(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112262215 B
(45)授权公告日 2025.03.18

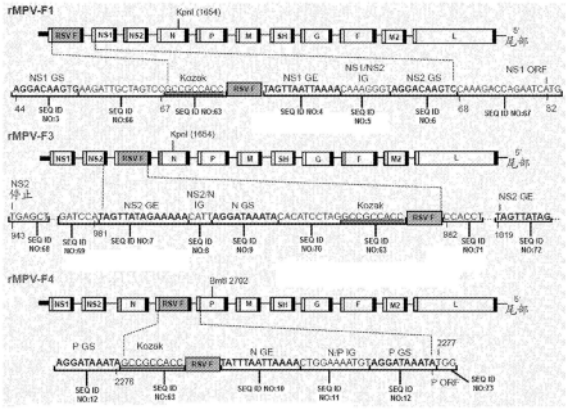
(21)申请号 201980039372.6
(22)申请日 2019.04.23
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112262215 A
(43)申请公布日 2021.01.22
(30)优先权数据
62/661,320 2018.04.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/028771 2019.04.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/209859 EN 2019.10.31
(73)专利权人 美国卫生和人力服务部
地址 美国马里兰州
(72)发明人 希林·穆尼尔 琳达·G·布洛克
乌苏拉·J·布赫霍尔茨
彼得·L·柯林斯
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣
(51)Int.Cl.
C12N 15/86(2006.01)
A61K 39/12(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
(56)对比文件
WO 2001004335 A2,2001.01.18
Brock L.G.等.Evaluation of pneumonia virus of mice as a possible human pathogen.《Journal of Virology》.2012,第86卷(第10期),第5829-5843页.
审查员 李宁
权利要求书1页 说明书24页
序列表57页 附图6页

(54)发明名称

嵌合载体

(57)摘要

公开了活的嵌合的非人单股反链病毒目载体,其允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质。另外,根据本发明的实施方案,公开了包含所述载体的组合物,用于在宿主中引发免疫应答的方法和试剂盒,以及制备所述载体的方法。



CN 112262215 B

1.活的嵌合非人单股反链病毒目载体,其由SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61或SEQ ID NO:62组成。

2.如权利要求1所述的非人单股反链病毒目载体,其由SEQ ID NO:60组成。

3.如权利要求1所述的非人单股反链病毒目载体,其由SEQ ID NO:61组成。

4.如权利要求1所述的非人单股反链病毒目载体,其由SEQ ID NO:62组成。

5.组合物,其包含权利要求1-4任一项所述的非人单股反链病毒目载体和药学上可接受的载体。

6.如权利要求5所述的组合物,其中所述组合物被配制用于鼻内施用。

7.如权利要求5所述的组合物,其中所述组合物用于引发对人呼吸道合胞病毒(RSV)的免疫应答。

8.如权利要求1-4任一项所述的非人单股反链病毒目载体在制备用于在没有罹患RSV感染的人中引发对RSV的免疫应答的药物中的用途。

9.制备权利要求1-4任一项所述的非人单股反链病毒目载体的方法,所述方法包括:

在非人单股反链病毒目载体中插入由SEQ ID NO:46组成的非天然RSV F基因。

10.引发免疫应答的试剂盒,所述试剂盒包含:

(a)权利要求5所述的组合物;以及

(b)至少一个用于容纳所述组合物的容器。

嵌合载体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2018年4月23日提交的共同未决的美国临时专利申请第62/661,320号的权益,将所述临时专利申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 关于联邦赞助的研究和开发的声明

[0004] 本发明是在政府支持下由国立卫生研究院的国家过敏及传染性疾病研究所完成的,项目编号为1ZIA000372-33。政府享有本申请的某些权利。

[0005] 以电子方式提交的材料通过引用并入

[0006] 通过引用以其整体并入本文的是随本文同时提交的并且如下确定的计算机可读的核苷酸/氨基酸序列表:名称为“742179_ST25.txt”,日期为2019年4月5日的一份153,440字节ASCII(文本)文件。

[0007] 发明背景

[0008] 人类病原体是重要的健康问题。尽管进行了持续的研究,但仍需要预防和治疗病原体感染(尤其是来自病毒如人呼吸道合胞病毒(“RSV”))的改进方法。

[0009] 发明简述

[0010] 本发明的实施方案提供了活的嵌合的非人单股反链病毒目(Mononegavirales)载体,其允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质.

[0011] 本发明的另一实施方案提供了组合物,其包含本发明的载体和药学上可接受的载体。

[0012] 本发明的另一实施方案提供了引发对至少一种人病原体的免疫应答的方法,其包括向人施用本发明的非人单股反链病毒目载体、或本发明的组合物。

[0013] 本发明的另一实施方案提供了制备活的嵌合的非人单股反链病毒目载体的方法,所述载体允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质,所述方法包括(a)在非人单股反链病毒目载体中插入编码来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质的非天然基因。

[0014] 本发明的另一实施方案提供了用于引发免疫应答的试剂盒,所述试剂盒包含(a)本发明的组合物,以及(b)至少一个用于容纳所述组合物的容器。

[0015] 出乎意料的是,如本文讨论的,鼠肺炎病毒(MPV)基因组是用于提供针对非MPV病毒的宿主保护的理想载体,与其它类型的载体相比具有若干优点。

[0016] MPV基因组的一个优点是它相对较小(<15kb)并且可以容易地通过反向遗传学进行操纵。具体地,可以通过标准重组DNA方法将改变引入到病毒基因组的克隆的cDNA中,并且可以在转染的组织培养细胞中回收所得的修饰的病毒。特别地,可以将表达一种或多种异源抗原,如来自异源病原体的保护性抗原的一种或多种额外基因引入到MPV基因组。

[0017] MPV基因组的另一个出乎意料的优点是MPV基因组中的非天然插入物在体外和体内复制期间相对稳定。例如,插入了RSV F蛋白的MPV载体是非常稳定的,并且尽管进行了持续的研究,但发明人尚未观察到从MPV基因组中缺失F蛋白序列。这是出乎意料的,因为通常在一些类型的载体中插入的序列可在一些(或几次)复制之后被缺失。此外,载体中的插入

序列通常在复制期间累积点突变,使其表达沉默;然而,这仅偶尔发生在MPV基因组中。

[0018] 此外,MPV生物学的几个特征使其用作载体(尤其是在人中)是安全的。例如,MPV是在呼吸道粘膜的浅表上皮细胞中复制的亲肺病毒,因此不是高侵入性或系统性病毒。另外,MPV是细胞质RNA病毒,并且不整合到宿主基因组中或以其他方式干扰宿主基因组。感染是急性的,没有已知的长期感染。此外,这种类型的病毒(非分段负链RNA病毒)在病毒基因组之间具有非常低的重组发生率(Spann等人,J.Virol.,77:11201-11211(2003)(通过引用以其整体并入本文))。

[0019] 另外,MPV在人中很可能通过宿主范围限制而天然地减毒,正如它在非人灵长类中一样。啮齿动物是MPV的天然宿主,由于宿主范围限制,该病毒在非人灵长类中高度减毒,因此推测在人类中也是高度减毒的。通过宿主范围限制来减毒副粘病毒或肺炎病毒被认为是多基因的和稳定的,如通过在非人灵长类和人类中牛副流感病毒3型的宿主范围限制所示例的(Skiadopoulos等人.,J.Virol.,77:1141-1148(2003)(通过引用以其整体并入本文))。

[0020] 此外,没有MPV感染人的证据,并且人类缺乏针对该病毒的获得性免疫力(Brock等人,J.Virol.,86:5829-5843(2012)(通过引用以其整体并入本文))。尽管MPV和RSV(后者是与MPV最密切相关的人病原体)的蛋白质之间有10-60%的氨基酸序列同一性,但RSV特异性免疫不能交叉中和MPV或交叉保护抵抗MPV(在小鼠模型中测试的)。因此,预期本发明实施方案的基于MPV的载体在人类中的使用不应受到现有免疫,特别是针对RSV的免疫的限制。

[0021] 另一个优点是MPV在呼吸道粘膜中复制并诱导呼吸道的局部免疫以及全身免疫。因此,MPV载体预示对呼吸道病原体特别有效。

[0022] 附图中几个视图的简述

[0023] 图1描述了显示在第一(F1)、第三(F3)或第四(F4)基因位置上含有作为额外基因添加的RSV F基因的rMPV反基因组的图。MPV基因显示为未填充的矩形,RSV F基因显示为阴影矩形。MPV基因起始("GS")和基因终止("GE")转录信号分别由未填充的和填充的柱条表示,侧面有包括额外的RSV F基因的每个基因。侧面有RSV F ORF的核苷酸序列在每个基因图谱下显示,鉴定了以下特征:RSV F ORF(以阴影框表示),GS和GE转录信号(以粗体显示),基因间区域("IG"),和位于RSV F ORF上游以促进有效翻译的"Kozak"序列(以双下划线显示,SEQ ID NO:63)。

[0024] 图2描述了双重染色噬斑测定的结果,其说明了rMPV载体表达RSV F的稳定性。简而言之,用P1病毒原液的系列稀释液接种Vero细胞,并在0.8%甲基纤维素覆盖下孵育4天。固定单层并使用特异性抗体随后使用相应的红外染料缀合的二抗探测RSV F和MPV抗原。RSV F和MPV抗原分别显现绿色和红色,并且在合并时显现黄色。选择代表来自四次独立实验的结果的一个图像。在标记为"MPV抗原"的上排板中,灰度表示红色。在标记为"RSV F"的中间板中,灰度表示绿色。在标记为"合并的"的底排板中,在"RMPV-F1"、"RMPV-F4"和"RMPV-F3"列的板中,灰度表示黄色。在标记为"合并"的底排板中,在"rMPV-空载体"列的板中,灰度表示红色。

[0025] 图3描述了rMPV-RSV-F载体在人A549肺上皮细胞中的多周期生长动力学。用rMPV-F1(具有三角形的虚线)、rMPV-F3(具有空心圆圈的虚线)、rMPV-F4(具有Xs的实线)或rMPV-空载体(具有实心黑色圆圈的实线),以0.1噬斑形成单位("PFU",感染性病毒颗粒的数量的

量度)/细胞的感染复数("MOI")感染A549细胞的复制培养物。在24小时间隔,通过刮擦和涡旋收获两种培养物/病毒/细胞系,制备澄清的上清液并快速冷冻。随后通过噬斑测定一式两份地测定病毒滴度。感染后的天数在x轴上,$\log_{10}$ PFU/ml在y轴上。数据显示为平均值和平均值的标准误差,尽管在许多情况下,考虑到小的误差界限,误差条被符号遮盖。检测限是0.7$\log_{10}$ PFU/mL(虚线)。

[0026] 图4描述了rMPV-RSV-F载体在Vero细胞中的多周期生长动力学。用rMPV-F1(具有三角形的虚线)、rMPV-F3(具有空心圆圈的虚线)、rMPV-F4(具有Xs的实线)或rMPV-空载体(具有实心黑色圆圈的实线),以0.1PFU/细胞的MOI感染Vero细胞的复制培养物。在24小时间隔,通过刮擦和涡旋收获两种培养物/病毒/细胞系,制备澄清的上清液并快速冷冻。随后通过噬斑测定一式两份地测定病毒滴度。感染后的天数在x轴上,$\log_{10}$ PFU/ml在y轴上。数据显示为平均值和平均值的标准误差,尽管在许多情况下,考虑到小的误差界限,误差条被符号遮盖。检测限是0.7$\log_{10}$ PFU/mL(虚线)。

[0027] 图5描述了用rMPV-RSV-F载体感染Vero细胞时的致细胞病变作用。用指定的rMPV-RSV-F载体、空载体或wt rRSV以10PFU/细胞的MOI感染Vero细胞单层或模拟感染。将培养物在32℃下孵育96小时,并在200X放大率下进行光学显微照相术。所示的图像代表两个独立的实验。模拟感染和rMPV-空载体感染的细胞未显示出任何感染迹象,而wt RSV、rMPV-F1、rMPV-F3和rMPV-F4感染的细胞显示出明显的病毒感染迹象。

[0028] 图6描述了用于评价RSV F蛋白和rMPV蛋白在感染的细胞中表达的蛋白质印迹的结果。在接种("hpi")后96小时,使用来自图5中所示实验的感染的细胞制备细胞裂解物。对变性和还原的裂解物进行蛋白质印迹分析。如图6所示,rMPV-F1、rMPV-F3和rMPV-F4(泳道1、2和3)均含有RSV F蛋白(而rMPV-空载体[泳道4]和wt rMPV[泳道5]不含有RSV F蛋白)。

[0029] 图7描述了感染的细胞中RSV F蛋白表达的水平。用小鼠单克隆抗体检测RSV F蛋白。蛋白质条带的定量图来自图6所示的蛋白质印迹分析,并代表三次独立的实验。相对RSV F蛋白表达在y轴上,载体在x轴上列出。显示了标准误差。如图7所示,rMPV-F1、rMPV-F3、rMPV-F4和wt rRSV均表达高水平的RSV F蛋白。

[0030] 图8描述了感染的细胞中rMPV G、N、P、F、NS1和NS2蛋白表达的水平。用针对蔗糖梯度纯化的rMPV病毒体产生的超免疫血清检测MPV G、N和P蛋白。用针对仅表达MPV F蛋白的重组牛痘病毒产生的兔多克隆抗血清检测MPV F蛋白。用各自针对衍生自相应蛋白的合成肽产生的单独兔超免疫血清检测MPV NS1和NS2蛋白。将微管蛋白作为上样对照进行探测,并用于使每个样品标准化。蛋白质条带的定量图来自图5所示的相同实验,并且代表三次独立的实验。每种蛋白质的相对表达显示在y轴上,载体在x轴上列出。显示了标准误差。星号表示统计学显著性(p值小于0.05)。如图8所示,感染的细胞表达每种测试的蛋白。

[0031] 发明详述

[0032] 本发明的实施方案提供了活的嵌合的非人单股反链病毒目载体,其允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质。

[0033] 载体

[0034] 如本文所用,"嵌合"载体是包含非天然遗传信息的载体。例如,非人单股反链病毒目载体,其包含来自人病原体的遗传信息或材料(例如,包含来自人病原体的遗传信息或材料的啮齿动物载体或者包含来自RSV的遗传信息的MPV载体)。

[0035] 如本文所用,“非人单股反链病毒目载体”是天然宿主不是人的单股反链病毒目的病毒。

[0036] 本文所述的载体在提供给人时是减毒的。减毒载体能够在体内复制,但在人宿主中具有低毒力或无毒力。载体减毒可能是由于可降低载体复制和/或毒力的多种因素中的任一种导致的,包括但不限于非天然宿主的感染(宿主范围限制)、一个或多个氨基酸和/或核苷酸取代的存在、异源基因的添加或者载体基因的部分或全部的去除。例如,部分由于宿主范围限制,MPV载体在人中是减毒的。

[0037] 非人单股反链病毒目载体

[0038] 本发明的非人单股反链病毒目载体可以来自单股反链病毒目的任何成员,只要病毒的天然宿主是非人动物。在实施方案中,病毒的天然宿主是非人动物。优选地,病毒的天然宿主是非人哺乳动物。优选地,病毒的天然宿主是在啮齿目中。优选地,病毒的天然宿主在鼠科中。优选地,病毒的天然宿主在鼠亚科中。优选地,病毒的天然宿主是小鼠。

[0039] 病毒是单股反链病毒目的成员,如果其基因组是线性的,通常是非分段的、单链非感染性负极性RNA,其在感染细胞和病毒体中被紧密地包裹在核衣壳中;具有反向互补3’和5’末端;不与蛋白质共价连接;其基因组具有特征性基因顺序3’-UTR-核心蛋白基因-包膜蛋白基因-RNA-依赖性RNA聚合酶基因-5’-UTR(3’-N-P-M-G-L-5’);其经由位于基因组3’末端的单个启动子的极性顺序转录从其基因组产生5-10个不同的mRNA;mRNA是5’加帽的和聚腺苷酸化的;它通过合成基因组的完全正义拷贝(称为反基因组)来复制;它形成感染性的螺旋核糖核衣壳作为合成mRNA、反基因组和基因组的模板;其编码RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp,L);和/或它通常产生有包膜的病毒体。

[0040] 非人单股反链病毒目载体可以来自肺病毒科(Pneumoviridae)、博尔纳病毒科(Bornaviridae)、丝状病毒科(Filoviridae)、副粘病毒科(Paramyxovirdae)、弹状病毒科(Rhabdoviridae)和目前未分配至科的那些。

[0041] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体来自肺病毒科。来自肺病毒科的非人单股反链病毒目载体可以包括来自偏肺病毒属的那些,例如禽类偏肺病毒种。禽类偏肺病毒种包括禽类偏肺病毒(avian metapneumovirus,“AMPV”)。

[0042] 来自肺病毒科的非人单股反链病毒目载体也可以包括来自正肺病毒属的那些,例如牛正肺病毒种和鼠正肺病毒种。牛正肺病毒种包括牛呼吸道合胞体病毒(bovine respiratory syncytial virus,“BRSV”)。鼠正肺病毒种包括鼠肺炎病毒(murine pneumonia virus,“MPV”,先前也称为小鼠肺炎病毒,PVM)。优选地,本发明实施方案的非人载体是MPV。

[0043] 来自博尔纳病毒科(Bornaviridae)的非人单股反链病毒目载体可以包括来自博尔纳病毒属的那些,例如,以下物种:眼镜蛇1博尔纳病毒(Elapid 1 bonavirus)、哺乳动物1博尔纳病毒(Mammalian 1 bonavirus)、哺乳动物2博尔纳病毒(Mammalian 2bonavirus)、雀形目1博尔纳病毒(Passeriform 1 bonavirus)、雀形目2博尔纳病毒(Passeriform 2 bonavirus)、鹦鹉1博尔纳病毒(Psittaciform 1 bornavirus)、鹦鹉2博尔纳病毒(Psittaciform 2 bornavirus)和水鸟1博尔纳病毒(Waterbird 1 bornavirus)。

[0044] 来自丝状病毒科的非人单股反链病毒目载体可以包括来自Cuevairus属的奎瓦病毒(Lloviu cuevavirus)种。

[0045] 来自副粘病毒科的非人单股反链病毒目载体可以包括来自禽副粘病毒属(Avulavirus)的那些,例如禽类禽副粘病毒(Avian Avulavirus)1-禽类禽副粘病毒13;来自亨尼巴病毒属(Henipavirus)的那些,例如松湾亨尼巴病毒(Cedar henipavirus)种、加纳蝙蝠亨尼巴病毒(Ghanaian bat henipavirus)种、亨德拉亨尼巴病毒(Hendra henipavirus)种、Mojiang亨尼巴病毒种和尼巴亨尼巴病毒(Nipah heniparus)种(例如,尼帕病毒(Nipah virus));来自麻疹病毒属的那些;来自腮腺炎病毒属(Rubulavirus)的那些,例如病毒种Achimoto腮腺炎病毒1、Achimoto腮腺炎病毒2、蝙蝠腮腺炎腮腺炎病毒(Bat mumps rubulavirus)、犬腮腺炎病毒(Canine rubulavirus)、马普埃拉腮腺炎病毒(Mapuera rubulavirus)、Menangly腮腺炎病毒、猪腮腺炎病毒(Porcine rubulavirus)、猿腮腺炎病毒(Simian rubulavirus)、Sosuga腮腺炎病毒、Teviot腮腺炎病毒、刁曼腮腺炎病毒(Tioman rubulavirus)、Tuhoko腮腺炎病毒1、Tuhoko腮腺炎病毒2、Tuhoko腮腺炎病毒3和副流感病毒5。

[0046] 来自弹状病毒科的非人单股反链病毒目载体可以包括来自暂时热病毒属(Ephemerovirus)的那些,例如牛发热暂时热病毒(Bovine fever ephemerovirus);来自Hapavirus属的那些;来自Ledantevirus属的那些;和来自狂犬病毒(Lyssavirus)属的那些,例如,欧洲蝙蝠1狂犬病毒(European bat 1lyssavirus)、欧洲蝙蝠2狂犬病毒(European bat 2 lyssavirus)、拉各斯蝙蝠狂犬病毒(Lagos bat lyssavirus)、Rabies lyssavirus、希莫尼蝙蝠狂犬病毒(Shimoni bat lyssavirus)和西高加索蝙蝠狂犬病毒(West Caucasian bat lyssavirus)。

[0047] 另外,本发明的载体可以来自本领域技术人员目前未知的单股反链病毒目的病毒(即,天然存在但尚未发现的那些或者尚未通过天然或人工方法产生的那些)。

[0048] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体是副粘病毒仙台病毒(Sendai virus),并且人病原体不是埃博拉病毒或呼吸道合胞体病毒。在实施方案中,人病原体是埃博拉病毒或呼吸道合胞体病毒,并且非人单股反链病毒目载体不是副粘病毒仙台病毒。

[0049] 在一个实施方案中,非人单股反链病毒目载体是副粘病毒副流感病毒5,并且人病原体不是RSV、流感病毒或狂犬病毒。在一个实施方案中,人病原体是RSV、流感病毒或狂犬病毒,并且非人单股反链病毒目载体不是副粘病毒副流感病毒5。

[0050] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体是弹状病毒水疱性口炎病毒("VSV"),并且人病原体不是埃博拉病毒或马尔堡病毒。在实施方案中,人病原体是埃博拉病毒或马尔堡病毒,并且非人单股反链病毒目载体不是副粘病毒弹状病毒水疱性口炎病毒。

[0051] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体是新城疫病毒,并且人病原体不是流感病毒。在实施方案中,人病原体是流感病毒,并且非人单股反链病毒目载体不是新城疫病毒。

[0052] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体来自肺病毒科。优选地,非人单股反链病毒目载体来自鼠正肺病毒属。优选地,非人单股反链病毒目载体是MPV。

[0053] 优选地,非人单股反链病毒目载体是感染呼吸道的载体。优选地,非人单股反链病毒目载体来自肺病毒科并且感染呼吸道。

[0054] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体来源于野生型MPV(GenBank登录号AY729016)。在实施方案中,可以在反向遗传系统的MPV编码序列中引入突变以产生用于克

隆的独特限制酶位点(参见Krempl等人,J.Virol.,81(17):9490-501(2007)(通过引用以其整体并入本文))。在实施方案中,限制酶位点可以分别在基因组核苷酸位置4509和8461处包括AgeI和BstBI。在实施方案中,可以通过密码子对优化来部分修饰L聚合酶ORF,目的是增加L蛋白的表达。

[0055] 在实施方案中,MPV载体具有与ACGCGAAAAAATGCATAACAAAACTATCAACCTGAAAAAAGTT(SEQ ID NO:1)具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的基因组启动子。

[0056] 在实施方案中,MPV载体具有与TTGATATCTCACAGGTTGTAAACATAGTTCTTTTATAATTATTGTTAGTTAAACTATTGTGTTTGACTTCCTTTGGGTATTTTTTTCCCGT(SEQ ID NO:2)具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的反基因组启动子。

[0057] 在实施方案中,SH与G基因之间以及M2与L基因之间的基因间区域可以通过引入如上文所示的独特限制酶位点(例如,AgeI和BstBI)来修饰以产生反向遗传系统,并且针对下表1中所示的这些区域显示了修饰序列。

[0058] 表1.MPV转录信号

[0059]

基因	基因起始	基因末端	基因间
NS1	AGGACAAGTG (SEQ ID NO: 3)	TAGTTAATTAAAA (SEQ ID NO: 4)	CAAAGGGT (SEQ ID NO: 5)
NS2	AGGACAAGTC (SEQ ID NO: 6)	TAGTTATAGAAAAA (SEQ ID NO: 7)	CATT (SEQ ID NO: 8)
N	AGGATAAATA (SEQ ID NO: 9)	TATTTAATTAAAA (SEQ ID NO: 10)	CTGGAAAATGT (SEQ ID NO: 11)
P	AGGATAAATA (SEQ ID NO: 12)	TAGTTAATTAAAA (SEQ ID NO: 13)	TAACAAC (SEQ ID NO: 14)
M	AGGACAAATA (SEQ ID NO: 15)	TAGTTAAATAAAA (SEQ ID NO: 16)	TC (SEQ ID NO: 17)
SH	AGGATAAATA (SEQ ID NO: 18)	TAGTTAACAAAAAA (SEQ ID NO: 19)	CCGGT (SEQ ID NO: 20)
G	AGGATAAGTACTATC (SEQ ID NO: 21)	TAGTTAATGAAAA (SEQ ID NO: 22)	CTAAGCTTTGATATAAT (SEQ ID NO: 23)
F	AGGACAAATA (SEQ ID NO: 24)	TAGTTAATTAAAAA (SEQ ID NO: 25)	CTT (SEQ ID NO: 26)
M2	AGGATAAGTGA (SEQ ID NO: 27)	TAGTTATATAAAAAAA (SEQ ID NO: 28)	TATTCGAATT (SEQ ID NO: 29)
L	AGGATCAATA (SEQ ID NO: 30)	TAGTTAACAAAAAA (SEQ ID NO: 31)	N/A

[0060] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和/或SEQ ID NO:31具有至少95%(即96%、97%、98%、99%或100%)同一性的转录信号。

[0061] 在实施方案中,MPV载体包含核苷酸序列,其编码(以3'至5'基因顺序列出):非结构蛋白1("NS1")、非结构蛋白2("NS2")、核蛋白("N蛋白")、磷蛋白("P蛋白")、基质蛋白("M蛋白")、小的疏水性蛋白("SH蛋白")、附着蛋白(G蛋白)、融合蛋白(F蛋白)、M2-1和M2-2蛋白以及聚合酶蛋白("L蛋白")。

[0062] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:32至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的NS1的序列(例如,GenBank登录号AY729016)。

[0063] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:33具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的蛋白NS1。

[0064] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:34至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的NS2的序列(例如,GenBank登录号AY729016)。

[0065] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:35具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的蛋白NS2。

[0066] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:36至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的N的序列。

[0067] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:37具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的蛋白N。

[0068] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:38具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的P的序列。

[0069] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:39具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的蛋白P。

[0070] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:40具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的M的序列。

[0071] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:41具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的蛋白M。

[0072] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:42具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的SH的序列。

[0073] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:43具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的蛋白SH。

[0074] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:44具有至少85％(即,86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的G的序列。

[0075] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:45具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的蛋白G。

[0076] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:46具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F的序列。

[0077] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:47具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F蛋白。

[0078] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:48具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的M2-1的序列。

[0079] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生具有与SEQ ID NO:49至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的蛋白M2-1。

[0080] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:50具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的M2-2的序列。

[0081] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生具有与SEQ ID NO:51至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的蛋白M2-2。

[0082] 在实施方案中,MPV载体具有与SEQ ID NO:52具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的L的密码子对优化序列。

[0083] 在实施方案中,MPV载体允许细胞产生与SEQ ID NO:53具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的蛋白L。

[0084] 在一些实施方案中,“Kozak”序列(GCCGCCACC(SEQ ID NO:63))在AUG起始密码子的上游。“Kozak”序列可以为翻译起始提供有效的环境。其它序列是本领域技术人员已知的,并且可以用于提高翻译效率。

[0085] 人病原体

[0086] 本发明的载体可以表达来自任何人病原体的蛋白质。如本文所用,“人病原体”是可以在人类中引起感染的病原体。人病原体可以包括病毒、细菌、原生动物、朊病毒和真菌。

[0087] 病原体细菌包括来自以下种的那些:衣氏放线菌(Actinomyces israelii)、炭疽杆菌(Bacillus anthracis)、脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、百日咳杆菌(Bordetella pertussis)、疏螺旋体(Borrelia)、布鲁氏菌(Brucella)、空肠弯曲菌(Campylobacter jejuni)、衣原体(Chlamydia)、鹦鹉热衣原体(Chlamydophila psittaci)、梭菌(Clostridium)、白喉杆菌(Corynebacterium diphtheriae)、埃立克体(Ehrlichia)、肠球菌(Enterococcus)、埃希氏杆菌(Escherichia)、土拉弗朗西斯菌

(Francisella tularensis)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)、克雷伯氏肺炎菌(Klebsiella pneumoniae)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、钩端螺旋体(Leptospira)、单核细胞增多性李斯特氏菌(Listeria monocytogenes)、分支杆菌(Mycobacterium)、肺炎支原体(Mycoplasma pneumoniae)、奈瑟氏菌(Neisseria)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、星状诺卡氏菌(Nocardia asteroides)、立氏立克次体(Rickettsia rickettsii)、沙门氏菌(Salmonella)、志贺氏菌(Shigella)、葡萄球菌(Staphylococcus)、链球菌(Streptococcus)、梅毒螺旋体(Treponema pallidum)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)和鼠疫耶尔森菌(Yersinia pestis)。

[0088] 致病性真菌包括来自以下物种的那些:念珠菌、曲霉菌、隐球菌、组织胞浆菌、肺囊虫和葡萄穗霉菌。

[0089] 致病性原生动物包括引起以下疾病的那些:疟疾(由疟原虫引起)、阿米巴病、贾第虫病、弓形体病、隐孢子虫病、滴虫病、查加斯病(Chagas disease)、利什曼病、非洲锥虫病、阿米巴痢疾、棘阿米巴角膜炎和原发性阿米巴脑膜脑炎(纳归虫病)。

[0090] 致病性朊病毒包括引起以下疾病的那些:克雅氏病、医源性克雅氏病、变异型克雅氏病、家族性克雅氏病、散发型克雅氏病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker综合征、致命性家族性失眠症、库鲁病、家族性海绵状脑病和多系统萎缩症。

[0091] 致病性病毒包括来自以下科(或目)的那些:副粘病毒科,其包括人副流感病毒血清型1、2和3(HPIV1、2、3)和麻疹病毒;亨尼巴病毒(Henipaviridae)科,其包括亨德拉病毒(Hendra virus)和尼帕病毒;正粘病毒科,其包括禽流感A病毒;冠状病毒科,包括严重急性呼吸综合征(SARS)、冠状病毒和中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒;丝状病毒科,其包括埃博拉病毒和马尔堡病毒;沙粒病毒科,其包括拉沙病毒;Bunyavirales目(先前被称为布尼亚病毒科),其包括克里米亚-刚果出血热病毒、裂谷热病毒和汉坦病毒;黄病毒科和披膜病毒科,其包括西尼罗河病毒、登革病毒、寨卡病毒和基孔肯亚病毒;以及肺病毒科,其包括人呼吸道合胞病毒(RSV)和人偏肺病毒。

[0092] 优选地,人病原体是病毒。优选地,人病原体是肺病毒科病毒。

[0093] 优选地,人病原体是RSV。RSV是有包膜的单链负义RNA病毒。RSV具有编码11种蛋白的10个基因。融合F("F蛋白")和附着G("G蛋白")表面糖蛋白是两种病毒中和抗原并且是主要的保护性抗原。RSV F是I型跨膜包膜糖蛋白,其介导进入期间病毒体包膜与宿主细胞膜的融合。

[0094] 来自人病原体的蛋白

[0095] 由本发明的载体感染的细胞表达的来自至少一种人病原体的至少一种蛋白可以包括允许宿主对人病原体产生免疫应答的任何蛋白。

[0096] 在实施方案中,蛋白是副粘病毒科的融合蛋白(F)和血凝素(H)或血凝素-神经氨酸酶(HN)蛋白,如由人副流感病毒血清型1、2和3(HPIV1、2、3)和麻疹病毒所例示的。

[0097] 在实施方案中,蛋白是Henipaviridae科的融合(F)和附着(G)蛋白,如由亨德拉病毒和尼帕病毒所例示的。

[0098] 在实施方案中,蛋白是正粘病毒科的血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)蛋白,如由高致病性禽流感A病毒所例示的。

[0099] 在实施方案中,蛋白是冠状病毒科的突刺(S)蛋白,如由严重急性呼吸综合征(SARS)、冠状病毒和中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒所例示的。

[0100] 在实施方案中,蛋白是丝状病毒科成员的GP蛋白,如由埃博拉病毒和马尔堡病毒所例示的。

[0101] 在实施方案中,蛋白是沙粒病毒科的GP1和GP2蛋白(表达为前体GPC),如由拉沙病毒所例示的。

[0102] 在实施方案中,蛋白是布尼亚病毒目(先前被称为布尼亚病毒科)成员的Gn(GP1)和Gc(GP2)蛋白,如由克里米亚-刚果出血热病毒、裂谷热病毒和汉坦病毒所例示的。

[0103] 在实施方案中,蛋白是黄病毒科和披膜病毒科成员的糖蛋白物质,如由西尼罗河病毒、登革病毒、寨卡病毒和基孔肯亚病毒所例示的。

[0104] 优选地,蛋白是肺病毒科的融合蛋白(F)或糖蛋白(G),如由呼吸道合胞体病毒(RSV)和偏肺病毒(MPV)所例示的。

[0105] 肺病毒科的融合蛋白(F)

[0106] 有该蛋白的两种野生型(A和B,或者A1和B2)及其许多天然变体。此外,可以通过密码子优化来修饰核苷酸序列的开放阅读框以增强蛋白的表达。另外,核苷酸序列可以被修饰以含有与野生型中存在的那些相同的两个HEK氨基酸分配(66E和101P,参见SEQ ID NO:54)。而且,序列可以具有突变、缺失和插入,只要它们不显著影响表达的蛋白引发期望的免疫应答的能力即可。

[0107] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体具有与SEQ ID NO:54具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F蛋白(来自RSV A2)的序列。

[0108] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体允许细胞产生与SEQ ID NO:55具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F蛋白(来自RSV A2)。

[0109] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体具有与SEQ ID NO:56具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F蛋白(来自RSV A2)的序列。

[0110] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体允许细胞产生与SEQ ID NO:57具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F蛋白(来自RSV A2)。

[0111] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体具有与SEQ ID NO:58具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F蛋白(来自RSV B1)的序列。

[0112] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体允许细胞产生与SEQ ID NO:59具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的F蛋白(来自RSV B1)。

[0113] 优选地,RSV F蛋白以其融合前形式维持,与融合形式相比,其允许增强的免疫应答。通过在其球状头部引入导致二硫键形成的突变或空腔填充突变,RSV F蛋白可以以融合前形式稳定。稳定的RSV F蛋白不太可能解折叠(当其与宿主细胞接触时是尤其需要的)(参

见McLellan等人,Science,340:1113-1117(2013);McLellan等人,Science,342:592-598(2013);和Joyce等人,Nature Structural and Molecular Biology,doi:10.1038/nsmb.3267(2016);将其各自通过引用以其整体并入本文)。

[0114] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体是MPV载体,并且允许细胞表达(肺病毒科的)F蛋白。编码F蛋白的序列可以在MPV载体基因组中的任何合适的位置,使得表达F蛋白,并且条件是它不破坏载体基因。例如,编码F蛋白的序列可以如图1所示插入。编码F蛋白的序列的侧面应连接有载体基因起始序列和基因末端序列。在开放阅读框的任一侧可以有一些或多达200个核苷酸。优选地,在编码F蛋白的序列开始之前存在约10-20个核苷酸以允许核糖体负载,从而有效表达该蛋白。

[0115] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体是MPV载体,允许细胞表达(肺病毒科的)F蛋白,并且包含与SEQ ID NO:60(rMPV-F1)具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的序列。

[0116] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体是MPV载体,允许细胞表达(肺病毒科的)F蛋白,并且包含与SEQ ID NO:61(rMPV-F3)具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的序列。

[0117] 在实施方案中,非人单股反链病毒目载体是MPV载体,允许细胞表达(肺病毒科的)F蛋白,并且包含与SEQ ID NO:62(rMPV-F4)具有至少85%(即,86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性的序列。

[0118] 在实施方案中,表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质的细胞是人细胞。

[0119] 载体组合物

[0120] 本发明的实施方案提供了组合物,其包含本发明实施方案的载体和药学上可接受的载体。

[0121] 组合物可以适于施用至有需要的对象。在实施方案中,载体组合物适于施用至哺乳动物。在实施方案中,载体基本上不含内毒素或外毒素。内毒素可以包括热原,如脂多糖(“LPS”)分子。载体也可以基本上不含可以引起发热或其它副作用的无活性蛋白片段。在实施方案中,组合物含有小于约1%、小于约0.1%、小于约0.01%、小于约0.001%或小于约0.0001%的内毒素、外毒素和/或无活性蛋白片段。在一些实施方案中,载体组合物具有比工业水,自来水或蒸馏水更低水平的热原。其它载体组合物组分可以使用本领域已知的方法纯化,如离子交换层析、超滤或蒸馏。在其它实施方案中,在施用至患者之前,可以将热原灭活或破坏。载体组合物的原料,如水、缓冲液、盐和其它化学品也可以进行筛选和去热原。载体组合物中的所有材料可以是无菌的,并且可以测试每批载体组合物的无菌性。

