W095/17210,W097/01640和W09856414),其中所述水包油乳液包含可代谢的油和皂苷,或可代谢的油,皂苷和固醇,或者其可以进一步补充细胞因子(参见国际申请号W098/57659);佐剂诸如MF-59(Chiron)或基于聚[二(羧基苯氧基)磷腈(poly[di(carboxylatophenoxy)phosphazene])的佐剂(Virus Research Institute);基于嵌段共聚物的佐剂,诸如Optivax(Vaxcel,Cytrx)或基于菊糖的佐剂,诸如Algammulin和Gammalnulin(Anutech);完全或不完全弗氏佐剂(分别为CFA或IFA)或Gerbu制剂(Gerbu Biotechnik);皂苷,诸如QuilA,纯化的皂苷,如QS21,QS7或QS17,-七叶素或毛地黄皂苷;免疫刺激性寡核苷酸,包括未甲基化的CpG二核苷酸,诸如[嘌呤-嘌呤-CG-嘧啶-嘧啶]寡核苷酸。这些免疫刺激性寡核苷酸包括A、B和C类CpG分子(Coley Pharmaceuticals),ISS(Dynavax),Immunomers(Hybridon)。免疫刺激性寡核苷酸还可以与下述组合:阳离子肽,例如,如Riedl等(2002)所述;包含皂苷例如Quil A的免疫刺激复合物(ISCMS);赋形剂和稀释剂,其是固有无毒性和非治疗性的,诸如水、盐水、甘油、乙醇、异丙醇、DMSO、湿润剂或乳化剂、pH缓冲物质、防腐剂等;生物降解和/或生物相容性油,诸如角鲨烷、角鲨烯、二十烷、四十四烷、甘油、花生油、植物油,浓度为例如1-10%或2,5-5%;维生素,诸如维生素C(抗坏血酸或其盐或酯)、维生素E(生育酚)或维生素A;类胡萝卜素,或天然或合成的黄酮类化合物(flavonoids);微量元素,如硒;任意Toll-样受体配体,如在Barton和Medzhitov(2002)中综述的。

[0122] 在任意前述包含3-脱-0-乙酰基单磷酰脂A的佐剂中,所述3-脱-0-乙酰基单磷酰脂A可以形成小颗粒(参见国际申请号W094/21292)。

[0123] 在任意前述佐剂中,MPL或3-脱-0-乙酰基单磷酰脂A可以被称为RC-529的合成的类似物或被任意其他氨基-烷基氨基葡萄糖苷4-磷酸酯替换(Johnson等1999,Persing等2002)。备选地,其可以被其他脂质A类似物如OM-197替换(Byl等2003)。

[0124] “药用赋形剂”包括下述赋形剂,诸如水、盐水、生理盐水溶液、甘油、乙醇等。所述赋形剂中可以包含辅助物质,诸如湿润剂或乳化剂、pH缓冲物质、防腐剂。例如,本领域已知的递送系统为例如脂肽,包封在聚-DL-丙交酯-共-乙交酯(“PLG”)中的肽组合物,微球体,包含在免疫刺激复合物(ISCMS)中的肽组合物,多抗原肽系统(MAPs),病毒递送载体,病毒或合成来源的颗粒,佐剂,脂质体,脂质,微粒或微胶囊剂,金粒,纳米颗粒,聚合物,凝聚剂(condensing agents),多糖,聚氨基酸,树状聚体,皂苷,QS21,吸附增强物质,脂肪酸,或裸露的cDNA或颗粒吸附的cDNA。

[0125] 肽可以在诸如Endocine™和Montanide™(Eurocine)-Montanide™ ISA51VG或Montanide™ISA720VG(Seppic)的油中递送。

[0126] 佐剂可以是先天免疫系统的刺激剂,其可以由肽诸如白三烯B4(LTB4)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)(如沙格司亭(Sargramostim)/Leukine(糖基化的GM-CSF)和

莫拉司亭(Molgramostim)(非糖基化的GM-CSF))分开给予。

[0127] 典型地,疫苗或疫苗组合物制备为可注射的,作为液体溶液或混悬液注射。注射可以是皮下、肌内、静脉内、腹膜内、鞘内、真皮内或表皮内注射。其他类型的施用包括电穿孔、植入、栓剂、口服摄入、肠应用、吸附、雾化或鼻喷雾或滴剂。还可以制备适于在注射前溶解在或悬浮在液体赋形剂中的固体形式。制剂还可以被乳化或包封在脂质体中以增强辅助作用。

[0128] 液体制剂可以包含油、聚合物、维生素、碳水化合物、氨基酸、盐、缓冲剂、白蛋白、表面活性剂或填充剂。优选的碳水化合物包括糖或糖醇,如单糖、二糖、三糖、寡糖或多糖,或水溶性葡聚糖。糖或葡聚糖可以包括果糖、右旋糖、乳糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、蔗糖、葡聚糖、支链淀粉、糊精、 α 和 β 环糊精、可溶淀粉、羟乙基淀粉和羧甲基纤维素、或它们的混合物。蔗糖是最优选的。“糖醇”定义为具有-OH基团的C4至C8烃,并且包括半乳糖醇,肌醇,甘露醇,木糖醇,山梨醇,甘油和阿糖醇。甘露醇是最优选的。上文提及的这些糖或糖醇可以单独或组合使用。对所用的量没有固定的限制,只要所述糖或糖醇在水性制剂中可溶即可。优选地,糖或糖醇的浓度为1,0%(w/v)-7,0%(w/v),更优选2,0-6,0%(w/v)。优选的氨基酸包括左旋(L)形式的肉碱、精氨酸和甜菜碱;然而,可以添加其他氨基酸。优选的聚合物包括平均分子量为2,000-3,000的聚乙烯吡咯烷酮(PVP),或平均分子量为3,000-5,000的聚乙二醇(PEG)。还优选在组合物中使用缓冲剂,以使冻干之前或重构之后溶液中的pH变化最小化。可以使用任意的生理缓冲液,但是优选柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐和谷氨酸盐缓冲液或它们的混合物。最优选的是柠檬酸盐缓冲液。优选地,浓度为0,01至0,3摩尔。可以添加到制剂中的表面活性剂显示在欧洲专利申请号EP0270799和EP0268110中。

[0129] 另外,多肽可以进行化学修饰,例如通过共价缀合到聚合物上,从而增加其循环半衰期。优选的聚合物,以及将其连接到肽上的方法显示在美国专利号4,766,106;4,179,337;4,495,285;和4,609,546中。优选的聚合物是聚氧乙基化多元醇和聚乙二醇(PEG)。PEG在室温可溶于水,并且具有通式:

[0130] $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$

[0131] 其中R可以是氢,或保护基,诸如烷基或链烷醇基。优选地,保护基具有1-8个碳,更优选地,其为甲基。符号n是正整数,优选1-1000,更优选2-500。PEG具有1000-40,000、更优选2000-20,000、最优选3,000-12,000的平均分子量。优选地,PEG具有至少一个羟基,更优选其为末端羟基。正是该羟基优选被活化。然而,应该理解,反应基团的类型和量可以变化,以获得共价缀合的PEG/本发明的多肽。

[0132] 水溶性聚氧乙基化多元醇也可以用于本发明。其包括聚氧乙基化山梨醇、聚氧乙基化葡萄糖、聚氧乙基化甘油(POG)等。优选POG。一个原因是由于聚氧乙基化甘油的甘油骨架与例如在动物和人中的甘油一酯、甘油二酯、甘油三酯中天然存在的骨架相同。因此,这种分枝(branching)在体内将不必被视为外源试剂。POG具有与PEG相同范围的优选分子量。POG的结构显示在Knauf等,1988中,并且POG/IL-2缀合物的讨论可见于美国专利号4,766,106。

[0133] 另一种用于增加循环半衰期的药物递送系统是脂质体。本发明的肽和核酸还可以通过脂质体施用,脂质体作用为靶向特定的组织,诸如淋巴组织,或选择性靶向感染的细胞,以及增加肽和核酸组合物的半衰期。脂质体包括乳剂、泡沫剂、微胶粒、不溶性单层、液

晶、磷脂分散液、薄片层等。在这些制剂中,要被递送的肽或核酸结合作为脂质体的一部分或者单独或与结合淋巴样细胞中普遍存在的受体结合的分子(如结合CD45抗原的单克隆抗体)、或与其他治疗性或免疫原性组合物联合包埋。因此,填充有或布置有本发明的需要的肽或核酸或脂质体可以被导向淋巴样细胞位点,然后在那里脂质体递送所述肽和核酸组合物。按照本发明适用的脂质体由标准囊泡形成脂质形成,其通常包括中性和带负电荷的磷脂和固醇,诸如胆固醇。脂质的选择通常考虑例如脂质体尺寸、脂质体在血流中的酸不稳定性和稳定性而指导。多种方法可以用来制备脂质体,如在例如Szoka等,1980和美国专利号4,235,871,4,501,728,4,837,028和5,019,369中所述。

[0134] 为了靶向免疫系统的细胞,要结合到脂质体中的配体可以包括,例如,对所需要的免疫系统细胞的细胞表面决定簇特异性的抗体或其片段。包含肽的脂质体混悬液可以静脉内、局部(locally)、表面(topically)等施用,施用的剂量特别依据施用方式、被递送的肽和被治疗的疾病的阶段而不同。例如,已知携带免疫原性多肽的脂质体在体内激发CTL应答(Reddy等,1992;Collins等,1992;Fries等,1992;Nabel等,1992)。

[0135] 在制备脂质药物组合物后,优选将其冻干,以防止降解和无菌保存。用于冻干液体组合物的方法对于本领域技术人员是已知的。在使用之前,可以用无菌稀释剂(例如,Ringer's溶液、蒸馏水、或无菌盐水)重构该组合物。重构后,所述组合物优选使用本领域技术人员已知的那些方法施用个受试者。

[0136] 肽用于评估免疫应答的应用:

[0137] 本发明所述的肽可以用作诊断剂。例如,本发明的肽可以用来确定特定个体对使用所述肽或相关肽的治疗方案的敏感性,并且因此可有助于修改现行的治疗方案或者确定感染个体的预后。另外,所述肽还可以用来预测那些个体将有发展慢性病毒感染的实质性危险。

[0138] 因此,本发明涉及确定暴露于疾病抗原(如传染原,如病原体)的受试者的结果的方法,所述方法包括确定所述受试者是否具有针对一种或多种本发明所述的肽的免疫应答的步骤。

[0139] 在本发明的优选实施方案中,本文所述的肽可以用作评价免疫应答的试剂。要被评估的免疫应答可以通过使用可导致产生抗原特异性CTLs或 HTLs(其识别或结合将被用作所述试剂的肽)的任意药剂作为免疫原而诱导。所述肽试剂不必用作免疫原。可以用于所述分析的测定系统包括相对最近的技术进展,诸如四聚体、细胞内淋巴因子染色和干扰素释放测定、或ELISPOT测定。

[0140] 例如,本发明的肽可以用于四聚体染色测定来评估外周血单核细胞(PBMC)在暴露于抗原或免疫原后抗原特异性CTLs的存在。HLA-四聚体复合物用来直接显现抗原特异性CTLs(例如,参见Ogg等,1998;和Altman等,1996),并且确定外周血单核细胞样品中抗原特异性CTL群体的频率。使用本发明的肽的四聚体试剂可以按下述产生:在相应的HLA重链和 β 2微球蛋白的存在下重建结合HLA分子的肽,以产生三分子复合物。所述复合物在重链的羧基端在之前被加工到蛋白中的位点被生物素化。然后,通过加入链霉抗生物素蛋白而诱导四聚体形成。通过荧光标记的链霉抗生物素,所述四聚体可以用来染色抗原特异性细胞。然后可以例如通过流式细胞术鉴定所述细胞。这样的分析可以用于诊断或预后目的。通过该步骤鉴定的细胞还可以用于治疗目的。作为四聚体的备选方案,还可以使用五聚体或二聚

体(Current Protocols in Immunology(现代免疫学流程)(2000)单元17.2增补35)。

[0141] 本发明的肽还可以用作评价免疫回忆应答的试剂(例如,参见Bertoni等,1997和Perma等,1991)。例如,可以使用特定的肽分析来自HCV感染的个体的患者PBMC样品抗原特异性CTLs或HTLs的存在。可以通过培育PBMCs并且用本发明的肽刺激所述细胞而评估包含单核细胞的血液样品。在适当的培育期间后,可以分析扩增的细胞群体,例如,分析细胞毒性活性(CTL)或分析HTL活性。

[0142] 所述肽还可以用作评价疫苗功效的试剂。

[0143] 例如,可以使用上述任一种方法分析由接种免疫原的患者获得的PBMCs。所述患者被HLA分型,并且选择识别所述患者中存在的等位基因特异性分子的肽表位试剂进行分析。疫苗的免疫原性通过在PBMC样品中存在表位特异性CTLs和/或HTLs而显示。

[0144] 本发明的肽还可以用于制备抗体,使用本领域公知的技术制备(例如,参见CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY(现代免疫学流程), Wiley/Greene, NY; 和Antibodies, A Laboratory Manual(抗体:实验室手册), Harlow和Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)。所述抗体包括在HLA分子的情形中识别肽的那些,即,结合肽-MHC复合物的抗体。

[0145] 在某些实施方案中,第一单体肽和至少一个第二单体肽通过接头缔合;所述接头可以包括任意的肽接头,或肽间隔区,诸如甘氨酸、赖氨酸或精氨酸接头/间隔区,聚组氨酸标签,蛋白质G和蛋白质A,但是也可能使用二马来酰亚胺接头/间隔区,二硫键接头,或聚乙二醇(PEG)接头。在实践中,在肽化学中有用的任意的接头也可用作本发明的接头。因此,本发明考虑彼此缀合或融合的“简单”线性肽的应用,而且还考虑肽组合的应用,在肽组合中,来源于天然抗原的个体肽通过非特异性接头连接。多种接头类型的应用也在本发明的范围内,并且例如,利用包括链内二硫化物接头的线性肽也是本发明的一部分。

[0146] 特别感兴趣的本发明的肽组合在实施例的导言部分中描述。

[0147] 在某些实施方案中,肽组合中第一和至少一个第二肽中的至少一个包含N-或C-端修饰,诸如酰胺化、酰化或乙酰化。

[0148] 由于考虑肽组合作为疫苗剂或诊断剂,在特定实施方案中,它们偶联在载体分子上,诸如免疫原性载体上。肽组合的肽因此可以与其他分子连接为重组融合体(例如,通过CLIP技术)或通过定向(例如,使用异双官能性交叉接头)或非定向方式的化学连接而连接。按照本发明,与载体分子,诸如例如白喉毒素,胶乳珠(便利地在诊断和预后实施方案中),和磁珠(也便利地在诊断和预后实施方案中),聚赖氨酸构建体等的连接都是可能的。

[0149] 免疫原性载体便利地选自载体蛋白,诸如在本领域中常规使用的那些(例如,白喉或破伤风类毒素,KLH等),但是也可以使用较短的肽(T辅助表位),其能够在较大比例的群体中诱导T细胞免疫。关于T辅助表位的详细信息可见于,例如,W000/20027,其通过引用结合于此-其中讨论的所有免疫学载体和“泛宿主性”(即,通用的)T辅助表位可用作本发明的免疫原性载体。

[0150] 在特定的实施方案中,载体是病毒样颗粒,即,具有病毒体的特征而不是感染性的颗粒。所述病毒样颗粒可以以化学方式(例如,Jennings和Bachmann Ann Rev Pharmacol.Toxicol.(药理学和毒物学年度综述)2009.49:303-26 Immunodrugs: Therapeutic VLP-based vaccines for chronic diseases(免疫药物:用于慢性病的

性基于VLP的疫苗))或使用克隆技术产生融合蛋白(例如,等人,J.Mol.Biol.(分子生物学杂志)2008;380:252-63.Immunogenic display of diverse peptides on virus-like particles of RNA phage MS2(多样肽在RNA噬菌体MS2的病毒样颗粒上的免疫原性展示))而提供。另一实例是“Remune”,其为最初由Immune Response Corporation制备的HIV疫苗,其由甲醛灭活的HIV(其已被辐射而破坏病毒的基因组)组成。

[0151] 在一个实施方案中,核酸编码本发明所述的多聚体肽如二聚体肽的一个或多个单体肽,其中所编码的多聚体肽的第一肽和所编码的多聚体肽的至少一个第二肽通过肽接头(包括肽间隔区和/或二硫键)缔合。肽接头/间隔区典型地选自由下列各项组成的组:甘氨酸,精氨酸,赖氨酸接头/间隔区,或甘氨酸-赖氨酸接头/间隔区,但是可以使用本领域已知的任意肽接头。因此,术语肽接头还意欲表示在第一肽与第二肽之间通过肽键偶联。通过标准肽键连接第一肽和第二肽的肽接头还可以称为肽间隔区。此外,第一肽和第二肽可以通过肽接头和二硫键连接,如在建立链内二硫键的情形中。

[0152] 在一个实施方案中,本发明所述的核酸编码肽组合,其(通过融合)偶联到载体分子上,诸如免疫原性载体;有用的载体如上文所讨论的。

[0153] 在一些实施方案中,接头选自由二马来酰亚胺接头、二硫化物接头、聚乙二醇(PEG)接头、甘氨酸接头/间隔区、赖氨酸接头/间隔区、和精氨酸接头/间隔区组成的组。

[0154] 在一些实施方案中,多聚体肽如二聚体肽包含在单体肽N端游离氨基中的接头,所述接头连接所述单体肽和另外的单体肽。

[0155] 在一些实施方案中,多聚体肽如二聚体肽包含在单体肽C端游离羧基中的接头,所述接头连接所述单体肽和另外的单体肽。

[0156] A.R Jacobson等人,J.Med.Chem.(药物化学杂志)1989,32,1708-1717和D Giannotti等人,Journal of Medicinal Chemistry(药物化学杂志),2000, Vol.43, No.22中记述了关于所述接头的至少两种选择,所述公开内容通过引用结合于此。

[0157] 备选地,在肽的N端之间的连接可以通过与Br-(CH₂)_n-Br反应建立。

[0158] 接头长度可以通过添加甘氨酸残基而改变,例如,可以使用Fmoc-NH-CH₂CH₂-NH-Gly-NH₂。

[0159] 这样的合成的实例可以如下,其中通过琥珀酸缀合制备二聚体肽:

[0160] (H-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂)E(H-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Glu-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂)F(琥珀酸接头在Gly¹E与Gly¹F之间)

[0161] 该二聚体由下述2个单体的反应产生:

[0162] 单体E

[0163] H-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂(SEQ ID NO:143)。

[0164] 单体F

[0165] H-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Glu-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂(SEQ ID NO:144)。

[0166] 这两个单体根据下述反应方案反应产生异二聚体;其中连接位于链E上Gly¹的N端与链F中Gly¹的N端之间。

[0167] 在Sieber Amid树脂上分别合成单体E和F。去除在N端Gly上的Fmoc-基团,同时肽仍然在树脂上。将肽从树脂上切割下来。得到的被保护的肽E与琥珀酸酐反应,然后与被保护的肽F反应。随后用95% TFA去除保护基。可以通过本领域技术人员已知的常规纯化方法从未反应的单体中纯化形成的异二聚体。

[0168] 合成的一个实例可以如下述,其中通过二氨基丙烷的缀合而制备二聚体肽:

[0169] (H-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Gly)G(H-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Glu-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly)H三氟乙酸盐(二氨基丙烷接头在Gly²³与Gly²³之间)

[0170] 该二聚体由下述2个被保护的单体的反应产生:

[0171] 单体G

[0172] H-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Gly-COOH(SEQ ID NO:145)

[0173] 单体H

[0174] H-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Glu-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-COOH(SEQ ID NO:146)

[0175] 这两个单体G和H根据下述反应方案反应产生异二聚体;其中连接位于链G上Gly²³的C端与链H中Gly²³的C端之间。

[0176] 在2-氯三苯甲基树脂上分别合成单体G和H。将Boc-Gly-OH偶联到树脂上的肽上,然后将肽从树脂上切割下来。然后将得到的肽进行Boc-保护,备选地它们可以在从树脂上切割下来之前被乙酰化。得到的被保护的肽G与Fmoc-二氨基丙烷反应,将Fmoc去保护,并且将G通过肽键偶联到被保护的肽H的C端。随后用95% TFA去除保护基。可以通过本领域技术人员已知的常规纯化方法从未反应的单体中纯化形成的异二聚体。

[0177] 用于合成Cys-Lys桥的方法:

[0178] 以制备BI400-B三氟乙酸盐为例:

[0179] (H-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gly-Gly-Cys(2-oxo-ethyl)-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂)A(H-Gly-Lys-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Glu-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂)B三氟乙酸盐(硫醚键位于Cys(2-氧代-乙基)⁹A与Lys²B之间)。

[0180] 该二聚体由下述2个被保护的单体的反应产生:

[0181] 单体A

[0182] H-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gly-Gly-Cys-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂(SEQ ID NO:121)

[0183] 单体B

[0184] H-Gly-Lys(溴代乙酰基)-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Glu-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂;(SEQ ID NO:122)

[0185] 或以制备400-Seq B三氟乙酸盐为例:

[0186] (H-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gly-Gly-Cys(2-oxo-ethyl)-Gly-Gly-Ala-

Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂)A (H-Gly-Lys-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂)B三氟乙酸盐(硫醚键位于Cys(2-氧代-乙基)⁹A与Lys²B之间)。

[0187] 该二聚体由下述2个被保护的单体的反应产生:

[0188] 单体A

[0189] H-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gly-Gly-Cys-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂(SEQ ID NO: 121)

[0190] 单体B

[0191] H-Gly-Lys(溴代乙酰基)-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂(SEQ ID NO:147)

[0192] 这2个单体根据下述反应方案反应产生异二聚体;其中连接在链B上Lys²(溴代乙酰基)侧链和链A中Cys之间产生。

[0193] 在中性pH和室温,在缓冲水溶液中的溴代乙酰基部分针对含有SH的部分(如半胱氨酸中的硫醇基团)的反应性很高。因此,如果在其他肽序列上存在半胱氨酸,SH将攻击溴代乙酰基,从而形成分子间硫醚键。当反应用含钠缓冲液(如NaHCO₃)缓冲时,反应唯一的副产物是NaBr,其为一种无害的盐。

[0194] 可以通过本领域技术人员已知的常规纯化方法从未反应的单体中纯化形成的异二聚体。

[0195] 用于合成在两个肽序列之间的胍键(一种分子间键)的方法:

[0196] 以制备400-Seq B*三氟乙酸盐为例:

[0197] (H-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gly-Gly-Dpr(COCHO)-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂)D(H-Gly-Lys(aminooxyacetylated)--Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂)C三氟乙酸盐(在Dpr(COCHO)-)⁹D与Lys(aminooxyacetylated)²C之间产生胍)

[0198] 该二聚体由下述两个单体的反应产生:

[0199] 单体C

[0200] H-Gly-Lys(aminooxyacetylated)-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂(SEQ ID NO:148)

[0201] 单体D

[0202] H-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gly-Gly-Dpr(Ser)-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂. (SEQ ID NO:149)

[0203] 这两个单体根据下述反应方案反应产生异二聚体;其中在链C上Lys²(aminooxyacetylated)侧链与链D中氧化的Dpr(Ser)之间产生连接。

[0204] 在从Lys上去除Mtt基团后同时肽仍然连接在树脂上,通过向Lys上偶联氮氧基乙酸而合成aminooxyacetylated(AoA)单体。然后,将肽从固相支持物上切割下来,并通过常规纯化方法纯化。在从树脂上切割下来和纯化后,通过用高碘酸将丝氨酰二氨基丙酸残

基(Dpr(Ser))氧化为醛官能团而产生单体D。将等摩尔量的单体A和B溶解在乙腈和乙酸盐缓冲液(pH4)中。在室温反应16小时后,通过本领域技术人员已知的常规纯化方法分离产物C-脞-D。

[0205] Dpr=二氨基丙酸残基

[0206] Fmoc-Dpr(Boc-Ser(tBu))-OH Merck04-12-1186

[0207] 用于合成具有PEG-接头的二聚体的方法:

[0208] 多聚体肽,如二聚体肽,如异二聚体肽,可以通过但不限于下述流程合成:

[0209] 向包含去封端的Asp或Glu残基的肽基树脂(单体1)添加在DMF中的HBTU,DIPEA和Trt-氨基PEG胺。允许该混合物偶联过夜。将树脂从溶液中过滤,并且通过标准流程洗涤。从Trt-PEG化的肽去除Trt基团。然后,使用HBTU和DIPEA将包含去封端的Asp或Glu残基的单体2偶联到暴露的氨基上。在切割后,用任意适当的技术纯化所需要的产物,以产生需要的多聚体肽。

[0210] 在一些实施方案中,分离的多聚体肽包含分子内键,诸如以分子内Cys-Cys形式。应该理解,“分子内键”与“链内键”互换使用,是在同一肽链内的两个不同氨基酸之间的键,然而,这两个氨基酸不需要在肽序列上彼此邻近。因此,在一些实施方案中,本发明所述的分离的多聚体肽可以包含在一个或多个单体内的分子内键和在多聚体肽如二聚体肽的两条链之间的分子间键。这种分子内键可以以在同一肽序列内半胱氨酸残基形成的Cys-Cys键的形式存在。在一些实施方案中,单体包含来源于Lys残基或其他氨基酸残基,如Ser, Cys, Asp或Glu(其产生键,诸如硫醚键或脞键)或通过PEG接头到另一单体肽链上的氨基酸残基的分子内键。

[0211] 用于合成具有PolyLys或MAPS的多聚体肽的方法:

[0212] PolyLys或MAPS(多抗原肽)-在最近20年来已经被广泛地用作载体蛋白来产生强免疫原性应答。MAP系统利用三个以上辐射性分支的赖氨酸核的肽基核形成骨架,对于该骨架,可以使用标准的固相化学平行构建目的表位序列。

[0213] MAP系统是可从数个公司如AnaSpec, Bio-synthesis Inc.和其他公司获得的商品。该产品,如在目录中所述,仅允许两个(相同的)肽序列连接到聚Lys核心上。然而,也可以通过对两个不同肽序列上的赖氨酸的 α -和 ϵ -氨基官能团使用不同的保护基而连接两个不同的肽序列。

[0214] MAP系统的使用已经在参考文献中有描述,包括:Wang, C.Y等人。“Long-term high-titer neutralizing activity induced by octameric synthetic HIV antigen (由八聚体合成的HIV抗原诱导的长期高滴度的中和活性)”*Science(科学)*254,285-288 (1991). Posnett, D.等人。“A novel method for producing anti-peptide antibodies (用于产生抗肽抗体的新型方法)”*J. Biol. Chem.(生物化学杂志)*263,1719-1725(1988),和在Tam, J.P.“Synthetic peptide vaccine design: synthesis and properties of a high-density multiple antigenic peptide system(合成的肽疫苗设计:高密度多抗原肽系统的合成和特征)”*PNAS USA*85,5409-5413(1988)中。

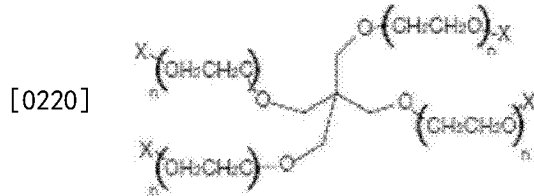
[0215] MAP系统还可以通过化学(硫醚、脞、脞)连接适当官能化的四价或八价聚赖氨酸构建体与肽抗原而制备。通过使用这种化学连接,被连接在一起的两个肽序列将不必是相同的,原因在于他们是分开合成的。

[0216] 另外,基于MAP的系统的新应用是在固体支持物上合成“探针”,其在MAP的分支臂中包含聚(乙二醇)(PEG)链。

[0217] MAP系统的使用将增加多聚体复合物的尺寸,并且可以增加免疫原性应答。

[0218] 用于使用PEG合成多聚体肽的方法:

[0219] 用于PEG接头的适当的多臂活化的PEG可商购,例如,是具有下述结构的化合物:



[0221] 其中X可以特别是乙硫醇-CH₂CH₂SH(可以用于与与表位形成S-S键或硫醚连接)或丙胺-CH₂CH₂CH₂NH₂。这些处理优选允许连接两个相同的肽序列,并且可以视为聚-单体表位呈递构建体。然而,技术人员可以将二聚体锚定(两个表位连接在一起)在上述PEG上。

[0222] 用于合成肽-聚-L-Lys(PLL)-聚乙二醇(PEG)构建体的方法:

[0223] 肽-PLL-PEG构建体可以通过但不限于下述流程合成:

[0224] 将Fmoc-聚-L-Lys-树脂(一种商品)用20%piperifine-DMF去保护。加入在CH₂Cl₂-NMP的混合溶剂中的Fmoc-NH-PEG₄-COOH,然后加入HBTU和DIPEA,允许反应继续24小时。洗涤得到的聚乙二醇化的聚-L-Lys-树脂,并且重复聚乙二醇化步骤。通过Kaiser's茚三酮检测监测反应直到获得阴性读数。在Fmoc基团去保护后,直接在分支的聚-L-Lys-聚乙二醇核心上通过逐步的固相步骤合成四个相同的肽链。允许所有用HBTU和DIPEA激活的残基偶联2小时。通过Kaiser's茚三酮检测监测偶联,并且在需要时重复。在切割后,使用适当的技术纯化需要的产物,以给出需要的肽-构建体。

[0225] 表1(下划线的氨基酸表示二聚体分子中接头的位置;大写字母C是指任选地参与与同一肽序列中另一个半胱氨酸残基的分子内键的半胱氨酸残基。高精氨酸缩写为Har,正亮氨酸缩写为Nle或备选地缩写为单字母“Z”,N-ε-甲基化Lys缩写为Lys(Me),瓜氨酸缩写为单字母“B”,二氨基丙酸缩写为Dpr,丝氨酰二氨基丙酸缩写为Dpr(Ser)。Flu:是流感的缩写)

[0226]

菌株	抗原	参照 ID	X1	X2	X3	X4	X5	X6	参照 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3和 SEQ ID NO:4 中的位置			蛋白
									X2-SEQ	X4-SEQ	X6-SEQ	
	Flu	BI100_CGn at	RR	SLLTEVETP	GCG	VETPIR	G	TPIRNEWG	2-10	7-12	9-16	M2
	Flu	BI100_CG	RR	SLZTDIETP	GCG	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
	Flu	BI100-CGcyc	WWGC	TDIET	CG	IDTPIR	G	TPIBQDWG	5-9	7-12	9-16	M2
	Flu	BI100-Cyc 2	RRG	CSSLT	C	SLLTEVQPIRN	GRR	SEWGRSN	2-5	2-13	13-20	M2
A	Flu	BI150-二聚体	RRZC	SLLTEVQPIRN	GRR	VETPIRN			2-13	7-13	-	M2
B	Flu	BI150-二聚体	WWQC	TPIRSEWGCRSN	GRR	SNDSS	G		9-20	19-23	-	M2
A	Flu	BI150-新	WW	SLZTDIETP	GCG	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
B	Flu	BI150-新	RR(Har)	IDTPIR	G	TPIBQDWG	KG	SLZTDIETPG	7-12	9-16	2-11	M2
A	Flu	BI150-2mod	R	SLZTDIETP	DDI	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
B	Flu	BI150-2mod	RR	IDTPIR	GG	TPI(Har)QEW	Dar(Ser)	SLZTDIETPG	7-12	9-15	2-11	M2

[0227]

A	Flu	BI 150- dim 2	RR	SLZTDIETP	GCG	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
B	Flu	BI 150- dim 2	Har	IDTPIR	G	TPIBQDWG	KG	SLZTDIETPG	7-12	9-16	2-11	M2
	HIV	BI450- AdjBT1	W_pWGC	AKRRV	CGG	AKRRVQREKRA			501-505	501-512	-	gp120
	HIV	BI450- AdjBT2	W_pWGC	IEEEG	CGG	IEEEGGERDR			222-226	222-231	-	gp41
	HIV		CGG	AKRRV	GG	AKRRV	G	QREKRAV	501-506	501-506	507-513	
	HIV		CGGG	DQQLL	GG	AEEEEIV	GG	IEEEGGERDRDR	257-261	266-271	221-232	
	HIV		CGG	AKRRV	GG	AKRRV	GG	QREKR	501-506	501-506	507-511	
	HIV		CGGG	DQQLL	GG	AEEEEIV	GG	IEEEG	257-261	266-271	222-227	
	HIV		CGG	AEEEEV	GG	DQQLL			266-271	257-261	-	
	HIV		CGGG	AKRRV	GG	AKRRV			501-506	501-506	-	
A	HIV	BI400-B (a-链)	G	AKRRV	GGGG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	501-512	507-512	gp120
B	HIV	BI400-B (b-链)	GKG	GIEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDR	221-225	229-233	228-233	gp41

[0228]

E	HIV		GG	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA					507-512			
F	HIV		G	GIEEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDR			221-225	228-233		gp41
G	HIV		GG	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA					507-512			gp120
H	HIV		G	GIEEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDRGG			221-225	228-235		gp41
A	HIV	400-Seq B (a-链)	G	AKRRVV	GGGG	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA			501-506	507-512		gp120
B	HIV	400-Seq B (b-链)	GKG	GIEEEE	GG	RDRDR	GG	QDRDR			221-225	229-233		gp41
D	HIV	400-Seq B* (a-链)	G	AKRRVV	GG(DPr)(Ser)IG	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA			501-506	507-512		gp120
C	HIV	400-Seq B* (b-链)	GKG	GIEEEE	GG	RDRDR	GG	QDRDR			221-225	229-233		gp41
A	HIV	BI400-Bu1 (a-链)	G	AKRRVV	GGGG	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA			501-506	507-512		gp120
B	HIV	BI400-Bu1 (b-链)	GKG	GIEEEE	GG	ERDRDR	GG	QDRDR			221-225	229-233		gp41
A	HIV	BI400-Bu2 (a-链)	G	AKRRVV	GGGG	AKRRVWEREKRA	G	QREKRA			501-506	507-512		gp120
B	HIV	BI400-Bu2 (b-链)	GKG	GIEEEE	GG	QDRDR	GG	RDRDR			221-225	229-233		gp41
A	HIV	BI400-Bu3 (a-链)	G	AKRRVV	GGGG	AKRRVWEREKRA	G	QREKRA			501-506	507-512		gp120

[0229]

B	HIV	BI400-Bu3 (b-链)	GKG	GIEEE	GG	EQDRDR	GG	ERDRD	221-225	228-233	228-232	gp41
A	HIV	SEQ400_B (Cyc)	GC	AKRRVV	CGGKG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	501-512	507-512	gp120
B	HIV	SEQ400_B (Cyc)	GKG	GIEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDR	221-225	229-233	228-233	gp41
A	HIV	SEQ400_B (Cyc)	GC	AKRRVV	CGGKG	GAKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	501-512	506-512	gp120
B	HIV	SEQ400_B (Cyc)	GCGG	IEEEGGRDRDR	GG	QDRDR			222-233	229-233		gp41
A	HIV	BI400-bu1 (Cyc)	G	CAKRRVVC	GGKGG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	501-512	507-512	gp120
B	HIV	BI400-bu1 (Cyc)	CGG	IEEEGGRDRDR	GG	QDRDR			222-233	229-233		gp41
A	HIV	BI400-bu2 (Cyc)	G	CAKRRVVC	GGKGG	AKRRVVEREKRA	G	QREKRA	501-506	501-512	507-512	gp120
B	HIV	BI400-bu2 (Cyc)	CGG	IEEEGGQDRDR	GG	RDRDR			222-233	229-233		gp41
A	HIV	BI400-bu3 (Cyc)	G	CAKRRVVC	GGKGG	AKRRVVEREKRA	G	QREKRA	501-506	501-512	507-512	gp120
B	HIV	BI400-bu3 (Cyc)	CGG	IEEEGGQDRDR	GG	RDRDR			222-233	229-233		gp41
A	HIV	BI400-rev (Cyc)	G	CAKRRVVC	GGKGG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	501-512	507-512	gp120
B	HIV	BI400-rev (Cyc)	CGG	EEIEGGRDRD	GG	RDRDQ			222-233	229-233		gp41

[0230]

A	HIV	BI450-1 (a-糖)	GG	RLEPWKH	GC	GSQPKTA	G	HPGSQ	7-13	15-21	13-17	Tat
B	HIV	BI450-1 (b-糖)	GG	FHSQV	C	FITKGLGISYGRK			32-36	38-50	-	Tat
A	HIV	BI450-1_2 (a-糖)		RLEPWKH	GC	GSQPKTA	GWK	HPGSQ	7-13	15-21	13-17	Tat
B	HIV	BI450-1_2 (b-糖)	C	FITKGLGISY	G	FITKGLGISYGRK			38-47	38-50		Tat
A	HCV	BI 350-1 (a-糖)	RR	LLADARVCS	GG	LLADARVSA			342-350	342-350		E2
B	HCV	BI350-1 (b-糖)	R	GV(Nle)AGIAYFS	C	GVLGIAYYS			163-172	163-172		E1
A	HCV	BI 350-1 mod1	RR	GNWAKVL	K	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV	BI350-1 mod1	RRG	LLADARV	GCG	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2
A	HCV	BI 350-1 mod2	RR	GNWAKVL	Dpr	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV	BI350-1 mod2	RRG	LLADARV	G(Dpr(Ser))G	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2
A	HCV		RR	GNWAKVL	Lys(Me)	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV		RRG	LLADARV	GEG	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2
A	HCV		RR	GNWAKVL	Lys(Me)	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV		RRG	LLADARV	GCG	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2

[0231]

A	HCV			RR	GNWAKVL	E	NWAKVI				366-372	367-372	-	E1
B	HCV			RRG	LLADARV	G(Lys(M e))G	SGADRV	CS			342-348	342-348	-	E2
A	HCV			RR	GNWAKVL	D	NWAKVI				366-372	367-372	-	E1
B	HCV			RRG	LLADARV	G(Lys(M e))G	SGADRV	CS			342-348	342-348	-	E2

