



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111344008 A

(43)申请公布日 2020.06.26

(21)申请号 201880073897.7

马克·皮普尔斯

(22)申请日 2018.09.14

(74)专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理

(30)优先权数据

有限公司 11291

62/559,167 2017.09.15 US

代理人 黄志华 石磊

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2020.05.14

A61K 39/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 39/155(2006.01)

PCT/US2018/051054 2018.09.14

C12Q 1/70(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C12N 7/02(2006.01)

W02019/055768 EN 2019.03.21

C12N 7/04(2006.01)

(71)申请人 俄亥俄州创新基金会

C12N 15/09(2006.01)

地址 美国俄亥俄州

C12N 15/63(2006.01)

申请人 全国儿童医院研究所

C12N 15/86(2006.01)

(72)发明人 斯蒂芬·涅维斯克

权利要求书1页 说明书25页

巴萨瓦拉杰·宾杰瓦达吉 李建荣

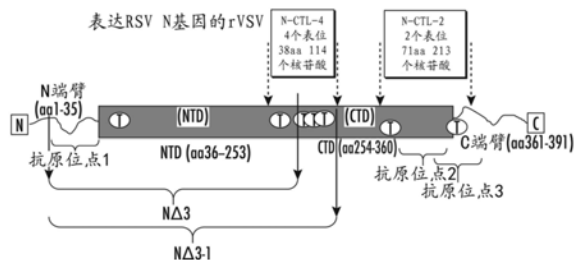
序列表19页 附图12页

(54)发明名称

用于预防呼吸道合胞病毒(RSV)感染的疫苗及其制备和使用方法

(57)摘要

本文公开了用于治疗 and 预防呼吸道合胞病毒(RSV)的疫苗、免疫原性组合物及其使用方法。明确地说,公开了免疫原性组合物,其中RSV的蛋白质或免疫原性片段在重组病毒载体平台、诸如水泡性口炎病毒(rVSV)中递送给受试者。



1. 一种组合物,所述组合物包含一种或多种重组病毒载体和一种或多种呼吸道合胞病毒(RSV)蛋白。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含在相同重组病毒载体中表达的至少两种RSV蛋白。
3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述一种或多种重组病毒载体是重组水泡性口炎病毒(rVSV)。
4. 根据权利要求3所述的组合物,其中所述组合物包含两种或更多种rVSV载体。
5. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述RSV蛋白是G蛋白。
6. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述RSV蛋白是mG蛋白(密码子优化的膜结合型G蛋白)。
7. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述RSV G蛋白是密码子优化的。
8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述密码子优化的RSV G蛋白由包含SEQ ID NO: 1的核酸编码。
9. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述RSV蛋白是F蛋白。
10. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述F-蛋白为密码子优化的F蛋白、融合前构象稳定的F-蛋白或融合后F蛋白。
11. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述RSV蛋白是串联表达的F蛋白和G蛋白。
12. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述RSV蛋白是M2-1蛋白。
13. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述RSV蛋白是N蛋白。
14. 根据权利要求2所述的组合物,进一步地,其中RSV G蛋白是所述RSV蛋白中的一种。
15. 根据权利要求2所述的组合物,其中mG蛋白是所述RSV蛋白中的一种。
16. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述组合物包含至少一种另外的RSV蛋白,其选自包括F蛋白、M2-1蛋白和N蛋白的组。
17. 根据权利要求1所述的组合物,还包含佐剂。
18. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述佐剂是Hsp70。
19. 一种疫苗,所述疫苗在载体中包含根据权利要求1至18中任一项所述的组合物。
20. 一种在受试者中诱发对RSV的免疫应答的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至18中任一项所述的组合物或根据权利要求19所述的疫苗。

用于预防呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染的疫苗及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年9月15日提交的美国临时申请号62/559,167的权益,该美国临时申请全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0003] 全球研究已发现RSV是由于美国和全世界5岁以下儿童的急性下呼吸道感染(ALRI)而导致婴幼儿住院的最常见原因之一,导致高达200,000人死亡。在一岁以下的儿童中,RSV与住院的相关性比流行性感冒高16倍。除了住院之外,RSV还导致急救部门的就诊率更高,并且相比流行性感冒需要更多的护理时间和资源利用。

[0004] 目前,若干候选RSV疫苗正在针对不同年龄组进行开发或临床试验。已经尝试了活的减毒疫苗和灭活疫苗,但没有取得太多成功。重组病毒载体(诸如重组水泡性口炎病毒(rVSV)、腺病毒等)提供了用于递送异源抗原(来自不同病毒的抗原)的缺点最小的强大技术。本领域需要一种基于rVSV载体的有效抗RSV疫苗,该疫苗能够安全用于人以预防RSV感染。

发明内容

[0005] 本文公开了包含重组病毒载体和一种或多种呼吸道合胞病毒(RSV)蛋白的组合物。

[0006] 本文还公开了使用本文所公开的免疫原性组合物和疫苗的方法。例如,公开了在受试者中诱发对RSV的免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用如本文所公开的组合物或疫苗。

附图说明

[0007] 图1示出了具有用于RSV基因克隆的位置的VSV载体(印第安纳(Indiana)菌株,序列如序列列表中最后一个序列所列出的)的示意图。

[0008] 图2A、2B和2C示出了在rVSV-G \pm F免疫棉鼠中攻击病毒的清除(a和b)和VN抗体滴度(c)。用指定剂量和组合的候选rVSV使棉鼠(每组n=4)免疫,并且在免疫后四周用RSV-A2攻击,并且在攻击后四天实施安乐死。使用在安乐死当天收集的肺和鼻匀浆进行病毒滴定,并且从在攻击当天收集的血清样品确定VN抗体水平。通过单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析,并且用星号(*)符号表示指定的组代表柱之间的统计意义上的显著性差异(P<0.05)。

[0009] 图3A、3B和3C示出了在rVSV-G \pm F免疫棉鼠中攻击病毒的清除(a和b)和VN抗体滴度(c)。用指定剂量、间隔和组合的候选rVSV使棉鼠(每组n=4)免疫,并且在加强剂量后三周用RSV-A2攻击,并且在攻击后四天实施安乐死。使用肺和鼻匀浆进行病毒滴定,并且从在加强免疫(第21天)和RSV攻击(第42天)当天收集的血清样品确定VN抗体水平。通过单因素

方差分析 (ANOVA) 进行统计分析, 并且用星号 (*) 符号表示指定的组代表柱之间的统计意义上的显著性差异 ($P < 0.05$)。

[0010] 图4A、4B和4C示出了在指定的rVSV-G+F+rVSV-Hsp70免疫棉鼠中攻击病毒的清除(a和b)和VN抗体滴度(c)。用指定剂量、间隔和组合的候选rVSV使棉鼠(每组 $n=4$)免疫, 并且在加强剂量后三周用RSV-A2攻击, 并且在攻击后四天实施安乐死。使用肺和鼻匀浆进行病毒滴定, 并且从在加强免疫(第21天)和RSV攻击(第42天)当天收集的血清样品确定VN抗体水平。通过单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析, 并且用星号(*)符号表示指定的组代表柱之间的统计意义上的显著性差异 ($P < 0.05$)。

[0011] 图5A、5B和5C示出了在指定的表达RSV G变体的rVSV免疫棉鼠中攻击病毒的清除(a和b)和VN抗体滴度(c)。用指定剂量、间隔和组合的候选rVSV使棉鼠(每组 $n=4$)免疫, 并且在加强剂量后三周用RSV-A2攻击, 并且在攻击后四天实施安乐死。使用肺和鼻匀浆进行病毒滴定, 并且从在加强免疫(第21天)和RSV攻击(第42天)当天收集的血清样品确定VN抗体水平。通过单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析, 并且用星号(*)符号表示指定的组代表柱之间的统计意义上的显著性差异 ($P < 0.05$)。

[0012] 图6A、6B和6C示出了在rVSV-G变体免疫棉鼠中攻击病毒的清除(a和b)和VN抗体滴度(c)。用指定剂量和组合的候选rVSV使棉鼠(每组 $n=4$)免疫, 并且在四周后用RSV-A2攻击, 并且在攻击后四天实施安乐死。使用肺和鼻匀浆进行病毒滴定, 并且从在攻击当天收集的的血清样品确定VN抗体水平。通过单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析, 并且用星号(*)符号表示指定的组代表柱之间的统计意义上的显著性差异 ($P < 0.05$)。

[0013] 图7示出了RSV F基因的胞外域的示意图, 其中含有所包括的用于稳定F蛋白的融合前构象(Pre-F)的突变和取代的细节。

[0014] 图8示出了RSV N基因和如表3中所详述的被选来在rVSV载体中表达的基因区段的示意图。

具体实施方式

[0015] 通过参考本发明的以下详细描述和其中包括的实施例可以更容易地理解本发明。

[0016] 本文所引用的所有专利、专利申请和出版物(无论上文或下文)据此全文以引用方式并入本申请中, 以便更全面地描述到本文所述和受权利要求书保护的本发明的日期为止本领域技术人员已知的现有技术水平。

[0017] 除非另有明确说明, 否则绝无意于将本文所陈述的任何方法或方面理解为要求其步骤以特定顺序执行。因此, 在方法要求在权利要求书或说明书中不具体地说明该步骤被限制为特定顺序的情况下, 绝无意于在任何方面推断出一种顺序。这适用于任何可能的非明确的解读基础, 包括: 关于步骤或操作流程的安排的逻辑问题, 从语法组织或标点符号推导的普通意义, 或者在说明书中描述的各方面的数量或类型。

[0018] 定义

[0019] 除非另有定义, 否则本文所用的所有技术和科学术语的含义与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。在本文的实施方案的描述中所使用的术语仅用于描述特定实施方案, 且无意限制所公开的实施方案。如说明书中所用, 单数形式“一个”、“一种”和“所述”旨在也包括复数形式, 除非上下文另有明确指示。本文提及的所有出版物、专利申

请、专利和其他参考文献全文以引用方式并入。

[0020] 除非另外指明,否则本公开中所用的表达成分的量、反应条件等的所有数值应该被理解为在所有情况下均被术语“约”修饰。因此,除非有相反的说明,否则本公开中列出的数值参数均为近似值,其可以根据寻求通过本公开得到的所需性质而变化。最低程度上说并且不是要试图限制等同原则应用于任何权利要求的范围,每个数值参数应该根据有效数字的数目和普通的四舍五入方法来理解。

[0021] 在本文中,范围可被表达为从“约”一个特定值,和/或到“约”另一个特定值。当表达此类范围时,另一个实施方案包括从一个特定值和/或到其他特定值。相似地,当前面用“约”将值表达为近似值时,应当理解,特定值构成了另一个实施方案。还应当理解,每个范围的端值相对于另一个端值以及独立于另一个端值都是有意义的。还应当理解,本文描述了许多值,并且除了值本身之外,每个值在本文中也公开为“约”该特定值。例如,如果公开了值“10”,则还公开了“约10”。还应当理解,当公开一个值时,“小于或等于”该值、“大于或等于该值”和在值之间的可能范围也被公开,如本领域技术人员适当理解的。例如,如果公开了值“10”,则还公开了“小于或等于10”以及“大于或等于10”。还应当理解,在整个申请中,数据以多种不同格式提供,并且这些数据表示端点和起点、以及数据点的任何组合的范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点15,则应当理解,认为公开了大于、大于或等于、小于、小于或等于、等于10和15以及介于10和15之间。还应当理解,还公开了在两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则还公开了11、12、13和14。

[0022] 如本文所用,术语“氨基酸序列”是指代表氨基酸残基的缩写、字母、字符或字词的列表。本文所用的氨基酸缩写是氨基酸的常规单字母代码并且表达如下:A,丙氨酸;C,半胱氨酸;D,天冬氨酸;E,谷氨酸;F,苯丙氨酸;G,甘氨酸;H,组氨酸;I,异亮氨酸;K,赖氨酸;L,亮氨酸;M,甲硫氨酸;N,天冬酰胺;P,脯氨酸;Q,谷氨酰胺;R,精氨酸;S,丝氨酸;T,苏氨酸;V,缬氨酸;W,色氨酸;Y,酪氨酸。

[0023] 如本文所用,“多肽”是指任何肽、寡肽、多肽、基因产物、表达产物或蛋白质。多肽是由连续氨基酸构成。术语“多肽”涵盖天然存在的或合成的分子。术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”可互换使用。

[0024] 此外,如本文所用,术语“多肽”是指通过肽键或修饰的肽键(例如肽等排体等)彼此连接的氨基酸,并且可以包含除20种基因编码的氨基酸之外的修饰的氨基酸。多肽可通过天然过程(诸如翻译后加工)或通过本领域熟知的化学修饰技术进行修饰。修饰可以发生在多肽中的任何位置,包括肽主链、氨基酸侧链以及氨基或羧基末端。相同类型的修饰可以以相同或不同的程度存在于给定多肽中的若干位点处。另外,给定的多肽可以具有多种类型的修饰。修饰包括但不限于乙酰化、酰化、ADP-核糖基化、酰胺化、共价交联或环化、黄素的共价连接、血红素部分的共价连接、核苷酸或核苷酸衍生物的共价连接、脂质或脂质衍生物的共价连接、磷脂酰肌醇的共价连接、二硫键形成、脱甲基化、半胱氨酸或焦谷氨酸形成、甲酰化、 γ -羧基化、糖基化、GPI锚形成、羟基化、碘化、甲基化、肉豆蔻酰化、氧化、聚乙二醇化、蛋白水解加工、磷酸化、异戊烯化、外消旋化、硒化、硫酸化以及由转移RNA介导的氨基酸向蛋白质中的添加(诸如精氨酰化)。(参见Proteins-Structure and Molecular Properties,第2版,T.E.Creighton、W.H.Freeman和Company,New York(1993); Posttranslational Covalent Modification of Proteins,B.C.Johnson编辑,Academic

Press, New York, 第1至12页(1983))。

[0025] 如本文所用,“分离的多肽”或“纯化的多肽”意指基本上不含在自然界中通常与该多肽相结合的物质多肽(或其片段)。本发明的多肽或其片段可以例如通过从天然来源(例如哺乳动物细胞)提取、通过表达编码多肽的重组核酸(例如在细胞中或在无细胞翻译系统中)或通过化学合成多肽而获得。此外,多肽片段可以通过任何这些方法获得,或通过裂解全长蛋白和/或多肽获得。

[0026] 如本文所用,短语“核酸”是指天然存在的或合成的寡核苷酸或多核苷酸,无论是DNA或RNA或DNA-RNA杂交体、单链或双链、有义或反义的,其能够通过Watson-Crick碱基配对与互补核酸杂交。本发明的核酸还可以包括核苷酸类似物(例如BrdU)和非磷酸二酯核苷间连键(例如肽核酸(PNA)或硫代二酯键)。具体地说,核酸可以包括但不限于DNA、RNA、cDNA、gDNA、ssDNA、dsDNA或其任何组合。

[0027] 如本文所用,“分离的核酸”或“纯化的核酸”意指不含在衍生本发明的DNA的生物体的天然基因组中位于该基因旁侧的基因的DNA。因此,该术语包括例如掺入载体中的重组DNA,诸如自主复制型质粒或病毒;或掺入原核生物或真核生物的基因组DNA中的重组DNA(例如转基因);或作为单独的分子存在的重组DNA(例如,通过PCR、限制性内切核酸酶消化、或化学合成或体外合成产生的cDNA或基因组或cDNA片段)。它还包括作为编码另外的多肽序列的杂交基因的部分的重组DNA。术语“分离的核酸”也指RNA,例如由分离的DNA分子编码的mRNA分子,或者是化学合成的RNA,或者是与至少一些细胞组分(例如其他类型的RNA分子或多肽分子)分离的或基本上不含该至少一些细胞组分的RNA。

[0028] 如本文所用,“样品”意在指动物;来自动物的组织或器官;细胞(在受试者内、直接取自受试者、或维持在培养物中或来自培养细胞系的细胞);细胞裂解物(或裂解物级分)或细胞提取物;或包含一种或多种衍生自细胞或细胞物质(例如多肽或核酸)的分子的溶液,该样品如本文所述来进行分析。样品还可以是包含细胞或细胞组分的任何体液或排泄物(例如但不限于血液、尿液、粪便、唾液、泪液、胆汁)。

[0029] 尽管与本文所述的那些方法和材料相似或等同的任何方法和材料可用于实践或测试本公开,但是下文描述了合适的方法和材料。术语“包含”意指“包括”。因此,除非上下文另有要求,否则词语“包含/括(comprises)”以及诸如“包含(“comprise”和“comprising”)”的变型将被理解为暗示包括所述的化合物或组合物(例如核酸、多肽、抗原)或步骤,或者化合物组或步骤组,但不排除任何其他化合物、组合物、步骤或它们的组。

[0030] “免疫原性组合物”是适合施用于人或动物受试者(例如,在实验环境中)的能够诱发例如针对病原体诸如RSV的特异性免疫应答的物质组合物。因此,免疫原性组合物包含一种或多种抗原(例如完全纯化的病毒或其抗原性亚基,例如多肽)或抗原表位。免疫原性组合物还可以包含能够诱发或增强免疫应答的一种或多种另外的组分,诸如赋形剂、载体和/或佐剂。在某些情况下,施用免疫原性组合物以诱发免疫应答,该免疫应答保护受试者对抗由病原体诱导产生的症状或病症。在一些情况下,通过在受试者暴露于病原体之后抑制该病原体的复制,来预防(或者治疗,例如减轻或改善)由该病原体引起的症状或疾病。在本公开的上下文中,术语“免疫原性组合物”将被理解为涵盖旨在出于诱发针对病毒的保护性或姑息性免疫应答的目的而向受试者或受试者群体施用的组合物(即,疫苗组合物或疫苗)。

[0031] 术语“纯化”(例如,针对病原体或包含病原体的组合物)是指从组合物中移除不希

望存在的组分的过程。纯化是相对性术语,并且不要求将所有痕量的非所需组分从组合物中移除。在疫苗生产的情况下,纯化包括诸如离心、透析、离子交换色谱和尺寸排阻色谱、亲和纯化或沉淀之类的过程。因此,术语“纯化的”不要求绝对纯度;相反地,其旨在作为相对性术语。因此,例如,纯化的病毒制剂是其中病毒比其处于其生成环境中(例如在其中病毒自然复制的细胞或细胞群内或在人工环境中)更富集的病毒制剂。可以纯化基本上纯的病毒制剂,使得所需的病毒或病毒组分占制剂的总蛋白质含量的至少50%。在某些实施方案中,基本上纯的病毒将占制剂的总蛋白质含量的至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、或至少95%或更多。

[0032] “分离的”生物组分(诸如病毒、核酸分子、蛋白质或细胞器)已经从其中存在或产生该组分的细胞和/或生物体中的其他生物组分基本上分离或纯化。已被“分离”的病毒和病毒组分(例如蛋白质)包括通过标准纯化方法纯化的病毒和蛋白质。该术语还涵盖通过在宿主细胞中的重组表达制备的病毒和病毒组分(诸如病毒蛋白)。

[0033] “抗原”是可以刺激动物中抗体的产生和/或T细胞应答的化合物、组合物或物质,包括被注射、吸收或通过其他方式引入到动物中的组合物。术语“抗原”包括所有相关的抗原表位。术语“表位”或“抗原决定簇”是指B细胞和/或T细胞对其作出应答的抗原上的位点。“优势抗原表位”或“优势表位”是针对其产生了功能上显著的宿主免疫应答(例如,抗体应答或T细胞应答)的那些表位。因此,就针对病原体的保护性免疫应答而言,优势抗原表位是在被宿主免疫系统识别时导致产生保护以免宿主患上由该病原体引起的疾病的那些抗原部分。术语“T细胞表位”是指在与适当的MHC分子结合时被T细胞特异性结合(经由T细胞受体)的表位。“B细胞表位”是被抗体(或B细胞受体分子)特异性结合的表位。抗原也可以影响先天性免疫应答。

[0034] “免疫应答”是免疫系统的细胞诸如B细胞、T细胞或单核细胞对刺激的应答。免疫应答可以是B细胞应答,其导致特异性抗体(诸如抗原特异性中和抗体)产生。免疫应答也可以是T细胞应答,诸如CD4+应答或CD8+应答。在一些情况下,应答对特定抗原是特异性的(即,“抗原特异性应答”)。免疫应答也可以包括先天性应答。如果抗原衍生自病原体,则抗原特异性应答是“病原体特异性应答”。“保护性免疫应答”是抑制病原体的有害功能或活性、减少病原体感染或减少由病原体感染所引起的症状(包括死亡)的免疫应答。可以例如通过在空斑减少测定法或ELISA中和测定法中抑制病毒复制或空斑形成,或者通过在活体内测量对病原体攻击的抗性,来测量保护性免疫应答。

[0035] 本文所公开的免疫原性组合物适用于预防、改善和/或治疗由病毒感染引起的疾病。

[0036] 所谓“减少(reduce)”或其他形式的用词诸如“减少(reducing)”或“减少(reduction)”意指事件或特征(例如病毒感染)的下降。应当理解,这通常与一些标准或预期值相关,换言之,这是相对的,但对将提及的标准或相对值并非总是必须的。例如,“减少病毒感染”意指相对于标准或对照减少病毒的量。

[0037] 所谓“预防(prevent)”或其他形式的用词诸如“预防(preventing)”或“预防(prevention)”意指阻止特定事件或特征,以稳定或延缓特定事件或特征的发展或进展,或使特定事件或特征将发生的可能性最小化。预防不需要与对照比较,原因是其通常例如比降低要更绝对。如本文所用,可以减少但不预防某些事物,但也可以预防在减少的某些事

物。同样地,可以预防但不减少某些事物,但也可以减少在预防的某些事物。应当理解,除非另外明确指明,否则在使用减少或预防的情况下,也明确公开了其它词语的使用。

[0038] 如本文所用,“治疗”是指获得有益的或期望的临床结果。有益或期望的临床结果包括但不限于以下中的任何一种或多种:减轻一种或多种症状(诸如感染)、降低感染程度、稳定感染状态(即,不恶化)、预防或延迟感染的传播、预防或延迟感染的发生或复发以及延迟或减缓感染的进展。

[0039] 术语“患者”优选地指需要抗生素治疗或为了任何目的而需要治疗的人,并且更优选地指需要这种治疗来治疗病毒感染的人。然而,术语“患者”也可以指需要抗生素治疗的非人动物,优选地哺乳动物,诸如狗、猫、马、牛、猪、绵羊和非人灵长类动物等等。

[0040] 尽管阐述本公开的广义范围的数值范围和参数是近似值,但在具体实施例中列出的数值被尽可能精确地报告。然而,任何数值都固有地包含一定的误差,这些误差必然是由存在于各自试验测量中的标准偏差引起的。在本说明书通篇中给出的每一数值范围将包括落入此类较宽数值范围内的每一较窄数值范围,如同此类较窄数值范围全部在本文中明确写出。

[0041] 此外,当以马库什群组或其他可供选择的群组来描述本发明的特征或方面时,本领域技术人员将认识到,由此还以马库什群组或其他群组的任何个别成员或成员子组来描述本发明。

[0042] 一般描述

[0043] RSV具有四种主要的结构蛋白(糖蛋白[G]、融合[F]蛋白、核蛋白[N]和M₂₋₁),它们负责在感染的个体中诱导体液和细胞介导的免疫应答。体液(或抗体介导的)免疫是中和/限制病毒扩散所需的,而细胞介导的免疫是从被感染个体的身体清除病毒所需的。G和F为表面蛋白并且诱导中和抗体和T细胞介导的免疫应答两者。N和M₂₋₁是内部蛋白并且有助于诱导T细胞应答。

[0044] 已经开发出四种类型的重组VSV,它们各自在rVSV载体的糖蛋白(G)和聚合酶(L)蛋白基因之间单独表达上述四种抗原结构蛋白(修饰或未修饰的)中的一种(图1)。为了表达G蛋白,除了在rVSV中克隆野生型G蛋白基因之外,还克隆了密码子优化型式的基因。基因的密码子优化使得疫苗抗原(在此情况下为G蛋白)的表达更高。因此,使用相同剂量的疫苗,表达密码子优化基因的VSV产生显著更高水平的抗原蛋白,从而导致剂量扩增,使得所需的rVSV剂量可以显著降低。此外,在RSV感染的情况下,G蛋白以两种形式(膜结合型[mG]和分泌型[sG]形式)产生。已经产生表达两种形式的rVSV。此外,已经克隆了RSV-G蛋白(表1),并且已在棉鼠动物模型中进行了临床前体内功效研究。

[0045] 应当注意,除RSV之外的病毒可与本文所公开的rVSV平台一起使用。其他病毒的示例是本领域技术人员已知的,并且包括其他呼吸道(人和动物)病毒诸如人偏肺病毒、流感病毒和bRSV。

[0046] 表1

序列编号	重组体名称	RSV G 蛋白的特征	在 rVSV 载体中表达的基本原理	
	1	rVSV-G	野生型 RSV-G 蛋白	G 蛋白是 RSV 的受体结合配体并且由于抗原表位的存在而具有免疫原性
	2	rVSV-cG	密码子优化的 RSV-G 蛋白 (全长为 298 个氨基酸[AA]长度)。	密码子优化增强 G 蛋白的表达, 从而导致剂量节省/扩增效应。
	3	rVSV-mG	密码子优化的 RSV-G 蛋白, 其通过使氨基酸 (AA) 位置 48 处的第二起始密码子突变 (从甲硫氨酸突变为异亮氨酸 (M48I)) 而稳定成仅表达膜结合形式。	膜结合型 G 蛋白的免疫原性高于分泌型 G 蛋白。
[0047]	4	rVSV-G (C186S)	密码子优化的 RSV-G 蛋白, 其在 G 蛋白中央保守结构域的“半胱氨酸套环”中具有被破坏的受体结合结构域 CX3C 基序。	预期由于受体结合结构域被破坏而减弱并且可能增加 G 蛋白的免疫原性。
	5	rVSV- SecG	密码子优化的 250 AA 大小的 mRSV-G (从 AA 位置 48 处的第二起始密码子开始/具有截短的胞质尾区和跨膜结构域的部分)	阐明 Sec-G 作为“诱饵”抗原的声称作用
	6	rVSV-GΔNg	密码子优化的 RSV-G 蛋白, 通过天冬酰胺残基突变为丙氨酸而缺失五个推定的 N-糖基化位点。	少数报道表明未糖基化的/原核表达的 G 蛋白比糖基化形式更具免疫原性。
	7	rVSV-mGΔNg	密码子优化的“膜结合型”RSV-G 蛋白 (如在 rVSV-mG 中), 通过天冬酰胺残基突变为丙氨酸而缺失五个推定的 N-糖基化位点。	我们预测膜结合的部分未糖基化的 G 比 rVSV-GΔNg 更具免疫原性
[0048]	8	rVSV-G (aa163-190)	28 AA 的长肽, 构成 G 蛋白的“中央保守结构域”	在其他表达系统中显示出免疫原性, 因为其涵盖 G 蛋白的最保守区域, 该区域包括受体结合 CX3C 基序
	9	rVSV-G (aa130-230)	101 AA 的长肽, 构成 G 蛋白的“中央保守结构域”	在其他表达系统中显示出免疫原性, 因为其涵盖 G 蛋白的最保守区域, 该区域包括受体结合 CX3C 基序

