



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102712931 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080050528. X

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(22) 申请日 2010. 11. 02

代理人 韦东

(30) 优先权数据

61/257, 450 2009. 11. 02 US

61/257, 461 2009. 11. 02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/055187 2010. 11. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02011/054011 EN 2011. 05. 05

(71) 申请人 宾夕法尼亚大学托管会

地址 美国宾夕法尼亚州

申请人 英诺维欧药业股份有限公司

(72) 发明人 D·B·韦纳 B·费拉罗 严健

P·A·布朗 R·A·鲍林

D·R·科恩 M·P·拉马纳坦

N·Y·萨德赛 K·穆图玛尼

(51) Int. Cl.

C12N 15/42(2006. 01)

C12N 15/63(2006. 01)

G01N 33/569(2006. 01)

A61K 48/00(2006. 01)

A61K 39/135(2006. 01)

A61K 39/39(2006. 01)

A61P 31/14(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 25 页

序列表 36 页

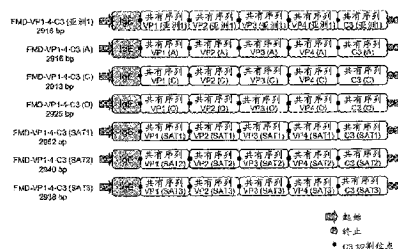
按照条约第19条修改的权利要求书 2 页

(54) 发明名称

口蹄疫病毒病毒 (FMDV) 共有蛋白质、其编码序列及由其制备的疫苗

(57) 摘要

本文中提供了包含FMDV亚型A、Asia1、C、O、SAT1、SAT2和SAT3的口蹄疫FMDV VP1-4外壳蛋白的共有氨基酸序列的核酸以及表达所述序列的质粒和疫苗。本文中还提供了使用上述疫苗产生抗一个或多个FMDV亚型的免疫反应的方法,以及辨别利用所述疫苗接种的哺乳动物和被FMDV感染的哺乳动物的方法。



1. 一种核酸,所述核酸包含编码具有如下的蛋白质的序列:一个或多个具有或不具有前导序列的选自 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 中的一个或多个的序列、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段的序列、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段及其互补序列。

2. 权利要求 1 所述的核酸,其中所述序列选自具有或不具有前导序列的编码序列的 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41、其互补序列、其编码至少 20 个氨基酸的片段、其互补序列、与 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 具有 80%同源性的核酸分子、其互补序列、其编码至少 20 个氨基酸的片段及其互补序列。

3. 权利要求 1 所述的核酸,其包含编码选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的蛋白质的序列。

4. 权利要求 1 所述的核酸,其包含选自 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的序列。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的核酸,其中所述前导序列为 IgE 前导序列。

6. 权利要求 1-5 中任一项所述的核酸,其中所述核酸为质粒。

7. 权利要求 1-6 中任一项所述的核酸,其中所述核酸为作为表达载体的质粒。

8. 一种疫苗,其包含权利要求 1-7 中任一项所述的核酸和 / 或一种或多种蛋白质,所述蛋白质选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段及其互补序列。

9. 权利要求 8 所述的疫苗,其还包含佐剂。

10. 权利要求 8 所述的疫苗,其还包含选自 IL-12 和 / 或 IL-15 或编码 IL-12 和 / 或 IL-15 的核酸序列的佐剂。

11. 一种组合物,其包含一种或多种选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的蛋白质、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段及其互补序列。

12. 一种在哺乳动物中引起抗一个或多个 FMDV 病毒亚型的免疫反应的方法,包括施用根据权利要求 8 所述的疫苗。

13. 权利要求 12 所述的方法,其中所述疫苗包含核酸分子,所述方法包括步骤:

a) 给所述哺乳动物的组织施用所述核酸分子;和

b) 以有效地允许 DNA 质粒进入细胞的恒定电流利用脉冲能量对所述组织的细胞进行电穿孔。

14. 权利要求 13 所述的方法,其中步骤 a) 包括将所述 DNA 质粒疫苗注射入真皮内、皮下或肌肉组织。

15. 权利要求 13 或 14 所述的方法, 其中预设用于递送至所述组织的电流并且脉冲能量处于等于所述预设电流的恒定电流。

16. 权利要求 13-15 中任一项所述的方法, 其中所述电穿孔步骤还包括:

(a) 测量所述电穿孔细胞的阻抗;

(b) 相对于测量的阻抗调整所述脉冲能量的能量水平以维持所述电穿孔细胞中的恒定电流;

其中所述测量和调整步骤在所述脉冲能量的寿命内进行。

17. 权利要求 13-16 中任一项所述的方法, 其中所述电穿孔步骤包括按照以分散模式递送所述脉冲能量的脉冲序列模式将所述脉冲能量递送至多个电极。

18. 权利要求 12-17 中任一项所述的方法, 其中所述哺乳动物未被 FMDV 感染并且所述免疫反应是保护性免疫反应。

19. 权利要求 12-17 中任一项所述的方法, 其中所述哺乳动物未被 FMDV 感染并且所述免疫反应是治疗性免疫反应。

20. 一种在用权利要求 8 所述的疫苗接种的哺乳动物中诊断被 FMDV 感染的哺乳动物的方法, 所述方法包括:

a) 从所述哺乳动物分离液体样品; 和

b) 检测未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白和 / 或抗未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白的抗体的存在, 其中未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白和 / 或抗未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白的抗体的存在表明所述哺乳动物已被 FMDV 感染。

口蹄疫病毒病毒 (FMDV) 共有蛋白质、其编码序列及由其制备的疫苗

发明领域

[0001] 本发明涉及合成的共有 (consensus) 口蹄疫病毒 (FMDV) 免疫原性蛋白和编码此类蛋白的核酸分子、抗 FMDV 的疫苗、用于诱导抗 FMDV 的免疫反应的方法、用于区分被 FMDV 感染的个体与已接种的抗 FMDV 的个体的方法以及预防性和 / 或治疗性免疫个体以抗 FMDV 的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 口蹄疫是驯养和野生偶蹄动物 (包括牛、猪、山羊和鹿) 的高度接触性传染病, 其在宿主细胞中快速复制并且传播至接触易感性动物。该疾病的特征在于发热、跛行以及舌、足、口鼻部和乳头的水疱性病变, 从而导致成年动物的高发病率但死亡率较低。病原体 (causative agent) 为口蹄疫病毒 (FMDV) (细小 RNA 病毒科的口疮病毒属的种的类型)。FMDV 为由二十面体衣壳 (具有 4 种结构蛋白 VP1-4, 每一种蛋白 60 个拷贝) 包围的约 8500 个碱基的单链正义 RNA 基因组并且在抗原性上高度可变, 具有几个亚型 (包括 A、Asia 1、O、C、SAT1、SAT2 和 SAT3)。最近口蹄疫在许多先前无疾病国家 (包括 1997 年在台湾、2001 年在英国和荷兰的暴发) 以及在几个南美国家的出现已提高了对该经济破坏性病毒的认识。此外, 全世界都在关注可能的恐怖分子袭击可能利用 FMDV 攻击例如 1000 亿美元 / 年畜牧业的国家。

[0004] 先前控制 FMDV 的措施包括宰杀感染的或接触传染病的动物和排除污染。如果国家在最近暴发后 3 个月呈现无 FMDV 状况, 则因 FMDV 暴发而宰杀它们的家畜的国家才可有重新开始家畜活动。国家通常将接种动物以治疗 FMDV 暴发用作最后一着, 因为已接种动物并且未宰杀动物的国家必须等待整整一年来恢复无 FMD 状态。然而国家期望在任何 FMDV 暴发之前接种它们的动物并且能够保持它们的无 FMD 状态。

[0005] 过去, FMDV 疫苗包括化学灭活的完整病毒抗原和佐剂; 然而, 对此存在不利方面, 因为其需要昂贵的高污染制造设施来生产疫苗。在过去 25-30 年中, 研究者一直努力开发在单次接种后提供保护作用的疫苗。这些努力包括从病毒颗粒纯化的 VP1、生物工程改造的 VP1、VP1 肽、化学合成 VP1 肽、表达 VP1 表位的活载体的使用、利用编码 VP1 表位的 DNA 的接种以及使用从 FMDV 感染的培养物产生的全长衣壳蛋白 VP1-4 或通过复制缺陷型人腺病毒 5 型 (Ad5) 载体进行的 VP1-4 的递送。所有这些方法仅给接种的动物提供有限数量的跨所有 FMDV 病毒亚型的表位。

[0006] 因此, 在本领域存在对诊断 FMDV 感染的哺乳动物的疫苗和方法的需要, 所述疫苗和方法适合于提供抗跨 FMDV 的不同亚型的多个表位的保护作用。

发明概要

[0007] 本文中提供了分离的核酸, 所述核酸包含编码口蹄疫病毒亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3、SAT4 的 VP1-4 的共有氨基酸序列的序列或其互补序列。所述核酸可包括选自 (a) SEQ ID NO: 17-23; (b) 编码 24-30 的氨基酸序列的核苷酸序列; (c) (a) 的 80% 变

体 ;和 (a) 或 (b) 的互补序列的序列。还提供了包含异源序列的载体,其中所述异源序列由上述序列组成。

[0008] 本文中还提供了能够在哺乳动物中产生抗多个口蹄疫病毒 (FMDV) 亚型的免疫反应的疫苗,其中所述疫苗包含包括有效地连接于编码序列 (其编码包含来自一个或多个 FMDV 亚型的衣壳蛋白 VP1-4 的共有 FMDV 抗原) 的启动子的 DNA 质粒和药学上可接受的赋形剂,其中 DNA 质粒能够在哺乳动物的细胞中以有效地引起哺乳动物的免疫反应的量表达共有 FMDV 抗原。所述疫苗可产生抗 FMDV 亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的免疫反应。疫苗的质粒的编码序列可具有选自 SEQ ID NO:1-7 或其组合的 FMDV 抗原。疫苗的质粒的编码序列还可包括 N 末端前导序列,其中所述前导序列为 IgG 或 IgE。疫苗的质粒还可在编码序列的 3' 末端之后包含多腺苷酸化序列。疫苗的质粒还可包括编码来自亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 或 SAT3 的共有 FMDV 3C 蛋白酶的核苷酸序列。FMDV 3C 蛋白酶的核苷酸序列可以为 SEQ ID NO:15 并且可由 SEQ ID NO:16 所示的氨基酸序列编码。可对疫苗的质粒进行密码子最优化。FMDV 抗原的编码序列还可包括 VP1-4 和 3C 蛋白酶 (包括 SEQ ID NO:7-14)。疫苗的药学上可接受的赋形剂可以是佐剂并且所述佐剂可以为 IL-2 或 IL-15。疫苗的药学上可接受的赋形剂可以是转染促进剂。转染促进剂可以是浓度低于 6mg/ml 的聚阴离子、聚阳离子或脂质例如聚-L-谷氨酸。可给猪、反刍动物、人或灵长类动物施用疫苗。所述疫苗可引起体液或细胞或体液及细胞反应。

[0009] 本文中还提供了能够在哺乳动物中产生抗多个口蹄疫病毒 (FMDV) 亚型的免疫反应的疫苗,其中所述疫苗包括一种或多种包含有效地连接于编码序列 (编码包含来自选自亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的一个或多个 FMDV 亚型的衣壳蛋白 VP1-4 的共有 FMDV 抗原) 的启动子的 DNA 质粒和其药学上可接受的赋形剂,其中所述 DNA 质粒能够在哺乳动物的细胞中以有效地引起哺乳动物的免疫反应的量表达共有 FMDV 抗原。FMDV 抗原的编码序列可选自 SEQ ID NO:1-7 或其组合。疫苗的质粒还可包括编码亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 或 SAT3 的 FMDV 的共有 3C 蛋白酶的核苷酸序列,并且可包括 SEQ ID NO:15 所示的核苷酸序列。可给哺乳动物例如猪、反刍动物、人或灵长类动物施用疫苗。疫苗可在哺乳动物中引起免疫反应例如体液、细胞或体液及细胞反应。

[0010] 本文中还提供了能够在哺乳动物中产生抗多个 FMDV 亚型的免疫反应,其中所述疫苗包含包括一个或多个编码口蹄疫病毒 (FMDV) 亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 或 SAT3 的衣壳蛋白 VP1-4 的共有氨基酸序列的抗原和其药学上可接受的赋形剂。FMDV 抗原的编码氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:24-30。药学上可接受的赋形剂可以是选自 IL-2 和 IL-15 的佐剂。疫苗的药学上可接受的赋形剂可以是转染促进剂。转染促进剂可以是浓度低于 6mg/ml 的聚阴离子、聚阳离子或脂质例如聚-L-谷氨酸。还可给哺乳动物例如猪、反刍动物、人或灵长类动物施用疫苗。疫苗可在哺乳动物中引起免疫反应例如体液、细胞或体液及细胞反应。

[0011] 本文中还提供了用于在哺乳动物中引起抗多个 FMDV 病毒亚型的免疫反应的方法,包括将权利要求 1 或 21 的 DNA 质粒疫苗递送至哺乳动物的组织并且以有效地允许 DNA 质粒进入细胞的恒定电流利用脉冲能量对组织的细胞进行电穿孔。方法中权利要求 1 的 DNA 质粒的递送可包括将 DNA 质粒疫苗注射入真皮内、皮下或肌肉组织。可通过预设电流来递送所述方法的 DNA 质粒,并且脉冲能量处于等于当前电流的恒定电流。方法的电穿孔步

骤还可包括测量电穿孔细胞的阻抗,相对于测量的阻抗调整脉冲能量的能量水平以维持电穿孔细胞中的恒定电流,其中测量和调整步骤在脉冲能量的寿命内进行。电穿孔步骤还可包括按照以分散模式递送脉冲能量的脉冲序列模式将脉冲能量递送至多个电极。

[0012] 还提供了诊断被 FMDV 感染的哺乳动物的方法,其中所述方法包括从哺乳动物分离液体样品,从哺乳动物的液体样品分离抗体,以及将从步骤 b 分离的抗体与已用权利要求 3 的疫苗接种的对照哺乳动物相比较,其中对照哺乳动物只具有针对 FMDV VP1-4 蛋白的抗体,被感染的 FMDV 哺乳动物具有针对 FMDV VP1-4 蛋白和 FMDV 非结构蛋白的抗体。非结构蛋白可以是 FMDV 2C、3A 和 3D 聚合酶。

[0013] 提供了分离的核酸分子,所述核酸分子包含编码具有如下的蛋白质的序列:一个或多个具有或不具有前导序列的选自 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 中的一个或多个的序列、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段的序列、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段及其互补序列。

[0014] 在某些实施方案中,所述核酸序列选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41、其互补序列、其编码至少 20 个氨基酸的片段、其互补序列、与 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 具有 80%同源性的核酸分子、其互补序列、其编码至少 20 个氨基酸的片段及其互补序列。

[0015] 提供了疫苗,所述疫苗包含此类核酸分子和 / 或一种或多种蛋白质,所述蛋白质选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体和其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段。

[0016] 还提供了组合物,其包含一种或多种选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的蛋白质、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体和其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段。

[0017] 提供了用于在哺乳动物中引起抗一个或多个 FMDV 病毒亚型的免疫反应的方法。所述方法包括使用此处公开的疫苗并且,在某些实施方案中,可包括如下步骤:给哺乳动物的组织施用编码具有 FMDV 免疫原性序列的蛋白质的核酸分子;和以有效地允许 DNA 质粒进入细胞的恒定电流用脉冲能量对组织的细胞进行电穿孔。

[0018] 还提供了用于在按照本文中公开的方法接种的哺乳动物中诊断被 FMDV 感染的哺乳动物的方法。所述方法包括从接种的哺乳动物分离液体样品,和检测未包括在所述疫苗中的 FMDV 蛋白和 / 或抗未包括在所述疫苗中的 FMDV 蛋白的抗体的存在。这类 FMDV 蛋白和 / 或抗这类 FMDV 蛋白的抗体的存在表明接种的哺乳动物已被 FMDV 感染。

[0019] 发明详述

[0020] 已产生了用于融合蛋白的共有氨基酸序列,所述融合蛋白包含来自不同血清类型

的多种 FMDV 蛋白和单个 FMDV 蛋白。还产生了编码所述蛋白质的核酸分子。

[0021] 在本发明的一个方面,存在融合蛋白,包含共有 FMDV 蛋白 VP1、VP2、VP3、VP4 和 / 或 3C 和编码此类蛋白的核酸,所述融合蛋白可被产生并且用于疫苗中从而为哺乳动物提供抗跨一个或多个 FMDV 亚型(包括 A、Asia 1、O、C、SAT1、SAT2 和 SAT3)的口蹄疫的保护作用。

[0022] 在本发明的另一个方面,存在来自两个不同亚型的融合蛋白,包含共有 FMDV 蛋白 VP1 和编码此类蛋白的核酸,所述融合蛋白可被产生并且用于疫苗中从而为哺乳动物提供抗跨一个或多个 FMDV 亚型(包括 A、Asia 1、O、C、SAT1、SAT2 和 SAT3)的口蹄疫的保护作用。

[0023] 在本发明的另一个方面,存在的共有 FMDV 蛋白 VP1 和编码它们的核酸序列。它们可被产生并且用于疫苗中从而为哺乳动物提供抗跨一个或多个 FMDV 亚型(包括 A、Asia 1、O、C、SAT1、SAT2 和 SAT3)的口蹄疫的保护作用。

[0024] 然而不受特定理论的束缚,抗一个或多个 MDV 亚型的 VP1、VP2、VP3 和 / 或 VP4 的共有氨基酸序列的疫苗将提供在引发有效的抗每一个 FMDV 亚型内的大部分种类的免疫反应(体液、细胞或两者)中是有效的一大组表位。本发明涉及使用 FMDV 亚型的这些共有氨基酸 VP1、VP2、VP3 和 / 或 VP4 序列产生待用于疫苗(所述疫苗用于给哺乳动物施用以提供抗 FMDV 的预防性保护)的适当的质粒和蛋白质。同样地,本发明还涉及使用 FMDV VP1、VP2、VP3 和 / 或 VP4 抗原的这些共有序列鉴定和区分已被适当接种并且未被感染的哺乳动物与已被 FMDV 感染(通过对针对 FMDV 的非结构蛋白质例如 3D 聚合酶的抗体的检测)的哺乳动物的诊断方法。

[0025] 然而不受特定理论的束缚,VP1 为抗 VP1 的共有氨基酸序列的疫苗的优良免疫原性靶。VP1 为优势免疫原。

[0026] 1. 定义

[0027] 本文中所使用的术语仅仅为了描述特定实施方案并且无意进行限定。除非上下文中明确另有说明,否则说明书和所附权利要求中所使用的单数形式“一种 / 个(a)”、“一种 / 个(an)”和“该 / 所述(the)”包括复数所指物。

[0028] 对于本文中数值范围的引用,明确地包括以相同的精度存在于其间的每一个插入数值。例如,对于 6-9 的范围,除了 6 和 9 外还包括数值 7 和 8,对于范围 6.0-7.0,明确地包括数值 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9 和 7.0。

[0029] a. 佐剂

[0030] 本文中所使用的“佐剂”可以意指添加至本文中描述的 DNA 质粒疫苗以增强口蹄疫病毒(FMDV)抗原(其由在下文中描述的 DNA 质粒和编码核酸序列编码)的抗原性的任何分子。

[0031] b. 抗体

[0032] “抗体”可意指种类 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 的抗体或其片段或衍生物,包括 Fab、F(ab')₂、Fd 和单链抗体、双抗体、双特异性抗体、双功能抗体及其衍生物。抗体可以是来自哺乳动物的血清样品分离的抗体、多克隆抗体、亲和纯化的抗体或其混合物,所述抗体显示足够的对期望的表位或来源于其的序列的结合特异性。

[0033] c. 编码序列

[0034] 本文中所使用的“编码序列”或“编码核酸”可以意指包含编码蛋白质的核苷酸序列的核酸 (RNA 或 DNA 分子)。编码序列还可包括起始信号和终止信号,所述起始信号和终止信号有效地连接于能够在对其施用了所述核酸的个体或哺乳动物的细胞中指导表达的调控元件 (包括启动子和多腺苷酸化信号)。

[0035] d. 互补序列

[0036] 本文中所使用的“互补序列 (Complement)”或“互补的 (complementary)”可以意指核酸,可以意指核酸分子的核苷酸或核苷酸类似物之间的沃尔森 - 克里克 (例如, A-T/U 和 C-G) 或 Hoogsteen 碱基配对。

[0037] e. 共有区或共有序列

[0038] 本文中所使用的“共有区”或“共有序列”可以意指基于特定流感抗原的多个亚型的比对分析构建的合成的核酸序列或相应多肽序列,其可用于诱导抗特定流感抗原的多个亚型或血清型的广泛免疫。共有 FMDV 抗原可包括 VP1、VP2、VP3、VP4 和 C2 蛋白酶核苷酸和氨基酸序列。同样地,还可将合成抗原例如融合蛋白操作成共有序列 (或共有抗原)。

[0039] f. 恒定电流

[0040] 本文中所使用的“恒定电流”定义了在被递送至相同组织的电脉冲的持续时间中被组织或界定所述组织的细胞接收或经受的电流。电脉冲源自从本文中描述的电穿孔装置。该电流在电脉冲的寿命期间以恒定的安培度保持在所述组织中,因为本文中提供的电穿孔装置具有反馈元件,从而优选具有瞬时反馈。反馈元件可在整个脉冲持续过程中测量组织 (或细胞) 的电阻并且引起电穿孔装置改变其电能输出 (例如,增加电压),这样相同组织中的电流在整个电脉冲过程中 (在微秒的量级上) 以及脉冲之间保持恒定。在某些实施方案中,反馈元件包括控制器。

[0041] g. 电流反馈或反馈

[0042] 本文中所使用的“电流反馈”或“反馈”可互换使用并且可以意指提供的电穿孔装置的活动响应,其包括测量电极之间的组织中的电流和相应地改变由 EP 装置递送的能量输出,以将电流维持在恒定水平上。该恒定水平是由用户开始脉冲序列或电处理之前预先设置的。反馈可通过电穿孔装置的电穿孔组件例如控制器来实现,因为其中的电路能够连续监控电极之间的组织中的电流并且将该监控的电流 (或组织内的电流) 与预设电流相比较,以及不断地进行能量输出调整以将监控的电流维持在预设水平上。由于反馈回路为模拟闭环反馈,因此其可以是瞬时的。

[0043] h. 分散电流

[0044] 本文中所使用的“分散电流”可以意指从本文中描述的电穿孔装置的各种针电极阵列传递的电流的模式,其中所述模式使待被电穿孔的组织任何区域上的电穿孔相关热应激的发生降至最低或优选消除其发生。

[0045] i. 电穿孔

[0046] 本文中可互换使用的“电穿孔”、“电通透作用 (electro-permeabilization)”或“电动力学增强 (electro-kinetic enhancement)” (“EP”) 可以指使用跨膜电场脉冲来在生物膜上诱导极微小的路径 (孔);它们的存在允许生物分子例如质粒、寡核苷酸、siRNA、药物、离子和水从细胞膜的一侧穿过进入另一侧。

[0047] j. 反馈机制

[0048] 本文中所使用的“反馈机制”可以指通过软件或硬件（或固件）进行的过程，所述过程接收和比较期望的组织的阻抗（在递送脉冲能量之前、期间和/或之后）与预设值（优选电流），然后调整所递送的脉冲能量以达到所述预设值。可通过模拟闭环回路进行反馈机制。

[0049] k. 片段

[0050] 本文中所使用的“片段”可以意指核酸的一部分，所述部分编码能够在哺乳动物中引起与至少一个 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 或 SAT3 的非片段引起的免疫反应大体上相似的免疫反应的多肽。所述片段可以是选自本发明的各种编码核苷酸序列（包括 SEQ ID NO:1-7 和 15-21）的至少一个的 DNA 片段。所述片段可包括 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的核苷酸序列的至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或至少 95%。片段可包括 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或至少 95%，提供的片段包括氨基酸 21、86、127、129、154、156、182、195、206、218、220、237、249、255、265、271 或 275 的一个或多个。所有此类片段也可任选地不包括氨基酸。DNA 片段在长度上可以为 30 或更多个核苷酸，在长度上为 45 或更多、60 或更多、75 或更多、90 或更多、120 或更多、150 或更多、180 或更多、210 或更多、240 或更多、270 或更多、300 或更多、360 或更多、420 或更多、480 或更多、540 或更多、600 或更多、660 或更多、720 或更多、780 或更多、840 或更多、900 或更多、960 或更多、1020 或更多、1080 或更多、1140 或更多、1200 或更多、1260 或更多、1320 或更多、1380 或更多、1440 或更多、1500 或更多、1560 或更多、1620 或更多、1680 或更多、1740 或更多、1800 或更多、1860 或更多、1820 或更多、1880 或更多、1940 或更多、2000 或更多、2600 或更多、2700 或更多、2800 或更多、2900 或更多、2910 或更多、2920 或更多、2930 或更多、2931 或更多、2932 或更多、2933 或更多、2934 或更多、2935 或更多、2936 或更多、2937 或更多或 2938 或更多个核苷酸。

[0051] DNA 片段可包括免疫球蛋白前导序列例如 IgE 或 IgG 序列的编码序列。

[0052] DNA 片段可少于 10 个核苷酸、少于 20、少于 30、少于 40、少于 50、少于 60、少于 75、少于 90、少于 120、少于 150、少于 180、少于 210、少于 240、少于 270、少于 300、少于 360、少于 420、少于 480、少于 540、少于 600、少于 660、少于 720、少于 780、少于 840、少于 900、少于 960、少于 1020、少于 1080、少于 1140、少于 1200、少于 1260、少于 1320、少于 1380、少于 1440、少于 1500、少于 1560、少于 1620、少于 1680 或少于 1740 个核苷酸、少于 1800、少于 1860、少于 1820、少于 1880、少于 1940、少于 2000、少于 2600、少于 2700、少于 2800、少于 2900、少于 2910、少于 2920、少于 2930、少于 2931、少于 2932、少于 2933、少于 2934、少于 2935、少于 2936、少于 2937 或少于 2938 个核苷酸。