[0232] 本发明的具体实施方案

[0233] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^1 , X^3 和可选部分 X^5 各自独立地定义任意1,2,3,4或5个氨基酸的线性序列。

[0234] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^1 , X^3 和可选部分 X^5 由一个或多个选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸或其衍生物的氨基酸组成。衍生物可以是任意指定的氨基酸的衍生物。

[0235] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^1 , X^3 和可选部分 X^5 由一个或多个选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸、鸟氨酸、二氨基丙酸(Dpr)或其衍生物的氨基酸组成。衍生物可以是任意指定的氨基酸的衍生物。

[0236] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,不存在 X^5 和/或 X^6 部分。

[0237] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 具有与特定天然抗原多于55%的序列同一性,诸如多于60%,诸如多于65%,诸如多于70%,诸如多于75%,诸如多于80%,诸如多于85%,诸如多于90%,诸如多于95%,诸如多于96%,诸如多于97%,诸如多于98%,诸如多于99%,诸如100%的序列同一性。

[0238] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述特定天然抗原是来源于下述的蛋白或肽序列:疾病抗原,诸如传染原,诸如细菌、病毒、寄生虫、真菌,或癌症抗原,诸如癌基因(肺癌、胃癌、乳腺癌)或引起自身免疫疾病的抗原,所述自身免疫疾病如糖尿病、多发性硬化(MS)、乳糜泻、肌痛性脑脊髓炎(ME)、银屑病和/或克罗恩病。

[0239] 因此,相关抗原可能来源的证实的和怀疑的自身免疫病包括:胃酸缺乏自身免疫活性慢性肝炎(Achlorhydra Autoimmune Active Chronic Hepatitis),急性弥散性脑脊髓炎(Acute Disseminated Encephalomyelitis),急性出血性白质脑炎(Acute hemorrhagic leukoencephalitis),艾迪生病(Addison's Disease),丙球蛋白缺乏血症(Agammaglobulinemia),簇状秃发(Alopecia areata),肌萎缩性侧索硬化(Amyotrophic Lateral Sclerosis),强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis),抗-GBM/TBM肾炎,抗磷脂综合征(Antiphospholipid syndrome),抗合成酶综合征(Antisynthetase syndrome),关节炎(Arthritis),特应性过敏(Atopic allergy),特应性皮炎(Atopic Dermatitis),自身免疫性再生障碍性贫血(Autoimmune Aplastic Anemia),自身免疫性心肌病(Autoimmune cardiomyopathy),自身免疫性溶血性贫血(Autoimmune hemolytic anemia),自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis),自身免疫性内耳病(Autoimmune inner ear disease),自身免疫性淋巴组织增生综合征(Autoimmune lymphoproliferative syndrome),自身免疫性周围神经病(Autoimmune peripheral neuropathy),自身免疫性胰腺炎(Autoimmune pancreatitis),自身免疫性I、II和III型多内分泌腺综合征(Autoimmune polyendocrine syndrome Types I, II, & III),自身免疫性孕酮皮炎(Autoimmune progesterone dermatitis),自身免疫性血小板减少性紫癜(Autoimmune thrombocytopenic purpura),自身免疫性葡萄膜炎(Autoimmune uveitis),巴洛病(Balo disease)/巴洛同心圆性硬化(Balo concentric sclerosis),Bechets综合征,贝格尔病(Berger's disease),比克斯塔夫脑炎(Bickerstaffs encephalitis),Blau综合征,大疱性类天疱疮(Bullous Pemphigoid),卡斯尔曼病(Castleman's disease),恰加斯病(Chagas disease),慢性疲劳性免疫机能障碍综合征(Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome),慢性炎症性脱髓鞘多神经病(Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy),慢性复发性多病灶性脊髓炎(Chronic recurrent multifocal osteomyelitis),慢性莱姆病(Chronic Lyme disease),慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease),丘-施综合征(Churg-Strauss syndrome),瘢痕性类天疱疮(Cicatricial Pemphigoid),腹腔病(Coeliac Disease),科根综合征(Cogan syndrome),冷凝集素病(Cold agglutinin

disease),补体成分2缺乏病(Complement component 2 deficiency),颅动脉炎(Cranial arteritis),CREST综合征,克罗恩病(Crohn's Disease)(两种类型的特发性炎症性肠病“IBD”(idiopathic inflammatory bowel disease“IBD”)中的一种),库欣综合征(Cushing's Syndrome),皮肤白细胞破碎性血管炎(Cutaneous leukocytoclastic angiitis),德戈斯病(Dego's disease),德尔肯氏病(Dercum's disease),疱疹样皮炎(Dermatitis herpetiformis),皮炎(Dermatomyositis),1型糖尿病(Diabetes mellitus type 1),弥漫性皮肤系统硬化(Diffuse cutaneous systemic sclerosis),心肌梗死后综合征(Dressler's syndrome),盘状红斑狼疮(Discoid lupus erythematosus),湿疹(Eczema),子宫内膜异位症(Endometriosis),肌腱末端炎相关的关节炎(Enthesitis-related arthritis),嗜酸性细胞性筋膜炎(Eosinophilic fasciitis),获得性大疱性表皮松懈症(Epidermolysis bullosa acquisita),结节性红斑(Erythema nodosum),基本混合性冷球蛋白血症(Essential mixed cryoglobulinemia),埃文斯综合征(Evan's syndrome),进行性骨化性纤维发育不良(Fibrodysplasia ossificans progressiva),纤维肌痛(Fibromyalgia),纤维肌炎(Fibromyositis),纤维性肺泡炎(Fibrosing alveolitis),胃炎(Gastritis),胃肠道类天疱疮(Gastrointestinal pemphigoid),巨细胞性动脉炎(Giant cell arteritis),肾小球肾炎(Glomerulonephritis),肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome),格雷夫斯病(Graves' disease),吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome (GBS)),桥本脑炎(Hashimoto's encephalitis),桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis),溶血性贫血(Haemolytic anaemia),亨诺赫-舍恩莱茵紫癜(Henoch-Schonlein purpura),妊娠疱疹(Herpes gestationis),化脓性汗腺炎(Hidradenitis suppurativa),休斯综合征(Hughes syndrome)(参见抗磷脂综合征),低丙球蛋白血症(Hypogammaglobulinemia),特应性炎症性脱髓鞘病(Idiopathic Inflammatory Demyelinating Diseases),特应性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis),特应性血小板减少性紫癜(Idiopathic thrombocytopenic purpura)(参见自身免疫性血小板减少性紫癜(Autoimmune thrombocytopenic purpura)),IgA肾炎(也是贝格尔病),包涵体肌炎(Inclusion body myositis),炎症性脱髓鞘多神经病(Inflammatory demyelinating polyneuropathy),间质性膀胱炎(Interstitial cystitis),肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome (IBS)),青少年特发性关节炎(Juvenile idiopathic arthritis),青少年类风湿性关节炎(Juvenile rheumatoid arthritis),川崎病(Kawasaki's Disease),兰伯特-伊顿综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome),白细胞破碎性血管炎(Leukocytoclastic vasculitis),扁平苔藓(Lichen planus),硬化性苔藓(Lichen sclerosus),线状IgA病(Linear IgA disease(LAD)),卢·盖里格病(Lou Gehrig's Disease)(也为肌萎缩性侧索硬化),类狼疮性肝炎(Lupoid hepatitis),红斑狼疮(Lupus erythematosus),Majeed综合征,梅尼埃病(Ménière's disease),显微镜下多血管炎(Microscopic polyangiitis),米勒-费希尔综合征(Miller-Fisher syndrome),混合性结缔组织病(Mixed Connective Tissue Disease),硬斑病(Morphea),急性苔藓样糠疹(Mucha-Habermann disease),默-韦综合征(Muckle-Wells syndrome),多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma),多发性硬化(Multiple Sclerosis),重症肌无力(Myasthenia gravis),肌炎(Myositis),发作性睡病(Narcolepsy),视神经脊髓炎(Neuromyelitis

optica)(也为德维克病(Devic's Disease)),神经性肌强直(Neuromyotonia),眼瘢痕性类天疱疮(Ocular cicatricial pemphigoid),斜视性肌阵挛(Opsoclonus myoclonus syndrome),奥德甲状腺炎(Ord thyroiditis),复发性风湿病(Palindromic rheumatism),PANDAS(与链球菌相关的儿科自身免疫性神经精神障碍(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus)),副肿瘤性小脑变性(Paraneoplastic cerebellar degeneration),阵发性夜间血红蛋白尿(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH)),面部偏瘫侧萎缩综合征(Parry Romberg syndrome),Parsonnage-Turner综合征(Parsonnage-Turner syndrome),扁平部睫状体炎(Pars planitis),天疱疮(Pemphigus),寻常型天疱疮(Pemphigus vulgaris),恶性贫血(Pernicious anaemia),静脉周脑脊髓炎(Perivenous encephalomyelitis),POEMS综合征,结节性多发性动脉炎(Polyarteritis nodosa),风湿性多肌痛(Polymyalgia rheumatica),多发性肌炎(Polymyositis),原发性胆汁性肝硬化(Primary biliary cirrhosis),原发性硬化性胆管炎(Primary sclerosing cholangitis),进展性炎性神经病(Progressive inflammatory neuropathy),银屑病(Psoriasis),银屑病关节炎(Psoriatic Arthritis),坏疽性脓皮病(Pyoderma gangrenosum),单纯红细胞再生障碍(Pure red cell aplasia),腊斯墨森脑炎(Rasmussen's encephalitis),雷诺现象(Raynaud phenomenon),复发性多软骨炎(Relapsing polychondritis),莱特尔综合征(Reiter's syndrome),下肢不宁综合征(Restless leg syndrome),腹膜后纤维化(Retroperitoneal fibrosis),类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis),类风湿性发热(Rheumatoid fever),结节病(Sarcoidosis),精神分裂症(Schizophrenia),施密特综合征(Schmidt syndrome),Schnitzler综合征,巩膜炎(Scleritis),硬皮病(Scleroderma),舍格伦综合征(Sjögren's syndrome),脊椎关节病(Spondyloarthropathy),粘滞血综合征(Sticky blood syndrome),斯蒂尔病(Still's Disease),僵人综合征(Stiff person syndrome),亚急性细菌性心内膜炎(Subacute bacterial endocarditis(SBE)),Susac's综合征,斯威特综合征(Sweet syndrome),小舞蹈症(Sydenham Chorea),交感性眼炎(Sympathetic ophthalmia),高安动脉炎(Takayasu's arteritis),颞动脉炎(Temporal arteritis)(也称为"巨细胞动脉炎"),托洛萨-亨特综合征(Tolosa-Hunt syndrome),横贯性脊髓炎(Transverse Myelitis),溃疡性结肠炎(溃疡性肠炎(Ulcerative Colitis))(两种类型的特发性炎性肠病"IBD"(idiopathic inflammatory bowel disease"IBD")中的一种),未分化结缔组织病(Undifferentiated connective tissue disease),未分化脊柱关节病(Undifferentiated spondyloarthropathy),血管炎(Vasculitis),白癜风(Vitiligo),韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis),肝豆状核变性(Wilson's syndrome)和威-奥综合征(Wiskott-Aldrich syndrome)。

[0240] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述特定天然抗原是病毒蛋白,诸如结构蛋白,诸如衣壳蛋白,调节蛋白,酶蛋白和蛋白水解蛋白。

[0241] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述病毒蛋白是选自下列各项的病毒的蛋白,诸如核心蛋白或包膜蛋白:丙型肝炎病毒;流感病毒,诸如M2蛋白;人免疫缺陷病毒(HIV);巨细胞病毒(CMV);和人乳头瘤病毒(HPV)。

[0242] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述病毒蛋白是丙型肝炎病毒的病毒

蛋白,其选自特定基因型,如基因型1,如亚型1a和1b,基因型2如2a和2b,基因型3如3a,基因型4,基因型5和基因型6的任意一种HCV共有序列。

[0243] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ 定义的氨基酸序列不存在于所述天然抗原的天然序列中。

[0244] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, $X^1-X^2-X^3-X^4$ 定义的氨基酸序列不存在于所述天然抗原的天然序列中。

[0245] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, $X^1-X^2-X^3$ 定义的氨基酸序列不存在于所述天然抗原的天然序列中。

[0246] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽为18-60个氨基酸,如19-60个氨基酸,如20-60个氨基酸,如21-60个氨基酸,如22-60个氨基酸,如23-60个氨基酸,如24-60个氨基酸,如25-60个氨基酸,如26-60个氨基酸,如27-60个氨基酸,如28-60个氨基酸,如29-60个氨基酸,如30-60个氨基酸,如31-60个氨基酸,如32-60个氨基酸,如33-60个氨基酸,如34-60个氨基酸,如35-60个氨基酸,如36-60个氨基酸,如37-60个氨基酸,如38-60个氨基酸,如39-60个氨基酸,如40-60个氨基酸,如42-60个氨基酸,如44-60个氨基酸,如46-60个氨基酸,如48-60个氨基酸,如50-60个氨基酸,如52-60个氨基酸,如54-60个氨基酸,如56-60个氨基酸,如58-60个氨基酸。

[0247] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽为18-60个氨基酸,如18-58个氨基酸,如18-56个氨基酸,如18-54个氨基酸,如18-52个氨基酸,如18-50个氨基酸,如18-48个氨基酸,如18-46个氨基酸,如18-44个氨基酸,如18-42个氨基酸,如18-40个氨基酸,如18-39个氨基酸,如18-38个氨基酸,如18-37个氨基酸,如18-36个氨基酸,如18-35个氨基酸,如18-34个氨基酸,如18-33个氨基酸,如18-32个氨基酸,如18-31个氨基酸,如18-30个氨基酸,如18-29个氨基酸,如18-28个氨基酸,如18-27个氨基酸,如18-26个氨基酸,如18-25个氨基酸,如18-24个氨基酸,如18-23个氨基酸,如18-22个氨基酸,如18-21个氨基酸,如18-20个氨基酸,如18-19个氨基酸。

[0248] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽由不超过约55个氨基酸组成,如不超过约50个氨基酸,如不超过约45个氨基酸,如不超过约40个氨基酸,如不超过约38个氨基酸,如不超过约36个氨基酸,如不超过约34个氨基酸,如不超过约32个氨基酸,如不超过约30个氨基酸,如不超过约28个氨基酸,如不超过约26个氨基酸,如不超过约24个氨基酸,如不超过约22个氨基酸,如不超过约20个氨基酸,如不超过约18个氨基酸,如不超过约16个氨基酸,如不超过约14个氨基酸,如不超过约12个氨基酸,如不超过约10个氨基酸组成。

[0249] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽由至少约10个氨基酸组成,如至少约12个氨基酸,如至少约14个氨基酸,如至少约16个氨基酸,如至少约18个氨基酸,如至少约20个氨基酸,如至少约22个氨基酸,如至少约24个氨基酸,如至少约26个氨基酸,如至少约28个氨基酸,如至少约30个氨基酸,如至少约32个氨基酸,如至少约34个氨基酸,如至少约36个氨基酸,如至少约38个氨基酸,如至少约40个氨基酸,如至少约45个氨基酸,如至少约50个氨基酸,如至少约55个氨基酸,如至少约60个氨基酸组成。

[0250] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^2 , X^4 和可选部分 X^6 各自独立地定义5-12个氨基酸如5-10个氨基酸如5-8个氨基酸的线性序列。

[0251] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^1, X^3 和可选部分 X^5 各自独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、色氨酸和半胱氨酸及其衍生物的氨基酸的线性序列。在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ 的总净电荷等于或高于0,诸如高于1,2,3,4或5。

[0252] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^1, X^3 和可选部分 X^5 各自独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸、鸟氨酸、二氨基丙酸(Dpr)及其衍生物的氨基酸的线性序列。在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ 的总净电荷等于或高于0,诸如高于1,2,3,4或5。

[0253] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, X^1, X^3 和可选部分 X^5 各自独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、色氨酸和半胱氨酸及其衍生物的氨基酸的线性序列。在一些实施方案中,在本发明所述的肽中, $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ 的总净电荷等于或高于0,诸如高于1,2,3,4或5。

[0254] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,选自 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 和 X^6 的任一种序列的总净电荷等于或高于0,诸如高于1,2,3,4或5。

[0255] 应该理解,单体肽的部分,诸如选自 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 和 X^6 的任一种序列,如 X^3 或 X^5 ,可以具有低于0的总净电荷,条件是单体肽的其他部分,如选自 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 和 X^6 的任一种其他序列具有高于0的总净电荷。

[0256] 重要的是,单体肽的部分能够连接到细胞表面,诸如辅助细胞的细胞表面,这种结合通过在结合细胞膜的位置处的序列的正净电荷促进。

[0257] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽能够诱导体液免疫应答。

[0258] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列 X^1 和/或 X^3 和/或 X^5 选自K,Lys(Me),RRG,G(Dpr(Ser))G,Dpr,Dpr(ser),GG(Dpr(Ser))GG(SEQ ID NO:150),GEG,CS,GDG,E,G(Lys(Me))G,D,RR,WWGC(SEQ ID NO:54),RRG,RRZC(SEQ ID NO:55),WWQC(SEQ ID NO:56),WW,RR-Har,Har,WDWGC(SEQ ID NO:57),CGG,CGGG(SEQ ID NO:58),GCCG(SEQ ID NO:59),G,GKG,GC,GG,C,R,GCG,CG,GRR,GGCGG(SEQ ID NO:60),CGGKG(SEQ ID NO:61),CGGKGG(SEQ ID NO:62),GGKGG(SEQ ID NO:63),KG,和GWK。

[0259] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列 X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 选自SLLTEVETP(SEQ ID NO:64),SLZTDIETP(SEQ ID NO:65),TDIET(SEQ ID NO:66),CSLLT(SEQ ID NO:67),SLLTEVQTPIRN(SEQ ID NO:68),TPIRSEWGCRSN(SEQ ID NO:69),IDTPIR(SEQ ID NO:70),AKRRV(SEQ ID NO:71),IEEEG(SEQ ID NO:72),AKRRVV(SEQ ID NO:73),DQQLL(SEQ ID NO:74),AEEEVV(SEQ ID NO:75),GIEEE(SEQ ID NO:76),IEEEGGRDRDR(SEQ ID NO:77),CAKRRVVC(SEQ ID NO:78),IEEEGGERDRDR(SEQ ID NO:79),IEEEGGQDRDR(SEQ ID NO:80),IEEEGGEQDRDR(SEQ ID NO:81),EEEIGGRDRD(SEQ ID NO:82),RLEPWKH(SEQ ID NO:83),FHSQV(SEQ ID NO:84),FITKGLGISY(SEQ ID NO:85),LLADARVCS(SEQ ID NO:86),GV(N1e)AGIAYFS(SEQ ID NO:87),VETPIR(SEQ ID NO:88),VETPIRN(SEQ ID NO:89),SNDSS(SEQ ID NO:90),TPIBQDWG(SEQ ID NO:91),AKRRVVQREKRA(SEQ ID NO:92),IEEEGGERDR(SEQ ID NO:93),AEEEVV(SEQ ID NO:94),RDRDR(SEQ ID NO:95),ERDRDR(SEQ ID NO:96),AKRRVVEREKRA(SEQ ID NO:97),QDRDR(SEQ ID NO:98),EQDRDR(SEQ ID NO:99),RDRDQ(SEQ

ID NO:100),GSQPKTA(SEQ ID NO:101),FITKGLGISYGRK(SEQ ID NO:102),LLADARVSA(SEQ ID NO:103),GVLGIAYYS(SEQ ID NO:104),TPIRNEWG(SEQ ID NO:105),SEWGSRSN(SEQ ID NO:106),SLZTDIETPG(SEQ ID NO:107),QREKRAV(SEQ ID NO:108),QREKR(SEQ ID NO:109),IEEEGG(SEQ ID NO:110),EREKRA(SEQ ID NO:111),QREKRA(SEQ ID NO:112),ERDRD(SEQ ID NO:113),HPGSQ(SEQ ID NO:114),TPIXQEW(SEQ ID NO:151),EQDRDRGG(SEQ ID NO:152),GNWAKVL(SEQ ID NO:153),LLADARV(SEQ ID NO:154),NWAKVI(SEQ ID NO:155),和SGADRV(SEQ ID NO:156)。

[0260] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽包含至少一个,如一个、两个、三个、四个或五个选自Cys、Lys、Ser、Asp和Glu残基的氨基酸或其衍生物。

[0261] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽包含至少一个半胱氨酸,诸如一个、两个、三个、四个或五个半胱氨酸。

[0262] 一些半胱氨酸可以参与分子内Cys-Cys键,而另一些可能参与与另一个肽单体的结合,即,分子间键。

[0263] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列X¹和/或X³和/或X⁵如表1中定义。

[0264] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列X²和/或X⁴和/或X⁶如表1中定义。

[0265] 在一些实施方案中,具有结构X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶的肽如表1中定义。

[0266] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽中,是二聚体肽。

[0267] 在一些实施方案中,所述包含两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个具有结构X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶的单体肽的多聚体肽如二聚体肽如表1中定义。

[0268] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列X²和/或X⁴和/或X⁶定义4-17个,如5-16个,如5-15个,如5-14个,如5-13个,如5-12个,如5-10个氨基酸的序列。

[0269] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列X²和/或X⁴和/或X⁶定义多于5个,如多于6个,如多于7个,如多于8个,如多于9个,如多于10个,如多于11个,如多于12个,如多于13个,如多于14个,如多于15个,如多于16个氨基酸的序列。

[0270] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列X²和/或X⁴和/或X⁶定义少于17个,如少于16个,如少于15个,如少于14个,如少于13个,如少于12个,如少于11个,如少于10个,如少于9个,如少于8个,如少于7个,如少于6个氨基酸的序列。

[0271] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,序列X¹和/或X³和/或X⁵定义包含一个或多个选自甘氨酸(G)、精氨酸(R)、正亮氨酸(Nle)、天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)、谷氨酰胺(Q)、丝氨酸(S)、赖氨酸(K)、色氨酸(W)、半胱氨酸(C)、鸟氨酸、二氨基丙酸(Dpr)及其衍生物的氨基酸的序列。

[0272] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽包含一个或多个分子内键,诸如一个或多个Cys-Cys键。

[0273] 在一些实施方案中,在本发明所述的肽中,所述单体肽具有延迟的N端蛋白水解降解,诸如通过掺入D形式的N端前1、2或3个氨基酸,或通过掺入β或γ形式的N端前1、2或3个氨基酸。

[0274] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,所述两个或更多的单体肽序列相同。

[0275] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,所述两个或更多的

单体肽序列不同。

[0276] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,所述多聚体肽如二聚体肽的一个、两个或更多的肽链具有延迟的N端蛋白水解降解,诸如通过掺入D形式的N端前1、2或3个氨基酸,或通过掺入β或γ形式的N端前1、2或3个氨基酸。

[0277] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,接头位于选自 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 和 X^6 的任意序列内,诸如在第一单体肽的 X^1, X^2 或 X^3 中至在至少一个第二单体肽的任意位置,诸如在 X^1, X^2 或 X^3 的序列内。

[0278] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,接头位于选自第一单体肽的1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60位的氨基酸位置到选自至少一个第二单体肽的1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60位的位置。

[0279] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,接头位于第一单体肽的 X^1, X^2 或 X^3 中至至少一个第二单体肽的任意位置,诸如在序列 X^1, X^2 或 X^3 内。

[0280] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,所述多聚体肽如二聚体肽包含至少12个氨基酸的辅助表位,诸如至少13,14,15 或17个氨基酸的辅助表位,所述辅助表位由组合的氨基酸序列组成,其为来自第一单体肽的氨基酸序列和来自至少一个第二单体肽的氨基酸序列,诸如在来自第一单体肽的2-12个氨基酸与来自所述至少一个第二单体肽的2-12氨基酸之间的组合。

[0281] 应该理解,表位可以不仅仅存在于单体肽序列内。表位还可以存在于多聚体肽如二聚体肽序列中的第一和至少一个第二单体肽的氨基酸组合中,其中该氨基酸组合形成跨越第一单体肽序列到至少一个第二单体肽序列的序列。该表位可以是连续的氨基酸序列或其可以是具有在两个单体肽中存在的氨基酸的三维表位。

[0282] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,分子间键是两个Cys残基之间的二硫键(S-S)。

[0283] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,分子间键是N-ε-甲基化Lys侧链与Asp或Glu残基的侧链之间的甲基化肽键。

[0284] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,分子间键是第一单体肽的Cys残基与至少一个第二单体肽的修饰的Lys残基之间的硫醚键。

[0285] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,分子间键是脞键。

[0286] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,分子间键是第一单体肽的衍生的Lys残基与至少一个第二单体肽的衍生的Ser残基之间的脞键。

[0287] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,分子间键是在第一单体肽的衍生的赖氨酸、鸟氨酸或二氨基丙酸残基与在至少一个第二单体肽中衍生的丝氨酸部分(如丝氨酸残基,如丝氨酰二氨基丙酸残基,如丝氨酰赖氨酸残基或如丝氨酰鸟氨酸残基)之间的脞键。

[0288] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,所述单体肽通过聚

乙二醇(PEG)接头连接,诸如通过第一单体肽中的Asp或Glu残基和在至少一个第二单体肽中的Asp或Glu残基连接。

[0289] 在一些实施方案中,在本发明所述的多聚体肽如二聚体肽中,任意一个单体肽独立性如本文中定义。

[0290] 在一些实施方案中,本发明所述的肽基本上是非细胞穿透肽。在其他实施方案中,本发明所述的肽是细胞穿透肽。在一些实施方案中,本发明所述的肽能够附着到抗原呈递细胞的细胞膜上。

[0291] 应该理解,当提及肽附着到或进入细胞(诸如抗原呈递细胞)的能力时,其可以指肽的完整序列及其片段,诸如表示表位的片段。因此,其可以是完整序列基本上是非细胞穿透肽的情形,而肽的片段能够有效地进入细胞,诸如抗原呈递细胞。

[0292] 在一些实施方案中,本发明所述的肽不是国际专利申请号PCT/DK2011/050460中具体公开的肽或二聚体肽。

[0293] 在一些实施方案中,本发明所述的肽不是国际专利申请号PCT/EP2010/059513中公开的肽或二聚体肽,诸如选自下述的一种:

[0294] CGGAKRRVVGAKRRVVGQREKRAV(SEQ ID NO:115)

[0295] CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGGERDRDR(SEQ ID NO:116)

[0296] CGGAKRRVVGAKRRVVGQREKR(SEQ ID NO:117)

[0297] CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGG(SEQ ID NO:118)

[0298] CGGAEIIIIVGGDQQLL(SEQ ID NO:119)

[0299] GCGGAKRRVVGAKRRVV(SEQ ID NO:120)

[0300] GAKRRVVGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA(SEQ ID NO:121)

[0301] GKGGIEEEGGRDRDRGGEQDRDR(SEQ ID NO:122)

[0302] GAKRRVVGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA(SEQ ID NO:123)

[0303] GKGGIEEEGGERDRDRGGQDRDR(SEQ ID NO:124)

[0304] GAKRRVVGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA(SEQ ID NO:125)

[0305] GKGGIEEEGGQDRDRGGRDRDR(SEQ ID NO:126)

[0306] GAKRRVVGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA(SEQ ID NO:127)

[0307] GKGGIEEEGGQDRDRGGERDRD(SEQ ID NO:128)

[0308] 在一些实施方案中,本发明所述的肽不是选自下述的二聚体肽(所述肽通过下划线氨基酸连接):

CGGAKRRVVGGAKRRVVGQREKRAV
|
CGGGDQQLLGGAAAAIVGGIEEEGGERDRDR;
CGGAKRRVVGGAKRRVVGQREKR
|
CGGGDQQLLGGAAAAIVGGIEEEGG;

CGGAAAAVVGGDQQLL
|
GCGGAKRRVVGGAKRRV;

GAKRRVVGGCGGAKRRVQREKRAGEREKRA
|
GKGGIEEEGGRRDRDRGGEQDRDR;

GAKRRVVGGCGGAKRRVQREKRAGEREKRA
|
GKGGIEEEGGRRDRDRGGQDRDR;

GAKRRVVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGIEEEGGQDRDRGGRDRDR;

[0309]

GAKRRVVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGIEEEGGEQDRDRGGERDRD;

CGGAKRRVVGGAKRRVVGQREKRAV
|
CGGGDQQLLGGAAAAIVGGIEEEGG;

CGGAKRRVVGGAKRRVVGQREKRAV
|
GCGGAKRRVVGGAKRRV;

CGGAKRRVVGGAKRRVVGQREKR
|
CGGGDQQLLGGAAAAIVGGIEEEGGRRDRDR;

CGGAKRRVVGGAKRRVVGQREKR
|
GCGGAKRRVVGGAKRRV;

CGGAE^{EEEE}VGGDQQLL
|
CGGGDQQLLGGAE^{EEEE}I^VGGI^{EEEE}EGGERDRDR;

CGGAE^{EEEE}VGGDQQLL
|
CGGGDQQLLGGAE^{EEEE}I^VGGI^{EEEE}EGG;

[0310] GAKRRVGGCGGAKRRVQREKRAGEREKRA
|
GKGGI^{EEEE}EGQDRDRGGRDRDR;

GAKRRVGGCGGAKRRVQREKRAGEREKRA
|
GKGGI^{EEEE}EGGEQDRDRGGERDRD;

GAKRRVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGI^{EEEE}EGGRDRDRGGEQDRDR; 或

GAKRRVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGI^{EEEE}EGGERDRDRGGQDRDR。

[0311] 本发明所述的编号的实施方案:

[0312] 1. 一种由不超过60个氨基酸组成的分离的单体肽, 其具有下述结构:

[0313] $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ (式I),

[0314] 其中 X^1 , X^3 和可选部分 X^5 各自独立地定义任意1, 2, 3, 4或5个独立地选自甘氨酸、精氨酸、正亮氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸或其衍生物的氨基酸的线性序列; X^2 , X^4 和可选部分 X^6 各自独立地定义5-17个氨基酸的线性序列, 每个与特定天然抗原具有超过50%的序列同一性。

[0315] 2. 根据实施方案1所述的分离的单体肽, 其中 X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 具有与特定天然抗原多于55%的序列同一性, 诸如多于60%, 诸如多于65%, 诸如多于70%, 诸如多于75%, 诸如多于80%, 诸如多于85%, 诸如多于90%, 诸如多于95%, 诸如多于96%, 诸如多于97%, 诸如多于98%, 诸如多于99%, 诸如100%的序列同一性。

[0316] 3. 根据实施方案1或2所述的分离的单体肽, 其中所述特定天然抗原是来源于下述的蛋白或肽序列: 疾病抗原, 诸如传染原, 诸如细菌、病毒、寄生虫、真菌, 或癌症抗原, 诸如癌基因(肺癌、胃癌、乳腺癌)或引起自身免疫疾病的抗原, 所述自身免疫疾病如糖尿病、多发性硬化(MS)、乳糜泻、肌痛性脑脊髓炎(ME)、银屑病和/或克罗恩病。

[0317] 4. 根据实施方案1-3中任一项所述的分离的单体肽, 其中所述特定天然抗原是病毒蛋白, 诸如结构蛋白, 诸如衣壳蛋白, 调节蛋白, 酶蛋白和蛋白水解蛋白。

[0318] 5. 根据实施方案1-4中任一项所述的分离的单体肽, 其中所述病毒蛋白是选自下列各项的病毒的蛋白, 诸如核心蛋白或包膜蛋白: 丙型肝炎病毒; 流感病毒, 诸如M2蛋白; 人免疫缺陷病毒(HIV); 巨细胞病毒(CMV); 和人乳头瘤病毒(HPV)。

[0319] 6. 根据实施方案5所述的分离的单体肽, 其中所述病毒蛋白是丙型肝炎病毒的病

毒蛋白,其选自特定基因型,如基因型1,如亚型1a和1b,基因型2如2a和2b,基因型3如3a,基因型4,基因型5和基因型6的任意一种HCV共有序列。

[0320] 7. 根据实施方案1-3中任一项所述的分离的单体肽,其中 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ 定义的氨基酸序列不存在于所述天然抗原的天然序列中。

[0321] 8. 根据实施方案1-7中任一项所述的分离的单体肽,所述单体肽为18-60个氨基酸的肽,如19-60个氨基酸,如20-60个氨基酸,如21-60个氨基酸,如22-60个氨基酸,如23-60个氨基酸,如24-60个氨基酸,如25-60个氨基酸,如26-60个氨基酸,如27-60个氨基酸,如28-60个氨基酸,如29-60个氨基酸,如30-60个氨基酸,如31-60个氨基酸,如32-60个氨基酸,如33-60个氨基酸,如34-60个氨基酸,如35-60个氨基酸,如36-60个氨基酸,如37-60个氨基酸,如38-60个氨基酸,如39-60个氨基酸,如40-60个氨基酸,如42-60个氨基酸,如44-60个氨基酸,如46-60个氨基酸,如48-60个氨基酸,如50-60个氨基酸,如52-60个氨基酸,如54-60个氨基酸,如56-60个氨基酸,如58-60个氨基酸。

[0322] 9. 根据实施方案1-8中任一项所述的分离的单体肽,所述单体肽为18-60个氨基酸的肽,如18-58个氨基酸,如18-56个氨基酸,如18-54个氨基酸,如18-52个氨基酸,如18-50个氨基酸,如18-48个氨基酸,如18-46个氨基酸,如18-44个氨基酸,如18-42个氨基酸,如18-40个氨基酸,如18-39个氨基酸,如18-38个氨基酸,如18-37个氨基酸,如18-36个氨基酸,如18-35个氨基酸,如18-34个氨基酸,如18-33个氨基酸,如18-32个氨基酸,如18-31个氨基酸,如18-30个氨基酸,如18-29个氨基酸,如18-28个氨基酸,如18-27个氨基酸,如18-26个氨基酸,如18-25个氨基酸,如18-24个氨基酸,如18-23个氨基酸,如18-22个氨基酸,如18-21个氨基酸,如18-20个氨基酸,如18-19个氨基酸。

[0323] 10. 根据实施方案1-9中任一项所述的分离的单体肽,所述单体肽由不超过约55个氨基酸组成,如由不超过约50个氨基酸,如不超过约45个氨基酸,如不超过约40个氨基酸,如不超过约38个氨基酸,如不超过约36个氨基酸,如不超过约34个氨基酸,如不超过约32个氨基酸,如不超过约30个氨基酸,如不超过约28个氨基酸,如不超过约26个氨基酸,如不超过约24个氨基酸,如不超过约22个氨基酸,如不超过约20个氨基酸,如不超过约18个氨基酸,如不超过约16个氨基酸,如不超过约14个氨基酸,如不超过约12个氨基酸,如不超过约10个氨基酸组成。

[0324] 11. 根据实施方案1-10中任一项所述的分离的单体肽,所述单体肽由至少约10个氨基酸组成,如由至少约12个氨基酸,如至少约14个氨基酸,如至少约16个氨基酸,如至少约18个氨基酸,如至少约20个氨基酸,如至少约22个氨基酸,如至少约24个氨基酸,如至少约26个氨基酸,如至少约28个氨基酸,如至少约30个氨基酸,如至少约32个氨基酸,如至少约34个氨基酸,如至少约36个氨基酸,如至少约38个氨基酸,如至少约40个氨基酸,如至少约45个氨基酸,如至少约50个氨基酸,如至少约55个氨基酸,如至少约60个氨基酸组成。

[0325] 12. 根据实施方案1-11中任一项所述的分离的单体肽,其中 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ 的总净电荷等于或高于0,诸如高于1,2,3,4或5。

[0326] 13. 根据实施方案1-12中任一项所述的分离的单体肽,其中所述单体肽能够诱导体液免疫应答。

[0327] 14. 根据实施方案1-13中任一项所述的分离的单体肽,其中所述序列 X^1 和/或 X^3 和/或 X^5 选自RR,WWGC(SEQ ID NO:54),RRG,RRZC(SEQ ID NO:55),WWQC(SEQ ID NO:56),

WW,RR-Har,Har,WDWGC(SEQ ID NO:57),CGG,CGGG(SEQ ID NO:58),GCGG(SEQ ID NO:59),G,GKG,GC,GG,C,R,GCG,CG,GRR,GGCGG(SEQ ID NO:60),CGGKG(SEQ ID NO:61),CGGKGG(SEQ ID NO:62),GGKGG(SEQ ID NO:63),KG,和GWK。

[0328] 15. 根据实施方案1-14中任一项所述的分离的单体肽,其中所述序列 X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 选自SLLTEVETP(SEQ ID NO:64),SLZTDIETP(SEQ ID NO:65),TDIET(SEQ ID NO:66),CSLLT(SEQ ID NO:67),SLLTEVQTPIRN(SEQ ID NO:68),TPIRSEWGCRSN(SEQ ID NO:69),IDTPIR(SEQ ID NO:70),AKRRV(SEQ ID NO:71),IEEEG(SEQ ID NO:72),AKRRVV(SEQ ID NO:73),DQQLL(SEQ ID NO:74),AEEEVV(SEQ ID NO:75),GIEEE(SEQ ID NO:76),IEEEGGRDRDR(SEQ ID NO:77),CAKRRVVC(SEQ ID NO:78),IEEEGGERDRDR(SEQ ID NO:79),IEEEGGQDRDR(SEQ ID NO:80),IEEEGGEQDRDR(SEQ ID NO:81),EEEIGGRDRD(SEQ ID NO:82),RLEPWKH(SEQ ID NO:83),FHSQV(SEQ ID NO:84),FITKGLGISY(SEQ ID NO:85),LLADARVCS(SEQ ID NO:86),GV(N1e)AGIAYFS(SEQ ID NO:87),VETPIR(SEQ ID NO:88),VETPIRN(SEQ ID NO:89),SNDSS(SEQ ID NO:90),TPIBQDWG(SEQ ID NO:91),AKRRVVQREKRA(SEQ ID NO:92),IEEEGGERDR(SEQ ID NO:93),AEEIV(SEQ ID NO:94),RDRDR(SEQ ID NO:95),ERDRDR(SEQ ID NO:96),AKRRVVEREKRA(SEQ ID NO:97),QDRDR(SEQ ID NO:98),EQDRDR(SEQ ID NO:99),RDRDQ(SEQ ID NO:100),GSQPKTA(SEQ ID NO:101),FITKGLGISYGRK(SEQ ID NO:102),LLADARVSA(SEQ ID NO:103),GVLAGIAYYS(SEQ ID NO:104),TPIRNEWG(SEQ ID NO:105),SEWGSRSN(SEQ ID NO:106),SLZTDIETPG(SEQ ID NO:107),QREKRAV(SEQ ID NO:108),QREKR(SEQ ID NO:109),IEEEGG(SEQ ID NO:110),EREKRA(SEQ ID NO:111),QREKRA(SEQ ID NO:112),ERDRD(SEQ ID NO:113),和HPGSQ(SEQ ID NO:114)。