[0122] 在实施方案中,载体组合物包含小于约50%、小于约20%、小于约10%或小于约5%(以干重计)的污染蛋白。在实施方案中,多糖荚膜蛋白在基本上不存在其它生物大分子,如其它蛋白(特别是可以基本上掩盖、减少、混淆或改变组分蛋白作为纯化的制剂或者在主题复原(reconstituted)混合物中它们的功能的特征的其它蛋白)的情况下存在。在一些实施方案中,相对于纯化亚基的量,包含纯化的亚基蛋白的载体组合物含有小于约5%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、小于约0.2%、小于约0.1%的来自表达亚基蛋白的宿主细胞的蛋白。

[0123] 在一些实施方案中,载体对宿主具有低毒性或无毒性。在某些实施方案中,载体组

合物包含浓度小于接种疫苗的动物的LD_{50}测量值的成分。LD_{50}测量值可以在小鼠或其它实验模型系统中获得,并外推至人和其它动物。用于估计化合物在人和其它动物中的LD_{50}的方法是本领域众所周知的。载体组合物可以含有在其中的任何组分,在大鼠中可以具有大于约100g/kg、大于约50g/kg、大于约20g/kg、大于约10g/kg、大于约5g/kg、大于约2g/kg、大于约1g/kg、大于约500mg/kg、大于约200mg/kg、大于约100mg/kg、大于约50mg/kg、大于约20mg/kg或大于约10mg/kg的LD50值。

[0124] 适于引入载体的组合物根据施用途径而变化。适于鼻内施用的组合物,诸如例如气雾剂溶液(例如,它们可以是"雾化的")和滴剂溶液,两者都可以包括糖、悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂、盐缓冲液和防腐剂。

[0125] 在实施方案中,包含本发明实施方案的载体的组合物包含单糖和/或二糖。在另一个实施方案中,包含本发明实施方案的载体的组合物包含葡萄糖、蔗糖和/或果糖作为糖。

[0126] 在实施方案中,包含本发明实施方案的载体的组合物包含足以调节和维持实施方案的组合物的pH在约4.0至约8.0,优选约5.5至约7.0的药学上可接受的缓冲液。合适的缓冲液可以包括柠檬酸盐、磷酸盐和甘氨酸。

[0127] 单独或者与其它合适的组分组合的载体可以制成经由吸入施用的气雾剂制剂。可以将气雾剂制剂置于加压的可接受的推进剂中,如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等。气雾剂制剂可以被递送到鼻通道或口中。

[0128] 适于肠胃外施用,诸如例如通过关节内(在关节中)、静脉内、肌内、皮内、腹腔内、鼻内和皮下途径的组合物,包括水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及一般水性和非水性无菌悬浮液,其可以包含悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。组合物可以存在于单位剂量或多剂量密封容器中,如安瓿和小瓶。

[0129] 用于注射的溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。适于口服施用的组合物可以由以下组成:(a)液体溶液,如有效量的悬浮在稀释剂(如水、盐水或PEG400)中的多糖荚膜;(b)胶囊、药囊或片剂,各自含有预定量的呈液体、固体、颗粒或明胶的活性成分;(c)在适当液体中的悬浮液;和(d)合适的乳液。片剂形式可以包含乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、磷酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、黄蓍胶、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、填充剂、粘合剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂、染料、崩解剂和药学上相容的载体中的一种或多种。锭剂形式可以包含在调味剂(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的载体,以及包含在惰性基质中的载体的糖果锭剂,所述惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶乳液、凝胶等,除了载体之外还含有的本领域已知的载体。可以将载体组合物封装在例如脂质体中,或者封装在提供载体缓慢释放的组合物中。

[0130] 载体施用

[0131] 根据本发明实施方案的载体可以通过施用递送至个体,通常通过全身施用(例如鼻内途径、静脉内途径、腹腔内途径、肌内途径、皮内途径、皮下途径、真皮下途径、透皮途径、颅内途径、粘膜途径、肛门途径、阴道途径、口腔途径、颊途径或它们可以被吸入)来递送,或者它们可以通过局部应用来施用。在实施方案中,施用途径是鼻内(例如,鼻喷雾剂或滴剂)。在实施方案中,施用途径是肌内。在其它实施方案中,施用途径是皮下。在其它实施

方案中,施用途径是粘膜。在某些实施方案中,施用途径是透皮或皮内。

[0132] 用于引发免疫应答的方法

[0133] 本发明的实施方案提供了用于引发对至少一种人病原体的免疫应答的方法,其包括将本发明实施方案的非人单股反链病毒目载体,或包含本发明实施方案的非人单股反链病毒目载体的组合物施用至人。

[0134] 本发明的实施方案提供了用于引发对至少一种人病原体的免疫应答的方法,其包括将本发明实施方案的非人单股反链病毒目载体,或包含本发明实施方案的非人单股反链病毒目载体的组合物施用至人,其中在施用时,人没有患肺病毒科病毒感染。在此种情况下,将本发明实施方案的载体或包含本发明实施方案的载体的组合物施用至人以诱导免疫应答,所述免疫应答可以例如通过防止感染(疾病中的第一步骤和必需步骤)帮助防止人肺病毒科病毒的建立。因此,在一些方面,该方法抑制未感染的人被人肺病毒科感染。在另一方面,该方法可以减少已经感染的人的感染持续时间。

[0135] 在某些实施方案中,载体或含有本发明载体的组合物赋予保护性免疫,允许接种疫苗的个体表现出症状或后遗症的延迟发作,或者降低症状或后遗症的严重程度,作为他或她暴露于载体的结果。在特定的实施方案中,已经接种疫苗的个体在与人肺病毒科接触时可以不显示出症状或后遗症、不会被人肺病毒科感染、或上述两者。保护性免疫通常通过以下机制中的一种或多种实现:粘膜、体液或细胞免疫。粘膜免疫主要是呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道粘膜表面上的分泌性IgA(sIGA)抗体的结果。在由抗原处理细胞,B淋巴细胞和T淋巴细胞介导的一系列事件之后产生sIGA抗体,这些事件导致B淋巴细胞在身体的粘膜内衬组织(mucosa-lined tissue)上产生sIGA。体液免疫通常是血清中IgG抗体和IgM抗体的结果。细胞免疫可以通过细胞毒性T淋巴细胞或通过涉及树突细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞的迟发型超敏反应以及涉及T细胞的其它机制来实现,而不需要抗体。特别地,细胞免疫可以由T_{H1}或T_{H17}细胞介导。

[0136] 剂量

[0137] 本发明实施方案的载体的剂量或包含本发明实施方案的载体的组合物的剂量是有效量,其以单剂量或多剂量诱导如上所述的预防性反应。优选地,选择剂量以使不良副作用最小化。这样的量将根据所用的具体载体而变化。在一些实施方案中,剂量包含约$10^{8.0}$感染单位(PFU)的载体颗粒。在一些实施方案中,组合物的剂量包含约$10^{7.0}$感染单位(PFU)的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{6.0}$感染单位的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{5.0}$感染单位(PFU)的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{4.0}$感染单位(PFU)的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{3.0}$感染单位(PFU)的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{2.0}$感染单位(PFU)的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约10或甚至更少感染单位(PFU)的载体颗粒。

[0138] 在一些实施方案中,剂量包含约$10^{8.0}$感染单位(50%组织培养感染单位,$TCID_{50}$)的载体颗粒。在一些实施方案中,组合物的剂量包含约$10^{7.0}$感染单位($TCID_{50}$)的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{6.0}$感染单位的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{5.0}$($TCID_{50}$)感染单位的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{4.0}$($TCID_{50}$)感染单位的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约

$10^{3.0}$($TCID_{50}$)感染单位的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约$10^{2.0}$($TCID_{50}$)感染单位的载体颗粒。在一些实施方案中,单剂量的组合物包含约10或甚至更少的感染性单位($TCID_{50}$)的载体颗粒。

[0139] 待递送的载体的适当量将取决于对象的年龄、体重和健康状况(例如免疫受损状态)。当存在时,佐剂通常以每剂1-250μg,例如50-150μg、75-125μg或100μg的量存在。

[0140] 在实施方案中,施用一剂本发明实施方案的载体或包含本发明实施方案的载体的组合物以实现上述结果。在其它实施方案中,在初始接种后,对象接受一次或多次加强接种,总共进行两次、三次、四次或五次接种。加强接种可以在例如初始接种后约1个月、2个月、4个月、6个月或12个月施用,使得一个接种方案涉及在0、0.5-2、4-8和12个月施用。施用分开剂量的疫苗可以是有利的,所述分开剂量的疫苗可以通过相同或不同的途径施用。

[0141] 在一些实施方案中,本发明实施方案的载体或包含本发明任何实施方案的载体的组合物将以剂量递增的方式施用,使得载体的后继施用含有比先前施用更高浓度的载体。在实施方案中,载体将以使得载体的后继施用含有比先前施用更低浓度的载体的方式施用。

[0142] 在一个实施方案中,有效量是在至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或甚至100%的接受者中提供感染的量(如通过疫苗病毒的脱落所定义的)。

[0143] 在一个实施方案中,有效量是在至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或甚至100%的接受者中提供感染的量(如通过针对载体的血清抗体滴度增加≥4倍所定义的)。

[0144] 在一个实施方案中,有效量是在至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或甚至100%的接受者中提供感染的量(如通过针对表达的外源抗原的血清抗体滴度增加≥4倍所定义的)。

[0145] 载体组合物的制备和储存

[0146] 本文所述的载体和组合物可以使用多种技术制备。本发明的实施方案提供了用于制备活的嵌合的非人单股反链病毒目载体的方法,所述载体允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质,所述方法包括在非人单股反链病毒目载体中插入编码来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质的非天然基因。在实施方案中,编码来自至少一种人病原体的非天然蛋白的基因在非人单股反链病毒目载体基因起始位点的下游。在实施方案中,编码来自至少一种人病原体的非天然蛋白的基因在载体基因终止位点的上游。本文所用的“载体基因起始位点的下游”意指将编码来自至少一种人病原体的蛋白的基因插入非人单股反链病毒目载体基因起始位点下游的位置,使得基因起始位点允许病毒聚合酶L蛋白转录该基因。本文所用的“非人单股反链病毒目载体基因终止位点的上游”意指将编码来自至少一种人病原体的蛋白的基因插入到非人单股反链病毒目载体基因终止位点上游的位置,使得基因终止位点允许非人单股反链病毒目载体聚合酶蛋白在适当位置终止基因的转录。

[0147] 在实施方案中,用于制备载体的方法可以包括将一种或多种蛋白或其免疫原性片段或变体与载体和/或佐剂混合。

[0148] 试剂盒和组件

[0149] 本发明的实施方案提供了用于引发免疫应答的试剂盒。所述试剂盒可以包含本发

明实施方案的组合物和至少一个用于容纳所述组合物的容器。所述试剂盒任选地但优选地含有使用试剂盒以将本发明实施方案的组合物施用至人对象的说明书。试剂盒任选地含有施用所述组合物所需的组件(例如,注射器、针、雾化器、喷雾器或滴管)。

[0150] 本文所述的本发明主题的实施方案在单独或与一个或多个其它实施方案组合时可以是有益的。在不限制前述描述的情况下,以下提供了编号为(1)-(25)的本公开内容的某些非限制性实施方案。对于本领域技术人员而言,在阅读本公开内容后显而易见的是,每个单独编号的实施方案可以与前面或后面单独编号的实施方案中的任一个一起使用或组合。这旨在为实施方案的所有这些组合提供支持,并且不限于下文明确提供的实施方案的组合:

[0151] (1)活的嵌合的非人单股反链病毒目载体,其允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质。

[0152] (2)如实施方案(1)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体的天然宿主是非人动物。

[0153] (3)如实施方案(1)或(2)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体的天然宿主来自啮齿目。

[0154] (4)如实施方案(1)-(3)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体是鼠肺炎病毒(MPV)。

[0155] (5)如实施方案(1)-(4)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是细菌或病毒。

[0156] (6)如实施方案(1)-(5)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是病毒。

[0157] (7)如实施方案(1)-(6)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是人肺病毒科病毒。

[0158] (8)如实施方案(1)-(7)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是正肺病毒。

[0159] (9)如实施方案(1)-(8)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种病原体是人呼吸道合胞病毒(RSV)。

[0160] (10)如实施方案(1)-(9)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种蛋白质是RSV F蛋白质.

[0161] (11)如实施方案(1)-(10)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体包含与SEQ ID NO.56具有至少90%序列同一性的序列。

[0162] (12)如实施方案(1)-(10)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体包含与SEQ ID NO.58具有至少90%序列同一性的序列。

[0163] (13)如实施方案(1)-(9)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种蛋白质是RSV G蛋白质。

[0164] (14)如实施方案(1)-(13)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其包含与SEQ ID NO:60具有至少90%序列同一性的序列。

[0165] (15)如实施方案(1)-(13)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其包含与SEQ ID NO:61具有至少90%序列同一性的序列。

[0166] (16)如实施方案(1)-(13)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体,其包含与SEQ ID NO:62具有至少90%序列同一性的序列。

[0167] (17)组合物,其包含实施方案(1)-(16)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体和药学上可接受的载体。

[0168] (18)如实施方案(17)所述的组合物,其中所述组合物被配制用于鼻内施用。

[0169] (19)引发对至少一种人病原体的免疫应答的方法,其包括将实施方案(1)-(16)中任一项所述的非人单股反链病毒目载体或者实施方案(17)或(18)所述的组合物施用至人。

[0170] (20)如实施方案(19)所述的方法,其中在施用时,所述人没有罹患人肺病毒科病毒感染。

[0171] (21)如实施方案(19)或(20)所述的方法,其中在施用时,所述人没有罹患人呼吸道合胞病毒(RSV)感染。

[0172] (22)如实施方案(19)-(21)中任一项所述的方法,其中所述非人单股反链病毒目载体是鼠肺炎病毒(MPV)。

[0173] (23)制备活的嵌合的非人单股反链病毒目载体的方法,所述载体允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质,所述方法包括:

[0174] (a)在非人单股反链病毒目载体中插入编码来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质的非天然基因。

[0175] (24)用于引发免疫应答的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0176] (a)实施方案(17)或(18)所述的组合物;以及

[0177] (b)至少一个用于容纳所述组合物的容器。

[0178] (25)活的嵌合的非人单股反链病毒目载体,其允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质。

[0179] (26)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体的天然宿主是非人动物。

[0180] (27)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体的天然宿主来自啮齿目。

[0181] (28)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体是鼠肺炎病毒(MPV)。

[0182] (29)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是细菌或病毒。

[0183] (30)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是病毒。

[0184] (31)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是人肺病毒科病毒。

[0185] (32)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种人病原体是正肺病毒。

[0186] (33)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种病原体是人呼吸道合胞病毒(RSV)。

[0187] (34)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种蛋白质

是RSV F蛋白质。

[0188] (35)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体包含与SEQ ID NO.56具有至少90％序列同一性的序列。

[0189] (36)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述非人单股反链病毒目载体包含与SEQ ID NO.58具有至少90％序列同一性的序列。

[0190] (37)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其中所述至少一种蛋白质是RSV G蛋白质。

[0191] (38)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其包含与SEQ ID NO:60具有至少90％序列同一性的序列。

[0192] (39)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其包含与SEQ ID NO:61具有至少90％序列同一性的序列。

[0193] (40)如实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体,其包含与SEQ ID NO:62具有至少90％序列同一性的序列。

[0194] (41)组合物,其包含实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体和药学上可接受的载体。

[0195] (42)如实施方案(25)所述的组合物,其中所述组合物被配制用于鼻内施用。

[0196] (43)引发对至少一种人病原体的免疫应答的方法,其包括将实施方案(25)所述的非人单股反链病毒目载体施用至人。

[0197] (44)如实施方案(43)所述的方法,其中在施用时,所述人没有罹患人肺病毒科病毒感染。

[0198] (45)如实施方案(43)所述的方法,其中在施用时,所述人没有罹患人呼吸道合胞病毒(RSV)感染.

[0199] (46)如实施方案(43)所述的方法,其中所述非人单股反链病毒目载体是鼠肺炎病毒(MPV)。

[0200] (47)制备活的嵌合的非人单股反链病毒目载体的方法,所述载体允许细胞表达来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质,所述方法包括:

[0201] (a)在非人单股反链病毒目载体中插入编码来自至少一种人病原体的至少一种蛋白质的非天然基因。

[0202] (48)引发免疫应答的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0203] (a)实施方案(42)所述的组合物;以及

[0204] (b)至少一个用于容纳所述组合物的容器.

[0205] 以下实施例进一步说明本发明,但当然不应解释为以任何方式限制其范围。

实施例

[0206] 实施例1

[0207] 本实施例显示了如何制备本发明实施方案的载体。

[0208] 如Kremp等人所述,使用反向遗传学系统构建rMPV-RSV-F载体(“Identification of a novel virulence factor in recombinant pneumonia virus of mice,”J.Virol.,(81):9490-9501(2007)(通过引用以其整体并入本文)。用于表达RSV F的rMPV载体骨架来

源于克隆在pBluescript质粒载体(“pBS”)中的MPV(先前称为PVM)株15,其含有在亲本株15中不存在的两个引入的限制位点(AgeI和BstBI),并且还含有部分修饰的L ORF。对L ORF的下游67％进行密码子对优化(“CPO”)以含有同义改变,所述同义改变增加了与在人中有效表达相关的密码子对的含量,同时保留了总的密码子使用和编码的氨基酸序列。针对人密码子使用对来自株A2的RSV F ORF(Genscript,Piscataway,NJ)进行密码子优化以获得更多的蛋白表达。RSV F还携带先前描述的两个HEK氨基酸分配66E和101P,其使得编码的F蛋白氨基酸序列与wt株A2和临床分离株的早期传代的序列相同。

[0209] 设计了三种MPV载体构建体,其中RSV F插入物置于第一基因位置,NS1基因上游(RMPV-F1);第三基因位置,NS2和N基因之间(RMPV-F3);或第四基因位置,N和P基因之间(RMPV-F4)(参见图1)。定位RSV F插入物,使得RSV F ORF在侧面与MPV基因起始(GS)和基因终止(GE)转录信号相接,以使RSV F转录为单独的mRNA。将Kozak共有序列GCCGCCACC(SEQ ID NO:63)置于RSV F AUG起始密码子的上游,以提供所述翻译起始的有效环境。商业合成RSV F插入物(Genscript)作为长基因组区段,其被设计用于使用前导区上游的质粒(pBS)序列中的XmaI限制位点和如所示的下游KpnI位点(rMPV-F1和rMPV-F3)或KpnI和BmtI位点(rMPV-F4)(参见图1)插入到rMPV反基因组质粒中。最终的构建体rMPV-F1含有紧接在核苷酸位置67之后(NS1的上游)的1768个另外的核苷酸,rMPV-F3含有紧接在核苷酸位置981之后(NS2和N之间)的1775个另外的核苷酸,rMPV-F4含有紧接在MPV基因组的核苷酸位置2276之后(N和P之间)的1771个另外的核苷酸。

[0210] 从在组成型表达T7 RNA聚合酶的BHK BSR-T7/5细胞中的cDNA(对于示例性方法,参见Krempl等人,同上)回收rMPV载体。用MPV反基因组质粒以及表达MPV N、P、M2-1和L蛋白的支持质粒转染细胞。24小时后,刮下细胞,涡旋,并将细胞悬液与Vero细胞单层共培养约两周以产生P1病毒原液。证实了P1病毒原液不含有在回收过程中引入的任何外来突变。具体地,分离病毒RNA,并使用未克隆的重叠RT-PCR片段进行完整病毒基因组的Sanger序列分析。缺乏逆转录酶的对照RT-PCR反应没有产生扩增产物,证实了PCR产物从病毒RNA扩增而不是从用于病毒补救的cDNA扩增。通过噬斑测定(plaque assay)和免疫染色测定病毒原液的滴度。

[0211] 实施例2

[0212] 本实施例显示了本发明实施方案的载体的体外稳定性。

[0213] 在他的研究中使用了Vero、人肺上皮细胞和幼仓鼠肾细胞。将Vero细胞(非洲绿猴肾细胞,CCL-81,ATCC,Manassas,VA)维持在补充有4mM L-谷氨酰胺(ThermoFisher Scientific,Waltham,MA)和10％胎牛血清(“FBS”)(Hyclone,Logan,UT)的OPTIPRO™培养基中。将人肺上皮A549(CCL-185;ATCC,Manassas,VA)细胞维持在补充有4mM L-谷氨酰胺的F-12K培养基(ATCC)中。BHK BSR T7/5细胞是BHK-21(幼仓鼠肾21)细胞,将其维持在补充有3％FBS的Glasgow’s MEM培养基(ThermoFisher Scientific)中。将遗传霉素(ThermoFisher Scientific)包含在培养基中,用于每隔一代传代,以确保表达T7 RNA聚合酶细胞的选择。

[0214] 将重组的(r)wt RSV株A2用作对照。除非另有说明,否则所有体外组织培养实验均在37℃下进行。rMPV和rMPV-RSV-F载体通过以0.1的感染复数(“MOI”)感染而在Vero细胞上增殖。感染后约两周收获病毒原液,此时致细胞病变作用破坏单层。如所述通过在0.8％甲

基纤维素覆盖下对Vero细胞进行噬斑测定来确定rMPV滴度。通过用针对蔗糖梯度纯化的MPV产生的兔超免疫血清,然后用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗(KPL,Gaithersburg,MD)进行免疫染色使噬斑可视化。通过与过氧化物酶底物(KPL)孵育检测结合的二抗。每个样品以一式两份进行测试,并报告平均值。

[0215] 为了评价体外复制后RSV F蛋白表达的稳定性,通过双重染色噬斑测定分析每个rMPV-RSV-F构建体的四次独立的病毒回收率,以确定RSV F表达的稳定性。如先前Brock等人所述建立噬斑测定("Evaluation of pneumonia virus of mice as a possible human pathogen,"J.Virol.,86:5829-5843(2012)(通过引用以其整体并入本文)),并在在感染后第4天使用80%甲醇固定细胞。为了鉴定MPV蛋白,以1:5,000使用上述兔抗-rMPV多克隆一抗,并通过山羊抗-兔680LT抗体(Li-Cor;Lincoln,NE)检测。用各为1:200的三种RSV F特异性小鼠单克隆抗体(1129、1243和1269)的混合物,随后用山羊抗小鼠800CW二抗(Li-Cor)探测RSV F。两种二抗以1:800稀释度使用。将板在Odyssey红外成像仪(Li-Cor)上扫描并分析图像以确定共表达RSV F和rMPV抗原的PFU的百分比。对于MPV和RSV F抗原,噬斑图像经假色处理而分别显现红色和绿色。在合并两个通道时,共表达RSV F的rMPV噬斑将显现黄色,而RSV F表达缺失的rMPV噬斑将显现红色。如图2所示,rMPV-空载体没有RSV F表达,因为噬斑是红色的。相比之下,当合并通道时,rMPV-F1、rMPV-F3和rMPV-F4是黄色的。

[0216] 图3显示了rMPV-RSV-F载体在人A549肺上皮细胞中的多周期生长动力学。图4显示了rMPV-RSV-F载体在Vero细胞中的多周期生长动力学。

[0217] 实施例3

[0218] 本实施例显示了本发明实施方案的载体的体内稳定性。

[0219] 为了评价体内复制后RSV F蛋白的表达稳定性,通过噬斑测定,随后通过固定和双重染色噬斑测定(如上所述)分析来自下述恒河猴研究的鼻咽拭子和气管灌洗样品。

[0220] 为了评价多周期复制动力学,将每种病毒以0.1PFU/细胞的MOI接种在T25烧瓶中的Vero细胞和A549细胞的复制单层培养物,并在32℃下孵育。将病毒接种物吸附3小时,之后将单层洗涤两次并用新鲜培养基补充。对于A549,在第1天至第6天和第8天以及第10天,以及对于Vero细胞,在第1天至第6天和第8天,将每种病毒和每种细胞类型的两个细胞单层刮入上清液中,涡旋,通过离心澄清,并冷冻。在Vero细胞上通过噬斑测定来确定病毒滴度。

[0221] 然后,评价RSV F和MPV载体蛋白的表达。12孔板中的Vero细胞单层用rMPV-RSV-F载体、空载体、wt rMPV、wt RSV以10PFU/细胞的MOI感染,或被模拟感染。在感染后96小时,采集感染细胞的图像并制备细胞裂解物以通过蛋白质印迹检测病毒蛋白表达。将细胞用1XPBS洗涤两次,并用含有1X NUPAGE™ LDS样品缓冲液ThermoFisher Scientific),1X Complete™ ULTRA蛋白酶抑制剂(Roche,Basel,Switzerland)和无蛋白酶水的200μL细胞裂解缓冲液裂解。将每种裂解物通过QIAshredder旋转柱(Qiagen,Valencia,CA)旋转,并在干冰上快速冷冻。将90μL的每种裂解物与10μL的10X还原剂(ThermoFisher Scientific)组合,变性并在70℃下还原10min。每一泳道上样25μL,随后进行SDS-PAGE和蛋白质印迹分析。用针对蔗糖梯度纯化的MPV病毒体产生的超免疫血清检测rMPV G、N和P蛋白。用针对表达MPV F蛋白的重组牛痘病毒产生的兔多克隆抗血清检测MPV F蛋白。分别用针对衍生自相应蛋白的合成肽TNFDRSDLET(SEQ ID NO:64)和SDSEESGDEA(SEQ ID NO:65)单独产生的兔超免疫血清检测NS1和NS2。如Liang等人所述,用单克隆抗体探测RSV F("Chimeric bovine/

human parainfluenza virus type 3expressing respiratory syncytial virus(RSV)F protein:effect of insert position on expression,replication,immunogenicity, stability,and protection against RSV infection,"J.Virol.(88):4237-4250(2014)(通过引用以其整体并入本文))。使用小鼠单克隆抗微管蛋白抗体(ThermoFisher Scientific,目录号A-11126)检测作为上样对照的微管蛋白。用与红外染料(Li-Cor)缀合的相应物种特异性二抗检测一抗。在Odyssey红外成像系统上扫描膜。使用IMAGESTUDIO™ Lite,版本5.2.5(Li-Cor)获得了条带信号值,并校正背景。

[0222] 如图5所示,wt RSV、rMPV-F1、rMPV-F3和rMPV-F4感染的细胞显示出病毒感染的明显迹象。模拟感染和rMPV空载体感染的细胞没有显示出任何感染迹象。

[0223] 图6显示了蛋白质印迹分析,具体地,可以看出rMPV-F1、rMPV-F3和rMPV-F4(泳道1、2和3)均含有RSV F蛋白(而rMPV-空载体[泳道4]和wt MPV[泳道5]不含有RSV F蛋白)。图7描述了感染的细胞中RSV F蛋白表达的水平。如图7所示,rMPV-F1、rMPV-F3、rMPV-F4和wt RRSV均表达高水平的RSV F蛋白。图8描述了感染的细胞中rMPV G、N、P、F、NS1和NS2表达的水平。如图8所示,感染的细胞表达每种测试的蛋白,其中一些蛋白在F蛋白插入物的下游。这些结果表明稳定的插入。

[0224] 实施例4

[0225] 本实施例显示了本发明实施方案的载体在恒河猴中有效减弱MPV。

[0226] NIH国家过敏及传染性疾病研究所动物护理和使用委员会批准了本文所述的非人灵长类动物实验,该实验是根据"实验室动物的护理和使用指南"(The National Academies Press,Washington,D.C.(2011))的建议进行的。测试8只成年早期恒河猴(猕猴(Macaca mulatta)),以通过单独的$PRNT_{60}$测定证实它们对RSV和MPV都是血清反应阴性的。通过组合的鼻内和气管内途径用1.0mL接种物/部位接种两组恒河猴,每组4只,所述接种物含有在L-15培养基(ThermoFisher Scientific)中稀释的10^6PFU的rMPV-F1或rMPV-F3。在单独的研究中,将与用于rMPV载体的那些相同群组的四只恒河猴接种7.0log_{10}PFU/部位的重组wt RSV株A2。预先筛选所有4只动物为RSV血清反应阴性。每天进行临床观察。在第0-10天、第12天、第14天、第21天和第28天收集鼻咽("NP")拭子。在感染后,第2天、第4天、第6天、第8天、第10天、第12天、第14天、第21天和第28天收集气管灌洗("TL")样品。通过如上所述的噬斑测定分析NP和TL样品以定量病毒脱落(viral shedding)。为了评估免疫原性,在免疫后第0天、第14天、第21天和第28天收集血清,并通过$PRNT_{60}$分析RSV-和MPV-中和抗体。

[0227] 如下进行$PRNT_{60}$(60%噬斑减少中和测试)。通过分别使用RSV-GFP和MPV-GFP对Vero细胞进行$PRNT_{60}$测定,分析血清样品的RSV-和MPV-中和抗体滴度。用rMPV-F1、-F3或wt RSV免疫的所有12只动物的血清在相同的实验中并行分析RSV中和抗体水平。在使用前,将血清样品在56℃孵育30分钟以灭活血清补体。然后将血清的系列稀释液与等体积的稀释的RSV-GFP或MPV-GFP混合,并在37℃孵育30分钟。RSV中和试验在10%豚鼠补体(Lonza,Walkersville,MD)存在下进行。将补体从MPV中和测定中排除,因为它使病毒失活。在感染后第6天,通过在Typhoon成像仪(Lonza,Walkersville,MD)上扫描获得RSV-GFP和MPV-GFP噬斑的图像,并计算$PRNT_{60}$。每个样品以一式两份进行测试,平均值报告为Log_2 $PRNT_{60}$。

[0228] 表2.来自用指定的rMPV-RSV F载体或用wt RSV接种的恒河猴的上呼吸道的鼻咽拭子样品的病毒滴度

[0229]

组	动物 ID	在指定天时的病毒滴度(log_{10} PFU/mL)										病毒滴度峰值	脱落的天数
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
rMPV-F1	A	2.0	---	2.2	1.6	2.6	---	---	---	---	---	2.6	5
	B	---	---	1.8	1.5	1.5	1.0	1.7	---	1.9	---	1.9	7
	C	---	---	1.7	1.7	1.5	1.0	1.6	---	1.2	---	1.7	7
	D	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	平均值±SD:											1.6±1.1	4.8±3.3
rMPV-F3	E	---	---	---	---	1.4	---	---	---	---	---	1.4	1
	F	1.7	1.6	2.0	1.6	1.7	1.7	---	1.6	1.3	---	2.0	9
	G	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	H	2.3	2.0	1.7	2.0	1.6	1.4	---	1.3	1.7	---	2.3	9
	平均值±SD:											1.4±1.0	4.8±4.9
wt RSV	I	0.7	---	0.7	1.8	0.7	1.0	1.0	0.7	---	---	1.8	8
	J	---	2.4	3.6	3.3	1.9	2.2	2.2	---	---	---	3.6	6
	K	---	2.6	2.7	3.4	1.6	1.2	1.2	---	---	---	3.4	6
	L	---	---	0.7	1.9	2.0	1.0	2.2	1.3	---	---	2.2	6
	平均值±SD:											2.8±0.9	6.5±1.0

[0230] 在第10天后的时间点没有可检测到的病毒,并且未示出。检测下限为0.7log_{10}PFU/mL。没有任何可检测病毒的样品表示为“---”。“脱落天数”表示检测到病毒的第一天至最后一天的时间段,包括其间的阴性天数(如果有的话)。

[0231] 表3.来自用指定的rMPV-RSV F载体或用wt RSV接种的恒河猴的下呼吸道的气管灌洗样品的病毒滴度

[0232]

组	动物 ID	在指定天时的病毒滴度(log_{10} PFU/mL)				病毒滴度峰值	脱落的天数的#
		2	4	6	8		
rMPV-F1	A	1.7	---	1.7	---	1.7	5
	B	1.0	1.5	---	---	1.5	3
	C	1.0	---	2.0	---	2.0	5
	D	2.1	---	---	---	2.1	1
	平均值±SD:					1.8±0.3	3.5±1.9
rMPV-F3	E	1.5	---	2.0	---	2.0	5
	F	2.3	---	---	---	2.3	1
	G	---	---	---	---	---	0
	H	2.6	---	---	---	2.6	1
	平均值±SD:					1.7±1.2	1.8±2.2
wt RSV	I	3.2	2.5	---	---	3.2	3
	J	2.2	2.1	2.7	---	2.7	5
	K	---	---	---	---	---	0
	L	4.1	3.0	2.6	1.5	4.1	7
	平均值±SD:					2.5±1.8	4.0±3.6

[0233] 在第8天后的时间点没有可检测到的病毒,并且未示出。没有任何可检测病毒的样品表示为“---”。检测下限为0.7log_{10}PFU/mL。“脱落天数的#”表示检测到病毒的第一天至最

后一天的时间段,包括其间的阴性天数(如果有的话)。

[0234] 表4.从用rMPV载体接种的恒河猴的上呼吸道和下呼吸道收集的样品中表达RSV F的噬斑形成单位(PFU)的百分比

[0235]

表达 RSV F 的 PFU 百分比										
鼻咽拭子										
病毒	猴 ID	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天	第 8 天	第 9 天
rMPV-F1	A	---	---	100	50	80	---	---	---	---
	B	---	---	100	67	100	100	100	---	80
	C	---	---	100	100	100	100	100	---	50
	D	---	---	---	---	---	---	---	---	---
rMPV-F3	E	---	---	---	---	100	---	---	---	---
	F	100	83	100	100	100	100	---	67	80
	G	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	H	75	100	100	100	100	---	---	100	---
气管灌洗										
rMPV-F1	A	nc	---	nc	---	nc	75	nc	---	nc
	B	nc	---	nc	100	nc	---	nc	---	nc
	C	nc	100	nc	---	nc	---	nc	---	nc
	D	nc	100	nc	---	nc	---	nc	---	nc
rMPV-F3	E	nc	100	nc	---	nc	100	nc	---	nc
	F	nc	100	nc	---	nc	---	nc	---	nc
	G	nc	---	nc	---	nc	---	nc	---	nc
	H	nc	94	nc	---	nc	---	nc	---	nc

[0236] 在鼻内免疫后的指定天数收集的鼻咽拭子和气管灌洗液样品通过在Vero细胞上的荧光双重染色噬斑测定来分析,以确定体内病毒复制期间共表达RSV F和MPV抗原的病毒PFU的百分比。这些百分比值由每个样品约100个噬斑确定。没有任何可检测到的病毒的样品表示为“---”。未收集样品的天数用“nc”标明。

[0237] 表5.来自用rMPV-RSV-F载体或用wt RSV免疫的恒河猴的血清样品的RSV 60%噬斑减少中和滴度($PRNT_{60}$)

[0238]

RSV PRNT(log_2 60%滴度)					
组	ID	第 0 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
rMPV-F1	A	<3.3	8.2	9.8	9.6
	B	<3.3	5.4	6.3	7.3
	C	<3.3	7.1	8.4	8.6
	D	<3.3	6.9	7.9	7.4
平均值±SD:		<3.3 ± 0.0	6.9 ± 1.2	8.1 ± 1.4	8.2 ± 1.1
rMPV-F3	E	<3.3	5.5	6.2	7.0
	F	<3.3	5.0	8.3	8.2
	G	<3.3	7.6	8.0	7.8
	H	<3.3	7.4	8.7	8.3
平均值±SD:		<3.3 ± 0.0	6.4 ± 1.3	7.8 ± 1.1	7.8 ± 0.6
wt RSV	I	<3.3	7.8	7.9	7.4
	J	<3.3	7.8	8.7	8.3
	K	<3.3	7.7	8.9	9.1
	L	<3.3	8.1	8.7	8.8
平均值±SD:		<3.3 ± 0.0	7.9 ± 0.2	8.6 ± 0.4	8.4 ± 0.7