[0053] “片段”还可表示能够在哺乳动物中引起与至少一个 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 或 SAT3 的非片段引起的免疫反应大体上相似的免疫反应的多肽片段。片段可以是选自本发明的各种编码多肽序列（包括 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42）的至少一个的多肽片段。可分析多肽片段以接触由公共可获得的数据库例如 LosAlamos 国家实验室的 FMDV 序列数据库提供的至少一个抗原性表位。蛋白质的片段可包括 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、

32、34、36、38、40 和 42 的至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或至少 95%。多肽可包括免疫球蛋白前导序列例如 IgE 或 IgG 的氨基酸序列。多肽片段在长度上可为 30 或更多个氨基酸,在长度上可为 45 或更多、60 或更多、75 或更多、90 或更多、120 或更多、150 或更多、180 或更多、210 或更多、240 或更多、270 或更多、300 或更多、360 或更多、420 或更多、480 或更多、540 或更多、600 或更多、660 或更多或 710 个氨基酸或更多氨基酸。肽片段在长度上可少于 10 个氨基酸、少于 20、少于 30、少于 40、少于 50、少于 60、少于 75、少于 90、少于 120、少于 150、少于 180、少于 210、少于 240、少于 270、少于 300、少于 360、少于 420、少于 480、少于 540、少于 600、少于 660、少于 700、少于 701、少于 702、少于 703、少于 704、少于 705、少于 706、少于 707、少于 708、少于 709 或少于 710 个氨基酸。

[0054] 1. 同源性

[0055] 可使用 ClustalW(<http://www.ebi.ac.uk/Tools/clustalw2/index.html>) 产生多个序列比对的同源性。

[0056] m. 同一性

[0057] 本文中所使用的“相同的”或“同一性”在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中可以意指序列具有指定百分比的在指定区域内相同的残基。可如下计算百分比:通过任选地将两个序列对齐,在指定的区域中比较两个序列,测定两个序列中在其上存在相同残基的位点的数目以产生匹配位点的数目,将匹配位点的数目除以指定区域的位点总数,然后将结果乘以 100 来产生序列同一性的百分比。在其中两个序列具有不同长度或比对产生一个或多个交错末端并且指定的比较区域只包括单一序列的情况下,将单个序列的残基包括在计算的分母中而非分子中。当比较 DNA 和 RNA 时,可认为胸腺嘧啶 (T) 和尿嘧啶 (U) 是等同的。可手工或通过使用计算机序列算法例如 BLAST 或 BLAST 2.0 来计算同一性。

[0058] n. 阻抗

[0059] 当讨论反馈机制时可使用本文中所使用的“阻抗”,可按照欧姆定律将其转换成电流值,从而使得能够与预设电流进行比较。

[0060] o. 免疫反应

[0061] 本文中使用的“免疫反应”可以意指宿主的免疫系统例如哺乳动物的免疫系统响应 FMDV 共有序列的引入(通过提供的 DNA 质粒疫苗)的激活。免疫反应可以以细胞或体液反应或两者的形式存在。

[0062] p. 核酸

[0063] 本文中所使用的“核酸”或“寡核苷酸”或“多核苷酸”可意指至少两个共价连接在一起的核苷酸。单链的描述也确定了互补链的序列。因此,核酸还包括被描述的单链的互补链。核酸的许多变体可用于与给定的核酸相同的目的。因此,核酸还包括大体上相同的核酸及其互补序列。单链提供了可在严格杂交条件下与靶序列杂交的探针。因此,核酸还包括在严格杂交条件下杂交的探针。

[0064] 核酸可以是单链或双链的,或可包含双链和单链序列的部分。核酸可以是 DNA(基因组 DNA 和 cDNA)、RNA 或杂交体,其中核酸可包含脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸的组合,以及碱基(包括尿嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、鸟嘌呤、肌苷、黄嘌呤、次黄嘌呤、异胞嘧啶和异鸟嘌呤)的组合。核酸可通过化学合成法或通过重组法获得。

[0065] 核酸通常包括磷酸二酯键,虽然可包括核酸类似物,所述核酸类似物可具有至少一个不同的连接例如氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或 O- 甲基亚磷酰胺连接以及肽核酸主链和连接。其它核酸类似物包括具有带正电荷主链 (positive backbone)、非离子型主链和非核糖主链的核酸类似物,包括美国专利 No. 5, 235, 033 和 5, 034, 506 (将所述专利通过引用并入本文) 中描述的核酸类似物。包括一个或多个非天然存在或修饰的核苷酸的核酸也包括在核酸的定义内。修饰核苷酸类似物可位于例如核酸分子的 5' 末端和 / 或 3' 末端。核苷酸类似物的代表性实例可选自糖 - 或主链 - 修饰的核糖核苷酸。然而应当指出,包含非天然存在的核碱基而非天然存在的核碱基的核碱基修饰的核苷酸即核糖核苷酸,例如在 5- 位上被修饰的尿苷或胞苷例如 5-(2- 氨基) 丙基尿苷、5- 溴尿苷;在 8- 位上被修饰的腺苷和鸟苷例如 8- 溴鸟苷;脱氮核苷酸例如 7- 脱氮 - 腺苷;O- 和 N- 烷基化的核苷酸例如 N6- 甲基腺苷也是合适的。2' -OH- 基团可被选自 H、OR、R、卤素、SH、SR、NH₂、NHR、NR₂ 或 CN 的基团替代,其中 R 为 C₁-C₆ 烷基、烯基或炔基并且卤素为 F、Cl、Br 或 I。修饰核苷酸还包括通过例如 Krutzfeldt 等人, Nature (2005 年 10 月 30 日), Soutschek 等人, Nature 432:173-178 (2004) 和美国专利公布 No. 20050107325 (将所述文献和专利公布通过引用并入本文) 中描述的羟脯氨酸连接与胆固醇缀合的核苷酸。修饰核苷酸和核酸还可包括锁核酸 (locked nucleic acid) (LNA), 如美国专利 No. 20020115080 (将其通过引用并入本文) 中所描述的。其它修饰核苷酸和核酸描述于美国专利公布 No. 20050182005 (将其通过引用并入本文) 中。可因多个原因进行磷酸核糖主链的修饰例如以增加这类分子在生理环境中的稳定性和半衰期,以增强穿过细胞膜的扩散,或作为生物芯片上的探针。可制备天然存在的核酸和类似物的混合物;可选择地,可制备不同核酸类似物的混合物和天然存在的核酸与类似物的混合物。

[0066] q. 有效连接的

[0067] 本文中所使用的“有效连接的”可以意指基因的表达处于与其空间上连接的启动子的控制之下。启动子可位于处于其控制之下的基因的 5' (上游) 或 3' (下游)。启动子与基因之间的距离可以与所述启动子所源自的基因中启动子与其控制的基因之间的距离大致相同。这在本领域是已知的,该距离的变化可被容纳而不丧失启动子功能。

[0068] r. 启动子

[0069] 本文中所使用的“启动子”可以意指能够赋予、激活或增强核酸在细胞中表达的合成或天然来源的分子。启动子可包括一个或多个特异性转录调控序列以进一步增强表达和 / 或改变相同基因的空间表达和 / 或时间表达。启动子还可包括离转录的起始位点多至数千碱基对的远侧增强子或抑制元件 (repressor element)。启动子可源自包括病毒、细菌、真菌、植物、昆虫和动物的来源。启动子可组成型地或差异地 (针对其中表达发生的细胞、组织或器官或针对表达发生时所处的发育阶段,或响应外部刺激例如生理应激、病原体、金属离子或诱导剂) 调节基因组件的表达。启动子的代表性实例包括细菌噬菌体 T7 启动子、细菌噬菌体 T3 启动子、SP6 启动子、lac 操纵子 - 启动子、tac 启动子、SV40 晚期启动子、SV40 早期启动子、RSV-LTR 启动子、CMV IE 启动子、SV40 早期启动子或 SV40 晚期启动子和 CMV IE 启动子。

[0070] s. 严格杂交条件

[0071] 本文中所使用的“严格杂交条件”可以意指在其下第一核酸序列 (例如,探针) 将

与例如核酸的复杂混合物中的第二核酸序列（例如，靶）杂交的条件。严格条件是序列依赖性的并且在不同的情况下不同。严格条件可经选择为比特定序列在确定的离子强度 pH 下的热解链温度（thermal melting point）(T_m) 低约 5-10°C。 T_m 可以是平衡时 50% 的与靶互补的探针与靶序列杂交（由于靶序列过量存在，因此在 T_m 下，50% 的探针在平衡时被占据）所处的温度（在确定的离子强度、pH 和核酸浓度下）。严格条件可以是这样的条件，其中盐浓度低于约 1.0M 的钠离子，例如在 pH 7.0 至 8.3 下约 0.01-1.0M 的钠离子浓度（或其它盐）并且温度为至少约 30°C（对于短探针（例如，约 10-50 个核苷酸）而言）和至少约 60°C（对于长探针（例如，超过约 50 个核苷酸）而言）。严格杂交还可通过添加去稳定剂例如甲酰胺来获得。对于选择性或特异性杂交，正信号可以为至少 2 至 10 倍于本底的杂交。示例性严格杂交条件包括下列条件：50% 甲酰胺，5x SSC 和 1% SDS，于 42°C 下温育，或 5x SSC，1% SDS，于 65°C 下温育，在 65°C 下于 0.2x SSC 和 0.1% SDS 中进行洗涤。

[0072] t. 大体上互补

[0073] 本文中所使用的“大体上互补”可以意指第一序列与 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100 或更多个核苷酸或氨基酸的区域上与第二序列的互补序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98% 或 99% 的同一性，或两个序列在严格杂交条件下杂交。

[0074] u. 大体上相同的

[0075] 本文中所使用的“大体上相同的”可以意指第一与第二序列在 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100 或更多个核苷酸或氨基酸的区域上具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98% 或 99% 的同一性，或对于核酸而言，如果第一序列与第二序列的互补序列大体上互补。

[0076] v. 亚型或血清型

[0077] 在本文中可互换所使用并且关于 FMDV 病毒的“亚型”或“血清型”意指 FMDV 病毒抗原的遗传变体，以便一个亚型与不同亚型可被免疫系统识别区分开来。

[0078] w. 变体

[0079] 本文中所使用的针对核酸的“变体”可以意指 (i) 参照的核苷酸的部分或片段；(ii) 参照的核苷酸序列或其部分的互补序列；(iii) 与参照的核酸或其互补序列大体上相同的核酸；或 (iv) 在严格条件下与参照的核酸、其互补序列或与其大体上相同的序列杂交的核酸。

[0080] 针对肽或多肽的“变体”意指在氨基酸序列上相异在于氨基酸的插入、缺失或保守置换，但保留至少一种生物活性的肽或多肽。变体还可以指具有在氨基酸序列上与参照蛋白质大体上相同的氨基酸序列的蛋白质，所述蛋白质保留至少一种生物活性。氨基酸的保守置换，即用具有相似性质（例如，亲水性、带电荷区域的程度和分布）的不同氨基酸替代氨基酸，在本领域被认为通常包括较小的改变。这些较小的改变可部分地通过考虑氨基酸的亲水指数来鉴定，如本领域中所理解的。Kyte 等人，J. Mol. Biol. 157:105-132(1982)。氨基酸的亲水指数基于其疏水性和电荷的考虑。在本领域中已知具有相似亲水指数的氨基酸可被置换并且仍保持蛋白质功能。在一个方面，具有为 ± 2 的亲水指数的氨基酸被置换。氨基酸的亲水性也可用于展现可导致保留生物功能的蛋白质的置换。在肽的上下文中氨基

酸的亲水性的考虑允许计算该肽的最大局部平均亲水性,这是已被报导与抗原性和免疫原性充分相关的有用测量。美国专利 No. 4, 554, 101, 通过引用整体并入本文。具有相似亲水性值的氨基酸的置换可导致保留生物活性例如免疫原性的肽,这在本领域是被理解的。可利用彼此具有在 ± 2 内的亲水性值的氨基酸进行置换。氨基酸的疏水性指数和亲水性值都受到该氨基酸的特定侧链影响。与该观察相一致地,与生物功能相容的氨基酸置换经理解取决于氨基酸(特别是这些氨基酸的侧链)的相对相似性,如通过疏水性、亲水性、电荷、大小和其它性质所揭示的。

[0081] x. 载体

[0082] 本文中所使用的“载体”可以意指包含复制起始点的核酸序列。载体可以是质粒、细菌噬菌体、细菌人工染色体或酵母人工染色体。载体可以是 DNA 或 RNA 载体。载体可以是自主复制染色体外载体或整合入宿主基因组的载体。

[0083] 2. FMDV 蛋白

[0084] 本文中提供了能够在哺乳动物中引起抗一个或多个口蹄疫病毒(FMDV)亚型的免疫反应的抗原。所述抗原可以是包含衣壳蛋白 VP1、VP2、VP3、VP4、其共有序列、其变体、其片段或其组合的 FMDV 抗原。FMDV 抗原可来自 FMDV 亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 或 SAT3。FMDV 抗原可包含至少一个抗原性表位,所述表位可以对于可针对其诱导免疫反应的特定 FMDV 免疫原是有效的。FMDV 抗原的空病毒衣壳蛋白 VP1-4 提供了一整套存在于完整 FMDV 病毒中的免疫原性位点和表位。共有 FMDV 抗原序列可源自来自一个 FMDV 亚型的多种 FMDV 病毒的 FMDV 抗原序列。共有 FMDV 抗原可包括 VP1、VP2、VP3 和 VP4 FMDV 亚型共有蛋白质序列,其可以是共有 VP1-4 蛋白。共有 VP1-4 蛋白可包括至少一个 FMDV 蛋白 3C 的切割位点。蛋白 3C 的切割位点可存在于共有 VP1-4 蛋白的每一个共有 VP1、VP2、VP3 和 VP4 序列之间。蛋白 3C 对共有 VP1-4 蛋白的切割可切割共有 VP1-4 蛋白以产生共有 VP1-蛋白、共有 VP2-蛋白、共有 VP3-蛋白和共有 VP4 蛋白。可选择,天然蛋白水解切割位点可存在于每一个共有抗原序列之间,例如氨基酸序列:SEQ ID NO:45:RGRKRRS。

[0085] 提供了包含共有 VP1、VP2、VP3 和 VP4 以及蛋白酶 3C 的共有序列的融合蛋白。存在分别作为亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 和 SAT3 的共有序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12 和 14。

[0086] SEQ ID NO:16 为共有 3C 蛋白酶序列。

[0087] 提供了包含共有 VP1、VP2、VP3 和 VP4 的融合蛋白。存在 SEQ ID NO:18、20、22、24、26、28 和 30,它们分别为亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 和 SAT3 的共有序列。

[0088] SEQ ID NO:32、34、36 和 38 分别为 VP1 亚型 Asia、O、A 和 C 的共有序列。这些序列包括 IgE 前导序列 SEQ ID NO:44,所述前导序列在每一种情况下可被不同前导序列置换或可被缺失且被甲硫氨酸置换。

[0089] SEQ ID NO:40 和 42 为 VP1 的两个共有序列的融合蛋白。SEQ ID NO:40 为共有 VP1 亚型 A 和 VP1 亚型 C。SEQ ID NO:42 为共有 VP1 亚型 Asia 和 VP1 亚型 O。这些序列包括 IgE 前导序列 SEQ ID NO:44,所述前导序列在每一种情况下可被不同前导序列置换或可被缺失且被甲硫氨酸置换。

[0090] 此外,蛋白质可以为 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的片段。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 20%。在某些实

施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 20%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 30%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 40%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 50%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 60%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 70%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 80%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 90%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 95%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 96%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 97%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 98%。在某些实施方案中,蛋白质为共有蛋白质的 99%。

[0091] 此外,蛋白质与 SEQ ID NO :2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有同源性。在某些实施方案中,蛋白质具有 80%同源性。在某些实施方案中,蛋白质具有 90%同源性。在某些实施方案中,蛋白质具有 95%同源性。在某些实施方案中,蛋白质具有 96%同源性。在某些实施方案中,蛋白质具有 97%同源性。在某些实施方案中,蛋白质具有 98%同源性。在某些实施方案中,蛋白质具有 99%同源性。

[0092] 此外,蛋白质为与 SEQ ID NO :2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有同源性的蛋白质的片段。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 20%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 20%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 30%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 40%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 50%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 60%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 70%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 80%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 90%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 95%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 96%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 97%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 98%。在某些实施方案中,蛋白质为同源蛋白质的 99%。

[0093] 3. 编码序列

[0094] 本文中提供了能够在哺乳动物中引起抗一个或多个口蹄疫病毒 (FMDV) 亚型的免疫反应的抗原的编码序列。抗原可以是包含衣壳蛋白 VP1、VP2、VP3、VP4、其共有序列、其变体、其片段或其组合的 FMDV 抗原。FMDV 抗原可来自 FMDV 亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 或 SAT3。FMDV 抗原可包含至少一个抗原性表位,所述表位可以对于可针对其诱导免疫反应的特定 FMDV 免疫原是有效的。FMDV 抗原的空病毒衣壳蛋白 VP1-4 提供了一整套存在于完整 FMDV 病毒中的免疫原性位点和表位。共有 FMDV 抗原序列可源自来自一个 FMDV 亚型的多种 FMDV 病毒的 FMDV 抗原序列。共有 FMDV 抗原可包含 VP1、VP2、VP3 和 VP4 FMDV 亚型共有蛋白质序列,其可以是共有 VP1-4 蛋白。共有 VP1-4 蛋白可包含至少一个 FMDV 蛋白 3C 的切割位点。蛋白 3C 的切割位点可存在于共有 VP1-4 蛋白的每一个共有 VP1、VP2、VP3 和 VP4 序列之间。蛋白 3C 对共有 VP1-4 蛋白的切割可切割共有 VP1-4 蛋白以产生共有 VP1-蛋白、共有 VP2-蛋白、共有 VP3-蛋白和共有 VP4 蛋白。可选择,天然蛋白水解切割位点可存在于每一个共有抗原序列之间,例如氨基酸序列:SEQ ID NO :45:RGRKRRS。

[0095] 提供了包含共有 VP1、VP2、VP3 和 VP4 以及蛋白酶 3C 的共有序列的融合蛋白的编码序列。存在分别作为亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 和 SAT3 的共有序列的 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11 和 132。

[0096] SEQ ID NO :15 编码共有 3C 蛋白酶序列。

[0097] 提供了包含共有 VP1、VP2、VP3 和 VP4 的融合蛋白的编码序列。存在 SEQ ID NO : 17、19、21、23、25、27 和 29, 它们分别为亚型 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2 和 SAT3 的共有序列。

[0098] SEQ ID NO :31、33、35 和 37 分别编码 VP1 亚型 Asia、O、A 和 C 的共有序列。这些序列包括 IgE 前导序列 SEQ ID NO :44 的编码序列, 所述编码序列在每一种情况下可被不同前导序列的编码序列置换或可被缺失且仅被起始密码子置换。

[0099] SEQ ID NO :40 和 42 为 VP1 的两个共有序列的融合蛋白。SEQ ID NO :40 为共有 VP1 亚型 A 和 VP1 亚型 C。SEQ ID NO :42 为共有 VP1 亚型 Asia 和 VP1 亚型 O。这些序列包括 IgE 前导序列 SEQ ID NO :44, 所述前导序列在每一种情况下可被不同前导序列的编码序列置换或可被缺失且仅被起始密码子置换。

[0100] 此外, 编码序列可编码可为 SEQ ID NO :2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的片段的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 20% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 30% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 40% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 50% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 60% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 70% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 85% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 90% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 95% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 96% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为共有蛋白质的 97% 的蛋白质。

[0101] 此外, 编码序列编码与 SEQ ID NO :2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有同源性的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码具有 80% 同源性的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码具有 90% 同源性的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码具有 95% 同源性的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码具有 96% 同源性的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码具有 97% 同源性的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码具有 98% 同源性的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码具有 99% 同源性的蛋白质。

[0102] 此外, 编码序列编码作为与 SEQ ID NO :2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有同源性的蛋白质的片段的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 20% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 30% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 40% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 50% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 60% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 70% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 80% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 90% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 95% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 96% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 97% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为同源蛋白质的 98% 的蛋白质。在某些实施方案中, 编码序列编码为

同源蛋白质的 99% 的蛋白质。

[0103] 此外, 编码序列可以为 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的片段、在某些实施方案中, 片段为 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%。

[0104] 此外, 编码序列可以与 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 同源。在某些实施方案中, 编码序列与 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 具有 80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同源性。

[0105] 此外, 编码序列可以与 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的片段同源。在某些实施方案中, 片段为 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%, 并且所述编码序列与 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的片段具有 80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同源性。

[0106] 4. 质粒

[0107] 本文中提供了能够以有效地引起哺乳动物的免疫反应的量在哺乳动物的细胞中表达一种或多种 FMDV 抗原的载体。所述载体可包括编码 FMDV 抗原的异源核酸。载体可以为质粒。所述质粒对于利用编码 FMDV 抗原的核酸转化细胞是有用的, 培养所述转化的宿主细胞, 将其维持在其中 FMDV 抗原的表达发生的条件下。

[0108] 所述质粒可包含编码选自 SEQ ID NO :2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的 FMDV 抗原、其片段、其同源序列和同源序列的片段的核酸。所述质粒还可包含起始密码子或前导序列 (所述密码子和序列可位于编码序列的上游) 和终止密码子 (其可位于编码序列的下游)。起始和终止密码子可与编码序列在框内。

[0109] 质粒还可包含有效地连接于编码序列的启动子。有效地连接于编码序列的启动子可以是来自猿猴病毒 40 (SV40) 的启动、小鼠乳腺癌病毒 (MMTV) 启动子、人免疫缺陷病毒 (HIV) 启动子例如牛免疫缺陷病毒 (BIV) 长末端重复 (LTR) 启动子、莫洛尼病毒启动子、禽类白血病毒 (ALV) 启动子、巨细胞病毒 (CMV) 启动子例如 CMV 立即早期启动子、EB 病毒 (Epstein Barr virus) (EBV) 启动子或劳斯肉瘤病毒 (RSV) 启动子。启动子还可以是来自人基因例如人肌动蛋白、人肌球蛋白、人血红蛋白、人肌肉肌酸或人金属硫蛋白的启动子。启动子还可以是组织特异性启动子, 例如肌肉或皮肤特异性启动子 (天然或合成的)。此类启动子的实例描述于第 US20040175727 号美国专利申请公布 (将其内容通过引用整体并入本文) 中。

[0110] 质粒还可包括多腺苷酸化信号, 其可位于编码区的下游。多腺苷酸化信号可以是 SV40 多腺苷酸化信号、LTR 多腺苷酸化信号、牛生长激素 (bGH) 多腺苷酸化信号、人生长激素 (hGH) 多腺苷酸化信号或人 β -珠蛋白多腺苷酸化信号。SV40 多腺苷酸化信号可以是来自 pCEP4 质粒 (Invitrogen, San Diego, CA) 的多腺苷酸化信号。

[0111] 质粒还可包括编码序列的上游增强子。增强子可以为肌动蛋白、人肌球蛋白、人血红蛋白、人肌肉肌酸或病毒增强子例如来自 CMV、FMDV、RSV 或 EBV 的增强子。多核苷酸功

能增强描述于美国专利 No. 5, 593, 972、5, 962, 428 和 W094/016737 (将每一个专利的内容通过引用整体并入本文) 中。

[0112] 质粒还包括哺乳动物复制起始点以在细胞中染色体外维持质粒和产生多拷贝的质粒。质粒可以是来自 Invitrogen (San Diego, CA) 的 pVAX1、pCEP4 或 pREP4, 其可包括 EB 病毒的复制起始点和细胞核抗原 EBNA-1 编码区, 其可产生高拷贝附加型复制而无需整合。质粒的主链可以是 pAV0242。质粒可以是复制缺陷型腺病毒 5 型 (Ad5) 质粒。

[0113] 质粒还可包含调控序列, 其可以十分适合在已将质粒施入其中的细胞中进行基因表达。编码序列可包含密码子, 所述密码子可以允许编码序列在宿主细胞中更高效地转录。

[0114] 编码序列可包含 Ig 前导序列。所述前导序列可位于编码序列的 5'。由该序列编码的共有蛋白质可包含 N-末端 Ig 前导序列, 然后共有蛋白质。N-末端 Ig 前导序列可以为 IgE 或 IgG。

[0115] 质粒可以是 pSE420 (Invitrogen, San Diego, Calif.), 可将其用于在大肠杆菌 (*Escherichia coli*) (E. coli) 中进行蛋白质生产。质粒还可以是 pYES2 (Invitrogen, San Diego, Calif.), 可将其用于在酵母的酿酒酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*) 株中进行蛋白质生产。质粒还可具有 MAXBAC™ 完整杆状病毒表达系统 (Invitrogen, San Diego, Calif.), 可将其用于在昆虫细胞中进行蛋白质生产。质粒还可以是 pcDNA 1 或 pcDNA3 (Invitrogen, San Diego, Calif.), 可将其用于在哺乳动物细胞例如中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中进行蛋白质生产。

[0116] 质粒可包含一个或多个编码序列, 所述编码序列编码来自一个或多个亚型例如 Asia、A、O、C、SAT1、SAT2 和 SAT3 的 VP1、VP2、VP3、VP4 和 3C 中的一个或多个。

[0117] 在某些实施方案中, 质粒包含来自亚型 Asia、A、O、C、SAT1、SAT2 或 SAT3 的多个不同的共有 FMDV 抗原 VP1、VP2、VP3、VP4 和 3C 的编码序列。

[0118] 在某些实施方案中, 质粒包含来自亚型 Asia、A、O、C、SAT1、SAT2 或 SAT3 的多个不同的共有 FMDV 抗原 VP1、VP2、VP3 和 VP4 的编码序列。

[0119] 在某些实施方案中, 质粒包含来自亚型 Asia、A、O 和 C 中的两个亚型的两个不同的共有 FMDV 抗原 VP1, 例如来自亚型 Asia 的 VP1 和来自亚型 O 的 VP1 或来自 t 亚型 A 的 VP1 和来自亚型 C 的 VP1。

