(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0021115
(43) 공개일자 2023년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 39/155* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61P 31/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 39/155* (2013.01)
*A61P 31/14* (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7000585
(22) 출원일자(국제) 2021년06월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/036030
(87) 국제공개번호 WO 2021/248086
국제공개일자 2021년12월09일
(30) 우선권주장
63/035,617 2020년06월05일 미국(US)

(71) 출원인
**더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 애즈 리프리젠티드 바이 더 세크러테리, 디파트먼트 오브 헬쓰 앤드 휴먼 서비씨즈**
미국, 메릴랜드 20892, 베서스다, 엠에스 7788, 스위트 700, 6701 록리지 드라이브, 내셔널 인스티튜즈 오브 헬스, 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼
(72) 발명자
**콜린스, 피터**
미국, 메릴랜드 20892, 베서스다, 빌딩 50, 사우스 드라이브 50, 엔아이에이치/엔아이에이아이디
**부흐홀츠, 우르술라**
미국, 메릴랜드 20892, 베서스다, 빌딩 50, 사우스 드라이브 50, 엔아이에이치/엔아이에이아이디
(74) 대리인
**이원희**

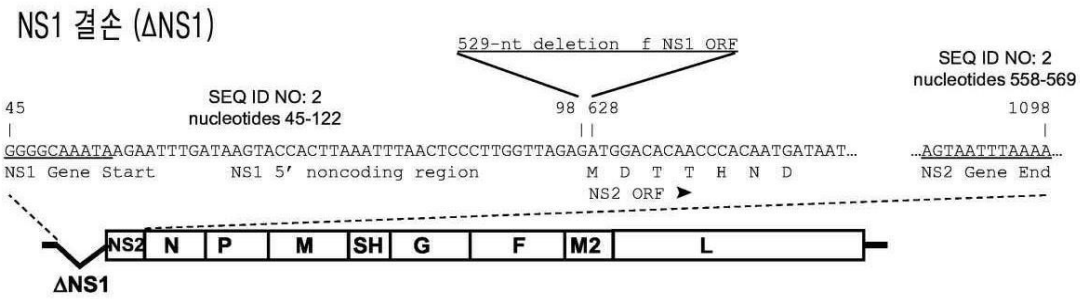
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **생 약독화된 호흡기 세포융합 바이러스 (LIVE ATTENUATED RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS)**

## (57) 요 약

본 발명은 약독화된 표현형을 가진 신규 재조합 호흡기 세포융합 바이러스 (recombinant respiratory syncytial viruses, RSV)를 개시한다. 여기서 서술하는 재조합 RSV 균주는 생-약독화된 RSV 백신으로서 사용하기에 적절하다. 또한 제공되는 것은, 서술된 바이러스를 암호화할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열은 물론 이 바이러스를 생산하고 및 사용하는 방법이다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
*A61K 2039/5254* (2013.01)
*A61K 2039/543* (2013.01)
*A61K 2039/545* (2013.01)
*C12N 2760/18534* (2013.01)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

개체에게 프라임-부스트 면역화 (prime-boost immunization)의 유효량의 투여를 포함하고, 여기서:

프라임 (prime) 은 RSV △NS2/△1313/I1314L 바이러스, RSV LID/△NS2/1030s 바이러스 또는 RSV 276 바이러스의 비강 내 투여를 포함하고, 및

부스트 (boost) 는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 또는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스의 비강 내 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 개체에서 RSV에 대한 면역반응을 유발하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 개체는 5살 또는 더 어리고, 및 프라임 및 부스트는 개체에게 약 5.0 $\log_{10}$ PFU 내지 약 6.0 $\log_{10}$ PFU의 용량으로 비강 내로 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

### 청구항 3

(A) 유전자 위치 1-9에, 각각, 위치해 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 유전체 (genome) 를 포함하고, 상기 유전자 위치 1 및 2에 위치해 있는 F 및 G 유전자는 자연적인 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨 졌으며, 및 이 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손 (deletion)을 포함하고, 및 상기 재조합 RSV는 감염성이 있고, 약독화되고, 및 자체-복제하거나; 또는

(B) NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함하는 유전체를 포함하고, 상기 결손은 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 99-627을 포함하는 결손을 포함하고, 및 상기 재조합 RSV는 감염성이 있고, 약독화되고, 및 자체-복제하는 것을, 포함하는 것을 특징으로 하는,

재조합 인간 호흡기 세포융합 바이러스 (recombinant human respiratory syncytial virus, RSV).

### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기:

(A) SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치의 결손을 포함하고, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환 (substitution)을 포함하거나; 또는

(B) 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치의 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환 (substitution) 을 포함하는 SH 유전자를 포함하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

### 청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서,

상기:

(A) NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손은 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 99-627 위치의 결손을 포함하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

**청구항 6**

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 L 유전자는 TCA 코돈에 의해 암호화되는 S1313 잔기 및 AAA 코돈에 의해 암호화 되는 Y1314K 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화 하고, 상기 아미노산 위치는 서열 번호 13으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

**청구항 7**

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 L 유전자는 S1313 결손 및 I1314L 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화하고, 상기 아미노산 위치는 서열 번호 13으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

**청구항 8**

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 F 단백질을 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호 14 (F WT) 또는 서열 번호 15 (FBB)를 포함하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

**청구항 9**

제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유전체는 어느 이종 유전자 (heterologous genes) 를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

**청구항 10**

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

추가로 NS1 유전자 결손과 함께 또는 결손 없이 NS2 유전자의 결손을 포함하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

**청구항 11**

제3항에 있어서,

상기 유전체는 서열 번호 2 (LID/△NS1), 서열 번호 3 (LID/F1G2/△NS1), 서열 번호 4 (LID/F1BBG2/△NS1), 서열 번호 6 (LID/F1G2/△NS1/1030s), 서열 번호 7 (LID/F1BBG2/△NS1/1030s), 서열 번호 9 (LID/F1G2/△NS1/1313/I1314L), 또는 서열 번호 10 (LID/F1BBG2/△NS1/△1313/I1314L) 와 적어도 99% 상동성이 있는 반대유전체 서열 (antigenomic sequence) 에 보완적인 핵산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

상기 유전체는 서열 번호 2 (LID/△NS1), 서열 번호 3 (LID/F1G2/△NS1), 서열 번호 4 (LID/F1BBG2/△NS1), 서열 번호 6 (LID/F1G2/△NS1/1030s), 서열 번호 7 (LID/F1BBG2/△NS1/1030s), 서열 번호 9 (LID/F1G2/△NS1/1313△3/I1314L), 또는 서열 번호 10 (LID/F1BBG2/△NS1/△1313/I1314L) 으로서 제시된 반대유전체 서열 (antigenomic sequence) 에 보완적인 핵산 서열을 포함하는 것을 특징으로하는, 재조합 RSV.

**청구항 13**

제13항 내지 제12항 중 어느 한 항의 재조합 RSV의 유전체, 또는 반대유전체 cDNA (antigenomic cDNA) 또는 RSV 유전체의 RNA 서열의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 서열.

**청구항 14**

제13항의 핵산 분자를 포함하는, 벡터.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항의 핵산 분자 또는 벡터를 포함하는, 세포.

**청구항 16**

허용 가능한 세포 배양액을 제14항의 벡터로 형질감염시키고 ( transfecting);

세포 배양액을 바이러스 복제가 되게 하는 충분한 시간 기간 동안 배양하고; 및

복제된 재조합 RSV 정제하는 것을, 포함하는 것을 특징으로 하는, 재조합 RSV를 생산하는 방법.

**청구항 17**

제16항의 방법에 의해 생산된, 재조합 RSV.

**청구항 18**

제3항 내지 제12항, 또는 제17항 중 어느 한 항의 재조합 RSV를 포함하는, 면역원성 조성물.

**청구항 19**

제3항 내지 제12항, 또는 제17항 중 어느 한 항의 재조합 RSV의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 RSV에 대한 면역 반응을 유발시키는 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

상기 유효량은 프라임-부스트 (prime-boost) 투여를 포함하고, 및

여기서:

프라임 (prime) 은 재조합 RSV의 투여를 포함하고; 및

부스트 (boost) 는 RSV 276 바이러스, B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스, 또는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스의 이

종 바이러스 (heterologous virus)의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서,

상기:

RSV 276 바이러스는 서열 번호 12로서 제시된 반대유전체 서열 (antigenomic sequence) 을 포함하고,

B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스는 서열 번호 16으로서 제시된 반대유전체 서열 (antigenomic sequence) 을 포함하고, 및

B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스는 서열 번호 17로서 제시된 반대유전체 서열 (antigenomic sequence) 을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 22**

개체에게 유효량의 면역원 (immunogen)의 투여를 포함하고, 상기 유효량의 투여는 프라임-부스트 (prime-boost) 투여를 포함하고, 및

여기서:

프라임 (prime) 은 RSV△NS2/△1313/I1314L 바이러스, RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스, RSV LID/△NS1 바이러스, RSV LID/△NS2/1030s 바이러스, RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스, 또는 RSV 276 바이러스 생-약독화된 (live-attenuated) RSV 바이러스의 투여를 포함하고,

부스트 (boost) 는 RSV 276 바이러스, B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스, 또는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스로 투여를 포함하고; 및

상기 프라임 및 부스트 투여는 둘 다 RSV 276 바이러스는 아닌 것을 특징으로 하는, 개체에서 RSV에 대한 면역반응을 유발시키는 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서,

상기:

프라임은 RSV △NS2/△1313/I1314L 바이러스, RSV LID/△NS2/1030s 바이러스, 또는 RSV 276 바이러스의 비강 내 투여를 포함하고; 및

부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 또는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스의 비강 내 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 24**

제22항 또는 제23항에 있어서,

상기:

RSV 276 바이러스는 서열 번호 12로 제시된 반대유전체 서열 (antigenomic sequence)을 포함하고,

B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스는 서열 번호 17로 제시된 반대유전체 서열을 포함하고,

B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스는 서열 번호 16으로 제시된 반대유전체 서열을 포함하고,

RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스는 서열 번호 4로 제시된 반대유전체 서열을 포함하고,

RSV LID/△NS1 바이러스는 서열 번호 2로 제시된 반대유전체 서열을 포함하고,

RSV LID/△NS2/1030s 바이러스는 서열 번호 18로 제시된 반대유전체 서열을 포함하고,

RSV LID/△NS2/△1313/I1314L 바이러스는 서열 번호 19로 제시된 반대유전체 서열을 포함하고, 및

RSV D46/△NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스는 서열 번호 11로 제시된 반대유전체 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 25**

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개체는 인간인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 26**

NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함하는 재조합 인간 호흡기 세포융합 바이러스 recombinant human respiratory syncytial virus (RSV) 의 유효량의 투여를 포함하고, 상기 재조합 RSV는 감염성이 있고, 약독화되고, 및 자체-복제하는 것을 특징으로 하는, 인간 개체에서 RSV에 대한 면역 반응을 유발시키는 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서,

상기 재조합 RSV의 유전체는

서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치의 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환 (substitution)을 포함하는 SH 유전자를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 28**

제26항 또는 제27항에 있어서,

상기 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손은 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 위치 99-627의 결손인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 29**

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 2 (LID/△NS1) 와 적어도 99% 동일한 반대유전체 서열 (antigenomic sequence) 에 보완적인(complementary) 핵산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서,

상기 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 2 (LID/△NS1)로서 제시된 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 31**

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 RSV는 비강 내로 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 32**

제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 RSV는 주사, 에어로졸, 코 스프레이 또는 코 점적을 통해 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 33**

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개체는 5살 또는 그 이하의 연령인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서,

상기 개체는 2살 또는 그 이하의 연령인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서,

상기 개체는 1개월에서 6개월 연령 사이의 개체인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 36**

제19항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개체는 RSV에 대하여 혈청반응양성인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 37**

제19항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개체는 RSV에 대하여 혈청반응음성인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 38**

제19항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 RSV는 3.0 $\log_{10}$ PFU 내지 7.0 $\log_{10}$ PFU의 용량으로 개체에게 비강 내로 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서,

상기 재조합 RSV는 약 5.0 $log_{10}$ PFU 내지 약 6.0 $log_{10}$ PFU의 용량으로 개체에게 비강 내로 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서,

상기 재조합 RSV는 약 6.0 $log_{10}$ PFU의 용량으로 개체에게 비강 내로 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 41**

제38항에 있어서,

상기 재조합 RSV는 3.0 $log_{10}$ 내지 7.0 $log_{10}$ PFU의 용량으로 5살 또는 그 이하 연령의 RSV-혈청반응양성 인간 개체에게 비강 내로 투여하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서,

상기 개체는 2살 또는 그 이하 연령의 RSV-혈청반응양성 인간 개체인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 43**

제19항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역 반응은 예방적 면역 반응 (protective immune response)인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 44**

제19항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 후 첫 달 이내에 , 개체는 바이러스를 받지 않았던 비교 개체의 호흡기/열병의 종류 및 심각성에서 비교될 만하게 호흡기/열병이 없거나 또는 온화한 (1등급) 호흡기/열병을 보이는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 45**

제19항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 후 첫 2주 동안에 얻은 코 세척액에서 재조합 RSV의 타이터는 3.0 $log_{10}$ PFU/ml코세척액 또는 그 이하인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 46**

제19항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 RSV의 투여는 ≥75% 의 환자에서 혈청 RSV-특이 항체의 증가를 유발하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 47**

제3항 내지 제12항 또는 제17항 중 어느 한 항의 재조합 RSV를 개체에서 RSV에 대한 반응을 유발하기 위하여 사용하는 것을 특징으로 하는, 용도.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **관련 출원과의 교차 참조**

[0002] 이 출원은 2020년 6월 5일에 출원된 U.S. 가 출원 번호63/035,617에 우선권을 청구하며, 그 전문이 참고 문헌에 병합되었다.

[0003] 여기에 공개된 주제는 호흡기 세포 융합 바이러스 (respiratory syncytial virus, RSV) 및 백신으로서의 용도에 적절한 이의 약독화된, 돌연변이 균주에 관한 것이다.

[0004] **협동 연구 동의 담당자**

[0005] 이 발명은 미국 국립보건원에 국가 알레르기 및 감염병 연구소 (National Institute of Allergy and Infectious Disease at the National Institutes of Health) 와 사노피 파스퇴르 회사 (Sanofi Pasteur, Inc.) 사이의 공중보건 서비스 협동 연구 및 개발 동의 번호 2013-0810 ((Public Health Service Cooperative Research and Development Agreement (PHS-CRADA) No. 2013-0810) 하에서 이루어졌다.

### *배 경 기 술*

[0006] 인간 호흡기 세포 융합 바이러스 (human respiratory syncytial virus, RSV) 는 전 세계적으로 거의 모든 사람의 생애 초기에 감염된다. 미국에서만, RSV는 매년 75,000-125,000 입원의 원인이 되고, 및 보수적인 추정으로도 RSV는 전세계적으로 매년 6천4백만 소아 감염 및 160,000 또는 그 이상의 소아 사망의 원인이 되는 것으로 제시되었다. RSV의 다른 주목할 만한 특성은 유아 시기에 심각한 감염은 자주, 기도 반응성 성향을 포함하는, 오래 끄는 기도 기능 장애로 이어지며, 이는 어떤 개인에게는 수년 동안 지속되며 및 사춘기 및 그 이상으로 확장될 수 있다. RSV 감염은 천식을 악화하고 및 천식의 시작에 관여될 수 있다.

[0007] RSV는 폐렴 바이러스 과 (Pneumoviridae family)의 멤버이고 및 그러므로, 세포질에서 복제되고 및 숙주 세포의 세포막에서 출아에 의해 성숙되는 외피로 쌓인 바이러스이다. RSV 의 유전체는 15.2 킬로베이스의 단일, 음성-센스 가닥의 RNA로 유전체의 3' 끝에 있는 단일 바이러스 프로모터에서 시작하여 순차적인 정지-개시 (sequential stop-start) 기전으로 바이러스 중합효소에 의해 10 mRNA로 전사된다. 각 mRNA는, 두 개의 분리된 단백질 M2-1 및 M2-2를 암호화하는 두 개의 겹치는 오픈 리딩 프레임 (open reading frames, ORFs)을 갖는 M2 mRNA를 제외하고는, 단일 주 단백질을 암호화한다. 11 RSV 단백질은: RNA-결합하는 뉴클레오단백질 (RNA-binding nucleoprotein (N), 인 단백질(phosphoprotein) (P), 큰 중합효소 단백질 (large polymerase protein) (L), 부착 당단백질 (attachment glycoprotein) (G), 융합 단백질 (fusion protein) (F), 작은 소수성 표면 당단백질 ((small hydrophobic (SH) surface glycoprotein)), 내부 매트릭스 단백질 (internal matrix protein) (M), 두 개의 비 구조 단백질 (nonstructural proteins) NS1 및 NS2, 및 M2-1 및 M2-2 단백질이다. RSV 유전자 순서는: 3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L이다. 각 유전자는 각 유전자 상위 말단 부분에 존재하고 및 각 유전자의 전사 개시에 관여하는, 유전자-시작 ((gene-start (GS)) 시그날로 불리는 짧은 보존된 전사 시그날, 및 각 유전자의 하위 말단에 존재하고 및 폴리 A 꼬리 (polyA tail) 의 직접 합성 및 이어서 mRNA 방출에 관여하는 유전자-끝 ((gene-end (GE)) 시그날로 인접해 있다. 전사 개시는 3'-말단에 있는 단일 프로모터에서 시작되고 및 순차적으로 진행된다.

[0008] RSV 백신의 개발은 1960 's 이후 진행되어 왔으나 그러나 많은 인자에 의해 복잡해졌다. 예를 들어, 불활성화된 RSV로 면역화된 RSV-순수 유아는 이어지는 자연 RSV 감염시 강화된 질환에 준비가 되어 있음을 보여주었으며, 및 실험동물 연구에서 질환 강화는 또한 정제된 RSV 서브 유니트 백신과 연관됨이 제시되었다.

[0009] 면역 방어에 대한 다른 장애는 RSV가 호흡기 기도 루멘 (airway lumen) 의 표피 세포에서 복제되고 및 질병의

원인이 되며, 여기서 면역 방어는 효과가 감소된다는 것이다. 그러므로, RSV 감염의 면역 조절은 비효과적이고 및 자주 불완전하며, 및 RSV 백신이 가능한 한 면역성이 있는 것이 중요하다. RSV 백신에 또 다른 장애는 방어적인 면역 반응의 크기가 바이러스 복제 (및 항원 생산) 의 정도에 대략 비례한다는 것이다. 그러므로, 생 백신 (live vaccine) 을 만드는데 필요한 RSV의 약독화는 전형적으로 복제 및 항원 합성의 감소, 및 면역성의 동시 감소가 수반되며, 및 그러므로 잘 견디나 만족스러운 면역성이 있는 복제 수준을 동정하는 것은 유리하다.

[0010] 다른 장애는 RSV가 세포 배양에서 중등 정도의 타이터로만 자라고 및 자주 정제하기 어려운 긴 필라멘트 (long filaments) 로 존재한다는 것이다. RSV는 다루는 동안에 감염성을 쉽게 손실할 수 있다. 다른 장애는 약독화되는 돌연변이를 동정하고 및 개발하는 것이 어렵다는 것이다. 적절한 돌연변이는 생체 내에서 약독화되어야만 하나, 그러나 시험관 내에서는 복제는 최소한으로 제한되어야 한다, 왜냐하면 이것이 효율적인 백신 제조에 바람직하기 때문이다. 다른 장애는 RNA 바이러스의 특징인 유전적인 불안정성이며, 이로서 약독화하는 돌연변이는 야생형 (wild type, wt) 배치 또는 비-약독화된 표현형으로 되는 대체 배치로 전환될 수 있다. 불안정성 및 탈-약독화 (de-attenuating)는 특히 점 돌연변이 (point mutation) 에서는 문제가 된다.

[0011] 이러한 요소들을 종합하면, 시험관에서 효율적으로 복제하고, 최대로 면역성이 있고, 만족하게 약독화되고, 및 탈-약독화에 저항적인 살아 있는 약독화된 RSV 균주에 대한 필요성이 있다.

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0012] 여기 보고하는 것은 생-약독화된 RSV 백신으로서 사용에 적합한 약독화된 표현형을 가진 새로운 재조합 인간 RSV의 실시 예들이다. 이 공개되는 재조합 RSVs 는 약독화된 표현형을 유도하는 하나 또는 그 이상의 유전적 돌연변이를 포함한다.

### *과제의 해결 수단*

[0013] 어떤 실시 예에서는, 재조합 인간 RSV는 RSV 유전자 위치 1-9에, 각각, 위치해 있는 F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 유전체 (genome) 를 포함하고, 상기 유전자 위치 1 및 2에 위치해 있는 F 및 G 유전자는 자연적인 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨 졌으며, 및 상기 이 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손 (deletion) 이 포함되어 있으며, 및 상기 재조합 RSV는 감염성이 있고, 약독화되었고, 및 자체-복제한다. 몇몇 실시 예에서, 재조합 RSV의 SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 를 포함하는 위치의 결손을 포함하고, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환 (substitution)을 포함하고, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 G4498A치환을 포함한다

[0014] 어떤 실시 예에서, NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손은 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 99-627을 포함하는 결손을 포함한다. 어떤 실시 예에서, L 유전자는 TCA 코돈에 의해 암호화되는 S1313 잔기 및 AAA 코돈에 의해 암호화되는 Y1314K 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화하고, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13 (L 단백질의 아미노산 서열) 으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당한다.

[0015] 어떤 실시 예에서, L 유전자는 S1313 결손 및 I1314L 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화하고, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당한다.

[0016] 어떤 실시 예에서, F 단백질을 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호 14 (F WT) 또는 서열 번호 15 (FBB)를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 어떤 이종 유전자 (heterologous genes) 도 포함하지 않는다. 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 추가로 NS2 유전자의 결손을 포함한다.

[0017] 어떤 실시 예에서, RSV의 유전체는 상기 논의된 대로 수정 (modifications) 을 포함하고, 및 서열 번호 3 (LID/F1G2/△NS1), 서열 번호 4 (LID/F1BBG2/△NS1), 서열 번호 6 (LID/F1G2/△NS1/1030s), 서열 번호 7 (LID/F1BBG2/△NS1/1030s), 서열 번호 9 (LID/F1G2/△NS1/△1313/I1314L), 또는 서열 번호 10 (LID/F1BBG2/△NS1/△1313/I1314L) 와 적어도 99% 상동성이 있는 양성-센스 서열에 해당하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예를 들어, RSV 유전체는 서열 번호 3 (LID/F1G2/△NS1), 서열 번호 4 (LID/F1BBG2/△NS1), 6 서열 번호 6 (LID/F1G2/△NS1/1030s), 서열 번호 7 (LID/F1BBG2/△NS1/1030s), 서열 번호 9 (LID/F1G2/△NS1/△1313/I1314L), 또는 서열 번호 10 (LID/F1BBG2/△NS1/△1313/I1314L) 에 의해 지정된 양성-센스 서열에 해당하는 뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 구성할 수 있다.

[0018] 여기서 공개되는 재조합 RSV의 실시 예는 서브타입 A RSV 또는 서브타입 B RSV가 될 수 있다

[0019] 여기서 또한 제공되는 것은 공개되는 바이러스의 발현에 관련되는 방법 및 조성이다. 예를 들어, 서술된 바이러스의 유전체 (genome) 또는 반대유번체 (antigenome) 를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자가 제공된다. 추가로 제공되는 것은 재조합 RSV를 생산하는 방법으로, 허용되는 세포 배양액을 공개된 재조합 RSV의 유전체 또는 반대유번체를 포함하는 핵산 분자를 포함하는 벡터로 형질감염, 세포 배양액을 바이러스 복제가 일어나도록 충분한 시간 기간 동안 배양; 및 복제된 재조합 RSV 정제를 포함한다.

[0020] 재조합 RSV를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다. 조성물은 추가로 아주번트 (adjuvant)가 포함될 수 있다. 개체에게 공개된 재조합 RSV의 유효량의 투여로 면역 반응을 유발시키는 방법도 또한 공개된다. 어떤 실시 예에서, 개체는 인간 개체이며, 예를 들어, 인간 개체는 나이가 1 및 6개월 사이, 또는 1 및 12개월 사이 , 또는 1 및 18 개월, 또는 더 이상이다.

[0021] 이 공개의 앞선 및 다른 특성 및 장점은 수반되는 도면을 참조하여 수행된 몇가지 실시 예의 상세한 서술로부터 좀 더 분명해질 것이다.

## *발명의 효과*

[0022] 본 발명은 약독화된 표현형을 가진 신규 재조합 호흡기 세포융합 바이러스 (recombinant respiratory syncytial viruses, RSV)를 개시한다. 여기서 서술하는 재조합 RSV 균주는 생-약독화된 RSV 백신으로서 사용하기에 적절하다. 또한 제공되는 것은, 서술된 바이러스를 암호화할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열은 물론 이 바이러스를 생산하고 및 사용하는 방법이다.

## *도면의 간단한 설명*

[0023] **도 1A-1C.** NS1 결손 (△NS1), NS1 및 NS2 함께 결손 (△NS1+2), 및 D46의 SH 유전자 일부의 결손 및 수정 (LID 돌연변이). (도 1A) △NS1 결손 상세도. 529-nt 결손 (뉴클레오타이드 99-627 포함) 은 NS1 ORF 의 ATG의 첫 뉴클레오타이드인 뉴클레오타이드 99로 시작하고 및 이를 포함하며 및 NS2 ORF 의 ATG (뉴클레오타이드 628-630)에 바로 앞선 뉴클레오타이드 627까지 확장하고 및 이를 포함한다. 이 결손은 NS1 유전자의 상위 비번역 부위를 NS2 ORF의 번역 시작 코돈에 연결한다. 암호화된 아미노산 MDTTHNDN (서열 번호 21) 을 보여준다. (도 1B)△ NS1+2 돌연변이 상세도. 1042-nt 결손 (뉴클레오타이드 99-1140) 은 NS1 ORF 의 ATG의 첫 뉴클레오타이드인 뉴클레오타이드 99로 시작하고 및 이를 포함하며 및 N ORF 의 ATG (1141-1143) 에 바로 앞선 뉴클레오타이드 1140까지 확장하고 및 이를 포함한다. 이는 NS1 유전자의 상위 비번역 부위를 N ORF의 번역 시작 코돈에 연결한다. 암호화된 아미노산 MASK (서열 번호 22) 를 보여준다. (도 1C) LID 돌연변이의 상세도. 이는 SH ORF의 마지막 세 개 코돈 및 종료 코돈에서 번역 적으로-암묵적인 5개의 치환과 함께, D46의 SH 유전자의 하위 비-번역 부위의 대부분을 포함하는 결손의 조합으로 구성된다. 112-nt 결손은, SH ORF의 TAG 종료 코돈 바로 다음인, 뉴클레오타이드 4499로 시작하고 및 이를 포함하며, 및 SH 유전자-종료 신호 (gene-end signal) 의 7 뉴클레오타이드 상위에 있는, 뉴클레오타이드 4610까지 확장되며 및 이를 포함한다. 이 결손은 동일 뉴클레오타이드 치환 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A (굵고 및 밑줄 친) 와 조합된다. 암호화된 아미노산 ARVNT (서열 번호 23) 를 보여준다. RSV LID는 일반적으로 야생형 RSV와 닮았으며 및 하기의 어떤 실험에서는 야생-타입-유사 대조군으로서 사용된다는 것을 주목한다.

**도 2A 및 2B.** G 및 F 유전자를 이들의 자연적인 유전체 위치 (유전자 위치 각각 7 및 8) 로부터 프로모터 근접하게 및 G 앞에 F가 있도록 (자연적인 순서 F 앞에 G보다는) F 및 G를 유전자 위치 1 및 2에, 각각 옮김. (도 2A) F 및 G 유전자를 제거하기 위하여 RSV 반대유전체 cDNA (antigenomic cDNA) 로부터 뉴클레오타이드 4630-7551 포함하여 결손 시켰다. 이는 SH 유전자-종료 신호를 F/M2 유전자 사이 (intergenic) 부위에 융합시키는 효과를 지닌다. 이 돌연변이는, 이 수정이 LID 돌연변이에 의존하지 않더라도, LID 돌연변이 (LID 돌연변이는 SHF 유전자 위 또는 아래에 열린 삼각형으로 표시된다)를 함유하는 반대유전체 D46 cDNA 와 함께 제시된다. (도 2B) G 및 F ORFs (음영 처리된 서열) 는 이들의 자연 순서와는 거꾸로 (즉, G-F 대신 F-G) 유전자에 재구성시켰다. 각 ORF는 짧은 비-번역된 부위 및 유전자-시작 및 유전자-종료 신호가 옆으로 배치되어 있으며, 및 단일 뉴클레오타이드로 구성된 짧은 유전자 사이 부위에 의해 분리되어 있다. Xho I 부위를 가진 뉴클레오타이드 어댑터 (adapter) (도 2B에 박스로 표기) 가 F ORF (CTCGAGTTCACC, XhoI 부위 밑줄 침, 서열 번호28) 의 상위 및 G ORF가 뒤따르는 유전자-말단-유전자 사이-유전자-시작 서열 (AGTTAATAAAAAATGGGGCAAATACTCGAG, XhoI 부위 밑줄 침, 서열 번호29) 의 하위에 첨가되었다. 아래에 보여준 LID 반대유전체 cDNA (antigenomic cDNA) 에 있는 NS1 ORF에 앞선 비암호화 부위에 Xho I 부위의 도입 및 상위 비-번역된 NS1 유전자 부위를 대표하는 서열에서 요구

되는 뉴클레오타이드 88-91의 돌연변이, CTTG (대문자로 표시) 를 tcga (소문자로 표시) 로 도입하기 위하여 4 뉴클레오타이드 치환이 사용되었다. 암호화된 아미노산 MELLILK (서열 번호24), FSN, MSKN (서열 번호25), TPRQ (서열 번호 26), 및 MDTT (서열 번호 27) 를 보여 준다. 아래에 반대유전체 (antigenome) 로 보여준 대로, F-G 유전자 카세트 (gene cassette) (십자형 직사각형) 가 Xho I 부위를 사용하여 유전체 cDNA로 삽입되었다.

**도 3A-3D.** LID 돌연변이를 포함하는 (LID 돌연변이는 SH 유전자 위에 열린 삼각형으로 표시되어 있다) 다양한 조합의 돌연변이를 함유하는 RSV 균주의 유전체 지도; G 및 F의 이들의 자연적인 위치로부터의 결손 (G+F) 및 각각 두 번째 및 첫 번째 유전자 위치로의 전이 (F1G2, F 및 G가 이들의 자연적인 순서 G-F와 반대로); F ORF가 코돈 최적화된 F1G2 (F1BBG2); NS1 유전자 결손 (△NS1); L 지정 1321K(AAA) 및 1313S (TCA)로 구성된, "안정화된 (stabilized)" 1030s 돌연변이 ((즉, 탈-약독화 (de-attenuation) 에 저항적인))의 첨가; L에 "안정화된 (stabilized)" △1313 및 I1314L(CTG) 돌연변이 ((즉, 탈-약독화 (de-attenuation) 에 저항적인))의 첨가; 및 NS1 및 NS2 유전자 둘 다 결손 (△NS1+2). (도 3A) FIG2 또는 F1BBG2 수정으로 또는 이와 함께, RSV LID 플러스 △NS1 결손. (도 3B) FIG2 또는 F1BBG2 로 또는 이와 함께, RSV LID/△NS1 플러스 1030s 돌연변이. (도 3C) FIG2 또는 F1BBG2 수정으로 또는 이와 함께, RSV LID/△NS1 플러스 △1313 및 I1314L 돌연변이. (도 3 D) FIG2 또는 F1BBG2 수정으로 또는 이와 함께, RSV LID 플러스 △NS1+2 결손.

**도 4.** 베로 세포 (Vero cells) 에서 제시된 재조합 RSV의 다수-사이클 성장 키네틱스 (multi-cycle growth kinetics). 이는 LID, NS1, F1G2, 및 F1BBG2 돌연변이를 다양한 조합으로 함유하는 바이러스가, 백신 제조를 위한 세포 기질로, 베로 세포에서 적정한 타이터로 복제함을 보여준다.

**도 5.** 인간 기도 상피 세포 (human airway epithelial, HAE) 배양에서 제시된 재조합 RSV의 다수-사이클 성장 키네틱스. HAE 배양은 진짜의 기도 상피와 가깝게 닮은 분화된 (differentiated), 극성화된 (polarized), 다열 상피화된 (pseudostratified), 점막섬모 (mucocilliary)화 된 조직을 형성한다. 이 배양에서 약독화된 복제는 비-인간 영장류 및 인간에서 약독화된 복제를 예측한다. 이 데이터들은 NS1, F1G2, 및 F1BBG2 수정을 함유하는 바이러스는 강하게 약독화되어 있음을 보여준다.

**도 6.** LID, F1BBG2, F1G2, 및 NS1 돌연변이를 다양한 조합으로 함유하는 재조합 RSVs는 베로 세포 (Vero cells) 에서 플라크를 쉽게 형성한다.

**도 7.** F1G2 및 F1BBG2 유전자 이동을 함유하는 재조합 RSV는 다수-사이클 복제 동안에 베로 세포 (Vero cells) 에서 큰 융합체 형성을 지시하며, F 단백질의 증가된 발현과 일치한다. 융합체의 예가 화살표로 표시된다.

**도 8.** F1G2 및 F1BBG2 수정 (modifications) 을 함유하는 재조합 RSV로 감염된 베로 세포(Vero cells) 에서 RSV F 및 G 단백질의 증가된 발현. 베로 세포는 MOI 3 PFU/세포로 감염시켰으며, 및 세포는 감염-후 24시간에 수확되었고 및 변성 및 환원 조건하에서 전기영동 및 제시된 특이성의 항체를 사용하여 웨스턴 블럿 분석 (Western blot analysis) 으로 분석되었다. RSV LID를 1.0으로 하여 상대적인 RSV F, G, N, P, 및 M 단백질의 발현 수준을 오른쪽에 보여 준다. 이는 RSV G 및 F 유전자 이동은 다른 유전자에는 효과를 거의 주지 않고 이들의 발현을 증가함을 보여준다.

**도 9.** NS1 유전자가 없는 재조합 RSV로 감염된 인간 기도 (human airway) A549 세포에서 타입 1 (a, b) 및 타입 III (l) 인터페론 (interferons) 의 증가된 발현. A549 세포는 MOI 3 PFU/세포로 감염시켰으며 및 조직 배양 배지 상등액은 감염 후 24시간에 수집되었다. IFN 농도는 ELISA로 결정되었다. 이는 RSV NS1 유전자의 결손은 숙주 세포 인터페론의 발현에서 상당한 증가의 결과가 됨을 보여준다.

**도 10A 및 10B.** F1G2 또는 F1BBG2의 존재 또는 NS1 수정은 생쥐의 호흡기관에서 RSV 복제의 감소의 결과가 된다. 6-주령 BALB/c 생쥐는 각 제시된 RSV 동물당 $10^4$ 또는 $10^6$ PFU 용량으로 감염시켰다. 바이러스 및 용량당 5마리 생쥐가 감염-후 3일 (도 10A) 및 5일 (도 10B)에 희생되었고, 및 비갑개 (nasal turbinates) 및 폐가 수확되었고, 균질화되었고 (homogenized), 및 바이러스 타이터가 플라크 에세이 (plaque assay) 로 결정되었다.

**도 11.** 제한적인 이들의 복제에도 불구하고, 제시된 △NS1, F1G2, 및 F1BBG2 수정의 조합을 함유하는 재조합 RSVs 는 LID 바이러스와 잘 비교되는 RSV-중화 혈청 항체의 타이터를 유도하였다. 동물은 도 10에서 서술된 대로 감염시켰으며, 및 혈청 샘플은 감염-후 28일에 수집되었다.

**도 12.** 표1 및 2로부터의 AGM 데이터.

**도 13.** 표 3으로부터 AGM 데이터.

**도 14A-14F.** 햄스터 (hamsters)에서 선택된 면역원 (immunogen)의 프라임-부스트 (prime-boost) 용법의 평가. (도 14A) 연구 디자인. 96 햄스터가 RSV- 및 HPIV3-혈청반응 음성 (seronegative) 임이 확인되었고 및 각 12 동물씩 8그룹으로 배정되었다. 0일째 날에, 그룹 A-D는 $10^6$ PFU 의 RSV D46로 0.1ml의 L15 배지에서 일차 IN 감염 (primary IN infection) 시켰으며, 및 그룹 E-H는 감염시키지 않고 두었다. 6주 후에, 부스트-전 (pre-boost) 60% RSV 플라크 감소 중화 타이터 (RSV plaque reduction neutralization titers, RSV-PRNTs)를 결정하기 위하여 혈청이 수집되었다. 이틀 후에, 프라임 된 및 프라임 되지 않은 그룹을 쌍으로 하기 4가지 바이러스 중 하나와 함께 IN (벡터는 $10^5$ $TCID_{50}$ 및 RSV는 $10^6$ PFU)으로 부스터 (boosted) 하였다: (i) 빈 rB/HPIV3 벡터 (그룹 A 및 E); (ii) DS-Cav1 벡터 (그룹 B 및 F); (iii) DS-Cav1/B3TMCT 벡터 (그룹 C 및 G); 및 (iv) RSV D46 (그룹 D 및 H). 부스팅 (boosting) 후 5일에, 바이러스 적정을 위해 그룹당 6마리의 햄스터의 코 선반 (nasal turbinates, NT) 및 폐가 수집되었다. 그룹당 다른 6마리 햄스터로부터, RSV- 및 HPIV3-PRNT를 측정하기 위하여 부스팅 후 2주에 혈청이 수집되었으며, 및 2일 후에 동물들은 $10^6$ PFU RSV D46로 IN 도전 (challenged) 시켰다. 도전 (challenge) 후 3일에, NT 및 폐가 RSV 복제의 적정을 위해 수집되었다. (도 14B, 도 14C) 부스터-후 5일에 (도 14B) NT 및 (도 14C) 폐 조직 균질액 (homogenate) 에서 부스팅 바이러스의 타이터. 파선 (dashed) 및 점선 (dotted line) 은 각각 rB/HPIV3 벡터 및 RSV D46의 검출 한계 (limt of detection, LOT) 를 제시한다. (도 14D) 프라임된 및 프라임되지 않은 햄스터에서 부스터-후 2주에 혈청 HPIV3-PRNTs 로, 보체 (complement) 없이 에세이 되었다. (도 14E, 도 14F) RSV D46로 프라임 되었고 및 제시된 바이러스로 부스터 된 그룹 A-D로부터의 동물에서 부스트-전 (pre-boost) 및 부스트-후 (post-boost) 혈청 RSV-PRNTs로, 첨가된 보체와 함께 (도 14E) 및 첨가된 보체 없이 (도 14F) 에세이 되었다. 제시된 비교 사이에 차이의 의미는 스튜던트 t-테스트 (Student's t-test) 로 결정되었다: ns는 의미 없음을 제시하고 ($P>0.05$); *는 $0.01<P< 0.05$를 제시하고; **는 $0.001<P<0.01$을 제시하고; *** 는 $0.0001<P<0.00$를 제시한다.

**도 15A-15E.** AGM 실험 #1: : 프라이밍 (priming) 및 부스팅 (boosting) 사이 간격이 ~2개월이었을 때 (2개월 마이너스 9일) AGM에서 바이러스 복제 및 혈청 RSV-PRNTs. (도 15A) 연구 디자인. 12 AGMs이 조합된 IN/IT 경로에 의해 세 가지 RSVs (표 8) 중 하나로 이전에 일차 감염 투여되었다. 37일째 날 (부스팅하기 2주 전) 에 혈청이 수집되었으며, 및 보체 (complement) 존재하에서 RSV-PRNTs가 측정되었다. AGM은 37일 RSV-PRNT, 프라이밍 바이러스의 정체 (identity), 및 성 비 (표 8) 에 대하여 균형된 각 6마리 동물 두 그룹으로 편성되었다. 프라이밍 후 51일째 날 (2개월 마이너스 9일) 에, 이 그룹들은 조합된 IN/IT 경로에 의해 RSV 276 (이는 △M2-2 바이러스; 서열 번호 12) 또는 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 부스트시켰다. 부스트-후 (post-boost) 1-10일에 NP 및 TL 및 바이러스 적정으로 바이러스 배출이 모니터 되었다. 부스트-후 7, 14, 21, 및 28일에 혈청이 수집되었다. (도 15B, 도 15C) (도 15B) NP 및 (도 15C) TL 에서 바이러스 타이터로, 파선 (dashed line) (벡터) 및 점선 (dotted line) (RSV)으로서 보여준 SEMs 및 검출 한계를 제시하는 괄호를 지닌 평균으로서 보여준다. (도 15D) 보체 존재하에서 에세이 된, 프라이밍-후 37일에 및 부스팅-후 0, 7, 14, 21, 및 28일에 혈청 RSV-PRNTs. (도 15E) 보체 없이 에세이 된, 부스팅-후 0, 7, 14, 21, 및 28일에 혈청 RSV-PRNTs. D 및 E는 부스팅 시점에 조합된 두 그룹 (검은 파선, 평균 산술적 값이 보임)에 대하여 평균 혈청 RSV-PRNT를 보여주기 위하여 주석되었으며; 추가로, 색이 있는 파선 (dashed colored lines) 은 각 그룹에서 가장 높은 평균 혈청 RSV-PRNT를 제시하며, 산술 값을 보여준다. 평균 혈청 RSV-PRNT는 SEMs 을 제시하는 괄호로 보여준다. 두 그룹의 피크 평균 타이터는 스튜던트 t-테스트 (Student's t-test) 로 비교되었다; **는 $0.001<P<0.01$를 제시하고; *** 는 $0.0001<P<0.00$를 제시한다.

**도 16A-16G.** AGM 실험 #2: 프라이밍 (priming) 및 부스팅 (boosting) 사이 간격이 ~6개월이었을 때 (6개월 플러스 9일) AGM에서 바이러스 복제 및 혈청 RSV-PRNTs. (도 16A) 연구 디자인. 20 AGMs 이 조합된 IN/IT 경로에 의해 다섯 개 약독화된 RSVs (표 9) 중 하나로 이전에 일차 감염 투여되었다. 28일째 및 154일째 (후자는 부스팅하기 35일 전) 날에 혈청이 수집되었으며, 및 보체 (complement) 존재하에서 RSV-PRNTs가 측정되었다. AGM은 154-일 혈청 RSV-PRNT, 프라이밍 바이러스의 정체, 및 성 비 (표9) 에 대하여 균형된 세 그룹 (n= 6, 7, 및 7) 으로 편성되었다. 프라이밍-후 189일째 날에 (6개월 플러스 9일), 이 그룹들은 하기 세 바이러스 중 하나로 부스트되었다: (i) RSV 276 (n=6), (ii) DS-Cav1 벡터(n=7), 또는 (iii) DS-Cav1/B3TMCT 벡터 (n=7). 바이러스 배출 및 혈청 RSV-PRNTs 이 도 15 설명에 서술된 대로 모니터 되었다. IgA 분석을 위하여 부스팅-후 0, 14, 21, 28일에 SAM 스트립 (strips)을 사용하여 코 점막 라이닝 액 (Nasal mucosal lining fluid) 이 수집 되었다 (상세한 것은 방법 및 재료 참조). (도 16B, 도 16C) ) (도 16B) NP 및 (도 16C) TL 에서 바이러스 타이터가 결정되었으며, 파선 (dashed line) (벡터) 및 점선 (dotted line) (RSV)으로서 보여준 평균 표준오차 (standard

error of means, SEMs) 및 검출 한계를 제시하는 괄호를 지닌 평균으로서 보여준다. (도 16D) 보체와 에세이 된, 프라이밍-후 28, 154, 및 189일, 및 부스팅-후 7, 14, 21, 및 28일에 혈청 RSV-PRNTs. (도 16E) 보체 없이 에세이 된, 부스팅-후 0, 7, 14, 21, 및 28일에 혈청 RSV-PRNT로 SEMs을 제시하는 괄호를 지닌 평균으로서 보여준다. D 및 E는 부스팅 시점에 조합된 세 그룹 (평균 산술적 값이 주어진, 검은 파선) 에 대하여 평균 혈청 RSV-PRNT를 보여주기 위하여 주석되었으며; 추가로, 색이 있는 파선 (dashed colored lines) 은 각 그룹에서, 산술 값이 주어진, 가장 높은 평균 혈청 RSV-PRNT를 제시한다. (도 16F 및 도 16G) AGMs 에서 혈청 및 코 점막 IgA 반응. IgA 항체 타이터가 (도 16F) 부스팅-후 0, 7, 14, 21, 및 28일에 수집된 혈청 샘플, 및 (도 16G) 부스팅-후 0, 7, 14, 21, 및 28일에 수집된 코 점막 라이닝 액에서 결정되었다 (DS-Cav1/BTMCT 그룹에서, 28일 SAM 표본 중 하나는 충분한 부피를 제공하지 못했음을 주목: 그러므로 28일째 날의 DS-Cav1/BTMCT 벡터의 평균 타이터는 6마리 동물로만 계산되었다). IgA 타이터는 DELFIA TRF 에세이에서 정제된 RSV DS-Cav1 F 단백질에 결합으로 측정되었다. 항체 타이터는 혈청 및 점액성 표본의 $\log_2$ 희석으로서 주어져 400 형광 유닛으로 나타내고, SEMs를 제시하는 괄호를 지닌 평균으로서 보여준다. 부스터 시점에 (0일째 날) 조합된 세 그룹에 대한 평균 항체 타이터는 더 큰 검은색 점선으로 제시되고; 0일째 날에 모든 SAM 샘플의 타이터는 검출수준 (5.3 $\log_2$) 아래이었다. 검출 한계 (limits of detection, LOD) 는 더 작은 점선으로 제시된다. 색이있는 파선 (dashed colored lines) 은 각 그룹에서 가장 높은 평균 항체 타이터를 제시한다. 세 그룹의 피크 평균 타이터는 쌍으로 스튜던트 t-테스트 (Student's t-test) (GraphPad Prism) 로 비교되었다: * 는 0.01<P<0.05를 제시하고; **는 0.001<P<0.01를 제시하고; *** 는 0.0001<P<0.00를 제시하고; ns는 P>0.0, 의미없음을 제시한다

**도 17A-17E**. AGM 실험 #3: 프라이밍 (priming) 및 부스팅 (boosting) 사이 간격이 ~15개월이었을 때 (15개월 마이너스 7일) AGM에서 바이러스 복제 및 혈청 RSV-PRNTs. (도 17A) 연구 디자인. 4 AGMs 이 생-약독화된 백신 후보 RSV276 (표10) 으로 이전에 일차 감염 투여되었다. 혈청이 429일째 날에 (부스팅 2주 전) 수집되었으며 및 RSV-PRNTs 가 보체와 함께 측정되었다. AGMs 은, 이 그룹들이 429일째 날 혈청에 기반을 두어 비슷한 개별 및 평균 RSV-PRNTs를 갖도록, 각 2마리 동물로 두 그룹으로 분포되었다 (표 10) . 프라이밍-후 443일째 날에 (15개월 마이너스 7일), 혈청이 수집되었고 및 이 두 그룹은 DS-Cav1/B3TMCT 벡터 (n=2) 또는 RSV 276 (n=2) 로 IN 및 IT 투여로 부위당 $10^6$ $TCID_{50}$ 용량(DS-Cav1/B3TMCT 벡터)으로 또는 PFU (RSV 276) 로 부스트 되었다. 바이러스 복제 및 혈청학적 반응은 도 15 및 도 16 설명에서 서술된 대로 모니터 되었다. (도 17B, 도 17C) (도 17B) NP 및 (도 17C) TL에서 바이러스 타이터로, 검출 한계를 파선으로 보여준 평균으로 보여준다. 심볼은 각 개별 동물의 타이터를 제시하고, 및 라인은 평균값을 제시한다. (도 17D) 프라이밍-후 429일째 날 및 부스팅-후 0, 7, 14, 21, 및 28일에, 보체와 함께 에세이 된, 혈청 RSV-PRNTs. (도 17E) 부스팅-후 0, 7, 14, 21, 및 28일에, 보체 없이 에세이 된, 혈청 RSV-PRNTs. D는 부스팅 시점에 조합된 두 그룹의 평균 혈청 RSV-PRNTs를 보여주기 위하여 주석되었다 (D에서 검은색 파선(dashed line), 평균 산술 값 1:26으로 보임); 추가로 D 및 E는, 산술적 값을 보여주면서, 각 그룹에 가장 높은 평균 혈청 RSV-PRNT를 제시하는 검은색 파선으로 주석되었다.

**도 18A-18C.** RSV-중화 항체 존재 또는 비 존재하에서 시험관 내 rB/HPIV3 벡터의 다수사이클 복제. LLC-MK2 세포가 빈 rB/HPIV3 벡터 (도 18A), DS-Cav1 벡터 (도 18B), 또는 DS-Cav1/B3TMCT 벡터 (도 18C)로 세포 당 MOI 0.01 $TCID_{50}$ 로 감염되었다. 1시간 동안 흡착시킨 후, 세포는 세포 배양 배지로 3회 세척시켰으며 및 그 후 하기의 혈청 중 하나 10%를 함유하는 배양 배지 (56℃에서 30분 동안 이전에 가열시켜) 로 배양시켰다: 면역-전 햄스터 혈청 (pre-immune hamster serum), 또는 첨가된 보체 없이, RSV D46로, 또는 빈 rB/HPIV3 벡터로 감염시킨 햄스터로부터 모은 혈청(pooled sera). 햄스터 혈청은 도 14 실험으로부터이다. 다른 처치가 세 번 수행되었다. 감염 후 연속적인 3일 동안 매일 일정량의 배지를 꺼내고, 급속-냉동시키고, 및 바이러스 타이 터가 결정되었다. 면역-전 혈청 및 RSV 면역 혈청 존재하의 복제 사이의 의미 있는 차이가 스튜던트-t-테스트로 결정되었다: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

**도 19.** RSV-혈청반응음성 (seronegative) AGMs에서 RSV 276 및 wt rRSV의 복제. RSV-혈청반응음성 AGMs이 조합된 IN/IT 경로로 부위당 1-ml 접종 $10^6$ PFU 의 RSV 276 (n=8) 또는 wt rRSV (n=4) 로 감염시켰다. NP 및 TL이 매일 및 매 2일에, 각각 10일 동안 플러스 12일째 날에 수집되었다. 바이러스 타이터는 면역프라크 에세이 (immunoplaque assay) 로 결정되었으며 및 각 시점에서 그룹 평균으로서 보여준다. 괄호는 SEM을 제시하고, 및 검출 한계는 점선으로서 보여준다. 여기서 RSV 276으로 감염된 8마리 동물은 표 8 및 10에서 보여준 것들로 나중에 AGM실험 #1 및 #3에서 부스트된 것들이다.

**도 20A-20B.** ~6개월 전에 약독화된 RSV로 프라임 된 AGM으로부터 기관 세척액 (tracheal lavage, TL) 에서 RSV

276 부스팅 반복. 도 16에 있는 실험으로부터, 부스팅 후 2, 4, 6, 8 및 10일 TL에서 RSV 276의 타이터가 면역 프라크 에세이 (immunoplaque assay) (도 20A) 및 양성- 및 음성-센스 RSV M 유전자 서열에 특이적인 RT-qPCR (도 20B) 로 정량되었다. 각 색깔은 개별 원숭이를 표시한다. 검출 한계는 점선으로 표시되었다.

**도 21**. 6개월 전에 생-약독화된 RSV로 프라임 된 AGM에서 DS-Cav1 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 유도된 혈청 HPIV3-PRNTs. 도 16에 있는 실험으로부터, DS-Cav1 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 부스팅 된 후 2주에 수집된 혈청이 보체 없이 HPIV3 PRNT 에세이로 분석되었다. 점은 개별 동물을 표시하고; 그룹 평균은 짧은 수평선으로 표시된다. 점선은 검출 한계를 표시한다. 두 그룹의 평균 혈청 HPIV3-PRNTs은 스튜던트 t-테스트 (Student's t-test) 로 비교되었다: ns는 P>0.05, 의미 없음을 표시한다.

**서열 목록 (SEQUENCE LISTING)**

수반되는 서열 목록에 목록화되어 있는 핵산 및 아미노산 서열은 37 C.F.R. 1.822에서 정의된 대로, 뉴클레오타이드 염기의 표준 글자 약어, 및 아미노산의 세 글자 코드를 사용하여 보여준다. 각 핵산 서열의 한 가닥만 보여주나, 그러나 보완 가닥도 보인 가닥을 참조하여 포함되는 것으로 이해된다. 서열 목록은 ASCII 텍스트 파일 (text file) 로서 파일 이름 "Sequence.txt" (~356 kb) 로 제출되었으며, 이는 2021년6월 4일에 만들어졌고 여기 참고 문헌으로 병합되었다. 수반되는 서열 목록에:

서열 번호 1은 RSV D46의 반대유전체 (antigenomic) 핵산 서열이다.

서열 번호 2 는 RSV LID/△NS1의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 3은 RSV LID/F1G2/△NS1의 반대유전체 핵산 서열.

서열 번호 4는 RSV LID/F1BBG2/△NS1의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 5는 RSV LID/△NS1/1030s의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 6은 RSV LID/F1G2/△NS1/1030s의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 7은 RSV LID/F1BBG2/△NS1/1030s의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 8은 RSV LID/△NS1/△1313/I1314L의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 9는 RSV LID/F1G2△/NS1/△1313/I1314L의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 10은 RSV LID/F1BBG2/△NS1/△1313/I1314L의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 11은 RSV D46/NS2/N/ΔM2-2-*Hind*III의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 12는 RSV 276 유전체의 반대유전체 핵산 서열이다.

서열 번호 13은 D46로부터의 L 단백질의 서열이다.

서열 번호 14는 D46로부터의 RSV F 단백질의 아미노산 서열이다.

서열 번호 15는 RSV FBB 단백질의 아미노산 서열이다.

서열 번호 16은 B/HPIV3 DS-Cav1의 반대유전체 서열이다.

서열 번호 17은 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT의 반대유전체 서열이다.

서열 번호 18은 RSV LID/△NS2/1030s의 반대유전체 서열이다.

서열 번호 19는 RSV LID/△NS2/△1313/I1314L의 반대유전체 서열이다.

서열 번호 20-29는 DNA 단편 및 단백질 단편의 서열이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0024] RSV에 대한 소아 백신 개발의 주된 도전에는 유아기 동안에 면역 시스템의 미성숙, 모체 항체에 의한 면역-억제, 호흡기관의 표면 상피에 비효율적인 면역 방어, NS1 및 NS2에 의한 숙주 인터페론 및 세포사멸 반응 억제와 같은 숙주 반응의 바이러스성 억제, 및 바이러스-순수한 수혜자 (virus-naïve recipients) 에서 불활성화된 또는 서브유닛 RSV 백신으로의 연구에서 관찰된 백신-유도된 강화된 질환이 포함된다 (Kim *et al., Amer.*

*J. Epidemiol.* 89:422-434, 1969; Ottolini *et al., Viral Immunol.* 13:231-236, 2000; Schneider-Ohrum *et al., J. Virol.* 91:e02180-16, 2017). 그러므로, 상당한 노력에도 불구하고, RSV에 대한 방어적 면역 반응을 유도하는 효과적인 면역원에 대한 요구가 남아 있다.

[0025] 본 발명은 약독화된, 감염성이 있는, 및 자체 복제하고 및 상기-논의된 요구를 충족하는 재조합 RSV를 제공한다.

[0026] **I. 용어의 요약I (Summary of Terms)**

[0027] 달리 기록되지 않는 한, 기술적 용어는 전통적인 사용법에 따라 사용된다. 분자 생물학에서 공통 용어의 정의는 벤자민 레윈 (Benjamin Lewin, *Genes X*, published by Jones & Bartlett Publishers, 2009); 및 메이어 등 (Meyers *et al.* (eds.), *The Encyclopedia of Cell Biology and Molecular Medicine*, published by Wiley-VCH in 16 volumes, 2008); 및 다른 비슷한 참고 문헌에서 볼 수 있다.

[0028] 여기서 사용된 대로, 용어 "포함하다 (comprises)"는 "포함하다 (includes)"를 의미한다. 여기서 서술된 것과 비슷하거나 또는 같은 여러 많은 방법 및 재료들이 사용될 수 있으나, 특정한 적절한 방법 및 재료들이 여기 서술된다. 상충되는 경우, 용어의 설명을 포함하는, 본 명세서는 조절될 것이다. 그 외에, 재료, 방법, 및 실시예들은 단지 제시적인 것이며 및 제한하려는 것은 아니다. 다양한 실시 예들의 리비유를 촉진하기 위하여, 하기의 용어의 설명이 제공된다:

[0029] **약 (about)**: 참고 양으로부터 5% 플러스 또는 마이너스. 예를 들어, "약 5 (about 5)" 는 4.75 에서 5.25를 의미한다. "약 5:1 (about 5:1)"의 비율은 4.75 에서 5.25:1의 비율의 의미한다.

[0030] **어주번트 (Adjuvant)**: 항원성을 강화하기 위하여 사용되는 운반체. 어주번트 항원이 흡착되는 미네랄 ((명반 (alum), 알루미늄 하이드록사이드 (aluminum hydroxide), 또는 인 (phosphate)) 현탁액; 또는 오일에 물 에멀젼 (water-in-oil emulsion), 예를 들어, 항원 용액이 미네랄 오일에 유화된 것 ((후라운드 불완전 어주번트 (Fround incomplete adjuvant), 때로는 항원성을 추가로 강화하기 위하여 (항원의 분해 억제 및/또는 대식세포의 유입 되게 한다) 죽인 마이코박테리아 (killed mycobacteria) ((후라운드의 완전 어주번트 (Freund's complete adjuvant))를 포함한다. 면역자극적인 올리고뉴클레오타이드 (oligonucleotides) (CpG 모티브를 포함하는 것과 같은) 도 또한 사용될 수 있다. 어주번트, 동시 자극적인 분자와 같은, 생물학적 분자 (("생물학적 어주 번트 (biological adjuvant")))를 포함한다. 예시적인 어주번트에는 IL-2, RANTES, GM-CSF, TNF-α, IFN-γ, G-CSF, LFA-3, CD72, B7-1, B7-2, OX-40L, 4-1BBL, 면역 자극하는 복합체 마트릭스 ((immune stimulating complex (ISCOM) matrix)), 및 TLR-9작용제, Poly I:C, 또는 PolyICLC와 같은, 톨-유사 수용체 작용제 ((toll-like receptor (TLR) agonists))가 포함된다. 어주번트, 예를 들어, 싱 ((Singh (ed.) Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. Wiley-Interscience, 2007)) 에서 서술된다.

[0031] **투여 (administration)**: 조성물을 개체에게 선택된 경로로 도입. 투여는 국소적 또는 전신적일 수 있다. 예를 들어, 만약 선택된 경로가 비강 내이면, 조성물 (공개되는 약독화된 RSV를 포함하는 조성물과 같은) 은 개체의 콧구멍으로 조성물을 도입하여 투여된다. 투여의 예시적인 경로에는, 이것에만 국한되지는 않으나, 구강, 주사 (피하, 근육 내, 피부 내, 복강 내, 및 정맥 내와 같은), 설하, 직장, 피부 경유 (예를 들어, 국소적), 비강 내, 질, 및 흡입 경로를 포함한다.

[0032] **아미노산 치환 (Amino acid substitution)**: 폴리펩티드에서 하나의 아미노산을 다른 아미노산으로 대체.

[0033] 약독화된 (**Attenuated**): "약독화된 (attenuated)" 또는 "약독화된 표현형 (attenuated phenotype)" 을 가진 바이러스는 감염의 비슷한 조건하에서 참조 바이러스에 비교하여 감소된 병독성을 가진 바이러스를 의미한다. 약독화는 보통 감염의 비슷한 조건 하에서 참조 야생-타입 바이러스의 복제에 비교하여 감소된 바이러스 복제와 연관되며, 및 그러므로 "약독화 (attenuation)" 및 "제한된 복제 (restricted replication)" 은 자주 동의어로 사용된다. 어떤 숙주 (실험동물을 포함하는, 전형적인 비-자연적인 숙주) 에서는, 문제의 참조 바이러스로 감염되는 동안 질환이 분명하지 않으며, 및 바이러스 복제의 제한은 약독화의 대리 마커 (surrogate marker) 로서 사용될 수 있다. 어떤 실시 예에서, 공개된 약독화된 RSV는, 같은 감염 조건 하에서 같은 포유류 종, 각각의, 포유류 상위 또는 하위 호흡기 관에서 비-약독화된, 야생 타입 바이러스의 타이터에 비교하여 포유류의 상위 또는 하위 호흡기 관에서 바이러스 타이터가 적어도 약 100-배 또는 그 이상의 감소를 보이는 것과 같이, 적어도 약 10-배 또는 그 이상 감소를 보인다. 포유류의 예에는, 이것에만 국한하지 않으나, 인간, 생쥐, 토끼, 쥐, 예를 들어 *Mesocricetus auratus* 와 같은, 햄스터, 및 예를 들어, *Ceropithiecus aethiops*와 같은 비-인간 영장류가 포함된다. 약독화된 RSV는 제한 없이 변경된 성장, 온도 민감 성장, 숙주 범위 제한된 성장, 또는 플

라크 크기 변경을 포함하는 다른 표현형을 보여줄 수 있다.

[0034] **대조군 (control)**: 참고 표준. 어떤 실시 예에서, 대조군은 건강한 환자로부터 얻은 음성 대조군 샘플이다. 다른 실시 예에서, 대조군은 RSV 감염으로 진단된 환자로부터 얻은 양성 대조군 샘플이다. 또 다른 실시 예에서, 대조군은 역사적 대조군 또는 표준 참고 값 또는 값의 범위 ((알려진 예후 또는 결과를 가진 RSV 환자 그룹, 또는 기준선 (baseline) 또는 정상값을 대표하는 샘플 그룹과 같은, 이전에 테스트된 대조군 샘플과 같은)) 이다.

[0035] 테스트 샘플과 대조군 샘플 사이의 차이는 증가 또는 반대로 감소가 될 수 있다. 차이는 정성적인 차이 또는 정량적인 차이, 예를 들어 통계적으로 의미 있는 차이일 수 있다. 어떤 실시 예에서, 차이는 대조군에 대조하여, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 350%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 또는500% 이상과 같은, 적어도 약 5%의 증가 또는 감소이다.

[0036] **유효량 (Effective amount)**: 개체에서 면역 반응과 같은, 바람직한 반응을 이끌어 내기에 충분한 제제의 양. 관심 있는 바이러스에 대항하는 방어적인 면역 반응을 얻기 위하여 공개된 면역원의 복수의 투여가 필요할 수 있거나, 및/또는 공개된 면역원을 부스트 면역원이 프라임 면역원과 다를 수 있는 프라임 부스트 프로토콜에서 "프라임 (prime)"으로서 투여가 필요할 수 있다는 것이 이해된다. 따라서, 공개된 면역원의 유효량은 개체에서 방어적 면역 반응을 끌어내기 위하여 같은 또는 다른 면역원으로 이어서 부스트될 수 있는 면역 반응을 프라이밍 해내기에 충분한 면역원의 양일 수 있다.

[0037] 한 예에서, 바람직한 반응은 RSV 감염을 억제 또는 감소 또는 방지하는 것이다. RSV 감염은 효과적인 방법을 위하여 완전히 제거되거나 또는 감소되거나 또는 예방될 필요는 없다. 예를 들어, 제제의 유효량의 투여는 RSV 감염을 (예를 들어, 세포의 감염으로, 또는 RSV로 감염된 개체의 수 또는 퍼센트로 측정한 대로), 바람직한 양으로, 예를 들어, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 100% (검출될 만한 RSV 감염을 제거 또는 예방) 까지도 감소시킬 수 있다.

[0038] **유전자 (gene).** mRNA 든 또는 다른 것이든 간에, RNA의 전사에 필요한 조절 및 코딩 서열을 포함하는 핵산 서열. 예를 들어, 유전자는 프로모터, 하나 또는 그 이상의 증강제 (enhancers) 또는 암묵제 (silencers), RNA 및/또는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열, 하위 조절 서열 및, 가능하면, mRNA의 발현 조절에 관여하는 다른 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0039] 여기서 서술된 대로 재조합 RSV의 "유전자(gene)"는 mRNA를 암호화하는 재조합 RSV의 한 부분을 의미하며 및 전형적으로 유전자-시작 시그날 ((gene-start (GS) signal)) 을 가진 상위 말단 ((upstream (3') end)) 에서 시작하고 및 유전자-종료 시그날 ((gene-end (GE) signal)을 가진 하위 말단 ((downstream (5') end)) 에서 끝난다. 이 맥락에서, 유전자라는 용어는, 특히 단백질이 유일한 mRNA로부터 보다는 추가의 ORF로부터 발현되는 경우에, 소위 "번역적 열린 리딩 프레임 (translational open reading frame)" 또는 ORF로서 불리는 것을 또한 포함한다. 공개되는 재조합 RSV를 만들기 위하여, 하나 또는 그 이상의 유전자 또는 유전체 단편이 그 전체로 또는 그 일부가 결손되거나, 삽입되거나 또는 치환될 수 있다.

[0040] **이질적 (Heterologous)**: 다른 유전적 소스로부터 기원하는 것. 재조합 유전체에서 포함되는 이질적 유전자는 그 유전체로부터 기원하지 않은 유전자이다.

[0041] **숙주 세포 (Host cells)**: 벡터가 전파될 수 있고 및 이의 핵산이 발현되는 세포. 세포는 비진핵세포 (prokaryotic) 또는 진핵세포 (eukaryotic) 일 수 있다. 이 용어는 또한 개체 숙주 세포의 어느 자손도 포함된다. 복제하는 동안에 일어나는 돌연변이가 있을 수 있으므로 모든 자손은 부모 세포와 동일하지 않을 수도 있다. 그러나, 그러한 자손은 "숙주 세포 (host cell)" 라는 용어가 사용될 때, 포함된다.

[0042] **감염성이고 및 자가-복제하는 바이러스 (Infectious and Self-Replicating** Virus): 같은 활성을 가질 수 있는 자손 바이러스를 생산하기 위하여 배양 세포에 또는 동물 또는 사람 숙주의 세포에 들어가고 및 복제될 수 있는 바이러스.

[0043] **면역 반응 (Immune response)**: 자극에 대한 **B 세포**, T 세포, 또는 단핵세포와 같은 면역 시스템 세포의 반응. 한 실시 예에서, 이 반응은 특정한 항원에 특이적이다 (( "항원-특이적인 반응 (antigen-specific response)")). 한 실시 예에서, 면역 반응은, CD4+ 반응 또는 CD8+ 반응과 같은, T 세포 반응이다. 다른 실시 예에서, 반응은 B 세포 반응이고, 및 특정한 항체 생산의 결과가 된다.

[0044] **면역원성 조성물 (Immunogenic composition):** 면역 반응을 자극할 수 있는 면역원성 재료의 제조로, 이는 어떤 예들에서 감염성 또는 다른 타입의 질환의 예방, 경감, 또는 치료를 위해 투여될 수 있다. 면역원성 재료에는 약독화된 또는 죽은 미생물 (박테리아 또는 바이러스와 같은), 또는 이들로부터 유래된 항원성 단백질, 펩티드 또는 DNA가 포함될 수 있다. 면역원성 조성물은 항원에 대항하는 측정 가능한 T 세포 반응을 유도하거나, 또는 항원에 대항하는 측정 가능한 B 세포 반응 (항원생산과 같은)을 유도하는 항원 (바이러스와 같은) 을 포함한다. 한 예에서, 면역원성 조성물은 개체에 투여되었을 때 측정 가능한 CTL 반응 및/또는 RSV에 대항하는 측정 가능한 B 세포 반응 (항체 생산과 같은) 을 유도하는 공개되는 재조합 RSV를 포함한다. 생체 내 사용을 위하여, 면역원성 조성물은 전형적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체에 재조합 바이러스를 포함할 것이고 및 어주번트 같은, 다른 제제를 또한 포함할 수 있다.

[0045] **분리된 (Isolated):** "분리된 (Isolated)" 생물학적 성분은, 다른 크로모좀 및 크로모좀외적인 DNA, RNA, 및 단백질과 같은, 성분들이 자연적으로 있는 다른 생물학적 성분과 같은, 다른 생물학적 성분으로부터 상당히 분리되거나 또는 정제되었다. “분리된” 단백질, 펩티드, 핵산, 및 바이러스에는 표준 정제 방법에 의해 정제된 그러한 것을 포함한다. 분리된 (isolated) 은 절대적인 순도를 요구하지 않으며, 및 적어도 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 99.9%까지와 같은, 적어도 50% 순수한 단백질, 펩티드, 핵산, 또는 바이러스 분자를 포함할 수 있다.

[0046] **핵산 분자 (Nucleic acid molecule):** 뉴클레오타이드의 중합 형태로, 이는 RNA, cDNA, 유전체 DNA, 및 상기의 합성 형태 및 혼합된 폴리머의 센스 및 안티-센스 가닥 둘 다를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드 (ribonucleotide), 데옥시뉴클레오타이드 (deoxynucleotide) 또는 각 뉴클레오타이드 타입의 수정된 형태를 의미한다. 여기서 사용한 대로 "핵산 분자 (nucleic acid molecule)" 라는 용어는 “폴리뉴클레오타이드 (polynucleotide)"와 동의어이다. 핵산 분자는, 달리 명시하지 않는 한, 보통 적어도 10 베이스 길이이다. 이 용어는 단일- 및 이중-가닥 형태의 DNA를 포함한다. 핵산 분자는 자연적으로 존재하는 및 수정된 뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다가 자연적으로 존재하는 및/또는 비-자연적으로 존재하는 뉴클레오타이드 연결에 의해 함께 연결될 수 있다.

[0047] **작동적으로 연결된 (Operably linked):** 첫 번째 핵산 서열이 두 번째 핵산 서열과 기능적 상관관계에 놓여 있을 때 첫 번째 핵산 서열이 두 번째 핵산 서열과 작동 적으로 연결된다. 예를 들어, 만약 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 준다면 프로모터는 코딩 서열에 작동적으로 연결된다. 일반적으로, 작동적으로 연결된 핵산 서열은 연속적이고 및, 두 단백질 코딩 부위 연결이 필요한 곳에서는 같은  리딩 프레임에 있다.

[0048] **약제학적으로 허용 가능한 담체**: 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 전통적인 것이다. 레밍톤의 약제학 사이언스 (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th Edition, 1995) 에서는 공개되는 면역원의 약제학적 전달에 적절한 조성물 및 제형을 서술하고 있다.

[0049] 일반적으로, 담체의 성질은 적용되는 특정한 투여 방식에 의존될 것이다. 예를 들어, 비 경구투여 제형은 보통 물, 생리 식염수, 균형된 염 용액, 수용성 덱스트로즈, 글리세롤 또는 이와 유사한 것과 같은 약제학적 및 생리적으로 허용 가능한 액체를 운반체로서 포함하는 주사 가능한 액체를 포함한다. 생물학적으로 중성인 담체 이외에, 투여될 약제학적 조성물은, 습윤제, 유화제, 방부제, 및 예를 들어 소듐 아세테이트 (sodium acetate) 및 소르비탄 모노라우레이트 (sorbitan monolaurate) 와 같은, pH 버퍼제 및 이와 유사한 것과 같은,  미량의 비-독성 보조제를 함유할 수 있다. 특정한 실시 예에서, 개체에게 투여 적절하게 담체는 멸균될 수 있으며, 및/또는 바람직한 면역반응을 유도하기에 적절한 하나 또는 그 이상의 계량된 용량의 조성물을 함유하는 유닛 용법 형태 (unit dosage form) 에 현탁되거나 또는 달리 함유될 수 있다. 이는 또한 치료 목적의 사용을 위하여 의약품을 수반할 수 있다. 유닛 용법 형태는, 예를 들어, 멸균된 내용물을 함유하는 봉인된 바이알 (sealed vial) 에 또는 개체에 주사를 위한 주사기에 있거나, 또는 후속으로 용해 및 투여를 위하여 동결건조 되거나 또는 고체 또는 조절되는 방출 용법이 될 수 있다.

[0050] **폴리펩티드 (Polypeptide):** 길이 또는 번역-후 수정 (예를 들어, 당화 및 인산화) 에 관계없이, 어느 체인의 아미노산. "폴리펩티드 (polypeptide)"는 자연적으로 존재하는 아미노산 폴리머 및 비-자연적으로 존재하는 아미노산 폴리머는 물론 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 비-자연적인 아미노산, 예를 들어, 해당하는 자연적으로 존재하는 아미노산의 인공적 화학적 모사체인 아미노산 폴리머를 포함하는 아미노산 폴리머에 적용된다. “잔기 (residue)” 는 아마이드 결합 (amide bond) 또는 아마이드 결합 모사 (amide bond mimetic) 에 의해 폴리펩티드에 병합된 아미노산 또는 아미노산 모사체를 의미한다. 폴리펩티드는 아미노 터미날 (N-터미날) 말단 및 카복시 터미날 (C-터미날) 말단을 가진다. “폴리펩티드 (polypeptide)"는 펩티드 또는 단백질과 서로 교환

되게 사용되며, 및 여기서는 아미노산 잔기의 폴리머를 의미하기 위하여 사용된다.

[0051] **프라임-부스트 면역화 (prime-boost immunization)**: 개체에서 바람직한 면역반응을 유도하기 위하여 첫 번째 면역원성 조성물을 투여하고 ((프라임 면역화 (prime immunization)) 이어서 두 번째 면역원성 조성물을 투여하는 ((부스트 면역화 (boost immunization)) 것을 포함하는 면역화 프로토콜. 프라임 및 부스트 투여 사이의 적절한 시간 간격, 및 그러한 기간의 예들이 여기서 공개된다. 어떤 실시 예에서, 프라임, 부스트, 또는 프라임 및 부스트 둘 다는 추가로 어주번트를 포함한다.

[0052] **재조합 (Recombinant)**: 재조합 핵산 분자 또는 단백질 또는 바이러스는, 전형적으로 클론 된 cDNA(s)로부터, 재조합 DNA 방법에 의해 생산된 것이다. cDNA 서열(들) 은 생물학적으로-유래된 분자(들)의 그것과 동일할 수 있거나, 또는 자연적으로-존재하지 않는 서열(들)을 함유할 수 있다: 예를 들어, 하나 또는 그 이상의 핵산의 치환, 결손 또는 삽입을 포함하거나, 및/또는 달리 분리되어 있는 두 개의 서열 단편의 인공적인 조합에 의해 만들어진 서열을 가진다. 이 인공적인 조합은, 예를 들어, 화학적 합성, 자연적으로 존재하는 핵산 분자 또는 단백질의 타겟된 돌연변이, 또는 분리된 핵산 단편의, 예를 들어 유전공학 기술에 의한, 인공적 조작에 의해 달성될 수 있다.

[0053] **호흡기 세포융합 바이러스 (Respiratory Syncytial Virus) (RSV)**: 뉴모비리다에 계 (*Pneumoviridae* family), 오르토뉴모바이러스 속 (*Orthopneumovirus* genus) 의 외피보유 비-분절된 음성-센스 단일-가닥 RNA 바이러스 (enveloped non-segmented negative-sense single-stranded RNA virus). RSV 유전체는 ~15,000 뉴클레오타이드 길이이고 (KT 992094는 15,223) 및 당단백질 SH, G 및 F를 포함하는, 11 단백질을 암호화하는 10 유전자를 포함한다. F 단백질은 융합을 중개하고, 바이러스가 세포의 세포질에 들어가도록 하고 및 또한 융합체 형성을 촉진한다. 인간 RSV 균주의 두 개의 항원성 서브그룹, A 및 B 서브그룹, 이 G 당단백질의 항원성에서의 차이에 일차로 기반을 두어, 서술되었다. 소 RSV를 포함하는, 다른 종에 대한 RSV 균주도 또한 알려졌다. 인간 RSV 로 감염된 모델 개체는 물론, 소에서 bRSV 감염의 사용과 같은, 종-특이적인 RSV로 감염된 모델 개체를 포함하는, 인간 RSV 및 가깝게-관련된 동물 상대에 의한 감염의 몇몇 동물모델이 얻을 수 있다 ((예를 들어, Bern *et al.*, *Am J, Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 301: L148-L156, 2011; 및 Nam and Kun (Eds.) Respiratory Syncytial Virus: Prevention, Diagnosis and Treatment. Nova Biomedical Nova Science Publisher, 2011; 및Cane (Ed.) Respiratory Syncytial Virus. Elsevier Science, 2007, 참조 )).

[0054] 달리 문맥에서 제시되지 않는 한, RSV 핵산 잔기의 위치 정하기는, 서열 번호 1로서 여기서 제공된 참조 RSV 반대유전체 서열 (RSV antigenomic sequence) 에 따르며, 이는 RSV 균주 A2 반대유전체 (antigenomic sequence) 이고, 또한 유전자은행 접근 번호 (Genbank accession number) KT 992094.1(여기 참고문헌으로 병합됨)로서 제공되며, 및 콜린즈 등 (Collins, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 92:11563-11567 199) 에서 서술된다. 이 서열은 또한 "D46" 반대유전체 RSV 서열 (antigenomic sequence) 로서도 알려진다.

[0055] **서열 상동성 (Sequence identity)**: 퍼센트 상동성이 최대가 되게 허락하는 갭을 지니면서, 두 개 또는 그 이상의 비교되는 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이가 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 배정의 퍼센트. 이 퍼센트가 더 높을수록, 두 서열은 더 비슷하다. 폴리펩티드의 호모로그 (homologs), 오르소로그 (orthologs), 또는 변이 (variants)는 표준 방법을 사용하여 정렬시켰을 때 상대적으로 높은 정도의 서열 상동성을 소유한다.

[0056] 비교를 위한 서열 정렬 방법은 이 분야 기술에서 잘 알려져 있다. 다양한 프로그램 및 정렬 알고리즘 (alignment algorithms) 이 하기에 서술된다: 스미스 & 워터만 (Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482, 1981); 니들만 & 분쉬 (Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443, 1970); 피어슨 & 리프만(Pearson & Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444, 1988); 히긴스 & 샵 (Higgins & Sharp, *Gene*, 73:237-44, 1988) ; 히긴스 & 샵 (Higgins & Sharp, *CABIOS* 5:151-3, 1989); 코르펫 등 (Corpet *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 16:10881-90, 1988); 후왕 등 (Huang *et al. Computer Appls. In the Biosciences* 8, 155-65, 1992); 및 피어슨 등 (Pearson *et al.*, *Meth. Mol. Bio.* 24:307-31, 1994). 알트슐 등은 (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* 215:403-10, 1990) 서열 정렬 방법 및 호모로지 계산 (homology calculations) 의 상세한 고려사항을 제시한다

[0057] 폴리펩티드의 변이체는 전형적으로 흥미 있는 아미노산 서열과 전장 정렬에 대하여 계산하였을 때 적어도 약 75%, 예를 들어, 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 상동성을 소유하는 특징이 있다. 이 방법으로 평가하였을 때 참조 서열과 좀 더 큰 유사성을 가진 단백질은, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 상동성과 같은 증가되는 퍼센트 상동성을 보일 것이다. 서열 상동성을 위하여 전체 서열보다 적은 서열이 비교될 때, 호모로그 및 변이체는 전형적

으로 10-20 아미노산의 짧은 범위 (window) 에 대해 적어도 80% 서열 상동성을 소유할 것이며, 및 참조 서열에 대한 이들의 유사성에 따라 적어도 85% 또는 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 상동성을 소유할 것이다. 그러한 짧은 범위에 대한 서열 상동성을 결정하는 방법은 인터넷의 NCBI 웹사이트에서 얻을 수 있다.

[0058] 여기서 사용한 대로, “적어도 90% 상동성 (at least 90% identity)" (또는 비슷한 언어)에 참조라는 것은 특정한 참고 서열에, “적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 까지도” 상동성을 의미한다.

[0059] **개체 (Subject):** 살아있는 다 세포 척추 개체로, 인간 및 비-인간 포유류를 포함하는 카테고리. 예를 들어, 개체는 인간이다. 특별한 예에서, 개체는 신생아이다. 추가의 예에서, RSV 감염을 억제할 필요가 있는 개체가 선택된다. 예를 들어, 개체는 감염되지 않고 및 RSV 감염 위험이 있거나 또는 감염되어 치료를 필요로 한다.

[0060] **충분한 조건하에서 (Under conditions sufficient for):** 바람직한 활성을 허락하는 어느환경을 서술하는데 사용되는 구절.

[0061] **II 재조합 RSV (Recombinant RSV)**

[0062] 여기서 공개되는 것은 약독화된 표현형의 범위를 보이는 재조합 인간 RSV 균주를 생산하는데 유용하고 및 인간에서 약독화된, 생백신 (attenuated, live vaccines) 으로서 사용하는데 적절한 돌연변이이다. 여기서 보고하는 대로, wt RSV에 대한 특정한 조합의 돌연변이는 우세한 면역 반응을 끌어내는 살아있는, 약독화된 바이러스의 결과가 된다.

[0063] 추가로 여기서 공개되는 것은 공개되는 바이러스의 발현과 관계된 방법 및 조성물이다. 예를 들어, 서술된 바이러스의 유전체 (genome) 또는 반대유전체 (antigenome) 를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자가 공개된다.

[0064] 여기서 제공되는 재조합 RSV는 여기서 상세히 서술된 대로 야생-타입 RSV에 대비하여 재조합 RSV를 약독화하는 수정 또는 돌연변이를 함유하는 유전체 (genome) 또는 반대유전체 (antigenome) 를 포함한다. 야생-타입 RSV 유전체 또는 반대유전체는 다음의 11 단백질을 암호화한다: RNA-결합 핵단백질(RNA-binding nucleoprotein, N), 인단백질(phosphoprotein, P), 큰 폴리머라제 단백질 (large polymerase protein, L), 부착 표면 당단백질 (attachment surface glycoprotein, G), 융합 표면 당단백질 (fusion surface glycoprotein, F), 작은 소수성 표면 당단백질 (small hydrophobic surface glycoprotein, SH), 내부 매트릭스 단백질 (internal matrix protein, M), 두 개의 비구조적 단백질 NS1 및 NS2 (two nonstructural proteins NS1 and NS2), 및 M2-1 및 M2-2 단백질. RSV의 유전체는 10 mRNA를 암호화하는 10 유전자를 포함하는 약 15.2 kb의 단일 가닥 음성 센스 RNA이다. 각 mRNA는, 두 개의 분리된 단백질 M2-1 및 M2-2를 암호화하는 M2 mRNA를 제외하고, 단일 단백질을 암호화한다. RSV 유전자 순서는: 3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L로 단일 바이러스 프로모터가 3' 말단에 놓여있다. 그러므로, 본래의 RSV 유전체에서 NS1이 1번 위치, NS2가 2번 위치, N이 3번 위치, P가 4번 위치, M이 5번 위치, SH가 6번 위치, G가 7번 위치, F가 8번 위치, M2가 9번 위치 및 L이 10번 위치에 있다. 이 구성을 도 1C에 도식적으로 보여준다.

[0065] 몇몇 실시 예에서, 여기서 제공되는 재조합 RSV는 유전자 위치 1-9에 각각 위치해 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 가진 유전체를 포함하며, 여기서 1 및 2번 유전자 위치에 놓여있는 F 및 G 유전자는 본래의 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨졌다. 재조합 RSV의 유전체는 추가로 NS1 단백질을 암호화하는 서열을 결손 하는 수정을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 결손은 서열 번호 1 (wt 재조합 RSV 균주 A2, Genbank KT 992094) 로 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 99-626 위치의 결손을 포함한다. 몇몇 실시 예에서, 여기서 제공되는 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 1로 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 포함하는 위치에 해당하는 112 뉴클레오타이드의 결손, 및 서열 번호 1의 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A를 추가로 포함한다. 이 결손 및 다섯 뉴클레오타이드의 치환은 집합적으로 “LID” 돌연변이 또는 수정이라고 불린다. 하기의 실시 예들에서 논의된 대로, 본래의 RSV 유전체에 대한 이들 수정의 새로운 조합은 우수한 면역 반응을 끌어내는 재조합 RSV의 결과가 된다.

[0066] 여기서 사용된 대로, 및 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, 바이러스 이름은 제한하기 (limiting) 보다는 서술적 (descriptive)이다. 각 바이러스에서 수정 또는 돌연변이의 전체 세트는 이름에서 전부 목록화될 필요는 없다. 추가로, 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, 수정/돌연변이의 표현 순서 및 바이러스 이름에서 사선(forward slashes) 은 다양할 수 있다: 예를 들어, "LID/F1G2/△NS1"는 "LID/△NS1/F1G1"와 똑같다.

[0067] 몇몇 실시 예에서, 여기서 제공되는 재조합 RSV는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함하는 유전체를

포함하며, 여기서 이 결손은 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 99-627 위치의 결손이며, 및 여기서 재조합 RSV는 감염성이 있고, 약독화되었으며 및 자체-복제한다. 그러한 몇몇 실시 예에서, 여기서 제공되는 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 1로 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 포함하는 위치에 해당하는 112 뉴클레오타이드의 결손, 및 서열 번호 1의 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A를 추가로 포함한다. 하기의 실시 예들에서 논의된 대로, 본래의 RSV 유전체에 대한 이들 수정의 새로운 조합은 우수한 면역반응을 끌어 내는 재조합 RSV의 결과가 된다.

[0068] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV는 추가로 TCA코돈에 의해 암호화되는 S1313 잔기 및 AAA 코돈에 의해 암호화되는 Y1314K 치환을 포함하는 L 단백질을 포함하며, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13 (L 단백질의 아미노산 서열) 으로 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당된다. 이 쌍의 돌연변이는 "1030s"로 불리며 및 역 유전학적 (reverse genetics) 으로 탈-약독화 (de-attenuation) 에 매우 저항적이 되도록 개발되고 및 최적화되었다 (Luongo, *et al.* 2012. J Virol 86:10792-10804).

[0069] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV는 추가로 S1313 결손 및 I1314L 치환을 포함하는 L 단백질을 포함하며, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13 (L 단백질의 아미노산 서열) 으로 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당된다. 이 쌍의 돌연변이는 "△1313/I1314L" 로 불리며 및 역 유전학적 (reverse genetics) 으로 탈-약독화 (de-attenuation) 에 매우 저항적이 되도록 개발되고 및 최적화되었다 (Luongo, *et al.* 2013. J Virol 87:1985-1996).

[0070] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV의 F 단백질은, 서열 번호 14 와 같은, 야생-타입 서열에 의해 암호화된다. 다른 실시 예에서, 재조합 RSV는 F 단백질 서열에서 하나 또는 그 이상의 변화를 포함할 수 있다. 예를 들어, 어떤 실시 예에서, RSV 단백질을 암호화하는 본래의 또는 자연적으로 존재하는 뉴클레오타이드 서열은 선택된 숙주에서, 특히 인간에서, 증가된 발현을 위해 디자인된 코돈 최적화된 서열로 대치될 수 있다. 예를 들어, 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV의 F 단백질은 코돈 최적화된 서열 FBB ("FBB")(서열 번호 15) 에 의해 암호화된다. 다른 형태의 코돈 최적화가 얻어질 수 있다.

[0071] 몇몇 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 어떤 이종 유전자도 포함하지 않는다.

[0072] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 상기 논의된 대로 하나 또는 그 이상의 돌연변이, 및 서열 번호 1 (D46 서열) 과 적어도 90% (적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 반대 유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 상기 논의된 대로 하나 또는 그 이상의 돌연변이로 수정된 D46 유전체이다. 몇몇 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 여기서 논의된 대로 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 포함하며, 및 D46 RSV 유전체 서열 (서열 번호 1) 에 비교하여 재조합 RSV 유전체의 나머지 서열의 차이는 생물학적으로 의미가 없다 (예를 들어, 나머지 서열의 차이는 야생-타입 유전체 서열에 알려진 시스-활성 시그날 (cis-acting signal) 을 수정하거나 또는 아미노산 코딩을 변화하거나, 또는 바이러스의 시험관 내 복제 또는 플라크 크기에 측정할 만하게 영향을 주는 변화를 포함하지 않는다).

[0073] 여기서 공개되는 재조합 RSV의 실시 예는 서브타입 A RSV 또는 서브타입 B RSV가 될 수 있다. 여기서 공개되는 재조합 RSV의 실시 예는 감염성이 있고, 약독화되었고, 및 자가-복제한다.

[0074] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV 는 유전자 위치 1-9에 각각 놓여 있는 RSV NS2, N, P, M, SH, G, F M2, 및 L 유전자를 포함하는 RSV 유전체를 포함하며, 여기서 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함한다. 몇몇 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV 의 SH 유전자는 서열 번호 1로 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 위치 4499-4610의 결손, 및 서열 번호 1로 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 2 (RSV LID/△NS1) 와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 양성-센스 반대유전체 서열 (positive-sense anitgenomic sequence) 에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 2 (RSV LID/△NS1) 로서 제시된 양성-센스 반대유전체 서열 (positive-sense anitgenomic sequence) 에 보완적인 핵산 서열을 포함한다.

[0075] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV 는 유전자 위치 1-9에 각각 놓여 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 RSV 유전체를 포함하며, 여기서 1 및 2번 유전자 위치에 놓여있는 F 및 G 유전자는 본래의 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨졌으며, 및 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함한다. 몇몇 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치에 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및

G4498A 치환을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 3 (RSV LID/F1G2/△NS1)과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 및/또는 적어도 99% 동일한 양성-센스 반대유전체 서열 (positive-sense anitgenomic sequence) 에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 3 (RSV LID/F1G2/△NS1) 으로서 제시된 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다.

[0076] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV 는 유전자 위치 1-9에 각각 놓여 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 RSV 유전체를 포함하며, 여기서 1 및 2번 유전자 위치에 놓여 있는 F 및 G 유전자는 본래의 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨졌으며, 및 L 유전자는 TCA 코돈에 의해 암호화된 S1313 및 AAA 코돈에 의해 암호화된 Y1314K 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화하며, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당한다. 몇몇 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치에 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 6 (RSV LID/F1G2/△NS1/1030s) 과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 및/또는 적어도 99% 동일한 양성-센스 반대유전체 서열 (positive-sense anitgenomic sequence) 에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 6 (RSV LID/F1G2/△NS1/1030s) 으로서 제시된 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다.

[0077] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV 는 유전자 위치 1-9에 각각 놓여 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 RSV 유전체를 포함하며, 여기서 1 및 2번 유전자 위치에 놓여 있는 F 및 G 유전자는 본래의 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨졌으며, 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함하고, 및 L 유전자는 S1313 결손 및 I1314L 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화하며, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당한다. 몇몇 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치에 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 9 (RSV LID/F1G2/ΔNS1/Δ1313/I1314L) 와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 및/또는 적어도 99% 동일한 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 9 (RSV LID/F1G2/ΔNS1/Δ1313/I1314L) 로서 제시된 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다.

[0078] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV 는 유전자 위치 1-9에 각각 놓여 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 RSV 유전체를 포함하며, 여기서 1 및 2번 유전자 위치에 놓여 있는 F 및 G 유전자는 본래의 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨졌으며, F 단백질은 서열 번호 15 (FBB) 로서 제시된 서열에 의해 암호화되고, 및 이 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함한다. 몇몇 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치에 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 4 (RSV LID/F1BBG2/△NS1) 와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 및/또는 적어도 99% 동일한 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 4 (RSV LID/F1BBG2/△NS1) 로서 제시된 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다.

[0079] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV 는 유전자 위치 1-9에 각각 놓여 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 RSV 유전체를 포함하며, 여기서 1 및 2번 유전자 위치에 놓여 있는 F 및 G 유전자는 본래의 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨졌으며, F 단백질은 서열 번호 15 (FBB) 로서 제시된 서열에 의해 암호화되고, 및 이 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함하고, 및 L 유전자는 TCA 코돈에 의해 암호화된 S1313 잔기 및 AAA 코돈에 의해 암호화된 Y1314K 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화하며, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당한다. 몇몇 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치에 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 7 (RSV LID/F1BBG2/△NS1/1030s ) 과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 및/또는 적어도 99% 동일한 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 7 (RSV LID/F1BBG2/△NS1/1030s) 로서 제시된 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다.

[0080] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV 는 유전자 위치 1-9에 각각 놓여 있는 RSV F, G, NS2, N, P, M, SH, M2, 및 L 유전자를 포함하는 RSV 유전체를 포함하며, 여기서 1 및 2번 유전자 위치에 놓여 있는 F 및 G 유전자는 본래의 유전자 위치 8 및 7로부터 각각 옮겨졌으며, 및 여기서 이 유전체는 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함하고, 및 여기서 L 유전자는 S1313 결손 및 I1314L 치환을 포함하는 L 단백질을 암호화하며, 여기서 아미노산 위치는 서열 번호 13으로서 제시된 참조 L 단백질 서열에 해당한다. 몇몇 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 SH 유전자는 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 4499-4610 위치에 결손, 및 서열 번호 1로서 제시된 참조 RSV 서열에 해당하는 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 치환을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 10 (RSV LID/F1BBG2/△NS1/Δ1313/I1314L) 과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 및/또는 적어도 99% 동일한 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV의 유전체는 서열 번호 10 (RSV LID/F1BBG2/△NS1/Δ1313/I1314L) 으로서 제시된 양성-센스 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열을 포함한다.

[0081] 어떤 실시 예에서, 재조합 RSV는 상기 기록된 수정 이외에, 유전자 (gene)에, 유전자 사이 부위 (intergenic regions) 에, 및 트레일러 부위 (trailer region) 에서 비-번역 서열 (non-translated sequences) 의 결손을 포함한다.

[0082] 바이러스는 여기서 이들 내에 존재하는 돌연변이의 조합을 목록화하여 이름 지어지며 및 제한하기보다는 서술적이다. 바이러스 이름에서 심볼 “/” (△NS1, LID, 및 1030s 돌연변이를 포함하는 RSV D46을 의미하는 RSV LID/△NS1/1030s에서처럼) 의 사용은 이름을 읽기 더 쉽게 만들기 위하여, 특히 텍스트에 제시될 때, 제시된다는 것을 제외하고는 의미가 없다. 그러므로, RSV LID/△NS1/1030s는 RSV LID/△NS1/1030s 및 RSV LID/△NS1/1030s와 같다. RSV는 이름에 늘 사용되는 것은 아니다. 반대유전체 cDNA의 이름 및 이들의 암호화된 RSV는 전형적으로 서로 교환될 수 있다.

[0083] 문맥에서 달리 언급되지 않는 한, 이 공개에서 사용된 번호 매김은, 여기서 서열 번호 1로서 제공된, RSV A2 균주 D46의 서열에 기반을 두며 및 서술된 바이러스 유전체 서열은 양성-센스 (positive-sense) 에 있다. 서술된 바이러스의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열 위치의 서열 번호 매김에 관하여, 주어진 바이러스 서열에서 각 뉴클레오타이드 및 아미노산 잔기는, 어떤 수정에 관계없이, 서열 번호 1로서 제공된 RSV D46 균주에서 가지고 있는 서열 위치 번호를 유지하는 관례가 사용되었다. 그러므로, 여러 유전체가 뉴클레오타이드 길이, 및 어떤 경우에는 아미노산 길이에 변화를 주는 결손 및/또는 삽입을 함유하더라도, 유전체 및 암호화된 단백질에서 다른 모든 잔기들의 번호 매김은 변하지 않고 그대로이다. 이 관례의 방법이 없이도, 이 기술 분야 통상 전문가는 길이가 다를 수 있는 바이러스 유전체 또는 단백질 사이의 해당하는 서열 위치를, 서열 정렬은 물론 오픈 리딩 프레임 (open reading frames) 의 위치, 유전자-시작 및 유전자-끝 신호와 같은 잘-알려진 RNA 특징, 및 아미노산 서열 특징에 의해 안내되어, 쉽게 동정할 수 있다는 것이 또한 인식된다.

[0084] 실시 예는 항원 서브그룹 A의 RSV 균주 A2를 사용하며, 이는 가장 널리 사용되는 실험 균주이고 및 또한 임상 연구에서 평가된 수많은 생 약독화된 RSV 백신 후보자의 모체이다. 다양한 추가의 RSV 균주가 (예를 들어, RSV B1, RSV Long, RSV Line 19) 존재한다는 것을 감안하면, 이 기술 분야 전문가들은 RSV의 어떤 특정 균주는 주어지 잔기의 위치를 바꾸는 뉴클레오타이드 또는 아미노산 삽입 또는 삭제를 가질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 다른 RSV 균주의 단백질이, A2 균주와의 비교에서, 단백질의 상위 끝에 두 개의 추가의 아미노산을 가졌다면, 이는 A2 균주에 대비하여 하위 잔 기의 아미노산 번호 매김을 2 증가로 증가시키는 원인이 될 것이다. 그러나 이들 균주들은 커다란 정도의 서열 상동성을 공유하므로, 이 기술 분야 전문가들은 단순히 A2 참조 균주의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열을 문제의 균주의 그것들과 정렬하여 해당하는 서열의 위치를 정할 수 있을 것이다. 그러므로 여기서 서술된 아미노산 및 뉴클레오타이드 위치는, 이 공개의 문맥에서 특이적으로 열거되더라도, 서열 이동이 일어났을 때 또는 바이러스 균주 사이에 서열 변화 때문에 다른 위치에 해당할 수 있다는 것이 이해되어야 할 것이다. 둘 또는 그 이상의 관련된 바이러스 사이에 단백질, 또는 단백질 단편, 또는 유전자, 또는 유전체, 또는 유전체 단편의 비교에서, “해당하는 (corresponding)" 아미노산 또는 뉴클레오타이드 잔기는 다른 종에서 기능면에서 정확하게 또는 대략 동등한 것으로 생각되는 그런 것이다.

[0085] 재조합 RSV에 상기 서술된 수정 이외에, 다양한 유전자 사이 부분 또는 다른 곳에 유일한 제한효소 부위를 삽입하는 것과 같은, 조작을 촉진하기 위하여, RSV 클론에서 다른 또는 추가의 수정이 만들어질 수 있다. 외부 서열의 삽입 용량을 증가하기 위하여 비번역 되는 유전자 서열은 제거될 수 있다.

[0086] 앞선, 정의된 돌연변이를 감염성이 있는 RSV 클론에 도입은 다양한 잘-알려진 방법으로 달성될 수 있다. “감염성이 있는 클론 (infectious clone)"은 합성된 또는 다른 것이든, cDNA 또는 이의 생산물 의미하고, 이는 감염

성이 있는 바이러스를 생산하는 능력이 있는 유전체적 또는 반대유전체적 RNA로 전사될 수 있다. “감염성이 있는 (infectious)"이란 용어는 같은 활성을 할 수 있는 자손 바이러스 또는 바이러스 구조를 생산하기 위하여 배양된 세포 또는 동물 또는 인간 숙주에서 복제될 수 있는 바이러스 또는 바이러스 구조를 의미한다. 그러므로, 정의된 돌연변이는 전통적인 기술 ((예를 들어, 위치-지정 돌연변이 제조 (site-directed mutagenesis)) 로 유전체 (genome) 또는 반대유전체 (antigenome) 의 cDNA 카피에 도입시킬 수 있다. 완전한 반대유전체 또는 유전체 cDNA를 조립하기 위하여 반대유전체 또는 유전체 cDNA 부분절 (subfragments)의 사용은 이 기술분야 통상 전문가에게는 잘-알려졌으며 및 각 부위가 분리되어 조작될 수 있으며 (더 작은 cDNA가 큰 것보다 조작하기 더 쉽다) 및 그 후 완전한 cDNA로 쉽게 조립될 수 있는 장점을 가졌다. 그러므로, 완전한 반대유전체 또는 유전체 cDNA, 또는 이들의 어느 부분절은, 올리고뉴클레오타이드-지정하는 돌연변이 제조 (oligonucleotide-directed mutagenesis) 를 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다. 돌연변이 된 부분절은 그 후 완전한 반대유전체 또는 유전체 cDNA로 조립될 수 있다. 돌연변이는 단일 뉴클레오타이드 변경에서부터 하나 또는 그 이상의 유전자 또는 유전체 부위를 함유하는 큰 cDNA 조각의 대체로 다양할 수 있다.

[0087] 어떤 실시 예에서, 공개되는 재조합 RSV는 역 유전학 (reverse genetics) 이라고 불리는 재조합 DNA-기반을 둔 기술을 사용하여 생산될 수 있다 (Collins, *et al.* 1995. Proc Natl Acad Sci USA 92:11563-11567). 이 시스템은 정의된 조건하 (under defined conditions)에서 자격을 갖춘 세포 기질에서 전적으로 cDNA로부터 감염성이 있는 바이러스를 다시 회수 (*de novo* recovery) 하게 한다. 역 유전학은 cDNA 중간체를 경유하여 RSV 유전체로 미리 결정된 (predetermined) 돌연변이를 도입시키는 방법을 제공한다. 특정한 약독화하는 돌연변이는 전 임상 연구 (preclinical studies) 에서 규명되었고 및 바람직한 수준의 약독화를 달성하기 위하여 조합되었다. cDNA로부터 백신 바이러스의 유도는 우연한 제제로의 오염 위험성을 최소화하고 및 계대 역사 (passage history) 를 간략하게 유지하고 및 잘 서류화 하도록 도와준다. 일단 회수되면, 조작된 바이러스 균주는 생물학적으로 유도된 바이러스와 같은 방식으로 전파된다. 계대 (passage) 및 증폭의 결과로서, 백신 바이러스는 원래 회수 (original recovery)로부터의 재조합 DNA를 함유하지 않는다.

[0088] 재조합 RSV는 RSV 유전체 RNA를 암호화하는 cDNA를, 전사하는, 복제하는 뉴클레오캡시드 (nucleocapsid)를 생성하는데 필요한 그러한 바이러스 단백질과 함께 세포 내 동시 발현에 의해 생산될 수 있다. 다른 RSV 단백질을 암호화하는 플라스미드도 또한 이 필수 단백질과 함께 포함될 수 있다. 다른 한편으로, RNA는 시험관 내 전사 반응에서 합성될 수 있으며 및 배양 세포로 형질감염 (transfected) 될 수 있다.

[0089] 백신으로 사용 및 다른 목적을 위한 RSV 바이러스를 전파하기 위하여, RSV 성장을 하도록 하는 많은 세포주가 사용될 수 있다. RSV는 다양한 인간 및 동물 세포에서 자란다. 백신으로 사용을 위한 약독화된 RSV의 전파를 위한 바람직한 세포주에는 DBSFRhL-2, MRC-5, 및 베로 세포(Vero cells) 가 포함된다. 가장 높은 바이러스 수율은 보통 베로 세포 (Vero cells) 와 같은 상피세포 세포주에서 달성된다. 세포는 전형적으로 약 0.001 내지 1.0, 또는 그 이상의 범위의 감염 다중도 (multiplicity of infection)로 접종되며, 및 바이러스의 복제가 허락되는 조건하에서 배양된다, 예를 들어, 약 30-37℃에서 및 약 3-10일 동안, 또는 바이러스가 충분한 타이터에 도달하기 위하여 필요한 기간 동안. 온도-민감한 바이러스는 자주 32℃를 “허가 온도 (permissive temperature)"로 사용하여 길러진다. 바이러스는 세포 배양으로부터 제거되고 및 세포성분으로부터, 전형적으로 잘-알려진 정화 공정 (clarification procedures) 으로, 예를 들어, 원심분리로, 분리되며, 및 바람직한 대로 이 기술분야 통상 전문가에게는 잘-알려져 있는 공정을 사용하여 추가로 정제될 수 있다.

[0090] 여기서 서술된 대로 약독화 된 RSV는 충분한 약독화, 표현형 복귀에 저항성, 및 백신 사용을 위한 면역원성을 확인하기 위하여 다양한 잘 알려진 및 일반적으로 받아들여진 시험관 내 및 생체 내 모델에서 테스트 될 수 있다. 시험관 내 에세이에서, 다수로 약독화 되고, 생물학적으로 유래하거나 또는 재조합 RSV가 될 수 있는, 수정된 바이러스는 바이러스 복제의 온도 민감성 또는 'ts 표현형”에 대해 및 작은 플라크 표현형에 대해 테스트된다. 수정된 바이러스는 또한 시험관 내 인간 기도 상피 모델 ((human airway epithelium (HAE) model)) 에서 평가될 수 있으며, 이는 바이러스를 비-인간 영장류 및 인간에서 이들의 상대적인 약독화의 순서에 따라 등급을 짓는 방법을 제공하는 것 같다 ((Zhang et al 2002 J Virol 76:5654-5666; Schaap-Nutt et al 2010 Vaccine 28:2788-2798; Ilyushina et al 2012 J Virol 86:11725-11734). 수정된 바이러스는 RSV 감염의 동물 모델에서 추가로 테스트 된다. 다양한 동물 모델 (예를 들어, 쥐, 목화 나무 쥐, 및 영장류) 이 서술 되었으며 및 이 기술분야 통상 전문가에게는 잘-알려져 있다.