[0239] RSV PRNT$_{60}$测定的检测下限为3.3(log_2 60%滴度)。log_2PRNT$_{60}$值≥5.3的RSV血清样品被认为是阳性的。

[0240] 表6.来自用rMPV-RSV-F载体免疫的恒河猴的血清样品的MPV 60%噬斑减少中和滴度(PRNT$_{60}$)

[0241]

MPV PRNT(log_2 60%滴度)					
组	ID	第 0 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
rMPV-F1	A	<3.3	13.7	13.8	13.7
	B	<3.3	10.9	11.0	10.4
	C	<3.3	10.7	11.7	12.5
	D	<3.3	8.8	8.8	8.6
平均值±SD:		<3.3 ± 0.0	11.0 ± 2.0	11.3 ± 2.1	11.3 ± 2.3
rMPV-F3	E	<3.3	11.6	11.2	11.5
	F	<3.3	10.4	10.2	11.8
	G	<3.3	9.5	9.6	10.5
	H	<3.3	9.5	11.5	11.7
平均值±SD:		<3.3 ± 0.0	10.3 ± 1.0	10.6 ± 0.9	11.4 ± 0.6

[0242] (PRNT$_{60}$)测定的检测下限为3.3(log_2 60%滴度)。log_2 PRNT$_{60}$值≥5.3的MPV血清样品被认为是阳性的。

[0243] 如表2-6所示,两种病毒(rMPV-F1和rMPV-F1)在上呼吸道和下呼吸道中以低水平复制,保持稳定的RSV F表达,并诱导高水平的RSV中和血清抗体,类似于复制至5-25倍更高滴度的wt RSV所诱导的水平。本研究显示了rMPV为RSV F蛋白的表达提供了高度减毒但具有免疫原性的载体,在RSV-初始(RSV-naïve)和RSV-成熟(RSV-experienced)的群体中具有潜在的应用。

[0244] 本文引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利在此通过引用并入,其程度如同每份参考文献单独地和具体地表示为通过引用并入并且在本文以其整体示出。

[0245] 在描述本发明的上下文中(尤其是在以下权利要求的上下文中)使用的术语“一

个/一种(a)”、“一个/一种(an)”、“所述”、至少一种/一个以及类似的引用应被解释为涵盖单数和复数,除非本文另外指明或与上下文明显矛盾。术语“至少一种/一个”之后一项或多项列举(例如,“A和B中的至少一种/一个”)的使用应被解释为意指选自列出的项中的一项(A或B)或者两个或更多个列出的项的组合(A和B),除非本文另外指出或与上下文明显矛盾。术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应被解释为开放式的术语(即意指“包括,但不限于”),除非另外指明。本文叙述的值的范围仅旨在作为分别提及落入该范围内的每个单独值的速记法,除非本文另外指明,并且将每一单独的值并入本说明书,如同本文对其单独叙述。本文所述的所有方法可以任何合适的顺序进行,除非本文另外指出或与上下文明显矛盾。使用的本文提供的任何以及全部实例或示例性语言(例如“诸如”)仅旨在更好地说明本发明,并不对本发明的范围进行限制,除非另有声明。不应将本说明书中的语言解释为表明任何未要求保护的元素对实施本发明是必要的。

[0246] 本文描述了本发明的优选实施方案,包括发明人已知的实施本发明最佳方式。通过阅读前面的描述,这些优选实施方案的变化对本领域普通技术人员是显而易见的。发明人期望技术人员适当地使用此类变型,并且发明人意欲以不同于本文具体描述的方式实施本发明。因此,如适用法律所允许的,本发明包括所附权利要求中叙述的主题的所有变型和等同主题。此外,本发明涵盖上述元素以其所有可能的变体形式的任何组合,除非本文另外指明或者与上下文明显矛盾。

[0001] 序列表

[0002] <110> 美国卫生和人力服务部(THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE

[0003] SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES)

[0004] <120> 嵌合载体

[0005] <130> 742179

[0006] <150> US 62/661,320

[0007] <151> 2018-04-23

[0008] <160> 73

[0009] <170> PatentIn version 3.5

[0010] <210> 1

[0011] <211> 43

[0012] <212> DNA

[0013] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0014] <400> 1

[0015] acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gtt 43

[0016] <210> 2

[0017] <211> 91

[0018] <212> DNA

[0019] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0020] <400> 2

[0021] ttgatatctc acaggttgta aacatagttc ttttataatt attgttagtt aaactattgt 60

[0022] gtttgacttc ctttgggtat ttttttcccg t 91

[0023] <210> 3

[0024] <211> 10

[0025] <212> DNA

[0026] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0027] <400> 3

[0028] aggacaagtg 10

[0029] <210> 4

[0030] <211> 13

[0031] <212> DNA

[0032] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0033] <400> 4

[0034] tagttaatta aaa 13

[0035] <210> 5

[0036] <211> 8

[0037] <212> DNA

[0038] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0039] <400> 5

[0040] caaagggt 8

[0041] <210> 6

[0042] <211> 10

[0043] <212> DNA

[0044] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0045] <400> 6

[0046] aggacaagtc 10

[0047] <210> 7

[0048] <211> 14

[0049] <212> DNA

[0050] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0051] <400> 7

[0052] tagttataga aaaa 14

[0053] <210> 8

[0054] <211> 4

[0055] <212> DNA

[0056] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0057] <400> 8

[0058] catt 4

[0059] <210> 9

[0060] <211> 10

[0061] <212> DNA

[0062] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0063] <400> 9

[0064] aggataaata 10

[0065] <210> 10

[0066] <211> 13

[0067] <212> DNA

[0068] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0069] <400> 10

[0070] tatttaatta aaa 13

[0071] <210> 11

[0072] <211> 11

[0073] <212> DNA

[0074] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0075] <400> 11

[0076] ctggaaaatg t 11

[0077] <210> 12

[0078] <211> 10

[0079] <212> DNA

[0080] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0081] <400> 12

[0082] aggataaata 10

[0083] <210> 13

[0084] <211> 13

[0085] <212> DNA

[0086] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0087] <400> 13

[0088] tagttaatta aaa 13

[0089] <210> 14

[0090] <211> 7

[0091] <212> DNA

[0092] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0093] <400> 14

[0094] taacaac 7

[0095] <210> 15

[0096] <211> 10

[0097] <212> DNA

[0098] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0099] <400> 15

[0100] aggacaaata 10

[0101] <210> 16

[0102] <211> 13

[0103] <212> DNA

[0104] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0105] <400> 16

[0106] tagttaaata aaa 13

[0107] <210> 17

[0108] <211> 2

[0109] <212> DNA

[0110] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0111] <400> 17

[0112] tc 2

[0113] <210> 18

[0114] <211> 10

[0115] <212> DNA

[0116] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0117] <400> 18

[0118] aggataaata 10

[0119] <210> 19

[0120] <211> 14

[0121] <212> DNA

[0122] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0123] <400> 19

[0124] tagttaacaa aaaa 14

[0125] <210> 20

[0126] <211> 5

[0127] <212> DNA

[0128] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0129] <400> 20

[0130] ccggt 5

[0131] <210> 21

[0132] <211> 15

[0133] <212> DNA

[0134] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0135] <400> 21

[0136] aggataagta ctatc 15

[0137] <210> 22

[0138] <211> 13

[0139] <212> DNA

[0140] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0141] <400> 22

[0142] tagttaatga aaa 13

[0143] <210> 23

[0144] <211> 17

[0145] <212> DNA

[0146] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0147] <400> 23

[0148] ctaagctttg atataat 17

[0149] <210> 24

[0150] <211> 10

[0151] <212> DNA

[0152] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0153] <400> 24

[0154] aggacaaata 10

[0155] <210> 25

[0156] <211> 14

[0157] <212> DNA

[0158] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0159] <400> 25

[0160] tagttaatta aaaa 14

[0161] <210> 26

[0162] <211> 3

[0163] <212> DNA

[0164] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0165] <400> 26

[0166] ctt 3

[0167] <210> 27

[0168] <211> 11

[0169] <212> DNA

[0170] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0171] <400> 27

[0172] aggataagtg a 11

[0173] <210> 28

[0174] <211> 16

[0175] <212> DNA

[0176] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0177] <400> 28

[0178] tagttatata aaaaaa 16

[0179] <210> 29

[0180] <211> 10

[0181] <212> DNA

[0182] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0183] <400> 29

[0184] tattcgaatt 10

[0185] <210> 30

[0186] <211> 10

[0187] <212> DNA

[0188] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0189] <400> 30

[0190] aggatcaata 10

[0191] <210> 31

[0192] <211> 14

[0193] <212> DNA

[0194] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0195] <400> 31

[0196] tagttaacaa aaaa 14

[0197] <210> 32

[0198] <211> 342

[0199] <212> DNA

[0200] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0201] <400> 32

[0202] atgggctgta atgtgatgat ggagcttgat tatggtggac gagctgcatg gctggcattc 60

[0203] cacataacca actttgatag gtcagatttg gaaactatcc taagaggtgc tagggtgtgc 120

[0204] aatacatggc aagatcagag actctccgtg taccttgtgg gaagggattg caatttgtta 180

[0205] agaccatttg tgcaagctgc caaatttatc cataatacta ggagaggcca aacattaaca 240

[0206] cattggttca caaaaaatat cgtgtttagt tctacagggc aagagacaga gcctcccatt 300

[0207] gaccccacat gtgagctgtt ggtagagctg atcagtggtt aa 342

[0208] <210> 33

[0209] <211> 113

[0210] <212> PRT

[0211] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0212] <400> 33

[0213] Met Gly Cys Asn Val Met Met Glu Leu Asp Tyr Gly Gly Arg Ala Ala

[0214] 1 5 10 15

[0215] Trp Leu Ala Phe His Ile Thr Asn Phe Asp Arg Ser Asp Leu Glu Thr

[0216] 20 25 30

[0217] Ile Leu Arg Gly Ala Arg Val Cys Asn Thr Trp Gln Asp Gln Arg Leu

[0218] 35 40 45

[0219] Ser Val Tyr Leu Val Gly Arg Asp Cys Asn Leu Leu Arg Pro Phe Val

[0220] 50 55 60

[0221] Gln Ala Ala Lys Phe Ile His Asn Thr Arg Arg Gly Gln Thr Leu Thr

[0222] 65 70 75 80

[0223] His Trp Phe Thr Lys Asn Ile Val Phe Ser Ser Thr Gly Gln Glu Thr

[0224] 85 90 95

[0225] Glu Pro Pro Ile Asp Pro Thr Cys Glu Leu Leu Val Glu Leu Ile Ser

[0226] 100 105 110

[0227] Gly

[0228] <210> 34

[0229] <211> 471

[0230] <212> DNA

[0231] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0232] <400> 34

[0233] atgtccacag ctatgaacaa gttcactcag accatctcta aacctgccac tatcttgaat 60

[0234] atttcagaca gtgaagagtc gggcgatgag gcaggggtgg gcaaggtgtc ccgtaccaca 120

[0235] cagagctcag agaggtggct tgatttgctc attgaaaagt tccagccgag cctacaaaac 180

[0236] atcactagat acatcaactg gaacttcatc aggatctgca atgataggct taaaaaagaa 240

[0237] aaaatggggt acattgaggc caagcaatat gtggaagaca tggcttggat ggtgatagca 300

[0238] tctgaggcag acagcattga gtggaagtgc ataaggaggc aggagaaagt gactggggtg 360

[0239] aaatacccaa agttcttctt tgtacaacac aaagaggact ggattgagtg cacaggatgc 420

[0240] attccgtacc caggccatga cttgatctat gatgaggatg atgatgactg a 471

[0241] <210> 35

[0242] <211> 156

[0243] <212> PRT

[0244] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0245] <400> 35

[0246] Met Ser Thr Ala Met Asn Lys Phe Thr Gln Thr Ile Ser Lys Pro Ala

[0247] 1 5 10 15

[0248] Thr Ile Leu Asn Ile Ser Asp Ser Glu Glu Ser Gly Asp Glu Ala Gly

[0249] 20 25 30

[0250] Val Gly Lys Val Ser Arg Thr Thr Gln Ser Ser Glu Arg Trp Leu Asp

[0251] 35 40 45

[0252] Leu Leu Ile Glu Lys Phe Gln Pro Ser Leu Gln Asn Ile Thr Arg Tyr

[0253] 50 55 60

[0254] Ile Asn Trp Asn Phe Ile Arg Ile Cys Asn Asp Arg Leu Lys Lys Glu

[0255] 65 70 75 80

[0256] Lys Met Gly Tyr Ile Glu Ala Lys Gln Tyr Val Glu Asp Met Ala Trp

[0257] 85 90 95

[0258] Met Val Ile Ala Ser Glu Ala Asp Ser Ile Glu Trp Lys Cys Ile Arg

[0259] 100 105 110

[0260] Arg Gln Glu Lys Val Thr Gly Val Lys Tyr Pro Lys Phe Phe Phe Val

[0261] 115 120 125

[0262] Gln His Lys Glu Asp Trp Ile Glu Cys Thr Gly Cys Ile Pro Tyr Pro

[0263] 130 135 140

[0264] Gly His Asp Leu Ile Tyr Asp Glu Asp Asp Asp Asp

[0265] 145 150 155

[0266] <210> 36

[0267] <211> 1182

[0268] <212> DNA

[0269] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0270] <400> 36

[0271] atgtctctag acagattgaa gctcaatgat gtctcaaaca aggatagcct gctgtccaac 60

[0272] tgcaaataca gtgttaccag atccacaggc gatgtaacca gtgtgtctgg tcatgctatg 120

[0273] cagaaagccc ttgcaaggac actcggcatg ttcttactta ctgccttcaa ccgttgcgaa 180

[0274] gaagtggcag aaatagggct ccaatatgcc atgtccttgc taggcagaga tgatagcatc 240

[0275] aagatattaa gagaagccgg ctacaatgta aaatgtgtgg acacacagct caaggacttt 300

[0276] acaatcaaat tacaaggaaa ggaatacaaa atacaagtcc tagatatagt gggaatagat 360

[0277] gcagccaatt tagctgatct agagatacaa gccagaggag tggtagcaaa agaactcaaa 420

[0278] acaggagcca ggctacctga caatcggagg catgatgcac cagattgtgg tgtgatagtt 480

[0279] ctctgtattg cagcattagt tgtttccaaa ttagctgcag gggacagggg aggacttgat 540

[0280] gctgtggaaa gaagggcttt aaatgtgctg aaagccgaga aagccaggta ccccaacatg 600

[0281] gaggtcaagc agatagctga aagtttttat gatctgtttg aaaggaagcc ttattacatt 660

[0282] gatgtcttca tcacttttgg cctggcccag tctagtgtca agggaggcag caaagttgag 720

[0283] gggctgtttt caggtctctt catgaatgca tacggggcag gacaagttat gctgaggtgg 780

[0284] ggtttactgg caaaatctgt caagaacatc atgctaggcc atgctagtgt acaagctgag 840

[0285] atggaacagg tggttgaggt ttacgaatat gctcagaagc aaggagggga ggcaggattc 900

[0286] tatcacatca gaaataatcc aaaagcttca cttctctctt tgaccaattg tcctaatttc 960

[0287] accagtgttg tgcttggcaa tgctgcaggt ttaggcatca tagggtcata taagggtgct 1020

[0288] cctaggaata gagaactctt tgatgctgcc aaagattatg cagaaagatt aaaggacaac 1080

[0289] aatgtaatta actacagtgc attaaacttg actgcagaag aaagagagct gatcagccag 1140

[0290] cagctgaaca ttgttgatga cactcctgat gatgatattt aa 1182

[0291] <210> 37

[0292] <211> 393

[0293] <212> PRT

[0294] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0295] <400> 37

[0296] Met Ser Leu Asp Arg Leu Lys Leu Asn Asp Val Ser Asn Lys Asp Ser

[0297] 1 5 10 15

[0298] Leu Leu Ser Asn Cys Lys Tyr Ser Val Thr Arg Ser Thr Gly Asp Val

[0299] 20 25 30

[0300] Thr Ser Val Ser Gly His Ala Met Gln Lys Ala Leu Ala Arg Thr Leu

[0301] 35 40 45

[0302] Gly Met Phe Leu Leu Thr Ala Phe Asn Arg Cys Glu Glu Val Ala Glu

[0303] 50 55 60

[0304] Ile Gly Leu Gln Tyr Ala Met Ser Leu Leu Gly Arg Asp Asp Ser Ile

[0305] 65 70 75 80

[0306] Lys Ile Leu Arg Glu Ala Gly Tyr Asn Val Lys Cys Val Asp Thr Gln

[0307] 85 90 95

[0308] Leu Lys Asp Phe Thr Ile Lys Leu Gln Gly Lys Glu Tyr Lys Ile Gln

[0309] 100 105 110

[0310] Val Leu Asp Ile Val Gly Ile Asp Ala Ala Asn Leu Ala Asp Leu Glu

[0311] 115 120 125

[0312] Ile Gln Ala Arg Gly Val Val Ala Lys Glu Leu Lys Thr Gly Ala Arg

[0313] 130 135 140

[0314] Leu Pro Asp Asn Arg Arg His Asp Ala Pro Asp Cys Gly Val Ile Val

[0315] 145 150 155 160

[0316] Leu Cys Ile Ala Ala Leu Val Val Ser Lys Leu Ala Ala Gly Asp Arg

[0317] 165 170 175

[0318] Gly Gly Leu Asp Ala Val Glu Arg Arg Ala Leu Asn Val Leu Lys Ala

[0319] 180 185 190

[0320] Glu Lys Ala Arg Tyr Pro Asn Met Glu Val Lys Gln Ile Ala Glu Ser

[0321] 195 200 205

[0322] Phe Tyr Asp Leu Phe Glu Arg Lys Pro Tyr Tyr Ile Asp Val Phe Ile

[0323] 210 215 220

[0324] Thr Phe Gly Leu Ala Gln Ser Ser Val Lys Gly Gly Ser Lys Val Glu

[0325] 225 230 235 240

[0326] Gly Leu Phe Ser Gly Leu Phe Met Asn Ala Tyr Gly Ala Gly Gln Val

[0327] 245 250 255

[0328] Met Leu Arg Trp Gly Leu Leu Ala Lys Ser Val Lys Asn Ile Met Leu

[0329] 260 265 270

[0330] Gly His Ala Ser Val Gln Ala Glu Met Glu Gln Val Val Glu Val Tyr

[0331] 275 280 285

[0332] Glu Tyr Ala Gln Lys Gln Gly Gly Glu Ala Gly Phe Tyr His Ile Arg

[0333] 290 295 300

[0334] Asn Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu Thr Asn Cys Pro Asn Phe

[0335] 305 310 315 320
[0336] Thr Ser Val Val Leu Gly Asn Ala Ala Gly Leu Gly Ile Ile Gly Ser
[0337] 325 330 335
[0338] Tyr Lys Gly Ala Pro Arg Asn Arg Glu Leu Phe Asp Ala Ala Lys Asp
[0339] 340 345 350
[0340] Tyr Ala Glu Arg Leu Lys Asp Asn Asn Val Ile Asn Tyr Ser Ala Leu
[0341] 355 360 365
[0342] Asn Leu Thr Ala Glu Glu Arg Glu Leu Ile Ser Gln Gln Leu Asn Ile
[0343] 370 375 380
[0344] Val Asp Asp Thr Pro Asp Asp Asp Ile
[0345] 385 390
[0346] <210> 38
[0347] <211> 888
[0348] <212> DNA
[0349] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0350] <400> 38
[0351] atggagaaat tcgcccccga atttgttggc gaggatgcta acaagaaggc agaggagttt 60
[0352] ctcaaacata gatccttccc ttcggaaaaa ccactagctg gtataccgaa cactgccact 120
[0353] catgtcacca aatataacat gccccctata ttgcgtagct cattcaaact cccttccccg 180
[0354] agagttgctg caaatcttac tgaaccctct gctcccccta ccactccacc acccacacct 240
[0355] ccccagaaca aggaagagca gcccaaagag tctgatgttg acattgagac tatgcatgtc 300
[0356] tgtaaggttc ctgacaatcc ggaacacagc aagaagccat gctgctcaga tgataccgat 360
[0357] actaagaaaa ctaggaagcc gatggtcacc tttgtggaac ccgaggagaa atttgtcgga 420
[0358] ttgggagcta gcttgtacag ggagaccatg cagacctttg ctgctgatgg ttatgatgaa 480
[0359] gaaagcaacc tatcgtttga ggagactaac caagagccgg gttcttcatc tgtagaacaa 540
[0360] agactagata gaatagagga gaaattgtcc tacataatag gccttttaaa caccataatg 600
[0361] gtagcgactg ctggacctac cactgctaga gatgagatta gagatgccct tataggcact 660
[0362] agagaagaac ttattgagat gatcaagtct gacatcttga ctgtcaatga cagaatagtg 720
[0363] gccatggaga agctcagaga tgaggaatgc tccagagctg acactgatga tggatcagcc 780
[0364] tgttatttaa cagacagagc aaggatacta gataagatag tgtccagcaa tgctgaagag 840
[0365] gctaaggaag atttggatgt tgatgacatc atgggcatta atttttag 888
[0366] <210> 39
[0367] <211> 295
[0368] <212> PRT
[0369] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0370] <400> 39
[0371] Met Glu Lys Phe Ala Pro Glu Phe Val Gly Glu Asp Ala Asn Lys Lys
[0372] 1 5 10 15
[0373] Ala Glu Glu Phe Leu Lys His Arg Ser Phe Pro Ser Glu Lys Pro Leu
[0374] 20 25 30
[0375] Ala Gly Ile Pro Asn Thr Ala Thr His Val Thr Lys Tyr Asn Met Pro
[0376] 35 40 45

[0377] Pro Ile Leu Arg Ser Ser Phe Lys Leu Pro Ser Pro Arg Val Ala Ala
[0378] 50 55 60
[0379] Asn Leu Thr Glu Pro Ser Ala Pro Pro Thr Thr Pro Pro Pro Thr Pro
[0380] 65 70 75 80
[0381] Pro Gln Asn Lys Glu Glu Gln Pro Lys Glu Ser Asp Val Asp Ile Glu
[0382] 85 90 95
[0383] Thr Met His Val Cys Lys Val Pro Asp Asn Pro Glu His Ser Lys Lys
[0384] 100 105 110
[0385] Pro Cys Cys Ser Asp Asp Thr Asp Thr Lys Lys Thr Arg Lys Pro Met
[0386] 115 120 125
[0387] Val Thr Phe Val Glu Pro Glu Glu Lys Phe Val Gly Leu Gly Ala Ser
[0388] 130 135 140
[0389] Leu Tyr Arg Glu Thr Met Gln Thr Phe Ala Ala Asp Gly Tyr Asp Glu
[0390] 145 150 155 160
[0391] Glu Ser Asn Leu Ser Phe Glu Glu Thr Asn Gln Glu Pro Gly Ser Ser
[0392] 165 170 175
[0393] Ser Val Glu Gln Arg Leu Asp Arg Ile Glu Glu Lys Leu Ser Tyr Ile
[0394] 180 185 190
[0395] Ile Gly Leu Leu Asn Thr Ile Met Val Ala Thr Ala Gly Pro Thr Thr
[0396] 195 200 205
[0397] Ala Arg Asp Glu Ile Arg Asp Ala Leu Ile Gly Thr Arg Glu Glu Leu
[0398] 210 215 220
[0399] Ile Glu Met Ile Lys Ser Asp Ile Leu Thr Val Asn Asp Arg Ile Val
[0400] 225 230 235 240
[0401] Ala Met Glu Lys Leu Arg Asp Glu Glu Cys Ser Arg Ala Asp Thr Asp
[0402] 245 250 255
[0403] Asp Gly Ser Ala Cys Tyr Leu Thr Asp Arg Ala Arg Ile Leu Asp Lys
[0404] 260 265 270
[0405] Ile Val Ser Ser Asn Ala Glu Glu Ala Lys Glu Asp Leu Asp Val Asp
[0406] 275 280 285
[0407] Asp Ile Met Gly Ile Asn Phe
[0408] 290 295
[0409] <210> 40
[0410] <211> 774
[0411] <212> DNA
[0412] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0413] <400> 40
[0414] atggaggcct acttggtaga gatgtaccat ggtgtcccat atacagctgc agtacagcta 60
[0415] aacttggttg aaaaacattc agccaacata tcactaactg tgtggatacc gatgtttcaa 120
[0416] acatctctac caaagaactc cgttatggac ctgctacatg atgttacagt catttgtaca 180
[0417] cagatatcaa cagtgcatgg tcccatgatc aaggtagatc tgagctcttc caatgcaggt 240
[0418] ttagctacca tgccaaggca attcttgata aatgctatca tagctttgga tgactggggc 300

[0419] aacatggatt acgaagtgcc tgttgctttt gataaaaaga gcttctgtgt gacaattctt 360
[0420] aagcctaaaa acatgcttta cactgtaccc agcattactc ccactaatcg acctactcat 420
[0421] gagctgatag ctgtctgctc tttccataac agggtaacat taaagtcatt caatatacct 480
[0422] gtcttcatca gagcactgtc tatcagacag caggaccttg atagtgtgga gcaggctata 540
[0423] agctccgatg tggaccatgc tataacaaca gctagggtgg ctccctatgc agggcttaca 600
[0424] cttgtgatca acatcacatc caccaaagga gcattcaaac tgctaaaggc aggtagtcag 660
[0425] attcttgcag aactgggtcc ctatctgacg caggtgagcc tacatgatgt gattatgaac 720
[0426] tggaaacata caggcacttc ctacatactc aagagctcct caacaagtgg atga 774
[0427] <210> 41
[0428] <211> 257
[0429] <212> PRT
[0430] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0431] <400> 41
[0432] Met Glu Ala Tyr Leu Val Glu Met Tyr His Gly Val Pro Tyr Thr Ala
[0433] 1 5 10 15
[0434] Ala Val Gln Leu Asn Leu Val Glu Lys His Ser Ala Asn Ile Ser Leu
[0435] 20 25 30
[0436] Thr Val Trp Ile Pro Met Phe Gln Thr Ser Leu Pro Lys Asn Ser Val
[0437] 35 40 45
[0438] Met Asp Leu Leu His Asp Val Thr Val Ile Cys Thr Gln Ile Ser Thr
[0439] 50 55 60
[0440] Val His Gly Pro Met Ile Lys Val Asp Leu Ser Ser Ser Asn Ala Gly
[0441] 65 70 75 80
[0442] Leu Ala Thr Met Pro Arg Gln Phe Leu Ile Asn Ala Ile Ile Ala Leu
[0443] 85 90 95
[0444] Asp Asp Trp Gly Asn Met Asp Tyr Glu Val Pro Val Ala Phe Asp Lys
[0445] 100 105 110
[0446] Lys Ser Phe Cys Val Thr Ile Leu Lys Pro Lys Asn Met Leu Tyr Thr
[0447] 115 120 125
[0448] Val Pro Ser Ile Thr Pro Thr Asn Arg Pro Thr His Glu Leu Ile Ala
[0449] 130 135 140
[0450] Val Cys Ser Phe His Asn Arg Val Thr Leu Lys Ser Phe Asn Ile Pro
[0451] 145 150 155 160
[0452] Val Phe Ile Arg Ala Leu Ser Ile Arg Gln Gln Asp Leu Asp Ser Val
[0453] 165 170 175
[0454] Glu Gln Ala Ile Ser Ser Asp Val Asp His Ala Ile Thr Thr Ala Arg
[0455] 180 185 190
[0456] Val Ala Pro Tyr Ala Gly Leu Thr Leu Val Ile Asn Ile Thr Ser Thr
[0457] 195 200 205
[0458] Lys Gly Ala Phe Lys Leu Leu Lys Ala Gly Ser Gln Ile Leu Ala Glu
[0459] 210 215 220
[0460] Leu Gly Pro Tyr Leu Thr Gln Val Ser Leu His Asp Val Ile Met Asn

[0461] 225 230 235 240

[0462] Trp Lys His Thr Gly Thr Ser Tyr Ile Leu Lys Ser Ser Ser Thr Ser

[0463] 245 250 255

[0464] Gly

[0465] <210> 42

[0466] <211> 279

[0467] <212> DNA

[0468] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0469] <400> 42

[0470] atggatccta acatgacctc acaccagatc accctcgaga tcaacatgac cagcagccgt 60

[0471] attggcacat acactacacc agccccaaca gctcttctcc ttgcatgtgc cgtcatcaac 120

[0472] acagtgtgtg cgctgataat ggcctgcagc agtagaagca ctgccacatc aggcattgtc 180

[0473] agcagccaat gcacagttca tcccaatcac cctccaccaa gttatggcgt caatgtaact 240

[0474] ggtctgccgg gtaacctata ctcaaggaac actacataa 279

[0475] <210> 43

[0476] <211> 92

[0477] <212> PRT

[0478] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0479] <400> 43

[0480] Met Asp Pro Asn Met Thr Ser His Gln Ile Thr Leu Glu Ile Asn Met

[0481] 1 5 10 15

[0482] Thr Ser Ser Arg Ile Gly Thr Tyr Thr Thr Pro Ala Pro Thr Ala Leu

[0483] 20 25 30

[0484] Leu Leu Ala Cys Ala Val Ile Asn Thr Val Cys Ala Leu Ile Met Ala

[0485] 35 40 45

[0486] Cys Ser Ser Arg Ser Thr Ala Thr Ser Gly Ile Val Ser Ser Gln Cys

[0487] 50 55 60

[0488] Thr Val His Pro Asn His Pro Pro Pro Ser Tyr Gly Val Asn Val Thr

[0489] 65 70 75 80

[0490] Gly Leu Pro Gly Asn Leu Tyr Ser Arg Asn Thr Thr

[0491] 85 90

[0492] <210> 44

[0493] <211> 1191

[0494] <212> DNA

[0495] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0496] <400> 44

[0497] atgggaagga acttagaagt gagtggcagc attaccaatt tgaactttga gagaactcag 60

[0498] catcctgaca catttaggac tgttgtaaaa gtgaaccaaa tgtgtaagct tattgcaggt 120

[0499] gtgctcacaa gtgctgctgt ggcagtttgt gtgggggtca taatgtattc tgttttcaca 180

[0500] tcaaaccaca aggccaactc cacgcagaat gccacgaccc ggaacagcac atccacccct 240

[0501] ccccaaccaa ccgccggtct gcccaccaca gagcaaggga ccatccccag attcaccaaa 300

[0502] ccccccacca aaaccgccac ccaccatgag atcacagagc ccgtcaaaat ggcaacacct 360

[0503] tcagaggatc cctaccaatg ctccagcaat ggttatttgg accgacctga tttacctgaa 420
[0504] aatttcaaac tcgtattgga tgttatatgc aagcctccag gtcctgaaca tcacaacacc 480
[0505] agctgttatg agaaacgtga aatcaaccca ggaagtgttt gccctgatct tgtaacaatg 540
[0506] aaggcaaaca tgggcttaaa caatggtggt ggggaggatg ctgcacctta tatagaggtt 600
[0507] accacccttt ctacgtactc caacaaaagg gcaatgtgtg tccacaatgg gtgtgatcaa 660
[0508] ggcttctgtt tcttcctttc tggtttaagc actgatcagg agagagctgt gctagagctt 720
[0509] ggaggtcaac aggctatcat ggagttgcat tatgattcct actggaaaca ctattggagt 780
[0510] aactctaatt gtgttgttcc cagaacaaac tgcaacctga cagaccaaac tgagattttg 840
[0511] tttcctaggt ttaacaacaa gaatcagtct cagtgtacca cctgtgcaga ttcagctggc 900
[0512] ctagataaca aattttatct cacatgtgat gggcttttaa gaaccctccc tctagttgga 960
[0513] ctacccagcc taagtcctca ggcttacaaa gctgtaccca cacaaactac aggcaccacc 1020
[0514] acggcaccaa catcagagac gaggcaccca acccctgcac ccaggaggtc caaacctctc 1080
[0515] agtcggaaga agagagcttt atgtggtgta gactcaagca gagaacccaa accaacaatg 1140
[0516] ccttactggt gtcctatgct ccaattattt ccaaggaggt ctaattctta a 1191
[0517] <210> 45
[0518] <211> 396
[0519] <212> PRT
[0520] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0521] <400> 45
[0522] Met Gly Arg Asn Leu Glu Val Ser Gly Ser Ile Thr Asn Leu Asn Phe
[0523] 1 5 10 15
[0524] Glu Arg Thr Gln His Pro Asp Thr Phe Arg Thr Val Val Lys Val Asn
[0525] 20 25 30
[0526] Gln Met Cys Lys Leu Ile Ala Gly Val Leu Thr Ser Ala Ala Val Ala
[0527] 35 40 45
[0528] Val Cys Val Gly Val Ile Met Tyr Ser Val Phe Thr Ser Asn His Lys
[0529] 50 55 60
[0530] Ala Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Thr Arg Asn Ser Thr Ser Thr Pro
[0531] 65 70 75 80
[0532] Pro Gln Pro Thr Ala Gly Leu Pro Thr Thr Glu Gln Gly Thr Ile Pro
[0533] 85 90 95
[0534] Arg Phe Thr Lys Pro Pro Thr Lys Thr Ala Thr His His Glu Ile Thr
[0535] 100 105 110
[0536] Glu Pro Val Lys Met Ala Thr Pro Ser Glu Asp Pro Tyr Gln Cys Ser
[0537] 115 120 125
[0538] Ser Asn Gly Tyr Leu Asp Arg Pro Asp Leu Pro Glu Asn Phe Lys Leu
[0539] 130 135 140
[0540] Val Leu Asp Val Ile Cys Lys Pro Pro Gly Pro Glu His His Asn Thr
[0541] 145 150 155 160
[0542] Ser Cys Tyr Glu Lys Arg Glu Ile Asn Pro Gly Ser Val Cys Pro Asp
[0543] 165 170 175
[0544] Leu Val Thr Met Lys Ala Asn Met Gly Leu Asn Asn Gly Gly Gly Glu