[0329] 16. 根据实施方案1-15中任一项所述的分离的单体肽,其中所述单体肽包含至少一个选自Cys、Lys、Ser、Asp和Glu残基氨基酸或其衍生物的。

[0330] 17. 根据实施方案1-16中任一项所述的分离的单体肽,其中所述序列 X^1 和/或 X^3 和/或 X^5 如表1中定义。

[0331] 18. 根据实施方案1-17中任一项所述的分离的单体肽,其中所述序列 X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 如表1中定义。

[0332] 19. 根据实施方案1-18中任一项所述的分离的单体肽,其中所述序列 X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 定义4-17个、如5-16个、如5-15个、如5-14个、如5-13个、如5-12个、如5-10个氨基酸的序列。

[0333] 20. 根据实施方案1-19中任一项所述的分离的单体肽,所述单体肽包含一个或多个分子内键,诸如一个或多个Cys-Cys键。

[0334] 21. 根据实施方案1-20中任一项所述的分离的单体肽,所述单体肽诸如通过掺入D形式的N端前1、2或3个氨基酸,或通过掺入 β 或 γ 形式的N端前1、2或3个氨基酸具有延迟的N端蛋白水解降解。

[0335] 22. 一种包含两个以上单体肽的分离的多聚体肽,诸如二聚体肽,每个单体肽独立地由不超过60个氨基酸组成,其具有下述结构:

[0336] $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$ (式I),

[0337] 其中 X^1 , X^3 和可选部分 X^5 独立地定义任意1,2,3,4或5个独立地选自甘氨酸、精氨

酸、正亮氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、赖氨酸、色氨酸、半胱氨酸或其衍生物的氨基酸的线性序列； X^2 , X^4 和可选部分 X^6 各自独立地定义5-17个氨基酸的线性序列，每个与特定天然抗原具有超过50%的序列同一性，所述单体肽通过一个或多个分子间键共价连接。

[0338] 23. 根据实施方案22所述的分离的二聚体肽，其中两个以上的单体肽序列相同。

[0339] 24. 根据实施方案22所述的分离的二聚体肽，其中两个以上的单体肽序列不同。

[0340] 25. 根据实施方案22-24中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中所述多聚体肽如二聚体肽的一个或多个肽链诸如通过掺入D形式的N端前1、2或3个氨基酸，或通过掺入 β 或 γ 形式的N端前1、2或3个氨基酸具有延迟的N端蛋白水解降解。

[0341] 26. 根据实施方案22-25中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中接头位于选自 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 和 X^6 的任意序列内，诸如在第一单体肽的 X^1 , X^2 或 X^3 中至在至少一个第二单体肽的任意位置，诸如在 X^1 , X^2 或 X^3 的序列内。

[0342] 27. 根据实施方案22-26中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，所述多聚体肽如二聚体肽包含至少12个氨基酸的辅助表位，诸如至少13, 14, 15或17个氨基酸的辅助表位，所述辅助表位由组合的氨基酸序列组成，其为来自第一单体肽的氨基酸序列和来自至少一个第二单体肽的氨基酸序列，诸如在来自第一单体肽的2-12个氨基酸与来自所述至少一个第二单体肽的2-12氨基酸之间的组合。

[0343] 28. 根据实施方案22-27中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中所述分子间键选自在两个Cys残基之间的二硫键(S-S)。

[0344] 29. 根据实施方案22-28中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中所述分子间键是在第一单体肽的Cys残基与至少一个第二单体肽的修饰的Lys残基之间的硫醚键。

[0345] 30. 根据实施方案22-29中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中所述分子间键是在第一单体肽的衍生的Lys残基与至少一个第二单体肽的衍生的Ser残基之间的胍键。

[0346] 31. 根据实施方案22-30中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中所述分子间键是在第一单体肽的N- ϵ -甲基化Lys残基与至少一个第二单体肽的Asp或Glu残基的侧链之间的甲基化的肽键。

[0347] 32. 根据实施方案22-31中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中所述单体肽诸如经由第一单体肽中的Asp或Glu残基和在至少一个第二单体肽中的Asp或Glu残基通过聚乙二醇(PEG)接头连接，或通过聚Lys核心连接。

[0348] 33. 根据实施方案22-31中任一项所述的分离的多聚体肽，如二聚体肽，其中任意一个所述单体肽独立地如在实施方案1-21中任一项中定义。

[0349] 34. 组合物，所述组合物包含两种以上选自实施方案1-21中任一项定义的单体肽、和实施方案22-33中任一项定义的分离的多聚体肽诸如二聚体肽的化合物。

[0350] 35. 选自实施方案1-21中任一项定义的单体肽、和实施方案22-33中任一项定义的分离的多聚体肽诸如二聚体肽的肽用于在受试者中诱导体液免疫应答的用途。

[0351] 36. 编码实施方案1-33中任一项所述的肽的分离的核酸或多核苷酸。

[0352] 37. 包含实施方案36所述的核酸或多核苷酸的载体。

[0353] 38. 包含实施方案37所述的载体的宿主细胞。

[0354] 39. 一种免疫原性组合物, 所述组合物包含与药用稀释剂或赋形剂和可选免疫学佐剂组合的: 至少一种实施方案1-21中任一项所述的单体肽, 实施方案22-33中任一项所述的分离的多聚体肽如二聚体肽, 实施方案34所述的肽组合物, 实施方案36所述的核酸或多核苷酸, 或实施方案37所述的载体。

[0355] 40. 根据实施方案39所述的免疫原性组合物, 所述组合物为疫苗组合物的形式。

[0356] 41. 一种用于在受试者中诱导针对抗原的免疫应答的方法, 所述方法包括施用至少一种实施方案1-21中任一项所述的单体肽, 实施方案22-33中任一项所述的分离的多聚体肽如二聚体肽, 实施方案34所述的肽组合物, 实施方案36所述的核酸或多核苷酸, 或实施方案37所述的载体; 或实施方案39-40中任一项所述的组合物。

[0357] 42. 一种用于减轻和/或延缓疾病抗原如传染原在感染所述传染原或患有由所述抗原引起的所述疾病的受试者中的病理作用的方法, 所述方法包括施用有效量的至少一种实施方案1-21中任一项所述的单体肽, 实施方案22-33中任一项所述的分离的多聚体肽如二聚体肽, 实施方案34所述的肽组合物, 实施方案36所述的核酸或多核苷酸, 或实施方案37所述的载体; 或实施方案39-40中任一项所述的组合物。

[0358] 43. 根据实施方案1-33中任一项所述的肽, 所述肽用作药物。

[0359] 44. 根据实施方案1-33中任一项所述的肽, 所述肽用于治疗疾病抗原如传染原在感染所述传染原或患有由所述抗原引起的所述疾病的受试者中的病理作用。

[0360] 45. 根据实施方案1-33中任一项所述的肽, 所述肽用于体外测定, 诸如ELISA测定, 诸如用于诊断目的。

[0361] 46. 实施方案1-33中任一项所述的肽用于体外测定, 诸如ELISA测定, 诸如用于诊断目的用途。

[0362] 序列表(粗体氨基酸表示可以用作本发明式I中定义的任意 X^2 和/或 X^4 和/或 X^6 的适当的抗原序列)

[0363] SEQ ID NO:1:Flu M2

[0364] >gi|21693176|gb|AAM75162|/人/M2/H1N1/Puerto Rico/1934///基质蛋白M2 [甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34/Mount Sinai(H1N1))]

[0365] **MSLLTEVETPIRNEWGCRC**NGSSDPLAIAANIIGILHLTLWILDRLFFKCIYRRFKYGLKGGPSTEGV
PKSMREEYRKEQQSAVDADDGHFVSIELE

[0366] SEQ ID NO:2:>gi|1906383|gb|AAB50256.1|tat蛋白[人免疫缺陷病毒1]

[0367] MEPVDPRLPEPWKHPGSQPKTACTNCYCKKCCFHCQVCFITKALGISYGRKKRRRRAHQNSQTHQASL
SKQPTSQPRGDPTGPKE

[0368] SEQ ID NO:3:>B.FR.1983.HXB2-LAI-IIIIB-BRU(gp120)

[0369]

MRVKEKYQHLWRWGWRWGTMLLGMLMICSATEKLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCASDAKAYDTEVHNWATHACVPT
DPNPQEVVLVNVTENFNMWKNDMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVSLKCTDLKNDTNTNSSGRMIMEKGEI
KNCSFNISTSIRGKVQKEYAFFYKLDIIPIDNDTTSYKLTSCNTSVITQACPKVSFEPPIPIHYCAPAGFAILKCNK
T F N G T G P C T N V S T V Q C T H G I R P V V S T **QLLNGLSLAEEVVIR**
SVNFTDNAKTIIVQLNTSVEINCTRPNNNTRKRIRIQRGPGRAFVTIGKIGNMRQAHCNISRAKWNTLTKIASKLR
EQFGNNKTIIFKQSSGGDPEIVTHSFNCGGEFFYCNSSTQLFNSTWFNSTWSTEGSNTEGSDTITLPCRIKQIINMW

QKVGKAMYAPPISGQIRCSSNITGLLLTRDGGNSNNESEIFRPGGGDMRDNRSELYKYKVVKIEPLGV
APTKAKRRVVQREKR

[0370] SEQ ID NO:4:HIV gp41

[0371] >B.FR.1983.HXB2-LAI-IIIB-BRU(ACC No.K03455)

[0372]

AVGIGALFLGFLGAAGSTMGAASMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLK
DQQLLGIWGCSGKLICTTAVPWNASWSNKSLEQIWNHTTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDK
WASLWNWFNITNWLWYIKLFIIMIVGGLVGLRIVFAVLSIVNRVRQGYSPLSFQTHLPTPRGP**DRPEGIEEEE**
GGERDRDRSIRLVNGSLALIWDLLRSLCLFSYHRLRDLIIIVTRIVELLGRRGWEALKYWWNLLQYWSQELKNSAV
SLLNATAIAVAEGTDRVIEVVQGACRAIRHIPRRIRQGLERILL

[0373] SEQ ID NO:5:>1b._._.AB016785._(HCV-E1)

[0374]

YEVNRVSGVYHVTNDCSNSSIVYGAADMIMHTPGCVPCVRENSSRCWVALTPTLAARNRSIPTTTIRRHVDLLVGA
AAFCSAMYVGDLCGSVFLVSQLFTFSPRRYEIVQDCNCSLYPGHVSQHRMAWDMMNWSPTAALVVSQLLRIPQAVV
DMVTGAHW**GVLAGLAYYS**MVGNWAKVLIVMLLFAGVDG

[0375] SEQ ID No:6:>1b._._.AB016785.AB016785

[0376]

TTHVTGGQTGRITLGITAMFAFGPHQKLQLINTNGSWHINRTALNCNDSLNTGFLAALFYARKFNSSGCPERMASCR
PIDKFVQGWGPI THAVPDNLDQRPYCWYAPQCGIIPASQVCGPVYCFTPSPVVVGTDRFGAPTYTWGENETDVL
LLNNTRPQGNWFGCTWMNGTGFAKTCGGPPCNIGGVGNNTLTCPTDCFRKHPEATYTKCGSGPWLTPRCMVDYPYR
LWHYPCTVNFTIFKVRMYVGGVEHRLTAACNWRTRGERCDLEDRDRSELSPLLLSTTEWQVLPFSFTTLPALSTGLIH
LHQNIVDVQYLYGVGSVAVSIVIKWEYIILLFL**LLADARVCA**CLWMMLLIAQAEA

[0377] SEQ ID NO:7:登记号AF009606;丙型肝炎病毒亚型1a多蛋白基因,完整cds.

[0378]

MSTNPKPQRKTKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTSESRQPRGRRQPIPKARRPEGRTWA
QPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSPRGSRPSWGPTDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLM**GYIPLVGAPLGG**A
ARALAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTPASAYQVRNSSLGHVHTNDCPNSSI VYEAADAILHT
PGCVPCVREGNASRCWVAVTPTVATRDGKLPPTQLRRHIDLLVGSATLCSALYVGDLCGSVFLVQQLFTFSPRRHWT
TQDCNCSIYPGHI TGHMAWDMMNWSPTAALVVAQLLRIPQAIMDMIAGAHWGVLG IAYFSMVGNWAKVLVLLL
FAGVDAETHVTGGSAGRTTAGLVGLLTPGAKQNIQLINTNGSWHINSTALNCNESLNTGWLGLFYQHKFNSSGCP
RLASCRRLTDFAQGWGPI SYANGSLDERPYCWYPPRPGI VPAKSVCGPVYCFTPSPVVVGTDRSGAPTYSWGA
NDTDVFLNNTRPPLGNWFGCTWMNSTGFTKVCGAPPCVIGGVGNNTLLCPTDCFRKHPEATYSRCGSGPWITPRC
VDYPYRLWHYPCTINYTIFKVRMYVGGVEHRLAACNWRTRGERCDLEDRDRSELSPLLLSTTQWQVLPFSFTTLPAL
STGLIHLHQNIVDVQYLYGVGSSIASWAIKWEYVLLFLLLADARVCSCLWMMLLISQAEAALENLVILNAASLAGT
HGLVSFLVFFCFAWYLKGRWVPGAVYAFYGMWPLLLLLLALPQRAYALDTEVAASCGGVVLVGLMALTLSPYYKRYI
SWCMWWLQYFLTRVEAQLHVWVPLNVRGGRDAVILLMCVHPTLVFDITKLLLAIFGPLWILQASLLKVPYFVRVQ
GLLRI CALARKIAGGHYVQMAI IKLGALTGTYYVNHLP LRDWAHNGLRDLAVAVEPVVFSRMEKLTITWADTAAC
GDIINGLPVSARRQEI LLGPADGMVSKGWRLAPITAYAQQTRGLLGCITSLTGRDKNQVEGEVQIVSTATQTFL
ATCINGVCWTVYHGAGTRT IASPKGPVIQMYTNVDQDLVGVWPAPQGSRS LTPCTCGSSDLYLVTRHADVIPVRRRGD
SRGSLSPRPISYLGKSSGGPLLC PAGA HAVGLFRAAVCTRGVAKAVDFIPVENLETTMRSPVFTDNSSPPAVPQSFQ

VAHLHAPTGSKGSTKVPAAAYAAQGYKVLVLPNSVAATLGFAGYMSKAHGVDPNIRTVRTITTGSPITYSTYKFLA
 DGGCSGGAYDIIICDECHSTDATSI LGIGTVLDQAETAGARLVVLATATPPGSVTVSHPNIEEVALSTTGEIPFYGK
 AIPLEVIKGRHLIFCHSKKKCELA AKLVALGINAVAYYRGLDVSVIPTSGDVVVVSTDALMTGFTGDFDSVIDCN
 TCVTQTVDVDFSLDPTFTIETTTLPQDAVSRTQRRGRTRGRKPGIYRFVAPGERPSGMFDSVLCCEYDAGCAWYELTP
 AETTVRLRAYMNTPLPVCQDHLEFWEGVFTGLTHIDAHFLSQTKQSGENFPYLVAYQATVCARAQAPPPSWDQMWK
 CLIRLKP TLHGPTPLLYRLGAVQNEVTLTHPITKYIMTCMSADLEVVTSTWVLVGGVLAALAAAYCLSTGCVVIVGRI
 VLSGKPAIIPDREVLYQEFDEMEECSQHLPYIEQGMLAEQFKQKALGLLQTASRQAEVITPAVQTNWQKLEVFQWAK
 HMWNFISGIQYL AGLSTLPGNPAIASLMAFTA AVT SPLTTGQTL LFNILGGWVAAQLAAPGAATAFVAGLAGAAIG
 SVGLGKVLVDILAGYGAGVAGALVAFKIMSGEVPSTEDLVNLLPAILSPGALVGVVCAAILRRHVGPGEVAVQWMM
 RLIAFASRGNHVSPTHYVPESDAAAARVTAI LSSLTVTQLLRRLHQWISSECTTPCSG SWLRDIWDWICEVLSDFKTW
 LKAKLMPQLPGIPFVSCQRG YRGVWRGDGIMHTRCHCGAEITGHVKNGTMRIVGPRTCRNMWSGTFPINAYTTGPCT
 PLPAPNYKFALWRVSAEEYVEIRRVGDFHYVSGMTDNLKPCQIPSPEFFTELDG VRLHRFAPPCKPLLREEVSFR
 VGLHEYPVGSQLPCEPEPDVAVLTSMLTDP SHITAEAAAGRRLARGSPSSMASSASQLSAPSLKATCTANHDSFDAE
 LIEANLLWRQEMGGNITRVESENKVVILDSFDPLVAEEDEREVSVP AEILRKSRRFARALP VWARPDYNPPLVETWK
 KPDYEPVVHGCPLPPPRSPVPVPPRKKRTVVLTSTLSTALAE LATSFGSSSTSGITGDNTTTSSE PAPS GCPPD
 SDVESYSSMPLEGE PGDPDLS DGSWSTVSSGADTEDVCCSMSYSWTGALVTPCAAEEQKLPINALSNSLLRHHNL
 VYSTTSRSACQRQKKVTFDRLQVLD SHYQDVLKEVKAASKVKANLLSVEEACSLTPPHSAKSKFGYGA KDVRCHAR
 KAVAHINSVWKDLLED SVTPIDTTIMAKNEVFCVQPEKGRKPARLIVFPDLGVRVCEKMALYDVVSKLPLAVMGSS
 YGFQYSPGQRVEFLVQAWKSKKTPMGFSYDTRCFDSTVTESDIRTEEA IYCCDLDPQARVAIKSLTERLYVGGPLT
 NSRGENCGYRRCRASGVLTTSCGNTLT CYIKARAACRAAGLQDCTMLVCGDDL VVICESAGVQEDAASLRAFTEAMT
 RYSAPPGDPPQPEYDLELITSCSSNVSAHDGAGKR VYYLTRDPTPLARA AWETARHTPVNSWLGNIIMFAPTLWA
 RMILMTHFFSVLIARDQLEQALNCEIYGACYSIEPLDLPPIIQR LHGLSAFSLHSYSPGEINRVAACL RKLGVPLR
 AWRHRARSVRARLLSRGGRAAICGKYLFNWA VRTKLKLTPIAAAGRLDLSGWFTAGYSGGDIYHSVSHARPRWFWC
 LLLLAAGVGIYLLPNR

[0379] SEQ ID NO:8:HCV核心蛋白,H77,登录号AF009606

[0380] Genbank号:2316097

[0381] >gi|2316098|gb|AAB66324.1|多蛋白[丙型肝炎病毒亚型1a]

[0382] MSTNPKPQRKTKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKT SERSQPRGRRQPIPKAR
 RPEGRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSPRGSRPSWGPTDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGG
 AARALAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASA

[0383] SEQ ID NO:9:

[0384] 丙型肝炎病毒mRNA,完整cds;登录号M96362M72423;丙型肝炎病毒亚型1b

[0385] MSTNPKPQRKTKRNTNRRPQDIKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRL

[0386] GVRATRKT SERSQPRGRRQPIPKARRPEGRAWAQPGYPWPLYGNEGLWAGWLLSPRGSRPSWGPTDPR
 RK **SRNLGKVIDTLT**CGFAD**LMGYIPLVGAPLGG**VARALAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLAL
 LSCLTTPVSAYEVRNASGMHYHTNDCSNSSI VYEAADMIMHTPGCVPCVREDNSSRCWVALTPTLAARNASVPTTTL
 RRHVDLLVGAAAFCSAMYVGDLCG SVFLVSQLFTFSPRRHETVQDCNCSIYPGRVSGHRMAWDMMMNWSPTTALVVS
 QLLRIPQAVVDMVTGSHWGILAGLAYYSMVGNWAKVLIAMLLFAGVDGTTHTVGGAAQGRAASSLTSLSFGPVQHLQ
 LINTNGSWHINRTALSCNDSLNTGFVAALFYKYRFNASGCPERLATCRPIDTFAQGWGPIITYTEPHDL DQRPYCWHY

APQPCGIVPTLQVCGPVYCFPTSPVAVGTTDRFGAPTYYRWGANETDVLLLNNAGPPQGNWFGCTWMNGTGFTKTCGG
 PPCNIGGVGNNTLTCPTDCFRKHPGATYTKCGSGPWLTPRCLVDYPYRLWHYPCTVNFTIFKVRMYVGGAEHRLDAA
 CNWTRGERCDLEDRDRSELSPLLLSTTEWQVLPSCFTTLPALSTGLIHLHQNIVDIQYLYGIGSAVVSFAIKWEYIV
 LLFLLLADARVCACLWMMLLVAQAEAALENLVVNAASVAGAHGILSFI VFFCAAWYIKGRLVPGAAYALYGVWPLL
 LLLLALPPRAYAMDREMAASCAGVAVFVGLVLLTSPHYKVFLLARFIWWLQYLITRTEAHLQVWVPLNVRGGRDAII
 LLTCVVHPELIFDITKYLLAIFGPLMVLQAGITRVPYFVRAQGLIRACMLARKVVGGHYVQMVFMKLAALAGTYVYD
 HLTPLRDWAHTGLRDLAVAVEPVVFSMETKVI TWGADTAACGDIILALPASARRGKEILLGPADSLEGQGWRLAP
 ITAYSQQTRGLLGCIIITSLTGRDKNQVEGEVQVVSTATQSF LATCINGVCWTVFHGAGSKTLAGPKGPITQMYTNVD
 QDLVGGWPAPPGARSLTPCTCGSSDLYLVTRHADVIPVRRRGDGRGSLPPRPVSYLKGSSGGPLLCPSGHAVGILPA
 AVCTRGVAMAVEFIPVESMETMTRSPVFTDNPSPPAVPQTFQVAHLHAPTGSKGSTRVPAAYAAQGYKVLVLNPSVA
 ATLFGGAYMSKAHGIDPNLRTGVRTITTGAPITYSTYGKFLADGGGSGGAYDIIMCDECHSTDSTTIYIGITVLDQA
 ETAGARLVVLSTATPPGSVTVPHLNIEEVALSNTGEIPFYGKAIPIEAIKGGRHILFCHSKKKCDELAAKLSGLGLN
 AVAYYRGLDVSVIPTSGDVVVVATDALMTGFTGDFDSVIDCNTCVTQTVD FSLDPTFTIETTTVPQDAVSRQRGR
 TGRGRAGIYRFVTPGERPSGMFDSSVLCECYDAGCAWYELTPAETSRLRAYLNTPGLPVCQDHLEFSEG VFTGLTH
 IDAHFLSQTKQAGENFPYLVAYQATVCARAQAPPPSWDEMWRLIRLKP TLHGPTPLLYRLGAVQNEVTLTHPI TKF
 IMTCMSADLEVVTSTWVLVGGVLAALAAAYCLTTGSVVI VGRILSGKPAIIPDREVL YQEFDEMEECASHLPYFEQG
 MQLAEQFKQKALGLLQTATKQAEAAAPVVESKWRALTFWAKHMWNFISGIQYLAGLSTLPGNPAIRSPMAFTASIT
 SPLTTQHTLLFNILGGWVAAQLAPPSAASAFVAGIAGAAVGTIGLGKVLVDILAGYAGVAGALVAFKIMSGEMPS
 AEDMVNLLPAIILSPGALVVGIVCAAILRRHVGPGEVAVQWMNRLIAFASRGNHVSPRHVPESEPAARVTQILSSLT
 ITQLLKRHLHQWINEDCSTPCSSSWLREIWDWICTVL TDFKTWLQSKLLPRLPGVPPFSCQRGYKGVWRGDGIMHTTC
 PCGAQITGHVKNMSMRI VGPKTCNTWYGTFFINAYTTG PCTPSPAPNYSKALWRVAAEEYVEVTRVGD FHYVTGMT
 TDNVKPCQVPAPPEFFTEVDGVRLHRYAPACRPLLREEVVFQVGLHQYL VGSQLPCEPEPDVAVLTSMLTDPSHITA
 ETAKRRLARGSPPSLASSASQLSAPSLKATCTTHHDSPADLIEANLLWRQEMGGNITRVESENKVVILDSFDPLR
 AEDDEGEISVPAEILRKS RKFPPALPIWAPPDYNPPLLESWKDPDYVPPVHGCPLPPTKAPPIPPPRRKRTVVLTE
 STVSSALAELATKTFGSSGSSAIDSGTATAPPDQASGDGDRES DVESFSSMPLEGE GDPDLSGWSVSTVSEEASE
 DVVCCSMSYTWGALITPCAAEESKLPINPLSNSLLRHHNMVYATTSRSAGLRQKKVTFDRLQVLD DHDYRDVLKEMK
 AKASTVKAKLLSVEEACKLTPPHSAKSKFGYGAKDVRSLSSRAVTHIRSVWKDLED TETPISTTIMAKNEVFCVQP
 EKGGRKPARLIVFPDLGVRVCEKMALYDVVSTLPQAVMGSSYGFQYSPKQRVEFLVNTWKS KCPMGFSYDTRCFDS
 TVTENDIRVEESIYQCCDLAPEAKLAIKSLTERLYIGGPLTNSKGQNCGYRRCRASGVLTTSCGNTLTCYKATAAC
 RAAKLRDCTMLVNGDDL VVICESAGTQEDAASLRVFTTEAMTRY SAPPGDPPQPEYDLELITSCSSNVVAHDASGKR
 VYYLTRDPTT PLARA AWETARHTPVNSWLGNIIMYAPTLWARMILMTHFFSILLAQE QLEKTLDCQIYGACYSIEPL
 DLPQI IERLHGLSAFSLHSYSPGEINRVASCLRKLGVPPLRAWHRARSVRAKLLSQGGRAATCGKYLFNWA VRTKL
 KLTPIPAASRLDLSGWFVAGYSGGDIYHLSRARRPWFMLCLLLLSVGVGIYLLPNR

[0387] SEQ ID NO:10, 甲型流感病毒的核壳蛋白

[0388] 1MASQGTKRSY EQMETS GERQ NATEIRASVG RMVGGIGRFY IQMCTELKLS DHEGRLIQNS

[0389] 61ITIERMVL SA FDERRNKYLE EHPSAGKDPK KTG GP IYRRR DGKWMRELIL YDKEEIRRIW

[0390] 121RQANNGEDAT AGLTHMMIWH SNLNDATYQR TRALVRTGMD PRMCSLMQGS TLPRRSGAAG

[0391] 181AAVKGVGTMV MELIRMIKRG INDRNFWRGE NGRRTRIAYE RMCNILKGF QTA AQRAMMD

[0392] 241QVRESRNP GN AEIEDLIFLA RSALILRGSV AHKSCLPACV YGLAVASGYD FEREGYSLVG

[0393] 301IDPFRLQNS QVFSLIRPNE NPAHKSQLVW MACHSAAFED LRVSSFIRGT RVVPRGQLST
 [0394] 361RGVQIASNEN METMDSSTLE LRSRYWAIRT RSGGNTNQQR ASAGQISVQP TFSVQRNLPF
 [0395] 421ERATIMAAFT GNTEGRTSDM RTEIIRMMEN ARPEDVSFQG RGVFELSDEK ATNPVPSFD
 [0396] 481MSNEGS
 [0397] SEQ ID NO:11
 [0398] >gi|73919153|ref|YP_308840.1|基质蛋白2[甲型流感病毒(A/New York/392/
 2004(H3N2))]
 [0399]
 MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDS**SDPLVVAASIIGILHLILWILDR**LFFKCVYRLFKHGLK**RGPSTEGVPE** 70
SMREEYRKEQQNAVDADDSHFVSIELE
 [0400] SEQ ID NO:12
 [0401] >gi|73919147|ref|YP_308843.1|核壳蛋白[甲型流感病毒(A/New York/392/
 2004(H3N2))]
 [0402]
 MASQGTKRSYEQMETDGDRQATEIRASVGKIDGIGRFYIQMCTELKLSDEHGRLIQNSLTIEKMVLSA 70
 [0403]
 FDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVDGKWMRELVLYDKEEIRRIWRQANNGEDATAGLTHIMIWH 140
 [0404]
 SNLNDATYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGAAVKGIGTMVMEIIRMVCRGINDRNFWRGE 210
 [0405]
 NGRKTR**SAYERMCNILLKGFQTAAQRAMV**DQVRESRNPNAEIED**LIFLARSALILRGSVAHK**SCLPACA 280
 [0406]
 YGPAVSSGYDFEKEGYSLVIGIDPFKLLQNSQIYSLIRPNENPAHKSQLVWMAHSAAFEDLRLLSFIRGT 350
 [0407]
 KVSPRGKLSTRGVQIASNENMDNMGSSTLELRSGYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQTSVQPTFSVQRNLPF 420
 [0408]
 EKSTIMAAFTGNTEGRTSDMRAEIRMMEGAKPEEVSRFRGRGVFELSDEKATNPVPSFDMSNEGSYFFG 490
 [0409] DNAEEYDN
 [0410] --
 [0411] SEQ ID NO:13
 [0412] >gi|56583270|ref|NP_040979.2|基质蛋白2[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/
 34(H1N1))]
 [0413] MSLLTEVETPIRNEWGCRCNGS**SDPLAIAANIIGILHLILWILDR**LFFKCIYRRFKYGLKG
GPSTEGVPKSMREEYRKEQQSAVDADDGHFVSIELE
 [0414] SEQ ID NO:14
 [0415] >fi|8486130|rer|NP_040982.1|核壳蛋白[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34
 (H1N1))]
 [0416]
 MASQGTKRSYEQMETDGERQATEIRASVGKIDGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVLSAFDERRNK
 YLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVNGKWMRELILYDKEEIRRIWRQANNDDATAGLTHMMIWHSNLNDATYQRTRAL

VRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGA AVKGVGTMVMELVRMIKRG INDRNFWRGENGRKTR**IAYERMCN**ILKGGK
FQTAAQKAMMDQVRESRDPGNAEFED**LTFLARSALILRGSVAHKS**C LPACVYGP AVASGYDFEREGYSLVG
 IDPFRL LQNSQVYSLIRPNENPAHKSQ L VWMACHSAAFEDLRVLSF IKGTKV VPRGKLSTRGVQ IASNENMETMESS
 TLELR SRYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQ I S I QPTFSVQRNLPFDRTVMAAFTGNTEGRTSDMRTEI IRMMESARPE
 DVSFQGRGVFELSDEKAASPIVPSFDMSNEGSYFFGDNAEEYDN

[0417] --

[0418] SEQ ID NO:15

[0419] >gi|73912687|ref|YP_308853.1|膜蛋白M2[甲型流感病毒(A/Korea/426/68
 (H2N2))]

[0420] MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDS**SDPLVVAASIIIGILHFILWILDR**LFFKCIYRFFKHGLKR
GPSTEGVPESMREEYRKEQQSAVDADDSHFVSIELE

[0421] SEQ ID NO:16

[0422] >gi|73921307|ref|YP_308871.1|核蛋白[甲型流感病毒(A/Korea/426/68
 (H2N2))]

[0423]

MASQGTKRSYEQMETDGERQNATEIRASVGK MIDG IGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVLSAFDERRNK
 YLEEHPSAGKDPKKTGGPIYKRVDGKWMRELVLVDKEEIRRIWRQANNGDDATAGLTHMMIWHSNLNDTTYQRTRAL
 VRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGA AVKGVGTMVMELIRMIKRG INDRNFWRGENGRKTR**SAYERMCN**ILKGGK
FQTAAQRAMMDQVRESRNPNGAEIED**LIFLARSALILRGSVAHKS**C LPACVYGP A IASGYNFEKEGYSLVGIDPFK
 LLQNSQVYSLIRPNENPAHKSQ L VWMACNSAAFEDLRVLSF I RGTKVS PRGKLSTRGVQ IASNENMDTMESS TLELR
 SRYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQ I SVQPAF SVQRNLPDKPT IMAAFTGNTEGRTSDMRAEI IRMMEGAKPEEMSFQ
 GRGVFELSDEKATNP I VPSFDMSNEGSYFFGDNAEEYDN

[0424] SEQ ID NO:17

[0425] >gi|330647|gb|AAA45994.1|pp65[人疱疹病毒5]

[0426]

MASVLGPI SGHVLKAVFSRGGDTPVLP HETRLLQTG IHVRV SQPSL I LVSQYTPDSTPCHRGNQLQVQHT 70

[0427]

YFTGSEVENVSVNVHNPTGRSICPSQEPMSIYVYALPKMLNIP SINVHHYPSAAERKHRHLPVADAVIH 140

[0428]

ASGKQMWQARLTVSGLAWTRQQNQWKEPDVYYTSAFVFPTKDVALRHVVCAHELVCSMENTRATKMQVIG 210

[0429]

DQYVKVYLESFCEDVPSGKLFMHVTLGSDVEEDLTMTRNPQP FMRPHERNGFTVLC PKNMI IKPGKISHI 280

[0430]

MLDVAFTSHEHFGLLCPKSI PGLSISGNLLMNGQQIFLEVQAIRETVELRQYDPVAALFFFIDIDLLLQRG 350

[0431]

PQYSEHPTFTS QYRIQ GKLEYRHTWDRHDEGAAQGGDDVWTS GSDSDEELVTTERKT PRVTGGGAMAGAS 420

[0432]

TSAGRKRKSASSATACTAGVMTRGRLKAESTVAPEEDTDESDNEIHNPAVFTWPPWQAGILAR**NLVPMV** 490

[0433]

ATVQGGQLKYQEFFWDANDIYRIFAELEGVWQPAAQPKRRRRHRQDALPGPCIASTPKKHRG 541

[0434] SEQ ID NO:18

[0435] >gi|33330937|gb|AAQ10712.1|推定的转化蛋白E6[人乳头瘤病毒16型]

[0436]

MHQKRTAMFQDPQERPGKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRRE**VYDFAFRDLCIVY**RDGNPYAVC 70

[0437]

DKCLKFYSKI SEYRHYCYSVYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPPEEKQRHLDDKKQRFHNIRGRWT 140

[0438] GRCMSSCRSSRTRRETQL

[0439] SEQ ID NO:19

[0440] >gi|56583270|ref|NP_040979.2|基质蛋白2[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0441] MSLLTEVETPIRNEWGCRCNGSSDPLAIAANIIGILHLILWILDRLFFKCIYRRFKYGLKGGPSTEGVP
KSMREEYRKEQQSAVDADDGHFVSIELE

[0442] SEQ ID NO:20

[0443] >gi|8486139|ref|NP_040987.1|PB2蛋白[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0444] MERIKELRNLSQSRTRE ILTKTTVDHMAI IKKYTSGRQEKNPALRMKMMAMKYPITADKRITEMIP
ERNEQQQTLWSKMNDAGSDRVMVSPLAVTWNRNGPMTNTVHYPKIYKTYFERVERLKHGTFGPVHFRNQVKIRRRV
DINPGHADLSAKEAQDVIMEVVPNEVGARILTSESQLTITKEKKEELQDCKISPLMVAYMLERELVRKTRFLPVAG
GTSSVYIEVLHLTQGTCEWQMYTPGGEVKNDDVDQSLIIAARNIVRAAVSADPLASLLEMCHSTQIGGIRMVDILK
QNPTEEQAVGICKAAMGLRISSFSFGGFTFKRTSGSSVKREEEVLTGNLQTLKIRVHEGYEEFTMVGRRATAILRK
ATRRLIQLIVSGRDEQSI AEAIIVAMVFSQEDCMIKAVRGDLNFVNRANQRLNPMHQLLRHFQKDAKVLVFNWGVPEP
IDNVMGMIGILPDMTPSIEMSMRGVRI SKMGVDEYSSTERVVVSIDRFLVRDQRGNVLLSPEEVSETQGTEKLTIT
YSSSMWEINGPESVLVNTYQWII RNWETVKIQWSQNPTMLYNKMEFEPFQSLVPKAI RQYSGFVRTLFQQMRDVL
GTFDTAQIIKLLPFAAAPPKQSRMQFSSFTVNVVSGMRILVRGNPVPFNKATKRLTVLGKDAGTLTEDPDEGTA
GVESAVLRGFLILGKEDRRYGPALSINELSNLAKGEKANVLIGQGDVVLVMKRKRDS SILTDSQTATKRIRMAIN

[0445] SEQ ID NO:21

[0446] >gi|8486137|ref|NP_040986.1|聚合酶PA[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0447] MEDFVRQCFNPMIVELAEKTMKEYGEDLKIETNKFAAICTHLEVCFMYSDFHFINEQGESIIVELGDPN
ALLKHFEEIEGRDRTMAWTVVNSICNTTGAEKPKFLPDLDYKENRFIEIGVTRREVHIYYLEKANKIKSEKTHIH
IFSFTGEEMATKADYTLDEESRARIKTRLFTIRQEMASRGLWDSFRQSERGEETIEERFEITGTMRKLADQSLPPNF
SSELENFRAYVDGFEPNGYIEGKLSQMSKEVNARIEPFLKTPRPLRLPNGPPCSQRSKFLMDALKLSIEDPSHEGE
GIPLYDAIKMRTFFGWKEPNVVKPHEKGINPNYLLSWKQVLAELQDIENEKIPKTKNMKTSQKWLALGENMAPE
KVDFDDCKDVGDLKQYDSDEPELRSLSAWIQNEFNKACELTSSWIELDEIGEDVAPIEHIASMRNYFTSEVSHCR
ATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFQLIPMISKCRTKEGRRKTNLYGFI IKGRSHLRNDTDVVNFVSMFSLTDPR
LEPHKWEKYCVLEIGDMLLRSIAIGQVSRPMPFLYVRTNGTSKIKMKWGMEMRCLLQSLQQIESMIEAESSVKEKDMT
KEFFENKSETWPIGESPKGVEESSIGKVCRTLLAKSVFNLSLYASPQLEGFSAESRLLLLIVQALRDNLEPGTFDLGG
LYEAIEECLINDPWVLLNASWFNSFLTHALS