[0091] 재조합 바이러스는 감염력 (infectivity), 복제 키네틱스 (replication kinetics), 수율 (yield), 단백질 발현 효율, 및 유전적 안정성에 대해 세포 배양, 설치류 및 비-인간 영장류에서 평가될 수 있다. 이 반-허용적인 시스템 (semi-permissive systems) 은 복제에서 모든 차이를 다 신뢰할만하게 검출하지는 않더라도, 특히 상당한

차이는 검출될 수 있다. 또한, 재조합 균주는 성인, 혈청반응양성(sropositive) 어린이 및 혈청반응음성(seronegative) 어린이에서 성공적으로 평가될 수 있다. 어떤 경우에, 이전의 비슷한 균주가 혈청반응음성 어린이에서 잘-견뎌내는 것으로 보인 곳에서, 새로운 균주는 혈청반응음성 어린이에서 직접적으로 평가될 수 있다. 평가는, 예를 들어, 10 백신 수혜자 및 5 위약 (placebo) 수혜자의 그룹으로 수행될 수도 있으며, 이는 다수의 후보자를 동시 평가하게 하는 작은 수이다. 후보자는 백신 감염력 (vaccine virus infectivity), 복제 키네틱스 (replication kinetics) , 배출 (shedding), 내성 (tolerability), 면역원성 (immunogenicity), 및 유전적 안정성 (genetic stability) 에 대해 면역화-후 바로 기간에 평가될 수 있으며, 백신 받은 사람 (vaccinees) 은 이어지는 RSV 계절 동안에 안정성, RSV 질환, 및 RSV-특이 혈청 항체의 변화에 있어서, 여기서 그 전문이 병합된, 카론 등 ((Karron, *et al*. 2015, Science Transl Med 2015 7(312):312ra175)) 에서 서술된 대로 감시를 받게 될 수 있다. 그러므로, 선택된 대표적인 바이러스의 분석은 가장 최적인 것을 동정하기 위하여 후보를 좁히는 상대적으로 빠른 분류를 제공할 수 있다.

[0092] 또한 여기서 제공되는 것은 서술된 돌연변이된 바이러스를 암호화하고, 서술된 유전체 또는 반대유전체를 구성하고, 서술된 유전체 또는 반대유전체를 발현하고, 또는 시험관 내에서 재조합 RSV를 만드는데 유용한 다양한 단백질을 암호화하는, 분리된 폴리뉴클레오타이드이다. 많은 예시적인 폴리뉴클레오타이드의 핵산 서열을 또한 제공한다. 여기서 제공되는 실시 예 내에 포함되는 것은 상기 언급된 어느 핵산 서열로 구성되거나 또는 필수적으로 구성되는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드이다. 추가로 포함되는 것은 상기 언급된 어느 서열에 또는 여기서 제공되는 서열 번호들에 적어도 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99퍼센트 또는 그 이상 상동성, 또는 이 사이 어느 수를 소유하는 폴리뉴클레오타이드는 물론, 상기 언급된 분자에 혼성화되거나 (hybridize), 또는 보완되는 폴리뉴클레오타이드이다.

[0093] 이들 폴리뉴클레오타이드는 재조합 RSV를 생산하기 위하여 벡터 내에 포함될 수 있거나 또는 벡터에 의해 발현될 수 있다. 따라서, 분리된 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터로 형질감염된 세포가 또한 포함된다.

[0094] 추가의 실시 예에서, 재조합 RSV의 생산을 위한 조성물 (예를 들어, RSV-암호화하는 cDNA를 병합하는 분리된 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터) 및 방법이 제공된다. 또한 제공되는 것은, 여기서 서술된 대로 수정된 RSV 유전체 또는 반대유전체를 포함하는 그러한 분자를 병합하는 새로운, 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자 또는 벡터이다. 또한 제공되는 것은 RSV 단백질을 암호화하는 하나 또는 그 이상의 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자를 포함하는 같은 또는 다른 발현 벡터이다. 이들 단백질들은 또한 유전체 또는 반대유전체 cDNA로부터 직접적으로 발현될 수 있다. 벡터(들)는 바람직하게 세포에서 또는 세포-없는 용해물에서 발현되거나 또는 동시 발현되며, 이로써 감염성이 있는 돌연변이 RSV 입자 또는 서브바이러스 입자 (subviral particle) 를 생산한다.

[0095] 또한 제공되는 것은 하나 또는 그 이상의 정제된 RSV 단백질(들) 생산을 위한 방법으로 이는 감염된 세포에서 RSV 전파가 가능하도록 하는 조건하에서 RSV 감염이 허용되는 숙주 세포를 재조합 RSV 균주로 감염시키는 것이 관여된다. 세포 배양에서 복제 기간 이후에, 세포는 용해 시키고 및 재조합 RSV가 이로부터 분리된다. 하나 또는 그 이상의 바람직 RSV 단백질 (들)은 바이러스의 분리 이후에 정제되며, 백신, 진단제 및 다른 용도를 위한 하나 또는 그 이상의 RSV 단백질이 생산된다.

[0096] 상기 방법 및 조성물은 감염성이 있는 바이러스 또는 서브바이러스 입자, 또는 이의 유도체를 생산한다. 감염성이 있는 바이러스는 진짜 RSV 바이러스 입자에 견줄만하며 및 이처럼 감염성이 있다. 이는 직접적으로 새로운 세포를 감염시킬 수 있다. 감염성이 있는 서브바이러스 입자는 전형적으로 적절한 조건하에서 감염을 시작할 수 있는 바이러스 입자의 부분성분 (subcomponent) 이다. 예를 들어, 유전체 또는 반대유전체 RNA 및 N, P, L 및 M2-1 단백질을 함유하는 뉴클레오캡시드 (nucleocapsid) 는 만약 세포의 세포질 (cytoplasm) 로 도입된다면 감염을 시작할 수 있는 서브바이러스 입자의 예이다. 서브바이러스 입자는 하나 또는 그 이상의 단백질(들), 단백질 단편 (들), 또는 감염력에 필수적이지 않은 다른 바이러스 성분이 없는, 바이러스 입자를 포함한다.

[0097] 다른 실시 예에서 본 발명은 상기 서술된 대로 돌연변이 RSV 유전체 또는 반대유전체를 암호화하는 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자를 포함하는 발현 벡터, 및 RSV의 N, P, L 및 RNA 폴리머라제 연장 인자 단백질 (RNA polymerase elongation factor proteins) 을 암호화하는 하나 또는 그 이상의 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자를 포함하는 발현 벡터 (같거나 또는 다른 벡터) 를 함유하는 세포 또는 세포 없는 용해물 제공한다. 하나 또는 그 이상의 이들의 단백질은 또한 유전체 또는 반대유전체 cDNA로부터 발현될 수 있다. 발현시 유전체 또는 반대유전체 및 N, P, L 및 RNA 폴리머라제 연장 인자 단백질은 조합되어 감염성이 있는 RSV 바이러스 또는 서브-바이러스 입자를 생산한다.

[0098] **III. 면역원성 조성물(Immunogenic Compositions)**

[0099] 공개되는 재조합 RSV 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 면역원성 조성물이 또한 제공된다. 그러한 조성물은 개체에게 다양한 방식으로, 예를 들어, 비강 내 경로로, 투여될 수 있다. 투여 가능한 면역원성 조성물을 제조하는 표준 방법이, 예를 들어, 레밍톤 약제학적 사이언스 (*Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 19th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1995) 와 같은 발행물에서 서술된다.

[0100] 잠재적인 담체에는, 이것에만 국한하지 않으나, 생리적으로 균형된 배양 배지, 인산염 버퍼 생리 식염수 용액 (phosphate buffer saline solution), 물, 에멀젼(emulsions) ((예를 들어, 오일/물 (oil/water) 또는 물/오일 (water/oil) 에멀젼)), 다양한 타입의 습윤제 (various types of wetting agents), 단백질, 펩티드 또는 가수분해물 (hydrolysates) ((예를 들어, 알부민 (albumin), 젤라틴(gelatin)), 설탕 ((예를 들어, 슈크로즈(sucrose), 락토즈 (lactose), 소르비톨(sorbitol)), 아미노산 ((예를 들어 소듐 글루타메이트( sodium glutamate)), 또는 다른 보호제와 같은 동결예방적인 첨가제 또는 안정제가 포함된다. 결과로 얻어진 수용액은 그대로 또는 동결건조된 대로 사용을 위해 포장될 수 있다. 동결 건조된 제제는 단일 또는 다수 용법을 위해 투여되기 전에 멸균 용액과 조합될 수 있다.

[0101] 면역원성 조성물은, 저장 동안에 분해를 방지 또는 최소화하기 위하여, 이것에만 국한하지 않으나, 유효한 농도 (보통 ≦ 1% w/v) 의 벤질 알코올(benzyl alcohol), 페놀(phenol), m-크레졸(m-cresol), 클로로부탄올(chlorobutanol), 메틸파라벤 (methylparaben), 및/또는 프로필파라벤 (propylparaben) 을 포함하는, 병원균발육 저지제(bacteriostat) 를 함유할 수 있다. 병원균발육 저지제는 어떤 환자에게는 사용이 금지될 수 있다; 그러므로, 동결건조된 제형은 그러한 성분을 함유하거나 또는 함유하지 않는 용액에서 재구성될 수 있다.

[0102] 면역원성 조성물은 필요에 따라 생리적 조건에 근접하게 하기 위하여, pH 조절 및 버퍼링 제제, 강도 조정 제제 (tonicity adjusting agents), 습윤제 및 이와 유사한 제제, 약제학적으로 허용 가능한 운반체 물질 및 이와 유사한 것, 예를 들어, 소듐 아세테이트 (sodium acetate), 소듐 락테이트 (sodium lactate), 소듐 클로라이드 (sodium chloride), 포타슘 클로라이드 (potassium chloride), 칼슘 클로라이드 (calcium chloride), 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate), 및 트리에탄올아민 올레에이트 (triethanolamine oleate), 와 같은 것을 함유할 수 있다.

[0103] 면역원성 조성물은 숙주의 면역반응을 증강시키기 위하여 선택적으로 어주번트를 포함할 수 있다. 적절한 어주번트는, 예를 들어, 톨-유사 수용체 작용제 (toll-like receptor agonists), 명반 (alum), AlPO4, 알하이드로겔 (anhydrate), 리피드-A (Lipid-A) 및 이의 유도체 (derivatives) 또는 변이체(variants), 오일-에멀젼(oil-emulsions), 사포닌 (saponins), 중성 리포좀(neutral liposomes), 재조합 바이러스를 함유하는 리포좀 (liposomes containing the recombinant virus), 및 사이토카인 (cytokines), 비-이온성 블록 코폴리머 (non-ionic block copolymers) , 및 케모카인 (chemokine) 이다. 이 기술분야에서 잘 알려진 많은 다른 적절한 어주번트 중에, POE-POP-POE 블록 코폴리머 (POE-POP-POE block copolymers) 와 같은 폴리옥시에틸렌 (polyoxyethylene, POE) 및 폴리자일프로필렌 (polyxylpropylene, POP)을 함유하는 비-이온성 블록 코폴리머, MPL™ (3-O-데아실레이트 모노포스포릴 리피드 A ((MPL™ (3-O-deacylated monophosphoryl lipid A ; Corixa, Hamilton, IN)) 및 IL-12 (Genetics Institute, Cambridge, MA) 가 어주번트로서 사용될 수 있다 (Newman *et al.*, 1998, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 15:89-142). 이들 어주번트는 이들이 비-특이적인 방식으로 면역 시스템의 자극을 돕고, 그러므로 약제학적 생산물에 면역 반응을 증강시킨다는 점에서 장점을 가지고 있다.

[0104] 어떤 경우에 재조합 RSV를 포함하는 면역원성 조성물을, 특히 다른 어린이 질병의 원인이 되는 다른 바이러스 제제에 방어적 반응을 유도하는 다른 약제학적 생산물 (예를 들어, 백신) 과 조합하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 여기서 서술된 것과 같은 재조합 RSV를 포함하는 조성물은 타겟 나이 그룹 (예를 들어, 대략 1 내지 6개월 연령의 유아) 을 위한 면역화 실행 자문위원회 (Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP; cdc.gov/vaccines/acip/index.html) 에서 추천된 다른 백신을 또한 포함할 수 있다. 이들 추가의 백신은, 이것에만 국한하지 않으나, IN-투여된 백신 (IN-administered vaccines) 을 포함한다. 그러므로, 여기서 서술된 대로 재조합 RSV는 예를 들어, 간염 B ((hepatitis B (HepB)), 디프테리아 (diphtheria), 파상풍 및 백일해 (tetanus and pertussis, DTaP), 폐렴 박테리아 (pneumococcal bacteria, PCV), 헤모필러스 인플루엔자 타입 b (*Haemophilus influenzae* type b, Hib), 폴리오 (polio), 인플루엔자 (influenza) 및 로타바이러스 (rotaviru)s에 대한 백신과 동시에 투여될 수 있다.

[0105] 어떤 실시 예에서, 면역원성 조성물은, 예를 들어, 개체에서 RSV 감염을 예방하기 위하여, 개체에서 면역 반응

을 유도하기 위한 용도로 유닛 용법 형태 (unit dosage form) 로 제공될 수 있다. 유닛 용법 형태는 개체에 투여를 위한 적절한 미리 선택된 단일 용량, 또는 적절한 마크된 또는 측정된 둘 또는 그 이상의 미리 선택된 유닛 복수 용량을 함유할 수 있거나, 및/또는 유닛 용량 또는 이의 복수를 투여하기 위한 계량하는 기전을 함유할 수 있다.

[0106] **IV. 면역반응을 유발시키는 방법 (Methods of Eliciting an Immune Response)**

[0107] 여기서 제공되는 것은 개체에게 공개되는 재조합 RSV를 함유하는 면역원성 조성물을 투여하여 개체에서 면역 반응을 유발시키는 방법이다. 면역되었을 때, 개체는 RSV에 특이적인 항체를 생산하여 반응한다. 추가로, 선천적 및 세포-중개하는 면역반응이 유도되며, 이는 항바이러스 주효제 (antiviral effectors) 는 물론 면역 반응 조절을 제공할 수 있다. 면역화 결과로 숙주는 적어도 부분적으로 또는 전적으로 RSV 감염에 면역적이 되거나, 또는, 특히 하위 호흡기관에, 중간 정도 또는 심각한 RSV질환의 전개에 저항적이 된다.

[0108] 추가적인 실시 예에서, 개체에게 NS1 단백질을 암호화하는 서열의 결손을 포함하는 유전체 (서열 번호 1로 제시된 참조RSV 서열에 해당하는 99-627 위치의 결손과 같은)를 포함하는 재조합 RSV를 함유하는 면역원성 조성물을 투여하여 개체에서 면역 반응을 유발하는 방법, 및 여기서 재조합 RSV는 감염성이 있고, 약독화되었고, 및 자가-복제한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV 의 유전체는 서열 번호 1로 제시된 참조 RSV 서열의 4499-4610 위치에 해당하는 결손, 및 서열 번호 1로 제시된 참조 RSV 서열의 C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A 해당하는 치환을 포함하는 SH 유전자를 포함한다. 어떤 그러한 실시 예에서, 재조합 RSV 의 유전체는 서열 번호 2 ((LID/NS1) 로 제시된 반대유전체 서열에 보완적인 핵산 서열, 또는 이와 적어도 99% 상동성이 있는 핵산 서열을 포함한다. 면역화되었을 때, 개체는 RSV에 특이적인 항체를 생산하여 반응한다. 추가로, 선천적 및 세포-중개하는 면역반응이 유도되며, 이는 항바이러스 주효제 (antiviral effectors) 는 물론 면역 반응 조절을 제공할 수 있다. 면역화 결과로 숙주는 적어도 부분적으로 또는 전적으로 RSV 감염에 면역적이 되거나, 또는, 특히 하위 호흡기관에, 중간 정도 또는 심각한 RSV 질환의 전개에 저항적이된다.

[0109] 거의 모든 인간이 5살까지는 RSV로 감염되므로, 전체 출산 코호트가 면역화에 상응하는 집단으로서 포함된다. 이는, 예를 들어, 출생부터 6개월까지, 6개월부터 5살까지 어느 시간에, 임신한 여성 (또는 가임기의 여성) 에서 항체의 수동적 전달에 의해 유아를 보호하기 위하여, 신생 유아 또는 자궁에 아직 있는 유아의 가족 멤버, 및 50살 이상의 개체에 면역화 용법을 시작하여 수행될 수 있다. 이 공개의 범위는 모체 면역화를 포함한다. 몇몇 실시 예에서, 개체는 RSV 특이 항체에 대한 혈청반응음성인 인간 개체이다. 추가의 실시 예에서, 개체는, 6개월 이상이 아닌, 3개월 이상이 아닌, 또는 1개월 이상이 아닌 것과 같은, 1살 이상이 아니다.

[0110] 심각한 증상 (예를 들어, 입원을 필요로 하는)을 가진 RSV 감염의 가장 큰 위험에 처해 있는 개체는 조숙아 (prematurity), 기관지 폐 형성 장애 (bronchopulmonary dysplasia), 및 선천성 심장 질환 (congenital heart disease)이 있는 어린이가 포함되며 심각한 질환에 가장 민감하다. 어린 시절 및 성인 시절 동안, 질환은 온화하나 그러나 하위 기도 질환과 연관될 수 있으며 및 보통 축농증 합병증이 있다. 질환의 심각성은 기관에 있는 노인들 (예를 들어, 65세 이상의 인간) 에서 증가한다. 심각한 질환은 심각한 조합된 면역결핍 질환이 있는 사람에서 또는 골수 또는 폐 이식 후에 일어난다. 어떤 실시 예에서, 이 개체들은 공개되는 재조합 RSV의 투여를 위해 선택될 수 있다.

[0111] 재조합 RSV를 함유하는 면역원성 조성물은 RSV에 대항하여 개인의 면역 반응 능력을 유도 또는 강화하기에 충분한 “유효량 (effective amount)" 으로 RSV 감염에 민감하거나 또는 달리 위험성이 있는 개체에 투여된다. 면역원성 조성물은, 이것에만 국한하지 않으나, 주사로, 에어로졸 전달 (aerosol delivery), 코 스프레이(nasal spray), 코 점적(nasal droplets), 구강 접종(oral inoculation), 또는 국소적용 (topical application) 을 포함하는 어느 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. 어떤 실시 예에서, 백신은 비강 내로 또는 피하로 또는 근육내로 투여될 수 있다. 어떤 실시 예에서, 이는 상위 호흡기관에 투여될 수 있다. 이는, 이것에만 국한하지 않으나, 스프레이로, 점적 또는 에어로졸 전달에 의한 적절한 방법으로 수행될 수 있다. 자주, 조성물은 RSV에 대한 혈청반응음성인 개인 또는 RSV 에 대한 태반경유로 얻은 모체 항체를 소유하고 있는 개체에 투여될 것이다

[0112] 공개되는 재조합 RSV의 유효량으로 면역화되었을 때, 개체는 RSV 바이러스 단백질, 예를 들어, F 및 G 당단백질, 에 특이적인 항체를 생산하여 반응한다. 추가로, 선천성 및 세포-중개하는 면역 반응이 유도되고, 이는 항 바이러스성 주효제는 물론 면역 반응 조절을 제공할 수 있다. 면역화 결과로 숙주는 적어도 부분적으로 또는 전적으로 RSV 감염에 면역적이 되거나, 또는, 특히 하위 호흡기관에, 중간 정도 또는 심각한 RSV 질환의 전개에 저항적이 된다.

[0113] 바람직한 실시 예에서, 약독화 된 바이러스는 설정된 인간 비강 내 투여 프로토콜에 따라 투여된다 ((예를 들어, 케론 등에서 서술된 대로 (Karron *et al.* JID 191:1093-104, 2005)). 간략하게, 성인 및 어린이는 재조합 RSV의 유효량으로, 전형적으로 생리적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체 0.5ml 부피로, 점적을 통해 비강 내로 접종된다. 이는 비-복제하는 바이러스로 비경구로 면역화하는 것에 비교하여 간단하고 및 안전한 장점이 있다. 이는 또한 국부 호흡기관 면역성의 직접 자극을 제공하며, 이는 RSV에 대한 저항성에 있어서 주 역할을 한다. 추가로, 이 백신화 방식은, 매우 젊은이에서 전형적으로 발견되는, RSV-특이적인 모체-유래 된 혈청 항체의 면역억제 효과를 효과적으로 우회할 수 있다. 또한, RSV 항원의 비 경구 투여가 때로는 면역독성 합병증과 연관될 수도 있는 반면, 살아있는 바이러스로는 이런 것이 관찰되지 않았다.

[0114] 투여되는 면역원의 정확한 양 및 때 및 투여 반복은, 환자의 건강 상태 및 체중, 투여 방식, 제형의 특성, 등을 포함하는 여러 가지 요인에 의해 결정될 것이다. 용량은 일반적으로 약 3.0 $\log_{10}$ 내지 약 6.0 $\log_{10}$ 플라크 형성 유닛 (plaque forming units, "PFU") 또는 환자당 좀 더 바이러스, 좀 더 흔하게 환자당 약 4.0 $\log_{10}$ 내지 5.0 $\log_{10}$ PFU 바이러스의 범위일 것이다. 한 실시 예에서, 환자당 약 5.0 $\log_{10}$ 내지 6.0 $\log_{10}$ PFU가, 1 및 6개월 연령과 같은, 유아기 동안에 투여될 수 있으며, 및 하나 또는 그 이상의 추가의 부스터 용량이 2-6개월 또는 좀 더 후에 주어질 수 있다. 다른 실시 예에서, 영유아는 환자당 약 5.0 $\log_{10}$ 내지 6.0 $\log_{10}$ PFU의 용량을, 여러 다른 어린이 백신의 투여 추천 시기인, 대략 2, 4, 및 6개월 연령에 주어질 수 있다. 또한 다른 실시 예에서, 추가의 부스터 용량은 대략 10-15개월 연령에서 투여될 수 있다.

[0115] 여기서 서술된 재조합 RSV의 실시 예, 및 이의 면역원성 조성물은 재조합RSV에 있는 RSV항원에 대항하는 면역 반응을 개체에서 유도하거나 또는 증강하기 위한 유효량 으로 개체에게 투여된다. 유효량은, 바람직한 면역 반응을 생산하기 위하여, 바이러스의 어떤 성장 및 증식을 하게 할 것이나, 그러나 바이러스와 연관된 증상 또는 질병을 일으키지는 않을 것이다. 여기서 제공된 안내 및 이 기술 분야의 지식에 기반하여, 면역화에 사용을 위한 적절한 양의 재조합 RSV의 양이 결정될 수 있다.

[0116] 결과로 얻어지는 면역 반응은 다양한 방법에 의해 규명될 수 있다. 여기에는 RSV-특이적인 항체의 분석을 위한 코 세척액 또는 혈청의 샘플을 취하는 것을 포함하며, 이는, 이것에만 국한하지 않으나, 보체 고정 (complement fixation), 플라크 중화 (plaque neutralization), 효소-연결된 면역흡착 에세이(enzyme-linked immunosorbent assay), 루시페라아제-면역침강 에세이 (luciferase-immunoprecipitation assay), 및 유동세포 분석 (flow cytometry) 을 포함하는 테스트들에 의해 검출될 수 있다. 추가로, 면역 반응은 코 세척액 또는 혈청에서 사이토카인 에세이, 각 소스로부터 면역 세포의 ELISPOT, 코 세척액 또는 혈청 샘플의 정량적 RT-PCR (quantitative RT-PCR) 또는 마이크로어레이 분석 (microarray analysis), 및 코 세척액 또는 혈청으로부터의 면역 세포를 시험관 내에서 바이러스 항원에 노출시켜 재자극하고 및 사이토카인, 표면 마커, 또는 다른 면역 관련 측정치의 생산 또는 표현을 유동 세포분석으로 또는 RSV 항원을 표현하는 지시적인 타겟 세포에 대한 세포독성 활성에 대한 분석에 의해 검출될 수 있다. 이런 측면에서, 개인은 또한 상위 호흡기 질병의 징후 및 증상에 대해 모니터된다.

[0117] 바람직한 면역반응은 이어지는 RSV 의 감염을 억제하는 것이다. RSV 감염은 효과적인 방법이기 위하여 완전히 억제될 필요는 없다. 예를 들어, 공개되는 재조합 RSV의 유효량의 투여는 이어지는 RSV 감염 (예를 들어, 세포의 감염으로, 또는 RSV에 의해 감염된 개체의 수 또는 퍼센트로 측정한 대로)) 을 원하는 양만큼, 예를 들어, 적절한 대조군에 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 100% 까지도 감소시킬 수 있다.

[0118] 유효 용법 (effective dosages ) 의 결정은 전형적으로 동물 모델 이어서 인간 임상 시험에 기반을 두며 및 개체에서 타겟 된 질환의 증상 또는 컨디션의 발생 또는 심각성을 의미 있게 감소시키거나, 또는 개체에서 바람직한 반응을 유도하는 (면역 반응을 중화하는 것과 같은) 투여 프로토콜에 의해 안내된다. 이런 점에서 적절한 모델은, 예를 들어, 쥐(murine), 큰 쥐 (rat), 햄스터 (hamster), 코튼 쥐 (cotton rat), 소 (bovine), 양 (ovine), 돼지 (porcine), 고양이 (feline), 흰담비 (ferret), 비-인간 영장류(non-human primate), 및 이 기술 분야에서 알려진 다른 허용되는 동물 모델 개체가 포함된다. 다른 한편으로, 유효 용법은 시험관 내 모델 (예를 들어, 면역학적 및 조직병리학적 에세이) 을 사용하여 결정될 수 있다. 그러한 모델을 사용하면, 유효량의 조성물을 투여하기 위한 적절한 농도 및 용량을 결정하기 위하여 단지 일반적인 계산 및 조정만 요구된다 (예를 들어, 바람직한 면역 반응을 유발하기 위한 유효량 또는 타겟 질환의 하나 또는 그 이상의 증상을 완화하는 양).

[0119] 개체에 재조합 RSV의 투여는, 개체가 야생형 RSV로 이어서 감염되거나 또는 재-감염될 때, 폐렴 (pneumonia) 및 세기관지염 (bronchiolitis), 또는 크루우프 (croup) 와 같은 심각한 하위 호흡기관 질환에 대항하여 보호적인 면역 반응의 생산을 유발시킬 수 있다. 자연적으로 순환하는 바이러스가, 특히 상위 호흡기 관에서, 아직도 감염을 일으킬 수 있는 동안에, 면역화 및 야생-타입 바이러스에 의한 이어지는 감염에 의한 가능한 저항성 부스팅의 결과로 비염의 가능성이 감소 된다. 면역화 이후에, 숙주가 야기하는 혈청 및 시험관 내 및 생체 내에서 동종 (같은 서브그룹) 야생-타입 바이러스를 중화할 능력이 있는 분비되는 항체가 검출될 만한 수준으로 있다. 많은 경우에, 숙주 항체는 다른, 비-백신 서브그룹의 야생-타입 바이러스를 또한 중화할 것이다.

[0120] 하나 또는 그 이상의 공개되는 재조합 RSV 바이러스를 포함하는 면역원성 조성물은 조정되는 (또는 프라임-부스트) 면역화 프로토콜 ((coordinate (or prime-boost) immunization protocols)) 또는 조합되는 제형 (combinatorial formulations) 으로 사용될 수 있다. 몇몇 부스트가 있을 수 있으며, 및 각 부스트는 다른 공개되는 면역원일 수 있다는 것을 고려할 수 있다. 어떤 실시 예에서 부스트 (boost)는 다른 부스트, 또는 프라임 (prime)과 같은 면역원일 수 있다는 것을 또한 고려할 수 있다. 어떤 특정실시 예에서, 새로운 조합적인 면역원성 조성물 및 조정되는 면역화 프로토콜은 분리된 면역원 또는 제형을 적용하고, 각각은, RSV 단백질에 대한 면역 반응과 같은, 항-바이러스성 면역 반응을 유발하는 쪽으로 향한다. 항-바이러스성 면역 반응을 유발하는 분리된 면역원성 조성물은 개체에게 단일 면역화 단계에서 투여되는 다가 (polyvalent) 면역원성 조성물에 조합될 수 있거나, 또는 이들은 조화되는 (또는 프라임-부스트) 면역화 프로토콜에서 분리되어 (단일가 면역원성 조성물에서) 투여될 수 있다.

[0121] 어떤 실시 예에서, 공개되는 재조합 RSV ((RSV LID/△NS1 (서열 번호 2), RSV LID/F1G2/△NS1 (서열 번호 3), RSV LID/F1BBG2/△NS1 (서열 번호 4), RSV LID/F1G2/△NS1/1030s (서열 번호 6), RSV LID/F1BBG2/△NS1/1030s (서열 번호 7), RSV LID/F1G2/△NS1/△1313/I1314L (서열 번호 9), 또는 RSV LID/F1BBG2/△NS1/△1313/I1314L (서열 번호 10)) 중 어느 하나와 같은)) 는 프라임 면역화 (prime immunization) 를 위해 사용되고 및 부스트는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12), B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16), 또는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 로의 면역화를 포함한다.

[0122] 어떤 실시 예에서, 프라임 (prime) 은 RSV LID/△NS2/△1313/I1314L 바이러스 (서열 번호 19), RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스 (서열 번호 4), RSV LID/△NS1 바이러스 (서열 번호 2), RSV LID/△NS2/1030s 바이러스 (서열 번호 18), 또는 RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스 (서열 번호 11) 의 투여를 포함하고, 및 부스트 (boost)는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12)의 투여를 포함한다.

[0123] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/△1313/I1314L 바이러스 (서열 번호 19), RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스 (서열 번호 4), RSV LID/△NS1 바이러스 (서열 번호 2), RSV LID/△NS2/1030s 바이러스 (서열 번호 18), RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스 (서열 번호 11), 또는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 의 투여를 포함하고, 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 투여를 포함한다.

[0124] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/△313/I1314L 바이러스 (서열 번호 19), RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스 (서열 번호 4), RSV LID/△NS1 바이러스 (서열 번호 2), RSV LID/△NS2/1030s 바이러스 (서열 번호 18), RSV D46/△NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스 (서열 번호 11), 또는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 의 투여를 포함하고, 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16) 의 투여를 포함한다.

[0125] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/△1313/I1314L 바이러스 (서열 번호 19) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/△1313/I1314L 바이러스 (서열 번호 19) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/△1313/I1314L 바이러스 (서열 번호 19) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 의 투여를 포함한다.

[0126] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/1030s 바이러스 (서열 번호 18) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/1030s 바이러스 (서열 번호 18) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS2/1030s 바이러스 (서열 번호 18) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 의 투여를 포함한다.

[0127] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV 276 바이러스 (서열 번호

12) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 의 투여를 포함한다.

[0128] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스 (서열 번호 4) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스 (서열 번호 4) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/F1BBG2/△NS1 바이러스 (서열 번호 4) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 의 투여를 포함한다.

[0129] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS1 바이러스 (서열 번호 2) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS1 바이러스 (서열 번호 2) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV LID/△NS1 바이러스 (서열 번호 2) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 투여를 포함한다.

[0130] 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스 (서열 번호 11) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1 바이러스 (서열 번호 16) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스 (서열 번호 11) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 B/HPIV3 DS-Cav1/B3TMCT 바이러스 (서열 번호 17) 의 투여를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 프라임은 RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII 바이러스 (서열 번호 11) 의 투여를 포함하고 및 부스트는 RSV 276 바이러스 (서열 번호 12) 투여를 포함한다.

[0131] 여기서 제공된 프라임-부스트 면역화 방법 어느 것에서, 프라임 및 부스트는 개체에게 약 5.0 $\log_{10}$ PFU 내지 약 6.0 $\log_{10}$ PFU의 용량으로 비강 내로 투여될 수 있다. 여기서 제공된 프라임-부스트 면역화 방법 어느 것에서, 5살 또는 그보다 젊은 인간 개체와 같은, 적절한 개체가 면역화를 위해 선택될 수 있다. 여기서 제공된 프라임-부스트 면역화 방법에서, 바이러스는 비강 내 투여와 같은, 적절한 방법으로, 개체에게 투여된다.

[0132] 어떤 실시 예에서, 여기서 공개되는 대로 재조합 RSV 는 5살 또는 더 젊은 (약 2살 또는 더 젊은 것과 같은) 인간 개체에게 비강 내로 3.0 $\log_{10}$ 내지 7.0 $\log_{10}$ PFU 용량으로, 예를 들어, 약 5.0 $\log_{10}$ 내지 약 6.0 $\log_{10}$ PFU (약 6.0 $\log_{10}$ PFU의 용량과 같은)의 용량으로, 투여된다.

[0133] 어떤 실시 예에서, 여기서 공개되는 대로 재조합 RSV 는 5살 또는 더 젊은(약 2살 또는 더 젊은 것과 같은) RSV-혈청 반응 양성인 인간 개체에게 비강 내로 3.0 $\log_{10}$ 내지 7.0 $\log_{10}$ PFU 용량으로 (약 6.0 $\log_{10}$ PFU의 용량과 같은) 투여되며, 및 상기 투여 후 첫 2주 동안에 얻은 코 세척액에 있는 재조합 RSV의 타이터는 3.0 $\log_{10}$ PFU/ml 코 세척액 또는 그 이하이고, 및 개체에게 투여된 재조합 RSV는 개체에게 비강 내로 투여 후 첫 달 내에, 바이러스를 받지 않은 비교 개체의 호흡기/열병의 종류 및 심각성에서 비교될 만하게 개체는 호흡기/열병을 보이지 않거나 또는 약하게 (1 등급) 보이도록 약독화 된다.

[0134] 어떤 실시 예에서, 여기서 공개되는 대로 재조합 RSV 는 5살 또는 더 젊은 (약 2살 또는 더 젊은 것과 같은) RSV-혈청 반응 양성인 인간 개체에게 비강 내로 3.0 $\log_{10}$ 내지 7.0 $\log_{10}$ PFU 용량으로 (약 6.0 $\log_{10}$ PFU의 용량과 같은) 투여되며, 및 상기 투여 후 첫 2주 동안에 얻은 코 세척액에 있는 재조합 RSV의 타이터는 3.0 $\log_{10}$ PFU/ml 코 세척액 또는 그 이하이다.

[0135] 어떤 실시 예에서, 여기서 공개되는 대로 재조합 RSV 는 5살 또는 더 젊은(약 2살 또는 더 젊은 것과 같은) RSV-혈청 반응 양성인 인간 개체에게 비강 내로 3.0 $\log_{10}$ 내지 7.0 $\log_{10}$ PFU 용량으로 (약 6.0 $\log_{10}$ PFU의 용량과 같은) 투여되며, 및 상기 재조합 RSV 투여는 ≥75% 의 수혜자에서 혈청 RSV-특이 항체의 증가를 유발한다.

[0136] 결과로 얻어진 면역 반응은 다양한 방법에 의해 규명될 수 있다. 여기에는 RSV-특이적인 항체의 분석을 위한 코 세척액 또는 혈청의 샘플을 취하는 것을 포함하며, 이는, 이것에만 국한하지 않으나, 보체 고정 (complement fixation), 플라크 중화 (plaque neutralization), 효소-연결된 면역흡착 에세이(enzyme-linked immunosorbent assay), 루시페라아제-면역침강 에세이 (luciferase-immunoprecipitation assay), 및 유동세포 분석 (flow cytometry) 을 포함하는 테스트들에 의해 검출될 수 있다. 추가로, 면역 반응은 코 세척액 또는 혈청에서 사이토카인 에세이, 각 소스로부터 면역 세포의 ELISPOT, 코 세척액 또는 혈청 샘플의 정량적 RT-PCR (quantitative RT-PCR) 또는 마이크로어레이 분석 (microarray analysis), 및 코 세척액 또는 혈청으로부터의 면역 세포를 시험관 내에서 바이러스 항원에 노출시켜 재자극하고 및 사이토카인, 표면 마커, 또는 다른 면역 관련 측정치의 생산 또는 표현을 유동 세포분석으로 또는 RSV 항원을 표현하는 지시적인 타겟 세포에 대한 세포독성 활성에 대

한 분석에 의해 검출될 수 있다. 이런 측면에서, 개인은 또한 상위 호흡기 질병의 징후 및 증상에 대해 모니터된다.

[0137] **실시 예 (EXAMPLES)**

[0138] 이 공개에서 서술된 재료, 정보, 및 방법은 등급이 있는 약독화 된 표현 형질을 가진 일련의 약독화 된 균주를 제공하며, 및 임상적 기준에 기반을 두어 적절한 백신 후보 균주를 선택하는 지표 (guidance) 를 제공한다. 하기의 실시 예들은 어떤 특정 실시 예의 특정한 특징을 보여주기 위하여 제공되며, 그러나 청구항의 범위는 그러한 예시적인 것에 국한되어서는 안 된다.

[0139] **실시 예 1 (EXAMPLE 1)**

[0140] **NS1 결손 및 F 및 G 유전자 이동을 포함하는 재조합 호흡기 세포융합 바이러스 (Recombinant Respiratory Syncytial Virus bearing NS1 deletion and F and G gene shifts)**

[0141] 이 실시 예는 하나 또는 그 이상의 추가의 돌연변이와 함께 조합된 NS1 유전자 결손을 포함하는 재조합 약독화된 RSV를 서술한다.

[0142] NS1 및 NS2 단백질은 독립적으로- 및 어느 정도는 협동적으로-숙주 선천성 면역 반응 (innate immune responses) 및 사멸의 강한 억제를 중개하며, 및 또한 적응성 면역 반응 (adaptive immune responses) 을 억제 및 변경하는 것으로 발견되었다. NS1은 이러한 많은 활성에서 더 큰 역할을 하는 것으로 나타난다. NS1 및 NS2가 숙주 반응을 억제 및 변경하는 기전은 많으며 및 불완전하게 동정 되었고 및 불완전하게 규명되었다. 이 단백질 둘 다 및 특히 NS1은 타입 I 및 타입 III 인터페론 (interferons, IFNs) 은 물론 전-염증성 사이토카인 (pro-inflammatory cytokines)의 유도를 억제한다. 이 억제는 다수의 기전이 관여한다. 예를 들어, NS1 및 NS2는, 이들의 상호작용을 차단하기 위하여 RIG-I 및 MAVS 에 결합함으로써, 및 RIG-I, TRAF3, TBK1, 및 IKKε 의 분해를 촉진함으로서와 같은, 세포 내 신호전달 경로를 억제한다 (Boyapalle, et al. 2012. PLoS One 7:e29386; Sweden, et al. 2009. J Virol 83:9682-9693). NS1은 IRF3 활성화, 이의 핵 이동 (nuclear translocation), 및 이의 IFN-β 프로모터에서 전사 동시-활성제와의 상호 작용을 차단할 수 있다 (Spann, et al. 2005. J Virol 79:5353-5362; Ren, et al. 2011. J Gen Virol 92:2153-2159). 두 단백질은, 그렇지 않으면 IFN 반응을 증폭하고 및 항바이러스 상태에 기여하는 수십의 단백질을 유도하는, 타입 I IFN 수용체 (IFN receptor, IFNAR) 로부터의 신호전달을 억제하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 두 단백질, 및 특히 NS2, 는 STAT2의 분해를 촉진하는 것으로 서술되었다 (Lo, et al. 2005, J Virol 79:9315-9319; Xu, et al. 2014. Intervirology 57:65-73). NS1은 또한 IFN-유도된 항바이러스 상태의 성분, 즉 그렇지 않으면 RSV 복제를 억제하는 2'-5'-올리고아데닐레이트 신테테이즈-유사 (2'-5'-Oligoadenylate Synthetase-Like, OASL) 단백질을 직접적으로 방해하는 것으로 보였다 (Dhar, et al. 2015. J Virol 89:10115-10119). 두 단백질, 및 특히 NS1은, 감염된 세포의 생존을 지속하는 효과 및 RSV 자손의 생산을 증가하는 효과와 함께, RSV 감염에 반응하여 세포 사멸의 유도를 억제한다 (Bitko, et al. 2007. J Virol 81:1786-1795). 두 단백질, 및 특히 NS1은, 수지상 세포 (dendritic cells, DC) 의 성숙을 억제함으로써, 부분적으로 IFN 반응의 길항작용을 통해 T 세포 서브세트의 활성화를 왜곡함으로써, 및 조절 T 세포의 반응을 변경함으로써 적응성 면역력의 전개를 억제한다 (Munir, et al. 2008. J Virol 82:8780-8796; Munir, et al. 2011. PLoS Pathogen 7:e1001336; Yang, et al. 2015. Virology 485:223-232). NS1 단백질은 또한 특정한 miRNAs의 발현을 수정함으로써 RSV 감염을 촉진하는 것으로 보인다 (Bakre, et al. 2015. J Gen Virol 96:3179-3191; Zhang, et al. 2016. Biochem Biophys Res Comm 478:1436-1441). NS1 단백질, 및 좀 적은 정도로 N2 단백질은, 또한 미니-유전체 시스템 (mini-genome system) 에서 RNA 합성을 하향조절 하는 것으로 보였으며, 이는 이들은 정의되어야 할 바이러스 유전자 발현 및/또는 유전체 복제에 직접적 효과를 가짐을 제시한다 (Atreya, et al. 1998. J Virol 72:1452-1461). NS1 및 NS2에 기인한 활성 및 기전의 이 목록은 결코 완전하거나 또는 전적으로 규명된 것은 아니다.

[0143] 유전자 하나 또는 둘 다를 결손 또는 침묵시키는 것은 시험관 내에서 RSV 복제를 약독화시키고, NS1 결손은 혈청반응음성 침팬지에서 NS2보다 더 큰 약독화 된 효과를 가지며 (Whitehead, et al. 1999. J Virol 73:3438-3442; Teng, et al. 2000. J Virol 74:9317-9321), 이는 RSV-순진한 인간 (RSV-naive humans) 에 대한 가장 예측적인 대용품 (surrogate) 으로 간주 된다. NS1 및/또는 NS2 단백질이 없을 때 증가된 IFN 및 사멸 반응은 이 약독화에서 주요 인자라는 것이 가정된다. 그러나, 자연 인간 숙주 (native human host) 에서 RSV 복제 및 인간에서 생-약독화 된 RSV 백신 (live-attenuated RSV vaccine) 후보의 약독화 및 면역원성에서 NS1-매개하는 및 NS2-매개하는 많은 활성의 중요성 및 영향은 조사 중인 것으로 남아 있고 및 불완전하게 이해되고 있다. 다양한 점 돌연변이 (point mutations) 와 조합으로 NS2 결손을 함유한 몇몇 실험적 백신은 인간에서 평가되었다. 이

백신 바이러스 중의 하나인, rA2cp△NS2, 는 △NS2 결손이 콜드-패세지 된 RSV (cold-passaged (cp) RSV) 균주로부터의 N, F, 및 L 단백질에 다섯 개의 점 돌연변이와 조합되어 있고, 혈청반응양성인 어린이에게서는 덜-약독화 (under-attenuated) 되었다 (Wright, et al. 2006. J Infect Dis 193:573-581). 두 개의 다른 백신 바이러스, rA2cp248/404△NS2 및 rA2cp530/1009△NS2는, 각각 추가로 다른 쌍의 약독화하는 온도-민감 (temperature-sensitivity, ts) 돌연변이 ((248/404 또는 530/1009) 를 가지고, 혈청반응음성 어린이에게서 과도하게-약독화 (over-attenuated) 되었다 (Wright, et al. 2006. J Infect Dis 193:573-581). 이 연구들은 NS2의 결손은 인간 숙주에서 약독화 되는 것을 확인했다, 그러나 아무 바이러스도 소아 백신으로서의 추가 평가를 위해 적절히 약독화 되었다고 간주 되지 않았다. 이전에, NS1 결손을 함유하는 RSV 아무것도 인간에서 평가되지 않았다; 본 공개에서, 우리는 RSV-혈청반응양성 어린이 12-59 개월의 연령 및 RSV-혈청반응음성 어린이 6-24개월의 연령에서 제1상 임상시험 (Phase I clinical trial)으로부터의 데이터를 제시한다.

[0144] *△NS1 및 추가의 돌연변이를 가진 재조합 RSV의 디자인 (Design of recombinant RSV with △NS1 and additional mutations)*

[0145] 재조합 RSV를 구성하는데 사용된 RSV 반대유전체 (antigenome)는 D46라고 불리는 야생-형 RSV 균주 A2 반대유전체 cDNA 이였다. 이 반대유전체 cDNA는 또한 어떤 때는 문헌에서 D53 라고도 불린다. D46는 본 역유전학 시스템 (reverse genetics system) (Collins, et al. 1995. Proc Natl Acad Sci USA 92:11563-11567)의 기반이고, 및 이의 완전한 서열은 미국 특허 6,790,449 및 유전자은행 (GenBank) KT992094 에서 보여주고, 및 여기서 서열 번호 1로서 제공된다.

[0146] 도 1A는 NS1 유전자 결손을 보여준다. 529-nt 결손은 (뉴클레오타이드 99-627 포함된) NS1 ORF의 첫 번째 뉴클레오타이드 ATG인 뉴클레오타이드 99로 시작하고 및 포함하며 및 NS2 ORF 의 ATG(뉴클레오타이드 628-630) 를 바로 앞서는 뉴클레오타이드 627까지 연장되고 및 포함된다. 이 결손은 NS1 유전자의 상위 비-번역된 부위를 NS2 ORF의 번역 시작 코돈에 연결 시킨다.

[0147] 도 1B는 유전체에서 이들의 원래의 위치 1 및 2로부터의 이들의 대부분의 인접 유전자 서열과 함께 NS1 및 NS2 ORFs의 결손을 보여준다. 1042-nt 결손 (뉴클레오타이드 99-1140 포함된)은 NS1 ORF의 첫 번째 뉴클레오타이드 ATG인 뉴클레오타이드 99로 시작하고 및 포함하며 및 N ORF 의 ATG(뉴클레오타이드 1141-1143) 를 바로 앞서는, 뉴클레오타이드 1140까지 연장되고 및 포함된다. 이는 NS1 유전자의 상위 비-번역된 부위를 N ORF의 번역 시작 코돈에 연결 시킨다.

[0148] 도 1C는 "LID" 돌연변이를 보여주며, 이는 SH ORF의 마지막 세 코돈 및 정지 코돈이 관련되고 및 아미노산 코딩을 변경시키지 않는 5개 뉴클레오타이드 치환 (C4489T, C4492T, A4495T, A4497G, 및 G4498A) 과 함께 D46의 SH 유전자의 하위 비-번역 부위 112-뉴클레오타이드 결손을 포함한다 (Bukreyev, *et al.* 2001. J Virol 75:12128-12140). 이것이 세포 배양에서 중간 정도로 증가 된 복제와 같은 가능한 미세한 차이를 배제하지 않더라도, LID 돌연변이를 함유하는 RSV는, 일반적으로 전-임상 연구에서 야생-타입-유사 표현형을 가진 것으로 나타났음 (Bukreyev, *et al.* 2001. J Virol 75:12128-12140) 을 주목한다

[0149] 도 2는 G 및 F 유전자가 이들의 자연적인 유전체 위치 (natural genome positions) 로부터 프로모터 근접으로 이동되고 및 G 앞에 F가 있음을 (G가 F를 앞서는 자연적인 순서보다는) 보여준다. 도 2A는 RSV LID로부터 F 및 G 유전자의 결손을 보여준다. F 및 G 유전자를 제거하기 위하여 뉴클레오타이드 4630-7551 포함 (inclusive)이 RSV 반대유전체 cDNA로부터 삭제되었다. 이는 SH 유전자-종료 신호를 F/M2 유전자 사이 부위 (intergenic region) 에 융합하는 효과를 가진다. 이 돌연변이는, 수정이 LID 돌연변이에 의존하지 않더라도, LID 돌연변이 (SH 유전자 위 및 아래에 열린 삼각형으로 표시)를 함유하는 반대유전체 cDNA로 보여준다. 도 2B는 F 및 G 유전자가 재조합 RSV 반대유전체의 유전자 위치 1 및 2에 각각 삽입됨을 보여준다. G 및 F ORFs (빗금 친 서열) 는 이들의 자연적인 순서의 역으로 유전자에 재구성되었다 (즉, G-F 대신 F-G). 각 ORF는 최종 구조에서 (반대유전체 cDNA), F 및 G 유전자가 단일 뉴클레오타이드로 구성된 짧은 유전자 사이 부위 (intergenic region) 에 의해 분리되면서, 짧은 비-번역된 부위 및 유전자-시작 및 유전자-종료 신호가 양옆에 있도록 디자인되었다. XhoI 부위를 가진 뉴클레오타이드 어댑터 (nucleotide adapters) 가 F 및 G ORFs 의 상위 및 하위에 첨가되었다: 상위 XhoI 부위의 생성은, 상위 비-번역된 NS1 유전자 부위를 나타내는 서열에서, LID 반대유전체 cDNA에 있는 CTTG (대문자로 보여준)로부터 tcga (소문자로 보여준)로 뉴클레오타이드 88-91의 돌연변이를 필요로한다. 아래에 있는 반대유전체로 보여준 대로, F-G 유전자 카세트는 ((크로스-해치된 (cross-hatched) 직사각형)) Xho I 부위를 사용하여 유전체 cDNA 에 삽입되었다.

[0150] 도 3 는 LID 돌연변이를 포함하는 다양한 조합의 돌연변이를 함유하는 RSV 균주의 유전체 지도를 제공한다 (LID

돌연변이는 SH 유전자 위에 열린 삼각형으로 표시된다); G 및 F의 이들의 자연적 위치로부터 결손 (G+F) 및 이들의 두 번째 ($2^{nd}$) 및 첫 번째($1^{st}$) 유전자 위치로 각각 이동 (F1G2, F 및 G가 이들의 자연적 순서 G-F의 역순으로); F ORF 가 코돈 최적화된 F1G2 (F1BBG2); NS1 유전자의 결손 ((△NS1); L 지정 1321K(AAA) 및 1313S(TCA)로 구성된, 1030s 돌연변이의 첨가; L에 △1313 및 I1314L(CTG) 의 첨가; 및 NS1 및 NS2 유전자 (△NS1+2) 둘 다 결손. 보여준 LID/F1BBG2/△NS1, LID/F1BBG2/△NS1/1030s, LID/F1BBG2/△NS1/△1313/I1314L, 및 LID/△NS1+2/F1BBG2 구조는 코돈 최적화된 F1 BB2 ORF를 함유한다: LID/F1G2/△NS1, LID/F1G2/△NS1/1030s, LID/F1G2/△NS1/△1313/I1314L, 및 LID/F1G2/△NS1+2로 불리는 평행 하는 구조는 비-최적화된 야생-타입 버전을 함유하였다 (보여주지 않음).

[0151] 재조합 RSV 는 역 유전학에 의해 회수되었다 (Collins et al. 1995. Proc Natl Acad Sci U S A 92:11563-7 참조). RSVs는 베로 세포 (Vero cells) 에서 32 ℃에서 키웠다. 모든 바이러스의 완전한 유전체 서열은 백그라운드 이상의 검출될 만한 우연적인 돌연변이가 없는 클론 되지 않은 RT-PCR (un-cloned RT-PCR) 생산물의 자동 생거 서열 분석 (automated Sanger sequencing analysis) 에 의해 확인되었다.

[0152] *시험관 내에서 재조합 RSVs의 평가 (Assessment of the recombinant RSVs in vitro)*

[0153] 다양한 재조합 RSV의 다수-사이클 복제 (multi-cycle replication) 의 키네틱스 및 수율은, 바이러스 감염에 반응하여 타입 I 인터페론 (type I interferons) 을 생산할 수 없는, 아프리칸 초록 원숭이 베로 세포 (African green monkey Vero cells) (도 4) 에서 평가되었다. 이는 LID, △NS1, F1G2, 및 F1BBG2 돌연변이를 다양한 조합으로 함유하는 바이러스들은, 백신 제조를 위한 세포 기질인, 베로 세포에서 적정한 타이터로 복제함을 보여준다. RSV LID 바이러스는 야생-타입-유사 (wild-type-like) 바이러스이며 및 그러므로 여기 및 이어지는 실험들에서 야생-타입-유사 대조군으로서 역할을 한다는 것을 주목한다.

[0154] 다양한 재조합 RSV의 다수-사이클 성장 (multi-cycle growth) 키네틱스가 또한 인간 기도 상피 (human airway epithelial, HAE) 세포 배양에서 평가되었다 (도 5). HA 배양은 진짜 기도 상피 (authentic airway epithelium) 를 가깝게 닮은 분화된 (differentiated), 유극의 (polarized), 다열상피 (pseudostratified), 점막섬모 (mucocilliary) 조직을 형성한다. 이 배양에서 약독화된 복제는 비-인간 영장류 및 인간에서 약독화된 복제가 예상된다. 이 데이터는 △NS1 수정, 단독으로 또는 F1G2 및 F1BBG2 수정과 조합으로, 함유하는 바이러스는, RSV LID 모체에 비교하여 강하게 약독화되었음을 보여준다.

[0155] 재조합 RSVs의 플라크- 및 세포융합 형성하는 특성이 베로 세포 (Vero cells) 에서 평가되었다 (도 6 및 7). LID, F1BBG2, F1G2, 및 △NS1 돌연변이를 다양한 조합으로 함유하는 재조합 RSVs는 베로 세포에서 플라크를 쉽게 형성하고, 및 F1G2 및 F1BBG2 유전자 이동을 함유하는 재조합 RSVs는, F 단백질의 증가된 발현과 일치하게, 다수-사이클 복제 동안에 베로 세포에서 큰 세포융합의 형성을 지시한다.

[0156] 추가로, F1G2 및 F1BBG2 수정을 함유하는 재조합 RSVs로 감염된 베로 세포는, 변성 및 환원 조건하에서 젤 전기영동 및 제시된 특이성을 가진 항체를 사용한 웨스턴 블럿 (Western blot) 으로 측정한 대로, RSV LID를 1.0으로서 상대하여 오른쪽에 보여준 RSV F, G, N, P, 및 M 단백질 발현 수준과 함께, 베로 세포에서 증가된 RSV F 및 G 단백질을 보여준다 (도 8).

[0157] 재조합 RSV 는 또한, 바이러스 감염에 대한 인터페론 반응에 경쟁력이 있는, 인간 기도 A549 세포에서 평가되었다. NS1 유전자가 없는 재조합 RSVs로 감염된 세포는 타입 I (α, β) 및 타입 III (λ) 인터페론의 증가된 발현을 보인다 (도 9). A549 세포는 MOI 3 PFU/세포로 감염시켰으며 및 조직 배양 배지 상등액은 감염-후 24시간에 수집되었다. 배지 상등액에서 IFN 농도는 ELISA로 측정되었다. 이는 NS1 유전자의 결손은 타입 I 및 타입 III 인터페론 발현의 상당한 증가의 결과됨을 보여주며, 이는 면역 반응을 자극하고 및 바이러스 복제를 약독화시킬 수 있다.

[0158] *실험동물에서 재조합 RSVs 의 평가 (Assessment of the recombinant RSVs in experimental animals)*

[0159] 재조합 RSVs가 생쥐에서 평가되었다 (도 10). NS1 결손 및 LID 돌연변이와 함께 또는 없이 F1G2 또는 F1BBG2 수정의 존재는, 야생-타입-유사 (wild-type-like) 바이러스인, RSV LID에 비교하여 생쥐의 상위 및 하위 호흡기관에서 감소된 RSV 복제를 유도한다. 이 에세이를 위하여, 6-주령 BALB/c 생쥐는 동물당 $10^4$ 또는 $10^6$ PFU의 용량의 각 표시된 RSV 로 감염시켰다. 바이러스 및 용량당 5마리 동물이 감염-후 3일 5일에 희생되었으며, 및 선반 (nasal turbinates) 및 폐가 수확되었고, 균질화시켰으며, 및 바이러스 타이터가 플라크 에세이 (plaque assay) 로 결정되었다.

[0160] 상위 및 하위 호흡기관에서 제한적인 복제에도 불구하고, 제시된 LID, △NS1, F1G2, 및 F1BBG2 수정의 조합을 함유하는 재조합 RSVs는, 야생-타입-유사 (wild-type-like) 바이러스인, LID 바이러스와 잘 비교되는 RSV-중화하는 혈청 항체의 타이터를 유도하였다 (도 11). 이 에세이를 위하여, 6-주령 BALB/c 생쥐는 동물당 $10^4$ 또는 $10^6$ PFU의 용량의 각 표시된 RSV 로 감염시켰으며, 및 혈청 샘플은 감염-후 28일에 수집되었다.

[0161] △NS2-함유하는 RSV △NS2/△1313/I1314L, △M2-2-함유하는 RSV 276, 및 야생 타입 바이러스와 비교하여, RSV LID/△NS1 및 LID/F1BBG2/△NS1을 평가하기 위하여 아프리칸 초록 원숭이 (African green monkeys, AGMs) 가 사용되었다. 각 바이러스에 대하여 4마리 동물이 감염되었으며, 및 바이러스 타이터는 각 동물로부터의 비인두 (nasopharyngeal) 및 기관 세척 샘플로부터 측정되었다 (표 1 및 2; 도 12). 혈청 샘플은 또한 각 동물로부터 얻어졌으며, 및 혈청 $PRNT_{60}$ 타이터가 결정되었다 (표 3 및 도 13). 이 결과는 LID/F1BBG2/△NS1는 유망한 (promising) 약독화 표현형 (attenuation phenotype) 을 가졌으며 및 우수한 면역 반응을 유발함을 보여준다.

[0162] 표 1: △NS2 및 △M2-2 돌연변이 및 재조합 wt RSV rA2와 비교된, RSV ΔNS1 돌연변이로 접종된 AGMs로부터의 비인후 스왑 (Nasopharyngeal Swab) 샘플의 바이러스 타이터.

| 바이러스 테스트 항목[a] | AGM ID | 표시된 날[b]에 NP 바이러스 타이터 ($log_{10}$ PFU/mL) | | | | | | | | | | | 피크 바이러스 타이터 | 매일 타이터의 합계[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12/14 | | |
| Wt RSV A2 | 7209 | - | - | 3.1 | 4.4 | 4.4 | 5.2 | 3.6 | 4.1 | 3.4 | 2.0 | - | 5.2 | 31.3 |
| | 7467 | - | 0.7 | 2.8 | 3.8 | 2.1 | 3.9 | 3.4 | 3.2 | 1.9 | 2.0 | - | 3.9 | 24.5 |
| | 7468 | - | 1.7 | 2.6 | 4.0 | 3.9 | 3.7 | 3.6 | 2.7 | 3.6 | 2.6 | - | 4.0 | 29.1 |
| | 7492 | 0.7 | 1.2 | 2.3 | 3.9 | 2.9 | 3.9 | 3.9 | 2.4 | 1.7 | 1.0 | - | 3.9 | 24.3 |
| | *평균* | | | | | | | | | | | | ***4.2*** | ***27.2*** |
| LID/ΔNS1 | 8960 | - | 0.7 | - | 1.7 | 2.2 | 2.7 | 2.8 | 1.8 | - | - | - | 2.8 | 13.7 |
| | 8992 | - | 0.7 | - | 0.7 | 2.6 | 2.7 | 2.9 | 2.6 | 1.9 | 0.7 | - | 2.9 | 15.8 |
| | 8904 | - | - | - | 1.7 | 1.2 | 2.4 | 2.8 | 1.3 | - | 1.2 | - | 2.8 | 12.3 |
| | 8951 | - | - | - | 2.3 | 2.3 | 3.1 | 3.5 | 2.6 | 1.5 | - | - | 3.5 | 17.0 |
| | *평균* | | | | | | | | | | | | ***3.0*** | ***14.7*** |
| LID/ΔNS1/ F1BBG2 | 8922 | - | 0.7 | - | - | 2.3 | 2.6 | 2.7 | - | - | - | - | 2.7 | 10.7 |
| | 8974 | - | - | - | 1.3 | 1.8 | 2.7 | 2.5 | 0.7 | - | - | - | 2.7 | 11.1 |
| | 8966 | - | - | 0.7 | - | 1.8 | 2.2 | 1.7 | - | - | - | - | 2.2 | 8.9 |
| | 8994 | - | - | - | - | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | - | - | 1.5 | 7.6 |
| | *평균* | | | | | | | | | | | | ***2.2*** | ***9.2*** |
| RSV ΔNS2/ Δ1313/ I1314L | 7648 | - | - | 1.7 | 1.2 | 1.8 | 2.9 | 2.2 | 4.0 | 3.7 | 3.4 | - | 4.0 | 22.0 |
| | 7692 | - | - | - | - | 1.9 | - | - | 3.3 | 1.0 | 1.5 | - | 3.3 | 10.2 |
| | 7714 | - | - | 0.7 | - | 1.3 | - | - | 1.4 | 2.4 | 2.8 | - | 2.8 | 10.7 |
| | 7764 | - | - | - | 0.7 | 0.7 | 1.0 | - | 2.3 | 1.2 | 2.9 | - | 2.9 | 10.5 |
| | *평균* | | | | | | | | | | | | ***3.2*** | ***13.3*** |
| RSV 276[d] | 8918 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 3.9 |
| | 8902 | - | 1.5 | 2.0 | 2.9 | 2.5 | 3.0 | 3.1 | 2.5 | 1.4 | 1.3 | - | 3.1 | 21.0 |
| | 8913 | - | - | - | - | - | 0.7 | 1.4 | 1.0 | - | - | - | 1.4 | 6.0 |
| | 8952 | - | - | - | - | 0.7 | 0.7 | 1.5 | - | - | 1.2 | - | 1.5 | 6.5 |
| | *평균* | | | | | | | | | | | | ***1.6*** | ***9.3*** |

[0163]

[0164] [a] *원숭이는 i.n.및 i.t로 부위당 $10^6$ PFU의 제시된 바이러스를 1ml 접종으로 접종되었다 (총 용량=2x$10^6$ PFU/AGM).* [b] *바이러스 적정은 베로 세포 (Vero cells)에서 수행되었다. 검출의 하위 한계는 1.0 $log_{10}$ PFU/mL이었다. 검출될만한 바이러스가 없는 샘플은 "-"로 나타낸다. 각 동물에 대한 피크 타이터는 밑줄 처졌다.* [c] *매일 타이터의 합계의 평균 피크 타이터는 쉐딩 (shedding) (커브 아래의 면적)의 정도를 추정하는데 사용된다. 값 0.35는 검출될 만한 바이러스가 없는 샘플에 사용되었다.* [d] *A △M2-2 virus.*

[0165] 표 2. △NS2 및 △M2-2돌연변이 및 재조합 wt RSV rA2와 비교된, RSV ΔNS1 돌연변이로 접종된 AGMs로부터의 기관 세척액 (Tracheal Lavage) 샘플의 바이러스 타이터.

| 바이러스 테스트 항목[a] | AGM ID | 표시된 날[b]에 TL 바이러스 타이터 ($log_{10}$ PFU/mL) | | | | | | 피크 바이러스 타이터 | 매일 타이터의 합계[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12/14 | | |
| Wt RSV A2 | 7209 | 3.0 | 3.8 | 4.3 | 4.5 | 2.6 | - | 4.5 | 18.9 |
| | 7467 | 3.0 | 3.0 | 4.3 | 3.4 | 2.8 | - | 4.3 | 17.2 |
| | 7468 | 2.5 | 1.7 | 2.9 | 3.0 | 2.9 | - | 3.0 | 13.7 |
| | 7492 | 1.9 | 3.5 | 4.7 | 3.3 | - | - | 4.7 | 14.8 |
| | ***평균:*** | | | | | | | ***4.1*** | ***16.2*** |
| LID/ΔNS1 | 8960 | - | - | 1.5 | 2.7 | - | - | 2.7 | 7.0 |
| | 8992 | - | 2.9 | 3.6 | 2.7 | 1.0 | - | 3.6 | 11.6 |
| | 8904 | 2.3 | 2.7 | 3.8 | 3.1 | - | - | 3.8 | 13.3 |
| | 8951 | - | 3.0 | 1.5 | 3.3 | - | - | 3.3 | 9.9 |
| | ***평균:*** | | | | | | | ***3.3*** | ***10.5*** |
| LID/ΔNS1/ F1BBG2 | 8922 | 3.0 | 2.5 | 1.3 | 1.3 | - | - | 3.0 | 9.5 |
| | 8974 | 2.3 | 1.3 | 2.4 | 1.7 | - | - | 2.4 | 9.1 |
| | 8966 | 3.1 | - | 3.2 | - | - | - | 3.2 | 10.4 |
| | 8994 | 1.0 | - | 2.0 | - | - | - | 2.0 | 5.8 |
| | ***평균:*** | | | | | | | ***2.7*** | ***8.7*** |
| RSV ΔNS2/Δ1313/ I1314L | 7648 | - | - | - | 1.5 | - | - | 1.5 | 5.0 |
| | 7692 | - | - | - | 1.0 | 1.7 | - | 1.7 | 5.5 |
| | 7714 | - | - | - | - | - | - | - | 4.2 |
| | 7764 | - | - | - | 1.3 | - | - | 1.3 | 4.8 |
| | ***평균:*** | | | | | | | ***1.4*** | ***4.9*** |
| RSV 276[d] | 8918 | - | 1.7 | 2.3 | 1.6 | 1.0 | - | 2.3 | 8.0 |
| | 8902 | 2.2 | 1.6 | 2.9 | 2.1 | - | - | 2.9 | 10.3 |
| | 8913 | - | - | 3.2 | 1.3 | - | - | 3.2 | 7.3 |
| | 8952 | 1.8 | 2.1 | 1.6 | 1.8 | - | - | 2.1 | 8.8 |
| | ***평균:*** | | | | | | | ***2.6*** | ***8.6*** |

[0166]

[0167] [a] *원숭이는 i.n.및 i.t로 부위당 $10^6$ PFU의 제시된 바이러스를 1ml 접종으로 접종되었다 (총 용량=2x$10^6$ PFU/AGM).* [b] *바이러스 적정은 베로 세포 (Vero cells)에서 수행되었다. 검출의 하위 한계는 1.0 $log_{10}$ PFU/mL이었다. 검출될만한 바이러스가 없는 샘플은 "-"로 나타낸다. 밑줄 처진 값은 각 동물에 대한 최대 타이터를 표시한다.* [c] *매일 타이터의 합계가 쉐딩 (shedding) (커브 아래의 면적) 의 정도를 추정하는데 사용된다. 값 0.7은 검출될 만한 바이러스가 없는 샘플에 사용되었다.* [d] *A △M2-2바이러스.*

[0168] 표 3. △NS2 및 △M2-2돌연변이 및 재조합 wt RSV rA2와 비교된, RSV ΔNS1 돌연변이로 접종된 AGMs에서 혈청 $PRNT_{60}$ 타이터.

[0169]

| 바이러스 테스트 항목 | AGM ID | 각 날에 RSV 중화 타이터 (Log2 의 역수) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 21 | 28 |
| Wt RSV rA2 | 7209 | <3.3 [a] | 7.1 | 6.7 |
| | 7467 | <3.3 | 8.1 | 8.7 |
| | 7468 | <3.3 | 5.9 | 5.9 |
| | 7492 | <3.3 | 7.7 | 8.8 |
| | **평균:** | | **7.2** | **7.5** |
| LID/ΔNS1 | 8960 | <3.3 | 8.4 | 8.9 |
| | 8992 | <3.3 | 9.5 | 9.5 |
| | 8904 | <3.3 | 8.9 | 9.8 |
| | 8951 | <3.3 | 9.4 | 9.0 |
| | **평균:** | | **9.1** | **9.3** |
| LID/F1BBG2/ΔNS1 | 8922 | <3.3 | 10.9 | 11.6 |
| | 8974 | <3.3 | 9.2 | 9.6 |
| | 8966 | <3.3 | 10.3 | 10.5 |
| | 8994 | <3.3 | 8.2 | 8.8 |
| | **평균:** | | **9.7** | **10.1** |
| RSV ΔNS2/Δ1313/ I1314L | 7648 | <3.3 | 6.4 | 6.8 |
| | 7692 | <3.3 | 6.6 | 6.4 |
| | 7714 | <3.3 | 4.4 | 6.1 |
| | 7764 | <3.3 | 5.5 | 6.0 |
| | **평균:** | | **5.8** | **6.3** |
| RSV 276 [b] | 8918 | <3.3 | 6.1 | 6.2 |
| | 8902 | <3.3 | 8.4 | 8.8 |
| | 8913 | <3.3 | 8.8 | 8.9 |
| | 8952 | <3.3 | 9.7 | 9.9 |
| | **평균:** | | **8.4** | **8.5** |

[0170] [a] *60% 플라크 감소 에세이의 검출 하위 한계는 3.3이다 (희석 역수의 $Log_2$).*

[0171] *검출 하위 한계 아래의 샘플이 "-"로 기록된다.* [b] *A △M2-2 바이러스.*

[0172] **실시 예 2**

[0173] **인간 개체에서 재조합 RSV의 평가 (Assessment of recombinant RSVs in human subjects)**

[0174] 실험동물에서의 연구로부터 얻은 정보는 인간에서, 및 특히 RSV 감염에 가장 위험성이 있고 및 백신 개발의 일차 타겟인 유아 및 어린 어린이에서, 약독화 정도, 내약성, 및 면역원성의 예측이 자주 완전하게 정확하지는 않다. 추가로, 실험동물은, 유아 및 어린 어린이의 미성숙되고 및 덜-효과적인 면역 시스템에 비교하여, 전형적으로 성숙 된 면역 시스템을 가진 성숙 된 동물이다. 호흡기 바이러스와 관련하여, 실험동물의 크기, 구조, 및 상위 및 하위 호흡기관의 조성은 사람과 비교하여 차이를 가질 수 있다. 그 외에, 본 공개에서 서술된 NS1 및 NS2 단백질과 같은 - RSV 부속 단백질을 결손 하는 효과는 실험동물 및 인간에서 동일하다고 가정할 수 없다, 왜냐하면 이들 바이러스 단백질은 인간 숙주 세포 단백질과 상호작용 하기 위하여 진화했으며 및 실험동물에서 해당하는 단백질과 똑같은 상호 작용 또는 효과를 갖지 않을 수 있기 때문이다. 그러므로, 유아 및 어린 어린이에서 임상 시험은 후보 소아 RSV 백신을 평가하는데 중요하다.

[0175] 주목할만하게, 실험동물을 포함하는 전-임상 연구에 기반을 둔 소아 백신 후보로서 유망하게 보이고, 및 제1 상 임상연구로 진전된 대부분의 생-약독화된 RSV 균주는, 추가의 임상연구로 진전되기에는 불충분하게 유망하다는 것이 발견되었다. 쾌론 등 (Karron et al) 은 25년 이상에 걸쳐 평가된 소아 백신 후보로서 19개의 생-약독화된 RSV 균주의 임상연구를 최근 리비유 했다 (Karron et al 2013 In Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines, Current Topics in Microbiology and Immunology 372, pp 259-284). 이 리비유에서 10개의 생물학적으로-유래된 생-약독화된 RSV-균주 중, 아무것도 추가의 연구에 적합하지 않은 것으로 발견되었다. 그 리비유에서 9개의 추가의 재조합 적으로-유래된 생-약독화된 후보 중, 단지 하나, RSV Medi/△M2-2 (Karron et al Sci Transl Med 312:ra175; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01459198), 가 추가의 임상 연구에 가능하게 적합할 것으로 보였으나, 진전되지 않았다. 이어서, 5개의 추가의 재조합 적으로-유

래된-약독화된 RSV 균주가 제1 상 임상 연구에서 평가되었으며 이들의 추가적인 임상 평가의 적절성을 측정하기 위하여 충분한 데이터가 얻어졌다. 이들 추가의 균주들은 (i) RSV LID/△M2-2 (McFarland et al. 2018. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate with deletion of RSV synthesis regulatory protein M2-2 is immunogenic in children. J. Infect. Dis. 217:1347-55; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02040831 and NCT02237209); (ii) RSV D46/cp/M2-2 (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02601612); (iii) RSV LID/cp/△M2-2 (Cunningham et al. 2019. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine with deletion of RNA synthesis regulatory protein M2-2 and cold-passage mutations is over-attenuated. Open Forum Infect Dis. 2019 May 6;6(6):ofz212. doi: 10.1093/ofid/ofz212. eCollection 2019 Jun; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02890381 and NCT02948;127); (iv) RSV LID/△M2-2/1030s (McFarland et al. 2020. Live respiratory syncytial attenuated by M2-2 deletion and stabilized temperature sensitivity mutation 1030s is a promising vaccine candidate in children. J. Infect. Dis. 221:534-43; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02952339 and NCT02794870), 및 (v) RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII (McFarland et al. 2020. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine with M2-2 deletion and with SH non-coding region is highly immunogenic in children. J. Infect. Dis. 2020 Feb 1. pii: jiaa049. doi: 10.1093/infdis/jiaa049. [Epub ahead of print]; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03102034) 이다. 이들 5개의 추가의 바이러스 중, 단지 RSV LID/△M2-2/1030s 만 추가의 임상연구로 진전되기에 적절한 것으로 나타났다. 그러므로, 전-임상 연구에서 25년 이상 넘게 유망한 것으로 평가되고 및 소아 임상 연구로 진전된 총 24개의 생-약독화된 RSV 균주 (24 live-attenuated RSV strains) 중에서, 단지 두 개만 (Medi/△M2-2 and LID/△M2-2/1030s) 추가의 임상연구의 후보로 고려되었다. 그러므로, 유아 및 어린 어린이에서 생-약독화된 RSV 백신 후보의 임상적 평가는 예측할 수 없고 및 역사적으로 높은 성공률을 가지지 못해왔다.

[0176] 이 공개에서 두 개의 바이러스가 어린이에서 생- 약독화된 소아 RSV 백신 후보로서, 즉 RSV LID/NS1 및 RSV LID/F1G2/△NS1로서 제1 상 임상 연구로 진전되었다 (도 3A 유전체 지도 참조). 이 연구는 생 RSV 균주 (live RSV strain) 에서 두 개의 독립적인 수정/돌연변이의: (i) NS1 유전자의 결손 및 (ii) F 및 G 유전자가 이들의 평소의 위치 8 및 7, 각각 에서부터, 위치 1 및 2로 각각 이동한 것의, 최초 임상적 평가를 제공한다. 인간 사용에 허용 가능한 CTM을 제조하기 위하여, 각 돌연변이의 종자 바이러스 (seed virus) 는 세계 보건 기구 베로 세포 (World Health Organization Vero cells) 로부터 만들어진 cGMP-조건을 갖춘 베로 세포에 전기천공된 cDNA로부터 역 유전학적으로 새로 만들어졌다. 각 돌연변이를 위한 cGMP-조건을 갖춘 CTM은 찰스 리버 연구실 (Charles River Laboratories) 에서 같은 세포 기질에서 종자 세포로부터 제조되었다. RT-PCR 증폭을 사용한 전체-유전체 서열 분석은 두 종자 바이러스 제조 및 두 CTM 제조는 검출될 만한 우연한 돌연변이는 없었음을 확인했다. 전-임상 안정성 테스트에서 두 CTM 제조는 인간 투여에 적절함을 확인하였다.

[0177] LID/△NS1 및 LID/F1G2/△NS1의 단일 용량은 위약 수혜자와 나란히 (side-by-side) , 순차적으로 (sequential), 무작위로 (randomized), 이중-은폐 (double-blind), 위약-대조된 (placebo-controlled) 연구로 RSV-혈청 반응양성 어린이 12-59개월에서 6.0 $\log_{10}$ PFU (LID/△NS1) 또는 5.8 $\log_{10}$ PFU (LID/F1G2/△NS1) 의 용량으로 및 RSV-혈청반응음성 어린이 6-24개월에서 5.0 $\log_{10}$ PFU (LID/△NS1) 용량으로 평가되었다. 어린이는 무작위로 2:2:1로 각각 LID/△NS1, LID/F1G2/△NS1, 또는 위약 (placebo) 을, 코 점적으로 (개체 당 0.5 ml, 콧구멍 당 대략 0.25ml로서 주어진다) 투여받게 하였다. 임상 프로토콜, 동의서, 및 조사자 안내서는 CIR 및 NIAID 조사자에 의해 개발되었다; 임상 시험 신청 (Investigational New Drug application), FDA 리비유 (FDA review), 동의서 (informed consent), 기관 감사 위원회 리비유 (Institutional Review Board review), 무작위화 (randomization), 블라인딩 (blinding), 언블라인딩 (unblinding), 연구 수행 (study conduct), 및 NIAID 데이터 안정성 모니터 위원회 (NIAID Data Safety Monitoring Board) 에 의한 리비유는 근본적으로 이전에 서술된 대로 수행되었다 (Karron et al. 2015. A gene deletion that up-regulates viral gene expression yields an attenuated RSV vaccine with improved antibody responses in children. Sci Transl Med7:312ra175.).

[0178] 어린이들은 RSV 계절이 아닌, 매년 4월 1일에서 10월 31일 사이에 등록되었다. 임상적 평가가 수행되었으며 및 코 세척 (nasal wash, NW) 샘플은 백신 투여 후에 하기의 날짜에 얻었다: RSV-혈청반응양성 어린이, 연구날짜 0, 3-7 및 10일; RSV-혈청반응음성 어린이, 연구날짜 0, 3, 5, 7, 10, 12, 14, 17, 28 ± 1일의 각 시점에서. 부작용 보고는 28일 내내 RSV-혈청반응양성 어린이, RSV-혈청반응음성 어린이에 대해 수집되었다; 심각한 부작용 보고 및 LRIs 는, 추가의 신체검사 수행 및 LRI 경우에서 얻어진 NW 샘플과 함께, 56일 내내 RSV-혈청반응음성 어린이에 대해 수집되었다. 열, 상위 호흡기 질병 (upper respiratory illness) ((URI; 비루 (rhinorrhea),

인두염 (pharyngitis), 및 목이 쉼 (hoarseness) 을 포함하는)), 기침 (cough), LRI, 및 중이염 (otitis media) 은 다른 곳에서 서술된 대로 정의되었다 (Karron et al. 1997. Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in adult humans. J Infect Dis 176:1428-36). 질병이 발생하였을 때, NW 샘플은 다른 바이러스 및 마이코플라스마 (mycoplasma) 에 대하여 실시간 역-전사 중합효소 체인 반응 (real-time reverse- transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) ((호흡기 병원균 21 키트 (Respiratory Pathogens 21 kit); Fast Track Diagnostics, Luxembourg)) 으로 검사되었다. NW 액체에서 백신 바이러스는 RSV F에 대한 3개의 단일클론 항체 (mAbs) 의 혼합을 사용하여 면역 플라크 에세이에 의해 정량화되었다 (mAbs 1129, 1243, 및 1269 --및 정량적 RT-PCR (RT-qPCR) 에 의해) (Karron 201, 동일). 혈청 샘플은 접종 전 및 RSV-혈청반응양성 참가자의 접종 후 대략 1개월 및 RSV-혈청반응음성 참가자의 접종 후 2개월에 얻어졌다. 혈청 샘플은 RSV-중화하는 항체에 대하여 보체-증강된 60% RSV 플라크-감소 중화 에세이 (complement-enhanced 60% RSV plaque-reduction neutralization assay)를 사용하여 검사되었으며, 및 RSV F 당단백질에 대한 면역글로불린 G (IgG) 항체에 대하여 효소-연결된 면역 흡착 에세이 (enzyme-linked immunosorbent assay) 를 사용하여 검사되었다 (Karron 2015, 동일). 플라크 감소 중화 타이터 (plaque reduction neutralization titer, PRNT) 및 RSV F IgG 타이터는 $\log_2$ 값의 역으로서 표시된다. 항체 반응은 백신화-전 (pre-vaccination) 타이터에 비교하여 타이터에서 ≥4-배 증가로서 정의되었다. 백신으로 감염은 배양 또는 RT-qPCR 에 의해 백신 바이러스의 검출 및/또는 혈청 RSV PRNT 또는 RSV F IgG에서 ≥4-배 상승으로 정의되었다. 백신 바이러스 쉐딩(vaccine virus shedding) 의 평균 피크 타이터 ($\log_{10}$ PFU/mL로) 는 감염된 백신 수혜자 만에 대하여 계산되었다. PRNT 및 RSV F IgG 타이터는 평균의 계산에 대하여 $\log_2$ 값으로 변환되었으며, 및 스튜던트 *t* 테스트 (Student *t* test) 가 두 그룹 사이의 평균을 비교하기 위하여 사용되었다. 혈청 항체 타이터는 모는 개체에 대하여 계산되었다: 검출 한계 아래의 타이터를 가진 개체는 2.3 $\log_2$ (PRNT) 및 4.6 $\log_2$ (ELISA)의 값으로 지정되었다. 질병 및 항체 반응의 비율은 2-꼬리 핏셔 정확 테스트 (2-tailed Fisher exact test)를 사용하여 비교되었다.

[0179] RSV LID/△NS1 및 LID/F1G2/△NS1 백신 후보는 RSV-혈청반응음성 어린이에서 평가되기에 충분히 약독화 되었다는 것을 확인하기 위하여 RSV-혈청반응양성 어린이 12-59개월 연령에서 먼저 평가되었다 (표 4 및 5). RSV-혈청반응양성 어린이는 2018년 및 2019년에 등록되었다. 각 백신은 10개체 각각에 투여되었으며, 및 위약 (placebo) (L-15 조직 배양 배지로 구성된) 은 5개체에 투여되었다. 연구 날짜 0일 및 28일 사이에 일어나는 온화한 호흡기 또는 열병이 RSV LID/NS1, LID/F1G2/△NS1, 및 위약을 받은 환자 30%, 50%, 및 40% 각에서 관찰되었다 (표 4). 이 기간 동안에 하위 호흡기관 질병 (lower respiratory tract illness, LRI)의 경우는 관찰되지 않았다. 백신 수혜자에서, 온화한 호흡기/열병의 각 경우는 우연한 호흡기 병원균의 검출과 함께 동시에 발생하였다 (데이터 보여주지 않음). 어느 그룹의 개체에서도 검출될 만한 백신 바이러스를 흘리지 않았으며, 약독화를 표시한다 (표 4). 단일 백신 수혜자 (LID/F1G2/△NS1 그룹) 는 혈청 RSV-중화하는 및 RSV-F-결합하는 항체가 ≥4-배 증가였으나, 그러나 검출된 백신 바이러스 쉐딩 (shedding) 또는 우연한 RSVs는 없었다 (표 4 및 표 5). 이 낮은 수준의 면역원성은 또한 약독화를 표시한다. 그러므로, 이 새로운 백신 후보 둘 다는 RSV-혈청반응음성, 더 어린 어린이에서 평가를 위해 진전되기에 충분히 약독화되었다.

[0180] 그러므로, RSV LID/△NS1 및 LID/F1G2/△NS1 백신 후보가, 소아 RSV 백신의 아마도 주 타겟이 될 연령 그룹인, RSV-혈청반응음성 어린이 6-24개월 연령에서 평가되었다 (표 5 및 6). 등록은 2019년에 시작되었으며 및 아직도 진행중이다. 각 백신 그룹의 4개체 및 2 위약 수혜자에서 데이터는 얻을 수 있다 (완전한 등록은 백신 그룹당 14-20개체 및 위약 수혜자 7-10으로, 총 35-50 개체가 될 것이다). 연구 날짜 0일 및 28일 사이에 온화한 호흡기 또는 열병이 RSV LID/△NS1, LID/F1G2/△NS1, 및 위약을 받은 환자 50%, 75%, 및 50%에서 각각 관찰되었다 (표 6). 이중 어느 경우도 백신 바이러스 쉐딩 (shedding)과 연결되는 것 같지는 않았다 (데이터 보여주지 않음). LRI의 경우는 없었다. LID/△NS1 그룹에서 백신 수혜자 중 둘은 바이러스를 흘리고 (shed), 평균 피크 타이터는 2.1 $\log_{10}$ PFU (배양) 및 5.4 $\log_{10}$ 카피 수 (RT-PCR) 였다. LID/F1G2/△NS1 그룹에서는, 백신 수혜자 4명 모두는 배양에서 및/또는 RT-PCR에서 검출될만한 백신 바이러스를 흘렸으며, 평균 피크 타이터는 1.3 $\log_{10}$ PFU (배양) 및 3.9 $\log_{10}$ 카피 수 (RT-PCR) 였다 (표 6). 혈청 RSV-중화하는 및/또는 RSV-F-결합하는 항체의 ≥4-배 증가는 RSV LID/△NS1 바이러스의 수혜자 누구에게서도 관찰되지 않았으나, 그러나 RSV LID/F1G2/△NS1 바이러스 수혜자의 75%에서 검출되었으며, 평균 타이 터는 5.5 $\log_2$ (PRNT) 및 10.8 $\log_2$ (ELISA) 이었다 (Table 7).

[0181] 이 초기 데이터에 기반을 두어, 두 개의 새로운 바이러스 ((LID/NS1 및 LID/F1G2/NS1) 가 매우 약독화 되고 및 잘-견디는 (약독화 된) 것으로 나타났다. RSV-혈청반응양성 및 RSV-혈청반응음성 개체 둘 다에서, 온화한 호흡기/열병의 빈도는 대략 위약 수혜자와 같았으며, 및 보통 우연한 제제와 동시에 발생하는 것으로 나타났다.

[0182] 두 바이러스는 매우 제한적인 것으로 나타났다. RSV-혈청반응양성 개체에서, 배양으로 또는 RT-PCR로 에세이 하든 간에, 어느 바이러스의 쉐딩도 관찰되지 않았으며, 및 단지 한 백신 수혜자만 혈청 RSV-특이적인 항체 반응을 가졌다. RSV-혈청반응음성 개체에서, LID/NS1 수혜자의 50%는 배양 및 RT-PCR 로 검출된 바이러스를 흘렸으나, 단지 낮은 타이터였다. RSV-혈청반응음성 개체에서, LID/F1G2/NS1 수혜자의 50% 및 100% 는 배양 및 RT-PCR 로 검출된 바이러스를 각각 흘렸으며, 및 단지 낮은 타이터였다.

[0183] RSV-혈청반응음성 수혜자에서, LID/NS1 바이러스는 혈청RSV-PRNT 및 ELISA 항체 반응에서 ≥4-배 증가는 유도하지 않았으며, 반면에 LID/F1G2/△NS1 바이러스는 75%의 수혜자에서 혈청 RSV-PRNT 및 ELISA 항체에서 ≥4-배 증가를 유도하였다.

[0184] 요약하면, 이 연구는 생-약독화 된 RSV 백신 후보에 대한 두 개의 수정을 인간에서 처음 평가한 것을 제공한다: (i) NS1 유전자 결손, 및 (ii) F 및 G 유전자의 위치가 8 및 7로부터 1 및 2로 각각 이동. NS1의 결손은 매우 약독화 되고, 잘-견디고 매우-제한적이고, 및 LID/F1G2/△NS1인 경우, 중간 정도의 면역원성이 있는 바이러스의 결과가 되었다. F1G2 유전자 이동은, ≥4-배의 혈청 항체 반응을 가진 수혜자의 퍼센트를 0% (LID/△NS1) 로부터 75% (LID/F1G2/△NS1) 로 증가하면서, 면역원성을 증가하는 것으로 나타났다. 이 연구는 아직 진행 중에 있으며 및 추가의 6-24개월 연령의 RSV-혈청반응음성 개체가 등록할 것이다.

[0185] 얻을 수 있는 데이터에서 이 바이러스들은 5.0 $\log_{10}$ PFU의 용량에서 과도하게-약독화 (over-attenuated) 될 수 있다는 가능성을 제시한다, 왜냐하면, 우리는 배양으로 검출되는 감염의 빈도가 대략 85% 또는 그보다 더 크게 갖으며, 및 충분한 항원 로드 (antigenic load) 를 갖기 위하여 배양으로 검출되는 흘린 바이러스의 평균 피크 타이터가 3.0 to 4.0 $\log_{10}$ PFU/ml을 갖는 것이 일반적으로 바람직하다고 간주하기 때문이다. 물론, 현재 진행되고 있는 임상 연구로부터의 추가의 데이터가 이 바이러스들의 특성을 명확하게 할 것이다. 이 바이러스 중 하나 또는 둘 다가 과도하게-약독화될 것으로 간주 된다면, 이는, 하기에 서술된 다른 생-약독화된 RSV 후보로 이전에 수행되었던 것과 같이, 용량을 5.0 $\log_{10}$ PFU로부터 6.0 $\log_{10}$ PFU 로 증가시킴으로써 보완될 수 있을 것이다.

[0186] 우리는 이전에, RSV-혈청반응양성 및 RSV-혈청반응음성 어린이에서, RSV △NS2/△1313/I1314L (NS2 유전자의 결손 및 L에서 △1313 코돈 결손 존재 및 L에서 I1314L 돌연변이 안정화와 함께) 라고 불리는 바이러스를 평가했다 (Karron 2019. Safety and Immunogenicity of the__Respiratory Syncytial__Virus Vaccine RSV/△NS2/△1313/I1314L in RSV-Seronegative Children. J Infect Dis. pii: jiz408. doi: 10.1093/infdis/jiz408. [Epub ahead of print]; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01893554). RSV-혈청반응음성 어린이에게 5.0 $\log_{10}$ PFU 용량으로 투여되었을 때, RSV △NS2/△1313/I1314L 바이러스는 잘-견뎠다. 배양으로 (피크 타이터 1.4 $\log_{10}$ PFU/ml) 15 수혜자 중 1명에서 및 RT-PCR 로 (피크 타이터 3.0 $\log_{10}$ 카피/ml) 15 수혜자 중 11명에서 쉐딩 (Shedding)이 검출 가능했다. 6.0 $\log_{10}$ PFU 의 10-배 더 높은 용량에서 투여되었을 때, 감염성은 상당히 개선되었으며, 배양으로 (평균 피크 타이터 1.8 $\log_{10}$ PFU/ml) 20 수혜자 중 16명에서 및 RT-PCR로 (평균 피크 타이터 3.5 $\log_{10}$ 카피/ml) 20 수혜자 중 18명에서 쉐딩 (shedding)이 검출되었다. 중요하게, 혈청 PRNT에서 ≥4-배 상승을 가진 수혜자의 퍼센트가 53%에서부터 80%로 증가했다. 용량의 증가는 인내성에는 효과가 없었다: 5.0 및 6.0 $\log_{10}$ 용량에서 온화한 호흡기/열병의 발병은, 해당하는 위약 수혜자 그룹 각각에서 14% 및 70%에 비교하여, 각각 73% 및 55% 이었다.

[0187] 결론적으로, 6-24개월 연령의 RSV-혈청반응음성 어린이의 제1 상 임상연구는, 5.0 $\log_{10}$ PFU 용량에서, RSV LID/△NS1 및 LID/F1G2/△NS1는 매우-약독화 되었고, 매우 제한적이었고, 잘-견디었고, 및 LID/F1G2/△NS1는 중간 정도로 면역원성이 있음을 보여주었다. F 및 G 유전자의 위치 1 및 2로의 이동은 증가 된 면역원성과 연관되었다.

[0188] **표 4:**106 PFU의 재조합 생-약독화된 호흡기 세포융합 바이러스 백신, RSV LID/△NS1, 또는 $10^{5.8}$ PFU의 RSV LID/F1G2/△NS1, 또는 위약 (placebo) 에 대한 12 내지 59개월 연령의 RSV-혈청반응양성 어린이의 임상적 및 바

이러스학적 반응.

| 그룹, 개체 번호 | 접종시 나이 (개월) | 바이러스 검출 (면역플르크 에세이) 기간 | 일 | 피크 타이터 (log10) | 바이러스 검출 (PCR) 기간 | 일 | 피크 카피 수 (log10) | 호흡기 또는 열병 | 어느 항체 반응 | 감염된 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RSV LID/ΔNS1 | | | | | | | | | | |
| 1 | 59 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 59 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 3 | 38 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 22 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 5 | 25 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 24 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 7 | 38 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 39 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 29 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 51 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 평균 | 38.4 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 3/10 | 0/10 | 0/10 |
| SD | 14.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | | | |
| RSV LID/F1G2/ΔNS1 | | | | | | | | | | |
| 11 | 59 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 12 | 54 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 13 | 37 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | 53 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 15 | 25 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 16 | 26 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | 44 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 1 | 1 |
| 18 | 33 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 19 | 17 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 51 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 평균 | 39.9 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 5/10 | 1/10 | 1/10 |
| SD | 14.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | | | |
| 위약 (Placebo) | | | | | | | | | | |
| 21 | 28 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 22 | 34 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 23 | 49 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | 36 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 25 | 18 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 평균 | 33 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 2/5 | 0/5 | 0/5 |
| SD | 11.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | | | |

[0189]

[0190] **표 5:** $10^6$ PFU의 재조합 생-약독화된 호흡기 세포융합 바이러스 백신, RSV LID/△NS1, 또는 $10^{5.8}$ PFU의 RSV LID/F1G2/△NS1, 또는 위약 (placebo) 에 대한 12 내지 59개월 연령의 RSV-혈청반응양성 어린이의 면역학적 반응.

| 그룹, 개체 번호 | 접종시 나이 (개월) | 혈청 RSV 중화 항체 (역 log2) | | | 혈청 IgG ELISA RSV F 항체 (역 log2) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 접종 -전 | 접종-후 | ≥4 배 상승 | 접종 -전 | 접종-후 | ≥4 배 상승 |
| RSV LID/ΔNS1 | | | | | | | |
| 1 | 59 | 7.8 | 7.3 | 0 | 13.4 | 13.1 | 0 |
| 2 | 59 | 10.5 | 10.1 | 0 | 17.2 | 15.8 | 0 |
| 3 | 38 | 6.9 | 7.2 | 0 | 14.2 | 14.1 | 0 |
| 4 | 22 | 10.9 | 9.1 | 0 | 16.7 | 16.4 | 0 |
| 5 | 25 | 12.5 | 10.7 | 0 | 17.7 | 17.6 | 0 |
| 6 | 24 | 6.7 | 5.6 | 0 | 12.8 | 11.8 | 0 |
| 7 | 38 | 6.5 | 5.5 | 0 | 14.2 | 13.9 | 0 |
| 8 | 39 | 6.2 | 5.8 | 0 | 14.2 | 14.2 | 0 |
| 9 | 29 | 7.1 | 6.1 | 0 | 14.4 | 14.0 | 0 |
| 10 | 51 | 9.7 | 9.4 | 0 | 14.6 | 14.7 | 0 |
| 평균 | 38.4 | 8.5 | 7.7 | 0/10 | 14.9 | 14.6 | 0/10 |
| SD | 14.0 | 2.2 | 2.0 | | 1.7 | 1.7 | |
| RSV LID/F1G2/ΔNS1 | | | | | | | |
| 11 | 59 | 8.0 | 7.4 | 0 | 14.3 | 14.2 | 0 |
| 12 | 54 | 7.6 | 7.6 | 0 | 14.2 | 13.9 | 0 |
| 13 | 37 | 7.1 | 7.0 | 0 | 14.9 | 14.7 | 0 |
| 14 | 53 | 8.0 | 8.0 | 0 | 14.8 | 14.4 | 0 |
| 15 | 25 | 8.2 | 7.5 | 0 | 15.4 | 15.3 | 0 |
| 16 | 26 | 6.8 | 6.1 | 0 | 12.4 | 12.9 | 0 |
| 17 | 44 | 6.3 | 9.1 | 1 | 13.3 | 16.3 | 1 |
| 18 | 33 | 5.1 | 4.9 | 0 | 12.0 | 12.1 | 0 |
| 19 | 17 | 5.6 | 6.5 | 0 | 12.7 | 13.3 | 0 |
| 20 | 51 | 5.6 | 6.6 | 0 | 12.2 | 12.2 | 0 |
| 평균 | 39.9 | 6.8 | 7.1 | 1/10 | 13.6 | 13.9 | 1/10 |
| SD | 14.4 | 1.1 | 1.1 | | 1.3 | 1.3 | |
| 위약 (Placebo) | | | | | | | |
| 21 | 28 | 8.5 | 7.2 | 0 | 15.3 | 14.7 | 0 |
| 22 | 34 | 7.5 | 7.1 | 0 | 13.9 | 14.1 | 0 |
| 23 | 49 | 6.7 | 6.7 | 0 | 13.7 | 13.5 | 0 |
| 24 | 36 | 9.8 | 8.9 | 0 | 15.1 | 15.2 | 0 |
| 25 | 18 | 5.9 | 5.4 | 0 | 12.3 | 13.1 | 0 |
| 평균 | 33 | 7.7 | 7.1 | 0/5 | 14.1 | 14.1 | 0/5 |
| SD | 11.4 | 1.5 | 1.3 | | 1.2 | 0.9 | |

[0191]

[0192] **표 6:**105 PFU의 재조합 생-약독화 된 호흡기 세포융합 바이러스 백신, RSV LID/△NS1, 또는 RSV LID/F1G2/△NS1, 또는 위약 (placebo) 에 대한 6 내지 24개월 연령의 RSV-혈청반응음성 어린이의 임상적 및 바이러스학적 반응.

| 그룹, 개체 번호 | 접종시 나이 (개월) | 바이러스 검출 (면역플라크 에세이) 기간 | 일 | 피크 타이터 (log10) | 바이러스 검출 (PCR) 기간 | 일 | 피크 카피 수 (log10) | 호흡기 또는 열병 | 어느 항체 반응 | 감염된 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RSV LID/ΔNS1 | | | | | | | | | | |
| 1 | 11 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 7 | 7 | 5,7 | 2.7 | 10 | 5,7,10 | 5.6 | 0 | 0 | 1 |
| 3 | 8 | 14 | 9,12,14 | 1.5 | 16 | 5,7,9,12,14,16 | 5.1 | 1 | 0 | 1 |
| 4 | 14 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 평균 | 10.0 | 10.5 | | 2.1 | 13.0 | | 5.4 | 2/4 | 0/4 | 2/4 |
| SD | 3.2 | 4.9 | | 0.8 | 4.2 | | 0.4 | | | |
| RSV LID/F1G2/ΔNS1 | | | | | | | | | | |
| 5 | 15 | 0 | 0 | 0.5 | 14 | 5,9,12,14 | 3.7 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 8 | 0 | 0 | 0.5 | 12 | 7,12 | 3.6 | 1 | 0 | 1 |
| 7 | 22 | 7 | 7 | 1.3 | 14 | 7,10,12,14 | 4.0 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 16 | 11 | 9.11 | 1.2 | 16 | 9.11.14.16 | 4.3 | 0 | 1 | 1 |
| 평균 | 15.3 | 9.0 | | 1.3 | 14.0 | | 3.9 | 3/4 | 3/4 | 4/4 |
| SD | 5.7 | 2.8 | | 0.1 | 1.6 | | 0.3 | | | |
| 위약 (Placebo) | | | | | | | | | | |
| 9 | 14 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 1 | 0 | 0 |
| 10 | 16 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | 15 | 0.0 | | 0.5 | 0.0 | | 1.7 | 1/2 | 0/2 | 0/2 |
| SD | 1.4 | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | | 0.0 | | | |

[0193]

[0194] **표 7:**$10^5$ PFU의 재조합 생-약독화 된 호흡기 세포융합 바이러스 백신, RSV LID/△NS1, 또는 RSV LID/F1G2/△NS1, 또는 위약 (placebo) 에 대한 6 내지 24개월 연령의 RSV-혈청반응음성 어린이의 면역학적 반응.

| 그룹, 개체 번호 | 접종 시 나이 (개월) | 혈청 RSV 중화 항체 (역 log2) 접종-전 | 접종-후 | ≥4 배 상승 | 혈청 IgG ELISA RSV F 항체 (역 log2) 접종-전 | 접종-후 | ≥4 배 상승 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RSV LID/ΔNS1 | | | | | | | |
| 1 | 11 | 2.3 | 3.6 | 0 | 7.2 | 7.7 | 0 |
| 2 | 7 | 2.3 | 4.2 | 0 | 8.1 | 9.9 | 0 |
| 3 | 8 | 2.3 | 2.3 | 0 | 7.1 | 6.1 | 0 |
| 4 | 14 | 3.6 | 2.3 | 0 | 11.2 | 11.3 | 0 |
| 평균 | 10.0 | 2.6 | 3.1 | 0/4 | 8.4 | 8.8 | 0/4 |
| SD | 3.2 | 0.6 | 0.9 | | 1.9 | 2.3 | |
| RSV LID/F1G2/ΔNS1 | | | | | | | |
| 5 | 15 | 2.3 | 4.6 | 1 | 4.6 | 10.5 | 1 |
| 6 | 8 | 2.3 | 3.5 | 0 | 7.6 | 7.8 | 0 |
| 7 | 22 | 2.3 | 5.8 | 1 | 4.6 | 11.9 | 1 |
| 8 | 16 | 2.3 | 8.2 | 1 | 4.6 | 12.8 | 1 |
| 평균 | 15.3 | 2.3 | 5.5 | 3/4 | 5.4 | 10.8 | 3/4 |
| SD | 5.7 | 0.0 | 2.0 | | 1.5 | 2.2 | |
| Placebo | | | | | | | |
| 9 | 14 | 2.3 | 2.3 | 0 | 4.6 | 4.6 | 0 |
| 10 | 16 | 2.3 | 2.3 | 0 | 4.6 | 4.6 | 0 |
| 평균 | 15 | 2.3 | 2.3 | 0/2 | 4.6 | 4.6 | 0/2 |
| SD | 1.4 | 0.0 | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | |

[0195]

[0196] **실시 예 3 EXAMPLE 3)**

[0197] **생-약독화된 RSV 백신으로 프라임-부스트 (Prime-boost) 면역화 (Prime-boost immunization with live-attenuated RSV vaccines)**

[0198] 본 연구에서, DS-Cav1-안정화된 RSV 전-F 단백질 (DS-Cav1-stabilized RSV pre-F protein) 을 발현하는 rB/HPIV3 벡터의 부스팅 (boosting) 효과를, B3TMCT 돌연변이와 함께 또는 없이, RSV에 비교하여, 평가되었다. 부스팅은 이전에 일차 RSV 감염을 가진 햄스터 (hamsters) 및 아프리칸 초록 원숭이 (African Green monkeys, AGMs) 에서 평가되었다. 추가로, 프라임 (prime)과 부스트 (boost) 사이에 다른 시간 간격 ((~2, ~6, 및 ~15개월) 의 효과가 AGMs 에서 평가되었다. 이 결과는, 각 실험동물에서 및 어느 시간 간격 동안, 증강된 면역원성을 위해 조작된 RSV F를 발현하는 rB/HPIV3 벡터에 의한 부스트는 RSV에 의한 부스트에 비교하여 혈청 RSV-중화하는 항체를, 특히 첨가된 보체 없이 시험관 내에서 RSV를 중화할 수 있고 및 특히 강력한 항체를, 의미 있게 더

높은 타이터로 유도함을 보여 주었다.

[0199] RSV F 및 G 단백질은 두 개의 RSV 중화하는 항원이고 및 주요 예방적 항원이다. F는 일반적으로 G보다 좀 더 강력히 중화하고 및 예방적 항원이라고 간주되고 및 이의 아미노산 서열은 RSV 균주 사이에서 훨씬 더 보존되어 있다. RSV F는 준 안정적인 (metastable) 전-융합 (pre-fusion, pre-F) 구조로 생산되고 및 막 융합을 추진하는 주요 비가역적인 구조적 재정렬 (major irreversible conformational rearrangement) 을 쉽게 촉발할 수 있고 및 F를 매우 안정적인 후-융합 (post-fusion, post-F) 구조로 남게 한다 (McLennan et al. 2010. Structure of a major antigenic site on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein in complex with neutralizing antibody 101F. J Virol 84:12236-44; Swanson et al. 2011. Structural basis for immunization with postfusion respiratory syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers. Proc Natl Acad Sci U S A 108:9619-24; McLellan et al. 2013. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. Science 340:1113-7 참조). 전-F (Pre-F) 및 후-F (post-F) 는 어떤 중화 에피톱을 공유한다, 그러나 요양중인 인간의 혈청에서 대부분의 중화 활성은 전-F (pre-F)에 특이적인 에피톱을 인식한다 (Graham. 2017. Vaccine development for respiratory syncytial virus. Curr Opin Virol 23:107-112). RSV F는, "DS" 라고 불리는 이황화 결합 (disulfide bond) 의 도입 및 “Cav 1”으로 불리는 두 개의 소수성 구멍-채우는 (hydrophobic cavity-filling) 아미노산 치환과 같은, 구조-기반한 조작에 의해 전-F (pre-F) 구조에서 상당히 안정화될 수 있다 (McLellan et al. 2013. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. Science 342:592-8). DS-Cav1-안정화된 전-F (DS-Cav1-stabilized pre-F) 는 후-F (post-F) 보다 서브유닛 백신으로나 또는 파라인플루엔자 바이러스 (parainfluenza virus, PIV) 벡터에 의해 발현되거나 설치류 및 비-인간 영장류에서 상당히 더 면역원성이 있다 (Liang et al. 2015. Enhanced Neutralizing Antibody Response Induced by Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Expressed by a Vaccine Candidate. J Virol 89:9499-510).