[0545] 180 185 190

[0546] Asp Ala Ala Pro Tyr Ile Glu Val Thr Thr Leu Ser Thr Tyr Ser Asn

[0547] 195 200 205

[0548] Lys Arg Ala Met Cys Val His Asn Gly Cys Asp Gln Gly Phe Cys Phe

[0549] 210 215 220

[0550] Phe Leu Ser Gly Leu Ser Thr Asp Gln Glu Arg Ala Val Leu Glu Leu

[0551] 225 230 235 240

[0552] Gly Gly Gln Gln Ala Ile Met Glu Leu His Tyr Asp Ser Tyr Trp Lys

[0553] 245 250 255

[0554] His Tyr Trp Ser Asn Ser Asn Cys Val Val Pro Arg Thr Asn Cys Asn

[0555] 260 265 270

[0556] Leu Thr Asp Gln Thr Glu Ile Leu Phe Pro Arg Phe Asn Asn Lys Asn

[0557] 275 280 285

[0558] Gln Ser Gln Cys Thr Thr Cys Ala Asp Ser Ala Gly Leu Asp Asn Lys

[0559] 290 295 300

[0560] Phe Tyr Leu Thr Cys Asp Gly Leu Leu Arg Thr Leu Pro Leu Val Gly

[0561] 305 310 315 320

[0562] Leu Pro Ser Leu Ser Pro Gln Ala Tyr Lys Ala Val Pro Thr Gln Thr

[0563] 325 330 335

[0564] Thr Gly Thr Thr Thr Ala Pro Thr Ser Glu Thr Arg His Pro Thr Pro

[0565] 340 345 350

[0566] Ala Pro Arg Arg Ser Lys Pro Leu Ser Arg Lys Lys Arg Ala Leu Cys

[0567] 355 360 365

[0568] Gly Val Asp Ser Ser Arg Glu Pro Lys Pro Thr Met Pro Tyr Trp Cys

[0569] 370 375 380

[0570] Pro Met Leu Gln Leu Phe Pro Arg Arg Ser Asn Ser

[0571] 385 390 395

[0572] <210> 46

[0573] <211> 1614

[0574] <212> DNA

[0575] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0576] <400> 46

[0577] atgattcctg gcaggatctt tctagtcctt ctggtgatct tcaacaccaa gccaattcac 60

[0578] ccaaatacat taacagaaaa attctatgag tccacatgta gtgttgagac tgcaggttat 120

[0579] aagagtgccc ttagaacagg ttggcatatg acagttatgt caattaagtt gtctcaaata 180

[0580] aatattgagt catgcaagag cagcaactcg ttattggctc atgagcttgc aatctatagt 240

[0581] agtgcagtgg atgaattgag aacgttatca tccaatgcct tgaagtccaa aaggaagaag 300

[0582] aggttcctcg gtttgattct tggtctcgga gctgcagtca ctgccggggt ggctttagcc 360

[0583] aagacagtgc aacttgaaag tgagattgca ttgattagag atgcagtgag aaatacaaat 420

[0584] gaggctgttg ttagcctaac caacggcatg tcagtgttgg ctaaagtggt ggatgatttg 480

[0585] aaaaacttca tatctaaaga attactccca aaaataaacc gagtctcttg tgatgtgcac 540

[0586] gacatcactg ccgtcattag attccaacag ctcaacaaaa gacttttgga agtatctcgt 600

[0587] gaattttcat ctaatgcagg attaacacac actgtttcat cttttatgtt aacagaccgg 660
[0588] gaactcacct ccattgtagg cggcatggct gtttcagcag gccaaaaaga gataatgcta 720
[0589] tctagcaaag ctataatgag aagaaatggg ttagcaatat taagttcagt caacgctgac 780
[0590] acactggttt atgtaataca actcccatta tttggtgtta tggacacaga ttgttgggta 840
[0591] ataagaagtt ctatagactg tcataacata gcagacaagt atgcttgttt ggctagagct 900
[0592] gataatggct ggtattgtca caatgctggc tcattatcat acttcccgtc gccaacggat 960
[0593] tgtgagatcc acaatgggta tgctttctgt gacactctaa aaagtctaac tgtacctgta 1020
[0594] acatcacgag aatgcaactc aaacatgtat accactaact acgattgtaa gatttccaca 1080
[0595] agtaaaactt atgtgagtac agcggtactg actacaatgg gttgcttggt atcttgttat 1140
[0596] ggtcataaca gttgcacagt catcaataat gacaaaggta taataaggac tctgccagat 1200
[0597] ggttgccact acatctccaa caaaggtgtg gacagggttc aagtaggtaa cactgtttac 1260
[0598] tatcttagca aagaagttgg caagtcaatt gttgtcagag gggaaccatt ggtcttgaaa 1320
[0599] tatgaccctt tgagtttccc tgacgataaa tttgatgttg ctataagaga tgtggagcat 1380
[0600] agcatcaatc agacacgcac attcttgaag gcctctgatc agttattgga cttaagtgaa 1440
[0601] aacagagaga ataaaaattt aaacaagtca tatatactaa caactctgct cttcgttgta 1500
[0602] atgcttatta taataatggc tgtcataggg ttcattctgt ataaggtatt gaaaatgatc 1560
[0603] agagacaaca agttgaaatc caaaagtaca cctggcctca cagttttatc atga 1614
[0604] <210> 47
[0605] <211> 537
[0606] <212> PRT
[0607] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0608] <400> 47
[0609] Met Ile Pro Gly Arg Ile Phe Leu Val Leu Leu Val Ile Phe Asn Thr
[0610] 1 5 10 15
[0611] Lys Pro Ile His Pro Asn Thr Leu Thr Glu Lys Phe Tyr Glu Ser Thr
[0612] 20 25 30
[0613] Cys Ser Val Glu Thr Ala Gly Tyr Lys Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp
[0614] 35 40 45
[0615] His Met Thr Val Met Ser Ile Lys Leu Ser Gln Ile Asn Ile Glu Ser
[0616] 50 55 60
[0617] Cys Lys Ser Ser Asn Ser Leu Leu Ala His Glu Leu Ala Ile Tyr Ser
[0618] 65 70 75 80
[0619] Ser Ala Val Asp Glu Leu Arg Thr Leu Ser Ser Asn Ala Leu Lys Ser
[0620] 85 90 95
[0621] Lys Arg Lys Lys Arg Phe Leu Gly Leu Ile Leu Gly Leu Gly Ala Ala
[0622] 100 105 110
[0623] Val Thr Ala Gly Val Ala Leu Ala Lys Thr Val Gln Leu Glu Ser Glu
[0624] 115 120 125
[0625] Ile Ala Leu Ile Arg Asp Ala Val Arg Asn Thr Asn Glu Ala Val Val
[0626] 130 135 140
[0627] Ser Leu Thr Asn Gly Met Ser Val Leu Ala Lys Val Val Asp Asp Leu
[0628] 145 150 155 160

[0629] Lys Asn Phe Ile Ser Lys Glu Leu Leu Pro Lys Ile Asn Arg Val Ser
[0630] 165 170 175
[0631] Cys Asp Val His Asp Ile Thr Ala Val Ile Arg Phe Gln Gln Leu Asn
[0632] 180 185 190
[0633] Lys Arg Leu Leu Glu Val Ser Arg Glu Phe Ser Ser Asn Ala Gly Leu
[0634] 195 200 205
[0635] Thr His Thr Val Ser Ser Phe Met Leu Thr Asp Arg Glu Leu Thr Ser
[0636] 210 215 220
[0637] Ile Val Gly Gly Met Ala Val Ser Ala Gly Gln Lys Glu Ile Met Leu
[0638] 225 230 235 240
[0639] Ser Ser Lys Ala Ile Met Arg Arg Asn Gly Leu Ala Ile Leu Ser Ser
[0640] 245 250 255
[0641] Val Asn Ala Asp Thr Leu Val Tyr Val Ile Gln Leu Pro Leu Phe Gly
[0642] 260 265 270
[0643] Val Met Asp Thr Asp Cys Trp Val Ile Arg Ser Ser Ile Asp Cys His
[0644] 275 280 285
[0645] Asn Ile Ala Asp Lys Tyr Ala Cys Leu Ala Arg Ala Asp Asn Gly Trp
[0646] 290 295 300
[0647] Tyr Cys His Asn Ala Gly Ser Leu Ser Tyr Phe Pro Ser Pro Thr Asp
[0648] 305 310 315 320
[0649] Cys Glu Ile His Asn Gly Tyr Ala Phe Cys Asp Thr Leu Lys Ser Leu
[0650] 325 330 335
[0651] Thr Val Pro Val Thr Ser Arg Glu Cys Asn Ser Asn Met Tyr Thr Thr
[0652] 340 345 350
[0653] Asn Tyr Asp Cys Lys Ile Ser Thr Ser Lys Thr Tyr Val Ser Thr Ala
[0654] 355 360 365
[0655] Val Leu Thr Thr Met Gly Cys Leu Val Ser Cys Tyr Gly His Asn Ser
[0656] 370 375 380
[0657] Cys Thr Val Ile Asn Asn Asp Lys Gly Ile Ile Arg Thr Leu Pro Asp
[0658] 385 390 395 400
[0659] Gly Cys His Tyr Ile Ser Asn Lys Gly Val Asp Arg Val Gln Val Gly
[0660] 405 410 415
[0661] Asn Thr Val Tyr Tyr Leu Ser Lys Glu Val Gly Lys Ser Ile Val Val
[0662] 420 425 430
[0663] Arg Gly Glu Pro Leu Val Leu Lys Tyr Asp Pro Leu Ser Phe Pro Asp
[0664] 435 440 445
[0665] Asp Lys Phe Asp Val Ala Ile Arg Asp Val Glu His Ser Ile Asn Gln
[0666] 450 455 460
[0667] Thr Arg Thr Phe Leu Lys Ala Ser Asp Gln Leu Leu Asp Leu Ser Glu
[0668] 465 470 475 480
[0669] Asn Arg Glu Asn Lys Asn Leu Asn Lys Ser Tyr Ile Leu Thr Thr Leu
[0670] 485 490 495

[0671] Leu Phe Val Val Met Leu Ile Ile Ile Met Ala Val Ile Gly Phe Ile
[0672] 500 505 510
[0673] Leu Tyr Lys Val Leu Lys Met Ile Arg Asp Asn Lys Leu Lys Ser Lys
[0674] 515 520 525
[0675] Ser Thr Pro Gly Leu Thr Val Leu Ser
[0676] 530 535
[0677] <210> 48
[0678] <211> 531
[0679] <212> DNA
[0680] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0681] <400> 48
[0682] atgagtgtga gaccttgcaa atttgaggtt caagggtttt gttccagagg gaggaattgc 60
[0683] aagtatagtc ataaatattg ggaatggcct ttgaaaactc ttatgctcag gcagaactac 120
[0684] atgcttaata ggatttatag gttcctcgac accaacacag atgcaatgtc agatgtcagc 180
[0685] ggatttgatg caccacaaag gactgctgag tatgccttgg gaaccatagg tgtgctgaaa 240
[0686] agttacctgg aaaaaactaa caacatcact aaatcaatag cttgtggcag tttgatcact 300
[0687] gtattgcaga acttggatgt tggtctagta atacaagcaa gagatagcaa cactgaggac 360
[0688] accaattact tgagaagttg caacactata ctgtcttata tagacaagat acacaagaag 420
[0689] agacaaatta ttcacattct caaaagactg ccagtaggag tactatgcaa tctgatccaa 480
[0690] tctgtcatct ccatcgagga gaagataaat tcttctatga aaacagaatg a 531
[0691] <210> 49
[0692] <211> 176
[0693] <212> PRT
[0694] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0695] <400> 49
[0696] Met Ser Val Arg Pro Cys Lys Phe Glu Val Gln Gly Phe Cys Ser Arg
[0697] 1 5 10 15
[0698] Gly Arg Asn Cys Lys Tyr Ser His Lys Tyr Trp Glu Trp Pro Leu Lys
[0699] 20 25 30
[0700] Thr Leu Met Leu Arg Gln Asn Tyr Met Leu Asn Arg Ile Tyr Arg Phe
[0701] 35 40 45
[0702] Leu Asp Thr Asn Thr Asp Ala Met Ser Asp Val Ser Gly Phe Asp Ala
[0703] 50 55 60
[0704] Pro Gln Arg Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Gly Thr Ile Gly Val Leu Lys
[0705] 65 70 75 80
[0706] Ser Tyr Leu Glu Lys Thr Asn Asn Ile Thr Lys Ser Ile Ala Cys Gly
[0707] 85 90 95
[0708] Ser Leu Ile Thr Val Leu Gln Asn Leu Asp Val Gly Leu Val Ile Gln
[0709] 100 105 110
[0710] Ala Arg Asp Ser Asn Thr Glu Asp Thr Asn Tyr Leu Arg Ser Cys Asn
[0711] 115 120 125
[0712] Thr Ile Leu Ser Tyr Ile Asp Lys Ile His Lys Lys Arg Gln Ile Ile

[0713] 130 135 140

[0714] His Ile Leu Lys Arg Leu Pro Val Gly Val Leu Cys Asn Leu Ile Gln

[0715] 145 150 155 160

[0716] Ser Val Ile Ser Ile Glu Glu Lys Ile Asn Ser Ser Met Lys Thr Glu

[0717] 165 170 175

[0718] <210> 50

[0719] <211> 297

[0720] <212> DNA

[0721] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0722] <400> 50

[0723] atgcaatctg atccaatctg tcatctccat cgaggagaag ataaattctt ctatgaaaac 60

[0724] agaatgataa ggctgcctaa atactatcca gccatactgc ataagatgta tattattaga 120

[0725] gtaaatagaa acctcactta cgatgggtct ggaccatcca caataataga tgcaggaaag 180

[0726] tctgtggtgt ggaatcgtgt tgatgtgata gcttgtgtga aagaggcctt gtgctgcata 240

[0727] gaattcagct ggaataacca agtgatcata gactttgatt atagccaggc cagatga 297

[0728] <210> 51

[0729] <211> 98

[0730] <212> PRT

[0731] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0732] <400> 51

[0733] Met Gln Ser Asp Pro Ile Cys His Leu His Arg Gly Glu Asp Lys Phe

[0734] 1 5 10 15

[0735] Phe Tyr Glu Asn Arg Met Ile Arg Leu Pro Lys Tyr Tyr Pro Ala Ile

[0736] 20 25 30

[0737] Leu His Lys Met Tyr Ile Ile Arg Val Asn Arg Asn Leu Thr Tyr Asp

[0738] 35 40 45

[0739] Gly Ser Gly Pro Ser Thr Ile Ile Asp Ala Gly Lys Ser Val Val Trp

[0740] 50 55 60

[0741] Asn Arg Val Asp Val Ile Ala Cys Val Lys Glu Ala Leu Cys Cys Ile

[0742] 65 70 75 80

[0743] Glu Phe Ser Trp Asn Asn Gln Val Ile Ile Asp Phe Asp Tyr Ser Gln

[0744] 85 90 95

[0745] Ala Arg

[0746] <210> 52

[0747] <211> 6123

[0748] <212> DNA

[0749] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[0750] <400> 52

[0751] atggatccta ttgatgaaca agaagttaat gtgtacttgc cggatagcta cttaaagggt 60

[0752] gttatatctt ttagtgaaac taatgctctt ggcagctgta tcattggtag acctttcttg 120

[0753] aaggatgact ttactgccac tacttcaatc cgtaaccccc taattgaaca taaaagaata 180

[0754] agggacacta aattagtaaa aaatattgtt tcaaaccctc aatataggtt agtggagcct 240

[0755] ctccaaatgc agcatgagct cttgagtgta ctatcgccca atttcatatt gcacactgcc 300
[0756] aacttaagga aaattataca aagaagtgtt gacataacag ataaaaagtt gaaccccatt 360
[0757] ttgcacattt tgaatcttaa ttctcctaac caagagggta aggtgtcgga acggctaact 420
[0758] aggctaatta agaaacatct ctctcacata cctaattggg taagcagctg gtacaatata 480
[0759] tgggtcaatc ttaacaactt actgcaggag taccgttcaa aggaagttat agaccataac 540
[0760] tgtgttctga ctaggcaatt gtctggaagt ttcatacatg tggtcatgag tcaatatgga 600
[0761] gttgtgataa ttagcaaaaa aagtaaaaga tatacaatgt gtacttataa ccaattccta 660
[0762] acctggaagg accttgcctt gagcagattt aatgccaatt atgtggtctg gctaagtaat 720
[0763] gtgttaaaca cactcaacga ggggttggga ttaaggtgta gattaaaagg tcatctgctc 780
[0764] agtaagttgt acatttccac tgacatcttt ttatcttcaa catctaatga attttataat 840
[0765] gtggtcaagg aatttgaggg cttcatcatg tcactgatat tgaaacaaac tgaggaagcc 900
[0766] ttatttagca caaggtttta taataacatg ttgaacaact taattgatgc cattgatagg 960
[0767] gctcgactag agtatctggc ccgctgtgcc aattcagctg ccaggattaa tttacctagt 1020
[0768] acagatgtta tgatagcatc attgggtgat atcttatctt tgataaacgt ttaggtgaa 1080
[0769] tccaacctta acaacttaag tgagttatat tttatcttca ggatatttgg tcaccctatg 1140
[0770] gttgatgaga ggaaggccat ggatgcagtc agagataact gttgtgaaac aaagtttctg 1200
[0771] acggctaaga accttgcatc gttaagagga gcatatgttt atagaattat caaaggattc 1260
[0772] gtagcaaatt ataacaggtg gccttacata aaaactagag tttgccttac accaacatgg 1320
[0773] attaactatc ttgacaccaa ttcatgtccc tcattattag agatgacaga agatgatttt 1380
[0774] attgtgttag ctggagtgca ctttataaga gaattccaca tcccaaagct aactgatctg 1440
[0775] gagattatat taaatgacaa ggccatatct cctccaaaat cactcatttg gtcatgcttt 1500
[0776] ccaaaaaact acatacctca ggttatacaa gatgagtatg cccggaggta ttgtagagct 1560
[0777] aaagcacctt tgaagacaag acgtgtcttg gagttctact tacaggacaa ggatttcaag 1620
[0778] ttggatcagc tccatagagt agtagtgaac caggactacc ttaatgataa agaacatata 1680
[0779] atttctttaa caggaaaaga aagagagttg ggtgttggta ggatgtttgc catgcaacct 1740
[0780] gggaagcaga ggcaagtcca aattttagca gagaagctgt tggctgataa catcctgcaa 1800
[0781] ttctttccgg agacactgac tagatacggt gatttggagc tgcaaaagat actagagtta 1860
[0782] aaagctggac tttcaaataa aaatgacaga tctaaagact cctacaataa ttatataagt 1920
[0783] aggtgctcat taattactga tttaagtaaa tttaaccaag cttttaggta cgagtcatcc 1980
[0784] tgtgtgtgta gtgatctttt agatgagcta catgggactc aaagcttatt ctcttggctg 2040
[0785] catttaacag taccactgac tactataatg tgtacatata ggcatgcgcc gccggacact 2100
[0786] ggaaacaact ataatgtaga tgatattgct gagcagagtg gactctaccg ctaccacatg 2160
[0787] ggcgggattg agggctggtg ccagaagctc tggacaacag aggccattgc tttgctagat 2220
[0788] actgtagctg tgaagggccg tttccagcta acttcattaa taaatggcga caaccaaagt 2280
[0789] attgatattt caaaaccaac aaggctgggg accaggactc aaagtgaagc agattatgat 2340
[0790] ttggcaataa attctttaag attaatatca gcagcttata aaggcattgg acataaatta 2400
[0791] aaagaaggtg agacctactt gtcacgtgac atgcagttca tgagtaaaac aatacaacat 2460
[0792] gaaggggtct actacccggc ctccatcaag aaaatattaa gagttggtcc ctggatcaac 2520
[0793] acaatattag atgatataaa aacttcaaca gaaagtattg gttctctaac tcaagaacta 2580
[0794] gaatataaag gtgaaagttt aatgagcagc ctgctgctga ggaacttctg gctctacaga 2640
[0795] ttatattcag tggatttaaa agatcattct ttgtgtggaa agcagctcta cagatcctta 2700
[0796] ataaaagtgt taaaacattt gaagaggtgc ttcaacctgg agaaccttgg ggaatgtttg 2760

[0797] gaattatttt taaatgtgcc catgcagttt ggaggtgctg acccaaatgt catctacagg 2820
[0798] agcttctaca gaagaactcc agattttcta acagaaagta taactcatct catcctcatt 2880
[0799] ttaaaacatt ttagaagaga tttggaattc aacaaagata atgtctccaa agctgttctt 2940
[0800] tctttgctag agttcaccaa gaatgattct gcagaatttg taactttgat gagagatcct 3000
[0801] caagcaattg gtagtgagag gcaggccaag atcacttcag acatcaacag aacagctgta 3060
[0802] acttcagtgt tatcaaatgc tccaaatgaa atatttagaa cttcagctct tcattacagc 3120
[0803] agcacagaaa atgaattaaa tggaatagca agtggagttt ctcctgttta tcctcatggt 3180
[0804] cttcgagttt tatatgaaag tttacctttt tataaagcag agaagattgt caacatggtt 3240
[0805] tctgggacca agtccatcac caacatactg gagaagacat cagccatctc ctacacagat 3300
[0806] ataattcgag ccaccaacat gatggtggag aacctcactt tgctaacaag aataatgaaa 3360
[0807] ccaggtgctg acacatcttt ggatcctgac acaatagtaa taacaatatt atcaaaaata 3420
[0808] ataagagata aatcctggga tgttggtgat ataattggtg tcacttcccc atctcctgtc 3480
[0809] tcctgcttca aggtggtcta cacatcaact ctacaaaata attcagtagt aatagaaaga 3540
[0810] tacacaacag acacctacac aagaggtaag agaggcccca ccaagccctg ggtgggcagc 3600
[0811] agcacacagg agaagaagtc catgcctgtc tacaacagac aagttttaac aagaggacaa 3660
[0812] agagatcaaa tagaaaatat agcaaagctg gagtgggtgt tttcttcagt agcaaatatt 3720
[0813] gattctttgc taaatgagct cagcaccatg actttgggtc tttctctaag gaaatgtaga 3780
[0814] caacttttttc caacatattt aagtttaaac ttcctgcaca ggctttctgt cagcagcagg 3840
[0815] cccagagaat atccttcttc tcttcctgcc tacaggacaa caaattttca ttttgatact 3900
[0816] ggaccaataa ataaagtgtt aacagaaaga tttggagatg aagatataaa tttggtattt 3960
[0817] caaaatgcaa tatcatatgg tctttccacc atgtctttgg tggagcagtt tactggtgtc 4020
[0818] tgtccaaata aagttttgct ggtgcccaag ctacaagaaa tacaactaat gaaagttcca 4080
[0819] atatttcaag gtggcttcaa cctacaaagt ataattccaa taataaggca gcagcacatg 4140
[0820] ttcctgccca accacatcac tccagcccag tatattgaat tatttctttc ttcaaaacaa 4200
[0821] tttcattcaa gaataaattt aaaacacaac aacagattta aacttgtttt acaaaaagat 4260
[0822] tattttaatg gggagaacat gatagaaact ttgtccacct gtttggcagg ccactggatc 4320
[0823] atcattttga tgctaatgaa ggagagtcag gggatatttg acaaggagtg gtatgatggt 4380
[0824] tttgtaacag accacatgtt cctggacctg cagctcttcc tctcctcctt caagacattt 4440
[0825] ctaactgtct tcaactttgc ttatttaaaa gttggttcaa atatagaaga aataacagga 4500
[0826] aatcaagcca acctgctgga gctgctggac ctgggctact ggaagaacat gtataaagta 4560
[0827] ttttcagaga ccaaggtgcg gctggctttg ctaaaacaag atttatcatt taattctgtg 4620
[0828] aagaacagca gcagcttccg gcactggttt ataaattctc tacaagaagt acaatgtact 4680
[0829] tctgtgcctt gggtggtaaa tgtaacaaga aatccaactc atttaaaagg tgttctacag 4740
[0830] tacatgaaga tgatagaaag tggcatgatt caaggttatt cagcaaatat ttcttcagtt 4800
[0831] ttaagtatcc catataatta tccagacatg gcgcacatga tgacaaaaat aataagaaat 4860
[0832] cgaggccaca tgtcctatga ttatccaaag atgaagaaaa gtttaacttt ctccatgaca 4920
[0833] gacatgagtg acagctacat gctcaacctc ttccccaaag tagaatgttc ttacatgagt 4980
[0834] ggttatttgg ataaactaga tgatactcta caacttctaa agaaacctcc tgttggaaga 5040
[0835] aaagttcctt ctgtggcttt gccctggcac cactgcaaca gatacaactt tgtcttcagc 5100
[0836] agcacaggct gcaaagtttc tgtcattgac atgcttccaa aacatttccg aagaagtaat 5160
[0837] ttaaaagtaa tatgttttat tggagaaggg gcgggcaacc tcatgctaag agctgttttg 5220
[0838] gaagttggtg gaaatataaa attaatatat agatccttaa aagatcctga tgatcatcat 5280

[0839] gttcctgtag aatttctaag attaaaacct tgttatcctt atattgatac tggtggcagt 5340
[0840] ttatctttgg cttcaacaga tgccaccaac aaggcccact gggattattt acatcttcac 5400
[0841] tggacagatc ctttaaattt aatagtatgt gatgcagaaa taagtggtgt gaagcactgg 5460
[0842] ctaaaaattc ttcacaggtg gtatgagcac atgacttcct gcaagcactg tttaaaatca 5520
[0843] gaacatgata aatatttaat aataaaatat catgctcaag atgatttaat agatcttcct 5580
[0844] catggtgtca ggctactaaa atgtaacatc tgcctgggct ccaaactaag tggcagtgag 5640
[0845] agctacctgc tcattggtct tggtctttca ataaaacttc ctgtctacag tgaagttctt 5700
[0846] cattcaaaac ttcttttggc agaatgtcat cagtttcatc atccaaaata tttggatgtt 5760
[0847] tctggaataa atacaaatat aaaatcctta ataccaatgt tggattatcc aataacttac 5820
[0848] aacaagatca ccactttgct agaaagtgtg cgggagcttt cttcaaataa aaacaagaac 5880
[0849] accatgtgga ttggaagaaa tcctgtctac cataataaat ggctaaagag gaaatatttc 5940
[0850] aacattttaa aatggctaaa atactgtata gaacttcctg ccttcaggat ggattataat 6000
[0851] tcatttgaga gaatagaaat gctttatcca aatttaagag atttggtaga ttctgtttct 6060
[0852] acttcagagc tgaagaaagt aataaaagta acaggcatcc tcttcaggag caacaccatg 6120
[0853] tga 6123
[0854] <210> 53
[0855] <211> 2040
[0856] <212> PRT
[0857] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[0858] <400> 53
[0859] Met Asp Pro Ile Asp Glu Gln Glu Val Asn Val Tyr Leu Pro Asp Ser
[0860] 1 5 10 15
[0861] Tyr Leu Lys Gly Val Ile Ser Phe Ser Glu Thr Asn Ala Leu Gly Ser
[0862] 20 25 30
[0863] Cys Ile Ile Gly Arg Pro Phe Leu Lys Asp Asp Phe Thr Ala Thr Thr
[0864] 35 40 45
[0865] Ser Ile Arg Asn Pro Leu Ile Glu His Lys Arg Ile Arg Asp Thr Lys
[0866] 50 55 60
[0867] Leu Val Lys Asn Ile Val Ser Asn Pro Gln Tyr Arg Leu Val Glu Pro
[0868] 65 70 75 80
[0869] Leu Gln Met Gln His Glu Leu Leu Ser Val Leu Ser Pro Asn Phe Ile
[0870] 85 90 95
[0871] Leu His Thr Ala Asn Leu Arg Lys Ile Ile Gln Arg Ser Val Asp Ile
[0872] 100 105 110
[0873] Thr Asp Lys Lys Leu Asn Pro Ile Leu His Ile Leu Asn Leu Asn Ser
[0874] 115 120 125
[0875] Pro Asn Gln Glu Gly Lys Val Ser Glu Arg Leu Thr Arg Leu Ile Lys
[0876] 130 135 140
[0877] Lys His Leu Ser His Ile Pro Asn Trp Val Ser Ser Trp Tyr Asn Ile
[0878] 145 150 155 160
[0879] Trp Val Asn Leu Asn Asn Leu Leu Gln Glu Tyr Arg Ser Lys Glu Val
[0880] 165 170 175

[0881] Ile Asp His Asn Cys Val Leu Thr Arg Gln Leu Ser Gly Ser Phe Ile
[0882] 180 185 190
[0883] His Val Val Met Ser Gln Tyr Gly Val Val Ile Ile Ser Lys Lys Ser
[0884] 195 200 205
[0885] Lys Arg Tyr Thr Met Cys Thr Tyr Asn Gln Phe Leu Thr Trp Lys Asp
[0886] 210 215 220
[0887] Leu Ala Leu Ser Arg Phe Asn Ala Asn Tyr Val Val Trp Leu Ser Asn
[0888] 225 230 235 240
[0889] Val Leu Asn Thr Leu Asn Glu Gly Leu Gly Leu Arg Cys Arg Leu Lys
[0890] 245 250 255
[0891] Gly His Leu Leu Ser Lys Leu Tyr Ile Ser Thr Asp Ile Phe Leu Ser
[0892] 260 265 270
[0893] Ser Thr Ser Asn Glu Phe Tyr Asn Val Val Lys Glu Phe Glu Gly Phe
[0894] 275 280 285
[0895] Ile Met Ser Leu Ile Leu Lys Gln Thr Glu Glu Ala Leu Phe Ser Thr
[0896] 290 295 300
[0897] Arg Phe Tyr Asn Asn Met Leu Asn Asn Leu Ile Asp Ala Ile Asp Arg
[0898] 305 310 315 320
[0899] Ala Arg Leu Glu Tyr Leu Ala Arg Cys Ala Asn Ser Ala Ala Arg Ile
[0900] 325 330 335
[0901] Asn Leu Pro Ser Thr Asp Val Met Ile Ala Ser Leu Gly Asp Ile Leu
[0902] 340 345 350
[0903] Ser Leu Ile Asn Val Leu Gly Glu Ser Asn Leu Asn Asn Leu Ser Glu
[0904] 355 360 365
[0905] Leu Tyr Phe Ile Phe Arg Ile Phe Gly His Pro Met Val Asp Glu Arg
[0906] 370 375 380
[0907] Lys Ala Met Asp Ala Val Arg Asp Asn Cys Cys Glu Thr Lys Phe Leu
[0908] 385 390 395 400
[0909] Thr Ala Lys Asn Leu Ala Ser Leu Arg Gly Ala Tyr Val Tyr Arg Ile
[0910] 405 410 415
[0911] Ile Lys Gly Phe Val Ala Asn Tyr Asn Arg Trp Pro Tyr Ile Lys Thr
[0912] 420 425 430
[0913] Arg Val Cys Leu Thr Pro Thr Trp Ile Asn Tyr Leu Asp Thr Asn Ser
[0914] 435 440 445
[0915] Cys Pro Ser Leu Leu Glu Met Thr Glu Asp Asp Phe Ile Val Leu Ala
[0916] 450 455 460
[0917] Gly Val His Phe Ile Arg Glu Phe His Ile Pro Lys Leu Thr Asp Leu
[0918] 465 470 475 480
[0919] Glu Ile Ile Leu Asn Asp Lys Ala Ile Ser Pro Pro Lys Ser Leu Ile
[0920] 485 490 495
[0921] Trp Ser Cys Phe Pro Lys Asn Tyr Ile Pro Gln Val Ile Gln Asp Glu
[0922] 500 505 510

[0923] Tyr Ala Arg Arg Tyr Cys Arg Ala Lys Ala Pro Leu Lys Thr Arg Arg
[0924] 515 520 525
[0925] Val Leu Glu Phe Tyr Leu Gln Asp Lys Asp Phe Lys Leu Asp Gln Leu
[0926] 530 535 540
[0927] His Arg Val Val Val Asn Gln Asp Tyr Leu Asn Asp Lys Glu His Ile
[0928] 545 550 555 560
[0929] Ile Ser Leu Thr Gly Lys Glu Arg Glu Leu Gly Val Gly Arg Met Phe
[0930] 565 570 575
[0931] Ala Met Gln Pro Gly Lys Gln Arg Gln Val Gln Ile Leu Ala Glu Lys
[0932] 580 585 590
[0933] Leu Leu Ala Asp Asn Ile Leu Gln Phe Phe Pro Glu Thr Leu Thr Arg
[0934] 595 600 605
[0935] Tyr Gly Asp Leu Glu Leu Gln Lys Ile Leu Glu Leu Lys Ala Gly Leu
[0936] 610 615 620
[0937] Ser Asn Lys Asn Asp Arg Ser Lys Asp Ser Tyr Asn Asn Tyr Ile Ser
[0938] 625 630 635 640
[0939] Arg Cys Ser Leu Ile Thr Asp Leu Ser Lys Phe Asn Gln Ala Phe Arg
[0940] 645 650 655
[0941] Tyr Glu Ser Ser Cys Val Cys Ser Asp Leu Leu Asp Glu Leu His Gly
[0942] 660 665 670
[0943] Thr Gln Ser Leu Phe Ser Trp Leu His Leu Thr Val Pro Leu Thr Thr
[0944] 675 680 685
[0945] Ile Met Cys Thr Tyr Arg His Ala Pro Pro Asp Thr Gly Asn Asn Tyr
[0946] 690 695 700
[0947] Asn Val Asp Asp Ile Ala Glu Gln Ser Gly Leu Tyr Arg Tyr His Met
[0948] 705 710 715 720
[0949] Gly Gly Ile Glu Gly Trp Cys Gln Lys Leu Trp Thr Thr Glu Ala Ile
[0950] 725 730 735
[0951] Ala Leu Leu Asp Thr Val Ala Val Lys Gly Arg Phe Gln Leu Thr Ser
[0952] 740 745 750
[0953] Leu Ile Asn Gly Asp Asn Gln Ser Ile Asp Ile Ser Lys Pro Thr Arg
[0954] 755 760 765
[0955] Leu Gly Thr Arg Thr Gln Ser Glu Ala Asp Tyr Asp Leu Ala Ile Asn
[0956] 770 775 780
[0957] Ser Leu Arg Leu Ile Ser Ala Ala Tyr Lys Gly Ile Gly His Lys Leu
[0958] 785 790 795 800
[0959] Lys Glu Gly Glu Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Met Gln Phe Met Ser Lys
[0960] 805 810 815
[0961] Thr Ile Gln His Glu Gly Val Tyr Tyr Pro Ala Ser Ile Lys Lys Ile
[0962] 820 825 830
[0963] Leu Arg Val Gly Pro Trp Ile Asn Thr Ile Leu Asp Asp Ile Lys Thr
[0964] 835 840 845

[0965] Ser Thr Glu Ser Ile Gly Ser Leu Thr Gln Glu Leu Glu Tyr Lys Gly
[0966] 850 855 860
[0967] Glu Ser Leu Met Ser Ser Leu Leu Leu Arg Asn Phe Trp Leu Tyr Arg
[0968] 865 870 875 880
[0969] Leu Tyr Ser Val Asp Leu Lys Asp His Ser Leu Cys Gly Lys Gln Leu
[0970] 885 890 895
[0971] Tyr Arg Ser Leu Ile Lys Val Leu Lys His Leu Lys Arg Cys Phe Asn
[0972] 900 905 910
[0973] Leu Glu Asn Leu Gly Glu Cys Leu Glu Leu Phe Leu Asn Val Pro Met
[0974] 915 920 925
[0975] Gln Phe Gly Gly Ala Asp Pro Asn Val Ile Tyr Arg Ser Phe Tyr Arg
[0976] 930 935 940
[0977] Arg Thr Pro Asp Phe Leu Thr Glu Ser Ile Thr His Leu Ile Leu Ile
[0978] 945 950 955 960
[0979] Leu Lys His Phe Arg Arg Asp Leu Glu Phe Asn Lys Asp Asn Val Ser
[0980] 965 970 975
[0981] Lys Ala Val Leu Ser Leu Leu Glu Phe Thr Lys Asn Asp Ser Ala Glu
[0982] 980 985 990
[0983] Phe Val Thr Leu Met Arg Asp Pro Gln Ala Ile Gly Ser Glu Arg Gln
[0984] 995 1000 1005
[0985] Ala Lys Ile Thr Ser Asp Ile Asn Arg Thr Ala Val Thr Ser Val
[0986] 1010 1015 1020
[0987] Leu Ser Asn Ala Pro Asn Glu Ile Phe Arg Thr Ser Ala Leu His
[0988] 1025 1030 1035
[0989] Tyr Ser Ser Thr Glu Asn Glu Leu Asn Gly Ile Ala Ser Gly Val
[0990] 1040 1045 1050
[0991] Ser Pro Val Tyr Pro His Gly Leu Arg Val Leu Tyr Glu Ser Leu
[0992] 1055 1060 1065
[0993] Pro Phe Tyr Lys Ala Glu Lys Ile Val Asn Met Val Ser Gly Thr
[0994] 1070 1075 1080
[0995] Lys Ser Ile Thr Asn Ile Leu Glu Lys Thr Ser Ala Ile Ser Tyr
[0996] 1085 1090 1095
[0997] Thr Asp Ile Ile Arg Ala Thr Asn Met Met Val Glu Asn Leu Thr
[0998] 1100 1105 1110
[0999] Leu Leu Thr Arg Ile Met Lys Pro Gly Ala Asp Thr Ser Leu Asp
[1000] 1115 1120 1125
[1001] Pro Asp Thr Ile Val Ile Thr Ile Leu Ser Lys Ile Ile Arg Asp
[1002] 1130 1135 1140
[1003] Lys Ser Trp Asp Val Gly Asp Ile Ile Gly Val Thr Ser Pro Ser
[1004] 1145 1150 1155
[1005] Pro Val Ser Cys Phe Lys Val Val Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Asn
[1006] 1160 1165 1170