[0448] SEQ ID NO:22

[0449] >gi|8486133|ref|NP_040984.1|非结构蛋白NS1[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0450] MDPNTVSSFQVDCFLWHVRKRVADQELGDAPFLDRLRRDQKSLRGRGSTLGLDIETATRAGKQIVERIL
KEESDEALKMTMASVPASRYLTDMTLEEMSREWSMLIPKQKVAGPLCIRMDQA IMDKNIILKANFSVIFDRLETLIL
LRAFTEEGAI VGEISPLPSLPGHTAEDVKNVAVGLIGGLEWNDNTV RVSETLQRF AWRSSNENGRPPLTPKQKREMA
GTIRSEV

[0451] SEQ ID NO:23

[0452] >gi|8486132|ref|NP_040983.1|非结构蛋白NS2[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0453] MDPNTVSSFQDILLRMSKMQLESSSEDLNGMITQFESLKL YRDSLGEAVMRMGDLHSLQNRNEKWREQL
GQKFEEIRWLIIEVVRHKLKVTENSFEQITFMQALHLLLEVEQEIRTFSFQLI

[0454] SEQ ID NO:24

[0455] >gi|8486128|ref|NP_040981.1|神经氨酸酶[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0456] MNPNQKIITIGSICLVVGLISLILQIGNIISIWI SHSIQTGSQNHTGICNQNIITYKNSTWVKDTTSVI
LTGNSSLCPIRGWAIYSKDNSIRIGSKGDV FVIREPFI SCSHLECRTFFLTQGALLNDRHSNGTVKDRSPYRALMSC
PVGEAPSPYNSRFESVAWSASACHDGMGWL TIGISGPDNGAVAVLKYNGIITETIKSWRKKILRTQESECACVNGSC
FTIMTDGPSDGLASYKIFKIEKGKVT KSIELNAPNSHYEECSCYPDTGKVMCVRDNWHG SNRPVWSFDQNL DYQIG
YICSGVFGDNPRPKDGTGSCGPVYVDGANGVKGF SYRYGNGVWIGRTKSHSSRHGFEMI WDPNGWTETDSKFSVRQD
VVAMTDWSGYSGSFVQHP ELTGLDCIRPCFWVELIRGRPKEKTIWTSASSISFCGVNSD TVDWSWPDGAELPFTIDK

[0457] SEQ ID NO:25

[0458] >gi|8486126|ref|NP_040980.1|血细胞凝集素[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0459] MKANLLVLLCALAAADADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLL EDSHNGKLCRLKGIAPLQL
GKCNIAGWLLGNPECDPLLPVRSWSYIVETP NSENGICYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHNTT
KGVTAACSHAGKSSFYRNLLWLTEKEGSYPK LKNSYVNKKGKEVLVLWGIHHP SNSKDQQNIYQENAYVSVVTSNY
NRRFTPEIAERP KVRDQAGRMNYWTLLKPGDTIIFEANGNLIAPRYAFALSRGFGSGIITSNASMHECNTK CQTPL
GAINSSLPFQNIHPVTIG ECPKYVRS AKLRMVTGLRNIPSIQSRGLFGA IAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQSG
YAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNIQFTAVGKEFNKLEKRMENLNKKVDDGFLDIW TYNAELLV LLENERTLDF
HDSNVKNLYEKVKSQ LKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPKYSEESKLNREKVDGVKLESMGIYQIL
AIYSTVASSLVLLVSLG AISFWMCSNGSLQCRICI

[0460] SEQ ID NO:26

[0461] >gi|8486123|ref|NP_040978.1|基质蛋白1[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0462] MSLLTEVETYVLSIIPSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEVLMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTPV
SERGLQRRRFVQNALNGNDPNMMDKAVKLYRKLKREITFHGAKEISLSYSAGALASCMGLIYNRMGAVTTEVAFL
VCATCEQIADSQHRSHRQMVT TTNPLIRHENRMVLASTTAKAMEQMAGSSEQAAEAMEVASQARQMVQAMRTIGTHP
SSSAGLKNLLENLQAYQKRMGVQMQRFK

[0463] SEQ ID NO:27

[0464] >gi|83031685|ref|YP_418248.1|PB1-F2蛋白[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0465] MGQEQDTPWILSTGHI STQKRQDGGQTPKLEHRNSTRLMGHCQKTMNQVVMKQIVYWKQWLSLRNPIL
VFLKTRVLKRWRLFSKHE

[0466] SEQ ID NO:28

[0467] >gi|8486135|ref|NP_040985.1|聚合酶1PB1[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0468] MDVNPTLLFLKVPANAI STTFPYTGDPPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKARWTTNTETGAPQLNPI
DGPLPEDNEPSGYAQTDCVLEAMAFLEESHPIGIFENSCIETMEVVQQTRVDKLTQGRQTYDWTLNRNQAATALANT
IEVFRSNGLTANESGRLIDFLKDVME SMKKEEMGITTHFQKRKRRVRDNMTKKMITQRTIGKRKQRLNKR SYLIRALT
LNTMTKDAERGKLRRAIATPGMQIRGFVYFVETLARSICEKLEQSGLPVGGNEKKAKLANVVRKMMTNSQDTELSL
TITGDNTKWNENQNPRMFLAMITYMTRNQPEWFRNVL SIAPIMFSNKMARLGKGYMFESKSMKLRTQIPAEMLASID
LKYFNDSTRKKIEKIRPLLIEGTASLSPGMMMGFMNLS TVLVGSILNLGQKRYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVNAP
NHEGIQAGVDRFYRTCKLHG INMSKKKSYINRTGTFEFTSFFYRYGFVANFSMELPSFGVSGSNESADMSIGVTVIK
NNMINNDLGPATAQMALQLFIKDYRYTYRCHRGD TQIQTRRSFEIKKLWEQTRSKAGLLVSDGGPNLYNIRNLHIPE
VCLKWELMDEDYQGRLCNPLNPFVSHKEIESMNAVMMPAHGPAKNMEYDAVATTHSWIPKRNRSILNTSQRGVLED
EQMYQRCCNLFKFFPSSSYRRPVGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGR IKKEEFTEIMKICSTIEELRRQK

[0469] SEQ ID NO:29

[0470] >gi|8486130|ref|NP_040982.1|核壳蛋白[甲型流感病毒(A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]

[0471] MASQGTKRSYEQMETDGERQNA TEIRASVGMIGGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVLS
AFDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVNGKWMRELILYDKEEIRRIWRQANNGDDATAGLTHMMIWHSNLND
TYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGAAVKGVGTMVME LVRMIKRGINDRNFWRGENGRKTRIA YERMC
NILKGFQTAAQKAMMDQVRESRDPGNAEFEDL TFLARSALILRGSVAHKSCLPACVYGP AVASGYDFEREGYSLVG
IDPFRLQNSQVYSLIRPNENPAHKSQLVWMA CHSAAFEDLRVLSFIKGTKV VPRGKLSTRGVQIASNENMETMESS
TLELRSRYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQISIQPTFSVQRNLPDRTTVMAAFTGNTEGRTSDMRTEIRMMESARPE
DVSFQGRGVFELSDEKAASPIVPSFDMSNEG SYFFGDNAEEYDN

[0472] SEQ ID NO:30

[0473] >gi|73918826|ref|YP_308855.1|聚合酶2[甲型流感病毒(A/Korea/426/1968(H2N2))]

[0474] MERIKELRNLSQSRTREILTKTTVDHMAI IKKYTSGRQEKNPSLRMKWMMAMKYPITADKRITEMVPE
RNEQGQTLWSKMSDAGSDRVMVSPLAVTWWNRNGPMTSTVHYPKIYKTYFEKVERLKHGTFGPVHFRNQVKIRRRVD
INPGHADLSAKEAQDVIMEVVPNEVGARILTSESQLTITKEKKEELQDCKISPLMVAYMLERELVRKTRFLPVAGG
TSSVYIEVLHLTQGTCEWQMYTPGGEVRNDDVDQSLIAARNIVRRAAVSADPLASLLEMCHSTQIGGTRMVDILRQ
NPTEEQAVDICKAAMGLRISSSFSGGFTFKRTSGSSIKREEEVLTGNLQTLKIRVHEGYEEFTMVGKRATAILRKA
TRRLVQLIVSGRDEQSI AEAIIVAMVFSQEDCMIKAVRGDLNFVNANRQLNPMHQLLRHFQKDAKVLVFNWGI EHI
DNVMGMIGVLPDMTPSTEMSMRGI RVS KMGVDEYSSTERVVVSIDRFLRVRDQRGNVLLSPEEVSETQGTEKLITTY
SSSMMWEINGPESVLVNTYQWII RNWETVKIQWSQNPTMLYNKMEFEPFQSLVPKAI RQGYSGFVRTLFQQMRDVLG
TFDTTQIIKLLPFAAAPPKQSRMQFSSLTVNVRGSGMRILVRGNSPVFNYNKTTRKRLTILGKDAGTLTEDPDEGTSG

VESAVLRGFLILGKEDRRYPALSINELSTLAKGEKANVLIGQGDDVVLVMMKRKRDSILTDSQTATKRIRMAIN

[0475] SEQ ID NO:31

[0476] >gi|73919145|ref|YP_308850.1|血凝素[甲型流感病毒(A/Korea/426/68(H2N2))]

[0477] MAIIYLILLFTAVRGDQICIGYHANNSTEKVDITLERNVTVTHAKDILEKTHNGKLCCKLNGIPPLELGD
CSIAGWLLGNPECDRLLSVPEWSYIMEKENPRYSLCYPGFSFNDYEELKHLSSVKHFEKVKILPKDRWTQHHTTGGG
WACAVSGKPSFFRNMVWLTRKGSNYPVAKGSYNNTSGEQMLIIWGVHHPNDEAEQRALYQNVGT

[0478] YVSVATSTLYKRSIPEIAARPKVNLGRRMEFSWTLDMWDTINFESTGNLVAPEYGFKISKRGSSGIM
KTEGTLENCETKQQTPLGAINTTLPFHNHPLTIGECPKYVKSEKLVLATGLRNPQIESRGLFGAIAGFIEGGWQG
MVDGWYGYHHSNDQGSYAADKESTQKAFNGITNKVNSVIEKMNQFEAVGKEFSNLEKRENLNKKMEDGFLDVWT
YNAELLVMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCDNECMDSVKNGTYDYPKYEEESKLN
NEIKGVKLSMGMVYQILAIYATVAGSLSLAIMMAGISFWMCSNGSLQCRICI

[0479] SEQ ID NO:32

[0480] >gi|73912688|ref|YP_308854.1|膜蛋白M1[甲型流感病毒(A/Korea/426/68(H2N2))]

[0481] MSLLTEVETYVLSIVPSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEALMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTP
SERGLQRRRFVQNALNGNDPNNMDRAVKLYRKLKREITFHGAKEVALSYSAGALASCMGLIYNRMGAVTTEVAFV
VCATCEQIADSQHRSHRQMVTTTNPILRHENRMVLASTTAKAMEQMAGSSEQAAEAMEVASQARQMVQAMRAIGTP
SSSAGLKDDLLENLQAYQKRMGVQMQRFK

[0482] SEQ ID NO:33

[0483] >gi|73912687|ref|YP_308853.1|膜蛋白M2[甲型流感病毒(A/Korea/426/68(H2N2))]

[0484] MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSDPLVVAASIIGILHFILWILDRLFFKCIYRFFKHGLKRGVSTEGVP
ESMREEYRKEQQSAVDADDSHFVSTIELE

[0485] SEQ ID NO:34

[0486] >gi|73912685|ref|YP_308852.1|聚合酶PA[甲型流感病毒(A/Korea/426/68(H2N2))]

[0487] MEDFVRQCFNPMIVELAEKAMKEYGEDLKIETNKFAAICTHLEVCFMYSDFHFINEQGESIMVELDDPN
ALLKHRFEIIEGRDRTMAWTVVNSICNTTGAEKPKFLPDLDYKENRFIEIGVTRREVHIYYLEKANKIKSENTHIH
IFSFTGEEMATKADYTLDEESRARIKTRLFTIRQEMANRGLWDSFRQSERGEETIEERFEITGTMRRADQSLPPNF
SCLNFRAYVDGFEPNGYIEGKLSQMSKEVNAKIEPFLKTTTPRPIRLPDGPPCFQRSKFLMDALKLSIEDPSHEGE
GIPLYDAIKMRTFFGWKEPYIVKPHEKGINPNYLLSWKQVLAELQDIENEEKIPRTKNMKKTSQKWLALGENMAPE
KVDFDNCRDISDLKQYDSDEPELRSLSWIQNEFNKACELTDSIWIELDEIGEDVAPIEHIASMRNYFTAEVSHCR
ATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFQLIPMISKCRTKEGRRKTNLYGFIKGRSHLRNDTDVNVFVSMEFSLTDP
LEPHKWEKYCVLEIGDMLLRSAIGQMSRPMFLYVRTNGTSKIKMKWGMEMRPCLLQSLQIESMVEAESSVKEKDMT
KEFFENKSETWPIGESPKGVEEGSIGKVCRTLLAKSVFNLSYASPQLEGFSAESRKLVLVQALRDNLEPGTFDLGG
LYEAIEECLINDPWVLLNASWFNSFLTHALR

[0488] SEQ ID NO:35

[0489] >gi|73921833|ref|YP_308877.1|PB1-F2蛋白[甲型流感病毒(A/Korea/426/68

(H2N2))]

[0490] MGQEQTDPWTQSTEHINI QKRGSGQQTRKLERPNLTQLMDHYLRMTNQVDMHKQTASWKQWLSLRNHTQ
ESLKIRVLKRWKLFNKQEWTN

[0491] SEQ ID NO:36

[0492] >gi|73912683|ref|YP_308851.1|PB1聚合酶亚基[甲型流感病毒(A/Korea/426/
68(H2N2))]

[0493] MDVNPTLLFLKVPANAI STTFPYTGDPPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKQKWTNTTETGAPQLNPI
DGPLPEDNEPSGYAQTDCVLEAMAFLEESHPIGIFENSCLTMEVIQQTRVDKLTQGRQTYDWTLNRNQAATALANT
IEVFRSNGLTANESGRLIDFLKDVIESMDKEEMEITTHFQRKRRVRDNMTKKMVTQRTIGKKKQRLNKRSYLIRALT
LNTMTKDAERGKLRRAIATPGMQIRGFVHFVETLARNICEKLEQSGLPVGGNEKKAKLANVVRKMMTNSQDTELSF
TITGDNTKWNENQNPVFLAMITYITRNQPEWFRNVL SIAPIMFSNKMARLGKGYMFESKSMKLRTQIPAEMLASID
LKYFNSTRKKIEKIRPLLIDGTVSLSPGMMGMFNLSTVLGVSILNLGQKKYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVNAP
NHEGIQAGVNRFYRTCKLVGINMSKKKSYINRTGTFEFTSFFYRYGFVANFSMELPSFGVSGINESADMSIGVTVIK
NNMINNDLGPATAQMALQLFIKDYRYTYRCHRGD TQIQTRRSFELKKLWEQTRSKAGLLVSDGGSNLYNIRNLHIPE
VCLKWELMDEDYQGRLCNPLNPFVSHKEIESVNNAVMPAHGPAKSMEYDAVATTHSWTPKRNRSILNTSQRGILED
EQMYQKCCNLFKFFPSSSYRRPVGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKKEEFAEIMKICSTIEELRRQK

[0494] SEQ ID NO:37

[0495] >gi|73921567|ref|YP_308869.1|非结构蛋白NS2[甲型流感病毒(A/Korea/426/
68(H2N2))]

[0496] MDSNTVSSSQDILLRMSKMLGSSSEDLNGMITQFESLKL YRDSLGEAVMRMGDLHSLQNRNGKWREQL
GQKFEEIRWLIIEVRHRLKITENSFEQITFMQALQLLFEVEQEIRTF SFQLI

[0497] SEQ ID NO:38

[0498] >gi|73921566|ref|YP_308870.1|非结构蛋白NS1[甲型流感病毒(A/Korea/426/
68(H2N2))]

[0499] MDSNTVSSSQVDCFLWHVRKQVVDQELCDAPFLDRLRRDQKSLRCRCSTLDDLIEAATRVCKQIVERIL
KEESDEALKMTMASAPASRYLTDMTIEELSRDWFMLMPKQKVEGPLCIRIDQAIMDKNIMLKANFSVIFDRLETLL
LRAFTEEGAI VGEISPLPSLPGH TIEDVKNAIGVLIGGLEWNDNTVRVSKTLQRF AWRSSNENGRPPLTPKQKRKMA
RTIRSKVRRDKMAD

[0500] SEQ ID NO:39

[0501] >gi|73921307|ref|YP_308871.1|核蛋白[甲型流感病毒(A/Korea/426/68
(H2N2))]

[0502] MASQGTKRSYEQMETDGERQNATEIRASVGMIDGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVL
AFDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYKRVDGKWMRELVLYDKEEIRRIWRQANNGDDATAGLTHMMIWHSNLNDT
TYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGAAVKGVGTVMELIRMIKRGINDRNFRWGENGRKTRSAYERMC
NILKGFQTAQAQRAMMDQVRESRNPNAEIEDLIFLARSALILRGVAHKSCLPACVYGP AIASGYNFEKEGYSLVG
IDPFKLLQNSQVYSLIRPNENPAHKSQLVWMACNSAAFEDLRVLSFIRGTVKSPRGKLS TRGVQIASNENMDTMESS
TLELRSRYWAI RTRSGGNTNQQRASAGQISVQPAF SVQRNLPFDKPTIMAAFTGNTEGRTSDMRAEIRMMEGAKPE
EMSFQGRGVFELSDEKATNPVPSFDMSNEG SYFFGDNAEEYDN

[0503] SEQ ID NO:40

[0504] >gi|73921304|ref|YP_308872.1|神经氨酸酶[甲型流感病毒(A/Korea/426/68(H2N2))]

[0505] MNPNQKIITIGSVSLTIATVCFLMQIAILVTTVTLHFKQHECDSPASNQVMPCEPII IERNITEIVYLN
NTTIEKEICPEVVEYRNWSKPQCQITGFAPFSKDNSIRLSAGGDIWVTREPYVSCDPGKCYQFALGQGTTLDNKHSN
DTIHDRIPHRTLLMNELGVPFHLGTRQVCVAWSSSSCHDGKAWLHVCVTGDDKNATASFIYDGRLMDSIGSWSQNIL
RTQESECVCINGTCTVVMVDGASGRADTRILFIEEGKIVHISPLSGSAQHVEECSCYPRYPDVRCICRDNWKGSNR
PVIDINMEDYSIDSSVCSGLVGDTPRNDRSSNSNCRPNNERGNPGVKGWAFDNGDDVWMGRTISKDLRSGYETF
KVIGGWSTPNSKSKINRQVIVDSNNWSGYSGIFSVEGKRCINRCFYVELIRGRQQETRVWWTNSIVVFCGTSPTYG
TGSWPDGANINFMPI

[0506] SEQ ID NO:41

[0507] >gi|73919213|ref|YP_308844.1|非结构蛋白2[甲型流感病毒(A/New York/392/2004(H3N2))]

[0508] MDSNTVSSFDILLRMSKMLGSSSEDLNGMITQFESLKIYRDSLGEAVMRMGDLHLLQNRNGKWREQL
GQKFEEIRWLIIEVHRHLKTTENSFEQITFMQALQLLFEVEQEIRTFQSLI

[0509] SEQ ID NO:42

[0510] >gi|73919212|ref|YP_308845.1|非结构蛋白1[甲型流感病毒(A/New York/392/2004(H3N2))]

[0511] MDSNTVSSFQVDCFLWHIRKQVVDQELSDAPFLDRLRRDQRSLRGRGNTLGLDIKAATHVGKQIVEKIL
KEESDEALKMTMVSTPASRYITDMTIEELSRNWFMLMPKQKVEGPLCIRMDQAIMKNIMLKANFSVIFDRLETIVL
LRAFTEEGAIVGEISPLPSFPGHTIEDVKNAIGVLIGGLEWNTVVRVSKNLQRFARSSNENGGPPLTPKQKRKMA
RTARSKV

[0512] SEQ ID NO:43

[0513] >gi|73919207|ref|YP_308839.1|血凝素[甲型流感病毒(A/New York/392/2004(H3N2))]

[0514] MKTIIALSILCLVFAQKLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTIVKTI TNDQIEVTNATELVQSSSTGGICD
SPHQILDGENCTLIDALLGDPQCDFQNKKWDLFVERSKAYSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFNNEFSNWTGV
TQNGTSSACKRRSNNFFSRLNWLTHLKFKYPALNVTMPNNEKFDKLYIWGVHHPGTDNDQISLYAQASGRITVSTK
RSQQTVIPSIGSRPRI RDVPSRISIWYTI V KPGDILLINSTGNLIAPRGYFKIRSGKSSIMRSDAPIGKCNECITP
NGSIPNDKPFQNVNRI TYGACPRYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGIFGAIAGFIENGWEGMVDGWYGRHQNSEGT
GQAADLKSTQAAINQINGKLNRLIGKTNEKFHQIEKEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTID
LTDSEMKNLFERTKKQLRENAEDMNGCFKIYHKCDNACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKSGYKDWI
LWISFAISCFLLCVALLGFIMWACQKGNIRCNICI

[0515] SEQ ID NO:44

[0516] >gi|73919153|ref|YP_308840.1|基质蛋白2[甲型流感病毒(A/New York/392/2004(H3N2))]

[0517] MSLLETEVETPIRNEWGCRCNDSSDPLVVAASIIGILHLILWILDRLFFKCVYRLFKHGLKRGVSTEGVP
ESMREEYRKEQQNAVDADDSHFVSIELE

[0518] SEQ ID NO:45

[0519] >gi|73919152|ref|YP_308841.1|基质蛋白1[甲型流感病毒(A/New York/392/

2004(H3N2))]

[0520] MSLLTEVETYVLSIVPSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEALMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTPV
SERGLQRRRFVQNALNGNDPNNMDKAVKLYRKLKREITFHGAKELALSYSAGALASCMGLIYNRMGAVTTEVAFGL
VCATCEQIADSQHRSHRQMVATTNPLIKHENRMVLASTTAKAMEQMAGSSEQAAEAMEIASQARQMVQAMRAVGT
SSSTGLRDDLLENLQTYQKRMGVQMQRFK

[0521] SEQ ID NO:46

[0522] >gi|73919150|ref|YP_308848.1|PB1-F2蛋白[甲型流感病毒(A/New York/392/
2004(H3N2))]

[0523] MEQEQDTPWTQSTEHTNIQRRGSGRQIQKLGHPNSTQLMDHYLRIMSQVDMHKQTVSWRLWPSLKNPTQ
VSLRTHALKQWKSFNKQGWTN

[0524] SEQ ID NO:47

[0525] >gi|73919149|ref|YP_308847.1|聚合酶PB1[甲型流感病毒(A/New York/392/
2004(H3N2))]

[0526] MDVNPTLLFLKVPANAI STTFPYTGDPYPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKGWTTNTETGAPQLNPI
DGPLPEDNEPSGYAQTDCVLEAMAFLEESHPIGIFENSCLTMEVVQQTRVDKLTQGRQTYDWTLNRNQAATALANT
IEVFRSNGLTANESGRLIDFLKDVME SMDKEEMEITTHFQRRRVRDNMTKKMVTQRTIGKKKQRVNKRGYLIRALT
LNTMTKDAERGKLRRAIATPGMQIRGFVYFVETLARSICEKLEQSGLPVGGNEKKAKLANVVRKMMTNSQDTELSF
TITGDNTKWNENQNPFLAMITYITKNQPEWFRNLSIAPIMFSNKMARLGKGYMFESKRMKLRTQIPAEMLASID
LKYFNSTRKKIEKIRPLLIDGTASLSPGMMGMFNLSTVLGVSVLNLGQKKYKTKTYWWDGLQSSDDFALIVNAP
NHEGIQAGVDRFYRTCKLVGINMSKKKSYINKTGTFEFTSFFYRYGFVANFSMELPSFGVSGINESADMSIGVTVIK
NNMINNDLGPATAQMALQLFIKDYRYTYRCHRGDQIQTRRSFELKKLWDQTSRAGLLVSDGGPNLYNIRNLHIPE
VCLKWELMDENYRGRLCNPLNPFVSHKEIESVNNAVMPAHGPAKSMEYDAVATTHSWNPKRNRSILNTSQRGILED
EQMYQKCCNLFKFFPSSSYRRPIGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKKEEFSEIMKICSTIEELRRQK

[0527] SEQ ID NO:48

[0528] >gi|73919147|ref|YP_308843.1|核壳蛋白[甲型流感病毒(A/New York/392/
2004(H3N2))]

[0529] MASQGTKRSYEQMETDGDRQNATEIRASVGKMIDGIGRFYIQMCTELKLSDEHGRLIQNSLTIEKMVLS
AFDERRNKYLEEHP SAGKDPKKTGGPIYRRVDGKWMRELVLYDKEEIRRIWRQANNGEDATAGLTHIMIWHSNLND
TYQRTRALVRTCMDPRMCSLMQCSTLPRRSCAACAAVKCICTVMELIRMVKRCINDRNFWRCENGRKTRSAYERMC
NILKGFQTAARAMVDQVRESRNPNAEIEDLIFLARSALILRGSVAHKSCLPACAYGPAVSSGYDFEKEGYSLVG
IDPFKLLQNSQIYSLIRPNENPAHKSQLVWMACHSAAFEDLRLLSFIRGTVSPRGKLSRTRGVQIASNENMDNMGSS
TLELRSGYWAI RTRSGGNTNQQRASAGQTSVQPTFSVQRNLPFEKSTIMAAFTGNTEGRTSDMRAEIRMMEGAKPE
EVSFRGRGVFELSDEKATNPVPSFDM SNEGSYFFGDNAEEYDN

[0530] SEQ ID NO:49

[0531] >gi|73919136|ref|YP_308842.1|神经氨酸酶[甲型流感病毒(A/New York/392/
2004(H3N2))]

[0532] MNPNQKIITIGSVSLTISTICFFMQIAILITTVTLHFQYEFNSPPNNQVMLCEPTIERNITEIVYLT
NTTIEKEMCPKLAEYRNWSKPCQDITGFAPFSKDNSIRLSAGGDIWVTREPYVSCDPDKCYQFALGQGTLLNNVHSN
DTVHDRTPYRTLMLNELGVPFHLGTKQVCIAWSSSSCHDGKAWLHVCVTGDDKNATASFYNGRLVDSIVSWSKKIL

RTQESECVCTINGTCTVVMVDGASGKADTKILFIEEGKI IHTSTLSGSAQHVEECSCYPRYPGVRCVCRDNWKGSNR
PIVDINIKDYSIVSSYVCSGLVGDTPRKNDDSSSSSHCLDPNNEEGGHGVKGFDDGNDVMMGRTISEKLRSYG YET
KVIEGWSKPNKSLQINRQVIVDRGNRSGYSGIFSVEGKSCINRCFYVELIRGRKEETEVLWTSNSIVVFCGTSGYG
TGSWPDGADINLMPI

[0533] SEQ ID NO:50

[0534] >gi|73919134|ref|YP_308846.1|聚合酶PA[甲型流感病毒(A/New York/392/
2004(H3N2))]

[0535] MEDFVRQCFNPMIVELAEKAMKEYGEDLKIETNKFAAICTHLEVCFMYSDHFHINEQGESIVVELDDPN
ALLKHRFEIIEGRDRTMAWTVVNSICNTTGAEKPKFLPDLDYKENRFIEIGVTRREVHIYYLEKANKIKSENTHIH
IFSFTGEEIATKADYTLDEESRARIKTRLFTIRQEMANRGLWDSFRQSERGEETIEEKFEISGTMRRADQSLPPKF
SCLNFRAYVDGFEPNGCIEGKLSQMSKEVNAKIEPFLKTPRP IKLPNGPPCYQRSKFLMDALKLSIEDPSHEGE
GIPLYDAIKCIKTFFGWKEPYIVKPHEKGINSNYLLSWKQVLSLQDIENEEKIPRTKNMKKTSQKWLALGENMAPE
KVDFDNCRDISDLKQYDSDEPELRSLSWVQNEFNKACELTDSIWIELDEIGEDVAPIEYIASMRRNYFTAESHCR
ATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFQLIPMISKCRTKEGRRKTNLYGFI IKGRSHLRNDTDVVNFVSMFSLTDP
LEPHKWEKYCVLEIGDMLLRSAIGQISRPMFLYVRTNGTSKVKMKWGMEMRCLLQSLQQIESMIEAESSIKEKDMT
KEFFENKSEAWPIGESPKGVEEGSIGKVCRTLLAKSVFNLSYASPQLEGFSAESRKL LLVQALRDNLEPGTFDLGG
LYEAIEECLINDPWVLLNASWFNSFLTHALK

[0536] SEQ ID NO:51

[0537] >gi|73919060|ref|YP_308849.1|聚合酶PB2[甲型流感病毒(A/New York/392/
2004(H3N2))]

[0538] MERIKELRNLSQSRTREILTKTTVDHMAI IKKYTSGRQEKNP SLRMKMMAMKYPITADKRI TEMVPE
RNEQGQTLWSKMSDAGSDRVMVSPLAVTWWNRNGPVASTVHYPKVYKTYFDKVERLKHGTFGPVHFRNQVKIRRRVD
INPGHADLSAKEAQDVIMEVVPNEVGARILTSESQTLITKEKKEELRDCKISPLMVAYMLERELVRKTRFLPVAGG
TSSIIYIEVLHLTQGTCWEQMYTPGGEVRNDDVDQSLIIAARNIVRRAAVSADPLASLLEMCHSTQIGGTRMVDILRQ
NPTEEQAVDICKAAMGLRISSSFSGGFTFKRTSGSSVKKEEVL TGNLQTLKIRVHEGYEFTVMGKRATAILRKA
TRRLVQLIVSGRDEQSI AEAIIVAMVFSQEDCMIKAVRGDLNFVNANRQLNPMHQLLRHFQKDAKVLFNWGI EHI
DSVMGMVGVLPDMTPSTEMSMRGIRVSKMGVDEYSSTERVVV SIDRFLVRDQRGNVLLSPEEVSETQGTERLTITY
SSSMWEINGPESVLVNTYQWII RNWEAVKI QWSQNPA MLYNKMEFEPFQSLVPKAIRSQYSGFVRTLFQQMRDVLG
TFDTTQIIKLLPFAAAPPKQSRMQFSSLTVNVRGSGMRILVRGNSPVFNYKTTKRLTILGKDAGTLIEDPDESTSG
VESAVLRGFLIIGKEDRRYGPALSINELSNLAKGEKANVLIGQG DVVLV MKRKRDS SILTDSQTATKRIRMAIN

[0539] SEQ ID NO:52:CMV Protein IE122:

[0540] >gi|39841910|gb|AAR31478.1|UL122[人疱疹病毒5]

[0541]

MESSAKRKMDPNPDEGPSSKVPRPETPVTKATTF LQTMLRKEVNSQLSLGDPLFPELAEESLKTFEQVTEDCNENP
EKDVLAE LGDILAQAVNHAGIDSSSTGHTLTTHSCSVSSAPLNKPTPTSVAVTNTPLPGASATPELSPRKKPRKTTR
PFKVI IKPPVPPAPIMLPLIKQEDIKPEPDFTIQYRNKI IDTAGCIVISDSEEEQGEEVETRGATASSPSTGSGT
PRTVTSPHPLSQMNHPLPLDPLARPDDESSSSSSSSSCSSASDSESESEEMKCSSGGGASVTSSHGRGGFGSAASSLL
SCGHQSSGGASTGPRKKKSKRI SELDNEKVRNIMDKNTPFCTPNVQTRRGRVKIDEVSRMFRNTNRSLEYKNLPFT
IPSMHQVLDEAIKACKTMQVNNKGIQIIYTRNHEVKSEVDVAVRCRLGTM CNLALSTPFLMEHTMPVTHPPEVAQR

D A C N E G V K A A W S L K E L H T H Q L C P R S S D Y R N M I I H A **ATPVDDLGLNLCLPLM**
 QKFPKQVMVRIFSTNQGGFMLPIYETAAKAYAVGQFEQPTETPPEDLDLTLAIEAAIQDLRNKSQ

[0542] SEQ ID NO:53:

[0543] >gi|4927721|gb|AAD33253.1|AF125673_2E7[人乳头瘤病毒16型]

[0544]

MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIIVTFCKCDSTLRLCVQSTH
VDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP

[0545] 实施例1

[0546] 本发明的肽利用Sheppard, (1978) J. Chem. Soc., Chem. Commun. (化学学会和化学通信杂志), 539的Fmoc-策略通过Schäfer-N作为C端酰胺而合成。

[0547] 细胞穿透测定

[0548] 将一组肽在N端生物素化, 并且如下述图表所示, 将长度和类型不同的氨基酸组合添加到肽中序列盒 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 和 X^6 。在来自一名个体献血者的生长的细胞上检测所述肽。

[0549] 本发明所述的肽的氨基酸序列的示意图(每个X定义一段氨基酸序列):

[0550]

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6
-------	-------	-------	-------	-------	-------

[0551] 关于生物素化肽的细胞内染色

[0552] 使用96孔U型底聚苯乙烯平板(NUNC, 货号:163320)进行人PBMCs染色。简言之, 将8ul表1所述的N-或C-端生物素化的肽(即, 对于每种肽检测5mM, 2.5mM和1.25mM)与40ul来自献血者的PBMC(12.5×10^6 个细胞/ml)一起在37°C温育2小时。然后, 细胞用150ul Cellwash(BD, 货号:349524)洗涤3次, 接着将每种细胞沉淀用100ul胰蛋白酶-EDTA(Sigma, 货号:T4424)重悬, 然后在37°C温育5分钟。然后, 将胰蛋白酶化的细胞用150ul Cellwash(BD, 货号:349524)洗涤3次, 接着用BD Cytotfix/Cytoperm™ plus(BD, 货号:554715)重悬, 然后按照供应商说明在4°C温育20分钟。然后, 将细胞用150ul Perm Wash(BD, 货号:554715)洗涤2次。然后, 将细胞用链霉抗生物素蛋白-APC(BD, 货号:554067)和抗-hCD11c(eBioscience, 货号:12-0116)按照供应商说明在4°C染色30分钟, 目的是分别显现生物素化的肽和树突细胞。然后, 将细胞用150ul Perm Wash洗涤3次, 接着重悬在染色缓冲液(BD, 货号:554656)中, 之后进行流式细胞术检测。树突细胞门控(gated)为在淋巴细胞区外的CD11c+事件(即, 比淋巴细胞高的FSC&SSC信号)。在具有HTS上样器(loader)的FACSCanto II流式细胞仪上共捕获200000个细胞, 并且对总细胞和树突细胞绘制关于肽-荧光(即GeoMean)的直方图。

[0553] 关于生物素化肽的细胞外染色

[0554] 使用96孔U型底聚苯乙烯平板(NUNC, 货号:163320)进行人PBMCs染色。简言之, 将8ul表1所述的N-或C-端生物素化的肽(即, 对于每种肽检测5mM, 2.5mM和1.25mM; 所有的肽由Schäfer制备)与40ul来自献血者的PBMC(12.5×10^6 个细胞/ml)一起在37°C温育2小时。然后, 细胞用150ul Cellwash(BD, 货号:349524)洗涤3次, 然后将细胞用链霉抗生物素蛋白-APC(BD, 货号:554067)和抗-hCD11c(eBioscience, 货号:12-0116)按照供应商说明在4°C染色30分钟, 目的是分别显现生物素化的肽和树突细胞。然后, 将细胞用150ul CellWash(BD,

货号:349524)洗涤3次,接着重悬在染色缓冲液(BD,货号:554656)中,之后进行流式细胞术检测。树突细胞门控为在淋巴细胞区外的CD11c+事件(即,比淋巴细胞高的FSC&SSC信号)。在具有HTS上样器(loader)的FACSCantoII流式细胞仪上共捕获200000个细胞,并且对总细胞和树突细胞绘制关于肽-荧光(即GeoMean)的直方图。

[0555] 如果肽具有进入细胞的能力,那么可以观察到。

[0556] 实施例2

[0557] 阳性CTL应答可以通过ELISPOT测定检测。

[0558] 通过ELISPOT测定检测人IFN- γ 细胞毒性T-细胞(CTL)应答

[0559] 简言之,在第1天,将来自HCV患者的PBMC样品在烧瓶(430000PBMCs/cm²)中在37°C,5%CO₂以覆盖量的培养基(RPMI1640Fisher Scientific;货号:PAAE15-039,补充了L-谷氨酰胺(MedProbe货号.13E17-605E)、10%胎牛血清(FBS)(Fisher Scientific货号A15-101)和青霉素/链霉素(Fisher Scientific货号P11-010))温育2小时,以允许单核细胞贴壁。分离非贴壁细胞,洗涤,并且在进一步使用之前冷冻在FBS中的10%V/V DMSO中。将贴壁细胞小心用培养基洗涤,然后在37°C在含有2 μ g/ml终浓度的hrGM-CSF(Xiamen amoytop biotech co,货号:3004.9090.90)和1 μ g/ml hrIL-4(Invitrogen,货号:PHC0043)的培养基中温育至第3天,然后在第6天重复该步骤。在第7天,向用0.5 μ g/孔抗人 γ 干扰素包被的ELISPOT(Millipore multiscreen HTS)平板中添加培养的树突细胞(每孔5000-10000个),以及解冻的自体非贴壁细胞(每孔200000个),抗原样品(对于肽抗原终浓度为1-8 μ g/ml;对于伴刀豆球蛋白A(Sigma,货号:C7275)或PHA(Sigma,货号:L2769)终浓度为5 μ g/ml)和抗-无反应性抗体(anti-Anergy antibodies,对于抗-PD-1(eBioscience,货号:16-9989-82)和抗-PD-L1(eBioscience,货号:16-5983-82)终浓度均为0.03-0.05 μ g/ml)。将平板温育过夜,并且按照供应商说明显示斑点。在ELISPOT读数仪(CTL-ImmunoSpot[®]S5UV分析仪)上读取斑点。