[0049] RSV F 蛋白参与病毒与受感染细胞的细胞膜的融合, 并且相比 G 蛋白具有更高数量的中和表位、抗原位点和 T 细胞表位, 从而使其成为有吸引力的候选疫苗。F 蛋白以两种不同的结构构象 (即融合前和融合后构象 (Pre-F 和 Post-F)) 存在, 并且已显示 Pre-F 比 Post-F 更具免疫原性。因此, 已在 rVSV 中克隆野生型 F 和 Pre-F 基因 (表 2)。还可以在 rVSV 中克隆密码子优化的 F 基因。本文公开了多种形式的 F-蛋白, 包括密码子优化的 F 蛋白、融合前构象稳定

的F-蛋白和融合后F蛋白。F蛋白可以是野生型或密码子优化的。

[0050] 表2

序列编号	重组体名称	RSV F 蛋白的特征	在 rVSV 载体中表达的基本原理
1	rVSV-F	野生型 RSV-F 蛋白	F 蛋白负责病毒与宿主细胞的融合，并且具有更多数量的中和表位和 CTL 表位。
[0051] 2	rVSV-Pre-F-Foldon	密码子优化的 RSV-F 蛋白，其在 F 基因中具有致使该蛋白质的 Pre-F 构象稳定的突变。	密码子优化增强 F 蛋白的表达，从而导致剂量节省/扩增效应。此外，融合前状态下构象的稳定使其能够诱导高度保护性免疫应答。
3	rVSV-Pre-F	密码子优化的全长 RSV-F 蛋白，其在 F 基因中具有致使该蛋白质的 Pre-F 构象稳定的突变。	密码子优化增强 F 蛋白的表达，从而导致剂量节省/扩增效应。此外，融合前状态下构象的稳定使其能够诱导高度保护性免疫应答。
4	rVSV-Post F	密码子优化的 RSV-F 蛋白胞外域构象。	在少数研究中，融合后 F 蛋白显示诱导保护性免疫。
[0052] 5	rVSV-HEK-Pre-F	密码子优化的全长 RSV-F 蛋白，其在 F 基因中具有致使该蛋白质的具有 HEK 分配的 Pre-F 构象稳定的突变。	密码子优化增强 F 蛋白的表达，从而导致剂量节省/扩增效应。此外，融合前状态下构象的稳定使其能够诱导高度保护性免疫应答。

[0053] 此外，N和M₂₋₁蛋白已显示含有诱导细胞介导的免疫(负责从体内清除感染性RSV病毒)的T细胞表位的若干推定位点。因此，已经克隆并回收了表达M₂₋₁和N基因的不同区段的rVSV(表3)。

[0054] 表3

序列编号	重组体名称	RSV N 或 M2-1 蛋白的特征	在 rVSV 载体中表达的基本原理
1	rVSV-NΔ3	N 蛋白的 238 AA 长度的氨基末端结构域 (NTD)	构成两个推定的 T 细胞表位
[0055] 2	rVSV-NΔ3-1	N 蛋白的 254 AA 长度的 NTD 以及 NTD 和 CTD 接头的下游的羧基末端结构域 (CTD) 的 16 AA	构成五个推定的 T 细胞表位
3	rVSV-N-CTL-2	CTD 的 71 AA 的区域	构成两个推定的 T 细胞表位
4	rVSV-N-CTL-4	NTD 和 CTD 接头的 38 AA 的区域	构成四个推定的 T 细胞表位
5	rVSV-M ₂₋₁	全长野生型 RSV-M ₂₋₁ 蛋白	显示具有 CTL 表位

[0056] 当人或非人动物受到外来生物体/病原体攻击时，受攻击的个体通过启动可以是保护性的免疫应答来响应。该免疫应答的特征在于先天性和获得性免疫应答系统的协同相互作用。

[0057] 先天性免疫应答形成针对外来生物体/病原体的第一道防线。先天性免疫应答可

以在感染数分钟内以抗原非依赖性但病原体依赖性的方式触发。先天性和实际上适应性免疫系统可以通过识别微生物独有的病原体相关分子模式来触发,该识别是通过大多数宿主细胞上存在的模式识别受体来完成的。一旦触发,先天系统就会产生激活细胞和体液适应性免疫应答系统的炎性反应。

[0058] 适应性免疫应答在数天或数周内变得有效,并且提供控制和通常消除外来生物体/病原体所需的抗原特异性反应。适应性应答由对病原体具有发展的特异性的T细胞(细胞介导的免疫)和B细胞(抗体介导的或体液免疫)介导。一旦激活,这些细胞就对相同病原体具有持久记忆。

[0059] 个体产生对外来生物体/病原体的免疫力从而防止或至少降低外来生物体/病原体感染的机会的能力是疾病控制的强大工具,并且是接种疫苗的原理。

[0060] 疫苗通过准备好免疫系统以产生对病原体的应答而起作用。通常,疫苗包含抗原,该抗原为外来生物体/病原体或由生物体/病原体或其一部分产生的毒素,并且以无毒和/或非致病形式引入待接种的受试者体内。疫苗中的抗原导致受试者的免疫系统对衍生该抗原的生物体/病原体“初免”或“致敏”。受试者的免疫系统随后暴露于生物体/病原体或毒素引起快速和强力的特异性免疫应答,该免疫应答在生物体/病原体或毒素能够繁殖并感染或损害宿主生物体中的足够细胞以引起疾病症状之前控制或破坏生物体/病原体或毒素。

[0061] 组合物

[0062] 本文公开了表达RSV的四种不同抗原蛋白(天然或经修饰的构象)中的一种的多个rVSV,这些rVSV已显示在棉鼠动物模型中无论与表达rVSV的佐剂(rVSV-Hsp70)组合或不组合时均有效。已经证明,当经鼻内递送时,表达RSV蛋白的rVSV在接种疫苗的棉鼠中诱导对野生型RSV攻击的保护性免疫。

[0063] 明确地说,本文公开了包含重组病毒载体和一种或多种呼吸道合胞病毒(RSV)蛋白的组合物。重组病毒载体可以选自本领域技术人员已知的重组病毒载体。可使用的载体的非限制性示例包括基于病毒的载体,诸如在Lundstrom等人(Vaccines 2016,4,39)中描述的那些,该文献关于病毒载体(例如,逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、慢病毒、HMPV、PIV)的教导内容据此全文以引用方式并入本文。可使用的rVSV的示例包括但不限于G和F在一种载体中的表达、G和N序列或RSV基因和作为佐剂的HSP的表达。HSP可以是人的或其他的。

[0064] 如上文和实施例1中所述,存在四种类别的RSV蛋白可用于本文所公开的组合物。应当注意,RSV可以来自任何来源,诸如人、牛等。RSV蛋白包括G蛋白、F蛋白、M2-1蛋白和N蛋白。此外,G蛋白以两种形式存在,膜结合型(mG)和分泌型(sG)形式。任一形式均可用于本文所公开的组合物和方法。这些蛋白质可以单独用于组合物中,或者可以一起呈递以增加抗原应答。例如,G蛋白可以与N、M2-1或F蛋白偶联。mG蛋白可以与N、M2-1或F蛋白偶联。这些蛋白质中的任一种可以按任何可能的排列进行组合,以用于免疫原性组合物或疫苗中。用于本文所公开的组合物和疫苗的RSV蛋白可以是全长的,或者可以是在施用给受试者时保持其免疫原性的功能性免疫原性片段。本领域技术人员将容易理解如何获得RSV蛋白的免疫原性片段。

[0065] 此外,本文所公开的蛋白质可以是密码子优化的。例如,G和融合前构象稳定的F的密码子优化导致这些蛋白质的更高且更稳定的表达。序列在序列表中列出。“密码子优化”

被定义为通过用在受关注脊椎动物(例如,人)的基因中更频繁或最频繁使用的密码子替换天然序列中的至少一个、多于一个或显著数量的密码子来修饰核酸序列,以增强在该脊椎动物的细胞中的表达。各个物种对特定氨基酸的某些密码子表现出特定偏倚性。

[0066] 本文所公开的组合物还可以包含一种或多种佐剂。如本文所用,“佐剂”被理解为与在无佐剂情况下施用的疫苗或药剂相比,通过增加治疗剂的功效或效力来增加疫苗的功效或效力,或者增加预防、改善或治愈疾病的功效或效力的助剂或促进剂。功效或效力的增加可以包括待施用的疫苗或药剂的量的减少,待施用的剂量的频率和/或数量的减少,或对药剂或疫苗更快速或更强力的反应(即,更高的抗体滴度)。佐剂可以是HSP70(参见图4),但还可以包括明矾、脱毒单磷酸脂质A (MPLA)、脱毒皂苷衍生物QS-21或其他模式识别受体激动剂,包括NLP和TLR激动剂。HSP70的其他变体将具有类似的效果,无论它们来自不同的物种还是突变,只要结合结构域是完整的。

[0067] 本文描述了在载体中包含本发明的组合物的疫苗,其中该疫苗对RSV感染提供保护。如本文所用的术语“免疫原性载体”可以指增强第二多肽或其片段、变型或衍生物的免疫原性的第一多肽或其片段、变型或衍生物。“免疫原性载体”可以融合到或者缀合/偶联到所需的多肽或其片段。参见例如欧洲专利号EP 0385610 B1,其全文以引用方式并入本文,用于教导将多肽融合、缀合或偶联到载体。“免疫原性载体”的一个示例是PLGA。

[0068] 本发明的疫苗组合物还可以作为多价疫苗与来自其他病原体的抗原共同施用。

[0069] 使用和施用方法

[0070] 本文还公开了使用本文所公开的免疫原性组合物和疫苗的方法。例如,公开了在受试者中诱发对RSV的免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用如本文所公开的组合物或疫苗。免疫应答可以例如抵御RSV。

[0071] 还公开了一种减少受试者中RSV的症状或持续时间的方法,该方法包括以下步骤:
(a) 提供根据权利要求1至15中任一项所述的组合物或根据权利要求16所述的疫苗;以及
(b) 向受试者施用所述组合物或疫苗,从而减少RSV的症状或持续时间。

[0072] 还公开了一种在受试者中刺激免疫应答的方法,该方法包括:向所述受试者施用如本文所公开的组合物或疫苗。

[0073] 本文所公开的疫苗可以用多种方式和以多种剂量施用。例如,鼻内途径、口服、肌肉内途径、皮内和皮下注射以及通过眼、阴道和肛门途径施用。

[0074] 在一个示例中,可以给予单剂量的免疫原性组合物或疫苗,其中该组合物包含组合物的约 1×10^5 个或更多个颗粒(也称为颗粒单元(pu)),例如,组合物的约 1×10^6 个或更多个颗粒、约 1×10^7 个或更多个颗粒、约 1×10^8 个或更多个颗粒、约 1×10^9 个或更多个颗粒、或约 3×10^8 个或更多个颗粒。另选地,或此外,单剂量的组合物包含免疫原性组合物的约 3×10^{14} 个颗粒或更少,例如免疫原性组合物的约 1×10^{13} 个颗粒或更少、约 1×10^{12} 个颗粒或更少、约 3×10^{11} 个颗粒或更少、约 1×10^{11} 个颗粒或更少、约 1×10^{10} 个颗粒或更少、或约 1×10^9 个颗粒或更少。因此,单剂量的免疫原性组合物可以包含由任何两个上述值限定的范围内的数量的免疫原性组合物颗粒。例如,单剂量的免疫原性组合物可以包含免疫原性组合物的 1×10^5 - 1×10^{14} 个颗粒、 1×10^7 - 1×10^{12} 个颗粒、 1×10^8 - 1×10^{11} 个颗粒、 3×10^8 - 3×10^9 个颗粒、 1×10^9 - 1×10^{12} 个颗粒、 1×10^9 - 1×10^{11} 个颗粒、 1×10^9 - 1×10^{10} 个颗粒、或 1×10^{10} - 1×10^{12} 个颗粒。换句话说,单剂量的免疫原性组合物可以包含例如约 1×10^6 pu、 2×10^6 pu、 $4 \times$

10^6 pu、 1×10^7 pu、 2×10^7 pu、 4×10^7 pu、 1×10^8 pu、 2×10^8 pu、 3×10^8 pu、 4×10^8 pu、 1×10^9 pu、 2×10^9 pu、 3×10^9 pu、 4×10^9 pu、 1×10^{10} pu、 2×10^{10} pu、 3×10^{10} pu、 4×10^{10} pu、 1×10^{11} pu、 2×10^{11} pu、 3×10^{11} pu、 4×10^{11} pu、 1×10^{12} pu、 2×10^{12} pu、 3×10^{12} pu或 4×10^{12} pu的腺病毒载体。

[0075] 疫苗可以以单剂量或分开的两个剂量给予。例如,当给予两个剂量时,它们可以间隔1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或更多天给予。疫苗可以用本领域技术人员已知的多种方式(诸如经鼻内)施用。

[0076] 实施例

[0077] 实施例1: 10^7 pfu/剂量/动物的表达野生型G蛋白和F蛋白的rVSV在棉鼠中诱导保护性免疫

[0078] 由于 10^5 TCID₅₀/剂量的RSV诱导棉鼠(每组n=4)的保护性免疫,因此,为了rVSV与rVSV-G和rVSV-F重组体的RSV免疫功效的相对比较,评估了 10^5 pfu(空斑形成单位)/剂量作为起始剂量以及用更高/10倍增量剂量(10^6 pfu/动物或 10^7 pfu/动物)进行的免疫。用单独的rVSV-G或rVSV-F重组体或组合(rVSV-G+F)使棉鼠免疫。假设rVSV诱导的保护性作用是剂量依赖性的,并且进一步地,通过组合表达G和F的rVSV两者,增强作用是可能的。在接种疫苗后四周,用野生型RSV菌株A2(剂量: 10^5 TCID₅₀)对免疫动物实施攻击,并且在攻击后四天对动物实施安乐死。从由肺和鼻腔通道的匀浆(在安乐死当天收集)分别代表的下呼吸道和上呼吸道(LRT和URT)评估攻击病毒的清除(通过使用基于细胞培养物细胞病变效应的测定法滴定病毒的量),并且评估在攻击当天收集的血清样品中的病毒中和(VN)抗体水平(通过基于细胞培养的病毒中和测试)。这些研究表明,通过鼻内途径的rVSV-G或F的非侵入性粘膜递送比非经肠(皮下)施用途径更有效。因此,对于所有后续的研究,采用鼻内免疫方法。此外,还显示 10^5 pfu/动物的rVSV-G或rVSV-F能有效清除来自LRT的攻击病毒,而非来自URT的攻击病毒,并且VN抗体水平较低。因此,本研究的目的是通过采用更高剂量和组合疫苗接种策略来扩大保护范围至URT并且提高VN抗体水平。

[0079] 结果表明,更高剂量(每种rVSV在 10^7 pfu/剂量/棉鼠[CR])和组合(rVSV-G+F)的免疫策略能有效诱导保护性免疫,该保护性免疫可以从LRT和URT同时清除攻击RSV(图2a和b)并具有较高水平的VN抗体水平(图2c)。

[0080] 这些结果以及表达G或F的VSV与通过用纯化的G蛋白和融合后F蛋白免疫的免疫结果的比较(表4)表明VSV载体实现更好的免疫应答。

[0081] 实施例2:表达野生型G蛋白和F蛋白的rVSV的初免加强免疫方案诱导棉鼠中的保护性免疫和增强的VN滴度

[0082] 虽然 10^7 pfu剂量的rVSV-G和rVSV-F组合足以保护免疫棉鼠免受攻击病毒的侵害,但病毒中和(VN)抗体滴度仍低于RSV-A2免疫动物(其显示出更高的VN滴度滴度, $\geq 2^8$)。因此,为了增强rVSV免疫组中的VN滴度,假设通过遵循免疫策略的初免加强方案,可以在高剂量(10^7 pfu)以及可能在低剂量(10^5 pfu)免疫下显著增强VN滴度。因此,用单独或组合的高剂量或低剂量rVSV使棉鼠免疫,并且在初免后三周施用加强剂量,并且在加强免疫后三周攻击免疫棉鼠。

[0083] 结果表明,在低剂量免疫下,单独或组合的rVSV均不诱导URT中的保护性免疫,并且在加强免疫时VN滴度也没有显著改善。然而,在更高剂量免疫组中,在所有三个组中,VN抗体在加强免疫后增强(图3c),同时在rVSV-G和rVSV-G+F免疫组中产生URT的完全保护(图

3a和3b)。初免加强方案在加强免疫后将VN滴度有效提高至多40%。因此,从该研究可以明显得知,初免加强免疫动物中的免疫增强的保护性免疫(并且可能指示长期保护[即记忆免疫应答])。

[0084] 还可以通过使用作为佐剂的表达VSV的HSP70来改善免疫(图4)。

[0085] 实施例3:表达rVSV的佐剂与表达野生型G蛋白和F蛋白的rVSV的初免加强免疫方案结合在棉鼠中诱导增强的保护性免疫。

[0086] 虽然用rVSV-G+F进行的初免加强免疫增强了VN滴度(滴度: $\sim 2^6$),然而,RSV-A2免疫动物中的VN滴度显著更高(滴度: $>2^8$)。因此,为了进一步增强rVSV-G+F免疫动物的保护性免疫并且探索延长长期保护的可能性,将疫苗rVSV候选物与表达rVSV的Hsp70(rVSV-Hsp-70)组合。已证实rVSV-Hsp70增强共表达rVSV的疫苗抗原的佐剂性(Ma等人,2014),从而导致增强的粘膜免疫。此外,rVSV-Hsp70的安全剂量(即 $\leq 10^7$ pfu/剂量/CR)已在棉鼠中显示。因此,在本研究中,为了鉴定与rVSV-G+F一起的rVSV-Hsp70的适当剂量,用与三种剂量(10^5 、 10^6 或 10^7 pfu/剂量/CR)的rVSV-Hsp70中的一种组合的rVSV-G+F的高剂量或低剂量组合使棉鼠免疫(按照初免加强方案)。

[0087] 结果表明, 10^5 pfu剂量的rVSV-Hsp70是与高剂量的rVSV-G+F一起的适当剂量,因为其导致LRT和URT两者的完全保护(图4a和4b)以及增强33%的VN滴度(图4c)。

[0088] 上述研究清楚地表明, 10^7 pfu剂量的rVSV-G和rVSV-F组合中的每一个的初免加强免疫在棉鼠模型中诱导增强的保护性免疫。此外,可以通过包含表达rVSV-Hsp70的佐剂来进一步增强组合的功效(以及可能长期保护)。

[0089] 实施例4:表达密码子优化的或膜结合型密码子优化的RSV G蛋白的rVSV(rVSV-cG或rVSV-mG)比野生型G(rVSV-G)在诱导URT中的保护性免疫以及增强VN滴度方面更有效

[0090] 为了鉴定有效的候选G蛋白,如表1(序列编号2-9)中所解释对G蛋白进行若干修饰以增强其免疫原性,并在VSV载体中表达所指示的G变体并测试在棉鼠中的功效。遵循先前确立的用于rVSV-G+F免疫研究的策略(即,高剂量[10^7 pfu/剂量/CR]和初免加强免疫),用七种回收的rVSV G变体中的每一种对棉鼠进行免疫。

[0091] 结果清楚地表明,在所有测试的G变体中,两种重组体(rVSV-cG和rVSV-mG)成功诱导URT中的保护性免疫(图5a和5b)以及与rVSV-G相比增强的VN滴度(图5c)。这些结果表明,通过以较高水平内源性地表达密码子优化的G蛋白(其产生较高水平的膜结合型以及分泌形式),或者仅表达为膜结合形式(通过排除分泌型G的“诱饵”效应),有可能单独通过RSV G蛋白诱导保护性免疫。此外,测试用 10^5 、 10^6 或 10^7 剂量的rVSV-cG或rVSV-mG进行的单剂量免疫在诱发保护性免疫方面的有效性。结果表明,更高剂量(10^7 pfu)的任一重组体在完全保护URT(rVSV-cG)或降低攻击病毒滴度(rVSV-mG)方面是有效的(图6b)。然而,所有组中的VN滴度低且相当(图6c)。这些结果表明,即使修饰的G重组体(cG和mG)单独能有效保护LRT和URT两者,然而,为了诱导增强的VN抗体,初免加强免疫方案是必不可少的。

[0092]

	鼻	肺	中和抗体
原始动物	3.8 ± 0.2	3.4 ± 0.3	2^0
用G蛋白免疫	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4	2^0
用post-F蛋白免疫	0	0	$2^{4.5}$

[0093] 表4:G和F蛋白免疫。G蛋白和融合后F蛋白在293F细胞中进行真核表达。用含5 μ g纯

化的蛋白的200u1明矾对棉鼠进行皮下给药免疫。四周后,抽取血液以确定中和抗体滴度,并且用 10^5 TCID₅₀RSV攻击动物。四天后,从肺和鼻组织确定病毒滴度。目前在临床试验中测试融合后F。

[0094] 序列

[0095] 在VSV表达系统中表达的RSV基因的序列

[0096] SEQ ID NO:1:RSV-G (大小:897个核苷酸)

[0097] ATGTCCAAAAACAAGGACCAACGCACCGCTAAGACATTAGAAAGGACCTGGGACACTCTCAATCATTTA
TTATTCATATCATCGTGCTTATATAAGTTAAATCTTAAATCTGTAGCACAAATCACATTATCCATTCTGGCAATGAT
AATCTCAACTTCACTTATAATTGCAGCCATCATATTCATAGCCTCGGCAAACCACAAAGTCACACCAACAACCTGCAA
TCATACAAGATGCAACAAGCCAGATCAAGAACACAACCCCAACATACCTCACCCAGAATCCTCAGCTTGAATCAGT
CCCTCTAATCCGTCTGAAATTACATCACAATCACCACCATACTAGCTTCAACAACACCAGGAGTCAAGTCAACCCT
GCAATCCACAACAGTCAAGACCAAAAAACACAACAACCTCAAACACAACCCAGCAAGCCCACCACAAAACAACGCC
AAAACAACCCACCAAGCAAACCCAATAATGATTTTCACTTTGAAGTGTCAACTTTGTACCCTGCAGCATATGCAGC
AACAATCCAACCTGCTGGGCTATCTGCAAAAAGAATACCAAACAAAAACCAGGAAAGAAAACCACTACCAAGCCCAC
AAAAAACCAACCCCTCAAGACAACCAAAAAAGATCCCAAACCTCAAACCACTAAATCAAAGGAAGTACCCACCACCA
AGCCCACAGAAGAGCCAACCATCAACACCACCAAAACAAACATCATAACTACTACTCACCTCCAACACCACAGGA
AATCCAGAACTCACAAGTCAAATGGAAACCTTCCACTCAACTTCTCCGAAGGCAATCCAAGCCCTTCTCAAGTCTC
TACAACATCCGAGTACCCATCACAACCTTCATCTCCACCCAACACACCACGCCAGTAG

[0098] SEQ ID NO:2:RSV-cG[密码子优化的G] (大小:897个核苷酸)

[0099] ATGAGCAAGAACAAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCTGGAGCGGACCTGGGACACCCTGAACCACCTG
CTGTTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAGAGCGTGGCCAGATCACCTGAGCATCCTGGCCATGAT
CATCAGCACCAGCCTGATCATCGCCGCCATCATCTTCATCGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCCA
TCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCACCTACCTGACCCAGAACCCCCAGCTGGGCATCAGC
CCCAGCAACCCAGCGAGATCACCAGCCAGATCACCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCGGCGTGAAGAGCACCCCT
GCAGAGCACCACCGTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCCAGACCCAGCCAGCAAGCCCACCACCAAGCAGCGGC
AGAACAAGCCTCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGC
AACAACCCACCTGCTGGGCCATCTGCAAGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCAC
CAAGAAGCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCAAGACCACCAAGAGCAAGGAGGTGCCACCACCA
AGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAACATCATCACCACCCTGCTGACCAGCAACACCACCGGC
AACCCCGAGCTGACCAGCCAGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCCCAAGCCAGGTGAG
CACCACCAGCGAGTACCCAGCCAGCCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCAGTAG

[0100] SEQ ID NO:3:RSV-cmG[密码子优化的膜结合型G] (大小:897个核苷酸)

[0101] ATGAGCAAGAACAAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCTGGAGCGGACCTGGGACACCCTGAACCACCTG
CTGTTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAGAGCGTGGCCAGATCACCTGAGCATCCTGGCCATTAT
CATCAGCACCAGCCTGATCATCGCCGCCATCATCTTCATCGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCCA
TCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCACCTACCTGACCCAGAACCCCCAGCTGGGCATCAGC
CCCAGCAACCCAGCGAGATCACCAGCCAGATCACCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCGGCGTGAAGAGCACCCCT
GCAGAGCACCACCGTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCCAGACCCAGCCAGCAAGCCCACCACCAAGCAGCGGC
AGAACAAGCCTCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGC

AACAACCCACCTGCTGGGCCATCTGCAAGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCAC
CAAGAAGCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCCAGACCACCAAGAGCAAGGAGGTGCCACCACCA
AGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAACATCATCACCACCCTGCTGACCAGCAACACCACCGGC
AACCCCGAGCTGACCAGCCAGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCCCCAGCCAGGTGAG
CACCACCAGCGAGTACCCAGCCAGCCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCAGTAG

[0102] SEQ ID NO:4:RSV-G (C186S) (大小:897个核苷酸)

[0103] ATGAGCAAGAACAAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCCTGGAGCGGACCTGGGACACCCTGAACCACCTG
CTGTTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAGAGCGTGGCCAGATCACCCTGAGCATCCTGGCCATGAT
CATCAGCACCAGCCTGATCATCGCCGCATCATCTTCATCGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCCA
TCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCACCTACCTGACCCAGAACCCCGAGCTGGGCATCAGC
CCCAGCAACCCAGCGAGATCACCAGCCAGATCACCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCGGCGTGAAGAGCACCCCT
GCAGAGCACCACCGTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCCAGACCCAGCCAGCAAGCCCACCACCAAGCAGCGGC
AGAACAAGCCTCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGC
AACAACCCACCTGCTGGGCCATCTCCAAGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCAC
CAAGAAGCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCCAGACCACCAAGAGCAAGGAGGTGCCACCACCA
AGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAACATCATCACCACCCTGCTGACCAGCAACACCACCGGC
AACCCCGAGCTGACCAGCCAGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCCCCAGCCAGGTGAG
CACCACCAGCGAGTACCCAGCCAGCCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCAGTAG

[0104] SEQ ID NO:5:RSV-Sec G (756个核苷酸)