[1007] Asn Ser Val Val Ile Glu Arg Tyr Thr Thr Asp Thr Tyr Thr Arg
[1008] 1175 1180 1185
[1009] Gly Lys Arg Gly Pro Thr Lys Pro Trp Val Gly Ser Ser Thr Gln
[1010] 1190 1195 1200
[1011] Glu Lys Lys Ser Met Pro Val Tyr Asn Arg Gln Val Leu Thr Arg
[1012] 1205 1210 1215
[1013] Gly Gln Arg Asp Gln Ile Glu Asn Ile Ala Lys Leu Glu Trp Val
[1014] 1220 1225 1230
[1015] Phe Ser Ser Val Ala Asn Ile Asp Ser Leu Leu Asn Glu Leu Ser
[1016] 1235 1240 1245
[1017] Thr Met Thr Leu Gly Leu Ser Leu Arg Lys Cys Arg Gln Leu Phe
[1018] 1250 1255 1260
[1019] Pro Thr Tyr Leu Ser Leu Asn Phe Leu His Arg Leu Ser Val Ser
[1020] 1265 1270 1275
[1021] Ser Arg Pro Arg Glu Tyr Pro Ser Ser Leu Pro Ala Tyr Arg Thr
[1022] 1280 1285 1290
[1023] Thr Asn Phe His Phe Asp Thr Gly Pro Ile Asn Lys Val Leu Thr
[1024] 1295 1300 1305
[1025] Glu Arg Phe Gly Asp Glu Asp Ile Asn Leu Val Phe Gln Asn Ala
[1026] 1310 1315 1320
[1027] Ile Ser Tyr Gly Leu Ser Thr Met Ser Leu Val Glu Gln Phe Thr
[1028] 1325 1330 1335
[1029] Gly Val Cys Pro Asn Lys Val Leu Leu Val Pro Lys Leu Gln Glu
[1030] 1340 1345 1350
[1031] Ile Gln Leu Met Lys Val Pro Ile Phe Gln Gly Gly Phe Asn Leu
[1032] 1355 1360 1365
[1033] Gln Ser Ile Ile Pro Ile Ile Arg Gln Gln His Met Phe Leu Pro
[1034] 1370 1375 1380
[1035] Asn His Ile Thr Pro Ala Gln Tyr Ile Glu Leu Phe Leu Ser Ser
[1036] 1385 1390 1395
[1037] Lys Gln Phe His Ser Arg Ile Asn Leu Lys His Asn Asn Arg Phe
[1038] 1400 1405 1410
[1039] Lys Leu Val Leu Gln Lys Asp Tyr Phe Asn Gly Glu Asn Met Ile
[1040] 1415 1420 1425
[1041] Glu Thr Leu Ser Thr Cys Leu Ala Gly His Trp Ile Ile Ile Leu
[1042] 1430 1435 1440
[1043] Met Leu Met Lys Glu Ser Gln Gly Ile Phe Asp Lys Glu Trp Tyr
[1044] 1445 1450 1455
[1045] Asp Gly Phe Val Thr Asp His Met Phe Leu Asp Leu Gln Leu Phe
[1046] 1460 1465 1470
[1047] Leu Ser Ser Phe Lys Thr Phe Leu Thr Val Phe Asn Phe Ala Tyr
[1048] 1475 1480 1485

[1049] Leu Lys Val Gly Ser Asn Ile Glu Glu Ile Thr Gly Asn Gln Ala
[1050] 1490 1495 1500
[1051] Asn Leu Leu Glu Leu Leu Asp Leu Gly Tyr Trp Lys Asn Met Tyr
[1052] 1505 1510 1515
[1053] Lys Val Phe Ser Glu Thr Lys Val Arg Leu Ala Leu Leu Lys Gln
[1054] 1520 1525 1530
[1055] Asp Leu Ser Phe Asn Ser Val Lys Asn Ser Ser Ser Phe Arg His
[1056] 1535 1540 1545
[1057] Trp Phe Ile Asn Ser Leu Gln Glu Val Gln Cys Thr Ser Val Pro
[1058] 1550 1555 1560
[1059] Trp Val Val Asn Val Thr Arg Asn Pro Thr His Leu Lys Gly Val
[1060] 1565 1570 1575
[1061] Leu Gln Tyr Met Lys Met Ile Glu Ser Gly Met Ile Gln Gly Tyr
[1062] 1580 1585 1590
[1063] Ser Ala Asn Ile Ser Ser Val Leu Ser Ile Pro Tyr Asn Tyr Pro
[1064] 1595 1600 1605
[1065] Asp Met Ala His Met Met Thr Lys Ile Ile Arg Asn Arg Gly His
[1066] 1610 1615 1620
[1067] Met Ser Tyr Asp Tyr Pro Lys Met Lys Lys Ser Leu Thr Phe Ser
[1068] 1625 1630 1635
[1069] Met Thr Asp Met Ser Asp Ser Tyr Met Leu Asn Leu Phe Pro Lys
[1070] 1640 1645 1650
[1071] Val Glu Cys Ser Tyr Met Ser Gly Tyr Leu Asp Lys Leu Asp Asp
[1072] 1655 1660 1665
[1073] Thr Leu Gln Leu Leu Lys Lys Pro Pro Val Gly Arg Lys Val Pro
[1074] 1670 1675 1680
[1075] Ser Val Ala Leu Pro Trp His His Cys Asn Arg Tyr Asn Phe Val
[1076] 1685 1690 1695
[1077] Phe Ser Ser Thr Gly Cys Lys Val Ser Val Ile Asp Met Leu Pro
[1078] 1700 1705 1710
[1079] Lys His Phe Arg Arg Ser Asn Leu Lys Val Ile Cys Phe Ile Gly
[1080] 1715 1720 1725
[1081] Glu Gly Ala Gly Asn Leu Met Leu Arg Ala Val Leu Glu Val Gly
[1082] 1730 1735 1740
[1083] Gly Asn Ile Lys Leu Ile Tyr Arg Ser Leu Lys Asp Pro Asp Asp
[1084] 1745 1750 1755
[1085] His His Val Pro Val Glu Phe Leu Arg Leu Lys Pro Cys Tyr Pro
[1086] 1760 1765 1770
[1087] Tyr Ile Asp Thr Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ser Thr Asp Ala
[1088] 1775 1780 1785
[1089] Thr Asn Lys Ala His Trp Asp Tyr Leu His Leu His Trp Thr Asp
[1090] 1790 1795 1800

[1091] Pro Leu Asn Leu Ile Val Cys Asp Ala Glu Ile Ser Gly Val Lys
[1092] 1805 1810 1815
[1093] His Trp Leu Lys Ile Leu His Arg Trp Tyr Glu His Met Thr Ser
[1094] 1820 1825 1830
[1095] Cys Lys His Cys Leu Lys Ser Glu His Asp Lys Tyr Leu Ile Ile
[1096] 1835 1840 1845
[1097] Lys Tyr His Ala Gln Asp Asp Leu Ile Asp Leu Pro His Gly Val
[1098] 1850 1855 1860
[1099] Arg Leu Leu Lys Cys Asn Ile Cys Leu Gly Ser Lys Leu Ser Gly
[1100] 1865 1870 1875
[1101] Ser Glu Ser Tyr Leu Leu Ile Gly Leu Gly Leu Ser Asn Lys Leu
[1102] 1880 1885 1890
[1103] Pro Val Tyr Ser Glu Val Leu His Ser Lys Leu Leu Leu Ala Glu
[1104] 1895 1900 1905
[1105] Cys His Gln Phe His His Pro Lys Tyr Leu Asp Val Ser Gly Ile
[1106] 1910 1915 1920
[1107] Asn Thr Asn Ile Lys Ser Leu Ile Pro Met Leu Asp Tyr Pro Ile
[1108] 1925 1930 1935
[1109] Thr Tyr Asn Lys Ile Thr Thr Leu Leu Glu Ser Val Arg Glu Leu
[1110] 1940 1945 1950
[1111] Ser Ser Asn Lys Asn Lys Asn Thr Met Trp Ile Gly Arg Asn Pro
[1112] 1955 1960 1965
[1113] Val Tyr His Asn Lys Trp Leu Lys Arg Lys Tyr Phe Asn Ile Leu
[1114] 1970 1975 1980
[1115] Lys Trp Leu Lys Tyr Cys Ile Glu Leu Pro Ala Phe Arg Met Asp
[1116] 1985 1990 1995
[1117] Tyr Asn Ser Phe Glu Arg Ile Glu Met Leu Tyr Pro Asn Leu Arg
[1118] 2000 2005 2010
[1119] Asp Leu Val Asp Ser Val Ser Thr Ser Glu Leu Lys Lys Val Ile
[1120] 2015 2020 2025
[1121] Lys Val Thr Gly Ile Leu Phe Arg Ser Asn Thr Met
[1122] 2030 2035 2040
[1123] <210> 54
[1124] <211> 1728
[1125] <212> DNA
[1126] <213> 人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus)
[1127] <400> 54
[1128] atggaactgc tgatcctgaa agccaacgct attactacta tcctgaccgc cgtgacattt 60
[1129] tgcttcgcat ctggacagaa cattactgag gaattctacc agtcaacatg cagcgccgtg 120
[1130] tccaaaggat acctgagcgc cctgcggacc ggctggtata catcagtgat tactatcgag 180
[1131] ctgtccaaca tcaaggaaaa caaatgtaat gggaccgacg caaaggtgaa actgatcaag 240
[1132] caggagctgg ataagtacaa aaatgccgtg acagaactgc agctgctgat gcagtccaca 300

[1133] ccagcaacta acaatcgcgc ccggagagag ctgccccggt tcatgaacta taccctgaac 360
[1134] aatgctaaga aaaccaatgt gacactgtcc aagaaacgca agaggcgctt cctgggattt 420
[1135] ctgctgggcg tggggtctgc catcgctagt ggagtggccg tctctaaagt cctgcacctg 480
[1136] gagggcgaag tgaacaagat caaaagcgcc ctgctgtcca ctaacaaggc agtggtcagt 540
[1137] ctgtcaaatg gcgtgtccgt cctgacctct aaggtgctgg acctgaaaaa ttatattgat 600
[1138] aagcagctgc tgcctatcgt caacaaacag agctgctcca tttctaatat cgagacagtg 660
[1139] atcgaattcc agcagaagaa caatagactg ctggagatta ccagagagtt cagcgtgaac 720
[1140] gccggcgtca ccacacccgt gtccacctac atgctgacaa atagtgagct gctgtcactg 780
[1141] attaacgaca tgcctatcac caatgatcag aagaaactga tgtccaacaa tgtgcagatc 840
[1142] gtcagacagc agagttactc aatcatgtct atcattaagg aggaagtcct ggcctacgtg 900
[1143] gtccagctgc cactgtatgg cgtgatcgac acccccctgct ggaaactgca tacatctcct 960
[1144] ctgtgcacta ccaacacaaa ggaaggaagt aatatctgcc tgactcgaac cgaccgggga 1020
[1145] tggtactgtg ataacgcagg cagcgtgtcc ttctttccac aggccgagac ctgcaaggtc 1080
[1146] cagagcaaca gggtgttctg tgacactatg aatagcctga ccctgccttc cgaagtcaac 1140
[1147] ctgtgcaatg tggacatctt taatccaaag tacgattgta agatcatgac tagcaagacc 1200
[1148] gatgtcagct cctctgtgat tacttctctg ggggccatcg tgagttgcta cggaaagaca 1260
[1149] aaatgtactg ccagcaacaa aaatcgcggc atcattaaga ccttctccaa cgggtgcgac 1320
[1150] tatgtctcta acaagggcgt ggatacagtg agtgtcggga acactctgta ctatgtcaat 1380
[1151] aagcaggagg gaaaaagcct gtacgtgaag ggcgaaccca tcattaactt ctatgacccc 1440
[1152] ctggtgttcc cttccgacga gtttgatgca tctattagtc aggtgaacga aaaaatcaat 1500
[1153] cagagtctgg cctttattcg gaagtcagat gagctgctgc acaacgtgaa tgctggcaaa 1560
[1154] tctacaacta acatcatgat caccacaatc atcatcgtga ttatcgtcat tctgctgtca 1620
[1155] ctgatcgctg tggggctgct gctgtactgt aaggcaagaa gcaccccagt cactctgtca 1680
[1156] aaagaccagc tgtcagggat taacaacatt gccttcagta actgatag 1728
[1157] <210> 55
[1158] <211> 574
[1159] <212> PRT
[1160] <213> 人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus)
[1161] <400> 55
[1162] Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
[1163] 1 5 10 15
[1164] Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
[1165] 20 25 30
[1166] Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
[1167] 35 40 45
[1168] Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
[1169] 50 55 60
[1170] Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
[1171] 65 70 75 80
[1172] Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
[1173] 85 90 95
[1174] Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

[1175] 100 105 110
[1176] Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
[1177] 115 120 125
[1178] Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
[1179] 130 135 140
[1180] Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
[1181] 145 150 155 160
[1182] Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
[1183] 165 170 175
[1184] Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
[1185] 180 185 190
[1186] Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
[1187] 195 200 205
[1188] Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
[1189] 210 215 220
[1190] Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
[1191] 225 230 235 240
[1192] Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
[1193] 245 250 255
[1194] Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
[1195] 260 265 270
[1196] Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
[1197] 275 280 285
[1198] Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
[1199] 290 295 300
[1200] Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
[1201] 305 310 315 320
[1202] Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
[1203] 325 330 335
[1204] Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
[1205] 340 345 350
[1206] Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
[1207] 355 360 365
[1208] Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
[1209] 370 375 380
[1210] Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
[1211] 385 390 395 400
[1212] Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
[1213] 405 410 415
[1214] Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
[1215] 420 425 430
[1216] Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp

[1217] 435 440 445

[1218] Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly

[1219] 450 455 460

[1220] Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro

[1221] 465 470 475 480

[1222] Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn

[1223] 485 490 495

[1224] Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu

[1225] 500 505 510

[1226] Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr

[1227] 515 520 525

[1228] Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val

[1229] 530 535 540

[1230] Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser

[1231] 545 550 555 560

[1232] Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

[1233] 565 570

[1234] <210> 56

[1235] <211> 1725

[1236] <212> DNA

[1237] <213> 人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus)

[1238] <400> 56

[1239] atggagttgc taatcctcaa agcaaatgca attaccacaa tcctcactgc agtcacattt 60

[1240] tgttttgctt ctggtcaaaa catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt 120

[1241] agcaaaggct atcttagtgc tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa 180

[1242] ttaagtaata tcaagaaaaa taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa 240

[1243] caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca 300

[1244] caagcaacaa acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac 360

[1245] aatgccaaaa aaaccaatgt aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggtttt 420

[1246] ttgttaggtg ttggatctgc aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta 480

[1247] gaaggggaag tgaacaagat caaaagtgct ctactatcca caaacaaggc tgtagtcagc 540

[1248] ttatcaaatg gagttagtgt tttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat 600

[1249] aaacaattgt tacctattgt gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg 660

[1250] atagagttcc aacaaaagaa caacagacta ctagagatta ccagggaatt tagtgttaat 720

[1251] gcaggcgtaa ctacacctgt aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta 780

[1252] atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata 840

[1253] gttagacagc aaagttactc tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgta 900

[1254] gtacaattac cactatatgg tgttatagat acaccctgtt ggaaactaca cacatcccct 960

[1255] ctatgtacaa ccaacacaaa agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga 1020

[1256] tggtactgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttcccac aagctgaaac atgtaaagtt 1080

[1257] caatcaaatc gagtattttg tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat 1140

[1258] ctctgcaatg ttgacatatt caaccccaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca 1200

[1259] gatgtaagca gctccgttat cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact 1260
[1260] aaatgtacag catccaataa aaatcgtgga atcataaaga cattttctaa cgggtgcgat 1320
[1261] tatgtatcaa ataaaggggt ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat 1380
[1262] aagcaagaag gtaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgaccca 1440
[1263] ttagtattcc cctctgatga atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac 1500
[1264] cagagcctag catttattcg taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa 1560
[1265] tccaccacaa atatcatgat aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca 1620
[1266] ttaattgctg ttggactgct cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc 1680
[1267] aaagatcaac tgagtggtat aaataatatt gcatttagta actaa 1725
[1268] <210> 57
[1269] <211> 574
[1270] <212> PRT
[1271] <213> 人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus)
[1272] <400> 57
[1273] Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
[1274] 1 5 10 15
[1275] Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
[1276] 20 25 30
[1277] Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
[1278] 35 40 45
[1279] Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
[1280] 50 55 60
[1281] Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
[1282] 65 70 75 80
[1283] Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
[1284] 85 90 95
[1285] Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
[1286] 100 105 110
[1287] Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
[1288] 115 120 125
[1289] Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
[1290] 130 135 140
[1291] Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
[1292] 145 150 155 160
[1293] Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
[1294] 165 170 175
[1295] Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
[1296] 180 185 190
[1297] Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
[1298] 195 200 205
[1299] Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
[1300] 210 215 220

[1301] Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
[1302] 225 230 235 240
[1303] Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
[1304] 245 250 255
[1305] Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
[1306] 260 265 270
[1307] Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
[1308] 275 280 285
[1309] Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
[1310] 290 295 300
[1311] Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
[1312] 305 310 315 320
[1313] Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
[1314] 325 330 335
[1315] Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
[1316] 340 345 350
[1317] Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
[1318] 355 360 365
[1319] Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
[1320] 370 375 380
[1321] Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
[1322] 385 390 395 400
[1323] Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
[1324] 405 410 415
[1325] Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
[1326] 420 425 430
[1327] Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
[1328] 435 440 445
[1329] Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
[1330] 450 455 460
[1331] Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
[1332] 465 470 475 480
[1333] Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
[1334] 485 490 495
[1335] Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
[1336] 500 505 510
[1337] Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
[1338] 515 520 525
[1339] Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
[1340] 530 535 540
[1341] Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
[1342] 545 550 555 560

[1343] Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

[1344] 565 570

[1345] <210> 58

[1346] <211> 1725

[1347] <212> DNA

[1348] <213> 人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus)

[1349] <400> 58

[1350] atggagctgc tgatccacag gttaagtgca atcttcctaa ctcttgctat taatgcattg 60

[1351] tacctcacct caagtcagaa cataactgag gagttttacc aatcgacatg tagtgcagtt 120

[1352] agcagaggtt attttagtgc tttaagaaca ggttggtata ccagtgtcat aacaatagaa 180

[1353] ttaagtaata taaaagaaac caaatgcaat ggaactgaca ctaaagtaaa acttataaaa 240

[1354] caagaattag ataagtataa gaatgcagtg acagaattac agctacttat gcaaaacaca 300

[1355] ccagctgcca acaaccgggc cagaagagaa gcaccacagt atatgaacta tacaatcaat 360

[1356] accactaaaa acctaaatgt atcaataagc aagaagagga aacgaagatt tctgggcttc 420

[1357] ttgttaggtg taggatctgc aatagcaagt ggtatagctg tatccaaagt tctacacctt 480

[1358] gaaggagaag tgaacaagat caaaaatgct ttgttatcta caaacaaagc tgtagtcagt 540

[1359] ctatcaaatg gggtcagtgt tttaaccagc aaagtgttag atctcaagaa ttacataaat 600

[1360] aaccaattat tacccatagt aaatcaacag agctgtcgca tctccaacat tgaaacagtt 660

[1361] atagaattcc agcagaagaa cagcagattg ttggaaatca acagagaatt cagtgtcaat 720

[1362] gcaggtgtaa caacaccttt aagcacttac atgttaacaa acagtgagtt actatcattg 780

[1363] atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaaattaa tgtcaagcaa tgttcagata 840

[1364] gtaaggcaac aaagttattc tatcatgtct ataataaagg aagaagtcct tgcatatgtt 900

[1365] gtacagctac ctatctatgg tgtaatagat acaccttgct ggaaattaca cacatcacct 960

[1366] ctatgcacca ccaacatcaa agaaggatca aatatttgtt taacaaggac tgatagagga 1020

[1367] tggtattgtg ataatgcagg atcagtatcc ttctttccac aggctgacac ttgtaaagta 1080

[1368] cagtccaatc gagtattttg tgacactatg aacagtttga cattaccaag tgaagtcagc 1140

[1369] ctttgtaaca ctgacatatt caattccaag tatgactgca aaattatgac atcaaaaaca 1200

[1370] gacataagca gctcagtaat tacttctctt ggagctatag tgtcatgcta tggtaaaact 1260

[1371] aaatgcactg catccaacaa aaatcgtggg attataaaga cattttctaa tggttgtgac 1320

[1372] tatgtgtcaa acaaaggagt agatactgtg tcagtgggca acactttata ctatgtaaac 1380

[1373] aagctggaag gcaagaacct ttatgtaaaa ggggaaccta taataaatta ctatgaccct 1440

[1374] ctagtgtttc cttctgatga gtttgatgca tcaatatctc aagtcaatga aaaaatcaat 1500

[1375] caaagtttag cttttattcg tagatctgat gaattactac ataatgtaaa tactggcaaa 1560

[1376] tctactacaa atattatgat aactacaatt attatagtaa tcattgtagt attgttatca 1620

[1377] ttaatagcta ttggtttgct gttgtattgc aaagccaaaa acacaccagt tacactaagc 1680

[1378] aaagaccaac taagtggaat caataatatt gcattcagca aatag 1725

[1379] <210> 59

[1380] <211> 574

[1381] <212> PRT

[1382] <213> 人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus)

[1383] <400> 59

[1384] Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala

[1385] 1 5 10 15
[1386] Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
[1387] 20 25 30
[1388] Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
[1389] 35 40 45
[1390] Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
[1391] 50 55 60
[1392] Lys Glu Thr Lys Cys Asn Gly Thr Asp Thr Lys Val Lys Leu Ile Lys
[1393] 65 70 75 80
[1394] Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
[1395] 85 90 95
[1396] Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Ala Pro
[1397] 100 105 110
[1398] Gln Tyr Met Asn Tyr Thr Ile Asn Thr Thr Lys Asn Leu Asn Val Ser
[1399] 115 120 125
[1400] Ile Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
[1401] 130 135 140
[1402] Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
[1403] 145 150 155 160
[1404] Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
[1405] 165 170 175
[1406] Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
[1407] 180 185 190
[1408] Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
[1409] 195 200 205
[1410] Gln Gln Ser Cys Arg Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
[1411] 210 215 220
[1412] Gln Lys Asn Ser Arg Leu Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn
[1413] 225 230 235 240
[1414] Ala Gly Val Thr Thr Pro Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
[1415] 245 250 255
[1416] Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
[1417] 260 265 270
[1418] Leu Met Ser Ser Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
[1419] 275 280 285
[1420] Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
[1421] 290 295 300
[1422] Ile Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
[1423] 305 310 315 320
[1424] Leu Cys Thr Thr Asn Ile Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
[1425] 325 330 335
[1426] Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

[1427] 340 345 350
[1428] Pro Gln Ala Asp Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
[1429] 355 360 365
[1430] Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr
[1431] 370 375 380
[1432] Asp Ile Phe Asn Ser Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
[1433] 385 390 395 400
[1434] Asp Ile Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
[1435] 405 410 415
[1436] Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
[1437] 420 425 430
[1438] Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
[1439] 435 440 445
[1440] Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly
[1441] 450 455 460
[1442] Lys Asn Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro
[1443] 465 470 475 480
[1444] Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
[1445] 485 490 495
[1446] Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu
[1447] 500 505 510
[1448] Leu His Asn Val Asn Thr Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
[1449] 515 520 525
[1450] Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Val Leu Leu Ser Leu Ile Ala Ile
[1451] 530 535 540
[1452] Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Lys Asn Thr Pro Val Thr Leu Ser
[1453] 545 550 555 560
[1454] Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Lys
[1455] 565 570
[1456] <210> 60
[1457] <211> 16658
[1458] <212> DNA
[1459] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1460] <220>
[1461] <223> 嵌合载体
[1462] <400> 60
[1463] acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gttaggacaa gtgaagattg 60
[1464] ctagtccgcc gccaccatgg aactgctgat cctgaaagcc aacgctatta ctactatcct 120
[1465] gaccgccgtg acattttgct tcgcatctgg acagaacatt actgaggaat tctaccagtc 180
[1466] aacatgcagc gccgtgtcca aaggatacct gagcgccctg cggaccggct ggtatacatc 240
[1467] agtgattact atcgagctgt ccaacatcaa ggaaaacaaa tgtaatggga ccgacgcaaa 300
[1468] ggtgaaactg atcaagcagg agctggataa gtacaaaaat gccgtgacag aactgcagct 360

[1469] gctgatgcag tccacaccag caactaacaa tcgcgcccgg agagagctgc cccggttcat 420
[1470] gaactatacc ctgaacaatg ctaagaaaac caatgtgaca ctgtccaaga aacgcaagag 480
[1471] gcgcttcctg ggatttctgc tgggcgtggg gtctgccatc gctagtggag tggccgtctc 540
[1472] taaagtcctg cacctggagg gcgaagtgaa caagatcaaa agcgccctgc tgtccactaa 600
[1473] caaggcagtg gtcagtctgt caaatggcgt gtccgtcctg acctctaagg tgctggacct 660
[1474] gaaaaattat attgataagc agctgctgcc tatcgtcaac aaacagagct gctccatttc 720
[1475] taatatcgag acagtgatcg aattccagca gaagaacaat agactgctgg agattaccag 780
[1476] agagttcagc gtgaacgccg gcgtcaccac acccgtgtcc acctacatgc tgacaaatag 840
[1477] tgagctgctg tcactgatta acgacatgcc tatcaccaat gatcagaaga aactgatgtc 900
[1478] caacaatgtg cagatcgtca gacagcagag ttactcaatc atgtctatca ttaaggagga 960
[1479] agtcctggcc tacgtggtcc agctgccact gtatggcgtg atcgacaccc cctgctggaa 1020
[1480] actgcataca tctcctctgt gcactaccaa cacaaaggaa ggaagtaata tctgcctgac 1080
[1481] tcgaaccgac cggggatggt actgtgataa cgcaggcagc gtgtccttct ttccacaggc 1140
[1482] cgagacctgc aaggtccaga gcaacagggt gttctgtgac actatgaata gcctgaccct 1200
[1483] gccttccgaa gtcaacctgt gcaatgtgga catctttaat ccaaagtacg attgtaagat 1260
[1484] catgactagc aagaccgatg tcagctcctc tgtgattact tctctggggg ccatcgtgag 1320
[1485] ttgctacgga aagacaaaat gtactgccag caacaaaaat cgcggcatca ttaagacctt 1380
[1486] ctccaacggg tgcgactatg tctctaacaa gggcgtggat acagtgagtg tcgggaacac 1440
[1487] tctgtactat gtcaataagc aggagggaaa aagcctgtac gtgaagggcg aacccatcat 1500
[1488] taacttctat gacccccctgg tgttcccttc cgacgagttt gatgcatcta ttagtcaggt 1560
[1489] gaacgaaaaa atcaatcaga gtctggcctt tattcggaag tcagatgagc tgctgcacaa 1620
[1490] cgtgaatgct ggcaaatcta caactaacat catgatcacc acaatcatca tcgtgattat 1680
[1491] cgtcattctg ctgtcactga tcgctgtggg gctgctgctg tactgtaagg caagaagcac 1740
[1492] cccagtcact ctgtcaaaag accagctgtc agggattaac aacattgcct tcagtaactg 1800
[1493] atagtagtta attaaaacaa agggtaggac aagtccaaag accagaatca tgggctgtaa 1860
[1494] tgtgatgatg gagcttgatt atggtggacg agctgcatgg ctggcattcc acataaccaa 1920
[1495] ctttgatagg tcagatttgg aaactatcct aagaggtgct agggtgtgca atacatggca 1980
[1496] agatcagaga ctctccgtgt accttgtggg aagggattgc aatttgttaa gaccatttgt 2040
[1497] gcaagctgcc aaatttatcc ataatactag gagaggccaa acattaacac attggttcac 2100
[1498] aaaaaatatc gtgtttagtt ctacagggca agagacagag cctcccattg accccacatg 2160
[1499] tgagctgttg gtagagctga tcagtggtta agatgacagc acattatgta gttaattaaa 2220
[1500] acaaagggta ggacaagtcc taatgtccac agctatgaac aagttcactc agaccatctc 2280
[1501] taaacctgcc actatcttga atatttcaga cagtgaagag tcgggcgatg aggcaggggt 2340
[1502] gggcaaggtg tcccgtacca cacagagctc agagaggtgg cttgatttgc tcattgaaaa 2400
[1503] gttccagccg agcctacaaa acatcactag atacatcaac tggaacttca tcaggatctg 2460
[1504] caatgatagg cttaaaaaag aaaaaatggg gtacattgag gccaagcaat atgtggaaga 2520
[1505] catggcttgg atggtgatag catctgaggc agacagcatt gagtggaagt gcataaggag 2580
[1506] gcaggagaaa gtgactgggg tgaaataccc aaagttcttc tttgtacaac acaaagagga 2640
[1507] ctggattgag tgcacaggat gcattccgta cccaggccat gacttgatct atgatgagga 2700
[1508] tgatgatgac tgagctgact cagatcactc caaccagcag agagatccac cacctatagc 2760
[1509] aagtgatgta gtatttagtc tatgattagt tatagaaaaa cattaggata aatacacatc 2820
[1510] ctaggccggg ccaaaatgtc tctagacaga ttgaagctca atgatgtctc aaacaaggat 2880

[1511] agcctgctgt ccaactgcaa atacagtgtt accagatcca caggcgatgt aaccagtgtg 2940
[1512] tctggtcatg ctatgcagaa agcccttgca aggacactcg gcatgttctt acttactgcc 3000
[1513] ttcaaccgtt gcgaagaagt ggcagaaata gggctccaat atgccatgtc cttgctaggc 3060
[1514] agagatgata gcatcaagat attaagagaa gccggctaca atgtaaaatg tgtggacaca 3120
[1515] cagctcaagg actttacaat caaattacaa ggaaaggaat acaaaataca agtcctagat 3180
[1516] atagtgggaa tagatgcagc caatttagct gatctagaga tacaagccag aggagtggta 3240
[1517] gcaaaagaac tcaaaacagg agccaggcta cctgacaatc ggaggcatga tgcaccagat 3300
[1518] tgtggtgtga tagttctctg tattgcagca ttagttgttt ccaaattagc tgcaggggac 3360
[1519] aggggaggac ttgatgctgt ggaaagaagg gctttaaatg tgctgaaagc cgagaaagcc 3420
[1520] aggtacccca acatggaggt caagcagata gctgaaagtt tttatgatct gtttgaaagg 3480
[1521] aagccttatt acattgatgt cttcatcact tttggcctgg cccagtctag tgtcaaggga 3540
[1522] ggcagcaaag ttgaggggct gttttcaggt ctcttcatga atgcatacgg ggcaggacaa 3600
[1523] gttatgctga ggtggggttt actggcaaaa tctgtcaaga acatcatgct aggccatgct 3660
[1524] agtgtacaag ctgagatgga acaggtggtt gaggtttacg aatatgctca gaagcaagga 3720
[1525] ggggaggcag gattctatca catcagaaat aatccaaaag cttcacttct ctctttgacc 3780
[1526] aattgtccta atttcaccag tgttgtgctt ggcaatgctg caggtttagg catcataggg 3840
[1527] tcatataagg gtgctcctag gaatagagaa ctctttgatg ctgccaaaga ttatgcagaa 3900
[1528] agattaaagg acaacaatgt aattaactac agtgcattaa acttgactgc agaagaaaga 3960
[1529] gagctgatca gccagcagct gaacattgtt gatgacactc ctgatgatga tatttaatta 4020
[1530] aaactggaaa atgtaggata aatatggaga aattcgcccc cgaatttgtt ggcgaggatg 4080
[1531] ctaacaagaa ggcagaggag tttctcaaac atagatcctt cccttcggaa aaaccactag 4140
[1532] ctggtatacc gaacactgcc actcatgtca ccaaatataa catgcccccc atattgcgta 4200
[1533] gctcattcaa actcccttcc ccgagagttg ctgcaaatct tactgaaccc tctgctcccc 4260
[1534] ctaccactcc accacccaca cctccccaga acaaggaaga gcagcccaaa gagtctgatg 4320
[1535] ttgacattga gactatgcat gtctgtaagg ttcctgacaa tccggaacac agcaagaagc 4380
[1536] catgctgctc agatgatacc gatactaaga aaactaggaa gccgatggtc acctttgtgg 4440
[1537] aacccgagga gaaatttgtc ggattgggag ctagcttgta cagggagacc atgcagacct 4500
[1538] ttgctgctga tggttatgat gaagaaagca acctatcgtt tgaggagact aaccaagagc 4560
[1539] cgggttcttc atctgtagaa caaagactag atagaataga ggagaaattg tcctacataa 4620
[1540] taggcctttt aaacaccata atggtagcga ctgctggacc taccactgct agagatgaga 4680
[1541] ttagagatgc ccttataggc actagagaag aacttattga gatgatcaag tctgacatct 4740
[1542] tgactgtcaa tgacagaata gtggccatgg agaagctcag agatgaggaa tgctccagag 4800
[1543] ctgacactga tgatggatca gcctgttatt taacagacag agcaaggata ctagataaga 4860
[1544] tagtgtccag caatgctgaa gaggctaagg aagatttgga tgttgatgac atcatgggca 4920
[1545] ttaattttta gttaattaaa ataacaacag gacaaataat ggaggcctac ttggtagaga 4980
[1546] tgtaccatgg tgtcccatat acagctgcag tacagctaaa cttggttgaa aaacattcag 5040
[1547] ccaacatatc actaactgtg tggataccga tgtttcaaac atctctacca aagaactccg 5100
[1548] ttatggacct gctacatgat gttacagtca tttgtacaca gatatcaaca gtgcatggtc 5160
[1549] ccatgatcaa ggtagatctg agctcttcca atgcaggttt agctaccatg ccaaggcaat 5220
[1550] tcttgataaa tgctatcata gctttggatg actggggcaa catggattac gaagtgcctg 5280
[1551] ttgcttttga taaaaagagc ttctgtgtga caattcttaa gcctaaaaac atgctttaca 5340
[1552] ctgtacccag cattactccc actaatcgac ctactcatga gctgatagct gtctgctctt 5400

[1553] tccataacag ggtaacatta aagtcattca atatacctgt cttcatcaga gcactgtcta 5460
[1554] tcagacagca ggaccttgat agtgtggagc aggctataag ctccgatgtg gaccatgcta 5520
[1555] taacaacagc tagggtggct ccctatgcag ggcttacact tgtgatcaac atcacatcca 5580
[1556] ccaaaggagc attcaaactg ctaaaggcag gtagtcagat tcttgcagaa ctgggtccct 5640
[1557] atctgacgca ggtgagccta catgatgtga ttatgaactg gaaacataca ggcacttcct 5700
[1558] acatactcaa gagctcctca acaagtggat gaaaaagaga aagtcaccat tgatcagctc 5760
[1559] aatccacaac tacaacccca cgatttcaca cagcacaaca accaccgcca ccaacatcca 5820
[1560] catgacaacc acacatacac acccacatac atatatacac atatcttagt taaataaaat 5880
[1561] caggataaat aatggatcct aacatgacct cacaccagat caccctcgag atcaacatga 5940
[1562] ccagcagccg tattggcaca tacactacac cagccccaac agctcttctc cttgcatgtg 6000
[1563] ccgtcatcaa cacagtgtgt gcgctgataa tggcctgcag cagtagaagc actgccacat 6060
[1564] caggcattgt cagcagccaa tgcacagttc atcccaatca ccctccacca agttatggcg 6120
[1565] tcaatgtaac tggtctgccg ggtaacctat actcaaggaa cactacataa cattataaat 6180
[1566] aacagaaatt atccttcaat aaaccccagg ccagacagct ttaccctgct agacgattca 6240
[1567] atcagccctt gcagtatgtc gtctagttaa caaaaaaccg gtaggataag tactatccta 6300
[1568] ttggaaccaa acgagacctg tagagcagct cacacaagag aaccacaagc tgacttcacc 6360
[1569] tagtatggga aggaacttag aagtgagtgg cagcattacc aatttgaact ttgagagaac 6420
[1570] tcagcatcct gacacattta ggactgttgt aaaagtgaac caaatgtgta agcttattgc 6480
[1571] aggtgtgctc acaagtgctg ctgtggcagt ttgtgtgggg gtcataatgt attctgtttt 6540
[1572] cacatcaaac cacaaggcca actccacgca gaatgccacg acccggaaca gcacatccac 6600
[1573] ccctccccaa ccaaccgccg gtctgcccac cacagagcaa gggaccatcc ccagattcac 6660
[1574] caaacccccc accaaaaccg ccacccacca tgagatcaca gagcccgtca aaatggcaac 6720
[1575] accttcagag gatccctacc aatgctccag caatggttat ttggaccgac ctgatttacc 6780
[1576] tgaaaatttc aaactcgtat tggatgttat atgcaagcct ccaggtcctg aacatcacaa 6840
[1577] caccagctgt tatgagaaac gtgaaatcaa cccaggaagt gtttgccctg atcttgtaac 6900
[1578] aatgaaggca aacatgggct taaacaatgg tggtggggag gatgctgcac cttatataga 6960
[1579] ggttaccacc ctttctacgt actccaacaa aagggcaatg tgtgtccaca atgggtgtga 7020
[1580] tcaaggcttc tgtttcttcc tttctggttt aagcactgat caggagagag ctgtgctaga 7080
[1581] gcttggaggt caacaggcta tcatggagtt gcattatgat tcctactgga aacactattg 7140
[1582] gagtaactct aattgtgttg ttcccagaac aaactgcaac ctgacagacc aaactgagat 7200
[1583] tttgtttcct aggtttaaca acaagaatca gtctcagtgt accacctgtg cagattcagc 7260
[1584] tggcctagat aacaaatttt atctcacatg tgatgggctt ttaagaaccc tccctctagt 7320
[1585] tggactaccc agcctaagtc ctcaggctta caaagctgta cccacacaaa ctacaggcac 7380
[1586] caccacggca ccaacatcag agacgaggca cccaacccct gcacccagga ggtccaaacc 7440
[1587] tctcagtcgg aagaagagag ctttatgtgg tgtagactca agcagagaac ccaaaccaac 7500
[1588] aatgccttac tggtgtccta tgctccaatt atttccaagg aggtctaatt cttaagtgac 7560
[1589] ctattcctga attaacttca gaataagtac caaccttatc agtagttaat gaaaactaag 7620
[1590] ctttgatata ataggacaaa tatgattcct ggcaggatct ttctagtcct tctggtgatc 7680
[1591] ttcaacacca agccaattca cccaaataca ttaacagaaa aattctatga gtccacatgt 7740
[1592] agtgttgaga ctgcaggtta taagagtgcc cttagaacag gttggcatat gacagttatg 7800
[1593] tcaattaagt tgtctcaaat aaatattgag tcatgcaaga gcagcaactc gttattggct 7860
[1594] catgagcttg caatctatag tagtgcagtg gatgaattga gaacgttatc atccaatgcc 7920