[0120] 在某些实施方案中, 质粒包含共有 FMDV 抗原 VP1 例如 VP1 亚型 Asia、VP1 亚型 A、VP1 亚型 O 或 VP1 亚型 C 的编码序列。

[0121] 编码序列可由全部由有效连接的启动子调控的不同 DNA 质粒例如具有由一个或多个启动子调控的编码序列 (所述编码序列包含多种共有 FMDV 抗原) 的 DNA 质粒编码。

[0122] 5. 疫苗

[0123] 然而不受科学理论束缚, 可用于引起广泛抗 FMDV 的免疫反应 (体液、细胞或两者) 的疫苗可包含上文中所示的一个或多个编码序列, 即编码一种或多种来自亚型 (选自 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合) 的蛋白质 VP1、VP2、VP3、VP4 和 3C 的核酸序列。编码序列还可包括包含同源序列、片段和片段的同源序列的那些编码序列。可选择地或此外, 诱导抗 FMDV 免疫反应的组合物还可包括一种或多种选自 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的蛋白质。

[0124] 本文中提供了能够在哺乳动物中产生抗一个或多个 FMDV 亚型的免疫反应的疫

苗。所述疫苗可包含上述质粒。疫苗可包含多种各自针对一个或多个 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的质粒。疫苗还可包含本身针对一个或多个 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的 FMDV 抗原。疫苗还可包括针对来自世界的特定区域例如亚洲、欧洲和南非 (sub-Africa) 的 FMDV 亚型的质粒。可选择地或此外,疫苗还可包括一个或多个 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的蛋白质。疫苗还可包括本身针对一个或多个 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、C、O、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的 FMDV 抗原。疫苗还可包括针对来自世界的特定区域例如亚洲、欧洲和南非的 FMDV 亚型的质粒和 / 或蛋白质。可提供疫苗以诱导治疗性或预防性免疫反应。

[0125] 疫苗还可包含编码 FMDV C3 蛋白酶的核酸,其可以是共有 C3 蛋白酶核酸。共有蛋白质 3C 核酸可以是蛋白 3C 编码序列。可选择地或此外,疫苗还可包含 FMDV C3 蛋白酶,例如共有 C3 蛋白酶例如蛋白 3C。疫苗还可包含编码全长或部分 VP1-4 编码序列和全长或部分 C3 编码序列的嵌合基因。可选择地或此外,疫苗还可包含含有全长或部分 VP1-4 以及全长或部分 C3 的融合蛋白。

[0126] 本文中提供了根据本发明的药物组合物,所述药物组合物包含约 1 纳克至约 10mg 的 DNA。在某些实施方案中,根据本发明的药物组合物包含:1) 至少 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 纳克,或至少 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95,100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700、705、710、715、720、725、730、735、740、745、750、755、760、765、770、775、780、785、790、795、800、805、810、815、820、825、830、835、840、845、850、855、860、865、870、875、880、885、890、895. 900、905、910、915、920、925、930、935、940、945、950、955、960、965、970、975、980、985、990、995 或 1000 微克,或至少 1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5 或 10mg 或更多;和 2) 达到并且包括 15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 纳克,或达到并且包括 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95,100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700、705、710、715、720、725、730、735、740、745、750、755、760、765、770、775、780、785、790、795、800、805、810、815、820、825、830、835、840、845、850、855、860、865、870、875、880、885、890、895. 900、905、910、915、920、925、930、935、940、945、950、955、960、965、970、975、980、985、990、995 或 1000 微克,或达到并且包括 1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5 或 10mg 之间的 DNA。在某些实施方案中,根据本发明的药物组合物包含约 5 纳克至约 10mg 的 DNA。在某些实施方案中,根据本发明的药物组合物包含约 25

纳克至约 5mg 的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 50 纳克至约 1mg 的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 0.1 至约 500 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 1 至约 350 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 5 至约 250 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 10 至约 200 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 15 至约 150 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 20 至约 100 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 25 至约 75 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 30 至约 50 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 35 至约 40 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 100 至约 200 微克 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 10 微克至约 100 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 20 微克至约 80 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 25 微克至约 60 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 30 纳克至约 50 微克的 DNA。在某些实施方案中,药物组合物包含约 35 纳克至约 45 微克的 DNA。在某些优选实施方案中,药物组合物包含约 0.1 至约 500 微克的 DNA。在某些优选实施方案中,药物组合物包含约 1 至约 350 微克的 DNA。在某些优选实施方案中,药物组合物包含约 25 至约 250 微克的 DNA。在某些优选实施方案中,药物组合物包含约 100 至约 200 微克 DNA。

[0127] 根据待使用的施用模式配制根据本发明的药物组合物。在其中药物组合物为可注射药物组合物的情况下,它们是无菌、无热源和无微粒的。优选使用等渗制剂。通常地,用于等渗性的添加剂可包括氯化钠、葡萄糖、甘露醇、山梨醇和乳糖。在某些情况下,等渗溶液例如磷酸缓冲盐溶液是优选的。稳定剂包括明胶和白蛋白。在某些实施方案中,向制剂中加入血管收缩剂。

[0128] 优选地药物组合物为疫苗,更优选为 DNA 疫苗。

[0129] 所述疫苗可以是 DNA 疫苗。DNA 疫苗可包含多个相同或不同的质粒,所述质粒包含一种或多种共有前列腺抗原的核酸编码序列。DNA 疫苗可包含一种或多种核酸序列,所述核酸序列编码一种或多种共有前列腺抗原。当 DNA 疫苗包含超过一种共有前列腺抗原的编码序列时,所有此类序列可存在于单个质粒上,或每一种此类序列可存在于不同质粒上。

[0130] 在某些实施方案中,疫苗可包含编码与一种或多种共有前列腺抗原组合的一种或多种共有前列腺抗原的核酸序列。

[0131] DNA 疫苗公开于美国专利 No. 5,593,972、5,739,118、5,817,637、5,830,876、5,962,428、5,981,505、5,580,859、5,703,055 和 5,676,594(将所述专利通过引用整体并入本文)中。DNA 疫苗还可包含抑制其整合入染色体的元件或试剂。疫苗可以是前列腺抗原的 RNA。可将 RNA 疫苗引入细胞。

[0132] 疫苗可以是包含上述基因构建体或抗原的重组疫苗。疫苗还可包含一种或多种共有前列腺抗原,所述抗原以一种或多种蛋白质亚单位或一种或多种包含一种或多种共有抗原的减毒病毒颗粒的形式存在。减毒疫苗可以是减毒活疫苗、杀死的疫苗和使用重组载体递送编码一种或多种共有前列腺抗原的外源基因的疫苗,以及亚单位和蛋白质疫苗。减毒活疫苗的实例,使用重组载体递送前列腺抗原的那些疫苗、亚单位疫苗和糖蛋白疫苗,描述于美国专利 No. :4,510,245 ;4,797,368 ;4,722,848 ;4,790,987 ;4,920,209 ;5,017,487 ;5,077,044 ;5,110,587 ;5,112,749 ;5,174,993 ;5,223,424 ;5,225,336 ;5,240,703 ;5,242,829 ;5,294,441 ;5,294,548 ;5,310,668 ;5,387,744 ;5,389,368 ;5,424,065 ;

5, 451, 499 ;5, 453, 364 ;5, 462, 734 ;5, 470, 734 ;5, 474, 935 ;5, 482, 713 ;5, 591, 439 ;5, 643, 579 ;5, 650, 309 ;5, 698, 202 ;5, 955, 088 ;6, 034, 298 ;6, 042, 836 ;6, 156, 319 和 6, 589, 529 (将所述专利各自通过引用并入本文) 中。疫苗可包含与其它疫苗组分例如 FMDV 蛋白或编码蛋白质的表达载体组合的质粒。

[0133] 可将提供的疫苗用于诱导免疫反应, 包括治疗性或预防性免疫反应。可产生针对共有前列腺抗原的抗体和 / 或杀伤 T 细胞。可分离此类抗体和细胞。

[0134] 疫苗还可包含药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以是功能分子如媒介物、佐剂、载体或稀释剂。药学上可接受的赋形剂可以是转染促进剂, 其可包括表面活性剂, 例如免疫刺激复合物 (ISCOMS)、弗氏不完全佐剂、LPS 类似物 (包括单磷酸脂质 A)、胞壁酰肽、醌类似物、媒介物 (vesicle) 例如角鲨烯和角鲨烯、透明质酸、脂质、脂质体、钙离子、病毒蛋白质、聚阴离子、聚阳离子或纳米颗粒或其它已知的转染促进剂。

[0135] 转染促进剂为聚阴离子、聚阳离子, 包括聚-L-谷氨酸 (LGS) 或脂质。转染促进剂为聚-L-谷氨酸, 更优选地, 聚-L-谷氨酸以低于 6mg/ml 的浓度存在于疫苗中。转染促进剂还可包括表面活性剂例如免疫刺激复合物 (ISCOMS)、弗氏不完全佐剂、LPS 类似物 (包括单磷酸脂质 A)、胞壁酰肽、醌类似物以及媒介物 (vesicle) 例如角鲨烯和角鲨烯, 还可将透明质酸与基因构建体结合施用。在某些实施方案中, DNA 质粒疫苗还可包括转染促进剂例如脂质、脂质体 (包括卵磷脂脂质体或本领域已知的其它脂质体) 如 DNA-脂质体复合物 (参见例如 W09324640)、钙离子、病毒蛋白质、聚阴离子、聚阳离子或纳米颗粒或其它已知的转染促进剂。优选地, 转染促进剂为聚阴离子、聚阳离子 (包括聚-L-谷氨酸 (LGS) 或脂质)。疫苗中转染剂的浓度低于 4mg/ml, 低于 2mg/ml, 低于 1mg/ml, 低于 0.750mg/ml, 低于 0.500mg/ml, 低于 0.250mg/ml, 低于 0.100mg/ml, 低于 0.050mg/ml 或低于 0.010mg/ml。

[0136] 药学上可接受的赋形剂可以是佐剂。所述佐剂可以是在替代质粒中表达或作为与疫苗的上述质粒组合的蛋白质进行递送的其它基因。佐剂可选自: α -干扰素 (IFN- α)、 β -干扰素 (IFN- β)、 γ -干扰素、血小板衍生生长因子 (PDGF)、TNF α 、TNF β 、GM-CSF、表皮生长因子 (EGF)、皮肤 T 细胞趋化因子 (cutaneous T cell-attracting chemokine) (CTACK)、上皮胸腺表达趋化因子 (epithelial thymus-expressed chemokine) (TECK)、粘膜结合上皮趋化因子 (mucosae-associated epithelial chemokine) (MEC)、IL-12、IL-15、MHC、CD80、CD86 (包括具有缺失信号序列和任选地包含来自 IgE 的信号肽的 IL-15)。佐剂可以为 IL-12、IL-15、CTACK、TECK、血小板衍生生长因子 (PDGF)、TNF α 、TNF β 、GM-CSF、表皮生长因子 (EGF)、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18 或其组合。

[0137] 可用作佐剂的其它基因包括这样的基因, 所述基因编码: MCP-1、MIP-1a、MIP-1p、IL-8、RANTES、L-选择蛋白、P-选择蛋白、E-选择蛋白、CD34、GlyCAM-1、MadCAM-1、LFA-1、VLA-1、Mac-1、p150.95、PECAM、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、CD2、LFA-3、M-CSF、G-CSF、IL-4、IL-18 的突变形式、CD40、CD40L、血管生长因子、成纤维细胞生长因子、IL-7、神经生长因子、血管内皮生长因子、Fas、TNF 受体、Flt、Apo-1、p55、WSL-1、DR3、TRAMP、Apo-3、AIR、LARD、NGRF、DR4、DR5、KILLER、TRAIL-R2、TRICK2、DR6、天胱酶 ICE、Fos、c-jun、Sp-1、Ap-1、Ap-2、p38、p65Rel、MyD88、IRAK、TRAF6、I κ B、无活性 NIK、SAP K、SAP-1、JNK、干扰素应答基因、NF κ B、Bax、TRAIL、TRAILrec、TRAILrecDRC5、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、RANK 配体、Ox40、Ox40LIGAND、NKG2D、MICA、MICB、NKG2A、NKG2B、NKG2C、NKG2E、NKG2F、TAP1、TAP2 及其功能

片段。

[0138] 疫苗还可包括 1994 年 4 月 1 日提交的美国专利 No. 021, 579 (将其通过引用整体并入本文) 中描述的基因疫苗促进剂。

[0139] 可根据待使用的施用模式配制疫苗。可注射疫苗药物组合物可以是无菌、无热源和无微粒的。可使用等渗制剂或溶液。用于等渗性的添加剂可包括氯化钠、葡萄糖、甘露醇、山梨醇和乳糖。疫苗可包含血管收缩剂。等渗溶液可包含磷酸缓冲盐溶液。疫苗还可包含稳定剂 (包括明胶和白蛋白)。稳定化可允许制剂在室温下或环境温度下长期稳定, 例如向疫苗制剂中加入 LGS 或聚阳离子或聚阴离子。

[0140] 6. 递送疫苗的方法

[0141] 本文中提供了用于递送疫苗以提供 FMDV 抗原的基因构建体和蛋白质的方法, 所述 FMDV 抗原包含使它们特别有效地抗 FMDV 的免疫原 (可诱导针对其的免疫反应) 的表位。可提供递送疫苗或接种的方法以诱导治疗性和预防性免疫反应。接种方法可在哺乳动物中产生抗多个 FMDV 亚型的免疫反应。可将疫苗递送至个体以调节哺乳动物的免疫系统的活性和增强免疫反应。疫苗的递送可以是以核酸分子的形式转染 FMDV 抗原, 所述核酸在细胞中表达并且被递送至细胞的表面, 然后免疫系统识别所述抗原并且诱导细胞、体液或细胞及体液反应。通过给哺乳动物施用上述疫苗, 可将疫苗的递送用于在哺乳动物中诱导或引起抗多种 FMDV 病毒的免疫反应。

[0142] 在将疫苗和质粒递送入哺乳动物的细胞后, 转染的细胞将表达和分泌从疫苗注射的每一种质粒的共有衣壳。这类分泌的衣壳蛋白将被免疫系统识别为外来物, 并且将产生抗它们的抗体。这类抗体将由免疫系统维持并且允许快速清除随后的 FMDV 攻击。

[0143] 可给哺乳动物施用疫苗以引起哺乳动物的免疫反应。哺乳动物可以是人、灵长类动物、非人灵长类动物、母牛、牛、绵羊、山羊、羚羊、野牛、水牛、野牛、牛科动物 (bovid)、鹿、豪猪、大象、骆驼、小鼠、大鼠和鸡。

[0144] a. 联合治疗

[0145] 可将疫苗与其它蛋白质或基因组合施用, 所述基因编码 α -干扰素、 γ -干扰素、血小板衍生生长因子 (PDGF)、TNF α 、TNF β 、GM-CSF、表皮生长因子 (EGF)、皮肤 T 细胞趋化因子 (CTACK)、上皮胸腺表达趋化因子 (TECK)、粘膜结合上皮趋化因子 (MEC)、IL-12、IL-15、MHC、CD80、CD86 (包括具有缺失信号序列和任选地包含来自 IgE 的信号肽的 IL-15)、IL-12、IL-15、CTACK、TECK、血小板衍生生长因子 (PDGF)、TNF α 、TNF β 、GM-CSF、表皮生长因子 (EGF)、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1a、MIP-1p、IL-8、RANTES、L- 选择蛋白、P- 选择蛋白、E- 选择蛋白、CD34、GlyCAM-1、MadCAM-1、LFA-1、VLA-1、Mac-1、p150. 95、PECAM、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、CD2、LFA-3、M-CSF、G-CSF、IL-4、IL-18 的突变形式、CD40、CD40L、血管生长因子、成纤维细胞生长因子、IL-7、神经生长因子、血管内皮生长因子、Fas、TNF 受体、F1t、Apo-1、p55、WSL-1、DR3、TRAMP、Apo-3、AIR、LARD、NGRF、DR4、DR5、KILLER、TRAIL-R2、TRICK2、DR6、天胞酶 ICE、Fos、c-jun、Sp-1、Ap-1、Ap-2、p38、p65Rel、MyD88、IRAK、TRAF6、I κ B、来活的 NIK、SAP K、SAP-1、JNK、干扰素应答基因、NF κ B、Bax、TRAIL、TRAILrec、TRAILrecDRC5、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、RANK 配体、Ox40、Ox40LIGAND、NKG2D、MICA、MICB、NKG2A、NKG2B、NKG2C、NKG2E、NKG2F、TAP1、TAP2 及其功能片段或其组合。还可将疫苗与 CTACK 蛋白、TECK 蛋白、MEC 蛋白或其功能片段组合施用。

[0146] 可通过不同途径（包括口服、胃肠外、舌下、经皮肤、经直肠、转粘膜、局部、通过吸入、通过颊部施用、胸膜内、静脉内、动脉内、腹膜内、皮下、肌内、鼻内、硬膜内和关节内途径或其组合）施用疫苗。为了进行兽医学使用，可按照标准兽医实践将组合物配制为适当地可接受的制剂。兽医可容易地确定最适合于具体动物的给药方案和施途径。可以通过常规注射器、无针注射装置、“微粒轰击基因枪 (microprojectile bombardment gone guns)” 或其它物理方法例如电穿孔 (“EP”)、“水动力学法 (hydrodynamic method)” 或超声波来施用疫苗。

[0147] 可利用几个公知的技术将疫苗的质粒递送至哺乳动物，所述技术包括利用和不利体内电穿孔的、脂质体介导的、纳米颗粒促进的重组载体例如重组腺病毒、重组腺病毒相关病毒和重组牛痘的 DNA 注射（也称为 DNA 接种）。可通过 DNA 注射以及体内电穿孔来递送 FMDV 抗原。

[0148] b. 电穿孔

[0149] 可使用电穿孔装置来实现通过疫苗的质粒的电穿孔进行的疫苗施用，所述电穿孔装置被构造用来将脉冲能量（所述脉冲能量产生与由用户输入的预设电流相似的恒定电流）递送至哺乳动物的期望的组织。电穿孔装置可包括电穿孔组件和电极总成 (electrode assembly) 或把手总成 (handle assembly)。电穿孔组件可包括并且整合有电穿孔装置的各种元件中的一个或多个元件，包括：控制器、电流波形发生器、阻抗测试仪、波形记录器、输入元件、状态报告元件、通信端口、存储组件 (memory component)、电源和电源开关。电穿孔可使用帮助利用质粒转染细胞的 VGXP Celectra™ 系统来实现。

[0150] 电穿孔组件可用作电穿孔装置的一个元件，并且其它元件是与电穿孔组件通信的单独的元件（或组件）。电穿孔组件可用作电穿孔装置的超过一个元件，其仍然可与电穿孔装置的与所述电穿孔组件分开的其它元件通信。作为一个电机或机械装置的部分存在的电穿孔装置的元件可以不限为可用作一个装置的元件或彼此通信的单独的元件。电穿孔组件可以能够递送在期望的组织中产生恒定电流的脉冲能量，并且包括反馈机制。电极总成可包括将多个电极按空间排布的电极阵列，其中电极总成接收来自电穿孔组件的脉冲能量，并且通过电极将所述脉冲递送至期望的组织。多个电极中的至少一个在递送脉冲能量的过程中是中性的，并且测量期望的组织中的阻抗，以及将所述阻抗传达给电穿孔组件。反馈机制可接收测量的阻抗并且可调整通过电极组件递送的脉冲能量以维持恒定电流。

[0151] 多个电极可以以分散模式递送脉冲能量。多个电极可通过处于程控次序 (programmed sequence) 下的电极的控制以分散模式递送脉冲能量，所述程控次序由用户输入至电穿孔组件。程控次序可包括多个按次序递送的脉冲，其中通过至少两个有效电极和一个测量阻抗的中性电极递送多个脉冲的每一个脉冲，并且其中通过至少两个有效电极中的不同一个和测量阻抗的一个中性电极递送多个脉冲的随后的脉冲。

[0152] 可通过硬件或软件来进行反馈机制。可通过模拟闭环回路来进行反馈机制。反馈可每 50 μ s、20 μ s、10 μ s 或 1 μ s 发生一次，但优选为实时反馈或瞬时反馈（即，大体上即时，如通过用于测定响应时间的可用技术测定的）。中性电极可测量期望的组织中的阻抗并且将所述阻抗传达给反馈机制，然后反馈机制响应于该阻抗并且调整脉冲能量以将恒定电流维持在与预设电流相似的值上。反馈机制可在脉冲能量的递送过程中连续且即时地维持恒定电流。

[0153] 可帮助递送本发明的 DNA 疫苗的电穿孔装置和电穿孔方法的实例包括属于 Draghia-Akli 等人的美国专利 No. 7, 245, 963、由 Smith 等人提交的美国专利公布 No. 2005/0052630 (将所述专利和专利公布的内容通过引用整体并入本文) 中描述的那些装置和方法。可用于帮助递送 DNA 疫苗的其他电穿孔装置和电穿孔方法包括 2007 年 10 月 17 日提交的共同未决和共同拥有的美国专利申请 No. 1/874072 (所述申请根据 35 USC 119(e) 要求 2006 年 10 月 17 日提交的美国临时申请 No. 60/852, 149 的利益) 和 2007 年 10 月 10 日提交的美国临时申请 No. 60/978, 982 (将全部所述专利申请通过引用整体并入本文) 中提供的那些装置和方法。

[0154] Draghia-Akli 等人的美国专利 No. 7, 245, 963 描述了标准电极系统以及它们用于帮助将生物分子引入身体或植物内的选定组织的细胞中的用途。标准电极系统可包括多个针电极;皮下注射针;提供从程序控制的恒定电流脉冲控制器至多个针电极的导电连接的电连接器;和电源。操作员可紧握多个被安装在支持结构上的针电极并且将它们牢固地插入身体或植物内的选定组织。随后通过皮下注射针将生物分子递送到选定组织。启动程序控制的恒定电流脉冲控制器,将恒定电流电脉冲施加至多个针电极。所施加的恒定电流电脉冲帮助将生物分子引入多个电极之间的细胞。将美国专利 No. 7, 245, 963 的全部内容通过引用并入本文。

[0155] 由 Smith 等人提交的美国专利公布 2005/0052630 描述了可用于有效地促进将生物分子引入身体或植物内的选定组织的细胞的电穿孔装置。电穿孔装置包括电动装置 (“EKD 装置”),其操作由软件或固件指定。EKD 装置基于用户控制和脉冲参数的输入在阵列中的电极之间产生一系列程序控制的恒定电流脉冲模式,并且允许存储和获取电流波形数据。电穿孔装置还包括具有针电极的阵列的可替换电极盘、用于注射针的中央注射通道和可移动的导盘。将美国专利公布 2005/0052630 的整体内容通过引用并入本文。

[0156] 美国专利 No. 7, 245, 963 和美国专利公布 2005/0052630 中描述的电极阵列和方法可适合于不仅深渗透到组织例如肌肉,而且还深渗透到其它组织或器官中。由于电极阵列的构型的原因,还可将注射针 (递送选择的生物分子) 完全插入靶器官中,将注射垂直于靶组织施用至利用电极预先描绘的区域中。美国专利 No. 7, 245, 963 和美国专利公布 2005/005263 中描述的电极优选为 20mm 长和 21 规格。

[0157] 此外,预期在某些整合电穿孔装置和其用途的实施方案中,存在下列专利中描述的电穿孔装置:1993 年 12 月 28 日公布的美国专利 5, 273, 525, 2000 年 8 月 29 日公布的美国专利 6, 110, 161, 2001 年 7 月 17 日公布的 6, 261, 281 和 2005 年 10 月 25 日公布的 6, 958, 060, 以及 2005 年 9 月 6 日公布的美国专利 6, 939, 862。此外,在本文中预期涵盖 2004 年 2 月 24 日公布的美国专利 6, 697, 669 (其涉及使用多种装置的任一种递送 DNA) 和 2008 年 2 月 5 日公布的美国专利 7, 328, 064 (涉及注射 DNA 的方法) 中提供的主题的专利。将上述专利通过引用整体并入本文。

[0158] c. 制备疫苗的方法

[0159] 本文中提供了用于制备疫苗的方法。在某些实施方案中,所述方法为制备包含 DNA 质粒的疫苗的方法。在最终通过亚克隆步骤克隆入哺乳动物表达质粒后,可使用本领域已知的方法将 DNA 质粒用于在大规模发酵罐中接种细胞培养物。将质粒转化入可相容的宿主细胞,在其中 FMDV 抗原的表达发生的条件下培养和维持所述细胞。可通过裂解细胞从培养

物或从培养基回收 FMDV 抗原,分离抗原。可将分离的 VP1-4 共有蛋白质用于作为抗体的天然来源用于疫苗。可使用自动化合成仪,通过重组技术产生 FMDV 抗原,也可将所述 FMDV 抗原用于产生分离的基本上纯的 FMDV 抗原。这些技术可用于引入 FMDV 的特定亚型的 FMDV 抗原的变体。

[0160] 可使用已知装置和技术的组合配制或制备与本发明的 EP 装置一起使用的 DNA 质粒,但优选地使用最优化的质粒制备技术制备它们,所述技术描述于 2007 年 5 月 23 日提交的得到许可的共同未决的美国临时申请 No. 60/939,792 中。在某些实施例中,可以以大于或等于 10mg/mL 的浓度配制用于这些研究的 DNA 质粒。除了 2007 年 7 月 3 日公布的美国专利 No. 60/939792 中描述的那些装置和方案(包括得到许可的美国专利 No. 7,238,522 中描述的那些装置和方法)外,制备技术还包括或整合对于本领域技术人员来说是公知的不同装置和方案。将上文中提及的申请和专利(美国专利 No. 60/939,792 和美国专利 No. 7,238,522)分别地通过引用整体并入本文。