[0560] 实施例3

[0561] 详细的REVEAL&ProVE[®]快速表位发现系统

[0562] 本发明的肽针对HLA的结合性质可以针对下述I类HLA-种类和下述II类HLA-种类进行检测:所述I类HLA-种类为HLA-A1,HLA-A2,HLA-A3,HLA-A11,HLA-A24,HLA-A29,HLA-B7,HLA-B8,HLA-B14,HLA-B15,HLA-B27,HLA-B35,HLA-B40,所述II类HLA-种类为HLA-DR1,HLA-DR3,HLA-DR4,HLA-DR7,HLA-DR11,HLA-DR13,HLA-DR15。合成所述肽作为Prospector PEPscreen[®]:定制肽文库。长度为8-15个氨基酸的肽以高平均纯度的0.5-2mg的量合成。在100%的样品上进行通过MALDI-TOF质谱的质量控制。

[0563] REVEAL[™]结合测定检测每种候选肽结合一种或多种I类MHC等位基因和稳定MHC-肽复合物的能力。通过比较与高亲和力和中等亲和力T细胞表位的结合,可以鉴定蛋白序列中最可能的免疫原性肽。检测是基于存在或不存在MHC-肽复合物的天然构象。

[0564] 相对于阳性对照肽(其为已知的T细胞表位),对每种肽给出评分。测试肽的评分定量报告为所述阳性对照肽产生的信号的百分数,并且该肽表示为具有推定的合格(pass)或不合格(fail)结果。通过包含中间对照肽确认测定的性能,已知所述中间对照肽以较弱的亲和力结合所研究的等位基因。

[0565] 实施例4:制备二聚体肽

[0566] 连接两个单体肽序列的氨基酸下划线表示。

[0567] 流感(M2e):

[0568] 构建体来源于流感蛋白M2上细胞外结构域(M2e-结构域)

[0569] 天然结构域:

[0570] MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD

[0571] 制备或正在制备下述序列。不同的部分, X¹-X⁶, 用括号分隔。

[0572] BI100_CGnat[RR][SLLTEVETP][GCG][VETPIR][G][TPIRNEWG]

[0573] BI100_CG[RR][SL(NIe)TDIETP][GCG][IDTPIR][G][TPIBQDWG]

[0574] BI100-CGcyc[WWGC][TDIETP][CG][IDTPIR][G][TPIBQDWG]

[0575] BI100-Cyc2[RRGC][SLLT][C][SLLTEVQTPIRN][GRR][SEWGSRSN]

[0576] Bi150-二聚体

[0577]

[RR(NIe)C][SLLTEVQTPIRN][GRR][VETPIRN]

|

[WWQC][TPIRSEWGCRSN]GRR[SNDSSG]

BI150-新 [WW][SL(NIe)TDIETP][GCG][IDTPIR][G][TPIBQDWG]

|

[RR(Har)][IDTPIR][G][TPIBQDWG][KG][SL(NIe)TDIETPG]

BI150-2mod [R][SLZTDIETP][Dpr(Aoa)][IDTPIR][G][TPIBQDWG]

|

[RR][IDTPIR][GG][TPI(Har)QEW][Dpr(Ser)][SLZTDIETPG]

[0578] 该构建体通过第一肽中的Dpr(Aoa)至第二肽中的由NaIO₄氧化的Dpr(Ser)残基连接单体肽。

[0579] Dpr(Aoa) = N-α-Fmoc-N-β-(N-t.-Boc-氨基-氧基乙基)-L-二氨基丙酸

[0580] 解释:

[0581] 序列中所用的括号旨在表示不同的部分/盒。对于BI100_CGnat/BI100_CG, 所述盒具有下述氨基酸序列:

部分 X¹ RR

部分 X² **SLLTEVETP/SL(NIe)TDIETP** (在 M2e 天然结构域上的 aa 2-10)

部分 X³ GCG

[0582]

部分 X⁴ **VETPIR/IDTPIR** (在 M2e 天然结构域上的 aa 7-12)

部分 X⁵ G

部分 X⁶ **TPIRNEWG/TPIBQDWG** (在 M2e 天然结构域上的 aa 9-16)

[0583] 在其他序列的部分上的盒可以以相似方式找到。

[0584] 实施例C5-序列

BI450-AdjBT1 W_DW_LGCAKRRVCGGAKRRVVQREKRA

BI450-AdjBT2 W_DW_LGCIEEEGCGGIEEEGERDR

[0585]

BI400-B GAKRRVVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA

|

GKGGIEEEGGRDRDRGGEQDRDR

[0586] 二硫键连接的构建体的实例可以是,但不限于下述连接的肽序列:

CGGAKRRVVGAKRRVVGQREKRAV (SEQ ID NO:115)

|

CGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGERDRDR (SEQ ID NO:116)

CGGAKRRVVGAKRRVVGQREKR (SEQ ID NO:117)

[0587]

|

CGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGG (SEQ ID NO:118)

CGGAEIIIIVGGDQQLL (SEQ ID NO:119)

|

GCGGAKRRVVGAKRRVV (SEQ ID NO:120)

[0588] 例如,上述二硫键连接的构建体可以通过用硫醇-去保护的肽滴定含有2-吡啶亚磺酰(S_{Pyr})-保护的半胱氨酸的肽而合成。这证明是一种优越的方法,选择性产生二硫键连接的肽异二聚体,防止形成同型二聚体(Schutz A等人,Tetrahedron,Volume56,Issue24,9June2000,3889-3891页)。可以制备相似的构建体,其中SEQ ID NO:115通过二硫键连接到SEQ ID NOs118或120,或其中SEQ ID NO:117通过二硫键连接到SEQ ID NOs:116或120,或者其中SEQ ID NO:119通过二硫键连接到SEQ ID NOs:116或118。

[0589] 硫醚连接的构建体的实例可以是,但不限于,下述连接的肽序列,所有这些从Bachem(UK)Ltd获得:

[0590]

GAKRRVVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA (SEQ ID NO: 121)

|

GKGGIEEEGGRDRDRGGEQDRDR (SEQ ID NO: 122)

[0591] (该肽通过下划线的Cys和Lys残基连接;整个构建体在本文中称为BI400-B)。

[0592]

GAKRRVVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA (SEQ ID NO: 121)

|

GKGGIEEEGERDRDRGGQDRDR (SEQ ID NO: 124)

[0593] (该肽通过下划线的Cys和Lys残基连接;整个构建体在本文中称为BI400-Bu1)。
GAKRRVVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA (SEQ ID NO: 125)

[0594] |
GKGGIEEEGGQDRDRGGRDRDR (SEQ ID NO: 126)

[0595] (该肽通过下划线的Cys和Lys残基连接;整个构建体在本文中称为BI400-Bu2)。
GAKRRVVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA (SEQ ID NO: 125)

[0596] |
GKGGIEEEGGEGQDRDRGGERDRD (SEQ ID NO: 128)

[0597] (该肽通过下划线的Cys和Lys残基连接;整个构建体在本文中称为BI400-Bu3)。

[0598] Cys-Lys接头典型地以在一个肽中的半胱氨酸与另一个肽中的溴代乙酰基衍生的赖氨酸之间的硫醚键的形式建立。

[0599] 可以制备相似的构建体,其中SEQ ID NO:121以Cys-Lys连接到SEQ ID NOs126或128,或者其中SEQ ID NO:125以Cys-Lys连接到SEQ ID NOs:122或124。

[0600] 其他连接的构建体的实例可以为,但不限于,下述连接的肽序列:

GAKRRVVGSGGAKRRVQREKRAGEREKRA (SEQ ID NO: 129)

[0601] |
GKGGIEEEGGRRDRDRGGEGQDRDR (SEQ ID NO: 122)

[0602] (所述肽通过下划线的Ser和Lys残基连接)

[0603] Ser-Lys接头典型地以在一个肽中的氧化的(醛)丝氨酸与另一个肽中(aminoxyacetylated)衍生的赖氨酸之间的脒键的形式建立。

[0604] 实施例5

[0605] HCV二聚体肽的构建:

[0606] BI350-1mod1:

RRGNWAKVLKNWAKVI (SEQ ID NO: 130)

[0607] |
RRGLLADARVGGSGADRVCS (SEQ ID NO: 131)

[0608] 该构建体通过用硫代-SMCC接头由第一肽中的赖氨酸残基至第二肽中的半胱氨酸残基连接单体肽。

[0609] BI350-1mod2:

RRGNWAKVL(Dpr)NWAKVI (SEQ ID NO: 132)

[0610] |
RRGLLADARVG(Dpr(Ser))GSGADRVCS (SEQ ID NO: 133)

[0611] 该构建体通过在第一肽中的Dpr(Aoa)至第二肽中由NaIO₄氧化的Dpr(Ser)连接单体肽。

[0612] Dpr(Aoa)=N- α -Fmoc-N- β -(N-t.-Boc-氨基-氧基乙酰基)-L-二氨基丙酸

[0613] 备选地,K或C可以被N- ϵ -甲基化的Lys取代,其连接到Asp或Glu上。

[0614] 因此,N- ϵ -甲基化的Lys可以通过侧链到侧链的肽键连接到Asp或Glu上,其中N甲

基化使得所述键更稳定。

[0615] 则序列将为(Lys(Me)是指N-ε-甲基化的Lys残基):

RRGNWAKVL-Lys(Me)-NWAKVI (SEQ ID NO: 134)

[0616]

|

RRGLLADARVGEGSGADRVC (SEQ ID NO: 135)

[0617] 或

RRGNWAKVL-Lys(Me)-NWAKVI (SEQ ID NO: 134)

[0618]

|

RRGLLADARVGDGSGADRVC (SEQ ID NO: 136)

[0619] 或者备选地,如果键反转:

RRGNWAKVLENWAKVI (SEQ ID NO: 137)

[0620]

|

RRGLLADARVG-Lys(Me)-GSGADRVC (SEQ ID NO: 138)

[0621] 或

RRGNWAKVLDNWAKVI (SEQ ID NO: 139)

[0622]

|

RRGLLADARVG-Lys(Me)-GSGADRVC (SEQ ID NO: 138)

[0623] 流感二聚体肽的构建:

[0624] BI150-2mod

R-SLZTDIETP-(Dpr)-IDTPIRGTPIBQDWG (SEQ ID NO: 140)

[0625]

|

RR-IDTPIR-GG-TPI(Har)QEW-Dpr(Ser)-SLZTDIETPG (SEQ ID NO: 141)

[0626] Dpr为二氨基丙酸,Dpr(Ser)为丝氨酰二氨基丙酸。

[0627] (以形成Dpr-Dpr(Ser)肽键,如在本申请中他处所述)

[0628] 来自流感M2e蛋白的天然序列的肽,上述构建体靶向该肽,用于检测:

[0629] BI100-cg2MSLLTEVETPIRNEWGCRC(SEQ ID NO:142)

[0630] 实施例6

[0631] 免疫学研究

[0632] 兔免疫

[0633] 将新西兰雌性白兔(n=3)在第0,2和6周用1ml BI400-B疫苗皮内免疫,所述BI400-B疫苗由在50%V/V弗氏佐剂中的500μg BI400-B组成(即,完全弗氏佐剂用于致敏,然后用不完全弗氏佐剂加强)。分离个体血清用于ELISA。

[0634] 用于人或兔血清的直接ELISA

[0635] 用50-100μl BI400-B(在包被前对于每种肽以16μg/ml在包被缓冲液-0.05M Na₂CO₃pH9.6,表示为CB-中在冷处预先温育1-3天)或仅CB(背景对照)在4℃过夜包被微量平板的孔。然后将微量平板用洗涤缓冲液(PBS+1%v/v Triton-X100;表示为WB)洗涤3次,然

后在室温用200 μ l/孔封闭缓冲液(PBS+1%w/v BSA)封闭2小时。然后,将平板用WB洗涤3次,然后用50-70 μ l/孔添加的人(或兔)血清(在稀释缓冲液(PBS+1%v/v Triton-X100+1%w/v BSA;表示为DB)中在1:1-1:250范围内连续稀释)在37 $^{\circ}$ C温育1小时。然后,将平板用WB洗涤6次,然后用70 μ l/孔碱性磷酸酶缀合的蛋白质G(在DB中3 μ g/ml;Calbiochem539305)在RT温育1小时。然后,将平板用WB洗涤6次,之后用100 μ l/孔0.3%w/v Phenophtalein单磷酸酯(Phenophtalein monophosphate)(Sigma P-5758)在室温温育10-60分钟。最后,通过添加100 μ l/孔猝灭溶液(0.1M TRIS+0.1M EDTA+0.5M NaOH+0.01%w/v NaN₃;pH14)而猝灭平板,之后在550nm进行ELISA读数仪(ASYS UVM340)读数。

[0636] 结果

[0637] 用BI400-B进行免疫研究的结果证明可以产生激发有效的抗体应答的肽。这些抗体应答的特异性可以通过竞争Elisa证实。在动物模型中针对BI400-B产生的抗体与在天然HIV感染中激发的抗体相当,并且与长期的不进展性相关。这些结果表明这些肽适用于诊断和开发靶向HIV-诱导的免疫激活以及其他病原体的疫苗。

[0638] 实施例7

[0639] 通过ELISPOT测定检测流感特异性M2e应答

[0640] 在第一天,将来自献血者的PBMC样品解冻,用温培养基洗涤,并且在烧瓶(250000PBMCs/cm²)中在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂在覆盖量的培养基(RPMI1640,具有超-谷氨酰胺, Lonza, BE12-702F701;10%胎牛血清(FBS), Fisher Scientific Cat.No.A15-101;青霉素/链霉素, Fisher Scientific Cat.No.P11-010)中温育24小时,以允许细胞在解冻后复苏。在第二天,将细胞以在200 μ l总培养基体积中每孔500000个细胞添加到Falcon Microtest 组织培养板(96孔,平底)。平行的孔添加所示的刺激物,一式两份,或仅留有培养基作为对照,在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂6天。在六天的温育后,将100 μ l细胞混悬液转移到用1 μ g/ml天然流感M2e蛋白包被的ELISPOT(Millipore multiscreen HTS)平板。24小时温育后,将平板用PBS+0,05%吐温20洗涤四次,第五次用PBS洗涤,洗涤液200 μ l/孔。将小鼠抗人IgG或IgM生物素(Southern Biotech9040-08和9020-08)在具有0.5%FBS的PBS中稀释,并且在37 $^{\circ}$ C温育90分钟。洗涤如所述重复,然后每孔加入80 μ l链霉抗生物素蛋白-碱性磷酸酶(Sigma Aldrich,S289),并且在暗处在室温温育60分钟。然后,将孔用PBS+0.05%吐温20洗涤2次,并用PBS洗涤4次,洗涤液200 μ l/孔,然后加入底物Vector Blue碱性磷酸酶底物试剂盒III(Vector Blue,SK-5300),并允许在室温显色7分钟。用运行的水终止反应,将平板干燥,并且通过ELISPOT读数仪(CTL-ImmunoSpot®S5UV Analyzer)计数斑点(sport)。

[0641] 通过ELISA检测流感特异性M2e应答

[0642] 用100 μ l所示的抗原(以8 μ g/ml在包被缓冲液-0.05M Na₂CO₃pH9.6,表示为CB-中在冷处预先温育1-3天)或仅CB(背景对照)在4 $^{\circ}$ C过夜包被微量平板的孔。然后将微量平板用洗涤缓冲液(PBS+1%v/vTriton-X100;表示为WB)洗涤3次,然后在室温(RT)用200 μ l/孔封闭缓冲液(PBS+1%w/v BSA)封闭2小时。然后,将平板用WB洗涤3次,然后用50-70 μ l/孔添加的人(或兔或绵羊)血清(在稀释缓冲液(PBS+1%v/v Triton-X100+1%w/v BSA;表示为DB)中在1:5-1:250范围内连续稀释)在37 $^{\circ}$ C温育1小时。然后,将平板用WB洗涤6次,然后用70 μ l/孔碱性磷酸酶缀合的蛋白质G(在DB中3 μ g/ml;Calbiochem539305)或山羊抗-小鼠IgG生物素(1 μ g/ml,Southern Biotech,1030-08)在RT温育1小时。在山羊抗-小鼠IgG生物素的

情形中,将平板如上述多洗涤一步,然后加入100 μ l链霉抗生物素蛋白-碱性磷酸酶(1 μ g/ml, Sigma Aldrich, S289)并在RT温育1小时。然后,将平板用WB洗涤6次,之后用100 μ l/孔0.3%w/v Phenophtalein单磷酸酯(Phenophtalein monophosphate)(Sigma P-5758)在室温温育10-60分钟。最后,通过添加100 μ l/孔猝灭溶液(0.1M TRIS+0.1M EDTA+0.5M NaOH+0.01%w/v NaN₃; pH14)而猝灭平板,之后在550nm进行ELISA读数仪(ASYS UVM340)测量。然后,血清的强度,即,体液免疫应答的幅度,报告为导致所述光学密度(OD)值的血清稀释度或在所示的血清稀释度的OD值。

[0643] 结果

[0644] 表2显示与未刺激的PBMC的基线增殖相比增殖的B细胞数目的相对量。该表清楚地显示, BI150-2mod被人记忆细胞识别,因为应答是IgG特异性的,意指BI150-2mod能够以允许产生结合BI150-2mod所来源的天然序列的抗体的方式刺激种类转换的B细胞。由于在人群中关于其针对流感M2蛋白的先前存在的体液记忆存在大量不同,故而预计在个体供体之间有大量不同。从表2可以看出BI150-2mod还能够诱导IgM B细胞的增殖。

[0645]

表 2. 在用 BII 50-2mod 刺激的人 PBMC 中对天然序列的 B 细胞应答

来自献血者的 PBMC							
	BC-39	BC-42	BC-28	BC-35	BC-31	BC-34	中值
存活刺激*	2200 %	120 %	111 %	6625 %	300 %	100 %	210 %
IgG 存活刺激+ BII 50-2mod	2260 %	440 %	133 %	1638 %	300 %	950 %	695 %
存活刺激	3400 %	3067 %	22900 %	300 %	400 %	3100 %	3083 %
IgM 存活刺激+ BII 50-2mod	3400 %	6783 %	7600 %	1700 %	467 %	1300 %	3542 %

*存活刺激: rh-sCD40配体, Immuno Tools, I1343345, ODN 2006 B型CpG 寡核苷酸-人TLR9配体, Invivogen Sigma, Tlr-2006, rh IL-21, Immunotools, I1340213

[0646] 在第1,3,7周,用100µg肽,从第9周用具有1mg铝(以1.3%Alhydrogel的形式)的血清皮下(s.c)进行BALB/c小鼠的接种。在表3中,数据显示,当疫苗抗原被识别时,BI350-

lmod1在BALB/c小鼠中诱导特异性免疫应答。还证明得到的免疫应答是种类转换事件的结果,原因在于免疫应答是IgG特异性的。

[0647] 表3.在用BI350-1mod1+Alhydrogel接种的小鼠中针对疫苗抗原的血清IgG应答(OD)

[0648]	平均值 (n=6)	SEM
BI350-1mod1	0.26	0.09

[0649] 用在PBS中的500 μ g肽与下述佐剂:ISA51(接种周1,2,3,4,从第6周为血清)和弗氏佐剂(接种周1,12,26,从第28周为血清)进行绵羊接种。在表4中,数据显示与OD值对应的血清稀释度是测定背景的三倍。该表清楚地表明BI100-CG和BI100-CGcyc自身或与两种不同的标准佐剂一起诱导免疫应答。这表明所述构建体可以与不同的佐剂组合并且诱导IgG应答,IgG应答是已在绵羊中激发免疫学记忆的信号。

[0650] 表4.在用BI100构建体接种的绵羊中针对BI100-cg2抗原的血清稀释度是背景IgG应答的三倍

[0651]

	BI100-CG	BI100CGcyc
弗氏	11000	125
ISA51	125	25
无	25	25

PA13558序列表

序列表

<110> 比奥诺尔免疫有限公司

<120> 多聚体肽

<130> 18302PCT00

<160> 156

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 97

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 1

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
1 5 10 15

Cys Arg Cys Asn Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ala Ile Ala Ala Asn Ile
20 25 30

Ile Gly Ile Leu His Leu Thr Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe Phe
35 40 45

Lys Cys Ile Tyr Arg Arg Phe Lys Tyr Gly Leu Lys Gly Gly Pro Ser
50 55 60

Thr Glu Gly Val Pro Lys Ser Met Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Glu Gln
65 70 75 80

Gln Ser Ala Val Asp Ala Asp Asp Gly His Phe Val Ser Ile Glu Leu
85 90 95

Glu

<210> 2

<211> 86

<212> PRT

<213> HIV

<400> 2

Met Glu Pro Val Asp Pro Arg Leu Glu Pro Trp Lys His Pro Gly Ser
1 5 10 15

Gln Pro Lys Thr Ala Cys Thr Asn Cys Tyr Cys Lys Lys Cys Cys Phe
20 25 30

His Cys Glu Val Cys Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly
35 40 45

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Ala His Gln Asn Ser Gln Thr
50 55 60

His Gln Ala Ser Leu Ser Lys Gln Pro Thr Ser Gln Pro Arg Gly Asp
65 70 75 80

Pro Thr Gly Pro Lys Glu
85

[0001]

PA13558序列表

<210> 3
 <211> 511
 <212> PRT
 <213> HIV
 <400> 3
 Met Arg Val Lys Glu Lys Tyr Gln His Leu Trp Arg Trp Gly Trp Arg
 1 5 10 15
 Trp Gly Thr Met Leu Leu Gly Met Leu Met Ile Cys Ser Ala Thr Glu
 20 25 30
 Lys Leu Trp Val Thr Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala
 35 40 45
 Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu
 50 55 60
 Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn
 65 70 75 80
 Pro Gln Glu Val Val Leu Val Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp
 85 90 95
 Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp
 100 105 110
 Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Ser
 115 120 125
 Leu Lys Cys Thr Asp Leu Lys Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser Ser Ser
 130 135 140
 Gly Arg Met Ile Met Glu Lys Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn
 145 150 155 160
 Ile Ser Thr Ser Ile Arg Gly Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Phe Phe
 165 170 175
 Tyr Lys Leu Asp Ile Ile Pro Ile Asp Asn Asp Thr Thr Ser Tyr Lys
 180 185 190
 Leu Thr Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Glu Ala Cys Pro Lys Val
 195 200 205
 Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala
 210 215 220
 Ile Leu Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Thr
 225 230 235 240
 Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser
 245 250 255
 Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile
 260 265 270

[0002]

PA13558序列表

Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu
 275 280 285
 Asn Thr Ser Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg
 290 295 300
 Lys Arg Ile Arg Ile Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile
 305 310 315 320
 Gly Lys Ile Gly Asn Met Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala
 325 330 335
 Lys Trp Asn Asn Thr Leu Lys Gln Ile Ala Ser Lys Leu Arg Glu Gln
 340 345 350
 Phe Gly Asn Asn Lys Thr Ile Ile Phe Lys Gln Ser Ser Gly Gly Asp
 355 360 365
 Pro Glu Ile Val Thr His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
 370 375 380
 Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Phe Asn Ser Thr Trp
 385 390 395 400
 Ser Thr Glu Gly Ser Asn Asn Thr Glu Gly Ser Asp Thr Ile Thr Leu
 405 410 415
 [0003]
 Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Val Gly Lys
 420 425 430
 Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn
 435 440 445
 Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Ser Asn Asn Glu
 450 455 460
 Ser Glu Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg
 465 470 475 480
 Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val
 485 490 495
 Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg
 500 505 510
 <210> 4
 <211> 345
 <212> PRT
 <213> HIV
 <400> 4
 Ala Val Gly Ile Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ser Thr Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln
 20 25 30

PA13558序列表

Leu Leu Ser Gly Ile Val Gln Gln Gln Asn Asn Leu Leu Arg Ala Ile
 35 40 45
 Glu Ala Gln Gln His Leu Leu Gln Leu Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln
 50 55 60
 Leu Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln
 65 70 75 80
 Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser Gly Lys Leu Ile Cys Thr Thr Ala
 85 90 95
 Val Pro Trp Asn Ala Ser Trp Ser Asn Lys Ser Leu Glu Gln Ile Trp
 100 105 110
 Asn His Thr Thr Trp Met Glu Trp Asp Arg Glu Ile Asn Asn Tyr Thr
 115 120 125
 Ser Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys
 130 135 140
 Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu Trp Asn
 145 150 155 160
 Trp Phe Asn Ile Thr Asn Trp Leu Trp Tyr Ile Lys Leu Phe Ile Met
 165 170 175
 [0004] Ile Val Gly Gly Leu Val Gly Leu Arg Ile Val Phe Ala Val Leu Ser
 180 185 190
 Ile Val Asn Arg Val Arg Gln Gly Tyr Ser Pro Leu Ser Phe Gln Thr
 195 200 205
 His Leu Pro Thr Pro Arg Gly Pro Asp Arg Pro Glu Gly Ile Glu Glu
 210 215 220
 Glu Gly Gly Glu Arg Asp Arg Asp Arg Ser Ile Arg Leu Val Asn Gly
 225 230 235 240
 Ser Leu Ala Leu Ile Trp Asp Asp Leu Arg Ser Leu Cys Leu Phe Ser
 245 250 255
 Tyr His Arg Leu Arg Asp Leu Leu Leu Ile Val Thr Arg Ile Val Glu
 260 265 270
 Leu Leu Gly Arg Arg Gly Trp Glu Ala Leu Lys Tyr Trp Trp Asn Leu
 275 280 285
 Leu Gln Tyr Trp Ser Gln Glu Leu Lys Asn Ser Ala Val Ser Leu Leu
 290 295 300
 Asn Ala Thr Ala Ile Ala Val Ala Glu Gly Thr Asp Arg Val Ile Glu
 305 310 315 320
 Val Val Gln Gly Ala Cys Arg Ala Ile Arg His Ile Pro Arg Arg Ile
 325 330 335

PA13558序列表

Arg Gln Gly Leu Glu Arg Ile Leu Leu
 340 345

<210> 5
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> HCV

<400> 5

Tyr Glu Val Arg Asn Val Ser Gly Val Tyr His Val Thr Asn Asp Cys
 1 5 10 15

Ser Asn Ser Ser Ile Val Tyr Gly Ala Ala Asp Met Ile Met His Thr
 20 25 30

Pro Gly Cys Val Pro Cys Val Arg Glu Asn Asn Ser Ser Arg Cys Trp
 35 40 45

Val Ala Leu Thr Pro Thr Leu Ala Ala Arg Asn Arg Ser Ile Pro Thr
 50 55 60

Thr Thr Ile Arg Arg His Val Asp Leu Leu Val Gly Ala Ala Ala Phe
 65 70 75 80

Cys Ser Ala Met Tyr Val Gly Asp Leu Cys Gly Ser Val Phe Leu Val
 85 90 95

Ser Gln Leu Phe Thr Phe Ser Pro Arg Arg Tyr Glu Thr Val Gln Asp
 100 105 110

Cys Asn Cys Ser Leu Tyr Pro Gly His Val Ser Gly His Arg Met Ala
 115 120 125

Trp Asp Met Met Met Asn Trp Ser Pro Thr Ala Ala Leu Val Val Ser
 130 135 140

Gln Leu Leu Arg Ile Pro Gln Ala Val Val Asp Met Val Thr Gly Ala
 145 150 155 160

His Trp Gly Val Leu Ala Gly Leu Ala Tyr Tyr Ser Met Val Gly Asn
 165 170 175

Trp Ala Lys Val Leu Ile Val Met Leu Leu Phe Ala Gly Val Asp Gly
 180 185 190

<210> 6
 <211> 363
 <212> PRT
 <213> HCV

<400> 6

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

Thr Ala Met Phe Ala Phe Gly Pro His Gln Lys Leu Gln Leu Ile Asn
 20 25 30

Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Arg Thr Ala Leu Asn Cys Asn Asp
 35 40 45

[0005]

PA13558序列表

Ser Leu Asn Thr Gly Phe Leu Ala Ala Leu Phe Tyr Ala Arg Lys Phe
 50 55 60
 Asn Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Met Ala Ser Cys Arg Pro Ile Asp
 65 70 75 80
 Lys Phe Val Gln Gly Trp Gly Pro Ile Thr His Ala Val Pro Asp Asn
 85 90 95
 Leu Asp Gln Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Ala Pro Gln Pro Cys Gly
 100 105 110
 Ile Ile Pro Ala Ser Gln Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro
 115 120 125
 Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp Arg Phe Gly Ala Pro Thr Tyr
 130 135 140
 Thr Trp Gly Glu Asn Glu Thr Asp Val Leu Leu Leu Asn Asn Thr Arg
 145 150 155 160
 Pro Pro Gln Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Gly Thr Gly
 165 170 175
 Phe Ala Lys Thr Cys Gly Gly Pro Pro Cys Asn Ile Gly Gly Val Gly
 180 185 190
 Asn Asn Thr Leu Thr Cys Pro Thr Asp Cys Phe Arg Lys His Pro Glu
 195 200 205
 Ala Thr Tyr Thr Lys Cys Gly Ser Gly Pro Trp Leu Thr Pro Arg Cys
 210 215 220
 Met Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Val Asn
 225 230 235 240
 Phe Thr Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr Val Gly Gly Val Glu His Arg
 245 250 255
 Leu Thr Ala Ala Cys Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asp Leu Glu
 260 265 270
 Asp Arg Asp Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Glu
 275 280 285
 Trp Gln Val Leu Pro Cys Ser Phe Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr
 290 295 300
 Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr
 305 310 315 320
 Gly Val Gly Ser Ala Val Val Ser Ile Val Ile Lys Trp Glu Tyr Ile
 325 330 335
 Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ala Cys Leu
 340 345 350

[0006]

PA13558序列表

Trp Met Met Leu Leu Ile Ala Gln Ala Glu Ala
 355 360

<210> 7
 <211> 3011
 <212> PRT
 <213> HCV

<400> 7

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

Arg Arg Pro Gln Asp Val Lys Phe Pro Gly Gly Gly Gln Ile Val Gly
 20 25 30

Gly Val Tyr Leu Leu Pro Arg Arg Gly Pro Arg Leu Gly Val Arg Ala
 35 40 45

Thr Arg Lys Thr Ser Glu Arg Ser Gln Pro Arg Gly Arg Arg Gln Pro
 50 55 60

Ile Pro Lys Ala Arg Arg Pro Glu Gly Arg Thr Trp Ala Gln Pro Gly
 65 70 75 80

Tyr Pro Trp Pro Leu Tyr Gly Asn Glu Gly Cys Gly Trp Ala Gly Trp
 85 90 95

[0007] Leu Leu Ser Pro Arg Gly Ser Arg Pro Ser Trp Gly Pro Thr Asp Pro
 100 105 110

Arg Arg Arg Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Ile Asp Thr Leu Thr Cys
 115 120 125

Gly Phe Ala Asp Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val Gly Ala Pro Leu
 130 135 140

Gly Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ala His Gly Val Arg Val Leu Glu Asp
 145 150 155 160

Gly Val Asn Tyr Ala Thr Gly Asn Leu Pro Gly Cys Ser Phe Ser Ile
 165 170 175

Phe Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Leu Thr Val Pro Ala Ser Ala Tyr
 180 185 190

Gln Val Arg Asn Ser Ser Gly Leu Tyr His Val Thr Asn Asp Cys Pro
 195 200 205

Asn Ser Ser Ile Val Tyr Glu Ala Ala Asp Ala Ile Leu His Thr Pro
 210 215 220

Gly Cys Val Pro Cys Val Arg Glu Gly Asn Ala Ser Arg Cys Trp Val
 225 230 235 240

Ala Val Thr Pro Thr Val Ala Thr Arg Asp Gly Lys Leu Pro Thr Thr
 245 250 255

PA13558序列表

Gln Leu Arg Arg His Ile Asp Leu Leu Val Gly Ser Ala Thr Leu Cys
 260 265 270
 Ser Ala Leu Tyr Val Gly Asp Leu Cys Gly Ser Val Phe Leu Val Gly
 275 280 285
 Gln Leu Phe Thr Phe Ser Pro Arg Arg His Trp Thr Thr Gln Asp Cys
 290 295 300
 Asn Cys Ser Ile Tyr Pro Gly His Ile Thr Gly His Arg Met Ala Trp
 305 310 315 320
 Asp Met Met Met Asn Trp Ser Pro Thr Ala Ala Leu Val Val Ala Gln
 325 330 335
 Leu Leu Arg Ile Pro Gln Ala Ile Met Asp Met Ile Ala Gly Ala His
 340 345 350
 Trp Gly Val Leu Ala Gly Ile Ala Tyr Phe Ser Met Val Gly Asn Trp
 355 360 365
 Ala Lys Val Leu Val Val Leu Leu Leu Phe Ala Gly Val Asp Ala Glu
 370 375 380
 Thr His Val Thr Gly Gly Ser Ala Gly Arg Thr Thr Ala Gly Leu Val
 385 390 395 400
 [0008] Gly Leu Leu Thr Pro Gly Ala Lys Gln Asn Ile Gln Leu Ile Asn Thr
 405 410 415
 Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Ser Thr Ala Leu Asn Cys Asn Glu Ser
 420 425 430
 Leu Asn Thr Gly Trp Leu Ala Gly Leu Phe Tyr Gln His Lys Phe Asn
 435 440 445
 Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Leu Ala Ser Cys Arg Arg Leu Thr Asp
 450 455 460
 Phe Ala Gln Gly Trp Gly Pro Ile Ser Tyr Ala Asn Gly Ser Gly Leu
 465 470 475 480
 Asp Glu Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Pro Pro Arg Pro Cys Gly Ile
 485 490 495
 Val Pro Ala Lys Ser Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro Ser
 500 505 510
 Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp Arg Ser Gly Ala Pro Thr Tyr Ser
 515 520 525
 Trp Gly Ala Asn Asp Thr Asp Val Phe Val Leu Asn Asn Thr Arg Pro
 530 535 540
 Pro Leu Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr Gly Phe
 545 550 555 560

PA13558序列表

Thr Lys Val Cys Gly Ala Pro Pro Cys Val Ile Gly Gly Val Gly Asn
 565 570 575
 Asn Thr Leu Leu Cys Pro Thr Asp Cys Phe Arg Lys His Pro Glu Ala
 580 585 590
 Thr Tyr Ser Arg Cys Gly Ser Gly Pro Trp Ile Thr Pro Arg Cys Met
 595 600 605
 Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Ile Asn Tyr
 610 615 620
 Thr Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr Val Gly Gly Val Glu His Arg Leu
 625 630 635 640
 Glu Ala Ala Cys Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asp Leu Glu Asp
 645 650 655
 Arg Asp Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Gln Trp
 660 665 670
 Gln Val Leu Pro Cys Ser Phe Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr Gly
 675 680 685
 Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr Gly
 690 695 700
 Val Gly Ser Ser Ile Ala Ser Trp Ala Ile Lys Trp Glu Tyr Val Val
 705 710 715 720
 Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ser Cys Leu Trp
 725 730 735
 Met Met Leu Leu Ile Ser Gln Ala Glu Ala Ala Leu Glu Asn Leu Val
 740 745 750
 Ile Leu Asn Ala Ala Ser Leu Ala Gly Thr His Gly Leu Val Ser Phe
 755 760 765
 Leu Val Phe Phe Cys Phe Ala Trp Tyr Leu Lys Gly Arg Trp Val Pro
 770 775 780
 Gly Ala Val Tyr Ala Phe Tyr Gly Met Trp Pro Leu Leu Leu Leu Leu
 785 790 795 800
 Leu Ala Leu Pro Gln Arg Ala Tyr Ala Leu Asp Thr Glu Val Ala Ala
 805 810 815
 Ser Cys Gly Gly Val Val Leu Val Gly Leu Met Ala Leu Thr Leu Ser
 820 825 830
 Pro Tyr Tyr Lys Arg Tyr Ile Ser Trp Cys Met Trp Trp Leu Gln Tyr
 835 840 845
 Phe Leu Thr Arg Val Glu Ala Gln Leu His Val Trp Val Pro Pro Leu
 850 855 860

[0009]

PA13558序列表

Asn Val Arg Gly Gly Arg Asp Ala Val Ile Leu Leu Met Cys Val Val
 865 870 875 880
 His Pro Thr Leu Val Phe Asp Ile Thr Lys Leu Leu Leu Ala Ile Phe
 885 890 895
 Gly Pro Leu Trp Ile Leu Gln Ala Ser Leu Leu Lys Val Pro Tyr Phe
 900 905 910
 Val Arg Val Gln Gly Leu Leu Arg Ile Cys Ala Leu Ala Arg Lys Ile
 915 920 925
 Ala Gly Gly His Tyr Val Gln Met Ala Ile Ile Lys Leu Gly Ala Leu
 930 935 940
 Thr Gly Thr Tyr Val Tyr Asn His Leu Thr Pro Leu Arg Asp Trp Ala
 945 950 955 960
 His Asn Gly Leu Arg Asp Leu Ala Val Ala Val Glu Pro Val Val Phe
 965 970 975
 Ser Arg Met Glu Thr Lys Leu Ile Thr Trp Gly Ala Asp Thr Ala Ala
 980 985 990
 Cys Gly Asp Ile Ile Asn Gly Leu Pro Val Ser Ala Arg Arg Gly Gln
 995 1000 1005
 [0010] Glu Ile Leu Leu Gly Pro Ala Asp Gly Met Val Ser Lys Gly Trp
 1010 1015 1020
 Arg Leu Leu Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln Thr Arg Gly
 1025 1030 1035
 Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg Asp Lys Asn
 1040 1045 1050
 Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Ile Val Ser Thr Ala Thr Gln Thr
 1055 1060 1065
 Phe Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val Tyr His
 1070 1075 1080
 Gly Ala Gly Thr Arg Thr Ile Ala Ser Pro Lys Gly Pro Val Ile
 1085 1090 1095
 Gln Met Tyr Thr Asn Val Asp Gln Asp Leu Val Gly Trp Pro Ala
 1100 1105 1110
 Pro Gln Gly Ser Arg Ser Leu Thr Pro Cys Thr Cys Gly Ser Ser
 1115 1120 1125
 Asp Leu Tyr Leu Val Thr Arg His Ala Asp Val Ile Pro Val Arg
 1130 1135 1140
 Arg Arg Gly Asp Ser Arg Gly Ser Leu Leu Ser Pro Arg Pro Ile
 1145 1150 1155