[0105] ATGATCATCAGCACCAGCCTGATCATCGCCGCATCATCTTCATCGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACC
CCCACCACCGCCATCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCACCTACCTGACCCAGAACCCCA
GCTGGGCATCAGCCCCAGCAACCCAGCGAGATCACCAGCCAGATCACCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCGGCG
TGAAGAGCACCCCTGCAGAGCACCACCGTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCCAGACCCAGCCAGCAAGCCCACC
ACCAAGCAGCGGCAGAACAAGCCTCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTG
CAGCATCTGCAGCAACAACCCACCTGCTGGGCCATCTGCAAGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGCAAGAAGACCA
CCACCAAGCCCACCAAGAAGCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCCAGACCACCAAGAGCAAGGAG
GTGCCACCACCAAGCCCACCGAGGAGCCACCATCAACACCACCAAGACCAACATCATCACCACCCTGCTGACCAG
CAACACCACCGCAACCCCGAGCTGACCAGCCAGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCC
CCAGCCAGGTGAGCACCACCAGCGAGTACCCAGCCAGCCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCAGTAG

[0106] SEQ ID NO:6:RSV-G Δ Ng (897个核苷酸)

[0107] ATGTCTAAAAACAAGGATCAGCGAACCGCCAAAACCCTGGAGCGTACATGGGATACACTCAACCACCT
TCTGTTTCATATCTAGCTGCCTTTACAACTTAATCTCAAAAGCGTCGCCAGATTACCCTCTCAATACTGGCTATG
ATAATCTCCACCTCTTTGATAATAGCCGCTATCATTTTCATAGCTTCTGCAAACCACAAAGTAACTCCAACCACAG
CTATAATACAAGATGCCACCTCTCAGATTAATAATACCACACCCACATATCTTACTCAGAATCCTCAATTGGGAAT
CAGCCCATCTAAgCCATCCGAGATTACTTCACAGATCACCACAATACTCGCATCCACAACACCAGGGGTCAAATCC
ACCCTGCAATCAACTACCGTAAAACCTAAAAgACCACTACAACACAGACTCAACCAGCAAGCCTACAACAAAGC
AACGCCAGAATAAGCCACCTTCTAAGCCAAACAATGATTTCCATTTTGAGGTCTTTAATTTTCGTGCCCTTGTCTAT
ATGTTCCAACAAgCCAACCTGCTGGGCCATTTGCAAACGCATCCCAAATAAGAAAACCCGTAAGAAAACCACAACC
AAGCCAACCTAAAAAGCCAACCTTGAAGACTACCAAAAAGGACCCTAAGCCCCAGACAACCTAAATCAAAAGAAGTCC

CAACTACTAAGCCAACCTGAGGAACCAACAATAAAgACTACAAAAACCAACATCATCACAACCCTTCTTACTAGCAA
gACTACTGGTAACCCCGAGCTGACAAGCCAGATGGAGACATTCCACAGTACAAGCAGCGAAGGAAACCCAAGCCCT
AGTCAAGTGTCCACTACCTCAGAATACCCAGCCAGCCTTCCTCACCTCCTAACACACCCCGGCAATAG

[0108] SEQ ID NO:7:RSV-mG Δ Ng (897个核苷酸)

[0109] cagcaatctcgagATGTCTAAAAACAAGGATCAGCGAACCCGCAAAAACCCCTGGAGCGTACATGGGATA
CACTCAACCACCTTCTGTTCATATCTAGCTGCCTTTACAACTTAATCTCAAAAAGCGTCGCCAGATTACCCTCTC
AATACTGGCTATTATAATCTCCACCTCTTTGATAATAGCCGCTATCATTTTCATAGCTTCTGCAAACCACAAAGTA
ACTCCAACCACAGCTATAATACAAGATGCCACCTCTCAGATTAATAATACCACACCCACATATCTTACTCAGAATC
CTCAATTGGGAATCAGCCCATCTAAgCCATCCGAGATTACTTCACAGATCACCACAATACTCGCATCCACAACACC
AGGGGTCAAATCCACCCTGCAATCAACTACCGTGAAAATAAAAAgACCACTACAACACAGACTCAACCCAGCAAG
CCTACAACAAAGCAACGCCAGAATAAGCCACCTTCTAAGCCAAACAATGATTTCCATTTTGAGGTCTTTAATTTG
TGCCTTGCTCTATATGTTCCAACAAgCCAATTGCTGGGCCATTTGCAAACGCATCCCAAATAAGAAACCCGGTAA
GAAAACCACAACCAAGCCAACATAAAAAGCCAACCTTTGAAGACTACCAAAAAAGGACCCTAAGCCCCAGACAATAAA
TCAAAAAGAAGTCCCAACTACTAAGCCAACCTGAGGAACCAACAATAAAgACTACAAAAACCAACATCATCACAACCC
TTCTTACTAGCAAgACTACTGGTAACCCCGAGCTGACAAGCCAGATGGAGACATTCCACAGTACAAGCAGCGAAGG
AAACCCAAGCCCTAGTCAAGTGTCCACTACCTCAGAATACCCAGCCAGCCTTCCTCACCTCCTAACACACCCCGG
CAATAGccccgggttcat

[0110] SEQ ID NO:8:RSV-G (aa163-190) (84个核苷酸)

[0111] TTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCACCTGCTGGGCCATC
TGCAAGCGGATTCCC

[0112] SEQ ID NO:9:RSV-G (aa130-230) (303个核苷酸)

[0113] ACCGTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCAGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAAGCAGCGGCAG
AACAAGCCTCCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAA
CAACCCACCTGCTGGGCCATCTGCAAGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCACCA
AGAAGCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCGAGACCACCAAGAGCAAGGAGGTGCCACCACCAAG
CCC

[0114] SEQ ID NO:10:RSV-F (大小:1725个核苷酸)

[0115] ATGGAGTTGCTAATCCTCAAAGCAAATGCAATTACCACAATCCTCACTGCAGTCACATTTTGTGTTTGTCT
TCTGGTCAAAACATCACTGAAGAATTTTATCAATCAACATGCAGTGCAGTTAGCAAAGGCTATCTTAGTGCTCTGAG
AACTGGTTGGTATAACCAGTGTATAACTATAGAATTAAGTAATATCAAGAAAAATAAGTGAATGGAACAGATGCTA
AGGTAATAATTGATAAAACAAGAATTAGATAAATATAAAAAATGCTGTAACAGAATTGCAGTTGCTCATGCAAAGCACA
CAAGCAACAAACAATCGAGCCAGAAGAGAATAACCAAGTTTATGAATTATACACTCAACAATGCCAAAAAAACCAA
TGTAACATTAAGCAAGAAAAGGAAAAGAAGATTTCTTGGTTTTTTGTTAGGTGTTGGATCTGCAATCGCCAGTGGCG
TTGCTGTATCTAAGGTCCTGCACCTAGAAGGGGAAGTGAACAAGATCAAAAGTGTCTACTATCCACAAAACAAGGCT
GTAGTCAGCTTATCAAATGGAGTTAGTGTTTAACCAGCAAAGTGTAGACCTCAAAAATATATAGATAAACAATT
GTTACCTATTGTGAACAAGCAAAGCTGCAGCATATCAAATATAGAACTGTGATAGAGTTCCAACAAAAGAACAACA
GACTACTAGAGATTACCAGGGAATTTAGTGTAAATGCAGGCGTAACTACACCTGTAAGCACTTACATGTAACTAAT
AGTGAATTATTGTCATTAATCAATGATATGCCTATAACAAATGATCAGAAAAAGTTAATGTCCAACAATGTTCAAAT
AGTTAGACAGCAAAGTTACTCTATCATGTCCATAATAAAAGAGGAAGTCTTAGCATATGTAGTACAATTACCACTAT

ATGGTGTATAGATACACCCTGTTGGAACTACACACATCCCCTCTATGTACAACCAACACAAAAGAAGGGTCCAAC
ATCTGTTTAAACAAGAACTGACAGAGGATGGTACTGTGACAATGCAGGATCAGTATCTTTCTTCCCACAAGCTGAAAC
ATGTAAAGTTCAATCAAATCGAGTATTTTGTGACACAATGAACAGTTTAAACATTACCAAGTGAAGTAAATCTCTGCA
ATGTTGACATATTCAACCCCAATATGATTGTAAAATTATGACTTCAAAAACAGATGTAAGCAGCTCCGTTATCACA
TCTCTAGGAGCCATTGTGTCATGCTATGGCAAACTAAATGTACAGCATCCAATAAAAATCGTGGAAATCATAAAGAC
ATTTTCTAACGGGTGCGATTATGTATCAAATAAAGGGGTGGACACTGTGTCTGTAGGTAACACATTATATTATGTAA
ATAAGCAAGAAGGTAAAAGTCTCTATGTAAAAGGTGAACCAATAATAAATTTCTATGACCCATTAGTATTTCCCCTCT
GATGAATTTGATGCATCAATATCTCAAGTCAACGAGAAGATTAACCAGAGCCTAGCATTATTCGTAAATCCGATGA
ATTATTACATAATGTAAATGCTGGTAAATCCACCACAAAATATCATGATAACTACTATAATTATAGTGATTATAGTAA
TATTGTTATCATTAAATTGCTGTTGGACTGCTCTTATACTGTAAGGCCAGAAGCACACCAGTCACACTAAGCAAAGAT
CAACTGAGTGGTATAAATAATATTGCATTTAGTAACTAA

[0116] SEQ ID NO:11:RSV Pre-F-Foldon (1941个核苷酸)

[0117] ATGGAGCTGCTCATCCTGAAGGCCAACGCCATCACCACCATCCTCACCGCCGTGACCTTCTGCTTCGCC
AGCGGCCAGAATATCACAGAGGAATTTTATCAGTCTACTTGTAGTGCCGTCAGTAAAGGATATCTGAGCGCTCTCAG
AACAGGATGGTACACTAGTGTATTACAATAGAATTGTCAAATATCAAGAAAAATAAGTGAACGGTACTGACGCTA
AGGTTAAGCTCATCAAACAGGAAGTTGATAAATATAAGAACGCAGTTACAGAAGTTCAGCTTCTTATGCAGTCCACA
CAAGCCACCAATAATAAAGCTAAAAAAGAAGTCCACGGTTCATGAACTACACACTGAACAATGCAAAAAAACCA
CGTAACCCTTAGCAAGAAAAAGAAAAAAGTTCCCTGGCTTCCTCCTCGGAGTAGGCAGCGCTATTGCAAGTGGGG
TAGCCGTGTGTAAGGTTTTGCATCTCGAAGGAGAAGTGAATAAAATAAAGAGCGCCTTGCTGTCCACTAATAAGGCC
GTAGTCAGCCTTAGCAATGGCGTATCCGTTCTGACCTTTAAAGTACTGGATTTGAAGAAGTACATCGATAAACAGCT
TCTCCCATTGTAATAAGCAATCATGTTCTATCAGTAAACATAGAAACCGTCATCGAATTCACAAAAAACAATC
GGCTTTTGGAAATAACTCGTGAATTTTCTGTAAACGCAGGCGTGACAAGTCCCGTATCAACCTACATGTTGACCAAT
AGCGAACTGCTGTCACTCATTAAACGACATGCCAATCACTAACGACCAGAAAAAAGTATGAGCAATAATGTACAGAT
TGTAAGACAGCAAAGTTACAGCATAATGTGCATTATTAAGGAAGAAGTTTTGGCATAACGTTGTCCAAGTCCCTTT
ATGGGGTCATTGATACCCCTGCTGGAAGCTGCATACTAGCCATTGTGTACTACCAACACCAAAGAGGGTAGTAAC
ATATGCCTCACCAGAACTGACCGAGGCTGGTACTGTGATAATGCTGGAAGTGTGAGTTTCTTTCCCTCAAGCAGAGAC
CTGCAAAGTTCAGTCCAACCGGTGTTCTGTGATACAATGAACTCCCTGACACTCCCTAGCGAAGTCAACCTTTGTA
ACGTCGATATATTTAATCCTAAATACGATTGTAAGATCATGACTTCAAAAAGTACGTATCCTCTTCCGTTATTACT
TCTTTGGGTGCCATAGTTAGTTGCTACGGCAAAAACAAAATGCACCGCATCTAATAAAAACAGAGGAATTATTAAGAC
ATTTTCAAATGGTTGCGACTACGTTAGTAATAAAGGTGTAGATACAGTAAGTGTGGTAACACCCTCTATTACGTGA
ACAAACAGGAAGGGAAAAGCCTGTACGTGAAAGGGGAGCCATAATCAACTTCTACGACCCCTTGATTTCCCTAGT
GATGAATTTGACGCTCCATCAGTCAAGTGAACGAAAAGATCAACCAAAGCCTTGCTTTCATCCGCAAATCCGATGA
GTTGCTCCACAATATTAAGGCTCGGGATATATACCGGAGGCCCGGAGATGGTCAAGCTTATGTGCGCAAAGACG
GTGAGTGGGTCTTGTTATCTACATTTTTGGGTAACTAATAAGTGGAGGTAGCACGACGACAATTACTAATAATAAC
TCGGAACTAACTCAAGCTCCACTACCTACACTGTCAAATCTGGTGATACATTGTGGGGCATAAGTCAAAGATATGG
TATTTAGTAGCCCAATTCATCGGCAATAATTTAAAGAGCACAATAATTTACATAGGCCAGAAGCTCGTCTCTGA
CAGGTTCCGCTCGTCAACCAATAGCGGAGGCAGCAACAACAGTGCTTCAACGACACCCACCACCTCGGTTACTCCT
GCTAAGCCAACAAGTCAAACAAGT

[0118] SEQ ID NO:12:hCdn.RSV-Pre-F (1725个核苷酸)

[0119] ATGGAACCTTCTTATATTGAAGGCAAACGCAATCACCACCATTTTGACTGCGGTTACATTCTGTTTCGCC TCAGGTCAAAATATTACAGAAGAATTCTACCAGAGCACATGCTCAGCGGTATCAAAGGGTTACTTGTGAGCCCTTAG GACCGGATGGTATACCTCTGTAATAACAATAGAACTTTCAAACATTAATAAATAAAGTGCAACGGGACCGATGCAA AAGTTAAACTGATCAAGCAAGAAGTGGACAAGTATAAAAAACGCAGTCACTGAACTTCAACTTCTTATGCAGTCCACG CAAGCCACTAATAATAAGGCTAAGAAAAGAACTGCCAAGGTTTATGAACTATACCCTGAACAACGCGAAGAAGACTAA TGTACGTTGTCAAAAAAGAAAAAGAAAAATTCCTGGGGTTCCTGCTCGGAGTAGGCAGTGCAATCGCGTCTGGAG TAGCCGTATGTAAAGTATTGCACCTGAAGGAGAAGTAAACAAAATAAAGAGCGCTCTGCTCTTACGAACAAAGCT GTTGTAAGTCTGAGCAATGGCGTCTCAGTCTGACATTTAAAGTCTTGATTTGAAAAATTATATTGACAAACAACCT CCTCCCTATCTCAACAAACAGTCTTGCTCTATTTCAAATATTGAGACAGTTATCGAATTTTCAGCAAAAAACAATA GGCTCCTTGAAATCACACGAGAATTTTCTGTAACGCTGGAGTCACAACACCAGTATCTACGTATATGCTCACCAAT TCCGAACCTTTTCATTGATAAATGATATGCCATAACAAACGACCAGAAAAAATTGATGTCCAATAATGTCCAAT CGTTCCGAACAGAGCTATTCTATCATGTGTATAATAAAGAGGAAGTTCGCTTACGTTGTCCAACGCGCTGT ACGGGGTGATTGACACACCTTGCTGGAAACTTCATACTAGCCCTCTGTGCAGACTAACACCAAGGAAGGATCAAAAT ATCTGCCTCACGCGAACTGACAGGGGTTGGTACTGTGATAACGCTGGTTCGCTGTCATTTTTTCTCAAGCTGAGAC GTGTAAAGTACAGTCCAATCGAGTTTTCTGCGATACTATGAACTCACTCACCTTGCCGTCAGAGGTGAACCTCTGTA ACGTAGATATATTTAACCCGAAATACGACTGTAAGATTATGACTTCAAAGACCGATGTGTCAAGCTCCGTCATTACC TCCTTGGGAGCAATTGTTTCTTGCTATGGTAAGACGAAGTGCAGTGCAGCAACAAGAATCGCGGTATCATCAAGAC GTTCTCCAACGGATGCGATTATGTAAGTAACAAGGGAGTTGACACGGTGTAGTGTAGGAACACGTTGTACTATGTAA ACAAGCAGGAGGGGAAGTCCTTGATGTCAAGGGCGAACCTATTATCAACTTCTACGACCCATTGGTGTTCCTAGT GACGAGTTTGATGCTAGTATTTCCAGGTCAACGAGAAGATAAACCAAAGTTGGCTTTCATTAGGAAGAGCGATGA GCTTCTCCACAATGTGAACGCCGGGAAGAGTACGACTAATATTATGATCACAACCATCATAATCGTCATTATCGTTA TTTTGCTCTCACTGATTGCAGTCGGACTTCTGCTGTAAGCTCGCAGTACCCAGTCAGCTTTCCAAGGAC CAACTTTCAGGCATTAATAACATCGCATTTTCTAATTAA

[0120] SEQ ID NO:13:hCdn.RSV-Post-F (1509个核苷酸)

[0121] ATGGAACCTTTGATACTGAAGGCGAACGCCATAACGACGATCCTGACAGCTGTAACCTTTTGCTTCGCG AGCGGTCAAAACATAACCGAGGAATTTTATCAGTCAACGTGCTCTGCTGTTAGCAAAGGATATCTCAGCGCACTCAG GACGGGCTGGTACACGTCAGTCATAACGATTGAGCTGTCTAATATCAAGAAGAACAATGCAACGGAACGGACGCCA AAGTCAAGCTCATAAAACAAGAATTGGACAAGTACAAGAATGCTGTGACGGAGCTTCAGCTCTTGATGCAGTCCACC CAAGCGACGAATAATAGAGCGAGGAGAGACTCCCAAGATTTATGAACTATACTGAACAATGCAAAGAAGACTAA TGTGACCCTTAGCAAGAAAAGAAAAAGAGCGATTGCAAGTGGAGTGGCTGTGTCAAAGGTCCTGCACCTTGAAG GTGAGGTGAACAAGATTAATCCGCGCTGCTTTCTACGAACAAAGCTGTCGTTAGTTTGTCCAATGGCGTTTCAGTG CTCACTTCCAAGGTATTGGATTTGAAGAATTATATTGACAAACAGCTCCTTCCGATTGTTAATAAACAGAGTTGCTC AATTTCTAACATCGAAACTGTCATAGAGTTTCAGCAGAAGAACAATCGGCTCTTGGAATAACAAGGGAGTTTTAG TCAACGCCGGGTAACAACACCCGTGCCACATACATGCTGACAACTCCGAGTTGCTCTCTTATCAACGACATG CCAATTACAAACGACCAGAAGAAATTGATGTCCAACAACGTCCAAATCGTACGACAGCAGTCTTATTCCATTATGAG TATTATTAAGGAAGAGGTATTGGCTTATGTAGTACAACCTCCCCTGTACGGGGTAATAGACACCCCTGTTGAAAC TGCATACGAGTCCCCTGTGTACAACCAATACGAAGGAGGGCTCCAATATATGTTTGACAAGAAGTACCGCGGCTGG TACTGTGATAATGCTGGTAGTGTAGCTTCTTTCCACAAGCGGAGACTTGCAAGGTACAATCTAATCGGGTTTTCTG CGATACGATGAACTCTCTGACTCTGCCGAGTGAGGTCAACCTGTGCAACGTGGACATATTCAATCCGAAGTACGATT

GTAAAATTATGACATCCAAGACAGATGTAAGCAGCTCTGTTATTACGTCCTGGGCGCTATTGTGTCATGCTACGGT
AAGACTAAATGTACCGCATCCAATAAAAAACAGGGGGATTATTA AACCTTCAGCAACGGATGCGATTATGTCAGCAA
TAAGGGCGTGGATACCGTATCCGTTGGCAATACTCTCTATTACGTAAATAAACAGGAAGGCAAATCTCTCTATGTTA
AAGGCGAACCTATAATCAATTTTTACGATCCGCTTGTATTCCCTCCGATGAATTCGATGCCTCTATCTCTCAAGTT
AACGAAAAAATCAATCAATCTCTGGCATTATTAGGAAGTCAGATGAACTCCTA

[0122] SEQ ID NO:14:hCdn.RSV-HEK-Pre-F (1725个核苷酸)

[0123] ATGGAATTGCTCATTTTTGAAAGCTAATGCTATAACAACAATACTCACGGCTGTAACCTTTTTGCTTTGCC
TCTGGTCAAAACATAACGGAAGAGTTTTATCAGTCAACGTGTTTCAGCCGTATCAAAGGGTATCTTAGCGCACTGCG
CACTGGATGGTACACGTCTGTGATTACCATTGAACTCAGTAATATCAAGGAAAATAAATGCAACGGCACTGATGCAA
AAGTCAAGCTCATAAAACAGGAGCTTGACAAGTACAAAAATGCGGTTACAGA ACTCCAGCTCCTTATGCAATCTACC
CCAGCAACCAACAACAAAGCCAAGAAGGAGCTGCCAGGTTTATGAACTATACACTTAACAACGCGAAGAAAACCAA
TGTCCTCTCAGTAAAAAGAAAAAAGAAGTTCTTGGGGTTCCTTCTCGGTGTTGGAAGCGCCATTGCAAGCGGTG
TAGCAGTTTTGCAAAGTTCTCCACCTTGAGGGGAGGTGAACAAAATTAATCTGCCCTCCTCTCAACTAACAAAGCC
GTCGTCAGCTTGAGTAACGGCGTAAGCGTACTCACTTCAAAGTTCTCGATCTGAAGAACTATATTGATAAACAGCT
GCTCCAATACTGAACAAGCAGTCATGCAGCATCAGCAACATTGAAACCGTGATAGAGTTCCAGCAGAAAAATAATA
GGCTTTTGGAGATAACTCGGGAGTTTTAGTCAACGCGGTGTAACAACGCCAGTTCCACGTATATGCTGACAAAC
AGTGAGCTCCTGAGCCTGATAAATGATATGCCAATCACAACGATCAGAAAAA ACTCATGTCCAATAACGTTTCAGAT
AGTACGGCAACAGAGTTACAGCATAATGTGCATAATTAAGAGGAGTCTGGCTTATGTTGTCCAGCTTCCACTGT
ACGGGGTTATAGATAACCCCATGTTGGAAGCTCCATACATCTCCCCTGTGTACTACTAACCAAGGAGGGAAGCAAT
ATATGTTTGACTCGCACTGACAGGGTTGGTACTGTGATAATGCCGGTCCGTGAGCTTTTTTCCGCAGGCTGAAAC
TTGCAAGGTGCAATCTAACCGAGTGTCTGTGACACTATGAATTCTCTGACTCTCCCGTCAGAAGTAACTTGTGTA
ATGTGACATATTTAACCTAAATACGATTGTAAGATCATGACAAGCAAAACAGACGTCTCAAGTTCTGTGATAACA
AGCTTGGGCGCGATTGTGTCCTGTTATGGTAAAACCAAATGCACGGCGTCCAACAAAAATAGGGGCATTATTA AAC
TTTTTCCAACGGCTGTGATTACGTCTCCAATAAAGGAGTGGATACGGTCTCAGTTGGGAATACTCTGTACTATGTTA
ACAAACAAGAGGGCAAGTCTCTTTATGTGAAAGGGGAACCGATTATAAACTTTTACGACCCGCTTGTGTTCCCGTCC
GATGAGTTTCGATGCGAGTATTTCCCAAGTCAACGAGAAGATAAACAGTCCCTCGCGTTTATCCGCAAAAGTGACGA
GCTCCTTCATAACGTTAATGCTGGTAAAGTCCACTACGAACATCATGATCACAACAATTATCATAGTCATTATTGTTA
TACTGCTTAGCCTGATCGCTGTAGGGTTGCTCTGTACTGTAAAGCGAGGTCTACCCAGTTACCCTTAGTAAAGAC
CAATTGAGTGGGATCAACAACATTGCGTTTTCCAATTGA

[0124] SEQ ID NO:15:RSV-N Δ 3 (714个核苷酸)

[0125] CAACTTCTGTCATCCAGCAAATACACCATCCAACGGAGCACAGGAGATAGTATTGATACTCCTAATTAT
GATGTGCAGAAACACATCAATAAGTTATGTGGCATGTTATTAATCACAGAAGATGCTAATCATAAATTCCTGGGTT
AATAGGTATGTTATATGCGATGTCTAGGTTAGGAAGAGAAGACACCATAAAAAACTCAGAGATGCGGGATATCATG
TAAAAGCAAATGGAGTAGATGTAACAACACATCGTCAAGACATTAATGAAAAGAAATGAAATTTGAAGTGTTAACA
TTGGCAAGCTTAACA ACTGAAATTCAAATCAACATTGAGATAGAATCTAGAAAATCCTACAAAAAATGCTAAAAGA
AATGGGAGAGGTAGCTCCAGAATACAGGCATGACTCTCCTGATTGTGGGATGATAATATTATGTATAGCAGCATTAG
TAATAACTAAATTAGCAGCAGGGACAGATCTGGTCTTACAGCCGTGATTAGGAGAGCTAATAATGTCCTAAAAAAT
GAAATGAAACGTTACAAAGGCTTACTACCCAAGGACATAGCCAACAGCTTCTATGAAGTGTGAAAAACATCCCA
CTTTATAGATGTTTTTGTTCATTTTGGTATAGCACAATCTTCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGAAGGGATTTTTG

CAGGATTGTTTATGAATGCCTATGGTGCA

[0126] SEQ ID NO:16:RSV-N Δ 3-1 (762个核苷酸)

[0127] CAACTTCTGTCATCCAGCAAATACACCATCCAACGGAGCACAGGAGATAGTATTGATACTCCTAATTAT
GATGTGCAGAAACACATCAATAAGTTATGTGGCATGTTATTAATCACAGAAGATGCTAATCATAAATTCACTGGGTT
AATAGGTATGTTATATGCGATGTCTAGGTTAGGAAGAGAAGACACCATAAAAAATACTCAGAGATGCGGGATATCATG
TAAAAGCAAATGGAGTAGATGTAACAACACATCGTCAAGACATTAATGGAAAAGAAATGAAATTTGAAGTGTTAACA
TTGGCAAGCTTAACAACGAAATTCAAATCAACATTGAGATAGAATCTAGAAAATCCTACAAAAAATGCTAAAAGA
AATGGGAGAGGTAGCTCCAGAATACAGGCATGACTCTCCTGATTGTGGGATGATAATATTATGTATAGCAGCATTAG
TAATAACTAAATTAGCAGCAGGGACAGATCTGGTCTTACAGCCGTGATTAGGAGAGCTAATAATGTCCTAAAAAAT
GAAATGAAACGTTACAAAGGCTTACTACCCAAGGACATAGCCAACAGCTTCTATGAAGTGTTTAAAAACATCCCCA
CTTTATAGATGTTTTTGTTCATTTTGGTATAGCACAATCTTCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGAAGGGATTTTTG
CAGGATTGTTTATGAATGCCTATGGTGCAGGGCAAGTGATGTTACGGTGGGGAGTCTTAGCAAAAATCAGTTAAAAAT