[0200] RSV 균주 A2의 많은 약독화된 유도체가 후보 생-약독화된 IN RSV 백신으로서 개발되었다 (Karron et al. 2013. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccines. Curr Top Microbiol Immunol 372:259-84 참조). 이들 약독화된 바이러스 중 어떤 것은 유아 및 어린 어린이들에서 제 1 상 연구에서 잘-견디고 및 면역원성이 있는 것으로 보였다

[0201] 추가로, RSV 항원, 원칙적으로 F 단백질을, 첨가된 유전자로부터 발현하기 위하여, PIV 벡터 전략이 추구되었다. HPIV 혈청타입 1, 2, 및 3가 중요한 소아 호흡기 바이러스이고, 및 HPIV 3은 심각한 소아 호흡기 감염의 주 원인으로서 RSV에 버금간다. PIVs는 RSV와 연관되는 외피가 있는 비-분절된 음성-센스 RNA 바이러스 (enveloped non-segmented negative-sense RNA viruses) 이며 및 *모노네가비랄리스 (Mononegavirales)* 속 (order) 의 *파라믹소비리다에 (Paramyxoviridae)* 계 (family) 에 속한다. rB/HPIV3는 소 PIV3 (BPIV3) 유전체로 구성되며 (이는 인간 및 비-인간 영장류에서 숙주 범위 제한에 의해 약독화시킨다) 여기서 BPIV3 F 및 햄아글루티닌-뉴라미다제 (hemagglutinin-neuraminidase, HN) 당단백질 유전자 (두 PIV3 중화 및 주 예방적 항원을 암호화하는)는 인간 PIV3 (HPIV3)로부터의 그에 상응하는 유전자로 대체되었다.

[0202] **결과 (Results)**

[0203] **이전에 RSV로 감염된 햄스터에서 RSV 대비 rB/HPIV3-RSV-pre-F 벡터로의 부스터 면역화 비교.** 두 rB/HPIV3 벡터가 이전에 서술되었다 (Liang et al. 2017. Improved Prefusion Stability, Optimized Codon Usage, and Augmented Virion Packaging Enhance the Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein in a Vectored-Vaccine Candidate. J Virol 91): DS-Cav1 돌연변이에 의해 전-F (pre-F) 구조에서 크게 증가된 안정성을 가진 RSV F를 발현하는 rB/HPIV3/DS-Cav1 (DS-Cav1 벡터로 축약), 및 벡터 비리온 (virion)으로 효과적인 병합을 달성하기 위하여 같은 DS-Cav1 돌연변이 플러스 이의 TMCT 도메인이 BPIV3 F 단백질의 그것과 대체된 RSV F를 발현하는 rB/HPIV3/DS-Cav1/B3TMCT (DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 축약). 이 두 벡터는 감염 능력 및 이전에 RSV D46로 단일 일차 IN 감염을 받은 햄스터에서 혈청 RSV-중화 항체에 대한 두 번째 또는 부스터 반응을 유도하는 능력에 대하여 RSV D46에 비교되었다 (도 14A).약독화된 RSV 균주는 강한 숙주 범위 제한 때문에 햄스터에서 감염성이 나쁘므로 RSV D46가 감염에 사용되었다.

[0204] 48 햄스터가 RSV 및 HPIV3에 대하여 혈청반응음성으로 확인되었으며, 4그룹으로 놓고 (그룹 A-D, 각각 n=12), 및 동물당 $10^6$ PFU RSV D46로 IN 접종으로 프라임시켰다 (primed). 추가의 48 RSV- 및 HPIV3-혈청반응음성 햄스터를 4그룹으로 (그룹 E-H, 각각 n=12) 하여 비교를 위하여 프라임되지 않게 놓아두었다. 프라이밍-후 6주에,

RSV- 및 HPIV3-PRNTs를 측정하기 위하여 혈청이 수집되었다. 2일 후에, 프라임된 및 프라임되지 않은 그룹 쌍이 IN으로: (i) 빈 rB/HPIV3 벡터 (그룹 A 및 E); (ii) DS-Cav1 벡터 (그룹 B 및 F); (iii) DS-Cav1/B3TMCT 벡터 (그룹 C 및 G); 또는 (iv) RSV D46 (그룹 D 및 H) 로 부스트 되었다. 벡터는 동물당 $10^5$ $TCID_{50}$ 용량으로 주어졌으며, 및 RSV D46는 $10^6$ PFU의 용량으로 주어졌다. 부스팅 후 5일에, 그룹당 6 햄스터가 희생되었으며 및 코 선반 (nasal turbinates, NT) 및 폐가 수확되었으며 및 감염성 바이러스 타이터를 측정하기 위하여 면역 플라크 에세이 (immunoplaque assay) (RSV) 또는 제한적인 희석 에세이 (limiting dilution assay) (rB/HPIV3 벡터)로 에세이 되었다. 그룹당 다른 6마리 햄스터에 대하여, RSV- 및 HPIV3-PRNT를 측정하기 위하여 부스트-후 2주에 혈청이 수집되었다. 2일 후에, 동물은 하기에 서술된 대로 RSV D46로 IN 도전시켰다 (challenged).

[0205] 부스트 후 5일에 프라임되지 않은 동물에서 바이러스 타이터의 분석은 DS-Cav1 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 NT 및 폐에서 빈 벡터보다 더 낮은 타이터로 복제함을 보였으며 (도 14B 및 14C, 레인 3 및 5 대비 1, 각각), 이는 RSV F 삽입의 존재로 인한 약독화를 제시한다. DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 DS-Cav1 벡터보다 약간 더 약독화되었으며 및 벡터 외피에 RSV F의 병합은 벡터 복제를 방해할 수 있다는 아이디어와 일치한다.

[0206] RSV-프라임된 대비 프라임되지 않은 동물의 비교 (도 14B 및 14C: 짝수 레인 대비 홀수 레인) 에서 프라이밍 면역화는 RSV D46 부스트의 복제를 완전하게 제한하였으나 (도 14B, 14C, 레인 8 대비 7) 그러나 빈 rB/HPIV3 벡터의 복제에는 효과가 없는 것을 보여주었으며 (레인 2 대비 1), RSV-특이 면역성이 RSV의 복제는 제한하나 rB/HPIV3의 복제는 제한하지 않을 것이라는 기대와 일치한다. RSV로의 프라이밍은 DS-Cav1 벡터의 복제를 보통 정도로 제한하는 (NT에서 2-배, 폐에서 4-배) 결과가 되었으며 (도 14B, 14C, 레인 4 대비 3), 및 프라임된 및 프라임되지 않은 그룹 사이에서의 차이는 NT에서 DS-Cav1/B3TMCT 벡터에 대해서만 통계적으로 유의하였음에도 (도 14B, 레인 6 대비 5) 불구하고, DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 제한은 다소 좀 더 컸다 (NT에서 32-배, 폐에서 10-배; 도 14B 및 14C, 레인 6 대비 5). 이 관찰은 rB/HPIV3에 의한 RSV F의 발현은 RSV F가 벡터 비리온 (vector virion) 으로 포장되었을 때 다소 증가하였던 RSV-특이 면역에 의한 제한에 낮은 정도의 민감성을 준다는 것을 제시하였다.

[0207] 부스터 후 2주에 프라임되지 않은 동물에서 수집된 혈청에서 HPIV3-중화 항체의 타이터 분석은 rB/HPIV3 벡터에 각 RSV 삽입의 존재는 빈 벡터에 비교하여 HPIV3-중화하는 항체의 감소와 연관이 있음을 보여주었으며, 이는 상기에 기록된 대로 삽입과 관련된 감소된 복제와 일치한다. DS-Cav1 삽입의 존재는 프라임된 대비 프라임되지 않은 동물에서 HPIV3 면역원성을 검출될 만하게 감소시키지는 않았으나 (도 14D 레인 4 대비 3), 그러나 DS-Cav1/B3TMCT 삽입은 프라임된 대비 프라임되지 않은 동물에서 HPIV3 면역원성에서 의미 있는 감소의 결과가 되었으며 (도 14D, 레인 6 대비 5), 이는 상기에 기록된 대로 이의 제한과 일치한다.

[0208] 프라이밍 및 부스팅으로 유도된 혈청 RSV-PRNTs은 첨가된 기니아 피그 보체 (guinea pig complement) 와 함께 또는 없이 에세이로 측정되었다 (도 14E 및 14F). 보체의 첨가는 항체에 입체적 방해 및 바이러스성 용해 활성을 줄 수 있어, 그렇지않으면 좋지 않은 중화 활성을 갖게 될 RSV-특이 항체의 증강된 검출의 결과가 된다. 첨가된 보체가 없는 중화 에세이는 RSV를 직접적으로 중화하는 “높은-질 (high-quality)" 항체에 대한 좀 더 엄격한 에세이이다 (Liang et al. 2016. Packaging and Prefusion Stabilization Separately and Additively Increase the Quantity and Quality of Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Neutralizing Antibodies Induced by an RSV Fusion Protein Expressed by a Parainfluenza Virus Vector. J Virol 90:10022-10038; Liang et al. 2017. Improved Prefusion Stability, Optimized Codon Usage, and Augmented Virion Packaging Enhance the Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein in a Vectored-Vaccine Candidate. J Virol 91 참조).

[0209] RSV D46로 초기 프라이밍 감염은 보체 존재하에서 측정된 높은 혈청 RSV-PRNTs을 유도하였으며, 및 보체 없이 측정된 더 낮은 RSV-PRNTs를 유도하였다. 특히, 프라이밍 후 6주에 그룹 A-D로부터 수집된 혈청은 보체로 측정된 평균 혈청 RSV-PRNTs 이 10.6 $\log_2$ (1:1,552) 내지 11.2 $\log_2$ (1:2,353)의 범위 내이었고 (도 14E), 및 보체 없이 측정된 4.5 $\log_2$ (1:23) 내지 5.2 $\log_2$ (1:37) 범위 내이었다 (도 14F).

[0210] RSV D46로의 부스팅은 보체와 함께 측정된 평균 혈청 RSV-PRNT를 3-배 (도 14E, 레인 7 대비 8), 부스트-후 평균 타이터 12.3 $\log_2$ (1:5,043) 까지 증가시켰고, 및 보체 없이 측정된 평균 혈청 RSV-PRNT 도 또한 3-배 (도 14F, 레인 7 대비 8)로, 부스트-후 평균 타이터 6.6 $\log_2$ PRNT (1:97) 까지 증가시켰다.

[0211] DS-Cav1 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로의 부스팅은 보체와 함께 측정된 평균 혈청 RSV-PRNT를 각각 8-배 및

6-배로, 현저하게 매우 높은 부스트-후 평균 타이터 13.8 $log_2$ (1:14,263) 및 13.7 $log_2$ (1:13,308) 까지 증가시켰다 (도 14E, 레인 3 대비 4는 DS-Cav1 벡터, 및 레인 5 대비 6은 DS-Cav1/B3TMCT). 부스트-전 및 부스트-후 보체 없이 측정된 평균 혈청 RSV-PRNTs는 각각 9-배 및 18-배로, 부스트-후 평균 타이터 8.3 $log_2$ (1:315) 및 9.3 $log_2$ (1:630) 까지 증가시켰다 (도 14F, 레인 3 대비 4는 DS-Cav1 벡터 및 레인 5 대비 6은 DS-Cav1/B3TMCT 벡터).

[0212] 부스트-후 혈청학에 사용된 그룹당 6마리도 또한 혈청 수집 후 2일에 동물당 $10^6$ PFU의 RSV D46로 IN 감염으로 도전시켰으며 (challenged), 및 NT 및 폐가 도전-후 (post-challenge) 3일에 수집되었으며 및 도전된 RSV 타이터 (challenge RSV titers) 는 면역 플라크 에세이 (immunoplaque assay) 로 측정되었다. RSV로 프라임되지 않았고 및 빈 rB/HPIV3 벡터로 부스트되었고, 및 그러므로 RSV-특이 면역성을 가지고 있지 않은 동물은, NT 및 폐에 대략 5.0 $log_{10}$ PFU/g 조직의 도전 RSV (challenge RSV) 를 가졌다. RSV D46 및/또는 RSV F를 발현하는 rB/HPIV3 로 프라임 및/또는 부스터 시켰던, 다른 그룹에 있는 모든 햄스터는, NT 및 폐에 검출될만한 감염성이 있는 도전 RSV가 없었다 (데이터 보여주지 않음). 그러므로, 프라이밍 및/또는 부스팅의 모든 조합은 RSV 복제에 대한 이 반-허락적인 모델 (semi-permissive model) 에서 매우 예방적이었고 및 예방적 효율에 기반을 두어 구별할 수는 없었다.

[0213] 반대로, rB/HPIV3 벡터가 부스터 면역화에 사용되었을 때, 상당한 벡터 복제 및 혈청 RSV-PRNT에서 강력한 증가가 있었으며, 매우 높은 타이터의 결과가 되었다. 반대로, RSV D46가 부스트로 사용되었을 때, 이의 복제는 매우 제한적이었으며 및 RSV-PRNT 의 증가는 현저히 더 낮았다. 더욱이, rB/HPIV3 벡터에 의해 유도된 혈청 RSV-PRNT의 증가-배수는 보체 없이 측정된 높은-질의 RSV 중화하는 혈청 항체에 대해 더 컸다.

[0214] **AGMs 에서 부스터 면역화 (booster immunizations) 의 비교**. 부스터 면역화는 또한 조합된 IN/IT 경로로 단일 RSV 감염에 의해 이전에 프라임시켰던 (부위당 106 PFU) AGM에서 평가되었다. 이 일차 면역화에 사용된 바이러스는 RSV 균주 2의 다양하게 약독화된 유도체이거나, 또는 wt 균주 rRSV A/Maryland/001/11(이는, 균주 A2와 같이, 서브그룹 A로부터 왔다) 이다. 프라이밍 RSVs는 표 8-10에 목록화되어 있고 및 하기에 서술된다. 우리가 다양한 바이러스를 받은 동물들을 부스팅 그룹 사이에 동등하게 분포시켰더라도, 우리는 이 모든 바이러스들을 프라이밍에 관하여 동등하게 처치했다는 것을 주목하라.

[0215] 세 번의 분리된 실험에서 (AGM experiments #1-#3), 미리-프라임된 AGMs은 조합된 IN/IT 경로로 약독화된 RSV (부위당 $10^6$ PFU) 또는 DS-Cav1/B3TMCT 벡터 (부위당 $10^6$ $TCID_{50}$) 로 단일 부스터 감염으로 주어졌다. 실험 #2에서, 추가의 RSV-프라임된 AGMs 는 DS-Cav1 벡터를 받았다 (부위당 $10^6$ $TCID_{50}$). 모든 경우에, 부스터 RSV는 RSV 276으로 불리는, 생-약독화된 백신 후보로, 이는 대부분의 M2-2 ORF의 결손에 의해 약독화된 RSV 균주 A2 버전이다.

[0216] 12마리 동물에 대해 (AGM 실험 #1, 도 15 및 표 8), 프라임 및 부스터 사이의 시간 간격은 ~ 2개월이었다 (특별히 51일, 이는 2개월 마이너스 9일과 동등하다). 20마리 다른 동물에 대해 (AGM 실험 # 2, 도 16 및 표 9), 프라임 및 부스터 사이의 시간 간격은 ~ 6개월이었다 (특별히 189일, 이는 6개월 플러스 9일과 동등하다). 나머지 4마리 동물에 대해 (AGM 실험 #3, 도 17 및 표 10), 시간 간격은 ~15개월 (특별히 443일, 이는 15개월 마이너스 7일과 동등하다). 부스트 후 바이러스 쉐딩 (shedding) 모니터하기 위하여, NP 및 TL이 매일 및 하루걸러, 각각, 10연속 적인 날 동안 수집되었으며, 및 바이러스 타이터는 면역플라크 에세이 (mmunoplaque assay)(RSV) 또는 제한적인 희석 (imiting dilution) (B/HPI V3 벡터)에 의하여 측정되었다. 혈청은 부스트 하기 하루 전 또는 그 이상 날 전에, 부스트 하는 날에, 및 그 후 매 7일마다 연속적으로 4주 동안 수집되었으며, 및 PRNTs가 측정되었다.

[0217] **AGM 실험 #1: RSV로 프라이밍 후 ~ 2개월 (2개월 마이너스 9일) 에 AGM의 부스터 면역화.** 하기 세 다른 RSVs 중 하나로 이전에 단일 프라이밍 면역화되었던 12 AGMs가 사용 가능했다 (표8): (i) RSV LID/ΔNS1, NS1 유전자-결손 돌연변이; (ii) RSV LID/F1G2/ΔNS1, RSV F 및 G 유전자가 이들의 발현을 증가시키기 위하여 첫 번째 ($1^{st}$) 및 두 번째($2^{nd}$) 유전자 위치로 이동된 앞선 바이러스의 유도체; 및 서브그룹 A wt 균주 rRSV A/Maryland/001/11. 프라이밍-후 37일째 날에 (부스팅하기 2주 전) 혈청이 수집되었으며 및 보체 존재하에서 RSV-PRNT를 측정하기 위하여, 및 HPIV3-혈청반응음성을 확인하기 위하여 분석되었다. 12 AGMs은 6마리 동물씩 두 그룹으로 재-배치되어 이 두 그룹이 높은, 중간 또는 낮은 37일째 혈청 RSV-PRNTs를 갖는 동물의 수가 비슷

하고, 본질적으로 동일한 그룹 평균 RSV-PRNTs 를 갖고, 및 프라이밍 바이러스의 정체 및 성 비율에 관한 한 균형이 되도록 각각 편성되었다 (표 8).

[0218] **표 8.** 프라이밍 후 ~ 2개월에 부스트된 AGMs의 그룹 배정 (실험 #1)

| 동물 ID | 성별 | 프라이밍 RSV | 부스팅 바이러스 | 부스팅-전 혈청 RSV-중화 타이터 ($Log_2$ PRNT) [a] | 평균 부스트-전 RSV 혈청-중화 타이터 ($Log_2$ PRNT) | 부스팅-후 RSV 혈청 RSV-중화 타이터 ($Log_2$ PRNT) [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9131 | M | *LID/F1G2/ΔNS1* | **RSV 276** (n=6) | 4 | 8.1 | 12.8 |
| 9128 | F | *LID/F1G2/ΔNS1* | | 8.1 | | 13.6 |
| 9147 | M | *LID/ΔNS1* | | 6.5 | | 11.2 |
| 9136 | F | *LID/ΔNS1* | | 8.8 | | 13 |
| 9143 | F | *A/Marvland/001/11* | | 10.3 | | 12.4 |
| 9141 | M | *A/Maryland/001/11* | | 10.8 | | 11.9 |
| 9084 | M | *LID/F1G2/ΔNS1* | **DS-Cav1/B3TMCT** (n=6) | 6.9 | 8.1 | 15.5 |
| 9135 | F | *LID/F1G2/ΔNS1* | | 5.5 | | 15.3 |
| 9140 | M | *LID/ΔNS1* | | 7.8 | | 13.1 |
| 9116 | F | *LID/ΔNS1* | | 7.4 | | 13.8 |
| 9161 | M | *A/Maryland/001/11* | | 10.2 | | 14.6 |
| 9173 | F | *A/Maryland/001/11* | | 11 | | 14.6 |

[0219]

[0220] [a] 혈청은 부스팅하기 2주 전에 수집되었으며 및 첨가된 보체와 함께 RSV PRN 에세이로 분석되었다. 값은 개별 동물에 대한 것이다. [b] 혈청은 부스팅 후 2주에 수집되었으며 및 첨가된 보체와 함께 RSV PRN 에세이로 분석되었다. 값은 개별 동물에 대한 것이다.

[0221] 51일째 날에, 한 그룹은 RSV 276로 부스트 되었으며 및 다른 그룹은 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 부스트 되었으며, 혈청 시료는 바이러스 쉐딩 (shedding) 및 면역원성을 평가하기 위하여 수집되었다 (도 15B-15E). RSV 276 쉐딩은 단 하루에 NP에서 극미량만 검출되었으며 및 TL에서는 검출되지 않았다. 매우 낮은 RSV 276의 쉐딩은 RSV-프라임된 동물에서 RSV- 특이 면역에 의해 제한되기 때문인 것이 분명하다, 왜냐하면, 이전의 실험에서, RSV 276로 4마리의 RSV-혈청반응음성 AGMs의 감염은, 가장 높은 피크 평균 타이터가 NP 및 TL에서 3.0 $log_{10}$ PFU/ml 에 근접하면서 10일 동안의 기간에 걸쳐서 상당한 바이러스 쉐딩의 결과가 있었기 때문이다 (도 19). 반대로, DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 쉐딩은, 피크 평균 타이터가 NP에서 대략 5.0 $log_{10}$ $TCID_{50}$/ml 이고 및 TL에서 3.4 $log_{10}$ $TCID_{50}$/ml로, NP 및 TL 둘 다에서 10일 이상 상당하였다 (도 15B 및 15C).

[0222] 보체와 함께 측정한 12마리 동물 모두에서 평균 전-부스트 혈청 RSV-PRNT는 1:256이었다 (도 15D). RSV 276 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 부스팅은 보체와 함께 측정한 혈청 RSV-PRNT를 피크 평균 타이터에 대한 부스트-전 타이터 1:5,793 및 1: 23,170 (부스트-후 14일째 날에 일어남) 로 각각 22-배 및 91-배 증가시켰으며, 이는 의미 있게 다르다 (도 15D). 벡터에 대한 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNT는 RSV 276보다 4-배 더 컸다.

[0223] 보체 없이 측정되었을 때, 12마리 동물 모두에서 평균 부스트-전 혈청RSV-PRNT는 1:12이었다 (도 15E). RSV 276 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 부스팅은, 피크 평균 타이터를 각각 1:294 및 1:4,390 (부스트-후 14일째 날에 일어남: 도 15E)까지로, 타이터를 25-배 및 366-배 각각 증가시켰으며, 이는 의미 있게 다르다. 벡터에 대한 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNT는 RSV 276보다 15-배 더 컸다. 그러므로, 특히 보체 없이 검출된 "높은 질(high quality)"의 중화 항체에 대하여, 벡터는 RSV 276보다 더 강력한 부스팅 효과를 가졌다.

[0224] **AGM 실험 #2: RSV로 프라이밍 후 ~ 6개월 (6개월 플러스 9일) 에 AGM의 부스터 면역화.** 하기 다섯 다른 RSVs 중 하나로 이전에 단일 프라이밍 면역화되었던 20의 다른 AGMs가 사용 가능했다 (표 9): (i) RSV D46/NS2/N/△M2-2-HindIII, M2-2 결손 돌연변이; (ii) RSV LID/△NS2/1030s, L 폴리머라아제 (L polymerase) 에 유전적으로 안정화된 온도 민감성 (*ts*) 돌연변이를 가진 NS2 결손 돌연변이; (iii) RSV LID/△NS1, 실험 #1에서 프라이밍 바이러스 중 또한 하나지만, 다른 AGMs에 있는, NS1 결손 돌연변이; (iv) RSV LID/F1BBG2/△NS1/, 앞선 LID/△NS1 돌연변이 버전으로 여기에서 F 유전자는 증가된 번역을 위하여 코돈-최적화되었으며 및 F 및 G 유전자는 증가된 발현을 위해 첫 번째 ($1^{st}$) 및 두 번째 ($2^{nd}$ ) 유전체 위치로 각각 이동되었다; 및 (v) RSV 276 (상기 서술된), 이는 또한, 이미 적은 대로, 부스트에 사용된 약독화된 △M2-2 RSV이다.

[0225] 표 9. 프라이밍 후 ~ 6개월에 부스트된 AGMs의 그룹 배정 (실험 #2)

| 동물 ID | 성별 | 프라이밍 RSV | 부스팅 바이러스 | 부스팅-전 혈청 RSV-중화 타이터 ($Log_2$ PRNT) [a] | 평균 부스트-전 RSV 혈청-중화 타이터 ($Log_2$ PRNT) | 부스팅-후 RSV 혈청 RSV-중화 타이터 ($Log_2$ PRNT) [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8926 | M | *D46/NS2/N/ΔM2-2-HindIII* | **RSV 276** (n=6) | 7.1 | 6.0 | 11.4 |
| 8983 | M | *LID/ΔNS2/1030s* | | 8 | | 11.4 |
| 8974 | F | *LID/F1BBG2/ΔNS1* | | 6.9 | | 13.3 |
| 8951 | M | *LID/ΔNS1* | | 3.3 | | 12 |
| 8960 | F | *LID/ΔNS1* | | 5.2 | | 13.3 |
| 8918 | F | *RSV 276* | | 5.7 | | 12.3 |
| 8938 | F | *D46/NS2/N/ΔM2-2-HindIII* | **DS-Cav1** (n=7) | 6.7 | 6.0 | 14.8 |
| 8911 | M | *D46/NS2/N/ΔM2-2-HindIII* | | 4.3 | | 16.2 |
| 8928 | F | *LID/ΔNS2/1030s* | | 7.5 | | 13.4 |
| 8994 | M | *LID/F1BBG2/ΔNS1* | | 4.5 | | 14.3 |
| 8966 | M | *LID/F1BBG2/ΔNS1* | | 5.1 | | 16.1 |
| 8992 | F | *LID/ΔNS1* | | 6.6 | | 14.5 |
| 8913 | M | *RSV 276* | | 7.3 | | 13.6 |
| 9041 | F | *D46/NS2/N/ΔM2-2-HindIII* | **DS-Cav1/ B3TMCT** (n=7) | 7.1 | 6.1 | 14.9 |
| 9045 | M | *LID/ΔNS2/1030s* | | 8.5 | | 14.1 |
| 8940 | F | *LID/ΔNS2/1030s* | | 6.7 | | 12.9 |
| 8922 | F | *LID/F1BBG2/ΔNS1* | | 5.1 | | 22.3 |
| 8904 | M | *LID/ΔNS1* | | 7.1 | | 15.2 |
| 8902 | M | *RSV 276* | | 3.7 | | 14.4 |
| 8952 | M | *RSV 276* | | 4.7 | | 15.5 |

[0226]

[0227] [a] 혈청은 부스팅하기 35일 전에 수집되었으며 및 첨가된 보체와 함께 RSV PRN 에세이로 분석되었다. 값은 개별 동물에 대한 것이다. [b] 혈청은 부스팅 후 2주에 수집되었으며 및 첨가된 보체와 함께 RSV PRN 에세이로 분석되었다. 값은 개별 동물에 대한 것이다.

[0228] 일차 면역화 후에, 혈청은 28일째 및 154일째 날에 수집되었으며 및 보체 존재하에 RSV-PRNTs를 측정하기 위함은 물론 HPIV3-혈청반응음성을 확인하기 위하여 분석되었다 (한 동물, AG 8960 [표9], 은 HPIV3-혈청반응양성인 것으로 발견되었으며 및 그러므로 rB/HPIV3 벡터보다 RSV로 부스트되도록 지정하였다). 20 AGMs은 154-일째 날 혈청 RSV-PRNTs, 프라이밍 바이러스의 정체, 및 성 비율의 균형을 맞추어 편성된 세 그룹(n=6, 7, 및 7)으로 재-배치되었다. 프라이밍-후 189일째 날에 (6개월 플러스 9일), 세 그룹은 RSV 276, DS-Cav1 벡터, 또는 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 부스트시켰다. NP, TL, 및 혈청 시료가 수집되었고 바이러스 쉐딩 및 면역원성이 평가되었다 (도 16).

[0229] NP에서 RSV 276의 쉐딩은 면역 플라크 에세이로 검출할 수 없었으나 (도 16B), 반면에 TL에서는 낮고, 산발적인 RSV 276가 있었다 (도 16C). 몇몇 동물의 TL 시료의 RT-PCR (양성- 및 음성-센스 RSV M RNA 둘 다 검출하는)에 의한 평가는 좀 더 민감하였으며, 타이터가 450-5,500 RNA 분자/ml까지로, RSV RNA에 대한 양성인 샘플 수가 더 많았다 (도 20). 반대로, DS-Cav1 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 쉐딩은, NP 및 TL에서 8 내지 10일에 걸친 제한적인 희석 에세이 (limiting dilution assay) 에서 풍부하게 검출되었으며, 피크 평균 타이터가 대략 NP에서 5.5 $log_{10}$ $TCID_{50}$/ml 및 TL에서 5.0 $log_{10}$ $TCID_{50}$/ml로 비슷하였다. DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 DS-Cav1 벡터보다 약간 느리게 복제하는 것으로 나타났으나, 그러나 이 차이는 단지 TL에서 2일째 날 및 4일째 날에서만 의미 있었다 (도 16C). 이 두 벡터는 결국 비슷한 피크 NP 및 TL 타이터에 도달했다 (도 16B 및 16C).

[0230] 보체와 함께 중화에세이로 측정하였을 때 (도 16D), 약독화된 RSVs로 일차 면역화에 의해 유도된 20 AGMs에서 평균 혈청 RSV-PRNT 28일째 날에 10 $Log_2$ (1:1,024)에 도달했으며 (16D), 및 그 후 부스터가 주어진 189일째 날에는 1:64로 감소되었다. RSV 276, DS-Cav1 벡터, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로의 부스팅은 보체와 함께 측정된 피크 평균 혈청 RSV-PRNTs를 각각 78-배, 260-배, 및 776-배 증가시켰으며, 피크 평균 타이터가 1:4,973, 1:16,615, 및 1:49,667 (부스트-후 14일에 일어남; 도 16D)로, 이는 각 벡터가 RSV 276 대비 의미 있게 달랐다. DS-Cav1, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터에서 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs는 RSV 276보다 각각 3-배 및 10-배 더 높았다. DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 상기 기록된 약간 느린 복제에도 불구하고 DS-Cav1보다 약간 더 면역원성이 있는 것으로 나타났으며, 이는 B3TMCT 수정때문 일 수도 있으나, 이 차이는 통계학적으로 의미 있지 않았다 (도 16D).

[0231] 보체 없이 PRN 에세이로 측정하였을 때 (도 16E), 20 AGMs에서 평균 부스트-전 혈청 RSV-PRNT는 1:8이었다. RSV 276, DS-Cav1 벡터, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로의 부스팅은 피크 평균 혈청 RSV-PRNTs를 각각 37-배, 315-배, 및 446-배 증가시켰으며, 타이터가 1:294, 1:2,521, 및 1:3,565(부스트-후 14일에 일어남)로, 이는 각 벡터가 RSV 276 대비 의미 있게 달랐다. DS-Cav1, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터에서 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs는 RSV 276보다 각각 9-배 및 12-배 더 높았다.

[0232] DS-Cav1 벡터, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로의 부스트가 혈청 HPIV3-중화 항체를 유도하는 능력이 HPIV3-중화에세이를 사용하여 비교되었다 (도 21). 동물들은 부스트하기 전에 HPIV3에 대하여 혈청반응음성이었으며, 및 그러므로 이 접종은 HPIV3에 관한 한 일차 면역화이었다는 것을 주목한다. 두 벡터는 매우 비슷한 피크 평균 혈청 RSV-PRNTs (1:724 및 1:776, 각각 접종-후 14일째 날에 일어남) 를 유도하였으며, 이는 이들은 결국 HPIV3에 대한 면역원성이 동등하다는 것을 제시한다. 이는 이 두 벡터가 AGMs에서 비슷한 피크 타이터로 복제한다는 관찰과 일치한다 (도 16B 및 16C).

[0233] RSV 276 대비 DS-Cav1 벡터, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로의 부스트가 RSV DS-Cav1 F 단백질에 결합하는 혈청 및 점막 IgA 항체를 유도하는 능력도 또한 에세이 되었다 (도 16F 및 16G). 항원으로서 정제된 재조합 RSV DS-Cav1 F 단백질에 결합하는 원숭이 IgA 결합을 검출하기 위하여 매우 민감한 DELFIA TRF 면역에세이가 사용되었다. IgA 타이터는 DELFIA TRF 에세이에서 400 형광 유닛 (fluorescence units) 를 나타내는 $\log_2$ 희석 ($\log_2$ dilution)으로서 표현되었다. 두 벡터로의 부스팅은 강한 IgA 반응을 유도하였다: 두 벡터로의 부스트 후 피크 평균 타이터는 동일하였으며 (19.5 $\log_2$) 및 RSV 276로의 부스팅에 의해 유도된 것 (15.6 $\log_2$) 보다 약 16-배 더 높았다. 피크 혈청 IgA 반응이 부스트-후 14일에 검출되었으며, 피크-혈청 RSV-중화 항체 반응과 일치하였다. 호흡기 점막 항체 반응은 RSV 감염을 제한하는데 효과적인 것으로 간주되기 때문에, 우리는 또한 부스트에 대한 코 점막IgA 반응을 평가하였다. 코 점막 라이닝 액체 (nasal mucosal lining fluid) 가 흡수성 맴브레인 ((SAM 스트립 (strips)) 을 사용하여 수집되었다. 이 방법은, IgA를 검출하기에 적절한, 상대적으로 농축된 점막 샘플을 제공한다 (도 16G). 모든 그룹에서, 점막 IgA 반응의 피크는 부스트 후 14일째 날이었으며 (도 16G), 혈청 IgA (도 16F) 및 혈청 RSV-중화 항체 (도 16D 및 16E) 의 피크들과 일치하였다. 다시 한번, DS-Cav1, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 비슷하게 강한 반응을 유도하였으며 (피크 평균 타이터 각각 12.1 및 12.8 $\log_2$,), 반면에, RSV 276에 대한 반응은 약 8-배 더 낮았다 (피크 평균 타이터 9.2 $\log_2$). 그러므로, DS-Cav1, 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 RSV F-전 단백질 (RSV pre-F protein) 에 대한 혈청 및 점막 IgA 항체 반응을 부스트하는 능력에 있어서 RSV 276를 의미 있게 초과하였다.

[0234] **AGM 실험 #3: RSV로 프라이밍 후 ~ 15개월 (15개월 마이너스 7일)에 AGM의 부스터 면역화.** 이전에 RSV 276으로 단일 일차 면역화되었던 4마리의 다른 AGMs가 사용 가능했다 (표 10). 일차 감염 후 429일째 날에 (부스팅 전 2주에), 혈청이 수집되었으며 및 보체 존재하에 RSV-PRN 측정, 및 HPIV3-혈청반응음성을 확인하기 위하여 분석되었다. AGMs 는 혈청 RSV-PRNTs 및 성 비율에 관한 한 균형된 두 그룹(각각 n=2) 으로 배치되었다 (표 10). 일차 감염 후 443일째 날에 (15개월 마이너스 7일), 두 그룹은 RSV 276 또는 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 부스트 되었으며 및 바이러스 복제 및 혈청학적 반응이 상기 서술된 대로 모니터 되었다.

[0235] **표 10.** 프라이밍 후 ~ 15개월에 부스트된 AGMs의 그룹 배정 (실험 #3)

| 동물 ID | 성별 | 프라이밍 RSV | 부스팅 바이러스 | 부스팅-전 혈청 RSV-중화 타이터 ($\log_2$ PRNT) [a] | 평균 부스트-전 RSV 혈청-중화 타이터 ($\log_2$ PRNT) | 부스팅-후 RSV 혈청 RSV- 중화 타이터 ($\log_2$ PRNT) [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8903 | M | *RSV 276* | **RSV 276** (n=6) | 6.2 | 5.4 | 14 |
| 8986 | F | *RSV 276* | | 4.6 | | 11.6 |
| 8900 | M | *RSV 276* | **DS-Cav1/B3TMCT** (n=6) | 5.2 | 4.7 | 15.9 |
| 9025 | F | *RSV 276* | | 4.2 | | 13.9 |

[0236]

[0237] [a]혈청은 부스팅하기 2주 전에 수집되었으며 및 첨가된 보체와 함께 RSV PRN 에세이로 분석되었다. 값은 개별 동물에 대한 것이다. [b] 혈청은 부스팅 후 2주에 수집되었으며 및 첨가된 보체와 함께 RSV PRN 에세이로 분석되었다. 값은 개별 동물에 대한 것이다.

[0238] ~15개월 간격 후 RSV 276 복제는, NP 및 TL 에서 면역 플라크 에세이로 검출된 바이러스는 없이, 매우 제한적이

었으며, 반면에 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제는 강력했다 (도 17B 및 17C).

[0239] 보체와 함께 측정된 4마리 동물에서 평균 부스트-전 혈청 RSV-PRNT는 1:33이었다 (도 17D). RSV 276 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로의 부스팅은 보체 존재하에 측정된 피크 평균 혈청 RSV-PRNT를, 타이터 1:7,132 및 1:30,574까지로 (14일째 날에 일어남, 도 17D), 각각 216-배 및 926-배 증가시켰다. 벡터에 대한 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs는 RSV 276보다 4-배 더 높았다.

[0240] 보체 없이 측정된 4마리 동물에서 평균 부스트-전 혈청 RSV-PRNT는 1:6이었다 (도 17D). RSV276 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로의 부스팅은 피크 평균 혈청 RSV-PRNT를, 타이터 1:1,024 및 1:7,643까지로 (14일째 날에 일어남, 도 17E), 각각 171-배 및 1274-배 증가시켰다. 벡터에 대한 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs는 RSV 276보다 7-배 더 높았다.

[0241] **RSV 혈청 항체는 시험관 내에서 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제를 억제하였다.**

[0242] 햄스터에서 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제가 일차 감염으로부터의 RSV-특이 면역성에 의해 NT에서 의미 있게 감소되었기 때문에 (도 14B-14D), 이 벡터의 시험관 내 복제가 RSV-중화 항체에 의해 억제될 수 있는지 아닌지가 조사되었다. LLC-MK2 세포는 빈 rB/HPIV3 벡터 또는 DS-Cav1 또는 DS-Cav1/B3TMCT 벡터로 MOI 0.01에서 감염시켰으며, 및 그 후 열-불활성화시킨 감염 안 시킨 햄스터로부터의 혈청 또는 열-불활성화시킨 첨가된 보체 없이 RSV D46 또는 rB/HPIV3 로 감염시킨 햄스터로부터의 혈청 (56℃에서 30분 동안)(도 14에서 실험으로부터) 10%를 함유하는 배지와 배양시켰다 (도 18). 배양 배지 상등액의 작은 앨리쿼트 (aliquot) 를 매일 연속적으로 3일 동안 얻어 바이러스 타이터를 정하기 위해 첨가된 햄스터 혈청 존재하에서 벡터의 복제가 모니터 되었다.

[0243] 예상한 대로, rB/HPIV3-면역 혈청은 세 모든 벡터 구조물의 복제를 완전히 억제하였으며 (도 18A-18C, 검은색 커브), 반면에 일차 면역화 (primary immunization) 전에 수집된 면역화-전 혈청 (pre-immune serum) 은, 어느 구조물의 복제에도 영향을 끼치지 않았다. RSV-면역 혈청은 빈 rB/HPIV3 벡터 또는 DS-Cav1 벡터의 복제에는 효과가 없었으나 (도 18A), 그러나 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제는 2일 및 3일에, 후자는 100-배, 의미 있게 감소시켰다 (도 18C). 이 결과들은 RSV-특이 혈청 항체는 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제를 억제하나, DS-Cav1 벡터의 복제는 아니라는 것을 제시한다.

[0244] **고찰 (Discussion)**

[0245] 소아 RSV 백신을 개발하는 제한-없는 접근법에는 (i) RSV의 약독화된 유도체, 및 (ii) 첨가된 유전자로부터 RSV F 단백질을 발현하는 rB/HPIV3를 포함하는 것이다. 두 접근법 둘 다는 현재 일차 면역화 (primary immunization) 로서 평가되고 있는 유망한 후보자들을 제공하고 있으나, 그러나 이들의 부스터 면역화로서의 유용성은 덜 분명하다. 이전의 소아 임상 연구에서, 백신 후보로서 생-약독화된 RSVs은 몇 개월에 걸쳐서 연속적인 용량으로 투여된 부스터 면역화에서 효과적이지 않았다 (적어도 RSV-특이 혈청 항체의 증가를 유도하는 면에서). 예를 들어, MEDI-559 라고 불리는 생-약독화된 RSV가 유아 및 어린 어린이에게 2-개월 간격으로 연속적으로 세 번 주었을 때, 두 번째 및 세 번째 용량은 일반적으로 감염이 저조하고 및 이전의 용량을 "받은 (take)" 이들 개체에서 혈청 항체 반응을 부스팅 하는데 비효과적이었다 (Malkin et al. 2013. Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age. PLoS One 8:e77104 참조). 생-약독화된 RSV *cpts*248/404가 유아 및 어린 어린이에게 4-6주의 간격으로 연속적으로 두 번 주었을 때 비슷한 발견이 이루어졌다 (Wright et al. 2000. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. J Infect Dis 182:1331-42 참조). 약독화된 버전의 PIV3가 6개월까지의 간격으로 연속적으로 주어졌을 때 비슷한 발견이 또한 이루어졌다. 그러므로, "동질의 (homologous)" 프라임-부스트 (즉, 같은 백신 바이러스의 연속적인 용량)에서, 약독화된 RSV (또는 PIV3) 는 보통 감염성이 있고 및 혈청 바이러스-중화 항체에 대해 단지 첫 번째 "받은 (take)" 에서만, 적어도 6개월 또는 그 이하의 시간 간격 내에서, 상당히 면역원성이 있다. 부수적으로, 두 번째 감염이 약독화된 RSV으로보다 RSV D46으로 일 때, 상황은 다르다. 특히, 개체가 여름 동안에 약독화된 RSV를 받고 및 이어지는 겨울 동안에 지역 사회 RSV D46에 자연적으로 노출된 백신 시험에서, 혈청 RSV-PRNT에서 20- 내지 40-배 부스트가 있었다 (Karron et al. 2015. A gene deletion that up-regulates viral gene expression yields an attenuated RSV vaccine with improved antibody responses in children. Sci Transl Med 7:312ra175 참조). 그러므로, 약독화된 RSV의 반복 용량의 저조한 면역원성은 주로 이들의 약독화 때문인 것으로 보인다.

[0246] 본 연구는 "이질적인 (heterologous)" 프라임-부스트 전략을 조사하였다. 이 전략에서, RSV로의 일차 면역화는

첨가된 유전자로부터 RSV F 단백질을 발현하는 rB/HPIV3로 두 번째 면역화로 부스트 되었다. RSV F 단백질은 DS-Cav1 돌연변이에 의해 F-전 (pre-F) 구조에서 상당히 안정화되었으며, 및 각 실험에서 사용된 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 경우, RSV F를 벡터 비리온 (vector virion) 으로 효과적인 포장 (packaging) 을 매개하는 B3TMCT 수정을 함유한다. rB/HPIV3 벡터 그 자체가 RSV와 항원적으로 구별되나, 이는 RSV 항원, 이 경우에는 F 단백질을, 발현한다. 이는, 본 연구에서 측정된 대로, RSV-특이 혈청 항체는 물론, RSV-특이 점막 항체 및 세포 면역성을 포함하는, 역사적으로 잘 규명되지 않은 다른 주효인자 (effector) 를 포함하는, RSV-특이 면역성에 의해 타겟 될 수 있다. RSV-특이 항체에 관한 한, 벡터에 의해 발현된 RSV F에의 결합은 아마도 벡터 감염 및 전파를 직접적으로 차단하지는 않을 것이다 왜냐하면 이 연구에서 RSV F는 DS-Cav1 돌연변이 때문에 융합에서 크게 비-기능적이었으며 및 그러므로 아마도 벡터 복제 및 전파에 대해 최소한의 기여를 하거나 또는 기여가 없을 수도 있다. 그러나, 벡터-감염된 세포에서 RSV F의 발현은 세포독성 T 세포 또는 항체-의존적 세포-매개하는 세포독성에 의해 파괴되는 그러한 세포를 타겟으로 할 것이다. 추가로, 기록된 대로, 본 연구에서 모든 실험에 사용된 DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 벡터 비리온에 효율적으로 포장된 B3TMCT 버전의 RSV 단백질을 발현하였고, 및 이는 옵소닌화 (opsonization) 에 의한 것과 같은 파괴를 위해 벡터 비리온을 타겟으로 할 수 있다. 포장된 RSV F에의 항체의 결합은 부착 (attachment) 및 도입 (entry) 동안에 벡터 HN 및 F 단백질을 방해하는 입체적 방해를 또한 만들어낼 수 있다. RSV F에 대한 항체 반응은 미리-존재하는 F-특이 항체에 의해 억제될 수도 있다는 것이 또한 가능하다.

[0247] 동질적 및 이질적 부스팅은 햄스터에서 평가되었다. 햄스터가 RSV D46로 일차 감염되고 및 RSV D46로 ~ 6주 후에 동질의 부스터 감염되었을 때, 수확된 NT 및 폐 조직에서 검출될 만한 감염성 RSV는 없었으며, 이는 RSV-특이 면역은 RSV 부스트의 복제를 심하게 제한할 것이라는 기대와 일치한다. 그러나 첨가된 보체와 함께 또는 보체 없이 측정된 혈청 RSV-PRNT에서 상당한, ~3- 배, 증가가 있었으며, 이는 감염 및 항원 발현이 얼마간 일어났다는 것을 제시한다. 빈 rB/HPIV3 벡터로 부스트된 햄스터에서, RSV-프라임된 대비 프라임되지 않은 동물 사이에 NT 및 폐에서 바이러스 타이터의 차이는 없었으며, 이는 RSV-특이 면역은 정말로 rB/HPIV3 백본 (backbone) 은 제한하지 않음을 보여준다. 반대로, DS-Cav1 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제는, 이 차이는 단지 NT에서 DS-Cav1/B3TMCT 의 경우에만 의미 있다 하더라도, RSV-프라임된 대비 프라임되지 않은 동물에서 적당한 양의 제한을 보였다. 이는 포장되지 않은 버전의 RSV F 단백질의 발현은 RSV-특이 면역에 의해 미미한 제한의 결과가 되고, 및 포장된 버전의 RSV F 단백질의 발현은 좀 더 큰 제한의 결과를 제시한다. 이는 RSV-프라임된 대비 프라임되지 않은 햄스터에서 DST-Cav1/B3TMCT  벡터에 의해 (DS-Cav1 벡터가 아니고) 혈청 HPIV3-중화하는 항체의 유도가 의미 있게 감소하는 것과 관련 있었으며, 이는 감소된 DS-Cav1/B3TMCT 벡터 복제의 또 다른 표시를 제공한다. RSV-프라임된 햄스터에서, DS-Cav1 및 DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 RSV D46에 대한 3-배에 대비 보체와 함께 에세이 된 혈청 RSV- PRNT 8- 및 6-배의 증가를 각각 유도하였으며; 보체 없이 에세이 되었을 때, 증가는 3-배 대비 각각 9- 및 10-배이었다. 보체와 함께 및 보체 없이 에세이 된 결과의 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs 는 RSV D46에서 보다 벡터에서 의미 있게 더 컸다. 그러므로, 햄스터에서 이 결과들은 (i) RSV D46로 동질적 부스트는 매우 제한적이고 및 적절하게 면역원성이고; (ii) 빈 rB/HPIV3 벡터는 RSV-특이 면역에 의해 제한적이지 않으며; (iii) rB/HPIV3에 의한 RSV F의 발현은 RSV F가 벡터 비리온에 포장되었을 때 의미 있게 되는 RSV-특이 면역에 의한 제한에 대한 낮은 수준의 민감도를 주고, 및 (iv) 벡터로의 부스트는 RSV D46로보다 의미 있게 좀 더 면역원성인 것을 보여준다.

[0248] 부스팅은 또한 이전에 일차 RSV 감염 (primary RSV infection) 을 가졌던 AGMs에서 평가되었다. 일차 RSV 감염 및 부스트 사이에 세 다른 시간 간격이 평가되었다: ~2, ~ 6, 및 ~15개월. 부스트-전 숙주 면역은 증가하는 시간 간격에 따라 감소될 수 있다는 것이 예기되었으며, 이는 부스트의 효율에 영향을 줄 수 있다. 정말로, 평균 부스트-전 혈청 RSV-PRNTs는 ~2, ~ 6, 및 ~15개월 그룹에서, 각각의 타이터는, 보체와 함께 측정된 1:256, 1:64, 및 1:33 및 보체 없이 측정된 1:12, 1:8, 및 1:6으로, 점진적으로 감소되었다. 일차 RSV 감염에 의해 유도되는, 점막 항체 및 세포 면역과 같은, 다른 면역 주효인자들도 또한 시간에 따라 감소한다는 것은 타당성이 있다.

[0249] RSV 276 부스트의 복제는, 감염성 바이러스의 단지 산발적인 쉐드(shed)의 흔적과 함께, 각 시간 간격 후에 높이 및 거의-동등하게 제한되었다. 그러므로 이 약독화된 RSV를 강하게 제한하는 능력에 있어서 시간 간격 사이에는 차이가 없었다. 감염성 RSV의 쉐딩이 매우 제한적이었음에도 불구하고, 아마도 약간의 바이러스 감염 및 항원 발현이 있어 관찰된 2차 면역 반응을 초래했다. 이는, 2차 항체로 중화되고 및 감염성 에세이로 검출되지 않는 자손 바이러스를 포함하였을 수 있는, 바이러스 핵산의 쉐딩을 검출한 실험 #2에서 수행된 RT-qPCR 에 의해 지지된다.

[0250] RSV와는 반대로, DS-Cav1/B3TMCT 벡터는 강력하게 복제되었다. NP 및 TLs 에서 벡터의 피크 평균 타이터는 실험 #2 및 #3에서 비슷하였으며, 4.8 내지 5.4 $log_{10}$ $TCID_{50}$/ml의 범위이었다. 이 수준의 DS-Cav1/B3TMCT 벡터 쉐딩은 RSV- 및 HPIV3-혈청반응음성 래서스 원숭이(rhesus macaques) 에서 이전에 관찰된 것과 비슷하였으며 (Liang et al. 2017. Improved Prefusion Stability, Optimized Codon Usage, and Augmented Virion Packaging Enhance the Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein in a Vectored-Vaccine Candidate. J Virol 91 참조), 이는 ~6-개월 및 ~15개월 시간 간격 후 RSV에 대한 이미- 존재하는( pre-existing) 면역에 의한 벡터의 제한은 거의 없거나 또는 아주 없다는 것을 제시한다. 반대로, 실험 #1 (~2-개월 시간 간격) 에서, 쉐드 (shed) DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 타이터는 대략 NP에서 0.5 $log_{10}$ $TCID_{50}$/ml 및 TL에서 1.4 내지 1.8 $log_{10}$ $TCID_{50}$/ml로 더 낮았다 (표 11). 이는 이 벡터에 의한 RSV F 발현, 및 RSV F의 벡터 비리온으로의 포장은, RSV-프라임된 대비 프라임되지 않은 햄스터에서 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 제한 (restriction) 과 비슷하게, 짧은 간격 후에 RSV-특이 면역에 의한 제한에 적절한 양의 민감성을 주었다는 것을 제시할 수 있다. 일차 감염에 의해 유도되는 세포 면역은 단지 몇 개월만 지속할 수 있기 때문에, 상기 햄스터 모델에서 기록한 대로, 이는 ~2개월에서 관찰된 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 제한에는 기여할 수 있었으나, ~6 및 ~15개월에는 기여하지 않았을 것이다. 어떤 경우에도, 그러나, ~2-개월 간격 이후 제한 (restriction) 은 작고 및 통계학적으로 의미 있지 않다.

[0251] 표 11. DS-Cav1/B3TMCT 로 부스트된 AGM에서 부스트-전 혈청 RSV-중화 타이터 및 2-개월, 6-개월, 및 15개월 연구 코호트에서 부스팅-후 복제의 피크 평균 타이터 및 RSV-중화 항체

| 연구 코호트 | 부스팅-전 혈청 RSV-중화 타이터 (보체와 함께)[a] | NP[b] 에서 피크 평균 타이터 | TL[b] 에서 피크 평균 타이터 | 부스팅-후 혈청 RSV-중화 타이터 (보체와 함께)[c] | 부스팅-후 혈청 RSV-중화 타이터 (보체없이)[c] |
|---|---|---|---|---|---|
| ~2-개월 | 8.1 ± 2.1 | *4.9* ± 1.0 | *3.4* ± 1.2 | 14.5 | 12.9 |
| ~6-개월 | 6.1 ± 1.7 | *5.4* ± 0.5 | *5.2* ± 0.9 | 15.6 | *11.8* |
| ~15-개월 | 4.7 ± 0.7 | *5.4* ± 2.3 | *4.8* ± 1.1 | 14.9 | *12.1* |

[0252]

[0253] [a] 혈청은 부스팅하기 2주(~2-개월 및 ~15-개월 연구) 또는 35일 (~6-개월 연구) 전에 수집되었으며 및 첨가된 보체와 함께 RSV PRN 에세이로 분석되었으며 및 평균 $log_2$,PRNT로서 표현되었다. [b] NP 및 TL은 부스트-후 10일 동안 매일 및 매 두 번째 날에, 각각, 수집되었으며 및 제한적인 희석 (limiting dilution) 으로 적정 되었다. 타이터는 ml 당 $TCID_{50}$이다. 평균은 각 날짜에 계산되었으며, 및 각 바이러스의 피크 평균 타이터를 보여준다. [c] 혈청은 부스팅 후 2주에 수집되었으며 및 표시된 대로, 보체와 함께 또는 보체 없이 RSV PRN 에세이로 분석되었으며, 타이터는 평균 $log_2$PRNT로 표현되었다.

[0254] RSV F 단백질의 벡터 비리온 (vector virion) 으로의 포장과 연관된 AGMs에서의 가능한 제한 (restriction) 을 조사하기 위하여, AGM 실험 #2 ((프라이밍 후 ~6-개월 간격)에서 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 (RSV F를 효율적으로 포장한다) 부스트-후 복제가 DS-Cav1 벡터 (포장에 매우 비효율적임)의 그것과 비교되었다. DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제는 가설적으로는 DS-Cav1 벡터에 비교하여: (i), RSV F 단백질의 벡터 비리온으로의 포장 때문에 벡터 복제의 방해에 의해, 및/또는 (ii) 이미 기록된 대로, 포장된 RSV F 단백질을 타겟으로 하는 RSV-특이 면역 때문으로 인한 제한에 의해 감소되었을 수 있다. DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제 키네틱스는 DS-Cav1의 그것보다 약간 더 느리나, 그러나 이 차이는 대단하지 않으며 및 TL에서 단지 2일 및 4일에만 의미가 있으며, 및 두 벡터에 대한 피크 타이터는 비슷하다. 우리는 세포 배양에서 (보체가 존재하지 않을 때), RSV-특이 햄스터 항혈청은 DS-Cav1/B3TMCT 벡터의 복제를 억제하였으며, 및 DS-Cav1 또는 빈 벡터의 복제는 억제하지 않았음을 발견했다. 이 시험관 내 세팅 (*in vitro* setting) 에서, 이 억제는 아마도 항체가 벡터 비리온으로 포장된 RSV F에 결합하기 때문인 것이며, 및 생체 내 (*in vivo*) 에서 작동하는 기전 (들)을 완전하게 재현하지는 않을 수 있다.

[0255] ~2, ~6, 및 ~15개월 간격 후 RSV 276으로의 부스팅은 보체와 함께 측정된 피크 평균 혈청 RSV-PRNT를, 각각 22-배, 78-배, 및 216-배 증가하는 결과가 되었으며, 피크 평균 타이터가 1:5,793, 1:4,973, 및 1:7,132의 결과가 되었다. 보체 없이 측정되었을 때, 피크 평균 혈청 RSV-PRNT에서 각 증가는 25-배, 37-배, 및 171-배 증가하는 결과가 되었으며, 및 피크 평균 타이터가 1:294, 1:294, 및 1:1,024의 결과가 되었다. 그러므로, 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs는 ~15-개월 간격 후 타이터가 다른 간격에 비교하여 좀 더 높다는 것 (보체와 함께 1-배 및 보체 없이 3.5배)을 제외하고 일반적으로 다른 시간 간격 간에 비슷하였다.

[0256] DS-Cav1/B3TMCT 벡터에서, ~2, ~6, 및 ~15개월 간격 후 부스팅은 보체와 함께 측정된 피크 평균 혈청 RSV-PRNT를, 각각 91-배, 776-배, 및 926-배 증가시키는 결과가 되었으며, 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs 가 1:23,170, 1:49,667, 및 1:30,574되는 결과가 되었다. 보체 없이 측정되었을 때, 각각의 증가는 366-배, 446-배, 및 1,274-배이었으며, 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs 가 1:4,390, 1:3,565, 및 1:7,643이 되는 결과가 되었다. 그러므로, 부스트-후 타이터는 일반적으로 다른 시간 간격 간에 비슷하였으며, 그 차이는 2-배보다 더 크지 않았고 및 어느 간격에도 일치하지 않았다.

[0257] AGM 실험 #2에서 비교하였을 때, DS-Cav1/B3TMCT 벡터 대비 DS-Cav1 벡터로의 부스팅은 보체와 함께 측정된 혈청 RSV-PRNT를 3-배 더 크게 유도하였으며 및 보체 없이 측정된 타이터 1.4 배 더 크게 유도하였다. 햄스터 연구에서는, DS-Cav1/B3TMCT 벡터 대비 DS-Cav1 벡터로의 부스팅은 보체 없이 측정된 혈청 RSV-PRNT에서만 더 켰으며, 및 단지 2-배였다.

[0258] AGM 실험에서, 벡터에 대한 피크 평균 부스트-후 혈청 RSV-PRNTs는 보체와 함께 및 보체 없이 에세이 하였을 때 예외적으로 : 1:49,667 및 1:7,643까지 각각 높았다. 이는 벡터로 부스팅의 어떤 더 큰 경우가 면역 반응의 크기의 한계 때문에 둔화되었을 가능성을 야기한다. 벡터에 대한 타이터는 보체와 함께 에세이 되었을 때 RSV 276에 대하여 더 높았으며 (3-내지 10-배), 및 이 차이는 보체 없이 에세이 되었을 때 더 컸다 (7- 내지 15-배). 두 벡터는 둘 다, 두 벡터 사이에 차이가 거의 없이, RSV 276와 비교하여 혈청 및 점막 IgA의 의미 있게 더 큰 반응을 또한 유도하였다. RSV에 비교하여 벡터에 의한 부스트의 더 큰 면역원성은 이들의 좀 더 높은 수준의 복제 (및 더 큰 항원 발현의 결과) 및 RSV F 단백질에 대한 DS-Cav1 및 B3TMCT 수정 둘 다를 반영하는 것 같다,

[0259] RSV 에 대한 면역 반응은 유아시기에 감소되기 때문에, 소아 RSV 백신으로 일차 면역화 후에 RSV-특이 면역을 부스트하는 것은 중요할 수 있다. 이 연구에서, DS-Cav1 및 B3TMCT 수정을 갖고 있는 RSV F를 발현하는 약독화된 PIV 벡터로 부스팅하는 것은, 특히 시험관 내에서 첨가된 보체 없이 중화하는 “양질 (high quality)"의 RSV-중화 항체를 위하여, 약독화된 RSV로 부스팅하는 것보다 상당히 좀 더 면역원성이 있다. 이 결과들은 프라임과 부스팅 사이의 간격이 ~2, ~6, 또는 ~15개월이든 비슷했다. 이는 PIV 벡터는 같은 백신화 계절 동안에 부스팅하거나 또는 다른 한편으로, 그 다음해 (year)에 부스팅하는 것이 효과적일 수 있다는 것을 제시한다. 추가로, PIV-벡터 된 RSV 백신은, 모체 면역화 후를 포함하는, 모체 전달 (maternal transfer)로부터, 또는 증가된 반감기를 위해 조작된 항체의 사용을 포함하는, 수동 항체 면역학적 예방으로부터 수동 혈청 RSV-중화 항체 (passive serum RSV-neutralizing antibodies)를 갖는 어린 유아의 일차 면역화에 잘 적합할 수 있다. 이 수동 항체 (passive antibodies) 는 약독화된 RSV를 제한할 수 있으나, PIV-벡터 된 RSV 백신은 제한할 수 없다. 약독화된 PIV3 벡터의 사용은 또한 HPIV3에 대항하는 면역화를 제공하며, 이는 심각한 급성 소아 호흡기 질병의 제제로서 RSV에 버금간다.

[0260] **재료 및 방법 (Materials and Methods)**

[0261] **바이러스**. 이 실시 예에서 RSVs는 재조합 (r) 야생 타입(wt) 또는 역유전학을 사용하여 제조된 서브 그룹 균주 A2의 약독화된 버전 (Genbank KT992094) 이다 (Collins et al. 1995. Production of infectious human respiratory syncytial virus from cloned cDNA confirms an essential role for the transcription elongation factor from the 5' proximal open reading frame of the M2 mRNA in gene expression and provides a capability for vaccine development. Proc Natl Acad Sci U S A 92:11563-7) . 약독화된 RSVs는 결과에 서술된다. 하나의 추가 RSV는 rRSV A/Maryland/001/11이고, 이는 급성 호흡기 질병을 가진 성인으로부터 2011년에 수집된 코 세척액으로부터 분리된 wt 서브그룹 A 균주 RSV A/Maryland/001/11의 재조합 버전이다. Maryland/001/11 균주의 F 및 G 단백질은 균주 A2와 97% 및 86% 아미노산 서열 상동성을 가진다. rB/HPIV3 구조물은 이전에 서술되었으며 (Liang et al. 2017. Improved Prefusion Stability, Optimized Codon Usage, and Augmented Virion Packaging Enhance the Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein in a Vectored-Vaccine Candidate. J Virol 91) 및 RSV 균주 A2 (Genbank KT992094) 의 F 단백질의 수정된 버전을 두 번째 유전자 위치에 있는 첨가된 유전자로부터 발현한다. 벡터 구조물은 다음과 같다: (i) rB/HPIV3, 이는

빈 벡터이다; (ii) rB/HPIV3/DS-Cav1 (DS-Cav1 벡터로서 축약), 이는 DS 및 Cav1 돌연변이 때문에 F-전 (pre-F) 구조에서 증가된 안정성을 갖는 RSV F 단백질을 발현한다 (McLellan et al. 2013. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. Science 342:592-8); 및 (iii) rB/HPIV3/DS-Cav1/B3TMCT (DS-Cav1/B3TMCT 벡터로서 축약), 이는 DS-Cav1 돌연변이를 갖고 및 이의 TM 및 CT 도메인이 BPIV3 F의 TM 및 CT로 대체된 RSV F를 발현한다. 추가로, 이전에 서술된 대로, 벡터 구조에서 사용된 RSV F ORF는 코돈 최적화에 의해 수정되었었고 (GenScript, Piscataway, NJ) 및 추가로 F를 아미노산 수준에서 RSV 균주 A2의 초기 패세지 (early passage) 와 동일하게 만드는 HEK (K66E 및Q101P) 이라고 불리는 두 아미노산 치환에 의해 수정되었다.

[0262] RSVs 및 rB/HPIV3 벡터는 32 É에서 베로 (Vero) 및 LLC-MK2 세포에서 각각 키웠다. 모든 바이러스의 완전한 유전체 서열은 백그라운드 이상 검출 가능한 우연한 돌연변이가 없는 클론-되지 않은 RT-PCR 생산물의 자동 생거 서열 분석 (automated Sanger sequencing analysis) 으로 확인되었다 (3' 및 5' 말단에 ~30 및 ~120 뉴클레오타이드 각각을 제외, 이들은 프라이머 결합부위를 포함하며 및 서열분석 되지 않았다).

[0263] **감염성이 있는 바이러스 및 혈청 항체의 적정 (Titration).** RSV 제제의 타이터는 베로 세포 (Vero cells) 에서, 이전에 서술된 대로 세 가지 F-특이 단일클론 항체의 혼합을 사용하여 면역 염색으로 플라크 에세이 (plaque assay) 로 측정되었다 (Luongo et al. 2013. Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature. J Virol 87:1985-96); 타이터는 ml 또는 g 당 $\log_{10}$ 플라크 형성 유닛 (plaque forming units, PFU)로서 보고된다. rB/HPIV3 벡터의 타이터는 LLC-MK2 세포에서, 이전에 서술된 대로, 기니아 피그 적혈구 (guinea pig erythrocytes)로 혈구흡착 (hemadsorption) 에 의해 검출되는 바이러스-양성 웰로, 제한적인 희석 (limiting dilution) 에 의해 측정되었다 (Durbin et al. 1999. Mutations in the C, D, and V open reading frames of human parainfluenza virus type 3 attenuate replication in rodents and primates. Virology 261:319-30); 타이터는 ml 또는 g 당 $\log_{10}$ 50% 조직 배양 감염성 용량 (tissue culture infectious doses, $TCID_{50}$)으로서 보고된다.

[0264] 혈청 RSV- 또는 HPIV3-중화 항체 타이터는 베로 세포에서 RSV 또는 HPIV3를 발현하는 초록 형광 단백질 (green fluorescent protein, GFP)을 사용하여 60% 플라크 감소 중화 (plaque reduction neutralization, PRN) 에세이로 측정되었다 (Liang et al. 2014. Chimeric bovine/human parainfluenza virus type 3 expressing respiratory syncytial virus (RSV) F glycoprotein: effect of insert position on expression, replication, immunogenicity, stability, and protection against RSV infection. J Virol 88:4237-50). 이 에세이는 기록된 대로, 5% 첨가된 기니아 피그 보체 (guinea pig complement) (Cedarlane, Burlington, NC)의 존재하에 (RSV) 또는 없이 (RSV, HPIV3) 수행되었다. 60% 플라크 감소 중화 타이터 (plaque reduction neutralization titers, PRNTs) 에세이는 $\log_2$ 및/또는 산술 (arithmetic) 값으로 보고된다. 일차 감염 전에, 동물은 RSV- 또는 HPIV3-혈청반응음성인 것을 각각 보체와 함께 PRN 에세이로 또는 기니아 피그 적혈구를 사용하여 혈구응집-억제 에세이로 확인하였다 (Coates et al. 1966. An antigenic analysis of respiratory syncytial virus isolates by a plaque reduction neutralization test. Am J Epidemiol 83:299-313; van Wyke Coelingh et al. 1988. Attenuation of bovine parainfluenza virus type 3 in nonhuman primates and its ability to confer immunity to human parainfluenza virus type 3 challenge. J Infect Dis 157:655-62).

[0265] **동물 연구**. 동물연구는 국립 보건원의 실험동물 케어 및 사용에 대한 안내 (Guide for Care and Use of Laboratory Animals) 에 따라 수행되었으며 및 NIAID 동물 케어 및 사용 위원회(NIAID Animal Care and Use Committee)의 허가를 받았다.

[0266] 단일 프라임-부스트 실험은 도 14에 도 설명에서 서술된 대로 시리안 골든 햄스터 (Syrian Golden hamsters) 에서 수행되었다.

[0267] 세 프라임-부스트 실험은 아프리칸 초록 원숭이 (African green monkeys) 에서 수행되었다 (AGM 실험 #1-#3, 표 8-10, 및 표 15-17, 각각). RSV로 일차 AGM 감염은 대부분 RSV 균주 A2의 약독화된 유도체인 몇 개의 다른 RSV를 사용하여 수행되었으며 및 결과 및 표 8-10에 서술된다. 그러한 연구에서, RSV는 조합된 IN/기관 내 (intratracheal, IT) 경로로 부위당 1ml의 L-15 배지에 $10^6$ PFU의 용량으로 투여되었다. 본 연구에서 RSV 또는

DS-Cav1/B3TMCT 또는 DS-Cav1 벡터로 AGMs에 부스터 감염은 같은 방식으로, 조합된 IN/IT 경로로 부위당 1ml의 L-15 배지에 $10^6$ PFU (RSV) 또는 $10^6$ $TCID_{50}$ (벡터) 용량으로 투여되었다. 접종 후, 비인두 스왑 (nasopharyngeal swabs) (NP) 및 기관 세척액(tracheal lavages, TL) 이 매일 또는 이틀에 한 번 각각, 10일 동안 수집되었으며, 및 드라이아이스 (dry ice) 에서 바로 동결시켰으며 및 적정 시까지 -80℃에 저장되었다. 혈청은 부스터 하는 날 접종 전에 수집되었으며 및 그 후 매 7일마다 연속적으로 4주 동안 수집되었다.

[0268] AGM 실험 #2에서, 코 점막 라이닝 액체 (nasal mucosal lining fluid) 샘플이 부스팅 하는 날 및 부스팅 -후 14, 21, 및 28일에 합성 흡착 매트릭스 (synthetic adsorptive matrix) (SAM) 스트립 (strips) (Nasosorption FXi, Hunt Developments, UK)을 사용하여 얻어졌다. SAM 스트립은 한쪽 콧구멍의 아래 코 선반 (lower turbinate) 의 코 점막에 가볍게 놓고, 30초 동안 있게 하고, 및 3% 소 혈청 알부민 (bovine serum albumin, BSA) 및 0.1% 투윈 20 (Tween 20) 을 함유하는 300㎕의 인산염 버퍼 된 생리 식염수로 미리-채워진 마이크로튜브에 넣었다. 샘플은 드라이아이스 (dry ice) 에서 바로 동결시켰으며 및 사용시까지 -80℃에 유지되었다. 점막 및 혈청 IgA 타이터가 하기에 서술된 대로 해리-증강된 란타나이드 플루오레신 면역에세이 (dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay, DELFIA)로 측정되었다.

[0269] AGM TL 샘플에서 RSV RNA 카피 수는 양성- 및 음성- 센스 RSV M 유전자 서열에 특이적인 역 전사-정량적 PCR 에세이 (reverse transcription- quantitative PCR assay, RT-qPCR) 로 정량되었다. 동결된 AGM TL 샘플은 37℃ 워터 베스 (water bath)에서 잠깐 녹이고 및 바로 얼음에 유지시켰다. 4℃에서 800g에서 5분 동안 원심분리로 투명하게 한 후에, TL 샘플에 있는 총 RNA는 QIAamp 바이러스 RNA 미니 키트 (QIAamp Viral RNA Mini Kit) (Qiagen) 를 사용하여 추출하였다. cDNA는 랜덤 헥사머 프라이머 (random hexamer primers) 로 어플라이드 바이오시스템 RT 키트 (Applied Biosystem RT kit) (ThermoFisher Scientific)를 사용하여 역 전사로 생성되었으며, 및 M-특이 qPCR로 분석되었다. 비교를 위하여, 같은 qPCR 에세이로 분석된 wt RSV A2 균주 (LID)의 전-장 유전체를 암호화하는 DNA 플라스미드를 사용하여 표준 커브 (standard curve) 가 만들어졌다. TL 샘플에서 역-전사된 RSV RNA 카피 수는 표준 커브로부터 삽입 (interpolated) 되었다. 통계학적 분석은 그라프패드프리즘 버전 8 (GraphPad Prism version 8) (GraphPad Software, San Diego, California US) 를 사용하여 수행되었다.

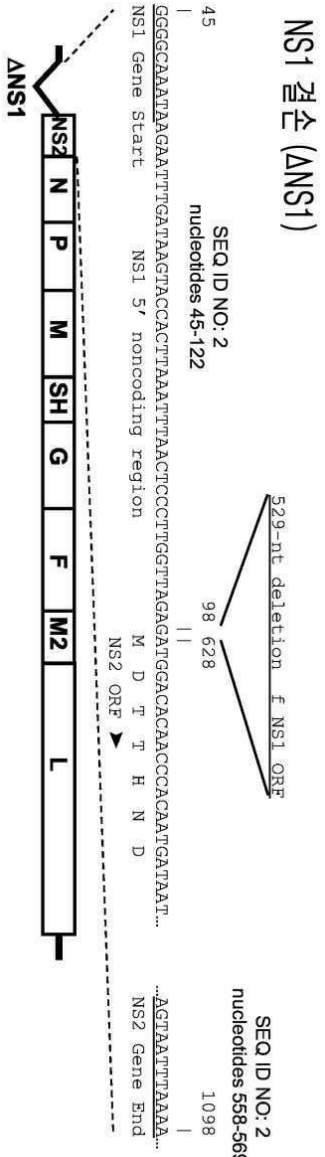
[0270] **해리-증강된 란타나이드 플루오레신 면역에세이 (dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay, DELFIA) 를 사용하여 IgA 항체 검출.** 혈청 및 점막 IgA는 DELFIA 면역에세이로 검출되었다. 간략하게, 재조합 RSV DS-Cav1 F 단백질은 HEK293 세포에서 발현되었으며 및 이전에 서술된 대로 정제되었다 (McLellan et al. 2013. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. Science 342:592-8). 96-웰 DELFIA 황색 플레이트 (Perkin Elmer, Waltham MA)는 100㎕의 카보네이트-바이카보네이트 버퍼 (carbonate-bicarbonate buffer) (Millipore Sigma, St. Louis MO) 에 희석된 정제된 RSV DS-Cav1 F 단백질 100ng/웰로 코딩되었으며 및 4° C에서 하룻밤 동안 배양되었다. 에세이에서 모든 세척은 200㎕/웰의 세척 버퍼 (1X DELFIA wash concentrate, Perkin Elmer, Waltham MA) 로 한 번 수행되었다. 하룻밤 동안 항원 코팅 후, 플레이트는 세척되고 및 100㎕/웰의 차단 용액 (blocking solution) (0.1% Tween-20 및 3% BSA를 함유하는 PBS) 으로 37° C 에서 1시간 동안 배양되었다. 플레이트는 세척되었고 및 차단 버퍼에 4-배 희석 시리즈에 있는 100㎕의 혈청 샘플이 첨가되었고 및 4° C에서 하룻밤 동안 배양되었다. 세척 후, 차단 버퍼에 1:5000 희석된 항-원숭이 IgA 바이오틴 접합체 (anti-monkey IgA biotin conjugate) (Alpha Diagnostic, San Antonio, TX) 100㎕/웰이 첨가되었고 및 37° C 에서 1시간 동안 배양되었다. 플레이트는 세척되었고 및 DELFIA 에세이 버퍼 (Perkin Elmer, Waltham, MA)에 1:2000으로 희석된 유로피움 (Eu)-접합 된 스트랩타비딘 ((Europium (Eu)-conjugated streptavidin)) 100 ㎕/웰이 첨가되었다. 37° C 에서 1시간 동안 배양 후, 플레이트는 세척되었고 및 100 ㎕/웰의 DELFIA 증강 용액 (DELFIA enhancement solution) (Perkin Elmer)으로 실온에서 가볍게 흔들면서 20분 동안 배양되었다, 형광은 Eu-특이 타임-리졸브드 플루오레센스 (Eu-specific time-resolved fluorescence) (TRF) 프로그램 (340nm 자극, 615nm 방출) 을 사용하여 시너지 네오 2 플레이트 리더 (Synergy Neo 2 plate reader) (BioTek, Winooski, VT) 에서 측정되었다. 차단 용액 (blocking solution) 은 블랭크 값 (blank value)을 생성하기 위하여 사용되었으며, 및 24 브랭크 값 플러스 3 표준 오차의 평균이 컷-어프 (cut-off) ((400 형광 유닛 (fluorescence units) 에 해당)) 로서 사용되었다. 400 형광 유닛에 해당하는 테스트 샘플 희석은 그라프패드프리즘 버전 8 (GraphPad Prism version 8) (GraphPad Software, San Diego, California US) 을 사용하여 시그모이드 표준 커브로부터 삽입 (interpolated) 되었으며 및 $\log_2$ 값으로 표현되었다.

[0271] 서술된 방법 또는 조성물의 정확한 세부사항은 서술된 실시 예의 정신으로부터 이탈함이 없이 다양하거나 또는

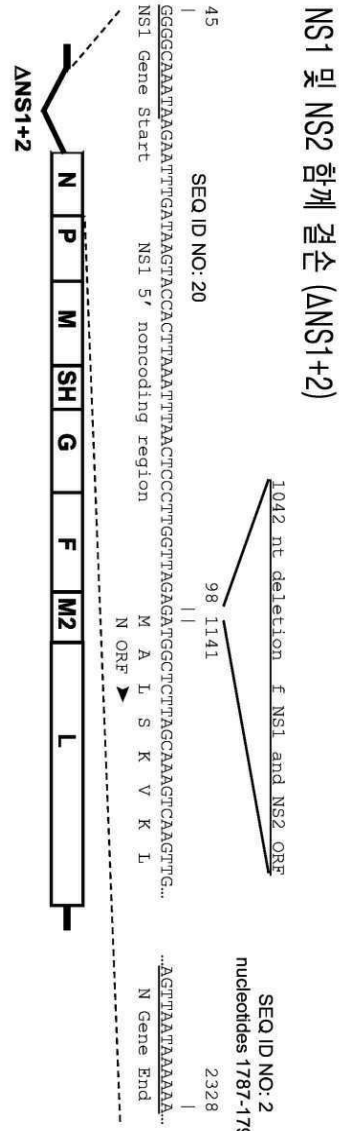
수정될 수 있다. 우리는 하기 청구항의 범위 및 정신 내에 있는 그러한 수정 및 다양함 모두를 청구한다.

## 도면

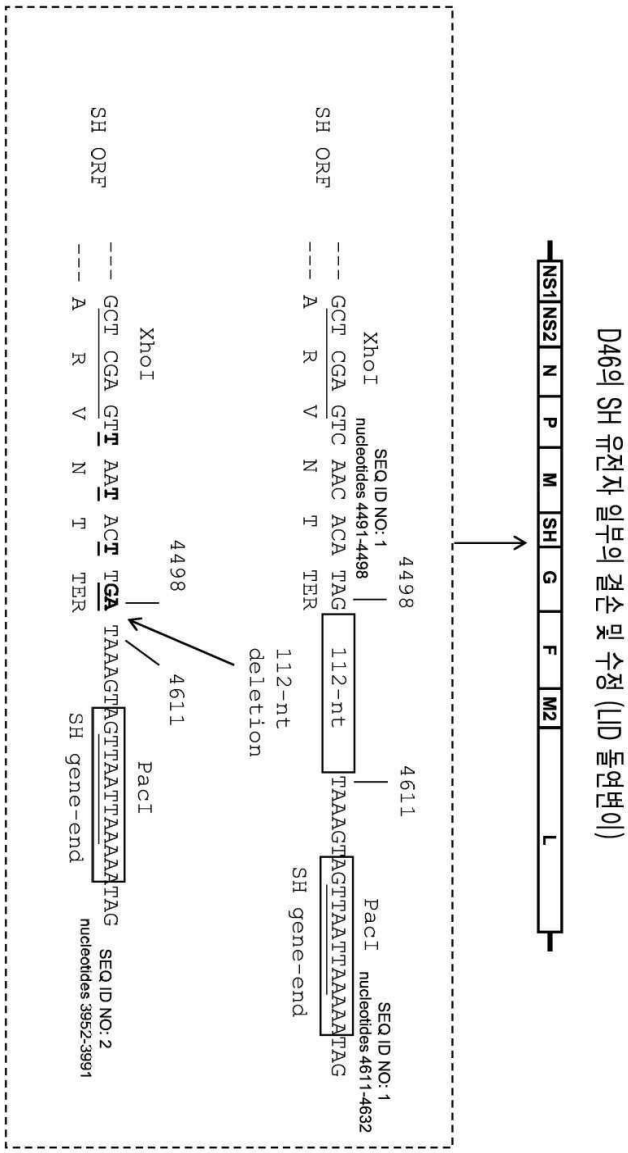
### 도면1a



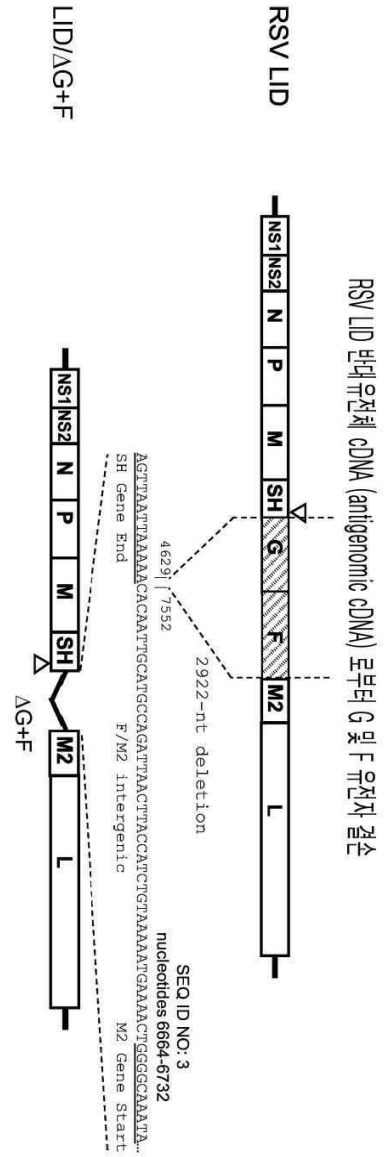
도면1b


NS1 및 NS2 함께 결손 (ΔNS1+2)
1042 nt deletion f NS1 and NS2 ORF
45
98 1141
2328
SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 2
nucleotides 1787-1799
GGGGCAAATAAGAATTTGATAAGTACCACTTAAATTTAACTCCCTTGGTTAGAGATGGCTCTTAGCAAAGTCAAGTTG...
...AGTTAATAAAAAA...
NS1 Gene Start
NS1 5′ noncoding region
M A L S K V K L
N ORF
N Gene End
ΔNS1+2
N
P
M
SH
G
F
M2
L

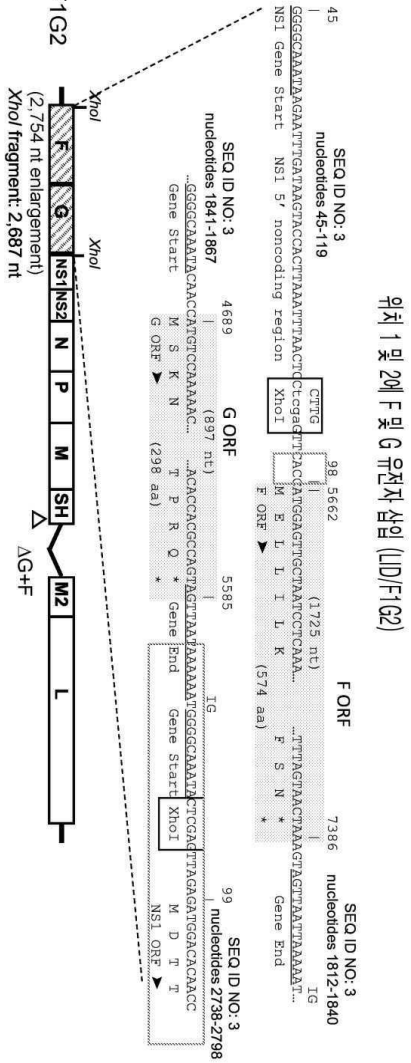
도면1c


D46의 SH 유전자 일부의 결손 및 수정 (LID 돌연변이)
NS1 NS2 N P M SH G F M2 L
SEQ ID NO: 1
nucleotides 4491-4498
XhoI
4498
4611
PacI
SEQ ID NO: 1
nucleotides 4611-4632
--- GCT CGA GTC AAC ACA TAG
--- A R V N T TER
112-nt
TAAAGTAGTTAATTAAAAATAG
SH ORF
112-nt deletion
SH gene-end
4498
4611
XhoI
PacI
--- GCT CGA GTT AAT ACT TGA
--- A R V N T TER
TAAAGTAGTTAATTAAAAATAG
SH ORF
SH gene-end
SEQ ID NO: 2
nucleotides 3952-3991

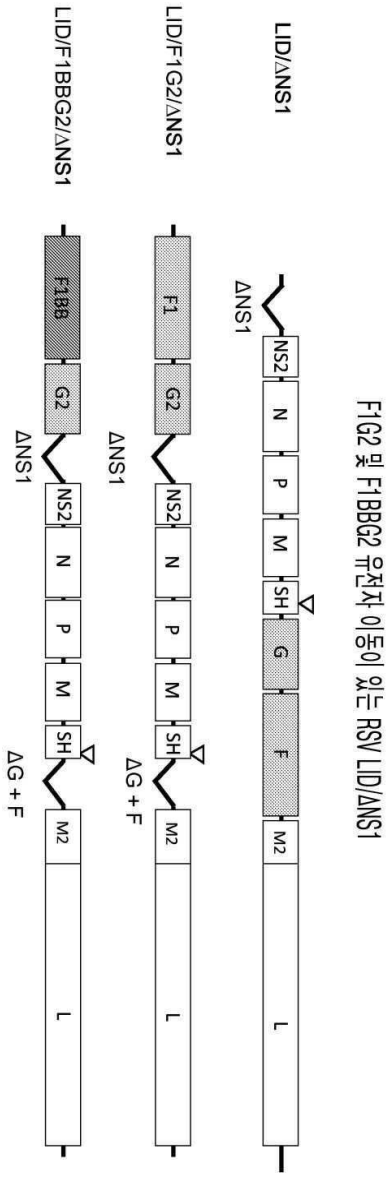
도면2a


RSV LID 반대유전체 cDNA (antigenomic cDNA) 로부터 G 및 F 유전자 결손
RSV LID
NS1
NS2
N
P
M
SH
G
F
M2
L
2922-nt deletion
4629
7552
AGTTAATTAAAAACACAATTGCATGCCAGATTTAACTTACCATCTGTAAAAATGAAACTGGGGCAAATA...
SH Gene End
F/M2 intergenic
M2 Gene Start
SEQ ID NO: 3
nucleotides 6664-6732
LID/ΔG+F
ΔG+F

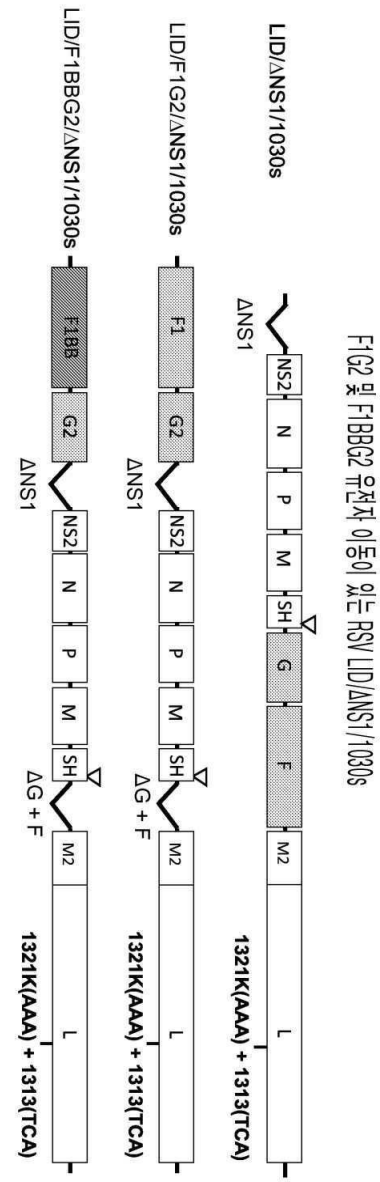
도면2b


위치 1 및 2에 F 및 G 유전자 삽입 (LID/F1G2)
RSV LID/F1G2
(2,754 nt enlargement)
XhoI fragment: 2,687 nt
XhoI
XhoI
F
G
NS1
NS2
N
P
M
SH
M2
L
ΔG+F
SEQ ID NO: 3
nucleotides 45-119
NS1 Gene Start
NS1 5′ noncoding region
CTTG
XhoI
SEQ ID NO: 3
nucleotides 1841-1867
Gene Start
G ORF
(897 nt)
(298 aa)
F ORF
(1725 nt)
(574 aa)
Gene End
Gene End
Gene Start
XhoI
SEQ ID NO: 3
nucleotides 1812-1840
SEQ ID NO: 3
nucleotides 2738-2798
NS1 ORF

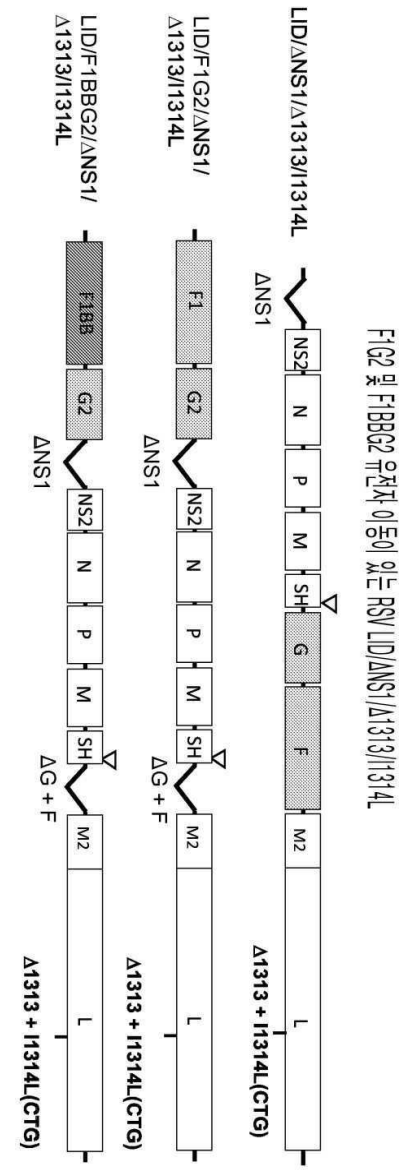
도면3a


F1G2 및 F1BBG2 유전자 이동이 있는 RSV LID/ΔNS1
LID/ΔNS1
ΔNS1
NS2
N
P
M
SH
G
F
M2
L
LID/F1G2/ΔNS1
F1
G2
ΔNS1
ΔG + F
LID/F1BBG2/ΔNS1
F1BB
G2
ΔNS1
ΔG + F

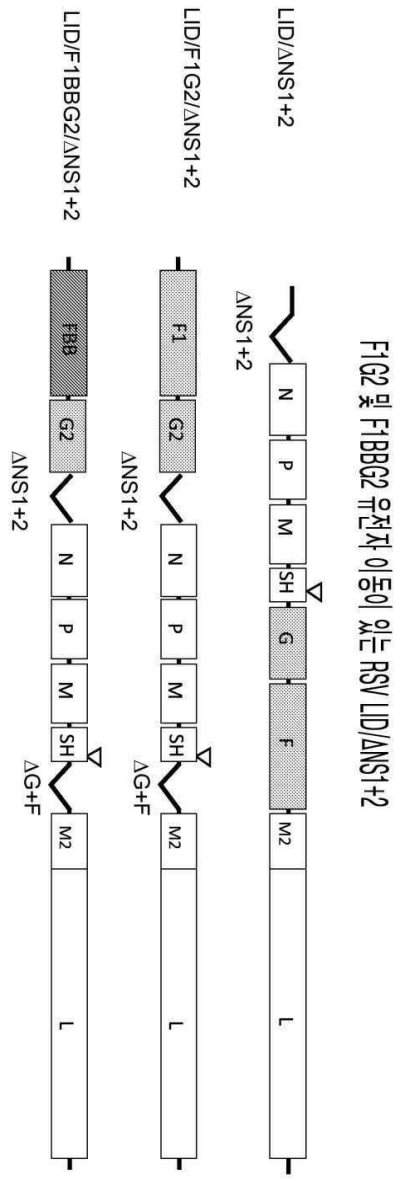
도면3b


F1G2 및 F1BBG2 유전자 이동이 있는 RSV LID/ΔNS1/1030s
LID/ΔNS1/1030s
ΔNS1
NS2
N
P
M
SH
G
F
M2
L
1321K(AAA) + 1313(TCA)
LID/F1G2/ΔNS1/1030s
F1
G2
ΔNS1
ΔG + F
1321K(AAA) + 1313(TCA)
LID/F1BBG2/ΔNS1/1030s
F1BB
G2
ΔNS1
ΔG + F
1321K(AAA) + 1313(TCA)

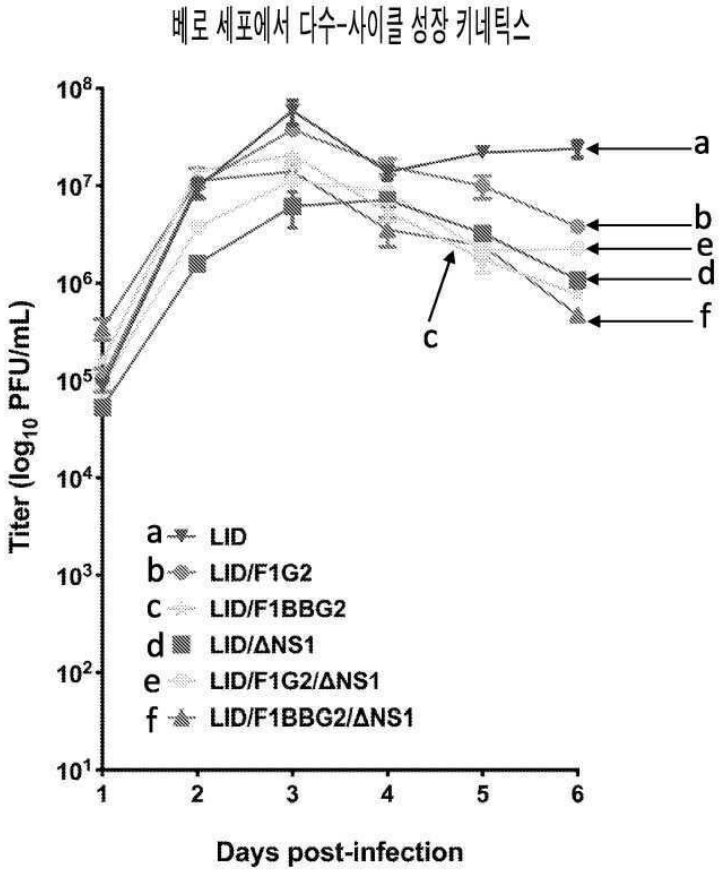
도면3c


F1G2 및 F1BBG2 유전자 이동이 있는 RSV LID/ΔNS1/Δ1313/I1314L
LID/ΔNS1/Δ1313/I1314L
ΔNS1
NS2
N
P
M
SH
G
F
M2
L
Δ1313 + I1314L(CTG)
LID/F1G2/ΔNS1/
Δ1313/I1314L
F1
G2
ΔNS1
ΔG + F
Δ1313 + I1314L(CTG)
LID/F1BBG2/ΔNS1/
Δ1313/I1314L
F1BB
G2
ΔNS1
ΔG + F
Δ1313 + I1314L(CTG)

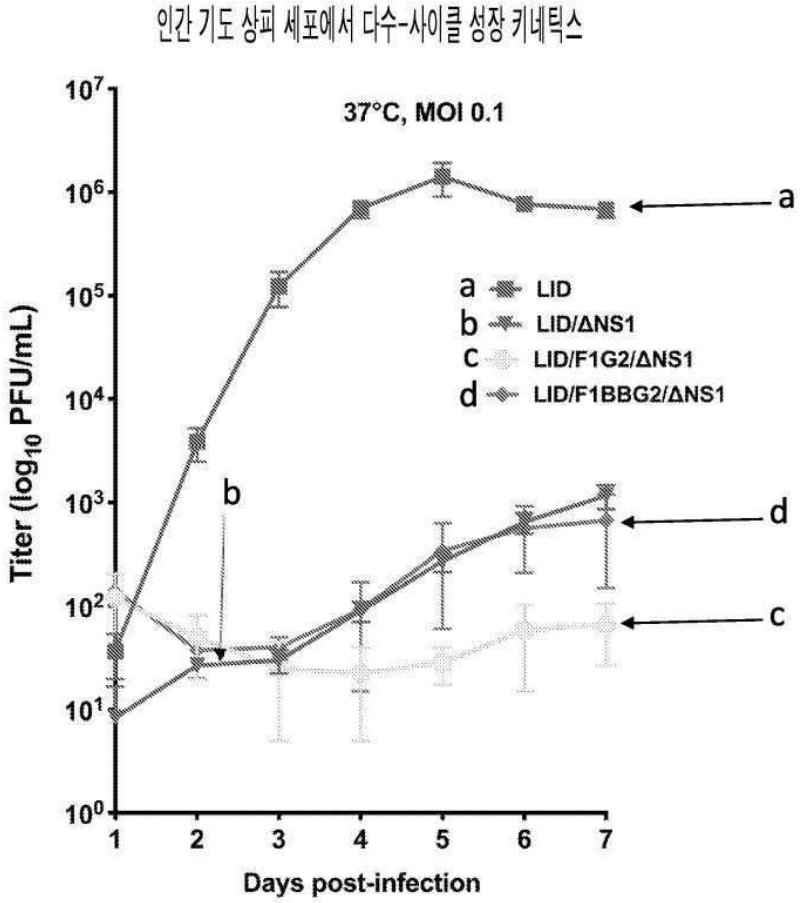
도면3d


F1G2 및 F1BBG2 유전자 이동이 있는 RSV LID/ΔNS1+2
LID/ΔNS1+2
ΔNS1+2
N
P
M
SH
G
F
M2
L
LID/F1G2/ΔNS1+2
ΔNS1+2
ΔG+F
F1
G2
LID/F1BBG2/ΔNS1+2
ΔNS1+2
ΔG+F
FBB

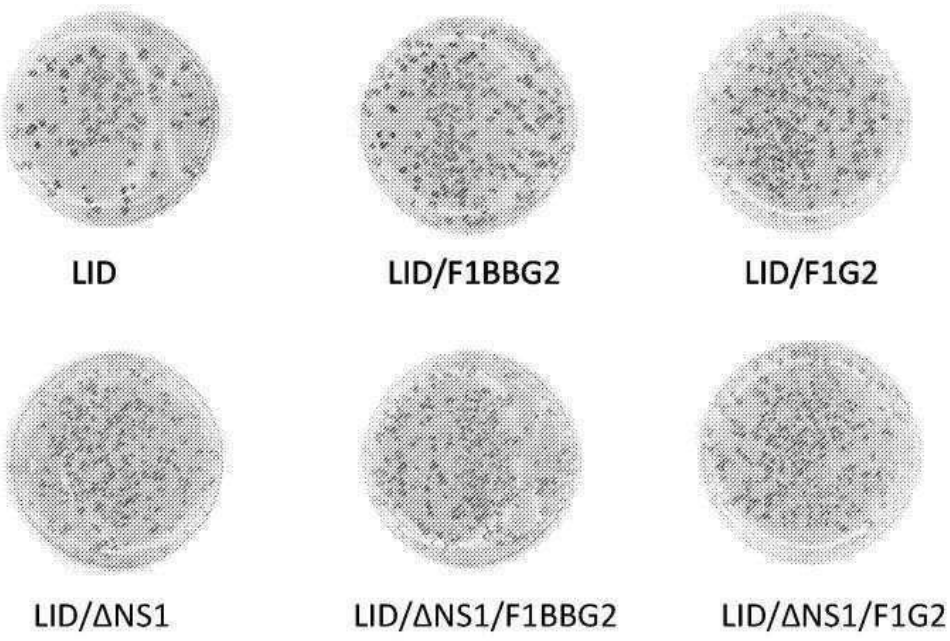
도면4


베로 세포에서 다수-사이클 성장 키네틱스
Titer (log10 PFU/mL)
Days post-infection
a LID
b LID/F1G2
c LID/F1BBG2
d LID/ΔNS1
e LID/F1G2/ΔNS1
f LID/F1BBG2/ΔNS1

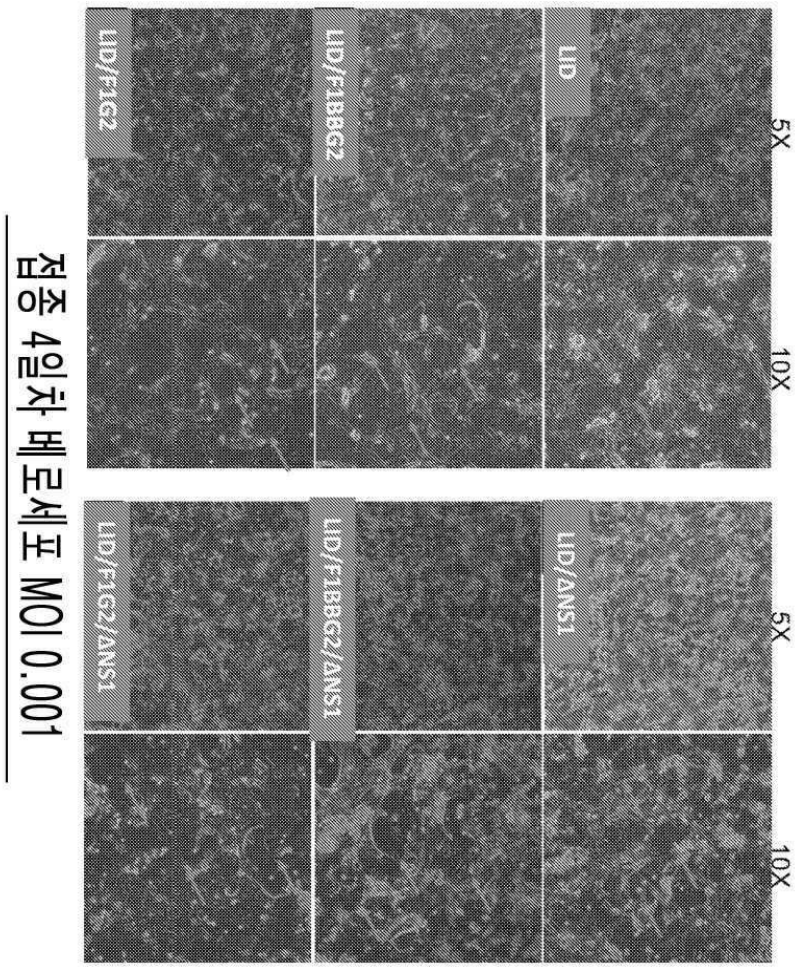
도면5


인간 기도 상피 세포에서 다수-사이클 성장 키네틱스
37°C, MOI 0.1
Titer ($log_{10}$ PFU/mL)
Days post-infection
a LID
b LID/ΔNS1
c LID/F1G2/ΔNS1
d LID/F1BBG2/ΔNS1