PA13558序列表

Ser Tyr Leu Lys Gly Ser Ser Gly Gly Pro Leu Leu Cys Pro Ala
 1160 1165 1170
 Gly His Ala Val Gly Leu Phe Arg Ala Ala Val Cys Thr Arg Gly
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Ala Val Asp Phe Ile Pro Val Glu Asn Leu Glu Thr
 1190 1195 1200
 Thr Met Arg Ser Pro Val Phe Thr Asp Asn Ser Ser Pro Pro Ala
 1205 1210 1215
 Val Pro Gln Ser Phe Gln Val Ala His Leu His Ala Pro Thr Gly
 1220 1225 1230
 Ser Gly Lys Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly
 1235 1240 1245
 Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly
 1250 1255 1260
 Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Val Asp Pro Asn Ile
 1265 1270 1275
 Arg Thr Gly Val Arg Thr Ile Thr Thr Gly Ser Pro Ile Thr Tyr
 1280 1285 1290
 Ser Thr Tyr Gly Lys Phe Leu Ala Asp Gly Gly Cys Ser Gly Gly
 1295 1300 1305
 Ala Tyr Asp Ile Ile Ile Cys Asp Glu Cys His Ser Thr Asp Ala
 1310 1315 1320
 Thr Ser Ile Leu Gly Ile Gly Thr Val Leu Asp Gln Ala Glu Thr
 1325 1330 1335
 Ala Gly Ala Arg Leu Val Val Leu Ala Thr Ala Thr Pro Pro Gly
 1340 1345 1350
 Ser Val Thr Val Ser His Pro Asn Ile Glu Glu Val Ala Leu Ser
 1355 1360 1365
 Thr Thr Gly Glu Ile Pro Phe Tyr Gly Lys Ala Ile Pro Leu Glu
 1370 1375 1380
 Val Ile Lys Gly Gly Arg His Leu Ile Phe Cys His Ser Lys Lys
 1385 1390 1395
 Lys Cys Asp Glu Leu Ala Ala Lys Leu Val Ala Leu Gly Ile Asn
 1400 1405 1410
 Ala Val Ala Tyr Tyr Arg Gly Leu Asp Val Ser Val Ile Pro Thr
 1415 1420 1425
 Ser Gly Asp Val Val Val Val Ser Thr Asp Ala Leu Met Thr Gly
 1430 1435 1440

[0011]

PA13558序列表

Phe Thr Gly Asp Phe Asp Ser Val Ile Asp Cys Asn Thr Cys Val
 1445 1450 1455
 Thr Gln Thr Val Asp Phe Ser Leu Asp Pro Thr Phe Thr Ile Glu
 1460 1465 1470
 Thr Thr Thr Leu Pro Gln Asp Ala Val Ser Arg Thr Gln Arg Arg
 1475 1480 1485
 Gly Arg Thr Gly Arg Gly Lys Pro Gly Ile Tyr Arg Phe Val Ala
 1490 1495 1500
 Pro Gly Glu Arg Pro Ser Gly Met Phe Asp Ser Ser Val Leu Cys
 1505 1510 1515
 Glu Cys Tyr Asp Ala Gly Cys Ala Trp Tyr Glu Leu Thr Pro Ala
 1520 1525 1530
 Glu Thr Thr Val Arg Leu Arg Ala Tyr Met Asn Thr Pro Gly Leu
 1535 1540 1545
 Pro Val Cys Gln Asp His Leu Glu Phe Trp Glu Gly Val Phe Thr
 1550 1555 1560
 Gly Leu Thr His Ile Asp Ala His Phe Leu Ser Gln Thr Lys Gln
 1565 1570 1575
 Ser Gly Glu Asn Phe Pro Tyr Leu Val Ala Tyr Glu Ala Thr Val
 1580 1585 1590
 Cys Ala Arg Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ser Trp Asp Gln Met Trp
 1595 1600 1605
 Lys Cys Leu Ile Arg Leu Lys Pro Thr Leu His Gly Pro Thr Pro
 1610 1615 1620
 Leu Leu Tyr Arg Leu Gly Ala Val Gln Asn Glu Val Thr Leu Thr
 1625 1630 1635
 His Pro Ile Thr Lys Tyr Ile Met Thr Cys Met Ser Ala Asp Leu
 1640 1645 1650
 Glu Val Val Thr Ser Thr Trp Val Leu Val Gly Gly Val Leu Ala
 1655 1660 1665
 Ala Leu Ala Ala Tyr Cys Leu Ser Thr Gly Cys Val Val Ile Val
 1670 1675 1680
 Gly Arg Ile Val Leu Ser Gly Lys Pro Ala Ile Ile Pro Asp Arg
 1685 1690 1695
 Glu Val Leu Tyr Gln Glu Phe Asp Glu Met Glu Glu Cys Ser Gln
 1700 1705 1710
 His Leu Pro Tyr Ile Glu Gln Gly Met Met Leu Ala Glu Gln Phe
 1715 1720 1725

[0012]

PA13558序列表

Lys Gln Lys Ala Leu Gly Leu Leu Gln Thr Ala Ser Arg Gln Ala
 1730 1735 1740
 Glu Val Ile Thr Pro Ala Val Gln Thr Asn Trp Gln Lys Leu Glu
 1745 1750 1755
 Val Phe Trp Ala Lys His Met Trp Asn Phe Ile Ser Gly Ile Gln
 1760 1765 1770
 Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro Gly Asn Pro Ala Ile Ala
 1775 1780 1785
 Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val Thr Ser Pro Leu Thr Thr
 1790 1795 1800
 Gly Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val Ala Ala
 1805 1810 1815
 Gln Leu Ala Ala Pro Gly Ala Ala Thr Ala Phe Val Gly Ala Gly
 1820 1825 1830
 Leu Ala Gly Ala Ala Ile Gly Ser Val Gly Leu Gly Lys Val Leu
 1835 1840 1845
 Val Asp Ile Leu Ala Gly Tyr Gly Ala Gly Val Ala Gly Ala Leu
 1850 1855 1860
 Val Ala Phe Lys Ile Met Ser Gly Glu Val Pro Ser Thr Glu Asp
 1865 1870 1875
 Leu Val Asn Leu Leu Pro Ala Ile Leu Ser Pro Gly Ala Leu Val
 1880 1885 1890
 Val Gly Val Val Cys Ala Ala Ile Leu Arg Arg His Val Gly Pro
 1895 1900 1905
 Gly Glu Gly Ala Val Gln Trp Met Asn Arg Leu Ile Ala Phe Ala
 1910 1915 1920
 Ser Arg Gly Asn His Val Ser Pro Thr His Tyr Val Pro Glu Ser
 1925 1930 1935
 Asp Ala Ala Ala Arg Val Thr Ala Ile Leu Ser Ser Leu Thr Val
 1940 1945 1950
 Thr Gln Leu Leu Arg Arg Leu His Gln Trp Ile Ser Ser Glu Cys
 1955 1960 1965
 Thr Thr Pro Cys Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Ile Trp Asp Trp
 1970 1975 1980
 Ile Cys Glu Val Leu Ser Asp Phe Lys Thr Trp Leu Lys Ala Lys
 1985 1990 1995
 Leu Met Pro Gln Leu Pro Gly Ile Pro Phe Val Ser Cys Glu Arg
 2000 2005 2010

[0013]

PA13558序列表

Gly Tyr Arg Gly Val Trp Arg Gly Asp Gly Ile Met His Thr Arg
 2015 2020 2025
 Cys His Cys Gly Ala Glu Ile Thr Gly His Val Lys Asn Gly Thr
 2030 2035 2040
 Met Arg Ile Val Gly Pro Arg Thr Cys Arg Asn Met Trp Ser Gly
 2045 2050 2055
 Thr Phe Pro Ile Asn Ala Tyr Thr Thr Gly Pro Cys Thr Pro Leu
 2060 2065 2070
 Pro Ala Pro Asn Tyr Lys Phe Ala Leu Trp Arg Val Ser Ala Glu
 2075 2080 2085
 Glu Tyr Val Glu Ile Arg Arg Val Gly Asp Phe His Tyr Val Ser
 2090 2095 2100
 Gly Met Thr Thr Asp Asn Leu Lys Cys Pro Cys Glu Ile Pro Ser
 2105 2110 2115
 Pro Glu Phe Phe Thr Glu Leu Asp Gly Val Arg Leu His Arg Phe
 2120 2125 2130
 Ala Pro Pro Cys Lys Pro Leu Leu Arg Glu Glu Val Ser Phe Arg
 2135 2140 2145
 Val Gly Leu His Glu Tyr Pro Val Gly Ser Glu Leu Pro Cys Glu
 2150 2155 2160
 Pro Glu Pro Asp Val Ala Val Leu Thr Ser Met Leu Thr Asp Pro
 2165 2170 2175
 Ser His Ile Thr Ala Glu Ala Ala Gly Arg Arg Leu Ala Arg Gly
 2180 2185 2190
 Ser Pro Pro Ser Met Ala Ser Ser Ser Ala Ser Glu Leu Ser Ala
 2195 2200 2205
 Pro Ser Leu Lys Ala Thr Cys Thr Ala Asn His Asp Ser Pro Asp
 2210 2215 2220
 Ala Glu Leu Ile Glu Ala Asn Leu Leu Trp Arg Glu Glu Met Gly
 2225 2230 2235
 Gly Asn Ile Thr Arg Val Glu Ser Glu Asn Lys Val Val Ile Leu
 2240 2245 2250
 Asp Ser Phe Asp Pro Leu Val Ala Glu Glu Asp Glu Arg Glu Val
 2255 2260 2265
 Ser Val Pro Ala Glu Ile Leu Arg Lys Ser Arg Arg Phe Ala Arg
 2270 2275 2280
 Ala Leu Pro Val Trp Ala Arg Pro Asp Tyr Asn Pro Pro Leu Val
 2285 2290 2295

[0014]

PA13558序列表

Glu Thr Trp Lys Lys Pro Asp Tyr Glu Pro Pro Val Val His Gly
 2300 2305 2310
 Cys Pro Leu Pro Pro Pro Arg Ser Pro Pro Val Pro Pro Pro Arg
 2315 2320 2325
 Lys Lys Arg Thr Val Val Leu Thr Glu Ser Thr Leu Ser Thr Ala
 2330 2335 2340
 Leu Ala Glu Leu Ala Thr Lys Ser Phe Gly Ser Ser Ser Thr Ser
 2345 2350 2355
 Gly Ile Thr Gly Asp Asn Thr Thr Thr Ser Ser Glu Pro Ala Pro
 2360 2365 2370
 Ser Gly Cys Pro Pro Asp Ser Asp Val Glu Ser Tyr Ser Ser Met
 2375 2380 2385
 Pro Pro Leu Glu Gly Glu Pro Gly Asp Pro Asp Leu Ser Asp Gly
 2390 2395 2400
 Ser Trp Ser Thr Val Ser Ser Gly Ala Asp Thr Glu Asp Val Val
 2405 2410 2415
 Cys Cys Ser Met Ser Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Leu Val Thr Pro
 2420 2425 2430
 Cys Ala Ala Glu Glu Gln Lys Leu Pro Ile Asn Ala Leu Ser Asn
 2435 2440 2445
 Ser Leu Leu Arg His His Asn Leu Val Tyr Ser Thr Thr Ser Arg
 2450 2455 2460
 Ser Ala Cys Gln Arg Gln Lys Lys Val Thr Phe Asp Arg Leu Glu
 2465 2470 2475
 Val Leu Asp Ser His Tyr Gln Asp Val Leu Lys Glu Val Lys Ala
 2480 2485 2490
 Ala Ala Ser Lys Val Lys Ala Asn Leu Leu Ser Val Glu Glu Ala
 2495 2500 2505
 Cys Ser Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Lys Ser Lys Phe Gly Tyr
 2510 2515 2520
 Gly Ala Lys Asp Val Arg Cys His Ala Arg Lys Ala Val Ala His
 2525 2530 2535
 Ile Asn Ser Val Trp Lys Asp Leu Leu Glu Asp Ser Val Thr Pro
 2540 2545 2550
 Ile Asp Thr Thr Ile Met Ala Lys Asn Glu Val Phe Cys Val Gln
 2555 2560 2565
 Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro
 2570 2575 2580

[0015]

PA13558序列表

Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val
 2585 2590 2595
 Val Ser Lys Leu Pro Leu Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe
 2600 2605 2610
 Gln Tyr Ser Pro Gly Gln Arg Val Glu Phe Leu Val Gln Ala Trp
 2615 2620 2625
 Lys Ser Lys Lys Thr Pro Met Gly Phe Ser Tyr Asp Thr Arg Cys
 2630 2635 2640
 Phe Asp Ser Thr Val Thr Glu Ser Asp Ile Arg Thr Glu Glu Ala
 2645 2650 2655
 Ile Tyr Gln Cys Cys Asp Leu Asp Pro Gln Ala Arg Val Ala Ile
 2660 2665 2670
 Lys Ser Leu Thr Glu Arg Leu Tyr Val Gly Gly Pro Leu Thr Asn
 2675 2680 2685
 Ser Arg Gly Glu Asn Cys Gly Tyr Arg Arg Cys Arg Ala Ser Gly
 2690 2695 2700
 Val Leu Thr Thr Ser Cys Gly Asn Thr Leu Thr Cys Tyr Ile Lys
 2705 2710 2715
 Ala Arg Ala Ala Cys Arg Ala Ala Gly Leu Gln Asp Cys Thr Met
 2720 2725 2730
 Leu Val Cys Gly Asp Asp Leu Val Val Ile Cys Glu Ser Ala Gly
 2735 2740 2745
 Val Glu Glu Asp Ala Ala Ser Leu Arg Ala Phe Thr Glu Ala Met
 2750 2755 2760
 Thr Arg Tyr Ser Ala Pro Pro Gly Asp Pro Pro Gln Pro Glu Tyr
 2765 2770 2775
 Asp Leu Glu Leu Ile Thr Ser Cys Ser Ser Asn Val Ser Val Ala
 2780 2785 2790
 His Asp Gly Ala Gly Lys Arg Val Tyr Tyr Leu Thr Arg Asp Pro
 2795 2800 2805
 Thr Thr Pro Leu Ala Arg Ala Ala Trp Glu Thr Ala Arg His Thr
 2810 2815 2820
 Pro Val Asn Ser Trp Leu Gly Asn Ile Ile Met Phe Ala Pro Thr
 2825 2830 2835
 Leu Trp Ala Arg Met Ile Leu Met Thr His Phe Phe Ser Val Leu
 2840 2845 2850
 Ile Ala Arg Asp Gln Leu Glu Gln Ala Leu Asn Cys Glu Ile Tyr
 2855 2860 2865

[0016]

PA13558序列表

Gly Ala Cys Tyr Ser Ile Glu Pro Leu Asp Leu Pro Pro Ile Ile
 2870 2875 2880

Gln Arg Leu His Gly Leu Ser Ala Phe Ser Leu His Ser Tyr Ser
 2885 2890 2895

Pro Gly Glu Ile Asn Arg Val Ala Ala Cys Leu Arg Lys Leu Gly
 2900 2905 2910

Val Pro Pro Leu Arg Ala Trp Arg His Arg Ala Arg Ser Val Arg
 2915 2920 2925

Ala Arg Leu Leu Ser Arg Gly Gly Arg Ala Ala Ile Cys Gly Lys
 2930 2935 2940

Tyr Leu Phe Asn Trp Ala Val Arg Thr Lys Leu Lys Leu Thr Pro
 2945 2950 2955

Ile Ala Ala Ala Gly Arg Leu Asp Leu Ser Gly Trp Phe Thr Ala
 2960 2965 2970

Gly Tyr Ser Gly Gly Asp Ile Tyr His Ser Val Ser His Ala Arg
 2975 2980 2985

Pro Arg Trp Phe Trp Phe Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Val
 2990 2995 3000

[0017]

Gly Ile Tyr Leu Leu Pro Asn Arg
 3005 3010

<210> 8
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> HCV

<400> 8

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

Arg Arg Pro Gln Asp Val Lys Phe Pro Gly Gly Gly Gln Ile Val Gly
 20 25 30

Gly Val Tyr Leu Leu Pro Arg Arg Gly Pro Arg Leu Gly Val Arg Ala
 35 40 45

Thr Arg Lys Thr Ser Glu Arg Ser Gln Pro Arg Gly Arg Arg Gln Pro
 50 55 60

Ile Pro Lys Ala Arg Arg Pro Glu Gly Arg Thr Trp Ala Gln Pro Gly
 65 70 75 80

Tyr Pro Trp Pro Leu Tyr Gly Asn Glu Gly Cys Gly Trp Ala Gly Trp
 85 90 95

Leu Leu Ser Pro Arg Gly Ser Arg Pro Ser Trp Gly Pro Thr Asp Pro
 100 105 110

PA13558序列表

Arg Arg Arg Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Ile Asp Thr Leu Thr Cys
 115 120 125

Gly Phe Ala Asp Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val Gly Ala Pro Leu
 130 135 140

Gly Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ala His Gly Val Arg Val Leu Glu Asp
 145 150 155 160

Gly Val Asn Tyr Ala Thr Gly Asn Leu Pro Gly Cys Ser Phe Ser Ile
 165 170 175

Phe Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Leu Thr Val Pro Ala Ser Ala
 180 185 190

<210> 9
 <211> 3010
 <212> PRT
 <213> HCV

<400> 9

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

Arg Arg Pro Gln Asp Ile Lys Phe Pro Gly Gly Gly Gln Ile Val Gly
 20 25 30

Gly Val Tyr Leu Leu Pro Arg Arg Gly Pro Arg Leu Gly Val Arg Ala
 35 40 45

[0018]

Thr Arg Lys Thr Ser Glu Arg Ser Gln Pro Arg Gly Arg Arg Gln Pro
 50 55 60

Ile Pro Lys Ala Arg Arg Pro Glu Gly Arg Ala Trp Ala Gln Pro Gly
 65 70 75 80

Tyr Pro Trp Pro Leu Tyr Gly Asn Glu Gly Leu Gly Trp Ala Gly Trp
 85 90 95

Leu Leu Ser Pro Arg Gly Ser Arg Pro Ser Trp Gly Pro Thr Asp Pro
 100 105 110

Arg Arg Lys Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Ile Asp Thr Leu Thr Cys
 115 120 125

Gly Phe Ala Asp Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val Gly Ala Pro Leu
 130 135 140

Gly Gly Val Ala Arg Ala Leu Ala His Gly Val Arg Val Leu Glu Asp
 145 150 155 160

Gly Val Asn Tyr Ala Thr Gly Asn Leu Pro Gly Cys Ser Phe Ser Ile
 165 170 175

Phe Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Leu Thr Thr Pro Val Ser Ala Tyr
 180 185 190

Glu Val Arg Asn Ala Ser Gly Met Tyr His Val Thr Asn Asp Cys Ser

PA13558序列表

195 200 205
 Asn Ser Ser Ile Val Tyr Glu Ala Ala Asp Met Ile Met His Thr Pro
 210 215 220
 Gly Cys Val Pro Cys Val Arg Glu Asp Asn Ser Ser Arg Cys Trp Val
 225 230 235 240
 Ala Leu Thr Pro Thr Leu Ala Ala Arg Asn Ala Ser Val Pro Thr Thr
 245 250 255
 Thr Leu Arg Arg His Val Asp Leu Leu Val Gly Val Ala Ala Phe Cys
 260 265 270
 Ser Ala Met Tyr Val Gly Asp Leu Cys Gly Ser Val Phe Leu Val Ser
 275 280 285
 Gln Leu Phe Thr Phe Ser Pro Arg Arg His Glu Thr Val Gln Asp Cys
 290 295 300
 Asn Cys Ser Ile Tyr Pro Gly Arg Val Ser Gly His Arg Met Ala Trp
 305 310 315 320
 Asp Met Met Met Asn Trp Ser Pro Thr Thr Ala Leu Val Val Ser Gln
 325 330 335
 Leu Leu Arg Ile Pro Gln Ala Val Val Asp Met Val Thr Gly Ser His
 340 345 350
 Trp Gly Ile Leu Ala Gly Leu Ala Tyr Tyr Ser Met Val Gly Asn Trp
 355 360 365
 Ala Lys Val Leu Ile Ala Met Leu Leu Phe Ala Gly Val Asp Gly Thr
 370 375 380
 Thr His Val Thr Gly Gly Ala Gln Gly Arg Ala Ala Ser Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Ser Leu Phe Ser Pro Gly Pro Val Gln His Leu Gln Leu Ile Asn Thr
 405 410 415
 Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Arg Thr Ala Leu Ser Cys Asn Asp Ser
 420 425 430
 Leu Asn Thr Gly Phe Val Ala Ala Leu Phe Tyr Lys Tyr Arg Phe Asn
 435 440 445
 Ala Ser Gly Cys Pro Glu Arg Leu Ala Thr Cys Arg Pro Ile Asp Thr
 450 455 460
 Phe Ala Gln Gly Trp Gly Pro Ile Thr Tyr Thr Glu Pro His Asp Leu
 465 470 475 480
 Asp Gln Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Ala Pro Gln Pro Cys Gly Ile
 485 490 495
 Val Pro Thr Leu Gln Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro Ser

[0019]

PA13558序列表

500 505 510
 Pro Val Ala Val Gly Thr Thr Asp Arg Phe Gly Ala Pro Thr Tyr Arg
 515 520 525
 Trp Gly Ala Asn Glu Thr Asp Val Leu Leu Leu Asn Asn Ala Gly Pro
 530 535 540
 Pro Gln Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Gly Thr Gly Phe
 545 550 555 560
 Thr Lys Thr Cys Gly Gly Pro Pro Cys Asn Ile Gly Gly Val Gly Asn
 565 570 575
 Asn Thr Leu Thr Cys Pro Thr Asp Cys Phe Arg Lys His Pro Gly Ala
 580 585 590
 Thr Tyr Thr Lys Cys Gly Ser Gly Pro Trp Leu Thr Pro Arg Cys Leu
 595 600 605
 Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Val Asn Phe
 610 615 620
 Thr Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr Val Gly Gly Ala Glu His Arg Leu
 625 630 635 640
 Asp Ala Ala Cys Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asp Leu Glu Asp
 645 650 655
 Arg Asp Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Glu Trp
 660 665 670
 Gln Val Leu Pro Cys Ser Phe Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr Gly
 675 680 685
 Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Ile Gln Tyr Leu Tyr Gly
 690 695 700
 Ile Gly Ser Ala Val Val Ser Phe Ala Ile Lys Trp Glu Tyr Ile Val
 705 710 715 720
 Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ala Cys Leu Trp
 725 730 735
 Met Met Leu Leu Val Ala Gln Ala Glu Ala Ala Leu Glu Asn Leu Val
 740 745 750
 Val Leu Asn Ala Ala Ser Val Ala Gly Ala His Gly Ile Leu Ser Phe
 755 760 765
 Ile Val Phe Phe Cys Ala Ala Trp Tyr Ile Lys Gly Arg Leu Val Pro
 770 775 780
 Gly Ala Ala Tyr Ala Leu Tyr Gly Val Trp Pro Leu Leu Leu Leu Leu
 785 790 795 800
 Leu Ala Leu Pro Pro Arg Ala Tyr Ala Met Asp Arg Glu Met Ala Ala

[0020]

PA13558序列表

	805		810		815										
Ser	Cys	Gly	Gly	Ala	Val	Phe	Val	Gly	Leu	Val	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser
			820						825					830	
Pro	His	Tyr	Lys	Val	Phe	Leu	Ala	Arg	Phe	Ile	Trp	Trp	Leu	Gln	Tyr
			835						840				845		
Leu	Ile	Thr	Arg	Thr	Glu	Ala	His	Leu	Gln	Val	Trp	Val	Pro	Pro	Leu
		850				855						860			
Asn	Val	Arg	Gly	Gly	Arg	Asp	Ala	Ile	Ile	Leu	Leu	Thr	Cys	Val	Val
		865			870					875					880
His	Pro	Glu	Leu	Ile	Phe	Asp	Ile	Thr	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ala	Ile	Phe
					885				890						895
Gly	Pro	Leu	Met	Val	Leu	Gln	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Val	Pro	Tyr	Phe
			900						905					910	
Val	Arg	Ala	Gln	Gly	Leu	Ile	Arg	Ala	Cys	Met	Leu	Ala	Arg	Lys	Val
		915						920						925	
Val	Gly	Gly	His	Tyr	Val	Gln	Met	Val	Phe	Met	Lys	Leu	Ala	Ala	Leu
		930				935					940				
Ala	Gly	Thr	Tyr	Val	Tyr	Asp	His	Leu	Thr	Pro	Leu	Arg	Asp	Trp	Ala
		945				950					955				960
His	Thr	Gly	Leu	Arg	Asp	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Glu	Pro	Val	Val	Phe
					965					970					975
Ser	Asp	Met	Glu	Thr	Lys	Val	Ile	Thr	Trp	Gly	Ala	Asp	Thr	Ala	Ala
			980							985					990
Cys	Gly	Asp	Ile	Ile	Leu	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Arg	Gly	Lys
		995						1000						1005	
Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Pro	Ala	Asp	Ser	Leu	Glu	Gly	Gln	Gly	Trp	
		1010					1015						1020		
Arg	Leu	Leu	Ala	Pro	Ile	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Gln	Thr	Arg	Gly	
		1025					1030							1035	
Leu	Leu	Gly	Cys	Ile	Ile	Thr	Ser	Leu	Thr	Gly	Arg	Asp	Lys	Asn	
		1040					1045							1050	
Gln	Val	Glu	Gly	Glu	Val	Gln	Val	Val	Ser	Thr	Ala	Thr	Gln	Ser	
		1055					1060							1065	
Phe	Leu	Ala	Thr	Cys	Ile	Asn	Gly	Val	Cys	Trp	Thr	Val	Phe	His	
		1070					1075							1080	
Gly	Ala	Gly	Ser	Lys	Thr	Leu	Ala	Gly	Pro	Lys	Gly	Pro	Ile	Thr	
		1085					1090							1095	
Gln	Met	Tyr	Thr	Asn	Val	Asp	Gln	Asp	Leu	Val	Gly	Trp	Pro	Ala	

[0021]

		PA13558序列表													
		1100	1105					1110							
	Pro	Pro	Gly	Ala	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Cys	Thr	Cys	Gly	Ser	Ser
	1115						1120					1125			
	Asp	Leu	Tyr	Leu	Val	Thr	Arg	His	Ala	Asp	Val	Ile	Pro	Val	Arg
	1130						1135					1140			
	Arg	Arg	Gly	Asp	Gly	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Pro	Pro	Arg	Pro	Val
	1145						1150					1155			
	Ser	Tyr	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Leu	Cys	Pro	Ser
	1160						1165					1170			
	Gly	His	Ala	Val	Gly	Ile	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Cys	Thr	Arg	Gly
	1175						1180					1185			
	Val	Ala	Met	Ala	Val	Glu	Phe	Ile	Pro	Val	Glu	Ser	Met	Glu	Thr
	1190						1195					1200			
	Thr	Met	Arg	Ser	Pro	Val	Phe	Thr	Asp	Asn	Pro	Ser	Pro	Pro	Ala
	1205						1210					1215			
	Val	Pro	Gln	Thr	Phe	Gln	Val	Ala	His	Leu	His	Ala	Pro	Thr	Gly
	1220						1225					1230			
	Ser	Gly	Lys	Ser	Thr	Arg	Val	Pro	Ala	Ala	Tyr	Ala	Ala	Gln	Gly
	1235						1240					1245			
[0022]	Tyr	Lys	Val	Leu	Val	Leu	Asn	Pro	Ser	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Gly
	1250						1255					1260			
	Phe	Gly	Ala	Tyr	Met	Ser	Lys	Ala	His	Gly	Ile	Asp	Pro	Asn	Leu
	1265						1270					1275			
	Arg	Thr	Gly	Val	Arg	Thr	Ile	Thr	Thr	Gly	Ala	Pro	Ile	Thr	Tyr
	1280						1285					1290			
	Ser	Thr	Tyr	Gly	Lys	Phe	Leu	Ala	Asp	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	1295						1300					1305			
	Ala	Tyr	Asp	Ile	Ile	Met	Cys	Asp	Glu	Cys	His	Ser	Thr	Asp	Ser
	1310						1315					1320			
	Thr	Thr	Ile	Tyr	Gly	Ile	Gly	Thr	Val	Leu	Asp	Gln	Ala	Glu	Thr
	1325						1330					1335			
	Ala	Gly	Ala	Arg	Leu	Val	Val	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Pro	Pro	Gly
	1340						1345					1350			
	Ser	Val	Thr	Val	Pro	His	Leu	Asn	Ile	Glu	Glu	Val	Ala	Leu	Ser
	1355						1360					1365			
	Asn	Thr	Gly	Glu	Ile	Pro	Phe	Tyr	Gly	Lys	Ala	Ile	Pro	Ile	Glu
	1370						1375					1380			
	Ala	Ile	Lys	Gly	Gly	Arg	His	Leu	Ile	Phe	Cys	His	Ser	Lys	Lys

		PA13558序列表										
		1385	1390					1395				
	Lys Cys Asp Glu Leu Ala Ala	1400	Lys Leu Ser Gly	1405	Leu Gly Leu Asn	1410						
	Ala Val Ala Tyr Tyr Arg Gly	1415	Leu Asp Val Ser	1420	Val Ile Pro Thr	1425						
	Ser Gly Asp Val Val Val Val	1430	Ala Thr Asp Ala	1435	Leu Met Thr Gly	1440						
	Phe Thr Gly Asp Phe Asp Ser	1445	Val Ile Asp Cys	1450	Asn Thr Cys Val	1455						
	Thr Gln Thr Val Asp Phe Ser	1460	Leu Asp Pro Thr	1465	Phe Thr Ile Glu	1470						
	Thr Thr Thr Val Pro Gln Asp	1475	Ala Val Ser Arg	1480	Ser Gln Arg Arg	1485						
	Gly Arg Thr Gly Arg Gly Arg	1490	Ala Gly Ile Tyr	1495	Arg Phe Val Thr	1500						
	Pro Gly Glu Arg Pro Ser Gly	1505	Met Phe Asp Ser	1510	Ser Val Leu Cys	1515						
[0023]	Glu Cys Tyr Asp Ala Gly Cys	1520	Ala Trp Tyr Glu	1525	Leu Thr Pro Ala	1530						
	Glu Thr Ser Val Arg Leu Arg	1535	Ala Tyr Leu Asn	1540	Thr Pro Gly Leu	1545						
	Pro Val Cys Gln Asp His Leu	1550	Glu Phe Ser Glu	1555	Gly Val Phe Thr	1560						
	Gly Leu Thr His Ile Asp Ala	1565	His Phe Leu Ser	1570	Gln Thr Lys Gln	1575						
	Ala Gly Glu Asn Phe Pro Tyr	1580	Leu Val Ala Tyr	1585	Gln Ala Thr Val	1590						
	Cys Ala Arg Ala Gln Ala Pro	1595	Pro Pro Ser Trp	1600	Asp Glu Met Trp	1605						
	Arg Cys Leu Ile Arg Leu Lys	1610	Pro Thr Leu His	1615	Gly Pro Thr Pro	1620						
	Leu Leu Tyr Arg Leu Gly Ala	1625	Val Gln Asn Glu	1630	Val Thr Leu Thr	1635						
	His Pro Ile Thr Lys Phe Ile	1640	Met Thr Cys Met	1645	Ser Ala Asp Leu	1650						
	Glu Val Val Thr Ser Thr Trp	1655	Val Leu Val Gly	1660	Gly Val Leu Ala	1665						
	Ala Leu Ala Ala Tyr Cys Leu		Thr Thr Gly Ser		Val Val Ile Val							

		PA13558序列表										
		1670	1675					1680				
	Gly Arg	Ile Ile Leu Ser	Gly Lys Pro Ala Ile	Ile Pro Asp Arg								
	1685		1690	1695								
	Glu Val	Leu Tyr Gln Glu	Phe Asp Glu Met Glu	Glu Cys Ala Ser								
	1700		1705	1710								
	His Leu	Pro Tyr Phe Glu	Gln Gly Met Gln Leu	Ala Glu Gln Phe								
	1715		1720	1725								
	Lys Gln	Lys Ala Leu Gly	Leu Leu Gln Thr Ala	Thr Lys Gln Ala								
	1730		1735	1740								
	Glu Ala	Ala Ala Pro Val	Val Glu Ser Lys Trp	Arg Ala Leu Glu								
	1745		1750	1755								
	Thr Phe	Trp Ala Lys His	Met Trp Asn Phe Ile	Ser Gly Ile Gln								
	1760		1765	1770								
	Tyr Leu	Ala Gly Leu Ser	Thr Leu Pro Gly Asn	Pro Ala Ile Arg								
	1775		1780	1785								
	Ser Pro	Met Ala Phe Thr	Ala Ser Ile Thr Ser	Pro Leu Thr Thr								
	1790		1795	1800								
[0024]	Gln His	Thr Leu Leu Phe	Asn Ile Leu Gly Gly	Trp Val Ala Ala								
	1805		1810	1815								
	Gln Leu	Ala Pro Pro Ser	Ala Ala Ser Ala Phe	Val Gly Ala Gly								
	1820		1825	1830								
	Ile Ala	Gly Ala Ala Val	Gly Thr Ile Gly Leu	Gly Lys Val Leu								
	1835		1840	1845								
	Val Asp	Ile Leu Ala Gly	Tyr Gly Ala Gly Val	Ala Gly Ala Leu								
	1850		1855	1860								
	Val Ala	Phe Lys Ile Met	Ser Gly Glu Met Pro	Ser Ala Glu Asp								
	1865		1870	1875								
	Met Val	Asn Leu Leu Pro	Ala Ile Leu Ser Pro	Gly Ala Leu Val								
	1880		1885	1890								
	Val Gly	Ile Val Cys Ala	Ala Ile Leu Arg Arg	His Val Gly Pro								
	1895		1900	1905								
	Gly Glu	Gly Ala Val Gln	Trp Met Asn Arg Leu	Ile Ala Phe Ala								
	1910		1915	1920								
	Ser Arg	Gly Asn His Val	Ser Pro Arg His Tyr	Val Pro Glu Ser								
	1925		1930	1935								
	Glu Pro	Ala Ala Arg Val	Thr Gln Ile Leu Ser	Ser Leu Thr Ile								
	1940		1945	1950								
	Thr Gln	Leu Leu Lys Arg	Leu His Gln Trp Ile	Asn Glu Asp Cys								

		PA13558序列表																		
		1955					1960					1965								
	Ser Thr 1970	Pro	Cys	Ser	Ser	Ser	Trp	Leu	Arg	Glu	Ile	Trp	Asp	Trp						
	Ile Cys 1985	Thr	Val	Leu	Thr	Asp	Phe	Lys	Thr	Trp	Leu	Gln	Ser	Lys						
	Leu Leu 2000	Pro	Arg	Leu	Pro	Gly	Val	Pro	Phe	Phe	Ser	Cys	Gln	Arg						
	Gly Tyr 2015	Lys	Gly	Val	Trp	Arg	Gly	Asp	Gly	Ile	Met	His	Thr	Thr						
	Cys Pro 2030	Cys	Gly	Ala	Gln	Ile	Thr	Gly	His	Val	Lys	Asn	Gly	Ser						
	Met Arg 2045	Ile	Val	Gly	Pro	Lys	Thr	Cys	Ser	Asn	Thr	Trp	Tyr	Gly						
	Thr Phe 2060	Pro	Ile	Asn	Ala	Tyr	Thr	Thr	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Ser						
	Pro Ala 2075	Pro	Asn	Tyr	Ser	Lys	Ala	Leu	Trp	Arg	Val	Ala	Ala	Glu						
[0025]	Glu Tyr 2090	Val	Glu	Val	Thr	Arg	Val	Gly	Asp	Phe	His	Tyr	Val	Thr						
	Gly Met 2105	Thr	Thr	Asp	Asn	Val	Lys	Cys	Pro	Cys	Gln	Val	Pro	Ala						
	Pro Glu 2120	Phe	Phe	Thr	Glu	Val	Asp	Gly	Val	Arg	Leu	His	Arg	Tyr						
	Ala Pro 2135	Ala	Cys	Arg	Pro	Leu	Leu	Arg	Glu	Glu	Val	Val	Phe	Gln						
	Val Gly 2150	Leu	His	Gln	Tyr	Leu	Val	Gly	Ser	Gln	Leu	Pro	Cys	Glu						
	Pro Glu 2165	Pro	Asp	Val	Ala	Val	Leu	Thr	Ser	Met	Leu	Thr	Asp	Pro						
	Ser His 2180	Ile	Thr	Ala	Glu	Thr	Ala	Lys	Arg	Arg	Leu	Ala	Arg	Gly						
	Ser Pro 2195	Pro	Ser	Leu	Ala	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser	Gln	Leu	Ser	Ala						
	Pro Ser 2210	Leu	Lys	Ala	Thr	Cys	Thr	Thr	His	His	Asp	Ser	Pro	Asp						
	Ala Asp 2225	Leu	Ile	Glu	Ala	Asn	Leu	Leu	Trp	Arg	Gln	Glu	Met	Gly						
	Gly Asn	Ile	Thr	Arg	Val	Glu	Ser	Glu	Asn	Lys	Val	Val	Ile	Leu						