[0161] d. 用于制备 VP1-4 表达构建体的方法

[0162] 通过首先使用来自 FMDV 亚型 Asia、O、A、C、SAT1、SAT2 和 SAT3 的至少 10 个不同序列最优化所述 FMDV 亚型之一的 VP1、VP2、VP3 和 VP4 氨基酸序列来构建多靶向性 FMDV DNA 疫苗。产生各自编码亚型最优化的 VP1-4 蛋白的核酸。将亚型最优化的 VP1-4 核酸序列克隆为连接编码序列,VP 通过间插 FMDV 蛋白 3C 蛋白酶切割位点分隔。在操纵子的控制下将最优化的 VP1-4 编码序列插入表达载体 pVAX 或 pAV0242。将 IgE 前导序列置于最优化的 VP1-4 编码序列的上游以便编码的蛋白质包括 N 末端 IgE 前导序列。将两个终止密码子置于 VP1-4 编码序列的 3' 末端。

[0163] 此外,通过使用来自 FMDV 亚型 Asia 1、O、A、C、SAT1、SAT2 和 SAT3 的至少 10 个不同序列最优化所述 FMDV 亚型之一的 3C 核酸序列来构建编码 FMDV 蛋白 3C 的核酸。产生编码亚型最优化的 3C 蛋白的核酸,将其克隆入 pVAX 或 pAV0242 质粒。

[0164] e. 使用疫苗作为标记的方法

[0165] 本文中还提供了区分用疫苗接种的哺乳动物与被 FMDV 感染的哺乳动物的方法。所述方法可包括从哺乳动物取样,从所述样品分离哺乳动物的抗体。已用疫苗接种的哺乳动物可具有仅特异于 FMDV 抗原的空衣壳蛋白即针对 FMDV 亚型 A、Asia 1、O、C、SAT1、SAT2、SAT3 或其组合的病毒外壳蛋白 VP1-4 的抗体。已被 FMDV 感染的哺乳动物将具有抗特定 FMDV 亚型例如 A、Asia 1、O、C、SAT1、SAT2 或 SAT3 的 FMDV 病毒外壳蛋白 VP1-4 的抗体和此外抗 FMDV 的非结构(NS)蛋白的抗体。FMDV 的 NS 蛋白可包括蛋白酶 3C 蛋白酶以及 FMDV 蛋白 2C、3A、3B 和 3D(聚合酶)。所述方法可包括鉴定抗 FMDV 的 NS 蛋白例如高度抗原性 3D 蛋白的抗体。所述方法还包括比较接种的哺乳动物的血清样品以确定 FMDV NS 蛋白的存在或不存在。感染的哺乳动物具有抗 FMDV 的 NS 蛋白的抗体,然而接种的哺乳动物不具有抗 NS 蛋白的抗体,因为该哺乳动物具有充足的抗 FMDV 感染的免疫力。所述方法可包括区分具有针对 VP1-4 的抗体的哺乳动物与具有针对 FMDV 的 VP1-4 和 3D 聚合酶的抗体的哺乳动物。

[0166] 通常,可使用试剂。试剂可以是 VP1-4 或 NS 蛋白例如 3D 聚合酶。利用 FMDV 抗体分离来自哺乳动物的样品,将其与所述试剂反应以鉴定 FMDV 抗体的特异性。

[0167] 可从哺乳动物分离所述方法的样品,其可包括来自血液的血清样品、唾液、眼泪、

脑脊髓液、眼房水、胸膜液、心包液、淋巴结液、chime、乳糜、胆汁、尿、滑液、呕吐物、腹膜液、粪便水 (stool water)、精液、羊水、奶、血清、间质液和胰液。

[0168] 用于进行诊断测试的方法包括对特定 FMDV 蛋白例如 VP1-4 和 3D 聚合酶进行利用来自哺乳动物的 [35S] 甲硫氨酸 - 标记的细胞裂解物的免疫沉淀、蛋白质印迹和免疫印迹。

[0169] 可以以多种公知的检测系统执行本文中描述的检测方法以确定针对 FMDV VP1-4 或 3D 聚合酶的抗体在测试样品或对照样品中的存在。检测系统可包括从结合至特定 FMDV 蛋白例如 VP1-4 和 3D 聚合酶的检测标记产生的信号与预定值之间的荧光或其它方式的比较以确定针对 FMDV VP1-4 或 3D 聚合酶的抗体在测试样品中的存在或不存在。预定值可以是测试样品测量的信号对从对照样品测量的信号的比率。通常,测试样品产生高于从对照样品测量的平均信号 3 个标准差的信号,所述对照样品不包含可被认为是 FMDV 3D 聚合酶阳性并由此被认为是感染的哺乳动物的 FMDV 3D 聚合酶抗体。

[0170] 可选择地,可将仪器例如密度计用于测量可检测标记的数值。可使用 Sackett 等人, *Clinical Epidemiology :A Basic Science for Clinical Medicine*, p.106-107 (Little Brown and Co.,1985) 的方法,利用接受操作者曲线 (Receive Operator Curve) (“ROC”) 测定预定值。预定值可基于通过荧光成像仪或上述其它方法产生的相对光单位。简而言之,可从对应于诊断测试结果的每一个可能值的真阳性率 (即,灵敏度) 和假阳性率 (即,100%特异性) 对的曲线测定预定值。与左上角最接近的曲线上的预定值 (即,包围最大面积的值) 是最精确的预定值,并且产生比通过此方法测定的预定值更高的信号的样品被认为是阳性的。可选择地,可将预定值沿着曲线向左偏移以使假阳性率降至最低。

[0171] (a) 免疫印迹法

[0172] 可将检测方法用于免疫印迹检测系统以在测试样品或对照样品中检测针对 FMDV VP1-4 或 3D 聚合酶的抗体。免疫印迹法可使用固体支持物以固定试剂。

[0173] 免疫印迹法可使用两个分别的对照样品 (即,第一对照和第二对照),可将所述样品固定在固体支持物上。免疫印迹法可使用 3 个分开的、不连续对照样品 (即,第一对照、第二对照和第三对照)。如果存在超过一种的对照样品,则对照可以彼此相同或彼此不同。对照样品中的两种样品可以相同 (例如,第一对照与第二对照)。如果对照样品中的两种样品相同,则对照样品之一的浓度 (第一对照或第二对照或如果存在 3 种对照,则第一对照或第三对照或第二对照或第三对照的水平) 可高于 (或大于) 其它对照。对照样品可在浓度上高于另一种对照,并且可被称为“高对照”。以比高对照更低的浓度固定在条带、盘或薄板上的对照可被称为“低对照”。低对照对高对照的浓度比可以为约 1 : 2 至约 1 : 10,优选约 1 : 5 至约 1 : 6。例如,第一对照可以为低对照并且第二对照可以为高对照。可选择地,第一对照可以为高对照并且第二对照可以为低对照。以另一个例子为例,3 个对照检测系统可包括低对照和高对照以及第三对照 (其可被用于例如验证样品添加)。低对照和高对照可以为入血浆 (其中低对照对高对照的比率为约 1 : 2 至约 1 : 10) 并且第三对照可以为 SDB Chagas 或入血浆。

[0174] 在流过式分析形式 (flow-through format) 中,可将固体支持物上的固定的试剂浸入含有测试样品的溶液中。可选择地,可将固体支持物与稀释剂一起置于反应盘 (reaction tray) 中,然后向反应盘中加入测试样品。使用本文中先前描述的相同时间和

技术将测试样品和试剂温育充足的时间。可使用本文中先前描述的技术除去未结合的测试样品。在该形式中,当测试样品通过膜时,测试样品中针对 VP1-4 或 NS 结构蛋白例如 3D 聚合酶的抗 FDMV 抗体可结合固定的试剂(和至少一种对照)。可加入至少一种检测试剂(例如本文中先前描述的包含可检测标记的检测试剂)。至少一种检测试剂可结合每一个试剂-抗体复合物(当含有检测试剂的溶液流过条带时形成的)。为了确定针对 VP1-4 或 NS 结构蛋白例如 3D 聚合酶的抗 FDMV 抗体在测试样品中的存在或不存在,可如上所述使用截断值或如下更详细地论述的通过比较由一个或多个对照产生的一个或多个信号的强度来检测结合的检测试剂。

[0175] 当可将上述低对照和高对照用于流过式分析形式中时,可通过鉴定来自可检测标记的信号在每一个试剂的测试条带(或斑或点)上的存在来确定针对 VP1-4 或 NS 结构蛋白例如 3D 聚合酶的抗 FDMV 抗体在测试样品中的存在或不存在。如果信号在试剂的测试条带上得到鉴定,那么使用 0 至 4+ 的等级将该检测到的信号的强度与来自低对照条带(或斑或点)和高对照条带(或斑或点)的信号强度相比较。当无条带可见时读数为 0。可将低对照条带和高对照条带的强度分别确定为 1+(对于低对照)和 3+(对于高对照)。具有可与低对照的强度相比较的强度的测试条带可被评级为 1+。具有低对照的强度与高对照的强度之间的强度的条带可被评级为 2+。具有可与高对照的强度相比较的强度的条带可被评级为 3+。高于高对照的条带强度的条带强度可被评级为 4+。

[0176] (b) 竞争性测定

[0177] 可将检测方法用于竞争性检测系统来鉴定具有针对 VP1-4 或 NS 结构蛋白例如 3D 聚合酶的抗 FDMV 抗体的测试样品。可将所述试剂固定在上述固体支持物上。随后可将固定的试剂与被可检测标记的竞争性抗体接触,已知所述竞争性抗体结合所述试剂并且与测试样品中的针对 VP1-4 或 NS 结构蛋白例如 3D 聚合酶的抗 FDMV 抗体竞争。还可将固定的试剂与测试样品接触。来自可检测地标记的抗体的信号在含有针对 VP1-4 或 NS 结构蛋白例如 3D 聚合酶的抗 FDMV 抗体的测试样品中可能更低,因为两组抗体都竞争所述固定的试剂。

[0178] f. 诊断试剂盒

[0179] 本文中提供了用于进行鉴定已用疫苗接种的哺乳动物与被 FMDV 感染的哺乳动物的诊断方法的试剂盒。所述试剂盒提供了材料,所述材料允许鉴定已被 FMDV 感染的哺乳动物以鉴定抗 FS 蛋白(包括 FMDV 的 3D 聚合酶蛋白)的抗体对仅针对接种的哺乳动物的空衣壳蛋白 VP1-4 的抗体。测试试剂盒可包括一种或多种试剂例如用于实施一个或多个根据本发明的免疫测定的试剂。测试试剂盒通常包括具有一个或多个容器的包装,所述容器装有试剂如一种或多种分开的组合物或任选地其中允许试剂的相容性的混合物。测试试剂盒还可包括从用户的角度来看可能是想要的其它材料,例如缓冲液、稀释液、标准和/或用于样品处理、洗涤或进行测定的任何其它步骤的任何其它材料。

[0180] 根据本发明的试剂盒可包括固相和附着至固体支持物的试剂。可将试剂盒用于进行夹心免疫测定法,且试剂盒可包括标记的检测抗体。标记的检测抗体可以是抗人 IgG 标记抗体。所述试剂盒还可包括可检测的标记物。

[0181] 测试试剂盒可包括至少一种直接标记物例如吖啶-9-甲酰胺。根据本发明的测试试剂盒还可包括至少一种间接标记物。如果所使用的标记物通常需要指示剂来产生可检测

的信息,那么测试试剂盒可包括一种或多种适当的指示剂。

[0182] 测试试剂盒可包括用于进行本发明的一个或多个免疫测定法的说明书。可将本发明的试剂盒中包括的说明书粘贴至包装材料或可将其以包装说明书的形式包括在试剂盒中。虽然说明书通常是书写或印刷的材料,但它们不限于此。本发明涉及能够存储此类说明书并且将它们传送至终端用户的任何介质。这样的介质包括但不限于电子存储介质(例如,磁盘、磁带、盒式贮存器(cartridge)、芯片)、光学介质(例如,CD ROM)等。如本文中所使用的,术语“说明书”可包括提供该说明书的互联网站的地址。

实施例

[0183] 实施例 1

[0184] 重组 VP1-4 的表达

[0185] 通过使用上述最优化的 VP1-4 和 3C 表达质粒进行体内翻译测定来表达亚型最优化的 VP1-4 蛋白和最优化的 3C 蛋白。此类蛋白的翻译在 SDS-PAGE 凝胶上产生预期的条带。

[0186] 为了确认 VP1-4 蛋白的表达,将编码亚型最优化的 VP1-4 蛋白和 N 末端 IgE 前导序列的核酸克隆入 HIS- 标记细菌表达载体。也将编码亚型最优化的 3C 蛋白的核酸克隆入 HIS- 标记细菌表达载体。使用细菌表达系统表达最优化的 VP1-4 和 3C 蛋白,使用镍柱分离来进行亲和层化。使用 SDS-PAGE 凝胶分析纯化的蛋白质。SDS-PAGE 显示预期的条带。

[0187] 实施例 2

[0188] 接种方法

[0189] 为了测试 DNA 质粒的功效,用最优化的 VP1-4- 和 3C- 编码 pVAX 质粒免疫 Balb/C 小鼠。将空 pVAX 和人 IL-15- 编码 pVAX 载体用作对照。在第 0、14 和 28 天每天免疫小鼠 3 次。在最后一次免疫后 3 天处死免疫小鼠。收集小鼠的血清,分析其抗 -VP1、-VP2、-VP3 和 -VP4ELISA。将来自实施例 1 的 HIS- 标记的重组蛋白用作捕捉抗原。pVAX 对照的血清不能识别任何亚型最优化的 VP1-4。相反地,用亚型最优化的 VP1-4DNA 疫苗免疫的小鼠产生针对亚型最优化的 VP1、-2、-3 和 -4 的抗体,这表明最优化的 VP1-4 融合疫苗正引起小鼠产生抗所有 4 种 VP 的免疫反应。

[0190] 实施例 3

[0191] 制备表达构建体

[0192] 构建多靶向性 FMD DNA 疫苗。首先用来自每一个亚型的至少 10 个不同的序列对来自亚型 Asia1、O、A、C、SAT1、SAT2 和 SAT3 的 VP1 序列进行共有序列最优化。然后,将两个 VP1 序列插入在一个启动子下,并且通过两个连续切割位点分隔。

[0193] 将 IgE 前导序列插入在第一 ORF 之前,将两个终止密码子插入在第二 ORF 之后。第一质粒编码 Asia 和 O VP1,其为 1362bp。

[0194] 编码 A 和 C VP1 的第二质粒为 1356bp。第三和第四质粒靶向具有第一编码 SAT1 和 SAT2 VP1 以及第二编码 SAT3 VP1 的南非亚型。

[0195] 实施例 4

[0196] 重组 VP1-4 的表达

[0197] 随后利用体外翻译测定法表达克隆的质粒。所有单个 VP1 构建体 -A、Asia、C 和 O 的翻译 - 产生预期的条带 [约 24.5kDa] 并且 A+CVP1 和 Asia+O VP1 结构域产生更高的二

聚体条带。它们构建件体具有用于免疫沉淀中的 FLAG- 表位。

[0198] 实施例 5

[0199] 接种方法

[0200] 为了确认抗 FMD 的免疫反应,我们从所有 4 种 VP1 亚型 (A、Asia、C 和 O) 重组共有 FMDV VP1 序列 (在 N 端以下划线标示 IgE 前导序列) 产生重组 FMD VP1 蛋白。将蛋白质克隆入 HIS- 标记的细菌表达载体,然后表达载体。通过镍柱分离来纯化蛋白质,以箭头标示表达的蛋白质。

[0201] 然后为了测试 DNA 质粒的功效,免疫 Balb/C 小鼠。使用 CELLECTRA 电穿孔利用每次免疫 15 μ g DNA 来免疫小鼠。存在 7 个免疫组:

[0202] 1. pVax

[0203] 2. pVax-FMDV VP1A+pVAX1-IL-15

[0204] 3. pVax-FMDV VP1 Asia+pVAX1-IL-15

[0205] 4. pVax-FMDV VP1 C+pVAX1-IL-15

[0206] 5. pVax-FMDV VP1 O+pVAX1-IL-15

[0207] 6. pVax-FMDV VP1 A-C+pVAX1-IL-15

[0208] 7. pVax-FMDV VP1 Asia-O+pVAX1-IL-15

[0209] 在第 0、14 和 28 天免疫小鼠 3 次,在最后一次免疫后 3 天处死小鼠。收集小鼠的血清,分析其抗 VP1 ELISA。将重组蛋白质用作捕捉抗原。来自 pVAX 对照小鼠的血清不能识别 A、Asia、C 和 O VP1 蛋白。相反地,用 A、Asia、C 和 O DNA 疫苗免疫的小鼠产生分别针对 A、Asia、C 和 O VP1 蛋白的抗体。更重要地,用 VP1 A-C 或 AP1 Asia-O 疫苗免疫的小鼠产生针对所有 4 种 VP1 亚型的抗体,这表明共有 -VP1 融合疫苗正产生抗所有 4 种亚洲-欧洲 FMD 亚型的免疫反应。

[0001]

序列表

SEQ ID NO:1 共有序列VP1-VP4亚型A和共有序列C3

```

atgctgaacg gcgactggaa ggccaaggtg cagcgcaagc tgaagggcgc cggccagagc   60
agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac   120
tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc   180
ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacaca ccaccaaacac ccagaacaac   240
gactggttca gcaagctggc cagcagcgcc ttcaccggcc tgttcggcgc cctgctggcc   300
gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tcctgaccac ccgcaacggc   360
cacaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggctgacct acggctacag caccaccgag   420
gaccacgtgg ccggcccca caccagcggc ctggagaccc gcgtggtgca ggccgagcgc   480
ttctcaaga agttctgtt cgactggacc accgacaagc ccttcggcca cctgcacaag   540
ctggagctgc ccaccacca ccacggcgtg ttcggccacc tggaggacag ctacgcctac   600
atgcgcaacg gctgggacgt ggaggtgagc gccgtgggca accagttcaa cggcggctgc   660
ctgctggtgg ccatggtgcc cgagtggaa gagttcgaca cccgcgagaa gtaccagctg   720
acctgttcc cccaccagtt catcagcccc cgcaccaaca tgaccgcca catcaccgtg   780
ccctacctgg gcgtgaaccg ctaccagcag tacaagaagc acaagccctg gaccctggtg   840
gtgatggtgg tgagccccct gaccgtgaac accgccgcc agatcaaggt gtacgccaac   900
atcgccccca cctactgca cgtggccggc gagctgcccc gcaaggaggg catcttcccc   960
gtggcctgcg ccgacggcta cggcggcctg gtgaccaccg accccaagac cgccgacccc   1020
gcctacggca aggtgtacaa cccccccgc accaactacc ccggccgctt caccaacctg   1080
ctggacgtgg ccgaggcctg cccaccttc ctgtgcttcg acgacggcaa gccctacgtg   1140
accaccgca ccgacgagac ccgcctgctg gccaagtctg acgtgagcct ggccgccaag   1200
cacatgagca acacctacct gagcggcatc gccagctact acaccagta cagcggcacc   1260
atcaacctgc acttcatgtt caccggcagc accgacagca aggcccgcta catggtggcc   1320
tacatcccc ccggcgtgga gaccccccc gacaccccc agcgcgccgc cactgcac   1380
cacgccgagt gggacaccgg cctgaacagc aagttcacct tcagcatccc ctacgtgagc   1440
gccgccgact acgctacac ccgacgagc accgccgaga ccaccaacgt gcagggctgg   1500
gtgtgcgtgt accagatcac ccacggcaag gccgagaacg acacctggt ggtgagcgtg   1560
agcgcgggca aggacttga gctgcgctg cccatcgacc cccgccagca gaccaccgcc   1620
accggcgaga gcgccgacc cgtgaccacc accgtggaga actacggcgg cgagaccgag   1680
gtgcagcgcc gccaccacac cgacgtgggc ttcacatgg accgcttctg gaagatcaac   1740
agccccaagc ccaccacgt gatcgacctg atgcagacc accagcacgg cctggtgggc   1800
gccctgctgc gcgccccac ctactacttc agcgacctgg agatcgtggt gcgccacgac   1860
ggcctgacct gggtgcccaa cggcgcccc gagagcgccc tgagcaaac cagcaacccc   1920
accgctaca acaaggcccc cttacccgc ctggccctgc cctacaccgc ccccaccgc   1980
gtgctggcca ccgtgtacaa cggcaccagc aagtacaccg tgagcggcag cagccgccgc   2040
ggcgacctgg gcagcctggc cgccgcgtg gccaaagcagc tgcccgccag cttcaactac   2100
ggcgccatca agccgacac catccacgag ctgctggtgc gcatgaagcg cgccgagctg   2160
tactgcgtga agaagccgt ggccctgaag gtgaaggcca agaaccacct gatcgtgacc   2220
gagagcggcg cccccccac cgacctgcag aagatggtga tgggcaaac caagcccggtg   2280
gagctgatcc tggacggcaa gaccgtggcc atctgctgcg ccaccggcgt gttcggcacc   2340
gcctacctgg tgccccgcca cctgttcgcc gagaagtacg acaagatcat gctggacggc   2400
cgcgccatga ccgacagcga ctaccgcgtg ttcgagttcg agatcaaggt gaagggccag   2460
gacatgctga gcgacgccgc cctgatggtg ctgcaccgcg gcaaccgcgt gcgcgacac   2520
accaagcact tccgcgacac cgcccgcgtg aagaagggca ccccgtggt gggcgtgatc   2580

```

[0002]

```

aacaacgccg acgtgggccg cctgatcttc agcggcgagg ccctgacctt caaggacatc 2640
gtggtgtgca tggacggcga cccatgccc ggctgttcg cctacaaggc cgccaccaag 2700
gccggctact gcggcggcgc cgtgctggcc aaggacggcg ccgacacctt catcgtgggc 2760
accacagcgc ccggcggccg caacggcgtg ggctactgca gctgcgtgag ccgcagcatg 2820
ctgctgaaga tgaaggcca catcgacccc gagccccacc acgagggcct gatcgtggac 2880
acccgcgacg tggaggagcg cgtgcacgtg atgtga 2916

```

SEQ ID NO:2 共有序列VP1-VP4亚型A和共有序列C3

Met Leu Asn Gly Asp Trp Lys Ala Lys Val Gln Arg Lys Leu Lys Gly
Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Thr Asn Thr Gln Asn Asn
Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Ser Ser Ala Phe Thr Gly Leu Phe Gly
Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
Arg Ile Leu Thr Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
Ser Val Gly Val Thr Tyr Gly Tyr Ser Thr Thr Glu Asp His Val Ala
Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Val Gln Ala Glu Arg
Phe Phe Lys Lys Phe Leu Phe Asp Trp Thr Thr Asp Lys Pro Phe Gly
His Leu His Lys Leu Glu Leu Pro Thr Asp His His Gly Val Phe Gly
His Leu Val Asp Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Val Glu
Val Ser Ala Val Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala
Met Val Pro Glu Trp Lys Glu Phe Asp Thr Arg Glu Lys Tyr Gln Leu
Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Ile Ser Pro Arg Thr Asn Met Thr Ala
His Ile Thr Val Pro Tyr Leu Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr Lys
Lys His Lys Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ser Pro Leu Thr
Val Asn Thr Ala Ala Gln Ile Lys Val Tyr Ala Asn Ile Ala Pro Thr
Tyr Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu Gly Ile Phe Pro
Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Gly Leu Val Thr Thr Asp Pro Lys
Thr Ala Asp Pro Ala Tyr Gly Lys Val Tyr Asn Pro Pro Arg Thr Asn
Tyr Pro Gly Arg Phe Thr Asn Leu Leu Asp Val Ala Glu Ala Cys Pro
Thr Phe Leu Cys Phe Asp Asp Gly Lys Pro Tyr Val Thr Thr Arg Thr
Asp Glu Thr Arg Leu Leu Ala Lys Phe Asp Val Ser Leu Ala Ala Lys
His Met Ser Asn Thr Tyr Leu Ser Gly Ile Ala Gln Tyr Tyr Thr Gln
Tyr Ser Gly Thr Ile Asn Leu His Phe Met Phe Thr Gly Ser Thr Asp
Ser Lys Ala Arg Tyr Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro Gly Val Glu Thr
Pro Pro Asp Thr Pro Glu Arg Ala Ala His Cys Ile His Ala Glu Trp
Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile Pro Tyr Val Ser
Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Thr Ala Glu Thr Thr Asn
Val Gln Gly Trp Val Cys Val Tyr Gln Ile Thr His Gly Lys Ala Glu
Asn Asp Thr Leu Val Val Ser Val Ser Ala Gly Lys Asp Phe Glu Leu
Arg Leu Pro Ile Asp Pro Arg Gln Gln Thr Thr Ala Thr Gly Glu Ser
Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu Asn Tyr Gly Gly Glu Thr Gln
Val Gln Arg Arg His His Thr Asp Val Gly Phe Ile Met Asp Arg Phe
Val Lys Ile Asn Ser Pro Lys Pro Thr His Val Ile Asp Leu Met Gln
Thr His Gln His Gly Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg Ala Ala Thr Tyr

[0003]

Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Ile Val Val Arg His Asp Gly Leu Thr Trp
 Val Pro Asn Gly Ala Pro Glu Ser Ala Leu Ser Asn Thr Ser Asn Pro
 Thr Ala Tyr Asn Lys Ala Pro Phe Thr Arg Leu Ala Leu Pro Tyr Thr
 Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly Thr Ser Lys Tyr
 Thr Val Ser Gly Ser Ser Arg Arg Gly Asp Leu Gly Ser Leu Ala Ala
 Arg Val Ala Lys Gln Leu Pro Ala Ser Phe Asn Tyr Gly Ala Ile Lys
 Ala Asp Thr Ile His Glu Leu Leu Val Arg Met Lys Arg Ala Glu Leu
 Tyr Cys Val Lys Lys Pro Val Ala Leu Lys Val Lys Ala Lys Asn Thr
 Leu Ile Val Thr Glu Ser Gly Ala Pro Pro Thr Asp Leu Gln Lys Met
 Val Met Gly Asn Thr Lys Pro Val Glu Leu Ile Leu Asp Gly Lys Thr
 Val Ala Ile Cys Cys Ala Thr Gly Val Phe Gly Thr Ala Tyr Leu Val
 Pro Arg His Leu Phe Ala Glu Lys Tyr Asp Lys Ile Met Leu Asp Gly
 Arg Ala Met Thr Asp Ser Asp Tyr Arg Val Phe Glu Phe Glu Ile Lys
 Val Lys Gly Gln Asp Met Leu Ser Asp Ala Ala Leu Met Val Leu His
 Arg Gly Asn Arg Val Arg Asp Ile Thr Lys His Phe Arg Asp Thr Ala
 Arg Met Lys Lys Gly Thr Pro Val Val Gly Val Ile Asn Asn Ala Asp
 Val Gly Arg Leu Ile Phe Ser Gly Glu Ala Leu Thr Tyr Lys Asp Ile
 Val Val Cys Met Asp Gly Asp Thr Met Pro Gly Leu Phe Ala Tyr Lys
 Ala Ala Thr Lys Ala Gly Tyr Cys Gly Gly Ala Val Leu Ala Lys Asp
 Gly Ala Asp Thr Phe Ile Val Gly Thr His Ser Ala Gly Gly Arg Asn
 Gly Val Gly Tyr Cys Ser Cys Val Ser Arg Ser Met Leu Leu Lys Met
 Lys Ala His Ile Asp Pro Glu Pro His His Glu Gly Leu Ile Val Asp
 Thr Arg Asp Val Glu Glu Arg Val His Val Met