[0128] SEQ ID NO:17:RSV-CTL-2 (213个核苷酸)

[0129] GCAGGATTCTACCATATATTGAACAACCCAAAAGCATCATTATTATCTTTGACTCAATTCCTCACTTC
TCCAGTGTAGTATTAGGCAATGCTGCTGGCCTAGGCATAATGGGAGAGTACAGAGGTACACCGAGGAATCAAGATCT
ATATGATGCAGCAAAGGCATATGCTGAACAACCTCAAAGAAAATGGTGTGATTAACCTACAGTGTACTA

[0130] SEQ ID NO:18:RSV-N-CTL-4 (114个核苷酸)

[0131] TCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGAAGGGATTTTTGCAGGATTGTTTATGAATGCCTATGGTGCAGGG
CAAGTGATGTTACGGTGGGGAGTCTTAGCAAAAATCAGTTAAAAAT

[0132] SEQ ID NO:19:RSV-M2-1 (585个核苷酸)

[0133] ATGTCACGAAGGAATCCTTGCAAATTTGAAATTCGAGGTCATTGCTTAAATGGTAAGAGGTGTCATTTT
AGTCATAATTATTTTGAATGGCCACCCCATGCACTGCTTGTAAGACAAAACCTTATGTTAAACAGAATACTTAAGTC
TATGGATAAAAAGTATAGATACCTTATCAGAAATAAGTGGAGCTGCAGAGTTGGACAGAACAGAAGAGTATGCTCTTG
GTGTAGTTGGAGTGCTAGAGAGTTATATAGGATCAATAAACAATATAACTAAACAATCAGCATGTGTTGCCATGAGC
AAACTCCTCACTGAACTCAATAGTGATGATATCAAAAAGCTGAGGGACAATGAAGAGCTAAATTCACCCAAGATAAG
AGTGTACAATACTGTCATATCATATATTGAAAGCAACAGGAAAAACAATAAACAACCTATCCATCTGTTAAAAAGAT
TGCCAGCAGACGTATTGAAGAAAACCATCAAAAACACATTGGATATCCATAAGAGCATAACCATCAACAACCCAAAA
GAATCAACTGTTAGTGATACAAATGACCATGCCAAAAATAATGATACTACCTGA

[0134] SEQ ID NO:20:人HSP-70 (1926个核苷酸或642aa)

[0135] ATGGCCAAAGCCGCGGCAGTCGGCATCGACCTGGGCACCACCTACTCCTGCGTGGGGGTGTTCCAACAC
GGCAAGGTGGAGATCATCGCCAACGACCAGGGCAACCGCACCACCCAGCTACGTGGCCTTCACGGACACCGAGCG
GCTCATCGGGGATGCGGCCAAGAACCAGGTGGCGCTGAACCCGAGAACACCGTGTTTACGCGAAGCGCCTGATTG
GCCGCAAGTTCCGGCAGCCGGTGGTGCAGTCGGACATGAAGCACTGGCCTTCCAGGTGATCAACGACGGAGACAAG
CCCAAGGTGCAGGTGAGCTACAAGGGGGAGACCAAGGCATTCTACCCCGAGGAGATCTCGTCCATGGTGTGACCAA
GATGAAGGAGATCGCCGAGGCGTACCTGGGCTACCCGGTGACCAACGCGGTGATCACCGTGCCGGCCTACTTCAACG
ACTCGCAGCGCCAGGCCACCAAGGATGCGGGTGTGATCGCGGGGCTCAACGTGCTGCGGATCATCAACGAGCCCACG
GCCGCCCATCGCCTACGGCCTGGACAGAACGGGCAAGGGGGAGCGAACGTGCTCATCTTTGACCTGGGCGGGGG
CACCTTCGACGTGTCCATCCTGACGATCGACGACGGCATCTTCGAGGTGAAGGCCACGGCCGGGGACACCCACCTGG
GTGGGGAGGACTTTGACAACAGGCTGGTGAACCACTTCGTGGAGGAGTTCAAGAGAAAACACAAGAAGGACATCAGC

CAGAACAAGCGAGCCGTGAGGCGGCTGCGCACCGCCTGCGAGAGGGCCAAGAGGACCCTGTTCGTCCAGCACCCAGGC
CAGCCTGGAGATCGACTCCCTGTTTGGAGGCATCGACTTCTACACGTCCATCACCAGGGCGAGGTTTCGAGGAGCTGT
GCTCCGACCTGTTCCGAAGCACCCCTGGAGCCCGTGGAGAAGGCTCTGCGGACGCCAAGCTGGACAAGGCCAGATT
CACGACCTGGTCTCGGGGGCTCCACCCGCATCCCCAAGGTGCAGAAGCTGCTGCAGGACTTCTTCAACGGGCG
CGACCTGAACAAGAGCATCAACCCCGACGAGGCTGTGGCCTACGGGGCGGCGGTGCAGGCGGCCATCTGATGGGGG
ACAAGTCCGAGAACGTGCAGGACCTGCTGCTGCTGGACGTGGCTCCCTGTTCGCTGGGGCTGGAGACGGCCGGAGGC
GTGATGACTGCCCTGATCAAGCGCAACTCCACCATCCCCACCAAGCAGACGCAGATCTTACCACCTACTCCGACAA
CCAACCCGGGGTGCTGATCCAGGTGTACGAGGGCGAGAGGGCCATGACGAAAGACAACAATCTGTTGGGGCGCTTCG
AGCTGAGCGGCATCCCTCCGGCCCCAGGGGCGTGCCCCAGATCGAGGTGACCTTCGACATCGATGCCAACGGC
CTGAACGTACGGCCACGGACAAGAGCACCGGCAAGGCCAACAAGATCACCATCACCACGACAAGGGCCGCTGAG
CAAGGAGGAGATCGAGCGCATGGTGCAGGAGGCGGAGAAGTACAAAGCGGAGGACGAGGTGCAGCGGAGAGGGTGT
CAGCCAAGAACGCCCTGGAGTCTACGCCTTCAACATGAAGAGCGCCGTGGAGGATGAGGGGCTCAAGGGCAAGATC
AGCGAGGCGGACAAGAAGAAGGTGCTGGACAAGTGTCAAGAGTTCATCTCGTGGCTGGACCCAACACCTTGCCGA
GAAGGACGAGTTTGAGCACAAGAGGAAGGAGCTGGAGCAGGTGTGAACCCCATCATCAGCGGACTGTACCAGGGTG
CCGGTGGTCCCGGGCCTGGGGCTTCGGGGCTCAGGGTCCAAGGGAGGTCTGGGTTCAGGCCCCACCATTGAGGAG
GTAGATTAG

[0136] 串联表达RSV-G和F基因的序列

[0137] SEQ ID NO:21:hCdn.RSV G-2A-F (2682个核苷酸) (G和F基因被2A肽序列隔开)

[0138] ATGTCCAAAAACAAGGATCAACGAACGGCTAAAACACTGAAAAGAAGTGGGATACTCTTAATCACCTT
CTTTTCATCAGCTCCTGTTTGTATAAGTTGAACTTAAAAAGTGTAGCACAAATTACCTGTCAATTCTGGCTATGAT
TATTTCCACTAGTTTGTATCATTGCTGCGATTATATTTATTGCTTCTGCAAATCATAAGGTAACCCCGACTACAGCGA
TCATTCAGGACGCTACAAGTCAAATAAAGAACACCACACCGACGTACTTGACCCAGAATCCCCAGCTTGGCATCAGT
CCTTCTAACCTTCTGAAATCACCTCCCAAATCACCCTATCCTTGCCTTACCACACCTGGAGTAAAGAGTACATT
GCAGTCTACTACCGTTAAGACCAAGAACAACAACCAACTCAAACGCAGCCATCTAAGCCAACCTACCAAACAGCGGC
AAAATAAACCTCCATCTAAACCGAATAACGATTTTCACTTTGAAAGTATTCAACTTTGTTCCCTGCTCAATTTGCAGC
AATAATCCGACCTGCTGGGCTATATGTAAGCGGATACCAAATAAAAAGCCAGGAAAGAAAAGTACAACAAAACCTAC
GAAGAAGCCTACACTGAAGACCACAAAAAAGACCCAAAACCCAGACAACCAAGTCCAAGGAAGTTCCCACTACTA
AGCCCACTGAAGAGCCTACCATAAATACCACCAAGACAAACATCATAACCACCTTGCTCACCTCTAATACTACCGGA
AACCTGAGCTCACTTCCCAAATGGAAACGTTCCATTCAACTAGTAGTGAGGGCAACCCGAGTCCCAGCCAGGTCTC
TACAACCTCAGAATACCCCTCCCAACCTAGTTACCCCCAAATACTCCACGGCAGGGATCCGGAGAGGGAAAGAGGAA
GTTTGCTGACATGTGGAGATGTGGAGGAAAAATCCCGTCCAATGGAGCTTCTGATCCTGAAAGCTAACGCTATTACT
ACTATACTTACCGCCGTAACATTCTGCTTCGCTCCGGACAAAACATCACAGAAGAGTTCTATCAATCCACGTGCAG
CGCTGTGTCTAAGGGCTATCTGAGCGCATTGAGAACGGGGTGGTATACTTCCGTAATTACTATAGAGCTGTCAAACA
TTAAGAAAAACAAGTGTAAACGGTACCGACGCTAAAGTAAAGCTCATCAAGCAGGAGCTGGATAAATAAAAAATGCT
GTCACTGAACTCCAGCTTCTTATGCAATCTACCAAGCAACCAACAACCGGGCTAGGCGGAATTGCCAGGTTTCAT
GAATTATACATTGAACAACGCCAAAAAGACTAATGTAACCCCTCAGCAAGAAACGCAAGAGGCGGTTCTGGGATTTCT
TTCTCGGAGTAGGTTCCGCTATAGCGTCCGGAGTAGCGGTCTCAAAGTATTGCATCTGGAAGGCGAAGTTAACAAA
ATTAAGAGCGCGCTCCTCAGCACCAACAAGGCGGTAGTCAGCCTCAGCAACGGCGTATCTGTTCTCACATCTAAAGT
TTTGACCTGAAAAACTATATAGACAAGCAGTTGCTTCCGATAGTAAATAAGCAATCATGTTCCATTTCAAACATAG

AAACGGTTATCGAGTTTCAACAGAAAAATAATAGATTGCTTGAGATCACAAGAGAGTTCTCTGTCAATGCAGGTGTG
ACTACGCCGGTCAGCACATATATGCTCACGAATAGTGAAGTCTGAGTCTTATAAATGATATGCCGATTACTAATGA
CCAAAAAAGCTCATGAGCAACAATGTCCAAATCGTTGACAACAAAGTTACTCTATCATGAGCATCATCAAAGAGG
AGGTTCTCGCATATGTGCTGCAGCTTCCGTTGTATGGTGTAAATAGATACCCCGTGCTGGAAGCTGCACACCTCTCCA
CTGTGCACAACCAATACTAAAGAGGGGTCTAATATCTGTCTCACGAGAACGGATCGAGGATGGTACTGCGATAACGC
CGGTAGTGTGAGCTTCTTCCCCAGGCTGAAACCTGTAAGGTACAGAGTAACAGGGTATTCTGTGACACTATGAACT
CACTCACACTGCCAAGTGAAGTGAACCTTTGTAACGTTGACATATTTAATCCCAAGTACGACTGCAAAATCATGACA
AGCAAAACCGACGTTTCTCAAGCGTCATAACGAGTTTGGGTGCTATAGTAAGTTGCTATGGGAAAACCAAGTGCAC
GGCATCCAATAAGAACAGAGGGATCATAAAAAAGTTCTCCAACGGATGTGACTATGTGTCAAACAAGGGGGTTGATA
CGGTATCAGTTGGAAATACCCTTTATTATGTCAACAAGCAGGAAGGAAAGAGCCTCTATGTAAAAGGCGAACCATA
ATCAATTTTTATGACCCACTCGTATTCCCTAGTGATGAGTTCGATGCCTCTATTAGCCAGGTAATGAGAAGATCAA
CCAGAGTTTGGCCTTTATCCGCAAACTGACGAGCTGCTCCATAATGTCAATGCAGGGAAAAGTACGACTAATATCA
TGATTACTACGATTATTATCGTCATCATCGTCATCCTCTTGAGTCTTATAGCGGTAGGGCTCCTGCTCTACTGTAAA
GCGCGCTCTACCCCTGTGACGCTGTCCAAAGATCAACTTTCTGGCATAAAACAACATTGCCTTTAGTAATTA

[0139] SEQ ID NO:22:VSV (印第安纳菌株)

[0140] ACGAAGACAAACAAACCATTATTATCATTA AAAAGGCTCAGGAGAACTTTAACAGTAATCAAATGTCT
GTTACAGTCAAGAGAATCATTGACAACACAGTCATAGTTCCAAAACCTCCTGCAAATGAGGATCCAGTGAATACCC
GGCAGATTACTTCAGAAAATCAAAGGAGATTCCCTTTACATCAATACTACAAAAAGTTTGTGATCTAAGAGGAT
ATGTCTACCAAGGCCTCAAATCCGGAATGTATCAATCATAATGTCAACAGCTACTTGTATGGAGCATTAAAGGAC
ATCCGGGGTAAGTTGGATAAAGATTGGTCAAGTTTCGGAATAAACATCGGGAAAGCAGGGGATACAATCGGAATATT
TGACCTTGTATCCTTGAAAGCCCTGGACGGCGTACTTCCAGATGGAGTATCGGATGCTTCCAGAACCAGCGCAGATG
ACAAATGGTTGCCTTTGTATCTACTTGGCTTATACAGAGTGGGCAGAACACAAATGCCTGAATACAGAAAAAGCTC
ATGGATGGGCTGACAAATCAATGCAAAATGATCAATGAACAGTTTGAACCTCTTGTGCCAGAAGGTCGTGACATTTT
TGATGTGTGGGAAATGACAGTAATTACACAAAAATTGTCGCTGCAGTGGACATGTTCTTCCACATGTTCAAAAAAC
ATGAATGTGCCTCGTTCAGATACGGAACCTATTGTTTCCAGATTCAAAGATTGTGCTGCATTGGCAACATTTGGACAC
CTCTGCAAAAATAACCGAATGTCTACAGAAGATGTAACGACCTGGATCTTGAACCGAGAAGTTGCAGATGAAATGGT
CCAAATGATGCTTCCAGGCCAAGAAATTGACAAGGCCGATTACATACATGCCTTATTTGATCGACTTTGGATTGTCTT
CTAAGTCTCCATATTCTTCCGTCAAAAAACCTGCCTTCCACTTCTGGGGGCAATTGACAGCTCTTCTGCTCAGATCC
ACCAGAGCAAGGAATGCCCGACAGCCTGATGACATTGAGTATACATCTTACTACAGCAGGTTTGTGTACGCTTA
TGCAGTAGGATCCTCTGCCGACTTGGCACAACAGTTTGTGTTGGAGATAACAAATACACTCCAGATGATAGTACCG
GAGGATTGACGACTAATGCACCGCCACAAGGCAGAGATGTGGTCAATGGCTCGGATGGTTTGAAGATCAAACAGA
AAACCGACTCCTGATATGATGCAGTATGCGAAAAAGAGCAGTCATGTCACCTGCAAGGCCTAAGAGAGAAGACAATTGG
CAAGTATGCTAAGTCAGAATTTGACAAATGACCCTATAATTCTCAGATCACCTATTATATATTATGCTACATATGAA
AAAACTAACAGATATCATGGATAATCTCACAAAAGTTCGTGAGTATCTCAAGTCCTACTCTCGTCTAGATCAGGGC
GTAGGAGAGATAGATGAGATCGAAGCACAACGAGCTGAAAAGTCCAATTATGAGTTGTTCCAAGAGGACGGAGTGA
AGAGCATACTAGGCCCTCTTATTTTCAGGCAGCAGATGATTCTGACACAGAATCTGAACCAGAAATTGAAGACAATC
AAGGCTTGTATGTACCAGATCCGGAAGCTGAGCAAGTTGAAGGCTTTATACAGGGCCCTTTAGATGACTATGCAGAT
GAGGACGTGGATGTTGTATTCACTTCGGACTGGAAACAGCCTGAGCTTGAATCCGACGAGCATGGAAAGACCTTACG
GTTGACATTGCCAGAGGGTTTAAAGTGGAGAGCAGAAATCCCAGTGGCTTTTGACGATTAAGCAGTCGTTCAAAGTG

CCAAACACTGGAATCTGGCAGAGTGCACATTTGAAGCATCGGGAGAAGGGGTCATCATAAAAAAGCGCCAGATAACT
CCGGATGTATATAAGGTCACCTCCAGTGATGAACACACATCCGTACCAATCAGAAGCCGTATCAGATGTTTGGTCTCT
CTCAAAGACATCCATGACTTTCCAACCCAAGAAAGCAAGTCTTCAGCCTCTCACCATATCCTTGATGAATTGTTCT
CATCTAGAGGAGAATTCATCTCTGTTCGGAGGTAACGGACGAATGTCTCATAAAGAGGCCATCCTGCTCGGTCTGAGG
TACAAAAAGTTGTACAATCAGGCGAGAGTCAAATATTTCTCTGTAGACTATGAAAAAAGTAACAGATATCACAATCT
AAGTGTTATCCCAATCCATTCATCATGAGTTCCTTAAAGAAGATTCTCGGTCTGAAGGGGAAAGGTAAGAAATCTAA
GAAATTAGGGATCGCACCACCCCTTATGAAGAGGACACTAGCATGGAGTATGCTCCGAGCGCTCCAATTGACAAAT
CCTATTTTGGAGTTGACGAGATGGACACCTATGATCCGAATCAATTAAGATATGAGAAATTCTTCTTTACAGTGAAA
ATGACGGTTAGATCTAATCGTCCGTTCCAGAACATACTCAGATGTGGCAGCCGCTGTATCCATTGGGATCACATGTA
CATCGGAATGGCAGGGAAACGTCCCTTCTACAAAATCTTGGCTTTTTTGGGTTCTTCTAATCTAAAGGCCACTCCAG
CGGTATTGGCAGATCAAGGTCAACCAGAGTATCACGCTCACTGCGAAGGCAGGGCTATTTGCCACATAGGATGGGG
AAGACCCCTCCCATGCTCAATGTACCAGAGCACTTCAGAAGACCATTCAATATAGGTCTTTACAAGGGAACGATTGA
GCTCACAATGACCATCTACGATGATGAGTCACTGGAAGCAGCTCCTATGATCTGGGATCATTTCAATTCTTCCAAAT
TTTCTGATTTTCAAGAGAGAAGGCCTTAATGTTTGGCCTGATTGTGAGAAAAAGGCATCTGGAGCGTGGGTCTTGAT
TCTATCAGCCACTTCAAATGAGCTAGTCTAGCTTCCAGCTTCTGAACAATCCCCGGTTTACTCAGTCTCTCCTAATT
CCAGCCTTTTGAACAATAATATCCTGTCTTTTCTATCCCTATGAAAAAACTAACAGAGATCGATCTGTTTCCCTTG
ACACCATGAAGTGCTTTTGTACTTAGCTTTTTTATTATCGGGTGAATTGCAAGTTCACCATAGTTTTTCCACAC
AACCGAAAAGGAACTGGAAAAATGTTCCCTTCCAATTACCATTATTGCCCGTCAAGCTCAGATTTAAATTGGCATAA
TGACTTAATAGGCACAGCCTTACAAGTCAAAATGCCAAGAGTACAAGGCTATTCAAGCAGACGGTTGGATGTGTC
ATGCTTCCAAATGGGTCACTACTTGTGATTTCCGCTGGTACGGACCGGAGTATATAACACATTCCATCCGATCCTTC
ACTCCATCTGTAGAACAATGCAAGGAAAGCATTGAACAAACGAAACAAGGAACTTGGCTGAATCCAGGCTTCCCTCC
TCAAAGTTGTGGATATGCAACTGTGACGGATGCTGAAGCAGCGATTGTCCAGGTGACTCCTCACCATGTGCTTGTG
ATGAATACACAGGAGAATGGGTTGATTCACAGTTCATCAACGAAAAATGCAGCAATGACATATGCCCCACTGTCCAT
AACTCCACAACCTGGCATTCCGACTATAAGGTCAAAGGGCTATGTGATTCTAACCTCATTTCATGGACATCACCTT
CTTCTCAGAGGACGGAGAGCTATCATCCCTAGGAAAGGAGGGCACAGGGTTCAGAAGTAATACTTTGCTTATGAAA
CTGGAGACAAGGCTGCAAAATGCAGTACTGCAAGCATTGGGGAGTCAGACTCCCATCAGGTGTCTGGTTCGAGATG
GCTGATAAGGATCTCTTTGCTGCAGCCAGATTCCCTGAATGCCAGAAGGGTCAAGTATCTCTGCTCCATCTCAGAC
CTCAGTGGATGTAAGTCTCATTACAGGACGTTGAGAGGATCTTGGATTATCCCTCTGCCAAGAAACCTGGAGCAAAA
TCAGAGCGGGTCTTCCCATCTCTCCAGTGGATCTCAGCTATCTTGCTCCTAAAAACCCAGGAACCGGTCTGTCTTT
ACCATAATCAATGGTACCCTAAAATACTTTGAGACCAGATACATCAGAGTCGATATTGCTGCTCCAATCCTCTCAAG
AATGGTCCGAATGATCAGTGGAACTACCACAGAAAGGAACTGTGGGATGACTGGGCTCCATATGAAGACGTGGAAA
TTGGACCCAATGGAGTTCTGAGGACCAGTTCAGGATATAAGTTTCTTTTATATATGATTGGACATGGTATGTTGGAC
TCCGATCTTCATCTTAGCTCAAAGGCTCAGGTGTTTGAACATCCTCACATTCAAGACGCTGCTTCGCAGCTTCTGA
TGATGAGACTTTATTTTTTGGTGATACTGGGCTATCCAAAAATCCAATCGAGTTTGTAGAAGTTGGTTTCAGTAGTT
GGAAGAGCTCTATTGCCTCTTTTTGCTTTATCATAGGGTTAATCATTGGACTATTCTTGGTTCTCCGAGTTGGTATT
TATCTTTGCATTAATTAAGCACACCAAGAAAAAGACAGATTTATACAGACATAGAGATGAACCGACTTGGAAAGTA
ACTCAAATCCTGCACAACAGATTCTTCATGTTTGAACCAAATCAACTTGTGATATCATGCTCAAAGAGGCCTTAATT
ATATTTTAATTTTTAATTTTTATGAAAAAACTAACAGCAATCATGGAAGTCCACGATTTTGGAGCCGACGAGTTCA
ATGATTTCAATGAAGATGACTATGCCACAAGAGAATTCCTGAATCCCGATGAGCGCATGACGTAATTGAATCATGCT

GATTACAATTTGAATTCCTCTAATTAGTGATGATATTGACAATTTGATCAGGAAATTC AATTCTCTTCCGATTCC
CTCGATGTGGGATAGTAAGAACTGGGATGGAGTTCTTGAGATGTTAACATCATGTCAAGCCAATCCCATCTCAACAT
CTCAGATGCATAAATGGATGGGAAGTTGGTTAATGTCTGATAATCATGATGCCAGTCAAGGGTATAGTTTTTTACAT
GAAGTGGACAAAAGAGGCAGAAAATAACATTTGACGTGGTGGAGACCTTCATCCGCGGCTGGGGCAACAAACCAATTGA
ATACATCAAAAAGGAAAAGATGGACTGACTCATTCAAAATTCCTCGCTATTTGTGTCAAAAAGTTTTTGGACTTACACA
AGTTGACATTAATCTTAAATGCTGTCTCTGAGGTGGAATTGCTCAACTGGCGAGGACTTTCAAAGGCAAAGTCAGA
AGAAGTTCTCATGGAACGAACATATGCAGGATTAGGGTCCAGCTTGGGTCCTACTTTTTATTTCAGAAGGATGGGC
T TACTTCAAGAACTTGATATTCTAATGGACCGAACTTTCTGTTAATGGTCAAAGATGTGATTATAGGGAGGATGC
AAACGGTGTATCCATGGTATGTAGAATAGACAACCTGTTCTCAGAGCAAGACATCTTCTCCCTTCTAAATATCTAC
AGAATTGGAGATAAAATTTGGGAGAGGCAGGGAAAATTTTTCTTATGACTTGATTAATAATGGTGAACCGATATGCAA
CTTGAAGCTGATGAAATTAGCAAGAGAATCAAGGCCTTTAGTCCACAATCCCTCATTTTGGAAAATCATATCAAGA
CTTCTGTTGATGAAGGGGCAAAAATTGACCGAGGTATAAGATTCCTCCATGATCAGATAATGAGTGTGAAAACAGTG
GATCTCACACTGGTGATTTATGGATCGTTCAGACATTGGGGTCATCCTTTTATAGATTATTACACTGGACTAGAAAA
ATTACATTTCCAAGTAACCATGAAGAAAAGATATTGATGTGTCATATGCAAAGCACTTGCAAGTGATTTAGCTCGGA
TTGTTCTATTTCAACAGTTCAATGATCATAAAAAAGTGGTTCGTGAATGGAGACTTGCTCCCTCATGATCATCCCTTT
AAAAGTCATGTTAAAGAAAATACATGGCCACAGCTGCTCAAGTTCAAGATTTTGGAGATAAATGGCATGAACTTCC
GCTGATTAATGTTTTGAAATACCCGACTTACTAGACCCATCGATAATATACTCTGACAAAAGTCATTCAATGAATA
GGTCAGAGGTGTTGAAACATGTCCGAATGAATCCGAACACTCCTATCCCTAGTAAAAAGGTGTTGCAGACTATGTTG
GACACAAAGGCTACCAATTGGAAGAATTTCTTAAAGAGATTGATGAGAAGGGCTTAGATGATGATGATCTAATTAT
TGGTCTTAAAGGAAAGGAGAGGGAAGTGAAGTTGGCAGGTAGATTTTTCTCCCTAATGTCTTGGAATTTGCGAGAAT
ACTTTGTAATTACCGAATATTTGATAAAGACTCATTTCGTCCCTATGTTTAAAGGCCTGACAATGGCGGACGATCTA
ACTGCAGTCATTA AAAAGATGTTAGATTCTCATCCGGCCAAGGATTGAAGTCATATGAGGCAATTTGCATAGCCAA
TCACATTGATTACGAAAAATGGAATAACCACCAAAGGAAGTTATCAAACGGCCAGTGTCCGAGTTATGGGCCAGT
TCTTAGGTTATCCATCCTTAATCGAGAGAACTCATGAATTTTTTGGAGAAAAGTCTTATATACTACAATGGAAGACCA
GACTTGATGCGTGTTCAACAACACACTGATCAATTC AACCTCCCAACGAGTTTGTGGCAAGGACAAGAGGGTGG
ACTGGAAGGTCTACGGCAAAAAGGATGGAGTATCCTCAATCTACTGGTTATTCAAAGAGAGGCTAAAATCAGAAACA
CTGCTGTCAAAGTCTTGGCACAAGGTGATAATCAAGTTATTTGCACACAGTATAAAACGAAGAAATCGAGAAACGTT
GTAGAATTACAGGGTGTCTCAATCAAATGGTTTCTAATAATGAGAAAATTATGACTGCAATCAAATAGGGACAGG
GAAGTTAGGACTTTTGATAAATGACGATGAGACTATGCAATCTGCAGATTACTTGAATTATGGAAAAATACCGATTT
TCCGTGGAGTGATTAGAGGGTTAGAGACCAAGAGATGGTCACGAGTGACTTGTGTACCAATGACCAAATACCCACT
TGTGCTAATATAATGAGCTCAGTTTCCACAAATGCTCTCACCGTAGCTCATTTTGTGAGAACCAATCAATGCCAT
GATACAGTACAATTATTTTGGGACATTTGCTAGACTCTTGTGATGATGCATGATCCTGCTCTTCGTCAATCATTGT
ATGAAGTTCAAGATAAGATACCGGGCTTGACAGTTCTACTTTCAAATACGCCATGTTGTATTTGGACCCTTCCATT
GGAGGAGTGTGGGCATGTCTTTGTCCAGGTTTTTGTATTAGAGCCTTCCAGATCCCGTAACAGAAAGTCTCTCATT
CTGGAGATTCATCCATGTACATGCTCGAAGTGAGCATCTGAAGGAGATGAGTGCAGTATTTGGAACCCCGAGATAG
CCAAGTTTCAATAACTCACATAGACAAGCTAGTAGAAGATCCAACCTCTCTGAACATCGCTATGGGAATGAGTCCA
GCGAACTTGTTAAAGACTGAGGTTAAAAAATGCTTAATCGAATCAAGACAAACCATCAGGAACCAGGTGATTAAGGA
TGCAACCATATATTTGTATCATGAAGAGGATCGGCTCAGAAGTTTCTTATGGTCAATAAATCCTCTGTTCCCTAGAT
TTTTAAGTGAATTC AAATCAGGCACTTTTTTGGGAGTCGCAGACGGGCTCATCAGTCTATTTCAAATTCCTGACT