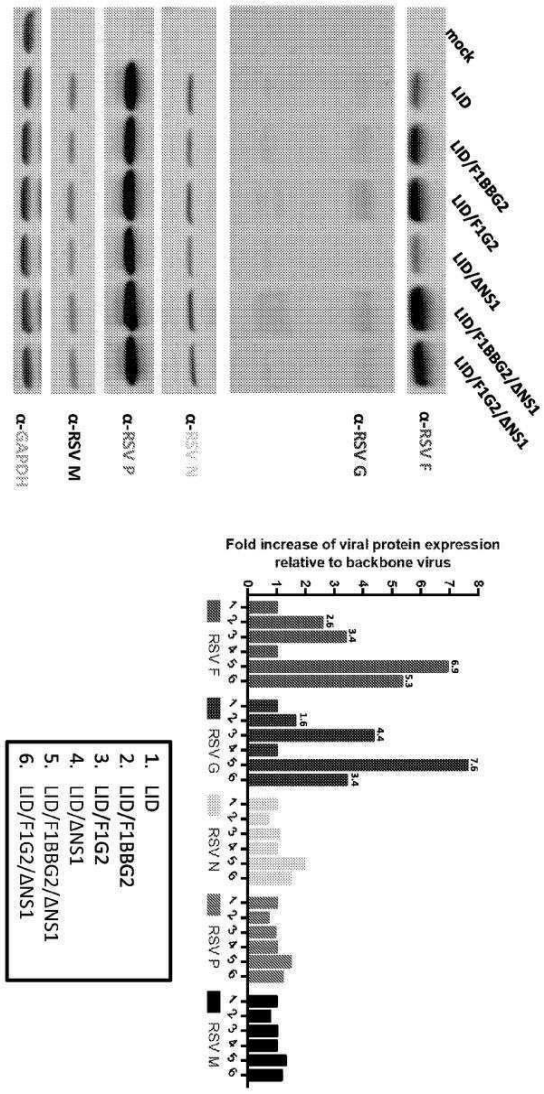
도면6


LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/ΔNS1/F1BBG2
LID/ΔNS1/F1G2

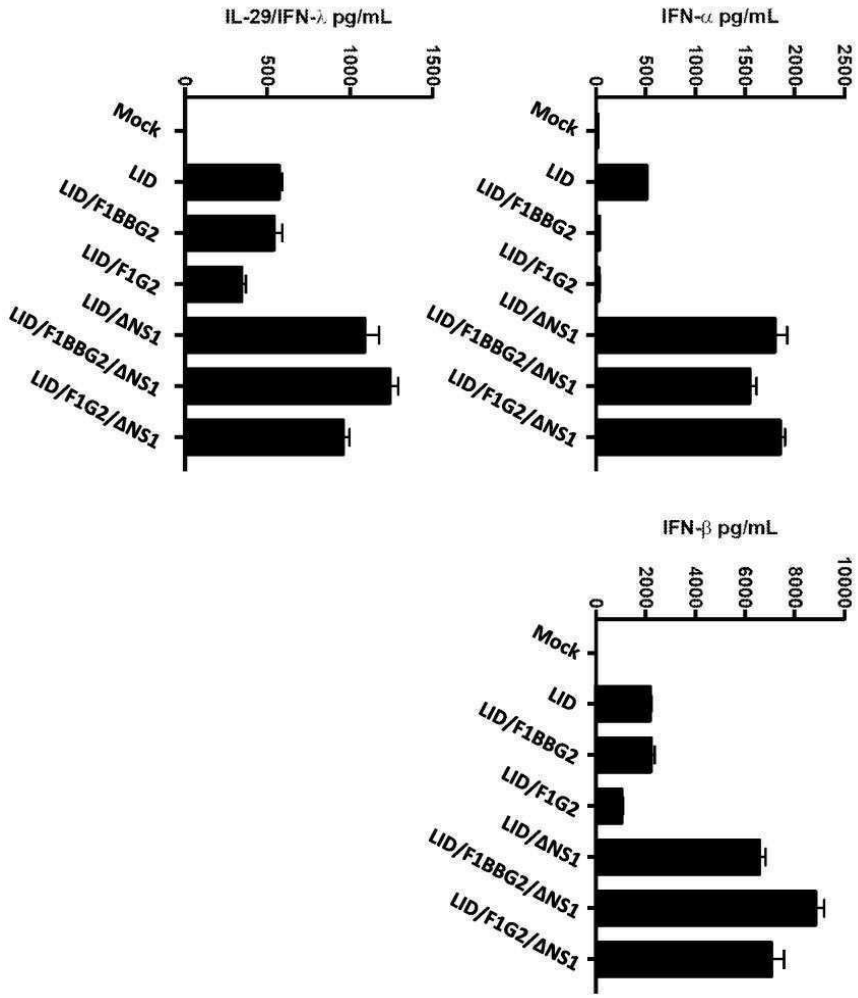
도면7


감염 4일차 배로세포 MOI 0.001
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ANS1
LID/F1BBG2/ANS1
LID/F1G2/ANS1
5X
10X
5X
10X

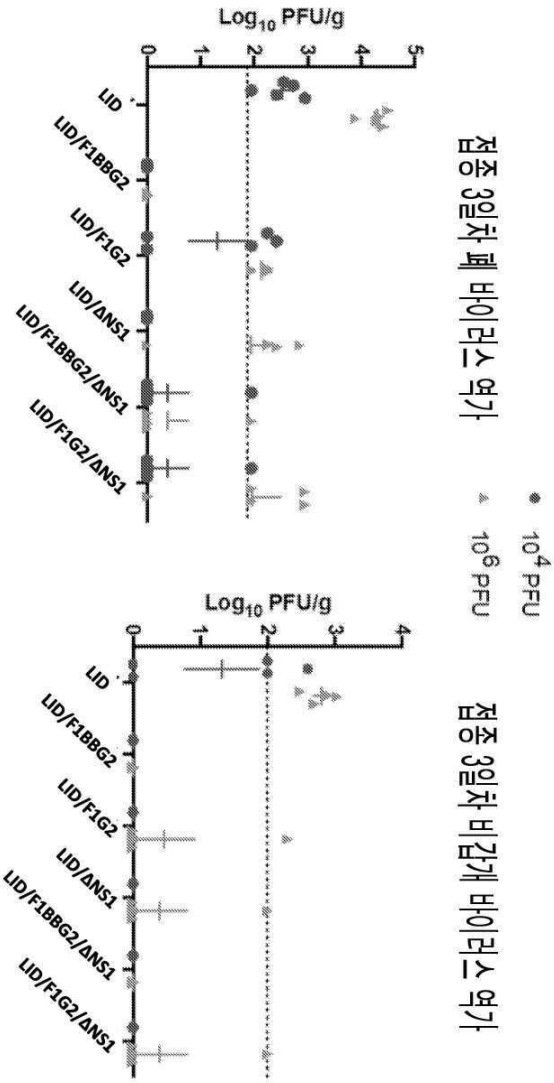
도면8


mock
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
α-RSV F
α-RSV G
α-RSV N
α-RSV P
α-RSV M
α-GAPDH
Fold increase of viral protein expression relative to backbone virus
RSV F
RSV G
RSV N
RSV P
RSV M
2.5
3.4
6.9
5.3
1.6
4.4
7.6
3.4
1. LID
2. LID/F1BBG2
3. LID/F1G2
4. LID/ΔNS1
5. LID/F1BBG2/ΔNS1
6. LID/F1G2/ΔNS1

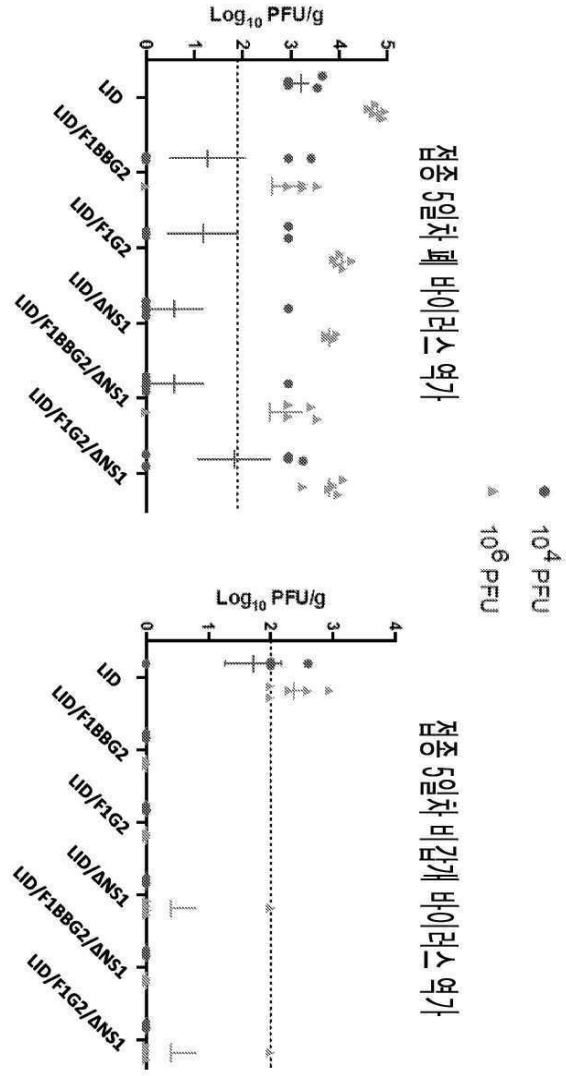
도면9


IL-29/IFN-λ pg/mL
0
500
1000
1500
Mock
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
IFN-α pg/mL
0
500
1000
1500
2000
2500
Mock
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
IFN-β pg/mL
0
2000
4000
6000
8000
10000
Mock
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1

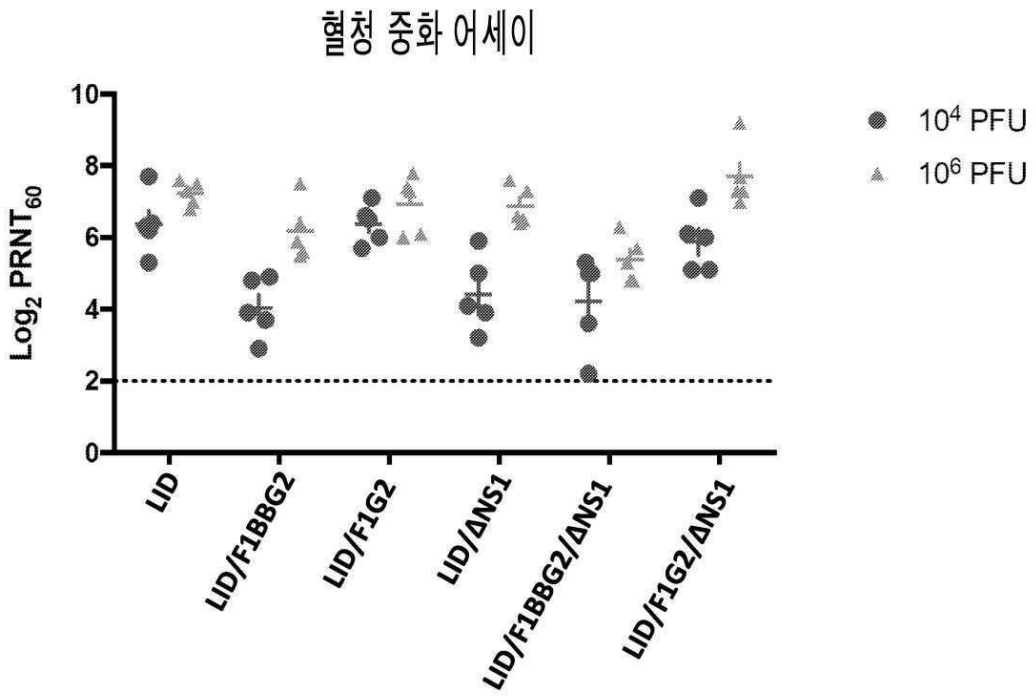
도면10a


Log10 PFU/g
0
1
2
3
4
5
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
감염 3일차 폐 바이러스 역가
10^4 PFU
10^6 PFU
Log10 PFU/g
0
1
2
3
4
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
감염 3일차 비강계 바이러스 역가

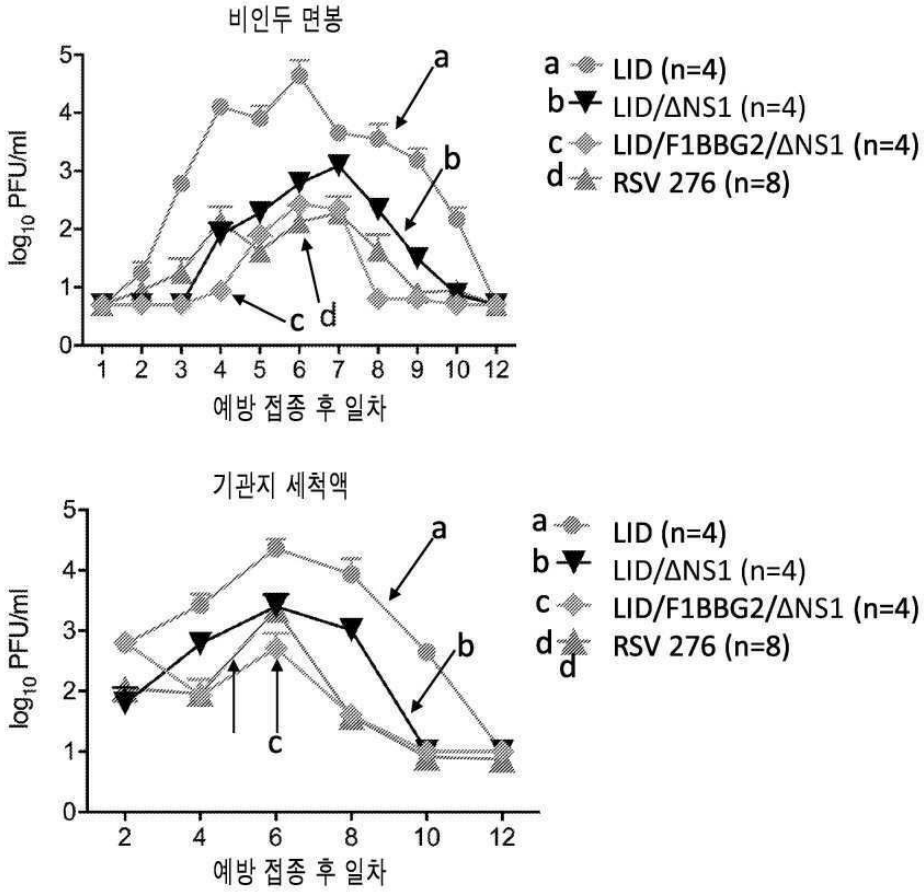
도면10b


점종 5일차 폐 바이러스 역가
Log10 PFU/g
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
점종 5일차 비갑개 바이러스 역가
Log10 PFU/g
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
10^4 PFU
10^6 PFU

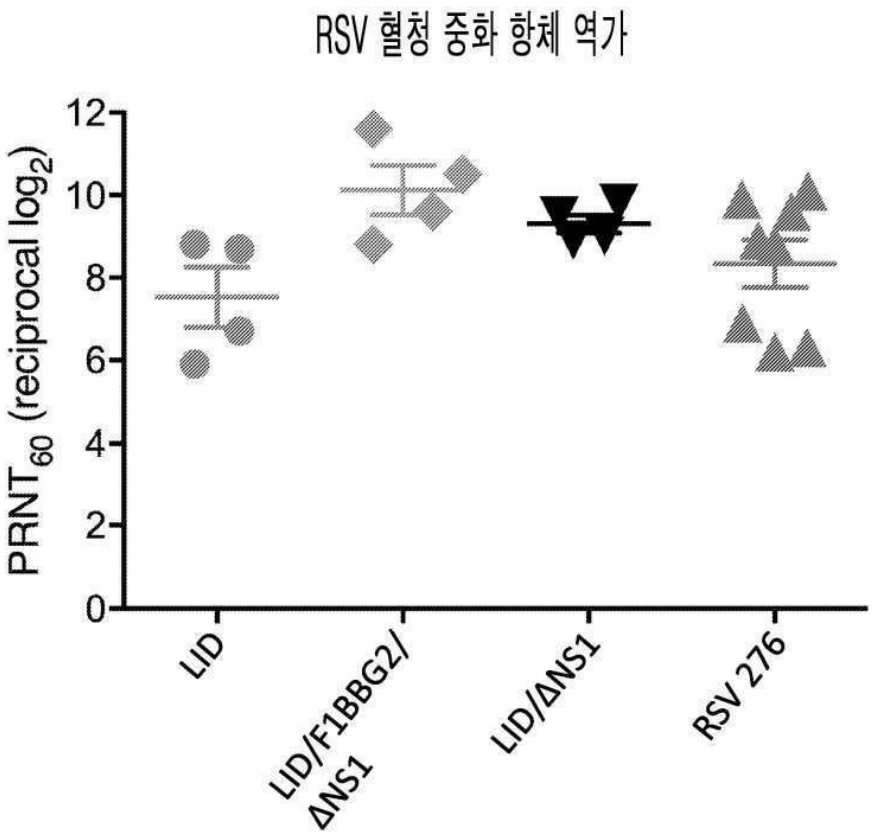
도면11


혈청 중화 어세이
Log2 PRNT60
10
8
6
4
2
0
LID
LID/F1BBG2
LID/F1G2
LID/ΔNS1
LID/F1BBG2/ΔNS1
LID/F1G2/ΔNS1
10⁴ PFU
10⁶ PFU

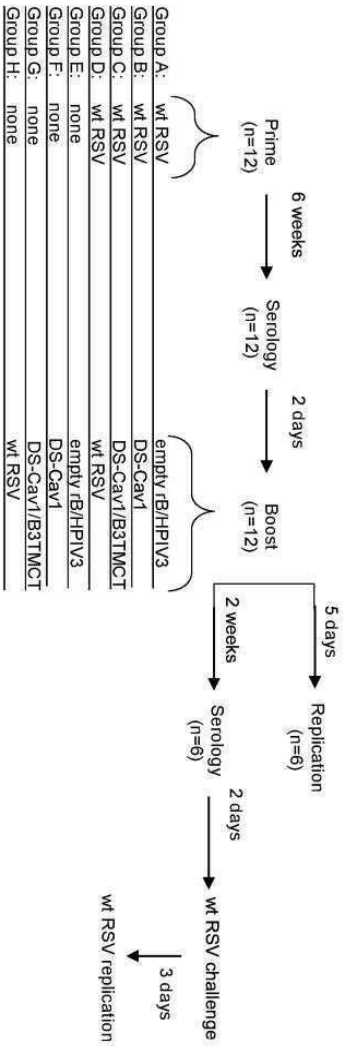
도면12


비인두 면봉
log10 PFU/ml
예방 접종 후 일차
a LID (n=4)
b LID/ΔNS1 (n=4)
c LID/F1BBG2/ΔNS1 (n=4)
d RSV 276 (n=8)
기관지 세척액
log10 PFU/ml
예방 접종 후 일차
a LID (n=4)
b LID/ΔNS1 (n=4)
c LID/F1BBG2/ΔNS1 (n=4)
d RSV 276 (n=8)

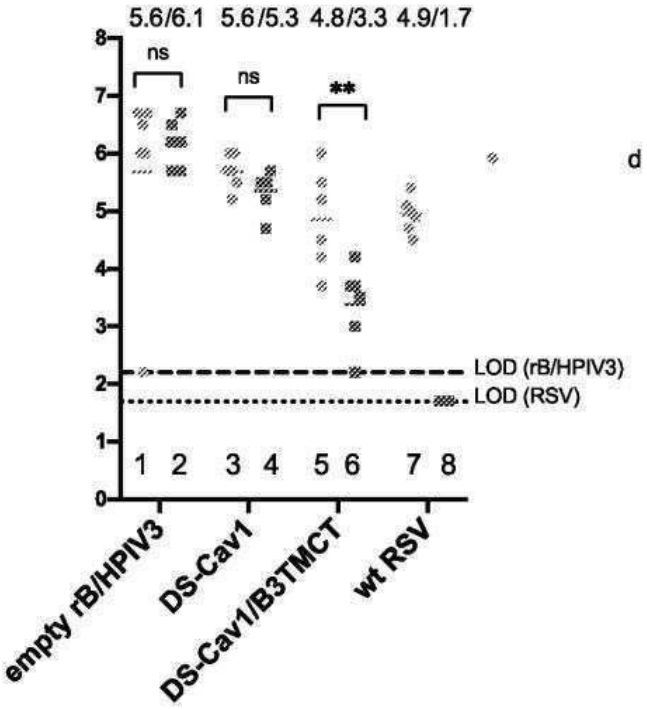
도면13


RSV 혈청 중화 항체 역가
PRNT60 (reciprocal log2)
12
10
8
6
4
2
0
LID
LID/F1BBG2/ ΔNS1
LID/ΔNS1
RSV 276

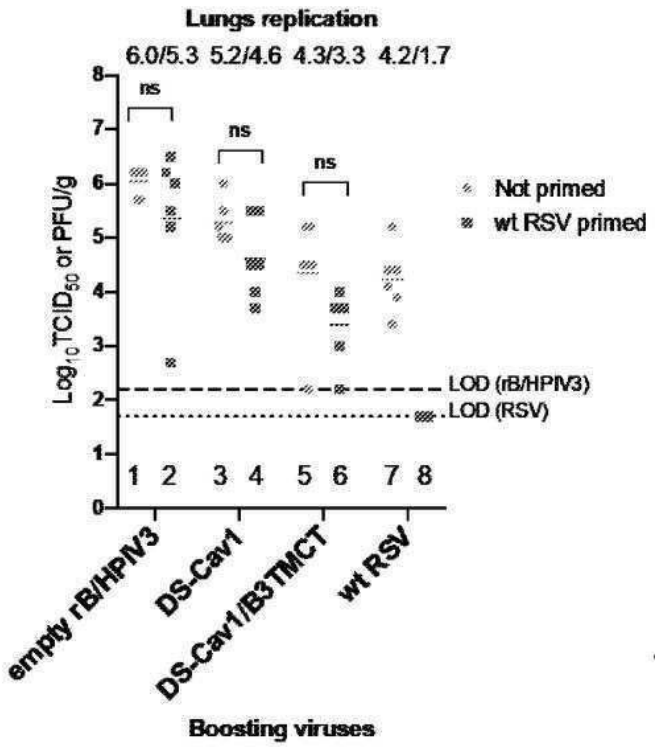
도면14a


Prime (n=12)
6 weeks
Serology (n=12)
2 days
Boost (n=12)
5 days
Replication (n=6)
2 weeks
Serology (n=6)
2 days
wt RSV challenge
3 days
wt RSV replication
Group A: wt RSV
Group B: wt RSV
Group C: wt RSV
Group D: wt RSV
Group E: none
Group F: none
Group G: none
Group H: none
empty rB/HPIV3
DS-Cav1
DS-Cav1/B3TMCT
wt RSV
empty rB/HPIV3
DS-Cav1
DS-Cav1/B3TMCT
wt RSV

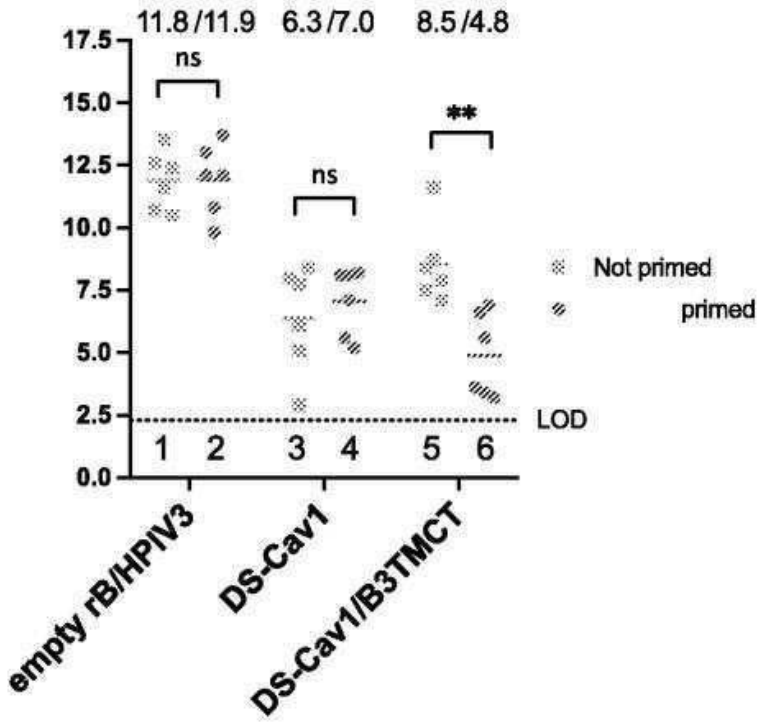
도면14b


5.6/6.1
5.6/5.3
4.8/3.3
4.9/1.7
ns
ns
**
d
LOD (rB/HPIV3)
LOD (RSV)
1 2 3 4 5 6 7 8
empty rB/HPIV3
DS-Cav1
DS-Cav1/B3TMCT
wt RSV

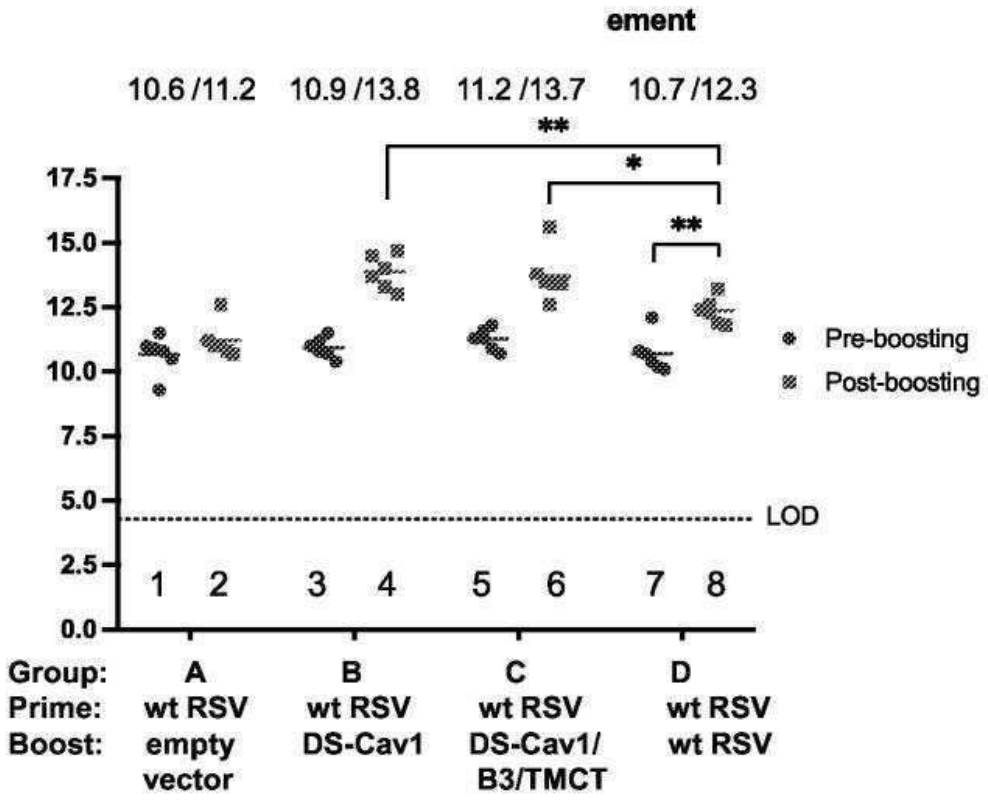
도면14c


Lungs replication
6.0/5.3
5.2/4.6
4.3/3.3
4.2/1.7
ns
ns
ns
Not primed
wt RSV primed
Log10TCID50 or PFU/g
LOD (rB/HPIV3)
LOD (RSV)
1 2 3 4 5 6 7 8
empty rB/HPIV3
DS-Cav1
DS-Cav1/B3TMCT
wt RSV
Boosting viruses

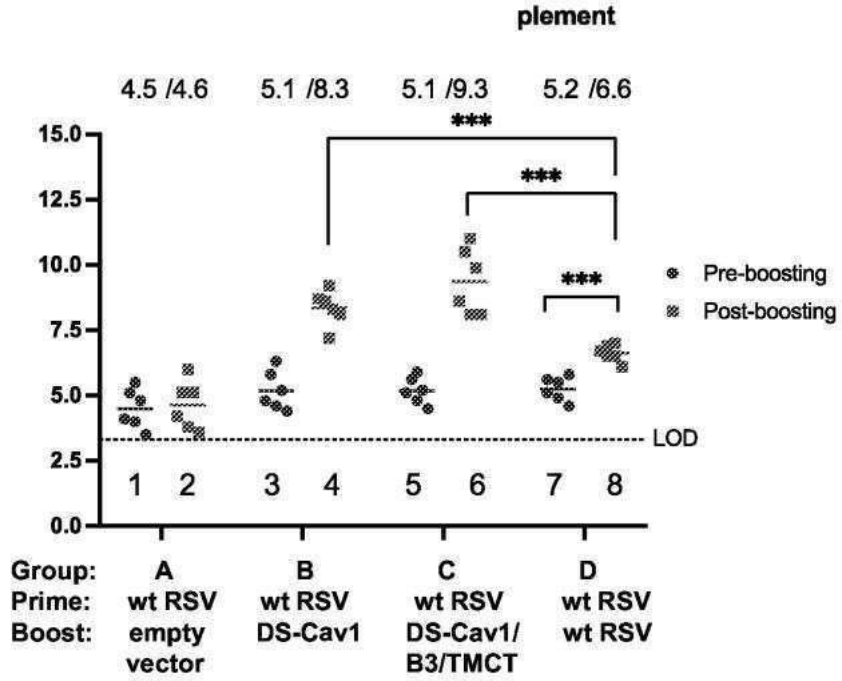
도면14d


11.8/11.9
6.3/7.0
8.5/4.8
ns
ns
**
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
Not primed
primed
LOD
1 2 3 4 5 6
empty rB/HPIV3
DS-Cav1
DS-Cav1/B3TMCT

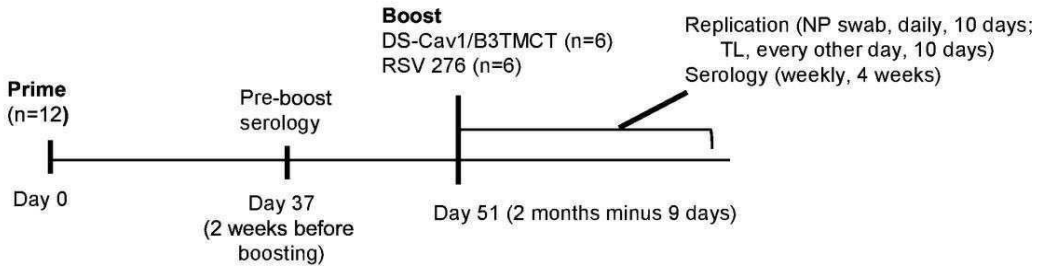
도면14e


ement
10.6/11.2
10.9/13.8
11.2/13.7
10.7/12.3
**
*
**
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
Pre-boosting
Post-boosting
LOD
1 2 3 4 5 6 7 8
Group: A B C D
Prime: wt RSV wt RSV wt RSV wt RSV
Boost: empty vector DS-Cav1 DS-Cav1/ B3/TMCT wt RSV

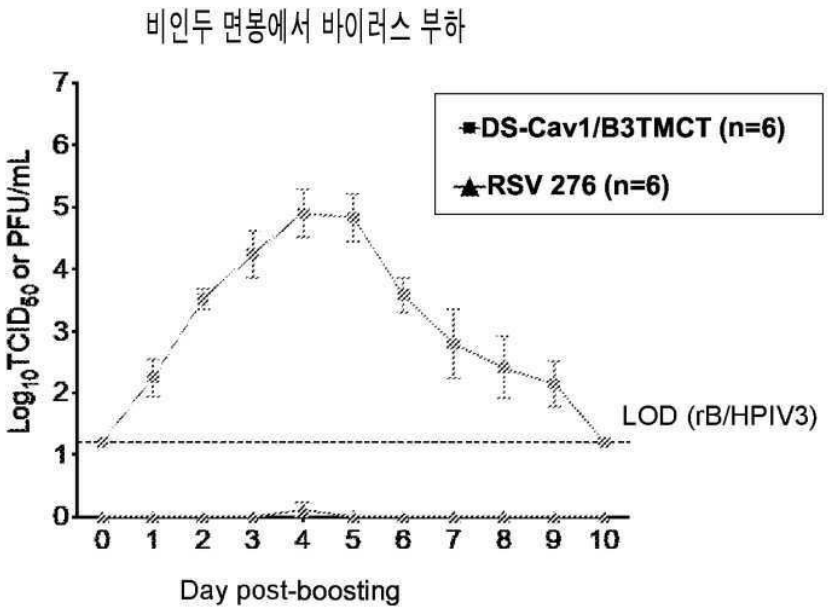
도면14f


plement
4.5 /4.6
5.1 /8.3
5.1 /9.3
5.2 /6.6
***
***
***
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
Pre-boosting
Post-boosting
LOD
1 2 3 4 5 6 7 8
Group: A B C D
Prime: wt RSV wt RSV wt RSV wt RSV
Boost: empty vector DS-Cav1 DS-Cav1/ B3/TMCT wt RSV

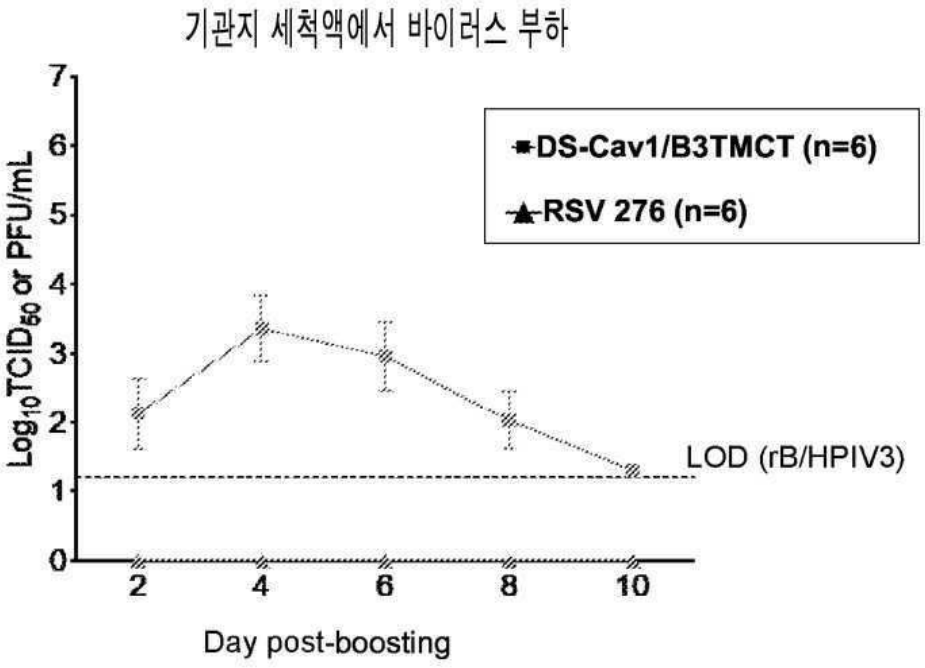
도면15a


Boost
DS-Cav1/B3TMCT (n=6)
RSV 276 (n=6)
Replication (NP swab, daily, 10 days;
TL, every other day, 10 days)
Serology (weekly, 4 weeks)
Prime
(n=12)
Pre-boost
serology
Day 0
Day 37
(2 weeks before
boosting)
Day 51 (2 months minus 9 days)

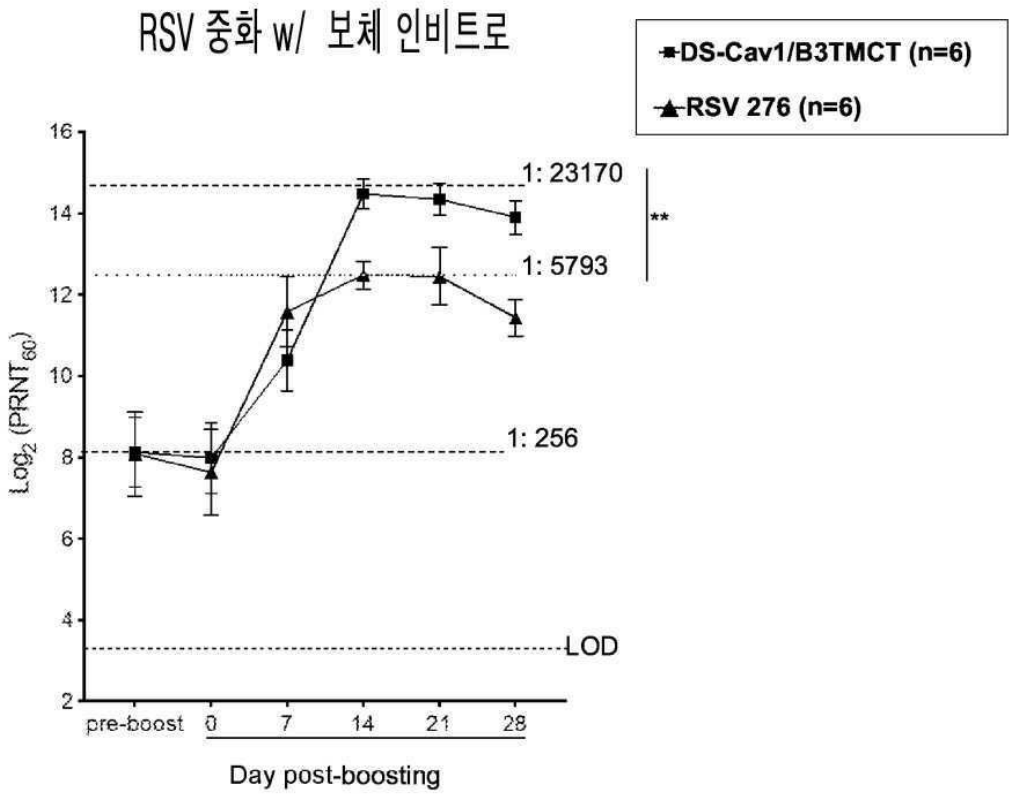
도면15b


비인두 면봉에서 바이러스 부하
DS-Cav1/B3TMCT (n=6)
RSV 276 (n=6)
LOD (rB/HPIV3)
Log10TCID50 or PFU/mL
Day post-boosting

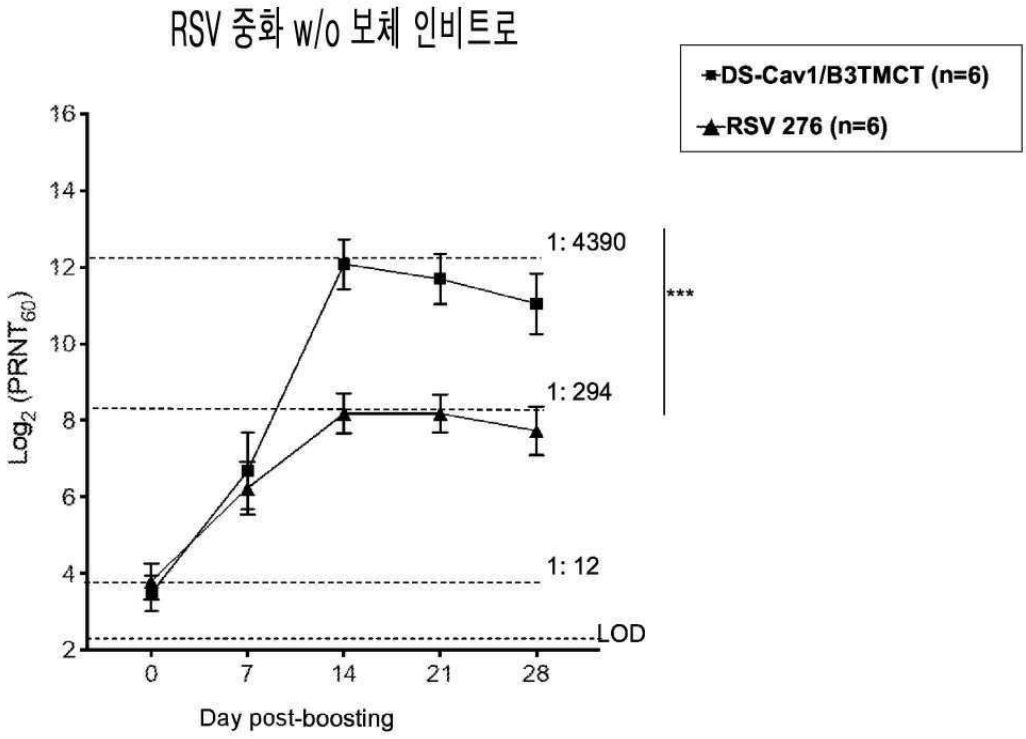
도면15c


기관지 세척액에서 바이러스 부하
DS-Cav1/B3TMCT (n=6)
RSV 276 (n=6)
LOD (rB/HPIV3)
Log10TCID50 or PFU/mL
Day post-boosting

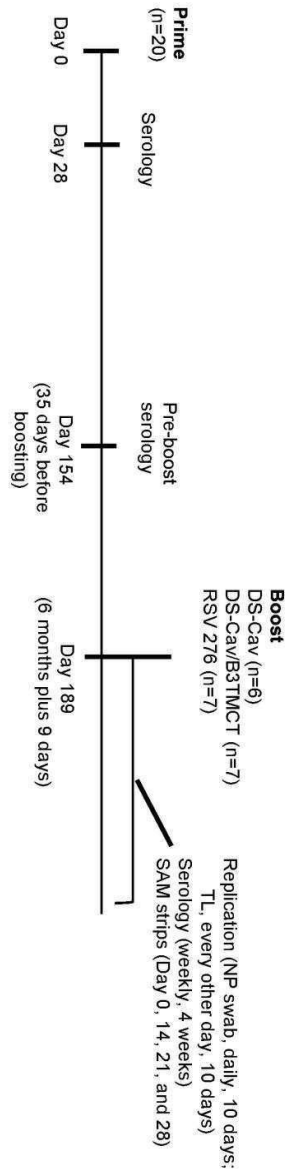
도면15d


RSV 중화 w/ 보체 인비트로
DS-Cav1/B3TMCT (n=6)
RSV 276 (n=6)
1: 23170
1: 5793
1: 256
LOD
**
Log2 (PRNT60)
pre-boost
0
7
14
21
28
Day post-boosting

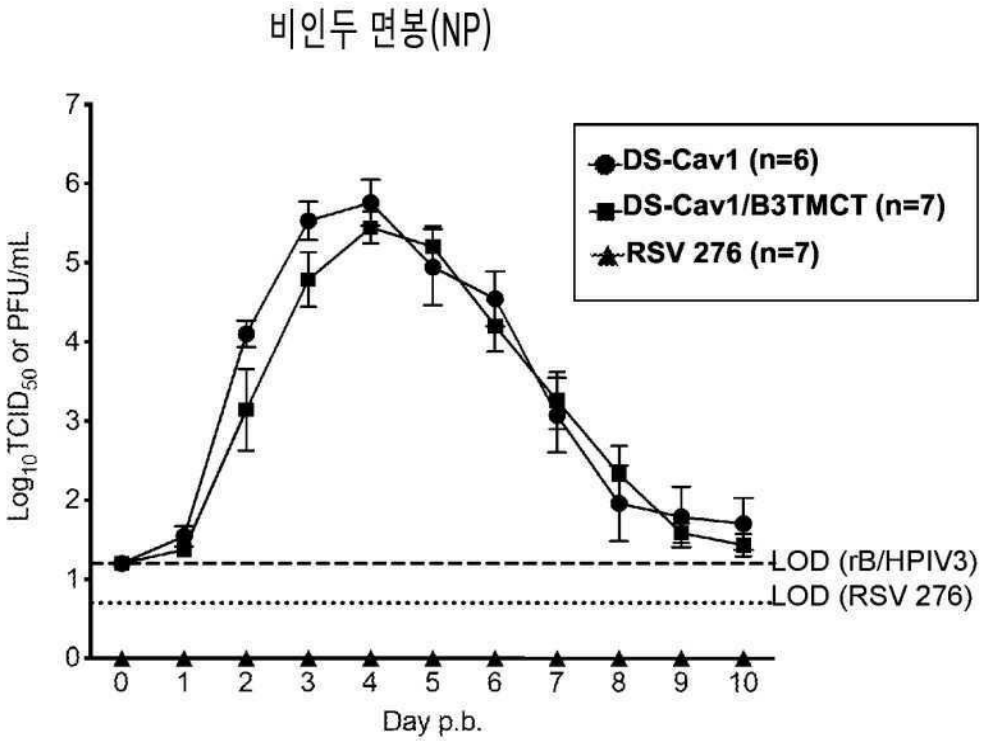
도면15e


RSV 중화 w/o 보체 인비트로
DS-Cav1/B3TMCT (n=6)
RSV 276 (n=6)
1: 4390
1: 294
1: 12
LOD
***
Log2 (PRNT60)
0
7
14
21
28
Day post-boosting

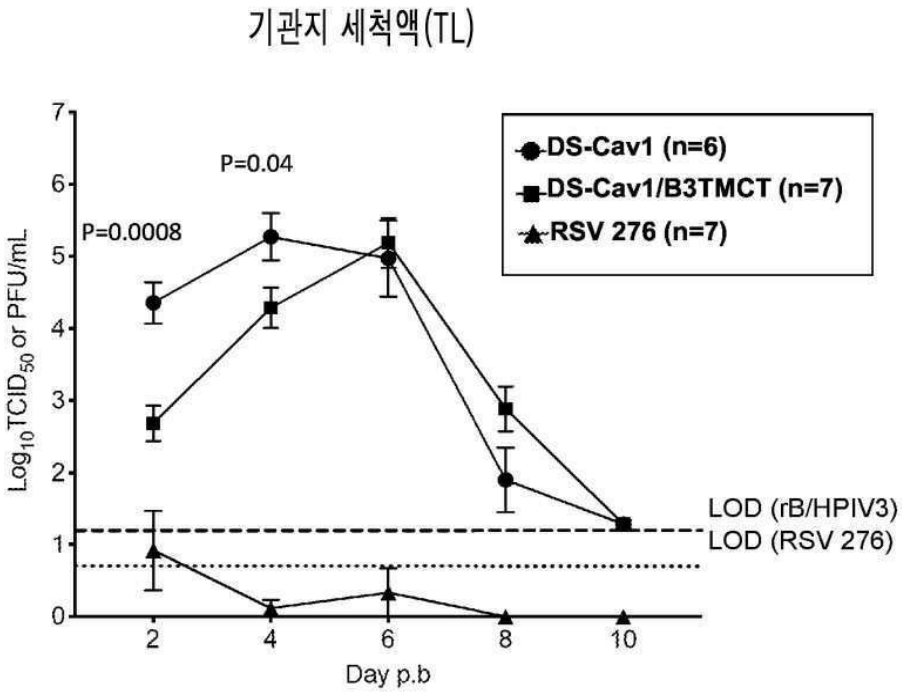
도면16a


Prime
(n=20)
Day 0
Day 28
Serology
Day 154
(35 days before
boosting)
Pre-boost
serology
Day 189
(6 months plus 9 days)
Boost
DS-Cav (n=6)
DS-Cav/B3TMCT (n=7)
RSV 276 (n=7)
Replication (NP swab, daily, 10 days;
TL, every other day, 10 days)
Serology (weekly, 4 weeks)
SAM strips (Day 0, 14, 21, and 28)

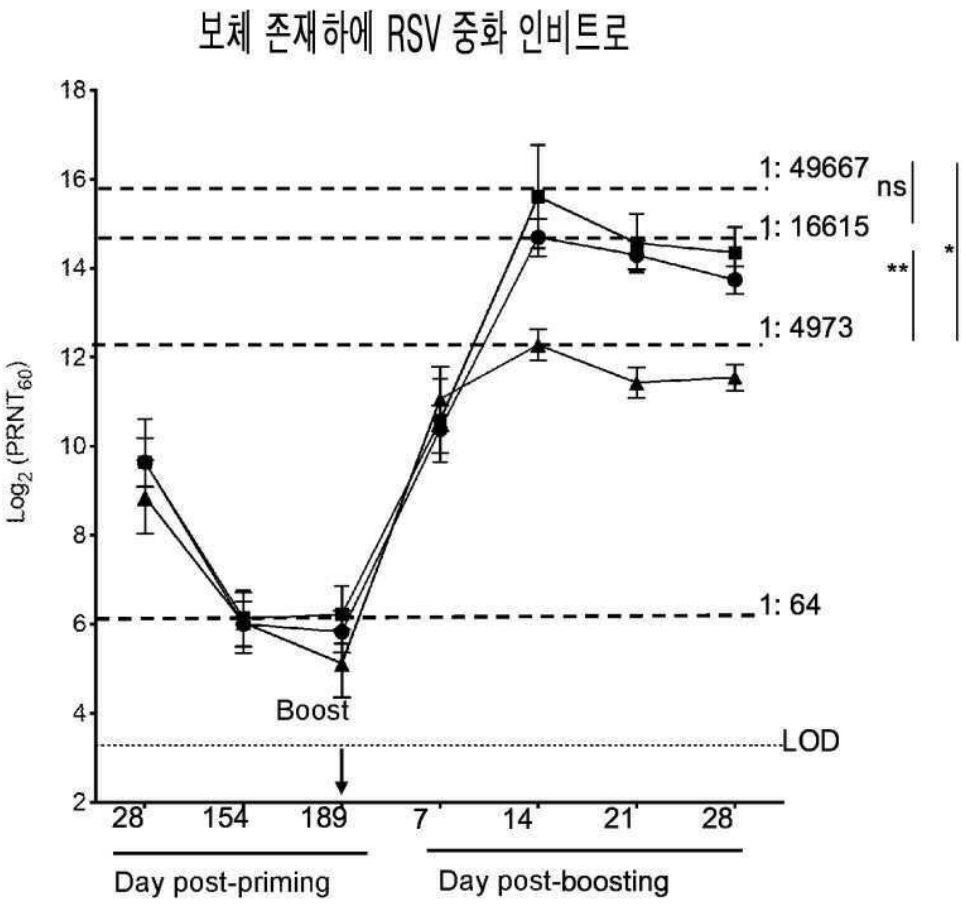
도면16b


비인두 면봉(NP)
DS-Cav1 (n=6)
DS-Cav1/B3TMCT (n=7)
RSV 276 (n=7)
LOD (rB/HPIV3)
LOD (RSV 276)
Log10TCID50 or PFU/mL
Day p.b.

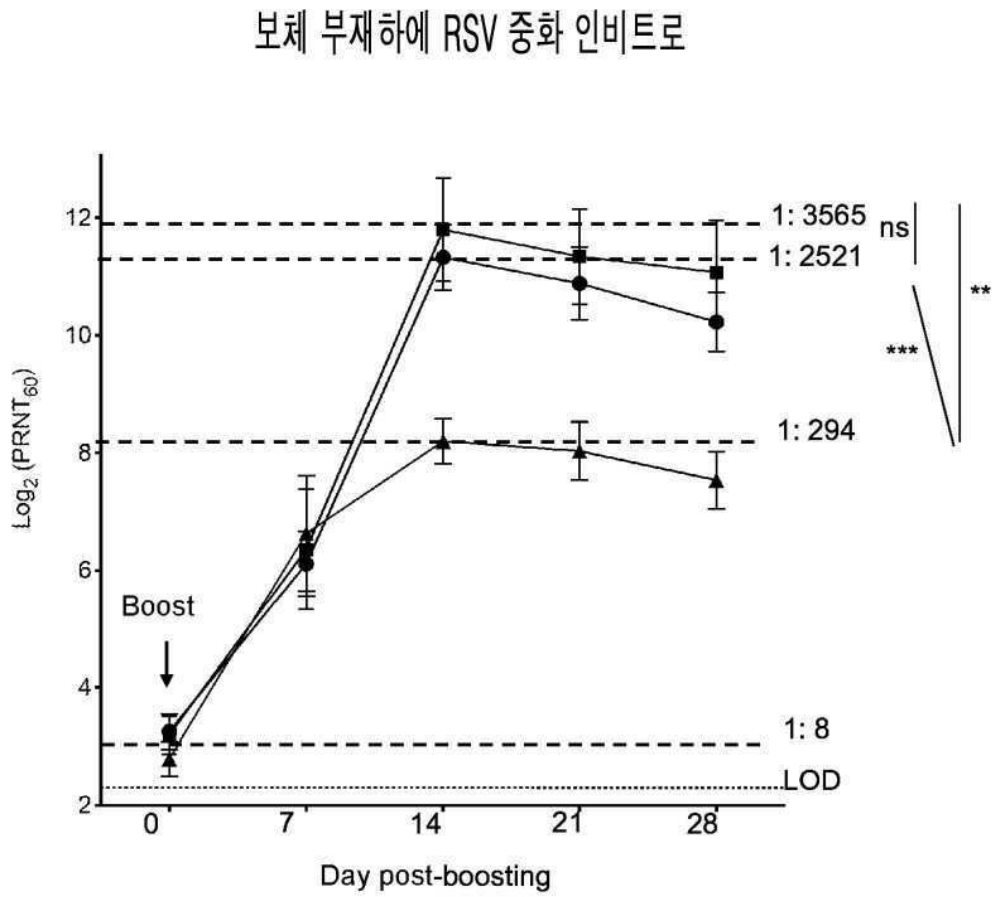
도면16c


기관지 세척액(TL)
DS-Cav1 (n=6)
DS-Cav1/B3TMCT (n=7)
RSV 276 (n=7)
P=0.04
P=0.0008
LOD (rB/HPIV3)
LOD (RSV 276)
Log10TCID50 or PFU/mL
Day p.b

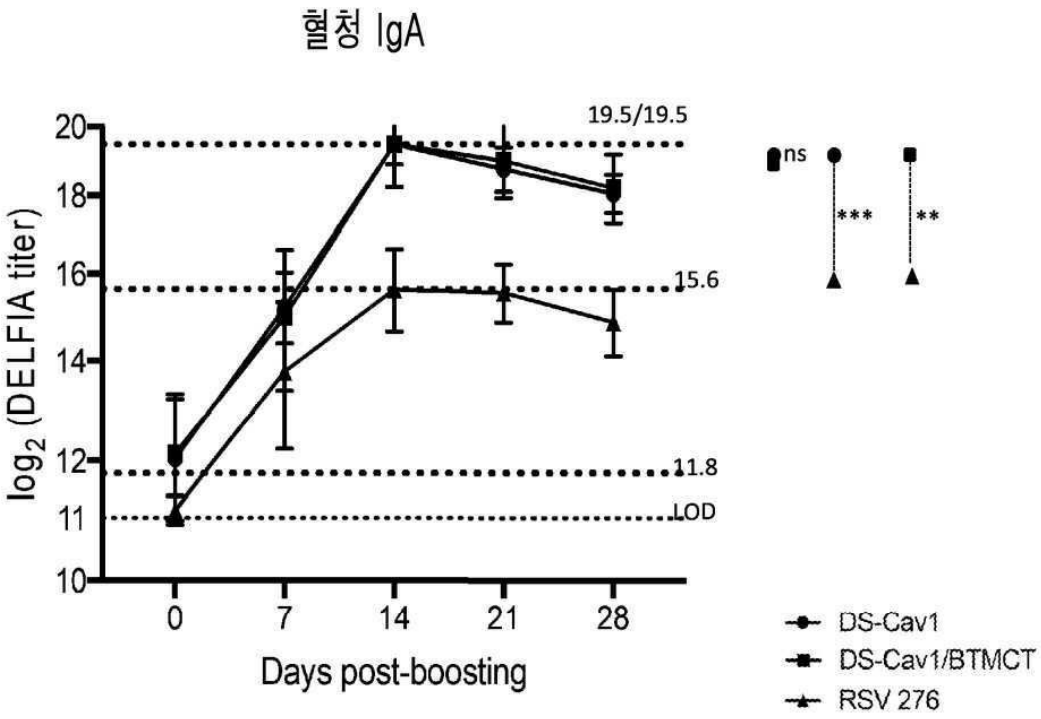
도면16d


보체 존재하에 RSV 중화 인비트로
Log2 (PRNT60)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
1: 49667
1: 16615
1: 4973
1: 64
LOD
ns
**
*
Boost
28
154
189
7
14
21
28
Day post-priming
Day post-boosting

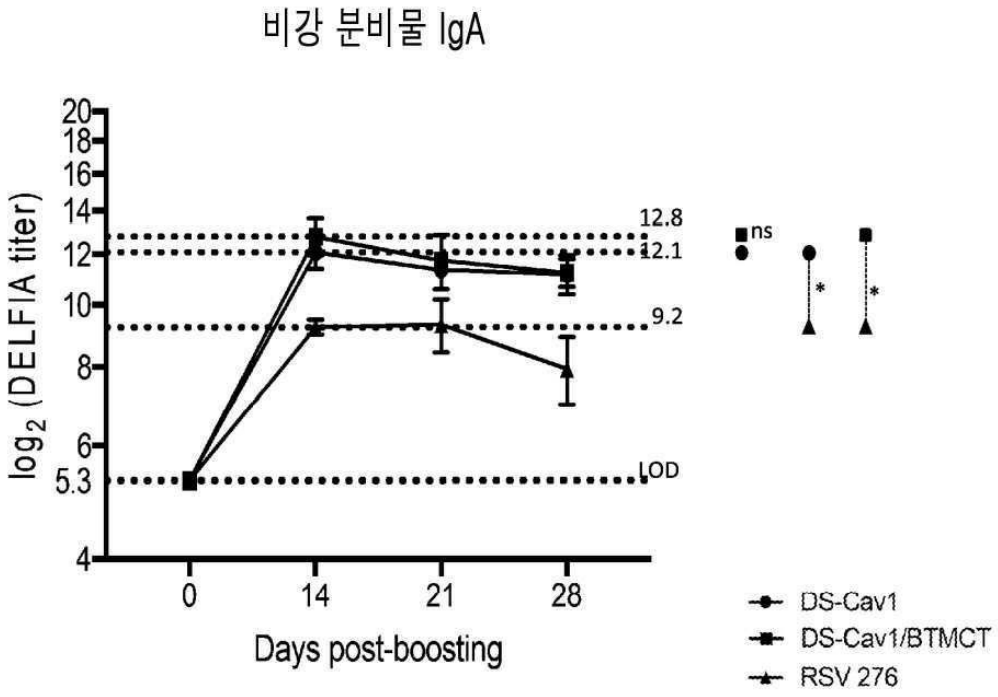
도면16e


보체 부재하에 RSV 중화 인비트로
Log2 (PRNT60)
12
10
8
6
4
2
1: 3565
1: 2521
1: 294
1: 8
LOD
ns
**
***
Boost
0
7
14
21
28
Day post-boosting

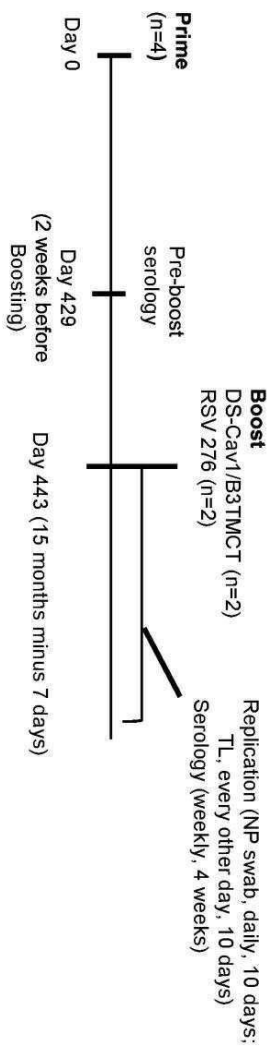
도면16f


혈청 IgA
log2 (DELFIA titer)
20
18
16
14
12
11
10
19.5/19.5
15.6
11.8
LOD
ns
***
**
0
7
14
21
28
Days post-boosting
DS-Cav1
DS-Cav1/BTMCT
RSV 276

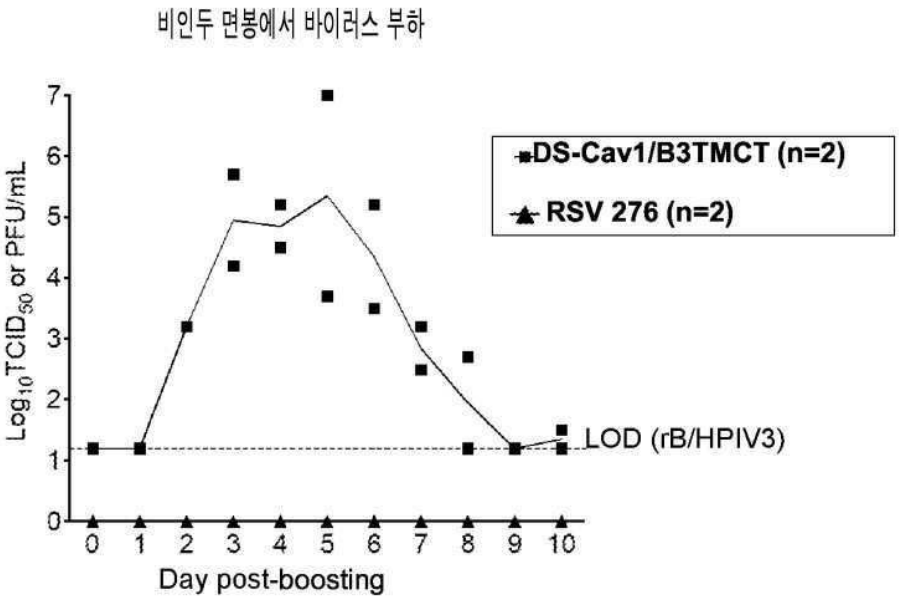
도면16g


비강 분비물 IgA
log2 (DELFIA titer)
20
18
16
14
12
10
8
6
5.3
4
12.8
12.1
9.2
LOD
0
14
21
28
Days post-boosting
ns
*
*
DS-Cav1
DS-Cav1/BTMCT
RSV 276

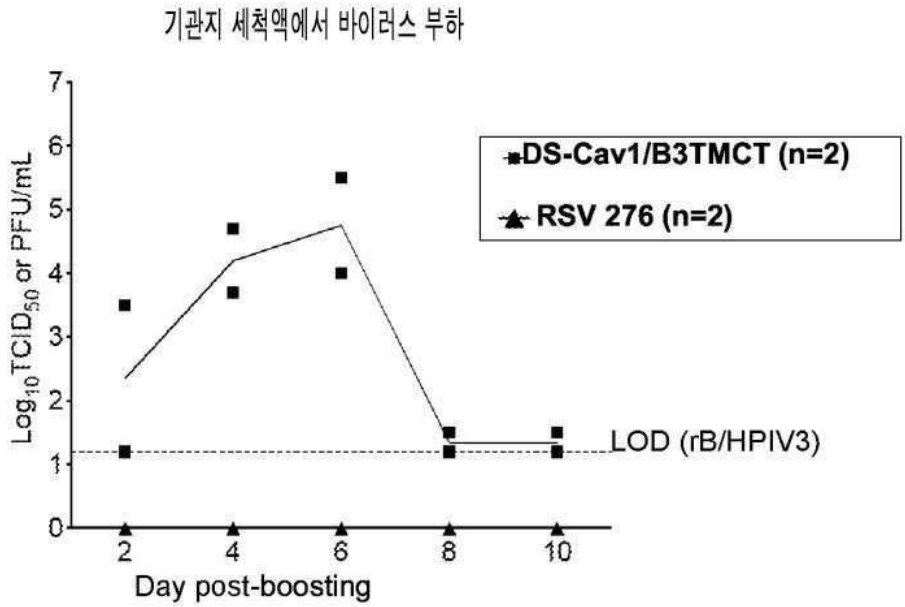
도면17a


Prime
(n=4)
Day 0
Pre-boost
serology
Day 429
(2 weeks before
Boosting)
Boost
DS-Cav1/B3TMCT (n=2)
RSV 276 (n=2)
Day 443 (15 months minus 7 days)
Replication (NP swab, daily, 10 days;
TL, every other day, 10 days)
Serology (weekly, 4 weeks)

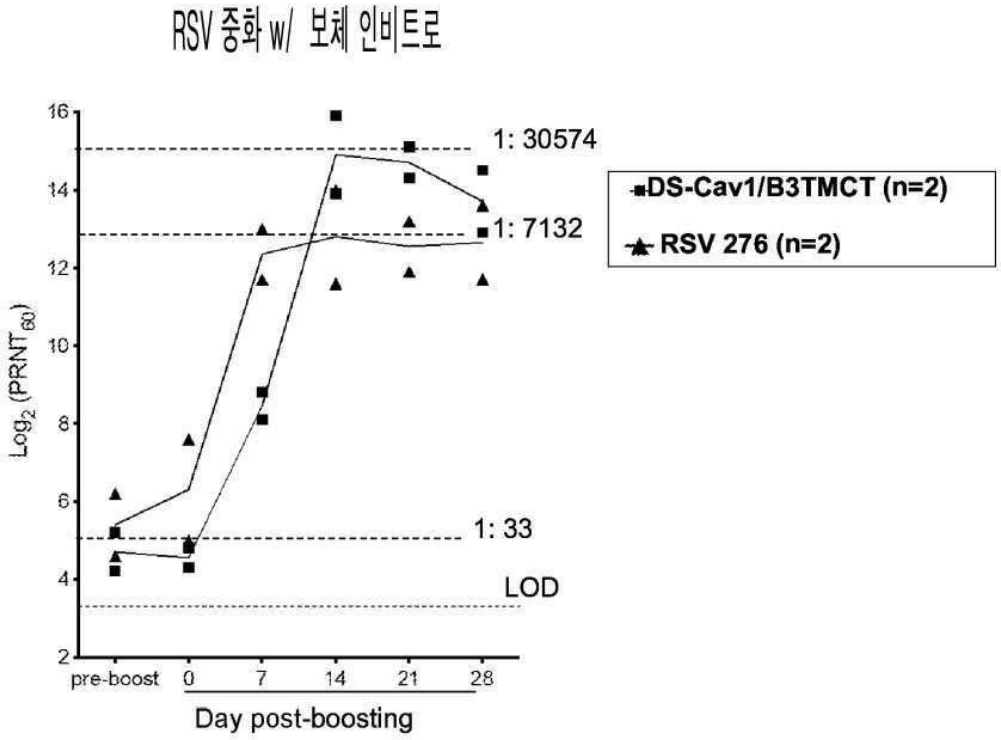
도면17b


비인두 면봉에서 바이러스 부하
DS-Cav1/B3TMCT (n=2)
RSV 276 (n=2)
LOD (rB/HPIV3)
Log10TCID50 or PFU/mL
Day post-boosting
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

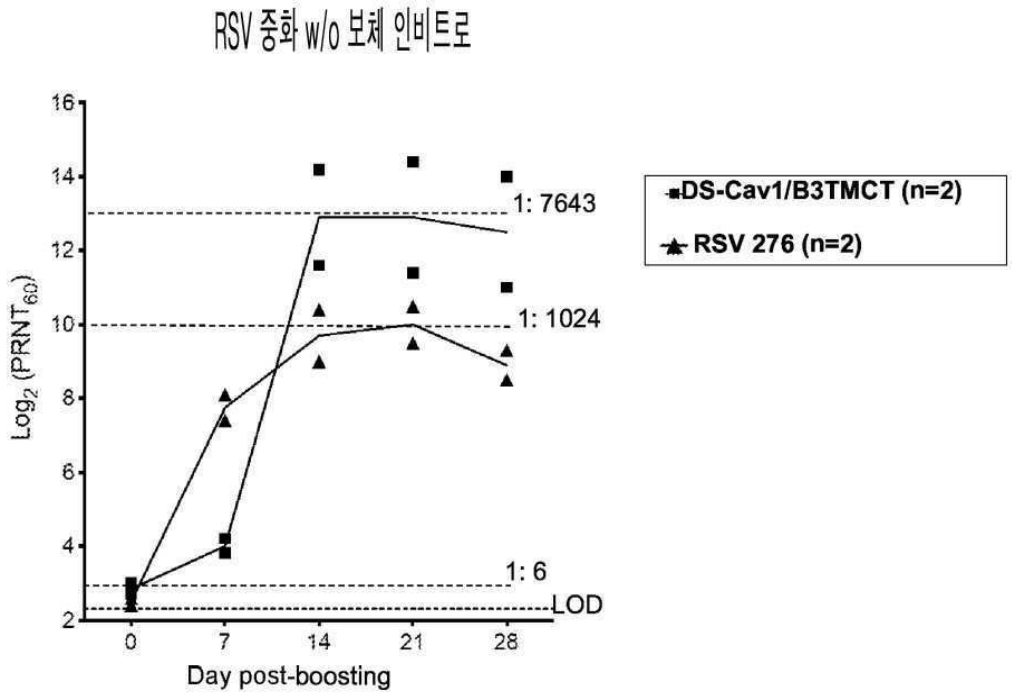
도면17c


기관지 세척액에서 바이러스 부하
Log10 TCID50 or PFU/mL
DS-Cav1/B3TMCT (n=2)
RSV 276 (n=2)
LOD (rB/HPIV3)
Day post-boosting

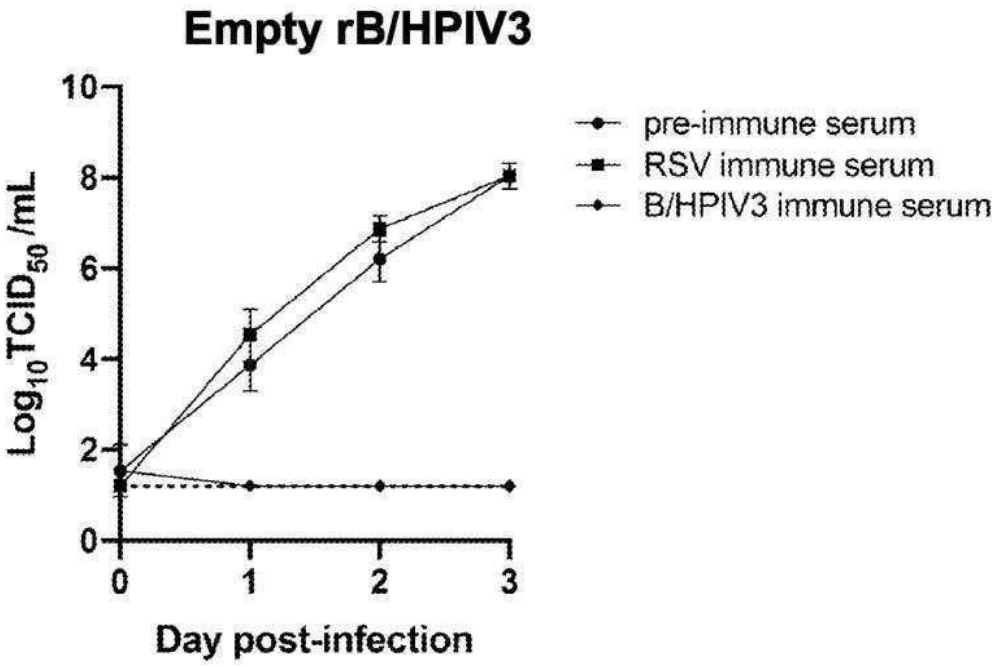
도면17d


RSV 중화 w/ 보체 인비트로
Log2 (PRNT60)
1: 30574
1: 7132
1: 33
LOD
DS-Cav1/B3TMCT (n=2)
RSV 276 (n=2)
pre-boost
Day post-boosting

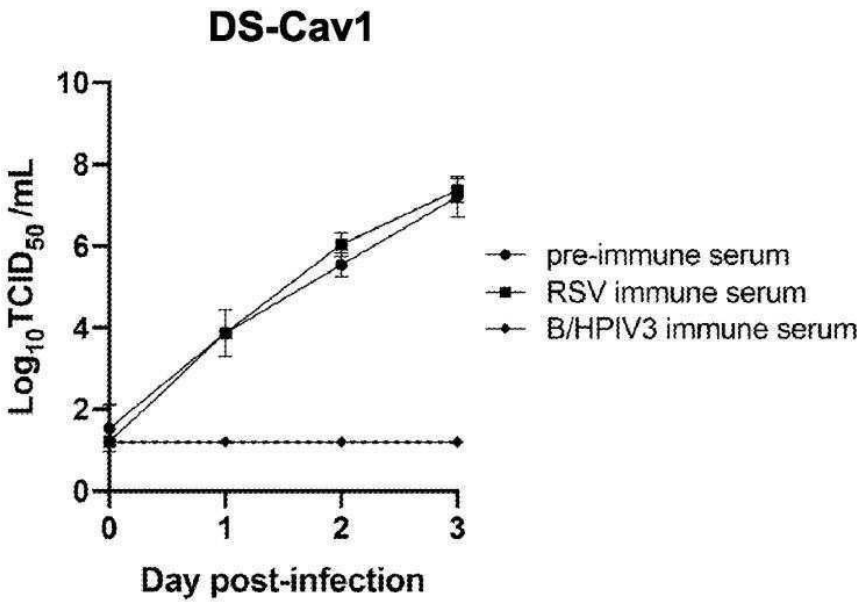
도면17e


RSV 중화 w/o 보체 인비트로
Log2 (PRNT60)
16
14
12
10
8
6
4
2
1: 7643
1: 1024
1: 6
LOD
0
7
14
21
28
Day post-boosting
DS-Cav1/B3TMCT (n=2)
RSV 276 (n=2)

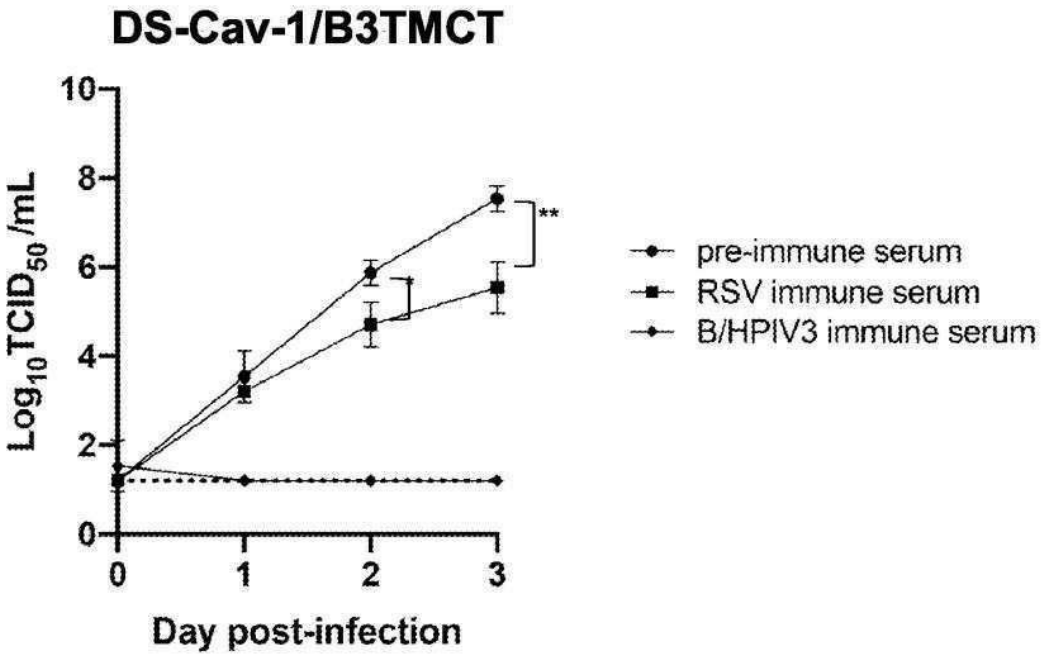
도면18a


Empty rB/HPIV3
Log10TCID50/mL
10
8
6
4
2
0
0
1
2
3
Day post-infection
pre-immune serum
RSV immune serum
B/HPIV3 immune serum

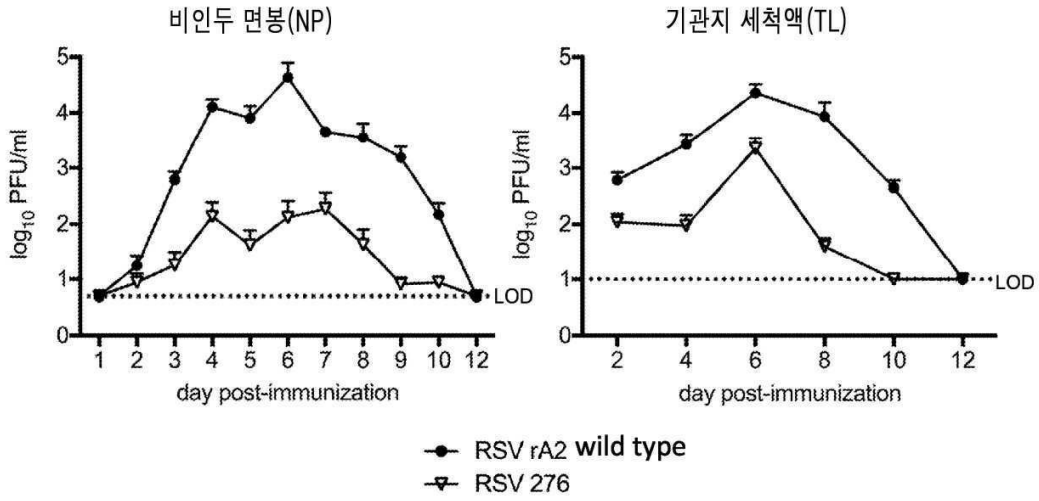
도면18b


DS-Cav1
Log10TCID50/mL
10
8
6
4
2
0
0
1
2
3
Day post-infection
pre-immune serum
RSV immune serum
B/HPIV3 immune serum

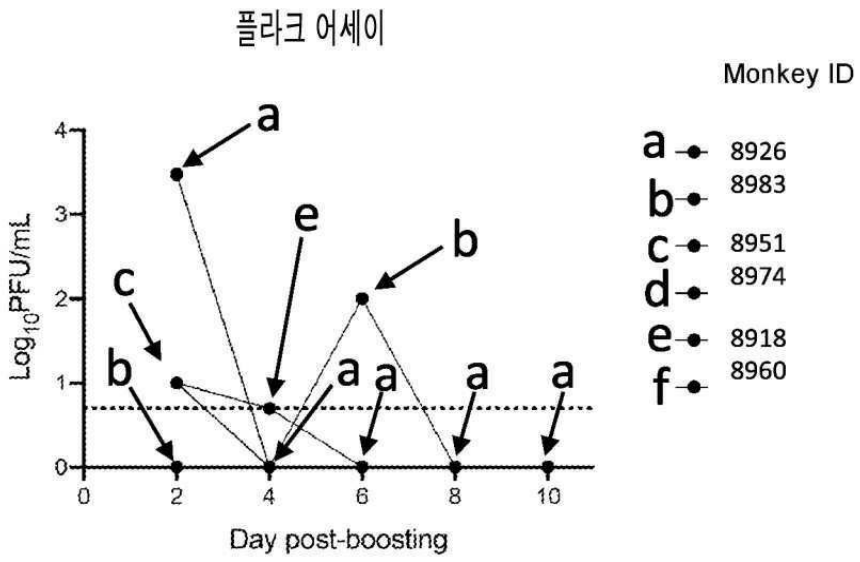
도면18c


DS-Cav-1/B3TMCT
Log10TCID50/mL
10
8
6
4
2
0
0
1
2
3
Day post-infection
**
pre-immune serum
RSV immune serum
B/HPIV3 immune serum

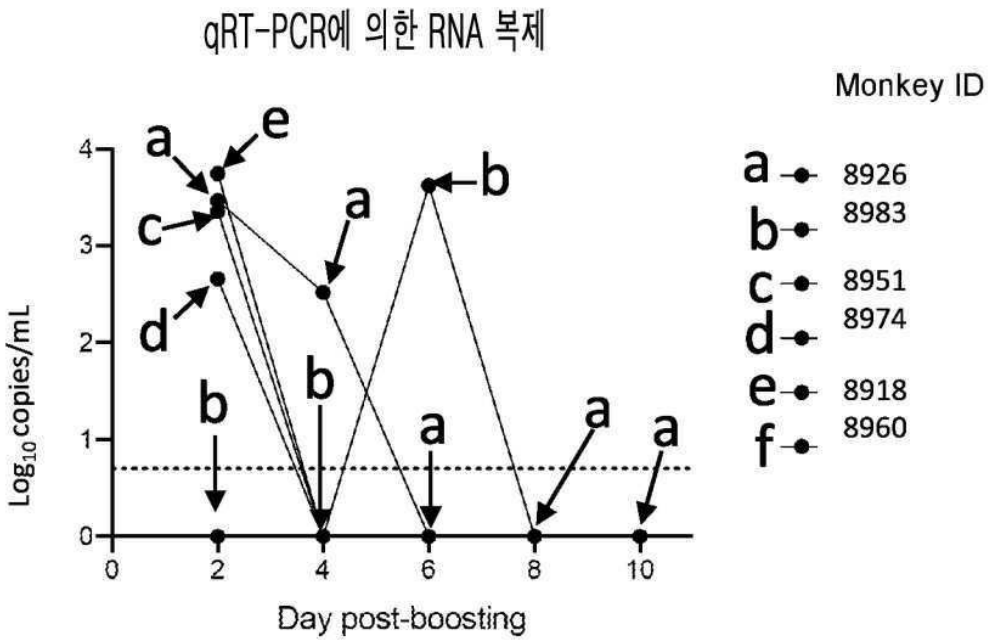
도면19


비인두 면봉(NP)
기관지 세척액(TL)
log10 PFU/ml
day post-immunization
LOD
RSV rA2 wild type
RSV 276

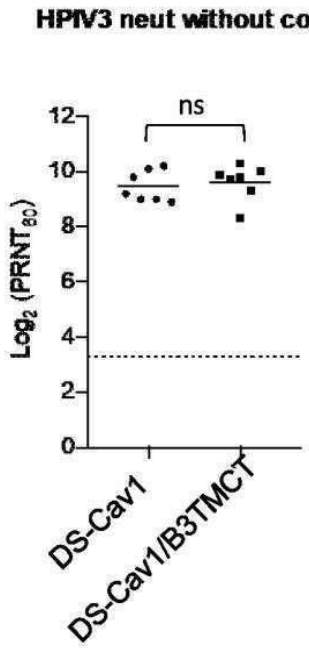
도면20a


플라크 어세이
Log10PFU/mL
Day post-boosting
Monkey ID
8926
8983
8951
8974
8918
8960

도면20b




도면21




서 열 목 록

<110> The United States of America as Represented by the Secretary, Department of Health and Human Services

<120> LIVE ATTENUATED RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

<130> 9668-100351-02

<150> US63/035,617

<151> 2020-06-05

<160> 29

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15223

<212> DNA

<213> Respiratory Syncytial Virus

<400> 1

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat gggcagcaat tcattgagta 120

tgataaaagt tagattacaa aatttgtttg acaatgatga agtagcattg ttaaaaataa 180

catgctatac tgataaatta atacatttaa ctaatgcttt ggctaaggca gtgatacata 240

caatcaaatt gaatggcatt gtgtttgtgc atgttattac aagtagtgat atttgcccta 300

ataataatat tgtagtaaaa tccaatttca caacaatgcc agtactacaa aatggaggtt 360

atatatggga aatgatggaa ttaacacatt gctctcaacc taatggtcta ctagatgaca 420

attgtgaaat taaattctcc aaaaaactaa gtgattcaac aatgaccaat tatatgaatc 480

aattatctga attacttgga tttgatctta atccataaat tataattaat atcaactagc 540

aaatcaatgt cactaacacc attagttaat ataaaactta acagaagaca aaaatggggc 600

aaataaatca attcagccaa cccaaccatg gacacaaccc acaatgataa tacaccacaa 660

agactgatga tcacagacat gagaccgttg tcacttgaga ccataataac atcactaacc 720

agagacatca taacacacaa atttatatac ttgataaatc atgaatgcat agtgagaaaa 780

cttgatgaaa gacaggccac atttacattc ctggtcaact atgaaatgaa actattacac 840

aaagtaggaa gcactaaata taaaaaatat actgaataca acacaaaata tggcactttc 900

cctatgccaa tattcatcaa tcatgatggg ttcttagaat gcattggcat taagcctaca 960

aagcatactc ccataatata caagtatgat ctcaatccat aaatttcaac acaatattca 1020

cacaatctaa aacaacaact ctatgcataa ctatactcca tagtccagat ggagcctgaa 1080

aattatagta atttaaaact taaggagaga tataagatag aagatggggc aaatacaacc 1140

atggctctta gcaaagtcaa gttgaatgat acactcaaca aagatcaact tctgtcatcc 1200

agcaaataca ccatccaacg gagcacagga gatagtattg atactcctaa ttatgatgtg 1260

cagaaacaca tcaataagtt atgtggcatg ttattaatca cagaagatgc taatcataaa 1320

ttcactgggt taataggtat gttatatgcg atgtctaggt taggaagaga agacaccata 1380

aaaatactca gagatgcggg atatcatgta aaagcaaatg gagtagatgt aacaacacat 1440

cgtcaagaca ttaatggaaa agaaatgaaa tttgaagtgt taacattggc aagcttaaca 1500

actgaaattc aaatcaacat tgagatagaa tctagaaaat cctacaaaaa aatgctaaaa 1560

gaaatgggag aggtagctcc agaatacagg catgactctc ctgattgtgg gatgataata 1620

ttatgtatag cagcattagt aataactaaa ttagcagcag gggacagatc tggtcttaca 1680

gccgtgatta ggagagctaa taatgtccta aaaaatgaaa tgaaacgtta caaaggctta 1740

ctacccaagg acatagccaa cagcttctat gaagtgtttg aaaaacatcc ccactttata 1800

gatgtttttg ttcattttgg tatagcacaa tcttctacca gaggtggcag tagagttgaa 1860

gggatttttg caggattgtt tatgaatgcc tatggtgcag ggcaagtgat gttacggtgg 1920

ggagtcttag caaaatcagt taaaaatatt atgttaggac atgctagtgt gcaagcagaa 1980

atggaacaag ttgttgaggt ttatgaatat gcccaaaaat tgggtggtga agcaggattc 2040

taccatatat tgaacaaccc aaaagcatca ttattatctt tgactcaatt tcctcacttc 2100

tccagtgtag tattaggcaa tgctgctggc ctaggcataa tgggagagta cagaggtaca 2160

ccgaggaatc aagatctata tgatgcagca aaggcatatg ctgaacaact caaagaaaat 2220

ggtgtgatta actacagtgt actagacttg acagcagaag aactagaggc tatcaaacat 2280

cagcttaatc caaaagataa tgatgtagag ctttgagtta ataaaaaatg gggcaaataa 2340

atcatcatgg aaaagtttgc tcctgaattc catggagaag atgcaaacaa cagggctact 2400

aaattcctag aatcaataaa gggcaaattc acatcaccca aagatcccaa gaaaaaagat 2460

agtatcatat ctgtcaactc aatagatata gaagtaacca aagaaagccc tataacatca 2520

aattcaacta ttatcaaccc aacaaatgag acagatgata ctgcagggaa caagcccaat 2580

tatcaaagaa aacctctagt aagtttcaaa gaagacccta caccaagtga taatcccttt 2640

tctaaactat acaaagaaac catagaaaca tttgataaca atgaagaaga atccagctat 2700

tcatacgaag aaataaatga tcagacaaac gataatataa cagcaagatt agataggatt 2760

gatgaaaaat taagtgaaat actaggaatg cttcacacat tagtagtggc aagtgcagga 2820

cctacatctg ctcgggatgg tataagagat gccatggttg gtttaagaga agaaatgata 2880

gaaaaaatca gaactgaagc attaatgacc aatgacagat tagaagctat ggcaagactc 2940

aggaatgagg aaagtgaaaa gatggcaaaa gacacatcag atgaagtgtc tctcaatcca 3000

acatcagaga aattgaacaa cctattggaa gggaatgata gtgacaatga tctatcactt 3060

gaagatttct gattagttac caatcttcac atcaacacac aataccaaca gaagaccaac 3120

aaactaacca acccaatcat ccaaccaaac atccatccgc caatcagcca aacagccaac 3180

aaaacaacca gccaatccaa aactaaccac ccggaaaaaa tctataatat agttacaaaa 3240

aaaggaaagg gtggggcaaa tatggaaaca tacgtgaaca agcttcacga aggctccaca 3300

tacacagctg ctgttcaata caatgtctta gaaaaagacg atgaccctgc atcacttaca 3360

atatgggtgc ccatgttcca atcatctatg ccagcagatt tacttataaa agaactagct 3420

aatgtcaaca tactagtgaa acaaatatcc acacccaagg gaccttcact aagagtcatg 3480

ataaactcaa gaagtgcagt gctagcacaa atgcccagca aatttaccat atgcgctaat 3540

gtgtccttgg atgaaagaag caaactagca tatgatgtaa ccacaccctg tgaaatcaag 3600

gcatgtagtc taacatgcct aaaatcaaaa aatatgttga ctacagttaa agatctcact 3660

atgaagacac tcaaccctac acatgatatt attgctttat gtgaatttga aaacatagta 3720

acatcaaaaa aagtcataat accaacatac ctaagatcca tcagtgtcag aaataaagat 3780

ctgaacacac ttgaaaatat aacaaccact gaattcaaaa atgctatcac aaatgcaaaa 3840

atcatccctt actcaggatt actattagtc atcacagtga ctgacaacaa aggagcattc 3900

aaatacataa agccacaaag tcaattcata gtagatcttg gagcttacct agaaaaagaa 3960

agtatatatt atgttaccac aaattggaag cacacagcta cacgatttgc aatcaaaccc 4020

atggaagatt aacctttttc ctctacatca gtgtgttaat tcatacaaac tttctaccta 4080

cattcttcac ttcaccatca caatcacaaa cactctgtgg ttcaaccaat caaacaaaac 4140

ttatctgaag tcccagatca tcccaagtca ttgtttatca gatctagtac tcaaataagt 4200

taataaaaaa tatacacatg gggcaaataa tcattggagg aaatccaact aatcacaata 4260

tctgttaaca tagacaagtc cacacaccat acagaatcaa ccaatggaaa atacatccat 4320

aacaatagaa ttctcaagca aattctggcc ttactttaca ctaatacaca tgatcacaac 4380

aataatctct ttgctaatca taatctccat catgattgca atactaaaca aactttgtga 4440

atataacgta ttccataaca aaacctttga gttaccaaga gctcgagtca acacatagca 4500

ttcatcaatc caacagccca aaacagtaac cttgcattta aaaatgaaca acccctacct 4560

ctttacaaca cctcattaac atcccaccat gcaaaccact atccatacta taaagtagtt 4620

aattaaaaat agtcataaca atgaactagg atatcaagac taacaataac attggggcaa 4680

atgcaaacat gtccaaaaac aaggaccaac gcaccgctaa gacattagaa aggacctggg 4740

acactctcaa tcatttatta ttcatatcat cgtgcttata taagttaaat cttaaatctg 4800

tagcacaaat cacattatcc attctggcaa tgataatctc aacttcactt ataattgcag 4860

ccatcatatt catagcctcg gcaaaccaca aagtcacacc aacaactgca atcatacaag 4920

atgcaacaag ccagatcaag aacacaaccc caacatacct cacccagaat cctcagcttg 4980

gaatcagtcc ctctaatccg tctgaaatta catcacaaat caccaccata ctagcttcaa 5040

caacaccagg agtcaagtca accctgcaat ccacaacagt caagaccaaa aacacaacaa 5100

caactcaaac acaacccagc aagcccacca caaaacaacg ccaaaacaaa ccaccaagca 5160

aacccaataa tgattttcac tttgaagtgt tcaactttgt accctgcagc atatgcagca 5220
acaatccaac ctgctgggct atctgcaaaa gaataccaaa caaaaaacca ggaaagaaaa 5280
ccactaccaa gcccacaaaa aaaccaaccc tcaagacaac caaaaaagat cccaaacctc 5340
aaaccactaa atcaaaggaa gtacccacca ccaagcccac agaagagcca accatcaaca 5400
ccaccaaaac aaacatcata actacactac tcacctccaa caccacagga aatccagaac 5460
tcacaagtca aatggaaacc ttccactcaa cttcctccga aggcaatcca agcccttctc 5520
aagtctctac aacatccgag tacccatcac aaccttcatc tccacccaac acaccacgcc 5580

agtagttact taaaaacata ttatcacaaa aggccttgac caacttaaac agaatcaaaa 5640
taaactctgg ggcaaataac aatggagttg ctaatcctca aagcaaatgc aattaccaca 5700
atcctcactg cagtcacatt ttgttttgct tctggtcaaa acatcactga agaattttat 5760
caatcaacat gcagtgcagt tagcaaaggc tatcttagtg ctctgagaac tggttggtat 5820
accagtgtta taactataga attaagtaat atcaagaaaa ataagtgtaa tggaacagat 5880
gctaaggtaa aattgataaa acaagaatta gataaatata aaaatgctgt aacagaattg 5940
cagttgctca tgcaaagcac acaagcaaca aacaatcgag ccagaagaga actaccaagg 6000

tttatgaatt atacactcaa caatgccaaa aaaaccaatg taacattaag caagaaaagg 6060
aaaagaagat ttcttggttt tttgttaggt gttggatctg caatcgccag tggcgttgct 6120
gtatctaagg tcctgcacct agaaggggaa gtgaacaaga tcaaaagtgc tctactatcc 6180
acaaacaagg ctgtagtcag cttatcaaat ggagttagtg ttttaaccag caaagtgtta 6240
gacctcaaaa actatataga taaacaattg ttacctattg tgaacaagca aagctgcagc 6300
atatcaaata tagaaactgt gatagagttc caacaaaaga acaacagact actagagatt 6360
accagggaat ttagtgttaa tgcaggcgta actacacctg taagcactta catgttaact 6420

aatagtgaat tattgtcatt aatcaatgat atgcctataa caaatgatca gaaaaagtta 6480
atgtccaaca atgttcaaat agttagacag caaagttact ctatcatgtc cataataaaa 6540
gaggaagtct tagcatatgt agtacaatta ccactatatg gtgttataga tacaccctgt 6600
tggaaactac acacatcccc tctatgtaca accaacacaa aagaagggtc caacatctgt 6660
ttaacaagaa ctgacagagg atggtactgt gacaatgcag gatcagtatc tttcttccca 6720
caagctgaaa catgtaaagt tcaatcaaat cgagtatttt gtgacacaat gaacagttta 6780
acattaccaa gtgaagtaaa tctctgcaat gttgacatat tcaaccccaa atatgattgt 6840

aaaattatga cttcaaaaac agatgtaagc agctccgtta tcacatctct aggagccatt 6900

gtgtcatgct atggcaaaac taaatgtaca gcatccaata aaaatcgtgg aatcataaag 6960

acattttcta acgggtgcga ttatgtatca aataaagggg tggacactgt gtctgtaggt 7020

aacacattat attatgtaaa taagcaagaa ggtaaaagtc tctatgtaaa aggtgaacca 7080

ataataaatt tctatgaccc attagtattc ccctctgatg aatttgatgc atcaatatct 7140

caagtcaacg agaagattaa ccagagccta gcatttattc gtaaatccga tgaattatta 7200

cataatgtaa atgctggtaa atccaccaca aatatcatga taactactat aattatagtg 7260

attatagtaa tattgttatc attaattgct gttggactgc tcttatactg taaggccaga 7320

agcacaccag tcacactaag caaagatcaa ctgagtggta taaataatat tgcatttagt 7380

aactaaataa aaatagcacc taatcatgtt cttacaatgg tttactatct gctcatagac 7440

aacccatctg tcattggatt ttcttaaaat ctgaacttca tcgaaactct catctataaa 7500

ccatctcact tacactattt aagtagattc ctagtttata gttatataaa acacaattgc 7560

atgccagatt aacttaccat ctgtaaaaat gaaaactggg gcaaatatgt cacgaaggaa 7620

tccttgcaaa tttgaaattc gaggtcattg cttaaatggt aagaggtgtc attttagtca 7680

taattatttt gaatggccac cccatgcact gcttgtaaga caaaacttta tgttaaacag 7740

aatacttaag tctatggata aaagtataga taccttatca gaaataagtg gagctgcaga 7800

gttggacaga acagaagagt atgctcttgg tgtagttgga gtgctagaga gttatatagg 7860

atcaataaac aatataacta aacaatcagc atgtgttgcc atgagcaaac tcctcactga 7920

actcaatagt gatgatatca aaaagctgag ggacaatgaa gagctaaatt cacccaagat 7980

aagagtgtac aatactgtca tatcatatat tgaaagcaac aggaaaaaca ataaacaaac 8040

tatccatctg ttaaaaagat tgccagcaga cgtattgaag aaaaccatca aaaacacatt 8100

ggatatccat aagagcataa ccatcaacaa cccaaaagaa tcaactgtta gtgatacaaa 8160

tgaccatgcc aaaaataatg atactacctg acaaatatcc ttgtagtata acttccatac 8220

taataacaag tagatgtaga gttactatgt ataatcaaaa gaacacacta tatttcaatc 8280

aaaacaaccc aaataaccat atgtactcac cgaatcaaac attcaatgaa atccattgga 8340

cctctcaaga attgattgac acaattcaaa attttctaca acatctaggt attattgagg 8400

atatatatac aatatatata ttagtgtcat aacactcaat tctaacactc accacatcgt 8460

tacattatta attcaaacaa ttcaagttgt gggacaaaat ggatcccatt attaatggaa 8520

attctgctaa tgtttatcta accgatagtt atttaaaagg tgttatctct ttctcagagt 8580

gtaatgcttt aggaagttac atattcaatg gtccttatct caaaaatgat tataccaact 8640

taattagtag acaaaatcca ttaatagaac acatgaatct aaagaaacta aatataacac 8700

agtccttaat atctaagtat cataaaggtg aaataaaatt agaagaacct acttattttc 8760

agtcattact tatgacatac aagagtatga cctcgtcaga acagattgct accactaatt 8820

tacttaaaaa gataataaga agagctatag aaataagtga tgtcaaagtc tatgctatat 8880

tgaataaact agggcttaaa gaaaaggaca agattaaatc caacaatgga caagatgaag 8940

acaactcagt tattacgacc ataatcaaag atgatatact ttcagctgtt aaagataatc 9000

aatctcatct taaagcagac aaaaatcact ctacaaaaca aaaagacaca atcaaaacaa 9060

cactcttgaa gaaattgatg tgttcaatgc aacatcctcc atcatggtta atacattggt 9120

ttaacttata cacaaaatta aacaacatat taacacagta tcgatcaaat gaggtaaaaa 9180

accatgggtt tacattgata gataatcaaa ctcttagtgg atttcaattt attttgaacc 9240

aatatggttg tatagtttat cataaggaac tcaaaagaat tactgtgaca acctataatc 9300

aattcttgac atggaaagat attagcctta gtagattaaa tgtttgttta attacatgga 9360

ttagtaactg cttgaacaca ttaaataaaa gcttaggctt aagatgcgga ttcaataatg 9420

ttatcttgac acaactattc ctttatggag attgtatact aaagctattt cacaatgagg 9480

ggttctacat aataaaagag gtagagggat ttattatgtc tctaatttta aatataacag 9540

aagaagatca attcagaaaa cgattttata atagtatgct caacaacatc acagatgctg 9600

ctaataaagc tcagaaaaat ctgctatcaa gagtatgtca tacattatta gataagacag 9660

tgtccgataa tataataaat ggcagatgga taattctatt aagtaagttc cttaaattaa 9720

ttaagcttgc aggtgacaat aaccttaaca atctgagtga actatatttt ttgttcagaa 9780

tatttggaca cccaatggta gatgaaagac aagccatgga tgctgttaaa attaattgca 9840

atgagaccaa attttacttg ttaagcagtc tgagtatgtt aagaggtgcc tttatatata 9900

gaattataaa agggtttgta aataattaca acagatggcc tactttaaga aatgctattg 9960

ttttacccct aagatggtta acttactata aactaaacac ttatccttct ttgttggaac 10020

ttacagaaag agatttgatt gtgttatcag gactacgttt ctatcgtgag tttcggttgc 10080

ctaaaaaagt ggatcttgaa atgattataa atgataaagc tatatcacct cctaaaaatt 10140

tgatatggac tagtttccct agaaattaca tgccatcaca catacaaaac tatatagaac 10200

atgaaaaatt aaaattttcc gagagtgata aatcaagaag agtattagag tattatttaa 10260

gagataacaa attcaatgaa tgtgatttat acaactgtgt agttaatcaa agttatctca 10320

acaaccctaa tcatgtggta tcattgacag gcaaagaaag agaactcagt gtaggtagaa 10380

tgtttgcaat gcaaccggga atgttcagac aggttcaaat attggcagag aaaatgatag 10440

ctgaaaacat tttacaattc tttcctgaaa gtcttacaag atatggtgat ctagaactac 10500

aaaaaatatt agaactgaaa gcaggaataa gtaacaaatc aaatcgctac aatgataatt 10560

acaacaatta cattagtaag tgctctatca tcacagatct cagcaaattc aatcaagcat 10620

ttcgatatga aacgtcatgt atttgtagtg atgtgctgga tgaactgcat ggtgtacaat 10680

ctctattttc ctggttacat ttaactattc ctcatgtcac aataatatgc acatataggc 10740

atgcaccccc ctatatagga gatcatattg tagatcttaa caatgtagat gaacaaagtg 10800

gattatatag atatcacatg ggtggcatcg aagggtggtg tcaaaaacta tggaccatag 10860

aagctatatc actattggat ctaatatctc tcaaagggaa attctcaatt actgctttaa 10920

ttaatggtga caatcaatca atagatataa gcaaaccaat cagactcatg gaaggtcaaa 10980

ctcatgctca agcagattat ttgctagcat taaatagcct taaattactg tataaagagt 11040

atgcaggcat aggccacaaa ttaaaaggaa ctgagactta tatatcacga gatatgcaat 11100

ttatgagtaa aacaattcaa cataacggtg tatattaccc agctagtata aagaaagtcc 11160

taagagtggg accgtggata aacactatac ttgatgattt caaagtgagt ctagaatcta 11220

taggtagttt gacacaagaa ttagaatata gaggtgaaag tctattatgc agtttaatat 11280

ttagaaatgt atggttatat aatcagattg ctctacaatt aaaaaatcat gcattatgta 11340

acaataaact atatttggac atattaaagg ttctgaaaca cttaaaaacc ttttttaatc 11400

ttgataatat tgatacagca ttaacattgt atatgaattt acccatgtta tttggtggtg 11460

gtgatcccaa cttgttatat cgaagtttct atagaagaac tcctgacttc ctcacagagg 11520

ctatagttca ctctgtgttc atacttagtt attatacaaa ccatgactta aaagataaac 11580

ttcaagatct gtcagatgat agattgaata agttcttaac atgcataatc acgtttgaca 11640

aaaaccctaa tgctgaattc gtaacattga tgagagatcc tcaagcttta gggtctgaga 11700

gacaagctaa aattactagc gaaatcaata gactggcagt tacagaggtt ttgagtacag 11760

ctccaaacaa aatattctcc aaaagtgcac aacattatac tactacagag atagatctaa 11820

atgatattat gcaaaatata gaacctacat atcctcatgg gctaagagtt gtttatgaaa 11880

gtttaccctt ttataaagca gagaaaatag taaatcttat atcaggtaca aaatctataa 11940

ctaacatact ggaaaaaact tctgccatag acttaacaga tattgataga gccactgaga 12000

tgatgaggaa aaacataact ttgcttataa ggatacttcc attggattgt aacagagata 12060

aaagagagat attgagtatg gaaaacctaa gtattactga attaagcaaa tatgttaggg 12120

aaagatcttg gtctttatcc aatatagttg gtgttacatc acccagtatc atgtatacaa 12180

tggacatcaa atatactaca agcactatat ctagtggcat aattatagag aaatataatg 12240

ttaacagttt aacacgtggt gagagaggac ccactaaacc atgggttggt tcatctacac 12300

aagagaaaaa aacaatgcca gtttataata gacaagtctt aaccaaaaaa cagagagatc 12360

aaatagatct attagcaaaa ttggattggg tgtatgcatc tatagataac aaggatgaat 12420

tcatggaaga actcagcata ggaacccttg ggttaacata tgaaaaggcc aagaaattat 12480

ttccacaata tttaagtgtc aattatttgc atcgccttac agtcagtagt agaccatgtg 12540

aattccctgc atcaatacca gcttatagaa caacaaatta tcactttgac actagcccta 12600

ttaatcgcat attaacagaa aagtatggtg atgaagatat tgacatagta ttccaaaact 12660

gtataagctt tggccttagt ttaatgtcag tagtagaaca atttactaat gtatgtccta 12720

acagaattat tctcatacct aagcttaatg agatacattt gatgaaacct cccatattca 12780

caggtgatgt tgatattcac aagttaaaac aagtgataca aaaacagcat atgtttttac 12840

cagacaaaat aagtttgact caatatgtgg aattattctt aagtaataaa acactcaaat 12900

ctggatctca tgttaattct aatttaatat tggcacataa aatatctgac tattttcata 12960

atacttacat tttaagtact aatttagctg gacattggat tctgattata caacttatga 13020

aagattctaa aggtattttt gaaaaagatt ggggagaggg atatataact gatcatatgt 13080

ttattaattt gaaagttttc ttcaatgctt ataagaccta tctcttgtgt tttcataaag 13140

gttatggcaa agcaaagctg gagtgtgata tgaacacttc agatcttcta tgtgtattgg 13200

aattaataga cagtagttat tggaagtcta tgtctaaggt atttttagaa caaaaagtta 13260

tcaaatacat tcttagccaa gatgcaagtt tacatagagt aaaaggatgt catagcttca 13320

aattatggtt tcttaaacgt cttaatgtag cagaattcac agtttgccct tgggttgtta 13380

acatagatta tcatccaaca catatgaaag caatattaac ttatatagat cttgttagaa 13440

tgggattgat aaatatagat agaatacaca ttaaaaataa acacaaattc aatgatgaat 13500

tttatacttc taatctcttc tacattaatt ataacttctc agataatact catctattaa 13560

ctaaacatat aaggattgct aattctgaat tagaaaataa ttacaacaaa ttatatcatc 13620

ctacaccaga aaccctagag aatatactag ccaatccgat taaaagtaat gacaaaaaga 13680

cactgaatga ctattgtata ggtaaaaatg ttgactcaat aatgttacca ttgttatcta 13740

ataagaagct tattaaatcg tctgcaatga ttagaaccaa ttacagcaaa caagatttgt 13800

ataatttatt ccctatggtt gtgattgata gaattataga tcattcaggc aatacagcca 13860

aatccaacca actttacact actacttccc accaaatatc cttagtgcac aatagcacat 13920

cactttactg catgcttcct tggcatcata ttaatagatt caattttgta tttagttcta 13980

caggttgtaa aattagtata gagtatattt taaaagatct taaaattaaa gatcccaatt 14040

gtatagcatt cataggtgaa ggagcaggga atttattatt gcgtacagta gtggaacttc 14100

atcctgacat aagatatatt tacagaagtc tgaaagattg caatgatcat agtttaccta 14160

ttgagttttt aaggctgtac aatggacata tcaacattga ttatggtgaa aatttgacca 14220

ttcctgctac agatgcaacc aacaacattc attggtctta tttacatata aagtttgctg 14280

aacctatcag tctttttgtc tgtgatgccg aattgtctgt aacagtcaac tggagtaaaa 14340

ttataataga atggagcaag catgtaagaa agtgcaagta ctgttcctca gttaataaat 14400

gtatgttaat agtaaaatat catgctcaag atgatattga tttcaaatta gacaatataa 14460

ctatattaaa aacttatgta tgcttaggca gtaagttaaa gggatcggag gtttacttag 14520

tccttacaat aggtcctgcg aatatattcc cagtatttaa tgtagtacaa aatgctaaat 14580

tgatactatc aagaaccaaa aatttcatca tgcctaagaa agctgataaa gagtctattg 14640

atgcaaatat taaaagtttg ataccctttc tttgttaccc tataacaaaa aaaggaatta 14700

atactgcatt gtcaaaacta aagagtgttg ttagtggaga tatactatca tattctatag 14760

ctggacgtaa tgaagttttc agcaataaac ttataaatca taagcatatg aacatcttaa 14820

aatggttcaa tcatgtttta aatttcagat caacagaact aaactataac catttatata 14880

tggtagaatc tacatatcct tacctaagtg aattgttaaa cagcttgaca accaatgaac 14940

ttaaaaaact gattaaaatc acaggtagtc tgttatacaa ctttcataat gaataatgaa 15000

taaagatctt ataataaaaa ttcccatagc tatacactaa cactgtattc aattatagtt 15060

attaaaaatt aaaaatcata taatttttta aataactttt agtgaactaa tcctaaagtt 15120

atcattttaa tcttggagga ataaatttaa accctaatct aattggttta tatgtgtatt 15180

aactaaatta cgagatatta gtttttgaca ctttttttct cgt 15223

<210> 2

<211> 14582

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 2

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat ggacacaacc cacaatgata 120

atacaccaca aagactgatg atcacagaca tgagaccgtt gtcacttgag accataataa 180

catcactaac cagagacatc ataacacaca aatttatata cttgataaat catgaatgca 240

tagtgagaaa acttgatgaa agacaggcca catttacatt cctggtcaac tatgaaatga 300

aactattaca caaagtagga agcactaaat ataaaaaata tactgaatac aacacaaaat 360

atggcacttt ccctatgcca atattcatca atcatgatgg gttcttagaa tgcattggca 420

ttaagcctac aaagcatact cccataatat acaagtatga tctcaatcca taaatttcaa 480

cacaatattc acacaatcta aaacaacaac tctatgcata actatactcc atagtccaga 540

tggagcctga aaattatagt aatttaaaac ttaaggagag atataagata gaagatgggg 600

caaatacaac catggctctt agcaaagtca agttgaatga tacactcaac aaagatcaac 660

ttctgtcatc cagcaaatac accatccaac ggagcacagg agatagtatt gatactccta 720

attatgatgt gcagaaacac atcaataagt tatgtggcat gttattaatc acagaagatg 780

ctaatcataa attcactggg ttaataggta tgttatatgc gatgtctagg ttaggaagag 840

aagacaccat aaaaatactc agagatgcgg gatatcatgt aaaagcaaat ggagtagatg 900

taacaacaca tcgtcaagac attaatggaa aagaaatgaa atttgaagtg ttaacattgg 960

caagcttaac aactgaaatt caaatcaaca ttgagataga atctagaaaa tcctacaaaa 1020

aaatgctaaa agaaatggga gaggtagctc cagaatacag gcatgactct cctgattgtg 1080

ggatgataat attatgtata gcagcattag taataactaa attagcagca ggggacagat 1140

ctggtcttac agccgtgatt aggagagcta ataatgtcct aaaaaatgaa atgaaacgtt 1200

acaaaggctt actacccaag gacatagcca acagcttcta tgaagtgttt gaaaaacatc 1260

cccactttat agatgttttt gttcattttg gtatagcaca atcttctacc agaggtggca 1320

gtagagttga agggatttt gcaggattgt ttatgaatgc ctatggtgca gggcaagtga 1380

tgttacggtg gggagtctta gcaaaatcag ttaaaaatat tatgttagga catgctagtg 1440

tgcaagcaga aatggaacaa gttgttgagg tttatgaata tgcccaaaaa ttgggtggtg 1500

aagcaggatt ctaccatata ttgaacaacc caaaagcatc attattatct ttgactcaat 1560

ttcctcactt ctccagtgta gtattaggca atgctgctgg cctaggcata atgggagagt 1620

acagaggtac accgaggaat caagatctat atgatgcagc aaaggcatat gctgaacaac 1680

tcaaagaaaa tggtgtgatt aactacagtg tactagactt gacagcagaa gaactagagg 1740

ctatcaaaca tcagcttaat ccaaaagata atgatgtaga gctttgagtt aataaaaaat 1800

ggggcaaata aatcatcatg gaaaagtttg ctcctgaatt ccatggagaa gatgcaaaca 1860

acagggctac taaattccta gaatcaataa agggcaaatt cacatcaccc aaagatccca 1920

agaaaaaaga tagtatcata tctgtcaact caatagatat agaagtaacc aaagaaagcc 1980

ctataacatc aaattcaact attatcaacc caacaaatga gacagatgat actgcaggga 2040

acaagcccaa ttatcaaaga aaacctctag taagtttcaa agaagaccct acaccaagtg 2100

ataatccctt ttctaaacta tacaaagaaa ccatagaaac atttgataac aatgaagaag 2160

aatccagcta ttcatacgaa gaaataaatg atcagacaaa cgataatata acagcaagat 2220

tagataggat tgatgaaaaa ttaagtgaaa tactaggaat gcttcacaca ttagtagtgg 2280

caagtgcagg acctacatct gctcgggatg gtataagaga tgccatggtt ggtttaagag 2340

aagaaatgat agaaaaaatc agaactgaag cattaatgac caatgacaga ttagaagcta 2400

tggcaagact caggaatgag gaaagtgaaa agatggcaaa agacacatca gatgaagtgt 2460

ctctcaatcc aacatcagag aaattgaaca acctattgga agggaatgat agtgacaatg 2520

atctatcact tgaagatttc tgattagtta ccaatcttca catcaacaca caataccaac 2580

agaagaccaa caaactaacc aacccaatca tccaaccaaa catccatccg ccaatcagcc 2640

aaacagccaa caaaacaacc agccaatcca aaactaacca cccggaaaaa atctataata 2700

tagttacaaa aaaaggaaag ggtggggcaa atatggaaac atacgtgaac aagcttcacg 2760

aaggctccac atacacagct gctgttcaat acaatgtctt agaaaaagac gatgaccctg 2820

catcacttac aatatgggtg cccatgttcc aatcatctat gccagcagat ttacttataa 2880

aagaactagc taatgtcaac atactagtga aacaaatatc cacacccaag ggaccttcac 2940

taagagtcat gataaactca agaagtgcag tgctagcaca aatgcccagc aaatttacca 3000

tatgcgctaa tgtgtccttg gatgaaagaa gcaaactagc atatgatgta accacaccct 3060

gtgaaatcaa ggcatgtagt ctaacatgcc taaaatcaaa aaatatgttg actacagtta 3120

aagatctcac tatgaagaca ctcaacccta cacatgatat tattgcttta tgtgaatttg 3180

aaaacatagt aacatcaaaa aaagtcataa taccaacata cctaagatcc atcagtgtca 3240

gaaataaaga tctgaacaca cttgaaaata taacaaccac tgaattcaaa aatgctatca 3300

caaatgcaaa aatcatccct tactcaggat tactattagt catcacagtg actgacaaca 3360

aaggagcatt caaatacata aagccacaaa gtcaattcat agtagatctt ggagcttacc 3420

tagaaaaaga aagtatatat tatgttacca caaattggaa gcacacagct acacgatttg 3480

caatcaaacc catggaagat taacctttt cctctacatc agtgtgttaa ttcatacaaa 3540

ctttctacct acattcttca cttcaccatc acaatcacaa acactctgtg gttcaaccaa 3600

tcaaacaaaa cttatctgaa gtcccagatc atcccaagtc attgtttatc agatctagta 3660

ctcaaataag ttaataaaaa atatacacat ggggcaaata atcattggag gaaatccaac 3720

taatcacaat atctgttaac atagacaagt ccacacacca tacagaatca accaatggaa 3780

aatacatcca taacaataga attctcaagc aaattctggc cttactttac actaatacac 3840

atgatcacaa caataatctc tttgctaatc ataatctcca tcatgattgc aatactaaac 3900

aaactttgtg aatataacgt attccataac aaaacctttg agttaccaag agctcgagtt 3960

aatacttgat aaagtagtta attaaaaata gtcataacaa tgaactagga tatcaagact 4020

aacaataaca ttggggcaaa tgcaaacatg tccaaaaaca aggaccaacg caccgctaag 4080

acattagaaa ggacctggga cactctcaat catttattat tcatatcatc gtgcttatat 4140
aagttaaatc ttaaatctgt agcacaaatc acattatcca ttctggcaat gataatctca 4200
acttcactta taattgcagc catcatattc atagcctcgg caaaccacaa agtcacacca 4260
acaactgcaa tcatacaaga tgcaacaagc cagatcaaga acacaacccc aacatacctc 4320
acccagaatc ctcagcttgg aatcagtccc tctaatccgt ctgaaattac atcacaaatc 4380
accaccatac tagcttcaac aacaccagga gtcaagtcaa ccctgcaatc cacaacagtc 4440
aagaccaaaa acacaacaac aactcaaaca caacccagca agcccaccac aaaacaacgc 4500

caaaacaaac caccaagcaa acccaataat gattttcact ttgaagtgtt caactttgta 4560
ccctgcagca tatgcagcaa caatccaacc tgctgggcta tctgcaaaag aataccaaac 4620
aaaaaaccag gaaagaaaac cactaccaag cccacaaaaa aaccaaccct caagacaacc 4680
aaaaaagatc ccaaacctca aaccactaaa tcaaaggaag tacccaccac caagcccaca 4740
gaagagccaa ccatcaacac caccaaaaca aacatcataa ctacactact cacctccaac 4800
accacaggaa atccagaact cacaagtcaa atggaaacct tccactcaac ttcctccgaa 4860
ggcaatccaa gcccttctca agtctctaca acatccgagt acccatcaca accttcatct 4920

ccacccaaca caccacgcca gtagttactt aaaaacatat tatcacaaaa ggccttgacc 4980
aacttaaaca gaatcaaaat aaactctggg gcaaataaca atggagttgc taatcctcaa 5040
agcaaatgca attaccacaa tcctcactgc agtcacattt tgttttgctt ctggtcaaaa 5100
catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt agcaaaggct atcttagtgc 5160
tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa ttaagtaata tcaagaaaaa 5220
taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa caagaattag ataaatataa 5280
aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca caagcaacaa acaatcgagc 5340

cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac aatgccaaaa aaaccaatgt 5400
aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggtttt ttgttaggtg ttggatctgc 5460
aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta gaaggggaag tgaacaagat 5520
caaaagtgct ctactatcca caaacaaggc tgtagtcagc ttatcaaatg gagttagtgt 5580
tttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat aaacaattgt tacctattgt 5640
gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg atagagttcc aacaaaagaa 5700
caacagacta ctagagatta ccagggaatt tagtgttaat gcaggcgtaa ctacacctgt 5760

aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta atcaatgata tgcctataac 5820

aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata gttagacagc aaagttactc 5880

tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgta gtacaattac cactatatgg 5940

tgttatagat acaccctgtt ggaaactaca cacatcccct ctatgtacaa ccaacacaaa 6000

agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga tggtactgtg acaatgcagg 6060

atcagtatct ttcttcccac aagctgaaac atgtaaagtt caatcaaatc gagtattttg 6120

tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat ctctgcaatg ttgacatatt 6180

caaccccaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca gatgtaagca gctccgttat 6240

cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact aaatgtacag catccaataa 6300

aaatcgtgga atcataaaga cattttctaa cgggtgcgat tatgtatcaa ataaaggggt 6360

ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat aagcaagaag gtaaaagtct 6420

ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgaccca ttagtattcc cctctgatga 6480

atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac cagagcctag catttattcg 6540

taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa tccaccacaa atatcatgat 6600

aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca ttaattgctg ttggactgct 6660

cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc aaagatcaac tgagtggtat 6720

aaataatatt gcatttagta actaaataaa aatagcacct aatcatgttc ttacaatggt 6780

ttactatctg ctcatagaca acccatctgt cattggattt tcttaaaatc tgaacttcat 6840

cgaaactctc atctataaac catctcactt acactattta agtagattcc tagtttatag 6900

ttatataaaa cacaattgca tgccagatta acttaccatc tgtaaaaatg aaaactgggg 6960

caaatatgtc acgaaggaat ccttgcaaat ttgaaattcg aggtcattgc ttaaatggta 7020

agaggtgtca ttttagtcat aattattttg aatggccacc ccatgcactg cttgtaagac 7080

aaaactttat gttaaacaga atacttaagt ctatggataa aagtatagat accttatcag 7140

aaataagtgg agctgcagag ttggacagaa cagaagagta tgctcttggt gtagttggag 7200

tgctagagag ttatatagga tcaataaaca atataactaa acaatcagca tgtgttgcca 7260

tgagcaaact cctcactgaa ctcaatagtg atgatatcaa aaagctgagg gacaatgaag 7320

agctaaattc acccaagata agagtgtaca atactgtcat atcatatatt gaaagcaaca 7380

ggaaaaacaa taaacaaact atccatctgt taaaaagatt gccagcagac gtattgaaga 7440

aaaccatcaa aaacacattg gatatccata agagcataac catcaacaac ccaaaagaat 7500

caactgttag tgatacaaat gaccatgcca aaaataatga tactacctga caaatatcct 7560

tgtagtataa cttccatact aataacaagt agatgtagag ttactatgta taatcaaaag 7620

aacacactat atttcaatca aaacaaccca aataaccata tgtactcacc gaatcaaaca 7680

ttcaatgaaa tccattggac ctctcaagaa ttgattgaca caattcaaaa ttttctacaa 7740

catctaggta ttattgagga tatatataca atatatatat tagtgtcata acactcaatt 7800

ctaacactca ccacatcgtt acattattaa ttcaaacaat tcaagttgtg ggacaaaatg 7860

gatcccatta ttaatggaaa ttctgctaat gtttatctaa ccgatagtta tttaaaaggt 7920

gttatctctt tctcagagtg taatgcttta ggaagttaca tattcaatgg tccttatctc 7980

aaaaatgatt ataccaactt aattagtaga caaaatccat taatagaaca catgaatcta 8040

aagaaactaa atataacaca gtccttaata tctaagtatc ataaaggtga aataaaatta 8100

gaagaaccta cttattttca gtcattactt atgacataca agagtatgac ctcgtcagaa 8160

cagattgcta ccactaattt acttaaaaag ataataagaa gagctataga aataagtgat 8220

gtcaaagtct atgctatatt gaataaacta gggcttaaag aaaaggacaa gattaaatcc 8280

aacaatggac aagatgaaga caactcagtt attacgacca taatcaaaga tgatatactt 8340

tcagctgtta aagataatca atctcatctt aaagcagaca aaaatcactc tacaaaacaa 8400

aaagacacaa tcaaaacaac actcttgaag aaattgatgt gttcaatgca acatcctcca 8460

tcatggttaa tacattggtt taacttatac acaaaattaa acaacatatt aacacagtat 8520

cgatcaaatg aggtaaaaaa ccatgggttt acattgatag ataatcaaac tcttagtgga 8580

tttcaattta ttttgaacca atatggttgt atagtttatc ataaggaact caaaagaatt 8640

actgtgacaa cctataatca attcttgaca tggaaagata ttagccttag tagattaaat 8700

gtttgtttaa ttacatggat tagtaactgc ttgaacacat taaataaaag cttaggctta 8760

agatgcggat tcaataatgt tatcttgaca caactattcc tttatggaga ttgtatacta 8820

aagctatttc acaatgaggg gttctacata ataaaagagg tagagggatt tattatgtct 8880

ctaattttaa atataacaga agaagatcaa ttcagaaaac gattttataa tagtatgctc 8940

aacaacatca cagatgctgc taataaagct cagaaaaatc tgctatcaag agtatgtcat 9000

acattattag ataagacagt gtccgataat ataataaatg gcagatggat aattctatta 9060

agtaagttcc ttaaattaat taagcttgca ggtgacaata accttaacaa tctgagtgaa 9120

ctatattttt tgttcagaat atttggacac ccaatggtag atgaaagaca agccatggat 9180

gctgttaaaa ttaattgcaa tgagaccaaa ttttacttgt taagcagtct gagtatgtta 9240

agaggtgcct ttatatatag aattataaaa gggtttgtaa ataattacaa cagatggcct 9300

actttaagaa atgctattgt tttaccctta agatggttaa cttactataa actaaacact 9360

tatccttctt tgttggaact tacagaaaga gatttgattg tgttatcagg actacgtttc 9420

tatcgtgagt ttcggttgcc taaaaaagtg gatcttgaaa tgattataaa tgataaagct 9480

atatcacctc ctaaaaattt gatatggact agtttcccta gaaattacat gccatcacac 9540

atacaaaact atatagaaca tgaaaaatta aaattttccg agagtgataa atcaagaaga 9600
gtattagagt attatttaag agataacaaa ttcaatgaat gtgatttata caactgtgta 9660
gttaatcaaa gttatctcaa caaccctaat catgtggtat cattgacagg caaagaaaga 9720
gaactcagtg taggtagaat gtttgcaatg caaccgggaa tgttcagaca ggttcaaata 9780
ttggcagaga aaatgatagc tgaaaacatt ttacaattct ttcctgaaag tcttacaaga 9840
tatggtgatc tagaactaca aaaaatatta gaactgaaag caggaataag taacaaatca 9900
aatcgctaca atgataatta caacaattac attagtaagt gctctatcat cacagatctc 9960

agcaaattca atcaagcatt tcgatatgaa acgtcatgta tttgtagtga tgtgctggat 10020
gaactgcatg gtgtacaatc tctattttcc tggttacatt taactattcc tcatgtcaca 10080
ataatatgca catataggca tgcacccccc tatataggag atcatattgt agatcttaac 10140
aatgtagatg aacaaagtgg attatataga tatcacatgg gtggcatcga agggtggtgt 10200
caaaaactat ggaccataga agctatatca ctattggatc taatatctct caaagggaaa 10260
ttctcaatta ctgctttaat taatggtgac aatcaatcaa tagatataag caaaccaatc 10320
agactcatgg aaggtcaaac tcatgctcaa gcagattatt tgctagcatt aaatagcctt 10380

aaattactgt ataaagagta tgcaggcata ggccacaaat taaaaggaac tgagacttat 10440
atatcacgag atatgcaatt tatgagtaaa acaattcaac ataacggtgt atattaccca 10500
gctagtataa agaaagtcct aagagtggga ccgtggataa acactatact tgatgatttc 10560
aaagtgagtc tagaatctat aggtagtttg acacaagaat tagaatatag aggtgaaagt 10620
ctattatgca gtttaatatt tagaaatgta tggttatata atcagattgc tctacaatta 10680
aaaaatcatg cattatgtaa caataaacta tatttggaca tattaaaggt tctgaaacac 10740
ttaaaaacct tttttaatct tgataatatt gatacagcat taacattgta tatgaattta 10800

cccatgttat ttggtggtgg tgatcccaac ttgttatatc gaagtttcta tagaagaact 10860
cctgacttcc tcacagaggc tatagttcac tctgtgttca tacttagtta ttatacaaac 10920
catgacttaa aagataaact tcaagatctg tcagatgata gattgaataa gttcttaaca 10980
tgcataatca cgtttgacaa aaaccctaat gctgaattcg taacattgat gagagatcct 11040
caagctttag ggtctgagag acaagctaaa attactagcg aaatcaatag actggcagtt 11100
acagaggttt tgagtacagc tccaaacaaa atattctcca aaagtgcaca acattatact 11160
actacagaga tagatctaaa tgatattatg caaaatatag aacctacata tcctcatggg 11220

ctaagagttg tttatgaaag tttacccttt tataaagcag agaaaatagt aaatcttata 11280

tcaggtacaa aatctataac taacatactg gaaaaaactt ctgccataga cttaacagat 11340

attgatagag ccactgagat gatgaggaaa aacataactt tgcttataag gatacttcca 11400

ttggattgta acagagataa aagagagata ttgagtatgg aaaacctaag tattactgaa 11460

ttaagcaaat atgttaggga aagatcttgg tctttatcca atatagttgg tgttacatca 11520

cccagtatca tgtatacaat ggacatcaaa tatactacaa gcactatatc tagtggcata 11580

attatagaga aatataatgt taacagttta acacgtggtg agagaggacc cactaaacca 11640

tgggttggtt catctacaca agagaaaaaa acaatgccag tttataatag acaagtctta 11700

accaaaaaac agagagatca aatagatcta ttagcaaaat tggattgggt gtatgcatct 11760

atagataaca aggatgaatt catggaagaa ctcagcatag gaacccttgg gttaacatat 11820

gaaaaggcca agaaattatt tccacaatat ttaagtgtca attatttgca tcgccttaca 11880

gtcagtagta gaccatgtga attccctgca tcaataccag cttatagaac aacaaattat 11940

cactttgaca ctagccctat taatcgcata ttaacagaaa agtatggtga tgaagatatt 12000

gacatagtat tccaaaactg tataagcttt ggccttagtt taatgtcagt agtagaacaa 12060

tttactaatg tatgtcctaa cagaattatt ctcataccta agcttaatga gatacatttg 12120

atgaaacctc ccatattcac aggtgatgtt gatattcaca agttaaaaca agtgatacaa 12180

aaacagcata tgtttttacc agacaaaata agtttgactc aatatgtgga attattctta 12240

agtaataaaa cactcaaatc tggatctcat gttaattcta atttaatatt ggcacataaa 12300

atatctgact attttcataa tacttacatt ttaagtacta atttagctgg acattggatt 12360

ctgattatac aacttatgaa agattctaaa ggtatttttg aaaaagattg gggagaggga 12420

tatataactg atcatatgtt tattaatttg aaagttttct tcaatgctta taagacctat 12480

ctcttgtgtt ttcataaagg ttatggcaaa gcaaagctgg agtgtgatat gaacacttca 12540

gatcttctat gtgtattgga attaatagac agtagttatt ggaagtctat gtctaaggta 12600

tttttagaac aaaaagttat caaatacatt cttagccaag atgcaagttt acatagagta 12660

aaaggatgtc atagcttcaa attatggttt cttaaacgtc ttaatgtagc agaattcaca 12720

gtttgccctt gggttgttaa catagattat catccaacac atatgaaagc aatattaact 12780

tatatagatc ttgttagaat gggattgata aatatagata gaatacacat taaaaataaa 12840

cacaaattca atgatgaatt ttatacttct aatctcttct acattaatta taacttctca 12900

gataatactc atctattaac taaacatata aggattgcta attctgaatt agaaaataat 12960

tacaacaaat tatatcatcc tacaccagaa accctagaga atatactagc caatccgatt 13020

aaaagtaatg acaaaaagac actgaatgac tattgtatag gtaaaaatgt tgactcaata 13080

atgttaccat tgttatctaa taagaagctt attaaatcgt ctgcaatgat tagaaccaat 13140

tacagcaaac aagatttgta taatttattc cctatggttg tgattgatag aattatagat 13200

cattcaggca atacagccaa atccaaccaa ctttacacta ctacttccca ccaaatatcc 13260

ttagtgcaca atagcacatc actttactgc atgcttcctt ggcatcatat taatagattc 13320

aattttgtat ttagttctac aggttgtaaa attagtatag agtatatttt aaaagatctt 13380

aaaattaaag atcccaattg tatagcattc ataggtgaag gagcagggaa tttattattg 13440

cgtacagtag tggaacttca tcctgacata agatatattt acagaagtct gaaagattgc 13500

aatgatcata gtttacctat tgagttttta aggctgtaca atggacatat caacattgat 13560

tatggtgaaa atttgaccat tcctgctaca gatgcaacca acaacattca ttggtcttat 13620

ttacatataa agtttgctga acctatcagt ctttttgtct gtgatgccga attgtctgta 13680

acagtcaact ggagtaaaat tataatagaa tggagcaagc atgtaagaaa gtgcaagtac 13740

tgttcctcag ttaataaatg tatgttaata gtaaaatatc atgctcaaga tgatattgat 13800

ttcaaattag acaatataac tatattaaaa acttatgtat gcttaggcag taagttaaag 13860

ggatcggagg tttacttagt ccttacaata ggtcctgcga atatattccc agtatttaat 13920

gtagtacaaa atgctaaatt gatactatca agaaccaaaa atttcatcat gcctaagaaa 13980

gctgataaag agtctattga tgcaaatatt aaaagtttga tacccttttct ttgttaccct 14040

ataacaaaaa aaggaattaa tactgcattg tcaaaactaa agagtgttgt tagtggagat 14100

atactatcat attctatagc tggacgtaat gaagttttca gcaataaact tataaatcat 14160

aagcatatga acatcttaaa atggttcaat catgttttaa atttcagatc aacagaacta 14220

aactataacc atttatatat ggtagaatct acatatcctt acctaagtga attgttaaac 14280

agcttgacaa ccaatgaact taaaaaactg attaaaatca caggtagtct gttatacaac 14340

tttcataatg aataatgaat aaagatctta taataaaaat tcccatagct atacactaac 14400

actgtattca attatagtta ttaaaaatta aaaatcatat aatttttaa ataactttta 14460

gtgaactaat cctaaagtta tcattttaat cttggaggaa taaatttaaa ccctaatcta 14520

attggtttat atgtgtatta actaaattac gagatattag tttttgacac tttttttctc 14580

gt 14582

<210> 3

<211> 14348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 3

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactcctcg agttcaccat ggagttgcta atcctcaaag 120

caaatgcaat taccacaatc ctcactgcag tcacattttg ttttgcttct ggtcaaaaca 180

tcactgaaga attttatcaa tcaacatgca gtgcagttag caaaggctat cttagtgctc 240

tgagaactgg ttggtatacc agtgttataa ctatagaatt aagtaatatc aagaaaaata 300

agtgtaatgg aacagatgct aaggtaaaat tgataaaaca agaattagat aaatataaaa 360

atgctgtaac agaattgcag ttgctcatgc aaagcacaca agcaacaaac aatcgagcca 420

gaagagaact accaaggttt atgaattata cactcaacaa tgccaaaaaa accaatgtaa 480

cattaagcaa gaaaaggaaa agaagatttc ttggtttttt gttaggtgtt ggatctgcaa 540

tcgccagtgg cgttgctgta tctaaggtcc tgcacctaga aggggaagtg aacaagatca 600

aaagtgctct actatccaca aacaaggctg tagtcagctt atcaaatgga gttagtgttt 660

taaccagcaa agtgttagac ctcaaaaact atatagataa acaattgtta cctattgtga 720

acaagcaaag ctgcagcata tcaaatatag aaactgtgat agagttccaa caaaagaaca 780

acagactact agagattacc agggaattta gtgttaatgc aggcgtaact acacctgtaa 840

gcacttacat gttaactaat agtgaattat tgtcattaat caatgatatg cctataacaa 900

atgatcagaa aaagttaatg tccaacaatg ttcaaatagt tagacagcaa agttactcta 960

tcatgtccat aataaaagag gaagtcttag catatgtagt acaattacca ctatatggtg 1020

ttatagatac accctgttgg aaactacaca catcccctct atgtacaacc aacacaaaag 1080

aagggtccaa catctgttta acaagaactg acagaggatg gtactgtgac aatgcaggat 1140

cagtatcttt cttcccacaa gctgaaacat gtaaagttca atcaaatcga gtattttgtg 1200

acacaatgaa cagtttaaca ttaccaagtg aagtaaatct ctgcaatgtt gacatattca 1260

accccaaata tgattgtaaa attatgactt caaaaacaga tgtaagcagc tccgttatca 1320

catctctagg agccattgtg tcatgctatg gcaaaactaa atgtacagca tccaataaaa 1380

atcgtggaat cataaagaca ttttctaacg ggtgcgatta tgtatcaaat aaaggggtgg 1440

acactgtgtc tgtaggtaac acattatatt atgtaaataa gcaagaaggt aaaagtctct 1500

atgtaaaagg tgaaccaata ataaatttct atgacccatt agtattcccc tctgatgaat 1560

ttgatgcatc aatatctcaa gtcaacgaga agattaacca gagcctagca tttattcgta 1620

aatccgatga attattacat aatgtaaatg ctggtaaatc caccacaaat atcatgataa 1680

ctactataat tatagtgatt atagtaatat tgttatcatt aattgctgtt ggactgctct 1740

tatactgtaa ggccagaagc acaccagtca cactaagcaa agatcaactg agtggtataa 1800

ataatattgc atttagtaac taaagtagtt aattaaaaat ggggcaaata caaccatgtc 1860

caaaaacaag gaccaacgca ccgctaagac attagaaagg acctgggaca ctctcaatca 1920

tttattattc atatcatcgt gcttatataa gttaaatctt aaatctgtag cacaaatcac 1980

attatccatt ctggcaatga taatctcaac ttcacttata attgcagcca tcatattcat 2040

agcctcggca aaccacaaag tcacaccaac aactgcaatc atacaagatg caacaagcca 2100

gatcaagaac acaaccccaa catacctcac ccagaatcct cagcttggaa tcagtccctc 2160

taatccgtct gaaattacat cacaaatcac caccatacta gcttcaacaa caccaggagt 2220

caagtcaacc ctgcaatcca caacagtcaa gaccaaaaac acaacaacaa ctcaaacaca 2280

acccagcaag cccaccacaa aacaacgcca aaacaaacca ccaagcaaac ccaataatga 2340

ttttcacttt gaagtgttca actttgtacc ctgcagcata tgcagcaaca atccaacctg 2400

ctgggctatc tgcaaaagaa taccaaacaa aaaaccagga aagaaaacca ctaccaagcc 2460

cacaaaaaaa ccaaccctca agacaaccaa aaaagatccc aaacctcaaa ccactaaatc 2520

aaaggaagta cccaccacca agcccacaga agagccaacc atcaacacca ccaaaacaaa 2580

catcataact acactactca cctccaacac cacaggaaat ccagaactca caagtcaaat 2640

ggaaaccttc cactcaactt cctccgaagg caatccaagc ccttctcaag tctctacaac 2700

atccgagtac ccatcacaac cttcatctcc acccaacaca ccacgccagt agttaataaa 2760

aaatggggca aatactcgag ttagagatgg acacaaccca caatgataat acaccacaaa 2820

gactgatgat cacagacatg agaccgttgt cacttgagac cataataaca tcactaacca 2880

gagacatcat aacacacaaa tttatatact tgataaatca tgaatgcata gtgagaaaac 2940

ttgatgaaag acaggccaca tttacattcc tggtcaacta tgaaatgaaa ctattacaca 3000

aagtaggaag cactaaatat aaaaaatata ctgaatacaa cacaaaatat ggcactttcc 3060

ctatgccaat attcatcaat catgatgggt tcttagaatg cattggcatt aagcctacaa 3120

agcatactcc cataatatac aagtatgatc tcaatccata aatttcaaca caatattcac 3180

acaatctaaa acaacaactc tatgcataac tatactccat agtccagatg gagcctgaaa 3240

attatagtaa tttaaaactt aaggagagat ataagataga agatggggca aatacaacca 3300

tggctcttag caaagtcaag ttgaatgata cactcaacaa agatcaactt ctgtcatcca 3360

gcaaatacac catccaacgg agcacaggag atagtattga tactcctaat tatgatgtgc 3420

agaaacacat caataagtta tgtggcatgt tattaatcac agaagatgct aatcataaat 3480

tcactgggtt aataggtatg ttatatgcga tgtctaggtt aggaagagaa gacaccataa 3540

aaatactcag agatgcggga tatcatgtaa aagcaaatgg agtagatgta acaacacatc 3600

gtcaagacat taatggaaaa gaaatgaaat ttgaagtgtt aacattggca agcttaacaa 3660

ctgaaattca aatcaacatt gagatagaat ctagaaaatc ctacaaaaaa atgctaaaag 3720

aaatgggaga ggtagctcca gaatacaggc atgactctcc tgattgtggg atgataatat 3780

tatgtatagc agcattagta ataactaaat tagcagcagg ggacagatct ggtcttacag 3840

ccgtgattag gagagctaat aatgtcctaa aaaatgaaat gaaacgttac aaaggcttac 3900

tacccaagga catagccaac agcttctatg aagtgtttga aaaacatccc cactttatag 3960

atgtttttgt tcattttggt atagcacaat cttctaccag aggtggcagt agagttgaag 4020

ggatttttgc aggattgttt atgaatgcct atggtgcagg gcaagtgatg ttacggtggg 4080

gagtcttagc aaaatcggtt aaaaatatta tgttaggaca tgctagtgtg caagcagaaa 4140

tggaacaagt tgttgaggtt tatgaatatg cccaaaaatt gggtggtgaa gcaggattct 4200

accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt cctcacttct 4260

ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac agaggtacac 4320

cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc aaagaaaatg 4380

gtgtgattaa ctacagtgta ctagacttga cagcagaaga actagaggct atcaaacatc 4440

agcttaatcc aaaagataat gatgtagagc tttgagttaa taaaaaatgg ggcaaataaa 4500

tcatcatgga aaagtttgct cctgaattcc atggagaaga tgcaaacaac agggctacta 4560

aattcctaga atcaataaag ggcaaattca catcacccaa agatcccaag aaaaaagata 4620

gtatcatatc tgtcaactca atagatatag aagtaaccaa agaaagccct ataacatcaa 4680

attcaactat tatcaaccca acaaatgaga cagatgatac tgcagggaac aagcccaatt 4740

atcaaagaaa acctctagta agtttcaaag aagaccctac accaagtgat aatccctttt 4800

ctaaactata caaagaaacc atagaaacat ttgataacaa tgaagaagaa tccagctatt 4860

catacgaaga aataaatgat cagacaaacg ataatataac agcaagatta gataggattg 4920

atgaaaaatt aagtgaaata ctaggaatgc ttcacacatt agtagtggca agtgcaggac 4980

ctacatctgc tcgggatggt ataagagatg ccatggttgg tttaagagaa gaaatgatag 5040

aaaaaatcag aactgaagca ttaatgacca atgacagatt agaagctatg gcaagactca 5100

ggaatgagga aagtgaaaag atggcaaaag acacatcaga tgaagtgtct ctcaatccaa 5160

catcagagaa attgaacaac ctattggaag ggaatgatag tgacaatgat ctatcacttg 5220

aagatttctg attagttacc aatcttcaca tcaacacaca ataccaacag aagaccaaca 5280

aactaaccaa cccaatcatc caaccaaaca tccatccgcc aatcagccaa acagccaaca 5340

aaacaaccag ccaatccaaa actaaccacc cggaaaaaat ctataatata gttacaaaaa 5400

aaggaaaggg tggggcaaat atggaaacat acgtgaacaa gcttcacgaa ggctccacat 5460

acacagctgc tgttcaatac aatgtcttag aaaaagacga tgaccctgca tcacttacaa 5520

tatgggtgcc catgttccaa tcatctatgc cagcagattt acttataaaa gaactagcta 5580

atgtcaacat actagtgaaa caaatatcca cacccaaggg accttcacta agagtcatga 5640

taaactcaag aagtgcagtg ctagcacaaa tgcccagcaa atttaccata tgcgctaatg 5700

tgtccttgga tgaaagaagc aaactagcat atgatgtaac cacaccctgt gaaatcaagg 5760

catgtagtct aacatgccta aaatcaaaaa atatgttgac tacagttaaa gatctcacta 5820

tgaagacact caaccctaca catgatatta ttgctttatg tgaatttgaa aacatagtaa 5880

catcaaaaaa agtcataata ccaacatacc taagatccat cagtgtcaga aataaagatc 5940

tgaacacact tgaaaatata acaaccactg aattcaaaaa tgctatcaca aatgcaaaaa 6000

tcatcccttа ctcaggatta ctattagtca tcacagtgac tgacaacaaa ggagcattca 6060

aatacataaa gccacaaagt caattcatag tagatcttgg agcttaccta gaaaaagaaa 6120

gtatatatta tgttaccaca aattggaagc acacagctac acgatttgca atcaaaccca 6180

tggaagatta acctttttcc tctacatcag tgtgttaatt catacaaact ttctacctac 6240

attcttcact tcaccatcac aatcacaaac actctgtggt tcaaccaatc aaacaaaact 6300

tatctgaagt cccagatcat cccaagtcat tgtttatcag atctagtact caaataagtt 6360

aataaaaaat atacacatgg ggcaaataat cattggagga aatccaacta atcacaatat 6420

ctgttaacat agacaagtcc acacaccata cagaatcaac caatggaaaa tacatccata 6480

acaatagaat tctcaagcaa attctggcct tactttacac taatacacat gatcacaaca 6540

ataatctctt tgctaatcat aatctccatc atgattgcaa tactaaacaa actttgtgaa 6600

tataacgtat tccataacaa aacctttgag ttaccaagag ctcgagttaa tacttgataa 6660

agtagttaat taaaaacaca attgcatgcc agattaactt accatctgta aaaatgaaaa 6720

ctggggcaaa tatgtcacga aggaatcctt gcaaatttga aattcgaggt cattgcttaa 6780

atggtaagag gtgtcatttt agtcataatt attttgaatg gccaccccat gcactgcttg 6840

taagacaaaa ctttatgtta aacagaatac ttaagtctat ggataaaagt atagatacct 6900

tatcagaaat aagtggagct gcagagttgg acagaacaga agagtatgct cttggtgtag 6960

ttggagtgct agagagttat ataggatcaa taaacaatat aactaaacaa tcagcatgtg 7020

ttgccatgag caaactcctc actgaactca atagtgatga tatcaaaaag ctgagggaca 7080

atgaagagct aaattcaccc aagataagag tgtacaatac tgtcatatca tatattgaaa 7140

gcaacaggaa aaacaataaa caaactatcc atctgttaaa aagattgcca gcagacgtat 7200

tgaagaaaac catcaaaaac acattggata tccataagag cataaccatc aacaacccaa 7260

aagaatcaac tgttagtgat acaaatgacc atgccaaaaa taatgatact acctgacaaa 7320

tatccttgta gtataacttc catactaata acaagtagat gtagagttac tatgtataat 7380

caaaagaaca cactatattt caatcaaaac aacccaaata accatatgta ctcaccgaat 7440

caaacattca atgaaatcca ttggacctct caagaattga ttgacacaat tcaaaatttt 7500

ctacaacatc taggtattat tgaggatata tatacaatat atatattagt gtcataacac 7560

tcaattctaa cactcaccac atcgttacat tattaattca aacaattcaa gttgtgggac 7620

aaaatggatc ccattattaa tggaaattct gctaatgttt atctaaccga tagttattta 7680

aaaggtgtta tctctttctc agagtgtaat gctttaggaa gttacatatt caatggtcct 7740

tatctcaaaa atgattatac caacttaatt agtagacaaa atccattaat agaacacatg 7800

aatctaaaga aactaaatat aacacagtcc ttaatatcta agtatcataa aggtgaaata 7860

aaattagaag aacctactta ttttcagtca ttacttatga catacaagag tatgacctcg 7920

tcagaacaga ttgctaccac taatttactt aaaaagataa taagaagagc tatagaaata 7980

agtgatgtca aagtctatgc tatattgaat aaactagggc ttaaagaaaa ggacaagatt 8040

aaatccaaca atggacaaga tgaagacaac tcagttatta cgaccataat caaagatgat 8100

atactttcag ctgttaaaga taatcaatct catcttaaag cagacaaaaa tcactctaca 8160

aaacaaaaag acacaatcaa aacaacactc ttgaagaaat tgatgtgttc aatgcaacat 8220

cctccatcat ggttaataca ttggtttaac ttatacacaa aattaaacaa catattaaca 8280

cagtatcgat caaatgaggt aaaaaaccat gggtttacat tgatagataa tcaaactctt 8340

agtggatttc aatttatttt gaaccaatat ggttgtatag tttatcataa ggaactcaaa 8400

agaattactg tgacaaccta taatcaattc ttgacatgga aagatattag ccttagtaga 8460

ttaaatgttt gtttaattac atggattagt aactgcttga acacattaaa taaaagctta 8520

ggcttaagat gcggattcaa taatgttatc ttgacacaac tattccttta tggagattgt 8580

atactaaagc tatttcacaa tgaggggttc tacataataa aagaggtaga gggatttatt 8640

atgtctctaa ttttaaatat aacagaagaa gatcaattca gaaaacgatt ttataatagt 8700

atgctcaaca acatcacaga tgctgctaat aaagctcaga aaaatctgct atcaagagta 8760

tgtcatacat tattagataa gacagtgtcc gataatataa taaatggcag atggataatt 8820

ctattaagta agttccttaa attaattaag cttgcaggtg acaataacct taacaatctg 8880

agtgaactat attttttgtt cagaatattt ggacacccaa tggtagatga aagacaagcc 8940

atggatgctg ttaaaattaa ttgcaatgag accaaatttt acttgttaag cagtctgagt 9000

atgttaagag gtgcctttat atatagaatt ataaaagggt ttgtaaataa ttacaacaga 9060

tggcctactt taagaaatgc tattgtttta cccttaagat ggttaactta ctataaacta 9120
aacacttatc cttctttgtt ggaacttaca gaaagagatt tgattgtgtt atcaggacta 9180
cgtttctatc gtgagtttcg gttgcctaaa aaagtggatc ttgaaatgat tataaatgat 9240
aaagctatat cacctcctaa aaatttgata tggactagtt tccctagaaa ttacatgcca 9300
tcacacatac aaaactatat agaacatgaa aaattaaaat tttccgagag tgataaatca 9360
agaagagtat tagagtatta tttaagagat aacaaattca atgaatgtga tttatacaac 9420
tgtgtagtta atcaaagtta tctcaacaac cctaatcatg tggtatcatt gacaggcaaa 9480

gaaagagaac tcagtgtagg tagaatgttt gcaatgcaac cgggaatgtt cagacaggtt 9540
caaatattgg cagagaaaat gatagctgaa aacattttac aattctttcc tgaaagtctt 9600
acaagatatg gtgatctaga actacaaaaa atattagaac tgaaagcagg aataagtaac 9660
aaatcaaatc gctacaatga taattacaac aattacatta gtaagtgctc tatcatcaca 9720
gatctcagca aattcaatca agcatttcga tatgaaacgt catgtatttg tagtgatgtg 9780
ctggatgaac tgcatggtgt acaatctcta ttttcctggt tacatttaac tattcctcat 9840
gtcacaataa tatgcacata taggcatgca ccccccctata taggagatca tattgtagat 9900

cttaacaatg tagatgaaca aagtggatta tatagatatc acatgggtgg catcgaaggg 9960
tggtgtcaaa aactatggac catagaagct atatcactat tggatctaat atctctcaaa 10020
gggaaattct caattactgc tttaattaat ggtgacaatc aatcaataga tataagcaaa 10080
ccaatcagac tcatggaagg tcaaactcat gctcaagcag attatttgct agcattaaat 10140
agccttaaat tactgtataa agagtatgca ggcataggcc acaaattaaa aggaactgag 10200
acttatatat cacgagatat gcaatttatg agtaaaacaa ttcaacataa cggtgtatat 10260
tacccagcta gtataaagaa agtcctaaga gtgggaccgt ggataaacac tatacttgat 10320

gatttcaaag tgagtctaga atctataggt agtttgacac aagaattaga atatagaggt 10380
gaaagtctat tatgcagttt aatatttaga aatgtatggt tatataatca gattgctcta 10440
caattaaaaa atcatgcatt atgtaacaat aaactatatt tggacatatt aaaggttctg 10500
aaacacttaa aaacctttttt taatcttgat aatattgata cagcattaac attgtatatg 10560
aatttaccca tgttatttgg tggtggtgat cccaacttgt tatatcgaag tttctataga 10620
agaactcctg acttcctcac agaggctata gttcactctg tgttcatact tagttattat 10680
acaaaccatg acttaaaaga taaacttcaa gatctgtcag atgatagatt gaataagttc 10740

ttaacatgca taatcacgtt tgacaaaaac cctaatgctg aattcgtaac attgatgaga 10800

gatcctcaag ctttagggtc tgagagacaa gctaaaatta ctagcgaaat caatagactg 10860

gcagttacag aggttttgag tacagctcca aacaaaatat tctccaaaag tgcacaacat 10920

tatactacta cagagataga tctaaatgat attatgcaaa atatagaacc tacatatcct 10980

catgggctaa gagttgttta tgaaagttta ccctttttata aagcagagaa aatagtaaat 11040

cttatatcag gtacaaaatc tataactaac atactggaaa aaacttctgc catagactta 11100

acagatattg atagagccac tgagatgatg aggaaaaaca taactttgct tataaggata 11160

cttccattgg attgtaacag agataaaaga gagatattga gtatggaaaa cctaagtatt 11220

actgaattaa gcaaatatgt tagggaaaga tcttggtctt tatccaatat agttggtgtt 11280

acatcaccca gtatcatgta tacaatggac atcaaatata ctacaagcac tatatctagt 11340

ggcataatta tagagaaata taatgttaac agtttaacac gtggtgagag aggacccact 11400

aaaccatggg ttggttcatc tacacaagag aaaaaaacaa tgccagttta taatagacaa 11460

gtcttaacca aaaaacagag agatcaaata gatctattag caaaattgga ttgggtgtat 11520

gcatctatag ataacaagga tgaattcatg gaagaactca gcataggaac ccttgggtta 11580

acatatgaaa aggccaagaa attatttcca caatatttaa gtgtcaatta tttgcatcgc 11640

cttacagtca gtagtagacc atgtgaattc cctgcatcaa taccagctta tagaacaaca 11700

aattatcact ttgacactag ccctattaat cgcatattaa cagaaaagta tggtgatgaa 11760

gatattgaca tagtattcca aaactgtata agctttggcc ttagtttaat gtcagtagta 11820

gaacaattta ctaatgtatg tcctaacaga attattctca tacctaagct taatgagata 11880

catttgatga aacctcccat attcacaggt gatgttgata ttcacaagtt aaaacaagtg 11940

atacaaaaac agcatatgtt tttaccagac aaaataagtt tgactcaata tgtggaatta 12000

ttcttaagta ataaaacact caaatctgga tctcatgtta attctaattt aatattggca 12060

cataaaatat ctgactattt tcataatact tacattttaa gtactaattt agctggacat 12120

tggattctga ttatacaact tatgaaagat tctaaaggta tttttgaaaa agattgggga 12180

gagggatata taactgatca tatgtttatt aatttgaaag ttttcttcaa tgcttataag 12240

acctatctct tgtgttttca taaaggttat ggcaaagcaa agctggagtg tgatatgaac 12300

acttcagatc ttctatgtgt attggaatta atagacagta gttattggaa gtctatgtct 12360

aaggtatttt tagaacaaaa agttatcaaa tacattctta gccaagatgc aagtttacat 12420

agagtaaaag gatgtcatag cttcaaatta tggtttctta aacgtcttaa tgtagcagaa 12480

ttcacagttt gcccttgggt tgttaacata gattatcatc caacacatat gaaagcaata 12540

ttaacttata tagatcttgt tagaatggga ttgataaata tagatagaat acacattaaa 12600

aataaacaca aattcaatga tgaattttat acttctaatc tcttctacat taattataac 12660

ttctcagata atactcatct attaactaaa catataagga ttgctaattc tgaattagaa 12720

aataattaca acaaattata tcatcctaca ccagaaaccc tagagaatat actagccaat 12780

ccgattaaaa gtaatgacaa aaagacactg aatgactatt gtataggtaa aaatgttgac 12840

tcaataatgt taccattgtt atctaataag aagcttatta aatcgtctgc aatgattaga 12900

accaattaca gcaaacaaga tttgtataat ttattcccta tggttgtgat tgatagaatt 12960

atagatcatt caggcaatac agccaaatcc aaccaacttt acactactac ttcccaccaa 13020

atatccttag tgcacaatag cacatcactt tactgcatgc ttccttggca tcatattaat 13080

agattcaatt ttgtatttag ttctacaggt tgtaaaatta gtatagagta tattttaaaa 13140

gatcttaaaa ttaaagatcc caattgtata gcattcatag gtgaaggagc agggaattta 13200

ttattgcgta cagtagtgga acttcatcct gacataagat atatttacag aagtctgaaa 13260

gattgcaatg atcatagttt acctattgag tttttaaggc tgtacaatgg acatatcaac 13320

attgattatg gtgaaaattt gaccattcct gctacagatg caaccaacaa cattcattgg 13380

tcttatttac atataaagtt tgctgaacct atcagtcttt ttgtctgtga tgccgaattg 13440

tctgtaacag tcaactggag taaaattata atagaatgga gcaagcatgt aagaaagtgc 13500

aagtactgtt cctcagttaa taaatgtatg ttaatagtaa aatatcatgc tcaagatgat 13560

attgatttca aattagacaa tataactata ttaaaaactt atgtatgctt aggcagtaag 13620

ttaaagggat cggaggttta cttagtcctt acaataggtc ctgcgaatat attcccagta 13680

tttaatgtag tacaaaatgc taaattgata ctatcaagaa ccaaaaattt catcatgcct 13740

aagaaagctg ataaagagtc tattgatgca aatattaaaa gtttgatacc ctttctttgt 13800

taccctataa caaaaaaagg aattaatact gcattgtcaa aactaaagag tgttgttagt 13860

ggagatatac tatcatattc tatagctgga cgtaatgaag ttttcagcaa taaacttata 13920

aatcataagc atatgaacat cttaaaatgg ttcaatcatg ttttaaattt cagatcaaca 13980

gaactaaact ataaccattt atatatggta gaatctacat atccttacct aagtgaattg 14040

ttaaacagct tgacaaccaa tgaacttaaa aaactgatta aaatcacagg tagtctgtta 14100

tacaactttc ataatgaata atgaataaag atcttataat aaaaattccc atagctatac 14160

actaacactg tattcaatta tagttattaa aaattaaaaa tcatataatt ttttaaataa 14220

cttttagtga actaatccta aagttatcat tttaatcttg gaggaataaa tttaaaccct 14280

aatctaattg gtttatatgt gtattaacta aattacgaga tattagtttt tgacactttt 14340

tttctcgt 14348

<210> 4

<211> 14348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<

400> 4

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactcctcg agttcaccat ggagctcctc attctcaaag 120

ccaacgcaat cacaacaatt ctgaccgccg tcacattctg ctttgcctcc ggacagaaca 180

tcacagaaga gttttaccaa agtacatgca gcgccgtgag caaaggctac ctgtccgccc 240

tgaggacagg gtggtacaca tccgtgatta ccattgagct gagtaatatc aagaagaaca 300

agtgcaacgg cactgatgcc aaagtgaagc tcattaaaca ggaactcgat aagtacaaga 360

acgccgtgac tgagctccag ctgctgatgc agtcaactca ggctacaaac aacagagccc 420

ggagggagct gcccaggttt atgaactaca ccctgaacaa cgccaagaag accaacgtga 480

cattgagcaa gaagaggaag cggcggttcc tggggttctt gctaggtgtg ggcagcgcta 540

ttgcttctgg cgtcgccgtc tccaaggtgc tgcacctgga aggcgaagtg aataagatta 600

agtccgcact gcttagcacc aataaggccg tcgtgagcct gtctaacgga gtgagtgtgc 660

tcacaagcaa ggtcctcgat ctcaagaact acattgataa gcagctcctg cccatcgtca 720

acaagcagtc atgctccatt agtaacatcg agaccgtgat tgaatttcaa cagaagaaca 780

accggctcct ggagattact agggagttca gcgtgaacgc cggggtgaca acaccagtct 840

ccacctatat gcttaccaac agcgagttgc tctccctgat taacgatatg ccaattacaa 900

acgaccagaa gaagctgatg tcaaacaacg tccagattgt ccggcagcag tcctactcaa 960

tcatgtccat tattaaggag gaggtcctgg cttacgtcgt gcagctgcct ctttatgggg 1020

tgatcgacac cccttgctgg aagctccata catcccctct gtgcactacc aacaccaagg 1080

aggggtccaa catctgcttg acaagaaccg atcgcggctg gtactgcgat aacgcaggca 1140

gtgtctcctt ctttccccag gccgagactt gtaaggtgca gtctaaccgc gtcttctgcg 1200

acaccatgaa cagcctgacc cttcccagcg aggtgaacct ttgtaacgtg gacatcttca 1260

acccaaagta tgattgtaag attatgacta gcaaaaccga tgtcagcagc agcgtgatca 1320

ctagcctggg cgctatcgtc agctgctacg gaaagactaa gtgcaccgcc agcaacaaga 1380

acagaggcat catcaagacc ttcagtaatg gatgtgacta cgtgtccaac aaaggggtgg 1440

atacagtgag cgtgggaaac acattgtact acgtgaacaa acaggagggg aagtccttgt 1500

acgtgaaggg tgagcccatt atcaacttct acgaccctct cgtgttccca tcagacgagt 1560

ttgacgcctc catctcccag gtgaacgaga agatcaatca gtcactggcc tttattagga 1620

aatccgacga gctgctgcac aacgtcaacg ccggaaagtc taccactaac atcatgatca 1680

ccacaatcat cattgtgatc atcgtcatcc tcctgagctt gatcgctgtc gggttgctgt 1740

tgtactgcaa ggcccggtcc acacccgtga ctctgagcaa ggaccagctg tctggcatta 1800

acaacatcgc ctttagcaac taaagtagtt aattaaaaat ggggcaaata caaccatgtc 1860

caaaaacaag gaccaacgca ccgctaagac attagaaagg acctgggaca ctctcaatca 1920

tttattattc atatcatcgt gcttatataa gttaaatctt aaatctgtag cacaaatcac 1980

attatccatt ctggcaatga taatctcaac ttcacttata attgcagcca tcatattcat 2040

agcctcggca aaccacaaag tcacaccaac aactgcaatc atacaagatg caacaagcca 2100

gatcaagaac acaaccccaa catacctcac ccagaatcct cagcttggaa tcagtccctc 2160

taatccgtct gaaattacat cacaaatcac caccatacta gcttcaacaa caccaggagt 2220

caagtcaacc ctgcaatcca caacagtcaa gaccaaaaac acaacaacaa ctcaaacaca 2280

acccagcaag cccaccacaa aacaacgcca aaacaaacca ccaagcaaac ccaataatga 2340

ttttcacttt gaagtgttca actttgtacc ctgcagcata tgcagcaaca atccaacctg 2400

ctgggctatc tgcaaaagaa taccaaacaa aaaaccagga aagaaaacca ctaccaagcc 2460

cacaaaaaaa ccaaccctca agacaaccaa aaaagatccc aaacctcaaa ccactaaatc 2520

aaaggaagta cccaccacca agcccacaga agagccaacc atcaacacca ccaaaacaaa 2580

catcataact acactactca cctccaacac cacaggaaat ccagaactca caagtcaaat 2640

ggaaaccttc cactcaactt cctccgaagg caatccaagc ccttctcaag tctctacaac 2700

atccgagtac ccatcacaac cttcatctcc acccaacaca ccacgccagt agttaataaa 2760

aaatggggca aatactcgag ttagagatgg acacaaccca caatgataat acaccacaaa 2820

gactgatgat cacagacatg agaccgttgt cacttgagac cataataaca tcactaacca 2880

gagacatcat aacacacaaa tttatatact tgataaatca tgaatgcata gtgagaaaac 2940

ttgatgaaag acaggccaca tttacattcc tggtcaacta tgaaatgaaa ctattacaca 3000

aagtaggaag cactaaatat aaaaaatata ctgaatacaa cacaaaatat ggcactttcc 3060

ctatgccaat attcatcaat catgatgggt tcttagaatg cattggcatt aagcctacaa 3120

agcatactcc cataatatac aagtatgatc tcaatccata aatttcaaca caatattcac 3180

acaatctaaa acaacaactc tatgcataac tatactccat agtccagatg gagcctgaaa 3240

attatagtaa tttaaaactt aaggagagat ataagataga agatggggca aatacaacca 3300

tggctcttag caaagtcaag ttgaatgata cactcaacaa agatcaactt ctgtcatcca 3360

gcaaatacac catccaacgg agcacaggag atagtattga tactcctaat tatgatgtgc 3420

agaaacacat caataagtta tgtggcatgt tattaatcac agaagatgct aatcataaat 3480

tcactgggtt aataggtatg ttatatgcga tgtctaggtt aggaagagaa gacaccataa 3540

aaatactcag agatgcggga tatcatgtaa aagcaaatgg agtagatgta acaacacatc 3600

gtcaagacat taatggaaaa gaaatgaaat ttgaagtgtt aacattggca agcttaacaa 3660

ctgaaattca aatcaacatt gagatagaat ctagaaaatc ctacaaaaaa atgctaaaag 3720

aaatgggaga ggtagctcca gaatacaggc atgactctcc tgattgtggg atgataatat 3780

tatgtatagc agcattagta ataactaaat tagcagcagg ggacagatct ggtcttacag 3840

ccgtgattag gagagctaat aatgtcctaa aaaatgaaat gaaacgttac aaaggcttac 3900

tacccaagga catagccaac agcttctatg aagtgtttga aaaacatccc cactttatag 3960

atgtttttgt tcattttggt atagcacaat cttctaccag aggtggcagt agagttgaag 4020

ggatttttgc aggattgttt atgaatgcct atggtgcagg gcaagtgatg ttacggtggg 4080

gagtcttagc aaaatcggtt aaaaatatta tgttaggaca tgctagtgtg caagcagaaa 4140

tggaacaagt tgttgaggtt tatgaatatg cccaaaaatt gggtggtgaa gcaggattct 4200

accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt cctcacttct 4260

ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac agaggtacac 4320

cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc aaagaaaatg 4380

gtgtgattaa ctacagtgta ctagacttga cagcagaaga actagaggct atcaaacatc 4440

agcttaatcc aaaagataat gatgtagagc tttgagttaa taaaaaatgg ggcaaataaa 4500

tcatcatgga aaagtttgct cctgaattcc atggagaaga tgcaaacaac agggctacta 4560

aattcctaga atcaataaag ggcaaattca catcacccaa agatcccaag aaaaaagata 4620

gtatcatatc tgtcaactca atagatatag aagtaaccaa agaaagccct ataacatcaa 4680

attcaactat tatcaaccca acaaatgaga cagatgatac tgcagggaac aagcccaatt 4740

atcaaagaaa acctctagta agtttcaaag aagaccctac accaagtgat aatccctttt 4800

ctaaactata caaagaaacc atagaaacat ttgataacaa tgaagaagaa tccagctatt 4860

catacgaaga aataaatgat cagacaaacg ataatataac agcaagatta gataggattg 4920

atgaaaaatt aagtgaaata ctaggaatgc ttcacacatt agtagtggca agtgcaggac 4980

ctacatctgc tcgggatggt ataagagatg ccatggttgg tttaagagaa gaaatgatag 5040

aaaaaatcag aactgaagca ttaatgacca atgacagatt agaagctatg gcaagactca 5100

ggaatgagga aagtgaaaag atggcaaaag acacatcaga tgaagtgtct ctcaatccaa 5160

catcagagaa attgaacaac ctattggaag ggaatgatag tgacaatgat ctatcacttg 5220

aagatttctg attagttacc aatcttcaca tcaacacaca ataccaacag aagaccaaca 5280

aactaaccaa cccaatcatc caaccaaaca tccatccgcc aatcagccaa acagccaaca 5340

aaacaaccag ccaatccaaa actaaccacc cggaaaaaat ctataatata gttacaaaaa 5400

aaggaaaggg tggggcaaat atggaaacat acgtgaacaa gcttcacgaa ggctccacat 5460

acacagctgc tgttcaatac aatgtcttag aaaaagacga tgaccctgca tcacttacaa 5520

tatgggtgcc catgttccaa tcatctatgc cagcagattt acttataaaa gaactagcta 5580

atgtcaacat actagtgaaa caaatatcca cacccaaggg accttcacta agagtcatga 5640

taaactcaag aagtgcagtg ctagcacaaa tgcccagcaa atttaccata tgcgctaatg 5700

tgtccttgga tgaaagaagc aaactagcat atgatgtaac cacaccctgt gaaatcaagg 5760

catgtagtct aacatgccta aaatcaaaaa atatgttgac tacagttaaa gatctcacta 5820

tgaagacact caaccctaca catgatatta ttgctttatg tgaatttgaa aacatagtaa 5880

catcaaaaaa agtcataata ccaacatacc taagatccat cagtgtcaga aataaagatc 5940

tgaacacact tgaaaatata acaaccactg aattcaaaaa tgctatcaca aatgcaaaaa 6000

tcatcccttа ctcaggatta ctattagtca tcacagtgac tgacaacaaa ggagcattca 6060

aatacataaa gccacaaagt caattcatag tagatcttgg agcttaccta gaaaaagaaa 6120

gtatatatta tgttaccaca aattggaagc acacagctac acgatttgca atcaaaccca 6180

tggaagatta acctttttcc tctacatcag tgtgttaatt catacaaact ttctacctac 6240

attcttcact tcaccatcac aatcacaaac actctgtggt tcaaccaatc aaacaaaact 6300

tatctgaagt cccagatcat cccaagtcat tgtttatcag atctagtact caaataagtt 6360

aataaaaaat atacacatgg ggcaaataat cattggagga aatccaacta atcacaatat 6420

ctgttaacat agacaagtcc acacaccata cagaatcaac caatggaaaa tacatccata 6480

acaatagaat tctcaagcaa attctggcct tactttacac taatacacat gatcacaaca 6540

ataatctctt tgctaatcat aatctccatc atgattgcaa tactaaacaa actttgtgaa 6600

tataacgtat tccataacaa aacctttgag ttaccaagag ctcgagttaa tacttgataa 6660

agtagttaat taaaaacaca attgcatgcc agattaactt accatctgta aaaatgaaaa 6720

ctggggcaaa tatgtcacga aggaatcctt gcaaatttga aattcgaggt cattgcttaa 6780

atggtaagag gtgtcatttt agtcataatt attttgaatg gccaccccat gcactgcttg 6840

taagacaaaa ctttatgtta aacagaatac ttaagtctat ggataaaagt atagatacct 6900

tatcagaaat aagtggagct gcagagttgg acagaacaga agagtatgct cttggtgtag 6960

ttggagtgct agagagttat ataggatcaa taaacaatat aactaaacaa tcagcatgtg 7020

ttgccatgag caaactcctc actgaactca atagtgatga tatcaaaaag ctgagggaca 7080

atgaagagct aaattcaccc aagataagag tgtacaatac tgtcatatca tatattgaaa 7140

gcaacaggaa aaacaataaa caaactatcc atctgttaaa aagattgcca gcagacgtat 7200

tgaagaaaac catcaaaaac acattggata tccataagag cataaccatc aacaacccaa 7260

aagaatcaac tgttagtgat acaaatgacc atgccaaaaa taatgatact acctgacaaa 7320

tatccttgta gtataacttc catactaata acaagtagat gtagagttac tatgtataat 7380

caaaagaaca cactatattt caatcaaaac aacccaaata accatatgta ctcaccgaat 7440

caaacattca atgaaatcca ttggacctct caagaattga ttgacacaat tcaaaatttt 7500

ctacaacatc taggtattat tgaggatata tatacaatat atatattagt gtcataacac 7560

tcaattctaa cactcaccac atcgttacat tattaattca aacaattcaa gttgtgggac 7620

aaaatggatc ccattattaa tggaaattct gctaatgttt atctaaccga tagttattta 7680

aaaggtgtta tctctttctc agagtgtaat gctttaggaa gttacatatt caatggtcct 7740

tatctcaaaa atgattatac caacttaatt agtagacaaa atccattaat agaacacatg 7800

aatctaaaga aactaaatat aacacagtcc ttaatatcta agtatcataa aggtgaaata 7860

aaattagaag aacctactta ttttcagtca ttacttatga catacaagag tatgacctcg 7920

tcagaacaga ttgctaccac taatttactt aaaaagataa taagaagagc tatagaaata 7980

agtgatgtca aagtctatgc tatattgaat aaactagggc ttaaagaaaa ggacaagatt 8040

aaatccaaca atggacaaga tgaagacaac tcagttatta cgaccataat caaagatgat 8100

atactttcag ctgttaaaga taatcaatct catcttaaag cagacaaaaa tcactctaca 8160

aaacaaaaag acacaatcaa aacaacactc ttgaagaaat tgatgtgttc aatgcaacat 8220

cctccatcat ggttaataca ttggtttaac ttatacacaa aattaaacaa catattaaca 8280

cagtatcgat caaatgaggt aaaaaaccat gggtttacat tgatagataa tcaaactctt 8340

agtggatttc aatttatttt gaaccaatat ggttgtatag tttatcataa ggaactcaaa 8400

agaattactg tgacaaccta taatcaattc ttgacatgga aagatattag ccttagtaga 8460

ttaaatgttt gtttaattac atggattagt aactgcttga acacattaaa taaaagctta 8520

ggcttaagat gcggattcaa taatgttatc ttgacacaac tattccttta tggagattgt 8580

atactaaagc tatttcacaa tgaggggttc tacataataa aagaggtaga gggatttatt 8640

atgtctctaa ttttaaatat aacagaagaa gatcaattca gaaaacgatt ttataatagt 8700

atgctcaaca acatcacaga tgctgctaat aaagctcaga aaaatctgct atcaagagta 8760

tgtcatacat tattagataa gacagtgtcc gataatataa taaatggcag atggataatt 8820

ctattaagta agttccttaa attaattaag cttgcaggtg acaataacct taacaatctg 8880
agtgaactat atttttgtt cagaatattt ggacacccaa tggtagatga aagacaagcc 8940
atggatgctg ttaaaattaa ttgcaatgag accaaatttt acttgttaag cagtctgagt 9000
atgttaagag gtgcctttat atatagaatt ataaaagggt ttgtaaataa ttacaacaga 9060
tggcctactt taagaaatgc tattgtttta cccttaagat ggttaactta ctataaacta 9120
aacacttatc cttctttgtt ggaacttaca gaaagagatt tgattgtgtt atcaggacta 9180
cgtttctatc gtgagtttcg gttgcctaaa aaagtggatc ttgaaatgat tataaatgat 9240

aaagctatat cacctcctaa aaatttgata tggactagtt tccctagaaa ttacatgcca 9300
tcacacatac aaaactatat agaacatgaa aaattaaaat tttccgagag tgataaatca 9360
agaagagtat tagagtatta tttaagagat aacaaattca atgaatgtga tttatacaac 9420
tgtgtagtta atcaaagtta tctcaacaac cctaatcatg tggtatcatt gacaggcaaa 9480
gaaagagaac tcagtgtagg tagaatgttt gcaatgcaac cgggaatgtt cagacaggtt 9540
caaatattgg cagagaaaat gatagctgaa aacattttac aattctttcc tgaaagtctt 9600
acaagatatg gtgatctaga actacaaaaa atattagaac tgaaagcagg aataagtaac 9660

aaatcaaatc gctacaatga taattacaac aattacatta gtaagtgctc tatcatcaca 9720
gatctcagca aattcaatca agcatttcga tatgaaacgt catgtatttg tagtgatgtg 9780
ctggatgaac tgcatggtgt acaatctcta ttttcctggt tacatttaac tattcctcat 9840
gtcacaataa tatgcacata taggcatgca ccccccctata taggagatca tattgtagat 9900
cttaacaatg tagatgaaca aagtggatta tatagatatc acatgggtgg catcgaaggg 9960
tggtgtcaaa aactatggac catagaagct atatcactat tggatctaat atctctcaaa 10020
gggaaattct caattactgc tttaattaat ggtgacaatc aatcaataga tataagcaaa 10080

ccaatcagac tcatggaagg tcaaactcat gctcaagcag attatttgct agcattaaat 10140
agccttaaat tactgtataa agagtatgca ggcataggcc acaaattaaa aggaactgag 10200
acttatatat cacgagatat gcaatttatg agtaaaacaa ttcaacataa cggtgtatat 10260
tacccagcta gtataaagaa agtcctaaga gtgggaccgt ggataaacac tatacttgat 10320
gatttcaaag tgagtctaga atctataggt agtttgacac aagaattaga atatagaggt 10380
gaaagtctat tatgcagttt aatatttaga aatgtatggt tatataatca gattgctcta 10440
caattaaaaa atcatgcatt atgtaacaat aaactatatt tggacatatt aaaggttctg 10500

aaacacttaa aaacctttttt taatcttgat aatattgata cagcattaac attgtatatg 10560

aatttaccca tgttatttgg tggtggtgat cccaacttgt tatatcgaag tttctataga 10620

agaactcctg acttcctcac agaggctata gttcactctg tgttcatact tagttattat 10680

acaaaccatg acttaaaaga taaacttcaa gatctgtcag atgatagatt gaataagttc 10740

ttaacatgca taatcacgtt tgacaaaaac cctaatgctg aattcgtaac attgatgaga 10800

gatcctcaag ctttagggtc tgagagacaa gctaaaatta ctagcgaaat caatagactg 10860

gcagttacag aggttttgag tacagctcca aacaaaatat tctccaaaag tgcacaacat 10920

tatactacta cagagataga tctaaatgat attatgcaaa atatagaacc tacatatcct 10980

catgggctaa gagttgttta tgaaagttta ccctttttata aagcagagaa aatagtaaat 11040

cttatatcag gtacaaaatc tataactaac atactggaaa aaacttctgc catagactta 11100

acagatattg atagagccac tgagatgatg aggaaaaaca taactttgct tataaggata 11160

cttccattgg attgtaacag agataaaaga gagatattga gtatggaaaa cctaagtatt 11220

actgaattaa gcaaatatgt tagggaaaga tcttggtctt tatccaatat agttggtgtt 11280

acatcaccca gtatcatgta tacaatggac atcaaatata ctacaagcac tatatctagt 11340

ggcataatta tagagaaata taatgttaac agtttaacac gtggtgagag aggacccact 11400

aaaccatggg ttggttcatc tacacaagag aaaaaaacaa tgccagttta taatagacaa 11460

gtcttaacca aaaaacagag agatcaaata gatctattag caaaattgga ttgggtgtat 11520

gcatctatag ataacaagga tgaattcatg gaagaactca gcataggaac ccttgggtta 11580

acatatgaaa aggccaagaa attatttcca caatatttaa gtgtcaatta tttgcatcgc 11640

cttacagtca gtagtagacc atgtgaattc cctgcatcaa taccagctta tagaacaaca 11700

aattatcact ttgacactag ccctattaat cgcatattaa cagaaaagta tggtgatgaa 11760

gatattgaca tagtattcca aaactgtata agctttggcc ttagtttaat gtcagtagta 11820

gaacaattta ctaatgtatg tcctaacaga attattctca tacctaagct taatgagata 11880

catttgatga aacctcccat attcacaggt gatgttgata ttcacaagtt aaaacaagtg 11940

atacaaaaac agcatatgtt tttaccagac aaaataagtt tgactcaata tgtggaatta 12000

ttcttaagta ataaaacact caaatctgga tctcatgtta attctaattt aatattggca 12060

cataaaatat ctgactattt tcataatact tacattttaa gtactaattt agctggacat 12120

tggattctga ttatacaact tatgaaagat tctaaaggta tttttgaaaa agattgggga 12180

gagggatata taactgatca tatgtttatt aatttgaaag ttttcttcaa tgcttataag 12240

acctatctct tgtgttttca taaaggttat ggcaaagcaa agctggagtg tgatatgaac 12300

acttcagatc ttctatgtgt attggaatta atagacagta gttattggaa gtctatgtct 12360

aaggtatttt tagaacaaaa agttatcaaa tacattctta gccaagatgc aagtttacat 12420

agagtaaaag gatgtcatag cttcaaatta tggtttctta aacgtcttaa tgtagcagaa 12480

ttcacagttt gcccttgggt tgttaacata gattatcatc caacacatat gaaagcaata 12540

ttaacttata tagatcttgt tagaatggga ttgataaata tagatagaat acacattaaa 12600

aataaacaca aattcaatga tgaattttat acttctaatc tcttctacat taattataac 12660

ttctcagata atactcatct attaactaaa catataagga ttgctaattc tgaattagaa 12720

aataattaca acaaattata tcatcctaca ccagaaaccc tagagaatat actagccaat 12780

ccgattaaaa gtaatgacaa aaagacactg aatgactatt gtataggtaa aaatgttgac 12840

tcaataatgt taccattgtt atctaataag aagcttatta aatcgtctgc aatgattaga 12900

accaattaca gcaaacaaga tttgtataat ttattcccta tggttgtgat tgatagaatt 12960

atagatcatt caggcaatac agccaaatcc aaccaacttt acactactac ttcccaccaa 13020

atatccttag tgcacaatag cacatcactt tactgcatgc ttccttggca tcatattaat 13080

agattcaatt ttgtatttag ttctacaggt tgtaaaatta gtatagagta tattttaaaa 13140

gatcttaaaa ttaaagatcc caattgtata gcattcatag gtgaaggagc agggaattta 13200

ttattgcgta cagtagtgga acttcatcct gacataagat atatttacag aagtctgaaa 13260

gattgcaatg atcatagttt acctattgag tttttaaggc tgtacaatgg acatatcaac 13320

attgattatg gtgaaaattt gaccattcct gctacagatg caaccaacaa cattcattgg 13380

tcttatttac atataaagtt tgctgaacct atcagtcttt ttgtctgtga tgccgaattg 13440

tctgtaacag tcaactggag taaaattata atagaatgga gcaagcatgt aagaaagtgc 13500

aagtactgtt cctcagttaa taaatgtatg ttaatagtaa aatatcatgc tcaagatgat 13560

attgatttca aattagacaa tataactata ttaaaaactt atgtatgctt aggcagtaag 13620

ttaaagggat cggaggttta cttagtcctt acaataggtc ctgcgaatat attcccagta 13680

tttaatgtag tacaaaatgc taaattgata ctatcaagaa ccaaaaattt catcatgcct 13740

aagaaagctg ataaagagtc tattgatgca aatattaaaa gtttgatacc ctttctttgt 13800

taccctataa caaaaaaagg aattaatact gcattgtcaa aactaaagag tgttgttagt 13860

ggagatatac tatcatattc tatagctgga cgtaatgaag ttttcagcaa taaacttata 13920

aatcataagc atatgaacat cttaaaatgg ttcaatcatg ttttaaattt cagatcaaca 13980

gaactaaact ataaccattt atatatggta gaatctacat atccttacct aagtgaattg 14040

ttaaacagct tgacaaccaa tgaacttaaa aaactgatta aaatcacagg tagtctgtta 14100

tacaactttc ataatgaata atgaataaag atcttataat aaaaattccc atagctatac 14160

actaacactg tattcaatta tagttattaa aaattaaaaa tcatataatt ttttaaataa 14220

cttttagtga actaatccta aagttatcat tttaatcttg gaggaataaa tttaaaccct 14280

aatctaattg gtttatatgt gtattaacta aattacgaga tattagtttt tgacactttt 14340

tttctcgt 14348

<210> 5

<211> 14582

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 5

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat ggacacaacc cacaatgata 120

atacaccaca aagactgatg atcacagaca tgagaccgtt gtcacttgag accataataa 180

catcactaac cagagacatc ataacacaca aatttatata cttgataaat catgaatgca 240

tagtgagaaa acttgatgaa agacaggcca catttacatt cctggtcaac tatgaaatga 300

aactattaca caaagtagga agcactaaat ataaaaaata tactgaatac aacacaaaat 360

atggcacttt ccctatgcca atattcatca atcatgatgg gttcttagaa tgcattggca 420

ttaagcctac aaagcatact cccataatat acaagtatga tctcaatcca taaatttcaa 480

cacaatattc acacaatcta aaacaacaac tctatgcata actatactcc atagtccaga 540

tggagcctga aaattatagt aatttaaaac ttaaggagag atataagata gaagatgggg 600

caaatacaac catggctctt agcaaagtca agttgaatga tacactcaac aaagatcaac 660

ttctgtcatc cagcaaatac accatccaac ggagcacagg agatagtatt gatactccta 720

attatgatgt gcagaaacac atcaataagt tatgtggcat gttattaatc acagaagatg 780

ctaatcataa attcactggg ttaataggta tgttatatgc gatgtctagg ttaggaagag 840

aagacaccat aaaaatactc agagatgcgg gatatcatgt aaaagcaaat ggagtagatg 900

taacaacaca tcgtcaagac attaatggaa aagaaatgaa atttgaagtg ttaacattgg 960

caagcttaac aactgaaatt caaatcaaca ttgagataga atctagaaaa tcctacaaaa 1020

aaatgctaaa agaaatggga gaggtagctc cagaatacag gcatgactct cctgattgtg 1080

ggatgataat attatgtata gcagcattag taataactaa attagcagca ggggacagat 1140

ctggtcttac agccgtgatt aggagagcta ataatgtcct aaaaaatgaa atgaaacgtt 1200

acaaaggctt actacccaag gacatagcca acagcttcta tgaagtgttt gaaaaacatc 1260

cccactttat agatgttttt gttcattttg gtatagcaca atcttctacc agaggtggca 1320

gtagagttga agggattttt gcaggattgt ttatgaatgc ctatggtgca gggcaagtga 1380

tgttacggtg gggagtctta gcaaaatcag ttaaaaatat tatgttagga catgctagtg 1440

tgcaagcaga aatggaacaa gttgttgagg tttatgaata tgcccaaaaa ttgggtggtg 1500

aagcaggatt ctaccatata ttgaacaacc caaaagcatc attattatct ttgactcaat 1560

ttcctcactt ctccagtgta gtattaggca atgctgctgg cctaggcata atgggagagt 1620

acagaggtac accgaggaat caagatctat atgatgcagc aaaggcatat gctgaacaac 1680

tcaaagaaaa tggtgtgatt aactacagtg tactagactt gacagcagaa gaactagagg 1740

ctatcaaaca tcagcttaat ccaaaagata atgatgtaga gctttgagtt aataaaaaat 1800

ggggcaaata aatcatcatg gaaaagtttg ctcctgaatt ccatggagaa gatgcaaaca 1860

acagggctac taaattccta gaatcaataa agggcaaatt cacatcaccc aaagatccca 1920

agaaaaaaga tagtatcata tctgtcaact caatagatat agaagtaacc aaagaaagcc 1980

ctataacatc aaattcaact attatcaacc caacaaatga gacagatgat actgcaggga 2040

acaagcccaa ttatcaaaga aaacctctag taagtttcaa agaagaccct acaccaagtg 2100

ataatccctt ttctaaacta tacaaagaaa ccatagaaac atttgataac aatgaagaag 2160

aatccagcta ttcatacgaa gaaataaatg atcagacaaa cgataatata acagcaagat 2220

tagataggat tgatgaaaaa ttaagtgaaa tactaggaat gcttcacaca ttagtagtgg 2280

caagtgcagg acctacatct gctcgggatg gtataagaga tgccatggtt ggtttaagag 2340

aagaaatgat agaaaaaatc agaactgaag cattaatgac caatgacaga ttagaagcta 2400

tggcaagact caggaatgag gaaagtgaaa agatggcaaa agacacatca gatgaagtgt 2460

ctctcaatcc aacatcagag aaattgaaca acctattgga agggaatgat agtgacaatg 2520

atctatcact tgaagatttc tgattagtta ccaatcttca catcaacaca caataccaac 2580

agaagaccaa caaactaacc aacccaatca tccaaccaaa catccatccg ccaatcagcc 2640

aaacagccaa caaaacaacc agccaatcca aaactaacca cccggaaaaa atctataata 2700

tagttacaaa aaaaggaaag ggtggggcaa atatggaaac atacgtgaac aagcttcacg 2760

aaggctccac atacacagct gctgttcaat acaatgtctt agaaaaagac gatgaccctg 2820

catcacttac aatatgggtg cccatgttcc aatcatctat gccagcagat ttacttataa 2880

aagaactagc taatgtcaac atactagtga aacaaatatc cacacccaag ggaccttcac 2940

taagagtcat gataaactca agaagtgcag tgctagcaca aatgcccagc aaatttacca 3000

tatgcgctaa tgtgtccttg gatgaaagaa gcaaactagc atatgatgta accacaccct 3060

gtgaaatcaa ggcatgtagt ctaacatgcc taaaatcaaa aaatatgttg actacagtta 3120

aagatctcac tatgaagaca ctcaacccta cacatgatat tattgcttta tgtgaatttg 3180
aaaacatagt aacatcaaaa aaagtcataa taccaacata cctaagatcc atcagtgtca 3240
gaaataaaga tctgaacaca cttgaaaata taacaaccac tgaattcaaa aatgctatca 3300
caaatgcaaa aatcatccct tactcaggat tactattagt catcacagtg actgacaaca 3360
aaggagcatt caaatacata aagccacaaa gtcaattcat agtagatctt ggagcttacc 3420
tagaaaaaga aagtatatat tatgttacca caaattggaa gcacacagct acacgatttg 3480
caatcaaacc catggaagat taacctttt cctctacatc agtgtgttaa ttcatacaaa 3540

ctttctacct acattcttca cttcaccatc acaatcacaa acactctgtg gttcaaccaa 3600
tcaaacaaaa cttatctgaa gtcccagatc atcccaagtc attgtttatc agatctagta 3660
ctcaaataag ttaataaaaa atatacacat ggggcaaata atcattggag gaaatccaac 3720
taatcacaat atctgttaac atagacaagt ccacacacca tacagaatca accaatggaa 3780
aatacatcca taacaataga attctcaagc aaattctggc cttactttac actaatacac 3840
atgatcacaa caataatctc tttgctaatc ataatctcca tcatgattgc aatactaaac 3900
aaactttgtg aatataacgt attccataac aaaacctttg agttaccaag agctcgagtt 3960

aatacttgat aaagtagtta attaaaaata gtcataacaa tgaactagga tatcaagact 4020
aacaataaca ttggggcaaa tgcaaacatg tccaaaaaca aggaccaacg caccgctaag 4080
acattagaaa ggacctggga cactctcaat catttattat tcatatcatc gtgcttatat 4140
aagttaaatc ttaaatctgt agcacaaatc acattatcca ttctggcaat gataatctca 4200
acttcactta taattgcagc catcatattc atagcctcgg caaaccacaa agtcacacca 4260
acaactgcaa tcatacaaga tgcaacaagc cagatcaaga acacaacccc aacatacctc 4320
acccagaatc ctcagcttgg aatcagtccc tctaatccgt ctgaaattac atcacaaatc 4380

accaccatac tagcttcaac aacaccagga gtcaagtcaa ccctgcaatc cacaacagtc 4440
aagaccaaaa acacaacaac aactcaaaca caacccagca agcccaccac aaaacaacgc 4500
caaaacaaac caccaagcaa acccaataat gattttcact ttgaagtgtt caactttgta 4560
ccctgcagca tatgcagcaa caatccaacc tgctgggcta tctgcaaaag aataccaaac 4620
aaaaaaccag gaaagaaaac cactaccaag cccacaaaaa aaccaaccct caagacaacc 4680
aaaaaagatc ccaaacctca aaccactaaa tcaaaggaag tacccaccac caagcccaca 4740
gaagagccaa ccatcaacac caccaaaaca aacatcataa ctacactact cacctccaac 4800

accacaggaa atccagaact cacaagtcaa atggaaacct tccactcaac ttcctccgaa 4860

ggcaatccaa gcccttctca agtctctaca acatccgagt acccatcaca accttcatct 4920

ccacccaaca caccacgcca gtagttactt aaaaacatat tatcacaaaa ggccttgacc 4980

aacttaaaca gaatcaaaat aaactctggg gcaaataaca atggagttgc taatcctcaa 5040

agcaaatgca attaccacaa tcctcactgc agtcacattt tgttttgctt ctggtcaaaa 5100

catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt agcaaaggct atcttagtgc 5160

tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa ttaagtaata tcaagaaaaa 5220

taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa caagaattag ataaatataa 5280

aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca caagcaacaa acaatcgagc 5340

cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac aatgccaaaa aaaccaatgt 5400

aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggtttt ttgttaggtg ttggatctgc 5460

aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta gaaggggaag tgaacaagat 5520

caaaagtgct ctactatcca caaacaaggc tgtagtcagc ttatcaaatg gagttagtgt 5580

tttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat aaacaattgt tacctattgt 5640

gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg atagagttcc aacaaaagaa 5700

caacagacta ctagagatta ccagggaatt tagtgttaat gcaggcgtaa ctacacctgt 5760

aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta atcaatgata tgcctataac 5820

aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata gttagacagc aaagttactc 5880

tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgta gtacaattac cactatatgg 5940

tgttatagat acaccctgtt ggaaactaca cacatcccct ctatgtacaa ccaacacaaa 6000

agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga tggtactgtg acaatgcagg 6060

atcagtatct ttcttcccac aagctgaaac atgtaaagtt caatcaaatc gagtattttg 6120

tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat ctctgcaatg ttgacatatt 6180

caaccccaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca gatgtaagca gctccgttat 6240

cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact aaatgtacag catccaataa 6300

aaatcgtgga atcataaaga cattttctaa cgggtgcgat tatgtatcaa ataaaggggt 6360

ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat aagcaagaag gtaaaagtct 6420

ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgaccca ttagtattcc cctctgatga 6480

atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac cagagcctag catttattcg 6540

taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa tccaccacaa atatcatgat 6600

aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca ttaattgctg ttggactgct 6660

cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc aaagatcaac tgagtggtat 6720

aaataatatt gcatttagta actaaataaa aatagcacct aatcatgttc ttacaatggt 6780

ttactatctg ctcatagaca acccatctgt cattggattt tcttaaaatc tgaacttcat 6840

cgaaactctc atctataaac catctcactt acactattta agtagattcc tagtttatag 6900

ttatataaaa cacaattgca tgccagatta acttaccatc tgtaaaaatg aaaactgggg 6960

caaatatgtc acgaaggaat ccttgcaaat ttgaaattcg aggtcattgc ttaaatggta 7020

agaggtgtca ttttagtcat aattatttttg aatggccacc ccatgcactg cttgtaagac 7080

aaaactttat gttaaacaga atacttaagt ctatggataa aagtatagat accttatcag 7140

aaataagtgg agctgcagag ttggacagaa cagaagagta tgctcttggt gtagttggag 7200

tgctagagag ttatatagga tcaataaaca atataactaa acaatcagca tgtgttgcca 7260

tgagcaaact cctcactgaa ctcaatagtg atgatatcaa aaagctgagg gacaatgaag 7320

agctaaattc acccaagata agagtgtaca atactgtcat atcatatatt gaaagcaaca 7380

ggaaaaacaa taaacaaact atccatctgt taaaaagatt gccagcagac gtattgaaga 7440

aaaccatcaa aaacacattg gatatccata agagcataac catcaacaac ccaaaagaat 7500

caactgttag tgatacaaat gaccatgcca aaaataatga tactacctga caaatatcct 7560

tgtagtataa cttccatact aataacaagt agatgtagag ttactatgta taatcaaaag 7620

aacacactat atttcaatca aaacaaccca aataaccata tgtactcacc gaatcaaaca 7680

ttcaatgaaa tccattggac ctctcaagaa ttgattgaca caattcaaaa ttttctacaa 7740

catctaggta ttattgagga tatatataca atatatatat tagtgtcata acactcaatt 7800

ctaacactca ccacatcgtt acattattaa ttcaaacaat tcaagttgtg ggacaaaatg 7860

gatcccatta ttaatggaaa ttctgctaat gtttatctaa ccgatagtta tttaaaaggt 7920

gttatctctt tctcagagtg taatgcttta ggaagttaca tattcaatgg tccttatctc 7980

aaaaatgatt ataccaactt aattagtaga caaaatccat taatagaaca catgaatcta 8040

aagaaactaa atataacaca gtccttaata tctaagtatc ataaaggtga aataaaatta 8100

gaagaaccta cttattttca gtcattactt atgacataca agagtatgac ctcgtcagaa 8160

cagattgcta ccactaattt acttaaaaag ataataagaa gagctataga aataagtgat 8220

gtcaaagtct atgctatatt gaataaacta gggcttaaag aaaaggacaa gattaaatcc 8280

aacaatggac aagatgaaga caactcagtt attacgacca taatcaaaga tgatatactt 8340

tcagctgtta aagataatca atctcatctt aaagcagaca aaaatcactc tacaaaacaa 8400

aaagacacaa tcaaaacaac actcttgaag aaattgatgt gttcaatgca acatcctcca 8460

tcatggttaa tacattggtt taacttatac acaaaattaa acaacatatt aacacagtat 8520

cgatcaaatg aggtaaaaaa ccatgggttt acattgatag ataatcaaac tcttagtgga 8580

tttcaattta ttttgaacca atatggttgt atagtttatc ataaggaact caaaagaatt 8640
actgtgacaa cctataatca attcttgaca tggaaagata ttagccttag tagattaaat 8700
gtttgtttaa ttacatggat tagtaactgc ttgaacacat taaataaaag cttaggctta 8760
agatgcggat tcaataatgt tatcttgaca caactattcc tttatggaga ttgtatacta 8820
aagctatttc acaatgaggg gttctacata ataaaagagg tagagggatt tattatgtct 8880
ctaattttaa atataacaga agaagatcaa ttcagaaaac gattttataa tagtatgctc 8940
aacaacatca cagatgctgc taataaagct cagaaaaatc tgctatcaag agtatgtcat 9000

acattattag ataagacagt gtccgataat ataataaatg gcagatggat aattctatta 9060
agtaagttcc ttaaattaat taagcttgca ggtgacaata accttaacaa tctgagtgaa 9120
ctatattttt tgttcagaat atttggacac ccaatggtag atgaaagaca agccatggat 9180
gctgttaaaa ttaattgcaa tgagaccaaa ttttacttgt taagcagtct gagtatgtta 9240
agaggtgcct ttatatatag aattataaaa gggtttgtaa ataattacaa cagatggcct 9300
actttaagaa atgctattgt tttaccctta agatggttaa cttactataa actaaacact 9360
tatccttctt tgttggaact tacagaaaga gatttgattg tgttatcagg actacgtttc 9420

tatcgtgagt ttcggttgcc taaaaaagtg gatcttgaaa tgattataaa tgataaagct 9480
atatcacctc ctaaaaattt gatatggact agtttcccta gaaattacat gccatcacac 9540
atacaaaact atatagaaca tgaaaaatta aaattttccg agagtgataa atcaagaaga 9600
gtattagagt attatttaag agataacaaa ttcaatgaat gtgatttata caactgtgta 9660
gttaatcaaa gttatctcaa caaccctaat catgtggtat cattgacagg caaagaaaga 9720
gaactcagtg taggtagaat gtttgcaatg caaccgggaa tgttcagaca ggttcaaata 9780
ttggcagaga aaatgatagc tgaaaacatt ttacaattct ttcctgaaag tcttacaaga 9840

tatggtgatc tagaactaca aaaaatatta gaactgaaag caggaataag taacaaatca 9900
aatcgctaca atgataatta caacaattac attagtaagt gctctatcat cacagatctc 9960
agcaaattca atcaagcatt tcgatatgaa acgtcatgta tttgtagtga tgtgctggat 10020
gaactgcatg gtgtacaatc tctattttcc tggttacatt taactattcc tcatgtcaca 10080
ataatatgca catataggca tgcacccccc tatataggag atcatattgt agatcttaac 10140
aatgtagatg aacaaagtgg attatataga tatcacatgg gtggcatcga agggtggtgt 10200
caaaaactat ggaccataga agctatatca ctattggatc taatatctct caaagggaaa 10260

ttctcaatta ctgctttaat taatggtgac aatcaatcaa tagatataag caaaccaatc 10320

agactcatgg aaggtcaaac tcatgctcaa gcagattatt tgctagcatt aaatagcctt 10380

aaattactgt ataaagagta tgcaggcata ggccacaaat taaaaggaac tgagacttat 10440

atatcacgag atatgcaatt tatgagtaaa acaattcaac ataacggtgt atattaccca 10500

gctagtataa agaaagtcct aagagtggga ccgtggataa acactatact tgatgatttc 10560

aaagtgagtc tagaatctat aggtagtttg acacaagaat tagaatatag aggtgaaagt 10620

ctattatgca gtttaatatt tagaaatgta tggttatata atcagattgc tctacaatta 10680

aaaaatcatg cattatgtaa caataaacta tatttggaca tattaaaggt tctgaaacac 10740

ttaaaaacct tttttaatct tgataatatt gatacagcat taacattgta tatgaattta 10800

cccatgttat ttggtggtgg tgatcccaac ttgttatatc gaagtttcta tagaagaact 10860

cctgacttcc tcacagaggc tatagttcac tctgtgttca tacttagtta ttatacaaac 10920

catgacttaa aagataaact tcaagatctg tcagatgata gattgaataa gttcttaaca 10980

tgcataatca cgtttgacaa aaaccctaat gctgaattcg taacattgat gagagatcct 11040

caagctttag ggtctgagag acaagctaaa attactagcg aaatcaatag actggcagtt 11100

acagaggttt tgagtacagc tccaaacaaa atattctcca aaagtgcaca acattatact 11160

actacagaga tagatctaaa tgatattatg caaaatatag aacctacata tcctcatggg 11220

ctaagagttg tttatgaaag tttacccttt tataaagcag agaaaatagt aaatcttata 11280

tcaggtacaa aatctataac taacatactg gaaaaaactt ctgccataga cttaacagat 11340

attgatagag ccactgagat gatgaggaaa aacataactt tgcttataag gatacttcca 11400

ttggattgta acagagataa aagagagata ttgagtatgg aaaacctaag tattactgaa 11460

ttaagcaaat atgttaggga aagatcttgg tctttatcca atatagttgg tgttacatca 11520

cccagtatca tgtatacaat ggacatcaaa tatactacaa gcactatatc tagtggcata 11580

attatagaga aatataatgt taacagttta acacgtggtg agagaggacc cactaaacca 11640

tgggttggtt catctacaca agagaaaaaa acaatgccag tttataatag acaagtctta 11700

accaaaaaac agagagatca aatagatcta ttagcaaaat tggattgggt gtatgcatct 11760

atagataaca aggatgaatt catggaagaa ctctcaatag gaacccttgg gttaacaaaa 11820

gaaaaggcca agaaattatt tccacaatat ttaagtgtca attatttgca tcgccttaca 11880

gtcagtagta gaccatgtga attccctgca tcaataccag cttatagaac aacaaattat 11940

cactttgaca ctagccctat taatcgcata ttaacagaaa agtatggtga tgaagatatt 12000

gacatagtat tccaaaactg tataagcttt ggccttagtt taatgtcagt agtagaacaa 12060

tttactaatg tatgtcctaa cagaattatt ctcataccta agcttaatga gatacatttg 12120

atgaaacctc ccatattcac aggtgatgtt gatattcaca agttaaaaca agtgatacaa 12180

aaacagcata tgtttttacc agacaaaata agtttgactc aatatgtgga attattctta 12240

agtaataaaa cactcaaatc tggatctcat gttaattcta atttaatatt ggcacataaa 12300

atatctgact attttcataa tacttacatt ttaagtacta atttagctgg acattggatt 12360

ctgattatac aacttatgaa agattctaaa ggtatttttg aaaaagattg gggagaggga 12420

tatataactg atcatatgtt tattaatttg aaagttttct tcaatgctta taagacctat 12480

ctcttgtgtt ttcataaagg ttatggcaaa gcaaagctgg agtgtgatat gaacacttca 12540

gatcttctat gtgtattgga attaatagac agtagttatt ggaagtctat gtctaaggta 12600

tttttagaac aaaaagttat caaatacatt cttagccaag atgcaagttt acatagagta 12660

aaaggatgtc atagcttcaa attatggttt cttaaacgtc ttaatgtagc agaattcaca 12720

gtttgccctt gggttgttaa catagattat catccaacac atatgaaagc aatattaact 12780

tatatagatc ttgttagaat gggattgata aatatagata gaatacacat taaaaataaa 12840

cacaaattca atgatgaatt ttatacttct aatctcttct acattaatta taacttctca 12900

gataatactc atctattaac taaacatata aggattgcta attctgaatt agaaaataat 12960

tacaacaaat tatatcatcc tacaccagaa accctagaga atatactagc caatccgatt 13020

aaaagtaatg acaaaaagac actgaatgac tattgtatag gtaaaaatgt tgactcaata 13080

atgttaccat tgttatctaa taagaagctt attaaatcgt ctgcaatgat tagaaccaat 13140

tacagcaaac aagatttgta taatttattc cctatggttg tgattgatag aattatagat 13200

cattcaggca atacagccaa atccaaccaa ctttacacta ctacttccca ccaaatatcc 13260

ttagtgcaca atagcacatc actttactgc atgcttcctt ggcatcatat taatagattc 13320

aattttgtat ttagttctac aggttgtaaa attagtatag agtatatttt aaaagatctt 13380

aaaattaaag atcccaattg tatagcattc ataggtgaag gagcagggaa tttattattg 13440

cgtacagtag tggaacttca tcctgacata agatatattt acagaagtct gaaagattgc 13500

aatgatcata gtttacctat tgagttttta aggctgtaca atggacatat caacattgat 13560

tatggtgaaa atttgaccat tcctgctaca gatgcaacca acaacattca ttggtcttat 13620

ttacatataa agtttgctga acctatcagt ctttttgtct gtgatgccga attgtctgta 13680

acagtcaact ggagtaaaat tataatagaa tggagcaagc atgtaagaaa gtgcaagtac 13740

tgttcctcag ttaataaatg tatgttaata gtaaaatatc atgctcaaga tgatattgat 13800

ttcaaattag acaatataac tatattaaaa acttatgtat gcttaggcag taagttaaag 13860

ggatcggagg tttacttagt ccttacaata ggtcctgcga atatattccc agtatttaat 13920

gtagtacaaa atgctaaatt gatactatca agaaccaaaa atttcatcat gcctaagaaa 13980

gctgataaag agtctattga tgcaaatatt aaaagtttga tacccтttct ttgttaccct 14040

ataacaaaaa aaggaattaa tactgcattg tcaaaactaa agagtgttgt tagtggagat 14100

atactatcat attctatagc tggacgtaat gaagttttca gcaataaact tataaatcat 14160

aagcatatga acatcttaaa atggttcaat catgttttaa atttcagatc aacagaacta 14220

aactataacc atttatatat ggtagaatct acatatcctt acctaagtga attgttaaac 14280

agcttgacaa ccaatgaact taaaaaactg attaaaatca caggtagtct gttatacaac 14340

tttcataatg aataatgaat aaagatctta taataaaaat tcccatagct atacactaac 14400

actgtattca attatagtta ttaaaaatta aaaatcatat aatttttaa ataactttta 14460

gtgaactaat cctaaagtta tcattttaat cttggaggaa taaatttaaa ccctaatcta 14520

attggtttat atgtgtatta actaaattac gagatattag tttttgacac tttttttctc 14580

gt 14582

<210> 6

<211> 14348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 6

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactcctcg agttcaccat ggagttgcta atcctcaaag 120