		PA13558序列表													
	2240		2245								2250				
	Asp	Ser	Phe	Asp	Pro	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Asp	Glu	Gly	Glu	Ile
	2255						2260					2265			
	Ser	Val	Pro	Ala	Glu	Ile	Leu	Arg	Lys	Ser	Arg	Lys	Phe	Pro	Pro
	2270						2275					2280			
	Ala	Leu	Pro	Ile	Trp	Ala	Pro	Pro	Asp	Tyr	Asn	Pro	Pro	Leu	Leu
	2285						2290					2295			
	Glu	Ser	Trp	Lys	Asp	Pro	Asp	Tyr	Val	Pro	Pro	Val	Val	His	Gly
	2300						2305					2310			
	Cys	Pro	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Ala	Pro	Pro	Ile	Pro	Pro	Pro	Arg
	2315						2320					2325			
	Arg	Lys	Arg	Thr	Val	Val	Leu	Thr	Glu	Ser	Thr	Val	Ser	Ser	Ala
	2330						2335					2340			
	Leu	Ala	Glu	Leu	Ala	Thr	Lys	Thr	Phe	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser
	2345						2350					2355			
	Ala	Ile	Asp	Ser	Gly	Thr	Ala	Thr	Ala	Pro	Pro	Asp	Gln	Ala	Ser
	2360						2365					2370			
	Gly	Asp	Gly	Asp	Arg	Glu	Ser	Asp	Val	Glu	Ser	Phe	Ser	Ser	Met
	2375						2380					2385			
[0026]	Pro	Pro	Leu	Glu	Gly	Glu	Pro	Gly	Asp	Pro	Asp	Leu	Ser	Asp	Gly
	2390						2395					2400			
	Ser	Trp	Ser	Thr	Val	Ser	Glu	Glu	Ala	Ser	Glu	Asp	Val	Val	Cys
	2405						2410					2415			
	Cys	Ser	Met	Ser	Tyr	Thr	Trp	Thr	Gly	Ala	Leu	Ile	Thr	Pro	Cys
	2420						2425					2430			
	Ala	Ala	Glu	Glu	Ser	Lys	Leu	Pro	Ile	Asn	Pro	Leu	Ser	Asn	Ser
	2435						2440					2445			
	Leu	Leu	Arg	His	His	Asn	Met	Val	Tyr	Ala	Thr	Thr	Ser	Arg	Ser
	2450						2455					2460			
	Ala	Gly	Leu	Arg	Gln	Lys	Lys	Val	Thr	Phe	Asp	Arg	Leu	Gln	Val
	2465						2470					2475			
	Leu	Asp	Asp	His	Tyr	Arg	Asp	Val	Leu	Lys	Glu	Met	Lys	Ala	Lys
	2480						2485					2490			
	Ala	Ser	Thr	Val	Lys	Ala	Lys	Leu	Leu	Ser	Val	Glu	Glu	Ala	Cys
	2495						2500					2505			
	Lys	Leu	Thr	Pro	Pro	His	Ser	Ala	Lys	Ser	Lys	Phe	Gly	Tyr	Gly
	2510						2515					2520			
	Ala	Lys	Asp	Val	Arg	Ser	Leu	Ser	Ser	Arg	Ala	Val	Thr	His	Ile

		PA13558序列表												
		2525									2530	2535		
	Arg Ser	Val Trp	Lys Asp	Leu Leu	Glu Asp	Thr Glu	Thr Pro	Ile						
	2540			2545										
	Ser Thr	Thr Ile	Met Ala	Lys Asn	Glu Val	Phe Cys	Val Gln	Pro						
	2555			2560										
	Glu Lys	Gly Gly	Arg Lys	Pro Ala	Arg Leu	Ile Val	Phe Pro	Asp						
	2570			2575										
	Leu Gly	Val Arg	Val Cys	Glu Lys	Met Ala	Leu Tyr	Asp Val	Val						
	2585			2590										
	Ser Thr	Leu Pro	Gln Ala	Val Met	Gly Ser	Ser Tyr	Gly Phe	Gln						
	2600			2605										
	Tyr Ser	Pro Lys	Gln Arg	Val Glu	Phe Leu	Val Asn	Thr Trp	Lys						
	2615			2620										
	Ser Lys	Lys Cys	Pro Met	Gly Phe	Ser Tyr	Asp Thr	Arg Cys	Phe						
	2630			2635										
	Asp Ser	Thr Val	Thr Glu	Asn Asp	Ile Arg	Val Gln	Glu Ser	Ile						
	2645			2650										
	Tyr Gln	Cys Cys	Asp Leu	Ala Pro	Glu Ala	Lys Leu	Ala Ile	Lys						
	2660			2665										
[0027]	Ser Leu	Thr Glu	Arg Leu	Tyr Ile	Gly Gly	Pro Leu	Thr Asn	Ser						
	2675			2680										
	Lys Gly	Gln Asn	Cys Gly	Tyr Arg	Arg Cys	Arg Ala	Ser Gly	Val						
	2690			2695										
	Leu Thr	Thr Ser	Cys Gly	Asn Thr	Leu Thr	Cys Tyr	Leu Lys	Ala						
	2705			2710										
	Thr Ala	Ala Cys	Arg Ala	Ala Lys	Leu Arg	Asp Cys	Thr Met	Leu						
	2720			2725										
	Val Asn	Gly Asp	Asp Leu	Val Val	Ile Cys	Glu Ser	Ala Gly	Thr						
	2735			2740										
	Gln Glu	Asp Ala	Ala Ser	Leu Arg	Val Phe	Thr Glu	Ala Met	Thr						
	2750			2755										
	Arg Tyr	Ser Ala	Pro Pro	Gly Asp	Pro Pro	Gln Pro	Glu Tyr	Asp						
	2765			2770										
	Leu Glu	Leu Ile	Thr Ser	Cys Ser	Ser Asn	Val Ser	Val Ala	His						
	2780			2785										
	Asp Ala	Ser Gly	Lys Arg	Val Tyr	Tyr Leu	Thr Arg	Asp Pro	Thr						
	2795			2800										
	Thr Pro	Leu Ala	Arg Ala	Ala Trp	Glu Thr	Ala Arg	His Thr	Pro						

PA13558序列表
2820

2810 2815

Val Asn Ser Trp Leu Gly Asn Ile Ile Met Tyr Ala Pro Thr Leu
2825 2830 2835

Trp Ala Arg Met Ile Leu Met Thr His Phe Phe Ser Ile Leu Leu
2840 2845 2850

Ala Gln Glu Gln Leu Glu Lys Thr Leu Asp Cys Gln Ile Tyr Gly
2855 2860 2865

Ala Cys Tyr Ser Ile Glu Pro Leu Asp Leu Pro Gln Ile Ile Glu
2870 2875 2880

Arg Leu His Gly Leu Ser Ala Phe Ser Leu His Ser Tyr Ser Pro
2885 2890 2895

Gly Glu Ile Asn Arg Val Ala Ser Cys Leu Arg Lys Leu Gly Val
2900 2905 2910

Pro Pro Leu Arg Ala Trp Arg His Arg Ala Arg Ser Val Arg Ala
2915 2920 2925

Lys Leu Leu Ser Gln Gly Gly Arg Ala Ala Thr Cys Gly Lys Tyr
2930 2935 2940

Leu Phe Asn Trp Ala Val Arg Thr Lys Leu Lys Leu Thr Pro Ile
2945 2950 2955

[0028]

Pro Ala Ala Ser Arg Leu Asp Leu Ser Gly Trp Phe Val Ala Gly
2960 2965 2970

Tyr Ser Gly Gly Asp Ile Tyr His Ser Leu Ser Arg Ala Arg Pro
2975 2980 2985

Arg Trp Phe Met Leu Cys Leu Leu Leu Leu Ser Val Gly Val Gly
2990 2995 3000

Ile Tyr Leu Leu Pro Asn Arg
3005 3010

- <210> 10
- <211> 486
- <212> PRT
- <213> 甲型流感病毒

<400> 10

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Ser
1 5 10 15

Gly Glu Arg Glu Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met
20 25 30

Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35 40 45

Leu Ser Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu
50 55 60

PA13558序列表

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

[0029]

PA13558序列表

Glu Asn Met Glu Thr Met Asp Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Arg
 370 375 380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
 385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415

Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445

Glu Asn Ala Arg Pro Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser
 485

[0030]

<210> 11
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒

<400> 11

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
 1 5 10 15

Cys Arg Cys Asn Asp Ser Ser Asp Pro Leu Val Val Ala Ala Ser Ile
 20 25 30

Ile Gly Ile Leu His Leu Ile Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe Phe
 35 40 45

Lys Cys Val Tyr Arg Leu Phe Lys His Gly Leu Lys Arg Gly Pro Ser
 50 55 60

Thr Glu Gly Val Pro Glu Ser Met Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Glu Gln
 65 70 75 80

Glu Asn Ala Val Asp Ala Asp Asp Ser His Phe Val Ser Ile Glu Leu
 85 90 95

Glu

<210> 12
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒

<400> 12

PA13558序列表

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
 1 5 10 15

Gly Asp Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
 20 25 30

Ile Asp Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
 35 40 45

Leu Ser Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
 50 55 60

Lys Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
 65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
 85 90 95

Tyr Arg Arg Val Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Val Leu Tyr Asp
 100 105 110

Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
 115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Ile Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
 130 135 140

[0031] Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
 145 150 155 160

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
 165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Ile Gly Thr Met Val Met Glu
 180 185 190

Leu Ile Arg Met Val Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
 195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
 210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Val Asp
 225 230 235 240

Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270

Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Ala Tyr Gly Pro Ala Val Ser Ser Gly
 275 280 285

Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300

PA13558序列表

Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu
305 310 315 320

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Leu Leu Ser Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
340 345 350

Ser Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
355 360 365

Glu Asn Met Asp Asn Met Gly Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Gly
370 375 380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Thr Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
405 410 415

Asn Leu Pro Phe Glu Lys Ser Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Ala Glu Ile Ile Arg Met Met
435 440 445

[0032]

Glu Gly Ala Lys Pro Glu Glu Val Ser Phe Arg Gly Arg Gly Val Phe
450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
485 490 495

Asp Asn

<210> 13

<211> 97

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 13

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
1 5 10 15

Cys Arg Cys Asn Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ala Ile Ala Ala Asn Ile
20 25 30

Ile Gly Ile Leu His Leu Ile Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe Phe
35 40 45

Lys Cys Ile Tyr Arg Arg Phe Lys Tyr Gly Leu Lys Gly Gly Pro Ser
50 55 60

Thr Glu Gly Val Pro Lys Ser Met Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Glu Gln

PA13558序列表

65 70 75 80

Gln Ser Ala Val Asp Ala Asp Asp Gly His Phe Val Ser Ile Glu Leu
 85 90 95

Glu

<210> 14
<211> 498
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 14

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
1 5 10 15

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
 20 25 30

Ile Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
 35 40 45

Leu Ser Asp Tyr Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
 50 55 60

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
65 70 75 80

[0033]

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
 85 90 95

Tyr Arg Arg Val Asn Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu Tyr Asp
 100 105 110

Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Asp Asp
 115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
 130 135 140

Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
145 150 155 160

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
 165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu
 180 185 190

Leu Val Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
 195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
 210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Lys Ala Met Met Asp
225 230 235 240

PA13558序列表

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

[0034]

<210> 15
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 15

PA13558序列表

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

Glu

<210> 16
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 16

[0035]

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

PA13558序列表

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
 165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu
 180 185 190

Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
 195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
 210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp
 225 230 235 240

Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270

Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Pro Ala Ile Ala Ser Gly
 275 280 285

Tyr Asn Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300

[0036]

Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Val Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu
 305 310 315 320

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys Asn Ser Ala
 325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Ser Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365

Glu Asn Met Asp Thr Met Glu Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Arg
 370 375 380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
 385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Ala Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415

Asn Leu Pro Phe Asp Lys Pro Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Ala Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445

Glu Gly Ala Lys Pro Glu Glu Met Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460

PA13558序列表

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
485 490 495

Asp Asn

- <210> 17
- <211> 551
- <212> PRT
- <213> 人疱疹病毒5

<400> 17

Met Ala Ser Val Leu Gly Pro Ile Ser Gly His Val Leu Lys Ala Val
1 5 10 15

Phe Ser Arg Gly Asp Thr Pro Val Leu Pro His Glu Thr Arg Leu Leu
20 25 30

Gln Thr Gly Ile His Val Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu Ile Leu Val
35 40 45

Ser Gln Tyr Thr Pro Asp Ser Thr Pro Cys His Arg Gly Asp Asn Gln
50 55 60

Leu Gln Val Gln His Thr Tyr Phe Thr Gly Ser Glu Val Glu Asn Val
65 70 75 80

[0037]

Ser Val Asn Val His Asn Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln
85 90 95

Glu Pro Met Ser Ile Tyr Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn
100 105 110

Ile Pro Ser Ile Asn Val His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys
115 120 125

His Arg His Leu Pro Val Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys
130 135 140

Gln Met Trp Gln Ala Arg Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg
145 150 155 160

Gln Gln Asn Gln Trp Lys Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe
165 170 175

Val Phe Pro Thr Lys Asp Val Ala Leu Arg His Val Val Cys Ala His
180 185 190

Glu Leu Val Cys Ser Met Glu Asn Thr Arg Ala Thr Lys Met Gln Val
195 200 205

Ile Gly Asp Gln Tyr Val Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp
210 215 220

Val Pro Ser Gly Lys Leu Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val

PA13558序列表

530 535 540

Thr Pro Lys Lys His Arg Gly
545 550

<210> 18
<211> 158
<212> PRT
<213> 人乳头瘤病毒16型

<400> 18

Met His Gln Lys Arg Thr Ala Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro
1 5 10 15

Gly Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp
20 25 30

Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu
35 40 45

Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly
50 55 60

Asn Pro Tyr Ala Val Cys Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile
65 70 75 80

Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser Val Tyr Gly Thr Thr Leu Glu
85 90 95

[0039]

Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn
100 105 110

Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys
115 120 125

Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met
130 135 140

Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu
145 150 155

<210> 19
<211> 97
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 19

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
1 5 10 15

Cys Arg Cys Asn Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ala Ile Ala Ala Asn Ile
20 25 30

Ile Gly Ile Leu His Leu Ile Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe Phe
35 40 45

Lys Cys Ile Tyr Arg Arg Phe Lys Tyr Gly Leu Lys Gly Gly Pro Ser
50 55 60

PA13558序列表

Thr Glu Gly Val Pro Lys Ser Met Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Glu Gln
65 70 75 80

Gln Ser Ala Val Asp Ala Asp Asp Gly His Phe Val Ser Ile Glu Leu
85 90 95

Glu

<210> 20

<211> 759

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 20

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

Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
20 25 30

Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys
35 40 45

Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Thr
50 55 60

[0040]

Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys
65 70 75 80

Met Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val
85 90 95

Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Met Thr Asn Thr Val His Tyr Pro
100 105 110

Lys Ile Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Arg Val Glu Arg Leu Lys His Gly
115 120 125

Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg
130 135 140

Val Asp Ile Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln
145 150 155 160

Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile
165 170 175

Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu
180 185 190

Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ser Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu
195 200 205

Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly Gly Thr
210 215 220

PA13558序列表

Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp
 225 230 235 240

Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Lys Asn Asp Asp Val Asp
 245 250 255

Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Ala Val
 260 265 270

Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln
 275 280 285

Ile Gly Gly Ile Arg Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu
 290 295 300

Glu Gln Ala Val Gly Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser
 305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser
 325 330 335

Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Val Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu
 340 345 350

Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg
 355 360 365

[0041] Arg Ala Thr Ala Ile Leu Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu
 370 375 380

Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val
 385 390 395 400

Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly
 405 410 415

Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His
 420 425 430

Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn
 435 440 445

Trp Gly Val Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu
 450 455 460

Pro Asp Met Thr Pro Ser Ile Glu Met Ser Met Arg Gly Val Arg Ile
 465 470 475 480

Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
 485 490 495

Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Val Leu
 500 505 510

Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr
 515 520 525

PA13558序列表

Ile Thr Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser
530 535 540

Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Thr Val
545 550 555 560

Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asn Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Met Glu
565 570 575

Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Lys Ala Ile Arg Gly Gln Tyr
580 585 590

Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
595 600 605

Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
610 615 620

Pro Pro Lys Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Phe Thr Val Asn Val
625 630 635 640

Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
645 650 655

Asn Tyr Asn Lys Ala Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala
660 665 670

[0042]

Gly Thr Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser
675 680 685

Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asp Arg Arg Tyr
690 695 700

Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Asn Leu Ala Lys Gly Glu
705 710 715 720

Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
725 730 735

Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
740 745 750

Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
755

<210> 21

<211> 716

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 21

Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu
1 5 10 15

Ala Glu Lys Thr Met Lys Gln Tyr Gly Glu Asp Leu Lys Ile Glu Thr
20 25 30

Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr

PA13558序列表

35	40	45
Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Gln Gly Glu Ser Ile Ile Val Glu 50 55 60		
Leu Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu 65 70 75 80		
Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn 85 90 95		
Thr Thr Gly Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr 100 105 110		
Lys Glu Asn Arg Phe Ile Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His 115 120 125		
Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Lys Thr His 130 135 140		
Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp 145 150 155 160		
Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe 165 170 175		
Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg 180 185 190		
Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Arg Phe Glu Ile Thr 195 200 205		
Gly Thr Met Arg Lys Leu Ala Asp Gln Ser Leu Pro Pro Asn Phe Ser 210 215 220		
Ser Leu Glu Asn Phe Arg Ala Tyr Val Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly 225 230 235 240		
Tyr Ile Glu Gly Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Arg 245 250 255		
Ile Glu Pro Phe Leu Lys Thr Thr Pro Arg Pro Leu Arg Leu Pro Asn 260 265 270		
Gly Pro Pro Cys Ser Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu 275 280 285		
Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu 290 295 300		
Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Arg Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro 305 310 315 320		
Asn Val Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Leu 325 330 335		
Ser Trp Lys Gln Val Leu Ala Glu Leu Gln Asp Ile Glu Asn Glu Glu		

[0043]

PA13558序列表

340 345 350
 Lys Ile Pro Lys Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp
 355 360 365
 Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Asp Asp Cys
 370 375 380
 Lys Asp Val Gly Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Leu
 385 390 395 400
 Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Asn Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 405 410 415
 Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 420 425 430
 Ala Pro Ile Glu His Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ser
 435 440 445
 Glu Val Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr
 450 455 460
 Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Asp Phe
 465 470 475 480
 Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
 485 490 495
 Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
 500 505 510
 Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
 515 520 525
 Asp Pro Arg Leu Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
 530 535 540
 Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Ser Ala Ile Gly Gln Val Ser Arg Pro
 545 550 555 560
 Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
 565 570 575
 Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
 580 585 590
 Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
 595 600 605
 Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
 610 615 620
 Pro Lys Gly Val Glu Glu Ser Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
 625 630 635 640
 Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu

[0044]

PA13558序列表

645 650 655
 Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
 660 665 670
 Arg Asp Asn Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly Gly Leu Tyr Glu
 675 680 685
 Ala Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
 690 695 700
 Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Ser
 705 710 715
 <210> 22
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 22
 Met Asp Pro Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
 5 10 15
 His Val Arg Lys Arg Val Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
 20 25 30
 Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
 35 40 45
 Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr Arg Ala Gly Lys Gln Ile
 50 55 60
 Val Glu Arg Ile Leu Lys Glu Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Met Ala Ser Val Pro Ala Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Glu
 85 90 95
 Glu Met Ser Arg Glu Trp Ser Met Leu Ile Pro Lys Gln Lys Val Ala
 100 105 110
 Gly Pro Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
 115 120 125
 Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Asp Arg Leu Glu Thr Leu
 130 135 140
 Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Ile Val Gly Glu Ile
 145 150 155 160
 Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Ala Glu Asp Val Lys Asn
 165 170 175
 Ala Val Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Glu Trp Asn Asp Asn Thr Val
 180 185 190
 Arg Val Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser Asn Glu
 195 200 205

[0045]

PA13558序列表

Asn Gly Arg Pro Pro Leu Thr Pro Lys Gln Lys Arg Glu Met Ala Gly
210 215 220

Thr Ile Arg Ser Glu Val
225 230

<210> 23
<211> 121
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒
<400> 23

Met Asp Pro Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Asp Ile Leu Leu Arg Met
1 5 10 15

Ser Lys Met Gln Leu Glu Ser Ser Ser Glu Asp Leu Asn Gly Met Ile
20 25 30

Thr Gln Phe Glu Ser Leu Lys Leu Tyr Arg Asp Ser Leu Gly Glu Ala
35 40 45

Val Met Arg Met Gly Asp Leu His Ser Leu Gln Asn Arg Asn Glu Lys
50 55 60

Trp Arg Glu Gln Leu Gly Gln Lys Phe Glu Glu Ile Arg Trp Leu Ile
65 70 75 80

[0046]

Glu Glu Val Arg His Lys Leu Lys Val Thr Glu Asn Ser Phe Glu Gln
85 90 95

Ile Thr Phe Met Gln Ala Leu His Leu Leu Leu Glu Val Glu Gln Glu
100 105 110

Ile Arg Thr Phe Ser Phe Glu Leu Ile
115 120

<210> 24
<211> 454
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒
<400> 24

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Cys Leu Val
1 5 10 15

Val Gly Leu Ile Ser Leu Ile Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Ile Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Ser Gln Asn His Thr Gly Ile
35 40 45

Cys Asn Gln Asn Ile Ile Thr Tyr Lys Asn Ser Thr Trp Val Lys Asp
50 55 60

Thr Thr Ser Val Ile Leu Thr Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Ile Arg
65 70 75 80

PA13558序列表

Gly Trp Ala Ile Tyr Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys
85 90 95

Gly Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu
100 105 110

Glu Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Arg
115 120 125

His Ser Asn Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Ala Leu Met
130 135 140

Ser Cys Pro Val Gly Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Arg Phe Glu
145 150 155 160

Ser Val Ala Trp Ser Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Met Gly Trp Leu
165 170 175

Thr Ile Gly Ile Ser Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys
180 185 190

Tyr Asn Gly Ile Ile Thr Glu Thr Ile Lys Ser Trp Arg Lys Lys Ile
195 200 205

Leu Arg Thr Gln Glu Ser Glu Cys Ala Cys Val Asn Gly Ser Cys Phe
210 215 220

[0047]

Thr Ile Met Thr Asp Gly Pro Ser Asp Gly Leu Ala Ser Tyr Lys Ile
225 230 235 240

Phe Lys Ile Glu Lys Gly Lys Val Thr Lys Ser Ile Glu Leu Asn Ala
245 250 255

Pro Asn Ser His Tyr Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Thr Gly Lys
260 265 270

Val Met Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp His Gly Ser Asn Arg Pro Trp
275 280 285

Val Ser Phe Asp Gln Asn Leu Asp Tyr Gln Ile Gly Tyr Ile Cys Ser
290 295 300

Gly Val Phe Gly Asp Asn Pro Arg Pro Lys Asp Gly Thr Gly Ser Cys
305 310 315 320

Gly Pro Val Tyr Val Asp Gly Ala Asn Gly Val Lys Gly Phe Ser Tyr
325 330 335

Arg Tyr Gly Asn Gly Val Trp Ile Gly Arg Thr Lys Ser His Ser Ser
340 345 350

Arg His Gly Phe Glu Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Glu Thr
355 360 365

Asp Ser Lys Phe Ser Val Arg Gln Asp Val Val Ala Met Thr Asp Trp
370 375 380

PA13558序列表

Ser Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu
385 390 395 400

Asp Cys Ile Arg Pro Cys Phe Trp Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Pro
405 410 415

Lys Glu Lys Thr Ile Trp Thr Ser Ala Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly
420 425 430

Val Asn Ser Asp Thr Val Asp Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu
435 440 445

Pro Phe Thr Ile Asp Lys
450

<210> 25

<211> 566

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 25

Met Lys Ala Asn Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ala Ala Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

[0048]

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Asn
130 135 140

Thr Thr Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Ala Gly Lys Ser Ser
145 150 155 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Glu Gly Ser Tyr Pro
165 170 175

Lys Leu Lys Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
180 185 190

Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Asn Ser Lys Asp Gln Gln Asn Ile

PA13558序列表

195	200	205
Tyr Gln Asn Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Thr Ser Asn Tyr Asn 210 215 220		
Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln 225 230 235 240		
Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Lys Pro Gly Asp Thr 245 250 255		
Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Phe 260 265 270		
Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser 275 280 285		
Met His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn 290 295 300		
Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys 305 310 315 320		
Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg 325 330 335		
Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly 340 345 350		
Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr 355 360 365		
His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser 370 375 380		
Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile 385 390 395 400		
Glu Lys Met Asn Ile Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys 405 410 415		
Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe 420 425 430		
Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn 435 440 445		
Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu 450 455 460		
Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly 465 470 475 480		
Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val 485 490 495		
Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu		

[0049]

PA13558序列表

500 505 510

Asn Arg Glu Lys Val Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Ile Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 26
<211> 252
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 26

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Ile Pro
1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Val Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
35 40 45

[0050]

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
50 55 60

Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Asn Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Lys Ala
85 90 95

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
100 105 110

Lys Glu Ile Ser Leu Ser Tyr Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
130 135 140

Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
145 150 155 160

Ser His Arg Glu Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
165 170 175

Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
180 185 190

Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Gln
195 200 205

PA13558序列表

Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser
210 215 220

Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asn Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
225 230 235 240

Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
245 250

<210> 27

<211> 87

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 27

Met Gly Gln Glu Gln Asp Thr Pro Trp Ile Leu Ser Thr Gly His Ile
1 5 10 15

Ser Thr Gln Lys Arg Gln Asp Gly Gln Gln Thr Pro Lys Leu Glu His
20 25 30

Arg Asn Ser Thr Arg Leu Met Gly His Cys Gln Lys Thr Met Asn Gln
35 40 45

Val Val Met Pro Lys Gln Ile Val Tyr Trp Lys Gln Trp Leu Ser Leu
50 55 60

[0051]

Arg Asn Pro Ile Leu Val Phe Leu Lys Thr Arg Val Leu Lys Arg Trp
65 70 75 80

Arg Leu Phe Ser Lys His Glu
85

<210> 28

<211> 757

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 28

Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
20 25 30

Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
35 40 45

Tyr Ser Glu Lys Ala Arg Trp Thr Thr Asn Thr Glu Thr Gly Ala Pro
50 55 60

Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
65 70 75 80

Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
85 90 95

PA13558序列表

Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Ile Glu Thr Met Glu
 100 105 110

Val Val Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
 115 120 125

Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala
 130 135 140

Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ala Asn Glu Ser
 145 150 155 160

Gly Arg Leu Ile Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Lys Lys
 165 170 175

Glu Glu Met Gly Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
 180 185 190

Asp Asn Met Thr Lys Lys Met Ile Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Arg
 195 200 205

Lys Gln Arg Leu Asn Lys Arg Ser Tyr Leu Ile Arg Ala Leu Thr Leu
 210 215 220

Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
 225 230 235 240

[0052]

Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu
 245 250 255

Thr Leu Ala Arg Ser Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
 260 265 270

Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
 275 280 285

Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Leu Thr Ile Thr Gly
 290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Met Phe Leu Ala
 305 310 315 320

Met Ile Thr Tyr Met Thr Arg Asn Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val
 325 330 335

Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly
 340 345 350

Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile
 355 360 365

Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Asp Ser
 370 375 380

Thr Arg Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Ile Glu Gly Thr
 385 390 395 400

PA13558序列表

Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
405 410 415

Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu Gly Gln Lys Arg Tyr Thr
420 425 430

Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
435 440 445

Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
450 455 460

Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu His Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
465 470 475 480

Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
485 490 495

Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
500 505 510

Gly Val Ser Gly Ser Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
515 520 525

Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
530 535 540

[0053] Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Ile
565 570 575

Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Ala Gly Leu Leu Val Ser
580 585 590

Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
595 600 605

Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Gln Gly Arg Leu
610 615 620

Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Met
625 630 635 640

Asn Asn Ala Val Met Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Asn Met Glu
645 650 655

Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg
660 665 670

Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Val Leu Glu Asp Glu Gln Met
675 680 685

Tyr Gln Arg Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
690 695 700

PA13558序列表

Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser
705 710 715 720

Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
725 730 735

Lys Glu Glu Phe Thr Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
740 745 750

Leu Arg Arg Gln Lys
755

<210> 29

<211> 498

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 29

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
1 5 10 15

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
20 25 30

Ile Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35 40 45

Leu Ser Asp Tyr Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
50 55 60

[0054]

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
85 90 95

Tyr Arg Arg Val Asn Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu Tyr Asp
100 105 110

Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Asp Asp
115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
130 135 140

Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
145 150 155 160

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu
180 185 190

Leu Val Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn

PA13558序列表

210
 Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Lys Ala Met Met Asp
 225 230 235 240
 Gln Val Arg Glu Ser Arg Asp Pro Gly Asn Ala Glu Phe Glu Asp Leu
 245 250 255
 Thr Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270
 Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Pro Ala Val Ala Ser Gly
 275 280 285
 Tyr Asp Phe Glu Arg Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300
 Arg Leu Leu Gln Asn Ser Gln Val Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu
 305 310 315 320
 Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
 325 330 335
 Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser Phe Ile Lys Gly Thr Lys Val
 340 345 350
 Val Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365
 Glu Asn Met Glu Thr Met Glu Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Arg
 370 375 380
 Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
 385 390 395 400
 Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Ile Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415
 Asn Leu Pro Phe Asp Arg Thr Thr Val Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430
 Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445
 Glu Ser Ala Arg Pro Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460
 Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Ala Ser Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480
 Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
 485 490 495
 Asp Asn

[0055]

<210> 30

PA13558序列表

<211> 759
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 30
 Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asn Leu Met Ser Gln Ser Arg Thr
 1 5 10 15
 Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
 20 25 30
 Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ser Leu Arg Met Lys
 35 40 45
 Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Thr
 50 55 60
 Glu Met Val Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys
 65 70 75 80
 Met Ser Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val
 85 90 95
 Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Met Thr Ser Thr Val His Tyr Pro
 100 105 110
 Lys Ile Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly
 115 120 125
 Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg
 130 135 140
 Val Asp Ile Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln
 145 150 155 160
 Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile
 165 170 175
 Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu
 180 185 190
 Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ser Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu
 195 200 205
 Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly Gly Thr
 210 215 220
 Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp
 225 230 235 240
 Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Arg Asn Asp Asp Val Asp
 245 250 255
 Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Ala Val
 260 265 270
 Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln
 275 280 285

[0056]

PA13558序列表

Ile Gly Gly Thr Arg Met Val Asp Ile Leu Arg Gln Asn Pro Thr Glu
 290 295 300
 Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser
 305 310 315 320
 Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser
 325 330 335
 Ser Ile Lys Arg Glu Glu Glu Val Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu
 340 345 350
 Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Lys
 355 360 365
 Arg Ala Thr Ala Ile Leu Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Val Gln Leu
 370 375 380
 Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val
 385 390 395 400
 Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly
 405 410 415
 Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His
 420 425 430
 [0057]
 Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn
 435 440 445
 Trp Gly Ile Glu His Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Val Leu
 450 455 460
 Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Met Arg Gly Ile Arg Val
 465 470 475 480
 Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
 485 490 495
 Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Val Leu
 500 505 510
 Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr
 515 520 525
 Ile Thr Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser
 530 535 540
 Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Thr Val
 545 550 555 560
 Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asn Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Met Glu
 565 570 575
 Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Lys Ala Ile Arg Gly Gln Tyr
 580 585 590

PA13558序列表

Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
595 600 605

Thr Phe Asp Thr Thr Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
610 615 620

Pro Pro Lys Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
625 630 635 640

Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
645 650 655

Asn Tyr Asn Lys Thr Thr Lys Arg Leu Thr Ile Leu Gly Lys Asp Ala
660 665 670

Gly Thr Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ser Gly Val Glu Ser
675 680 685

Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asp Arg Arg Tyr
690 695 700

Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Thr Leu Ala Lys Gly Glu
705 710 715 720

Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
725 730 735

[0058]

Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
740 745 750

Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
755

<210> 31
<211> 562
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 31

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
1 5 10 15

Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val Asp
20 25 30

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
35 40 45

Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro
65 70 75 80

Glu Cys Asp Arg Leu Leu Ser Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met Glu
85 90 95

PA13558序列表

Lys Glu Asn Pro Arg Tyr Ser Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn Asp
 100 105 110
 Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Ser Val Lys His Phe Glu Lys
 115 120 125
 Val Lys Ile Leu Pro Lys Asp Arg Trp Thr Gln His Thr Thr Thr Gly
 130 135 140
 Gly Ser Trp Ala Cys Ala Val Ser Gly Lys Pro Ser Phe Phe Arg Asn
 145 150 155 160
 Met Val Trp Leu Thr Arg Lys Gly Ser Asn Tyr Pro Val Ala Lys Gly
 165 170 175
 Ser Tyr Asn Asn Thr Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val
 180 185 190
 His His Pro Asn Asp Glu Ala Glu Gln Arg Ala Leu Tyr Gln Asn Val
 195 200 205
 Gly Thr Tyr Val Ser Val Ala Thr Ser Thr Leu Tyr Lys Arg Ser Ile
 210 215 220
 Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Asn Gly Leu Gly Arg Arg Met
 225 230 235 240
 [0059] Glu Phe Ser Trp Thr Leu Leu Asp Met Trp Asp Thr Ile Asn Phe Glu
 245 250 255
 Ser Thr Gly Asn Leu Val Ala Pro Glu Tyr Gly Phe Lys Ile Ser Lys
 260 265 270
 Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys
 275 280 285
 Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro
 290 295 300
 Phe His Asn Val His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val
 305 310 315 320
 Lys Ser Glu Lys Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln
 325 330 335
 Ile Glu Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly
 340 345 350
 Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn
 355 360 365
 Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala
 370 375 380
 Phe Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn
 385 390 395 400

PA13558序列表

Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Lys Glu Phe Ser Asn Leu Glu Lys Arg
 405 410 415

Leu Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp
 420 425 430

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu
 435 440 445

Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met
 450 455 460

Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe
 465 470 475 480

Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Asp Ser Val Lys Asn Gly Thr
 485 490 495

Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu
 500 505 510

Ile Lys Gly Val Lys Leu Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala
 515 520 525

Ile Tyr Ala Thr Val Ala Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Met Ala
 530 535 540

[0060]
 Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile
 545 550 555 560

Cys Ile

<210> 32
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒

<400> 32

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
 20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
 35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
 50 55 60

Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
 65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Asn Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala
 85 90 95

PA13558序列表

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
 100 105 110

Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
 115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
 130 135 140

Ala Val Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
 145 150 155 160

Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
 165 170 175

Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
 180 185 190

Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Gln
 195 200 205

Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Ala Ile Gly Thr Pro Pro Ser
 210 215 220

Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
 225 230 235 240

[0061]

Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
 245 250

- <210> 33
- <211> 97
- <212> PRT
- <213> 甲型流感病毒

<400> 33

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
 1 5 10 15

Cys Arg Cys Asn Asp Ser Ser Asp Pro Leu Val Val Ala Ala Ser Ile
 20 25 30

Ile Gly Ile Leu His Phe Ile Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe Phe
 35 40 45

Lys Cys Ile Tyr Arg Phe Phe Lys His Gly Leu Lys Arg Gly Pro Ser
 50 55 60

Thr Glu Gly Val Pro Glu Ser Met Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Glu Gln
 65 70 75 80

Gln Ser Ala Val Asp Ala Asp Asp Ser His Phe Val Ser Ile Glu Leu
 85 90 95

Glu

<210> 34

PA13558序列表

<211> 716
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 34
 Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu
 1 5 10 15
 Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asp Leu Lys Ile Glu Thr
 20 25 30
 Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr
 35 40 45
 Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Gln Gly Glu Ser Ile Met Val Glu
 50 55 60
 Leu Asp Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu
 65 70 75 80
 Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn
 85 90 95
 Thr Thr Gly Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr
 100 105 110
 Lys Glu Asn Arg Phe Ile Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His
 115 120 125
 [0062]
 Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Asn Thr His
 130 135 140
 Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp
 145 150 155 160
 Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe
 165 170 175
 Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Asn Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg
 180 185 190
 Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Arg Phe Glu Ile Thr
 195 200 205
 Gly Thr Met Arg Arg Leu Ala Asp Gln Ser Leu Pro Pro Asn Phe Ser
 210 215 220
 Cys Leu Glu Asn Phe Arg Ala Tyr Val Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly
 225 230 235 240
 Tyr Ile Glu Gly Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Lys
 245 250 255
 Ile Glu Pro Phe Leu Lys Thr Thr Pro Arg Pro Ile Arg Leu Pro Asp
 260 265 270
 Gly Pro Pro Cys Phe Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu
 275 280 285

PA13558序列表

Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu
 290 295 300

Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Arg Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro
 305 310 315 320

Tyr Ile Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Leu
 325 330 335

Ser Trp Lys Gln Val Leu Ala Glu Leu Gln Asp Ile Glu Asn Glu Glu
 340 345 350

Lys Ile Pro Arg Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp
 355 360 365

Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Asp Asn Cys
 370 375 380

Arg Asp Ile Ser Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Leu
 385 390 395 400

Arg Ser Leu Ser Ser Trp Ile Gln Asn Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 405 410 415

Leu Thr Asp Ser Ile Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 420 425 430

[0063]

Ala Pro Ile Glu His Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala
 435 440 445

Glu Val Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr
 450 455 460

Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Asp Phe
 465 470 475 480

Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
 485 490 495

Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
 500 505 510

Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
 515 520 525

Asp Pro Arg Leu Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
 530 535 540

Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Ser Ala Ile Gly Gln Met Ser Arg Pro
 545 550 555 560

Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
 565 570 575

Trp Gly Met Glu Met Arg Pro Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
 580 585 590

PA13558序列表

Glu Ser Met Val Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
595 600 605

Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
610 615 620

Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
625 630 635 640

Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
645 650 655

Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Val Val Gln Ala Leu
660 665 670

Arg Asp Asn Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly Gly Leu Tyr Glu
675 680 685

Ala Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
690 695 700

Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Arg
705 710 715

[0064]

<210> 35
<211> 90
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 35

Met Gly Gln Glu Asp Thr Pro Trp Thr Gln Ser Thr Glu His Ile
1 5 10 15

Asn Ile Gln Lys Arg Gly Ser Gly Gln Gln Thr Arg Lys Leu Glu Arg
20 25 30

Pro Asn Leu Thr Gln Leu Met Asp His Tyr Leu Arg Thr Met Asn Gln
35 40 45

Val Asp Met His Lys Gln Thr Ala Ser Trp Lys Gln Trp Leu Ser Leu
50 55 60

Arg Asn His Thr Gln Glu Ser Leu Lys Ile Arg Val Leu Lys Arg Trp
65 70 75 80

Lys Leu Phe Asn Lys Gln Glu Trp Thr Asn
85 90

<210> 36
<211> 757
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 36

Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
1 5 10 15

PA13558序列表

Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
20 25 30

Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
35 40 45

Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Thr Gly Ala Pro
50 55 60

Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Gln Pro Ser
65 70 75 80

Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
85 90 95

Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu
100 105 110

Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
115 120 125

Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala
130 135 140

Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ala Asn Glu Ser
145 150 155 160