ATTCGGAACCTCCTTTAAGAAAAAGTATCATAGGGAATTGGATGATTTGATTGTGAGGAGTGAGGTATCCTCTTTGAC
ACATTTAGGGAAACTTCATTTGAGAAGGGGATCATGTAAAATGTGGACATGTTACAGCTACTCATGCTGACACATTA
GATACAAATCCTGGGGCCGTACAGTTATTGGGACAACGTACCCCATCCATTAGAAATGTTGGGTCCACAACATCGA
AAAGAGACTCCTTGTGCACCATGTAACACATCAGGGTTCAATTATGTTTCTGTGCATTGTCCAGACGGGATCCATGA
CGTCTTTAGTTCACGGGGACCATTGCCTGCTTATCTAGGGTCTAAAACATCTGAATCTACATCTATTTTGCAGCCTT
GGGAAAGGGAAAGCAAAGTCCCCTGATTAAAAGAGCTACACGCTTAGAGATGCTATCTCTTGGTTTTGTTGAACCC
GACTCTAAACTAGCAATGACTATACTTTCTAACATCCACTCTTTAACAGGCGAAGAATGGACCAAAGGCAGCATGG
GTTCAAAGAACAGGGTCTGCCCTTCATAGGTTTTCGACATCTCGGATGAGCCATGGTGGGTTCGCATCTCAGAGCA
CTGCAGCATTGACCAGGTTGATGGCAACTACAGACACCATGAGGGATCTGGGAGATCAGAATTCGACTTTTTTATTC
CAAGCAACGTTGCTCTATGCTCAAATTACCACCACTGTTGCAAGAGACGGATGGATCACCAGTTGTACAGATCATT
TCATATTGCCTGTAAGTCTGTTGAGACCCATAGAAGAGATCACCTGGACTCAAGTATGGACTACACGCCCCCAG
ATGTATCCCATGTGCTGAAGACATGGAGGAATGGGGAAGGTTCTGTTGGGACAAGAGATAAAACAGATCTATCCTTTA
GAAGGGAATTGGAAGAATTTAGCACCTGCTGAGCAATCCTATCAAGTCGGCAGATGTATAGGTTTTCTATATGGAGA
CTTGGCGTATAGAAAATCTACTCATGCCGAGGACAGTTCTCTATTTCTCTATCTATAACAAGTCTGATTAGAGGTC
GAGGTTTTCTAAAAGGGTTGCTAGACGGATTAATGAGAGCAAGTTGCTGCCAAGTAATACACCGGAGAAGTCTGGCT
CATTTGAAGAGGCCGGCCAACGCAGTGTACGGAGGTTGATTTACTTGATTGATAAATTGAGTGTATCACCTCCATT
CCTTTCTCTACTAGATCAGGACCTATTAGAGACGAATTAGAAACGATTCCCCACAAGATCCCAACCTCCTATCCGA
CAAGCAACCGTGATATGGGGTGATTGTCAGAAATTAATCAAATACCAATGCCGTCTAATTGAAAAGGGAAAATAC
AGATCACATTATTCACAATTATGGTTATTCTCAGATGTCTTATCCATAGACTTCATTGGACCATTCTCTATTTCCAC
CACCTCTTGCAAATCCTATAACAAGCCATTTTTATCTGGGAAAGATAAGAATGAGTTGAGAGAGCTGGCAAATCTTT
CTTCATTGCTAAGATCAGGAGAGGGGTGGGAAGACATACATGTGAAATTCTTCACCAAGGACATATTATTGTGTCCA
GAGGAAATCAGACATGCTTGCAAGTTCGGGATTGCTAAGGATAATAATAAGACATGAGCTATCCCCCTTGGGGAAG
GGAATCCAGAGGGACAATTACAACAATCCCTGTTTATTATACGACCACCCTTACCCAAAGATGCTAGAGATGCCTC
CAAGAATCCAAAATCCCCTGCTGTCCGGAATCAGGTTGGGCCAATTACCAACTGGCGCTCATTATAAAATTCGGAGT
ATATTACATGGAATGGGAATCCATTACAGGGACTTCTTGAGTTGTGGAGACGGCTCCGGAGGGATGACTGCTGCATT
ACTACGAGAAAATGTGCATAGCAGAGGAATATCAATAGTCTGTTAGAATTATCAGGGTCAGTCATGCGAGGCGCT
CTCCTGAGCCCCCAGTGCCCTAGAAACTTTAGGAGGAGATAAATCGAGATGTGTAATGGTGAACATGTTGGGAA
TATCCATCTGACTTATGTGACCAAGGACTTGGGACTATTTCCCTCCGACTCAAAGCAGGCTTGGGGCTTCAAATTGA
TTTAATTGTAATGGATATGGAAGTTCGGGATTCTTCTACTAGCCTGAAAATTGAGACGAATGTTAGAAATTATGTGC
ACCGGATTTTGGATGAGCAAGGAGTTTTAATCTACAAGACTTATGGAACATATATTTGTGAGAGCGAAAAGAATGCA
GTAACAATCCTTGGTCCCATGTTCAAGACGGTCGACTTAGTTCAAACAGAATTTAGTAGTTCTCAAACGTCTGAAGT
ATATATGGTATGTAAAGGTTTGAAGAAATTAATCGATGAACCCAATCCCGATTGGTCTTCCATCAATGAATCCTGGA
AAAACCTGTACGCATTCCAGTCATCAGAACAGGAATTTGCCAGAGCAAAGAAGGTTAGTACATACTTTACCTTGACA
GGTATTTCCCTCCCAATTCATTCTGATCCTTTTTGTAAACATTGAGACTATGCTACAAATATTCGGAGTACCCACGGG
TGTGTCTCATGCGGCTGCCTTAAAATCATCTGATAGACCTGCAGATTTATTGACCATTAGCCTTTTTTATATGGCGA
TTATATCGTATTATAACATCAATCATATCAGAGTAGGACCGATACCTCCGAACCCCCCATCAGATGGAATTGCACAA
AATGTGGGATCGCTATAACTGGTATAAGCTTTTGGCTGAGTTTGTGAGAAAAGACATTCCTACTATATCAACAGTG
TTTGGCAGTTATCCAGCAATCATTTCCGATTAGGTGGGAGGCTATTTAGTAAAAGGAGGATACAAGCAGAAGTGA
GTACTAGAGGTGATGGGCTCCCAAAAAGATACCCGAATTCAGACTCCTTGGCCCCAATCGGGAACCTGGATCAGATCT

TTGGAATTGGTCCGAAACCAAGTTCGTCTAAATCCATTCAATAAGATCTTGTTCAATCAGCTATGTCGTACAGTGGA
TAATCATTGGAAGTGGTCAAATTTGCGAAAAACACAGGAATGATTGAATGGATCAATGGGCGAATTTCAAAGAAG
ACCGGTCTATACTGATGTTGAAGAGTGACCTACATGAGGAAAACCTCTGGAGAGATAAAAAATCAGGAGGAGACTC
CAAACTTAAGTATGAAAAAACTTTGATCCTTAAGACCCTCTTGTGGTTTTATTTTTTATCTGGTTTTGTGGTC
TTCGT

序列表

<110> 俄亥俄州创新基金会等

<120> 用于预防呼吸道合胞病毒(RSV)感染的疫苗及其制备和使用方法

<130> 10336-340W01

<160> 22

<170> PatentIn 3.5版本

<210> 1

<211> 897

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 1

```
atgtccaaaa acaaggacca acgcaccgct aagacattag aaaggacctg ggacactctc 60
aatcatttat tattcatatc atcgtgetta tataagttaa atcttaaadc ttagcaca 120
atcacattat ccattctggc aatgataatc tcaacttcac ttataattgc agccatcata 180
ttcatagcct cggcaaacca caaagtcaca ccaacaactg caatcataca agatgcaaca 240
agccagatca agaacacaac cccaacatac ctcaccaga atcctcagct tggaatcagt 300
ccctctaadc cgtctgaaat tacatcaca atcaccacca tactagcttc aacaacacca 360
ggagtcaagt caaccctgca atccacaaca gtcaagacca aaaacacaac aacaactcaa 420
acacaaccca gcaagccac cacaaaaca cgccaaaaca aaccaccaag caaacccaat 480
aatgatcttc actttgaagt gttcaacttt gtaccctgca gcatatgcag caacaatcca 540
acctgctggg ctatctgcaa aagaatacca acaaaaaac caggaaagaa aaccactacc 600
aagcccacaa aaaaaccaac cctcaagaca accaaaaag atcccaaacc tcaaaccact 660
aatcaaagg aagtaccac caccaagccc acagaagagc caaccatcaa caccaccaa 720
acaaacatca taactacact actcacctcc aacaccacag gaaatccaga actcacaagt 780
caaatggaaa ccttccactc aacttctcc gaaggcaatc caagcccttc tcaagtctct 840
acaacatccg agtaccatc acaaccttca tctccacca acacaccag ccagtag 897
```

<210> 2

<211> 897

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 2

```
atgagcaaga acaaggacca gcggaccgcc aagaccctgg agcggacctg ggacaccctg 60
aaccacctgc tgttcatcag cagctgctg tacaagctga acctgaagag cgtggcccag 120
atcaccctga gcatcctggc catgatcatc agcaccagcc tgatcatcgc cgccatcatc 180
```

ttcatcgcca gcgccaacca caaggtgacc cccaccaccg ccatcatcca ggacgccacc 240
 agccagatca agaaccaccac cccacactac ctgaccaga acccccagct gggcatcagc 300
 cccagcaacc ccagcgagat caccagccag atcaccacca tectggccag caccaccccc 360
 ggcgtgaaga gcaccctgca gagcaccacc gtgaagacca agaaccaccac caccaccag 420
 acccagccca gcaagcccac caccaagcag cggcagaaca agcctcccag caagcccaac 480
 aacgacttcc acttcgaggt gttcaacttc gtgccctgca gcatctgcag caacaacccc 540
 acctgctggg ccatctgcaa gcggattccc aacaagaagc cggcaagaa gaccaccacc 600
 aagcccacca agaagcccac cctgaagacc accaagaagg accccaagcc ccagaccacc 660
 aagagcaagg aggtgcccac caccaagccc accgaggagc ccaccatcaa caccaccaag 720
 accaacatca tcaccaccct gctgaccagc aacaccaccg gcaaccccga gctgaccagc 780
 cagatggaga ccttccacag caccagcagc gagggcaacc ccagccccag ccaggtgagc 840
 accaccagcg agtaccaccag ccagcccagc agcctccca acaccctcg gcagtag 897

<210> 3

<211> 897

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 3

atgagcaaga acaaggacca gcggaccgcc aagaccctgg agcggacctg ggacaccctg 60
 aaccacctgc tgttcatcag cagctgcctg tacaagctga acctgaagag cgtggcccag 120
 atcaccctga gcatcctggc cattatcatc agcaccagcc tgatcatcgc cgccatcatc 180
 ttcatcgcca gcgccaacca caaggtgacc cccaccaccg ccatcatcca ggacgccacc 240
 agccagatca agaaccaccac cccacactac ctgaccaga acccccagct gggcatcagc 300
 cccagcaacc ccagcgagat caccagccag atcaccacca tectggccag caccaccccc 360
 ggcgtgaaga gcaccctgca gagcaccacc gtgaagacca agaaccaccac caccaccag 420
 acccagccca gcaagcccac caccaagcag cggcagaaca agcctcccag caagcccaac 480
 aacgacttcc acttcgaggt gttcaacttc gtgccctgca gcatctgcag caacaacccc 540
 acctgctggg ccatctgcaa gcggattccc aacaagaagc cggcaagaa gaccaccacc 600
 aagcccacca agaagcccac cctgaagacc accaagaagg accccaagcc ccagaccacc 660
 aagagcaagg aggtgcccac caccaagccc accgaggagc ccaccatcaa caccaccaag 720
 accaacatca tcaccaccct gctgaccagc aacaccaccg gcaaccccga gctgaccagc 780
 cagatggaga ccttccacag caccagcagc gagggcaacc ccagccccag ccaggtgagc 840
 accaccagcg agtaccaccag ccagcccagc agcctccca acaccctcg gcagtag 897

<210> 4

<211> 897

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 4

atgagcaaga acaaggacca gcggaccgcc aagaccctgg agcggacctg ggacaccctg 60
 aaccacctgc tgttcatcag cagctgcctg tacaagctga acctgaagag cgtggcccag 120
 atcaccctga gcatcctggc catgatcatc agcaccagcc tgatcatcgc cgccatcatc 180
 ttcatcgcca gcgccaacca caagtgacc cccaccaccg ccatcatcca ggacgccacc 240
 agccagatca agaacaccac ccccacctac ctgaccaga acccccagct gggcatcagc 300
 cccagcaacc ccagcgagat caccagccag atcaccacca tcttgccag caccaccccc 360
 ggcgtgaaga gcacctgca gagcaccacc gtgaagacca agaacaccac caccacccag 420
 acccagccca gcaagccac caccaagcag cggcagaaca agcctcccag caagcccaac 480
 aacgacttcc acttcgaggt gttcaacttc gtgcctgca gcattctgag caacaacccc 540
 acctgctggg ccatctccaa gcggattccc aacaagaagc ccggcaagaa gaccaccacc 600
 aagcccacca agaagccac cctgaagacc accaagaagg accccaagcc ccagaccacc 660
 aagagcaagg aggtgcccac caccaagccc accgaggagc ccaccatcaa caccaccaag 720
 accaacatca tcaccaccct gctgaccagc aacaccaccg gcaaccccga gctgaccagc 780
 cagatggaga ccttccacag caccagcagc gagggcaacc ccagccccag ccaggtgagc 840
 accaccagcg agtaccaccg ccagcccagc agccctccca acaccctcg gcagtag 897

<210> 5

<211> 756

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 5

atgatcatca gcaccagcct gatcatcgcc gccatcatct tcategccag cgccaaccac 60
 aaggtgacct ccaccaccgc catcatccag gacgccacca gccagatcaa gaacaccacc 120
 cccacctacc tgaccagaa ccccagctg ggcatcagcc ccagcaacc cagcgagatc 180
 accagccaga tcaccacat cctggccagc accacccccg gcgtgaagag caccctgcag 240
 agcaccaccg tgaagaccaa gaacaccacc accaccaga cccagcccag caagcccacc 300
 accaagcagc ggcagaacaa gctcccagc aagcccaaca acgacttcca cttcgaggtg 360
 ttcaacttcg tgccctgcag catctgcagc acaacccca cctgctgggc catctgcaag 420
 cggattccca acaagaagcc cggcaagaag accaccacca agcccacca gaagcccacc 480
 ctgaagacca ccaagaagga cccaagccc cagaccacca agagcaagga ggtgcccacc 540
 accaagccca ccgaggagcc caccatcaac accaccaaga ccaacatcat caccaccctg 600
 ctgaccagca acaccaccgg caaccccag ctgaccagcc agatggagac cttccacagc 660
 accagcagcg agggcaacc cagcccagc caggtgagca ccaccagcga gtaccccagc 720
 cagcccagca gccctccaa caccctcgg cagtag 756

<210> 6

<211> 897

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 6

```

atgtctaaaa acaaggatca gcaaccgcc aaaaccctgg agcgtacatg ggatacactc 60
aaccaccttc tgttcatatc tagctgcctt taaaactta atctcaaaag cgtcgccag 120
attaccctct caatactggc tatgataatc tccacctett tgataatagc cgctatcatt 180
ttcatagctt ctgcaaacca caaagtaact ccaaccacag ctataatata agatgccacc 240
tctcagatta aaaataccac acccacatat cttactcaga atcctcaatt gggaatcagc 300
ccatctaagc catccgagat tacttcacag atcaccaca tactcgcac cacaacacca 360
ggggctcaaat ccacctgca atcaactacc gtgaaaacta aaaagaccac tacaacacag 420
actcaaccca gcaagcctac aacaaagcaa cgccagaata agccaccttc taagccaaac 480
aatgatttcc attttgaggt ctttaatttc gtgccttgct ctatatgttc caacaagcca 540
acttgctggg ccatttgcaa acgcatccca aataagaac ccgtaagaa aaccacaacc 600
aagccaacta aaaagccaac tttgaagact accaaaaagg accctaagcc ccagacaact 660
aaatcaaaaag aagtcccaac tactaagcca actgaggaac caacaataaa gactacaaaa 720
accaacatca tcacaaccct tcttactagc aagactactg gtaaccccga gctgacaagc 780
cagatggaga cattccacag tacaagcagc gaaggaaacc caagccctag tcaagtgtcc 840
actacctcag aataccccag ccagccttcc tcacctceta acacaccccg gcaatag 897

```

<210> 7

<211> 921

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 7

```

cagcaatctc gagatgtcta aaaacaagga tcagcgaacc gccaaaacc tggagcgtac 60
atgggataca ctcaaccacc ttctgttcat atctagctgc ctttacaac ttaatctcaa 120
aagcgtcgcc cagattacc tctcaatact ggctattata atctccacct ctttgataat 180
agccgctatc attttcatag cttctgcaa ccacaaagta actccaacca cagctataat 240
acaagatgcc acctctcaga ttaaaaatac cacaccaca tatcttactc agaatcctca 300
attgggaatc agcccatcta agccatccga gattacttea cagatcacca caatactcgc 360
atccacaaca ccaggggtca aatccacct gcaatcaact accgtgaaaa ctaaaagac 420
cactacaaca cagactcaac ccagcaagcc tacaacaaag caacgccaga ataagccacc 480
ttctaagcca aacaatgatt tccattttga ggtctttaat ttcgtgcctt gctctatatg 540
ttccaacaag ccaacttget gggccatttg caaacgcac ccaataaga aaccggtaa 600
gaaaaccaca accaagccaa ctaaaagcc aactttgaag actacaaaa aggaccctaa 660
gccccagaca actaaatcaa aagaagtccc aactactaag ccaactgagg aaccaacaat 720

```

aaagactaca aaaaccaaca tcatcacaac ctttcttact agcaagacta ctggtaaccc 780
 cgagctgaca agccagatgg agacattcca cagtacaagc agcgaaggaa acccaagccc 840
 tagtcaagtg tccactacct cagaataccc cagccagcct tcttcacctc ctaacacacc 900
 cccgcaatag cccgggttca t 921

<210> 8

<211> 84

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 8

ttccacttcg aggtgttcaa cttcgtgcc tgcagcatct gcagcaaca cccacactgc 60
 tgggccatct gcaagcggat tccc 84

<210> 9

<211> 303

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 9

accgtgaaga ccaagaacac caccaccacc cagaccagc ccagcaagcc caccaccaag 60
 cagcggcaga acaagcctcc cagcaagccc aacaacgact tccacttcga ggtgttcaac 120
 ttcgtgccct gcagcatctg cagcaacaac cccactgct gggccatctg caagcggatt 180
 cccaacaaga agcccggcaa gaagaccacc accaagccca ccaagaagcc caccctgaag 240
 accaccaaga aggaccccaa gccccagacc accaagagca aggagtgcc caccaccaag 300
 ccc 303

<210> 10

<211> 1725

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 10

atggagttgc taatcctcaa agcaaatgca attaccaca tctcactgc agtcacattt 60
 tgttttgctt ctggtcaaaa catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt 120
 agcaaaggct atcttagtgc tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa 180
 ttaagtaata tcaagaaaaa taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa 240
 caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaagcaca 300
 caagcaacaa acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac 360

aatgccaaaa aaaccaatgt aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggtttt 420
ttgttaggtg ttggatctgc aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta 480
gaaggggaag tgaacaagat caaaagtgct ctactatcca caacaaggc tgtagtcagc 540
ttatcaaatg gagttagtgt ttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat 600
aaacaattgt tacctattgt gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg 660
atagagttcc aacaaaagaa caacagacta ctagagatta ccaggaatt tagtgtaaat 720
gcaggcgtaa ctacacctgt aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta 780
atcaatgata tgcctataac aatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata 840
gtagacagc aaagttactc tatcatgtcc ataataaag aggaagtctt agcatatgta 900
gtacaattac cactatatgg tgttatagat acacctgtt ggaaactaca cacatcccct 960
ctatgtacaa ccaacacaaa agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga 1020
tggtactgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttcccac aagctgaaac atgtaaagtt 1080
caatcaaatc gagtatthttg tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat 1140
ctctgcaatg ttgacatatt caaccccaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca 1200
gatgtaagca gctccgttat cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact 1260
aaatgtacag catccaataa aaatcgtgga atcataaaga cattttctaa cgggtgcat 1320
tatgtatcaa ataaaggggt ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat 1380
aagcaagaag gtaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgacca 1440
ttagtattcc cctctgatga atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac 1500
cagagcctag catttattcg taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa 1560
tccaccacaa atatcatgat aactactata attatagtgta ttatagtaat attgttatca 1620
ttaattgctg ttggactgct cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc 1680
aaagatcaac tgagtggat aaataatatt gcatttagta actaa 1725

<210> 11

<211> 1941

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 11

atggagctgc tcatcctgaa ggccaacgcc atcaccacca tctcaccgc cgtgaccttc 60
tgcttcgcca gcgccagaa tatcacagag gaatthtate agtctacttg tagtgccgtc 120
agtaaaggat atctgagcgc tctcagaaca ggatggtaca ctagtgttat tacaatagaa 180
ttgtcaaaata tcaagaaaaa taagtgaac ggtactgacg ctaaggttaa gctcatcaaa 240
caggaacttg ataaatataa gaacgcagtt acagaacttc agcttcttat gcagtccaca 300
caagccacca ataataaagc taaaaaagaa ctcccacggt tcatgaacta cacactgaac 360
aatgcaaaaa aaaccaacgt aacccttagc aagaaaaaga aaaaaagtt ccttgcttc 420
ctcctcgag taggcagcgc tattgcaagt gggtagccg tgtgtaaggt tttgcatctc 480
gaaggagaag tgaataaaat aaagagcgc ttgctgtcca ctaataaggc cgtagtcagc 540

cttagcaatg gcgtatccgt tctgaccttt aaagtactgg atttgaagaa ctacatcgat 600
 aaacagcttc tccccatttt gaataagcaa tcatgttcta tcagtaacat agaaaccgtc 660
 atcgaattcc aacaaaaaaaa caatcggcct ttggaaataa ctcgtgaatt ttctgtaaac 720
 gcaggcgtga caactcccgt atcaacctac atgttgacca atagcgaact gctgtcactc 780
 attaacgaca tgccaatcac taacgaccag aaaaaactta tgagcaataa tgtacagatt 840
 gtaagacagc aaagttacag cataatgtgc attattaagg aagaagtttt ggcatacgtt 900
 gtccaactcc ccctttatgg ggtcattgat acccctgct ggaagctgca tactagccca 960
 ttgtgtacta ccaacaccaa agaggtagt aacatagcc tcaccagaac tgaccgaggc 1020
 tggtagcttg ataagtctgg aagtgtcagt ttctttctc aagcagagac ctgcaaagtt 1080
 cagtccaacc gcgtgttctg tgatacaatg aactcctga cactccctag cgaagtcaac 1140
 ctttgtaacg tcgatatatt taatcctaaa tacgattgta agatcatgac ttcaaaaact 1200
 gacgtatcct cttccgttat tacttctttg ggtgcatag ttagttgcta cggcaaaaca 1260
 aaatgcaccg catctaataa aaacagagga attattaaga cattttcaaa tggttgcgac 1320
 tacgttagta ataaagggtg agatacagta agtgttgta acaccctcta ttacgtgaac 1380
 aaacaggaag ggaaaagcct gtacgtgaaa ggggagccca taatcaactt ctacgacccc 1440
 cttgtatttc ctagtgatga atttgacgcc tccatcagtc aagtgaacga aaagatcaac 1500
 caaagccttg ctttcatccg caaatccgat gagttgctcc acaatattaa aggctcggga 1560
 tatataccgg aggccccgag agatggtcaa gcttatgtgc gcaaagacgg tgagtgggtc 1620
 ttgttatcta catttttggg taacactaat agtggagta gcacgacgac aattactaat 1680
 aataactcgg gaactaactc aagctccact acctacactg tcaaatctgg tgatacattg 1740
 tggggcataa gtcaaagata tggatttca gtagcccaaa ttcaatcggc gaataattta 1800
 aagagcacia taatttacat aggccagaag ctcgtcctga caggttccgc ctcgtcaacc 1860
 aatagcggag gcagcaacaa cagtgttca acgacacca ccacctcggg tactcctgct 1920
 aagccaacaa gtcaaacaac t 1941