caaatgcaat taccacaatc ctcactgcag tcacattttg ttttgcttct ggtcaaaaca 180

tcactgaaga attttatcaa tcaacatgca gtgcagttag caaaggctat cttagtgctc 240

tgagaactgg ttggtatacc agtgttataa ctatagaatt aagtaatatc aagaaaaata 300

agtgtaatgg aacagatgct aaggtaaaat tgataaaaca agaattagat aaatataaaa 360

atgctgtaac agaattgcag ttgctcatgc aaagcacaca agcaacaaac aatcgagcca 420

gaagagaact accaaggttt atgaattata cactcaacaa tgccaaaaaa accaatgtaa 480

cattaagcaa gaaaaggaaa agaagatttc ttggtttttt gttaggtgtt ggatctgcaa 540

tcgccagtgg cgttgctgta tctaaggtcc tgcacctaga aggggaagtg aacaagatca 600

aaagtgctct actatccaca aacaaggctg tagtcagctt atcaaatgga gttagtgttt 660

taaccagcaa agtgttagac ctcaaaaact atatagataa acaattgtta cctattgtga 720

acaagcaaag ctgcagcata tcaaatatag aaactgtgat agagttccaa caaaagaaca 780

acagactact agagattacc agggaattta gtgttaatgc aggcgtaact acacctgtaa 840

gcacttacat gttaactaat agtgaattat tgtcattaat caatgatatg cctataacaa 900

atgatcagaa aaagttaatg tccaacaatg ttcaaatagt tagacagcaa agttactcta 960

tcatgtccat aataaaagag gaagtcttag catatgtagt acaattacca ctatatggtg 1020

ttatagatac accctgttgg aaactacaca catcccctct atgtacaacc aacacaaaag 1080

aagggtccaa catctgttta acaagaactg acagaggatg gtactgtgac aatgcaggat 1140

cagtatcttt cttcccacaa gctgaaacat gtaaagttca atcaaatcga gtattttgtg 1200

acacaatgaa cagtttaaca ttaccaagtg aagtaaatct ctgcaatgtt gacatattca 1260

accccaaata tgattgtaaa attatgactt caaaaacaga tgtaagcagc tccgttatca 1320

catctctagg agccattgtg tcatgctatg gcaaaactaa atgtacagca tccaataaaa 1380

atcgtggaat cataaagaca ttttctaacg ggtgcgatta tgtatcaaat aaaggggtgg 1440

acactgtgtc tgtaggtaac acattatatt atgtaaataa gcaagaaggt aaaagtctct 1500

atgtaaaagg tgaaccaata ataaatttct atgacccatt agtattcccc tctgatgaat 1560

ttgatgcatc aatatctcaa gtcaacgaga agattaacca gagcctagca tttattcgta 1620

aatccgatga attattacat aatgtaaatg ctggtaaatc caccacaaat atcatgataa 1680

ctactataat tatagtgatt atagtaatat tgttatcatt aattgctgtt ggactgctct 1740

tatactgtaa ggccagaagc acaccagtca cactaagcaa agatcaactg agtggtataa 1800

ataatattgc atttagtaac taaagtagtt aattaaaaat ggggcaaata caaccatgtc 1860

caaaaacaag gaccaacgca ccgctaagac attagaaagg acctgggaca ctctcaatca 1920

tttattattc atatcatcgt gcttatataa gttaaatctt aaatctgtag cacaaatcac 1980

attatccatt ctggcaatga taatctcaac ttcacttata attgcagcca tcatattcat 2040

agcctcggca aaccacaaag tcacaccaac aactgcaatc atacaagatg caacaagcca 2100

gatcaagaac acaaccccaa catacctcac ccagaatcct cagcttggaa tcagtccctc 2160

taatccgtct gaaattacat cacaaatcac caccatacta gcttcaacaa caccaggagt 2220

caagtcaacc ctgcaatcca caacagtcaa gaccaaaaac acaacaacaa ctcaaacaca 2280

acccagcaag cccaccacaa aacaacgcca aaacaaacca ccaagcaaac ccaataatga 2340

ttttcacttt gaagtgttca actttgtacc ctgcagcata tgcagcaaca atccaacctg 2400

ctgggctatc tgcaaaagaa taccaaacaa aaaaccagga aagaaaacca ctaccaagcc 2460

cacaaaaaaa ccaaccctca agacaaccaa aaaagatccc aaacctcaaa ccactaaatc 2520

aaaggaagta cccaccacca agcccacaga agagccaacc atcaacacca ccaaaacaaa 2580

catcataact acactactca cctccaacac cacaggaaat ccagaactca caagtcaaat 2640

ggaaaccttc cactcaactt cctccgaagg caatccaagc ccttctcaag tctctacaac 2700

atccgagtac ccatcacaac cttcatctcc acccaacaca ccacgccagt agttaataaa 2760

aaatggggca aatactcgag ttagagatgg acacaaccca caatgataat acaccacaaa 2820

gactgatgat cacagacatg agaccgttgt cacttgagac cataataaca tcactaacca 2880

gagacatcat aacacacaaa tttatatact tgataaatca tgaatgcata gtgagaaaac 2940

ttgatgaaag acaggccaca tttacattcc tggtcaacta tgaaatgaaa ctattacaca 3000

aagtaggaag cactaaatat aaaaaatata ctgaatacaa cacaaaatat ggcactttcc 3060

ctatgccaat attcatcaat catgatgggt tcttagaatg cattggcatt aagcctacaa 3120

agcatactcc cataatatac aagtatgatc tcaatccata aatttcaaca caatattcac 3180

acaatctaaa acaacaactc tatgcataac tatactccat agtccagatg gagcctgaaa 3240

attatagtaa tttaaaactt aaggagagat ataagataga agatggggca aatacaacca 3300

tggctcttag caaagtcaag ttgaatgata cactcaacaa agatcaactt ctgtcatcca 3360

gcaaatacac catccaacgg agcacaggag atagtattga tactcctaat tatgatgtgc 3420

agaaacacat caataagtta tgtggcatgt tattaatcac agaagatgct aatcataaat 3480

tcactgggtt aataggtatg ttatatgcga tgtctaggtt aggaagagaa gacaccataa 3540

aaatactcag agatgcggga tatcatgtaa aagcaaatgg agtagatgta acaacacatc 3600

gtcaagacat taatggaaaa gaaatgaaat ttgaagtgtt aacattggca agcttaacaa 3660

ctgaaattca aatcaacatt gagatagaat ctagaaaatc ctacaaaaaa atgctaaaag 3720

aaatgggaga ggtagctcca gaatacaggc atgactctcc tgattgtggg atgataatat 3780

tatgtatagc agcattagta ataactaaat tagcagcagg ggacagatct ggtcttacag 3840

ccgtgattag gagagctaat aatgtcctaa aaaatgaaat gaaacgttac aaaggcttac 3900

tacccaagga catagccaac agcttctatg aagtgtttga aaaacatccc cactttatag 3960

atgtttttgt tcattttggt atagcacaat cttctaccag aggtggcagt agagttgaag 4020

ggatttttgc aggattgttt atgaatgcct atggtgcagg gcaagtgatg ttacggtggg 4080

gagtcttagc aaaatcggtt aaaaatatta tgttaggaca tgctagtgtg caagcagaaa 4140

tggaacaagt tgttgaggtt tatgaatatg cccaaaaatt gggtggtgaa gcaggattct 4200

accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt cctcacttct 4260

ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac agaggtacac 4320

cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc aaagaaaatg 4380

gtgtgattaa ctacagtgta ctagacttga cagcagaaga actagaggct atcaaacatc 4440

agcttaatcc aaaagataat gatgtagagc tttgagttaa taaaaaatgg ggcaaataaa 4500

tcatcatgga aaagtttgct cctgaattcc atggagaaga tgcaaacaac agggctacta 4560

aattcctaga atcaataaag ggcaaattca catcacccaa agatcccaag aaaaaagata 4620

gtatcatatc tgtcaactca atagatatag aagtaaccaa agaaagccct ataacatcaa 4680

attcaactat tatcaaccca acaaatgaga cagatgatac tgcagggaac aagcccaatt 4740

atcaaagaaa acctctagta agtttcaaag aagaccctac accaagtgat aatccctttt 4800

ctaaactata caaagaaacc atagaaacat ttgataacaa tgaagaagaa tccagctatt 4860

catacgaaga aataaatgat cagacaaacg ataatataac agcaagatta gataggattg 4920

atgaaaaatt aagtgaaata ctaggaatgc ttcacacatt agtagtggca agtgcaggac 4980

ctacatctgc tcgggatggt ataagagatg ccatggttgg tttaagagaa gaaatgatag 5040

aaaaaatcag aactgaagca ttaatgacca atgacagatt agaagctatg gcaagactca 5100

ggaatgagga aagtgaaaag atggcaaaag acacatcaga tgaagtgtct ctcaatccaa 5160

catcagagaa attgaacaac ctattggaag ggaatgatag tgacaatgat ctatcacttg 5220

aagatttctg attagttacc aatcttcaca tcaacacaca ataccaacag aagaccaaca 5280

aactaaccaa cccaatcatc caaccaaaca tccatccgcc aatcagccaa acagccaaca 5340

aaacaaccag ccaatccaaa actaaccacc cggaaaaaat ctataatata gttacaaaaa 5400

aaggaaaggg tggggcaaat atggaaacat acgtgaacaa gcttcacgaa ggctccacat 5460

acacagctgc tgttcaatac aatgtcttag aaaaagacga tgaccctgca tcacttacaa 5520

tatgggtgcc catgttccaa tcatctatgc cagcagattt acttataaaa gaactagcta 5580

atgtcaacat actagtgaaa caaatatcca cacccaaggg accttcacta agagtcatga 5640

taaactcaag aagtgcagtg ctagcacaaa tgcccagcaa atttaccata tgcgctaatg 5700

tgtccttgga tgaaagaagc aaactagcat atgatgtaac cacaccctgt gaaatcaagg 5760

catgtagtct aacatgccta aaatcaaaaa atatgttgac tacagttaaa gatctcacta 5820

tgaagacact caaccctaca catgatatta ttgctttatg tgaatttgaa aacatagtaa 5880

catcaaaaaa agtcataata ccaacatacc taagatccat cagtgtcaga aataaagatc 5940

tgaacacact tgaaaatata acaaccactg aattcaaaaa tgctatcaca aatgcaaaaa 6000

tcatccctta ctcaggatta ctattagtca tcacagtgac tgacaacaaa ggagcattca 6060

aatacataaa gccacaaagt caattcatag tagatcttgg agcttaccta gaaaaagaaa 6120

gtatatatta tgttaccaca aattggaagc acacagctac acgatttgca atcaaaccca 6180

tggaagatta acctttttcc tctacatcag tgtgttaatt catacaaact ttctacctac 6240

attcttcact tcaccatcac aatcacaaac actctgtggt tcaaccaatc aaacaaaact 6300

tatctgaagt cccagatcat cccaagtcat tgtttatcag atctagtact caaataagtt 6360

aataaaaaat atacacatgg ggcaaataat cattggagga aatccaacta atcacaatat 6420

ctgttaacat agacaagtcc acacaccata cagaatcaac caatggaaaa tacatccata 6480

acaatagaat tctcaagcaa attctggcct tactttacac taatacacat gatcacaaca 6540

ataatctctt tgctaatcat aatctccatc atgattgcaa tactaaacaa actttgtgaa 6600

tataacgtat tccataacaa aacctttgag ttaccaagag ctcgagttaa tacttgataa 6660

agtagttaat taaaaacaca attgcatgcc agattaactt accatctgta aaaatgaaaa 6720

ctggggcaaa tatgtcacga aggaatcctt gcaaatttga aattcgaggt cattgcttaa 6780

atggtaagag gtgtcatttt agtcataatt attttgaatg gccaccccat gcactgcttg 6840

taagacaaaa ctttatgtta aacagaatac ttaagtctat ggataaaagt atagatacct 6900

tatcagaaat aagtggagct gcagagttgg acagaacaga agagtatgct cttggtgtag 6960

ttggagtgct agagagttat ataggatcaa taaacaatat aactaaacaa tcagcatgtg 7020

ttgccatgag caaactcctc actgaactca atagtgatga tatcaaaaag ctgagggaca 7080

atgaagagct aaattcaccc aagataagag tgtacaatac tgtcatatca tatattgaaa 7140

gcaacaggaa aaacaataaa caaactatcc atctgttaaa aagattgcca gcagacgtat 7200

tgaagaaaac catcaaaaac acattggata tccataagag cataaccatc aacaacccaa 7260

aagaatcaac tgttagtgat acaaatgacc atgccaaaaa taatgatact acctgacaaa 7320

tatccttgta gtataacttc catactaata acaagtagat gtagagttac tatgtataat 7380

caaaagaaca cactatattt caatcaaaac aacccaaata accatatgta ctcaccgaat 7440

caaacattca atgaaatcca ttggacctct caagaattga ttgacacaat tcaaaatttt 7500

ctacaacatc taggtattat tgaggatata tatacaatat atatattagt gtcataacac 7560

tcaattctaa cactcaccac atcgttacat tattaattca aacaattcaa gttgtgggac 7620

aaaatggatc ccattattaa tggaaattct gctaatgttt atctaaccga tagttattta 7680

aaaggtgtta tctctttctc agagtgtaat gctttaggaa gttacatatt caatggtcct 7740

tatctcaaaa atgattatac caacttaatt agtagacaaa atccattaat agaacacatg 7800

aatctaaaga aactaaatat aacacagtcc ttaatatcta agtatcataa aggtgaaata 7860

aaattagaag aacctactta ttttcagtca ttacttatga catacaagag tatgacctcg 7920

tcagaacaga ttgctaccac taatttactt aaaaagataa taagaagagc tatagaaata 7980

agtgatgtca aagtctatgc tatattgaat aaactagggc ttaaagaaaa ggacaagatt 8040

aaatccaaca atggacaaga tgaagacaac tcagttatta cgaccataat caaagatgat 8100

atactttcag ctgttaaaga taatcaatct catcttaaag cagacaaaaa tcactctaca 8160

aaacaaaaag acacaatcaa aacaacactc ttgaagaaat tgatgtgttc aatgcaacat 8220

cctccatcat ggttaataca ttggtttaac ttatacacaa aattaaacaa catattaaca 8280

cagtatcgat caaatgaggt aaaaaaccat gggtttacat tgatagataa tcaaactctt 8340

agtggatttc aatttatttt gaaccaatat ggttgtatag tttatcataa ggaactcaaa 8400

agaattactg tgacaaccta taatcaattc ttgacatgga aagatattag ccttagtaga 8460

ttaaatgttt gtttaattac atggattagt aactgcttga acacattaaa taaaagctta 8520

ggcttaagat gcggattcaa taatgttatc ttgacacaac tattccttta tggagattgt 8580

atactaaagc tatttcacaa tgaggggttc tacataataa aagaggtaga gggatttatt 8640

atgtctctaa ttttaaatat aacagaagaa gatcaattca gaaaacgatt ttataatagt 8700

atgctcaaca acatcacaga tgctgctaat aaagctcaga aaaatctgct atcaagagta 8760

tgtcatacat tattagataa gacagtgtcc gataatataa taaatggcag atggataatt 8820

ctattaagta agttccttaa attaattaag cttgcaggtg acaataacct taacaatctg 8880

agtgaactat atttttgtt cagaatattt ggacacccaa tggtagatga aagacaagcc 8940

atggatgctg ttaaaattaa ttgcaatgag accaaatttt acttgttaag cagtctgagt 9000

atgttaagag gtgcctttat atatagaatt ataaaagggt ttgtaaataa ttacaacaga 9060

tggcctactt taagaaatgc tattgtttta cccttaagat ggttaactta ctataaacta 9120

aacacttatc cttctttgtt ggaacttaca gaaagagatt tgattgtgtt atcaggacta 9180

cgtttctatc gtgagtttcg gttgcctaaa aaagtggatc ttgaaatgat tataaatgat 9240

aaagctatat cacctcctaa aaatttgata tggactagtt tccctagaaa ttacatgcca 9300

tcacacatac aaaactatat agaacatgaa aaattaaaat tttccgagag tgataaatca 9360

agaagagtat tagagtatta tttaagagat aacaaattca atgaatgtga tttatacaac 9420

tgtgtagtta atcaaagtta tctcaacaac cctaatcatg tggtatcatt gacaggcaaa 9480

gaaagagaac tcagtgtagg tagaatgttt gcaatgcaac cgggaatgtt cagacaggtt 9540

caaatattgg cagagaaaat gatagctgaa aacattttac aattctttcc tgaaagtctt 9600

acaagatatg gtgatctaga actacaaaaa atattagaac tgaaagcagg aataagtaac 9660

aaatcaaatc gctacaatga taattacaac aattacatta gtaagtgctc tatcatcaca 9720

gatctcagca aattcaatca agcatttcga tatgaaacgt catgtatttg tagtgatgtg 9780

ctggatgaac tgcatggtgt acaatctcta ttttcctggt tacatttaac tattcctcat 9840

gtcacaataa tatgcacata taggcatgca ccccccctata taggagatca tattgtagat 9900

cttaacaatg tagatgaaca aagtggatta tatagatatc acatgggtgg catcgaaggg 9960

tggtgtcaaa aactatggac catagaagct atatcactat tggatctaat atctctcaaa 10020

gggaaattct caattactgc tttaattaat ggtgacaatc aatcaataga tataagcaaa 10080

ccaatcagac tcatggaagg tcaaactcat gctcaagcag attatttgct agcattaaat 10140

agccttaaat tactgtataa agagtatgca ggcataggcc acaaattaaa aggaactgag 10200

acttatatat cacgagatat gcaatttatg agtaaaacaa ttcaacataa cggtgtatat 10260

tacccagcta gtataaagaa agtcctaaga gtgggaccgt ggataaacac tatacttgat 10320

gatttcaaag tgagtctaga atctataggt agtttgacac aagaattaga atatagaggt 10380

gaaagtctat tatgcagttt aatatttaga aatgtatggt tatataatca gattgctcta 10440

caattaaaaa atcatgcatt atgtaacaat aaactatatt tggacatatt aaaggttctg 10500

aaacacttaa aaacctttttt taatcttgat aatattgata cagcattaac attgtatatg 10560

aatttaccca tgttatttgg tggtggtgat cccaacttgt tatatcgaag tttctataga 10620

agaactcctg acttcctcac agaggctata gttcactctg tgttcatact tagttattat 10680

acaaaccatg acttaaaaga taaacttcaa gatctgtcag atgatagatt gaataagttc 10740

ttaacatgca taatcacgtt tgacaaaaac cctaatgctg aattcgtaac attgatgaga 10800

gatcctcaag ctttagggtc tgagagacaa gctaaaatta ctagcgaaat caatagactg 10860

gcagttacag aggttttgag tacagctcca aacaaaatat tctccaaaag tgcacaacat 10920

tatactacta cagagataga tctaaatgat attatgcaaa atatagaacc tacatatcct 10980

catgggctaa gagttgttta tgaaagttta ccctttttata aagcagagaa aatagtaaat 11040

cttatatcag gtacaaaatc tataactaac atactggaaa aaacttctgc catagactta 11100

acagatattg atagagccac tgagatgatg aggaaaaaca taactttgct tataaggata 11160

cttccattgg attgtaacag agataaaaga gagatattga gtatggaaaa cctaagtatt 11220

actgaattaa gcaaatatgt tagggaaaga tcttggtctt tatccaatat agttggtgtt 11280

acatcaccca gtatcatgta tacaatggac atcaaatata ctacaagcac tatatctagt 11340

ggcataatta tagagaaata taatgttaac agtttaacac gtggtgagag aggacccact 11400

aaaccatggg ttggttcatc tacacaagag aaaaaaacaa tgccagttta taatagacaa 11460

gtcttaacca aaaaacagag agatcaaata gatctattag caaaattgga ttgggtgtat 11520

gcatctatag ataacaagga tgaattcatg gaagaactct caataggaac ccttgggtta 11580

acaaaagaaa aggccaagaa attatttcca caatatttaa gtgtcaatta tttgcatcgc 11640

cttacagtca gtagtagacc atgtgaattc cctgcatcaa taccagctta tagaacaaca 11700

aattatcact ttgacactag ccctattaat cgcatattaa cagaaaagta tggtgatgaa 11760

gatattgaca tagtattcca aaactgtata agctttggcc ttagtttaat gtcagtagta 11820

gaacaattta ctaatgtatg tcctaacaga attattctca tacctaagct taatgagata 11880

catttgatga aacctcccat attcacaggt gatgttgata ttcacaagtt aaaacaagtg 11940

atacaaaaac agcatatgtt tttaccagac aaaataagtt tgactcaata tgtggaatta 12000

ttcttaagta ataaaacact caaatctgga tctcatgtta attctaattt aatattggca 12060

cataaaatat ctgactattt tcataatact tacattttaa gtactaattt agctggacat 12120

tggattctga ttatacaact tatgaaagat tctaaaggta tttttgaaaa agattgggga 12180

gagggatata taactgatca tatgtttatt aatttgaaag ttttcttcaa tgcttataag 12240

acctatctct tgtgttttca taaaggttat ggcaaagcaa agctggagtg tgatatgaac 12300

acttcagatc ttctatgtgt attggaatta atagacagta gttattggaa gtctatgtct 12360

aaggtatttt tagaacaaaa agttatcaaa tacattctta gccaagatgc aagtttacat 12420

agagtaaaag gatgtcatag cttcaaatta tggtttctta aacgtcttaa tgtagcagaa 12480

ttcacagttt gcccttgggt tgttaacata gattatcatc caacacatat gaaagcaata 12540

ttaacttata tagatcttgt tagaatggga ttgataaata tagatagaat acacattaaa 12600

aataaacaca aattcaatga tgaattttat acttctaatc tcttctacat taattataac 12660

ttctcagata atactcatct attaactaaa catataagga ttgctaattc tgaattagaa 12720

aataattaca acaaattata tcatcctaca ccagaaaccc tagagaatat actagccaat 12780

ccgattaaaa gtaatgacaa aaagacactg aatgactatt gtataggtaa aaatgttgac 12840

tcaataatgt taccattgtt atctaataag aagcttatta aatcgtctgc aatgattaga 12900

accaattaca gcaaacaaga tttgtataat ttattcccta tggttgtgat tgatagaatt 12960

atagatcatt caggcaatac agccaaatcc aaccaacttt acactactac ttcccaccaa 13020

atatccttag tgcacaatag cacatcactt tactgcatgc ttccttggca tcatattaat 13080

agattcaatt ttgtatttag ttctacaggt tgtaaaatta gtatagagta tattttaaaa 13140

gatcttaaaa ttaaagatcc caattgtata gcattcatag gtgaaggagc agggaattta 13200

ttattgcgta cagtagtgga acttcatcct gacataagat atatttacag aagtctgaaa 13260

gattgcaatg atcatagttt acctattgag tttttaaggc tgtacaatgg acatatcaac 13320

attgattatg gtgaaaattt gaccattcct gctacagatg caaccaacaa cattcattgg 13380

tcttatttac atataaagtt tgctgaacct atcagtcttt ttgtctgtga tgccgaattg 13440

tctgtaacag tcaactggag taaaattata atagaatgga gcaagcatgt aagaaagtgc 13500

aagtactgtt cctcagttaa taaatgtatg ttaatagtaa aatatcatgc tcaagatgat 13560

attgatttca aattagacaa tataactata ttaaaaactt atgtatgctt aggcagtaag 13620
ttaaagggat cggaggttta cttagtcctt acaataggtc ctgcgaatat attcccagta 13680
tttaatgtag tacaaaatgc taaattgata ctatcaagaa ccaaaaattt catcatgcct 13740
aagaaagctg ataaagagtc tattgatgca aatattaaaa gtttgatacc ctttctttgt 13800
taccctataa caaaaaaagg aattaatact gcattgtcaa aactaaagag tgttgttagt 13860
ggagatatac tatcatattc tatagctgga cgtaatgaag ttttcagcaa taaacttata 13920
aatcataagc atatgaacat cttaaaatgg ttcaatcatg ttttaaattt cagatcaaca 13980

gaactaaact ataaccattt atatatggta gaatctacat atccttacct aagtgaattg 14040
ttaaacagct tgacaaccaa tgaacttaaa aaactgatta aaatcacagg tagtctgtta 14100
tacaactttc ataatgaata atgaataaag atcttataat aaaaattccc atagctatac 14160
actaacactg tattcaatta tagttattaa aaattaaaaa tcatataatt ttttaaataa 14220
cttttagtga actaatccta aagttatcat tttaatcttg gaggaataaa tttaaaccct 14280
aatctaattg gtttatatgt gtattaacta aattacgaga tattagtttt tgacactttt 14340
tttctcgt 14348

<210> 7
<211> 14348
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Recombinant RSV sequence
<400> 7
acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60
tgataagtac cacttaaatt taactcctcg agttcaccat ggagctcctc attctcaaag 120
ccaacgcaat cacaacaatt ctgaccgccg tcacattctg ctttgcctcc ggacagaaca 180
tcacagaaga gttttaccaa agtacatgca gcgccgtgag caaaggctac ctgtccgccc 240
tgaggacagg gtggtacaca tccgtgatta ccattgagct gagtaatatc aagaagaaca 300

agtgcaacgg cactgatgcc aaagtgaagc tcattaaaca ggaactcgat aagtacaaga 360
acgccgtgac tgagctccag ctgctgatgc agtcaactca ggctacaaac aacagagccc 420
ggagggagct gcccaggttt atgaactaca ccctgaacaa cgccaagaag accaacgtga 480
cattgagcaa gaagaggaag cggcggttcc tggggttctt gctaggtgtg ggcagcgcta 540
ttgcttctgg cgtcgccgtc tccaaggtgc tgcacctgga aggcgaagtg aataagatta 600

agtccgcact gcttagcacc aataaggccg tcgtgagcct gtctaacgga gtgagtgtgc 660

tcacaagcaa ggtcctcgat ctcaagaact acattgataa gcagctcctg cccatcgtca 720

acaagcagtc atgctccatt agtaacatcg agaccgtgat tgaatttcaa cagaagaaca 780

accggctcct ggagattact agggagttca gcgtgaacgc cggggtgaca acaccagtct 840

ccacctatat gcttaccaac agcgagttgc tctccctgat taacgatatg ccaattacaa 900

acgaccagaa gaagctgatg tcaaacaacg tccagattgt ccggcagcag tcctactcaa 960

tcatgtccat tattaaggag gaggtcctgg cttacgtcgt gcagctgcct ctttatgggg 1020

tgatcgacac cccttgctgg aagctccata catcccctct gtgcactacc aacaccaagg 1080

aggggtccaa catctgcttg acaagaaccg atcgcggctg gtactgcgat aacgcaggca 1140

gtgtctcctt ctttccccag gccgagactt gtaaggtgca gtctaaccgc gtcttctgcg 1200

acaccatgaa cagcctgacc cttcccagcg aggtgaacct ttgtaacgtg gacatcttca 1260

acccaaagta tgattgtaag attatgacta gcaaaaccga tgtcagcagc agcgtgatca 1320

ctagcctggg cgctatcgtc agctgctacg gaaagactaa gtgcaccgcc agcaacaaga 1380

acagaggcat catcaagacc ttcagtaatg gatgtgacta cgtgtccaac aaaggggtgg 1440

atacagtgag cgtgggaaac acattgtact acgtgaacaa acaggagggg aagtccttgt 1500

acgtgaaggg tgagcccatt atcaacttct acgaccctct cgtgttccca tcagacgagt 1560

ttgacgcctc catctcccag gtgaacgaga agatcaatca gtcactggcc tttattagga 1620

aatccgacga gctgctgcac aacgtcaacg ccggaaagtc taccactaac atcatgatca 1680

ccacaatcat cattgtgatc atcgtcatcc tcctgagctt gatcgctgtc gggttgctgt 1740

tgtactgcaa ggcccggtcc acacccgtga ctctgagcaa ggaccagctg tctggcatta 1800

acaacatcgc ctttagcaac taaagtagtt aattaaaaat ggggcaaata caaccatgtc 1860

caaaaacaag gaccaacgca ccgctaagac attagaaagg acctgggaca ctctcaatca 1920

tttattattc atatcatcgt gcttatataa gttaaatctt aaatctgtag cacaaatcac 1980

attatccatt ctggcaatga taatctcaac ttcacttata attgcagcca tcatattcat 2040

agcctcggca aaccacaaag tcacaccaac aactgcaatc atacaagatg caacaagcca 2100

gatcaagaac acaaccccaa catacctcac ccagaatcct cagcttggaa tcagtccctc 2160

taatccgtct gaaattacat cacaaatcac caccatacta gcttcaacaa caccaggagt 2220

caagtcaacc ctgcaatcca caacagtcaa gaccaaaaac acaacaacaa ctcaaacaca 2280

acccagcaag cccaccacaa aacaacgcca aaacaaacca ccaagcaaac ccaataatga 2340

ttttcacttt gaagtgttca actttgtacc ctgcagcata tgcagcaaca atccaacctg 2400

ctgggctatc tgcaaaagaa taccaaacaa aaaaccagga aagaaaacca ctaccaagcc 2460
cacaaaaaaa ccaaccctca agacaaccaa aaaagatccc aaacctcaaa ccactaaatc 2520
aaaggaagta cccaccacca agcccacaga agagccaacc atcaacacca ccaaaacaaa 2580
catcataact acactactca cctccaacac cacaggaaat ccagaactca caagtcaaat 2640
ggaaaccttc cactcaactt cctccgaagg caatccaagc ccttctcaag tctctacaac 2700
atccgagtac ccatcacaac cttcatctcc acccaacaca ccacgccagt agttaataaa 2760
aaatggggca aatactcgag ttagagatgg acacaaccca caatgataat acaccacaaa 2820

gactgatgat cacagacatg agaccgttgt cacttgagac cataataaca tcactaacca 2880
gagacatcat aacacacaaa tttatatact tgataaatca tgaatgcata gtgagaaaac 2940
ttgatgaaag acaggccaca tttacattcc tggtcaacta tgaaatgaaa ctattacaca 3000
aagtaggaag cactaaatat aaaaaatata ctgaatacaa cacaaaatat ggcactttcc 3060
ctatgccaat attcatcaat catgatgggt tcttagaatg cattggcatt aagcctacaa 3120
agcatactcc cataatatac aagtatgatc tcaatccata aatttcaaca caatattcac 3180
acaatctaaa acaacaactc tatgcataac tatactccat agtccagatg gagcctgaaa 3240

attatagtaa tttaaaactt aaggagagat ataagataga agatggggca aatacaacca 3300
tggctcttag caaagtcaag ttgaatgata cactcaacaa agatcaactt ctgtcatcca 3360
gcaaatacac catccaacgg agcacaggag atagtattga tactcctaat tatgatgtgc 3420
agaaacacat caataagtta tgtggcatgt tattaatcac agaagatgct aatcataaat 3480
tcactgggtt aataggtatg ttatatgcga tgtctaggtt aggaagagaa gacaccataa 3540
aaatactcag agatgcggga tatcatgtaa aagcaaatgg agtagatgta acaacacatc 3600
gtcaagacat taatggaaaa gaaatgaaat ttgaagtgtt aacattggca agcttaacaa 3660

ctgaaattca aatcaacatt gagatagaat ctagaaaatc ctacaaaaaa atgctaaaag 3720
aaatgggaga ggtagctcca gaatacaggc atgactctcc tgattgtggg atgataatat 3780
tatgtatagc agcattagta ataactaaat tagcagcagg ggacagatct ggtcttacag 3840
ccgtgattag gagagctaat aatgtcctaa aaaatgaaat gaaacgttac aaaggcttac 3900
tacccaagga catagccaac agcttctatg aagtgtttga aaaacatccc cactttatag 3960
atgtttttgt tcattttggt atagcacaat cttctaccag aggtggcagt agagttgaag 4020
ggatttttgc aggattgttt atgaatgcct atggtgcagg gcaagtgatg ttacggtggg 4080

gagtcttagc aaaatcggtt aaaaatatta tgttaggaca tgctagtgtg caagcagaaa 4140

tggaacaagt tgttgaggtt tatgaatatg cccaaaaatt gggtggtgaa gcaggattct 4200

accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt cctcacttct 4260

ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac agaggtacac 4320

cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc aaagaaaatg 4380

gtgtgattaa ctacagtgta ctagacttga cagcagaaga actagaggct atcaaacatc 4440

agcttaatcc aaaagataat gatgtagagc tttgagttaa taaaaaatgg ggcaaataaa 4500

tcatcatgga aaagtttgct cctgaattcc atggagaaga tgcaaacaac agggctacta 4560

aattcctaga atcaataaag ggcaaattca catcacccaa agatcccaag aaaaaagata 4620

gtatcatatc tgtcaactca atagatatag aagtaaccaa agaaagccct ataacatcaa 4680

attcaactat tatcaaccca acaaatgaga cagatgatac tgcagggaac aagcccaatt 4740

atcaaagaaa acctctagta agtttcaaag aagaccctac accaagtgat aatccctttt 4800

ctaaactata caaagaaacc atagaaacat ttgataacaa tgaagaagaa tccagctatt 4860

catacgaaga aataaatgat cagacaaacg ataatataac agcaagatta gataggattg 4920

atgaaaaatt aagtgaaata ctaggaatgc ttcacacatt agtagtggca agtgcaggac 4980

ctacatctgc tcgggatggt ataagagatg ccatggttgg tttaagagaa gaaatgatag 5040

aaaaaatcag aactgaagca ttaatgacca atgacagatt agaagctatg gcaagactca 5100

ggaatgagga aagtgaaaag atggcaaaag acacatcaga tgaagtgtct ctcaatccaa 5160

catcagagaa attgaacaac ctattggaag ggaatgatag tgacaatgat ctatcacttg 5220

aagatttctg attagttacc aatcttcaca tcaacacaca ataccaacag aagaccaaca 5280

aactaaccaa cccaatcatc caaccaaaca tccatccgcc aatcagccaa acagccaaca 5340

aaacaaccag ccaatccaaa actaaccacc cggaaaaaat ctataatata gttacaaaaa 5400

aaggaaaggg tggggcaaat atggaaacat acgtgaacaa gcttcacgaa ggctccacat 5460

acacagctgc tgttcaatac aatgtcttag aaaaagacga tgaccctgca tcacttacaa 5520

tatgggtgcc catgttccaa tcatctatgc cagcagattt acttataaaa gaactagcta 5580

atgtcaacat actagtgaaa caaatatcca cacccaaggg accttcacta agagtcatga 5640

taaactcaag aagtgcagtg ctagcacaaa tgcccagcaa atttaccata tgcgctaatg 5700

tgtccttgga tgaaagaagc aaactagcat atgatgtaac cacaccctgt gaaatcaagg 5760

catgtagtct aacatgccta aaatcaaaaa atatgttgac tacagttaaa gatctcacta 5820

tgaagacact caaccctaca catgatatta ttgctttatg tgaatttgaa aacatagtaa 5880

catcaaaaaa agtcataata ccaacatacc taagatccat cagtgtcaga aataaagatc 5940

tgaacacact tgaaaatata acaaccactg aattcaaaaa tgctatcaca aatgcaaaaa 6000

tcatccctta ctcaggatta ctattagtca tcacagtgac tgacaacaaa ggagcattca 6060

aatacataaa gccacaaagt caattcatag tagatcttgg agcttaccta gaaaaagaaa 6120

gtatatatta tgttaccaca aattggaagc acacagctac acgatttgca atcaaaccca 6180

tggaagatta acctttttcc tctacatcag tgtgttaatt catacaaact ttctacctac 6240

attcttcact tcaccatcac aatcacaaac actctgtggt tcaaccaatc aaacaaaact 6300

tatctgaagt cccagatcat cccaagtcat tgtttatcag atctagtact caaataagtt 6360

aataaaaaat atacacatgg ggcaaataat cattggagga aatccaacta atcacaatat 6420

ctgttaacat agacaagtcc acacaccata cagaatcaac caatggaaaa tacatccata 6480

acaatagaat tctcaagcaa attctggcct tactttacac taatacacat gatcacaaca 6540

ataatctctt tgctaatcat aatctccatc atgattgcaa tactaaacaa actttgtgaa 6600

tataacgtat tccataacaa aacctttgag ttaccaagag ctcgagttaa tacttgataa 6660

agtagttaat taaaaacaca attgcatgcc agattaactt accatctgta aaaatgaaaa 6720

ctggggcaaa tatgtcacga aggaatcctt gcaaatttga aattcgaggt cattgcttaa 6780

atggtaagag gtgtcatttt agtcataatt attttgaatg gccaccccat gcactgcttg 6840

taagacaaaa ctttatgtta aacagaatac ttaagtctat ggataaaagt atagatacct 6900

tatcagaaat aagtggagct gcagagttgg acagaacaga agagtatgct cttggtgtag 6960

ttggagtgct agagagttat ataggatcaa taaacaatat aactaaacaa tcagcatgtg 7020

ttgccatgag caaactcctc actgaactca atagtgatga tatcaaaaag ctgagggaca 7080

atgaagagct aaattcaccc aagataagag tgtacaatac tgtcatatca tatattgaaa 7140

gcaacaggaa aaacaataaa caaactatcc atctgttaaa aagattgcca gcagacgtat 7200

tgaagaaaac catcaaaaac acattggata tccataagag cataaccatc aacaacccaa 7260

aagaatcaac tgttagtgat acaaatgacc atgccaaaaa taatgatact acctgacaaa 7320

tatccttgta gtataacttc catactaata acaagtagat gtagagttac tatgtataat 7380

caaaagaaca cactatattt caatcaaaac aacccaaata accatatgta ctcaccgaat 7440

caaacattca atgaaatcca ttggacctct caagaattga ttgacacaat tcaaaatttt 7500

ctacaacatc taggtattat tgaggatata tatacaatat atatattagt gtcataacac 7560

tcaattctaa cactcaccac atcgttacat tattaattca aacaattcaa gttgtgggac 7620

aaaatggatc ccattattaa tggaaattct gctaatgttt atctaaccga tagttattta 7680

aaaggtgtta tctctttctc agagtgtaat gctttaggaa gttacatatt caatggtcct 7740

tatctcaaaa atgattatac caacttaatt agtagacaaa atccattaat agaacacatg 7800

aatctaaaga aactaaatat aacacagtcc ttaatatcta agtatcataa aggtgaaata 7860

aaattagaag aacctactta ttttcagtca ttacttatga catacaagag tatgacctcg 7920

tcagaacaga ttgctaccac taatttactt aaaaagataa taagaagagc tatagaaata 7980

agtgatgtca aagtctatgc tatattgaat aaactagggc ttaaagaaaa ggacaagatt 8040

aaatccaaca atggacaaga tgaagacaac tcagttatta cgaccataat caaagatgat 8100

atactttcag ctgttaaaga taatcaatct catcttaaag cagacaaaaa tcactctaca 8160

aaacaaaaag acacaatcaa aacaacactc ttgaagaaat tgatgtgttc aatgcaacat 8220

cctccatcat ggttaataca ttggtttaac ttatacacaa aattaaacaa catattaaca 8280

cagtatcgat caaatgaggt aaaaaaccat gggtttacat tgatagataa tcaaactctt 8340

agtggatttc aatttatttt gaaccaatat ggttgtatag tttatcataa ggaactcaaa 8400

agaattactg tgacaaccta taatcaattc ttgacatgga aagatattag ccttagtaga 8460

ttaaatgttt gtttaattac atggattagt aactgcttga acacattaaa taaaagctta 8520

ggcttaagat gcggattcaa taatgttatc ttgacacaac tattccttta tggagattgt 8580

atactaaagc tatttcacaa tgaggggttc tacataataa aagaggtaga gggatttatt 8640

atgtctctaa ttttaaatat aacagaagaa gatcaattca gaaaacgatt ttataatagt 8700

atgctcaaca acatcacaga tgctgctaat aaagctcaga aaaatctgct atcaagagta 8760

tgtcatacat tattagataa gacagtgtcc gataatataa taaatggcag atggataatt 8820

ctattaagta agttccttaa attaattaag cttgcaggtg acaataacct taacaatctg 8880

agtgaactat atttttgtt cagaatattt ggacacccaa tggtagatga aagacaagcc 8940

atggatgctg ttaaaattaa ttgcaatgag accaaatttt acttgttaag cagtctgagt 9000

atgttaagag gtgcctttat atatagaatt ataaaagggt ttgtaaataa ttacaacaga 9060

tggcctactt taagaaatgc tattgtttta cccttaagat ggttaactta ctataaacta 9120

aacacttatc cttctttgtt ggaacttaca gaaagagatt tgattgtgtt atcaggacta 9180

cgtttctatc gtgagtttcg gttgcctaaa aaagtggatc ttgaaatgat tataaatgat 9240

aaagctatat cacctcctaa aaatttgata tggactagtt tccctagaaa ttacatgcca 9300

tcacacatac aaaactatat agaacatgaa aaattaaaat tttccgagag tgataaatca 9360

agaagagtat tagagtatta tttaagagat aacaaattca atgaatgtga tttatacaac 9420

tgtgtagtta atcaaagtta tctcaacaac cctaatcatg tggtatcatt gacaggcaaa 9480

gaaagagaac tcagtgtagg tagaatgttt gcaatgcaac cgggaatgtt cagacaggtt 9540

caaatattgg cagagaaaat gatagctgaa aacattttac aattctttcc tgaaagtctt 9600

acaagatatg gtgatctaga actacaaaaa atattagaac tgaaagcagg aataagtaac 9660

aaatcaaatc gctacaatga taattacaac aattacatta gtaagtgctc tatcatcaca 9720

gatctcagca aattcaatca agcatttcga tatgaaacgt catgtatttg tagtgatgtg 9780

ctggatgaac tgcatggtgt acaatctcta ttttcctggt tacatttaac tattcctcat 9840

gtcacaataa tatgcacata taggcatgca ccccccctata taggagatca tattgtagat 9900

cttaacaatg tagatgaaca aagtggatta tatagatatc acatgggtgg catcgaaggg 9960

tggtgtcaaa aactatggac catagaagct atatcactat tggatctaat atctctcaaa 10020

gggaaattct caattactgc tttaattaat ggtgacaatc aatcaataga tataagcaaa 10080

ccaatcagac tcatggaagg tcaaactcat gctcaagcag attatttgct agcattaaat 10140

agccttaaat tactgtataa agagtatgca ggcataggcc acaaattaaa aggaactgag 10200

acttatatat cacgagatat gcaatttatg agtaaaacaa ttcaacataa cggtgtatat 10260

tacccagcta gtataaagaa agtcctaaga gtgggaccgt ggataaacac tatacttgat 10320

gatttcaaag tgagtctaga atctataggt agtttgacac aagaattaga atatagaggt 10380

gaaagtctat tatgcagttt aatatttaga aatgtatggt tatataatca gattgctcta 10440

caattaaaaa atcatgcatt atgtaacaat aaactatatt tggacatatt aaaggttctg 10500

aaacacttaa aaacctttt taatcttgat aatattgata cagcattaac attgtatatg 10560

aatttaccca tgttatttgg tggtggtgat cccaacttgt tatatcgaag tttctataga 10620

agaactcctg acttcctcac agaggctata gttcactctg tgttcatact tagttattat 10680

acaaaccatg acttaaaaga taaacttcaa gatctgtcag atgatagatt gaataagttc 10740

ttaacatgca taatcacgtt tgacaaaaac cctaatgctg aattcgtaac attgatgaga 10800

gatcctcaag ctttagggtc tgagagacaa gctaaaatta ctagcgaaat caatagactg 10860

gcagttacag aggttttgag tacagctcca aacaaaatat tctccaaaag tgcacaacat 10920

tatactacta cagagataga tctaaatgat attatgcaaa atatagaacc tacatatcct 10980

catgggctaa gagttgttta tgaaagttta ccctttttata aagcagagaa aatagtaaat 11040

cttatatcag gtacaaaatc tataactaac atactggaaa aaacttctgc catagactta 11100

acagatattg atagagccac tgagatgatg aggaaaaaca taactttgct tataaggata 11160

cttccattgg attgtaacag agataaaaga gagatattga gtatggaaaa cctaagtatt 11220

actgaattaa gcaaatatgt tagggaaaga tcttggtctt tatccaatat agttggtgtt 11280

acatcaccca gtatcatgta tacaatggac atcaaatata ctacaagcac tatatctagt 11340

ggcataatta tagagaaata taatgttaac agtttaacac gtggtgagag aggacccact 11400

aaaccatggg ttggttcatc tacacaagag aaaaaaacaa tgccagttta taatagacaa 11460

gtcttaacca aaaaacagag agatcaaata gatctattag caaaattgga ttgggtgtat 11520

gcatctatag ataacaagga tgaattcatg gaagaactct caataggaac ccttgggtta 11580

acaaaagaaa aggccaagaa attatttcca caatatttaa gtgtcaatta tttgcatcgc 11640

cttacagtca gtagtagacc atgtgaattc cctgcatcaa taccagctta tagaacaaca 11700

aattatcact ttgacactag ccctattaat cgcatattaa cagaaaagta tggtgatgaa 11760

gatattgaca tagtattcca aaactgtata agctttggcc ttagtttaat gtcagtagta 11820

gaacaattta ctaatgtatg tcctaacaga attattctca tacctaagct taatgagata 11880

catttgatga aacctcccat attcacaggt gatgttgata ttcacaagtt aaaacaagtg 11940

atacaaaaac agcatatgtt tttaccagac aaaataagtt tgactcaata tgtggaatta 12000

ttcttaagta ataaaacact caaatctgga tctcatgtta attctaattt aatattggca 12060

cataaaatat ctgactattt tcataatact tacattttaa gtactaattt agctggacat 12120

tggattctga ttatacaact tatgaaagat tctaaaggta tttttgaaaa agattgggga 12180

gagggatata taactgatca tatgtttatt aatttgaaag ttttcttcaa tgcttataag 12240

acctatctct tgtgttttca taaaggttat ggcaaagcaa agctggagtg tgatatgaac 12300

acttcagatc ttctatgtgt attggaatta atagacagta gttattggaa gtctatgtct 12360

aaggtatttt tagaacaaaa agttatcaaa tacattctta gccaagatgc aagtttacat 12420

agagtaaaag gatgtcatag cttcaaatta tggtttctta aacgtcttaa tgtagcagaa 12480

ttcacagttt gcccttgggt tgttaacata gattatcatc caacacatat gaaagcaata 12540

ttaacttata tagatcttgt tagaatggga ttgataaata tagatagaat acacattaaa 12600

aataaacaca aattcaatga tgaattttat acttctaatc tcttctacat taattataac 12660

ttctcagata atactcatct attaactaaa catataagga ttgctaattc tgaattagaa 12720

aataattaca acaaattata tcatcctaca ccagaaaccc tagagaatat actagccaat 12780

ccgattaaaa gtaatgacaa aaagacactg aatgactatt gtataggtaa aaatgttgac 12840

tcaataatgt taccattgtt atctaataag aagcttatta aatcgtctgc aatgattaga 12900

accaattaca gcaaacaaga tttgtataat ttattcccta tggttgtgat tgatagaatt 12960

atagatcatt caggcaatac agccaaatcc aaccaacttt acactactac ttcccaccaa 13020

atatccttag tgcacaatag cacatcactt tactgcatgc ttccttggca tcatattaat 13080

agattcaatt ttgtatttag ttctacaggt tgtaaaatta gtatagagta tattttaaaa 13140

gatcttaaaa ttaaagatcc caattgtata gcattcatag gtgaaggagc agggaattta 13200

ttattgcgta cagtagtgga acttcatcct gacataagat atatttacag aagtctgaaa 13260

gattgcaatg atcatagttt acctattgag tttttaaggc tgtacaatgg acatatcaac 13320

attgattatg gtgaaaattt gaccattcct gctacagatg caaccaacaa cattcattgg 13380
tcttatttac atataaagtt tgctgaacct atcagtcttt ttgtctgtga tgccgaattg 13440
tctgtaacag tcaactggag taaaattata atagaatgga gcaagcatgt aagaaagtgc 13500
aagtactgtt cctcagttaa taaatgtatg ttaatagtaa aatatcatgc tcaagatgat 13560
attgatttca aattagacaa tataactata ttaaaaactt atgtatgctt aggcagtaag 13620
ttaaagggat cggaggttta cttagtcctt acaataggtc ctgcgaatat attcccagta 13680
tttaatgtag tacaaaatgc taaattgata ctatcaagaa ccaaaaattt catcatgcct 13740

aagaaagctg ataaagagtc tattgatgca aatattaaaa gtttgatacc ctttctttgt 13800
taccctataa caaaaaaagg aattaatact gcattgtcaa aactaaagag tgttgttagt 13860
ggagatatac tatcatattc tatagctgga cgtaatgaag ttttcagcaa taaacttata 13920
aatcataagc atatgaacat cttaaaatgg ttcaatcatg ttttaaattt cagatcaaca 13980
gaactaaact ataaccattt atatatggta gaatctacat atccttacct aagtgaattg 14040
ttaaacagct tgacaaccaa tgaacttaaa aaactgatta aaatcacagg tagtctgtta 14100
tacaactttc ataatgaata atgaataaag atcttataat aaaaattccc atagctatac 14160

actaacactg tattcaatta tagttattaa aaattaaaaa tcatataatt ttttaaataa 14220
cttttagtga actaatccta aagttatcat tttaatcttg gaggaataaa tttaaaccct 14280
aatctaattg gtttatatgt gtattaacta aattacgaga tattagtttt tgacactttt 14340
tttctcgt 14348

<210> 8

<211> 14579

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 8

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat ggacacaacc cacaatgata 120
atacaccaca aagactgatg atcacagaca tgagaccgtt gtcacttgag accataataa 180
catcactaac cagagacatc ataacacaca aatttatata cttgataaat catgaatgca 240
tagtgagaaa acttgatgaa agacaggcca catttacatt cctggtcaac tatgaaatga 300
aactattaca caaagtagga agcactaaat ataaaaaata tactgaatac aacacaaaat 360

atggcacttt ccctatgcca atattcatca atcatgatgg gttcttagaa tgcattggca 420

ttaagcctac aaagcatact cccataatat acaagtatga tctcaatcca taaatttcaa 480

cacaatattc acacaatcta aaacaacaac tctatgcata actatactcc atagtccaga 540

tggagcctga aaattatagt aatttaaaac ttaaggagag atataagata gaagatgggg 600

caaatacaac catggctctt agcaaagtca agttgaatga tacactcaac aaagatcaac 660

ttctgtcatc cagcaaatac accatccaac ggagcacagg agatagtatt gatactccta 720

attatgatgt gcagaaacac atcaataagt tatgtggcat gttattaatc acagaagatg 780

ctaatcataa attcactggg ttaataggta tgttatatgc gatgtctagg ttaggaagag 840

aagacaccat aaaaatactc agagatgcgg gatatcatgt aaaagcaaat ggagtagatg 900

taacaacaca tcgtcaagac attaatggaa aagaaatgaa atttgaagtg ttaacattgg 960

caagcttaac aactgaaatt caaatcaaca ttgagataga atctagaaaa tcctacaaaa 1020

aaatgctaaa agaaatggga gaggtagctc cagaatacag gcatgactct cctgattgtg 1080

ggatgataat attatgtata gcagcattag taataactaa attagcagca ggggacagat 1140

ctggtcttac agccgtgatt aggagagcta ataatgtcct aaaaaatgaa atgaaacgtt 1200

acaaaggctt actacccaag gacatagcca acagcttcta tgaagtgttt gaaaaacatc 1260

cccactttat agatgttttt gttcattttg gtatagcaca atcttctacc agaggtggca 1320

gtagagttga agggatttt gcaggattgt ttatgaatgc ctatggtgca gggcaagtga 1380

tgttacggtg gggagtctta gcaaaatcag ttaaaaatat tatgttagga catgctagtg 1440

tgcaagcaga aatggaacaa gttgttgagg tttatgaata tgcccaaaaa ttgggtggtg 1500

aagcaggatt ctaccatata ttgaacaacc caaaagcatc attattatct ttgactcaat 1560

ttcctcactt ctccagtgta gtattaggca atgctgctgg cctaggcata atgggagagt 1620

acagaggtac accgaggaat caagatctat atgatgcagc aaaggcatat gctgaacaac 1680

tcaaagaaaa tggtgtgatt aactacagtg tactagactt gacagcagaa gaactagagg 1740

ctatcaaaca tcagcttaat ccaaaagata atgatgtaga gctttgagtt aataaaaaat 1800

ggggcaaata aatcatcatg gaaaagtttg ctcctgaatt ccatggagaa gatgcaaaca 1860

acagggctac taaattccta gaatcaataa agggcaaatt cacatcaccc aaagatccca 1920

agaaaaaaga tagtatcata tctgtcaact caatagatat agaagtaacc aaagaaagcc 1980

ctataacatc aaattcaact attatcaacc caacaaatga gacagatgat actgcaggga 2040

acaagcccaa ttatcaaaga aaacctctag taagtttcaa agaagaccct acaccaagtg 2100

ataatccctt ttctaaacta tacaaagaaa ccatagaaac atttgataac aatgaagaag 2160

aatccagcta ttcatacgaa gaaataaatg atcagacaaa cgataatata acagcaagat 2220
tagataggat tgatgaaaaa ttaagtgaaa tactaggaat gcttcacaca ttagtagtgg 2280
caagtgcagg acctacatct gctcgggatg gtataagaga tgccatggtt ggtttaagag 2340
aagaaatgat agaaaaaatc agaactgaag cattaatgac caatgacaga ttagaagcta 2400
tggcaagact caggaatgag gaaagtgaaa agatggcaaa agacacatca gatgaagtgt 2460
ctctcaatcc aacatcagag aaattgaaca acctattgga agggaatgat agtgacaatg 2520
atctatcact tgaagatttc tgattagtta ccaatcttca catcaacaca caataccaac 2580

agaagaccaa caaactaacc aacccaatca tccaaccaaa catccatccg ccaatcagcc 2640
aaacagccaa caaaacaacc agccaatcca aaactaacca cccggaaaaa atctataata 2700
tagttacaaa aaaaggaaag ggtggggcaa atatggaaac atacgtgaac aagcttcacg 2760
aaggctccac atacacagct gctgttcaat acaatgtctt agaaaaagac gatgaccctg 2820
catcacttac aatatgggtg cccatgttcc aatcatctat gccagcagat ttacttataa 2880
aagaactagc taatgtcaac atactagtga aacaaatatc cacacccaag ggaccttcac 2940
taagagtcat gataaactca agaagtgcag tgctagcaca aatgcccagc aaatttacca 3000

tatgcgctaa tgtgtccttg gatgaaagaa gcaaactagc atatgatgta accacaccct 3060
gtgaaatcaa ggcatgtagt ctaacatgcc taaaatcaaa aaatatgttg actacagtta 3120
aagatctcac tatgaagaca ctcaacccta cacatgatat tattgcttta tgtgaatttg 3180
aaaacatagt aacatcaaaa aaagtcataa taccaacata cctaagatcc atcagtgtca 3240
gaaataaaga tctgaacaca cttgaaaata taacaaccac tgaattcaaa aatgctatca 3300
caaatgcaaa aatcatccct tactcaggat tactattagt catcacagtg actgacaaca 3360
aaggagcatt caaatacata aagccacaaa gtcaattcat agtagatctt ggagcttacc 3420

tagaaaaaga aagtatatat tatgttacca caaattggaa gcacacagct acacgatttg 3480
caatcaaacc catggaagat taacctttt cctctacatc agtgtgttaa ttcatacaaa 3540
ctttctacct acattcttca cttcaccatc acaatcacaa acactctgtg gttcaaccaa 3600
tcaaacaaaa cttatctgaa gtcccagatc atcccaagtc attgtttatc agatctagta 3660
ctcaaataag ttaataaaaa atatacacat ggggcaaata atcattggag gaaatccaac 3720
taatcacaat atctgttaac atagacaagt ccacacacca tacagaatca accaatggaa 3780
aatacatcca taacaataga attctcaagc aaattctggc cttactttac actaatacac 3840

atgatcacaa caataatctc tttgctaatc ataatctcca tcatgattgc aatactaaac 3900

aaactttgtg aatataacgt attccataac aaaacctttg agttaccaag agctcgagtt 3960

aatacttgat aaagtagtta attaaaaata gtcataacaa tgaactagga tatcaagact 4020

aacaataaca ttggggcaaa tgcaaacatg tccaaaaaca aggaccaacg caccgctaag 4080

acattagaaa ggacctggga cactctcaat catttattat tcatatcatc gtgcttatat 4140

aagttaaatc ttaaatctgt agcacaaatc acattatcca ttctggcaat gataatctca 4200

acttcactta taattgcagc catcatattc atagcctcgg caaaccacaa agtcacacca 4260

acaactgcaa tcatacaaga tgcaacaagc cagatcaaga acacaacccc aacatacctc 4320

acccagaatc ctcagcttgg aatcagtccc tctaatccgt ctgaaattac atcacaaatc 4380

accaccatac tagcttcaac aacaccagga gtcaagtcaa ccctgcaatc cacaacagtc 4440

aagaccaaaa acacaacaac aactcaaaca caacccagca agcccaccac aaaacaacgc 4500

caaaacaaac caccaagcaa acccaataat gattttcact ttgaagtgtt caactttgta 4560

ccctgcagca tatgcagcaa caatccaacc tgctgggcta tctgcaaaag aataccaaac 4620

aaaaaaccag gaaagaaaac cactaccaag cccacaaaaa aaccaaccct caagacaacc 4680

aaaaaagatc ccaaacctca aaccactaaa tcaaaggaag tacccaccac caagcccaca 4740

gaagagccaa ccatcaacac caccaaaaca aacatcataa ctacactact cacctccaac 4800

accacaggaa atccagaact cacaagtcaa atggaaacct tccactcaac ttcctccgaa 4860

ggcaatccaa gcccttctca agtctctaca acatccgagt acccatcaca accttcatct 4920

ccacccaaca caccacgcca gtagttactt aaaaacatat tatcacaaaa ggccttgacc 4980

aacttaaaca gaatcaaaat aaactctggg gcaaataaca atggagttgc taatcctcaa 5040

agcaaatgca attaccacaa tcctcactgc agtcacattt tgttttgctt ctggtcaaaa 5100

catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt agcaaaggct atcttagtgc 5160

tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa ttaagtaata tcaagaaaaa 5220

taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa caagaattag ataaatataa 5280

aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca caagcaacaa acaatcgagc 5340

cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac aatgccaaaa aaaccaatgt 5400

aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggtttt ttgttaggtg ttggatctgc 5460

aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta gaaggggaag tgaacaagat 5520

caaaagtgct ctactatcca caaacaaggc tgtagtcagc ttatcaaatg gagttagtgt 5580

tttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat aaacaattgt tacctattgt 5640

gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg atagagttcc aacaaaagaa 5700

caacagacta ctagagatta ccagggaatt tagtgttaat gcaggcgtaa ctacacctgt 5760

aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta atcaatgata tgcctataac 5820

aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata gttagacagc aaagttactc 5880

tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgta gtacaattac cactatatgg 5940

tgttatagat acaccctgtt ggaaactaca cacatcccct ctatgtacaa ccaacacaaa 6000

agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga tggtactgtg acaatgcagg 6060

atcagtatct ttcttcccac aagctgaaac atgtaaagtt caatcaaatc gagtattttg 6120

tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat ctctgcaatg ttgacatatt 6180

caaccccaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca gatgtaagca gctccgttat 6240

cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact aaatgtacag catccaataa 6300

aaatcgtgga atcataaaga cattttctaa cgggtgcgat tatgtatcaa ataaaggggt 6360

ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat aagcaagaag gtaaaagtct 6420

ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgaccca ttagtattcc cctctgatga 6480

atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac cagagcctag catttattcg 6540

taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa tccaccacaa atatcatgat 6600

aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca ttaattgctg ttggactgct 6660

cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc aaagatcaac tgagtggtat 6720

aaataatatt gcatttagta actaaataaa aatagcacct aatcatgttc ttacaatggt 6780

ttactatctg ctcatagaca acccatctgt cattggattt tcttaaaatc tgaacttcat 6840

cgaaactctc atctataaac catctcactt acactattta agtagattcc tagtttatag 6900

ttatataaaa cacaattgca tgccagatta acttaccatc tgtaaaaatg aaaactgggg 6960

caaatatgtc acgaaggaat ccttgcaaat ttgaaattcg aggtcattgc ttaaatggta 7020

agaggtgtca ttttagtcat aattattttg aatggccacc ccatgcactg cttgtaagac 7080

aaaactttat gttaaacaga atacttaagt ctatggataa aagtatagat accttatcag 7140

aaataagtgg agctgcagag ttggacagaa cagaagagta tgctcttggt gtagttggag 7200

tgctagagag ttatatagga tcaataaaca atataactaa acaatcagca tgtgttgcca 7260

tgagcaaact cctcactgaa ctcaatagtg atgatatcaa aaagctgagg gacaatgaag 7320

agctaaattc acccaagata agagtgtaca atactgtcat atcatatatt gaaagcaaca 7380

ggaaaaacaa taaacaaact atccatctgt taaaaagatt gccagcagac gtattgaaga 7440

aaaccatcaa aaacacattg gatatccata agagcataac catcaacaac ccaaaagaat 7500

caactgttag tgatacaaat gaccatgcca aaaataatga tactacctga caaatatcct 7560

tgtagtataa cttccatact aataacaagt agatgtagag ttactatgta taatcaaaag 7620

aacacactat atttcaatca aaacaaccca aataaccata tgtactcacc gaatcaaaca 7680

ttcaatgaaa tccattggac ctctcaagaa ttgattgaca caattcaaaa ttttctacaa 7740

catctaggta ttattgagga tatatataca atatatatat tagtgtcata acactcaatt 7800

ctaacactca ccacatcgtt acattattaa ttcaaacaat tcaagttgtg ggacaaaatg 7860

gatcccatta ttaatggaaa ttctgctaat gtttatctaa ccgatagtta tttaaaaggt 7920

gttatctctt tctcagagtg taatgcttta ggaagttaca tattcaatgg tccttatctc 7980

aaaaatgatt ataccaactt aattagtaga caaaatccat taatagaaca catgaatcta 8040

aagaaactaa atataacaca gtccttaata tctaagtatc ataaaggtga aataaaatta 8100

gaagaaccta cttattttca gtcattactt atgacataca agagtatgac ctcgtcagaa 8160

cagattgcta ccactaattt acttaaaaag ataataagaa gagctataga aataagtgat 8220

gtcaaagtct atgctatatt gaataaacta gggcttaaag aaaaggacaa gattaaatcc 8280

aacaatggac aagatgaaga caactcagtt attacgacca taatcaaaga tgatatactt 8340

tcagctgtta aagataatca atctcatctt aaagcagaca aaaatcactc tacaaaacaa 8400

aaagacacaa tcaaaacaac actcttgaag aaattgatgt gttcaatgca acatcctcca 8460

tcatggttaa tacattggtt taacttatac acaaaattaa acaacatatt aacacagtat 8520

cgatcaaatg aggtaaaaaa ccatgggttt acattgatag ataatcaaac tcttagtgga 8580

tttcaattta ttttgaacca atatggttgt atagtttatc ataaggaact caaaagaatt 8640

actgtgacaa cctataatca attcttgaca tggaaagata ttagccttag tagattaaat 8700

gtttgtttaa ttacatggat tagtaactgc ttgaacacat taaataaaag cttaggctta 8760

agatgcggat tcaataatgt tatcttgaca caactattcc tttatggaga ttgtatacta 8820

aagctatttc acaatgaggg gttctacata ataaaagagg tagagggatt tattatgtct 8880

ctaattttaa atataacaga agaagatcaa ttcagaaaac gattttataa tagtatgctc 8940

aacaacatca cagatgctgc taataaagct cagaaaaatc tgctatcaag agtatgtcat 9000

acattattag ataagacagt gtccgataat ataataaatg gcagatggat aattctatta 9060

agtaagttcc ttaaattaat taagcttgca ggtgacaata accttaacaa tctgagtgaa 9120

ctatattttt tgttcagaat atttggacac ccaatggtag atgaaagaca agccatggat 9180

gctgttaaaa ttaattgcaa tgagaccaaa ttttacttgt taagcagtct gagtatgtta 9240

agaggtgcct ttatatatag aattataaaa gggtttgtaa ataattacaa cagatggcct 9300

actttaagaa atgctattgt tttaccctta agatggttaa cttactataa actaaacact 9360

tatccttctt tgttggaact tacagaaaga gatttgattg tgttatcagg actacgtttc 9420

tatcgtgagt ttcggttgcc taaaaaagtg gatcttgaaa tgattataaa tgataaagct 9480

atatcacctc ctaaaaattt gatatggact agtttcccta gaaattacat gccatcacac 9540

atacaaaact atatagaaca tgaaaaatta aaattttccg agagtgataa atcaagaaga 9600

gtattagagt attatttaag agataacaaa ttcaatgaat gtgatttata caactgtgta 9660

gttaatcaaa gttatctcaa caaccctaat catgtggtat cattgacagg caaagaaaga 9720

gaactcagtg taggtagaat gtttgcaatg caaccgggaa tgttcagaca ggttcaaata 9780

ttggcagaga aaatgatagc tgaaaacatt ttacaattct ttcctgaaag tcttacaaga 9840

tatggtgatc tagaactaca aaaaatatta gaactgaaag caggaataag taacaaatca 9900

aatcgctaca atgataatta caacaattac attagtaagt gctctatcat cacagatctc 9960

agcaaattca atcaagcatt tcgatatgaa acgtcatgta tttgtagtga tgtgctggat 10020

gaactgcatg gtgtacaatc tctattttcc tggttacatt taactattcc tcatgtcaca 10080

ataatatgca catataggca tgcacccccc tatataggag atcatattgt agatcttaac 10140

aatgtagatg aacaaagtgg attatataga tatcacatgg gtggcatcga agggtggtgt 10200

caaaaactat ggaccataga agctatatca ctattggatc taatatctct caaagggaaa 10260

ttctcaatta ctgctttaat taatggtgac aatcaatcaa tagatataag caaaccaatc 10320

agactcatgg aaggtcaaac tcatgctcaa gcagattatt tgctagcatt aaatagcctt 10380

aaattactgt ataaagagta tgcaggcata ggccacaaat taaaaggaac tgagacttat 10440

atatcacgag atatgcaatt tatgagtaaa acaattcaac ataacggtgt atattaccca 10500

gctagtataa agaaagtcct aagagtggga ccgtggataa acactatact tgatgatttc 10560

aaagtgagtc tagaatctat aggtagtttg acacaagaat tagaatatag aggtgaaagt 10620

ctattatgca gtttaatatt tagaaatgta tggttatata atcagattgc tctacaatta 10680

aaaaatcatg cattatgtaa caataaacta tatttggaca tattaaaggt tctgaaacac 10740

ttaaaaacct tttttaatct tgataatatt gatacagcat taacattgta tatgaattta 10800

cccatgttat ttggtggtgg tgatcccaac ttgttatatc gaagtttcta tagaagaact 10860

cctgacttcc tcacagaggc tatagttcac tctgtgttca tacttagtta ttatacaaac 10920

catgacttaa aagataaact tcaagatctg tcagatgata gattgaataa gttcttaaca 10980

tgcataatca cgtttgacaa aaaccctaat gctgaattcg taacattgat gagagatcct 11040

caagctttag ggtctgagag acaagctaaa attactagcg aaatcaatag actggcagtt 11100

acagaggttt tgagtacagc tccaaacaaa atattctcca aaagtgcaca acattatact 11160

actacagaga tagatctaaa tgatattatg caaaatatag aacctacata tcctcatggg 11220

ctaagagttg tttatgaaag tttacccttt tataaagcag agaaaatagt aaatcttata 11280

tcaggtacaa aatctataac taacatactg gaaaaaactt ctgccataga cttaacagat 11340

attgatagag ccactgagat gatgaggaaa aacataactt tgcttataag gatacttcca 11400

ttggattgta acagagataa aagagagata ttgagtatgg aaaacctaag tattactgaa 11460

ttaagcaaat atgttaggga aagatcttgg tctttatcca atatagttgg tgttacatca 11520

cccagtatca tgtatacaat ggacatcaaa tatactacaa gcactatatc tagtggcata 11580

attatagaga aatataatgt taacagttta acacgtggtg agagaggacc cactaaacca 11640

tgggttggtt catctacaca agagaaaaaa acaatgccag tttataatag acaagtctta 11700

accaaaaaac agagagatca aatagatcta ttagcaaaat tggattgggt gtatgcatct 11760

atagataaca aggatgaatt catggaagaa ctcctgggaa cccttgggtt aacatatgaa 11820

aaggccaaga aattatttcc acaatattta agtgtcaatt atttgcatcg ccttacagtc 11880

agtagtagac catgtgaatt ccctgcatca ataccagctt atagaacaac aaattatcac 11940

tttgacacta gccctattaa tcgcatatta acagaaaagt atggtgatga agatattgac 12000

atagtattcc aaaactgtat aagctttggc cttagtttaa tgtcagtagt agaacaattt 12060

actaatgtat gtcctaacag aattattctc atacctaagc ttaatgagat acatttgatg 12120

aaacctccca tattcacagg tgatgttgat attcacaagt taaaacaagt gatacaaaaa 12180

cagcatatgt ttttaccaga caaaataagt ttgactcaat atgtggaatt attcttaagt 12240

aataaaacac tcaaatctgg atctcatgtt aattctaatt taatattggc acataaaata 12300

tctgactatt ttcataatac ttacatttta agtactaatt tagctggaca ttggattctg 12360

attatacaac ttatgaaaga ttctaaaggt atttttgaaa aagattgggg agagggatat 12420

ataactgatc atatgtttat taatttgaaa gttttcttca atgcttataa gacctatctc 12480

ttgtgttttc ataaaggtta tggcaaagca aagctggagt gtgatatgaa cacttcagat 12540

cttctatgtg tattggaatt aatagacagt agttattgga agtctatgtc taaggtattt 12600

ttagaacaaa aagttatcaa atacattctt agccaagatg caagtttaca tagagtaaaa 12660

ggatgtcata gcttcaaatt atggtttctt aaacgtctta atgtagcaga attcacagtt 12720

tgcccttggg ttgttaacat agattatcat ccaacacata tgaaagcaat attaacttat 12780

atagatcttg ttagaatggg attgataaat atagatagaa tacacattaa aaataaacac 12840

aaattcaatg atgaatttta tacttctaat ctcttctaca ttaattataa cttctcagat 12900

aatactcatc tattaactaa acatataagg attgctaatt ctgaattaga aaataattac 12960

aacaaattat atcatcctac accagaaacc ctagagaata tactagccaa tccgattaaa 13020

agtaatgaca aaaagacact gaatgactat tgtataggta aaaatgttga ctcaataatg 13080

ttaccattgt tatctaataa gaagcttatt aaatcgtctg caatgattag aaccaattac 13140

agcaaacaag atttgtataa tttattccct atggttgtga ttgatagaat tatagatcat 13200

tcaggcaata cagccaaatc caaccaactt tacactacta cttcccacca aatatcctta 13260

gtgcacaata gcacatcact ttactgcatg cttccttggc atcatattaa tagattcaat 13320

tttgtattta gttctacagg ttgtaaaatt agtatagagt atattttaaa agatcttaaa 13380

attaaagatc ccaattgtat agcattcata ggtgaaggag cagggaattt attattgcgt 13440

acagtagtgg aacttcatcc tgacataaga tatatttaca gaagtctgaa agattgcaat 13500

gatcatagtt tacctattga gtttttaagg ctgtacaatg gacatatcaa cattgattat 13560

ggtgaaaatt tgaccattcc tgctacagat gcaaccaaca acattcattg gtcttattta 13620

catataaagt ttgctgaacc tatcagtctt tttgtctgtg atgccgaatt gtctgtaaca 13680

gtcaactgga gtaaaattat aatagaatgg agcaagcatg taagaaagtg caagtactgt 13740

tcctcagtta ataaatgtat gttaatagta aaatatcatg ctcaagatga tattgatttc 13800

aaattagaca atataactat attaaaaact tatgtatgct taggcagtaa gttaaaggga 13860

tcggaggttt acttagtcct tacaataggt cctgcgaata tattcccagt atttaatgta 13920

gtacaaaatg ctaaattgat actatcaaga accaaaaatt tcatcatgcc taagaaagct 13980

gataaagagt ctattgatgc aaatattaaa agtttgatac cctttctttg ttaccctata 14040

acaaaaaaag gaattaatac tgcattgtca aaactaaaga gtgttgttag tggagatata 14100

ctatcatatt ctatagctgg acgtaatgaa gttttcagca ataaacttat aaatcataag 14160

catatgaaca tcttaaaatg gttcaatcat gttttaaatt tcagatcaac agaactaaac 14220

tataaccatt tatatatggt agaatctaca tatccttacc taagtgaatt gttaaacagc 14280

ttgacaacca atgaacttaa aaaactgatt aaaatcacag gtagtctgtt atacaacttt 14340

cataatgaat aatgaataaa gatcttataa taaaaattcc catagctata cactaacact 14400

gtattcaatt atagttatta aaaattaaaa atcatataat tttttaaata acttttagtg 14460

aactaatcct aaagttatca ttttaatctt ggaggaataa atttaaaccc taatctaatt 14520

ggtttatatg tgtattaact aaattacgag atattagttt ttgacacttt ttttctcgt 14579

<210> 9

<211> 14345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 9

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactcctcg agttcaccat ggagttgcta atcctcaaag 120

caaatgcaat taccacaatc ctcactgcag tcacattttg ttttgcttct ggtcaaaaca 180

tcactgaaga attttatcaa tcaacatgca gtgcagttag caaaggctat cttagtgctc 240

tgagaactgg ttggtatacc agtgttataa ctatagaatt aagtaatatc aagaaaaata 300

agtgtaatgg aacagatgct aaggtaaaat tgataaaaca agaattagat aaatataaaa 360

atgctgtaac agaattgcag ttgctcatgc aaagcacaca agcaacaaac aatcgagcca 420

gaagagaact accaaggttt atgaattata cactcaacaa tgccaaaaaa accaatgtaa 480

cattaagcaa gaaaaggaaa agaagatttc ttggtttttt gttaggtgtt ggatctgcaa 540

tcgccagtgg cgttgctgta tctaaggtcc tgcacctaga aggggaagtg aacaagatca 600

aaagtgctct actatccaca aacaaggctg tagtcagctt atcaaatgga gttagtgttt 660

taaccagcaa agtgttagac ctcaaaaact atatagataa acaattgtta cctattgtga 720

acaagcaaag ctgcagcata tcaaatatag aaactgtgat agagttccaa caaaagaaca 780

acagactact agagattacc agggaattta gtgttaatgc aggcgtaact acacctgtaa 840

gcacttacat gttaactaat agtgaattat tgtcattaat caatgatatg cctataacaa 900

atgatcagaa aaagttaatg tccaacaatg ttcaaatagt tagacagcaa agttactcta 960

tcatgtccat aataaaagag gaagtcttag catatgtagt acaattacca ctatatggtg 1020

ttatagatac accctgttgg aaactacaca catcccctct atgtacaacc aacacaaaag 1080

aagggtccaa catctgttta acaagaactg acagaggatg gtactgtgac aatgcaggat 1140

cagtatcttt cttcccacaa gctgaaacat gtaaagttca atcaaatcga gtattttgtg 1200

acacaatgaa cagtttaaca ttaccaagtg aagtaaatct ctgcaatgtt gacatattca 1260

accccaaata tgattgtaaa attatgactt caaaaacaga tgtaagcagc tccgttatca 1320

catctctagg agccattgtg tcatgctatg gcaaaactaa atgtacagca tccaataaaa 1380

atcgtggaat cataaagaca ttttctaacg ggtgcgatta tgtatcaaat aaaggggtgg 1440

acactgtgtc tgtaggtaac acattatatt atgtaaataa gcaagaaggt aaaagtctct 1500

atgtaaaagg tgaaccaata ataaatttct atgacccatt agtattcccc tctgatgaat 1560

ttgatgcatc aatatctcaa gtcaacgaga agattaacca gagcctagca tttattcgta 1620

aatccgatga attattacat aatgtaaatg ctggtaaatc caccacaaat atcatgataa 1680

ctactataat tatagtgatt atagtaatat tgttatcatt aattgctgtt ggactgctct 1740

tatactgtaa ggccagaagc acaccagtca cactaagcaa agatcaactg agtggtataa 1800

ataatattgc atttagtaac taaagtagtt aattaaaaat ggggcaaata caaccatgtc 1860

caaaaacaag gaccaacgca ccgctaagac attagaaagg acctgggaca ctctcaatca 1920

tttattattc atatcatcgt gcttatataa gttaaatctt aaatctgtag cacaaatcac 1980

attatccatt ctggcaatga taatctcaac ttcacttata attgcagcca tcatattcat 2040

agcctcggca aaccacaaag tcacaccaac aactgcaatc atacaagatg caacaagcca 2100

gatcaagaac acaaccccaa catacctcac ccagaatcct cagcttggaa tcagtccctc 2160

taatccgtct gaaattacat cacaaatcac caccatacta gcttcaacaa caccaggagt 2220

caagtcaacc ctgcaatcca caacagtcaa gaccaaaaac acaacaacaa ctcaaacaca 2280

acccagcaag cccaccacaa aacaacgcca aaacaaacca ccaagcaaac ccaataatga 2340

ttttcacttt gaagtgttca actttgtacc ctgcagcata tgcagcaaca atccaacctg 2400

ctgggctatc tgcaaaagaa taccaaacaa aaaaccagga aagaaaacca ctaccaagcc 2460

cacaaaaaaa ccaaccctca agacaaccaa aaaagatccc aaacctcaaa ccactaaatc 2520

aaaggaagta cccaccacca agcccacaga agagccaacc atcaacacca ccaaaacaaa 2580

catcataact acactactca cctccaacac cacaggaaat ccagaactca caagtcaaat 2640

ggaaaccttc cactcaactt cctccgaagg caatccaagc ccttctcaag tctctacaac 2700

atccgagtac ccatcacaac cttcatctcc acccaacaca ccacgccagt agttaataaa 2760

aaatggggca aatactcgag ttagagatgg acacaaccca caatgataat acaccacaaa 2820

gactgatgat cacagacatg agaccgttgt cacttgagac cataataaca tcactaacca 2880

gagacatcat aacacacaaa tttatatact tgataaatca tgaatgcata gtgagaaaac 2940

ttgatgaaag acaggccaca tttacattcc tggtcaacta tgaaatgaaa ctattacaca 3000

aagtaggaag cactaaatat aaaaaatata ctgaatacaa cacaaaatat ggcactttcc 3060

ctatgccaat attcatcaat catgatgggt tcttagaatg cattggcatt aagcctacaa 3120

agcatactcc cataatatac aagtatgatc tcaatccata aatttcaaca caatattcac 3180

acaatctaaa acaacaactc tatgcataac tatactccat agtccagatg gagcctgaaa 3240

attatagtaa tttaaaactt aaggagagat ataagataga agatggggca aatacaacca 3300

tggctcttag caaagtcaag ttgaatgata cactcaacaa agatcaactt ctgtcatcca 3360

gcaaatacac catccaacgg agcacaggag atagtattga tactcctaat tatgatgtgc 3420

agaaacacat caataagtta tgtggcatgt tattaatcac agaagatgct aatcataaat 3480

tcactgggtt aataggtatg ttatatgcga tgtctaggtt aggaagagaa gacaccataa 3540

aaatactcag agatgcggga tatcatgtaa aagcaaatgg agtagatgta acaacacatc 3600

gtcaagacat taatggaaaa gaaatgaaat ttgaagtgtt aacattggca agcttaacaa 3660

ctgaaattca aatcaacatt gagatagaat ctagaaaatc ctacaaaaaa atgctaaaag 3720

aaatgggaga ggtagctcca gaatacaggc atgactctcc tgattgtggg atgataatat 3780

tatgtatagc agcattagta ataactaaat tagcagcagg ggacagatct ggtcttacag 3840

ccgtgattag gagagctaat aatgtcctaa aaaatgaaat gaaacgttac aaaggcttac 3900

tacccaagga catagccaac agcttctatg aagtgtttga aaaacatccc cactttatag 3960

atgtttttgt tcattttggt atagcacaat cttctaccag aggtggcagt agagttgaag 4020

ggatttttgc aggattgttt atgaatgcct atggtgcagg gcaagtgatg ttacggtggg 4080

gagtcttagc aaaatcggtt aaaaatatta tgttaggaca tgctagtgtg caagcagaaa 4140

tggaacaagt tgttgaggtt tatgaatatg cccaaaaatt gggtggtgaa gcaggattct 4200

accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt cctcacttct 4260

ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac agaggtacac 4320

cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc aaagaaaatg 4380

gtgtgattaa ctacagtgta ctagacttga cagcagaaga actagaggct atcaaacatc 4440

agcttaatcc aaaagataat gatgtagagc tttgagttaa taaaaaatgg ggcaaataaa 4500

tcatcatgga aaagtttgct cctgaattcc atggagaaga tgcaaacaac agggctacta 4560

aattcctaga atcaataaag ggcaaattca catcacccaa agatcccaag aaaaaagata 4620

gtatcatatc tgtcaactca atagatatag aagtaaccaa agaaagccct ataacatcaa 4680

attcaactat tatcaaccca acaaatgaga cagatgatac tgcagggaac aagcccaatt 4740

atcaaagaaa acctctagta agtttcaaag aagaccctac accaagtgat aatccctttt 4800

ctaaactata caaagaaacc atagaaacat ttgataacaa tgaagaagaa tccagctatt 4860

catacgaaga aataaatgat cagacaaacg ataatataac agcaagatta gataggattg 4920

atgaaaaatt aagtgaaata ctaggaatgc ttcacacatt agtagtggca agtgcaggac 4980

ctacatctgc tcgggatggt ataagagatg ccatggttgg tttaagagaa gaaatgatag 5040

aaaaaatcag aactgaagca ttaatgacca atgacagatt agaagctatg gcaagactca 5100

ggaatgagga aagtgaaaag atggcaaaag acacatcaga tgaagtgtct ctcaatccaa 5160

catcagagaa attgaacaac ctattggaag ggaatgatag tgacaatgat ctatcacttg 5220

aagatttctg attagttacc aatcttcaca tcaacacaca ataccaacag aagaccaaca 5280

aactaaccaa cccaatcatc caaccaaaca tccatccgcc aatcagccaa acagccaaca 5340

aaacaaccag ccaatccaaa actaaccacc cggaaaaaat ctataatata gttacaaaaa 5400

aaggaaaggg tggggcaaat atggaaacat acgtgaacaa gcttcacgaa ggctccacat 5460

acacagctgc tgttcaatac aatgtcttag aaaaagacga tgaccctgca tcacttacaa 5520

tatgggtgcc catgttccaa tcatctatgc cagcagattt acttataaaa gaactagcta 5580

atgtcaacat actagtgaaa caaatatcca cacccaaggg accttcacta agagtcatga 5640

taaactcaag aagtgcagtg ctagcacaaa tgcccagcaa atttaccata tgcgctaatg 5700

tgtccttgga tgaaagaagc aaactagcat atgatgtaac cacaccctgt gaaatcaagg 5760

catgtagtct aacatgccta aaatcaaaaa atatgttgac tacagttaaa gatctcacta 5820

tgaagacact caaccctaca catgatatta ttgctttatg tgaatttgaa aacatagtaa 5880

catcaaaaaa agtcataata ccaacatacc taagatccat cagtgtcaga aataaagatc 5940

tgaacacact tgaaaatata acaaccactg aattcaaaaa tgctatcaca aatgcaaaaa 6000

tcatcccttа ctcaggatta ctattagtca tcacagtgac tgacaacaaa ggagcattca 6060

aatacataaa gccacaaagt caattcatag tagatcttgg agcttaccta gaaaaagaaa 6120

gtatatatta tgttaccaca aattggaagc acacagctac acgatttgca atcaaaccca 6180

tggaagatta acctttttcc tctacatcag tgtgttaatt catacaaact ttctacctac 6240

attcttcact tcaccatcac aatcacaaac actctgtggt tcaaccaatc aaacaaaact 6300

tatctgaagt cccagatcat cccaagtcat tgtttatcag atctagtact caaataagtt 6360

aataaaaaat atacacatgg ggcaaataat cattggagga aatccaacta atcacaatat 6420

ctgttaacat agacaagtcc acacaccata cagaatcaac caatggaaaa tacatccata 6480

acaatagaat tctcaagcaa attctggcct tactttacac taatacacat gatcacaaca 6540

ataatctctt tgctaatcat aatctccatc atgattgcaa tactaaacaa actttgtgaa 6600

tataacgtat tccataacaa aacctttgag ttaccaagag ctcgagttaa tacttgataa 6660

agtagttaat taaaaacaca attgcatgcc agattaactt accatctgta aaaatgaaaa 6720

ctggggcaaa tatgtcacga aggaatcctt gcaaatttga aattcgaggt cattgcttaa 6780

atggtaagag gtgtcatttt agtcataatt attttgaatg gccaccccat gcactgcttg 6840

taagacaaaa ctttatgtta aacagaatac ttaagtctat ggataaaagt atagatacct 6900

tatcagaaat aagtggagct gcagagttgg acagaacaga agagtatgct cttggtgtag 6960

ttggagtgct agagagttat ataggatcaa taaacaatat aactaaacaa tcagcatgtg 7020

ttgccatgag caaactcctc actgaactca atagtgatga tatcaaaaag ctgagggaca 7080

atgaagagct aaattcaccc aagataagag tgtacaatac tgtcatatca tatattgaaa 7140

gcaacaggaa aaacaataaa caaactatcc atctgttaaa aagattgcca gcagacgtat 7200

tgaagaaaac catcaaaaac acattggata tccataagag cataaccatc aacaacccaa 7260
aagaatcaac tgttagtgat acaaatgacc atgccaaaaa taatgatact acctgacaaa 7320
tatccttgta gtataacttc catactaata acaagtagat gtagagttac tatgtataat 7380
caaaagaaca cactatattt caatcaaaac aacccaaata accatatgta ctcaccgaat 7440
caaacattca atgaaatcca ttggacctct caagaattga ttgacacaat tcaaaatttt 7500
ctacaacatc taggtattat tgaggatata tatacaatat atatattagt gtcataacac 7560
tcaattctaa cactcaccac atcgttacat tattaattca aacaattcaa gttgtgggac 7620

aaaatggatc ccattattaa tggaaattct gctaatgttt atctaaccga tagttattta 7680
aaaggtgtta tctctttctc agagtgtaat gctttaggaa gttacatatt caatggtcct 7740
tatctcaaaa atgattatac caacttaatt agtagacaaa atccattaat agaacacatg 7800
aatctaaaga aactaaatat aacacagtcc ttaatatcta agtatcataa aggtgaaata 7860
aaattagaag aacctactta ttttcagtca ttacttatga catacaagag tatgacctcg 7920
tcagaacaga ttgctaccac taatttactt aaaaagataa taagaagagc tatagaaata 7980
agtgatgtca aagtctatgc tatattgaat aaactagggc ttaaagaaaa ggacaagatt 8040

aaatccaaca atggacaaga tgaagacaac tcagttatta cgaccataat caaagatgat 8100
atactttcag ctgttaaaga taatcaatct catcttaaag cagacaaaaa tcactctaca 8160
aaacaaaaag acacaatcaa aacaacactc ttgaagaaat tgatgtgttc aatgcaacat 8220
cctccatcat ggttaataca ttggtttaac ttatacacaa aattaaacaa catattaaca 8280
cagtatcgat caaatgaggt aaaaaaccat gggtttacat tgatagataa tcaaactctt 8340
agtggatttc aatttatttt gaaccaatat ggttgtatag tttatcataa ggaactcaaa 8400
agaattactg tgacaaccta taatcaattc ttgacatgga aagatattag ccttagtaga 8460

ttaaatgttt gtttaattac atggattagt aactgcttga acacattaaa taaaagctta 8520
ggcttaagat gcggattcaa taatgttatc ttgacacaac tattccttta tggagattgt 8580
atactaaagc tatttcacaa tgaggggttc tacataataa aagaggtaga gggatttatt 8640
atgtctctaa ttttaaatat aacagaagaa gatcaattca gaaaacgatt ttataatagt 8700
atgctcaaca acatcacaga tgctgctaat aaagctcaga aaaatctgct atcaagagta 8760
tgtcatacat tattagataa gacagtgtcc gataatataa taaatggcag atggataatt 8820
ctattaagta agttccttaa attaattaag cttgcaggtg acaataacct taacaatctg 8880

agtgaactat atttttgtt cagaatattt ggacacccaa tggtagatga aagacaagcc 8940

atggatgctg ttaaaattaa ttgcaatgag accaaatttt acttgttaag cagtctgagt 9000

atgttaagag gtgcctttat atatagaatt ataaaagggt ttgtaaataa ttacaacaga 9060

tggcctactt taagaaatgc tattgtttta cccttaagat ggttaactta ctataaacta 9120

aacacttatc cttctttgtt ggaacttaca gaaagagatt tgattgtgtt atcaggacta 9180

cgtttctatc gtgagtttcg gttgcctaaa aaagtggatc ttgaaatgat tataaatgat 9240

aaagctatat cacctcctaa aaatttgata tggactagtt tccctagaaa ttacatgcca 9300

tcacacatac aaaactatat agaacatgaa aaattaaaat tttccgagag tgataaatca 9360

agaagagtat tagagtatta tttaagagat aacaaattca atgaatgtga tttatacaac 9420

tgtgtagtta atcaaagtta tctcaacaac cctaatcatg tggtatcatt gacaggcaaa 9480

gaaagagaac tcagtgtagg tagaatgttt gcaatgcaac cgggaatgtt cagacaggtt 9540

caaatattgg cagagaaaat gatagctgaa aacattttac aattctttcc tgaaagtctt 9600

acaagatatg gtgatctaga actacaaaaa atattagaac tgaaagcagg aataagtaac 9660

aaatcaaatc gctacaatga taattacaac aattacatta gtaagtgctc tatcatcaca 9720

gatctcagca aattcaatca agcatttcga tatgaaacgt catgtatttg tagtgatgtg 9780

ctggatgaac tgcatggtgt acaatctcta ttttcctggt tacatttaac tattcctcat 9840

gtcacaataa tatgcacata taggcatgca ccccccctata taggagatca tattgtagat 9900

cttaacaatg tagatgaaca aagtggatta tatagatatc acatgggtgg catcgaaggg 9960

tggtgtcaaa aactatggac catagaagct atatcactat tggatctaat atctctcaaa 10020

gggaaattct caattactgc tttaattaat ggtgacaatc aatcaataga tataagcaaa 10080

ccaatcagac tcatggaagg tcaaactcat gctcaagcag attatttgct agcattaaat 10140

agccttaaat tactgtataa agagtatgca ggcataggcc acaaattaaa aggaactgag 10200

acttatatat cacgagatat gcaatttatg agtaaaacaa ttcaacataa cggtgtatat 10260

tacccagcta gtataaagaa agtcctaaga gtgggaccgt ggataaacac tatacttgat 10320

gatttcaaag tgagtctaga atctataggt agtttgacac aagaattaga atatagaggt 10380

gaaagtctat tatgcagttt aatatttaga aatgtatggt tatataatca gattgctcta 10440

caattaaaaa atcatgcatt atgtaacaat aaactatatt tggacatatt aaaggttctg 10500

aaacacttaa aaacctttt taatcttgat aatattgata cagcattaac attgtatatg 10560

aatttaccca tgttatttgg tggtggtgat cccaacttgt tatatcgaag tttctataga 10620

agaactcctg acttcctcac agaggctata gttcactctg tgttcatact tagttattat 10680

acaaaccatg acttaaaaga taaacttcaa gatctgtcag atgatagatt gaataagttc 10740

ttaacatgca taatcacgtt tgacaaaaac cctaatgctg aattcgtaac attgatgaga 10800

gatcctcaag ctttagggtc tgagagacaa gctaaaatta ctagcgaaat caatagactg 10860

gcagttacag aggttttgag tacagctcca aacaaaatat tctccaaaag tgcacaacat 10920

tatactacta cagagataga tctaaatgat attatgcaaa atatagaacc tacatatcct 10980

catgggctaa gagttgttta tgaaagttta ccctttttata aagcagagaa aatagtaaat 11040

cttatatcag gtacaaaatc tataactaac atactggaaa aaacttctgc catagactta 11100

acagatattg atagagccac tgagatgatg aggaaaaaca taactttgct tataaggata 11160

cttccattgg attgtaacag agataaaaga gagatattga gtatggaaaa cctaagtatt 11220

actgaattaa gcaaatatgt tagggaaaga tcttggtctt tatccaatat agttggtgtt 11280

acatcaccca gtatcatgta tacaatggac atcaaatata ctacaagcac tatatctagt 11340

ggcataatta tagagaaata taatgttaac agtttaacac gtggtgagag aggacccact 11400

aaaccatggg ttggttcatc tacacaagag aaaaaaacaa tgccagttta taatagacaa 11460

gtcttaacca aaaaacagag agatcaaata gatctattag caaaattgga ttgggtgtat 11520

gcatctatag ataacaagga tgaattcatg gaagaactcc tgggaaccct tgggttaaca 11580

tatgaaaagg ccaagaaatt atttccacaa tatttaagtg tcaattattt gcatcgcctt 11640

acagtcagta gtagaccatg tgaattccct gcatcaatac cagcttatag aacaacaaat 11700

tatcactttg acactagccc tattaatcgc atattaacag aaaagtatgg tgatgaagat 11760

attgacatag tattccaaaa ctgtataagc tttggcctta gtttaatgtc agtagtagaa 11820

caatttacta atgtatgtcc taacagaatt attctcatac ctaagcttaa tgagatacat 11880

ttgatgaaac ctcccatatt cacaggtgat gttgatattc acaagttaaa acaagtgata 11940

caaaaacagc atatgttttt accagacaaa ataagtttga ctcaatatgt ggaattattc 12000

ttaagtaata aaacactcaa atctggatct catgttaatt ctaatttaat attggcacat 12060

aaaatatctg actattttca taatacttac attttaagta ctaatttagc tggacattgg 12120

attctgatta tacaacttat gaaagattct aaaggtattt ttgaaaaaga ttggggagag 12180

ggatatataa ctgatcatat gtttattaat ttgaaagttt tcttcaatgc ttataagacc 12240

tatctcttgt gttttcataa aggttatggc aaagcaaagc tggagtgtga tatgaacact 12300

tcagatcttc tatgtgtatt ggaattaata gacagtagtt attggaagtc tatgtctaag 12360

gtatttttag aacaaaaagt tatcaaatac attcttagcc aagatgcaag tttacataga 12420

gtaaaaggat gtcatagctt caaattatgg tttcttaaac gtcttaatgt agcagaattc 12480

acagtttgcc cttgggttgt taacatagat tatcatccaa cacatatgaa agcaatatta 12540

acttatatag atcttgttag aatgggattg ataaatatag atagaataca cattaaaaat 12600

aaacacaaat tcaatgatga attttatact tctaatctct tctacattaa ttataacttc 12660

tcagataata ctcatctatt aactaaacat ataaggattg ctaattctga attagaaaat 12720
aattacaaca aattatatca tcctacacca gaaaccctag agaatatact agccaatccg 12780
attaaaagta atgacaaaaa gacactgaat gactattgta taggtaaaaa tgttgactca 12840
ataatgttac cattgttatc taataagaag cttattaaat cgtctgcaat gattagaacc 12900
aattacagca aacaagattt gtataattta ttccctatgg ttgtgattga tagaattata 12960
gatcattcag gcaatacagc caaatccaac caactttaca ctactacttc ccaccaaata 13020
tccttagtgc acaatagcac atcactttac tgcatgcttc cttggcatca tattaataga 13080

ttcaattttg tatttagttc tacaggttgt aaaattagta tagagtatat tttaaaagat 13140
cttaaaatta aagatcccaa ttgtatagca ttcataggtg aaggagcagg gaatttatta 13200
ttgcgtacag tagtggaact tcatcctgac ataagatata tttacagaag tctgaaagat 13260
tgcaatgatc atagtttacc tattgagttt ttaaggctgt acaatggaca tatcaacatt 13320
gattatggtg aaaatttgac cattcctgct acagatgcaa ccaacaacat tcattggtct 13380
tatttacata taaagtttgc tgaacctatc agtctttttg tctgtgatgc cgaattgtct 13440
gtaacagtca actggagtaa aattataata gaatggagca agcatgtaag aaagtgcaag 13500

tactgttcct cagttaataa atgtatgtta atagtaaaat atcatgctca agatgatatt 13560
gatttcaaat tagacaatat aactatatta aaaacttatg tatgcttagg cagtaagtta 13620
aagggatcgg aggtttactt agtccttaca ataggtcctg cgaatatatt cccagtattt 13680
aatgtagtac aaaatgctaa attgatacta tcaagaacca aaaatttcat catgcctaag 13740
aaagctgata aagagtctat tgatgcaaat attaaaagtt tgataccctt tctttgttac 13800
cctataacaa aaaaaggaat taatactgca ttgtcaaaac taaagagtgt tgttagtgga 13860
gatatactat catattctat agctggacgt aatgaagttt tcagcaataa acttataaat 13920

cataagcata tgaacatctt aaaatggttc aatcatgttt taaatttcag atcaacagaa 13980
ctaaactata accatttata tatggtagaa tctacatatc cttacctaag tgaattgtta 14040
aacagcttga caaccaatga acttaaaaaa ctgattaaaa tcacaggtag tctgttatac 14100
aactttcata atgaataatg aataaagatc ttataataaa aattcccata gctatacact 14160
aacactgtat tcaattatag ttattaaaaa ttaaaaatca tataattttt taaataactt 14220
ttagtgaact aatcctaaag ttatcatttt aatcttggag gaataaattt aaaccctaat 14280
ctaattggtt tatatgtgta ttaactaaat tacgagatat tagtttttga cacttttttt 14340

ctcgt 14345

<210> 10

<211> 14345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinabt RSV sequence