[1595] ttgaagtcca aaaggaagaa gaggttcctc ggtttgattc ttggtctcgg agctgcagtc 7980
[1596] actgccgggg tggctttagc caagacagtg caacttgaaa gtgagattgc attgattaga 8040
[1597] gatgcagtga gaaatacaaa tgaggctgtt gttagcctaa ccaacggcat gtcagtgttg 8100
[1598] gctaaagtgg tggatgattt gaaaaacttc atatctaaag aattactccc aaaaataaac 8160
[1599] cgagtctctt gtgatgtgca cgacatcact gccgtcatta gattccaaca gctcaacaaa 8220
[1600] agacttttgg aagtatctcg tgaattttca tctaatgcag gattaacaca cactgtttca 8280
[1601] tcttttatgt taacagaccg ggaactcacc tccattgtag gcggcatggc tgtttcagca 8340
[1602] ggccaaaaag agataatgct atctagcaaa gctataatga gaagaaatgg gttagcaata 8400
[1603] ttaagttcag tcaacgctga cacactggtt tatgtaatac aactcccatt atttggtgtt 8460
[1604] atggacacag attgttgggt aataagaagt tctatagact gtcataacat agcagacaag 8520
[1605] tatgcttgtt tggctagagc tgataatggc tggtattgtc acaatgctgg ctcattatca 8580
[1606] tacttcccgt cgccaacgga ttgtgagatc cacaatgggt atgctttctg tgacactcta 8640
[1607] aaaagtctaa ctgtacctgt aacatcacga gaatgcaact caaacatgta taccactaac 8700
[1608] tacgattgta agatttccac aagtaaaact tatgtgagta cagcggtact gactacaatg 8760
[1609] ggttgcttgg tatcttgtta tggtcataac agttgcacag tcatcaataa tgacaaaggt 8820
[1610] ataataagga ctctgccaga tggttgccac tacatctcca acaaaggtgt ggacagggtt 8880
[1611] caagtaggta acactgttta ctatcttagc aaagaagttg gcaagtcaat tgttgtcaga 8940
[1612] ggggaaccat tggtcttgaa atatgaccct ttgagtttcc ctgacgataa atttgatgtt 9000
[1613] gctataagag atgtggagca tagcatcaat cagacacgca cattcttgaa ggcctctgat 9060
[1614] cagttattgg acttaagtga aaacagagag aataaaaatt taaacaagtc atatatacta 9120
[1615] acaactctgc tcttcgttgt aatgcttatt ataataatgg ctgtcatagg gttcattctg 9180
[1616] tataaggtat tgaaaatgat cagagacaac aagttgaaat ccaaaagtac acctggcctc 9240
[1617] acagttttat catgacaatt gtaccaaacc ataattgagt tagttaatta aaaacttagg 9300
[1618] ataagtgaca atccagaccc aacacctctt tcaactctca aggataaggt aggatgagtg 9360
[1619] tgagaccttg caaatttgag gttcaagggt tttgttccag agggaggaat tgcaagtata 9420
[1620] gtcataaata ttgggaatgg cctttgaaaa ctcttatgct caggcagaac tacatgctta 9480
[1621] ataggattta taggttcctc gacaccaaca cagatgcaat gtcagatgtc agcggatttg 9540
[1622] atgcaccaca aaggactgct gagtatgcct tgggaaccat aggtgtgctg aaaagttacc 9600
[1623] tggaaaaaac taacaacatc actaaatcaa tagcttgtgg cagtttgatc actgtattgc 9660
[1624] agaacttgga tgttggtcta gtaatacaag caagagatag caacactgag gacaccaatt 9720
[1625] acttgagaag ttgcaacact atactgtctt atatagacaa gatacacaag aagagacaaa 9780
[1626] ttattcacat tctcaaaaga ctgccagtag gagtactatg caatctgatc caatctgtca 9840
[1627] tctccatcga ggagaagata aattcttcta tgaaaacaga atgataaggc tgcctaaata 9900
[1628] ctatccagcc atactgcata agatgtatat tattagagta aatagaaacc tcacttacga 9960
[1629] tgggtctgga ccatccacaa taatagatgc aggaaagtct gtggtgtgga atcgtgttga 10020
[1630] tgtgatagct tgtgtgaaag aggccttgtg ctgcatagaa ttcagctgga ataaccaagt 10080
[1631] gatcatagac tttgattata gccaggccag atgatgtgga ctgtattcct ttttttgtca 10140
[1632] gtaatcagtt attaacccaa aattgttaat tatgtagact ttaagttaac taacttcatg 10200
[1633] ttaattcaat agttatataa aaaaatattc gaattaggat caatatggat cctattgatg 10260
[1634] aacaagaagt taatgtgtac ttgccggata gctacttaaa gggtgttata tcttttagtg 10320
[1635] aaactaatgc tcttggcagc tgtatcattg gtagaccttt cttgaaggat gactttactg 10380
[1636] ccactacttc aatccgtaac cccctaattg aacataaaag aataagggac actaaattag 10440

[1637] taaaaaatat tgtttcaaac cctcaatata ggttagtgga gcctctccaa atgcagcatg 10500
[1638] agctcttgag tgtactatcg cccaatttca tattgcacac tgccaactta aggaaaatta 10560
[1639] tacaaagaag tgttgacata acagataaaa agttgaaccc cattttgcac attttgaatc 10620
[1640] ttaattctcc taaccaagag ggtaaggtgt cggaacggct aactaggcta attaagaaac 10680
[1641] atctctctca catacctaat tgggtaagca gctggtacaa tatatgggtc aatcttaaca 10740
[1642] acttactgca ggagtaccgt tcaaaggaag ttatagacca taactgtgtt ctgactaggc 10800
[1643] aattgtctgg aagtttcata catgtggtca tgagtcaata tggagttgtg ataattagca 10860
[1644] aaaaaagtaa aagatataca atgtgtactt ataaccaatt cctaacctgg aaggaccttg 10920
[1645] ccttgagcag atttaatgcc aattatgtgg tctggctaag taatgtgtta aacacactca 10980
[1646] acgaggggtt gggattaagg tgtagattaa aaggtcatct gctcagtaag ttgtacattt 11040
[1647] ccactgacat ctttttatct tcaacatcta atgaatttta taatgtggtc aaggaatttg 11100
[1648] agggcttcat catgtcactg atattgaaac aaactgagga agccttattt agcacaaggt 11160
[1649] tttataataa catgttgaac aacttaattg atgccattga tagggctcga ctagagtatc 11220
[1650] tggcccgctg tgccaattca gctgccagga ttaatttacc tagtacagat gttatgatag 11280
[1651] catcattggg tgatatctta tctttgataa acgttttagg tgaatccaac cttaacaact 11340
[1652] taagtgagtt atattttatc ttcaggatat ttggtcaccc tatggttgat gagaggaagg 11400
[1653] ccatggatgc agtcagagat aactgttgtg aaacaaagtt tctgacggct aagaaccttg 11460
[1654] catcgttaag aggagcatat gtttatagaa ttatcaaagg attcgtagca aattataaca 11520
[1655] ggtggcctta cataaaaact agagtttgcc ttacaccaac atggattaac tatcttgaca 11580
[1656] ccaattcatg tccctcatta ttagagatga cagaagatga ttttattgtg ttagctggag 11640
[1657] tgcactttat aagagaattc cacatcccaa agctaactga tctggagatt atattaaatg 11700
[1658] acaaggccat atctcctcca aaatcactca tttggtcatg ctttccaaaa aactacatac 11760
[1659] ctcaggttat acaagatgag tatgcccgga ggtattgtag agctaaagca cctttgaaga 11820
[1660] caagacgtgt cttggagttc tacttacagg acaaggattt caagttggat cagctccata 11880
[1661] gagtagtagt gaaccaggac taccttaatg ataaagaaca tataatttct ttaacaggaa 11940
[1662] aagaaagaga gttgggtgtt ggtaggatgt ttgccatgca acctgggaag cagaggcaag 12000
[1663] tccaaatttt agcagagaag ctgttggctg ataacatcct gcaattcttt ccggagacac 12060
[1664] tgactagata cggtgatttg gagctgcaaa agatactaga gttaaaagct ggactttcaa 12120
[1665] ataaaaatga cagatctaaa gactcctaca ataattatat aagtaggtgc tcattaatta 12180
[1666] ctgatttaag taaatttaac caagctttta ggtacgagtc atcctgtgtg tgtagtgatc 12240
[1667] ttttagatga gctacatggg actcaaagct tattctcttg gctgcattta acagtaccac 12300
[1668] tgactactat aatgtgtaca tataggcatg cgccgccgga cactggaaac aactataatg 12360
[1669] tagatgatat tgctgagcag agtggactct accgctacca catgggcggg attgagggct 12420
[1670] ggtgccagaa gctctggaca acagaggcca ttgctttgct agatactgta gctgtgaagg 12480
[1671] gccgtttcca gctaacttca ttaataaatg gcgacaacca aagtattgat atttcaaaac 12540
[1672] caacaaggct ggggaccagg actcaaagtg aagcagatta tgatttggca ataaattctt 12600
[1673] taagattaat atcagcagct tataaaggca ttggacataa attaaaagaa ggtgagacct 12660
[1674] acttgtcacg tgacatgcag ttcatgagta aaacaataca acatgaaggg gtctactacc 12720
[1675] cggcctccat caagaaaata ttaagagttg gtccctggat caacacaata ttagatgata 12780
[1676] taaaaacttc aacagaaagt attggttctc taactcaaga actagaatat aaaggtgaaa 12840
[1677] gtttaatgag cagcctgctg ctgaggaact tctggctcta cagattatat tcagtggatt 12900
[1678] taaaagatca ttctttgtgt ggaaagcagc tctacagatc cttaataaaa gtgttaaaac 12960

[1679] atttgaagag gtgcttcaac ctggagaacc ttggggaatg tttggaatta tttttaaatg 13020
[1680] tgcccatgca gtttggaggt gctgacccaa atgtcatcta caggagcttc tacagaagaa 13080
[1681] ctccagattt tctaacagaa agtataactc atctcatcct cattttaaaa cattttagaa 13140
[1682] gagatttgga attcaacaaa gataatgtct ccaaagctgt tctttctttg ctagagttca 13200
[1683] ccaagaatga ttctgcagaa tttgtaactt tgatgagaga tcctcaagca attggtagtg 13260
[1684] agaggcaggc caagatcact tcagacatca acagaacagc tgtaacttca gtgttatcaa 13320
[1685] atgctccaaa tgaaatattt agaacttcag ctcttcatta cagcagcaca gaaaatgaat 13380
[1686] taaatggaat agcaagtgga gtttctcctg tttatcctca tggtcttcga gttttatatg 13440
[1687] aaagtttacc tttttataaa gcagagaaga ttgtcaacat ggtttctggg accaagtcca 13500
[1688] tcaccaacat actggagaag acatcagcca tctcctacac agatataatt cgagccacca 13560
[1689] acatgatggt ggagaacctc actttgctaa caagaataat gaaaccaggt gctgacacat 13620
[1690] ctttggatcc tgacacaata gtaataacaa tattatcaaa aataataaga gataaatcct 13680
[1691] gggatgttgg tgatataatt ggtgtcactt ccccatctcc tgtctcctgc ttcaaggtgg 13740
[1692] tctacacatc aactctacaa aataattcag tagtaataga aagatacaca acagacacct 13800
[1693] acacaagagg taagagaggc cccaccaagc cctgggtggg cagcagcaca caggagaaga 13860
[1694] agtccatgcc tgtctacaac agacaagttt taacaagagg acaaagagat caaatagaaa 13920
[1695] atatagcaaa gctggagtgg gtgttttctt cagtagcaaa tattgattct ttgctaaatg 13980
[1696] agctcagcac catgactttg ggtctttctc taaggaaatg tagacaactt tttccaacat 14040
[1697] atttaagttt aaacttcctg cacaggcttt ctgtcagcag caggcccaga gaatatcctt 14100
[1698] cttctcttcc tgcctacagg acaacaaatt ttcattttga tactggacca ataaataaag 14160
[1699] tgttaacaga aagatttgga gatgaagata taaatttggt atttcaaaat gcaatatcat 14220
[1700] atggtctttc caccatgtct ttggtggagc agtttactgg tgtctgtcca aataaagttt 14280
[1701] tgctggtgcc caagctacaa gaaatacaac taatgaaagt tccaatattt caaggtggct 14340
[1702] tcaacctaca aagtataatt ccaataataa ggcagcagca catgttcctg cccaaccaca 14400
[1703] tcactccagc ccagtatatt gaattatttc tttcttcaaa acaatttcat tcaagaataa 14460
[1704] atttaaaaca caacaacaga tttaaacttg ttttacaaaa agattatttt aatggggaga 14520
[1705] acatgataga aactttgtcc acctgtttgg caggccactg gatcatcatt ttgatgctaa 14580
[1706] tgaaggagag tcaggggata tttgacaagg agtggtatga tggttttgta acagaccaca 14640
[1707] tgttcctgga cctgcagctc ttcctctcct ccttcaagac atttctaact gtcttcaact 14700
[1708] ttgcttattt aaaagttggt tcaaatatag aagaaataac aggaaatcaa gccaacctgc 14760
[1709] tggagctgct ggacctgggc tactggaaga acatgtataa agtattttca gagaccaagg 14820
[1710] tgcggctggc tttgctaaaa caagatttat catttaattc tgtgaagaac agcagcagct 14880
[1711] tccggcactg gtttataaat tctctacaag aagtacaatg tacttctgtg ccttgggtgg 14940
[1712] taaatgtaac aagaaatcca actcatttaa aaggtgttct acagtacatg aagatgatag 15000
[1713] aaagtggcat gattcaaggt tattcagcaa atatttcttc agttttaagt atcccatata 15060
[1714] attatccaga catggcgcac atgatgacaa aaataataag aaatcgaggc cacatgtcct 15120
[1715] atgattatcc aaagatgaag aaaagtttaa ctttctccat gacagacatg agtgacagct 15180
[1716] acatgctcaa cctcttcccc aaagtagaat gttcttacat gagtggttat ttggataaac 15240
[1717] tagatgatac tctacaactt ctaaagaaac ctcctgttgg aagaaaagtt ccttctgtgg 15300
[1718] ctttgccctg gcaccactgc aacagataca actttgtctt cagcagcaca ggctgcaaag 15360
[1719] tttctgtcat tgacatgctt ccaaaacatt tccgaagaag taatttaaaa gtaatatgtt 15420
[1720] ttattggaga aggggcgggc aacctcatgc taagagctgt tttggaagtt ggtggaaata 15480

[1721] taaaattaat atatagatcc ttaaaagatc ctgatgatca tcatgttcct gtagaatttc 15540
[1722] taagattaaa accttgttat ccttatattg atactggtgg cagtttatct ttggcttcaa 15600
[1723] cagatgccac caacaaggcc cactgggatt atttacatct tcactggaca gatcctttaa 15660
[1724] atttaatagt atgtgatgca gaaataagtg gtgtgaagca ctggctaaaa attcttcaca 15720
[1725] ggtggtatga gcacatgact tcctgcaagc actgtttaaa atcagaacat gataaatatt 15780
[1726] taataataaa atatcatgct caagatgatt taatagatct tcctcatggt gtcaggctac 15840
[1727] taaaatgtaa catctgcctg ggctccaaac taagtggcag tgagagctac ctgctcattg 15900
[1728] gtcttggtct ttcaaataaa cttcctgtct acagtgaagt tcttcattca aaacttcttt 15960
[1729] tggcagaatg tcatcagttt catcatccaa aatatttgga tgtttctgga ataaatacaa 16020
[1730] atataaaatc cttaatacca atgttggatt atccaataac ttacaacaag atcaccactt 16080
[1731] tgctagaaag tgtgcgggag ctttcttcaa ataaaaacaa gaacaccatg tggattggaa 16140
[1732] gaaatcctgt ctaccataat aaatggctaa agaggaaata tttcaacatt ttaaaatggc 16200
[1733] taaaatactg tatagaactt cctgccttca ggatggatta taattcattt gagagaatag 16260
[1734] aaatgcttta tccaaattta agagatttgg tagattctgt ttctacttca gagctgaaga 16320
[1735] aagtaataaa agtaacaggc atcctcttca ggagcaacac catgtgaatt aatatgccaa 16380
[1736] tgctaacatg tcatccccac tacttttttt gttcaatcac tctcagtcta gacatgtgag 16440
[1737] aagatcccaa acccaactgc acccctccca ctcgaaatca gttgtagcct cagcagctcc 16500
[1738] atctgccatg atctctgacc agcagcaaat gtattattat tttaatttgt ctatagttaa 16560
[1739] caaaaaattg atatctcaca ggttgtaaac atagttcttt tataattatt gttagttaaa 16620
[1740] ctattgtgtt tgacttcctt tgggtatttt tttcccgt 16658
[1741] <210> 61
[1742] <211> 16655
[1743] <212> DNA
[1744] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1745] <220>
[1746] <223> 嵌合载体
[1747] <400> 61
[1748] acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gttaggacaa gtgaagattg 60
[1749] ctagtcccaa agaccagaat catgggctgt aatgtgatga tggagcttga ttatggtgga 120
[1750] cgagctgcat ggctggcatt ccacataacc aactttgata ggtcagattt ggaaactatc 180
[1751] ctaagaggtg ctagggtgtg caatacatgg caagatcaga gactctccgt gtaccttgtg 240
[1752] ggaagggatt gcaatttgtt aagaccattt gtgcaagctg ccaaatttat ccataatact 300
[1753] aggagaggcc aaacattaac acattggttc acaaaaaata tcgtgtttag ttctacaggg 360
[1754] caagagacag agcctcccat tgaccccaca tgtgagctgt tggtagagct gatcagtggt 420
[1755] taagatgaca gcacattatg tagttaatta aaacaaaggg taggacaagt cctaatgtcc 480
[1756] acagctatga acaagttcac tcagaccatc tctaaacctg ccactatctt gaatatttca 540
[1757] gacagtgaag agtcgggcga tgaggcaggg gtgggcaagg tgtcccgtac cacacagagc 600
[1758] tcagagaggt ggcttgattt gctcattgaa aagttccagc cgagcctaca aaacatcact 660
[1759] agatacatca actggaactt catcaggatc tgcaatgata ggcttaaaaa agaaaaaatg 720
[1760] gggtacattg aggccaagca atatgtggaa gacatggctt ggatggtgat agcatctgag 780
[1761] gcagacagca ttgagtggaa gtgcataagg aggcaggaga aagtgactgg ggtgaaatac 840
[1762] ccaaagttct tctttgtaca acacaaagag gactggattg agtgcacagg atgcattccg 900

[1763] tacccaggcc atgacttgat ctatgatgag gatgatgatg actgagctga ctcagatcac 960
[1764] tccaaccagc agagagatcc atagttatag aaaaacatta ggataaatac acatcctagg 1020
[1765] ccgccaccat ggaactgctg atcctgaaag ccaacgctat tactactatc ctgaccgccg 1080
[1766] tgacattttg cttcgcatct ggacagaaca ttactgagga attctaccag tcaacatgca 1140
[1767] gcgccgtgtc caaaggatac ctgagcgccc tgcggaccgg ctggtataca tcagtgatta 1200
[1768] ctatcgagct gtccaacatc aaggaaaaca aatgtaatgg gaccgacgca aaggtgaaac 1260
[1769] tgatcaagca ggagctggat aagtacaaaa atgccgtgac agaactgcag ctgctgatgc 1320
[1770] agtccacacc agcaactaac aatcgcgccc ggagagagct gccccggttc atgaactata 1380
[1771] ccctgaacaa tgctaagaaa accaatgtga cactgtccaa gaaacgcaag aggcgcttcc 1440
[1772] tgggatttct gctgggcgtg gggtctgcca tcgctagtgg agtggccgtc tctaaagtcc 1500
[1773] tgcacctgga gggcgaagtg aacaagatca aaagcgccct gctgtccact aacaaggcag 1560
[1774] tggtcagtct gtcaaatggc gtgtccgtcc tgacctctaa ggtgctggac ctgaaaaatt 1620
[1775] atattgataa gcagctgctg cctatcgtca acaaacagag ctgctccatt tctaatatcg 1680
[1776] agacagtgat cgaattccag cagaagaaca atagactgct ggagattacc agagagttca 1740
[1777] gcgtgaacgc cggcgtcacc acacccgtgt ccacctacat gctgacaaat agtgagctgc 1800
[1778] tgtcactgat taacgacatg cctatcacca atgatcagaa gaaactgatg tccaacaatg 1860
[1779] tgcagatcgt cagacagcag agttactcaa tcatgtctat cattaaggag gaagtcctgg 1920
[1780] cctacgtggt ccagctgcca ctgtatggcg tgatcgacac cccctgctgg aaactgcata 1980
[1781] catctcctct gtgcactacc aacacaaagg aaggaagtaa tatctgcctg actcgaaccg 2040
[1782] accggggatg gtactgtgat aacgcaggca gcgtgtcctt ctttccacag gccgagacct 2100
[1783] gcaaggtcca gagcaacagg gtgttctgtg acactatgaa tagcctgacc ctgccttccg 2160
[1784] aagtcaacct gtgcaatgtg gacatcttta atccaaagta cgattgtaag atcatgacta 2220
[1785] gcaagaccga tgtcagctcc tctgtgatta cttctctggg ggccatcgtg agttgctacg 2280
[1786] gaaagacaaa atgtactgcc agcaacaaaa atcgcggcat cattaagacc ttctccaacg 2340
[1787] ggtgcgacta tgtctctaac aagggcgtgg atacagtgag tgtcgggaac actctgtact 2400
[1788] atgtcaataa gcaggaggga aaaagcctgt acgtgaaggg cgaacccatc attaacttct 2460
[1789] atgacccccc ggtgttccct tccgacgagt ttgatgcatc tattagtcag gtgaacgaaa 2520
[1790] aaatcaatca gagtctggcc tttattcgga agtcagatga gctgctgcac aacgtgaatg 2580
[1791] ctggcaaatc tacaactaac atcatgatca ccacaatcat catcgtgatt atcgtcattc 2640
[1792] tgctgtcact gatcgctgtg gggctgctgc tgtactgtaa ggcaagaagc accccagtca 2700
[1793] ctctgtcaaa agaccagctg tcagggatta acaacattgc cttcagtaac tgatagccac 2760
[1794] ctatagcaag tgatgtagta tttagtctat gattagttat agaaaaacat taggataaat 2820
[1795] agccgggcca aaatgtctct agacagattg aagctcaatg atgtctcaaa caaggatagc 2880
[1796] ctgctgtcca actgcaaata cagtgttacc agatccacag gcgatgtaac cagtgtgtct 2940
[1797] ggtcatgcta tgcagaaagc ccttgcaagg acactcggca tgttcttact tactgccttc 3000
[1798] aaccgttgcg aagaagtggc agaaataggg ctccaatatg ccatgtcctt gctaggcaga 3060
[1799] gatgatagca tcaagatatt aagagaagcc ggctacaatg taaaatgtgt ggacacacag 3120
[1800] ctcaaggact ttacaatcaa attacaagga aaggaataca aaatacaagt cctagatata 3180
[1801] gtgggaatag atgcagccaa tttagctgat ctagagatac aagccagagg agtggtagca 3240
[1802] aaagaactca aaacaggagc caggctacct gacaatcgga ggcatgatgc accagattgt 3300
[1803] ggtgtgatag ttctctgtat tgcagcatta gttgtttcca aattagctgc aggggacagg 3360
[1804] ggaggacttg atgctgtgga aagaagggct ttaaatgtgc tgaaagccga gaaagccagg 3420

[1805] taccccaaca tggaggtcaa gcagatagct gaaagttttt atgatctgtt tgaaaggaag 3480
[1806] ccttattaca ttgatgtctt catcactttt ggcctggccc agtctagtgt caagggaggc 3540
[1807] agcaaagttg aggggctgtt ttcaggtctc ttcatgaatg catacggggc aggacaagtt 3600
[1808] atgctgaggt ggggtttact ggcaaaatct gtcaagaaca tcatgctagg ccatgctagt 3660
[1809] gtacaagctg agatggaaca ggtggttgag gtttacgaat atgctcagaa gcaaggaggg 3720
[1810] gaggcaggat tctatcacat cagaaataat ccaaaagctt cacttctctc tttgaccaat 3780
[1811] tgtcctaatt tcaccagtgt tgtgcttggc aatgctgcag gtttaggcat catagggtca 3840
[1812] tataagggtg ctcctaggaa tagagaactc tttgatgctg ccaaagatta tgcagaaaga 3900
[1813] ttaaaggaca acaatgtaat taactacagt gcattaaact tgactgcaga agaaagagag 3960
[1814] ctgatcagcc agcagctgaa cattgttgat gacactcctg atgatgatat ttaattaaaa 4020
[1815] ctggaaaatg taggataaat atggagaaat tcgcccccga atttgttggc gaggatgcta 4080
[1816] acaagaaggc agaggagttt ctcaaacata gatccttccc ttcggaaaaa ccactagctg 4140
[1817] gtataccgaa cactgccact catgtcacca aatataacat gcccccctata ttgcgtagct 4200
[1818] cattcaaact cccttccccg agagttgctg caaatcttac tgaaccctct gctcccccta 4260
[1819] ccactccacc acccacacct ccccagaaca aggaagagca gcccaaagag tctgatgttg 4320
[1820] acattgagac tatgcatgtc tgtaaggttc ctgacaatcc ggaacacagc aagaagccat 4380
[1821] gctgctcaga tgataccgat actaagaaaa ctaggaagcc gatggtcacc tttgtggaac 4440
[1822] ccgaggagaa atttgtcgga ttgggagcta gcttgtacag ggagaccatg cagacctttg 4500
[1823] ctgctgatgg ttatgatgaa gaaagcaacc tatcgtttga ggagactaac caagagccgg 4560
[1824] gttcttcatc tgtagaacaa agactagata gaatagagga gaaattgtcc tacataatag 4620
[1825] gccttttaaa caccataatg gtagcgactg ctggacctac cactgctaga gatgagatta 4680
[1826] gagatgccct tataggcact agagaagaac ttattgagat gatcaagtct gacatcttga 4740
[1827] ctgtcaatga cagaatagtg gccatggaga agctcagaga tgaggaatgc tccagagctg 4800
[1828] acactgatga tggatcagcc tgttatttaa cagacagagc aaggatacta gataagatag 4860
[1829] tgtccagcaa tgctgaagag gctaaggaag atttggatgt tgatgacatc atgggcatta 4920
[1830] atttttagtt aattaaaata acaacaggac aaataatgga ggcctacttg gtagagatgt 4980
[1831] accatggtgt cccatataca gctgcagtac agctaaactt ggttgaaaaa cattcagcca 5040
[1832] acatatcact aactgtgtgg ataccgatgt ttcaaacatc tctaccaaag aactccgtta 5100
[1833] tggacctgct acatgatgtt acagtcattt gtacacagat atcaacagtg catggtccca 5160
[1834] tgatcaaggt agatctgagc tcttccaatg caggtttagc taccatgcca aggcaattct 5220
[1835] tgataaatgc tatcatagct ttggatgact ggggcaacat ggattacgaa gtgcctgttg 5280
[1836] cttttgataa aaagagcttc tgtgtgacaa ttcttaagcc taaaaacatg ctttacactg 5340
[1837] tacccagcat tactcccact aatcgaccta ctcatgagct gatagctgtc tgctctttcc 5400
[1838] ataacagggt aacattaaag tcattcaata tacctgtctt catcagagca ctgtctatca 5460
[1839] gacagcagga ccttgatagt gtggagcagg ctataagctc cgatgtggac catgctataa 5520
[1840] caacagctag ggtggctccc tatgcagggc ttacacttgt gatcaacatc acatccacca 5580
[1841] aaggagcatt caaactgcta aaggcaggta gtcagattct tgcagaactg ggtccctatc 5640
[1842] tgacgcaggt gagcctacat gatgtgatta tgaactggaa acatacaggc acttcctaca 5700
[1843] tactcaagag ctcctcaaca agtggatgaa aaagagaaag tcaccattga tcagctcaat 5760
[1844] ccacaactac aaccccacga tttcacacag cacaacaacc accgccacca acatccacat 5820
[1845] gacaaccaca catacacacc cacatacata tatacacata tcttagttaa ataaaatcag 5880
[1846] gataaataat ggatcctaac atgacctcac accagatcac cctcgagatc aacatgacca 5940

[1847] gcagccgtat tggcacatac actacaccag ccccaacagc tcttctcctt gcatgtgccg 6000
[1848] tcatcaacac agtgtgtgcg ctgataatgg cctgcagcag tagaagcact gccacatcag 6060
[1849] gcattgtcag cagccaatgc acagttcatc ccaatcaccc tccaccaagt tatggcgtca 6120
[1850] atgtaactgg tctgccgggt aacctatact caaggaacac tacataacat tataaataac 6180
[1851] agaaattatc cttcaataaa ccccaggcca gacagcttta ccctgctaga cgattcaatc 6240
[1852] agcccttgca gtatgtcgtc tagttaacaa aaaaccggta ggataagtac tatcctattg 6300
[1853] gaaccaaacg agacctgtag agcagctcac acaagagaac cacaagctga cttcacctag 6360
[1854] tatgggaagg aacttagaag tgagtggcag cattaccaat ttgaactttg agagaactca 6420
[1855] gcatcctgac acatttagga ctgttgtaaa agtgaaccaa atgtgtaagc ttattgcagg 6480
[1856] tgtgctcaca agtgctgctg tggcagtttg tgtgggggtc ataatgtatt ctgttttcac 6540
[1857] atcaaaccac aaggccaact ccacgcagaa tgccacgacc cggaacagca catccacccc 6600
[1858] tccccaacca accgccggtc tgcccaccac agagcaaggg accatcccca gattcaccaa 6660
[1859] acccccccacc aaaaccgcca cccaccatga gatcacagag cccgtcaaaa tggcaacacc 6720
[1860] ttcagaggat ccctaccaat gctccagcaa tggttatttg gaccgacctg atttacctga 6780
[1861] aaatttcaaa ctcgtattgg atgttatatg caagcctcca ggtcctgaac atcacaacac 6840
[1862] cagctgttat gagaaacgtg aaatcaaccc aggaagtgtt tgccctgatc ttgtaacaat 6900
[1863] gaaggcaaac atgggcttaa acaatggtgg tggggaggat gctgcacctt atatagaggt 6960
[1864] taccaccctt tctacgtact ccaacaaaag ggcaatgtgt gtccacaatg ggtgtgatca 7020
[1865] aggcttctgt ttcttccttt ctggtttaag cactgatcag gagagagctg tgctagagct 7080
[1866] tggaggtcaa caggctatca tggagttgca ttatgattcc tactggaaac actattggag 7140
[1867] taactctaat tgtgttgttc ccagaacaaa ctgcaacctg acagaccaaa ctgagatttt 7200
[1868] gtttcctagg tttaacaaca agaatcagtc tcagtgtacc acctgtgcag attcagctgg 7260
[1869] cctagataac aaattttatc tcacatgtga tgggctttta agaaccctcc ctctagttgg 7320
[1870] actacccagc ctaagtcctc aggcttacaa agctgtaccc acacaaacta caggcaccac 7380
[1871] cacggcacca acatcagaga cgaggcaccc aacccctgca cccaggaggt ccaaacctct 7440
[1872] cagtcggaag aagagagctt tatgtggtgt agactcaagc agagaaccca aaccaacaat 7500
[1873] gccttactgg tgtcctatgc tccaattatt tccaaggagg tctaattctt aagtgaccta 7560
[1874] ttcctgaatt aacttcagaa taagtaccaa ccttatcagt agttaatgaa aactaagctt 7620
[1875] tgatataata ggacaaatat gattcctggc aggatctttc tagtccttct ggtgatcttc 7680
[1876] aacaccaagc caattcaccc aaatacatta acagaaaaat tctatgagtc cacatgtagt 7740
[1877] gttgagactg caggttataa gagtgccctt agaacaggtt ggcatatgac agttatgtca 7800
[1878] attaagttgt ctcaaataaa tattgagtca tgcaagagca gcaactcgtt attggctcat 7860
[1879] gagcttgcaa tctatagtag tgcagtggat gaattgagaa cgttatcatc caatgccttg 7920
[1880] aagtccaaaa ggaagaagag gttcctcggt ttgattcttg gtctcggagc tgcagtcact 7980
[1881] gccggggtgg ctttagccaa gacagtgcaa cttgaaagtg agattgcatt gattagagat 8040
[1882] gcagtgagaa atacaaatga ggctgttgtt agcctaacca acggcatgtc agtgttggct 8100
[1883] aaagtggtgg atgatttgaa aaacttcata tctaaagaat tactcccaaa aataaaccga 8160
[1884] gtctcttgtg atgtgcacga catcactgcc gtcattagat tccaacagct caacaaaaga 8220
[1885] cttttggaag tatctcgtga attttcatct aatgcaggat taacacacac tgtttcatct 8280
[1886] tttatgttaa cagaccggga actcacctcc attgtaggcg gcatggctgt ttcagcaggc 8340
[1887] caaaaagaga taatgctatc tagcaaagct ataatgagaa gaaatgggtt agcaatatta 8400
[1888] agttcagtca acgctgacac actggtttat gtaatacaac tcccattatt tggtgttatg 8460