[0065] Gly Arg Leu Ile Asp Phe Leu Lys Asp Val Ile Glu Ser Met Asp Lys
165 170 175

Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
180 185 190

Asp Asn Met Thr Lys Lys Met Val Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys
195 200 205

Lys Gln Arg Leu Asn Lys Arg Ser Tyr Leu Ile Arg Ala Leu Thr Leu
210 215 220

Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
225 230 235 240

Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val His Phe Val Glu
245 250 255

Thr Leu Ala Arg Asn Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
260 265 270

Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
275 280 285

Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Val Phe Leu Ala
305 310 315 320

PA13558序列表

Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asn Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val
325 330 335

Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly
340 345 350

Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile
355 360 365

Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Glu Ser
370 375 380

Thr Arg Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Ile Asp Gly Thr
385 390 395 400

Val Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
405 410 415

Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu Gly Gln Lys Lys Tyr Thr
420 425 430

Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
435 440 445

Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asn
450 455 460

[0066] Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
465 470 475 480

Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
485 490 495

Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
500 505 510

Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
515 520 525

Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
530 535 540

Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
565 570 575

Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Ala Gly Leu Leu Val Ser
580 585 590

Asp Gly Gly Ser Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
595 600 605

Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Gln Gly Arg Leu
610 615 620

PA13558序列表

Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Val
625 630 635 640

Asn Asn Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu
645 650 655

Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Thr Pro Lys Arg Asn Arg
660 665 670

Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Ile Leu Glu Asp Glu Gln Met
675 680 685

Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
690 695 700

Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser
705 710 715 720

Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
725 730 735

Lys Glu Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
740 745 750

Leu Arg Arg Gln Lys
755

[0067]

<210> 37
<211> 121
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒
<400> 37

Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Asp Ile Leu Leu Arg Met
1 5 10 15

Ser Lys Met Gln Leu Gly Ser Ser Ser Glu Asp Leu Asn Gly Met Ile
20 25 30

Thr Gln Phe Glu Ser Leu Lys Leu Tyr Arg Asp Ser Leu Gly Glu Ala
35 40 45

Val Met Arg Met Gly Asp Leu His Ser Leu Gln Asn Arg Asn Gly Lys
50 55 60

Trp Arg Glu Gln Leu Gly Gln Lys Phe Glu Glu Ile Arg Trp Leu Ile
65 70 75 80

Glu Glu Val Arg His Arg Leu Lys Ile Thr Glu Asn Ser Phe Glu Gln
85 90 95

Ile Thr Phe Met Gln Ala Leu Gln Leu Leu Phe Glu Val Glu Gln Glu
100 105 110

Ile Arg Thr Phe Ser Phe Gln Leu Ile
115 120

<210> 38

PA13558序列表

<211> 237
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 38
 Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 His Val Arg Lys Gln Val Val Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
 20 25 30
 Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
 35 40 45
 Thr Leu Asp Leu Asp Ile Glu Ala Ala Thr Arg Val Gly Lys Gln Ile
 50 55 60
 Val Glu Arg Ile Leu Lys Glu Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Met Ala Ser Ala Pro Ala Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Ile Glu
 85 90 95
 Glu Leu Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Glu
 100 105 110
 Gly Pro Leu Cys Ile Arg Ile Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
 115 120 125
 Met Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Asp Arg Leu Glu Thr Leu
 130 135 140
 Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Ile Val Gly Glu Ile
 145 150 155 160
 Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Ile Glu Asp Val Lys Asn
 165 170 175
 Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Glu Trp Asn Asp Asn Thr Val
 180 185 190
 Arg Val Ser Lys Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser Asn Glu
 195 200 205
 Asn Gly Arg Pro Pro Leu Thr Pro Lys Gln Lys Arg Lys Met Ala Arg
 210 215 220
 Thr Ile Arg Ser Lys Val Arg Arg Asp Lys Met Ala Asp
 225 230 235

[0068]

<210> 39
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 39
 Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
 1 5 10 15

PA13558序列表

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
 20 25 30
 Ile Asp Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
 35 40 45
 Leu Ser Asp Tyr Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
 50 55 60
 Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
 65 70 75 80
 Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
 85 90 95
 Tyr Lys Arg Val Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Val Leu Tyr Asp
 100 105 110
 Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Glu Ala Asn Asn Gly Asp Asp
 115 120 125
 Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
 130 135 140
 Asp Thr Thr Tyr Glu Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
 145 150 155 160
 [0069] Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
 165 170 175
 Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu
 180 185 190
 Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
 195 200 205
 Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
 210 215 220
 Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp
 225 230 235 240
 Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270
 Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Pro Ala Ile Ala Ser Gly
 275 280 285
 Tyr Asn Phe Glu Lys Gln Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300
 Lys Leu Leu Glu Asn Ser Gln Val Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu
 305 310 315 320

PA13558序列表

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys Asn Ser Ala
325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
340 345 350

Ser Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
355 360 365

Glu Asn Met Asp Thr Met Glu Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Arg
370 375 380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Ala Phe Ser Val Gln Arg
405 410 415

Asn Leu Pro Phe Asp Lys Pro Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Ala Glu Ile Ile Arg Met Met
435 440 445

Glu Gly Ala Lys Pro Glu Glu Met Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
450 455 460

[0070]

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
485 490 495

Asp Asn

<210> 40

<211> 469

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 40

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

Ile Ala Thr Val Cys Phe Leu Met Gln Ile Ala Ile Leu Val Thr Thr
20 25 30

Val Thr Leu His Phe Lys Gln His Glu Cys Asp Ser Pro Ala Ser Asn
35 40 45

Gln Val Met Pro Cys Glu Pro Ile Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu
50 55 60

Ile Val Tyr Leu Asn Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro Glu
65 70 75 80

PA13558序列表

Val Val Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Gln Ile Thr Gly
 85 90 95

Phe Ala Pro Phe Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Leu Ser Ala Gly Gly
 100 105 110

Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Gly Lys
 115 120 125

Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asp Asn Lys His
 130 135 140

Ser Asn Asp Thr Ile His Asp Arg Ile Pro His Arg Thr Leu Leu Met
 145 150 155 160

Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Arg Gln Val Cys Val
 165 170 175

Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val
 180 185 190

Cys Val Thr Gly Asp Asp Lys Asn Ala Thr Ala Ser Phe Ile Tyr Asp
 195 200 205

Gly Arg Leu Met Asp Ser Ile Gly Ser Trp Ser Gln Asn Ile Leu Arg
 210 215 220

[0071] Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val
 225 230 235 240

Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Arg Ala Asp Thr Arg Ile Leu Phe
 245 250 255

Ile Glu Glu Gly Lys Ile Val His Ile Ser Pro Leu Ser Gly Ser Ala
 260 265 270

Gln His Val Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Pro Asp Val Arg
 275 280 285

Cys Ile Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Val Ile Asp
 290 295 300

Ile Asn Met Glu Asp Tyr Ser Ile Asp Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly
 305 310 315 320

Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Asn Asp Asp Arg Ser Ser Asn Ser Asn
 325 330 335

Cys Arg Asn Pro Asn Asn Glu Arg Gly Asn Pro Gly Val Lys Gly Trp
 340 345 350

Ala Phe Asp Asn Gly Asp Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Lys
 355 360 365

Asp Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Gly Gly Trp Ser
 370 375 380

PA13558序列表

Thr Pro Asn Ser Lys Ser Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Ser
385 390 395 400

Asn Asn Trp Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Arg
405 410 415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Gln Gln
420 425 430

Glu Thr Arg Val Trp Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly
435 440 445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asn Ile
450 455 460

Asn Phe Met Pro Ile
465

<210> 41
<211> 121
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 41

Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Asp Ile Leu Leu Arg Met
1 5 10 15

Ser Lys Met Gln Leu Gly Ser Ser Ser Glu Asp Leu Asn Gly Met Ile
20 25 30

[0072]

Thr Gln Phe Glu Ser Leu Lys Ile Tyr Arg Asp Ser Leu Gly Glu Ala
35 40 45

Val Met Arg Met Gly Asp Leu His Leu Leu Gln Asn Arg Asn Gly Lys
50 55 60

Trp Arg Glu Gln Leu Gly Gln Lys Phe Glu Glu Ile Arg Trp Leu Ile
65 70 75 80

Glu Glu Val Arg His Arg Leu Lys Thr Thr Glu Asn Ser Phe Glu Gln
85 90 95

Ile Thr Phe Met Gln Ala Leu Gln Leu Leu Phe Glu Val Glu Gln Glu
100 105 110

Ile Arg Thr Phe Ser Phe Gln Leu Ile
115 120

<210> 42
<211> 230
<212> PRT
<213> 甲型流感病毒

<400> 42

Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
1 5 10 15

His Ile Arg Lys Gln Val Val Asp Gln Glu Leu Ser Asp Ala Pro Phe
20 25 30

PA13558序列表

Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Arg Ser Leu Arg Gly Arg Gly Asn
 35 40 45
 Thr Leu Gly Leu Asp Ile Lys Ala Ala Thr His Val Gly Lys Gln Ile
 50 55 60
 Val Glu Lys Ile Leu Lys Glu Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Met Val Ser Thr Pro Ala Ser Arg Tyr Ile Thr Asp Met Thr Ile Glu
 85 90 95
 Glu Leu Ser Arg Asn Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Glu
 100 105 110
 Gly Pro Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Glu Lys Asn Ile
 115 120 125
 Met Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Asp Arg Leu Glu Thr Ile
 130 135 140
 Val Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Ile Val Gly Glu Ile
 145 150 155 160
 Ser Pro Leu Pro Ser Phe Pro Gly His Thr Ile Glu Asp Val Lys Asn
 165 170 175
 Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Glu Trp Asn Asp Asn Thr Val
 180 185 190
 Arg Val Ser Lys Asn Leu Glu Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser Asn Glu
 195 200 205
 Asn Gly Gly Pro Pro Leu Thr Pro Lys Gln Lys Arg Lys Met Ala Arg
 210 215 220
 Thr Ala Arg Ser Lys Val
 225 230
 <210> 43
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 43
 Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Leu Cys Leu Val Phe Ala
 1 5 10 15
 Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
 20 25 30
 His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp
 35 40 45
 Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
 50 55 60

[0073]

PA13558序列表

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

[0074]

PA13558序列表

Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
 370 375 380
 Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu
 385 390 395 400
 Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
 405 410 415
 Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr
 420 425 430
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu
 435 440 445
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
 450 455 460
 Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn
 465 470 475 480
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser
 485 490 495
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu
 500 505 510
 [0075]
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
 515 520 525
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
 530 535 540
 Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile
 545 550 555 560
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile
 565
 <210> 44
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 44
 Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
 1 5 10 15
 Cys Arg Cys Asn Asp Ser Ser Asp Pro Leu Val Val Ala Ala Ser Ile
 20 25 30
 Ile Gly Ile Leu His Leu Ile Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe Phe
 35 40 45
 Lys Cys Val Tyr Arg Leu Phe Lys His Gly Leu Lys Arg Gly Pro Ser
 50 55 60

PA13558序列表

Thr Glu Gly Val Pro Glu Ser Met Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Glu Gln
65 70 75 80

Gln Asn Ala Val Asp Ala Asp Asp Ser His Phe Val Ser Ile Glu Leu
85 90 95

Glu

- <210> 45
- <211> 252
- <212> PRT
- <213> 甲型流感病毒
- <400> 45

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro
1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
50 55 60

[0076]

Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Asn Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Lys Ala
85 90 95

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
100 105 110

Lys Glu Ile Ala Leu Ser Tyr Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
130 135 140

Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
145 150 155 160

Ser His Arg Gln Met Val Ala Thr Thr Asn Pro Leu Ile Lys His Glu
165 170 175

Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
180 185 190

Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Ile Ala Ser Gln
195 200 205

Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Ala Val Gly Thr His Pro Ser
210 215 220

Ser Ser Thr Gly Leu Arg Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Thr Tyr

PA13558序列表

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

[0078]

PA13558序列表

Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
 435 440 445
 Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
 450 455 460
 Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
 465 470 475 480
 Lys Ser Tyr Ile Asn Lys Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
 485 490 495
 Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
 500 505 510
 Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
 515 520 525
 Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
 530 535 540
 Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
 545 550 555 560
 Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
 565 570 575
 [0079] Lys Lys Leu Trp Asp Gln Thr Gln Ser Arg Ala Gly Leu Leu Val Ser
 580 585 590
 Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
 595 600 605
 Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asn Tyr Arg Gly Arg Leu
 610 615 620
 Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Gln Ser Val
 625 630 635 640
 Asn Asn Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu
 645 650 655
 Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Asn Pro Lys Arg Asn Arg
 660 665 670
 Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Ile Leu Glu Asp Glu Gln Met
 675 680 685
 Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
 690 695 700
 Tyr Arg Arg Pro Ile Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser
 705 710 715 720
 Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
 725 730 735

PA13558序列表

Lys Glu Glu Phe Ser Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
740 745 750

Leu Arg Arg Gln Lys
755

<210> 48

<211> 498

<212> PRT

<213> 甲型流感病毒

<400> 48

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
1 5 10 15

Gly Asp Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
20 25 30

Ile Asp Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35 40 45

Leu Ser Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
50 55 60

Lys Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
65 70 75 80

[0080]

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
85 90 95

Tyr Arg Arg Val Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Val Leu Tyr Asp
100 105 110

Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Ile Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
130 135 140

Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
145 150 155 160

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Ile Gly Thr Met Val Met Glu
180 185 190

Leu Ile Arg Met Val Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Val Asp
225 230 235 240

PA13558序列表

Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270

Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Ala Tyr Gly Pro Ala Val Ser Ser Gly
 275 280 285

Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300

Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu
 305 310 315 320

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
 325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Leu Leu Ser Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Ser Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365

Glu Asn Met Asp Asn Met Gly Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Gly
 370 375 380

[0081]

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
 385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Thr Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415

Asn Leu Pro Phe Glu Lys Ser Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Ala Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445

Glu Gly Ala Lys Pro Glu Glu Val Ser Phe Arg Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
 485 490 495

Asp Asn

- <210> 49
- <211> 469
- <212> PRT
- <213> 甲型流感病毒

<400> 49

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr

PA13558序列表

1 5 10 15
 Ile Ser Thr Ile Cys Phe Phe Met Gln Ile Ala Ile Leu Ile Thr Thr
 20 25 30
 Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Phe Asn Ser Pro Pro Asn Asn
 35 40 45
 Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu
 50 55 60
 Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Met Cys Pro Lys
 65 70 75 80
 Leu Ala Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Asp Ile Thr Gly
 85 90 95
 Phe Ala Pro Phe Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Leu Ser Ala Gly Gly
 100 105 110
 Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Asp Lys
 115 120 125
 Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asn Asn Val His
 130 135 140
 Ser Asn Asp Thr Val His Asp Arg Thr Pro Tyr Arg Thr Leu Leu Met
 145 150 155 160
 Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Lys Gln Val Cys Ile
 165 170 175
 Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val
 180 185 190
 Cys Val Thr Gly Asp Asp Lys Asn Ala Thr Ala Ser Phe Ile Tyr Asn
 195 200 205
 Gly Arg Leu Val Asp Ser Ile Val Ser Trp Ser Lys Lys Ile Leu Arg
 210 215 220
 Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val
 225 230 235 240
 Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Lys Ala Asp Thr Lys Ile Leu Phe
 245 250 255
 Ile Glu Glu Gly Lys Ile Ile His Thr Ser Thr Leu Ser Gly Ser Ala
 260 265 270
 Gln His Val Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Pro Gly Val Arg
 275 280 285
 Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Ile Val Asp
 290 295 300
 Ile Asn Ile Lys Asp Tyr Ser Ile Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly

[0082]

PA13558序列表

Lys Glu Asn Arg Phe Ile Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His
 115 120 125
 Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Asn Thr His
 130 135 140
 Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Ile Ala Thr Lys Ala Asp
 145 150 155 160
 Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe
 165 170 175
 Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Asn Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg
 180 185 190
 Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Lys Phe Glu Ile Ser
 195 200 205
 Gly Thr Met Arg Arg Leu Ala Asp Gln Ser Leu Pro Pro Lys Phe Ser
 210 215 220
 Cys Leu Glu Asn Phe Arg Ala Tyr Val Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly
 225 230 235 240
 Cys Ile Glu Gly Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Lys
 245 250 255
 [0084]
 Ile Glu Pro Phe Leu Lys Thr Thr Pro Arg Pro Ile Lys Leu Pro Asn
 260 265 270
 Gly Pro Pro Cys Tyr Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu
 275 280 285
 Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu
 290 295 300
 Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Ile Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro
 305 310 315 320
 Tyr Ile Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Ser Asn Tyr Leu Leu
 325 330 335
 Ser Trp Lys Gln Val Leu Ser Glu Leu Gln Asp Ile Glu Asn Glu Glu
 340 345 350
 Lys Ile Pro Arg Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp
 355 360 365
 Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Asp Asn Cys
 370 375 380
 Arg Asp Ile Ser Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Leu
 385 390 395 400
 Arg Ser Leu Ser Ser Trp Ile Gln Asn Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 405 410 415

PA13558序列表

Leu Thr Asp Ser Ile Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 420 425 430
 Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala
 435 440 445
 Glu Val Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr
 450 455 460
 Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Asp Phe
 465 470 475 480
 Glu Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
 485 490 495
 Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
 500 505 510
 Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
 515 520 525
 Asp Pro Arg Leu Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
 530 535 540
 Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Ser Ala Ile Gly Gln Ile Ser Arg Pro
 545 550 555 560
 [0085]
 Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Val Lys Met Lys
 565 570 575
 Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
 580 585 590
 Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Ile Lys Glu Lys Asp Met Thr
 595 600 605
 Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Ala Trp Pro Ile Gly Glu Ser
 610 615 620
 Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
 625 630 635 640
 Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
 645 650 655
 Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Val Val Gln Ala Leu
 660 665 670
 Arg Asp Asn Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly Gly Leu Tyr Glu
 675 680 685
 Ala Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
 690 695 700
 Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
 705 710 715

PA13558序列表

<210> 51
 <211> 759
 <212> PRT
 <213> 甲型流感病毒
 <400> 51
 Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asn Leu Met Ser Gln Ser Arg Thr
 1 5 10 15
 Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
 20 25 30
 Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Glu Glu Lys Asn Pro Ser Leu Arg Met Lys
 35 40 45
 Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Thr
 50 55 60
 Glu Met Val Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys
 65 70 75 80
 Met Ser Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val
 85 90 95
 Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Val Ala Ser Thr Val His Tyr Pro
 100 105 110
 [0086] Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Asp Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly
 115 120 125
 Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg
 130 135 140
 Val Asp Ile Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln
 145 150 155 160
 Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile
 165 170 175
 Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu
 180 185 190
 Leu Arg Asp Cys Lys Ile Ser Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu
 195 200 205
 Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly Gly Thr
 210 215 220
 Ser Ser Ile Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp
 225 230 235 240
 Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Arg Asn Asp Asp Val Asp
 245 250 255
 Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Ala Val
 260 265 270

PA13558序列表

Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln
 275 280 285
 Ile Gly Gly Thr Arg Met Val Asp Ile Leu Arg Gln Asn Pro Thr Glu
 290 295 300
 Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser
 305 310 315 320
 Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser
 325 330 335
 Ser Val Lys Lys Glu Glu Glu Val Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu
 340 345 350
 Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Lys
 355 360 365
 Arg Ala Thr Ala Ile Leu Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Val Gln Leu
 370 375 380
 Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val
 385 390 395 400
 Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly
 405 410 415
 [0087] Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His
 420 425 430
 Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn
 435 440 445
 Trp Gly Ile Glu His Ile Asp Ser Val Met Gly Met Val Gly Val Leu
 450 455 460
 Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Met Arg Gly Ile Arg Val
 465 470 475 480
 Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
 485 490 495
 Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Val Leu
 500 505 510
 Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Arg Leu Thr
 515 520 525
 Ile Thr Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser
 530 535 540
 Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ala Val
 545 550 555 560
 Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asn Pro Ala Met Leu Tyr Asn Lys Met Glu
 565 570 575

PA13558序列表

Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Lys Ala Ile Arg Ser Gln Tyr
 580 585 590
 Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
 595 600 605
 Thr Phe Asp Thr Thr Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
 610 615 620
 Pro Pro Lys Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
 625 630 635 640
 Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
 645 650 655
 Asn Tyr Asn Lys Thr Thr Lys Arg Leu Thr Ile Leu Gly Lys Asp Ala
 660 665 670
 Gly Thr Leu Ile Glu Asp Pro Asp Glu Ser Thr Ser Gly Val Glu Ser
 675 680 685
 Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Ile Gly Lys Glu Asp Arg Arg Tyr
 690 695 700
 Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Asn Leu Ala Lys Gly Glu
 705 710 715 720
 [0088]
 Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
 725 730 735
 Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
 740 745 750
 Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
 755
 <210> 52
 <211> 580
 <212> PRT
 <213> 人疱疹病毒5
 <400> 52
 Met Glu Ser Ser Ala Lys Arg Lys Met Asp Pro Asp Asn Pro Asp Glu
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Ser Lys Val Pro Arg Pro Glu Thr Pro Val Thr Lys Ala
 20 25 30
 Thr Thr Phe Leu Gln Thr Met Leu Arg Lys Glu Val Asn Ser Gln Leu
 35 40 45
 Ser Leu Gly Asp Pro Leu Phe Pro Glu Leu Ala Glu Glu Ser Leu Lys
 50 55 60
 Thr Phe Glu Gln Val Thr Glu Asp Cys Asn Glu Asn Pro Glu Lys Asp
 65 70 75 80

PA13558序列表

Val Leu Ala Glu Leu Gly Asp Ile Leu Ala Gln Ala Val Asn His Ala
 85 90 95
 Gly Ile Asp Ser Ser Ser Thr Gly His Thr Leu Thr Thr His Ser Cys
 100 105 110
 Ser Val Ser Ser Ala Pro Leu Asn Lys Pro Thr Pro Thr Ser Val Ala
 115 120 125
 Val Thr Asn Thr Pro Leu Pro Gly Ala Ser Ala Thr Pro Gln Leu Ser
 130 135 140
 Pro Arg Lys Lys Pro Arg Lys Thr Thr Arg Pro Phe Lys Val Ile Ile
 145 150 155 160
 Lys Pro Pro Val Pro Pro Ala Pro Ile Met Leu Pro Leu Ile Lys Gln
 165 170 175
 Glu Asp Ile Lys Pro Glu Pro Asp Phe Thr Ile Gln Tyr Arg Asn Lys
 180 185 190
 Ile Ile Asp Thr Ala Gly Cys Ile Val Ile Ser Asp Ser Glu Glu Glu
 195 200 205
 Gln Gly Glu Glu Val Glu Thr Arg Gly Ala Thr Ala Ser Ser Pro Ser
 210 215 220
 [0089] Thr Gly Ser Gly Thr Pro Arg Val Thr Ser Pro Thr His Pro Leu Ser
 225 230 235 240
 Gln Met Asn His Pro Pro Leu Pro Asp Pro Leu Ala Arg Pro Asp Glu
 245 250 255
 Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Cys Ser Ser Ala Ser Asp Ser
 260 265 270
 Glu Ser Glu Ser Glu Glu Met Lys Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ala Ser
 275 280 285
 Val Thr Ser Ser His His Gly Arg Gly Gly Phe Gly Ser Ala Ala Ser
 290 295 300
 Ser Ser Leu Leu Ser Cys Gly His Gln Ser Ser Gly Gly Ala Ser Thr
 305 310 315 320
 Gly Pro Arg Lys Lys Lys Ser Lys Arg Ile Ser Glu Leu Asp Asn Glu
 325 330 335
 Lys Val Arg Asn Ile Met Lys Asp Lys Asn Thr Pro Phe Cys Thr Pro
 340 345 350
 Asn Val Gln Thr Arg Arg Gly Arg Val Lys Ile Asp Glu Val Ser Arg
 355 360 365
 Met Phe Arg Asn Thr Asn Arg Ser Leu Glu Tyr Lys Asn Leu Pro Phe
 370 375 380

PA13558序列表

Thr Ile Pro Ser Met His Gln Val Leu Asp Glu Ala Ile Lys Ala Cys
385 390 395 400

Lys Thr Met Gln Val Asn Asn Lys Gly Ile Gln Ile Ile Tyr Thr Arg
405 410 415

Asn His Glu Val Lys Ser Glu Val Asp Ala Val Arg Cys Arg Leu Gly
420 425 430

Thr Met Cys Asn Leu Ala Leu Ser Thr Pro Phe Leu Met Glu His Thr
435 440 445

Met Pro Val Thr His Pro Pro Glu Val Ala Gln Arg Thr Ala Asp Ala
450 455 460

Cys Asn Glu Gly Val Lys Ala Ala Trp Ser Leu Lys Glu Leu His Thr
465 470 475 480

His Gln Leu Cys Pro Arg Ser Ser Asp Tyr Arg Asn Met Ile Ile His
485 490 495

Ala Ala Thr Pro Val Asp Leu Leu Gly Ala Leu Asn Leu Cys Leu Pro
500 505 510

Leu Met Gln Lys Phe Pro Lys Gln Val Met Val Arg Ile Phe Ser Thr
515 520 525

[0090]

Asn Gln Gly Gly Phe Met Leu Pro Ile Tyr Glu Thr Ala Ala Lys Ala
530 535 540

Tyr Ala Val Gly Gln Phe Glu Gln Pro Thr Glu Thr Pro Pro Glu Asp
545 550 555 560

Leu Asp Thr Leu Ser Leu Ala Ile Glu Ala Ala Ile Gln Asp Leu Arg
565 570 575

Asn Lys Ser Gln
580

- <210> 53
- <211> 98
- <212> PRT
- <213> 人乳头瘤病毒16型

<400> 53

Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln
1 5 10 15

Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser
20 25 30

Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp
35 40 45

Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr
50 55 60

Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu

PA13558序列表

65		70		75		80									
Asp	Leu	Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Gly	Ile	Val	Cys	Pro	Ile	Cys	Ser	Gln
				85					90					95	

Lys Pro

<210> 54
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 54

Trp Trp Gly Cys
1

<210> 55
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 55

Arg Arg Glx Cys
1

[0091]

<210> 56
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 56

Trp Trp Gln Cys
1

<210> 57
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 57

Trp Asp Trp Gly Cys
1 5

<210> 58
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 58

PA13558序列表

Cys Gly Gly Gly
1

<210> 59
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 59

Gly Cys Gly Gly
1

<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 60

Gly Gly Cys Gly Gly
1 5

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 61

Cys Gly Gly Lys Gly
1 5

<210> 62
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 62

Cys Gly Gly Lys Gly Gly
1 5

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 63

Gly Gly Lys Gly Gly
1 5

<210> 64

[0092]

PA13558序列表

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 64

Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro
 1 5

<210> 65
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 65

Ser Leu Glx Thr Asp Ile Glu Thr Pro
 1 5

<210> 66
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 66

[0093] Thr Asp Ile Glu Thr
 1 5

<210> 67
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 67

Cys Ser Leu Leu Thr
 1 5

<210> 68
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 68

Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn
 1 5 10

<210> 69
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

PA13558序列表

<400> 69

Thr Pro Ile Arg Ser Glu Trp Gly Cys Arg Ser Asn
1 5 10

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 70

Ile Asp Thr Pro Ile Arg
1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 71

Ala Lys Arg Arg Val
1 5

[0094]

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 72

Ile Glu Glu Glu Gly
1 5

<210> 73

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 73

Ala Lys Arg Arg Val Val
1 5

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 74

Asp Gln Gln Leu Leu
1 5

PA13558序列表

<210> 75
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 75

Ala Glu Glu Glu Val Val
 1 5

<210> 76
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 76

Gly Ile Glu Glu Glu
 1 5

<210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

[0095]

<400> 77

Ile Glu Glu Glu Gly Gly Arg Asp Arg Asp Arg
 1 5 10

<210> 78
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 78

Cys Ala Lys Arg Arg Val Val Cys
 1 5

<210> 79
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 79

Ile Glu Glu Glu Gly Gly Glu Arg Asp Arg Asp Arg
 1 5 10

<210> 80
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

PA13558序列表

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 80
 Ile Glu Glu Glu Gly Gly Gln Asp Arg Asp Arg
 1 5 10

<210> 81
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 81
 Ile Glu Glu Glu Gly Gly Glu Gln Asp Arg Asp Arg
 1 5 10

<210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 82
 Glu Glu Glu Ile Gly Gly Arg Asp Arg Asp
 1 5 10

[0096]

<210> 83
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 83

Arg Leu Glu Pro Trp Lys His
 1 5

<210> 84
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 84

Phe His Ser Gln Val
 1 5

<210> 85
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 85

Phe Ile Thr Lys Gly Leu Gly Ile Ser Tyr

PA13558序列表

1	5	10
<210> 86 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工肽序列 <400> 86 Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ser 1 5		
<210> 87 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工肽序列 <400> 87 Gly Val Glx Ala Gly Ile Ala Tyr Phe Ser 1 5 10		
[0097]	<210> 88 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工肽序列 <400> 88 Val Glu Thr Pro Ile Arg 1 5	
<210> 89 <211> 7 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工肽序列 <400> 89 Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn 1 5		
<210> 90 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工肽序列 <400> 90 Ser Asn Asp Ser Ser 1 5		
<210> 91 <211> 8 <212> PRT		

PA13558序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 91

Thr Pro Ile Asx Gln Asp Trp Gly
1 5

<210> 92

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 92

Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala
1 5 10

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 93

Ile Glu Glu Glu Gly Gly Glu Arg Asp Arg
1 5 10

[0098]

<210> 94

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 94

Ala Glu Glu Glu Ile Val
1 5

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 95

Arg Asp Arg Asp Arg
1 5

<210> 96

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 96

PA13558序列表

Glu Arg Asp Arg Asp Arg
1 5

<210> 97
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 97

Ala Lys Arg Arg Val Val Glu Arg Glu Lys Arg Ala
1 5 10

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 98

Gln Asp Arg Asp Arg
1 5

<210> 99
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 99

Glu Gln Asp Arg Asp Arg
1 5

<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 100

Arg Asp Arg Asp Gln
1 5

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 101

Gly Ser Gln Pro Lys Thr Ala
1 5

<210> 102

[0099]

PA13558序列表

<211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 102

Phe Ile Thr Lys Gly Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys
 1 5 10

<210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 103

Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Ser Ala
 1 5

<210> 104
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 104

[0100] Gly Val Leu Ala Gly Ile Ala Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 105
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 105

Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
 1 5

<210> 106
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 106

Ser Glu Trp Gly Ser Arg Ser Asn
 1 5

<210> 107
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

PA13558序列表

<400> 107

Ser Leu Glx Thr Asp Ile Glu Thr Pro Gly
1 5 10

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 108

Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val
1 5

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 109

Gln Arg Glu Lys Arg
1 5

[0101]

<210> 110

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 110

Ile Glu Glu Glu Gly Gly
1 5

<210> 111

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 111

Glu Arg Glu Lys Arg Ala
1 5

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 112

Gln Arg Glu Lys Arg Ala
1 5

PA13558序列表

<210> 113
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 113

Glu Arg Asp Arg Asp
 1 5

<210> 114
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 114

His Pro Gly Ser Gln
 1 5

<210> 115
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

[0102]

<400> 115

Cys Gly Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Ala Lys Arg Arg Val
 1 5 10 15

Val Gly Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val
 20 25

<210> 116
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 116

Cys Gly Gly Gly Asp Gln Gln Leu Leu Gly Gly Ala Glu Glu Glu Ile
 1 5 10 15

Val Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Glu Arg Asp Arg Asp Arg
 20 25 30

<210> 117
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 117

Cys Gly Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Ala Lys Arg Arg Val

PA13558序列表

1 5 10 15
 Val Gly Gly Gln Arg Glu Lys Arg
 20
 <210> 118
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 118
 Cys Gly Gly Gly Asp Gln Gln Leu Leu Gly Gly Ala Glu Glu Ile
 1 5 10 15
 Val Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly
 20 25
 <210> 119
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 119
 Cys Gly Gly Ala Glu Glu Glu Val Val Gly Gly Asp Gln Gln Leu Leu
 1 5 10 15
 [0103]
 <210> 120
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 120
 Gly Cys Gly Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Ala Lys Arg Arg
 1 5 10 15
 Val Val
 <210> 121
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 121
 Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Cys Gly Gly Ala Lys Arg Arg
 1 5 10 15
 Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Gly Glu Arg Glu Lys Arg Ala
 20 25 30
 <210> 122

PA13558序列表

<211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 122
 Gly Lys Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Arg Asp Arg Asp Arg Gly
 1 5 10 15

Gly Glu Gln Asp Arg Asp Arg
 20

<210> 123
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 123

Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Cys Gly Gly Ala Lys Arg Arg
 1 5 10 15

Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Gly Glu Arg Glu Lys Arg Ala
 20 25 30

[0104]

<210> 124
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 124

Gly Lys Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Glu Arg Asp Arg Asp Arg
 1 5 10 15

Gly Gly Gln Asp Arg Asp Arg
 20

<210> 125
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 125

Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Cys Gly Gly Ala Lys Arg Arg
 1 5 10 15

Val Val Glu Arg Glu Lys Arg Ala Gly Gln Arg Glu Lys Arg Ala
 20 25 30

<210> 126
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

PA13558序列表

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 126
 Gly Lys Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Gln Asp Arg Asp Arg Gly
 1 5 10 15
 Gly Arg Asp Arg Asp Arg
 20

<210> 127
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 127
 Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Cys Gly Gly Ala Lys Arg Arg
 1 5 10 15
 Val Val Glu Arg Glu Lys Arg Ala Gly Gln Arg Glu Lys Arg Ala
 20 25 30

<210> 128
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0105]

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 128
 Gly Lys Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Gln Gln Asp Arg Asp Arg
 1 5 10 15
 Gly Gly Glu Arg Asp Arg Asp
 20

<210> 129
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 129
 Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Ser Gly Gly Ala Lys Arg Arg
 1 5 10 15
 Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Gly Gln Arg Glu Lys Arg Ala
 20 25 30

<210> 130
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列
 <400> 130

PA13558序列表

Arg Arg Gly Asn Trp Ala Lys Val Leu Lys Asn Trp Ala Lys Val Ile
1 5 10 15

<210> 131
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<400> 131

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

Asp Arg Val Cys Ser
20

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<220>
<221> MISC FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 在10位的X为Dpr

[0106]

<400> 132

Arg Arg Gly Asn Trp Ala Lys Val Leu Xaa Asn Trp Ala Lys Val Ile
1 5 10 15

<210> 133
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

<220>
<221> MISC FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> 在12位的X为Dpr(Ser)

<400> 133

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

Asp Arg Val Cys Ser
20

<210> 134
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工肽序列

PA13558序列表

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 在10位的X为N-epsilon-甲基化的Lys残基
 <400> 134
 Arg Arg Gly Asn Trp Ala Lys Val Leu Xaa Asn Trp Ala Lys Val Ile
 1 5 10 15

<210> 135
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 135

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

Asp Arg Val Cys Ser
 20

<210> 136
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

[0107]

<400> 136

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

Asp Arg Val Cys Ser
 20

<210> 137
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 137

Arg Arg Gly Asn Trp Ala Lys Val Leu Glu Asn Trp Ala Lys Val Ile
 1 5 10 15

<210> 138
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> 在12位的X为N-epsilon-甲基化的Lys残基

<220>

PA13558序列表

<221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
 <400> 138
 Arg Arg Gly Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Gly Lys Xaa Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Ala Asp Arg Val Cys Ser
20

<210> 139
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 139

Arg Arg Gly Asn Trp Ala Lys Val Leu Asp Asn Trp Ala Lys Val Ile
1 5 10 15

<210> 140
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

[0108]

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> 在11位的X为Dpr

<400> 140

Arg Ser Leu Glx Thr Asp Ile Glu Thr Pro Xaa Ile Asp Thr Pro Ile
1 5 10 15

Arg Gly Thr Pro Ile Asx Gln Asp Trp Gly
20 25

<210> 141
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> 在14位的X为Har

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> 在18位的X为Dpr(ser)

<400> 141

Arg Arg Ile Asp Thr Pro Ile Arg Gly Gly Thr Pro Ile Xaa Gln Glu
1 5 10 15

PA13558序列表

Trp Xaa Ser Leu Glx Thr Asp Ile Glu Thr Pro Gly
 20 25

<210> 142
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 142

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Ile Arg Asn Glu Trp Gly
 1 5 10 15

Cys Arg Cys

<210> 143
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 143

Gly Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Gly Glu
 1 5 10 15

[0109]

Arg Glu Lys Arg Ala
 20

<210> 144
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 144

Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Arg Asp Arg Asp Arg Gly Gly Glu
 1 5 10 15

Gln Asp Arg Asp Arg
 20

<210> 145
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 145

Gly Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Gly Glu
 1 5 10 15

Arg Glu Lys Arg Ala Gly Gly
 20

PA13558序列表

<210> 146
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工肽序列

 <400> 146
 Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Arg Asp Arg Asp Arg Gly Gly Glu
 1 5 10 15

Gln Asp Arg Asp Arg Gly Gly
20

<210> 147
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 147

Gly Lys Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Arg Asp Arg Asp Arg Gly
1 5 10 15

Gly Gln Asp Arg Asp Arg
20

[0110]

<210> 148
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 148

Gly Lys Gly Gly Ile Glu Glu Glu Gly Gly Arg Asp Arg Asp Arg Gly
1 5 10 15

Gly Gln Asp Arg Asp Arg
20

<210> 149
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10) .. (10)
 <223> 在10位的X为Dpr (Ser)

<400> 149

Gly Ala Lys Arg Arg Val Val Gly Gly Xaa Gly Gly Ala Lys Arg Arg
1 5 10 15

Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Gly Glu Arg Glu Lys Arg Ala

PA13558序列表

20

25

30

<210> 150
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> 在3位的X为 Dpr(Ser)

<400> 150

Gly Gly Xaa Gly Gly
 1 5

<210> 151
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> 在4位的X为Har

[0111]

<400> 151

Thr Pro Ile Xaa Gln Glu Trp
 1 5

<210> 152
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 152

Glu Gln Asp Arg Asp Arg Gly Gly
 1 5

<210> 153
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工肽序列

<400> 153

Gly Asn Trp Ala Lys Val Leu
 1 5

<210> 154
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

PA13558序列表

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 154

Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val
1 5

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

[0112]

<400> 155

Asn Trp Ala Lys Val Ile
1 5

<210> 156

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工肽序列

<400> 156

Ser Gly Ala Asp Arg Val
1 5