<210> 12

<211> 1725

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 12

atggaacttc ttatattgaa ggcaaacgca atcaccacca ttttgactgc ggttacattc 60
 tgtttcgcct caggtcaaaa tattacagaa gaattctacc agagcacatg ctacagcggtc 120
 tcaaagggtt acttgtcagc ccttaggacc ggatggtata cctctgtaat aacaatagaa 180
 ctttcaaaca ttaaaaaaaaa taagtgcac gggaccgatg caaaagttaa actgatcaag 240
 caagaactgg acaagtataa aaacgcagtc actgaacttc aacttcttat gcagtccacg 300
 caagccacta ataataagge taagaaagaa ctgccaaggt ttatgaacta taccctgaac 360
 aacgcgaaga agactaatgt cacgttgtca aaaaagaaaa agaaaaaatt cctgggggttc 420
 ctgctcggag taggcagtgc aatcgcgtct ggagtagccg tatgtaaagt attgcacctt 480

gaaggagaag taaacaaaat aaagagcgct ctgctctcta cgaacaaagc tgttgtaagt 540
 ctgagcaatg gcgtctcagt cctgacattt aaagttcttg atttgaaaaa ttatattgac 600
 aaacaactcc tccctatcct caacaaacag tcttgctcta tttcaaata ttagacagtt 660
 atcgaatttc agcaaaaaaa caataggctc cttgaaatca cacgagaatt ttctgtaaac 720
 gctggagtca caacaccagt atctacgtat atgctcacca attccgaact tctttcattg 780
 ataaatgata tgcccataac aaacgaccag aaaaaattga tgtccaataa tgtccaaatc 840
 gttcgccaac agagctattc tatcatgtgt ataataaaag aggaagttct cgcttacgtt 900
 gtccaactgc cgctgtacgg ggtgattgac acacettgct ggaaacttca tactagccct 960
 ctgtgcacga ctaacaccaa ggaaggatca aatatctgcc tcacgcgaac tgacaggggt 1020
 tggtaactgtg ataacgctgg ttccgtgtca tttttctc aagctgagac gtgtaaagta 1080
 cagtccaatc gagttttctg cgatactatg aactactca ccttgccgtc agaggtgaac 1140
 ctctgtaacg tagatatatt taaccgaaa tacgactgta agattatgac ttcaaagacc 1200
 gatgtgtcaa gctccgtcat tacctccttg ggagcaattg tttcttgcta tggtaagacg 1260
 aagtgcactg cgagcaacaa gaatcgcggt atcatcaaga cgttctcca cggatgcgat 1320
 tatgtaagta acaagggagt tgacacggtg agtgtagga acacgttgta ctatgtaaac 1380
 aagcaggagg ggaagtcctt gtatgtcaag ggcgaaccta ttatcaactt ctacgacca 1440
 ttgggtgtcc ctagtgacga gtttgatgct agtatttccc aggtcaacga gaagataaac 1500
 caaagtttgg ctttcattag gaagagcgat gagcttctcc acaatgtgaa cgccgggaag 1560
 agtacgacta atattatgat cacaaccatc ataatcgta ttatcgttat tttgctctca 1620
 ctgattgcag tcggacttct gctgtactgc aaagctcgca gtacccagc cagcgtttcc 1680
 aaggaccaac tttcaggcat taataacatc gcatthtcta attaa 1725

<210> 13

<211> 1509

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 13

atggaacttt tgatactgaa ggcgaacgcc ataacgacga tctgacagc tgtaactttt 60
 tgcttcgcga gcggtcaaaa cataaccgag gaattttatc agtcaacgtg ctctgctggt 120
 agcaaaggat atctcagcgc actcaggacg ggctggtaca cgtcagtcac aacgattgag 180
 ctgtctaata tcaagaagaa caaatgcaac ggaacggacg ccaaagtcaa gctcataaaa 240
 caagaattgg acaagtacaa gaatgctgtg acggagcttc agctcttgat gcagtccacc 300
 caagcgacga ataatagagc gaggagagag ctcccaagat ttatgaacta taaactgaac 360
 aatgcaaaga agactaatgt gacccttagc aagaaaagaa aaagaagagc gattgcaagt 420
 ggagtggctg tgtaaaaggc cctgcacctt gaaggtgagg tgaacaagat taaatccgcg 480
 ctgctttcta cgaacaaagc tgcggttagt ttgtccaatg gcgtttcagt gctcacttcc 540
 aaggatttgg atttgaagaa ttatattgac aaacagctcc ttccgattgt taataaacag 600
 agttgctcaa tttctaacat cgaaactgtc atagagtttc agcagaagaa caatcggctc 660

ttgaaataa caaggagtt ttcagtcaac gccgggtaa caacaccgt gtccacatac 720
 atgctgacaa actccgagtt gctctctctt atcaacgaca tgccaattac aaacgaccag 780
 aagaaattga tgtccaacaa cgtccaaatc gtacgacagc agtcttattc cattatgagt 840
 attattaagg aagaggatt ggcttatgta gtacaactcc ccttgtacgg ggtaatagac 900
 accccctggt ggaaactgca tacgagtccc ctgtgtacaa ccaatacгаа ggagggtcc 960
 aatatatggt tgacaagaac tgaccgaggc tggtactgtg ataatgctgg tagtgtagc 1020
 ttctttccac aagcggagac ttgcaaggta caatctaate gggttttctg cgatacgatg 1080
 aactctctga ctctgccgag tgaggteaac ctgtgcaacg tggacatatt caatccgaag 1140
 tacgattgta aaattatgac atccaagaca gatgtaagca gctctgttat tacgtcactg 1200
 ggcgctattg tgtcatgcta cggtaagact aatgtaccg catccaataa aaacaggggg 1260
 attattaanaa ccttcagcaa cggatgcgat tatgtcagca ataaggcgt ggataccgta 1320
 tccgttgaca atactcteta ttacgtaaate aaacaggaag gcaaatctct ctatgttaaa 1380
 ggcgaaccta taatcaattt ttacgatccg cttgtattcc cttccgatga attcgatgcc 1440
 tctatctctc aagttaacga aaaaatcaate caatctctgg catttattag gaagtcagat 1500
 gaactceta 1509

<210> 14

<211> 1725

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 14

atggaattgc tcattttgaa agctaategt ataacaacaa tactcacggc tgtaactttt 60
 tgctttgcct ctggtcaaaa cataacggaa gagttttate agtcaacgtg ttcagccgta 120
 tcaaaaagggt atcttagcgc actgcgcact ggatggtaca cgtctgtgat taccattgaa 180
 ctcagtaata tcaaggaaaa taaatgcaac ggcactgatg caaaagtcaa gctcataaaa 240
 caggagcttg acaagtacaa aatgagggt acagaactcc agtccttat gcaatctacc 300
 ccagcaacca acaacaaaagc caagaaggag ctgcccagggt ttatgaacta tacacttaac 360
 aacgcgaaga aaaccaatgt cactctcagt aaaaagaaaa aaaagaagtt cttggggttc 420
 cttctcggtg ttggaagcgc cattgcaagc ggtgtagcag tttgcaaagt tctccacctt 480
 gagggggagg tgaacaaaaat taaatctgcc ctctctcaa ctaacaaagc cgtcgtcagc 540
 ttgagtaacg gcgtaagcgt actcactttc aaagttctcg atctgaagaa ctatattgat 600
 aaacagctgc tccaataact gaacaagcag tcatgcagca tcagcaacat tgaaccgtg 660
 atagagttcc agcagaaaaa taataggett ttggagataa ctcgaggatt ttcagtcaac 720
 gcgggtgtaa caacgccagt ttccacgtat atgctgacaa acagtgagct cctgagcctg 780
 ataaatgata tgccaatcac aaacgatcag aaaaaactca tgtccaataa cgttcagata 840
 gtacggcaac agagttacag cataatgtgc ataattaaag aggaggtcct ggcttatggt 900
 gtcagcttc cactgtacgg ggttatagat acccatggtt ggaagctcca tacatctccc 960
 ctgtgtacta ctaacaccaa ggagggaagc aatatatggt tgactcgcac tgacagggtt 1020

tggactgtg ataatgccgg gtccgtgagc ttttttccgc aggctgaaac ttgcaaggtg 1080
 caatctaacc gagtgttctg tgacactatg aattctctga ctctcccgtc agaagtaaac 1140
 ttgtgtaatg tcgacatatt taaccctaaa tacgattgta agatcatgac aagcaaaaca 1200
 gacgtctcaa gttctgtcat aacaagcttg ggcgcgattg tgcctgtta tggtaaaacc 1260
 aaatgcacgg cgtccaacaa aaataggggc attattaaaa ctttttccaa cggctgtgat 1320
 tacgtctcca ataaaggagt ggatacggtc tcagttggga atactctgta ctatgttaac 1380
 aaacaagagg gcaagtctct ttatgtgaaa ggggaaccga ttataaactt ttacgacccg 1440
 cttgtgttcc cgtccgatga gttcgatgag agtatttccc aagtcaacga gaagataaac 1500
 cagtcctcgc cgtttatccg caaaagtgc gagctcctc ataacgttaa tgctggttag 1560
 tccactacga acatcatgat cacaacaatt atcatagtea ttattgttat actgcttagc 1620
 ctgatcgctg tagggttgct cttgtactgt aaagcgaggt ctacccagc tacccttagt 1680
 aaagaccaat tgagtgggat caacaacatt gcgttttcca attga 1725

<210> 15

<211> 714

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 15

caacttctgt catccagcaa atacaccatc caacggagca caggagatag tattgatact 60
 cctaattatg atgtgcagaa acacatcaat aagttatgtg gcatgttatt aatcacagaa 120
 gatgctaate ataaattcac tgggttaata ggtatgttat atgcatgctc taggttagga 180
 agagaagaca ccataaaaat actcagagat gcgggatatc atgtaaaagc aaatggagta 240
 gatgtaacaa cacatcgtca agacattaat ggaaaagaaa tgaaatttga agtggttaaca 300
 ttggcaagct taacaactga aattcaaate acattgaga tagaatctag aaaatcctac 360
 aaaaaaatgc taaaagaaat gggagaggta gctccagaat acaggcatga ctctcctgat 420
 tgtgggatga taatattatg tatagcagca ttagtaataa ctaaattagc agcaggggac 480
 agatctggct ttacagccgt gattaggaga gctaataatg tcctaaaaaa tgaaatgaaa 540
 cgttacaaaag gcttactacc caaggacata gccaacagct tctatgaagt gtttgaaaaa 600
 catccccact ttatagatgt tttgttcat tttggtatag cacaatctc taccagaggt 660
 ggcagtagag ttgaagggat ttttgcagga ttgtttatga atgcctatgg tgca 714

<210> 16

<211> 762

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 16

caacttctgt catccagcaa atacaccatc caacggagca caggagatag tattgatact 60

cctaattatg atgtgcagaa acacatcaat aagttatgtg gcatggttatt aatcacagaa 120
gatgctaadc ataaattcac tgggttaata ggtatgttat atgcatggtc taggttagga 180
agagaagaca ccataaaaat actcagagat gcgggatatc atgtaaaagc aaatggagta 240
gatgtaacaa cacatcgtca agacattaat ggaaaagaaa tgaaatttga agtggttaaca 300
ttggcaagct taacaactga aattcaaadc aacattgaga tagaatctag aaaatcctac 360
aaaaaaaatgc taaaagaaat gggagaggta gctccagaat acaggcatga ctctcctgat 420
tgtgggatga taatattatg tatagcagca ttagtaataa ctaaattagc agcaggggac 480
agatctgggc ttacagccgt gattaggaga gctaataatg tcctaaaaaa tgaaatgaaa 540
cgttacaaaag gcttactacc caaggacata gccaacagct tctatgaagt gtttgaaaaa 600
catccccact ttatagatgt tttgttcat tttggtagat cacaatcttc taccagaggt 660
ggcagtagag ttgaaggat tttgcagga ttgtttatga atgcctatgg tgcagggcaa 720
gtgatgttac ggtggggagt cttagcaaaa tcagttaaaa at 762

<210> 17

<211> 213

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 17

gcaggattct accatatatt gaacaacca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt 60
cctcacttct ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac 120
agaggtagac cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc 180
aaagaaaatg gtgtgattaa ctacagtga cta 213

<210> 18

<211> 114

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 18

tctaccagag gtggcagtag agttgaaggg atttttgcag gattgtttat gaatgcctat 60
ggtagcagggc aagtgatgtt acggtgggga gtcttagcaa aatcagttaa aaat 114

<210> 19

<211> 585

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 19

atgtcacgaa ggaatccttg caaatttgaa attcgaggtc attgcttaaa tggtaaagagg 60
 tgtcatttta gtcataatta ttttgaatgg ccaccccatg cactgcttgt aagacaaaac 120
 tttatgttaa acagaatact taagtctatg gataaaagta tagatacctt atcagaaata 180
 agtggagctg cagagttgga cagaacagaa gagtatgctc ttggtgtagt tggagtgcta 240
 gagagttata taggatcaat aaacaatata actaaacaat cagcatgtgt tgccatgagc 300
 aaactcctca ctgaactcaa tagtgatgat atcaaaaagc tgagggacaa tgaagagcta 360
 aattcaccca agataagagt gtacaatact gtcatatcat atattgaaag caacaggaaa 420
 aacaataaac aaactatcca tctgttaaaa agattgccag cagacgtatt gaagaaaacc 480
 atcaaaaaca cattggatat ccataagagc ataaccatca acaacccaaa agaatcaact 540
 gttagtgata caaatgacca tgccaaaaat aatgatacta cctga 585

<210> 20

<211> 1926

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 20

atggccaaag ccgcggcagt cggcatcgac ctgggcacca cctactcctg cgtgggggtg 60
 ttccaacacg gcaaggtgga gatcatcgcc aacgaccagg gcaaccgcac cacccccagc 120
 tacgtggcct tcacggacac cgagcggctc atcggggatg cggccaagaa ccaggtggcg 180
 ctgaaccgcg agaacaccgt gtttgacgcg aagcgctga ttggccgcaa gttcggcgac 240
 ccggtggtgc agtcggacat gaagcactgg ctttccagg tgatcaacga cggagacaag 300
 cccaaggtgc aggtgagcta caagggggag accaaggcat tctaccccga ggagatctcg 360
 tccatggtgc tgaccaagat gaaggagatc gccgaggcgt acctgggcta cccggtgacc 420
 aacgcggtga tcaccgtgcc ggcctacttc aacgactcgc agcgccaggc caccaaggat 480
 gcgggtgtga tcgcggggct caacgtgctg cggatcatca acgagcccac ggccgccgcc 540
 atcgcctacg gcctggacag aacgggcaag ggggagcgca acgtgctcat ctttgacctg 600
 ggcgggggca ctttcgacgt gtccatcctg acgatcgacg acggcatctt cgaggtgaag 660
 gccacggccg gggacacca cctgggtggg gaggactttg acaacaggct ggtgaaccac 720
 ttcgtggagg agttcaagag aaaacacaag aaggacatca gccagaacia gcgagccgtg 780
 aggcggctgc gcaccgctg cgagagggcc aagaggacc tgctgtccag caccaggcc 840
 agcctggaga tcgactcctt gtttgagggc atcgacttct acacgtccat caccaggcg 900
 aggttcgagg agctgtgctc cgacctgttc cgaagcacc tggagcccgt ggagaaggct 960
 ctgcgcgacg ccaagctgga caaggcccag attcacgacc tggctctggt cgggggctcc 1020
 acccgcatcc ccaaggtgca gaagctgctg caggacttct tcaacggcg cgacctgaac 1080
 aagagcatca accccgacga ggetgtggcc tacggggcgg cgggtgcaggc ggccatcctg 1140
 atgggggaca agtccgagaa cgtgcaggac ctgctgctgc tggacgtggc tcccctgtcg 1200
 ctggggctgg agacggccgg aggcgtgatg actgcctga tcaagcgcaa ctccaccatc 1260
 cccaccaagc agacgcagat cttcaccacc tactccgaca accaaccgg ggtgctgatc 1320

caggtgtacg agggcgagag ggccatgacg aaagacaaca atctgttggg gcgcttcgag 1380
 ctgagcggca tccctccggc ccccaggggc gtgccccaga tcgaggtgac cttcgacatc 1440
 gatgccaacg gcatcctgaa cgtcacggcc acggacaaga gcaccggcaa ggccaacaag 1500
 atcaccatca ccaacgacaa gggccgcctg agcaaggagg agatcgagcg catggtgcag 1560
 gaggcggaga agtacaagaagg ggaggacgag gtgcagcgcg agagggtgtc agccaagaac 1620
 gccctggagt cctacgcctt caacatgaag agcgcctggg aggatgaggg gctcaagggc 1680
 aagatcagcg aggcggacaa gaagaagggtg ctggacaagt gtcaagaggt catctcgtgg 1740
 ctggacgcca acaccttggc cgagaaggac gagtttgagc acaagaggaa ggagctggag 1800
 caggtgtgta accccatcat cagcggactg taccagggtg ccggtggtcc cgggcctggg 1860
 ggcttcgggg ctcagggtcc caagggaggg tctgggtcag gccccacat tgaggaggta 1920
 gattag 1926

<210> 21

<211> 2682

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 21

atgtcAAAA acaaggatca acgaacggct aaaacactgg aaagaacttg ggatactctt 60
 aatcaccttc ttttcatcag ctctgtttg tataagttga acttgaaaag tgtagcacia 120
 attaccttgt caattctggc tatgattatt tccactagtt tgatcattgc tgcgattata 180
 tttattgctt ctgcaaatca taaggtaacc ccgactacag cgatcattca ggacgctaca 240
 agtcaataaa agaacaccac accgacgtac ttgaccaga atccccagct tggcatcagt 300
 ccttctaacc ctctgaaat cacctccaa atcaccacta tccttgcgtc taccacacct 360
 ggagtaaaga gtacattgca gtctactacc gttagacca agaacacaac cacaactcaa 420
 acgcagccat ctaagccaac taccaaacag cggcaaaata aacctccatc taaaccgaat 480
 aacgattttc actttgaagt attcaacttt gttcctgct caatttgcag caataatccg 540
 acctgctggg ctatatgtaa gcggatacca aataaaaagc caggaaagaa aactacaaca 600
 aaacctacga agaagcctac actgaagacc acaaaaaag acccaaaacc ccagacaacc 660
 aagccaagg aagtcccaac tactaagccc actgaagagc ctaccataaa taccaccaag 720
 acaaacatca taaccacctt gctcacctct aatactaccg gaaacctga gctcacttcc 780
 caaatggaaa cgttccattc aactagtagt gagggcaacc cgagtcccag ccaggctctt 840
 acaacctcag aatacccctc ccaacctagt tcaccccaa atactccacg gcagggatcc 900
 ggagagggaa gaggaagttt gctgacatgt ggagatgtgg aggaaaatcc cggccaatg 960
 gagcttctga tcctgaaagc taacgtatt actactatac ttaccgccgt aacattctgc 1020
 ttgcctccg gacaaaacat cacagaagag ttctatcaat ccacgtgcag cgctgtgtct 1080
 aagggctatc tgagcgatt gagaacgggg tggatattt ccgtaattac tatagagctg 1140
 tcaaacatta agaaaaacaa gtgtaacggg accgacgcta aagtaaagct catcaagcag 1200
 gagctggata aatacaaaaa tgctgtcact gaactccagc ttcttatgca atctaccaa 1260

gcaaccaaca accgggctag gcggaattg cccaggttca tgaattatac attgaacaac 1320
 gccaaaaaga ctaatgtaac cctcagcaag aaacgcaaga ggcggttcct gggatttctt 1380
 ctccggagtag gttccgctat agcgtccgga gtagcggctc caaaagtatt gcatctggaa 1440
 ggcgaagtta acaaaattaa gagcgcgctc ctcagcacca acaaggcggg agtcagcctc 1500
 agcaacggcg tatctgttct cacatctaaa gttttggacc tgaaaaacta tatagacaag 1560
 cagttgcttc cgatagtaaa taagcaatca tgttccattt caaacataga aacggttatc 1620
 gagtttcaac agaaaaataa tagattgctt gagatcacia gagagtctc tgtcaatgca 1680
 ggtgtgacta cgccggtcag cacatatatg ctcacgaata gtgaactgct gagtcttata 1740
 aatgatatgc cgattactaa tgacaaaaaa aagctcatga gcaacaatgt ccaaatcggt 1800
 cgacaacaaa gttactctat catgagcatc atcaaagagg aggttctcgc atatgtcgtg 1860
 cagcttccgt tgtatggtgt aatagatacc ccgtgctgga agctgcacac ctctccactg 1920
 tgcacaacca atactaaaga ggggtctaata atctgtctca cgagaacgga tcgaggatgg 1980
 tactgcgata acgccggtag tgtgagcttc ttccccagg ctgaaacctg taaggtacag 2040
 agtaacaggg tattctgtga cactatgaac tcaactcac tgccaagtga agtgaacctt 2100
 tgtaacggtg acatatttaa tcccaagtac gactgcaaaa tcatgacaag caaaaccgac 2160
 gtttcctcaa gcgtcataac gagtttgggt gctatagtaa gttgctatgg gaaaaccaag 2220
 tgcacggcat ccaataagaa cagagggatc ataaaaactg tctccaacgg atgtgactat 2280
 gtgtcaaaca agggggttga tacggtatca gttgaaata ccctttatta tgtcaacaag 2340
 caggaaggaa agagcctcta tgtaaaaggc gaaccataa tcaattttta tgaccactc 2400
 gtattcccta gtgatgagtt cgatgcctct attagccagg taaatgagaa gatcaaccag 2460
 agtttggcct ttatccgcaa atctgacgag ctgctccata atgtcaatgc agggaaaagt 2520
 acgactaata tcatgattac tacgattatt atcgtcatca tcgtcatcct cttgagtctt 2580
 atagcggtag ggctcctgct ctactgtaaa gcgcgctcta cccctgtgac gctgtccaaa 2640
 gatcaacttt ctggcataaa caacattgcc tttagtaatt aa 2682

<210> 22

<211> 11162

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 22

acgaagacaa acaaaccatt attatcatta aaaggctcag gagaaacttt aacagtaatc 60
 aaaatgtctg ttacagtcaa gagaatcatt gacaacacag tcatagttcc aaaacttctt 120
 gcaaatgagg atccagtgga ataccggca gattacttca gaaatcaaa ggagattcct 180
 ctttacatca atactacaaa aagtttgtca gatctaagag gatatgtcta ccaaggcctc 240
 aaatccggaa atgtatcaat catacatgtc aacagctact tgtatggagc attaaaggac 300
 atccggggta agttggataa agatttgtca agtttcggaa taaacatcgg gaaagcagg 360
 gatacaatcg gaatatttga ccttgtatcc ttgaaagccc tggacggcgt acttccagat 420
 ggagtatcgg atgcttccag aaccagcgca gatgacaaat ggttgccttt gtatctactt 480

ggcttataca gagtgggcag aacacaaatg cctgaataca gaaaaagct catggatggg 540
 ctgacaaaatc aatgcaaaat gatcaatgaa cagtttgaac ctcttgtgcc agaaggtcgt 600
 gacatttttg atgtgtgggg aatgacagt aattacacia aaattgtcgc tgcagtggac 660
 atgttcttcc acatgttcaa aaaacatgaa tgtgcctcgt tcagatacgg aactattggt 720
 tccagattca aagattgtgc tgcattggca acatttggac acctctgcaa aataaccgga 780
 atgtctacag aagatgtaac gacctggatc ttgaaccgag aagttgcaga tgaatggtc 840
 caaatgatgc ttccaggcca agaaattgac aaggccgatt catacatgcc ttatttgatc 900
 gactttggat tgtcttctaa gtctccatat tcttccgta aaaaccctgc cttccacttc 960
 tgggggcaat tgacagctct tctgctcaga tccaccagag caaggaatgc cgcacagcct 1020
 gatgacattg agtatacatc tcttactaca gcaggtttgt tgtacgctta tgcagttagga 1080
 tcctctgccg acttggcaca acagttttgt gttggagata acaatacac tccagatgat 1140
 agtaccggag gattgacgac taatgcaccg ccacaaggca gagatgtggt cgaatggctc 1200
 ggatggtttg aagatcaaaa cagaaaaccg actcctgata tgatgcagta tgcgaaaaga 1260
 gcagtcatgt cactgcaagg cctaagagag aagacaattg gcaagtatgc taagtcagaa 1320
 tttgacaaat gaccctataa ttctcagatc acctattata tattatgcta catatgaaa 1380
 aaactaacag atatcatgga taatctcaca aaagttcgtg agtatctcaa gtctactct 1440
 cgtctagatc aggcggtagg agagatagat gagatcgaag cacaacgagc tgaaaagtcc 1500
 aattatgagt tgttccaaga ggacggagtg gaagagcata ctaggcctc ttattttcag 1560
 gcagcagatg attctgacac agaactgaa ccagaaattg aagacaatca aggcttgtat 1620
 gtaccagatc cggaagctga gcaagttgaa ggctttatac aggggccttt agatgactat 1680
 gcagatgagg acgtggatgt tgtattcact tcggactgga aacagcctga gcttgaatcc 1740
 gacgagcatg gaaagacctt acggttgaca ttgccagagg gtttaagtgg agagcagaaa 1800
 tcccagtggc ttttgacgat taaagcagtc gttcaaagtg ccaaactg gaatctggca 1860
 gagtgcacat ttgaagcatc gggagaaggg gtcatcataa aaaagcgcca gataactccg 1920
 gatgtatata aggtcactcc agtgatgaa acacatccgt accaatcaga agccgtatca 1980
 gatgtttggt ctctctcaa gacatccatg actttccaac ccaagaaagc aagtcttcag 2040
 cctctcacca tatccttggg tgaattgtc tcacttagag gagaattcat ctctgtcggg 2100
 ggtaacggac gaatgtctca taaagaggcc atcctgctcg gtctgaggta caaaaagttg 2160
 tacaatcagg cgagagtcaa atattctctg tagactatga aaaaagtaa cagatatcac 2220
 aatctaagtg ttatcccaat ccattcatca tgagttcctt aaagaagatt ctcggtctga 2280
 aggggaaaagg taagaaatct aagaaattag ggatcgcacc accccttat gaagaggaca 2340
 ctagcatgga gtatgctccg agcgtccaa ttgacaaatc ctattttgga gttgacgaga 2400
 tggacaccta tgatccgaat caattaagat atgagaaatt cttctttaca gtgaaaatga 2460
 cggttagatc taatcgtccg ttcagaacat actcagatgt ggcagccgct gtatcccatt 2520
 gggatcacat gtacatcgga atggcagggg aacgtccctt ctacaaaatc ttggcttttt 2580
 tgggttcttc taatctaaag gccactccag cggtattggc agatcaaggt caaccagagt 2640
 atcacgctca ctgcgaagge agggcttatt tgccacatag gatggggaag acccctcca 2700
 tgctcaatgt accagagcac ttcagaagac cattcaatat aggtctttac aagggaacga 2760
 ttgagctcac aatgaccatc tacgatgatg agtcaactgga agcagctcct atgatctggg 2820