[1889] gacacagatt gttgggtaat aagaagttct atagactgtc ataacatagc agacaagtat 8520
[1890] gcttgtttgg ctagagctga taatggctgg tattgtcaca atgctggctc attatcatac 8580
[1891] ttcccgtcgc caacggattg tgagatccac aatgggtatg ctttctgtga cactctaaaa 8640
[1892] agtctaactg tacctgtaac atcacgagaa tgcaactcaa acatgtatac cactaactac 8700
[1893] gattgtaaga tttccacaag taaaacttat gtgagtacag cggtactgac tacaatgggt 8760
[1894] tgcttggtat cttgttatgg tcataacagt tgcacagtca tcaataatga caaaggtata 8820
[1895] ataaggactc tgccagatgg ttgccactac atctccaaca aaggtgtgga cagggttcaa 8880
[1896] gtaggtaaca ctgtttacta tcttagcaaa gaagttggca agtcaattgt tgtcagaggg 8940
[1897] gaaccattgg tcttgaaata tgacccttg agtttccctg acgataaatt tgatgttgct 9000
[1898] ataagagatg tggagcatag catcaatcag acacgcacat tcttgaaggc ctctgatcag 9060
[1899] ttattggact taagtgaaaa cagagagaat aaaaatttaa acaagtcata tatactaaca 9120
[1900] actctgctct tcgttgtaat gcttattata ataatggctg tcatagggtt cattctgtat 9180
[1901] aaggtattga aaatgatcag agacaacaag ttgaaatcca aaagtacacc tggcctcaca 9240
[1902] gttttatcat gacaattgta ccaaaccata attgagttag ttaattaaaa acttaggata 9300
[1903] agtgacaatc cagacccaac acctctttca actctcaagg ataaggtagg atgagtgtga 9360
[1904] gaccttgcaa atttgaggtt caagggtttt gttccagagg gaggaattgc aagtatagtc 9420
[1905] ataaatattg ggaatggcct ttgaaaactc ttatgctcag gcagaactac atgcttaata 9480
[1906] ggatttatag gttcctcgac accaacacag atgcaatgtc agatgtcagc ggatttgatg 9540
[1907] caccacaaag gactgctgag tatgccttgg gaaccatagg tgtgctgaaa agttacctgg 9600
[1908] aaaaaactaa caacatcact aaatcaatag cttgtggcag tttgatcact gtattgcaga 9660
[1909] acttggatgt tggtctagta atacaagcaa gagatagcaa cactgaggac accaattact 9720
[1910] tgagaagttg caacactata ctgtcttata tagacaagat acacaagaag agacaaatta 9780
[1911] ttcacattct caaaagactg ccagtaggag tactatgcaa tctgatccaa tctgtcatct 9840
[1912] ccatcgagga gaagataaat tcttctatga aaacagaatg ataaggctgc ctaaatacta 9900
[1913] tccagccata ctgcataaga tgtatattat tagagtaaat agaaacctca cttacgatgg 9960
[1914] gtctggacca tccacaataa tagatgcagg aaagtctgtg gtgtggaatc gtgttgatgt 10020
[1915] gatagcttgt gtgaaagagg ccttgtgctg catagaattc agctggaata accaagtgat 10080
[1916] catagacttt gattatagcc aggccagatg atgtggactg tattcctttt tttgtcagta 10140
[1917] atcagttatt aacccaaaat tgttaattat gtagacttta agttaactaa cttcatgtta 10200
[1918] attcaatagt tatataaaaa aatattcgaa ttaggatcaa tatggatcct attgatgaac 10260
[1919] aagaagttaa tgtgtacttg ccggatagct acttaaaggg tgttatatct tttagtgaaa 10320
[1920] ctaatgctct tggcagctgt atcattggta gacctttctt gaaggatgac tttactgcca 10380
[1921] ctacttcaat ccgtaacccc ctaattgaac ataaaagaat aagggacact aaattagtaa 10440
[1922] aaaatattgt ttcaaaccct caatataggt tagtggagcc tctccaaatg cagcatgagc 10500
[1923] tcttgagtgt actatcgccc aatttcatat tgcacactgc caacttaagg aaaattatac 10560
[1924] aaagaagtgt tgacataaca gataaaaagt tgaaccccat tttgcacatt ttgaatctta 10620
[1925] attctcctaa ccaagagggt aaggtgtcgg aacggctaac taggctaatt aagaaacatc 10680
[1926] tctctcacat acctaattgg gtaagcagct ggtacaatat atgggtcaat cttaacaact 10740
[1927] tactgcagga gtaccgttca aaggaagtta tagaccataa ctgtgttctg actaggcaat 10800
[1928] tgtctggaag tttcatacat gtggtcatga gtcaatatgg agttgtgata attagcaaaa 10860
[1929] aaagtaaaag atatacaatg tgtacttata accaattcct aacctggaag gaccttgcct 10920
[1930] tgagcagatt taatgccaat tatgtggtct ggctaagtaa tgtgttaaac acactcaacg 10980

[1931] aggggttggg attaaggtgt agattaaaag gtcatctgct cagtaagttg tacatttcca 11040
[1932] ctgacatctt tttatcttca acatctaatg aattttataa tgtggtcaag gaatttgagg 11100
[1933] gcttcatcat gtcactgata ttgaaacaaa ctgaggaagc cttatttagc acaaggtttt 11160
[1934] ataataacat gttgaacaac ttaattgatg ccattgatag ggctcgacta gagtatctgg 11220
[1935] cccgctgtgc caattcagct gccaggatta atttacctag tacagatgtt atgatagcat 11280
[1936] cattgggtga tatcttatct ttgataaacg ttttaggtga atccaacctt aacaacttaa 11340
[1937] gtgagttata ttttatcttc aggatatttg gtcaccctat ggttgatgag aggaaggcca 11400
[1938] tggatgcagt cagagataac tgttgtgaaa caaagtttct gacggctaag aaccttgcat 11460
[1939] cgttaagagg agcatatgtt tatagaatta tcaaaggatt cgtagcaaat tataacaggt 11520
[1940] ggccttacat aaaaactaga gtttgcctta caccaacatg gattaactat cttgacacca 11580
[1941] attcatgtcc ctcattatta gagatgacag aagatgattt tattgtgtta gctggagtgc 11640
[1942] actttataag agaattccac atcccaaagc taactgatct ggagattata ttaaatgaca 11700
[1943] aggccatatc tcctccaaaa tcactcattt ggtcatgctt tccaaaaaac tacatacctc 11760
[1944] aggttataca agatgagtat gcccggaggt attgtagagc taaagcacct ttgaagacaa 11820
[1945] gacgtgtctt ggagttctac ttacaggaca aggatttcaa gttggatcag ctccatagag 11880
[1946] tagtagtgaa ccaggactac cttaatgata aagaacatat aatttcttta acaggaaaag 11940
[1947] aaagagagtt gggtgttggt aggatgtttg ccatgcaacc tgggaagcag aggcaagtcc 12000
[1948] aaattttagc agagaagctg ttggctgata acatcctgca attctttccg gagacactga 12060
[1949] ctagatacgg tgatttggag ctgcaaaaga tactagagtt aaaagctgga ctttcaaata 12120
[1950] aaaatgacag atctaaagac tcctacaata attatataag taggtgctca ttaattactg 12180
[1951] atttaagtaa atttaaccaa gcttttaggt acgagtcatc ctgtgtgtgt agtgatcttt 12240
[1952] tagatgagct acatgggact caaagcttat tctcttggct gcatttaaca gtaccactga 12300
[1953] ctactataat gtgtacatat aggcatgcgc cgccggacac tggaaacaac tataatgtag 12360
[1954] atgatattgc tgagcagagt ggactctacc gctaccacat gggcgggatt gagggctggt 12420
[1955] gccagaagct ctggacaaca gaggccattg ctttgctaga tactgtagct gtgaagggcc 12480
[1956] gtttccagct aacttcatta ataaatggcg acaaccaaag tattgatatt tcaaaaccaa 12540
[1957] caaggctggg gaccaggact caaagtgaag cagattatga tttggcaata aattctttaa 12600
[1958] gattaatatc agcagcttat aaaggcattg gacataaatt aaaagaaggt gagacctact 12660
[1959] tgtcacgtga catgcagttc atgagtaaaa caatacaaca tgaaggggtc tactacccgg 12720
[1960] cctccatcaa gaaaatatta agagttggtc cctggatcaa cacaatatta gatgatataa 12780
[1961] aaacttcaac agaaagtatt ggttctctaa ctcaagaact agaatataaa ggtgaaagtt 12840
[1962] taatgagcag cctgctgctg aggaacttct ggctctacag attatattca gtggatttaa 12900
[1963] aagatcattc tttgtgtgga aagcagctct acagatcctt aataaaagtg ttaaaacatt 12960
[1964] tgaagaggtg cttcaacctg gagaaccttg gggaatgttt ggaattattt ttaaatgtgc 13020
[1965] ccatgcagtt tggaggtgct gacccaaatg tcatctacag gagcttctac agaagaactc 13080
[1966] cagattttct aacagaaagt ataactcatc tcatcctcat tttaaaacat tttagaagag 13140
[1967] atttggaatt caacaaagat aatgtctcca aagctgttct ttctttgcta gagttcacca 13200
[1968] agaatgattc tgcagaattt gtaactttga tgagagatcc tcaagcaatt ggtagtgaga 13260
[1969] ggcaggccaa gatcacttca gacatcaaca gaacagctgt aacttcagtg ttatcaaatg 13320
[1970] ctccaaatga aatatttaga acttcagctc ttcattacag cagcacagaa aatgaattaa 13380
[1971] atggaatagc aagtggagtt tctcctgttt atcctcatgg tcttcgagtt ttatatgaaa 13440
[1972] gtttaccttt ttataaagca gagaagattg tcaacatggt ttctgggacc aagtccatca 13500

[1973] ccaacatact ggagaagaca tcagccatct cctacacaga tataattcga gccaccaaca 13560
[1974] tgatggtgga gaacctcact ttgctaacaa gaataatgaa accaggtgct gacacatctt 13620
[1975] tggatcctga cacaatagta ataacaatat tatcaaaaat aataagagat aaatcctggg 13680
[1976] atgttggtga tataattggt gtcacttccc catctcctgt ctcctgcttc aaggtggtct 13740
[1977] acacatcaac tctacaaaat aattcagtag taatagaaag atacacaaca gacacctaca 13800
[1978] caagaggtaa gagaggcccc accaagccct gggtgggcag cagcacacag gagaagaagt 13860
[1979] ccatgcctgt ctacaacaga caagttttaa caagaggaca aagagatcaa atagaaaata 13920
[1980] tagcaaagct ggagtgggtg ttttcttcag tagcaaatat tgattctttg ctaaatgagc 13980
[1981] tcagcaccat gactttgggt ctttctctaa ggaaatgtag acaacttttt ccaacatatt 14040
[1982] taagtttaaa cttcctgcac aggctttctg tcagcagcag gcccagagaa tatccttctt 14100
[1983] ctcttcctgc ctacaggaca acaaattttc attttgatac tggaccaata aataaagtgt 14160
[1984] taacagaaag atttggagat gaagatataa atttggtatt tcaaaatgca atatcatatg 14220
[1985] gtctttccac catgtctttg gtggagcagt ttactggtgt ctgtccaaat aaagttttgc 14280
[1986] tggtgcccaa gctacaagaa atacaactaa tgaaagttcc aatatttcaa ggtggcttca 14340
[1987] acctacaaag tataattcca ataataaggc agcagcacat gttcctgccc aaccacatca 14400
[1988] ctccagccca gtatattgaa ttatttcttt cttcaaaaca atttcattca agaataaatt 14460
[1989] taaaacacaa caacagattt aaacttgttt tacaaaaaga ttattttaat ggggagaaca 14520
[1990] tgatagaaac tttgtccacc tgtttggcag gccactggat catcattttg atgctaatga 14580
[1991] aggagagtca ggggatattt gacaaggagt ggtatgatgg ttttgtaaca gaccacatgt 14640
[1992] tcctggacct gcagctcttc ctctcctcct tcaagacatt tctaactgtc ttcaactttg 14700
[1993] cttatttaaa agttggttca aatatagaag aaataacagg aaatcaagcc aacctgctgg 14760
[1994] agctgctgga cctgggctac tggaagaaca tgtataaagt attttcagag accaaggtgc 14820
[1995] ggctggcttt gctaaaacaa gatttatcat ttaattctgt gaagaacagc agcagcttcc 14880
[1996] ggcactggtt tataaattct ctacaagaag tacaatgtac ttctgtgcct tgggtggtaa 14940
[1997] atgtaacaag aaatccaact catttaaaag gtgttctaca gtacatgaag atgatagaaa 15000
[1998] gtggcatgat tcaaggttat tcagcaaata tttcttcagt tttaagtatc ccatataatt 15060
[1999] atccagacat ggcgcacatg atgacaaaaa taataagaaa tcgaggccac atgtcctatg 15120
[2000] attatccaaa gatgaagaaa agtttaactt tctccatgac agacatgagt gacagctaca 15180
[2001] tgctcaacct cttccccaaa gtagaatgtt cttacatgag tggttatttg gataaactag 15240
[2002] atgatactct acaacttcta aagaaacctc ctgttggaag aaaagttcct tctgtggctt 15300
[2003] tgccctggca ccactgcaac agatacaact ttgtcttcag cagcacaggc tgcaaagttt 15360
[2004] ctgtcattga catgcttcca aaacatttcc gaagaagtaa tttaaaagta atatgtttta 15420
[2005] ttggagaagg ggcgggcaac ctcatgctaa gagctgtttt ggaagttggt ggaaatataa 15480
[2006] aattaatata tagatcctta aaagatcctg atgatcatca tgttcctgta gaatttctaa 15540
[2007] gattaaaacc ttgttatcct tatattgata ctggtggcag tttatctttg gcttcaacag 15600
[2008] atgccaccaa caaggcccac tgggattatt tacatcttca ctggacagat cctttaaatt 15660
[2009] taatagtatg tgatgcagaa ataagtggtg tgaagcactg gctaaaaatt cttcacaggt 15720
[2010] ggtatgagca catgacttcc tgcaagcact gtttaaaatc agaacatgat aaatatttaa 15780
[2011] taataaaata tcatgctcaa gatgatttaa tagatcttcc tcatggtgtc aggctactaa 15840
[2012] aatgtaacat ctgcctgggc tccaaactaa gtggcagtga gagctacctg ctcattggtc 15900
[2013] ttggtctttc aaataaactt cctgtctaca gtgaagttct tcattcaaaa cttcttttgg 15960
[2014] cagaatgtca tcagtttcat catccaaaat atttggatgt ttctggaata aatacaaata 16020

[2015] taaaatcctt aataccaatg ttggattatc caataactta caacaagatc accactttgc 16080
[2016] tagaaagtgt gcgggagctt tcttcaaata aaaacaagaa caccatgtgg attggaagaa 16140
[2017] atcctgtcta ccataataaa tggctaaaga ggaaatattt caacatttta aaatggctaa 16200
[2018] aatactgtat agaacttcct gccttcagga tggattataa ttcatttgag agaatagaaa 16260
[2019] tgctttatcc aaatttaaga gatttggtag attctgtttc tacttcagag ctgaagaaag 16320
[2020] taataaaagt aacaggcatc ctcttcagga gcaacaccat gtgaattaat atgccaatgc 16380
[2021] taacatgtca tccccactac ttttttttgtt caatcactct cagtctagac atgtgagaag 16440
[2022] atcccaaacc caactgcacc cctcccactc gaaatcagtt gtagcctcag cagctccatc 16500
[2023] tgccatgatc tctgaccagc agcaaatgta ttattatttt aatttgtcta tagttaacaa 16560
[2024] aaaattgata tctcacaggt tgtaaacata gttcttttat aattattgtt agttaaacta 16620
[2025] ttgtgtttga cttccttggg gtatttttttt cccgt 16655
[2026] <210> 62
[2027] <211> 16661
[2028] <212> DNA
[2029] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2030] <220>
[2031] <223> 嵌合载体
[2032] <400> 62
[2033] acgcgaaaaa atgcataaca aaactatcaa cctgaaaaaa gttaggacaa gtgaagattg 60
[2034] ctagtcccaa agaccagaat catgggctgt aatgtgatga tggagcttga ttatggtgga 120
[2035] cgagctgcat ggctggcatt ccacataacc aactttgata ggtcagattt ggaaactatc 180
[2036] ctaagaggtg ctagggtgtg caatacatgg caagatcaga gactctccgt gtaccttgtg 240
[2037] ggaagggatt gcaatttgtt aagaccattt gtgcaagctg ccaaatttat ccataatact 300
[2038] aggagaggcc aaacattaac acattggttc acaaaaaata tcgtgtttag ttctacaggg 360
[2039] caagagacag agcctcccat tgaccccaca tgtgagctgt tggtagagct gatcagtggt 420
[2040] taagatgaca gcacattatg tagttaatta aaacaaaggg taggacaagt cctaatgtcc 480
[2041] acagctatga acaagttcac tcagaccatc tctaaacctg ccactatctt gaatatttca 540
[2042] gacagtgaag agtcgggcga tgaggcaggg gtgggcaagg tgtcccgtac cacacagagc 600
[2043] tcagagaggt ggcttgattt gctcattgaa aagttccagc cgagcctaca aaacatcact 660
[2044] agatacatca actggaactt catcaggatc tgcaatgata ggcttaaaaa agaaaaaatg 720
[2045] gggtacattg aggccaagca atatgtggaa gacatggctt ggatggtgat agcatctgag 780
[2046] gcagacagca ttgagtggaa gtgcataagg aggcaggaga aagtgactgg ggtgaaatac 840
[2047] ccaaagttct tctttgtaca acacaaagag gactggattg agtgcacagg atgcattccg 900
[2048] tacccaggcc atgacttgat ctatgatgag gatgatgatg actgagctga ctcagatcac 960
[2049] tccaaccagc agagagatcc accacctata gcaagtgatg tagtatttag tctatgatta 1020
[2050] gttatagaaa aacattagga taaatacaca tcctaggccg ggccaaaatg tctctagaca 1080
[2051] gattgaagct caatgatgtc tcaaacaagg atagcctgct gtccaactgc aaatacagtg 1140
[2052] ttaccagatc cacaggcgat gtaaccagtg tgtctggtca tgctatgcag aaagcccttg 1200
[2053] caaggacact cggcatgttc ttacttactg ccttcaaccg ttgcgaagaa gtggcagaaa 1260
[2054] tagggctcca atatgccatg tccttgctag gcagagatga tagcatcaag atattaagag 1320
[2055] aagccggcta caatgtaaaa tgtgtggaca cacagctcaa ggactttaca atcaaattac 1380
[2056] aaggaaagga atacaaaata caagtcctag atatagtggg aatagatgca gccaatttag 1440

[2057] ctgatctaga gatacaagcc agaggagtgg tagcaaaaga actcaaaaca ggagccaggc 1500
[2058] tacctgacaa tcggaggcat gatgcaccag attgtggtgt gatagttctc tgtattgcag 1560
[2059] cattagttgt ttccaaatta gctgcagggg acaggggagg acttgatgct gtggaaagaa 1620
[2060] gggctttaaa tgtgctgaaa gccgagaaag ccaggtaccc caacatggag gtcaagcaga 1680
[2061] tagctgaaag tttttatgat ctgtttgaaa ggaagcctta ttacattgat gtcttcatca 1740
[2062] cttttggcct ggcccagtct agtgtcaagg gaggcagcaa agttgagggg ctgttttcag 1800
[2063] gtctcttcat gaatgcatac ggggcaggac aagttatgct gaggtggggt ttactggcaa 1860
[2064] aatctgtcaa gaacatcatg ctaggccatg ctagtgtaca agctgagatg gaacaggtgg 1920
[2065] ttgaggttta cgaatatgct cagaagcaag gaggggaggc aggattctat cacatcagaa 1980
[2066] ataatccaaa agcttcactt ctctctttga ccaattgtcc taatttcacc agtgttgtgc 2040
[2067] ttggcaatgc tgcaggttta ggcatcatag ggtcatataa gggtgctcct aggaatagag 2100
[2068] aactctttga tgctgccaaa gattatgcag aaagattaaa ggacaacaat gtaattaact 2160
[2069] acagtgcatt aaacttgact gcagaagaaa gagagctgat cagccagcag ctgaacattg 2220
[2070] ttgatgacac tcctgatgat gatatttaat taaaactgga aaatgtagga taaatagccg 2280
[2071] ccaccatgga actgctgatc ctgaaagcca acgctattac tactatcctg accgccgtga 2340
[2072] cattttgctt cgcatctgga cagaacatta ctgaggaatt ctaccagtca acatgcagcg 2400
[2073] ccgtgtccaa aggatacctg agcgccctgc ggaccggctg gtatacatca gtgattacta 2460
[2074] tcgagctgtc caacatcaag gaaaacaaat gtaatgggac cgacgcaaag gtgaaactga 2520
[2075] tcaagcagga gctggataag tacaaaaatg ccgtgacaga actgcagctg ctgatgcagt 2580
[2076] ccacaccagc aactaacaat cgcgcccgga gagagctgcc ccggttcatg aactataccc 2640
[2077] tgaacaatgc taagaaaacc aatgtgacac tgtccaagaa acgcaagagg cgcttcctgg 2700
[2078] gatttctgct gggcgtgggg tctgccatcg ctagtggagt ggccgtctct aaagtcctgc 2760
[2079] acctggaggg cgaagtgaac aagatcaaaa gcgccctgct gtccactaac aaggcagtgg 2820
[2080] tcagtctgtc aaatggcgtg tccgtcctga cctctaaggt gctggacctg aaaaattata 2880
[2081] ttgataagca gctgctgcct atcgtcaaca aacagagctg ctccatttct aatatcgaga 2940
[2082] cagtgatcga attccagcag aagaacaata gactgctgga gattaccaga gagttcagcg 3000
[2083] tgaacgccgg cgtcaccaca cccgtgtcca cctacatgct gacaaatagt gagctgctgt 3060
[2084] cactgattaa cgacatgcct atcaccaatg atcagaagaa actgatgtcc aacaatgtgc 3120
[2085] agatcgtcag acagcagagt tactcaatca tgtctatcat taaggaggaa gtcctggcct 3180
[2086] acgtggtcca gctgccactg tatggcgtga tcgacacccc ctgctggaaa ctgcatacat 3240
[2087] ctcctctgtg cactaccaac acaaaggaag gaagtaatat ctgcctgact cgaaccgacc 3300
[2088] ggggatggta ctgtgataac gcaggcagcg tgtccttctt tccacaggcc gagacctgca 3360
[2089] aggtccagag caacagggtg ttctgtgaca ctatgaatag cctgaccctg ccttccgaag 3420
[2090] tcaacctgtg caatgtggac atctttaatc caaagtacga ttgtaagatc atgactagca 3480
[2091] agaccgatgt cagctcctct gtgattactt ctctgggggc catcgtgagt tgctacggaa 3540
[2092] agacaaaatg tactgccagc aacaaaaatc gcggcatcat taagaccttc tccaacgggt 3600
[2093] gcgactatgt ctctaacaag ggcgtggata cagtgagtgt cgggaacact ctgtactatg 3660
[2094] tcaataagca ggagggaaaa agcctgtacg tgaagggcga acccatcatt aacttctatg 3720
[2095] acccccctggt gttcccttcc gacgagtttg atgcatctat tagtcaggtg aacgaaaaaa 3780
[2096] tcaatcagag tctggccttt attcggaagt cagatgagct gctgcacaac gtgaatgctg 3840
[2097] gcaaatctac aactaacatc atgatcacca caatcatcat cgtgattatc gtcattctgc 3900
[2098] tgtcactgat cgctgtgggg ctgctgctgt actgtaaggc aagaagcacc ccagtcactc 3960

[2099] tgtcaaaaga ccagctgtca gggattaaca acattgcctt cagtaactga tagtatttaa 4020
[2100] ttaaaactgg aaaatgtagg ataaatatgg agaaattcgc ccccgaattt gttggcgagg 4080
[2101] atgctaacaa gaaggcagag gagtttctca aacatagatc cttcccttcg gaaaaaccac 4140
[2102] tagctggtat accgaacact gccactcatg tcaccaaata taacatgccc cctatattgc 4200
[2103] gtagctcatt caaactccct tccccgagag ttgctgcaaa tcttactgaa ccctctgctc 4260
[2104] cccctaccac tccaccaccc acacctcccc agaacaagga agagcagccc aaagagtctg 4320
[2105] atgttgacat tgagactatg catgtctgta aggttcctga caatccggaa cacagcaaga 4380
[2106] agccatgctg ctcagatgat accgatacta agaaaactag gaagccgatg gtcacctttg 4440
[2107] tggaacccga ggagaaattt gtcggattgg gagctagctt gtacagggag accatgcaga 4500
[2108] cctttgctgc tgatggttat gatgaagaaa gcaacctatc gtttgaggag actaaccaag 4560
[2109] agccgggttc ttcatctgta gaacaaagac tagatagaat agaggagaaa ttgtcctaca 4620
[2110] taataggcct tttaaacacc ataatggtag cgactgctgg acctaccact gctagagatg 4680
[2111] agattagaga tgcccttata ggcactagag aagaacttat tgagatgatc aagtctgaca 4740
[2112] tcttgactgt caatgacaga atagtggcca tggagaagct cagagatgag gaatgctcca 4800
[2113] gagctgacac tgatgatgga tcagcctgtt atttaacaga cagagcaagg atactagata 4860
[2114] agatagtgtc cagcaatgct gaagaggcta aggaagattt ggatgttgat gacatcatgg 4920
[2115] gcattaattt ttagttaatt aaaataacaa caggacaaat aatggaggcc tacttggtag 4980
[2116] agatgtacca tggtgtccca tatacagctg cagtacagct aaacttggtt gaaaaacatt 5040
[2117] cagccaacat atcactaact gtgtggatac cgatgtttca aacatctcta ccaaagaact 5100
[2118] ccgttatgga cctgctacat gatgttacag tcatttgtac acagatatca acagtgcatg 5160
[2119] gtcccatgat caaggtagat ctgagctctt ccaatgcagg tttagctacc atgccaaggc 5220
[2120] aattcttgat aaatgctatc atagctttgg atgactgggg caacatggat tacgaagtgc 5280
[2121] ctgttgcttt tgataaaaag agcttctgtg tgacaattct taagcctaaa aacatgcttt 5340
[2122] acactgtacc cagcattact cccactaatc gacctactca tgagctgata gctgtctgct 5400
[2123] ctttccataa cagggtaaca ttaaagtcat tcaatatacc tgtcttcatc agagcactgt 5460
[2124] ctatcagaca gcaggacctt gatagtgtgg agcaggctat aagctccgat gtggaccatg 5520
[2125] ctataacaac agctagggtg gctccctatg cagggcttac acttgtgatc aacatcacat 5580
[2126] ccaccaaagg agcattcaaa ctgctaaagg caggtagtca gattcttgca gaactgggtc 5640
[2127] cctatctgac gcaggtgagc ctacatgatg tgattatgaa ctggaaacat acaggcactt 5700
[2128] cctacatact caagagctcc tcaacaagtg gatgaaaaag agaaagtcac cattgatcag 5760
[2129] ctcaatccac aactacaacc ccacgatttc acacagcaca acaaccaccg ccaccaacat 5820
[2130] ccacatgaca accacacata cacacccaca tacatatata cacatatctt agttaaataa 5880
[2131] aatcaggata aataatggat cctaacatga cctcacacca gatcaccctc gagatcaaca 5940
[2132] tgaccagcag ccgtattggc acatacacta caccagcccc aacagctctt ctccttgcat 6000
[2133] gtgccgtcat caacacagtg tgtgcgctga taatggcctg cagcagtaga agcactgcca 6060
[2134] catcaggcat tgtcagcagc caatgcacag ttcatcccaa tcaccctcca ccaagttatg 6120
[2135] gcgtcaatgt aactggtctg ccgggtaacc tatactcaag gaacactaca taacattata 6180
[2136] aataacagaa attatccttc aataaacccc aggccagaca gctttaccct gctagacgat 6240
[2137] tcaatcagcc cttgcagtat gtcgtctagt taacaaaaaa ccggtaggat aagtactatc 6300
[2138] ctattggaac caaacgagac ctgtagagca gctcacacaa gagaaccaca agctgacttc 6360
[2139] acctagtatg ggaaggaact tagaagtgag tggcagcatt accaatttga actttgagag 6420
[2140] aactcagcat cctgacacat ttaggactgt tgtaaaagtg aaccaaatgt gtaagcttat 6480

[2141] tgcaggtgtg ctcacaagtg ctgctgtggc agtttgtgtg ggggtcataa tgtattctgt 6540
[2142] tttcacatca aaccacaagg ccaactccac gcagaatgcc acgacccgga acagcacatc 6600
[2143] caccccctcc caaccaaccg ccggtctgcc caccacagag caagggacca tccccagatt 6660
[2144] caccaaaccc cccaccaaaa ccgccaccca ccatgagatc acagagcccg tcaaaatggc 6720
[2145] aacaccttca gaggatccct accaatgctc cagcaatggt tatttggacc gacctgattt 6780
[2146] acctgaaaat ttcaaactcg tattggatgt tatatgcaag cctccaggtc ctgaacatca 6840
[2147] caacaccagc tgttatgaga aacgtgaaat caacccagga agtgtttgcc ctgatcttgt 6900
[2148] aacaatgaag gcaaacatgg gcttaaacaa tggtggtggg gaggatgctg caccttatat 6960
[2149] agaggttacc acccttteta cgtactccaa caaaagggca atgtgtgtcc acaatgggtg 7020
[2150] tgatcaaggc ttctgtttct tcctttctgg tttaagcact gatcaggaga gagctgtgct 7080
[2151] agagcttgga ggtcaacagg ctatcatgga gttgcattat gattcctact ggaaacacta 7140
[2152] ttggagtaac tctaattgtg ttgttcccag aacaaactgc aacctgacag accaaactga 7200
[2153] gattttgttt cctaggttta acaacaagaa tcagtctcag tgtaccacct gtgcagattc 7260
[2154] agctggccta gataacaaat tttatctcac atgtgatggg cttttaagaa ccctccctct 7320
[2155] agttggacta cccagcctaa gtcctcaggc ttacaaagct gtacccacac aaactacagg 7380
[2156] caccaccacg gcaccaacat cagagacgag gcacccaacc cctgcaccca ggaggtccaa 7440
[2157] acctctcagt cggaagaaga gagctttatg tggtgtagac tcaagcagag aacccaaacc 7500
[2158] aacaatgcct tactggtgtc ctatgctcca attatttcca aggaggtcta attcttaagt 7560
[2159] gacctattcc tgaattaact tcagaataag taccaacctt atcagtagtt aatgaaaact 7620
[2160] aagctttgat ataataggac aaatatgatt cctggcagga tctttctagt ccttctggtg 7680
[2161] atcttcaaca ccaagccaat tcacccaaat acattaacag aaaaattcta tgagtccaca 7740
[2162] tgtagtgttg agactgcagg ttataagagt gcccttagaa caggttggca tatgacagtt 7800
[2163] atgtcaatta agttgtctca aataaatatt gagtcatgca agagcagcaa ctcgttattg 7860
[2164] gctcatgagc ttgcaatcta tagtagtgca gtggatgaat tgagaacgtt atcatccaat 7920
[2165] gccttgaagt ccaaaaggaa gaagaggttc ctcggtttga ttcttggtct cggagctgca 7980
[2166] gtcactgccg gggtggcttt agccaagaca gtgcaacttg aaagtgagat tgcattgatt 8040
[2167] agagatgcag tgagaaatac aaatgaggct gttgttagcc taaccaacgg catgtcagtg 8100
[2168] ttggctaaag tggtggatga tttgaaaaac ttcatatcta aagaattact cccaaaaata 8160
[2169] aaccgagtct cttgtgatgt gcacgacatc actgccgtca ttagattcca acagctcaac 8220
[2170] aaaagacttt tggaagtatc tcgtgaattt tcatctaatg caggattaac acacactgtt 8280
[2171] tcatctttta tgttaacaga ccgggaactc acctccattg taggcggcat ggctgtttca 8340
[2172] gcaggccaaa aagagataat gctatctagc aaagctataa tgagaagaaa tgggttagca 8400
[2173] atattaagtt cagtcaacgc tgacacactg gtttatgtaa tacaactccc attatttggt 8460
[2174] gttatggaca cagattgttg ggtaataaga agttctatag actgtcataa catagcagac 8520
[2175] aagtatgctt gtttggctag agctgataat ggctggtatt gtcacaatgc tggctcatta 8580
[2176] tcatacttcc cgtcgccaac ggattgtgag atccacaatg ggtatgcttt ctgtgacact 8640
[2177] ctaaaaagtc taactgtacc tgtaacatca cgagaatgca actcaaacat gtataccact 8700
[2178] aactacgatt gtaagatttc cacaagtaaa acttatgtga gtacagcggt actgactaca 8760
[2179] atgggttgct tggtatcttg ttatggtcat aacagttgca cagtcatcaa taatgacaaa 8820
[2180] ggtataataa ggactctgcc agatggttgc cactacatct ccaacaaagg tgtggacagg 8880
[2181] gttcaagtag gtaacactgt ttactatctt agcaaagaag ttggcaagtc aattgttgtc 8940
[2182] agaggggaac cattggtctt gaaatatgac cctttgagtt tccctgacga taaatttgat 9000

[2183] gttgctataa gagatgtgga gcatagcatc aatcagacac gcacattctt gaaggcctct 9060
[2184] gatcagttat tggacttaag tgaaaacaga gagaataaaa atttaaacaa gtcatatata 9120
[2185] ctaacaactc tgctcttcgt tgtaatgctt attataataa tggctgtcat agggttcatt 9180
[2186] ctgtataagg tattgaaaat gatcagagac aacaagttga aatccaaaag tacacctggc 9240
[2187] ctcacagttt tatcatgaca attgtaccaa accataattg agttagttaa ttaaaaactt 9300
[2188] aggataagtg acaatccaga cccaacacct ctttcaactc tcaaggataa ggtaggatga 9360
[2189] gtgtgagacc ttgcaaattt gaggttcaag ggttttgttc cagagggagg aattgcaagt 9420
[2190] atagtcataa atattgggaa tggcctttga aaactcttat gctcaggcag aactacatgc 9480
[2191] ttaataggat ttataggttc ctcgacacca acacagatgc aatgtcagat gtcagcggat 9540
[2192] ttgatgcacc acaaaggact gctgagtatg ccttgggaac cataggtgtg ctgaaaagtt 9600
[2193] acctggaaaa aactaacaac atcactaaat caatagcttg tggcagtttg atcactgtat 9660
[2194] tgcagaactt ggatgttggt ctagtaatac aagcaagaga tagcaacact gaggacacca 9720
[2195] attacttgag aagttgcaac actatactgt cttatataga caagatacac aagaagagac 9780
[2196] aaattattca cattctcaaa agactgccag taggagtact atgcaatctg atccaatctg 9840
[2197] tcatctccat cgaggagaag ataaattctt ctatgaaaac agaatgataa ggctgcctaa 9900
[2198] atactatcca gccatactgc ataagatgta tattattaga gtaaatagaa acctcactta 9960
[2199] cgatgggtct ggaccatcca caataataga tgcaggaaag tctgtggtgt ggaatcgtgt 10020
[2200] tgatgtgata gcttgtgtga aagaggcctt gtgctgcata gaattcagct ggaataacca 10080
[2201] agtgatcata gactttgatt atagccaggc cagatgatgt ggactgtatt ccttttttg 10140
[2202] tcagtaatca gttattaacc caaaattgtt aattatgtag actttaagtt aactaacttc 10200
[2203] atgttaattc aatagttata taaaaaaata ttcgaattag gatcaatatg gatcctattg 10260
[2204] atgaacaaga agttaatgtg tacttgccgg atagctactt aaagggtgtt atatctttta 10320
[2205] gtgaaactaa tgctcttggc agctgtatca ttggtagacc tttcttgaag gatgacttta 10380
[2206] ctgccactac ttcaatccgt aacccctaa ttgaacataa aagaataagg gacactaaat 10440
[2207] tagtaaaaaa tattgtttca aaccctcaat ataggttagt ggagcctctc caaatgcagc 10500
[2208] atgagctctt gagtgtacta tcgcccaatt tcatattgca cactgccaac ttaaggaaaa 10560
[2209] ttatacaaag aagtgttgac ataacagata aaaagttgaa ccccattttg cacattttga 10620
[2210] atcttaattc tcctaaccaa gagggtaagg tgtcggaacg gctaactagg ctaattaaga 10680
[2211] aacatctctc tcacatacct aattgggtaa gcagctggta caatatatgg gtcaatctta 10740
[2212] acaacttact gcaggagtac cgttcaaagg aagttataga ccataactgt gttctgacta 10800
[2213] ggcaattgtc tggaagtttc atacatgtgg tcatgagtca atatggagtt gtgataatta 10860
[2214] gcaaaaaaag taaaagatat acaatgtgta cttataacca attcctaacc tggaaggacc 10920
[2215] ttgccttgag cagatttaat gccaattatg tggtctggct aagtaatgtg ttaaacacac 10980
[2216] tcaacgaggg gttgggatta aggtgtagat taaaaggtca tctgctcagt aagttgtaca 11040
[2217] tttccactga catcttttta tcttcaacat ctaatgaatt ttataatgtg gtcaaggaat 11100
[2218] ttgagggctt catcatgtca ctgatattga aacaaactga ggaagcctta tttagcacaa 11160
[2219] ggttttataa taacatgttg aacaacttaa ttgatgccat tgatagggct cgactagagt 11220
[2220] atctggcccg ctgtgccaat tcagctgcca ggattaattt acctagtaca gatgttatga 11280
[2221] tagcatcatt gggtgatatc ttatctttga taaacgtttt aggtgaatcc aaccttaaca 11340
[2222] acttaagtga gttatatttt atcttcagga tatttggtca ccctatggtt gatgagagga 11400
[2223] aggccatgga tgcagtcaga gataactgtt gtgaaacaaa gtttctgacg gctaagaacc 11460
[2224] ttgcatcgtt aagaggagca tatgtttata gaattatcaa aggattcgta gcaaattata 11520