<400> 10

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactcctcg agttcaccat ggagctcctc attctcaaag 120

ccaacgcaat cacaacaatt ctgaccgccg tcacattctg ctttgcctcc ggacagaaca 180

tcacagaaga gttttaccaa agtacatgca gcgccgtgag caaaggctac ctgtccgccc 240

tgaggacagg gtggtacaca tccgtgatta ccattgagct gagtaatatc aagaagaaca 300

agtgcaacgg cactgatgcc aaagtgaagc tcattaaaca ggaactcgat aagtacaaga 360

acgccgtgac tgagctccag ctgctgatgc agtcaactca ggctacaaac aacagagccc 420

ggagggagct gcccaggttt atgaactaca ccctgaacaa cgccaagaag accaacgtga 480

cattgagcaa gaagaggaag cggcggttcc tggggttctt gctaggtgtg ggcagcgcta 540

ttgcttctgg cgtcgccgtc tccaaggtgc tgcacctgga aggcgaagtg aataagatta 600

agtccgcact gcttagcacc aataaggccg tcgtgagcct gtctaacgga gtgagtgtgc 660

tcacaagcaa ggtcctcgat ctcaagaact acattgataa gcagctcctg cccatcgtca 720

acaagcagtc atgctccatt agtaacatcg agaccgtgat tgaatttcaa cagaagaaca 780

accggctcct ggagattact agggagttca gcgtgaacgc cggggtgaca acaccagtct 840

ccacctatat gcttaccaac agcgagttgc tctccctgat taacgatatg ccaattacaa 900

acgaccagaa gaagctgatg tcaaacaacg tccagattgt ccggcagcag tcctactcaa 960

tcatgtccat tattaaggag gaggtcctgg cttacgtcgt gcagctgcct ctttatgggg 1020

tgatcgacac cccttgctgg aagctccata catcccctct gtgcactacc aacaccaagg 1080

aggggtccaa catctgcttg acaagaaccg atcgcggctg gtactgcgat aacgcaggca 1140

gtgtctcctt ctttccccag gccgagactt gtaaggtgca gtctaaccgc gtcttctgcg 1200

acaccatgaa cagcctgacc cttcccagcg aggtgaacct ttgtaacgtg gacatcttca 1260

acccaaagta tgattgtaag attatgacta gcaaaaccga tgtcagcagc agcgtgatca 1320

ctagcctggg cgctatcgtc agctgctacg gaaagactaa gtgcaccgcc agcaacaaga 1380

acagaggcat catcaagacc ttcagtaatg gatgtgacta cgtgtccaac aaaggggtgg 1440

atacagtgag cgtgggaaac acattgtact acgtgaacaa acaggagggg aagtccttgt 1500

acgtgaaggg tgagcccatt atcaacttct acgaccctct cgtgttccca tcagacgagt 1560
ttgacgcctc catctcccag gtgaacgaga agatcaatca gtcactggcc tttattagga 1620
aatccgacga gctgctgcac aacgtcaacg ccggaaagtc taccactaac atcatgatca 1680
ccacaatcat cattgtgatc atcgtcatcc tcctgagctt gatcgctgtc gggttgctgt 1740
tgtactgcaa ggcccggtcc acacccgtga ctctgagcaa ggaccagctg tctggcatta 1800
acaacatcgc ctttagcaac taaagtagtt aattaaaaat ggggcaaata caaccatgtc 1860
caaaaacaag gaccaacgca ccgctaagac attagaaagg acctgggaca ctctcaatca 1920

tttattattc atatcatcgt gcttatataa gttaaatctt aaatctgtag cacaaatcac 1980
attatccatt ctggcaatga taatctcaac ttcacttata attgcagcca tcatattcat 2040
agcctcggca aaccacaaag tcacaccaac aactgcaatc atacaagatg caacaagcca 2100
gatcaagaac acaaccccaa catacctcac ccagaatcct cagcttggaa tcagtccctc 2160
taatccgtct gaaattacat cacaaatcac caccatacta gcttcaacaa caccaggagt 2220
caagtcaacc ctgcaatcca caacagtcaa gaccaaaaac acaacaacaa ctcaaacaca 2280
acccagcaag cccaccacaa aacaacgcca aaacaaacca ccaagcaaac ccaataatga 2340

ttttcacttt gaagtgttca actttgtacc ctgcagcata tgcagcaaca atccaacctg 2400
ctgggctatc tgcaaaagaa taccaaacaa aaaaccagga aagaaaacca ctaccaagcc 2460
cacaaaaaaa ccaaccctca agacaaccaa aaaagatccc aaacctcaaa ccactaaatc 2520
aaaggaagta cccaccacca agcccacaga agagccaacc atcaacacca ccaaaacaaa 2580
catcataact acactactca cctccaacac cacaggaaat ccagaactca caagtcaaat 2640
ggaaaccttc cactcaactt cctccgaagg caatccaagc ccttctcaag tctctacaac 2700
atccgagtac ccatcacaac cttcatctcc acccaacaca ccacgccagt agttaataaa 2760

aaatggggca aatactcgag ttagagatgg acacaaccca caatgataat acaccacaaa 2820
gactgatgat cacagacatg agaccgttgt cacttgagac cataataaca tcactaacca 2880
gagacatcat aacacacaaa tttatatact tgataaatca tgaatgcata gtgagaaaac 2940
ttgatgaaag acaggccaca tttacattcc tggtcaacta tgaaatgaaa ctattacaca 3000
aagtaggaag cactaaatat aaaaaatata ctgaatacaa cacaaaatat ggcactttcc 3060
ctatgccaat attcatcaat catgatgggt tcttagaatg cattggcatt aagcctacaa 3120
agcatactcc cataatatac aagtatgatc tcaatccata aatttcaaca caatattcac 3180

acaatctaaa acaacaactc tatgcataac tatactccat agtccagatg gagcctgaaa 3240

attatagtaa tttaaaactt aaggagagat ataagataga agatggggca aatacaacca 3300

tggctcttag caaagtcaag ttgaatgata cactcaacaa agatcaactt ctgtcatcca 3360

gcaaatacac catccaacgg agcacaggag atagtattga tactcctaat tatgatgtgc 3420

agaaacacat caataagtta tgtggcatgt tattaatcac agaagatgct aatcataaat 3480

tcactgggtt aataggtatg ttatatgcga tgtctaggtt aggaagagaa gacaccataa 3540

aaatactcag agatgcggga tatcatgtaa aagcaaatgg agtagatgta acaacacatc 3600

gtcaagacat taatggaaaa gaaatgaaat ttgaagtgtt aacattggca agcttaacaa 3660

ctgaaattca aatcaacatt gagatagaat ctagaaaatc ctacaaaaaa atgctaaaag 3720

aaatgggaga ggtagctcca gaatacaggc atgactctcc tgattgtggg atgataatat 3780

tatgtatagc agcattagta ataactaaat tagcagcagg ggacagatct ggtcttacag 3840

ccgtgattag gagagctaat aatgtcctaa aaaatgaaat gaaacgttac aaaggcttac 3900

tacccaagga catagccaac agcttctatg aagtgtttga aaaacatccc cactttatag 3960

atgtttttgt tcattttggt atagcacaat cttctaccag aggtggcagt agagttgaag 4020

ggatttttgc aggattgttt atgaatgcct atggtgcagg gcaagtgatg ttacggtggg 4080

gagtcttagc aaaatcggtt aaaaatatta tgttaggaca tgctagtgtg caagcagaaa 4140

tggaacaagt tgttgaggtt tatgaatatg cccaaaaatt gggtggtgaa gcaggattct 4200

accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt cctcacttct 4260

ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac agaggtacac 4320

cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc aaagaaaatg 4380

gtgtgattaa ctacagtgta ctagacttga cagcagaaga actagaggct atcaaacatc 4440

agcttaatcc aaaagataat gatgtagagc tttgagttaa taaaaaatgg ggcaaataaa 4500

tcatcatgga aaagtttgct cctgaattcc atggagaaga tgcaaacaac agggctacta 4560

aattcctaga atcaataaag ggcaaattca catcacccaa agatcccaag aaaaaagata 4620

gtatcatatc tgtcaactca atagatatag aagtaaccaa agaaagccct ataacatcaa 4680

attcaactat tatcaaccca acaaatgaga cagatgatac tgcagggaac aagcccaatt 4740

atcaaagaaa acctctagta agtttcaaag aagaccctac accaagtgat aatccctttt 4800

ctaaactata caaagaaacc atagaaacat ttgataacaa tgaagaagaa tccagctatt 4860

catacgaaga aataaatgat cagacaaacg ataatataac agcaagatta gataggattg 4920

atgaaaaatt aagtgaaata ctaggaatgc ttcacacatt agtagtggca agtgcaggac 4980

ctacatctgc tcgggatggt ataagagatg ccatggttgg tttaagagaa gaaatgatag 5040

aaaaaatcag aactgaagca ttaatgacca atgacagatt agaagctatg gcaagactca 5100

ggaatgagga aagtgaaaag atggcaaaag acacatcaga tgaagtgtct ctcaatccaa 5160

catcagagaa attgaacaac ctattggaag ggaatgatag tgacaatgat ctatcacttg 5220

aagatttctg attagttacc aatcttcaca tcaacacaca ataccaacag aagaccaaca 5280

aactaaccaa cccaatcatc caaccaaaca tccatccgcc aatcagccaa acagccaaca 5340

aaacaaccag ccaatccaaa actaaccacc cggaaaaaat ctataatata gttacaaaaa 5400

aaggaaaggg tggggcaaat atggaaacat acgtgaacaa gcttcacgaa ggctccacat 5460

acacagctgc tgttcaatac aatgtcttag aaaaagacga tgaccctgca tcacttacaa 5520

tatgggtgcc catgttccaa tcatctatgc cagcagattt acttataaaa gaactagcta 5580

atgtcaacat actagtgaaa caaatatcca cacccaaggg accttcacta agagtcatga 5640

taaactcaag aagtgcagtg ctagcacaaa tgcccagcaa atttaccata tgcgctaatg 5700

tgtccttgga tgaaagaagc aaactagcat atgatgtaac cacaccctgt gaaatcaagg 5760

catgtagtct aacatgccta aaatcaaaaa atatgttgac tacagttaaa gatctcacta 5820

tgaagacact caaccctaca catgatatta ttgctttatg tgaatttgaa aacatagtaa 5880

catcaaaaaa agtcataata ccaacatacc taagatccat cagtgtcaga aataaagatc 5940

tgaacacact tgaaaatata acaaccactg aattcaaaaa tgctatcaca aatgcaaaaa 6000

tcatcccttа ctcaggatta ctattagtca tcacagtgac tgacaacaaa ggagcattca 6060

aatacataaa gccacaaagt caattcatag tagatcttgg agcttaccta gaaaaagaaa 6120

gtatatatta tgttaccaca aattggaagc acacagctac acgatttgca atcaaaccca 6180

tggaagatta acctttttcc tctacatcag tgtgttaatt catacaaact ttctacctac 6240

attcttcact tcaccatcac aatcacaaac actctgtggt tcaaccaatc aaacaaaact 6300

tatctgaagt cccagatcat cccaagtcat tgtttatcag atctagtact caaataagtt 6360

aataaaaaat atacacatgg ggcaaataat cattggagga aatccaacta atcacaatat 6420

ctgttaacat agacaagtcc acacaccata cagaatcaac caatggaaaa tacatccata 6480

acaatagaat tctcaagcaa attctggcct tactttacac taatacacat gatcacaaca 6540

ataatctctt tgctaatcat aatctccatc atgattgcaa tactaaacaa actttgtgaa 6600

tataacgtat tccataacaa aacctttgag ttaccaagag ctcgagttaa tacttgataa 6660

agtagttaat taaaaacaca attgcatgcc agattaactt accatctgta aaaatgaaaa 6720

ctggggcaaa tatgtcacga aggaatcctt gcaaatttga aattcgaggt cattgcttaa 6780

atggtaagag gtgtcatttt agtcataatt attttgaatg gccaccccat gcactgcttg 6840

taagacaaaa ctttatgtta aacagaatac ttaagtctat ggataaaagt atagatacct 6900

tatcagaaat aagtggagct gcagagttgg acagaacaga agagtatgct cttggtgtag 6960

ttggagtgct agagagttat ataggatcaa taaacaatat aactaaacaa tcagcatgtg 7020

ttgccatgag caaactcctc actgaactca atagtgatga tatcaaaaag ctgagggaca 7080

atgaagagct aaattcaccc aagataagag tgtacaatac tgtcatatca tatattgaaa 7140

gcaacaggaa aaacaataaa caaactatcc atctgttaaa aagattgcca gcagacgtat 7200

tgaagaaaac catcaaaaac acattggata tccataagag cataaccatc aacaacccaa 7260

aagaatcaac tgttagtgat acaaatgacc atgccaaaaa taatgatact acctgacaaa 7320

tatccttgta gtataacttc catactaata acaagtagat gtagagttac tatgtataat 7380

caaaagaaca cactatattt caatcaaaac aacccaaata accatatgta ctcaccgaat 7440

caaacattca atgaaatcca ttggacctct caagaattga ttgacacaat tcaaaatttt 7500

ctacaacatc taggtattat tgaggatata tatacaatat atatattagt gtcataacac 7560

tcaattctaa cactcaccac atcgttacat tattaattca aacaattcaa gttgtgggac 7620

aaaatggatc ccattattaa tggaaattct gctaatgttt atctaaccga tagttattta 7680

aaaggtgtta tctctttctc agagtgtaat gctttaggaa gttacatatt caatggtcct 7740

tatctcaaaa atgattatac caacttaatt agtagacaaa atccattaat agaacacatg 7800

aatctaaaga aactaaatat aacacagtcc ttaatatcta agtatcataa aggtgaaata 7860

aaattagaag aacctactta ttttcagtca ttacttatga catacaagag tatgacctcg 7920

tcagaacaga ttgctaccac taatttactt aaaaagataa taagaagagc tatagaaata 7980

agtgatgtca aagtctatgc tatattgaat aaactagggc ttaaagaaaa ggacaagatt 8040

aaatccaaca atggacaaga tgaagacaac tcagttatta cgaccataat caaagatgat 8100

atactttcag ctgttaaaga taatcaatct catcttaaag cagacaaaaa tcactctaca 8160

aaacaaaaag acacaatcaa aacaacactc ttgaagaaat tgatgtgttc aatgcaacat 8220

cctccatcat ggttaataca ttggtttaac ttatacacaa aattaaacaa catattaaca 8280

cagtatcgat caaatgaggt aaaaaaccat gggtttacat tgatagataa tcaaactctt 8340

agtggatttc aatttatttt gaaccaatat ggttgtatag tttatcataa ggaactcaaa 8400

agaattactg tgacaaccta taatcaattc ttgacatgga aagatattag ccttagtaga 8460

ttaaatgttt gtttaattac atggattagt aactgcttga acacattaaa taaaagctta 8520

ggcttaagat gcggattcaa taatgttatc ttgacacaac tattccttta tggagattgt 8580

atactaaagc tatttcacaa tgaggggttc tacataataa aagaggtaga gggatttatt 8640

atgtctctaa ttttaaatat aacagaagaa gatcaattca gaaaacgatt ttataatagt 8700

atgctcaaca acatcacaga tgctgctaat aaagctcaga aaaatctgct atcaagagta 8760

tgtcatacat tattagataa gacagtgtcc gataatataa taaatggcag atggataatt 8820

ctattaagta agttccttaa attaattaag cttgcaggtg acaataacct taacaatctg 8880

agtgaactat atttttgtt cagaatattt ggacacccaa tggtagatga aagacaagcc 8940

atggatgctg ttaaaattaa ttgcaatgag accaaatttt acttgttaag cagtctgagt 9000

atgttaagag gtgcctttat atatagaatt ataaaagggt ttgtaaataa ttacaacaga 9060

tggcctactt taagaaatgc tattgtttta cccttaagat ggttaactta ctataaacta 9120

aacacttatc cttctttgtt ggaacttaca gaaagagatt tgattgtgtt atcaggacta 9180

cgtttctatc gtgagtttcg gttgcctaaa aaagtggatc ttgaaatgat tataaatgat 9240

aaagctatat cacctcctaa aaatttgata tggactagtt tccctagaaa ttacatgcca 9300

tcacacatac aaaactatat agaacatgaa aaattaaaat tttccgagag tgataaatca 9360

agaagagtat tagagtatta tttaagagat aacaaattca atgaatgtga tttatacaac 9420

tgtgtagtta atcaaagtta tctcaacaac cctaatcatg tggtatcatt gacaggcaaa 9480

gaaagagaac tcagtgtagg tagaatgttt gcaatgcaac cgggaatgtt cagacaggtt 9540

caaatattgg cagagaaaat gatagctgaa aacattttac aattctttcc tgaaagtctt 9600

acaagatatg gtgatctaga actacaaaaa atattagaac tgaaagcagg aataagtaac 9660

aaatcaaatc gctacaatga taattacaac aattacatta gtaagtgctc tatcatcaca 9720

gatctcagca aattcaatca agcatttcga tatgaaacgt catgtatttg tagtgatgtg 9780

ctggatgaac tgcatggtgt acaatctcta ttttcctggt tacatttaac tattcctcat 9840

gtcacaataa tatgcacata taggcatgca ccccccctata taggagatca tattgtagat 9900

cttaacaatg tagatgaaca aagtggatta tatagatatc acatgggtgg catcgaaggg 9960

tggtgtcaaa aactatggac catagaagct atatcactat tggatctaat atctctcaaa 10020

gggaaattct caattactgc tttaattaat ggtgacaatc aatcaataga tataagcaaa 10080

ccaatcagac tcatggaagg tcaaactcat gctcaagcag attatttgct agcattaaat 10140

agccttaaat tactgtataa agagtatgca ggcataggcc acaaattaaa aggaactgag 10200

acttatatat cacgagatat gcaatttatg agtaaaacaa ttcaacataa cggtgtatat 10260

tacccagcta gtataaagaa agtcctaaga gtgggaccgt ggataaacac tatacttgat 10320

gatttcaaag tgagtctaga atctataggt agtttgacac aagaattaga atatagaggt 10380

gaaagtctat tatgcagttt aatatttaga aatgtatggt tatataatca gattgctcta 10440

caattaaaaa atcatgcatt atgtaacaat aaactatatt tggacatatt aaaggttctg 10500

aaacacttaa aaacctttttt taatcttgat aatattgata cagcattaac attgtatatg 10560

aatttaccca tgttatttgg tggtggtgat cccaacttgt tatatcgaag tttctataga 10620

agaactcctg acttcctcac agaggctata gttcactctg tgttcatact tagttattat 10680

acaaaccatg acttaaaaga taaacttcaa gatctgtcag atgatagatt gaataagttc 10740

ttaacatgca taatcacgtt tgacaaaaac cctaatgctg aattcgtaac attgatgaga 10800

gatcctcaag ctttagggtc tgagagacaa gctaaaatta ctagcgaaat caatagactg 10860

gcagttacag aggttttgag tacagctcca aacaaaatat tctccaaaag tgcacaacat 10920

tatactacta cagagataga tctaaatgat attatgcaaa atatagaacc tacatatcct 10980

catgggctaa gagttgttta tgaaagttta ccctttttata aagcagagaa aatagtaaat 11040

cttatatcag gtacaaaatc tataactaac atactggaaa aaacttctgc catagactta 11100

acagatattg atagagccac tgagatgatg aggaaaaaca taactttgct tataaggata 11160

cttccattgg attgtaacag agataaaaga gagatattga gtatggaaaa cctaagtatt 11220

actgaattaa gcaaatatgt tagggaaaga tcttggtctt tatccaatat agttggtgtt 11280

acatcaccca gtatcatgta tacaatggac atcaaatata ctacaagcac tatatctagt 11340

ggcataatta tagagaaata taatgttaac agtttaacac gtggtgagag aggacccact 11400

aaaccatggg ttggttcatc tacacaagag aaaaaaacaa tgccagttta taatagacaa 11460

gtcttaacca aaaaacagag agatcaaata gatctattag caaaattgga ttgggtgtat 11520

gcatctatag ataacaagga tgaattcatg gaagaactcc tgggaaccct tgggttaaca 11580

tatgaaaagg ccaagaaatt atttccacaa tatttaagtg tcaattattt gcatcgcctt 11640

acagtcagta gtagaccatg tgaattccct gcatcaatac cagcttatag aacaacaaat 11700

tatcactttg acactagccc tattaatcgc atattaacag aaaagtatgg tgatgaagat 11760

attgacatag tattccaaaa ctgtataagc tttggcctta gtttaatgtc agtagtagaa 11820

caatttacta atgtatgtcc taacagaatt attctcatac ctaagcttaa tgagatacat 11880

ttgatgaaac ctcccatatt cacaggtgat gttgatattc acaagttaaa acaagtgata 11940

caaaaacagc atatgttttt accagacaaa ataagtttga ctcaatatgt ggaattattc 12000

ttaagtaata aaacactcaa atctggatct catgttaatt ctaatttaat attggcacat 12060

aaaatatctg actattttca taatacttac attttaagta ctaatttagc tggacattgg 12120

attctgatta tacaacttat gaaagattct aaaggtattt ttgaaaaaga ttggggagag 12180

ggatatataa ctgatcatat gtttattaat ttgaaagttt tcttcaatgc ttataagacc 12240

tatctcttgt gttttcataa aggttatggc aaagcaaagc tggagtgtga tatgaacact 12300

tcagatcttc tatgtgtatt ggaattaata gacagtagtt attggaagtc tatgtctaag 12360

gtatttttag aacaaaaagt tatcaaatac attcttagcc aagatgcaag tttacataga 12420

gtaaaaggat gtcatagctt caaattatgg tttcttaaac gtcttaatgt agcagaattc 12480
acagtttgcc cttgggttgt taacatagat tatcatccaa cacatatgaa agcaatatta 12540
acttatatag atcttgttag aatgggattg ataaatatag atagaataca cattaaaaat 12600
aaacacaaat tcaatgatga attttatact tctaatctct tctacattaa ttataacttc 12660
tcagataata ctcatctatt aactaaacat ataaggattg ctaattctga attagaaaat 12720
aattacaaca aattatatca tcctacacca gaaaccctag agaatatact agccaatccg 12780
attaaaagta atgacaaaaa gacactgaat gactattgta taggtaaaaa tgttgactca 12840

ataatgttac cattgttatc taataagaag cttattaaat cgtctgcaat gattagaacc 12900
aattacagca aacaagattt gtataattta ttccctatgg ttgtgattga tagaattata 12960
gatcattcag gcaatacagc caaatccaac caactttaca ctactacttc ccaccaaata 13020
tccttagtgc acaatagcac atcactttac tgcatgcttc cttggcatca tattaataga 13080
ttcaattttg tatttagttc tacaggttgt aaaattagta tagagtatat tttaaaagat 13140
cttaaaatta aagatcccaa ttgtatagca ttcataggtg aaggagcagg gaatttatta 13200
ttgcgtacag tagtggaact tcatcctgac ataagatata tttacagaag tctgaaagat 13260

tgcaatgatc atagtttacc tattgagttt ttaaggctgt acaatggaca tatcaacatt 13320
gattatggtg aaaatttgac cattcctgct acagatgcaa ccaacaacat tcattggtct 13380
tatttacata taaagtttgc tgaacctatc agtctttttg tctgtgatgc cgaattgtct 13440
gtaacagtca actggagtaa aattataata gaatggagca agcatgtaag aaagtgcaag 13500
tactgttcct cagttaataa atgtatgtta atagtaaaat atcatgctca agatgatatt 13560
gatttcaaat tagacaatat aactatatta aaaacttatg tatgcttagg cagtaagtta 13620
aagggatcgg aggtttactt agtccttaca ataggtcctg cgaatatatt cccagtattt 13680

aatgtagtac aaaatgctaa attgatacta tcaagaacca aaaatttcat catgcctaag 13740
aaagctgata aagagtctat tgatgcaaat attaaaagtt tgataccctt tctttgttac 13800
cctataacaa aaaaaggaat taatactgca ttgtcaaaac taaagagtgt tgttagtgga 13860
gatatactat catattctat agctggacgt aatgaagttt tcagcaataa acttataaat 13920
cataagcata tgaacatctt aaaatggttc aatcatgttt taaatttcag atcaacagaa 13980
ctaaactata accatttata tatggtagaa tctacatatc cttacctaag tgaattgtta 14040
aacagcttga caaccaatga acttaaaaaa ctgattaaaa tcacaggtag tctgttatac 14100

aactttcata atgaataatg aataaagatc ttataataaa aattcccata gctatacact 14160

aacactgtat tcaattatag ttattaaaaa ttaaaaatca tataattttt taaataactt 14220

ttagtgaact aatcctaaag ttatcatttt aatcttggag gaataaattt aaaccctaat 14280

ctaattggtt tatatgtgta ttaactaaat tacgagatat tagtttttga cacttttttt 14340

ctcgt 14345

<210> 11

<211> 14989

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 11

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat gggcagcaat tcattgagta 120

tgataaaagt tagattacaa aatttgtttg acaatgatga agtagcattg ttaaaaataa 180

catgctatac tgataaatta atacatttaa ctaatgcttt ggctaaggca gtgatacata 240

caatcaaatt gaatggcatt gtgtttgtgc atgttattac aagtagtgat atttgcccta 300

ataataatat tgtagtaaaa tccaatttca caacaatgcc agtactacaa aatggaggtt 360

atatatggga aatgatggaa ttaacacatt gctctcaacc taatggtcta ctagatgaca 420

attgtgaaat taaattctcc aaaaaactaa gtgattcaac aatgaccaat tatatgaatc 480

aattatctga attacttgga tttgatctta atccataaat tataattaat atcaactagc 540

aaatcaatgt cactaacacc attagttaat ataaaactta acagaagaca aaaatggggc 600

aaataaatca attcagccaa cccaaccatg gacacaaccc acaatgataa tacaccacaa 660

agactgatga tcacagacat gagaccgttg tcacttgaga ccataataac atcactaacc 720

agagacatca taacacacaa atttatatac ttgataaatc atgaatgcat agtgagaaga 780

cttgatgaaa gacaggccac atttacattc ctggtcaact atgaaatgaa actattacac 840

aaagtaggaa gcactaaata taaaaaatat actgaataca acacaaaata tggcactttc 900

cctatgccaa tattcatcaa tcatgatggg ttcttagaat gcattggcat taagcctaca 960

aagcatactc ccataatata caagtatgat ctcaatccat aaatttcaac acaatattca 1020

cacaatctaa aacaacaact ctatgcataa ctatactcca tagtccagat ggagcctgaa 1080

aattatagta atttaaaact taaggagaga tataagatag aagatggggc aaatacaacc 1140

atggctctta gcaaagtcaa gttgaatgat acactcaaca aagatcaact tctgtcatcc 1200

agcaaatacg ccatccaacg gagcacagga gatagtattg atactcctaa ttatgatgtg 1260

cagaaacaca tcaataagtt atgtggcatg ttattaatca cagaagatgc taatcataaa 1320
ttcactgggt taataggtat gttatatgcg atgtctaggt taggaagaga agacaccata 1380
aaaatactca gagatgcggg atatcatgta aaagcaaatg gagtagatgt aacaacacat 1440
cgtcaagaca ttaatggaaa agaaatgaaa tttgaagtgt taacattggc aagcttaaca 1500
actgaaattc aaatcaacat tgagatagaa tctagaaaat cctacaaaaa aatgctaaaa 1560
gaaatgggag aggtagctcc agaatacagg catgactctc ctgattgtgg gatgataata 1620
ttatgtatag cagcattagt aataactaaa ttagcagcag gggacagatc tggtcttaca 1680

gccgtgatta ggagagctaa taatgtccta aaaaatgaaa tgaaacgtta caaaggctta 1740
ctacccaagg acatagccaa cagcttctat gaagtgtttg aaaaacatcc ccactttata 1800
gatgtttttg ttcattttgg tatagcacaa tcttctacca gaggtggcag tagagttgaa 1860
gggatttttg caggattgtt tatgaatgcc tatggtgcag ggcaagtgat gttacggtgg 1920
ggagtcttag caaaatcggt taaaaatatt atgttaggac atgctagtgt gcaagcagaa 1980
atggaacaag ttgttgaggt ttatgaatat gcccaaaaat tgggtggtga agcaggattc 2040
taccatatat tgaacaaccc aaaagcatca ttattatctt tgactcaatt tcctcacttc 2100

tccagtgtag tattaggcaa tgctgctggc ctaggcataa tgggagagta cagaggtaca 2160
ccgaggaatc aagatctata tgatgcagca aaggcatatg ctgaacaact caaagaaaat 2220
ggtgtgatta actacagtgt actagacttg acagcagaag aactagaggc tatcaaacat 2280
cagcttaatc caaaagataa tgatgtagag ctttgagtta ataaaaaatg gggcaaataa 2340
atcatcatgg aaaagtttgc tcctgaattc catggagaag atgcaaacaa cagggctact 2400
aaattcctag aatcaataaa gggcaaattc acatcaccca aagatcccaa gaaaaaagat 2460
agtatcatat ctgtcaactc aatagatata gaagtaacca aagaaagccc tataacatca 2520

aattcaacta ttatcaaccc aacaaatgag acagatgata ctgcagggaa caagcccaat 2580
tatcaaagaa aacctctagt aagtttcaaa gaagacccta caccaagtga taatcccttt 2640
tctaaactat acaaagaaac catagaaaca tttgataaca atgaagaaga atccagctat 2700
tcatacgaag aaataaatga tcagacaaac gataatataa cagcaagatt agataggatt 2760
gatgaaaaat taagtgaaat actaggaatg cttcacacat tagtagtggc aagtgcagga 2820
cctacatctg ctcgggatgg tataagagat gccatggttg gtttaagaga agaaatgata 2880
gaaaaaatca gaactgaagc attaatgacc aatgacagat tagaagctat ggcaagactc 2940

aggaatgagg aaagtgaaaa gatggcaaaa gacacatcag atgaagtgtc tctcaatcca 3000

acatcagaga aattgaacaa cctattggaa gggaatgata gtgacaatga tctatcactt 3060

gaagatttct gattagttac caatcttcac atcaacacac aataccaaca gaagaccaac 3120

aaactaacca acccaatcat ccaaccaaac atccatccgc caatcagcca aacagccaac 3180

aaaacaacca gccaatccaa aactaaccac ccggaaaaaa tctataatat agttacaaaa 3240

aaaggaaagg gtggggcaaa tatggaaaca tacgtgaaca agcttcacga aggctccaca 3300

tacacagctg ctgttcaata caatgtctta gaaaaagacg atgaccctgc atcacttaca 3360

atatgggtgc ccatgttcca atcatctatg ccagcagatt tacttataaa agaactagct 3420

aatgtcaaca tactagtgaa acaaatatcc acacccaagg gaccttcact aagagtcatg 3480

ataaactcaa gaagtgcagt gctagcacaa atgcccagca aatttaccat atgcgctaat 3540

gtgtccttgg atgaaagaag caaactagca tatgatgtaa ccacaccctg tgaaatcaag 3600

gcatgtagtc taacatgcct aaaatcaaaa aatatgttga ctacagttaa agatctcact 3660

atgaagacac tcaaccctac acatgatatt attgctttat gtgaatttga aaacatagta 3720

acatcaaaaa aagtcataat accaacatac ctaagatcca tcagtgtcag aaataaagat 3780

ctgaacacac ttgaaaatat aacaaccact gaattcaaaa atgctatcac aaatgcaaaa 3840

atcatccctt actcaggatt actattagtc atcacagtga ctgacaacaa aggagcattc 3900

aaatacataa agccacaaag tcaattcata gtagatcttg gagcttacct agaaaaagaa 3960

agtatatatt atgttaccac aaattggaag cacacagcta cacgatttgc aatcaaaccc 4020

atggaagatt aacctttttc ctctacatca gtgtgttaat tcatacaaac tttctaccta 4080

cattcttcac ttcaccatca caatcacaaa cactctgtgg ttcaaccaat caaacaaaac 4140

ttatctgaag tcccagatca tcccaagtca ttgtttatca gatctagtac tcaaataagt 4200

taataaaaaa tatacacatg gggcaaataa tcattggagg aaatccaact aatcacaata 4260

tctgttaaca tagacaagtc cacacaccat acagaatcaa ccaatggaaa atacatccat 4320

aacaatagaa ttctcaagca aattctggcc ttactttaca ctaatacaca tgatcacaac 4380

aataatctct ttgctaatca taatctccat catgattgca atactaaaca aactttgtga 4440

atataacgta ttccataaca aaacctttga gttaccaaga gctcgagtca acacatagca 4500

ttcatcaatc caacagccca aaacagtaac cttgcattta aaaatgaaca acccctacct 4560

ctttacaaca cctcattaac atcccaccat gcaaaccact atccatacta taaagtagtt 4620

aattaaaaat agtcataaca atgaactagg atatcaagac taacaataac attggggcaa 4680

atgcaaacat gtccaaaaac aaggaccaac gcaccgctaa gacattagaa aggacctggg 4740

acactctcaa tcatttatta ttcatatcat cgtgcttata taagttaaat cttaaatctg 4800

tagcacaaat cacattatcc attctggcaa tgataatctc aacttcactt ataattgcag 4860

ccatcatatt catagcctcg gcaaaccaca aagtcacacc aacaactgca atcatacaag 4920

atgcaacaag ccagatcaag aacacaaccc caacatacct cacccagaat cctcagcttg 4980

gaatcagtcc ctctaatccg tctgaaatta catcacaaat caccaccata ctagcttcaa 5040

caacaccagg agtcaagtca accctgcaat ccacaacagt caagaccaaa aacacaacaa 5100

caactcaaac acaacccagc aagcccacca caaaacaacg ccaaaacaaa ccaccaagca 5160

aacccaataa tgattttcac tttgaagtgt tcaactttgt accctgcagc atatgcagca 5220

acaatccaac ctgctgggct atctgcaaaa gaataccaaa caaaaaacca ggaaagaaaa 5280

ccactaccaa gcccacaaaa aaaccaaccc tcaagacaac caaaaaagat cccaaacctc 5340

aaaccactaa atcaaaggaa gtacccacca ccaagcccac agaagagcca accatcaaca 5400

ccaccaaaac aaacatcata actacactac tcacctccaa caccacagga aatccagaac 5460

tcacaagtca aatggaaacc ttccactcaa cttcctccga aggcaatcca agcccttctc 5520

aagtctctac aacatccgag tacccatcac aaccttcatc tccacccaac acaccacgcc 5580

agtagttact taaaaacata ttatcacaaa aggccttgac caacttaaac agaatcaaaa 5640

taaactctgg ggcaaataac aatggagttg ctaatcctca aagcaaatgc aattaccaca 5700

atcctcactg cagtcacatt ttgttttgct tctggtcaaa acatcactga agaattttat 5760

caatcaacat gcagtgcagt tagcaaaggc tatcttagtg ctctgagaac tggttggtat 5820

accagtgtta taactataga attaagtaat atcaagaaaa ataagtgtaa tggaacagat 5880

gctaaggtaa aattgataaa acaagaatta gataaatata aaaatgctgt aacagaattg 5940

cagttgctca tgcaaagcac acaagcaaca aacaatcgag ccagaagaga actaccaagg 6000

tttatgaatt atacactcaa caatgccaaa aaaaccaatg taacattaag caagaaaagg 6060

aaaagaagat ttcttggttt tttgttaggt gttggatctg caatcgccag tggcgttgct 6120

gtatctaagg tcctgcacct agaaggggaa gtgaacaaga tcaaaagtgc tctactatcc 6180

acaaacaagg ctgtagtcag cttatcaaat ggagttagtg ttttaaccag caaagtgtta 6240

gacctcaaaa actatataga taaacaattg ttacctattg tgaacaagca aagctgcagc 6300

atatcaaata tagaaactgt gatagagttc caacaaaaga acaacagact actagagatt 6360

accagggaat ttagtgttaa tgcaggcgta actacacctg taagcactta catgttaact 6420

aatagtgaat tattgtcatt aatcaatgat atgcctataa caaatgatca gaaaaagtta 6480

atgtccaaca atgttcaaat agttagacag caaagttact ctatcatgtc cataataaaa 6540

gaggaagtct tagcatatgt agtacaatta ccactatatg gtgttataga tacaccctgt 6600

tggaaactac acacatcccc tctatgtaca accaacacaa aagaagggtc caacatctgt 6660

ttaacaagaa ctgacagagg atggtactgt gacaatgcag gatcagtatc tttcttccca 6720

caagctgaaa catgtaaagt tcaatcaaat cgagtatttt gtgacacaat gaacagttta 6780
acattaccaa gtgaagtaaa tctctgcaat gttgacatat tcaaccccaa atatgattgt 6840
aaaattatga cttcaaaaac agatgtaagc agctccgtta tcacatctct aggagccatt 6900
gtgtcatgct atggcaaaac taaatgtaca gcatccaata aaaatcgtgg aatcataaag 6960
acattttcta acgggtgcga ttatgtatca aataaagggg tggacactgt gtctgtaggt 7020
aacacattat attatgtaaa taagcaagaa ggtaaaagtc tctatgtaaa aggtgaacca 7080
ataataaatt tctatgaccc attagtattc ccctctgatg aatttgatgc atcaatatct 7140

caagtcaacg agaagattaa ccagagccta gcatttattc gtaaatccga tgaattatta 7200
cataatgtaa atgctggtaa atccaccaca aatatcatga taactactat aattatagtg 7260
attatagtaa tattgttatc attaattgct gttggactgc tcttatactg taaggccaga 7320
agcacaccag tcacactaag caaagatcaa ctgagtggta taaataatat tgcatttagt 7380
aactaaataa aaatagcacc taatcatgtt cttacaatgg tttactatct gctcatagac 7440
aacccatctg tcattggatt ttcttaaaat ctgaacttca tcgaaactct catctataaa 7500
ccatctcact tacactattt aagtagattc ctagtttata gttatataaa acacaattgc 7560

atgccagatt aacttaccat ctgtaaaaat gaaaactggg gcaaatatgt cacgaaggaa 7620
tccttgcaaa tttgaaattc gaggtcattg cttaaatggt aagaggtgtc attttagtca 7680
taattatttt gaatggccac cccatgcact gcttgtaaga caaaacttta tgttaaacag 7740
aatacttaag tctatggata aaagtataga taccttatca gaaataagtg gagctgcaga 7800
gttggacaga acagaagagt atgctcttgg tgtagttgga gtgctagaga gttatatagg 7860
atcaataaac aatataacta aacaatcagc atgtgttgcc atgagcaaac tcctcactga 7920
actcaatagt gatgatatca aaaagctgag ggacaatgaa gagctaaatt cacccaagat 7980

aagagtgtac aatactgtca tatcatatat tgaaagcaac aggaaaaaca ataaacaaac 8040
tatccatctg ttaaaaagat tgccagcaga cgtattgaag aaaaccatca aaaacacatt 8100
ggatatccat aagagcataa ccatcaacaa cccaaaagaa tcaactgtta gtgatacaaa 8160
tgaccatgcc aaaaataatg atactacctg acaaataagc ttcaattcta acactcacca 8220
catcgttaca ttattaattc aaacaattca agttgtggga caaaatggat cccattatta 8280
atggaaattc tgctaatgtt tatctaaccg atagttattt aaaaggtgtt atctctttct 8340
cagagtgtaa tgctttagga agttacatat tcaatggtcc ttatctcaaa aatgattata 8400

ccaacttaat tagtagacaa aatccattaa tagaacacat gaatctaaag aaactaaata 8460

taacacagtc cttaatatct aagtatcata aaggtgaaat aaaattagaa gaacctactt 8520

attttcagtc attacttatg acatacaaga gtatgacctc gtcagaacag attgctacca 8580

ctaatttact taaaaagata ataagaagag ctatagaaat aagtgatgtc aaagtctatg 8640

ctatattgaa taaactaggg cttaaagaaa aggacaagat taaatccaac aatggacaag 8700

atgaagacaa ctcagttatt acgaccataa tcaaagatga tatactttca gctgttaaag 8760

ataatcaatc tcatcttaaa gcagacaaaa atcactctac aaaacaaaaa gacacaatca 8820

aaacaacact cttgaagaaa ttgatgtgtt caatgcaaca tcctccatca tggttaatac 8880

attggtttaa cttatacaca aaattaaaca acatattaac acagtatcga tcaaatgagg 8940

taaaaaacca tgggtttaca ttgatagata atcaaactct tagtggattt caatttattt 9000

tgaaccaata tggttgtata gtttatcata aggaactcaa aagaattact gtgacaacct 9060

ataatcaatt cttgacatgg aaagatatta gccttagtag attaaatgtt tgtttaatta 9120

catggattag taactgcttg aacacattaa ataaaagctt aggcttaaga tgcggattca 9180

ataatgttat cttgacacaa ctattccttt atggagattg tatactaaag ctatttcaca 9240

atgaggggtt ctacataata aaagaggtag agggatttat tatgtctcta attttaaata 9300

taacagaaga agatcaattc agaaaacgat tttataatag tatgctcaac aacatcacag 9360

atgctgctaa taaagctcag aaaaatctgc tatcaagagt atgtcataca ttattagata 9420

agacagtgtc cgataatata ataaatggca gatggataat tctattaagt aagttcctta 9480

aattaattaa gcttgcaggt gacaataacc ttaacaatct gagtgaacta tatttttgt 9540

tcagaatatt tggacaccca atggtagatg aaagacaagc catggatgct gttaaaatta 9600

attgcaatga gaccaaattt tacttgttaa gcagtctgag tatgttaaga ggtgccttta 9660

tatatagaat tataaaaggg tttgtaaata attacaacag atggcctact ttaagaaatg 9720

ctattgtttt acccttaaga tggttaactt actataaact aaacacttat ccttctttgt 9780

tggaacttac agaaagagat ttgattgtgt tatcaggact acgtttctat cgtgagtttc 9840

ggttgcctaa aaaagtggat cttgaaatga ttataaatga taaagctata tcacctccta 9900

aaaatttgat atggactagt ttccctagaa attacatgcc atcacacata caaaactata 9960

tagaacatga aaaattaaaa ttttccgaga gtgataaatc aagaagagta ttagagtatt 10020

atttaagaga taacaaattc aatgaatgtg atttatacaa ctgtgtagtt aatcaaagtt 10080

atctcaacaa ccctaatcat gtggtatcat tgacaggcaa agaaagagaa ctcagtgtag 10140

gtagaatgtt tgcaatgcaa ccgggaatgt tcagacaggt tcaaatattg gcagagaaaa 10200

tgatagctga aaacatttta caattctttc ctgaaagtct tacaagatat ggtgatctag 10260

aactacaaaa aatattagaa ctgaaagcag gaataagtaa caaatcaaat cgctacaatg 10320

ataattacaa caattacatt agtaagtgct ctatcatcac agatctcagc aaattcaatc 10380

aagcatttcg atatgaaacg tcatgtattt gtagtgatgt gctggatgaa ctgcatggtg 10440

tacaatctct attttcctgg ttacatttaa ctattcctca tgtcacaata atatgcacat 10500

ataggcatgc acccccctat ataggagatc atattgtaga tcttaacaat gtagatgaac 10560

aaagtggatt atatagatat cacatgggtg gcatcgaagg gtggtgtcaa aaactatgga 10620

ccatagaagc tatatcacta ttggatctaa tatctctcaa agggaaattc tcaattactg 10680

ctttaattaa tggtgacaat caatcaatag atataagcaa accaatcaga ctcatggaag 10740

gtcaaactca tgctcaagca gattatttgc tagcattaaa tagccttaaa ttactgtata 10800

aagagtatgc aggcataggc cacaaattaa aaggaactga gacttatata tcacgagata 10860

tgcaatttat gagtaaaaca attcaacata acggtgtata ttacccagct agtataaaga 10920

aagtcctaag agtgggaccg tggataaaca ctatacttga tgatttcaaa gtgagtctag 10980

aatctatagg tagtttgaca caagaattag aatatagagg tgaaagtcta ttatgcagtt 11040

taatatttag aaatgtatgg ttatataatc agattgctct acaattaaaa aatcatgcat 11100

tatgtaacaa taaactatat ttggacatat taaaggttct gaaacactta aaaacctttt 11160

ttaatcttga taatattgat acagcattaa cattgtatat gaatttaccc atgttatttg 11220

gtggtggtga tcccaacttg ttatatcgaa gtttctatag aagaactcct gacttcctca 11280

cagaggctat agttcactct gtgttcatac ttagttatta tacaaaccat gacttaaaag 11340

ataaacttca agatctgtca gatgatagat tgaataagtt cttaacatgc ataatcacgt 11400

ttgacaaaaa ccctaatgct gaattcgtaa cattgatgag agatcctcaa gctttagggt 11460

ctgagagaca agctaaaatt actagcgaaa tcaatagact ggcagttaca gaggttttga 11520

gtacagctcc aaacaaaata ttctccaaaa gtgcacaaca ttatactact acagagatag 11580

atctaaatga tattatgcaa aatatagaac ctacatatcc tcatgggcta agagttgttt 11640

atgaaagttt acccttttat aaagcagaga aaatagtaaa tcttatatca ggtacaaaat 11700

ctataactaa catactggaa aaaacttctg ccatagactt aacagatatt gatagagcca 11760

ctgagatgat gaggaaaaac ataactttgc ttataaggat acttccattg gattgtaaca 11820

gagataaaag agagatattg agtatggaaa acctaagtat tactgaatta agcaaatatg 11880

ttagggaaag atcttggtct ttatccaata tagttggtgt tacatcaccc agtatcatgt 11940

atacaatgga catcaaatat actacaagca ctatatctag tggcataatt atagagaaat 12000

ataatgttaa cagtttaaca cgtggtgaga gaggacccac taaaccatgg gttggttcat 12060

ctacacaaga gaaaaaaaca atgccagttt ataatagaca agtcttaacc aaaaaacaga 12120

gagatcaaat agatctatta gcaaaattgg attgggtgta tgcatctata gataacaagg 12180

atgaattcat ggaagaactc agcataggaa cccttgggtt aacatatgaa aaggccaaga 12240
aattatttcc acaatattta agtgtcaatt atttgcatcg ccttacagtc agtagtagac 12300
catgtgaatt ccctgcatca ataccagctt atagaacaac aaattatcac tttgacacta 12360
gccctattaa tcgcatatta acagaaaagt atggtgatga agatattgac atagtattcc 12420
aaaactgtat aagctttggc cttagtttaa tgtcagtagt agaacaattt actaatgtat 12480
gtcctaacag aattattctc atacctaagc ttaatgagat acatttgatg aaacctccca 12540
tattcacagg tgatgttgat attcacaagt taaaacaagt gatacaaaaa cagcatatgt 12600

ttttaccaga caaaataagt ttgactcaat atgtggaatt attcttaagt aataaaacac 12660
tcaaatctgg atctcatgtt aattctaatt taatattggc acataaaata tctgactatt 12720
ttcataatac ttacatttta agtactaatt tagctggaca ttggattctg attatacaac 12780
ttatgaaaga ttctaaaggt atttttgaaa aagattgggg agagggatat ataactgatc 12840
atatgtttat taatttgaaa gttttcttca atgcttataa gacctatctc ttgtgttttc 12900
ataaaggtta tggcaaagca aagctggagt gtgatatgaa cacttcagat cttctatgtg 12960
tattggaatt aatagacagt agttattgga agtctatgtc taaggtattt ttagaacaaa 13020

aagttatcaa atacattctt agccaagatg caagtttaca tagagtaaaa ggatgtcata 13080
gcttcaaatt atggtttctt aaacgtctta atgtagcaga attcacagtt tgcccttggg 13140
ttgttaacat agattatcat ccaacacata tgaaagcaat attaacttat atagatcttg 13200
ttagaatggg attgataaat atagatagaa tacacattaa aaataaacac aaattcaatg 13260
atgaatttta tacttctaat ctcttctaca ttaattataa cttctcagat aatactcatc 13320
tattaactaa acatataagg attgctaatt ctgaattaga aaataattac aacaaattat 13380
atcatcctac accagaaacc ctagagaata tactagccaa tccgattaaa agtaatgaca 13440

aaaagacact gaatgactat tgtataggta aaaatgttga ctcaataatg ttaccattgt 13500
tatctaataa gaagcttatt aaatcgtctg caatgattag aaccaattac agcaaacaag 13560
atttgtataa tttattccct atggttgtga ttgatagaat tatagatcat tcaggcaata 13620
cagccaaatc caaccaactt tacactacta cttcccacca aatatcctta gtgcacaata 13680
gcacatcact ttactgcatg cttccttggc atcatattaa tagattcaat tttgtattta 13740
gttctacagg ttgtaaaatt agtatagagt atattttaaa agatcttaaa attaaagatc 13800
ccaattgtat agcattcata ggtgaaggag cagggaattt attattgcgt acagtagtgg 13860

aacttcatcc tgacataaga tatatttaca gaagtctgaa agattgcaat gatcatagtt 13920

tacctattga gtttttaagg ctgtacaatg gacatatcaa cattgattat ggtgaaaatt 13980

tgaccattcc tgctacagat gcaaccaaca acattcattg gtcttattta catataaagt 14040

ttgctgaacc tatcagtctt tttgtctgtg atgccgaatt gtctgtaaca gtcaactgga 14100

gtaaaattat aatagaatgg agcaagcatg taagaaagtg caagtactgt tcctcagtta 14160

ataaatgtat gttaatagta aaatatcatg ctcaagatga tattgatttc aaattagaca 14220

atataactat attaaaaact tatgtatgct taggcagtaa gttaaaggga tcggaggttt 14280

acttagtcct tacaataggt cctgcgaata tattcccagt atttaatgta gtacaaaatg 14340

ctaaattgat actatcaaga accaaaaatt tcatcatgcc taagaaagct gataaagagt 14400

ctattgatgc aaatattaaa agtttgatac cctttctttg ttaccctata acaaaaaaag 14460

gaattaatac tgcattgtca aaactaaaga gtgttgttag tggagatata ctatcatatt 14520

ctatagctgg acgtaatgaa gttttcagca ataaacttat aaatcataag catatgaaca 14580

tcttaaaatg gttcaatcat gttttaaatt tcagatcaac agaactaaac tataaccatt 14640

tatatatggt agaatctaca tatccttacc taagtgaatt gttaaacagc ttgacaacca 14700

atgaacttaa aaaactgatt aaaatcacag gtagtctgtt atacaacttt cataatgaat 14760

aatgaataaa gatcttataa taaaaattcc catagctata cactaacact gtattcaatt 14820

atagttatta aaaattaaaa atcatataat tttttaaata acttttagtg aactaatcct 14880

aaagttatca ttttaatctt ggaggaataa atttaaaccc taatctaatt ggtttatatg 14940

tgtattaact aaattacgag atattagttt ttgacacttt ttttctcgt 14989

<210> 12

<211> 14988

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 12

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat gggcagcaat tcattgagta 120

tgataaaagt tagattacaa aatttgtttg acaatgatga agtagcattg ttaaaaataa 180

catgctatac tgataaatta atacatttaa ctaatgcttt ggctaaggca gtgatacata 240

caatcaaatt gaatggcatt gtgtttgtgc atgttattac aagtagtgat atttgcccta 300

ataataatat tgtagtaaaa tccaatttca caacaatgcc agtactacaa aatggaggtt 360

atatatggga aatgatggaa ttaacacatt gctctcaacc taacggtcta ctagatgaca 420

attgtgaaat taaattctcc aaaaaactaa gtgattcaac aatgaccaat tatatgaatc 480
aattatctga attacttgga tttgatctta atccataaat tataattaat atcaactagc 540
aaatcaatgt cactaacacc attagttaat ataaaactta acagaagaca aaaatggggc 600
aaataaatca attcagccaa cccaaccatg gacacaaccc acaatgataa tacaccacaa 660
agactgatga tcacagacat gagaccgttg tcacttgaga ccataataac atcactaacc 720
agagacatca taacacacaa atttatatac ttgataaatc atgaatgcat agtgagaaga 780
cttgatgaaa gacaggccac atttacattc ctggtcaact atgaaatgaa actattacac 840

aaagtaggaa gcactaaata taaaaaatat actgaataca acacaaaata tggcactttc 900
cctatgccaa tattcatcaa tcatgatggg ttcttagaat gcattggcat taagcctaca 960
aagcatactc ccataatata caagtatgat ctcaatccat aaatttcaac acaatattca 1020
cacaatctaa aacaacaact ctatgcataa ctatactcca tagtccagat ggagcctgaa 1080
aattatagta atttaaaatt aaggagagat ataagataga agatggggca aatacaaaga 1140
tggctcttag caaagtcaag ttgaatgata cactcaacaa ggatcaactt ctgtcatcca 1200
gcaaatacgc catccaacgg agcacaggag atagtattga tactcctaat tatgatgtgc 1260

agaaacacat caataagtta tgtggcatgt tattaatcac agaagatgct aatcataaat 1320
tcactgggtt aataggtatg ttatatgcga tgtctaggtt aggaagagaa gacaccataa 1380
aaatactcag agatgcggga tatcatgtaa aagcaaatgg agtagatgta acaacacatc 1440
gtcaagacat taatggaaaa gaaatgaaat ttgaagtgtt aacattggca agcttaacaa 1500
ctgaaattca aatcaacatt gagatagaat ctagaaaatc ctacaaaaaa atgctaaaag 1560
aaatgggaga ggtagctcca gaatacaggc atgactctcc tgattgtggg atgataatat 1620
tatgtatagc agcattagta ataactaaat tagcagcagg ggacagatct ggtcttacag 1680

ccgtgattag gagagctaat aatgtcctaa aaaatgaaat gaaacgttac aaaggcttac 1740
tacccaagga catagccaac agcttctatg aagtgtttga aaaacatccc cactttatag 1800
atgtttttgt tcattttggt atagcacaat cttctaccag aggtggcagt agagttgaag 1860
ggatttttgc aggattgttt atgaatgcct atggtgcagg gcaagtgatg ttacggtggg 1920
gagtcttagc aaaatcggtt aaaaatatta tgttaggaca tgctagtgtg caagcagaaa 1980
tggaacaagt tgttgaggtt tatgaatatg cccaaaaatt gggtggtgaa gcaggattct 2040
accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt cctcacttct 2100

ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac agaggtacac 2160

cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc aaagaaaatg 2220

gtgtgattaa ctacagtgta ctagacttga cagcagaaga actagaggct atcaaacatc 2280

agcttaatcc aaaagataat gatgtagagc tttgagttaa taaaaaatgg ggcaaataaa 2340

tcatcatgga aaagtttgct cctgaattcc atggagaaga tgcaaacaac agggctacta 2400

aattcctaga atcaataaag ggcaaattca catcacccaa agatcccaag aaaaaagata 2460

gtatcatatc tgtcaactca atagatatag aagtaaccaa agaaagccct ataacatcaa 2520

attcaactat tatcaaccca acaaatgaga cagatgatac tgcagggaac aagcccaatt 2580

atcaaagaaa acctctagta agtttcaaag aagaccctac accaagtgat aatccctttt 2640

ctaaactata caaagaaacc atagaaacat ttgataacaa tgaagaagaa tccagctatt 2700

catacgaaga aataaatgat cagacaaacg ataatataac agcaagatta gataggattg 2760

atgaaaaatt aagtgaaata ctaggaatgc ttcacacatt agtagtggca agtgcaggac 2820

ctacatctgc tcgggatggt ataagagatg ccatggttgg tttaagagaa gaaatgatag 2880

aaaaaatcag aactgaagca ttaatgacca atgacagatt agaagctatg gcaagactca 2940

ggaatgagga aagtgaaaag atggcaaaag acacatcaga tgaagtgtct ctcaatccaa 3000

catcagagaa attgaacaac ctattggaag ggaatgatag tgacaatgat ctatcacttg 3060

aagatttctg attagttacc aatcttcaca tcaacacaca ataccaacag aagaccaaca 3120

aactaaccaa cccaatcatc caaccaaaca tccatccgcc aatcagccaa acagccaaca 3180

aaacaaccag ccaatccaaa actaaccacc cggaaaaaat ctataatata gttacaaaaa 3240

aaggaaaggg tggggcaaat atggaaacat acgtgaacaa gcttcacgaa ggctccacat 3300

acacagctgc tgttcaatac aatgtcttag aaaaagacga tgaccctgca tcacttacaa 3360

tatgggtgcc catgttccaa tcatctatgc cagcagattt acttataaaa gaactagcta 3420

atgtcaacat actagtgaaa caaatatcca cacccaaggg accttcacta agagtcatga 3480

taaactcaag aagtgcagtg ctagcacaaa tgcccagcaa atttaccata tgcgctaatg 3540

tgtccttgga tgaaagaagc aaactagcat atgatgtaac cacaccctgt gaaatcaagg 3600

catgtagtct aacatgccta aaatcaaaaa atatgttgac tacagttaaa gatctcacta 3660

tgaagacact caaccctaca catgatatta ttgctttatg tgaatttgaa aacatagtaa 3720

catcaaaaaa agtcataata ccaacatacc taagatccat cagtgtcaga aataaagatc 3780

tgaacacact tgaaaatata acaaccactg aattcaaaaa tgctatcaca aatgcaaaaa 3840

tcatccctta ctcaggatta ctattagtca tcacagtgac tgacaacaaa ggagcattca 3900

aatacataaa gccacaaagt caattcatag tagatcttgg agcttaccta gaaaaagaaa 3960

gtatatatta tgttaccaca aattggaagc acacagctac acgatttgca atcaaaccca 4020

tggaagatta acctttttcc tctacatcag tgtgttaatt catacaaact ttctacctac 4080

attcttcact tcaccatcac aatcacaaac actctgtggt tcaaccaatc aaacaaaact 4140

tatctgaagt cccagatcat cccaagtcat tgtttatcag atctagtact caaataagtt 4200

aataaaaaat atacacatgg ggcaaataat cattggagga aatccaacta atcacaatat 4260

ctgttaacat agacaagtcc acacaccata cagaatcaac caatggaaaa tacatccata 4320

acaatagaat tctcaagcaa attctggcct tactttacac taatacacat gatcacaaca 4380

ataatctctt tgctaatcat aatctccatc atgattgcaa tactaaacaa actttgtgaa 4440

tataacgtat tccataacaa aacctttgag ttaccaagag ctcgagtcaa cacatagcat 4500

tcatcaatcc aacagcccaa aacagtaacc ttgcatttaa aaatgaacaa cccctacctc 4560

tttacaacac ctcattaaca tcccaccatg caaaccacta tccatactat aaagtagtta 4620

attaaaaata gtcataacaa tgaactagga tatcaagact aacaataaca ttggggcaaa 4680

tgcaaacatg tccaaaaaca aggaccaacg caccgctaag acattagaaa ggacctggga 4740

cactctcaat catttattat tcatatcatc gtgcttatat aagttaaatc ttaaatctgt 4800

agcacaaatc acattatcca ttctggcaat gataatctca acttcactta taattgcagc 4860

catcatattc atagcctcgg caaaccacaa agtcacacca acaactgcaa tcatacaaga 4920

tgcaacaagc cagatcaaga acacaacccc aacatacctc acccagaatc ctcagcttgg 4980

aatcagtccc tctaatccgt ctgaaattac atcacaaatc accaccatac tagcttcaac 5040

aacaccagga gtcaagtcaa ccctgcaatc cacaacagtc aagaccaaaa acacaacaac 5100

aactcaaaca caacccagca agcccaccac aaaacaacgc caaaacaaac caccaagcaa 5160

acccaataat gattttcact ttgaagtgtt caactttgta ccctgcagca tatgcagcaa 5220

caatccaacc tgctgggcta tctgcaaaag aataccaaac aaaaaaccag gaaagaaaac 5280

cactaccaag cccacaaaaa aaccaaccct caagacaacc aaaaaagatc ccaaacctca 5340

aaccactaaa tcaaaggaag tacccaccac caagcccaca gaagagccaa ccatcaacac 5400

caccaaaaca aacatcataa ctacactact cacctccaac accacaggaa atccagaact 5460

cacaagtcaa atggaaacct tccactcaac ttcctccgaa ggcaatccaa gcccttctca 5520

agtctctaca acatccgagt acccatcaca accttcatct ccacccaaca caccacgcca 5580

gtagttactt aaaaacatat tatcacaaaa agccatgacc aacttaaaca gaatcaaagt 5640

aaactctggg gcaaataaca atggagttgc taatcctcaa agcaaatgca attaccacaa 5700

tcctcactgc agtcacattt tgttttgctt ctggtcaaaa catcactgaa gaattttatc 5760

aatcaacatg cagtgcagtt agcaaaggct atcttagtgc tctgagaact ggttggtata 5820

ccagtgttat aactatagaa ttaagtaata tcaagaaaaa taagtgtaat ggaacagatg 5880

ctaaggtaaa attgataaaa caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc 5940

agttgctcat gcaaagcaca caagcaacaa acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt 6000

ttatgaatta tacactcaac aatgccaaaa aaaccaatgt aacattaagc aagaaaagga 6060

aaagaagatt tcttggtttt ttgttaggtg ttggatctgc aatcgccagt ggcgttgctg 6120

tatctaaggt cctgcaccta gaaggggaag tgaacaagat caaaagtgct ctactatcca 6180

caaacaaggc tgtagtcagc ttatcaaatg gagtcagtgt cttaaccagc aaagtgttag 6240

acctcaaaaa ctatatagat aaacaattgt tacctattgt gaacaagcaa agctgcagca 6300

tatcaaatat agaaactgtg atagagttcc aacaaaagaa caacagacta ctagagatta 6360

ccagggaatt tagtgttaat gcaggtgtaa ctacacctgt aagcacttac atgttaacta 6420

atagtgaatt attgtcatta atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaagttaa 6480

tgtccaacaa tgttcaaata gttagacagc aaagttactc tatcatgtcc ataataaaag 6540

aggaagtctt agcatatgta gtacaattac cactatatgg tgttatagat acaccctgtt 6600

ggaaactaca cacatcccct ctatgtacaa ccaacacaaa agaagggtcc aacatctgtt 6660

taacaagaac tgacagagga tggtactgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttcccac 6720

aagctgaaac atgtaaagtt caatcaaatc gagtattttg tgacacaatg aacagtttaa 6780

cattaccaag tgaagtaaat ctctgcaatg ttgacatatt caaccccaaa tatgattgta 6840

aaattatgac ttcaaaaaca gatgtaagca gctccgttat cacatctcta ggagccattg 6900

tgtcatgcta tggcaaaact aaatgtacag catccaataa aaatcgtgga atcataaaga 6960

cattttctaa cgggtgcgat tatgtatcaa ataaaggggt ggacactgtg tctgtaggta 7020

acacattata ttatgtaaat aagcaagaag gtaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa 7080

taataaattt ctatgaccca ttagtattcc cctctgatga atttgatgca tcaatatctc 7140

aagtcaacga gaagattaac cagagcctag catttattcg taaatccgat gaattattac 7200

ataatgtaaa tgccggtaaa tccaccacaa atatcatgat aactactata attatagtga 7260

ttatagtaat attgttatca ttaattgctg ttggactgct cttatactgt aaggccagaa 7320

gcacaccagt cacactaagc aaagatcaac tgagtggtat aaataatatt gcatttagta 7380

actaaataaa aatagcacct aatcatgttc ttacaatggt ttactatctg ctcatagaca 7440

acccatctgt cattggattt tcttaaaatc tgaacttcat tgaaactctc atctataaac 7500

catctcactt acactattta agtagattcc tagtttatag ttatataaaa cacaattgaa 7560

tgccagatta acttaccatc tgtaaaaatg aaaactgggg caaatatgtc acgaaggaat 7620

ccttgcaaat ttgaaattcg aggtcattgc ttaaatggta agaggtgtca ttttagtcat 7680

aattattttg aatggccacc gcatgcactg cttgtaagac aaaactttat gttaaacaga 7740

atacttaagt ctatggataa aagtatagat accttatcag aaataagtgg agctgcagag 7800

ttggacagaa cagaagagta tgctcttggt gtagttggag tgctagagag ttatatagga 7860

tcaataaaca atataactaa acaatcagca tgtgttgcca tgagcaaact cctcactgaa 7920

ctcaatagtg atgatatcaa aaagctgagg gacaatgaag agctaaattc acccaagata 7980

agagtgtaca atactgtcat atcatatatt gaaagcaaca ggaaaaacaa taaacaaact 8040

atccatctgt taaaaagatt gccagcagac gtattgaaga aaaccatcaa aaacacattg 8100

gatatccata agagcataac catcaacaac ccaaaagaat caactgttag tgatacaaat 8160

gaccatgcca aaaataatga tactacctga caaataacgt tcaattctaa cactcaccac 8220

atcgttacat tattaattca aacaattcaa gttgtgggac aaaatggatc ccattattaa 8280

tggaaattct gctaatgttt atctaaccga tagttattta aaaggtgtta tctctttctc 8340

agagtgtaat gctttaggaa gttacatatt caatggtcct tatctcaaaa atgattatac 8400

caacttaatt agtagacaaa atccattaat agaacacatg aatctaaaga aactaaatat 8460

aacacagtcc ttaatatcta agtatcataa aggtgaaata aaattagaag aacctactta 8520

ttttcagtca ttacttatga catacaagag tatgacctcg tcagaacaga ttgctaccac 8580

taatttactt aaaaagataa taagaagagc tatagaaata agtgatgtca aagtctatgc 8640

tatattgaat aaactagggc ttaaagaaaa ggacaagatt aaatccaaca atggacaaga 8700

tgaagacaac tcagttatta cgaccataat caaagatgat atactttcag ctgttaaaga 8760

taatcaatct catcttaaag cagacaaaaa tcactctaca aaacaaaaag acacaatcaa 8820

aacaacactc ttgaagaaat tgatgtgttc aatgcaacat cctccatcat ggttaataca 8880

ttggtttaac ttatacacaa aattaaacaa catattaaca cagtatcgat caaatgaggt 8940

aaaaaaccat gggtttacat tgatagataa tcaaactctt agtggatttc aatttatttt 9000

gaaccaatat ggttgtatag tttatcataa ggaactcaaa agaattactg tgacaaccta 9060

taatcaattc ttgacatgga aagatattag ccttagtaga ttaaatgttt gtttaattac 9120

atggattagt aactgcttga acacattaaa taaaagctta ggcttaagat gcggattcaa 9180

taatgttatc ttgacacaac tattccttta tggagattgt atactaaagc tatttcacaa 9240

tgaggggttc tacataataa aagaggtaga gggatttatt atgtctctaa ttttaaatat 9300

aacagaagaa gatcaattca gaaaacgatt ttataatagt atgctcaaca acatcacaga 9360

tgctgctaat aaagctcaga aaaatctgct atcaagagta tgtcatacat tattagataa 9420

gacagtgtcc gataatataa taaatggcag atggataatt ctattaagta agttccttaa 9480

attaattaag cttgcaggtg acaataacct taacaatctg agtgaactat atttttttgtt 9540

cagaatattt ggacacccaa tggtagatga aagacaagcc atggatgctg ttaaaattaa 9600

ttgcaatgag accaaatttt acttgttaag cagtctgagt atgttaagag gtgcctttat 9660

atatagaatt ataaaagggt ttgtaaataa ttacaacaga tggcctactt taagaaatgc 9720

tattgtttta cccttaagat ggttaactta ctataaacta aacacttatc cttctttgtt 9780

ggaacttaca gaaagagatt tgattgtgtt atcaggacta cgtttctatc gtgagtttcg 9840

gttgcctaaa aaagtggatc ttgaaatgat tataaatgat aaagctatat cacctcctaa 9900

aaatttgata tggactagtt tccctagaaa ttacatgcca tcacacatac aaaactatat 9960

agaacatgaa aaattaaaat tttccgagag tgataaatca agaagagtat tagagtatta 10020

tttaagagat aacaaattca atgaatgtga tttatacaac tgtgtagtta atcaaagtta 10080

tctcaacaac cctaatcatg tggtatcatt gacaggcaaa gaaagagaac tcagtgtagg 10140

tagaatgttt gcaatgcaac cgggaatgtt cagacaggtt caaatattgg cagagaaaat 10200

gatagctgaa aacattttac aattctttcc tgaaagtctt acaagatatg gtgatctaga 10260

actacaaaaa atattagaat tgaaagcagg aataagtaac aaatcaaatc gctacaatga 10320

taattacaac aattacatta gtaagtgctc tatcatcaca gatctcagca aattcaatca 10380

agcatttcga tatgaaacgt catgtatttg tagtgatgtg ctggatgaac tgcatggtgt 10440

acaatctcta ttttcctggt tacatttaac tattcctcat gtcacaataa tatgcacata 10500

taggcatgca ccccccctata taggagatca tattgtagat cttaacaatg tagatgaaca 10560

aagtggatta tatagatatc acatgggtgg catcgaaggg tggtgtcaaa aactatggac 10620

catagaagct atatcactat tggatctaat atctctcaaa gggaaattct caattactgc 10680

tttaattaat ggtgacaatc aatcaataga tataagcaaa ccaatcagac tcatggaagg 10740

tcaaactcat gctcaagcag attatttgct agcattaaat agccttaaat tactgtataa 10800

agagtatgca ggcataggcc acaaattaaa aggaactgag acttatatat cacgagatat 10860

gcaatttatg agtaaaacaa ttcaacataa cggtgtatat tacccagcta gtataaagaa 10920

agtcctaaga gtgggaccgt ggataaacac tatacttgat gatttcaaag tgagtctaga 10980

atctataggt agtttgacac aagaattaga atatagaggt gaaagtctat tatgcagttt 11040

aatatttaga aatgtatggt tatataatca gattgctcta caattaaaaa atcatgcatt 11100

atgtaacaat aaactatatt tggacatatt aaaggttctg aaacacttaa aaacctttt 11160

taatcttgat aatattgata cagcattaac attgtatatg aatttaccca tgttatttgg 11220

tggtggtgat cccaacttgt tatatcgaag tttctataga agaactcctg acttcctcac 11280

agaggctata gttcactctg tgttcatact tagttattat acaaaccatg acttaaaaga 11340

taaacttcaa gatctgtcag atgatagatt gaataagttc ttaacatgca taatcacgtt 11400
tgacaaaaac cctaatgctg aattcgtaac attgatgaga gatcctcaag ctttagggtc 11460
tgagagacaa gctaaaatta ctagcgaaat caatagactg gcagttacag aggttttgag 11520
tacagctcca aacaaaatat tctccaaaag tgcacaacat tatactacta cagagataga 11580
tctaaatgat attatgcaaa atatagaacc tacatatcct catgggctaa gagttgttta 11640
tgaaagttta ccctttttata aagcagagaa aatagtaaat cttatatcag gtacaaaatc 11700
tataactaac atactggaaa aaacttctgc catagactta acagatattg atagagccac 11760

tgagatgatg aggaaaaaca taactttgct tataaggata cttccattgg attgtaacag 11820
agataaaaga gagatattga gtatggaaaa cctaagtatt actgaattaa gcaaatatgt 11880
tagggaaaga tcttggtctt tatccaatat agttggtgtt acatcaccca gtatcatgta 11940
tacaatggac atcaaatata ctacaagcac tatatctagt ggcataatta tagagaaata 12000
taatgttaac agtttaacac gtggtgagag aggacccact aaaccatggg ttggttcatc 12060
tacacaagag aaaaaaacaa tgccagttta taatagacaa gtcttaacca aaaaacagag 12120
agatcaaata gatctattag caaaattgga ttgggtgtat gcatctatag ataacaagga 12180

tgaattcatg gaagaactca gcataggaac ccttgggtta acatatgaaa aggccaagaa 12240
attatttcca caatatttaa gtgtcaatta tttgcatcgc cttacagtca gtagtagacc 12300
atgtgaattc cctgcatcaa taccagctta tagaacaaca aattatcact ttgacactag 12360
ccctattaat cgcatattaa cagaaaagta tggtgatgaa gatattgaca tagtattcca 12420
aaactgtata agctttggcc ttagtttaat gtcagtagta gaacaattta ctaatgtatg 12480
tcctaacaga attattctca tacctaagct taatgagata catttgatga aacctcccat 12540
attcacaggt gatgttgata ttcacaagtt aaaacaagtg atacaaaaac agcatatgtt 12600

tttaccagac aaaataagtt tgactcaata tgtggaatta ttcttaagta ataaaacact 12660
caaatctgga tctcatgtta attctaattt aatattggca cataaaatat ctgactattt 12720
tcataatact tacattttaa gtactaattt agctggacat tggattctga ttatacaact 12780
tatgaaagat tctaaaggta tttttgaaaa agattgggga gagggatata taactgatca 12840
tatgtttatt aatttgaaag ttttcttcaa tgcttataag acctatctct tgtgttttca 12900
taaaggttat ggcaaagcaa agctggagtg tgatatgaac acttcagatc ttctatgtgt 12960
attggaatta atagacagta gttattggaa gtctatgtct aaggtatttt tagaacaaaa 13020

agttatcaaa tacattctta gccaagatgc aagtttacat agagtaaaag gatgtcatag 13080

cttcaaatta tggtttctta aacgtcttaa tgtagcagaa ttcacagttt gcccttgggt 13140

tgttaacata gattatcatc caacacatat gaaagcaata ttaacttata tagatcttgt 13200

tagaatggga ttgataaata tagatagaat acacattaaa aataaacaca aattcaatga 13260

tgaatttta acttctaatc tcttctacat taattataac ttctcagata atactcatct 13320

attaactaaa catataagga ttgctaattc tgaattagaa aataattaca acaaattata 13380

tcatcctaca ccagaaacac tagagaatat actagccaat ccgattaaaa gtaatgacaa 13440

aaagacactg aatgactatt gtataggtaa aaatgttgac tcaataatgt taccattgtt 13500

atctaataag aagcttatta aatcgtctgc aatgattaga accaattaca gcaaacaaga 13560

tttgtataat ttattcccta tggttgtgat tgatagaatt atagatcatt caggcaatac 13620

agccaaatcc aaccaacttt acactactac ttcccaccaa atatccttag tgcacaatag 13680

cacatcactt tactgcatgc ttccttggca tcatattaat agattcaatt ttgtatttag 13740

ttctacaggt tgtaaaatta gtatagagta tattttaaaa gatcttaaaa ttaaagatcc 13800

caattgtata gcattcatag gtgaaggagc agggaattta ttattgcgta cagtagtgga 13860

acttcatcct gacataagat atatttacag aagtctgaaa gattgcaatg atcatagttt 13920

acctattgag tttttaaggc tgtacaatgg acatatcaac attgattatg gtgaaaattt 13980

gaccattcct gctacagatg caaccaacaa cattcattgg tcttatttac atataaagtt 14040

tgctgaacct atcagtcttt ttgtctgtga tgccgaattg tctgtaacag tcaactggag 14100

taaaattata atagaatgga gcaagcatgt aagaaagtgc aagtactgtt cctcagttaa 14160

taaatgtatg ttaatagtaa aatatcatgc tcaagatgat attgatttca aattagacaa 14220

tataactata ttaaaaactt atgtatgctt aggcagtaag ttaaagggat cggaggttta 14280

cttagtcctt acaataggtc ctgcgaatat attcccagta tttaatgtag tacaaaatgc 14340

taaattgata ctatcaagaa ccaaaaattt catcatgcct aagaaagctg ataaagagtc 14400

tattgatgca aatattaaaa gtttgatacc ctttctttgt taccctataa caaaaaaagg 14460

aattaatact gcattgtcaa aactaaagag tgttgttagt ggagatatac tatcatattc 14520

tatagctgga cgtaatgaag ttttcagcaa taaacttata aatcataagc atatgaacat 14580

cttaaaatgg ttcaatcatg ttttaaattt cagatcaaca gaactaaact ataaccattt 14640

atatatggta gaatctacat atccttacct aagtgaattg ttaaacagct tgacaaccaa 14700

tgaacttaaa aaactgatta aaatcacagg tagtctgtta tacaactttc ataatgaata 14760

atgaataaag atcttataat aaaaattccc atagctatac actaacactg tattcaatta 14820

tagttattaa aaattaaaaa tcatataatt ttttaaataa cttttagtga actaatccta 14880

aagttatcat tttaatcttg gaggaataaa tttaaaccct aatctaattg gtttatatgt 14940

gtattaacta aattacgaga tattagtttt tgacactttt tttctcgt 14988

<210> 13

<211> 2165

<212> PRT

<213> Respiratory Syncytial Virus

<400> 13

Met Asp Pro Ile Ile Asn Gly Asn Ser Ala Asn Val Tyr Leu Thr Asp

1 5 10 15

Ser Tyr Leu Lys Gly Val Ile Ser Phe Ser Glu Cys Asn Ala Leu Gly

20 25 30

Ser Tyr Ile Phe Asn Gly Pro Tyr Leu Lys Asn Asp Tyr Thr Asn Leu

35 40 45

Ile Ser Arg Gln Asn Pro Leu Ile Glu His Met Asn Leu Lys Lys Leu

50 55 60

Asn Ile Thr Gln Ser Leu Ile Ser Lys Tyr His Lys Gly Glu Ile Lys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Pro Thr Tyr Phe Gln Ser Leu Leu Met Thr Tyr Lys Ser

85 90 95

Met Thr Ser Ser Glu Gln Ile Ala Thr Thr Asn Leu Leu Lys Lys Ile

100 105 110

Ile Arg Arg Ala Ile Glu Ile Ser Asp Val Lys Val Tyr Ala Ile Leu

115 120 125

Asn Lys Leu Gly Leu Lys Glu Lys Asp Lys Ile Lys Ser Asn Asn Gly

130 135 140

Gln Asp Glu Asp Asn Ser Val Ile Thr Thr Ile Ile Lys Asp Asp Ile

145 150 155 160

Leu Ser Ala Val Lys Asp Asn Gln Ser His Leu Lys Ala Asp Lys Asn

165 170 175

His Ser Thr Lys Gln Lys Asp Thr Ile Lys Thr Thr Leu Leu Lys Lys

180 185 190

Leu Met Cys Ser Met Gln His Pro Pro Ser Trp Leu Ile His Trp Phe

195 200 205

Asn Leu Tyr Thr Lys Leu Asn Asn Ile Leu Thr Gln Tyr Arg Ser Asn

210 215 220

Glu Val Lys Asn His Gly Phe Thr Leu Ile Asp Asn Gln Thr Leu Ser

225 230 235 240

Gly Phe Gln Phe Ile Leu Asn Gln Tyr Gly Cys Ile Val Tyr His Lys

245 250 255

Glu Leu Lys Arg Ile Thr Val Thr Thr Tyr Asn Gln Phe Leu Thr Trp

260 265 270

Lys Asp Ile Ser Leu Ser Arg Leu Asn Val Cys Leu Ile Thr Trp Ile

275 280 285

Ser Asn Cys Leu Asn Thr Leu Asn Lys Ser Leu Gly Leu Arg Cys Gly

290 295 300

Phe Asn Asn Val Ile Leu Thr Gln Leu Phe Leu Tyr Gly Asp Cys Ile

305 310 315 320

Leu Lys Leu Phe His Asn Glu Gly Phe Tyr Ile Ile Lys Glu Val Glu

325 330 335

Gly Phe Ile Met Ser Leu Ile Leu Asn Ile Thr Glu Glu Asp Gln Phe

340 345 350

Arg Lys Arg Phe Tyr Asn Ser Met Leu Asn Asn Ile Thr Asp Ala Ala

355 360 365

Asn Lys Ala Gln Lys Asn Leu Leu Ser Arg Val Cys His Thr Leu Leu

370 375 380

Asp Lys Thr Val Ser Asp Asn Ile Ile Asn Gly Arg Trp Ile Ile Leu

385 390 395 400

Leu Ser Lys Phe Leu Lys Leu Ile Lys Leu Ala Gly Asp Asn Asn Leu

405 410 415

Asn Asn Leu Ser Glu Leu Tyr Phe Leu Phe Arg Ile Phe Gly His Pro

420 425 430

Met Val Asp Glu Arg Gln Ala Met Asp Ala Val Lys Ile Asn Cys Asn

435 440 445

Glu Thr Lys Phe Tyr Leu Leu Ser Ser Leu Ser Met Leu Arg Gly Ala
450 455 460
Phe Ile Tyr Arg Ile Ile Lys Gly Phe Val Asn Asn Tyr Asn Arg Trp
465 470 475 480
Pro Thr Leu Arg Asn Ala Ile Val Leu Pro Leu Arg Trp Leu Thr Tyr
485 490 495
Tyr Lys Leu Asn Thr Tyr Pro Ser Leu Leu Glu Leu Thr Glu Arg Asp
500 505 510

Leu Ile Val Leu Ser Gly Leu Arg Phe Tyr Arg Glu Phe Arg Leu Pro
515 520 525
Lys Lys Val Asp Leu Glu Met Ile Ile Asn Asp Lys Ala Ile Ser Pro
530 535 540
Pro Lys Asn Leu Ile Trp Thr Ser Phe Pro Arg Asn Tyr Met Pro Ser
545 550 555 560
His Ile Gln Asn Tyr Ile Glu His Glu Lys Leu Lys Phe Ser Glu Ser
565 570 575
Asp Lys Ser Arg Arg Val Leu Glu Tyr Tyr Leu Arg Asp Asn Lys Phe

580 585 590
Asn Glu Cys Asp Leu Tyr Asn Cys Val Val Asn Gln Ser Tyr Leu Asn
595 600 605
Asn Pro Asn His Val Val Ser Leu Thr Gly Lys Glu Arg Glu Leu Ser
610 615 620
Val Gly Arg Met Phe Ala Met Gln Pro Gly Met Phe Arg Gln Val Gln
625 630 635 640
Ile Leu Ala Glu Lys Met Ile Ala Glu Asn Ile Leu Gln Phe Phe Pro
645 650 655

Glu Ser Leu Thr Arg Tyr Gly Asp Leu Glu Leu Gln Lys Ile Leu Glu
660 665 670
Leu Lys Ala Gly Ile Ser Asn Lys Ser Asn Arg Tyr Asn Asp Asn Tyr
675 680 685
Asn Asn Tyr Ile Ser Lys Cys Ser Ile Ile Thr Asp Leu Ser Lys Phe
690 695 700

Asn Gln Ala Phe Arg Tyr Glu Thr Ser Cys Ile Cys Ser Asp Val Leu
705 710 715 720
Asp Glu Leu His Gly Val Gln Ser Leu Phe Ser Trp Leu His Leu Thr

725 730 735
Ile Pro His Val Thr Ile Ile Cys Thr Tyr Arg His Ala Pro Pro Tyr
740 745 750
Ile Gly Asp His Ile Val Asp Leu Asn Asn Val Asp Glu Gln Ser Gly
755 760 765
Leu Tyr Arg Tyr His Met Gly Gly Ile Glu Gly Trp Cys Gln Lys Leu
770 775 780
Trp Thr Ile Glu Ala Ile Ser Leu Leu Asp Leu Ile Ser Leu Lys Gly
785 790 795 800

Lys Phe Ser Ile Thr Ala Leu Ile Asn Gly Asp Asn Gln Ser Ile Asp
805 810 815
Ile Ser Lys Pro Ile Arg Leu Met Glu Gly Gln Thr His Ala Gln Ala
820 825 830
Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Asn Ser Leu Lys Leu Leu Tyr Lys Glu Tyr
835 840 845
Ala Gly Ile Gly His Lys Leu Lys Gly Thr Glu Thr Tyr Ile Ser Arg
850 855 860
Asp Met Gln Phe Met Ser Lys Thr Ile Gln His Asn Gly Val Tyr Tyr

865 870 875 880
Pro Ala Ser Ile Lys Lys Val Leu Arg Val Gly Pro Trp Ile Asn Thr
885 890 895
Ile Leu Asp Asp Phe Lys Val Ser Leu Glu Ser Ile Gly Ser Leu Thr
900 905 910
Gln Glu Leu Glu Tyr Arg Gly Glu Ser Leu Leu Cys Ser Leu Ile Phe
915 920 925
Arg Asn Val Trp Leu Tyr Asn Gln Ile Ala Leu Gln Leu Lys Asn His
930 935 940

Ala Leu Cys Asn Asn Lys Leu Tyr Leu Asp Ile Leu Lys Val Leu Lys

945 950 955 960

His Leu Lys Thr Phe Phe Asn Leu Asp Asn Ile Asp Thr Ala Leu Thr

965 970 975

Leu Tyr Met Asn Leu Pro Met Leu Phe Gly Gly Gly Asp Pro Asn Leu

980 985 990

Leu Tyr Arg Ser Phe Tyr Arg Arg Thr Pro Asp Phe Leu Thr Glu Ala

995 1000 1005

Ile Val His Ser Val Phe Ile Leu Ser Tyr Tyr Thr Asn His Asp Leu

1010 1015 1020

Lys Asp Lys Leu Gln Asp Leu Ser Asp Asp Arg Leu Asn Lys Phe Leu

1025 1030 1035 1040

Thr Cys Ile Ile Thr Phe Asp Lys Asn Pro Asn Ala Glu Phe Val Thr

1045 1050 1055

Leu Met Arg Asp Pro Gln Ala Leu Gly Ser Glu Arg Gln Ala Lys Ile

1060 1065 1070

Thr Ser Glu Ile Asn Arg Leu Ala Val Thr Glu Val Leu Ser Thr Ala

1075 1080 1085

Pro Asn Lys Ile Phe Ser Lys Ser Ala Gln His Tyr Thr Thr Thr Glu

1090 1095 1100

Ile Asp Leu Asn Asp Ile Met Gln Asn Ile Glu Pro Thr Tyr Pro His

1105 1110 1115 1120

Gly Leu Arg Val Val Tyr Glu Ser Leu Pro Phe Tyr Lys Ala Glu Lys

1125 1130 1135

Ile Val Asn Leu Ile Ser Gly Thr Lys Ser Ile Thr Asn Ile Leu Glu

1140 1145 1150

Lys Thr Ser Ala Ile Asp Leu Thr Asp Ile Asp Arg Ala Thr Glu Met

1155 1160 1165

Met Arg Lys Asn Ile Thr Leu Leu Ile Arg Ile Leu Pro Leu Asp Cys

1170 1175 1180

Asn Arg Asp Lys Arg Glu Ile Leu Ser Met Glu Asn Leu Ser Ile Thr

1185 1190 1195 1200

Glu Leu Ser Lys Tyr Val Arg Glu Arg Ser Trp Ser Leu Ser Asn Ile

1205 1210 1215

Val Gly Val Thr Ser Pro Ser Ile Met Tyr Thr Met Asp Ile Lys Tyr

1220 1225 1230

Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ser Gly Ile Ile Ile Glu Lys Tyr Asn Val

1235 1240 1245

Asn Ser Leu Thr Arg Gly Glu Arg Gly Pro Thr Lys Pro Trp Val Gly

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275 1280

Leu Thr Lys Lys Gln Arg Asp Gln Ile Asp Leu Leu Ala Lys Leu Asp

1285 1290 1295

Trp Val Tyr Ala Ser Ile Asp Asn Lys Asp Glu Phe Met Glu Glu Leu

1300 1305 1310

Ser Ile Gly Thr Leu Gly Leu Thr Tyr Glu Lys Ala Lys Lys Leu Phe

1315 1320 1325

Pro Gln Tyr Leu Ser Val Asn Tyr Leu His Arg Leu Thr Val Ser Ser

1330 1335 1340

Arg Pro Cys Glu Phe Pro Ala Ser Ile Pro Ala Tyr Arg Thr Thr Asn

1345 1350 1355 1360

Tyr His Phe Asp Thr Ser Pro Ile Asn Arg Ile Leu Thr Glu Lys Tyr

1365 1370 1375

Gly Asp Glu Asp Ile Asp Ile Val Phe Gln Asn Cys Ile Ser Phe Gly

1380 1385 1390

Leu Ser Leu Met Ser Val Val Glu Gln Phe Thr Asn Val Cys Pro Asn

1395 1400 1405

Arg Ile Ile Leu Ile Pro Lys Leu Asn Glu Ile His Leu Met Lys Pro

1410 1415 1420

Pro Ile Phe Thr Gly Asp Val Asp Ile His Lys Leu Lys Gln Val Ile

1425 1430 1435 1440

Gln Lys Gln His Met Phe Leu Pro Asp Lys Ile Ser Leu Thr Gln Tyr

1445 1450 1455

Val Glu Leu Phe Leu Ser Asn Lys Thr Leu Lys Ser Gly Ser His Val
1460 1465 1470
Asn Ser Asn Leu Ile Leu Ala His Lys Ile Ser Asp Tyr Phe His Asn
1475 1480 1485
Thr Tyr Ile Leu Ser Thr Asn Leu Ala Gly His Trp Ile Leu Ile Ile
1490 1495 1500
Gln Leu Met Lys Asp Ser Lys Gly Ile Phe Glu Lys Asp Trp Gly Glu
1505 1510 1515 1520

Gly Tyr Ile Thr Asp His Met Phe Ile Asn Leu Lys Val Phe Phe Asn
1525 1530 1535
Ala Tyr Lys Thr Tyr Leu Leu Cys Phe His Lys Gly Tyr Gly Lys Ala
1540 1545 1550
Lys Leu Glu Cys Asp Met Asn Thr Ser Asp Leu Leu Cys Val Leu Glu
1555 1560 1565
Leu Ile Asp Ser Ser Tyr Trp Lys Ser Met Ser Lys Val Phe Leu Glu
1570 1575 1580
Gln Lys Val Ile Lys Tyr Ile Leu Ser Gln Asp Ala Ser Leu His Arg

1585 1590 1595 1600
Val Lys Gly Cys His Ser Phe Lys Leu Trp Phe Leu Lys Arg Leu Asn
1605 1610 1615
Val Ala Glu Phe Thr Val Cys Pro Trp Val Val Asn Ile Asp Tyr His
1620 1625 1630
Pro Thr His Met Lys Ala Ile Leu Thr Tyr Ile Asp Leu Val Arg Met
1635 1640 1645
Gly Leu Ile Asn Ile Asp Arg Ile His Ile Lys Asn Lys His Lys Phe
1650 1655 1660

Asn Asp Glu Phe Tyr Thr Ser Asn Leu Phe Tyr Ile Asn Tyr Asn Phe
1665 1670 1675 1680
Ser Asp Asn Thr His Leu Leu Thr Lys His Ile Arg Ile Ala Asn Ser
1685 1690 1695
Glu Leu Glu Asn Asn Tyr Asn Lys Leu Tyr His Pro Thr Pro Glu Thr
1700 1705 1710

Leu Glu Asn Ile Leu Ala Asn Pro Ile Lys Ser Asn Asp Lys Lys Thr
1715 1720 1725
Leu Asn Asp Tyr Cys Ile Gly Lys Asn Val Asp Ser Ile Met Leu Pro

1730 1735 1740
Leu Leu Ser Asn Lys Lys Leu Ile Lys Ser Ser Ala Met Ile Arg Thr
1745 1750 1755 1760
Asn Tyr Ser Lys Gln Asp Leu Tyr Asn Leu Phe Pro Met Val Val Ile
1765 1770 1775
Asp Arg Ile Ile Asp His Ser Gly Asn Thr Ala Lys Ser Asn Gln Leu
1780 1785 1790
Tyr Thr Thr Thr Ser His Gln Ile Ser Leu Val His Asn Ser Thr Ser
1795 1800 1805

Leu Tyr Cys Met Leu Pro Trp His His Ile Asn Arg Phe Asn Phe Val
1810 1815 1820
Phe Ser Ser Thr Gly Cys Lys Ile Ser Ile Glu Tyr Ile Leu Lys Asp
1825 1830 1835 1840
Leu Lys Ile Lys Asp Pro Asn Cys Ile Ala Phe Ile Gly Glu Gly Ala
1845 1850 1855
Gly Asn Leu Leu Leu Arg Thr Val Val Glu Leu His Pro Asp Ile Arg
1860 1865 1870
Tyr Ile Tyr Arg Ser Leu Lys Asp Cys Asn Asp His Ser Leu Pro Ile

1875 1880 1885
Glu Phe Leu Arg Leu Tyr Asn Gly His Ile Asn Ile Asp Tyr Gly Glu
1890 1895 1900
Asn Leu Thr Ile Pro Ala Thr Asp Ala Thr Asn Asn Ile His Trp Ser
1905 1910 1915 1920
Tyr Leu His Ile Lys Phe Ala Glu Pro Ile Ser Leu Phe Val Cys Asp
1925 1930 1935
Ala Glu Leu Ser Val Thr Val Asn Trp Ser Lys Ile Ile Ile Glu Trp
1940 1945 1950

Ser Lys His Val Arg Lys Cys Lys Tyr Cys Ser Ser Val Asn Lys Cys

1955 1960 1965

Met Leu Ile Val Lys Tyr His Ala Gln Asp Asp Ile Asp Phe Lys Leu

1970 1975 1980

Asp Asn Ile Thr Ile Leu Lys Thr Tyr Val Cys Leu Gly Ser Lys Leu

1985 1990 1995 2000

Lys Gly Ser Glu Val Tyr Leu Val Leu Thr Ile Gly Pro Ala Asn Ile

2005 2010 2015

Phe Pro Val Phe Asn Val Val Gln Asn Ala Lys Leu Ile Leu Ser Arg

2020 2025 2030

Thr Lys Asn Phe Ile Met Pro Lys Lys Ala Asp Lys Glu Ser Ile Asp

2035 2040 2045

Ala Asn Ile Lys Ser Leu Ile Pro Phe Leu Cys Tyr Pro Ile Thr Lys

2050 2055 2060

Lys Gly Ile Asn Thr Ala Leu Ser Lys Leu Lys Ser Val Val Ser Gly

2065 2070 2075 2080

Asp Ile Leu Ser Tyr Ser Ile Ala Gly Arg Asn Glu Val Phe Ser Asn

2085 2090 2095

Lys Leu Ile Asn His Lys His Met Asn Ile Leu Lys Trp Phe Asn His

2100 2105 2110

Val Leu Asn Phe Arg Ser Thr Glu Leu Asn Tyr Asn His Leu Tyr Met

2115 2120 2125

Val Glu Ser Thr Tyr Pro Tyr Leu Ser Glu Leu Leu Asn Ser Leu Thr

2130 2135 2140

Thr Asn Glu Leu Lys Lys Leu Ile Lys Ile Thr Gly Ser Leu Leu Tyr

2145 2150 2155 2160

Asn Phe His Asn Glu

2165

<210> 14

<211> 1725

<212> PRT

<213> Respiratory Syncytial Virus

<400> 14

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Gly Cys Thr Ala Ala Thr Cys Cys
1 5 10 15
Thr Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Ala Thr
20 25 30
Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Thr
35 40 45
Gly Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Thr

50 55 60
Thr Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Ala Ala
65 70 75 80
Cys Ala Thr Cys Ala Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr
85 90 95
Thr Ala Thr Cys Ala Ala Thr Cys Ala Ala Cys Ala Thr Gly Cys Ala
100 105 110
Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly
115 120 125

Cys Thr Ala Thr Cys Thr Thr Ala Gly Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly
130 135 140
Ala Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Ala
145 150 155 160
Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala Thr Ala Ala Cys Thr Ala Thr
165 170 175
Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly Thr Ala Ala Thr Ala Thr Cys
180 185 190
Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Gly Thr Gly Thr Ala

195 200 205
Ala Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Thr Ala Ala
210 215 220
Gly Gly Thr Ala Ala Ala Ala Thr Thr Gly Ala Thr Ala Ala Ala Ala
225 230 235 240
Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Gly Ala Thr Ala Ala Ala Thr
245 250 255

Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala Thr Gly Cys Thr Gly Thr Ala Ala Cys
260 265 270

Ala Gly Ala Ala Thr Thr Gly Cys Ala Gly Thr Thr Gly Cys Thr Cys
275 280 285
Ala Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Cys Ala Ala Gly
290 295 300
Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Cys
305 310 315 320
Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala
325 330 335
Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Thr Gly Ala Ala Thr Thr Ala Thr Ala

340 345 350
Cys Ala Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala
355 360 365
Ala Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Ala Cys Ala
370 375 380
Thr Thr Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala
385 390 395 400
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Gly Gly
405 410 415

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Gly Thr Thr Ala Gly Gly Thr Gly Thr Thr
420 425 430
Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Cys Gly Cys Cys Ala
435 440 445
Gly Thr Gly Gly Cys Gly Thr Thr Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr Cys
450 455 460
Thr Ala Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala
465 470 475 480
Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Ala

485 490 495
Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Thr Gly Cys Thr Cys Thr

500 505 510

Ala Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Gly

515 520 525

Gly Cys Thr Gly Thr Ala Gly Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr Ala Thr

530 535 540

Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Ala Gly Thr Gly Thr

545 550 555 560

Thr Thr Thr Ala Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly

565 570 575

Thr Thr Ala Gly Ala Cys Cys Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr

580 585 590

Ala Thr Ala Thr Ala Gly Ala Thr Ala Ala Ala Cys Ala Ala Thr Thr

595 600 605

Gly Thr Thr Ala Cys Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Gly Ala Ala Cys

610 615 620

Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala

625 630 635 640

Thr Ala Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Gly Ala Ala Ala Cys

645 650 655

Thr Gly Thr Gly Ala Thr Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Ala

660 665 670

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala Cys

675 680 685

Thr Ala Cys Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Thr Ala Cys Cys Ala Gly

690 695 700

Gly Gly Ala Ala Thr Thr Thr Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala Ala Thr

705 710 715 720

Gly Cys Ala Gly Gly Cys Gly Thr Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Cys

725 730 735

Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly Cys Ala Cys Thr Thr Ala Cys Ala Thr

740 745 750

Gly Thr Thr Ala Ala Cys Thr Ala Ala Thr Ala Gly Thr Gly Ala Ala

755 760 765

Thr Thr Ala Thr Thr Gly Thr Cys Ala Thr Thr Ala Ala Thr Cys Ala

770 775 780

Ala Thr Gly Ala Thr Ala Thr Gly Cys Cys Thr Ala Thr Ala Ala Cys

785 790 795 800

Ala Ala Ala Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly

805 810 815

Thr Thr Ala Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Gly

820 825 830

Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Ala Gly Thr Thr Ala Gly Ala Cys Ala

835 840 845

Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Thr Ala Cys Thr Cys Thr Ala Thr Cys

850 855 860

Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Gly

865 870 875 880

Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Thr Thr Ala Gly Cys Ala Thr Ala

885 890 895

Thr Gly Thr Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr Ala Cys Cys Ala

900 905 910

Cys Thr Ala Thr Ala Thr Gly Gly Thr Gly Thr Thr Ala Thr Ala Gly

915 920 925

Ala Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr Gly Gly Ala Ala

930 935 940

Ala Cys Thr Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Cys Cys Cys Thr

945 950 955 960

Cys Thr Ala Thr Gly Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Ala Cys Ala

965 970 975

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys Ala Ala

980 985 990

Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Ala Cys Ala Ala Gly Ala

995 1000 1005

Ala Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Thr

1010 1015 1020

Ala Cys Thr Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Ala Gly Gly

1025 1030 1035 1040

Ala Thr Cys Ala Gly Thr Ala Thr Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys

1045 1050 1055

Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala Thr

1060 1065 1070

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala Thr Cys Ala Ala Ala

1075 1080 1085

Thr Cys Gly Ala Gly Thr Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Gly Ala Cys

1090 1095 1100

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Thr Thr Thr Ala Ala

1105 1110 1115 1120

Cys Ala Thr Thr Ala Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Thr

1125 1130 1135

Ala Ala Ala Thr Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Thr

1140 1145 1150

Gly Ala Cys Ala Thr Ala Thr Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala

1155 1160 1165

Ala Ala Thr Ala Thr Gly Ala Thr Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala Thr

1170 1175 1180

Thr Ala Thr Gly Ala Cys Thr Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Ala

1185 1190 1195 1200

Gly Ala Thr Gly Thr Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Gly

1205 1210 1215

Thr Thr Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Thr Ala Gly Gly

1220 1225 1230

Ala Gly Cys Cys Ala Thr Thr Gly Thr Gly Thr Cys Ala Thr Gly Cys

1235 1240 1245

Thr Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Ala Ala Thr

1250 1255 1260

Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Thr Ala Ala
1265 1270 1275 1280

Ala Ala Ala Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Ala Thr Ala
1285 1290 1295
Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Thr Thr Thr Cys Thr Ala Ala Cys Gly
1300 1305 1310
Gly Gly Thr Gly Cys Gly Ala Thr Thr Ala Thr Gly Thr Ala Thr Cys
1315 1320 1325
Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys
1330 1335 1340
Ala Cys Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala

1345 1350 1355 1360
Ala Cys Ala Cys Ala Thr Thr Ala Thr Ala Thr Thr Ala Thr Gly Thr
1365 1370 1375
Ala Ala Ala Thr Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr
1380 1385 1390
Ala Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Cys Thr Ala Thr Gly Thr Ala Ala
1395 1400 1405
Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Ala Ala Thr Ala Ala Thr
1410 1415 1420

Ala Ala Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala
1425 1430 1435 1440
Thr Thr Ala Gly Thr Ala Thr Thr Cys Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly
1445 1450 1455
Ala Thr Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys
1460 1465 1470
Ala Ala Thr Ala Thr Cys Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala Ala Cys
1475 1480 1485
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala

1490 1495 1500
Gly Cys Cys Thr Ala Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Cys Gly

1505 1510 1515 1520

Thr Ala Ala Ala Thr Cys Cys Gly Ala Thr Gly Ala Ala Thr Thr Ala

1525 1530 1535

Thr Thr Ala Cys Ala Thr Ala Ala Thr Gly Thr Ala Ala Ala Thr Gly

1540 1545 1550

Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala Ala Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys

1555 1560 1565

Ala Ala Ala Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Ala Ala Cys Thr

1570 1575 1580

Ala Cys Thr Ala Thr Ala Ala Thr Thr Ala Thr Ala Gly Thr Gly Ala

1585 1590 1595 1600

Thr Thr Ala Thr Ala Gly Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Gly Thr Thr

1605 1610 1615

Ala Thr Cys Ala Thr Thr Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr

1620 1625 1630

Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Thr Ala Thr Ala Cys Thr

1635 1640 1645

Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys

1650 1655 1660

Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Ala Cys Thr Ala Ala Gly Cys

1665 1670 1675 1680

Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly

1685 1690 1695

Gly Thr Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Gly Cys

1700 1705 1710

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Thr Ala Ala Cys Thr Ala Ala

1715 1720 1725

<210> 15

<211> 1725

<212> PRT

<213> Respiratory Syncytial Virus

<400> 15

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Thr Cys
1 5 10 15
Thr Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Gly Cys Ala Ala Thr
20 25 30
Cys Ala Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys

35 40 45
Gly Cys Cys Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr
50 55 60
Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala
65 70 75 80
Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Thr
85 90 95
Thr Ala Cys Cys Ala Ala Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Gly Cys Ala
100 105 110

Gly Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly
115 120 125
Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly
130 135 140
Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Cys Ala
145 150 155 160
Cys Ala Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Thr Thr Ala Cys Cys Ala Thr
165 170 175
Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Thr Ala Ala Thr Ala Thr Cys

180 185 190
Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala
195 200 205
Ala Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala
210 215 220
Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Thr Thr Ala Ala Ala
225 230 235 240
Cys Ala Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys Gly Ala Thr Ala Ala Gly Thr

245 250 255

Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys
260 265 270
Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly
275 280 285
Ala Thr Gly Cys Ala Gly Thr Cys Ala Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly
290 295 300
Cys Thr Ala Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys
305 310 315 320
Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys

325 330 335
Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala
340 345 350
Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys Cys Ala Ala
355 360 365
Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala
370 375 380
Thr Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala
385 390 395 400

Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly
405 410 415
Gly Thr Thr Cys Thr Thr Gly Cys Thr Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly
420 425 430
Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr
435 440 445
Cys Thr Gly Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys
450 455 460
Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly

465 470 475 480
Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Thr Ala
485 490 495

Ala Gly Ala Thr Thr Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Cys Ala Cys Thr
500 505 510
Gly Cys Thr Thr Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Ala Ala Gly
515 520 525
Gly Cys Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly Thr
530 535 540

Cys Thr Ala Ala Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Ala Gly Thr Gly Thr
545 550 555 560
Gly Cys Thr Cys Ala Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys
565 570 575
Cys Thr Cys Gly Ala Thr Cys Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Thr
580 585 590
Ala Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr
595 600 605
Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Thr Cys Ala Ala Cys

610 615 620
Ala Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Cys Cys Ala
625 630 635 640
Thr Thr Ala Gly Thr Ala Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Cys
645 650 655
Cys Gly Thr Gly Ala Thr Thr Gly Ala Ala Thr Thr Thr Cys Ala Ala
660 665 670
Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Gly Cys
675 680 685

Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Ala Cys Thr Ala Gly
690 695 700
Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Ala Cys
705 710 715 720
Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Cys
725 730 735
Cys Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Ala Thr Ala Thr
740 745 750

Gly Cys Thr Thr Ala Cys Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly

755 760 765

Thr Thr Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Thr Ala

770 775 780

Ala Cys Gly Ala Thr Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Thr Thr Ala Cys

785 790 795 800

Ala Ala Ala Cys Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly

805 810 815

Cys Thr Gly Ala Thr Gly Thr Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Cys Gly

820 825 830

Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Thr Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala

835 840 845

Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr Ala Cys Thr Cys Ala Ala Thr Cys

850 855 860

Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ala Gly Gly

865 870 875 880

Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Thr Ala

885 890 895

Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr

900 905 910

Cys Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Ala Thr Cys Gly

915 920 925

Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala

930 935 940

Gly Cys Thr Cys Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Cys Cys Cys Cys Thr

945 950 955 960

Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Ala Cys Ala

965 970 975

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Ala Ala

980 985 990

Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Thr Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala

995 1000 1005

Ala Cys Cys Gly Ala Thr Cys Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Thr

1010 1015 1020

Ala Cys Thr Gly Cys Gly Ala Thr Ala Ala Cys Gly Cys Ala Gly Gly

1025 1030 1035 1040

Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr

1045 1050 1055

Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys Thr Thr

1060 1065 1070

Gly Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Cys Thr Ala Ala

1075 1080 1085

Cys Cys Gly Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Gly Ala Cys

1090 1095 1100

Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala

1105 1110 1115 1120

Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Thr

1125 1130 1135

Gly Ala Ala Cys Cys Thr Thr Thr Gly Thr Ala Ala Cys Gly Thr Gly

1140 1145 1150

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala

1155 1160 1165

Ala Gly Thr Ala Thr Gly Ala Thr Thr Gly Thr Ala Ala Gly Ala Thr

1170 1175 1180

Thr Ala Thr Gly Ala Cys Thr Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys

1185 1190 1195 1200

Gly Ala Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly

1205 1210 1215

Thr Gly Ala Thr Cys Ala Cys Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly

1220 1225 1230

Cys Gly Cys Thr Ala Thr Cys Gly Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys

1235 1240 1245

Thr Ala Cys Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Ala Ala Gly Thr

1250 1255 1260

Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Ala

1265 1270 1275 1280

Gly Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys

1285 1290 1295

Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Ala Ala Thr Gly

1300 1305 1310

Gly Ala Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys

1315 1320 1325

Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr

1330 1335 1340

Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala

1345 1350 1355 1360

Ala Cys Ala Cys Ala Thr Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Gly Thr

1365 1370 1375

Gly Ala Ala Cys Ala Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly

1380 1385 1390

Ala Ala Gly Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Ala

1395 1400 1405

Ala Gly Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Thr Ala Thr

1410 1415 1420

Cys Ala Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Ala Cys Cys Cys Thr

1425 1430 1435 1440

Cys Thr Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly

1445 1450 1455

Ala Cys Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys

1460 1465 1470

Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Ala Ala Cys

1475 1480 1485

Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly Thr

1490 1495 1500

Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Gly
1505 1510 1515 1520
Gly Ala Ala Ala Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly
1525 1530 1535
Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala Cys Gly
1540 1545 1550

Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys
1555 1560 1565
Thr Ala Ala Cys Ala Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys Ala Cys Cys
1570 1575 1580
Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Thr Gly Thr Gly Ala
1585 1590 1595 1600
Thr Cys Ala Thr Cys Gly Thr Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr
1605 1610 1615
Gly Ala Gly Cys Thr Thr Gly Ala Thr Cys Gly Cys Thr Gly Thr Cys

1620 1625 1630
Gly Gly Gly Thr Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Ala Cys Thr
1635 1640 1645
Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Ala Cys
1650 1655 1660
Ala Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Cys
1665 1670 1675 1680
Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Gly
1685 1690 1695

Gly Cys Ala Thr Thr Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys Gly Cys
1700 1705 1710
Cys Thr Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Ala Ala
1715 1720 1725