SEQ ID NO:3 共有序列VP1-VP4亚型Asia 1和共有序列C3

atgctgaacg gcgagtggaa ggccaaggtg cagaagcgcc tgaaggcgcc cgccagagc 60
 agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacaca ccaacaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gccgcctggc cagcagcgcc ttcagcggcc tggtcggcgc cctgtctggc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tctgaccac ccgcaacggc 360
 cacaccacca gcaccaccca gagcagcgtg ggctgacac acggctacgc cgtggccgag 420
 gacgccgtga gcggcccca caccagcggc ctggagaccc gcgtgcagca ggccgagcgc 480
 ttcttcaaga agcactgtt cgactggacc cccaacctgg cttcggcca ctgccactac 540
 ctggagctgc ccaccgagca caaggcgctg tacggcagcc tgatggacag ctacgcctac 600
 atgcgcaacg gctgggacat cgaggtgacc gccgtgggca accagttcaa cggcggctgc 660
 ctgctggtgg ccctggtgcc cgagctgaag agcctggaca cccgccagaa gtaccagctg 720
 accctgttcc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca tgaccgcca catcaacgtg 780
 cccttcgtgg gcgtgaaccg ctacgaccag tacgccctgc acaagccctg gaccctggtg 840
 gtgatggtgg tggccccct gaccgtgaag accggcggca gcgagcagat caaggtgtac 900
 atgaacgccg cccccaccta cgtgcacgtg gccggcgagc tgcccagcaa ggaggcgcac 960
 gtgcccgtgg cctgcgccga cggctacggc aacatggtga ccaccgaccc caagaccgcc 1020
 gaccccggtg acggcaaggt gttcaacccc cccgcacca acctgcccgg ccgcttcacc 1080
 aacttctgg acgtggccga ggctgcccc accttctgc gcttcggcga ggtgcccttc 1140
 gtgaagaccg tgaacagcgg cgaccgcctg ctggccaagt tcgacgtgag cctggccgcc 1200
 ggccacatga gcaacaccta cctggccggc ctggcccagt actacacca gtacagcggc 1260

[0004]

```

accatgaacg tgcacttcat gttcaccggc cccaccgacg ccaaggcccg ctacatggtg 1320
gcctacatcc cccccggcat gacccccccc accgaccccg agcgcgccgc ccactgcatc 1380
cacagcgagt gggacaccgg cctgaacagc aagttcacct tcagcatccc ctacctgagc 1440
gccgccgact acgcctacac cgccagcgac accgccgaga ccaccagcgt gcagggctgg 1500
gtgtgcatct accagatcac ccacggcaag gccgagggcg acgccctggt ggtgagcgtg 1560
agcgcgggca aggacttcca gttccgctg cccgtggacg cccgccgcca gaccaccacc 1620
accggcgaga gcgccgaccc cgtgaccacc accgtggaga actacggcgg cgagaccag 1680
accgcccgcc gcctgcacac cgacgtggcc ttcgtgctgg accgcttctg gaagctgacc 1740
gcccccaaga acaccagac cctggacctg atgcagatcc ccagccacac cctggtgggc 1800
gccctgctgc gcagcgccac ctactacttc agcgacctgg aggtggccct ggtgcacacc 1860
ggccccgtga cctgggtgcc caacggcagc cccaaggacg ccctggacaa ccagaccaac 1920
cccaccgctt accagaagca gcccatcacc cgcttgcccc tgccctacac cgccccccac 1980
cgctgctggt ccaccgtgta caacggcaag accacctacg gcgagacccc cagccgccgc 2040
ggcgacatgg ccgccctggc ccagcgctg agcgagcgcc tgcccaccag cttaactac 2100
ggcgccgtga aggccgagac catcaccgag ctgctgatcc gcatgaagcg cgccgagacc 2160
tactgctgta agaagcccggt gccctgaag gtgaaggcca agaaccacct gatcgtgacc 2220
gagagcggcg cccccccac cgacctgcag aagatggtga tgggcaacac caagcccgtg 2280
gagctgatcc tggacggcaa gaccgtggcc atctgctgcg ccaccggcgt gttcggcacc 2340
gcctacctgg tgccccgcca cctgttcgcc gagaagtacg acaagatcat gctggacggc 2400
cgcgccatga ccgacagcga ctaccgctg ttcgagttcg agatcaaggt gaagggccag 2460
gacatgctga gcgacgccg cctgatggtg ctgcaccgcg gcaaccgctg gcgagacatc 2520
accaagcact tccgcgacac cgcccgcatg aagaagggca ccccgtggt gggcgtgatc 2580
aacaacgccg acgtggggcg cctgatcttc agcggcgagg ccctgacct caaggacatc 2640
gtggtgtgca tggacggcga caccatgccc ggctgttcg cctacaaggc cgccaccaag 2700
gccggctact gcggcggcgc cgtgctggcc aaggacggcg ccgacacctt catcgtgggc 2760
accacagcg ccggcggccg caacggcgtg ggctactgca gctgcgtgag ccgcagcatg 2820
ctgctgaaga tgaaggccca catcgacccc gagccccacc acgagggcct gatcgtggac 2880
accgcgacg tggaggagcg cgtgcacgtg atgtga 2916

```

SEQ ID NO:4 共有序列VP1-VP4亚型Asia 1和共有序列C3

Met Leu Asn Gly Glu Trp Lys Ala Lys Val Gln Lys Arg Leu Lys Gly
 Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
 Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
 Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
 Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Asn Asn Thr Gln Asn Asn
 Asp Trp Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Ala Phe Ser Gly Leu Phe Gly
 Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
 Arg Ile Leu Thr Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
 Ser Val Gly Val Thr Tyr Gly Tyr Ala Val Ala Glu Asp Ala Val Ser
 Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Gln Gln Ala Glu Arg
 Phe Phe Lys Lys His Leu Phe Asp Trp Thr Pro Asn Leu Ala Phe Gly
 His Cys His Tyr Leu Glu Leu Pro Thr Glu His Lys Gly Val Tyr Gly
 Ser Leu Met Asp Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Ile Glu
 Val Thr Ala Val Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala
 Leu Val Pro Glu Leu Lys Ser Leu Asp Thr Arg Gln Lys Tyr Gln Leu
 Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Ile Asn Pro Arg Thr Asn Met Thr Ala

[0005]

His Ile Asn Val Pro Phe Val Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr Ala
Leu His Lys Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ala Pro Leu Thr
Val Lys Thr Gly Gly Ser Glu Gln Ile Lys Val Tyr Met Asn Ala Ala
Pro Thr Tyr Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu Gly Ile
Val Pro Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Asn Met Val Thr Thr Asp
Pro Lys Thr Ala Asp Pro Val Tyr Gly Lys Val Phe Asn Pro Pro Arg
Thr Asn Leu Pro Gly Arg Phe Thr Asn Phe Leu Asp Val Ala Glu Ala
Cys Pro Thr Phe Leu Arg Phe Gly Glu Val Pro Phe Val Lys Thr Val
Asn Ser Gly Asp Arg Leu Leu Ala Lys Phe Asp Val Ser Leu Ala Ala
Gly His Met Ser Asn Thr Tyr Leu Ala Gly Leu Ala Gln Tyr Tyr Thr
Gln Tyr Ser Gly Thr Met Asn Val His Phe Met Phe Thr Gly Pro Thr
Asp Ala Lys Ala Arg Tyr Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro Gly Met Thr
Pro Pro Thr Asp Pro Glu Arg Ala Ala His Cys Ile His Ser Glu Trp
Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile Pro Tyr Leu Ser
Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Thr Ala Glu Thr Thr Ser
Val Gln Gly Trp Val Cys Ile Tyr Gln Ile Thr His Gly Lys Ala Glu
Gly Asp Ala Leu Val Val Ser Val Ser Ala Gly Lys Asp Phe Glu Phe
Arg Leu Pro Val Asp Ala Arg Arg Gln Thr Thr Thr Thr Gly Glu Ser
Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu Asn Tyr Gly Gly Glu Thr Gln
Thr Ala Arg Arg Leu His Thr Asp Val Ala Phe Val Leu Asp Arg Phe
Val Lys Leu Thr Ala Pro Lys Asn Thr Gln Thr Leu Asp Leu Met Gln
Ile Pro Ser His Thr Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg Ser Ala Thr Tyr
Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Val Ala Leu Val His Thr Gly Pro Val Thr
Trp Val Pro Asn Gly Ser Pro Lys Asp Ala Leu Asp Asn Gln Thr Asn
Pro Thr Ala Tyr Gln Lys Gln Pro Ile Thr Arg Leu Ala Leu Pro Tyr
Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly Lys Thr Thr
Tyr Gly Glu Thr Pro Ser Arg Arg Gly Asp Met Ala Ala Leu Ala Gln
Arg Leu Ser Glu Arg Leu Pro Thr Ser Phe Asn Tyr Gly Ala Val Lys
Ala Glu Thr Ile Thr Glu Leu Leu Ile Arg Met Lys Arg Ala Glu Thr
Tyr Cys Val Lys Lys Pro Val Ala Leu Lys Val Lys Ala Lys Asn Thr
Leu Ile Val Thr Glu Ser Gly Ala Pro Pro Thr Asp Leu Gln Lys Met
Val Met Gly Asn Thr Lys Pro Val Glu Leu Ile Leu Asp Gly Lys Thr
Val Ala Ile Cys Cys Ala Thr Gly Val Phe Gly Thr Ala Tyr Leu Val
Pro Arg His Leu Phe Ala Glu Lys Tyr Asp Lys Ile Met Leu Asp Gly
Arg Ala Met Thr Asp Ser Asp Tyr Arg Val Phe Glu Phe Glu Ile Lys
Val Lys Gly Gln Asp Met Leu Ser Asp Ala Ala Leu Met Val Leu His
Arg Gly Asn Arg Val Arg Asp Ile Thr Lys His Phe Arg Asp Thr Ala
Arg Met Lys Lys Gly Thr Pro Val Val Gly Val Ile Asn Asn Ala Asp
Val Gly Arg Leu Ile Phe Ser Gly Glu Ala Leu Thr Tyr Lys Asp Ile
Val Val Cys Met Asp Gly Asp Thr Met Pro Gly Leu Phe Ala Tyr Lys
Ala Ala Thr Lys Ala Gly Tyr Cys Gly Gly Ala Val Leu Ala Lys Asp
Gly Ala Asp Thr Phe Ile Val Gly Thr His Ser Ala Gly Gly Arg Asn
Gly Val Gly Tyr Cys Ser Cys Val Ser Arg Ser Met Leu Leu Lys Met
Lys Ala His Ile Asp Pro Glu Pro His His Glu Gly Leu Ile Val Asp
Thr Arg Asp Val Glu Glu Arg Val His Val Met

[0006]

SEQ ID NO:5 共有序列VP1-VP4亚型C和共有序列C3

```

atgctgaacg agggctggaa ggccagcgtg cagcgcaagc tgaaggcgcg cggccagagc 60
agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacaca ccaccaaacac ccagaacaac 240
gactggttca gcaagctggc cagcagcgcc ttcagcggcc tttcggcgcg cctgctggcc 300
gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tctgaccac ccgcaacggc 360
cacaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggcgtagcct tcggctacgc caccgcccag 420
gacagcacca gcggcccca caccagcggc ctggagaccc gcgtgcacca ggccgagcgc 480
ttctcaaga tggccctgtt cgactgggtg ccagccaga acttcggcca catgcacaag 540
gtggtgctgc cccacgagcc caagggcgtg tacggcggcc tgggaagag ctacgcctac 600
atgcgcaacg gctgggacgt ggaggtgacc gccgtgggca accagttcaa cggcggctgc 660
ctgctggtgg cctggtgcc cgagatgggc gacatcagcg accgcgagaa gtaccagctg 720
acctgtacc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca tgaccgcca catcaccgtg 780
ccctacgtgg gcgtgaaccg ctacgaccag tacaagcagc accgcccctg gacctggtg 840
gtgatggtgg tggccccct gaccaccaac accgcccgcg ccagcagat caaggtgtac 900
gccaacatcg cccccacaa cgtgcacgtg gccggcgagc tgcccagcaa ggagggcac 960
ttccccgtgg cctgcagcga cggctacggc aacatggtga ccaccgccc caagaccgcc 1020
gacccctgtg acggcaaggt gtacaacccc cccgcaccg ccctgcccgg ccgcttcacc 1080
aactacctgg acgtggccga ggctgcccc accttctga tttcgagaa cgtgcctac 1140
gtgagcaccg gcaccgacgg ccagcgctg ctggccaagt tcgacgtgag cctggccgcc 1200
aagcacatga gcaacaccta cctggccggc ctggcccagt actacacca gtacaccggc 1260
accatcaacc tgcactcat gttcaccggc cccaccgacg ccaaggcccg ctacatggtg 1320
gcctacgtgc cccccggcat ggacgcccc gacaaccccg aggaggccgc cactgcatc 1380
cacgccgagt gggacaccgg cctgaacagc aagttcacct tcagcatccc ctacatcagc 1440
gccgccgact acgcctacac cgcagccac aaggccgaga ccactgcgt gcagggctgg 1500
gtgtgcgtgt accagatcac ccacggcaag gccgacgccg acgccctggt ggtgagcgcc 1560
agcgcgggca aggacttga gctgcgcctg cccgtggacg cccgcaagca gaccaccacc 1620
accggcgaga gcgcgaccc cgtgaccacc accgtggaga actacggcgg cgagaccag 1680
gtgcagcgcc gccaccacac cgacgtggcc ttcgtgctgg accgttcgt ggaggtgacc 1740
gtgagcggcc gcaaccagca caccctggac gtgatgcagg ccacaagga caacatcgtg 1800
ggcgccctgc tgcgcggcg cacctactac ttcagcgacc tggagatcg cgtgaccac 1860
accggcaagc tgacctgggt gccaacggc gccccgtga gcgccctgaa caacaccacc 1920
aaccaccacc cctaccacaa gggccccgtg accgcctgg cctgccccta caccgcccc 1980
caccgcgtgc tggccaccgc ctacaccggc accaccacct acaccgccag cgcccgcggc 2040
gacctggccc acctgaccac caccacgcc cgccacctgc ccaccagctt caacttcggc 2100
gccgtgaagg ccgagaccat caccgagctg ctggtgcgca tgaagcgcg cgagctgtac 2160
tgctgaaga agcccgtggc cctgaagggt aaggccaaga acacctgat cgtgaccgag 2220
agcggcgccc cccccaccga cctgcagaag atggtgatgg gcaacacaa gccctggag 2280
ctgatcctgg acggcaagac cgtggccatc tctgcgcca ccggcgtgtt cggcaccgcc 2340
tacctggtgc cccgccacct gttcgccgag aagtacgaca agatcatgct ggacggccgc 2400
gccatgaccg acagcgacta ccgcgtgtt gagttcgaga tcaagggtga gggccaggac 2460
atgctgagcg acgcgcctt gatggtgctg caccgcggca accgcgtgcg cgacatcacc 2520
aagcacttcc gcgacaccgc ccgcatgaag aagggcaccc ccgtggtggg cgtgatcaac 2580
aacgccgacg tgggcccct gatcttcagc ggcgaggccc tgacctaaa ggacatcgtg 2640
gtgtgcatgg acggcgacac catgcccggc ctgttcgctt acaaggccgc caccaaggcc 2700

```

[0007]

```

ggctactgcg gcggcgccgt gctggccaag gacggcgccg acaccttcat cgtgggcacc 2760
cacagcgccg gcggccgcaa cggcgtgggc tactgcagct gcgtgagccg cagcatgctg 2820
ctgaagatga aggcccatat cgaccccgag cccaccacg agggcctgat cgtggacacc 2880
cgcgacgtgg aggagcgcgt gcacgtgatg tga 2913

```

SEQ ID NO:6 共有序列VP1-VP4亚型C和共有序列C3

MetLeuAsnGluGlyTrpLysAlaSerValGlnArgLysLeuLysGly
AlaGlyGlnSerSerProAlaThrGlySerGlnAsnGlnSerGlyAsn
ThrGlySerIlelleAsnAsnTyrTyrMetGlnGlnTyrGlnAsnSer
MetAspThrGlnLeuGlyAspAsnAlaIleSerGlyGlySerAsnGlu
GlySerThrAspThrThrSerThrHisThrThrAsnThrGlnAsnAsn
AspTrpPheSerLysLeuAlaSerSerAlaPheSerGlyLeuPheGly
AlaLeuLeuAlaAspLysLysThrGluGluThrThrLeuLeuGluAsp
ArgIleLeuThrThrArgAsnGlyHisThrThrSerThrThrGlnSer
SerValGlyValThrPheGlyTyrAlaThrAlaGluAspSerThrSer
GlyProAsnThrSerGlyLeuGluThrArgValHisGlnAlaGluArg
PhePheLysMetAlaLeuPheAspTrpValProSerGlnAsnPheGly
HisMetHisLysValValLeuProHisGluProLysGlyValTyrGly
GlyLeuValLysSerTyrAlaTyrMetArgAsnGlyTrpAspValGlu
ValThrAlaValGlyAsnGlnPheAsnGlyGlyCysLeuLeuValAla
LeuValProGluMetGlyAspIleSerAspArgGluLysTyrGlnLeu
ThrLeuTyrProHisGlnPhelleAsnProArgThrAsnMetThrAla
HisIleThrValProTyrValGlyValAsnArgTyrAspGlnTyrLys
GlnHisArgProTrpThrLeuValValMetValValAlaProLeuThr
ThrAsnThrAlaGlyAlaGlnGlnIleLysValTyrAlaAsnIleAla
ProThrAsnValHisValAlaGlyGluLeuProSerLysGluGlyIle
PheProValAlaCysSerAspGlyTyrGlyAsnMetValThrThrAsp
ProLysThrAlaAspProValTyrGlyLysValTyrAsnProProArg
ThrAlaLeuProGlyArgPheThrAsnTyrLeuAspValAlaGluAla
CysProThrPheLeuMetPheGluAsnValProTyrValSerThrArg
ThrAspGlyGlnArgLeuLeuAlaLysPheAspValSerLeuAlaAla
LysHisMetSerAsnThrTyrLeuAlaGlyLeuAlaGlnTyrTyrThr
GlnTyrThrGlyThrIleAsnLeuHisPheMetPheThrGlyProThr
AspAlaLysAlaArgTyrMetValAlaTyrValProProGlyMetAsp
AlaProAspAsnProGluGluAlaAlaHisCysIleHisAlaGluTrp
AspThrGlyLeuAsnSerLysPheThrPheSerIleProTyrIleSer
AlaAlaAspTyrAlaTyrThrAlaSerHisLysAlaGluThrThrCys
ValGlnGlyTrpValCysValTyrGlnIleThrHisGlyLysAlaAsp
AlaAspAlaLeuValValSerAlaSerAlaGlyLysAspPheGluLeu
ArgLeuProValAspAlaArgLysGlnThrThrThrThrGlyGluSer
AlaAspProValThrThrThrValGluAsnTyrGlyGlyGluThrGln
ValGlnArgArgHisHisThrAspValAlaPheValLeuAspArgPhe
ValGluValThrValSerGlyArgAsnGlnHisThrLeuAspValMet
GlnAlaHisLysAspAsnIleValGlyAlaLeuLeuArgAlaAlaThr
TyrTyrPheSerAspLeuGluIleAlaValThrHisThrGlyLysLeu
ThrTrpValProAsnGlyAlaProValSerAlaLeuAsnAsnThrThr

[0008]

AsnProThrAlaTyrHisLysGlyProValThrArgLeuAlaLeuPro
 TyrThrAlaProHisArgValLeuAlaThrAlaTyrThrGlyThrThr
 ThrTyrThrAlaSerAlaArgGlyAspLeuAlaHisLeuThrThrThr
 HisAlaArgHisLeuProThrSerPheAsnPheGlyAlaValLysAla
 GluThrIleThrGluLeuLeuValArgMetLysArgAlaGluLeuTyr
 CysValLysLysProValAlaLeuLysValLysAlaLysAsnThrLeu
 IleValThrGluSerGlyAlaProProThrAspLeuGlnLysMetVal
 MetGlyAsnThrLysProValGluLeulleLeuAspGlyLysThrVal
 AlalleCysCysAlaThrGlyValPheGlyThrAlaTyrLeuValPro
 ArgHisLeuPheAlaGluLysTyrAspLysIleMetLeuAspGlyArg
 AlaMetThrAspSerAspTyrArgValPheGluPheGluIleLysVal
 LysGlyGlnAspMetLeuSerAspAlaAlaLeuMetValLeuHisArg
 GlyAsnArgValArgAspIleThrLysHisPheArgAspThrAlaArg
 MetLysLysGlyThrProValValGlyVallleAsnAsnAlaAspVal
 GlyArgLeullePheSerGlyGluAlaLeuThrTyrLysAspIleVal
 ValCysMetAspGlyAspThrMetProGlyLeuPheAlaTyrLysAla
 AlaThrLysAlaGlyTyrCysGlyGlyAlaValLeuAlaLysAspGly
 AlaAspThrPheIleValGlyThrHisSerAlaGlyGlyArgAsnGly
 ValGlyTyrCysSerCysValSerArgSerMetLeuLeuLysMetLys
 AlaHisIleAspProGluProHisHisGluGlyLeulleValAspThr
 ArgAspValGluGluArgValHisValMet

SEQ ID NO:7 共有序列VP1-VP4亚型O和共有序列C3

atgctgaacg gcgagtggaa ggccaaggtg cagaagcgcc tgcgcggcgc cggccagagc 60
 agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccaca ccaccaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gcaagctggc cagcagcgcc ttcagcggcc tgttcggcgc cctgctggcc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tcctgaccac ccgcaacggc 360
 cacaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggcgtgacct acggctacgc caccgccgag 420
 gacttctgta gcggcccaa caccagcggc ctggagacct gcgtggtgca ggccgagcgc 480
 ttcttaaga cccacctgtt cgactgggtg accagcgacc ccttcggccg ctgctacctg 540
 ctggagctgc ccaccgacca caagggcgtg tacggcagcc tgaccgacag ctacgcctac 600
 atgcgcaacg gctgggacgt ggaggtgacc gccgtgggca accagttcaa cggcggctgc 660
 ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgtgc agcatcgaca agcgcgagct gtaccagctg 720
 accctgttcc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca tgaccgcca catcaccgtg 780
 cccttcgtgg gcgtgaaccg ctaccgaccag tacaaggtgc acaagccctg gaccctggtg 840
 gtgatggtgg tggccccct gaccgtgaac accgagggcg cccccagat caaggtgtac 900
 gccaacatcg cccccacaa cgtgcacgtg gccggcgagt tcccagcaa ggaggggcatc 960
 ttccccgtgg cctgcagcga cggctacggc ggctgtgta ccaccgacc caagaccgcc 1020
 gaccccgct acggcaaggt gttcaacccc cccgcaaca tgetgcccgg ccgcttcacc 1080
 aacttcttgg acgtggccga ggctgcccc accttctgc acttcgaggg cggcgtgccc 1140
 tacgtgacca ccaagaccga cagcgaccgc gtgctggccc agttcgacct gagcctggcc 1200
 gccaaagcaca tgagcaacac cttctggcc ggctggccc agtactacac ccagtacagc 1260
 ggcaaccatca acctgcactt catgttcacc ggccccacc acgccaaggc ccgctacatg 1320
 atcgctacg cccccccgg catggagccc cccaagacc cagaggccgc cgccactgc 1380

[0009]

```

atccacgccg agtgggacac cggcctgaac agcaagttca cttcagcat cccctacctg 1440
agcgccgccg actacgccta caccgccagc gacgccgccg agaccaccaa cgtgcagggc 1500
tgggtgtgcc tgttcagat caccacggc aaggccgacg gcgacgccct ggtggtgtg 1560
gccagcgccg gcaaggactt cgagctgcgc ctgccctgg acgcccgcac ccagaccacc 1620
agcgccggcg agagcgcca cccctgacc gccaccgtgg agaactacgg cggcgagacc 1680
caggtgcagc gccgccagca caccgacgtg agcttcatcc tggaccgctt cgtgaagggtg 1740
accccaagg accagatcaa cgtgctggac ctgatgcaga ccccgccca caccctggtg 1800
ggcgccctgc tgcgcaccgc cacctactac ttgccgacc tggaggtggc cgtgaagcac 1860
gagggaacc tgacctgggt gcccaacggc gccccgaga ccgccctgga caacaccacc 1920
aaccaccgc cctaccacaa ggccccctg acccgctgg ccctgccta caccgcccc 1980
caccgcgtgc tggccaccgt gtacaacggc aactgcaagt acggcgagag ccccgtagc 2040
aacgtgcgcg gcgacctgca ggtgctggcc cagaaggccg cccgcaccct gccaccagc 2100
ttcaactacg gcgccatcaa ggccaccgc gtgaccgagc tgctgtaccg catgaagcg 2160
gccgagacct actgctgaa gaagccgtg gccctgaagg tgaaggccaa gaacaccctg 2220
atcgtgaccg agagcggcg cccccacc gacctgcaga agatggtgat gggcaacacc 2280
aagcccgtag agctgatct ggacggcaag accgtggcca tctgctgcgc caccggcgtg 2340
ttcggcaccg cctacctgg gccccccac ctgttcgcc agaagtaga caagatcatg 2400
ctggacggcc gcgccatgac cgacagcgac taccgcgtg tcgagttcga gatcaagggtg 2460
aagggccagg acatgctgag cgacgccgc ctgatggtg tgcaccgcgg caaccgcgtg 2520
cgcgacatca ccaagcactt ccgcgacacc gccgcgatga agaagggcac ccccgtagt 2580
ggcgtgatca acaacgccga cgtgggccc ctgatcttca gcggcgaggc cctgacctac 2640
aaggacatcg tgggtgcat ggacggcgac accatgccc gctgttcgc ctacaaggcc 2700
gccaccaagg ccggtactg cggcggcgc gtgctggcca aggacggcg cgacacctt 2760
atcgtgggca cccacagcg cggcggcgc aacggcgtg gctactgcag ctgctgagc 2820
cgcagcatgc tgctgaagat gaaggccac atcgacccg agccccacca cgagggcctg 2880
atcgtggaca cccgcgacgt ggaggagcg gtgcacgtga tgtga 2925