[2225] acaggtggcc ttacataaaa actagagttt gccttacacc aacatggatt aactatcttg 11580
[2226] acaccaattc atgtccctca ttattagaga tgacagaaga tgattttatt gtgttagctg 11640
[2227] gagtgcactt tataagagaa ttccacatcc caaagctaac tgatctggag attatattaa 11700
[2228] atgacaaggc catatctcct ccaaaatcac tcatttggtc atgctttcca aaaaactaca 11760
[2229] tacctcaggt tatacaagat gagtatgccc ggaggtattg tagagctaaa gcacctttga 11820
[2230] agacaagacg tgtcttggag ttctacttac aggacaagga tttcaagttg gatcagctcc 11880
[2231] atagagtagt agtgaaccag gactacctta atgataaaga acatataatt tctttaacag 11940
[2232] gaaaagaaag agagttgggt gttggtagga tgtttgccat gcaacctggg aagcagaggc 12000
[2233] aagtccaaat tttagcagag aagctgttgg ctgataacat cctgcaattc tttccggaga 12060
[2234] cactgactag atacggtgat ttggagctgc aaaagatact agagttaaaa gctggacttt 12120
[2235] caaataaaaa tgacagatct aaagactcct acaataatta tataagtagg tgctcattaa 12180
[2236] ttactgattt aagtaaattt aaccaagctt ttaggtacga gtcatcctgt gtgtgtagtg 12240
[2237] atcttttaga tgagctacat gggactcaaa gcttattctc ttggctgcat ttaacagtac 12300
[2238] cactgactac tataatgtgt acatataggc atgcgccgcc ggacactgga aacaactata 12360
[2239] atgtagatga tattgctgag cagagtggac tctaccgcta ccacatgggc gggattgagg 12420
[2240] gctggtgcca gaagctctgg acaacagagg ccattgcttt gctagatact gtagctgtga 12480
[2241] agggccgttt ccagctaact tcattaataa atggcgacaa ccaaagtatt gatatttcaa 12540
[2242] aaccaacaag gctggggacc aggactcaaa gtgaagcaga ttatgatttg gcaataaatt 12600
[2243] ctttaagatt aatatcagca gcttataaag gcattggaca taaattaaaa gaaggtgaga 12660
[2244] cctacttgtc acgtgacatg cagttcatga gtaaaacaat acaacatgaa ggggtctact 12720
[2245] acccggcctc catcaagaaa atattaagag ttggtccctg gatcaacaca atattagatg 12780
[2246] atataaaaac ttcaacagaa agtattggtt ctctaactca agaactagaa tataaaggtg 12840
[2247] aaagtttaat gagcagcctg ctgctgagga acttctggct ctacagatta tattcagtgg 12900
[2248] atttaaaaga tcattctttg tgtggaaagc agctctacag atccttaata aaagtgttaa 12960
[2249] aacatttgaa gaggtgcttc aacctggaga accttgggga atgtttggaa ttatttttaa 13020
[2250] atgtgcccat gcagtttgga ggtgctgacc caaatgtcat ctacaggagc ttctacagaa 13080
[2251] gaactccaga ttttctaaca gaaagtataa ctcatctcat cctcatttta aaacatttta 13140
[2252] gaagagattt ggaattcaac aaagataatg tctccaaagc tgttctttct ttgctagagt 13200
[2253] tcaccaagaa tgattctgca gaatttgtaa ctttgatgag agatcctcaa gcaattggta 13260
[2254] gtgagaggca ggccaagatc acttcagaca tcaacagaac agctgtaact tcagtgttat 13320
[2255] caaatgctcc aaatgaaata tttagaactt cagctcttca ttacagcagc acagaaaatg 13380
[2256] aattaaatgg aatagcaagt ggagtttctc ctgtttatcc tcatggtctt cgagttttat 13440
[2257] atgaaagttt acctttttat aaagcagaga agattgtcaa catggtttct gggaccaagt 13500
[2258] ccatcaccaa catactggag aagacatcag ccatctccta cacagatata attcgagcca 13560
[2259] ccaacatgat ggtggagaac ctcactttgc taacaagaat aatgaaacca ggtgctgaca 13620
[2260] catctttgga tcctgacaca atagtaataa caatattatc aaaaataata agagataaat 13680
[2261] cctgggatgt tggtgatata attggtgtca cttccccatc tcctgtctcc tgcttcaagg 13740
[2262] tggtctacac atcaactcta caaaataatt cagtagtaat agaaagatac acaacagaca 13800
[2263] cctacacaag aggtaagaga ggccccacca agccctgggt gggcagcagc acacaggaga 13860
[2264] agaagtccat gcctgtctac aacagacaag ttttaacaag aggacaaaga gatcaaatag 13920
[2265] aaaatatagc aaagctggag tgggtgtttt cttcagtagc aaatattgat tctttgctaa 13980
[2266] atgagctcag caccatgact ttgggtcttt ctctaaggaa atgtagacaa ctttttccaa 14040

[2267] catatttaag tttaaacttc ctgcacaggc tttctgtcag cagcaggccc agagaatatc 14100
[2268] cttcttctct tcctgcctac aggacaacaa attttcattt tgatactgga ccaataaata 14160
[2269] aagtgttaac agaaagattt ggagatgaag atataaattt ggtatttcaa aatgcaatat 14220
[2270] catatggtct ttccaccatg tctttggtgg agcagtttac tggtgtctgt ccaaataaag 14280
[2271] ttttgctggt gcccaagcta caagaaatac aactaatgaa agttccaata tttcaaggtg 14340
[2272] gcttcaacct acaaagtata attccaataa taaggcagca gcacatgttc ctgcccaacc 14400
[2273] acatcactcc agcccagtat attgaattat ttctttcttc aaaacaattt cattcaagaa 14460
[2274] taaatttaaa acacaacaac agatttaaac ttgttttaca aaaagattat tttaatgggg 14520
[2275] agaacatgat agaaactttg tccacctgtt tggcaggcca ctggatcatc attttgatgc 14580
[2276] taatgaagga gagtcagggg atatttgaca aggagtggta tgatggtttt gtaacagacc 14640
[2277] acatgttcct ggacctgcag ctcttcctct cctccttcaa gacatttcta actgtcttca 14700
[2278] actttgctta tttaaaagtt ggttcaaata tagaagaaat aacaggaaat caagccaacc 14760
[2279] tgctggagct gctggacctg ggctactgga agaacatgta taaagtattt tcagagacca 14820
[2280] aggtgcggct ggctttgcta aaacaagatt tatcatttaa ttctgtgaag aacagcagca 14880
[2281] gcttccggca ctggtttata aattctctac aagaagtaca atgtacttct gtgccttggg 14940
[2282] tggtaaatgt aacaagaaat ccaactcatt taaaaggtgt tctacagtac atgaagatga 15000
[2283] tagaaagtgg catgattcaa ggttattcag caaatatttc ttcagtttta agtatcccat 15060
[2284] ataattatcc agacatggcg cacatgatga caaaaataat aagaaatcga ggccacatgt 15120
[2285] cctatgatta tccaaagatg aagaaaagtt taactttctc catgacagac atgagtgaca 15180
[2286] gctacatgct caacctcttc cccaaagtag aatgttctta catgagtggt tatttggata 15240
[2287] aactagatga tactctacaa cttctaaaga aacctcctgt tggaagaaaa gttccttctg 15300
[2288] tggctttgcc ctggcaccac tgcaacagat acaactttgt cttcagcagc acaggctgca 15360
[2289] aagtttctgt cattgacatg cttccaaaac atttccgaag aagtaattta aaagtaatat 15420
[2290] gttttattgg agaaggggcg ggcaacctca tgctaagagc tgttttggaa gttggtggaa 15480
[2291] atataaaatt aatatataga tccttaaaag atcctgatga tcatcatgtt cctgtagaat 15540
[2292] ttctaagatt aaaaccttgt tatccttata ttgatactgg tggcagttta tctttggctt 15600
[2293] caacagatgc caccaacaag gcccactggg attatttaca tcttcactgg acagatcctt 15660
[2294] taaatttaat agtatgtgat gcagaaataa gtggtgtgaa gcactggcta aaaattcttc 15720
[2295] acaggtggta tgagcacatg acttcctgca agcactgttt aaaatcagaa catgataaat 15780
[2296] atttaataat aaaatatcat gctcaagatg atttaataga tcttcctcat ggtgtcaggc 15840
[2297] tactaaaatg taacatctgc ctgggctcca aactaagtgg cagtgagagc tacctgctca 15900
[2298] ttggtcttgg tctttcaaat aaacttcctg tctacagtga agttcttcat tcaaaacttc 15960
[2299] ttttggcaga atgtcatcag tttcatcatc caaaatattt ggatgtttct ggaataaata 16020
[2300] caaatataaa atccttaata ccaatgttgg attatccaat aacttacaac aagatcacca 16080
[2301] ctttgctaga aagtgtgcgg gagctttctt caaataaaaa caagaacacc atgtggattg 16140
[2302] gaagaaatcc tgtctaccat aataaatggc taaagaggaa atatttcaac attttaaaat 16200
[2303] ggctaaaata ctgtatagaa cttcctgcct tcaggatgga ttataattca tttgagagaa 16260
[2304] tagaaatgct ttatccaaat ttaagagatt tggtagattc tgtttctact tcagagctga 16320
[2305] agaaagtaat aaaagtaaca ggcatcctct tcaggagcaa caccatgtga attaatatgc 16380
[2306] caatgctaac atgtcatccc cactactttt tttgttcaat cactctcagt ctagacatgt 16440
[2307] gagaagatcc caaacccaac tgcacccctc ccactcgaaa tcagttgtag cctcagcagc 16500
[2308] tccatctgcc atgatctctg accagcagca aatgtattat tattttaatt tgtctatagt 16560

[2309] taacaaaaaa ttgatatctc acaggttgta aacatagttc tttataatt attgttagtt 16620

[2310] aaactattgt gtttgacttc ctttgggtat ttttttcccg t 16661

[2311] <210> 63

[2312] <211> 9

[2313] <212> DNA

[2314] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[2315] <400> 63

[2316] gccgccacc 9

[2317] <210> 64

[2318] <211> 10

[2319] <212> PRT

[2320] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[2321] <400> 64

[2322] Thr Asn Phe Asp Arg Ser Asp Leu Glu Thr

[2323] 1 5 10

[2324] <210> 65

[2325] <211> 10

[2326] <212> PRT

[2327] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[2328] <400> 65

[2329] Ser Asp Ser Glu Glu Ser Gly Asp Glu Ala

[2330] 1 5 10

[2331] <210> 66

[2332] <211> 14

[2333] <212> DNA

[2334] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[2335] <400> 66

[2336] aagattgcta gtcc 14

[2337] <210> 67

[2338] <211> 17

[2339] <212> DNA

[2340] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[2341] <400> 67

[2342] caaagaccag aatcatg 17

[2343] <210> 68

[2344] <211> 6

[2345] <212> DNA

[2346] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)

[2347] <400> 68

[2348] tgagct 6

[2349] <210> 69

[2350] <211> 6

[2351] <212> DNA
[2352] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[2353] <400> 69
[2354] gatcca 6
[2355] <210> 70
[2356] <211> 10
[2357] <212> DNA
[2358] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[2359] <400> 70
[2360] cacatcctag 10
[2361] <210> 71
[2362] <211> 6
[2363] <212> DNA
[2364] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[2365] <400> 71
[2366] ccacct 6
[2367] <210> 72
[2368] <211> 9
[2369] <212> DNA
[2370] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[2371] <400> 72
[2372] tagttatag 9
[2373] <210> 73
[2374] <211> 3
[2375] <212> DNA
[2376] <213> 小鼠的肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)
[2377] <400> 73
[2378] tgg 3

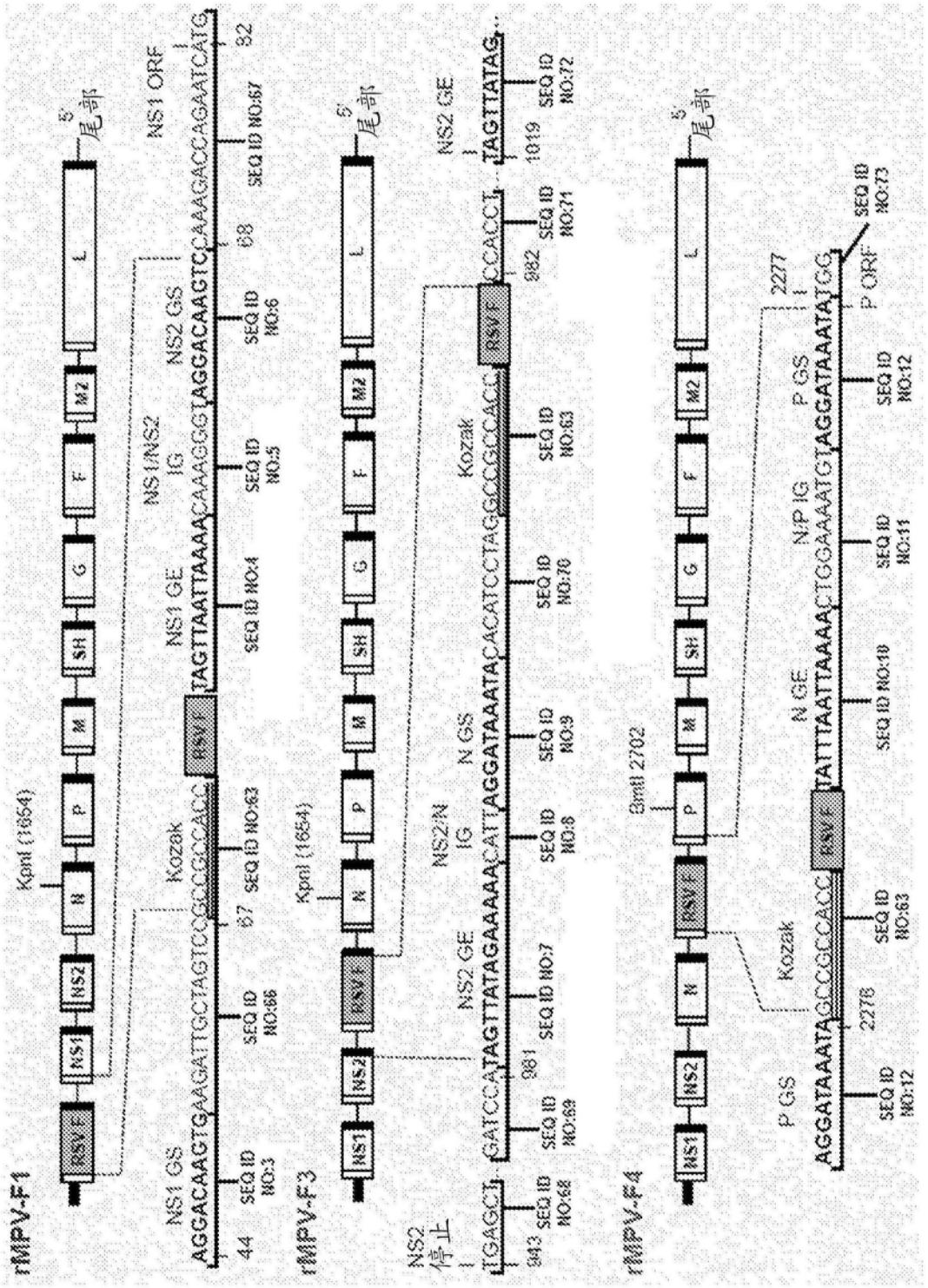

rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
KpnI (1654)
BmtI 2702
5'尾部
NS1
NS2
N
P
M
SH
G
F
M2
L
RSV F
NS1 ORF
NS1/NS2 IG
NS1 GE
NS1 GS
NS2 GS
Kozak
NS2 GE
NS2 停止
NS2/N IG
N GS
N GE
N/P IG
P GS
P ORF
SEQ ID NO:3
SEQ ID NO:4
SEQ ID NO:5
SEQ ID NO:6
SEQ ID NO:7
SEQ ID NO:8
SEQ ID NO:9
SEQ ID NO:10
SEQ ID NO:11
SEQ ID NO:12
SEQ ID NO:62
SEQ ID NO:63
SEQ ID NO:66
SEQ ID NO:67
SEQ ID NO:70
SEQ ID NO:71
SEQ ID NO:72
SEQ ID NO:73
AGGACAAGTGAAGATTGCTAGTCCGCCCCACC
TAGTTAATTAAAACAAAGGGTAGGACAACTCAAAGACCAGAATCATG
TGAGCT
GATCCATAGTTATAGAAAAACATTAGGATAAATACACATCCTAGGCCCCCACC
TATTTAATTAAAACTGGAAAATGTAGGATAAATATGG
AGGATAAATAGCCCCCACC
44
67
82
343
881
882
1019
2276
2277

图1

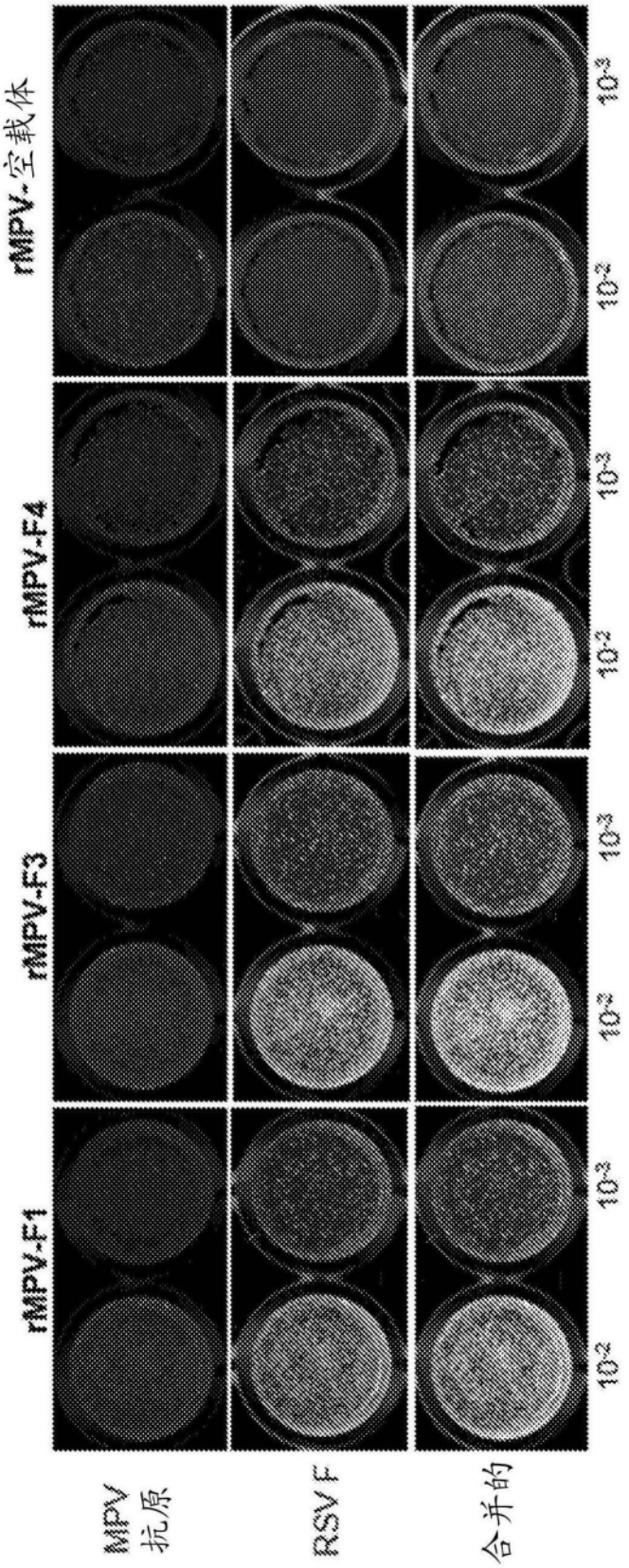


图2

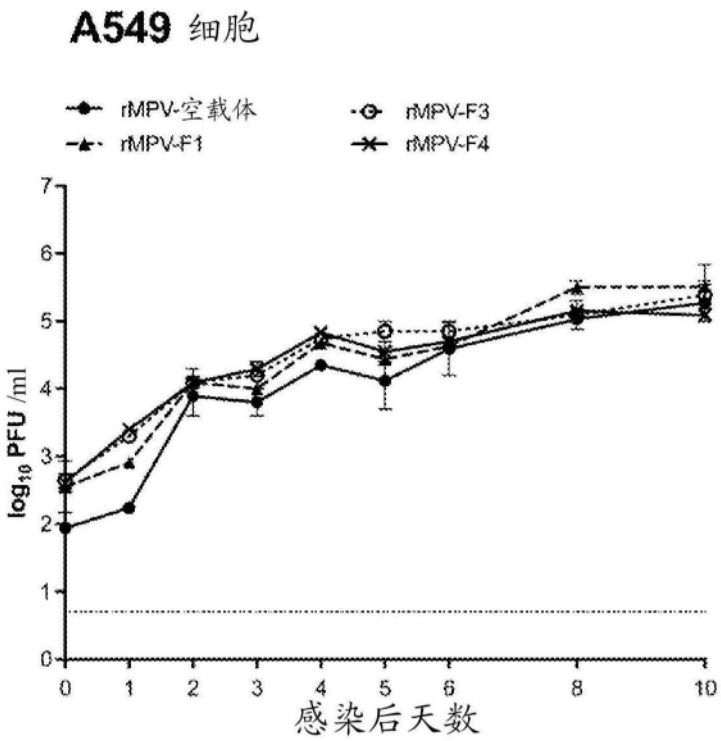

A549 细胞
rMPV-空载体
rMPV-F3
rMPV-F1
rMPV-F4
log10 PFU /ml
0
1
2
3
4
5
6
7
0
1
2
3
4
5
6
8
10
感染后天数

图3

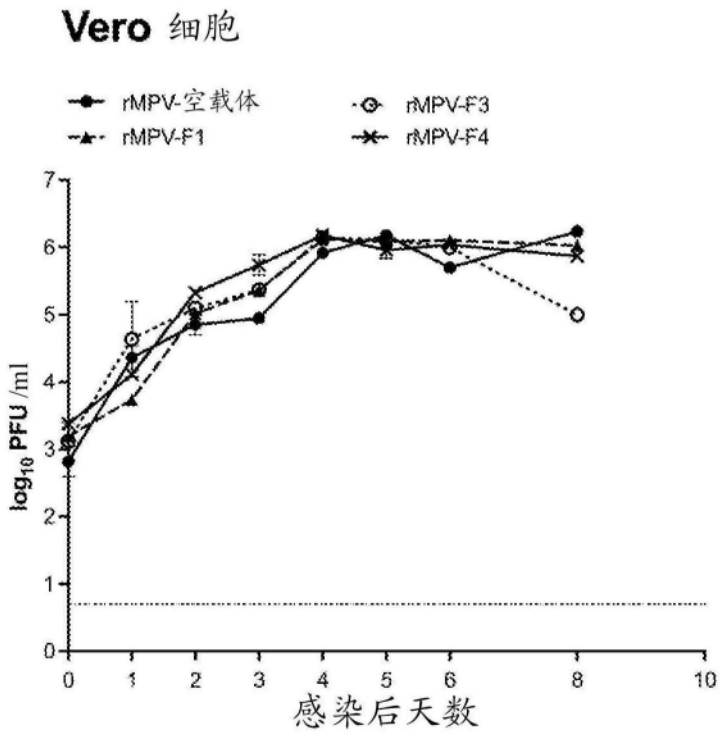

Vero 细胞
rMPV-空载体
rMPV-F3
rMPV-F1
rMPV-F4
log10 PFU /ml
0
1
2
3
4
5
6
7
0
1
2
3
4
5
6
8
10
感染后天数

图4

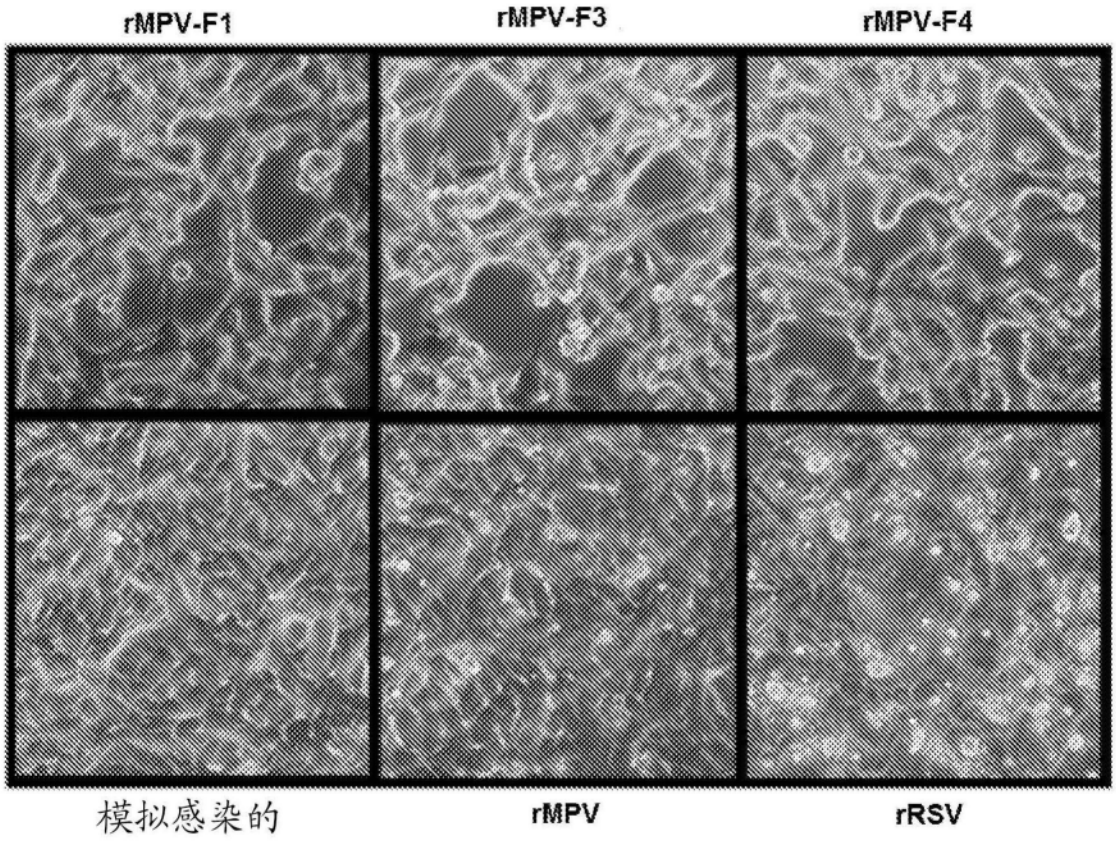

rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
模拟感染的
rMPV
rRSV

图5

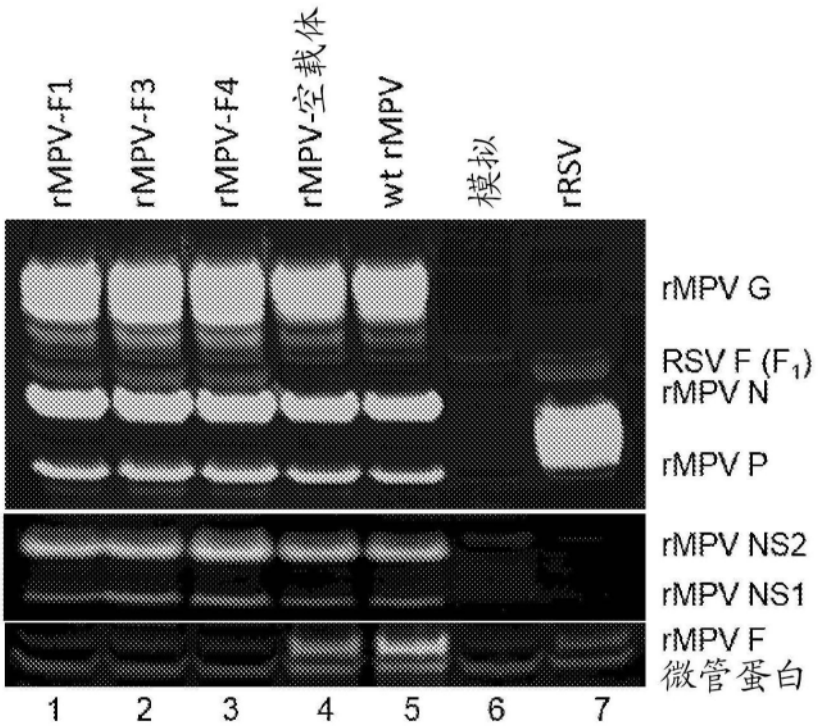

rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
rMPV-空载体
wt rMPV
模拟
rRSV
rMPV G
RSV F (F1)
rMPV N
rMPV P
rMPV NS2
rMPV NS1
rMPV F
微管蛋白
1
2
3
4
5
6
7

图6

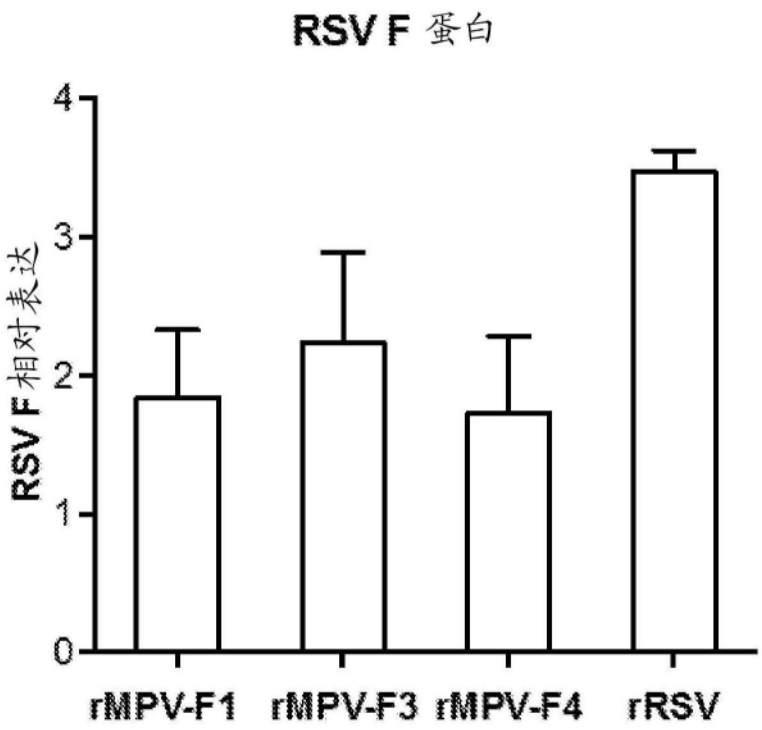


图7

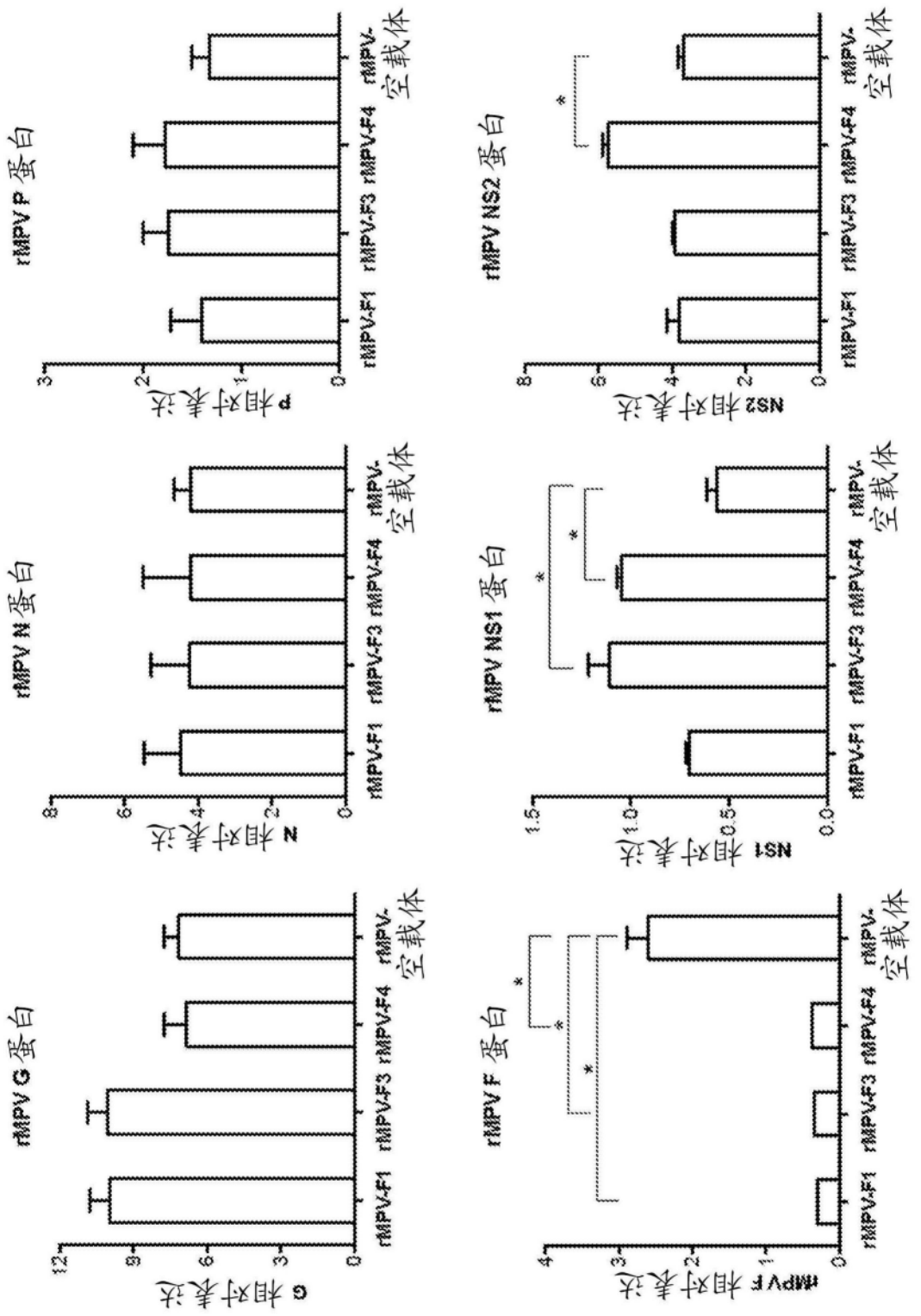

rMPV P 蛋白
P 相对表达
rMPV N 蛋白
N 相对表达
rMPV NS2 蛋白
NS2 相对表达
rMPV NS1 蛋白
NS1 相对表达
rMPV G 蛋白
G 相对表达
rMPV F 蛋白
rMPV F 相对表达
rMPV-F1
rMPV-F3
rMPV-F4
rMPV-空载体

图8