<210> 16
<211> 17214
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 16

accaaacaag agaagagact ggtttgggaa tattaattca aataaaaatt aacttaggat 60

taaagaactt taccgaaagg taaggggaaa gaaatcctaa gagcttagcc atgttgagtc 120

tattcgacac attcagtgcg cgtaggcagg agaacataac gaaatcagct ggtggggctg 180

ttattcccgg gcaaaaaaac actgtgtcta tatttgctct tggaccatca ataacagatg 240

acaatgataa aatgacattg gctcttctct ttttgtctca ttctttagac aatgaaaagc 300

agcatgcgca aagagctgga tttttagttt ctctgttatc aatggcttat gccaacccag 360

aattatattt aacatcaaat ggtagtaatg cagatgttaa atatgttatc tacatgatag 420

agaaagaccc aggaagacag aaatatggtg ggtttgtcgt caagactaga gagatggttt 480

atgaaaagac aactgattgg atgttcggga gtgatcttga gtatgatcaa gacaatatgt 540

tgcaaaatgg tagaagcact tctacaatcg aggatcttgt tcatactttt ggatatccat 600

cgtgtcttgg agcccttata atccaagttt ggataatact tgttaaggct ataaccagta 660

tatcaggatt gaggaaagga ttctttactc ggttagaagc atttcgacaa gatggaacag 720

ttaaatccag tctagtgttg agcggtgatg cagtagaaca aattggatca attatgaggt 780

cccaacagag cttggtaaca ctcatggttg aaacactgat aacaatgaac acaggcagga 840

atgatctgac aacaatagaa aagaatatac agattgtagg aaactacatc agagatgcag 900

gtcttgcttc atttttcaac acaatcagat atggcattga gactagaatg gcagctctaa 960

ctctgtctac ccttagaccg gatatcaaca gactcaaggc actgatcgag ttatatctat 1020

caaaggggcc acgtgctcct tttatatgca ttttgagaga tcccgtgcat ggtgagtttg 1080

caccaggcaa ctatcctgcc ctctggagtt atgcgatggg tgtagcagtt gtacaaaaca 1140

aggccatgca acagtatgta acaggaaggt cttatctgga tattgaaatg ttccaacttg 1200

gtcaagcagt ggcacgtgat gccgagtcgc agatgagttc aatattagag gatgaactgg 1260

gggtcacaca agaagccaag caaagcttga agaaacacat gaagaacatc agcagttcag 1320

atacaacctt tcataagcct acaggggat cagccataga aatggcgata gatgaagaag 1380

cagggcagcc tgaatccaga ggagatcagg atcaaggaga tgagcctcgg tcatccatag 1440

ttccttatgc atgggcagac gaaaccggga atgacaatca aactgaatca actacagaaa 1500

ttgacagcat caaaactgaa caaagaaaca tcagagacag gctgaacaaa agactcaacg 1560

agaaaaggaa acagagtgac ccgagatcaa ctgacatcac aaacaacaca aatcaaactg 1620

aaatagatga tttgttcagt gcattcggaa gcaactagtc acaaagagat gaccaggcgc 1680

gccaagtaag aaaaacttag gattaatgga cctgcaggat ggaactgctg atcctgaaag 1740

ccaacgctat tactactatc ctgaccgccg tgacattttg cttcgcatct ggacagaaca 1800

ttactgagga attctaccag tcaacatgca gcgccgtgtc caaaggatac ctgagcgccc 1860
tgcggaccgg ctggtataca tcagtgatta ctatcgagct gtccaacatc aaggaaaaca 1920
aatgtaatgg gaccgacgca aaggtgaaac tgatcaagca ggagctggat aagtacaaaa 1980
atgccgtgac agaactgcag ctgctgatgc agtccacacc agcaactaac aatcgcgccc 2040
ggagagagct gccccggttc atgaactata ccctgaacaa tgctaagaaa accaatgtga 2100
cactgtccaa gaaacgcaag aggcgcttcc tgggatttct gctgggcgtg gggtctgcca 2160
tcgctagtgg agtggccgtc tgcaaagtcc tgcacctgga gggcgaagtg aacaagatca 2220

aaagcgccct gctgtccact aacaaggcag tggtcagtct gtcaaatggc gtgtccgtcc 2280
tgaccttcaa ggtgctggac ctgaaaaatt atattgataa gcagctgctg cctatcctga 2340
acaaacagag ctgctccatt tctaatatcg agacagtgat cgaattccag cagaagaaca 2400
atagactgct ggagattacc agagagttca gcgtgaacgc cggcgtcacc acacccgtgt 2460
ccacctacat gctgacaaat agtgagctgc tgtcactgat taacgacatg cctatcacca 2520
atgatcagaa gaaactgatg tccaacaatg tgcagatcgt cagacagcag agttactcaa 2580
tcatgtgcat cattaaggag gaagtcctgg cctacgtggt ccagctgcca ctgtatggcg 2640

tgatcgacac cccctgctgg aaactgcata catctcctct gtgcactacc aacacaaagg 2700
aaggaagtaa tatctgcctg actcgaaccg accggggatg gtactgtgat aacgcaggca 2760
gcgtgtcctt ctttccacag gccgagacct gcaaggtcca gagcaacagg gtgttctgtg 2820
acactatgaa tagcctgacc ctgccttccg aagtcaacct gtgcaatgtg gacatcttta 2880
atccaaagta cgattgtaag atcatgacta gcaagaccga tgtcagctcc tctgtgatta 2940
cttctctggg ggccatcgtg agttgctacg gaaagacaaa atgtactgcc agcaacaaaa 3000
atcgcggcat cattaagacc ttctccaacg ggtgcgacta tgtctctaac aagggcgtgg 3060

atacagtgag tgtcgggaac actctgtact atgtcaataa gcaggaggga aaaagcctgt 3120
acgtgaaggg cgaacccatc attaacttct atgacccccc ggtgttccct tccgacgagt 3180
ttgatgcatc tattagtcag gtgaacgaaa aaatcaatca gagtctggcc tttattcgga 3240
agtcagatga gctgctgcac aacgtgaatg ctggcaaatc tacaactaac atcatgatca 3300
ccacaatcat catcgtgatt atcgtcattc tgctgtcact gatcgctgtg gggctgctgc 3360
tgtactgtaa ggcaagaagc accccagtca ctctgtcaaa agaccagctg tcagggatta 3420
acaacattgc cttcagtaac tgatagctag cggcgcgcca gcaacaagta agaaaaactt 3480

aggattaatg gaaattatcc aatccagaga cggaaggaca aatccagaat ccaaccacaa 3540

ctcaatcaac caaagattca tggaagacaa tgttcaaaac aatcaaatca tggattcttg 3600

ggaagaggga tcaggagata aatcatctga catctcatcg gccctcgaca tcattgaatt 3660

catactcagc accgactccc aagagaacac ggcagacagc aatgaaatca acacaggaac 3720

cacaagactt agcacgacaa tctaccaacc tgaatccaaa acaacagaaa caagcaagga 3780

aaatagtgga ccagctaaca aaaatcgaca gtttggggca tcacacgaac gtgccacaga 3840

gacaaaagat agaaatgtta atcaggagac tgtacaggga ggatatagga gaggaagcag 3900

cccagatagt agaactgaga ctatggtcac tcgaagaatc tccagaagca gcccagatcc 3960

taacaatgga acccaaatcc aggaagatat tgattacaat gaagttggag agatggataa 4020

ggactctact aagagggaaa tgcgacaatt taaagatgtt ccagtcaagg tatcaggaag 4080

tgatgccatt cctccaacaa aacaagatgg agacggtgat gatggaagag gcctggaatc 4140

tatcagtaca tttgattcag gatataccag tatagtgact gccgcaacac tagatgacga 4200

agaagaactc cttatgaaga acaacaggcc aagaaagtat caatcaacac cccagaacag 4260

tgacaaggga attaaaaaag gggttggaag gccaaaagac acagacaaac aatcatcaat 4320

attggactac gaactcaact tcaaaggatc gaagaagagc cagaaaatcc tcaaagccag 4380

cacgaataca ggagaaccaa caagaccaca gaatggatcc caggggaaga gaatcacatc 4440

ctggaacatc ctcaacagcg agagcggcaa tcgaacagaa tcaacaaacc aaacccatca 4500

gacatcaacc tcgggacaga accacacaat gggaccaagc agaacaacct ccgaaccaag 4560

gatcaagaca caaaagacgg atggaaagga aagagaggac acagaagaga gcactcgatt 4620

tacagaaagg gcgattacat tattacagaa tcttggtgta atccaatctg cagcaaaatt 4680

agacctatac caagacaaga gagttgtgtg tgtggcgaat gtcctaaaca atgcagatac 4740

tgcatcaaag atagacttcc tagcaggttt gatgatagga gtgtcaatgg atcatgatac 4800

caaattaaat cagattcaga acgagatatt aagtttgaaa actgatctta aaaagatgga 4860

tgaatcacat agaagactaa ttgagaatca aaaagaacaa ttatcactga tcacatcatt 4920

aatctcaaat cttaaaatta tgacagagag aggagggaag aaggaccaac cagaacctag 4980

cgggaggaca tccatgatca agacaaaagc aaaagaagag aaaataaaga aagtcaggtt 5040

tgaccctctt atggaaacac agggcatcga gaaaaacatc cctgacctct atagatcaat 5100

agagaaaaca ccagaaaacg acacacagat caaatcagaa ataaacagat tgaatgatga 5160

atccaatgcc actagattag tacctagaag aataagcagt acaatgagat cattaataat 5220

aatcattaac aacagcaatt tatcatcaaa agcaaagcaa tcatacatca acgaactcaa 5280

gctctgcaag agtgacgagg aagtgtctga gttgatggac atgttcaatg aggatgtcag 5340

ctcccagtaa accgccaacc aagggtcaac accaagaaaa ccaatagcac aaaacagcca 5400

atcagagacc accccaatac accaaaccaa tcaacacata acaaagatcg cggccgcata 5460

gatgattaag aaaaacttag gatgaaagga ctaatcaatc ctccgaaaca atgagcatca 5520

ccaactccac aatctacaca ttcccagaat cctctttctc cgagaatggc aacatagagc 5580

cgttaccact caaggtcaat gaacagagaa aggccatacc tcatattagg gttgtcaaga 5640

taggagatcc gcccaaacat ggatccagat atctggatgt ctttttactg ggcttctttg 5700

agatggaaag gtcaaaagac aggtatggga gcataagtga tctagatgat gatccaagtt 5760

acaaggtttg tggctctgga tcattgccac ttgggttggc tagatacacc ggaaatgatc 5820

aggaactcct acaggctgca accaagctcg atatagaagt aagaagaact gtaaaggcta 5880

cggagatgat agtttacact gtacaaaaca tcaaacctga actatatcca tggtccagta 5940

gattaagaaa agggatgtta tttgacgcta ataaggttgc acttgctcct caatgtcttc 6000

cactagatag agggataaaa ttcagggtga tatttgtgaa ctgcacagca attggatcaa 6060

taactctatt caaaatccct aagtccatgg cattgttatc attgcctaat acaatatcaa 6120

taaatctaca agtacatatc aaaacaggag ttcagacaga ttccaaagga gtagttcaga 6180

ttctagatga aaaaggtgaa aaatcactaa atttcatggt tcatctcggg ttgatcaaaa 6240

ggaagatggg cagaatgtac tcagttgaat attgtaagca gaagatcgag aagatgagat 6300

tattattctc attgggatta gttggaggga tcagcttcca cgtcaacgca actggctcta 6360

tatcaaagac attagcaagt caattagcat tcaaaagaga aatctgctat cccctaatgg 6420

atctgaatcc acacttaaat tcagttatat gggcatcatc agttgaaatt acaagggtag 6480

atgcagttct ccagccttca ttacctggcg aattcagata ctacccaaac atcatagcaa 6540

aaggggtcgg gaaaatcaga cagtaaaatc aacaaccctg atatccaccg gtgtattaag 6600

ccgaagcaaa taaaggataa tcaaaaactt aggacaaaag aggtcaatac caacaactat 6660

tagcagtcac actcgcaaga ataagagaga agggaccaaa aaagtcaaat aggagaaatc 6720

aaaacaaaag gtacagaaca ccagaacaac aaaatcaaaa catccaactc actcaaaaca 6780

aaaattccaa aagagaccgg caacacaaca agcactgaac acaatgccaa cttcaatact 6840

gctaattatt acaaccatga tcatggcatc tttctgccaa atagatatca caaaactaca 6900

gcacgtaggt gtattggtca acagtcccaa agggatgaag atatcacaaa actttgaaac 6960

aagatatcta attttgagcc tcataccaaa aatagaagac tctaactctt gtggtgacca 7020

acagatcaag caatacaaga agttattgga tagactgatc atccctttat atgatggatt 7080

aagattacag aaagatgtga tagtaaccaa tcaagaatcc aatgaaaaca ctgatcccag 7140

aacaaaacga ttctttggag gggtaattgg aaccattgct ctgggagtag caacctcagc 7200

acaaattaca gcggcagttg ctctggttga agccaagcag gcaagatcag acatcgaaaa 7260

actcaaagaa gcaattaggg acacaaacaa agcagtgcag tcagttcaga gctccatagg 7320
aaatttaata gtagcaatta aatcagtcca ggattatgtt aacaaagaaa tcgtgccatc 7380
gattgcgagg ctaggttgtg aagcagcagg acttcaatta ggaattgcat taacacagca 7440
ttactcagaa ttaacaaaca tatttggtga taacatagga tcgttacaag aaaaaggaat 7500
aaaattacaa ggtatagcat cattataccg cacaaatatc acagaaatat tcacaacatc 7560
aacagttgat aaatatgata tctatgatct gttatttaca gaatcaataa aggtgagagt 7620
tatagatgtt gacttgaatg attactcaat caccctccaa gtcagactcc ctttattaac 7680

taggctgctg aacactcaga tctacaaagt agattccata tcatataaca tccaaaacag 7740
agaatggtat atccctcttc ccagccatat catgacgaaa ggggcatttc taggtggagc 7800
agacgtcaaa gaatgtatag aagcattcag cagctatata tgcccttctg atccaggatt 7860
tgtattaaac catgaaatag agagctgctt atcaggaaac atatcccaat gtccaagaac 7920
aacggtcaca tcagacattg ttccaagata tgcatttgtc aatggaggag tggttgcaaa 7980
ctgtataaca accacctgta catgcaacgg aattggtaat agaatcaatc aaccacctga 8040
tcaaggagta aaaattataa cacataaaga atgtagtaca ataggtatca acggaatgct 8100

gttcaataca aataaagaag gaactcttgc attctataca ccaaatgata taacactaaa 8160
caattctgtt gcacttgatc caattgacat atcaatcgag ctcaacaagg ccaaatcaga 8220
tctagaagaa tcaaaagaat ggataagaag gtcaaatcaa aaactagatt ctattggaaa 8280
ttggcatcaa tctagcacta caatcataat tattttgata atgatcatta tattgtttat 8340
aattaatata acgataatta caattgcaat taagtattac agaattcaaa agagaaatcg 8400
agtggatcaa aatgacaagc catatgtact aacaaacaaa taacatatct acagatcatt 8460
agatattaaa attataaaaa acttaggagt aaagttacgc aatccaactc tactcatata 8520

attgaggaag gacccaatag acaaatccaa attcgagatg gaatactgga agcataccaa 8580
tcacggaaag gatgctggta atgagctgga gacgtctatg gctactcatg gcaacaagct 8640
cactaataag ataatataca tattatggac aataatcctg gtgttattat caatagtctt 8700
catcatagtg ctaattaatt ccatcaaaag tgaaaaggcc cacgaatcat tgctgcaaga 8760
cataaataat gagtttatgg aaattacaga aaagatccaa atggcatcgg ataataccaa 8820
tgatctaata cagtcaggag tgaatacaag gcttcttaca attcagagtc atgtccagaa 8880
ttacatacca atatcattga cacaacagat gtcagatctt aggaaattca ttagtgaaat 8940

tacaattaga aatgataatc aagaagtgct gccacaaaga ataacacatg atgtaggtat 9000

aaaaccttta aatccagatg atttttggag atgcacgtct ggtcttccat ctttaatgaa 9060

aactccaaaa ataaggttaa tgccagggcc gggattatta gctatgccaa cgactgttga 9120

tggctgtgtt agaactccgt ctttagttat aaatgatctg atttatgctt atacctcaaa 9180

tctaattact cgaggttgtc aggatatagg aaaatcatat caagtcttac agatagggat 9240

aataactgta aactcagact tggtacctga cttaaatcct aggatctctc atacctttaa 9300

cataaatgac aataggaagt catgttctct agcactccta aatacagatg tatatcaact 9360

gtgttcaact cccaaagttg atgaaagatc agattatgca tcatcaggca tagaagatat 9420

tgtacttgat attgtcaatt atgatggttc aatctcaaca acaagattta agaataataa 9480

cataagcttt gatcaaccat atgctgcact atacccatct gttggaccag ggatatacta 9540

caaaggcaaa ataatatttc tcgggtatgg aggtcttgaa catccaataa atgagaatgt 9600

aatctgcaac acaactgggt gccccgggaa aacacagaga gactgtaatc aagcatctca 9660

tagtccatgg ttttcagata ggaggatggt caactccatc attgttgttg acaaaggctt 9720

aaactcaatt ccaaaattga aagtatggac gatatctatg cgacaaaatt actgggggtc 9780

agaaggaagg ttacttctac taggtaacaa gatctatata tatacaagat ctacaagttg 9840

gcatagcaag ttacaattag gaataattga tattactgat tacagtgata taaggataaa 9900

atggacatgg cataatgtgc tatcaagacc aggaaacaat gaatgtccat ggggacattc 9960

atgtccagat ggatgtataa caggagtata tactgatgca tatccactca atcccacagg 10020

gagcattgtg tcatctgtca tattagactc acaaaaatcg agagtgaacc cagtcataac 10080

ttactcaaca gcaaccgaaa gagtaaacga gctggccatc ctaaacagaa cactctcagc 10140

tggatataca acaacaagct gcattacaca ctataacaaa ggatattgtt ttcatatagt 10200

agaaataaat cataaaagct taaacacatt tcaacccatg ttgttcaaaa cagagattcc 10260

aaaaagctgc agttaatcat aattaaccat aatatgcatc aatctatcta taatacaagt 10320

atatgataag taatcagcaa tcagacaata gacgtacgga aataataaaa aacttaggag 10380

aaaagtgtgc aagaaaaatg gacaccgagt cccacagcgg cacaacatct gacattctgt 10440

accctgaatg tcacctcaat tctcctatag ttaaaggaaa gatagcacaa ctgcatacaa 10500

taatgagttt gcctcagccc tacgatatgg atgatgattc aatactgatt attactagac 10560

aaaaaattaa actcaataaa ttagataaaa gacaacggtc aattaggaaa ttaagatcag 10620

tcttaatgga aagagtaagt gatctaggta aatatacctt tatcagatat ccagagatgt 10680

ctagtgaaat gttccaatta tgtatacccg gaattaataa taaaataaat gaattgctaa 10740

gtaaagcaag taaaacatat aatcaaatga ctgatggatt aagagatcta tgggttacta 10800

tactatcgaa gttagcatcg aaaaatgatg gaagtaatta tgatatcaat gaagatatta 10860

gcaatatatc aaatgttcac atgacttatc aatcagacaa atggtataat ccattcaaga 10920

catggtttac tattaagtat gacatgagaa gattacaaaa agccaaaaat gagattacat 10980

tcaataggca taaagattat aatctattag aagaccaaaa gaatatattg ctgatacatc 11040

cagaactcgt cttaatatta gataaacaaa attacaatgg gtatataatg actcctgaat 11100

tggtactaat gtattgtgat gtagttgaag ggaggtggaa tataagttca tgtgcaaaat 11160

tggatcctaa gttacaatca atgtattata agggtaacaa tttatgggaa ataatagatg 11220

gactattctc gaccttagga gaaagaacat ttgacataat atcactatta gaaccacttg 11280

cattatcgct cattcaaact tatgacccgg ttaaacagct cagggggggct tttttaaatc 11340

acgtgttatc agaaatggaa ttaatatttg cagctgagtg tacaacagag gaaataccta 11400

atgtggatta tatagataaa attttagatg tgttcaaaga atcaacaata gatgaaatag 11460

cagaaatttt ctctttcttc cgaacttttg gacaccctcc attagaggcg agtatagcag 11520

cagagaaagt tagaaagtat atgtatactg agaaatgctt gaaatttgat actatcaata 11580

aatgtcatgc tatttttttgt acaataatta taaatggata tagagaaaga catggtggtc 11640

aatggcctcc agttacatta cctgtccatg cacatgaatt tatcataaat gcatacggat 11700

caaattctgc catatcatat gagaatgctg tagattatta taagagcttc ataggaataa 11760

aatttgacaa gtttatagag cctcaattgg atgaagactt aactatttat atgaaagata 11820

aagcattatc cccaaagaaa tcaaactggg acacagtcta tccagcttca aacctgttat 11880

accgcactaa tgtgtctcat gattcacgaa gattggttga agtatttata gcagatagta 11940

aatttgatcc ccaccaagta ttagattacg tagaatcagg atattggctg gatgatcctg 12000

aatttaatat ctcatatagt ttaaaagaga aagaaataaa acaagaaggt agacttttg 12060

caaaaatgac atacaagatg agggctacac aagtattatc agaaacatta ttggcgaata 12120

atatagggaa attcttccaa gagaatggga tggttaaagg agaaattgaa ttactcaaga 12180

gactaacaac aatatctatg tctggagttc cgcggtataa tgaggtatac aataattcaa 12240

aaagtcacac agaagaactt caagcttata atgcaattag cagttccaat ttatcttcta 12300

atcagaagtc aaagaagttt gaatttaaat ctacagatat atacaatgat ggatacgaaa 12360

ccgtaagctg cttcttaacg acagatctta aaaaatattg tttaaattgg aggtatgaat 12420

caacagcttt attcggtgat acttgtaatc agatatttgg gttaaaggaa ttatttaatt 12480

ggctgcaccc tcgccttgaa aagagtacaa tatatgttgg agatccttat tgcccgccat 12540

cagatattga acatttacca cttgatgacc atcctgattc aggattttat gttcataatc 12600

ctaaaggagg aatagaaggg ttttgccaaa agttatggac actcatatct atcagtgcaa 12660

tacatttagc agctgtcaaa atcggtgtaa gagttactgc aatggttcaa ggggataatc 12720

aagccatagc tgttaccaca agagtaccta ataattatga ttataaagtt aagaaagaga 12780
ttgtttataa agatgtggta agatttttg attccttgag agaggtgatg gatgatctgg 12840
gtcatgagct caaactaaat gaaactataa taagtagtaa aatgtttata tatagcaaaa 12900
ggatatacta tgacggaaga atccttcctc aggcattaaa agcattgtct agatgtgttt 12960
tttggtctga aacaatcata gatgagacaa gatcagcatc ctcaaatctg gctacatcgt 13020
ttgcaaaggc cattgagaat ggctactcac ctgtattggg atatgtatgc tcaatcttca 13080
aaaatatcca acagttgtat atagcgcttg gaatgaatat aaacccaact ataacccaaa 13140

atattaaaga tcaatatttc aggaatattc attggatgca atatgcctcc ttaatccctg 13200
ctagtgtcgg aggatttaat tatatggcca tgtcaaggtg ttttgtcaga aacattggag 13260
atcctacagt cgctgcgtta gccgatatta aaagatttat aaaagcaaat ttgttagatc 13320
gaggtgtcct ttacagaatt atgaatcaag aaccaggcga gtcttctttt ttagactggg 13380
cctcagatcc ctattcatgt aacttaccac aatctcaaaa tataaccacc atgataaaga 13440
atataactgc aagaaatgta ctacaggact caccaaaccc attactatct ggattattta 13500
caagtacaat gatagaagag gatgaggaat tagctgagtt cctaatggac aggagaataa 13560

tcctcccaag agttgcacat gacattttag ataattctct tactggaatt aggaatgcta 13620
tagctggtat gttggataca acaaaatcac taattcgagt agggataagc agaggaggat 13680
taacctataa cttattaaga aagataagca actatgatct tgtacaatat gagacactta 13740
gtaaaacttt aagactaata gtcagtgaca agattaagta tgaagatatg tgctcagtag 13800
acctagccat atcattaaga caaaaaatgt ggatgcattt atcaggagga agaatgataa 13860
atggacttga aactccagat cctttagagt tactgtctgg agtaataata acaggatctg 13920
aacattgtag gatatgttat tcaactgaag gtgaaagccc atatacatgg atgtatttac 13980

caggcaatct taatatagga tcagctgaga caggaatagc atcattaagg gtcccttact 14040
ttggatcagt tacagatgag agatctgaag cacaattagg gtatatcaaa aatctaagca 14100
aaccagctaa ggctgctata agaatagcaa tgatatatac ttgggcattt gggaatgacg 14160
aaatatcttg gatggaagca tcacagattg cacaaacacg tgcaaacttt acattggata 14220
gcttaaagat tttgacacca gtgacaacat caacaaatct atcacacagg ttaaaagata 14280
ctgctactca gatgaaattt tctagtacat cacttattag agtaagcagg ttcatcacaa 14340
tatctaatga taatatgtct attaaagaag caaatgaaac taaagataca aatcttattt 14400

atcaacaggt aatgttaaca ggattaagtg tatttgaata tctatttagg ttagaggaga 14460

gtacaggaca taaccctatg gtcatgcatc tacatataga ggatggatgt tgtataaaag 14520

agagttacaa tgatgagcat atcaatccgg agtctacatt agagttaatc aaataccctg 14580

agagtaatga atttatatat gataaggacc ctttaaagga tatagatcta tcaaaattaa 14640

tggttataag agatcattct tatacaattg acatgaatta ctgggatgac acagatattg 14700

tacatgcaat atcaatatgt actgcagtta caatagcaga tacaatgtcg cagctagatc 14760

gggataatct taaggagctg gttgtgattg caaatgatga tgatattaac agtctgataa 14820

ctgaatttct gaccctagat atactagtgt ttctcaaaac atttggaggg ttactcgtga 14880

atcaatttgc atataccctt tatggattga aaatagaagg aagggatccc atttgggatt 14940

atataatgag aacattaaaa gacacctcac attcagtact taaagtatta tctaatgcac 15000

tatctcatcc aaaagtgttt aagagatttt gggattgtgg agttttgaat cctatttatg 15060

gtcctaatac tgctagtcaa gatcaagtta agcttgctct ctcgatttgc gagtactcct 15120

tggatctatt tatgagagaa tggttgaatg gagcatcact tgagatctat atctgtgata 15180

gtgacatgga aatagcaaat gacagaagac aagcatttct ctcaagacat cttgcctttg 15240

tgtgttgttt agcagagata gcatcttttg gaccaaattt attaaatcta acatatctag 15300

agagacttga tgaattaaaa caatacttag atctgaacat caaagaagat cctactctta 15360

aatatgtgca agtatcagga ctgttaatta aatcattccc ctcaactgtt acgtatgtaa 15420

ggaaaactgc gattaagtat ctgaggattc gtggtattaa tccgcctgaa acgattgaag 15480

attgggatcc catagaagat gagaatatct tagacaatat tgttaaaact gtaaatgaca 15540

attgcagtga taatcaaaag agaaataaaa gtagttattt ctggggatta gctctaaaga 15600

attatcaagt cgtgaaaata agatccataa cgagtgattc tgaagttaat gaagcttcga 15660

atgttactac acatggaatg acacttcctc agggaggaag ttatctatca catcagctga 15720

ggttatttgg agtaaacagt acaagttgtc ttaaagctct tgaattatca caaatcttaa 15780

tgagggaagt taaaaaagat aaagatagac tctttttagg agaaggagca ggagctatgt 15840

tagcatgtta tgatgctaca ctcggtcctg caataaatta ttataattct ggtttaaata 15900

ttacagatgt aattggtcaa cgggaattaa aaatcttccc atcagaagta tcattagtag 15960

gtaaaaaact aggaaatgta acacagattc ttaatcgggt gagggtgtta tttaatggga 16020

atcccaattc aacatggata ggaaatatgg aatgtgagag tttaatatgg agtgaattaa 16080

atgataagtc aattggttta gtacattgtg acatggaggg agcgataggc aaatcagaag 16140

aaactgttct acatgaacat tatagtatta ttaggattac atatttaatc ggggatgatg 16200

atgttgtcct agtatcaaaa attataccaa ctattactcc gaattggtct aaaatactct 16260

atctatacaa gttgtattgg aaggatgtaa gtgtagtgtc ccttaaaaca tccaatcctg 16320

cctcaacaga gctttattta atttcaaaag atgcttactg tactgtaatg gaacccagta 16380

atcttgtttt atcaaaactt aaaaggatat catcaataga agaaaataat ctattaaagt 16440

ggataatctt atcaaaaagg aagaataacg agtggttaca gcatgaaatc aaagaaggag 16500

aaagggatta tgggataatg aggccatatc atacagcact gcaaattttt ggattccaaa 16560

ttaacttaaa tcacttagct agagaatttt tatcaactcc tgatttaacc aacattaata 16620

atataattca aagttttaca agaacaatta aagatgttat gttcgaatgg gtcaatatca 16680

ctcatgacaa taaaagacat aaattaggag gaagatataa tctattcccg cttaaaaata 16740

aggggaaatt aagattatta tcacgaagat tagtactaag ctggatatca ttatccttat 16800

caaccagatt actgacgggc cgttttccag atgaaaaatt tgaaaatagg gcacagaccg 16860

gatatgtatc attggctgat attgatttag aatccttaaa gttattatca agaaatattg 16920

tcaaaaatta caaagaacac ataggattaa tatcatactg gtttttgacc aaagaggtca 16980

aaatactaat gaagcttata ggaggagtca aactactagg aattcctaaa cagtacaaag 17040

agttagagga tcgatcatct cagggttatg aatatgataa tgaatttgat attgattaat 17100

acataaaaac aaaaaataaa acacctattc ctcacccatt cacttccaac aaaatgaaaa 17160

gtaagaaaaa catgtaatat atatatacca aacagagttt ttctcttgtt tggt 17214

<210> 17

<211> 17220

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 17

accaaacaag agaagagact ggtttgggaa tattaattca aataaaaatt aacttaggat 60

taaagaactt taccgaaagg taaggggaaa gaaatcctaa gagcttagcc atgttgagtc 120

tattcgacac attcagtgcg cgtaggcagg agaacataac gaaatcagct ggtggggctg 180

ttattcccgg gcaaaaaaac actgtgtcta tatttgctct tggaccatca ataacagatg 240

acaatgataa aatgacattg gctcttctct ttttgtctca ttctttagac aatgaaaagc 300

agcatgcgca aagagctgga tttttagttt ctctgttatc aatggcttat gccaacccag 360

aattatattt aacatcaaat ggtagtaatg cagatgttaa atatgttatc tacatgatag 420

agaaagaccc aggaagacag aaatatggtg ggtttgtcgt caagactaga gagatggttt 480

atgaaaagac aactgattgg atgttcggga gtgatcttga gtatgatcaa gacaatatgt 540

tgcaaaatgg tagaagcact tctacaatcg aggatcttgt tcatactttt ggatatccat 600

cgtgtcttgg agcccttata atccaagttt ggataatact tgttaaggct ataaccagta 660

tatcaggatt gaggaaagga ttctttactc ggttagaagc atttcgacaa gatggaacag 720

ttaaatccag tctagtgttg agcggtgatg cagtagaaca aattggatca attatgaggt 780

cccaacagag cttggtaaca ctcatggttg aaacactgat aacaatgaac acaggcagga 840

atgatctgac aacaatagaa aagaatatac agattgtagg aaactacatc agagatgcag 900

gtcttgcttc atttttcaac acaatcagat atggcattga gactagaatg gcagctctaa 960

ctctgtctac ccttagaccg gatatcaaca gactcaaggc actgatcgag ttatatctat 1020

caaaggggcc acgtgctcct tttatatgca ttttgagaga tcccgtgcat ggtgagtttg 1080

caccaggcaa ctatcctgcc ctctggagtt atgcgatggg tgtagcagtt gtacaaaaca 1140

aggccatgca acagtatgta acaggaaggt cttatctgga tattgaaatg ttccaacttg 1200

gtcaagcagt ggcacgtgat gccgagtcgc agatgagttc aatattagag gatgaactgg 1260

gggtcacaca agaagccaag caaagcttga agaaacacat gaagaacatc agcagttcag 1320

atacaacctt tcataagcct acagggggat cagccataga aatggcgata gatgaagaag 1380

cagggcagcc tgaatccaga ggagatcagg atcaaggaga tgagcctcgg tcatccatag 1440

ttccttatgc atgggcagac gaaaccggga atgacaatca aactgaatca actacagaaa 1500

ttgacagcat caaaactgaa caaagaaaca tcagagacag gctgaacaaa agactcaacg 1560

agaaaaggaa acagagtgac ccgagatcaa ctgacatcac aaacaacaca aatcaaactg 1620

aaatagatga tttgttcagt gcattcggaa gcaactagtc acaaagagat gaccaggcgc 1680

gccaagtaag aaaaacttag gattaatgga cctgcaggat ggaactgctg atcctgaaag 1740

ccaacgctat tactactatc ctgaccgccg tgacattttg cttcgcatct ggacagaaca 1800

ttactgagga attctaccag tcaacatgca gcgccgtgtc caaaggatac ctgagcgccc 1860

tgcggaccgg ctggtataca tcagtgatta ctatcgagct gtccaacatc aaggaaaaca 1920

aatgtaatgg gaccgacgca aaggtgaaac tgatcaagca ggagctggat aagtacaaaa 1980

atgccgtgac agaactgcag ctgctgatgc agtccacacc agcaactaac aatcgcgccc 2040

ggagagagct gccccggttc atgaactata ccctgaacaa tgctaagaaa accaatgtga 2100

cactgtccaa gaaacgcaag aggcgcttcc tgggatttct gctgggcgtg gggtctgcca 2160

tcgctagtgg agtggccgtc tgcaaagtcc tgcacctgga gggcgaagtg aacaagatca 2220

aaagcgccct gctgtccact aacaaggcag tggtcagtct gtcaaatggc gtgtccgtcc 2280

tgaccttcaa ggtgctggac ctgaaaaatt atattgataa gcagctgctg cctatcctga 2340

acaaacagag ctgctccatt tctaatatcg agacagtgat cgaattccag cagaagaaca 2400

atagactgct ggagattacc agagagttca gcgtgaacgc cggcgtcacc acacccgtgt 2460

ccacctacat gctgacaaat agtgagctgc tgtcactgat taacgacatg cctatcacca 2520

atgatcagaa gaaactgatg tccaacaatg tgcagatcgt cagacagcag agttactcaa 2580

tcatgtgcat cattaaggag gaagtcctgg cctacgtggt ccagctgcca ctgtatggcg 2640

tgatcgacac cccctgctgg aaactgcata catctcctct gtgcactacc aacacaaagg 2700

aaggaagtaa tatctgcctg actcgaaccg accggggatg gtactgtgat aacgcaggca 2760

gcgtgtcctt ctttccacag gccgagacct gcaaggtcca gagcaacagg gtgttctgtg 2820

acactatgaa tagcctgacc ctgccttccg aagtcaacct gtgcaatgtg gacatcttta 2880

atccaaagta cgattgtaag atcatgacta gcaagaccga tgtcagctcc tctgtgatta 2940

cttctctggg ggccatcgtg agttgctacg gaaagacaaa atgtactgcc agcaacaaaa 3000

atcgcggcat cattaagacc ttctccaacg ggtgcgacta tgtctctaac aagggcgtgg 3060

atacagtgag tgtcgggaac actctgtact atgtcaataa gcaggaggga aaaagcctgt 3120

acgtgaaggg cgaacccatc attaacttct atgacccccc ggtgttccct tccgacgagt 3180

ttgatgcatc tattagtcag gtgaacgaaa aaatcaatca gagtctggcc tttattcgga 3240

agtcagatga gctgctgcac aacgtgaatg ctggcaaatc tacaactaac atcatgatca 3300

ccacaatcac catcattatc gtgatgatta tcattctggt catcattaac atcacaatca 3360

ttgtggtcat cattaagttc caccggattc agggcaagga ccagaacgat aaaaatagcg 3420

agccctacat cctgaccaat agacagtgat agctagcggc gcgccagcaa caagtaagaa 3480

aaacttagga ttaatggaaa ttatccaatc cagagacgga aggacaaatc cagaatccaa 3540

ccacaactca atcaaccaaa gattcatgga agacaatgtt caaaacaatc aaatcatgga 3600

ttcttgggaa gagggatcag gagataaatc atctgacatc tcatcggccc tcgacatcat 3660

tgaattcata ctcagcaccg actcccaaga gaacacggca gacagcaatg aaatcaacac 3720

aggaaccaca agacttagca cgacaatcta ccaacctgaa tccaaaacaa cagaaacaag 3780

caaggaaaat agtggaccag ctaacaaaaa tcgacagttt ggggcatcac acgaacgtgc 3840

cacagagaca aaagatagaa atgttaatca ggagactgta cagggaggat ataggagagg 3900

aagcagccca gatagtagaa ctgagactat ggtcactcga agaatctcca gaagcagccc 3960

agatcctaac aatggaaccc aaatccagga agatattgat tacaatgaag ttggagagat 4020

ggataaggac tctactaaga gggaaatgcg acaatttaaa gatgttccag tcaaggtatc 4080

aggaagtgat gccattcctc caacaaaaca agatggagac ggtgatgatg gaagaggcct 4140

ggaatctatc agtacatttg attcaggata taccagtata gtgactgccg caacactaga 4200

tgacgaagaa gaactcctta tgaagaacaa caggccaaga aagtatcaat caacacccca 4260
gaacagtgac aagggaatta aaaaaggggt tggaaggcca aaagacacag acaaacaatc 4320
atcaatattg gactacgaac tcaacttcaa aggatcgaag aagagccaga aaatcctcaa 4380
agccagcacg aatacaggag aaccaacaag accacagaat ggatcccagg ggaagagaat 4440
cacatcctgg aacatcctca acagcgagag cggcaatcga acagaatcaa caaaccaaac 4500
ccatcagaca tcaacctcgg gacagaacca cacaatggga ccaagcagaa caacctccga 4560
accaaggatc aagacacaaa agacggatgg aaaggaaaga gaggacacag aagagagcac 4620

tcgatttaca gaaagggcga ttacattatt acagaatctt ggtgtaatcc aatctgcagc 4680
aaaattagac ctataccaag acaagagagt tgtgtgtgtg gcgaatgtcc taaacaatgc 4740
agatactgca tcaaagatag acttcctagc aggtttgatg ataggagtgt caatggatca 4800
tgataccaaa ttaaatcaga ttcagaacga gatattaagt ttgaaaactg atcttaaaaa 4860
gatggatgaa tcacatagaa gactaattga gaatcaaaaa gaacaattat cactgatcac 4920
atcattaatc tcaaatctta aaattatgac agagagagga gggaagaagg accaaccaga 4980
acctagcggg aggacatcca tgatcaagac aaaagcaaaa gaagagaaaa taaagaaagt 5040

caggtttgac cctcttatgg aaacacaggg catcgagaaa aacatccctg acctctatag 5100
atcaatagag aaaacaccag aaaacgacac acagatcaaa tcagaaataa acagattgaa 5160
tgatgaatcc aatgccacta gattagtacc tagaagaata agcagtacaa tgagatcatt 5220
aataataatc attaacaaca gcaatttatc atcaaaagca aagcaatcat acatcaacga 5280
actcaagctc tgcaagagtg acgaggaagt gtctgagttg atggacatgt tcaatgagga 5340
tgtcagctcc cagtaaaccg ccaaccaagg gtcaacacca agaaaaccaa tagcacaaaa 5400
cagccaatca gagaccaccc caatacacca aaccaatcaa cacataacaa agatcgcggc 5460

cgcatagatg attaagaaaa acttaggatg aaaggactaa tcaatcctcc gaaacaatga 5520
gcatcaccaa ctccacaatc tacacattcc cagaatcctc tttctccgag aatggcaaca 5580
tagagccgtt accactcaag gtcaatgaac agagaaaggc catacctcat attagggttg 5640
tcaagatagg agatccgccc aaacatggat ccagatatct ggatgtcttt ttactgggct 5700
tctttgagat ggaaaggtca aaagacaggt atgggagcat aagtgatcta gatgatgatc 5760
caagttacaa ggtttgtggc tctggatcat tgccacttgg gttggctaga tacaccggaa 5820
atgatcagga actcctacag gctgcaacca agctcgatat agaagtaaga agaactgtaa 5880

aggctacgga gatgatagtt tacactgtac aaaacatcaa acctgaacta tatccatggt 5940

ccagtagatt aagaaaaggg atgttatttg acgctaataa ggttgcactt gctcctcaat 6000

gtcttccact agatagaggg ataaaattca gggtgatatt tgtgaactgc acagcaattg 6060

gatcaataac tctattcaaa atccctaagt ccatggcatt gttatcattg cctaatacaa 6120

tatcaataaa tctacaagta catatcaaaa caggagttca gacagattcc aaaggagtag 6180

ttcagattct agatgaaaaa ggtgaaaaat cactaaattt catggttcat ctcgggttga 6240

tcaaaaggaa gatgggcaga atgtactcag ttgaatattg taagcagaag atcgagaaga 6300

tgagattatt attctcattg ggattagttg gagggatcag cttccacgtc aacgcaactg 6360

gctctatatc aaagacatta gcaagtcaat tagcattcaa aagagaaatc tgctatcccc 6420

taatggatct gaatccacac ttaaattcag ttatatgggc atcatcagtt gaaattacaa 6480

gggtagatgc agttctccag ccttcattac ctggcgaatt cagatactac ccaaacatca 6540

tagcaaaagg ggtcgggaaa atcagacagt aaaatcaaca accctgatat ccaccggtgt 6600

attaagccga agcaaataaa ggataatcaa aaacttagga caaaagaggt caataccaac 6660

aactattagc agtcacactc gcaagaataa gagagaaggg accaaaaaag tcaaatagga 6720

gaaatcaaaa caaaaggtac agaacaccag aacaacaaaa tcaaaacatc caactcactc 6780

aaaacaaaaa ttccaaaaga gaccggcaac acaacaagca ctgaacacaa tgccaacttc 6840

aatactgcta attattacaa ccatgatcat ggcatctttc tgccaaatag atatcacaaa 6900

actacagcac gtaggtgtat tggtcaacag tcccaaaggg atgaagatat cacaaaactt 6960

tgaaacaaga tatctaattt tgagcctcat accaaaaata gaagactcta actcttgtgg 7020

tgaccaacag atcaagcaat acaagaagtt attggataga ctgatcatcc ctttatatga 7080

tggattaaga ttacagaaag atgtgatagt aaccaatcaa gaatccaatg aaaacactga 7140

tcccagaaca aaacgattct ttggaggggt aattggaacc attgctctgg gagtagcaac 7200

ctcagcacaa attacagcgg cagttgctct ggttgaagcc aagcaggcaa gatcagacat 7260

cgaaaaactc aaagaagcaa ttagggacac aaacaaagca gtgcagtcag ttcagagctc 7320

cataggaaat ttaatagtag caattaaatc agtccaggat tatgttaaca aagaaatcgt 7380

gccatcgatt gcgaggctag gttgtgaagc agcaggactt caattaggaa ttgcattaac 7440

acagcattac tcagaattaa caaacatatt tggtgataac ataggatcgt tacaagaaaa 7500

aggaataaaa ttacaaggta tagcatcatt ataccgcaca aatatcacag aaatattcac 7560

aacatcaaca gttgataaat atgatatcta tgatctgtta tttacagaat caataaaggt 7620

gagagttata gatgttgact tgaatgatta ctcaatcacc ctccaagtca gactcccttt 7680

attaactagg ctgctgaaca ctcagatcta caaagtagat tccatatcat ataacatcca 7740

aaacagagaa tggtatatcc ctcttcccag ccatatcatg acgaaagggg catttctagg 7800

tggagcagac gtcaaagaat gtatagaagc attcagcagc tatatatgcc cttctgatcc 7860

aggatttgta ttaaaccatg aaatagagag ctgcttatca ggaaacatat cccaatgtcc 7920

aagaacaacg gtcacatcag acattgttcc aagatatgca tttgtcaatg gaggagtggt 7980

tgcaaactgt ataacaacca cctgtacatg caacggaatt ggtaatagaa tcaatcaacc 8040

acctgatcaa ggagtaaaaa ttataacaca taaagaatgt agtacaatag gtatcaacgg 8100

aatgctgttc aatacaaata aagaaggaac tcttgcattc tatacaccaa atgatataac 8160

actaaacaat tctgttgcac ttgatccaat tgacatatca atcgagctca acaaggccaa 8220

atcagatcta gaagaatcaa aagaatggat aagaaggtca aatcaaaaac tagattctat 8280

tggaaattgg catcaatcta gcactacaat cataattatt ttgataatga tcattatatt 8340

gtttataatt aatataacga taattacaat tgcaattaag tattacagaa ttcaaaagag 8400

aaatcgagtg gatcaaaatg acaagccata tgtactaaca aacaaataac atatctacag 8460

atcattagat attaaaatta taaaaaactt aggagtaaag ttacgcaatc caactctact 8520

catataattg aggaaggacc caatagacaa atccaaattc gagatggaat actggaagca 8580

taccaatcac ggaaaggatg ctggtaatga gctggagacg tctatggcta ctcatggcaa 8640

caagctcact aataagataa tatacatatt atggacaata atcctggtgt tattatcaat 8700

agtcttcatc atagtgctaa ttaattccat caaaagtgaa aaggcccacg aatcattgct 8760

gcaagacata aataatgagt ttatggaaat tacagaaaag atccaaatgg catcggataa 8820

taccaatgat ctaatacagt caggagtgaa tacaaggctt cttacaattc agagtcatgt 8880

ccagaattac ataccaatat cattgacaca acagatgtca gatcttagga aattcattag 8940

tgaaattaca attagaaatg ataatcaaga agtgctgcca caaagaataa cacatgatgt 9000

aggtataaaa cctttaaatc cagatgattt ttggagatgc acgtctggtc ttccatcttt 9060

aatgaaaact ccaaaaataa ggttaatgcc agggccggga ttattagcta tgccaacgac 9120

tgttgatggc tgtgttagaa ctccgtcttt agttataaat gatctgattt atgcttatac 9180

ctcaaatcta attactcgag gttgtcagga tataggaaaa tcatatcaag tcttacagat 9240

agggataata actgtaaact cagacttggt acctgactta aatcctagga tctctcatac 9300

ctttaacata aatgacaata ggaagtcatg ttctctagca ctcctaaata cagatgtata 9360

tcaactgtgt tcaactccca aagttgatga aagatcagat tatgcatcat caggcataga 9420

agatattgta cttgatattg tcaattatga tggttcaatc tcaacaacaa gatttaagaa 9480

taataacata agctttgatc aaccatatgc tgcactatac ccatctgttg gaccagggat 9540

atactacaaa ggcaaaataa tatttctcgg gtatggaggt cttgaacatc caataaatga 9600

gaatgtaatc tgcaacacaa ctgggtgccc cgggaaaaca cagagagact gtaatcaagc 9660

atctcatagt ccatggtttt cagataggag gatggtcaac tccatcattg ttgttgacaa 9720
aggcttaaac tcaattccaa aattgaaagt atggacgata tctatgcgac aaaattactg 9780
ggggtcagaa ggaaggttac ttctactagg taacaagatc tatatatata caagatctac 9840
aagttggcat agcaagttac aattaggaat aattgatatt actgattaca gtgatataag 9900
gataaaatgg acatggcata atgtgctatc aagaccagga aacaatgaat gtccatgggg 9960
acattcatgt ccagatggat gtataacagg agtatatact gatgcatatc cactcaatcc 10020
cacagggagc attgtgtcat ctgtcatatt agactcacaa aaatcgagag tgaacccagt 10080

cataacttac tcaacagcaa ccgaaagagt aaacgagctg gccatcctaa acagaacact 10140
ctcagctgga tatacaacaa caagctgcat tacacactat aacaaaggat attgttttca 10200
tatagtagaa ataaatcata aaagcttaaa cacatttcaa cccatgttgt tcaaaacaga 10260
gattccaaaa agctgcagtt aatcataatt aaccataata tgcatcaatc tatctataat 10320
acaagtatat gataagtaat cagcaatcag acaatagacg tacggaaata ataaaaaact 10380
taggagaaaa gtgtgcaaga aaaatggaca ccgagtccca cagcggcaca acatctgaca 10440
ttctgtaccc tgaatgtcac ctcaattctc ctatagttaa aggaaagata gcacaactgc 10500

atacaataat gagtttgcct cagccctacg atatggatga tgattcaata ctgattatta 10560
ctagacaaaa aattaaactc aataaattag ataaaagaca acggtcaatt aggaaattaa 10620
gatcagtctt aatggaaaga gtaagtgatc taggtaaata tacctttatc agatatccag 10680
agatgtctag tgaaatgttc caattatgta tacccggaat taataataaa ataaatgaat 10740
tgctaagtaa agcaagtaaa acatataatc aaatgactga tggattaaga gatctatggg 10800
ttactatact atcgaagtta gcatcgaaaa atgatggaag taattatgat atcaatgaag 10860
atattagcaa tatatcaaat gttcacatga cttatcaatc agacaaatgg tataatccat 10920

tcaagacatg gtttactatt aagtatgaca tgagaagatt acaaaaagcc aaaaatgaga 10980
ttacattcaa taggcataaa gattataatc tattagaaga ccaaaagaat atattgctga 11040
tacatccaga actcgtctta atattagata aacaaaatta caatgggtat ataatgactc 11100
ctgaattggt actaatgtat tgtgatgtag ttgaagggag gtggaatata agttcatgtg 11160
caaaattgga tcctaagtta caatcaatgt attataaggg taacaattta tgggaaataa 11220
tagatggact attctcgacc ttaggagaaa gaacatttga cataatatca ctattagaac 11280
cacttgcatt atcgctcatt caaacttatg acccggttaa acagctcagg ggggcttttt 11340

taaatcacgt gttatcagaa atggaattaa tatttgcagc tgagtgtaca acagaggaaa 11400

tacctaatgt ggattatata gataaaattt tagatgtgtt caaagaatca acaatagatg 11460

aaatagcaga aattttctct ttcttccgaa cttttggaca ccctccatta gaggcgagta 11520

tagcagcaga gaaagttaga aagtatatgt atactgagaa atgcttgaaa tttgatacta 11580

tcaataaatg tcatgctatt ttttgtacaa taattataaa tggatataga gaaagacatg 11640

gtggtcaatg gcctccagtt acattacctg tccatgcaca tgaatttatc ataaatgcat 11700

acggatcaaa ttctgccata tcatatgaga atgctgtaga ttattataag agcttcatag 11760

gaataaaatt tgacaagttt atagagcctc aattggatga agacttaact atttatatga 11820

aagataaagc attatcccca aagaaatcaa actgggacac agtctatcca gcttcaaacc 11880

tgttataccg cactaatgtg tctcatgatt cacgaagatt ggttgaagta tttatagcag 11940

atagtaaatt tgatccccac caagtattag attacgtaga atcaggatat tggctggatg 12000

atcctgaatt taatatctca tatagtttaa aagagaaaga aataaaacaa gaaggtagac 12060

tttttgcaaa aatgacatac aagatgaggg ctacacaagt attatcagaa acattattgg 12120

cgaataatat agggaaattc ttccaagaga atgggatggt taaaggagaa attgaattac 12180

tcaagagact aacaacaata tctatgtctg gagttccgcg gtataatgag gtatacaata 12240

attcaaaaag tcacacagaa gaacttcaag cttataatgc aattagcagt tccaatttat 12300

cttctaatca gaagtcaaag aagtttgaat ttaaatctac agatatatac aatgatggat 12360

acgaaaccgt aagctgcttc ttaacgacag atcttaaaaa atattgttta aattggaggt 12420

atgaatcaac agctttattc ggtgatactt gtaatcagat atttgggtta aaggaattat 12480

ttaattggct gcaccctcgc cttgaaaaga gtacaatata tgttggagat ccttattgcc 12540

cgccatcaga tattgaacat ttaccacttg atgaccatcc tgattcagga ttttatgttc 12600

ataatcctaa aggaggaata gaagggtttt gccaaaagtt atggacactc atatctatca 12660

gtgcaataca tttagcagct gtcaaaatcg gtgtaagagt tactgcaatg gttcaagggg 12720

ataatcaagc catagctgtt accacaagag tacctaataa ttatgattat aaagttaaga 12780

aagagattgt ttataaagat gtggtaagat tttttgattc cttgagagag gtgatggatg 12840

atctgggtca tgagctcaaa ctaaatgaaa ctataataag tagtaaaatg tttatatata 12900

gcaaaaggat atactatgac ggaagaatcc ttcctcaggc attaaaagca ttgtctagat 12960

gtgtttttttg gtctgaaaca atcatagatg agacaagatc agcatcctca aatctggcta 13020

catcgtttgc aaaggccatt gagaatggct actcacctgt attgggatat gtatgctcaa 13080

tcttcaaaaa tatccaacag ttgtatatag cgcttggaat gaatataaac ccaactataa 13140

cccaaaatat taaagatcaa tatttcagga atattcattg gatgcaatat gcctccttaa 13200

tccctgctag tgtcggagga tttaattata tggccatgtc aaggtgtttt gtcagaaaca 13260

ttggagatcc tacagtcgct gcgttagccg atattaaaag atttataaaa gcaaatttgt 13320

tagatcgagg tgtcctttac agaattatga atcaagaacc aggcgagtct tctttttag 13380

actgggcctc agatccctat tcatgtaact taccacaatc tcaaaatata accaccatga 13440

taaagaatat aactgcaaga aatgtactac aggactcacc aaacccatta ctatctggat 13500

tatttacaag tacaatgata gaagaggatg aggaattagc tgagttccta atggacagga 13560

gaataatcct cccaagagtt gcacatgaca ttttagataa ttctcttact ggaattagga 13620

atgctatagc tggtatgttg gatacaacaa aatcactaat tcgagtaggg ataagcagag 13680

gaggattaac ctataactta ttaagaaaga taagcaacta tgatcttgta caatatgaga 13740

cacttagtaa aactttaaga ctaatagtca gtgacaagat taagtatgaa gatatgtgct 13800

cagtagacct agccatatca ttaagacaaa aaatgtggat gcatttatca ggaggaagaa 13860

tgataaatgg acttgaaact ccagatcctt tagagttact gtctggagta ataataacag 13920

gatctgaaca ttgtaggata tgttattcaa ctgaaggtga aagcccatat acatggatgt 13980

atttaccagg caatcttaat ataggatcag ctgagacagg aatagcatca ttaagggtcc 14040

cttactttgg atcagttaca gatgagagat ctgaagcaca attagggtat atcaaaaatc 14100

taagcaaacc agctaaggct gctataagaa tagcaatgat atatacttgg gcatttggga 14160

atgacgaaat atcttggatg gaagcatcac agattgcaca aacacgtgca aactttacat 14220

tggatagctt aaagattttg acaccagtga caacatcaac aaatctatca cacaggttaa 14280

aagatactgc tactcagatg aaattttcta gtacatcact tattagagta agcaggttca 14340

tcacaatatc taatgataat atgtctatta aagaagcaaa tgaaactaaa gatacaaatc 14400

ttatttatca acaggtaatg ttaacaggat taagtgtatt tgaatatcta tttaggttag 14460

aggagagtac aggacataac cctatggtca tgcatctaca tatagaggat ggatgttgta 14520

taaaagagag ttacaatgat gagcatatca atccggagtc tacattagag ttaatcaaat 14580

accctgagag taatgaattt atatatgata aggacccttt aaaggatata gatctatcaa 14640

aattaatggt tataagagat cattcttata caattgacat gaattactgg gatgacacag 14700

atattgtaca tgcaatatca atatgtactg cagttacaat agcagataca atgtcgcagc 14760

tagatcggga taatcttaag gagctggttg tgattgcaaa tgatgatgat attaacagtc 14820

tgataactga atttctgacc ctagatatac tagtgtttct caaaacattt ggagggttac 14880

tcgtgaatca atttgcatat acccttttatg gattgaaaat agaaggaagg gatcccattt 14940

gggattatat aatgagaaca ttaaaagaca cctcacattc agtacttaaa gtattatcta 15000

atgcactatc tcatccaaaa gtgtttaaga gattttggga ttgtggagtt ttgaatccta 15060

tttatggtcc taatactgct agtcaagatc aagttaagct tgctctctcg atttgcgagt 15120

actccttgga tctatttatg agagaatggt tgaatggagc atcacttgag atctatatct 15180
gtgatagtga catggaaata gcaaatgaca gaagacaagc atttctctca agacatcttg 15240
cctttgtgtg ttgtttagca gagatagcat cttttggacc aaatttatta aatctaacat 15300
atctagagag acttgatgaa ttaaaacaat acttagatct gaacatcaaa gaagatccta 15360
ctcttaaata tgtgcaagta tcaggactgt taattaaatc attcccctca actgttacgt 15420
atgtaaggaa aactgcgatt aagtatctga ggattcgtgg tattaatccg cctgaaacga 15480
ttgaagattg ggatcccata gaagatgaga atatcttaga caatattgtt aaaactgtaa 15540

atgacaattg cagtgataat caaaagagaa ataaaagtag ttatttctgg ggattagctc 15600
taaagaatta tcaagtcgtg aaaataagat ccataacgag tgattctgaa gttaatgaag 15660
cttcgaatgt tactacacat ggaatgacac ttcctcaggg aggaagttat ctatcacatc 15720
agctgaggtt atttggagta aacagtacaa gttgtcttaa agctcttgaa ttatcacaaa 15780
tcttaatgag ggaagttaaa aaagataaag atagactctt tttaggagaa ggagcaggag 15840
ctatgttagc atgttatgat gctacactcg gtcctgcaat aaattattat aattctggtt 15900
taaatattac agatgtaatt ggtcaacggg aattaaaaat cttcccatca gaagtatcat 15960

tagtaggtaa aaaactagga aatgtaacac agattcttaa tcgggtgagg gtgttattta 16020
atgggaatcc caattcaaca tggataggaa atatggaatg tgagagttta atatggagtg 16080
aattaaatga taagtcaatt ggtttagtac attgtgacat ggagggagcg ataggcaaat 16140
cagaagaaac tgttctacat gaacattata gtattattag gattacatat ttaatcgggg 16200
atgatgatgt tgtcctagta tcaaaaatta taccaactat tactccgaat tggtctaaaa 16260
tactctatct atacaagttg tattggaagg atgtaagtgt agtgtccctt aaaacatcca 16320
atcctgcctc aacagagctt tatttaattt caaaagatgc ttactgtact gtaatggaac 16380

ccagtaatct tgttttatca aaacttaaaa ggatatcatc aatagaagaa aataatctat 16440
taaagtggat aatcttatca aaaaggaaga ataacgagtg gttacagcat gaaatcaaag 16500
aaggagaaag ggattatggg ataatgaggc catatcatac agcactgcaa atttttggat 16560
tccaaattaa cttaaatcac ttagctagag aatttttatc aactcctgat ttaaccaaca 16620
ttaataatat aattcaaagt tttacaagaa caattaaaga tgttatgttc gaatgggtca 16680
atatcactca tgacaataaa agacataaat taggaggaag atataatcta ttcccgctta 16740
aaaataaggg gaaattaaga ttattatcac gaagattagt actaagctgg atatcattat 16800

ccttatcaac cagattactg acgggccgtt ttccagatga aaaatttgaa aatagggcac 16860

agaccggata tgtatcattg gctgatattg atttagaatc cttaaagtta ttatcaagaa 16920

atattgtcaa aaattacaaa gaacacatag gattaatatc atactggttt ttgaccaaag 16980

aggtcaaaat actaatgaag cttataggag gagtcaaact actaggaatt cctaaacagt 17040

acaaagagtt agaggatcga tcatctcagg gttatgaata tgataatgaa tttgatattg 17100

attaatacat aaaaacaaaa aataaaacac ctattcctca cccattcact tccaacaaaa 17160

tgaaaagtaa gaaaaacatg taatatatat ataccaaaca gagtttttct cttgtttggt 17220

17220

<210> 18

<211> 14589

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 18

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat gggcagcaat tcattgagta 120

tgataaaagt tagattacaa aatttgtttg acaatgatga agtagcattg ttaaaaataa 180

catgctatac tgataaatta atacatttaa ctaatgcttt ggctaaggca gtgatacata 240

caatcaaatt gaatggcatt gtgtttgtgc atgttattac aagtagtgat atttgcccta 300

ataataatat tgtagtaaaa tccaatttca caacaatgcc agtactacaa aatggaggtt 360

atatatggga aatgatggaa ttaacacatt gctctcaacc taatggtcta ctagatgaca 420

attgtgaaat taaattctcc aaaaaactaa gtgattcaac aatgaccaat tatatgaatc 480

aattatctga attacttgga tttgatctta atccataaat tataattaat atcaactagc 540

aaatcaatgt cactaacacc attagttaat ataaaactta aggagagata taagatagaa 600

gatggggcaa atacaaccat ggctcttagc aaagtcaagt tgaatgatac actcaacaaa 660

gatcaacttc tgtcatccag caaatacacc atccaacgga gcacaggaga tagtattgat 720

actcctaatt atgatgtgca gaaacacatc aataagttat gtggcatgtt attaatcaca 780

gaagatgcta atcataaatt cactgggtta ataggtatgt tatatgcgat gtctaggtta 840

ggaagagaag acaccataaa aatactcaga gatgcgggat atcatgtaaa agcaaatgga 900

gtagatgtaa caacacatcg tcaagacatt aatggaaaag aaatgaaatt tgaagtgtta 960

acattggcaa gcttaacaac tgaaattcaa atcaacattg agatagaatc tagaaaatcc 1020

tacaaaaaaa tgctaaaaga aatgggagag gtagctccag aatacaggca tgactctcct 1080

gattgtggga tgataatatt atgtatagca gcattagtaa taactaaatt agcagcaggg 1140

gacagatctg gtcttacagc cgtgattagg agagctaata atgtcctaaa aaatgaaatg 1200

aaacgttaca aaggcttact acccaaggac atagccaaca gcttctatga agtgtttgaa 1260

aaacatcccc actttataga tgtttttgtt cattttggta tagcacaatc ttctaccaga 1320

ggtggcagta gagttgaagg gatttttgca ggattgttta tgaatgccta tggtgcaggg 1380

caagtgatgt tacggtgggg agtcttagca aaatcggtta aaaatattat gttaggacat 1440

gctagtgtgc aagcagaaat ggaacaagtt gttgaggttt atgaatatgc ccaaaaattg 1500

ggtggtgaag caggattcta ccatatattg aacaacccaa aagcatcatt attatctttg 1560

actcaatttc ctcacttctc cagtgtagta ttaggcaatg ctgctggcct aggcataatg 1620

ggagagtaca gaggtacacc gaggaatcaa gatctatatg atgcagcaaa ggcatatgct 1680

gaacaactca aagaaaatgg tgtgattaac tacagtgtac tagacttgac agcagaagaa 1740

ctagaggcta tcaaacatca gcttaatcca aaagataatg atgtagagct ttgagttaat 1800

aaaaaatggg gcaaataaat catcatggaa aagtttgctc ctgaattcca tggagaagat 1860

gcaaacaaca gggctactaa attcctagaa tcaataaagg gcaaattcac atcacccaaa 1920

gatcccaaga aaaaagatag tatcatatct gtcaactcaa tagatataga agtaaccaaa 1980

gaaagcccta taacatcaaa ttcaactatt atcaacccaa caaatgagac agatgatact 2040

gcagggaaca agcccaatta tcaaagaaaa cctctagtaa gtttcaaaga agaccctaca 2100

ccaagtgata atccctttc taaactatac aaagaaacca tagaaacatt tgataacaat 2160

gaagaagaat ccagctattc atacgaagaa ataaatgatc agacaaacga taatataaca 2220

gcaagattag ataggattga tgaaaaatta agtgaaatac taggaatgct tcacacatta 2280

gtagtggcaa gtgcaggacc tacatctgct cgggatggta taagagatgc catggttggt 2340

ttaagagaag aaatgataga aaaaatcaga actgaagcat taatgaccaa tgacagatta 2400

gaagctatgg caagactcag gaatgaggaa agtgaaaaga tggcaaaaga cacatcagat 2460

gaagtgtctc tcaatccaac atcagagaaa ttgaacaacc tattggaagg gaatgatagt 2520

gacaatgatc tatcacttga agatttctga ttagttacca atcttcacat caacacacaa 2580

taccaacaga agaccaacaa actaaccaac ccaatcatcc aaccaaacat ccatccgcca 2640

atcagccaaa cagccaacaa aacaaccagc caatccaaaa ctaaccaccc ggaaaaaatc 2700

tataatatag ttacaaaaaa aggaaagggt ggggcaaata tggaaacata cgtgaacaag 2760

cttcacgaag gctccacata cacagctgct gttcaataca atgtcttaga aaaagacgat 2820

gaccctgcat cacttacaat atgggtgccc atgttccaat catctatgcc agcagattta 2880

cttataaaag aactagctaa tgtcaacata ctagtgaaac aaatatccac acccaaggga 2940

ccttcactaa gagtcatgat aaactcaaga agtgcagtgc tagcacaaat gcccagcaaa 3000

tttaccatat gcgctaatgt gtccttggat gaaagaagca aactagcata tgatgtaacc 3060

acaccctgtg aaatcaaggc atgtagtcta acatgcctaa aatcaaaaaa tatgttgact 3120

acagttaaag atctcactat gaagacactc aaccctacac atgatattat tgctttatgt 3180

gaatttgaaa acatagtaac atcaaaaaaa gtcataatac caacatacct aagatccatc 3240

agtgtcagaa ataaagatct gaacacactt gaaaatataa caaccactga attcaaaaat 3300

gctatcacaa atgcaaaaat catcccttac tcaggattac tattagtcat cacagtgact 3360

gacaacaaag gagcattcaa atacataaag ccacaaagtc aattcatagt agatcttgga 3420

gcttacctag aaaaagaaag tatatattat gttaccacaa attggaagca cacagctaca 3480

cgatttgcaa tcaaacccat ggaagattaa ccttttttcct ctacatcagt gtgttaattc 3540

atacaaactt tctacctaca ttcttcactt caccatcaca atcacaaaca ctctgtggtt 3600

caaccaatca aacaaaactt atctgaagtc ccagatcatc ccaagtcatt gtttatcaga 3660

tctagtactc aaataagtta ataaaaaata tacacatggg gcaaataatc attggaggaa 3720

atccaactaa tcacaatatc tgttaacata gacaagtcca cacaccatac agaatcaacc 3780

aatggaaaat acatccataa caatagaatt ctcaagcaaa ttctggcctt actttacact 3840

aatacacatg atcacaacaa taatctcttt gctaatcata atctccatca tgattgcaat 3900

actaaacaaa ctttgtgaat ataacgtatt ccataacaaa acctttgagt taccaagagc 3960

tcgagttaat acttgataaa gtagttaatt aaaaatagtc ataacaatga actaggatat 4020

caagactaac aataacattg gggcaaatgc aaacatgtcc aaaaacaagg accaacgcac 4080

cgctaagaca ttagaaagga cctgggacac tctcaatcat ttattattca tatcatcgtg 4140

cttatataag ttaaatctta aatctgtagc acaaatcaca ttatccattc tggcaatgat 4200

aatctcaact tcacttataa ttgcagccat catattcata gcctcggcaa accacaaagt 4260

cacaccaaca actgcaatca tacaagatgc aacaagccag atcaagaaca caaccccaac 4320

atacctcacc cagaatcctc agcttggaat cagtccctct aatccgtctg aaattacatc 4380

acaaatcacc accatactag cttcaacaac accaggagtc aagtcaaccc tgcaatccac 4440

aacagtcaag accaaaaaca caacaacaac tcaaacacaa cccagcaagc ccaccacaaa 4500

acaacgccaa aacaaaccac caagcaaacc caataatgat tttcactttg aagtgttcaa 4560

ctttgtaccc tgcagcatat gcagcaacaa tccaacctgc tgggctatct gcaaaagaat 4620

accaaacaaa aaaccaggaa agaaaaccac taccaagccc acaaaaaaac caaccctcaa 4680

gacaaccaaa aaagatccca aacctcaaac cactaaatca aaggaagtac ccaccaccaa 4740

gcccacagaa gagccaacca tcaacaccac caaaacaaac atcataacta cactactcac 4800

ctccaacacc acaggaaatc cagaactcac aagtcaaatg gaaaccttcc actcaacttc 4860

ctccgaaggc aatccaagcc cttctcaagt ctctacaaca tccgagtacc catcacaacc 4920

ttcatctcca cccaacacac cacgccagta gttacttaaa aacatattat cacaaaaggc 4980

cttgaccaac ttaaacagaa tcaaaataaa ctctggggca aataacaatg gagttgctaa 5040

tcctcaaagc aaatgcaatt accacaatcc tcactgcagt cacattttgt tttgcttctg 5100

gtcaaaacat cactgaagaa ttttatcaat caacatgcag tgcagttagc aaaggctatc 5160

ttagtgctct gagaactggt tggtatacca gtgttataac tatagaatta agtaatatca 5220

agaaaaataa gtgtaatgga acagatgcta aggtaaaatt gataaaacaa gaattagata 5280

aatataaaaa tgctgtaaca gaattgcagt tgctcatgca aagcacacaa gcaacaaaca 5340

atcgagccag aagagaacta ccaaggttta tgaattatac actcaacaat gccaaaaaaa 5400

ccaatgtaac attaagcaag aaaaggaaaa gaagatttct tggttttttg ttaggtgttg 5460

gatctgcaat cgccagtggc gttgctgtat ctaaggtcct gcacctagaa ggggaagtga 5520

acaagatcaa aagtgctcta ctatccacaa acaaggctgt agtcagctta tcaaatggag 5580

ttagtgtttt aaccagcaaa gtgttagacc tcaaaaacta tatagataaa caattgttac 5640

ctattgtgaa caagcaaagc tgcagcatat caaatataga aactgtgata gagttccaac 5700

aaaagaacaa cagactacta gagattacca gggaatttag tgttaatgca ggcgtaacta 5760

cacctgtaag cacttacatg ttaactaata gtgaattatt gtcattaatc aatgatatgc 5820

ctataacaaa tgatcagaaa aagttaatgt ccaacaatgt tcaaatagtt agacagcaaa 5880

gttactctat catgtccata ataaaagagg aagtcttagc atatgtagta caattaccac 5940

tatatggtgt tatagataca ccctgttgga aactacacac atcccctcta tgtacaacca 6000

acacaaaaga agggtccaac atctgtttaa caagaactga cagaggatgg tactgtgaca 6060

atgcaggatc agtatctttc ttcccacaag ctgaaacatg taaagttcaa tcaaatcgag 6120

tattttgtga cacaatgaac agtttaacat taccaagtga agtaaatctc tgcaatgttg 6180

acatattcaa ccccaaatat gattgtaaaa ttatgacttc aaaaacagat gtaagcagct 6240

ccgttatcac atctctagga gccattgtgt catgctatgg caaaactaaa tgtacagcat 6300

ccaataaaaa tcgtggaatc ataaagacat tttctaacgg gtgcgattat gtatcaaata 6360

aaggggtgga cactgtgtct gtaggtaaca cattatatta tgtaaataag caagaaggta 6420

aaagtctcta tgtaaaaggt gaaccaataa taaatttcta tgacccatta gtattcccct 6480

ctgatgaatt tgatgcatca atatctcaag tcaacgagaa gattaaccag agcctagcat 6540

ttattcgtaa atccgatgaa ttattacata atgtaaatgc tggtaaatcc accacaaata 6600
tcatgataac tactataatt atagtgatta tagtaatatt gttatcatta attgctgttg 6660
gactgctctt atactgtaag gccagaagca caccagtcac actaagcaaa gatcaactga 6720
gtggtataaa taatattgca tttagtaact aaataaaaat agcacctaat catgttctta 6780
caatggttta ctatctgctc atagacaacc catctgtcat tggattttct taaaatctga 6840
acttcatcga aactctcatc tataaaccat ctcacttaca ctatttaagt agattcctag 6900
tttatagtta tataaaacac aattgcatgc cagattaact taccatctgt aaaaatgaaa 6960

actggggcaa atatgtcacg aaggaatcct tgcaaatttg aaattcgagg tcattgctta 7020
aatggtaaga ggtgtcattt tagtcataat tattttgaat ggccacccca tgcactgctt 7080
gtaagacaaa actttatgtt aaacagaata cttaagtcta tggataaaag tatagatacc 7140
ttatcagaaa taagtggagc tgcagagttg gacagaacag aagagtatgc tcttggtgta 7200
gttggagtgc tagagagtta tataggatca ataaacaata taactaaaca atcagcatgt 7260
gttgccatga gcaaactcct cactgaactc aatagtgatg atatcaaaaa gctgagggac 7320
aatgaagagc taaattcacc caagataaga gtgtacaata ctgtcatatc atatattgaa 7380

agcaacagga aaaacaataa acaaactatc catctgttaa aaagattgcc agcagacgta 7440
ttgaagaaaa ccatcaaaaa cacattggat atccataaga gcataaccat caacaaccca 7500
aaagaatcaa ctgttagtga tacaaatgac catgccaaaa ataatgatac tacctgacaa 7560
atatccttgt agtataactt ccatactaat aacaagtaga tgtagagtta ctatgtataa 7620
tcaaaagaac acactatatt tcaatcaaaa caacccaaat aaccatatgt actcaccgaa 7680
tcaaacattc aatgaaatcc attggacctc tcaagaattg attgacacaa ttcaaaattt 7740
tctacaacat ctaggtatta ttgaggatat atatacaata tatatattag tgtcataaca 7800

ctcaattcta acactcacca catcgttaca ttattaattc aaacaattca agttgtggga 7860
caaaatggat cccattatta atggaaattc tgctaatgtt tatctaaccg atagttattt 7920
aaaaggtgtt atctctttct cagagtgtaa tgctttagga agttacatat tcaatggtcc 7980
ttatctcaaa aatgattata ccaacttaat tagtagacaa aatccattaa tagaacacat 8040
gaatctaaag aaactaaata taacacagtc cttaatatct aagtatcata aaggtgaaat 8100
aaaattagaa gaacctactt attttcagtc attacttatg acatacaaga gtatgacctc 8160
gtcagaacag attgctacca ctaatttact taaaaagata ataagaagag ctatagaaat 8220

aagtgatgtc aaagtctatg ctatattgaa taaactaggg cttaaagaaa aggacaagat 8280

taaatccaac aatggacaag atgaagacaa ctcagttatt acgaccataa tcaaagatga 8340

tatactttca gctgttaaag ataatcaatc tcatcttaaa gcagacaaaa atcactctac 8400

aaaacaaaaa gacacaatca aaacaacact cttgaagaaa ttgatgtgtt caatgcaaca 8460

tcctccatca tggttaatac attggtttaa cttatacaca aaattaaaca acatattaac 8520

acagtatcga tcaaatgagg taaaaaacca tgggtttaca ttgatagata atcaaactct 8580

tagtggattt caatttattt tgaaccaata tggttgtata gtttatcata aggaactcaa 8640

aagaattact gtgacaacct ataatcaatt cttgacatgg aaagatatta gccttagtag 8700

attaaatgtt tgtttaatta catggattag taactgcttg aacacattaa ataaaagctt 8760

aggcttaaga tgcggattca ataatgttat cttgacacaa ctattccttt atggagattg 8820

tatactaaag ctatttcaca atgaggggtt ctacataata aaagaggtag agggatttat 8880

tatgtctcta attttaaata taacagaaga agatcaattc agaaaacgat tttataatag 8940

tatgctcaac aacatcacag atgctgctaa taaagctcag aaaaatctgc tatcaagagt 9000

atgtcataca ttattagata agacagtgtc cgataatata ataaatggca gatggataat 9060

tctattaagt aagttcctta aattaattaa gcttgcaggt gacaataacc ttaacaatct 9120

gagtgaacta tatttttgt tcagaatatt tggacaccca atggtagatg aaagacaagc 9180

catggatgct gttaaaatta attgcaatga gaccaaattt tacttgttaa gcagtctgag 9240

tatgttaaga ggtgccttta tatatagaat tataaaaggg tttgtaaata attacaacag 9300

atggcctact ttaagaaatg ctattgtttt acccttaaga tggttaactt actataaact 9360

aaacacttat ccttctttgt tggaacttac agaaagagat ttgattgtgt tatcaggact 9420

acgtttctat cgtgagtttc ggttgcctaa aaaagtggat cttgaaatga ttataaatga 9480

taaagctata tcacctccta aaaatttgat atggactagt ttccctagaa attacatgcc 9540

atcacacata caaaactata tagaacatga aaaattaaaa ttttccgaga gtgataaatc 9600

aagaagagta ttagagtatt atttaagaga taacaaattc aatgaatgtg atttatacaa 9660

ctgtgtagtt aatcaaagtt atctcaacaa ccctaatcat gtggtatcat tgacaggcaa 9720

agaaagagaa ctcagtgtag gtagaatgtt tgcaatgcaa ccgggaatgt tcagacaggt 9780

tcaaatattg gcagagaaaa tgatagctga aaacatttta caattctttc ctgaaagtct 9840

tacaagatat ggtgatctag aactacaaaa aatattagaa ctgaaagcag gaataagtaa 9900

caaatcaaat cgctacaatg ataattacaa caattacatt agtaagtgct ctatcatcac 9960

agatctcagc aaattcaatc aagcatttcg atatgaaacg tcatgtattt gtagtgatgt 10020

gctggatgaa ctgcatggtg tacaatctct attttcctgg ttacatttaa ctattcctca 10080

tgtcacaata atatgcacat ataggcatgc acccccctat ataggagatc atattgtaga 10140

tcttaacaat gtagatgaac aaagtggatt atatagatat cacatgggtg gcatcgaagg 10200

gtggtgtcaa aaactatgga ccatagaagc tatatcacta ttggatctaa tatctctcaa 10260

agggaaattc tcaattactg ctttaattaa tggtgacaat caatcaatag atataagcaa 10320

accaatcaga ctcatggaag gtcaaactca tgctcaagca gattatttgc tagcattaaa 10380

tagccttaaa ttactgtata aagagtatgc aggcataggc cacaaattaa aaggaactga 10440

gacttatata tcacgagata tgcaatttat gagtaaaaca attcaacata acggtgtata 10500

ttacccagct agtataaaga aagtcctaag agtgggaccg tggataaaca ctatacttga 10560

tgatttcaaa gtgagtctag aatctatagg tagtttgaca caagaattag aatatagagg 10620

tgaaagtcta ttatgcagtt taatatttag aaatgtatgg ttatataatc agattgctct 10680

acaattaaaa aatcatgcat tatgtaacaa taaactatat ttggacatat taaaggttct 10740

gaaacactta aaaacctttt ttaatcttga taatattgat acagcattaa cattgtatat 10800

gaatttaccc atgttatttg gtggtggtga tcccaacttg ttatatcgaa gtttctatag 10860

aagaactcct gacttcctca cagaggctat agttcactct gtgttcatac ttagttatta 10920

tacaaaccat gacttaaaag ataaacttca agatctgtca gatgatagat tgaataagtt 10980

cttaacatgc ataatcacgt ttgacaaaaa ccctaatgct gaattcgtaa cattgatgag 11040

agatcctcaa gctttagggt ctgagagaca agctaaaatt actagcgaaa tcaatagact 11100

ggcagttaca gaggttttga gtacagctcc aaacaaaata ttctccaaaa gtgcacaaca 11160

ttatactact acagagatag atctaaatga tattatgcaa aatatagaac ctacatatcc 11220

tcatgggcta agagttgttt atgaaagttt acccttttat aaagcagaga aaatagtaaa 11280

tcttatatca ggtacaaaat ctataactaa catactggaa aaaacttctg ccatagactt 11340

aacagatatt gatagagcca ctgagatgat gaggaaaaac ataactttgc ttataaggat 11400

acttccattg gattgtaaca gagataaaag agagatattg agtatggaaa acctaagtat 11460

tactgaatta agcaaatatg ttagggaaag atcttggtct ttatccaata tagttggtgt 11520

tacatcaccc agtatcatgt atacaatgga catcaaatat actacaagca ctatatctag 11580

tggcataatt atagagaaat ataatgttaa cagtttaaca cgtggtgaga gaggacccac 11640

taaaccatgg gttggttcat ctacacaaga gaaaaaaaca atgccagttt ataatagaca 11700

agtcttaacc aaaaaacaga gagatcaaat agatctatta gcaaaattgg attgggtgta 11760

tgcatctata gataacaagg atgaattcat ggaagaactc tcaataggaa cccttgggtt 11820

aacaaaagaa aaggccaaga aattatttcc acaatattta agtgtcaatt atttgcatcg 11880

ccttacagtc agtagtagac catgtgaatt ccctgcatca ataccagctt atagaacaac 11940

aaattatcac tttgacacta gccctattaa tcgcatatta acagaaaagt atggtgatga 12000

agatattgac atagtattcc aaaactgtat aagctttggc cttagtttaa tgtcagtagt 12060
agaacaattt actaatgtat gtcctaacag aattattctc atacctaagc ttaatgagat 12120
acatttgatg aaacctccca tattcacagg tgatgttgat attcacaagt taaaacaagt 12180
gatacaaaaa cagcatatgt ttttaccaga caaaataagt ttgactcaat atgtggaatt 12240
attcttaagt aataaaacac tcaaatctgg atctcatgtt aattctaatt taatattggc 12300
acataaaata tctgactatt ttcataatac ttacatttta agtactaatt tagctggaca 12360
ttggattctg attatacaac ttatgaaaga ttctaaaggt atttttgaaa aagattgggg 12420

agagggatat ataactgatc atatgtttat taatttgaaa gttttcttca atgcttataa 12480
gacctatctc ttgtgttttc ataaaggtta tggcaaagca aagctggagt gtgatatgaa 12540
cacttcagat cttctatgtg tattggaatt aatagacagt agttattgga agtctatgtc 12600
taaggtattt ttagaacaaa aagttatcaa atacattctt agccaagatg caagtttaca 12660
tagagtaaaa ggatgtcata gcttcaaatt atggtttctt aaacgtctta atgtagcaga 12720
attcacagtt tgcccttggg ttgttaacat agattatcat ccaacacata tgaaagcaat 12780
attaacttat atagatcttg ttagaatggg attgataaat atagatagaa tacacattaa 12840

aaataaacac aaattcaatg atgaatttta tacttctaat ctcttctaca ttaattataa 12900
cttctcagat aatactcatc tattaactaa acatataagg attgctaatt ctgaattaga 12960
aaataattac aacaaattat atcatcctac accagaaacc ctagagaata tactagccaa 13020
tccgattaaa agtaatgaca aaaagacact gaatgactat tgtataggta aaaatgttga 13080
ctcaataatg ttaccattgt tatctaataa gaagcttatt aaatcgtctg caatgattag 13140
aaccaattac agcaaacaag atttgtataa tttattccct atggttgtga ttgatagaat 13200
tatagatcat tcaggcaata cagccaaatc caaccaactt tacactacta cttcccacca 13260

aatatcctta gtgcacaata gcacatcact ttactgcatg cttccttggc atcatattaa 13320
tagattcaat tttgtattta gttctacagg ttgtaaaatt agtatagagt atattttaaa 13380
agatcttaaa attaaagatc ccaattgtat agcattcata ggtgaaggag cagggaattt 13440
attattgcgt acagtagtgg aacttcatcc tgacataaga tatatttaca gaagtctgaa 13500
agattgcaat gatcatagtt tacctattga gtttttaagg ctgtacaatg gacatatcaa 13560
cattgattat ggtgaaaatt tgaccattcc tgctacagat gcaaccaaca acattcattg 13620
gtcttattta catataaagt ttgctgaacc tatcagtctt tttgtctgtg atgccgaatt 13680

gtctgtaaca gtcaactgga gtaaaattat aatagaatgg agcaagcatg taagaaagtg 13740

caagtactgt tcctcagtta ataaatgtat gttaatagta aaatatcatg ctcaagatga 13800

tattgatttc aaattagaca atataactat attaaaaact tatgtatgct taggcagtaa 13860

gttaaaggga tcggaggttt acttagtcct tacaataggt cctgcgaata tattcccagt 13920

atttaatgta gtacaaaatg ctaaattgat actatcaaga accaaaaatt tcatcatgcc 13980

taagaaagct gataaagagt ctattgatgc aaatattaaa agtttgatac cctttctttg 14040

ttaccctata acaaaaaaag gaattaatac tgcattgtca aaactaaaga gtgttgttag 14100

tggagatata ctatcatatt ctatagctgg acgtaatgaa gttttcagca ataaacttat 14160

aaatcataag catatgaaca tcttaaaatg gttcaatcat gttttaaatt tcagatcaac 14220

agaactaaac tataaccatt tatatatggt agaatctaca tatccttacc taagtgaatt 14280

gttaaacagc ttgacaacca atgaacttaa aaaactgatt aaaatcacag gtagtctgtt 14340

atacaacttt cataatgaat aatgaataaa gatcttataa taaaaattcc catagctata 14400

cactaacact gtattcaatt atagttatta aaaattaaaa atcatataat tttttaaata 14460

acttttagtg aactaatcct aaagttatca ttttaatctt ggaggaataa atttaaaccc 14520

taatctaatt ggtttatatg tgtattaact aaattacgag atattagttt ttgacacttt 14580

ttttctcgt 14589

<210> 19

<211> 14586

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 19

acgggaaaaa atgcgtacaa caaacttgca taaaccaaaa aaatggggca aataagaatt 60

tgataagtac cacttaaatt taactccctt ggttagagat gggcagcaat tcattgagta 120

tgataaaagt tagattacaa aatttgtttg acaatgatga agtagcattg ttaaaaataa 180

catgctatac tgataaatta atacatttaa ctaatgcttt ggctaaggca gtgatacata 240

caatcaaatt gaatggcatt gtgtttgtgc atgttattac aagtagtgat atttgcccta 300

ataataatat tgtagtaaaa tccaatttca caacaatgcc agtactacaa aatggaggtt 360

atatatggga aatgatggaa ttaacacatt gctctcaacc taatggtcta ctagatgaca 420

attgtgaaat taaattctcc aaaaaactaa gtgattcaac aatgaccaat tatatgaatc 480

aattatctga attacttgga tttgatctta atccataaat tataattaat atcaactagc 540

aaatcaatgt cactaacacc attagttaat ataaaactta aggagagata taagatagaa 600

gatggggcaa atacaaccat ggctcttagc aaagtcaagt tgaatgatac actcaacaaa 660
gatcaacttc tgtcatccag caaatacacc atccaacgga gcacaggaga tagtattgat 720
actcctaatt atgatgtgca gaaacacatc aataagttat gtggcatgtt attaatcaca 780
gaagatgcta atcataaatt cactgggtta ataggtatgt tatatgcgat gtctaggtta 840
ggaagagaag acaccataaa aatactcaga gatgcgggat atcatgtaaa agcaaatgga 900
gtagatgtaa caacacatcg tcaagacatt aatggaaaag aaatgaaatt tgaagtgtta 960
acattggcaa gcttaacaac tgaaattcaa atcaacattg agatagaatc tagaaaatcc 1020

tacaaaaaaa tgctaaaaga aatgggagag gtagctccag aatacaggca tgactctcct 1080
gattgtggga tgataatatt atgtatagca gcattagtaa taactaaatt agcagcaggg 1140
gacagatctg gtcttacagc cgtgattagg agagctaata atgtcctaaa aaatgaaatg 1200
aaacgttaca aaggcttact acccaaggac atagccaaca gcttctatga agtgtttgaa 1260
aaacatcccc actttataga tgtttttgtt cattttggta tagcacaatc ttctaccaga 1320
ggtggcagta gagttgaagg gatttttgca ggattgttta tgaatgccta tggtgcaggg 1380
caagtgatgt tacggtgggg agtcttagca aaatcggtta aaaatattat gttaggacat 1440

gctagtgtgc aagcagaaat ggaacaagtt gttgaggttt atgaatatgc ccaaaaattg 1500
ggtggtgaag caggattcta ccatatattg aacaacccaa aagcatcatt attatctttg 1560
actcaatttc ctcacttctc cagtgtagta ttaggcaatg ctgctggcct aggcataatg 1620
ggagagtaca gaggtacacc gaggaatcaa gatctatatg atgcagcaaa ggcatatgct 1680
gaacaactca aagaaaatgg tgtgattaac tacagtgtac tagacttgac agcagaagaa 1740
ctagaggcta tcaaacatca gcttaatcca aaagataatg atgtagagct ttgagttaat 1800
aaaaaatggg gcaaataaat catcatggaa aagtttgctc ctgaattcca tggagaagat 1860

gcaaacaaca gggctactaa attcctagaa tcaataaagg gcaaattcac atcacccaaa 1920
gatcccaaga aaaaagatag tatcatatct gtcaactcaa tagatataga agtaaccaaa 1980
gaaagcccta taacatcaaa ttcaactatt atcaacccaa caaatgagac agatgatact 2040
gcagggaaca agcccaatta tcaaagaaaa cctctagtaa gtttcaaaga agaccctaca 2100
ccaagtgata atccctttc taaactatac aaagaaacca tagaaacatt tgataacaat 2160
gaagaagaat ccagctattc atacgaagaa ataaatgatc agacaaacga taatataaca 2220
gcaagattag ataggattga tgaaaaatta agtgaaatac taggaatgct tcacacatta 2280

gtagtggcaa gtgcaggacc tacatctgct cgggatggta taagagatgc catggttggt 2340

ttaagagaag aaatgataga aaaaatcaga actgaagcat taatgaccaa tgacagatta 2400

gaagctatgg caagactcag gaatgaggaa agtgaaaaga tggcaaaaga cacatcagat 2460

gaagtgtctc tcaatccaac atcagagaaa ttgaacaacc tattggaagg gaatgatagt 2520

gacaatgatc tatcacttga agatttctga ttagttacca atcttcacat caacacacaa 2580

taccaacaga agaccaacaa actaaccaac ccaatcatcc aaccaaacat ccatccgcca 2640

atcagccaaa cagccaacaa aacaaccagc caatccaaaa ctaaccaccc ggaaaaaatc 2700

tataatatag ttacaaaaaa aggaaagggt ggggcaaata tggaaacata cgtgaacaag 2760

cttcacgaag gctccacata cacagctgct gttcaataca atgtcttaga aaaagacgat 2820

gaccctgcat cacttacaat atgggtgccc atgttccaat catctatgcc agcagattta 2880

cttataaaag aactagctaa tgtcaacata ctagtgaaac aaatatccac acccaaggga 2940

ccttcactaa gagtcatgat aaactcaaga agtgcagtgc tagcacaaat gcccagcaaa 3000

tttaccatat gcgctaatgt gtccttggat gaaagaagca aactagcata tgatgtaacc 3060

acaccctgtg aaatcaaggc atgtagtcta acatgcctaa aatcaaaaaa tatgttgact 3120

acagttaaag atctcactat gaagacactc aaccctacac atgatattat tgctttatgt 3180

gaatttgaaa acatagtaac atcaaaaaaa gtcataatac caacatacct aagatccatc 3240

agtgtcagaa ataaagatct gaacacactt gaaaatataa caaccactga attcaaaaat 3300

gctatcacaa atgcaaaaat catcccttac tcaggattac tattagtcat cacagtgact 3360

gacaacaaag gagcattcaa atacataaag ccacaaagtc aattcatagt agatcttgga 3420

gcttacctag aaaaagaaag tatatattat gttaccacaa attggaagca cacagctaca 3480

cgatttgcaa tcaaacccat ggaagattaa ccttttttcct ctacatcagt gtgttaattc 3540

atacaaactt tctacctaca ttcttcactt caccatcaca atcacaaaca ctctgtggtt 3600

caaccaatca aacaaaactt atctgaagtc ccagatcatc ccaagtcatt gtttatcaga 3660

tctagtactc aaataagtta ataaaaaata tacacatggg gcaaataatc attggaggaa 3720

atccaactaa tcacaatatc tgttaacata gacaagtcca cacaccatac agaatcaacc 3780

aatggaaaat acatccataa caatagaatt ctcaagcaaa ttctggcctt actttacact 3840

aatacacatg atcacaacaa taatctcttt gctaatcata atctccatca tgattgcaat 3900

actaaacaaa ctttgtgaat ataacgtatt ccataacaaa acctttgagt taccaagagc 3960

tcgagttaat acttgataaa gtagttaatt aaaaatagtc ataacaatga actaggatat 4020

caagactaac aataacattg gggcaaatgc aaacatgtcc aaaaacaagg accaacgcac 4080

cgctaagaca ttagaaagga cctgggacac tctcaatcat ttattattca tatcatcgtg 4140

cttatataag ttaaatctta aatctgtagc acaaatcaca ttatccattc tggcaatgat 4200

aatctcaact tcacttataa ttgcagccat catattcata gcctcggcaa accacaaagt 4260

cacaccaaca actgcaatca tacaagatgc aacaagccag atcaagaaca caaccccaac 4320

atacctcacc cagaatcctc agcttggaat cagtccctct aatccgtctg aaattacatc 4380

acaaatcacc accatactag cttcaacaac accaggagtc aagtcaaccc tgcaatccac 4440

aacagtcaag accaaaaaca caacaacaac tcaaacacaa cccagcaagc ccaccacaaa 4500

acaacgccaa aacaaaccac caagcaaacc caataatgat tttcactttg aagtgttcaa 4560

ctttgtaccc tgcagcatat gcagcaacaa tccaacctgc tgggctatct gcaaaagaat 4620

accaaacaaa aaaccaggaa agaaaaccac taccaagccc acaaaaaaac caaccctcaa 4680

gacaaccaaa aaagatccca aacctcaaac cactaaatca aaggaagtac ccaccaccaa 4740

gcccacagaa gagccaacca tcaacaccac caaaacaaac atcataacta cactactcac 4800

ctccaacacc acaggaaatc cagaactcac aagtcaaatg gaaaccttcc actcaacttc 4860

ctccgaaggc aatccaagcc cttctcaagt ctctacaaca tccgagtacc catcacaacc 4920

ttcatctcca cccaacacac cacgccagta gttacttaaa aacatattat cacaaaaggc 4980

cttgaccaac ttaaacagaa tcaaaataaa ctctggggca aataacaatg gagttgctaa 5040

tcctcaaagc aaatgcaatt accacaatcc tcactgcagt cacattttgt tttgcttctg 5100

gtcaaaacat cactgaagaa ttttatcaat caacatgcag tgcagttagc aaaggctatc 5160

ttagtgctct gagaactggt tggtatacca gtgttataac tatagaatta agtaatatca 5220

agaaaaataa gtgtaatgga acagatgcta aggtaaaatt gataaaacaa gaattagata 5280

aatataaaaa tgctgtaaca gaattgcagt tgctcatgca aagcacacaa gcaacaaaca 5340

atcgagccag aagagaacta ccaaggttta tgaattatac actcaacaat gccaaaaaaa 5400

ccaatgtaac attaagcaag aaaaggaaaa gaagatttct tggtttttg ttaggtgttg 5460

gatctgcaat cgccagtggc gttgctgtat ctaaggtcct gcacctagaa ggggaagtga 5520

acaagatcaa aagtgctcta ctatccacaa acaaggctgt agtcagctta tcaaatggag 5580

ttagtgtttt aaccagcaaa gtgttagacc tcaaaaacta tatagataaa caattgttac 5640

ctattgtgaa caagcaaagc tgcagcatat caaatataga aactgtgata gagttccaac 5700

aaaagaacaa cagactacta gagattacca gggaatttag tgttaatgca ggcgtaacta 5760

cacctgtaag cacttacatg ttaactaata gtgaattatt gtcattaatc aatgatatgc 5820

ctataacaaa tgatcagaaa aagttaatgt ccaacaatgt tcaaatagtt agacagcaaa 5880

gttactctat catgtccata ataaaagagg aagtcttagc atatgtagta caattaccac 5940

tatatggtgt tatagataca ccctgttgga aactacacac atcccctcta tgtacaacca 6000

acacaaaaga agggtccaac atctgtttaa caagaactga cagaggatgg tactgtgaca 6060

atgcaggatc agtatctttc ttcccacaag ctgaaacatg taaagttcaa tcaaatcgag 6120
tattttgtga cacaatgaac agtttaacat taccaagtga agtaaatctc tgcaatgttg 6180
acatattcaa ccccaaatat gattgtaaaa ttatgacttc aaaaacagat gtaagcagct 6240
ccgttatcac atctctagga gccattgtgt catgctatgg caaaactaaa tgtacagcat 6300
ccaataaaaa tcgtggaatc ataaagacat tttctaacgg gtgcgattat gtatcaaata 6360
aaggggtgga cactgtgtct gtaggtaaca cattatatta tgtaaataag caagaaggta 6420
aaagtctcta tgtaaaaggt gaaccaataa taaatttcta tgacccatta gtattcccct 6480

ctgatgaatt tgatgcatca atatctcaag tcaacgagaa gattaaccag agcctagcat 6540
ttattcgtaa atccgatgaa ttattacata atgtaaatgc tggtaaatcc accacaaata 6600
tcatgataac tactataatt atagtgatta tagtaatatt gttatcatta attgctgttg 6660
gactgctctt atactgtaag gccagaagca caccagtcac actaagcaaa gatcaactga 6720
gtggtataaa taatattgca tttagtaact aaataaaaat agcacctaat catgttctta 6780
caatggttta ctatctgctc atagacaacc catctgtcat tggattttct taaaatctga 6840
acttcatcga aactctcatc tataaaccat ctcacttaca ctatttaagt agattcctag 6900

tttatagtta tataaaacac aattgcatgc cagattaact taccatctgt aaaaatgaaa 6960
actggggcaa atatgtcacg aaggaatcct tgcaaatttg aaattcgagg tcattgctta 7020
aatggtaaga ggtgtcattt tagtcataat tattttgaat ggccacccca tgcactgctt 7080
gtaagacaaa actttatgtt aaacagaata cttaagtcta tggataaaag tatagatacc 7140
ttatcagaaa taagtggagc tgcagagttg gacagaacag aagagtatgc tcttggtgta 7200
gttggagtgc tagagagtta tataggatca ataaacaata taactaaaca atcagcatgt 7260
gttgccatga gcaaactcct cactgaactc aatagtgatg atatcaaaaa gctgagggac 7320

aatgaagagc taaattcacc caagataaga gtgtacaata ctgtcatatc atatattgaa 7380
agcaacagga aaaacaataa acaaactatc catctgttaa aaagattgcc agcagacgta 7440
ttgaagaaaa ccatcaaaaa cacattggat atccataaga gcataaccat caacaaccca 7500
aaagaatcaa ctgttagtga tacaaatgac catgccaaaa ataatgatac tacctgacaa 7560
atatccttgt agtataactt ccatactaat aacaagtaga tgtagagtta ctatgtataa 7620
tcaaaagaac acactatatt tcaatcaaaa caacccaaat aaccatatgt actcaccgaa 7680
tcaaacattc aatgaaatcc attggacctc tcaagaattg attgacacaa ttcaaaattt 7740

tctacaacat ctaggtatta ttgaggatat atatacaata tatatattag tgtcataaca 7800

ctcaattcta acactcacca catcgttaca ttattaattc aaacaattca agttgtggga 7860

caaaatggat cccattatta atggaaattc tgctaatgtt tatctaaccg atagttattt 7920

aaaaggtgtt atctctttct cagagtgtaa tgctttagga agttacatat tcaatggtcc 7980

ttatctcaaa aatgattata ccaacttaat tagtagacaa aatccattaa tagaacacat 8040

gaatctaaag aaactaaata taacacagtc cttaatatct aagtatcata aaggtgaaat 8100

aaaattagaa gaacctactt attttcagtc attacttatg acatacaaga gtatgacctc 8160

gtcagaacag attgctacca ctaatttact taaaaagata ataagaagag ctatagaaat 8220

aagtgatgtc aaagtctatg ctatattgaa taaactaggg cttaaagaaa aggacaagat 8280

taaatccaac aatggacaag atgaagacaa ctcagttatt acgaccataa tcaaagatga 8340

tatactttca gctgttaaag ataatcaatc tcatcttaaa gcagacaaaa atcactctac 8400

aaaacaaaaa gacacaatca aaacaacact cttgaagaaa ttgatgtgtt caatgcaaca 8460

tcctccatca tggttaatac attggtttaa cttatacaca aaattaaaca acatattaac 8520

acagtatcga tcaaatgagg taaaaaacca tgggtttaca ttgatagata atcaaactct 8580

tagtggattt caatttattt tgaaccaata tggttgtata gtttatcata aggaactcaa 8640

aagaattact gtgacaacct ataatcaatt cttgacatgg aaagatatta gccttagtag 8700

attaaatgtt tgtttaatta catggattag taactgcttg aacacattaa ataaaagctt 8760

aggcttaaga tgcggattca ataatgttat cttgacacaa ctattccttt atggagattg 8820

tatactaaag ctatttcaca atgaggggtt ctacataata aaagaggtag agggatttat 8880

tatgtctcta attttaaata taacagaaga agatcaattc agaaaacgat tttataatag 8940

tatgctcaac aacatcacag atgctgctaa taaagctcag aaaaatctgc tatcaagagt 9000

atgtcataca ttattagata agacagtgtc cgataatata ataaatggca gatggataat 9060

tctattaagt aagttcctta aattaattaa gcttgcaggt gacaataacc ttaacaatct 9120

gagtgaacta tatttttgt tcagaatatt tggacaccca atggtagatg aaagacaagc 9180

catggatgct gttaaaatta attgcaatga gaccaaattt tacttgttaa gcagtctgag 9240

tatgttaaga ggtgccttta tatatagaat tataaaaggg tttgtaaata attacaacag 9300

atggcctact ttaagaaatg ctattgtttt acccttaaga tggttaactt actataaact 9360

aaacacttat ccttctttgt tggaacttac agaaagagat ttgattgtgt tatcaggact 9420

acgtttctat cgtgagtttc ggttgcctaa aaaagtggat cttgaaatga ttataaatga 9480

taaagctata tcacctccta aaaatttgat atggactagt ttccctagaa attacatgcc 9540

atcacacata caaaactata tagaacatga aaaattaaaa ttttccgaga gtgataaatc 9600

aagaagagta ttagagtatt atttaagaga taacaaattc aatgaatgtg atttatacaa 9660

ctgtgtagtt aatcaaagtt atctcaacaa ccctaatcat gtggtatcat tgacaggcaa 9720

agaaagagaa ctcagtgtag gtagaatgtt tgcaatgcaa ccgggaatgt tcagacaggt 9780

tcaaatattg gcagagaaaa tgatagctga aaacatttta caattctttc ctgaaagtct 9840

tacaagatat ggtgatctag aactacaaaa aatattagaa ctgaaagcag gaataagtaa 9900

caaatcaaat cgctacaatg ataattacaa caattacatt agtaagtgct ctatcatcac 9960

agatctcagc aaattcaatc aagcatttcg atatgaaacg tcatgtattt gtagtgatgt 10020

gctggatgaa ctgcatggtg tacaatctct attttcctgg ttacatttaa ctattcctca 10080

tgtcacaata atatgcacat ataggcatgc acccccctat ataggagatc atattgtaga 10140

tcttaacaat gtagatgaac aaagtggatt atatagatat cacatgggtg gcatcgaagg 10200

gtggtgtcaa aaactatgga ccatagaagc tatatcacta ttggatctaa tatctctcaa 10260

agggaaattc tcaattactg ctttaattaa tggtgacaat caatcaatag atataagcaa 10320

accaatcaga ctcatggaag gtcaaactca tgctcaagca gattatttgc tagcattaaa 10380

tagccttaaa ttactgtata aagagtatgc aggcataggc cacaaattaa aaggaactga 10440

gacttatata tcacgagata tgcaatttat gagtaaaaca attcaacata acggtgtata 10500

ttacccagct agtataaaga aagtcctaag agtgggaccg tggataaaca ctatacttga 10560

tgatttcaaa gtgagtctag aatctatagg tagtttgaca caagaattag aatatagagg 10620

tgaaagtcta ttatgcagtt taatatttag aaatgtatgg ttatataatc agattgctct 10680

acaattaaaa aatcatgcat tatgtaacaa taaactatat ttggacatat taaaggttct 10740

gaaacactta aaaacctttt ttaatcttga taatattgat acagcattaa cattgtatat 10800

gaatttaccc atgttatttg gtggtggtga tcccaacttg ttatatcgaa gtttctatag 10860

aagaactcct gacttcctca cagaggctat agttcactct gtgttcatac ttagttatta 10920

tacaaaccat gacttaaaag ataaacttca agatctgtca gatgatagat tgaataagtt 10980

cttaacatgc ataatcacgt ttgacaaaaa ccctaatgct gaattcgtaa cattgatgag 11040

agatcctcaa gctttagggt ctgagagaca agctaaaatt actagcgaaa tcaatagact 11100

ggcagttaca gaggttttga gtacagctcc aaacaaaata ttctccaaaa gtgcacaaca 11160

ttatactact acagagatag atctaaatga tattatgcaa aatatagaac ctacatatcc 11220

tcatgggcta agagttgttt atgaaagttt acccttttat aaagcagaga aaatagtaaa 11280

tcttatatca ggtacaaaat ctataactaa catactggaa aaaacttctg ccatagactt 11340

aacagatatt gatagagcca ctgagatgat gaggaaaaac ataactttgc ttataaggat 11400

acttccattg gattgtaaca gagataaaag agagatattg agtatggaaa acctaagtat 11460

tactgaatta agcaaatatg ttagggaaag atcttggtct ttatccaata tagttggtgt 11520

tacatcaccc agtatcatgt atacaatgga catcaaatat actacaagca ctatatctag 11580
tggcataatt atagagaaat ataatgttaa cagtttaaca cgtggtgaga gaggacccac 11640
taaaccatgg gttggttcat ctacacaaga gaaaaaaaca atgccagttt ataatagaca 11700
agtcttaacc aaaaaacaga gagatcaaat agatctatta gcaaaattgg attgggtgta 11760
tgcatctata gataacaagg atgaattcat ggaagaactc ctgggaaccc ttgggttaac 11820
atatgaaaag gccaagaaat tatttccaca atatttaagt gtcaattatt tgcatcgcct 11880
tacagtcagt agtagaccat gtgaattccc tgcatcaata ccagcttata gaacaacaaa 11940

ttatcacttt gacactagcc ctattaatcg catattaaca gaaaagtatg gtgatgaaga 12000
tattgacata gtattccaaa actgtataag ctttggcctt agtttaatgt cagtagtaga 12060
acaatttact aatgtatgtc ctaacagaat tattctcata cctaagctta atgagataca 12120
tttgatgaaa cctcccatat tcacaggtga tgttgatatt cacaagttaa aacaagtgat 12180
acaaaaacag catatgtttt taccagacaa aataagtttg actcaatatg tggaattatt 12240
cttaagtaat aaaacactca aatctggatc tcatgttaat tctaatttaa tattggcaca 12300
taaaatatct gactattttc ataatactta cattttaagt actaatttag ctggacattg 12360

gattctgatt atacaactta tgaaagattc taaaggtatt tttgaaaaag attggggaga 12420
gggatatata actgatcata tgtttattaa tttgaaagtt ttcttcaatg cttataagac 12480
ctatctcttg tgttttcata aaggttatgg caaagcaaag ctggagtgtg atatgaacac 12540
ttcagatctt ctatgtgtat tggaattaat agacagtagt tattggaagt ctatgtctaa 12600
ggtattttta gaacaaaaag ttatcaaata cattcttagc caagatgcaa gtttacatag 12660
agtaaaagga tgtcatagct tcaaattatg gtttcttaaa cgtcttaatg tagcagaatt 12720
cacagtttgc ccttgggttg ttaacataga ttatcatcca acacatatga aagcaatatt 12780

aacttatata gatcttgtta gaatgggatt gataaatata gatagaatac acattaaaaa 12840
taaacacaaa ttcaatgatg aattttatac ttctaatctc ttctacatta attataactt 12900
ctcagataat actcatctat taactaaaca tataaggatt gctaattctg aattagaaaa 12960
taattacaac aaattatatc atcctacacc agaaacccta gagaatatac tagccaatcc 13020
gattaaaagt aatgacaaaa agacactgaa tgactattgt ataggtaaaa atgttgactc 13080
aataatgtta ccattgttat ctaataagaa gcttattaaa tcgtctgcaa tgattagaac 13140
caattacagc aaacaagatt tgtataattt attccctatg gttgtgattg atagaattat 13200

agatcattca ggcaatacag ccaaatccaa ccaactttac actactactt cccaccaaat 13260

atccttagtg cacaatagca catcacttta ctgcatgctt ccttggcatc atattaatag 13320

attcaatttt gtatttagtt ctacaggttg taaaattagt atagagtata ttttaaaaga 13380

tcttaaaatt aaagatccca attgtatagc attcataggt gaaggagcag ggaatttatt 13440

attgcgtaca gtagtggaac ttcatcctga cataagatat atttacagaa gtctgaaaga 13500

ttgcaatgat catagtttac ctattgagtt tttaaggctg tacaatggac atatcaacat 13560

tgattatggt gaaaatttga ccattcctgc tacagatgca accaacaaca ttcattggtc 13620

ttatttacat ataaagtttg ctgaacctat cagtcttttt gtctgtgatg ccgaattgtc 13680

tgtaacagtc aactggagta aaattataat agaatggagc aagcatgtaa gaaagtgcaa 13740

gtactgttcc tcagttaata aatgtatgtt aatagtaaaa tatcatgctc aagatgatat 13800

tgatttcaaa ttagacaata taactatatt aaaaacttat gtatgcttag gcagtaagtt 13860

aaagggatcg gaggtttact tagtccttac aataggtcct gcgaatatat tcccagtatt 13920

taatgtagta caaaatgcta aattgatact atcaagaacc aaaaatttca tcatgcctaa 13980

gaaagctgat aaagagtcta ttgatgcaaa tattaaaagt ttgataccct ttctttgtta 14040

ccctataaca aaaaaaggaa ttaatactgc attgtcaaaa ctaaagagtg ttgttagtgg 14100

agatatacta tcatattcta tagctggacg taatgaagtt ttcagcaata aacttataaa 14160

tcataagcat atgaacatct taaaatggtt caatcatgtt ttaaatttca gatcaacaga 14220

actaaactat aaccatttat atatggtaga atctacatat ccttacctaa gtgaattgtt 14280

aaacagcttg acaaccaatg aacttaaaaa actgattaaa atcacaggta gtctgttata 14340

caactttcat aatgaataat gaataaagat cttataataa aaattcccat agctatacac 14400

taacactgta ttcaattata gttattaaaa attaaaaatc atataatttt ttaaataact 14460

tttagtgaac taatcctaaa gttatcattt taatcttgga ggaataaatt taaaccctaa 14520

tctaattggt ttatatgtgt attaactaaa ttacgagata ttagtttttg acacttttct 14580

tctcgt 14586

<210> 20

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 20

ggggcaaata agaatttgat aagtaccact taaatttaac tcccttggtt agagatggct 60

cttagcaaag tcaagttg 78

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 21

Met Asp Thr Thr His Asn Asp Asn

1 5

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 22

Met Ala Leu Ser Lys Val Lys Leu

1 5

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 23

Ala Arg Val Asn Thr

1 5

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 24

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys

1 5

<210> 25

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 25

Met Ser Lys Asn

1

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400

> 26

Thr Pro Arg Gln

1

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 27

Met Asp Thr Thr

1

<210> 28

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 28

ctcgagttca cc 12

<210> 29

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Recombinant RSV sequence

<400> 29

agttaataaa aaatggggca aatactcgag 30