```

SEQ ID NO:8 共有序列VP1-VP4亚型O和共有序列C3

MetLeuAsnGlyGluTrpLysAlaLysValGlnLysArgLeuArgGly
 AlaGlyGlnSerSerProAlaThrGlySerGlnAsnGlnSerGlyAsn
 ThrGlySerIlelleAsnAsnTyrTyrMetGlnGlnTyrGlnAsnSer
 MetAspThrGlnLeuGlyAspAsnAlalleSerGlyGlySerAsnGlu
 GlySerThrAspThrThrSerThrHisThrThrAsnThrGlnAsnAsn
 AspTrpPheSerLysLeuAlaSerSerAlaPheSerGlyLeuPheGly
 AlaLeuLeuAlaAspLysLysThrGluGluThrThrLeuLeuGluAsp
 ArgIleLeuThrThrArgAsnGlyHisThrThrSerThrThrGlnSer
 SerValGlyValThrTyrGlyTyrAlaThrAlaGluAspPheValSer
 GlyProAsnThrSerGlyLeuGluThrArgValValGlnAlaGluArg
 PhePheLysThrHisLeuPheAspTrpValThrSerAspProPheGly
 ArgCysTyrLeuLeuGluLeuProThrAspHisLysGlyValTyrGly
 SerLeuThrAspSerTyrAlaTyrMetArgAsnGlyTrpAspValGlu
 ValThrAlaValGlyAsnGlnPheAsnGlyGlyCysLeuLeuValAla
 MetValProGluLeuCysSerIleAspLysArgGluLeuTyrGlnLeu
 ThrLeuPheProHisGlnPhelleAsnProArgThrAsnMetThrAla
 HisIleThrValProPheValGlyValAsnArgTyrAspGlnTyrLys
 ValHisLysProTrpThrLeuValValMetValValAlaProLeuThr

[0010]

ValAsnThrGluGlyAlaProGlnIleLysValTyrAlaAsnIleAla
ProThrAsnValHisValAlaGlyGluPheProSerLysGluGlyIle
PheProValAlaCysSerAspGlyTyrGlyGlyLeuValThrThrAsp
ProLysThrAlaAspProAlaTyrGlyLysValPheAsnProProArg
AsnMetLeuProGlyArgPheThrAsnPheLeuAspValAlaGluAla
CysProThrPheLeuHisPheGluGlyGlyValProTyrValThrThr
LysThrAspSerAspArgValLeuAlaGlnPheAspLeuSerLeuAla
AlaLysHisMetSerAsnThrPheLeuAlaGlyLeuAlaGlnTyrTyr
ThrGlnTyrSerGlyThrIleAsnLeuHisPheMetPheThrGlyPro
ThrAspAlaLysAlaArgTyrMetIleAlaTyrAlaProProGlyMet
GluProProLysThrProGluAlaAlaAlaHisCysIleHisAlaGlu
TrpAspThrGlyLeuAsnSerLysPheThrPheSerIleProTyrLeu
SerAlaAlaAspTyrAlaTyrThrAlaSerAspAlaAlaGluThrThr
AsnValGlnGlyTrpValCysLeuPheGlnIleThrHisGlyLysAla
AspGlyAspAlaLeuValValLeuAlaSerAlaGlyLysAspPheGlu
LeuArgLeuProValAspAlaArgThrGlnThrThrSerAlaGlyGlu
SerAlaAspProValThrAlaThrValGluAsnTyrGlyGlyGluThr
GlnValGlnArgArgGlnHisThrAspValSerPheIleLeuAspArg
PheValLysValThrProLysAspGlnIleAsnValLeuAspLeuMet
GlnThrProAlaHisThrLeuValGlyAlaLeuLeuArgThrAlaThr
TyrTyrPheAlaAspLeuGluValAlaValLysHisGluGlyAsnLeu
ThrTrpValProAsnGlyAlaProGluThrAlaLeuAspAsnThrThr
AsnProThrAlaTyrHisLysAlaProLeuThrArgLeuAlaLeuPro
TyrThrAlaProHisArgValLeuAlaThrValTyrAsnGlyAsnCys
LysTyrGlyGluSerProValThrAsnValArgGlyAspLeuGlnVal
LeuAlaGlnLysAlaAlaArgThrLeuProThrSerPheAsnTyrGly
AlaIleLysAlaThrArgValThrGluLeuLeuTyrArgMetLysArg
AlaGluThrTyrCysValLysLysProValAlaLeuLysValLysAla
LysAsnThrLeuIleValThrGluSerGlyAlaProProThrAspLeu
GlnLysMetValMetGlyAsnThrLysProValGluLeuIleLeuAsp
GlyLysThrValAlaIleCysCysAlaThrGlyValPheGlyThrAla
TyrLeuValProArgHisLeuPheAlaGluLysTyrAspLysIleMet
LeuAspGlyArgAlaMetThrAspSerAspTyrArgValPheGluPhe
GluIleLysValLysGlyGlnAspMetLeuSerAspAlaAlaLeuMet
ValLeuHisArgGlyAsnArgValArgAspIleThrLysHisPheArg
AspThrAlaArgMetLysLysGlyThrProValValGlyValIleAsn
AsnAlaAspValGlyArgLeuIlePheSerGlyGluAlaLeuThrTyr
LysAspIleValValCysMetAspGlyAspThrMetProGlyLeuPhe
AlaTyrLysAlaAlaThrLysAlaGlyTyrCysGlyGlyAlaValLeu
AlaLysAspGlyAlaAspThrPheIleValGlyThrHisSerAlaGly
GlyArgAsnGlyValGlyTyrCysSerCysValSerArgSerMetLeu
LeuLysMetLysAlaHisIleAspProGluProHisHisGluGlyLeu
IleValAspThrArgAspValGluGluArgValHisValMet

SEQ ID NO:9 共有序列VP1-VP4亚型SAT1和共有序列C3

atgctggacg tggactggca ggaccgcgcc ggctgttcc tgcgcggcgc cggccagagc 60

[0011]

```

agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacaa ccaacaacac ccagaacaac 240
gactgggtca gcaagctggc ccagagcgcc ttcagcggcc tgggtggcgc cctgtggcc 300
gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tcatgaccac cagccacggc 360
accaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggcgtgacct acggctacgc cctggccgac 420
aagttcctgc ccggcccaa caccaacggc ctggagaccc gcgtggagca ggccgagcgc 480
ttctcaagc acaagctgtt cgactggacc accgaccagc agttcggcac caccacgtg 540
ctggagctgc ccaccacca caagggcatc tacggccagc tgggtggacag ccacgcctac 600
atccgcaacg gctgggacgt gcaggtgagc gccaccgcca cccagttaa cggcggctgc 660
ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgtgc aagctggacg accgcgagaa gtaccagctg 720
accctgttcc cccaccagt cctgaacccc cgcaccaaca ccaccgcca catccaggtg 780
ccctacctgg gcgtggaccg ccacgaccag ggcacccgcc acaaggcctg gaccctggtg 840
gtgatggtgg tggccccca caccaacgac cagaccatcg gcagcaccaa ggccgaggtg 900
tacgtgaaca tcgccccac caacgtgtac gtggccggcg agaagccgc caagcagggc 960
atcctgcccg tggccgtgag cgacggctac ggcggcttcc agaacaccga cccaagacc 1020
agcgacccca tctacggcca cgtgtacaac ccgcccgcga cctgtaccc cggccgcttc 1080
accaacctgc tggacgtggc cgaggcctgc cccacctgc tggacttaa cggcgtgccc 1140
tacgtgcaga ccagaacaa cagcggcagc aaggtgctgg cccgcttca cctggccttc 1200
ggccacaaga acatgaagaa cacctacatg agcggcctgg cccagtactt cggccagtac 1260
agcggcacc tgaacctgca cttcatgtac accggccca ccaacaacaa ggccaagtac 1320
atgggtggcct acatcccc cggcaccac ccctgccc agacccccga gatggccagc 1380
cactgtacc acgccgagtg ggacaccggc ctgaacagca cttcacctt caccgtgccc 1440
tacatcagcg ccgccgacta cgctacacc tacgccgacg agcccagca ggccagcgtg 1500
cagggctggg tgggctgta ccagatcacc gacaccacg agaaggacgg cgccgtgatc 1560
gtgaccgtga gcgccggccc cgacttcgag ttccgcatgc ccatcagccc cagccgccag 1620
accaccagcg ccggcgaggg cgccgacccc gtgaccaccg acgtgagcga gcacggcggc 1680
gacagccgca ccgccgccc cgcccacacc gacgtggcct tctgtctgga ccgcttcacc 1740
ctgggtggga agaccagga caacaagctg gtgctggacc tgctgaccac caaggagaag 1800
agcctggtgg gcgccctgct gcgcgccgcc acctactact tcagcgacct ggaggtggcc 1860
tgcgtgggca ccaacaagt ggtgggctgg accccaacg gcagccccgt gaagctgagc 1920
gaggtgggcg acaacccgt ggtgttcagc cacaacggca ccaccgctt cgcctgccc 1980
tacaccgccc cccaccgct gctggccacc gtgtacaac gcgactgcaa gtacaagccc 2040
accggcacc ccccccgcga gaacatccgc ggcgacctgg ccacctggc cgccgcac 2100
gccagcgaga cccacatccc caccacctc aactacggca tgatctacac caggccgag 2160
gtggacgtgt acctgcgat gaagcgccc gagctgtact gcgtgaagaa gcccgtggcc 2220
ctgaaggtag aggccaaaga caccctgatc gtgaccgaga gcggcgcccc cccaccgac 2280
ctgcagaaga tggatgagg caacaccaag cccgtggagc tgatcctgga cggcaagacc 2340
gtggccatct gctgcgccac cggcgtgttc ggcaccgct acctggtgcc ccgccacctg 2400
ttcgcgaga agtacgaaa gatcatgctg gacggccgcg ccatgaccga cagcgactac 2460
cgctgttcg agttcgagat caaggtgaag ggccaggaca tgctgagcga cgccgcctg 2520
atggtgctgc accgcggcaa ccgctgctgc gacatcacca agcacttccg cgacaccgcc 2580
cgcatgaaga agggcacc cgtggtgggc gtgatcaaca acgcccagct gggccgcctg 2640
atcttcagcg gcgaggccct gacctacaag gacatcgtgg tgtgcatgga cggcgacacc 2700
atgccccgcc tggttccta caaggccgc accaaggccg gctactgcgg cggcgccgtg 2760
ctggccaagg acggcgccga caccttcatc gtgggcacc acagcgccgg cggccgcaac 2820

```

[0012]

ggcgtgggct actgcagctg cgtgagccgc agcatgctgc tgaagatgaa ggccacatc 2880
gaccccgagc cccaccacga gggcctgac gtggacaccc gcgacgtgga ggagcgcggtg 2940
cacgtgatgt ga 2952

SEQ ID NO:10 共有序列VP1-VP4亚型SAT1和共有序列C3

MetLeuAspValAspTrpGlnAspArgAlaGlyLeuPheLeuArgGly
AlaGlyGlnSerSerProAlaThrGlySerGlnAsnGlnSerGlyAsn
ThrGlySerIleIleAsnAsnTyrTyrMetGlnGlnTyrGlnAsnSer
MetAspThrGlnLeuGlyAspAsnAlaIleSerGlyGlySerAsnGlu
GlySerThrAspThrThrSerThrHisThrAsnAsnThrGlnAsnAsn
AspTrpPheSerLysLeuAlaGlnSerAlaPheSerGlyLeuValGly
AlaLeuLeuAlaAspLysLysThrGluGluThrThrLeuLeuGluAsp
ArgIleMetThrThrSerHisGlyThrThrThrSerThrThrGlnSer
SerValGlyValThrTyrGlyTyrAlaLeuAlaAspLysPheLeuPro
GlyProAsnThrAsnGlyLeuGluThrArgValGluGlnAlaGluArg
PhePheLysHisLysLeuPheAspTrpThrThrAspGlnGlnPheGly
ThrThrHisValLeuGluLeuProThrAspHisLysGlyIleTyrGly
GlnLeuValAspSerHisAlaTyrIleArgAsnGlyTrpAspValGln
ValSerAlaThrAlaThrGlnPheAsnGlyGlyCysLeuLeuValAla
MetValProGluLeuCysLysLeuAspAspArgGluLysTyrGlnLeu
ThrLeuPheProHisGlnPheLeuAsnProArgThrAsnThrThrAla
HisIleGlnValProTyrLeuGlyValAspArgHisAspGlnGlyThr
ArgHisLysAlaTrpThrLeuValValMetValValAlaProTyrThr
AsnAspGlnThrIleGlySerThrLysAlaGluValTyrValAsnIle
AlaProThrAsnValTyrValAlaGlyGluLysProAlaLysGlnGly
IleLeuProValAlaValSerAspGlyTyrGlyGlyPheGlnAsnThr
AspProLysThrSerAspProIleTyrGlyHisValTyrAsnProAla
ArgThrLeuTyrProGlyArgPheThrAsnLeuLeuAspValAlaGlu
AlaCysProThrLeuLeuAspPheAsnGlyValProTyrValGlnThr
GlnAsnAsnSerGlySerLysValLeuAlaArgPheAspLeuAlaPhe
GlyHisLysAsnMetLysAsnThrTyrMetSerGlyLeuAlaGlnTyr
PheAlaGlnTyrSerGlyThrLeuAsnLeuHisPheMetTyrThrGly
ProThrAsnAsnLysAlaLysTyrMetValAlaTyrIleProProGly
ThrHisProLeuProGluThrProGluMetAlaSerHisCysTyrHis
AlaGluTrpAspThrGlyLeuAsnSerThrPheThrPheThrValPro
TyrIleSerAlaAlaAspTyrAlaTyrThrTyrAlaAspGluProGlu
GlnAlaSerValGlnGlyTrpValGlyValTyrGlnIleThrAspThr
HisGluLysAspGlyAlaValIleValThrValSerAlaGlyProAsp
PheGluPheArgMetProIleSerProSerArgGlnThrThrSerAla
GlyGluGlyAlaAspProValThrThrAspValSerGluHisGlyGly
AspSerArgThrAlaArgArgAlaHisThrAspValAlaPheLeuLeu
AspArgPheThrLeuValGlyLysThrGlnAspAsnLysLeuValLeu
AspLeuLeuThrThrLysGluLysSerLeuValGlyAlaLeuLeuArg
AlaAlaThrTyrTyrPheSerAspLeuGluValAlaCysValGlyThr
AsnLysTrpValGlyTrpThrProAsnGlySerProValLysLeuSer
GluValGlyAspAsnProValValPheSerHisAsnGlyThrThrArg

[0013]

PheAlaLeuProTyrThrAlaProHisArgValLeuAlaThrValTyr
 AsnGlyAspCysLysTyrLysProThrGlyThrProProArgGluAsn
 IleArgGlyAspLeuAlaThrLeuAlaAlaArgIleAlaSerGluThr
 HisIleProThrThrPheAsnTyrGlyMetIleTyrThrGluAlaGlu
 ValAspValTyrLeuArgMetLysArgAlaGluLeuTyrCysValLys
 LysProValAlaLeuLysValLysAlaLysAsnThrLeulleValThr
 GluSerGlyAlaProProThrAspLeuGlnLysMetValMetGlyAsn
 ThrLysProValGluLeulleLeuAspGlyLysThrValAlalleCys
 CysAlaThrGlyValPheGlyThrAlaTyrLeuValProArgHisLeu
 PheAlaGluLysTyrAspLysIleMetLeuAspGlyArgAlaMetThr
 AspSerAspTyrArgValPheGluPheGluIleLysValLysGlyGln
 AspMetLeuSerAspAlaAlaLeuMetValLeuHisArgGlyAsnArg
 ValArgAspIleThrLysHisPheArgAspThrAlaArgMetLysLys
 GlyThrProValValGlyValIleAsnAsnAlaAspValGlyArgLeu
 IlePheSerGlyGluAlaLeuThrTyrLysAspIleValValCysMet
 AspGlyAspThrMetProGlyLeuPheAlaTyrLysAlaAlaThrLys
 AlaGlyTyrCysGlyGlyAlaValLeuAlaLysAspGlyAlaAspThr
 PheIleValGlyThrHisSerAlaGlyGlyArgAsnGlyValGlyTyr
 CysSerCysValSerArgSerMetLeuLeuLysMetLysAlaHisIle
 AspProGluProHisHisGluGlyLeulleValAspThrArgAspVal
 GluGluArgValHisValMet

SEQ ID NO:11 共有序列VP1-VP4亚型SAT2和共有序列C3

atgctggacg tggactggca ggacaaggcc ggctgttcc tgcgcggcgc cggccagagc 60
 agccccgcca cggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccaca ccaacaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gcaagctggc ccagagcgcc atcagcggcc tgttcggcgc cctgctggcc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tcctgaccac ccgccacggc 360
 accaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggcacacact acggctacgc cgacgccgac 420
 agcttcgcc cccgccccaa caccagcggc ctggagaccc gcgtggagca ggccgagcgc 480
 ttcttaagg agaagctgtt cgactggacc agcgacaagc cttcggcac cctgtactgt 540
 ctggagctgc ccaaggacca caagggcac tacggcagcc tgaccgacgc ctacacctac 600
 atgcgcaacg gctgggacgt gcaggtgagc gccaccagca cccagttcaa cggcggcagc 660
 ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgtgc agcctgaagg accgcgagga gttccagctg 720
 accctgtacc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca ccaccgcca catccaggtg 780
 ccctacctgg cgtgaaccg ccacgaccag ggcaagcgcc accaggcctg gagcctggtg 840
 gtgatggtgc tgacccccct gaccaccgag gccagatga acagcggcac cgtggaggtg 900
 tacgccaaca tcgccccac caacgtgttc gtggccggcg agaagcccgc caagcagggc 960
 atcatccccg tggcctgcgc cgacggctac ggcggttcc agaacaccga cccaagacc 1020
 gccgaccca tctacggcta cgtgtacaac cccagccgca acgactgcca cggccgctac 1080
 agcaacctgc tggacgtggc cgaggcctgc cccaccctgc tgaacttcga cggcaagccc 1140
 tacgtggtga ccaagaacaa cggcgacaag gtgatggccg cttcgacgt ggccttcacc 1200
 cacaaggtgc acaagaacac cttcctggcc ggctggccg actactacac ccagtaccag 1260
 ggcagcctga actaccactt catgtacacc ggccccccc accacaaggc caagttcatg 1320
 gtggcctaca tccccccg catcgagacc gacaagctgc ccaagacccc caggagcgc 1380

[0014]

```

gccactgct accacagcga gtgggacacc ggcctgaaca gccagttcac cttcgccgtg 1440
ccctacgtga ggcagcga cttcagctac accacaccg acacccccgc catggccacc 1500
accaacggct ggggtggcgt gttccaggtg accgacacc acagcgccga ggccgcccgtg 1560
gtggtgagcg tgagcgccgg ccccgacctg gagttccgct tccccatcga ccccggtgcg 1620
cagaccacca gcgccggcga gggcgccgag gtggtgacca cggacccag caccacggc 1680
ggcaaggtga ccgagaagcg ccgctgcac accgacgtgg cttcgtgct ggaccgcttc 1740
accacgtgc acaccaaaa gaccacctc gccgtggacc tgatggacac caaggagaag 1800
accctggtgg gcgcctgct gcgcgccg ccctactact tctgcgacct ggagatcgcc 1860
tgctggggcg agcacaagcg cgtgttctgg cagcccaacg gcgcccccg caccaccag 1920
ctggcgaca acccatggt gttcagccac aacaagggtg cccgcttcgc catccctac 1980
accgcccccc accgctgct gagcaccgtg tacaacggcg agtgcgagta caccaagacc 2040
gtgaccgcca tccgcccga ccgaggtg ctggccgcca agtacagcag cgccaagcac 2100
accctgcca gcacctcaa cttcgcttc gtgaccgcg acgagcccgt ggacgtgtac 2160
taccgatga agcgccga gctgtactgc gtgaagaag ccgtggcct gaaggtgaag 2220
gccaagaaca cctgatcgt gaccgagagc ggcgcccc ccaccacct gcagaagatg 2280
gtgatgggca acaccaagcc cgtggagctg atcctggacg gcaagaccgt ggccatctgc 2340
tgcccatcg gcgtgttcgg caccgcctac ctggtgccc gccacctgt cgccgagaag 2400
tacgacaaga tcatgtgga cggccgccc atgaccgaca gcgactaccg cgtgttcgag 2460
ttcgagatca aggtgaagg ccaggacatg ctgagcgacg ccgcctgat ggtgctgcac 2520
cgccggaacc gcgtgcgca catcaccaag cacttccg cgaccccg catgaagaag 2580
ggcaccccc tggtgggct gatcaacaac gccgacgtg gccgcctgat cttcagcggc 2640
gaggccctga cctacaagga catcgtgtg tgcattgacg gcgacaccat gccggcctg 2700
ttgcctaca aggcggcc caaggccgg tactcgccg gcgcccgtg ggccaaggac 2760
ggcgccgaca cttcatcgt gggcaccac agcgccggc gccgcaacgg cgtgggctac 2820
tgacgtgct tgagccgag catgctgct aagatgaagg cccacatcga ccccgagccc 2880
caccagagg gcctgatcgt ggacaccgc gacgtggagg agcgctgca cgtgatgtga 2940

```

SEQ ID NO:12 共有序列VP1-VP4亚型SAT2和共有序列C3

MetLeuAspValAspTrpGlnAspLysAlaGlyLeuPheLeuArgGly
 AlaGlyGlnSerSerProAlaThrGlySerGlnAsnGlnSerGlyAsn
 ThrGlySerIlelleAsnAsnTyrTyrMetGlnGlnTyrGlnAsnSer
 MetAspThrGlnLeuGlyAspAsnAlalleSerGlyGlySerAsnGlu
 GlySerThrAspThrThrSerThrHisThrAsnAsnThrGlnAsnAsn
 AspTrpPheSerLysLeuAlaGlnSerAlalleSerGlyLeuPheGly
 AlaLeuLeuAlaAspLysLysThrGluGluThrThrLeuLeuGluAsp
 ArgIleLeuThrThrArgHisGlyThrThrThrSerThrThrGlnSer
 SerValGlylleThrTyrGlyTyrAlaAspAlaAspSerPheArgPro
 GlyProAsnThrSerGlyLeuGluThrArgValGluGlnAlaGluArg
 PhePheLysGluLysLeuPheAspTrpThrSerAspLysProPheGly
 ThrLeuTyrValLeuGluLeuProLysAspHisLysGlylleTyrGly
 SerLeuThrAspAlaTyrThrTyrMetArgAsnGlyTrpAspValGln
 ValSerAlaThrSerThrGlnPheAsnGlyGlySerLeuLeuValAla
 MetValProGluLeuCysSerLeuLysAspArgGluGluPheGlnLeu
 ThrLeuTyrProHisGlnPhelleAsnProArgThrAsnThrThrAla
 HisIleGlnValProTyrLeuGlyValAsnArgHisAspGlnGlyLys
 ArgHisGlnAlaTrpSerLeuValValMetValLeuThrProLeuThr

[0015]