atcatttcaa ttcttccaaa ttttctgatt tcagagagaa ggccttaatg tttggcctga 2880
ttgtcgagaa aaaggcatct ggagcgtggg tctcggattc tatcagccac ttcaaatgag 2940
ctagtctagc ttccagcttc tgaacaatcc ccggtttact cagtctctcc taattccagc 3000
ctttcgaaca actaatatcc tgtcttttct atccctatga aaaaaactaa cagagatcga 3060
tctgtttcct tgacaccatg aagtgccttt tgtacttagc ttttttattc atcgggggtga 3120
attgcaagtt caccatagtt tttccacaca accgaaaagg aaactggaaa aatgttcctt 3180
ccaattacca ttattgcccg tcaagctcag atttaaattg gcataatgac ttaataggca 3240
cagccttaca agtcaaaaatg cccaagagtc acaaggctat tcaagcagac ggttgatgt 3300
gtcatgcttc caaatgggtc actacttgtg atttccgctg gtacggaccg gagtatataa 3360
cacattccat ccgatccttc actccatctg tagaacaatg caaggaaagc attgaacaaa 3420
cgaacaaggg aacttggetg aatccaggct tcctctctca aagttgtgga tatgcaactg 3480
tgacggatgc tgaagcagcg attgtccagg tgactctca ccatgtgctt gttgatgaat 3540
acacaggaga atgggttgat tcacagttca tcaacggaaa atgcagcaat gacatatgcc 3600
cactgtcca taactccaca acctggcatt ccgactataa ggtcaaaggg ctatgtgatt 3660
ctaacctcat ttccatggac atcaccttct tctcagagga cggagagcta tcatccctag 3720
gaaaggaggg cacagggttc agaagtaact actttgctta tgaaactgga gacaaggcct 3780
gcaaaaatgca gtactgcaag cattgggggag tcagactccc atcaggtgtc tggttcgaga 3840
tggtgataa ggatctcttt gctgcagcca gattccctga atgccagaa gggtaagta 3900
tctctgctcc atctcagacc tcagtggatg taagtctcat tcaggacgtt gagaggatct 3960
tggattattc cctctgcaa gaaacctgga gcaaaatcag agcgggtctt cccatctctc 4020
cagtggatct cagctatctt gctcctaaa acccaggaac cggctctgtc tttaccataa 4080
tcaatggtac ctaaaaatac tttgagacca gatacatcag agtcgatatt gctgctcca 4140
tcctctcaag aatggtcggg atgatcagtg gaactaccac agaaagggaa ctgtgggatg 4200
actgggctcc atatgaagac gtggaaattg gaccaatgg agttctgagg accagttcag 4260
gatataagtt tcctttatat atgattggac atggtatggt ggactccgat ctcatctta 4320
gctcaaaggc tcaggtgttt gaacatctc acattcaaga cgctgcttcg cagcttcctg 4380
atgatgagac tttatTTTTT ggtgatactg ggctatccaa aatccaatc gagttttag 4440
aaggttggtt cagtagttgg aagagctcta ttgcctcttt ttgctttatc atagggttaa 4500
tcattggact attcttggtt ctccagttg gtatttatct ttgcattaaa ttaaagcaca 4560
ccaagaaaag acagatttat acagacatag agatgaaccg acttggaag taactcaaat 4620
cctgcacaac agattcttca tgtttgaacc aatcaactt gtgatatcat gctcaaagag 4680
gccttaatta tattttaatt ttttaTTTTT atgaaaaaaa ctaacagcaa tcatggaagt 4740
ccacgatttt gagaccgacg agttcaatga tttcaatgaa gatgactatg ccacaagaga 4800
attcctgaat cccgatgagc gcatgacgta ctgaaatcat gctgattaca atttgaattc 4860
tcctctaatt agtgatgata ttgacaattt gatcaggaaa ttcaattctc ttccgattcc 4920
ctcgatgtgg gatagtaaga actgggatgg agttcttgag atgttaacat catgtcaagc 4980
caatcccatc tcaacatctc agatgcataa atggatggga agttggttaa tgtctgataa 5040
tcatgatgcc agtcaagggt atagtttttt acatgaagtg gacaaagagg cagaaataac 5100
atgtgacgtg gtggagacct tcatccgcgg ctggggcaac aaaccaattg aatacatcaa 5160

aaaggaaaga tggactgact cattcaaaat tctcgcttat ttgtgtcaaa agttttttgga 5220
cttacacaag ttgacattaa tcttaaattgc tgtctctgag gtggaattgc tcaacttggc 5280
gaggactttc aaaggcaaag tcagaagaag ttctcatgga acgaacatat gcaggattag 5340
ggttcccagc ttgggtccta cttttatttc agaaggatgg gcttacttca agaaacttga 5400
tatttctaattg gaccgaaact ttctgttaat ggtcaaagat gtgattatag ggaggatgca 5460
aacggtgcta tccatggtat gtagaataga caacctgttc tcagagcaag acatcttctc 5520
ccttctaataat atctacagaa ttggagataa aattgtggag aggcagggaa atttttctta 5580
tgacttgatt aaaatggtgg aaccgatatg caacttgaag ctgatgaaat tagcaagaga 5640
atcaaggcct ttagtcccac aattcctca tttgaaaat catatcaaga cttctgttga 5700
tgaaggggca aaaattgacc gaggtataag attcctccat gatcagataa tgagtgtgaa 5760
aacagtggat ctcacactgg tgatttatgg atcgttcaga cattgggggtc atccttttat 5820
agattattac actggactag aaaaattaca ttcccaagta accatgaaga aagatattga 5880
tgtgtcatat gcaaaaagcac ttgcaagtga tttagctcgg attgttctat ttcaacagtt 5940
caatgatcat aaaaagtggc tcgtgaatgg agacttgctc cctcatgatc atccctttaa 6000
aagtcattgt aaagaaaata catggcccac agctgctcaa gttcaagatt ttggagataa 6060
atggcatgaa cttccgctga ttaaattgtt tgaaataccc gacttactag acccatcgat 6120
aatatactct gacaaaagtc attcaatgaa taggtcagag gtgttgaaac atgtccgaat 6180
gaatccgaac actcctatcc ctagtaaaaa ggtgttcgag actatgttgg acacaaaggc 6240
taccaattgg aaagaatttc ttaaagagat tgatgagaag ggcttagatg atgatgatct 6300
aattattggc cttaaaggaa aggagaggga actgaagttg gcaggtagat ttttctcctt 6360
aatgtcttgg aaattgcgag aatactttgt aattaccgaa tatttgataa agactcattt 6420
cgtccctatg tttaaaggcc tgacaatggc ggacgatcta actgcagtca ttaaaaagat 6480
gttagattcc tcatccggcc aaggattgaa gtcatatgag gcaatttgca tagccaatca 6540
cattgattac gaaaaatgga ataaccacca aaggaagtta tcaaacggcc cagtgttccg 6600
agttatgggc cagttcttag gttatccatc cttaatcgag agaactcatg aattttttga 6660
gaaaagtctt atatactaca atggaagacc agacttgatg cgtgttcaca acaacacact 6720
gatcaattca acctccaac gagtttgtt gcaaggacaa gagggtggac tggaaggtct 6780
acggcaaaaa ggatggagta tcctcaatct actggttatt caaagagagg ctaaaatcag 6840
aaacactgct gtcaaagtct tggcacaagg tgataatcaa gttatttgca cacagtataa 6900
aacgaagaaa tcgagaaacg ttgtagaatt acagggtgct ctcaatcaaa tggtttctaa 6960
taatgagaaa attatgactg caatcaaaat agggacaggg aagttaggac ttttgataaa 7020
tgacgatgag actatgcaat ctgcagatta cttgaattat ggaaaaatac cgattttccg 7080
tggagtgatt agagggttag agaccaagag atggtcacga gtgacttgtg tcaccaatga 7140
ccaaataccc acttgtgcta atataatgag ctgagtttc acaaatgctc tcaccgtagc 7200
tcattttgct gagaacccaa tcaatgccat gatacagtac aattattttg ggacatttgc 7260
tagactcttg ttgatgatgc atgatcctgc tcttcgtcaa tcattgtatg aagttcaaga 7320
taagataccg ggcttgcaca gttctacttt caaatagcc atgttgattt tggacccttc 7380
cattggagga gtgtcgggca tgtctttgtc caggtttttg attagagcct tcccagatcc 7440
cgtaacagaa agtctctcat tctggagatt catccatgta catgctcgaa gtgagcatct 7500

gaaggagatg agtgcagtat ttggaaaccc cgagatagcc aagtttcgaa taactcacat 7560
agacaagcta gtagaagatc caacctctct gaacatcgct atgggaatga gtccagcgaa 7620
cttgttaaag actgaggtta aaaaatgctt aatcgaatca agacaaacca tcaggaacca 7680
ggtgattaag gatgcaacca tatatttgta tcatgaagag gatcggctca gaagtttctt 7740
atggtcaata aatcctctgt tccctagatt tttaaagtga ttcaaatcag gcactttttt 7800
gggagtcgca gacgggctca tcagtctatt tcaaaattct cgtactattc ggaactcctt 7860
taagaaaaag tatcataggg aattggatga tttgattgtg aggagtgagg tatcctcttt 7920
gacacattta gggaaacttc atttgagaag gggatcatgt aaaatgtgga catgttcagc 7980
tactcatgct gacacattaa gatacaaadc ctggggccgt acagttattg ggacaactgt 8040
accccatcca ttagaaatgt tgggtccaca acatcgaaaa gagactcctt gtgcaccatg 8100
taacacatca gggttcaatt atgtttctgt gcattgtcca gacgggatcc atgacgtctt 8160
tagttcacgg ggaccattgc ctgcttatct agggctctaa acatctgaat ctacatctat 8220
tttgcagcct tgggaaaggg aaagcaaagt cccactgatt aaaagagcta cacgtcttag 8280
agatgctatc tcttggtttg ttgaacccga ctctaaacta gcaatgacta tactttctaa 8340
catccactct ttaacaggcg aagaatggac caaaaggcag catgggttca aaagaacagg 8400
gtctgccctt cataggtttt cgacatctcg gatgagccat ggtgggttcg catctcagag 8460
cactgcagca ttgaccaggt tgatggcaac tacagacacc atgagggatc tgggagatca 8520
gaatttcgac tttttattcc aagcaacggt gctctatgct caaattacca ccaactgttc 8580
aagagacgga tggatcacca gttgtacaga tcattatcat attgcctgta agtctctgtt 8640
gagaccata gaagagatca ccctggactc aagtatggac tacacgcccc cagatgtatc 8700
ccatgtgctg aagacatgga ggaatgggga aggttcgtgg ggacaagaga taaaacagat 8760
ctatccttta gaaggaatt ggaagaattt agcacctgct gagcaatcct atcaagtcgg 8820
cagatgtata ggttttctat atggagactt ggcgtataga aatctactc atgccgagga 8880
cagttctcta tttcctctat ctatacaagg tcgtattaga ggtcagaggt tcttaaaagg 8940
gttgctagac ggattaatga gagcaagttg ctgccaagta atacaccgga gaagtctggc 9000
tcatttgaag aggccggcca acgcagtgtg cggaggtttg atttacttga ttgataaatt 9060
gagtgtatca cctccattcc tttctcttac tagatcagga cctattagag acgaattaga 9120
aacgattccc cacaagatcc caacctcta tccgacaagc aaccgtgata tgggggtgat 9180
tgtcagaaat tacttcaaat accaatgccg tctaattgaa aagggaaaat acagatcaca 9240
ttattcacia ttatggttat tctcagatgt cttatccata gacttcattg gaccattctc 9300
tatttccacc accctcttgc aaatcctata caagccattt ttatctggga aagataagaa 9360
tgagttgaga gagctggcaa atctttcttc attgctaaga tcaggagagg ggtgggaaga 9420
catacatgtg aaattcttca ccaaggacat attattgtgt ccagaggaaa tcagacatgc 9480
ttgcaagttc gggattgcta aggataataa taaagacatg agctatcccc cttggggaag 9540
ggaatccaga gggacaatta caacaatccc tgtttattat acgaccacc cttacceaaa 9600
gatgctagag atgcctccaa gaatccaaaa tcccctgctg tccggaatca ggttgggcca 9660
attaccaact ggcgctcatt ataaaattcg gagtatatta catggaatgg gaatccatta 9720
cagggacttc ttgagttgtg gagacggctc cggagggatg actgctgcat tactacgaga 9780
aaatgtgcat agcagaggaa tattcaatag tctgttagaa ttatcagggt cagtcatgctg 9840

aggcgccctct cctgagcccc ccagtgccct agaaacttta ggaggagata aatcgagatg 9900
tgtaaagtgt gaaacatggt gggaatatcc atctgactta tgtgacccaa ggacttggga 9960
ctatttcctc cgactcaaag caggcttggg gcttcaaatt gatttaattg taatggatat 10020
ggaagttcgg gattcttcta ctagcctgaa aattgagacg aatgttagaa attatgtgca 10080
ccggatthttg gatgagcaag gagthttaat ctacaagact tatggaacat atatthttgta 10140
gagcgaaaag aatgcagtaa caatccttgg tcccatgttc aagacggtcg acttagttca 10200
aacagaattht agtagttctc aaacgtctga agtatatatg gtatgtaaag gthttgaagaa 10260
attaatcgat gaacccaatc ccgattggtc thccatcaat gaatcctgga aaaacctgta 10320
cgcatthccag tcatcagaac aggaatthtc cagagcaaag aaggttagta catactthac 10380
cttgacaggt attccctccc aatthattcc tgatccttht gtaaacattg agactatgct 10440
acaaatattc ggagtaccca cgggtgtgtc tcatgceggt gcctthaaat catctgatag 10500
acctgcagat thattgacca thagccttht thatatggcg attatatcgt attataacat 10560
caatcatatc agagtaggac cgatacctcc gaacccccca tcagatggaa thgcacaaaa 10620
tgtggggatc gctataactg gtataagctt thggctgagt thgatggaga aagacattcc 10680
actatatcaa cagtgtthgg cagthattcca gcaatcattt ccgattaggt gggaggctat 10740
thcagthaaaa ggaggataca agcagaagtg gactactaga ggtgatgggc thccaaaaga 10800
thcccgaatt tcagactcct thggcccaat cgggaactgg atcagatctt thgaattggt 10860
ccgaaaccaa gthcgtctaa atccattcaa taagatcttg thcaatcagc tatgtcgtac 10920
agthgataat cattthgaagt ggtcaaatth gcgaaaaaac acaggaatga thgaatggat 10980
caatgggcca atthcaaaag aagaccggtc tatactgatg thgaagagtg acctacatga 11040
ggaaaactct thgagagatt aaaaaatcag gaggagactc caactthta gthtgaaaaa 11100
aactthgatc cthaaagacc thctgtggtt ththththth thcttggtth thgtggtcttc 11160
gt 11162