ThrGluAlaGlnMetAsnSerGlyThrValGluValTyrAlaAsnIle
AlaProThrAsnValPheValAlaGlyGluLysProAlaLysGlnGly
IlelleProValAlaCysAlaAspGlyTyrGlyGlyPheGlnAsnThr
AspProLysThrAlaAspProlleTyrGlyTyrValTyrAsnProSer
ArgAsnAspCysHisGlyArgTyrSerAsnLeuLeuAspValAlaGlu
AlaCysProThrLeuLeuAsnPheAspGlyLysProTyrValValThr
LysAsnAsnGlyAspLysValMetAlaAlaPheAspValAlaPheThr
HisLysValHisLysAsnThrPheLeuAlaGlyLeuAlaAspTyrTyr
ThrGlnTyrGlnGlySerLeuAsnTyrHisPheMetTyrThrGlyPro
ThrHisHisLysAlaLysPheMetValAlaTyrIleProProGlyIle
GluThrAspLysLeuProLysThrProGluAspAlaAlaHisCysTyr
HisSerGluTrpAspThrGlyLeuAsnSerGlnPheThrPheAlaVal
ProTyrValSerAlaSerAspPheSerTyrThrHisThrAspThrPro
AlaMetAlaThrThrAsnGlyTrpValAlaValPheGlnValThrAsp
ThrHisSerAlaGluAlaAlaValValValSerValSerAlaGlyPro
AspLeuGluPheArgPheProlleAspProValArgGlnThrThrSer
AlaGlyGluGlyAlaGluValValThrThrAspProSerThrHisGly
GlyLysValThrGluLysArgArgValHisThrAspValAlaPheVal
LeuAspArgPheThrHisValHisThrAsnLysThrThrPheAlaVal
AspLeuMetAspThrLysGluLysThrLeuValGlyAlaLeuLeuArg
AlaAlaThrTyrTyrPheCysAspLeuGluIleAlaCysValGlyGlu
HisLysArgValPheTrpGlnProAsnGlyAlaProArgThrThrGln
LeuGlyAspAsnProMetValPheSerHisAsnLysValThrArgPhe
AlaIleProTyrThrAlaProHisArgLeuLeuSerThrValTyrAsn
GlyGluCysGluTyrThrLysThrValThrAlaIleArgGlyAspArg
GluValLeuAlaAlaLysTyrSerSerAlaLysHisThrLeuProSer
ThrPheAsnPheGlyPheValThrAlaAspGluProValAspValTyr
TyrArgMetLysArgAlaGluLeuTyrCysValLysLysProValAla
LeuLysValLysAlaLysAsnThrLeuIleValThrGluSerGlyAla
ProProThrAspLeuGlnLysMetValMetGlyAsnThrLysProVal
GluLeuIleLeuAspGlyLysThrValAlaIleCysCysAlaThrGly
ValPheGlyThrAlaTyrLeuValProArgHisLeuPheAlaGluLys
TyrAspLysIleMetLeuAspGlyArgAlaMetThrAspSerAspTyr
ArgValPheGluPheGluIleLysValLysGlyGlnAspMetLeuSer
AspAlaAlaLeuMetValLeuHisArgGlyAsnArgValArgAspIle
ThrLysHisPheArgAspThrAlaArgMetLysLysGlyThrProVal
ValGlyValIleAsnAsnAlaAspValGlyArgLeuIlePheSerGly
GluAlaLeuThrTyrLysAspIleValValCysMetAspGlyAspThr
MetProGlyLeuPheAlaTyrLysAlaAlaThrLysAlaGlyTyrCys
GlyGlyAlaValLeuAlaLysAspGlyAlaAspThrPheIleValGly
ThrHisSerAlaGlyGlyArgAsnGlyValGlyTyrCysSerCysVal
SerArgSerMetLeuLeuLysMetLysAlaHisIleAspProGluPro
HisHisGluGlyLeuIleValAspThrArgAspValGluGluArgVal
HisValMet

SEQ ID NO:13 共有序列VP1-VP4亚型SAT3和共有序列C3

[0016]

```

atgctggacg tggactggca ggaccgcgcc ggctgttcc tgcgcggcgc cggccagagc 60
agccccgcca cggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac accagctggc gcgacaacgc catcagcggc 180
ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacaca ccaacaacac ccagaacaac 240
gactggttca gcaagctggc ccagagcgcc atcagcggcc tgttcggcgc cctgctggcc 300
gacaagaaga ccgaggagac caccacactg gaggaccgca tctgaccac ccgccacaac 360
accaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggctgacac acggctacgt gagcgccgac 420
cgcttctgac ccggcccaaa caccagcggc ctggagagcc gcgtggagca ggccgagcgc 480
ttctcaagg agaagctgtt cacctggacc gccagccagg agtacgcca cgtgcacctg 540
ctggagctgc ccaccacca caagggcatc tacggcgcca tggaggacag ccacgcctac 600
gtgcgcaacg gctgggacgt gcaggtgacc gccaccagca cccagttaa cggcggcacc 660
ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgcac agcctggaca cccgcgacgt gagccagctg 720
accctgttcc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca ccaccgcca catcgtggtg 780
ccctacgtgg gcgtgaaccg ccacgaccag gtgcagatgc acaaggcctg gaccctggtg 840
gtggccgtga tggccccct gaccaccagc agcatgggccc aggacaacgt ggaggtgtac 900
gccaacatcg cccccacaa cgtgtacgtg gccggcgagc gcccagcaa gcagggcac 960
atccccgtgg cctgcaacga cggctacggc ggcttccaga acaccgacc caagaccgcc 1020
gaccccatct acggcctggt gagcaacccc cccgcaccg ccttccccgg ccgcttcacc 1080
aacctgctgg acgtggccga ggctgcccc accttctggt acttcgacgg cgtgcctac 1140
gtgaagacca cccacaacag cggcagcaag atctgaccc acatcgacct ggcttcggc 1200
cacaagagct tcaagaacac ctacctggcc ggcttgcccc agtactacgc ccagtacagc 1260
ggcagcatca acctgcactt catgtacacc ggccccacc agagcaaggc ccgcttcacg 1320
gtggcctaca tccccccgg caccaccgtg cccaacccc ccgagcaggc cgccactgc 1380
taccacagcg agtgggacac cggcctgaac agcaagtta ccttcaccgt gccctacatg 1440
agcgccgccc acttcgcta cacctactgc gacgagccc agcaggccag cgcccagggc 1500
tgggtgaccc tgtaccagat caccgacacc cagaccccc acagcgccgt gctggtgagc 1560
gtgagcgccc gcgcccactt cgagctgcgc ctgcccata acccgcccgc ccagaccacc 1620
agcgccggcg agggcgccga cgtggtgacc accgacgtga ccaccacgg cggcgaggtg 1680
agcgtgcccc gccgccagca caccaacgtg gagttcttgc tggaccgctt caccacatc 1740
ggcaccatca acggccaccg caccatctgc ctgatggaca ccaaggagca caccctggtg 1800
ggcgccatcc tgcgcagcgc cacctactac ttctgcgacc tggaggtggc cgtgctgggc 1860
aacgccaagt acgcccctg ggtgccaac ggctgcccc acaccgaccg cgtggaggac 1920
aaccctgtgg tgcacagcaa gggcagcgtg gtgcgcttc cctgcccata caccgcccc 1980
cacggcgtgc tggccaccgt gtacaacggc aactgcaagt acagcaccac ccagcgcggtg 2040
gccccccgcc gcggcgacct gggcgtgctg agccagcgcg tggagaacga gaccacccgc 2100
tgcateccca ccaccttaa cttcgccgc ctgctgtgcg agagcggcga cgtgtactac 2160
cgcgtgaagc gcaccgagct gtactgcgtg aagaagccc tggccctgaa ggtgaaggcc 2220
aagaacacc tgatcgtgac cgagagcggc gccccccca ccgacctgca gaagatggtg 2280
atgggcaaca ccaagcccgt ggagctgac ctggacggca agaccgtggc catctgctgc 2340
gccaccggcg tgttcggcac cgctacctg gtgcccccc acctgttcgc cgagaagtac 2400
gacaagatca tgctggacgg ccgcccacat accgacagcg actaccgctg gttcgagttc 2460
gagatcaagg tgaagggcca ggacatgctg agcgacgcc ccctgatggt gctgcaccgc 2520
ggcaaccgcg tgcgcgacat caccaagcac ttccgcgaca ccgccgcat gaagaagggc 2580
accccgtgg tggcggtgat caacaacgcc gacgtgggcc gcctgatctt cagcggcgag 2640
gccctgacct acaaggacat cgtggtgtgc atggacggcg acaccatgcc cggcctgttc 2700
gcctacaagg ccgccaccaa ggccggctac tgcggcggcg ccgtgctggc caaggacggc 2760

```

[0017]

gccgacacct tcacgtggg caccacagc gccggcggcc gcaacggcgt gggctactgc 2820
 agctgcgtga gccgcagcat gctgctgaag atgaaggccc acatcgaccc cgagccccac 2880
 caccgaggcc tgatcgtgga caccgcgcac gtggaggagc gcgtgcacgt gatgtga 2937

SEQ ID NO:14 共有序列VP1-VP4亚型SAT3和共有序列C3

MetLeuAspValAspTrpGlnAspArgAlaGlyLeuPheLeuArgGly
 AlaGlyGlnSerSerProAlaThrGlySerGlnAsnGlnSerGlyAsn
 ThrGlySerIlelleAsnAsnTyrTyrMetGlnGlnTyrGlnAsnSer
 MetAspThrGlnLeuGlyAspAsnAlalleSerGlyGlySerAsnGlu
 GlySerThrAspThrThrSerThrHisThrAsnAsnThrGlnAsnAsn
 AspTrpPheSerLysLeuAlaGlnSerAlalleSerGlyLeuPheGly
 AlaLeuLeuAlaAspLysLysThrGluGluThrThrHisLeuGluAsp
 ArgIleLeuThrThrArgHisAsnThrThrThrSerThrThrGlnSer
 SerValGlyValThrTyrGlyTyrValSerAlaAspArgPheLeuPro
 GlyProAsnThrSerGlyLeuGluSerArgValGluGlnAlaGluArg
 PhePheLysGluLysLeuPheThrTrpThrAlaSerGlnGluTyrAla
 HisValHisLeuLeuGluLeuProThrAspHisLysGlylleTyrGly
 AlaMetValAspSerHisAlaTyrValArgAsnGlyTrpAspValGln
 ValThrAlaThrSerThrGlnPheAsnGlyGlyThrLeuLeuValAla
 MetValProGluLeuHisSerLeuAspThrArgAspValSerGlnLeu
 ThrLeuPheProHisGlnPhelleAsnProArgThrAsnThrThrAla
 HisIleValValProTyrValGlyValAsnArgHisAspGlnValGln
 MetHisLysAlaTrpThrLeuValValAlaValMetAlaProLeuThr
 ThrSerSerMetGlyGlnAspAsnValGluValTyrAlaAsnIleAla
 ProThrAsnValTyrValAlaGlyGluArgProSerLysGlnGlylle
 lleProValAlaCysAsnAspGlyTyrGlyGlyPheGlnAsnThrAsp
 ProLysThrAlaAspProIleTyrGlyLeuValSerAsnProProArg
 ThrAlaPheProGlyArgPheThrAsnLeuLeuAspValAlaGluAla
 CysProThrPheLeuAspPheAspGlyValProTyrValLysThrThr
 HisAsnSerGlySerLysIleLeuThrHisIleAspLeuAlaPheGly
 HisLysSerPheLysAsnThrTyrLeuAlaGlyLeuAlaGlnTyrTyr
 AlaGlnTyrSerGlySerIleAsnLeuHisPheMetTyrThrGlyPro
 ThrGlnSerLysAlaArgPheMetValAlaTyrIleProProGlyThr
 ThrValProAsnThrProGluGlnAlaAlaHisCysTyrHisSerGlu
 TrpAspThrGlyLeuAsnSerLysPheThrPheThrValProTyrMet
 SerAlaAlaAspPheAlaTyrThrTyrCysAspGluProGluGlnAla
 SerAlaGlnGlyTrpValThrLeuTyrGlnIleThrAspThrHisAsp
 ProAspSerAlaValLeuValSerValSerAlaGlyAlaAspPheGlu
 LeuArgLeuProIleAsnProAlaAlaGlnThrThrSerAlaGlyGlu
 GlyAlaAspValValThrThrAspValThrThrHisGlyGlyGluVal
 SerValProArgArgGlnHisThrAsnValGluPheLeuLeuAspArg
 PheThrHisIleGlyThrIleAsnGlyHisArgThrIleCysLeuMet
 AspThrLysGluHisThrLeuValGlyAlalleLeuArgSerAlaThr
 TyrTyrPheCysAspLeuGluValAlaValLeuGlyAsnAlaLysTyr
 AlaAlaTrpValProAsnGlyCysProHisThrAspArgValGluAsp
 AsnProValValHisSerLysGlySerValValArgPheAlaLeuPro

[0018]

TyrThrAlaProHisGlyValLeuAlaThrValTyrAsnGlyAsnCys
 LysTyrSerThrThrGlnArgValAlaProArgArgGlyAspLeuGly
 ValLeuSerGlnArgValGluAsnGluThrThrArgCysIleProThr
 ThrPheAsnPheGlyArgLeuLeuCysGluSerGlyAspValTyrTyr
 ArgMetLysArgThrGluLeuTyrCysValLysLysProValAlaLeu
 LysValLysAlaLysAsnThrLeulleValThrGluSerGlyAlaPro
 ProThrAspLeuGlnLysMetValMetGlyAsnThrLysProValGlu
 LeulleLeuAspGlyLysThrValAlalleCysCysAlaThrGlyVal
 PheGlyThrAlaTyrLeuValProArgHisLeuPheAlaGluLysTyr
 AspLysIleMetLeuAspGlyArgAlaMetThrAspSerAspTyrArg
 ValPheGluPheGluIleLysValLysGlyGlnAspMetLeuSerAsp
 AlaAlaLeuMetValLeuHisArgGlyAsnArgValArgAspIleThr
 LysHisPheArgAspThrAlaArgMetLysLysGlyThrProValVal
 GlyValIleAsnAsnAlaAspValGlyArgLeullePheSerGlyGlu
 AlaLeuThrTyrLysAspIleValValCysMetAspGlyAspThrMet
 ProGlyLeuPheAlaTyrLysAlaAlaThrLysAlaGlyTyrCysGly
 GlyAlaValLeuAlaLysAspGlyAlaAspThrPhelleValGlyThr
 HisSerAlaGlyGlyArgAsnGlyValGlyTyrCysSerCysValSer
 ArgSerMetLeuLeuLysMetLysAlaHisIleAspProGluProHis
 HisGluGlyLeulleValAspThrArgAspValGluGluArgValHis
 ValMet

SEQ ID NO:15 共有序列c3序列

tactgcgtga agaagcccg ggccctgaag gtgaaggcca agaacaccct gatcgtgacc	60
gagagcggcg cccccccac cgacctgcag aagatggtga tgggcaacac caagcccg	120
gagctgatcc tggacggcaa gaccgtggcc atctgctgcg ccaccggcgt gttcggcacc	180
gcctacctgg tggcccgcca cctgttcgcc gagaagtacg acaagatcat gctggacggc	240
cgcgccatga cgcacagcga ctaccgcgtg ttcgagttcg agatcaaggt gaagggccag	300
gacatgctga gcgacggcgc cctgatggtg ctgcaccgcg gcaaccgcgt gcgcgacatc	360
accaagcact tccgcgacac cgcccgcgtg aagaaggcca ccccgtggt gggcgtgatc	420
aacaacgccg acgtgggccc cctgatcttc agcggcgagg ccctgacct caaggacatc	480
gtggtgtgca tggacggcga caccatgccc ggctgttcg cctacaaggc cgccaccaag	540
gccggctact gcggcgggcg cgtgctggcc aaggacggcg ccgacacctt catcgtgggc	600
accacagcgc ccggcgggcg caacggcgtg ggctactgca gctgcgtgag ccgcagcatg	660
ctgctgaaga tgaaggcca catcgacccc gagccccacc acgagggcct gatcgtggac	720
accgcgcagc tggaggagcg cgtgcacgtg atgtga	756

SEQ ID NO:16 共有序列c3序列

Tyr Cys Val Lys Lys Pro Val Ala Leu Lys Val Lys Ala Lys Asn Thr
 Leu Ile Val Thr Glu Ser Gly Ala Pro Pro Thr Asp Leu Gln Lys Met
 Val Met Gly Asn Thr Lys Pro Val Glu Leu Ile Leu Asp Gly Lys Thr
 Val Ala Ile Cys Cys Ala Thr Gly Val Phe Gly Thr Ala Tyr Leu Val
 Pro Arg His Leu Phe Ala Glu Lys Tyr Asp Lys Ile Met Leu Asp Gly
 Arg Ala Met Thr Asp Ser Asp Tyr Arg Val Phe Glu Phe Glu Ile Lys
 Val Lys Gly Gln Asp Met Leu Ser Asp Ala Ala Leu Met Val Leu His
 Arg Gly Asn Arg Val Arg Asp Ile Thr Lys His Phe Arg Asp Thr Ala

[0019]

Arg Met Lys Lys Gly Thr Pro Val Val Gly Val Ile Asn Asn Ala Asp
 Val Gly Arg Leu Ile Phe Ser Gly Glu Ala Leu Thr Tyr Lys Asp Ile
 Val Val Cys Met Asp Gly Asp Thr Met Pro Gly Leu Phe Ala Tyr Lys
 Ala Ala Thr Lys Ala Gly Tyr Cys Gly Gly Ala Val Leu Ala Lys Asp
 Gly Ala Asp Thr Phe Ile Val Gly Thr His Ser Ala Gly Gly Arg Asn
 Gly Val Gly Tyr Cys Ser Cys Val Ser Arg Ser Met Leu Leu Lys Met
 Lys Ala His Ile Asp Pro Glu Pro His His Glu Gly Leu Ile Val Asp
 Thr Arg Asp Val Glu Glu Arg Val His Val Met

SEQ ID NO:17 共有序列vp1-4亚型A

atgctgaacg gcgactggaa ggccaaggtg cagcgcaagc tgaagggcgc cggccagagc 60
 agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccaca ccaccaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gcaagctggc cagcagcgcc ttcaccggcc tggtcggcgc cctgtggcc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tcctgaccac ccgcaacggc 360
 cacaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggcgtgacct acggctacag caccaccgag 420
 gaccacgtgg ccggcccca caccagcggc ctggagaccc gcgtggtgca ggccgagcgc 480
 ttctcaaga agttcctgtt cgactggacc accgacaagc ccttcggcca cctgcacaag 540
 ctggagctgc ccaccacca ccacggcgtg ttcggccacc tgggtgacag ctacgcctac 600
 atgcgcaacg gctgggacgt ggaggtgagc gccgtgggca accagttcaa cggcggctgc 660
 ctgctggtgg ccatggtgcc cgagtggaa gagttcgaca cccgcgagaa gtaccagctg 720
 accctgttcc cccaccagtt catcagcccc cgcaccaaca tgaccgcca catcaccgtg 780
 ccttacctgg gcgtgaaccg ctaccgaccg tacaagaagc acaagccctg gaccctggtg 840
 gtgatggtgg tgagccccct gaccgtgaac accgccgccc agatcaaggt gtacgccaac 900
 atcgcccca cctacgtgca cgtggccggc gagctgcca gcaaggaggg catcttcccc 960
 gtggcctgcg ccgacggcta cggcggcctg gtgaccaccg accccaagac cgccgacccc 1020
 gcctacggca aggtgtacaa cccccccgc accaactacc ccggccgctt caccaacctg 1080
 ctggacgtgg ccgaggcctg cccaccttc ctgtgcttcg acgacggcaa gccctacgtg 1140
 accaccgca ccgacgagac ccgcctgctg gccaagtctg acgtgagcct ggccgccaag 1200
 cacatgagca acacctact gagcggcatc gccagtact acaccagta cagcggcacc 1260
 atcaacctgc acttcatgtt caccggcagc accgacagca aggcccgcta catggtggcc 1320
 tacatcccc ccggcgtgga gacccccccg gacacccccg agcgcgccgc cactgcatc 1380
 cacgccgagt gggacaccgg cctgaacagc aagttcacct tcagcatccc ctacgtgagc 1440
 gccgccgact acgcctacac cgccagcgac accgccgaga ccaccaacgt gcagggtggt 1500
 gtgtgcgtgt accagatcac ccacggcaag gccgagaacg acaccctggt ggtgagcgtg 1560
 agcgcgggca aggacttcga gctgcgcctg cccatcgacc cccgccagca gaccaccgcc 1620
 accggcgaga gcgccgaccc cgtgaccacc accgtggaga actacggcgg cgagaccag 1680
 gtgcagcgcc gccaccacac cgacgtgggc ttcacatggt accgcttcgt gaagatcaac 1740
 agccccaagc ccaccacgt gatcgacctg atgcagacc accagcacgg cctggtgggc 1800
 gccctgctgc gcgccccac ctactacttc agcgacctgg agatcgtggt gcgccacgac 1860
 ggctgacct gggtgccaa cggcgcccc gagagcgccc tgagcaaac cagcaacccc 1920
 accgcctaca acaaggcccc cttaccgcgc ctggccctgc cctacaccgc cccccaccg 1980
 gtgctggcca ccgtgtacaa cggcaccagc aagtacacc tgagcggcag cagccgccgc 2040
 ggcgacctgg gcagcctggc cgcccgctg gccaaagcag tccccccag cttcaactac 2100
 ggcgccatca aggccgacac catccacgag ctgctggtgc gcatgaagcg cgccgagctg 2160

[0020]

SEQ ID NO:18 共有序列vp1-4亚型A

Met Leu Asn Gly Asp Trp Lys Ala Lys Val Gln Arg Lys Leu Lys Gly
Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Thr Asn Thr Gln Asn Asn
Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Ser Ser Ala Phe Thr Gly Leu Phe Gly
Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
Arg Ile Leu Thr Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
Ser Val Gly Val Thr Tyr Gly Tyr Ser Thr Thr Glu Asp His Val Ala
Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Val Gln Ala Glu Arg
Phe Phe Lys Lys Phe Leu Phe Asp Trp Thr Thr Asp Lys Pro Phe Gly
His Leu His Lys Leu Glu Leu Pro Thr Asp His His Gly Val Phe Gly
His Leu Val Asp Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Val Glu
Val Ser Ala Val Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala
Met Val Pro Glu Trp Lys Glu Phe Asp Thr Arg Glu Lys Tyr Gln Leu
Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Ile Ser Pro Arg Thr Asn Met Thr Ala
His Ile Thr Val Pro Tyr Leu Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr Lys
Lys His Lys Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ser Pro Leu Thr
Val Asn Thr Ala Ala Gln Ile Lys Val Tyr Ala Asn Ile Ala Pro Thr
Tyr Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu Gly Ile Phe Pro
Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Gly Leu Val Thr Thr Asp Pro Lys
Thr Ala Asp Pro Ala Tyr Gly Lys Val Tyr Asn Pro Pro Arg Thr Asn
Tyr Pro Gly Arg Phe Thr Asn Leu Leu Asp Val Ala Glu Ala Cys Pro
Thr Phe Leu Cys Phe Asp Asp Gly Lys Pro Tyr Val Thr Thr Arg Thr
Asp Glu Thr Arg Leu Leu Ala Lys Phe Asp Val Ser Leu Ala Ala Lys
His Met Ser Asn Thr Tyr Leu Ser Gly Ile Ala Gln Tyr Tyr Thr Gln
Tyr Ser Gly Thr Ile Asn Leu His Phe Met Phe Thr Gly Ser Thr Asp
Ser Lys Ala Arg Tyr Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro Gly Val Glu Thr
Pro Pro Asp Thr Pro Glu Arg Ala Ala His Cys Ile His Ala Glu Trp
Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile Pro Tyr Val Ser
Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Thr Ala Glu Thr Thr Asn
Val Gln Gly Trp Val Cys Val Tyr Gln Ile Thr His Gly Lys Ala Glu
Asn Asp Thr Leu Val Val Ser Val Ser Ala Gly Lys Asp Phe Glu Leu
Arg Leu Pro Ile Asp Pro Arg Gln Gln Thr Thr Ala Thr Gly Glu Ser
Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu Asn Tyr Gly Gly Glu Thr Gln
Val Gln Arg Arg His His Thr Asp Val Gly Phe Ile Met Asp Arg Phe
Val Lys Ile Asn Ser Pro Lys Pro Thr His Val Ile Asp Leu Met Gln
Thr His Gln His Gly Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg Ala Ala Thr Tyr
Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Ile Val Val Arg His Asp Gly Leu Thr Trp
Val Pro Asn Gly Ala Pro Glu Ser Ala Leu Ser Asn Thr Ser Asn Pro
Thr Ala Tyr Asn Lys Ala Pro Phe Thr Arg Leu Ala Leu Pro Tyr Thr
Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly Thr Ser Lys Tyr
Thr Val Ser Gly Ser Ser Arg Arg Gly Asp Leu Gly Ser Leu Ala Ala
Arg Val Ala Lys Gln Leu Pro Ala Ser Phe Asn Tyr Gly Ala Ile Lys

[0021]

Ala Asp Thr Ile His Glu Leu Leu Val Arg Met Lys Arg Ala Glu Leu

SEQ ID NO:19 共有序列vp1-4亚型Asia1

```

atgctgaacg gcgagtggaa ggccaaggtg cagaagcgcc tgaaggcgcg cgccagagc 60
agcccccca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccaca ccaacaacac ccagaacaac 240
gactggttca gccgcctggc cagcagcgcc ttcagcgccg tgttcggcg cctgtctggc 300
gacaagaaga ccgaggagac caccctgtg gagcaccgca tctgaccac ccgcaacggc 360
cacaccaca gcaccacca gagcagcgtg ggctgtacct acggctacgc cgtggccgag 420
gacgcccgtg cgggccccaa caccagcggc ctggagaccc gcgtgcagca ggccgagcgc 480
ttttcaaga agcacctgtt cgactggacc cccaacctgg ctttcggcca ctgccactac 540
ctggagctgc ccaccgagca caagggcggtg tacggcagcc tgatggacag ctacgcctac 600
atgcgaacg gctgggacat cgaggtgacc gccgtgggca accagttcaa cggcggtgctg 660
ctgctggtgg ccttggtgcc cgagctgaag agcctggaca cccgccagaa gtaccagctg 720
acctgttcc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca tgaccgcca catcaacgtg 780
cccttcgtgg gcgtgaaccg ctacgaccag tacgccctgc acaagccctg gaccctggtg 840
gtgatggtgg tggccccctt gaccgtgaag accggcgcca gcgagcagat caaggtgtac 900
atgaacgccc cccccaccta cgtgcacgtg gccggcgagc tgcccagcaa ggagggcatc 960
gtgcccgtgg cctgcgccga cggctacggc aacatgtgta ccaccgacc caagaccgcc 1020
gaccccggtg acggcaaggt gttcaacccc ccccgacca acctgcccgg ccgcttcacc 1080
aacttctgg acgtggccga ggctgcccc accttctgc gtttcggcga ggtgcccttc 1140
gtgaagaccg tgaacagcgg cgaccgctg ctggccaagt tcgacgtgag cctggccgcc 1200
ggccacatga gcaacaccta cctggccggc ctggccagt actacacca gtacagcggc 1260
accatgaacg tgcacttcat gttaccggc cccaccgacg ccaaggcccc ctacatggtg 1320
gcctacatcc cccccggcat gacccccccc accgacccc agcgcgccgc cactgcatc 1380
cacagcgagt gggacaccgg cctgaacagc aagttcacct tcagcatccc ctactgagc 1440
gccgccgact acgctacac cgccagcgac accgccgaga ccaccagcgt gcagggctgg 1500
gtgtgcatct accagatcac ccacggcaag gccgagggcg acgccctggt ggtgagcgtg 1560
agcgcgggca aggacttcca gttccgctg cccgtggacg cccgccgcca gaccaccacc 1620
accggcgaga gcgccgacc cgtgaccacc accgtggaga actacggcgg cgagaccgag 1680
accgcccgcc gctgcacac cgacgtggcc ttcgtctggt accgcttctg gaagctgacc 1740
gcccccaaga acaccagac cctggacctg atgcagatcc ccagccacac cctggtgggc 1800
gccctgctgc gcagcgccac ctactactc agcgacctgg aggtggccct ggtgcacacc 1860
ggccccgtga cctgggtgcc caacggcagc ccaaggagc ccctggacaa ccagaccaac 1920
cccaccgct accagaagca gcccatcacc cgctggccc tgcctacac cgccccccac 1980
cgctgctgg ccaccgtgta caacggcaag accacctacg gcgagacccc cagccgccgc 2040
ggcgacatgg ccgcctggc ccagcgctg agcgagcgcc tgcccaccag cttcaactac 2100
ggcgccgtga aggcgagac catcaccgag ctgctgatcc gcatgaagcg cgccgagacc 2160