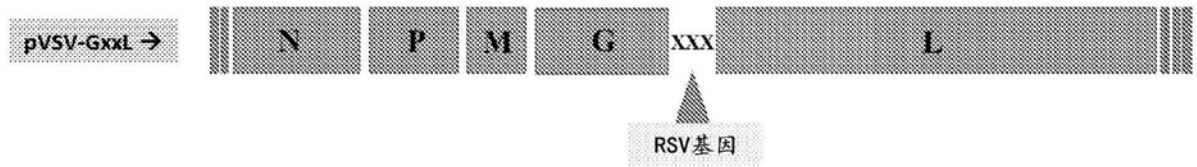


图1

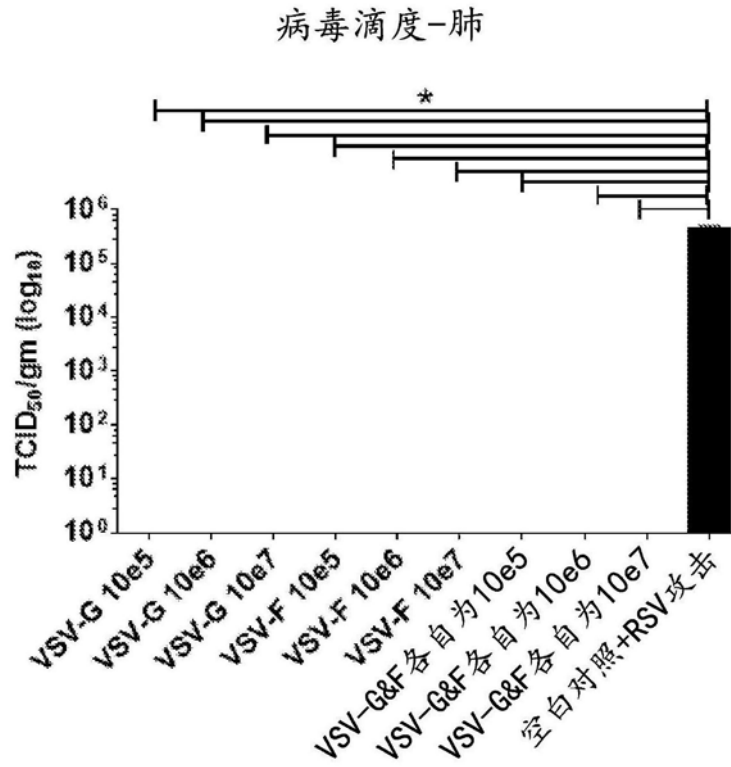


图2A

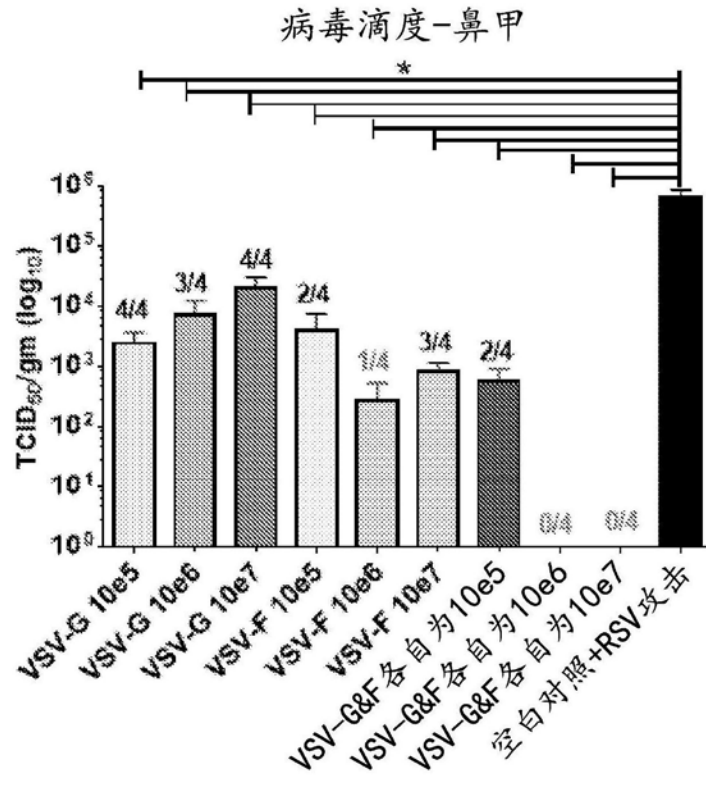


图2B

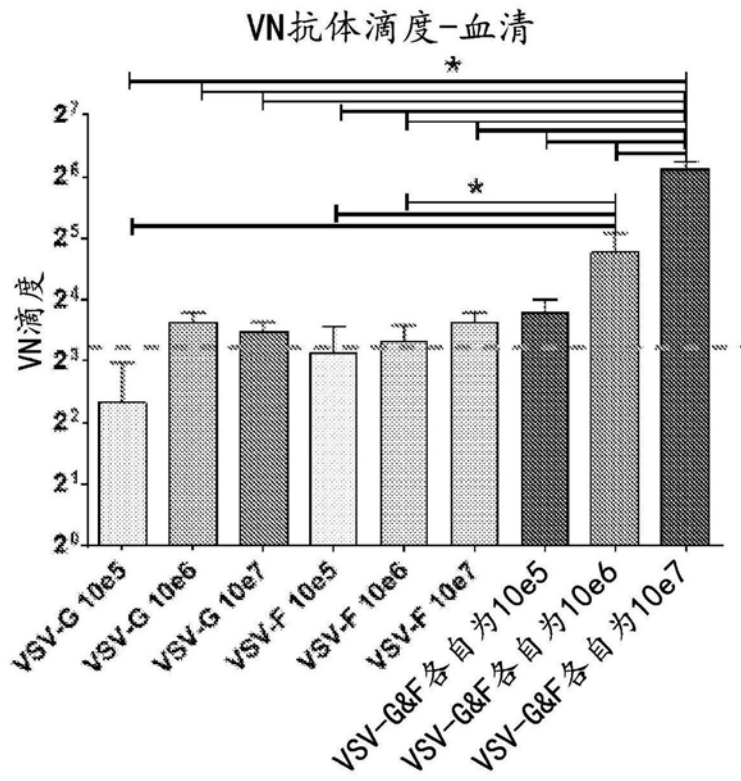


图2C

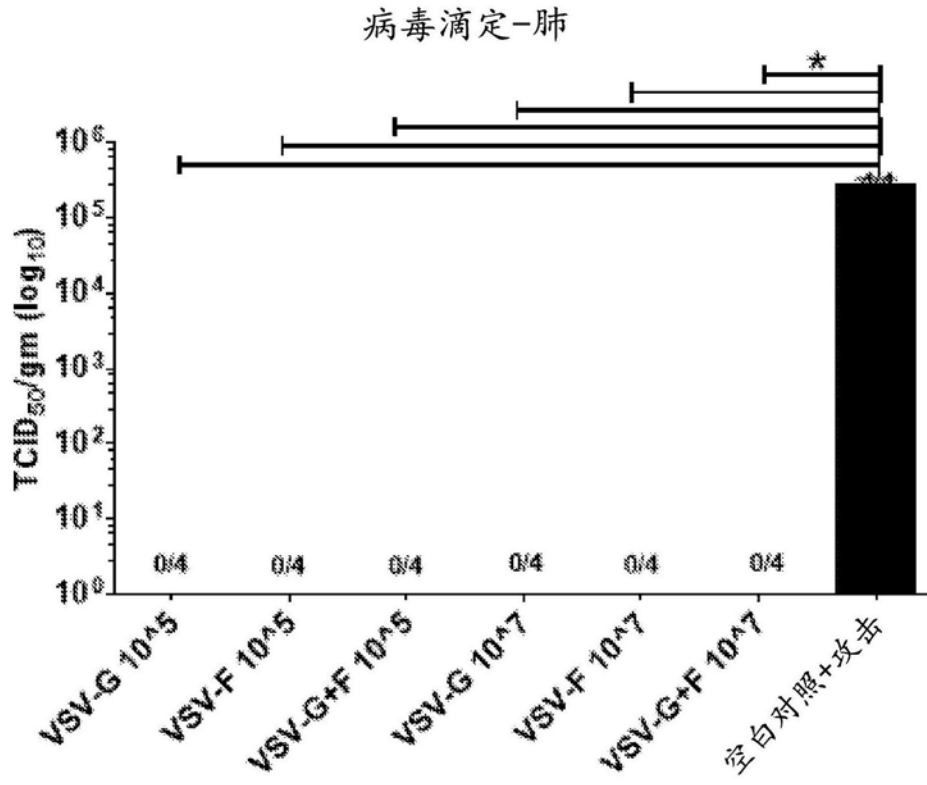


图3A

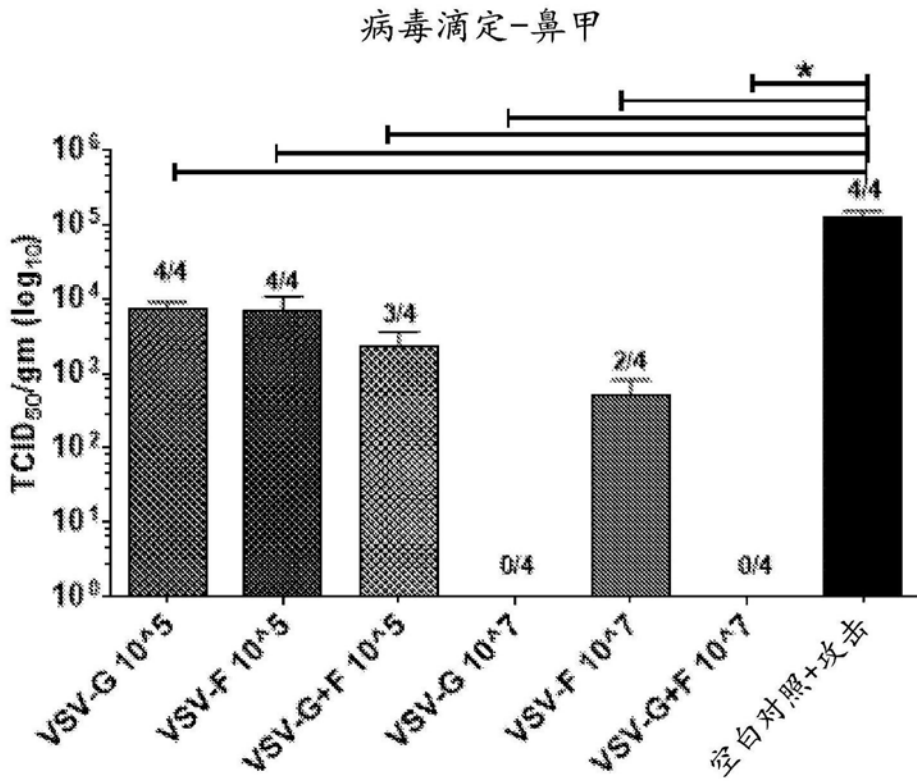


图3B

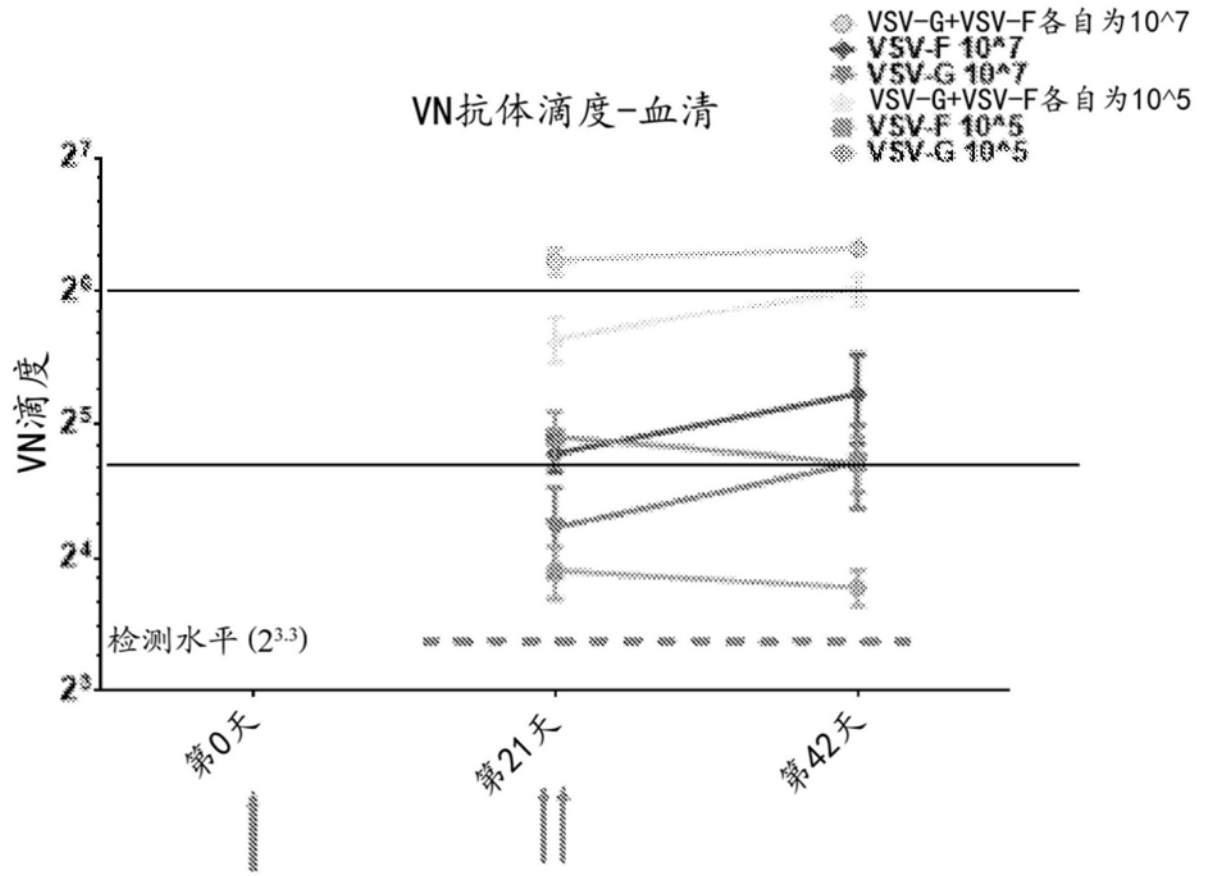


图3C

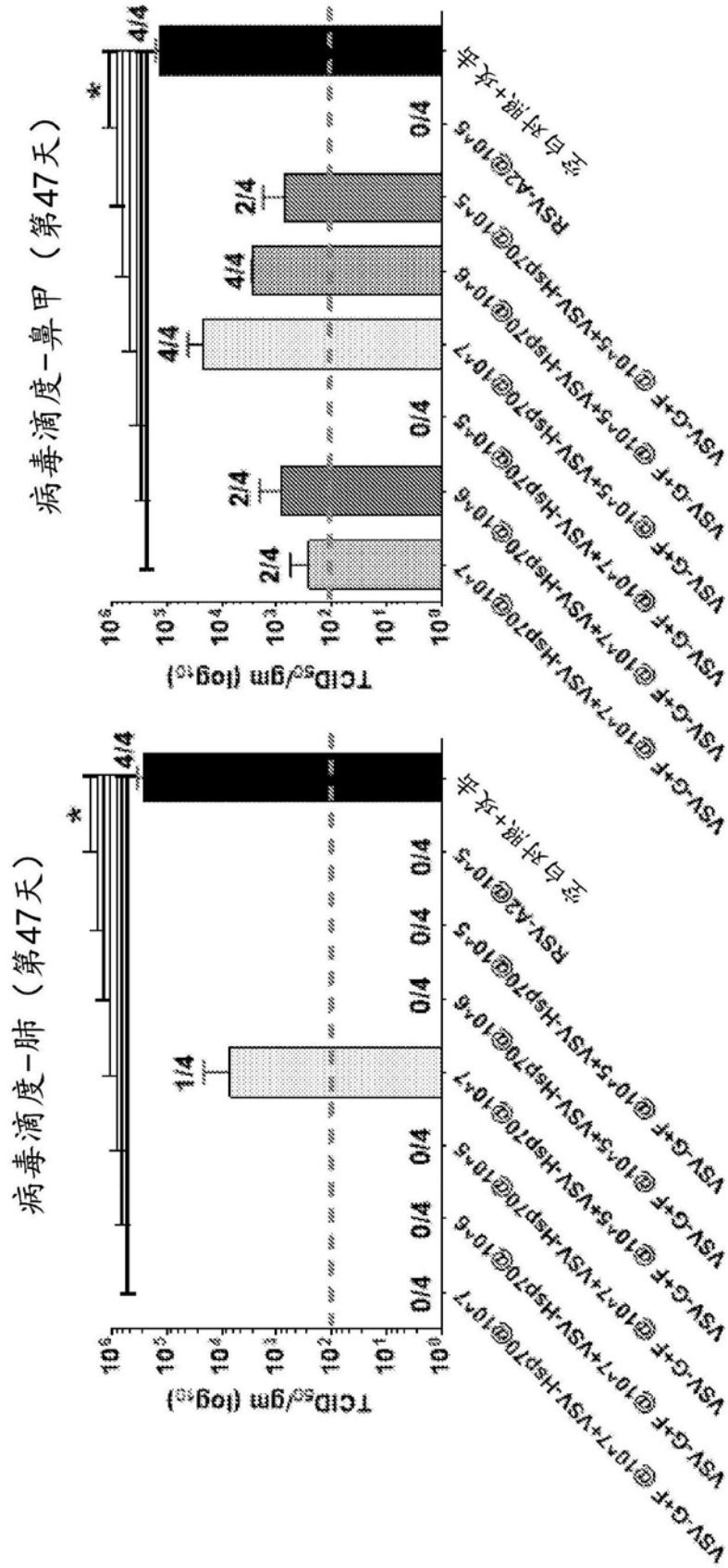


图4B

图4A

病毒中和滴度-血清

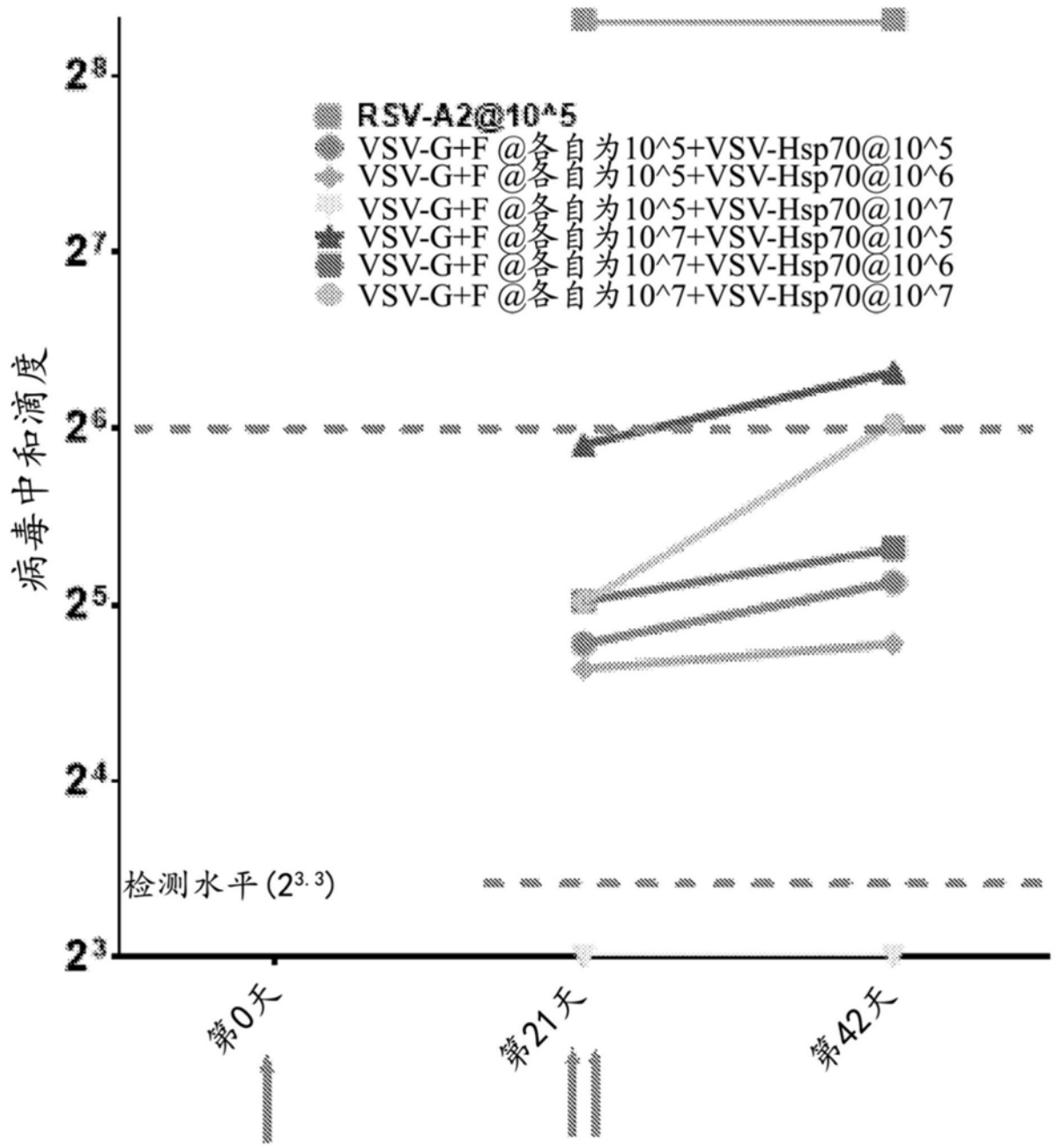


图4C

病毒滴定-鼻甲

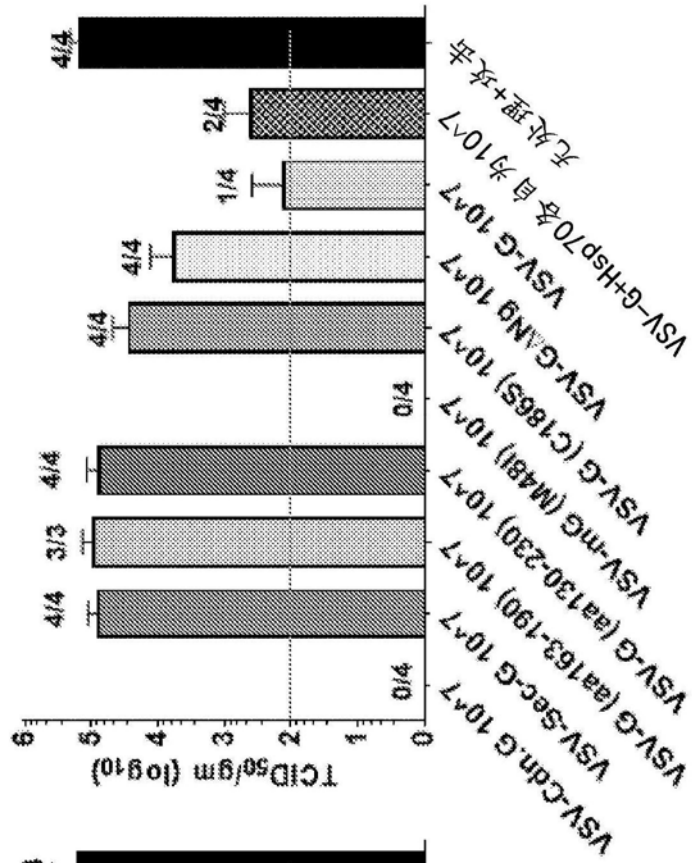


图5B

病毒滴定-肺

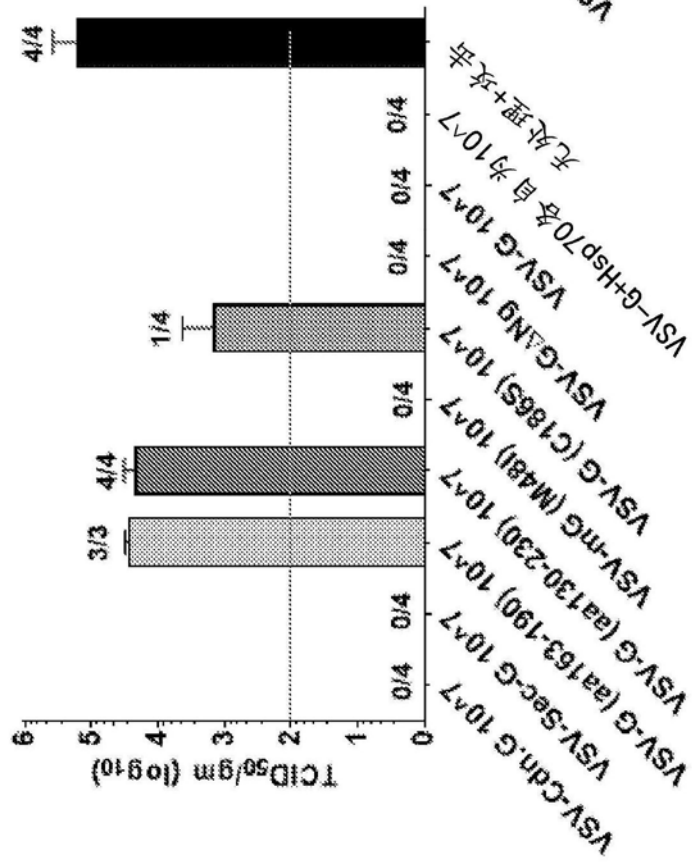


图5A

病毒中和滴度

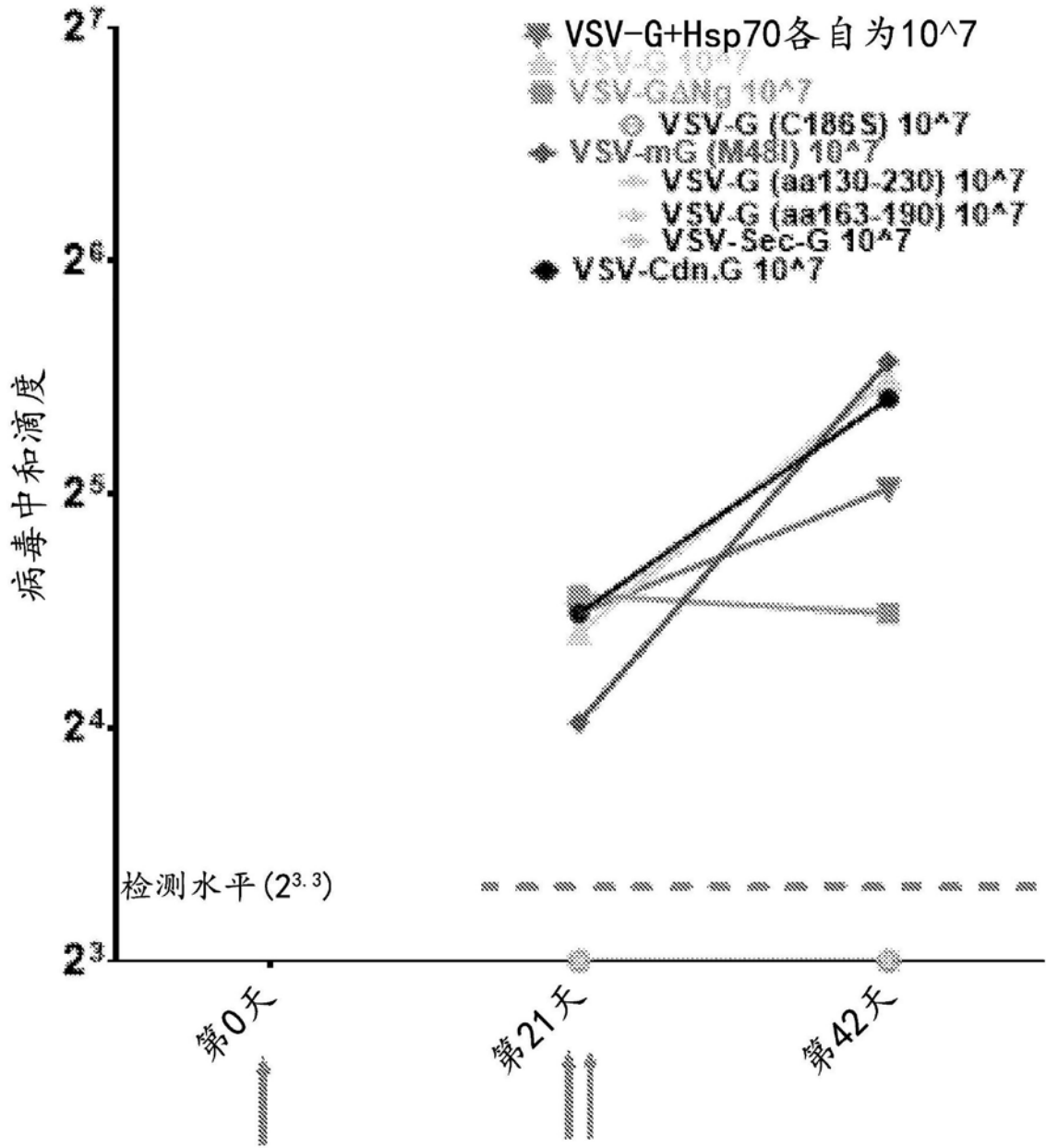


图5C

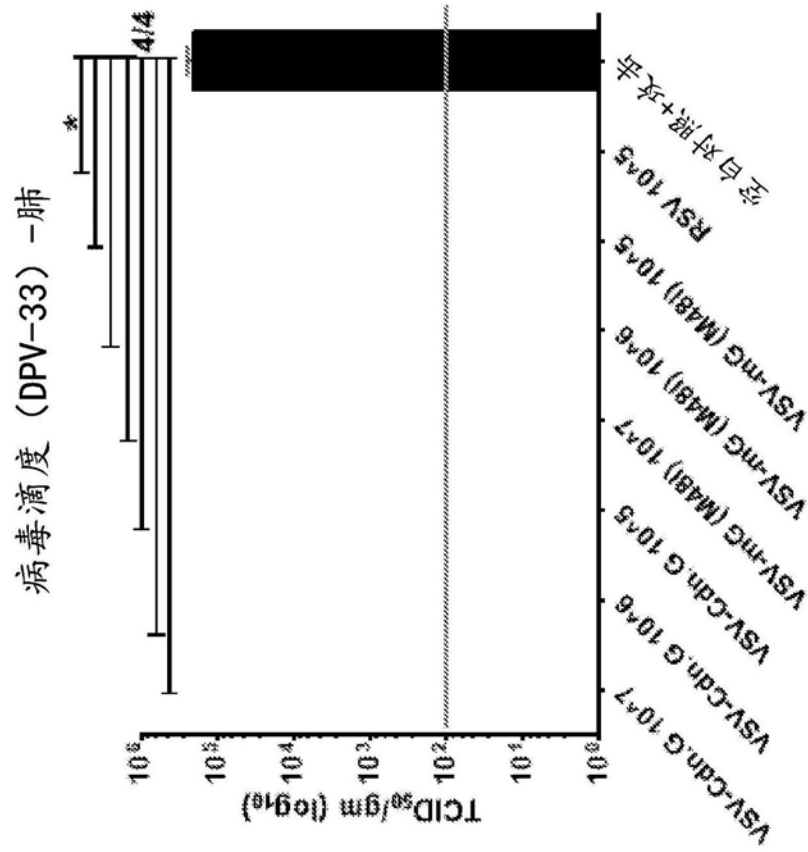


图6A

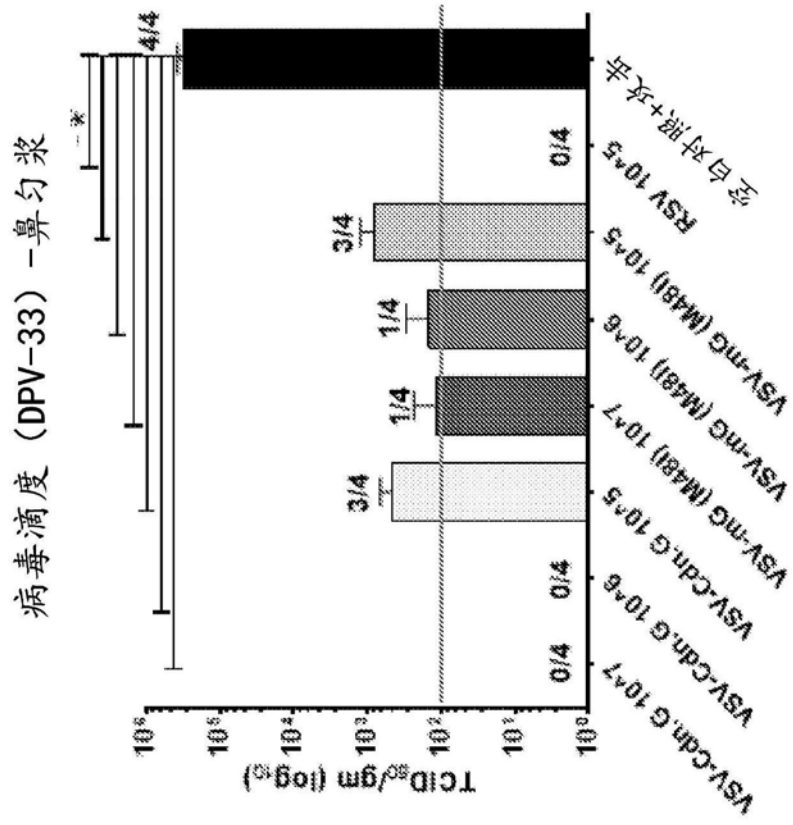


图6B

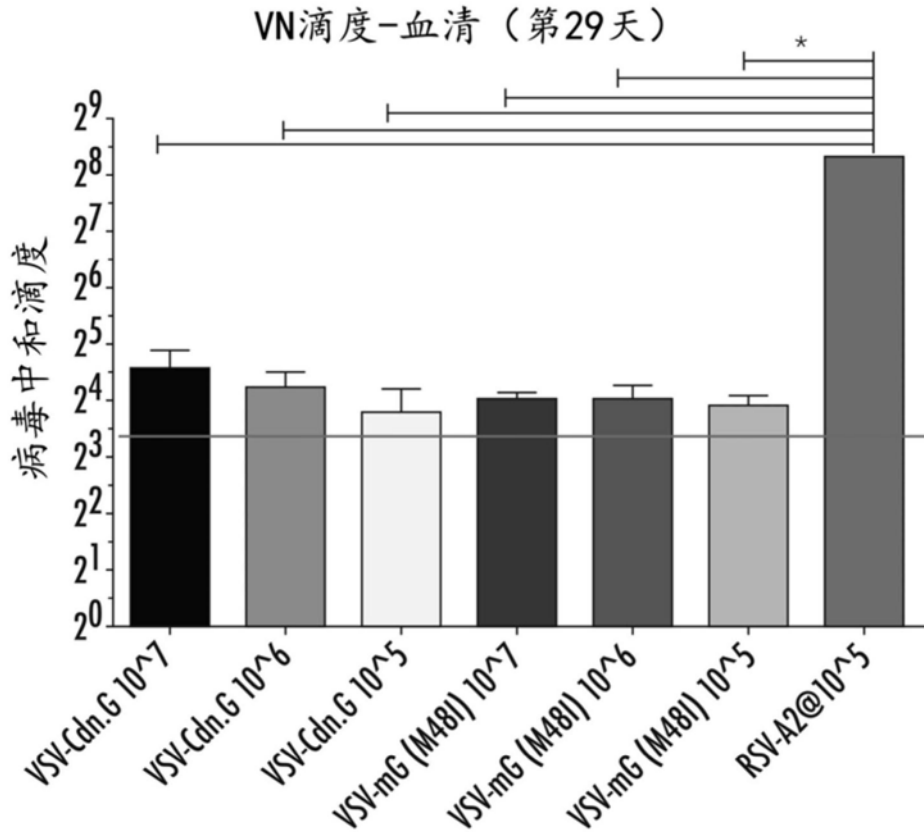


图6C



RSV-PreF在rVSV中的表达

- 融合蛋白的胞外域+ FOLDON三聚和LysM运输基序
- 弗林蛋白酶裂解位点的突变[精氨酸(R) → 赖氨酸(K)]
- 其他突变/取代;

突变:

S-155-C } 用于产生稳定的RSV-preF三聚体以保留抗原“位点0”
 S-290-C }

取代:

V-207-L } 用于保留“位点0”的空腔填充取代 → 产生稳定的pre-F
 S-190-F }

(MCLELLAN等人, 2013)

图7

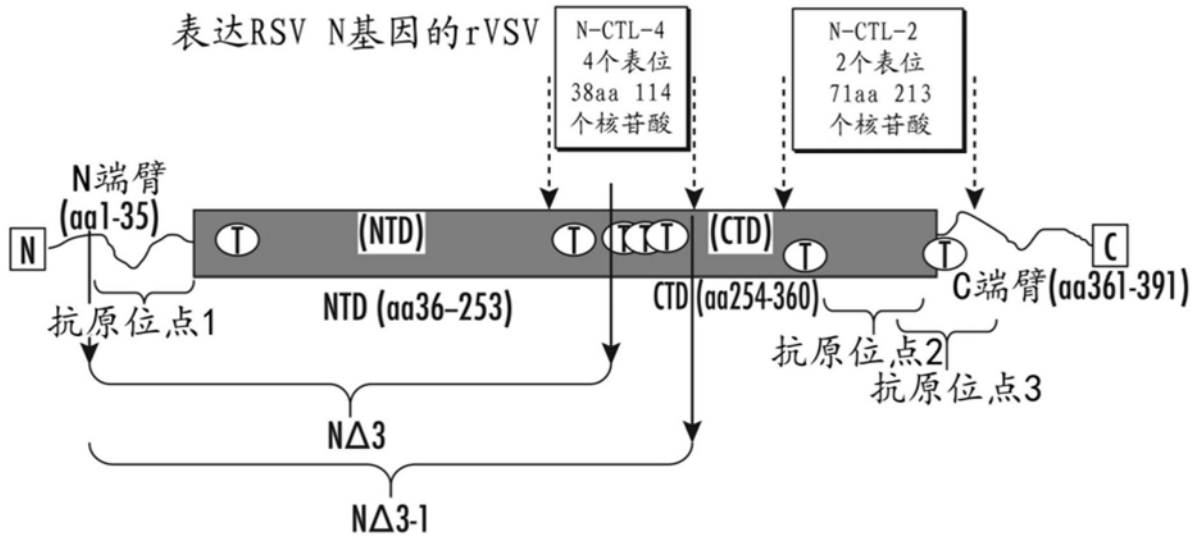


图8