```

SEQ ID NO:20 共有序列vp1-4亚型Asia 1

Met Leu Asn Gly Glu Trp Lys Ala Lys Val Gln Lys Arg Leu Lys Gly
 Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
 Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
 Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
 Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Asn Asn Thr Gln Asn Asn

[0022]

Asp Trp Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Ala Phe Ser Gly Leu Phe Gly
 Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
 Arg Ile Leu Thr Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
 Ser Val Gly Val Thr Tyr Gly Tyr Ala Val Ala Glu Asp Ala Val Ser
 Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Gln Gln Ala Glu Arg
 Phe Phe Lys Lys His Leu Phe Asp Trp Thr Pro Asn Leu Ala Phe Gly
 His Cys His Tyr Leu Glu Leu Pro Thr Glu His Lys Gly Val Tyr Gly
 Ser Leu Met Asp Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Ile Glu
 Val Thr Ala Val Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala
 Leu Val Pro Glu Leu Lys Ser Leu Asp Thr Arg Gln Lys Tyr Gln Leu
 Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Ile Asn Pro Arg Thr Asn Met Thr Ala
 His Ile Asn Val Pro Phe Val Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr Ala
 Leu His Lys Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ala Pro Leu Thr
 Val Lys Thr Gly Gly Ser Glu Gln Ile Lys Val Tyr Met Asn Ala Ala
 Pro Thr Tyr Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu Gly Ile
 Val Pro Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Asn Met Val Thr Thr Asp
 Pro Lys Thr Ala Asp Pro Val Tyr Gly Lys Val Phe Asn Pro Pro Arg
 Thr Asn Leu Pro Gly Arg Phe Thr Asn Phe Leu Asp Val Ala Glu Ala
 Cys Pro Thr Phe Leu Arg Phe Gly Glu Val Pro Phe Val Lys Thr Val
 Asn Ser Gly Asp Arg Leu Leu Ala Lys Phe Asp Val Ser Leu Ala Ala
 Gly His Met Ser Asn Thr Tyr Leu Ala Gly Leu Ala Gln Tyr Tyr Thr
 Gln Tyr Ser Gly Thr Met Asn Val His Phe Met Phe Thr Gly Pro Thr
 Asp Ala Lys Ala Arg Tyr Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro Gly Met Thr
 Pro Pro Thr Asp Pro Glu Arg Ala Ala His Cys Ile His Ser Glu Trp
 Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile Pro Tyr Leu Ser
 Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Thr Ala Glu Thr Thr Ser
 Val Gln Gly Trp Val Cys Ile Tyr Gln Ile Thr His Gly Lys Ala Glu
 Gly Asp Ala Leu Val Val Ser Val Ser Ala Gly Lys Asp Phe Glu Phe
 Arg Leu Pro Val Asp Ala Arg Arg Gln Thr Thr Thr Thr Gly Glu Ser
 Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu Asn Tyr Gly Gly Glu Thr Gln
 Thr Ala Arg Arg Leu His Thr Asp Val Ala Phe Val Leu Asp Arg Phe
 Val Lys Leu Thr Ala Pro Lys Asn Thr Gln Thr Leu Asp Leu Met Gln
 Ile Pro Ser His Thr Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg Ser Ala Thr Tyr
 Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Val Ala Leu Val His Thr Gly Pro Val Thr
 Trp Val Pro Asn Gly Ser Pro Lys Asp Ala Leu Asp Asn Gln Thr Asn
 Pro Thr Ala Tyr Gln Lys Gln Pro Ile Thr Arg Leu Ala Leu Pro Tyr
 Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly Lys Thr Thr
 Tyr Gly Glu Thr Pro Ser Arg Arg Gly Asp Met Ala Ala Leu Ala Gln
 Arg Leu Ser Glu Arg Leu Pro Thr Ser Phe Asn Tyr Gly Ala Val Lys
 Ala Glu Thr Ile Thr Glu Leu Leu Ile Arg Met Lys Arg Ala Glu Thr

SEQ ID NO:21 共有序列vp1-4亚型C

atgctgaacg agggctggaa ggccagcgtg cagcgcaagc tgaaggcgcg cgccagagc	60
agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac	120
tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac accagctgg gcgacaacgc catcagcggc	180
ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcacccaca ccaccaacac ccagaacaac	240

[0023]

```

gactggttca gcaagctggc cagcagcgcc ttcagcggcc tggtcggcgc cctgctggcc 300
gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tctgaccac ccgcaacggc 360
cacaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggctgacct tcggtacgc caccgccgag 420
gacagcacca gcggcccaa caccagcggc ctggagaccc gcgtgcacca ggccgagcgc 480
ttctcaaga tggccctgtt cgactgggtg cccagccaga acttcggcca catgcacaag 540
gtggtgctgc cccacgagcc caagggcgtg tacggcggcc tggtaagag ctacgcctac 600
atgcgcaacg gctgggacgt ggaggtgacc gccgtgggca accagttcaa cggcggctgc 660
ctgctggtgg ccctggtgcc cgagatgggc gacatcagcg accgcgagaa gtaccagctg 720
accctgtacc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca tgaccgccc catcaccgtg 780
ccctacgtgg gcgtgaaccg ctacgaccag tacaagcagc accgcccctg gaccctggtg 840
gtgatggtgg tggccccct gaccaccaac accgccggcg cccagcagat caaggtgtac 900
gccaacatcg cccccacaa cgtgcacgtg gccggcgagc tgcccagcaa ggagggcatc 960
tccccgtgg cctgcagcga cggctacggc aacatggtga ccaccgccc caagaccgcc 1020
gacccctgtg acggcaaggt gtacaacccc cccgcaccg cctgcccgg ccgcttcacc 1080
aactacctgg acgtggccga ggctgcccc accttctga tgttcagaa cgtgcctac 1140
gtgagcaccg gcaccgacgg ccagcgctg ctggccaagt tcgacgtgag cctggccgcc 1200
aagcacatga gcaacaccta cctggccggc ctggccaggt actacacca gtacaccggc 1260
accatcaacc tgcactcat gttcaccggc cccaccgacg ccaaggccc ctacatggtg 1320
gcctacgtgc ccccgccat ggacgcccc gacaacccc aggaggccgc cactgcatc 1380
cacgccgagt gggacaccgg cctgaacagc aagttcacct tcagcatccc ctacatcagc 1440
gccgccgact acgcctacac gccagccac aaggccgaga ccactgcgt gcagggtggt 1500
gtgtgcgtgt accagatcac ccacggcaag gccgacgccc acgcccgtgt ggtgagcgcc 1560
agcgccggca aggacttga gctgcgctg cccgtggacg cccgcaagca gaccaccac 1620
accggcgaga gcgccgacc cgtgaccacc accgtggaga actacggcgg cgagaccag 1680
gtgcagcgcc gccaccacac cgacgtggcc ttcgtgctgg accgcttct ggaggtgacc 1740
gtgagcgccc gcaaccagca caccctggac gtgatgcagg cccacaagga caacatcgtg 1800
ggcgccctgc tgcgcggcg cactactac ttcagcgacc tggagatgc cgtgaccac 1860
accggcaagc tgacctgggt gccaacggc gccccgtga gcgccctgaa caacaccac 1920
aaccaccacg cctaccacaa gggccccgtg acccgctgg ccctgcccta caccgcccc 1980
caccgcgtgc tggccaccgc ctacaccggc accaccact acaccgccag cgcccgcggc 2040
gacctggccc acctgaccac caccacgcc cgccacctgc ccaccagctt caacttcggc 2100
gccgtgaagg ccgagaccat caccgagctg ctggtgcgca tgaagcgcg cgagctg 2157

```

SEQ ID NO:22 共有序列vp1-4亚型C

Met Leu Asn Glu Gly Trp Lys Ala Ser Val Gln Arg Lys Leu Lys Gly
Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Thr Asn Thr Gln Asn Asn
Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Ser Ser Ala Phe Ser Gly Leu Phe Gly
Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
Arg Ile Leu Thr Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
Ser Val Gly Val Thr Phe Gly Tyr Ala Thr Ala Glu Asp Ser Thr Ser
Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val His Gln Ala Glu Arg
Phe Phe Lys Met Ala Leu Phe Asp Trp Val Pro Ser Gln Asn Phe Gly
His Met His Lys Val Val Leu Pro His Glu Pro Lys Gly Val Tyr Gly

[0024]

Gly Leu Val Lys Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Val Glu
 Val Thr Ala Val Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala
 Leu Val Pro Glu Met Gly Asp Ile Ser Asp Arg Glu Lys Tyr Gln Leu
 Thr Leu Tyr Pro His Gln Phe Ile Asn Pro Arg Thr Asn Met Thr Ala
 His Ile Thr Val Pro Tyr Val Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr Lys
 Gln His Arg Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ala Pro Leu Thr
 Thr Asn Thr Ala Gly Ala Gln Gln Ile Lys Val Tyr Ala Asn Ile Ala
 Pro Thr Asn Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu Gly Ile
 Phe Pro Val Ala Cys Ser Asp Gly Tyr Gly Asn Met Val Thr Thr Asp
 Pro Lys Thr Ala Asp Pro Val Tyr Gly Lys Val Tyr Asn Pro Pro Arg
 Thr Ala Leu Pro Gly Arg Phe Thr Asn Tyr Leu Asp Val Ala Glu Ala
 Cys Pro Thr Phe Leu Met Phe Glu Asn Val Pro Tyr Val Ser Thr Arg
 Thr Asp Gly Gln Arg Leu Leu Ala Lys Phe Asp Val Ser Leu Ala Ala
 Lys His Met Ser Asn Thr Tyr Leu Ala Gly Leu Ala Gln Tyr Tyr Thr
 Gln Tyr Thr Gly Thr Ile Asn Leu His Phe Met Phe Thr Gly Pro Thr
 Asp Ala Lys Ala Arg Tyr Met Val Ala Tyr Val Pro Pro Gly Met Asp
 Ala Pro Asp Asn Pro Glu Glu Ala Ala His Cys Ile His Ala Glu Trp
 Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile Pro Tyr Ile Ser
 Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser His Lys Ala Glu Thr Thr Cys
 Val Gln Gly Trp Val Cys Val Tyr Gln Ile Thr His Gly Lys Ala Asp
 Ala Asp Ala Leu Val Val Ser Ala Ser Ala Gly Lys Asp Phe Glu Leu
 Arg Leu Pro Val Asp Ala Arg Lys Gln Thr Thr Thr Thr Gly Glu Ser
 Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu Asn Tyr Gly Gly Glu Thr Gln
 Val Gln Arg Arg His His Thr Asp Val Ala Phe Val Leu Asp Arg Phe
 Val Glu Val Thr Val Ser Gly Arg Asn Gln His Thr Leu Asp Val Met
 Gln Ala His Lys Asp Asn Ile Val Gly Ala Leu Leu Arg Ala Ala Thr
 Tyr Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Ile Ala Val Thr His Thr Gly Lys Leu
 Thr Trp Val Pro Asn Gly Ala Pro Val Ser Ala Leu Asn Asn Thr Thr
 Asn Pro Thr Ala Tyr His Lys Gly Pro Val Thr Arg Leu Ala Leu Pro
 Tyr Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Ala Tyr Thr Gly Thr Thr
 Thr Tyr Thr Ala Ser Ala Arg Gly Asp Leu Ala His Leu Thr Thr Thr
 His Ala Arg His Leu Pro Thr Ser Phe Asn Phe Gly Ala Val Lys Ala
 Glu Thr Ile Thr Glu Leu Leu Val Arg Met Lys Arg Ala Glu Leu

SEQ ID NO:23 共有序列vp1-4亚型O

atgctgaacg gcgagtggaa ggccaaggtg cagaagcgcc tgcgcggcgc cggccagagc 60
 agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacac ccaccaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gcaagctggc cagcagcgcc ttcagcggcc tggtcggcgc cctgctggcc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tctgaccac ccgcaacggc 360
 cacaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggcgtgacct acggctacgc caccgccgag 420
 gacttcgtga gcggcccaa caccagcggc ctggagaccc gcgtggtgca ggccgagcgc 480
 ttcttcaaga cccacctgtt cgactgggtg accagcgacc cttcggccg ctgctacctg 540
 ctggagctgc ccaccgacca caagggcgtg tacggcagcc tgaccgacag ctacgcctac 600
 atgcgcaacg gctgggacgt ggaggtgacc gccgtgggca accagttcaa cggcggctgc 660

[0025]

```

ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgtgc agcatcgaca agcgcgagct gtaccagctg 720
acctgttcc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca tgaccgcca catcaccgtg 780
cccttcgtgg gctgaaccg ctacgaccag tacaagggtgc acaagccctg gaccctggtg 840
gtgatggtgg tggccccct gaccgtgaac accgagggcg cccccagat caaggtgtac 900
gccaacatcg cccccacaa cgtgcacgtg gccggcgagt tccccagcaa ggagggcatc 960
ttccccgtgg cctgcagcga cggctacggc ggctgtgtga ccaccgaccc caagaccgcc 1020
gacccgcct acggcaaggt gttcaacccc ccccgcaaca tgctgccgg ccgcttcacc 1080
aacttctgg acgtggccga ggctgcccc accttctgc acttcgaggg cggcgtgccc 1140
tacgtgacca ccaagaccga cagcgaccgc gtgctggccc agtcgacct gagcctggcc 1200
gccaagcaca tgagcaacac ttctctggcc ggcttggccc agtactacac ccagtacagc 1260
ggcaccatca acctgcactt catgttcacc ggccccaccg acgccaaggc ccgctacatg 1320
atgcctacg cccccccgg catggagccc ccaagaccc ccgagggcgc cgcccactgc 1380
atccacgccg agtgggacac cggcctgaac agcaagtca cttcagcat ccctacctg 1440
agcgccgccg actacgcta caccgccagc gacgccgcg agaccaccaa cgtgcagggc 1500
tggtgtgcc tgtccagat caccacggc aaggccgacg gcgacgcct ggtggtgctg 1560
gccagcgccg gcaaggactt cgagctgcgc ctgccgtgg acgcccgcac ccagaccacc 1620
agcgccggcg agagcgccga cccgtgacc gccaccgtgg agaactacgg cggcgagacc 1680
caggtgcagc gccgccagca caccgacgtg agttcatcc tggaccgctt cgtgaagggt 1740
accccaagg accagatcaa cgtgtggac ctgatgcaga ccccgccca caccctggtg 1800
ggcgccctgc tgcgcaccgc cacctactac ttcgccgacc tggaggtggc cgtgaagcac 1860
gagggcaacc tgacctgggt gcccaacggc gccccgaga ccgacctgga caacaccacc 1920
aaccacaccg cctaccacaa ggccccctg accgcctgg cctgcccta caccgcccc 1980
caccgcgtgc tggccaccgt gtacaacggc aactgcaagt acggcgagag cccgtgacc 2040
aacgtgcgcg gcgacctgca ggtgtggcc cagaaggccg cccgaccct gccaccagc 2100
ttcaactacg gcgcatcaa ggccaccgc gtgaccgagc tgctgtaccg catgaagcgc 2160
gccgagacc 2169

```

SEQ ID NO:24 共有序列vp1-4亚型O

Met Leu Asn Gly Glu Trp Lys Ala Lys Val Gln Lys Arg Leu Arg Gly
Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Thr Asn Thr Gln Asn Asn
Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Ser Ser Ala Phe Ser Gly Leu Phe Gly
Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
Arg Ile Leu Thr Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
Ser Val Gly Val Thr Tyr Gly Tyr Ala Thr Ala Glu Asp Phe Val Ser
Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Val Gln Ala Glu Arg
Phe Phe Lys Thr His Leu Phe Asp Trp Val Thr Ser Asp Pro Phe Gly
Arg Cys Tyr Leu Leu Glu Leu Pro Thr Asp His Lys Gly Val Tyr Gly
Ser Leu Thr Asp Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Val Glu
Val Thr Ala Val Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala
Met Val Pro Glu Leu Cys Ser Ile Asp Lys Arg Glu Leu Tyr Gln Leu
Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Ile Asn Pro Arg Thr Asn Met Thr Ala
His Ile Thr Val Pro Phe Val Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr Lys
Val His Lys Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ala Pro Leu Thr

[0026]

Val Asn Thr Glu Gly Ala Pro Gln Ile Lys Val Tyr Ala Asn Ile Ala
 Pro Thr Asn Val His Val Ala Gly Glu Phe Pro Ser Lys Glu Gly Ile
 Phe Pro Val Ala Cys Ser Asp Gly Tyr Gly Gly Leu Val Thr Thr Asp
 Pro Lys Thr Ala Asp Pro Ala Tyr Gly Lys Val Phe Asn Pro Pro Arg
 Asn Met Leu Pro Gly Arg Phe Thr Asn Phe Leu Asp Val Ala Glu Ala
 Cys Pro Thr Phe Leu His Phe Glu Gly Gly Val Pro Tyr Val Thr Thr
 Lys Thr Asp Ser Asp Arg Val Leu Ala Gln Phe Asp Leu Ser Leu Ala
 Ala Lys His Met Ser Asn Thr Phe Leu Ala Gly Leu Ala Gln Tyr Tyr
 Thr Gln Tyr Ser Gly Thr Ile Asn Leu His Phe Met Phe Thr Gly Pro
 Thr Asp Ala Lys Ala Arg Tyr Met Ile Ala Tyr Ala Pro Pro Gly Met
 Glu Pro Pro Lys Thr Pro Glu Ala Ala Ala His Cys Ile His Ala Glu
 Trp Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile Pro Tyr Leu
 Ser Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Ala Ala Glu Thr Thr
 Asn Val Gln Gly Trp Val Cys Leu Phe Gln Ile Thr His Gly Lys Ala
 Asp Gly Asp Ala Leu Val Val Leu Ala Ser Ala Gly Lys Asp Phe Glu
 Leu Arg Leu Pro Val Asp Ala Arg Thr Gln Thr Thr Ser Ala Gly Glu
 Ser Ala Asp Pro Val Thr Ala Thr Val Glu Asn Tyr Gly Gly Glu Thr
 Gln Val Gln Arg Arg Gln His Thr Asp Val Ser Phe Ile Leu Asp Arg
 Phe Val Lys Val Thr Pro Lys Asp Gln Ile Asn Val Leu Asp Leu Met
 Gln Thr Pro Ala His Thr Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg Thr Ala Thr
 Tyr Tyr Phe Ala Asp Leu Glu Val Ala Val Lys His Glu Gly Asn Leu
 Thr Trp Val Pro Asn Gly Ala Pro Glu Thr Ala Leu Asp Asn Thr Thr
 Asn Pro Thr Ala Tyr His Lys Ala Pro Leu Thr Arg Leu Ala Leu Pro
 Tyr Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly Asn Cys
 Lys Tyr Gly Glu Ser Pro Val Thr Asn Val Arg Gly Asp Leu Gln Val
 Leu Ala Gln Lys Ala Ala Arg Thr Leu Pro Thr Ser Phe Asn Tyr Gly
 Ala Ile Lys Ala Thr Arg Val Thr Glu Leu Leu Tyr Arg Met Lys Arg
 Ala Glu Thr

SEQ ID NO:25 共有序列vp1-4亚型SAT1

atgctggacg tggactggca ggaccgcgcc ggctgttcc tgcgcggcgc cggccagagc 60
 agcccccca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg ggcacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacaca ccaacaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gcaagctggc ccagagcgcc ttcagcggcc tgggtggcgc cctgctggcc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tcatgaccac cagccacggc 360
 accaccacca gcaccaccca gagcagcgtg ggctgtgacct acggctacgc cctggccgac 420
 aagttctctg ccggcccca caaccaacggc ctggagaccc gcgtggagca ggccgagcgc 480
 ttcttcaagc acaagctgtt cgactggacc accgaccagc agttcggcac caccacgtg 540
 ctggagctgc ccaccgacca caagggcatc tacggccagc tgggtggacag ccacgcctac 600
 atccgcaacg gctgggacgt gcaggtgagc gccaccgcca ccagttcaa cggcggctgc 660
 ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgtgc aagctggacg accgcgagaa gtaccagctg 720
 accctgttcc cccaccagtt cctgaacccc cgcaccaaca ccaccgcca catccaggtg 780
 ccctacctgg gcgtggaccg ccacgaccag ggcacccgcc acaaggcctg gaccctggtg 840
 gtgatggtgg tggcccccta caccaacgac cagaccatcg gcagaccaa ggccgaggtg 900
 tacgtgaaca tcgccccac caactgttac gtggccggcg agaagccgc caagcagggc 960

[0027]

```

atcctgcccc tggccgtgag cgacggctac ggcggcttcc agaacaccga cccaagacc 1020
agcgacccca tctacggcca cgtgtacaac cccgcccga ccctgtaccc cggccgcttc 1080
accaacctgc tggacgtggc cgaggcctgc cccacctgc tggactcaa cggcgtgccc 1140
tacgtgcaga cccagaacaa cagcggcagc aaggtgctgg cccgcttga cctggccttc 1200
ggccacaaga acatgaagaa cacctacatg agcggcctgg cccagtactt cgcccagtac 1260
agcggcacc cgaacctgca cttcatgtac accggccca ccaacaacaa ggccaagtac 1320
atggtggcct acatcccccc cggcaccac cccctgccc agacccccga gatggccagc 1380
cactgctacc acgccgagtg ggacaccggc ctgaacagca ccttcacctt caccgtgccc 1440
tacatcagcg ccgccgacta cgcctacacc tacgccgacg agcccagca ggccagcgtg 1500
cagggctggg tgggctgtga ccagatcacc gacaccacg agaaggacgg cgccgtgatc 1560
gtgaccgtga gcgccggccc cgacttcgag ttccgcatgc ccatcagccc cagccgccag 1620
accaccagcg ccggcgaggg cgccgacccc gtgaccaccg acgtgagcga gcacggcggc 1680
gacagccgca ccgccgccc cgcccacacc gacgtggcct tcctgctgga ccgttcacc 1740
ctgggtggga agaccagga caacaagctg gtgctggacc tgctgaccac caaggagaag 1800
agcctggtgg gcgccctgct gcgcgccgc acctactact tcagcgacct ggaggtggcc 1860
tgcgtgggca ccaacaagtg ggtgggctgg accccaacg gcagccccgt gaagctgagc 1920
gaggtgggca acaacccgt ggtgttcagc cacaacggca ccaccgctt cgcctgccc 1980
tacaccgccc cccaccgct gctggccacc gtgtacaac gcgactgcaa gtacaagccc 2040
accggcacc cccccgca gaacatccgc ggcgacctgg ccaccctggc cgccgcac 2100
gccagcgaga cccacatccc caccacctt aactacggca tgatctacac cgaggccgag 2160
gtggacgtgt acctgcgat gaagcgcgcc gagctg 2196

```

SEQ ID NO:26 共有序列vp1-4亚型SAT1

Met Leu Asp Val Asp Trp Gln Asp Arg Ala Gly Leu Phe Leu Arg Gly
 Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
 Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
 Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
 Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Asn Asn Thr Gln Asn Asn
 Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Gln Ser Ala Phe Ser Gly Leu Val Gly
 Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
 Arg Ile Met Thr Thr Ser His Gly Thr Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
 Ser Val Gly Val Thr Tyr Gly Tyr Ala Leu Ala Asp Lys Phe Leu Pro
 Gly Pro Asn Thr Asn Gly Leu Glu Thr Arg Val Glu Gln Ala Glu Arg
 Phe Phe Lys His Lys Leu Phe Asp Trp Thr Thr Asp Gln Gln Phe Gly
 Thr Thr His Val Leu Glu Leu Pro Thr Asp His Lys Gly Ile Tyr Gly
 Gln Leu Val Asp Ser His Ala Tyr Ile Arg Asn Gly Trp Asp Val Gln
 Val Ser Ala Thr Ala Thr Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala
 Met Val Pro Glu Leu Cys Lys Leu Asp Asp Arg Glu Lys Tyr Gln Leu
 Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Leu Asn Pro Arg Thr Asn Thr Thr Ala
 His Ile Gln Val Pro Tyr Leu Gly Val Asp Arg His Asp Gln Gly Thr
 Arg His Lys Ala Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ala Pro Tyr Thr
 Asn Asp Gln Thr Ile Gly Ser Thr Lys Ala Glu Val Tyr Val Asn Ile
 Ala Pro Thr Asn Val Tyr Val Ala Gly Glu Lys Pro Ala Lys Gln Gly
 Ile Leu Pro Val Ala Val Ser Asp Gly Tyr Gly Gly Phe Gln Asn Thr
 Asp Pro Lys Thr Ser Asp Pro Ile Tyr Gly His Val Tyr Asn Pro Ala
 Arg Thr Leu Tyr Pro Gly Arg Phe Thr Asn Leu Leu Asp Val Ala Glu

[0028]

Ala Cys Pro Thr Leu Leu Asp Phe Asn Gly Val Pro Tyr Val Gln Thr
 Gln Asn Asn Ser Gly Ser Lys Val Leu Ala Arg Phe Asp Leu Ala Phe
 Gly His Lys Asn Met Lys Asn Thr Tyr Met Ser Gly Leu Ala Gln Tyr
 Phe Ala Gln Tyr Ser Gly Thr Leu Asn Leu His Phe Met Tyr Thr Gly
 Pro Thr Asn Asn Lys Ala Lys Tyr Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro Gly
 Thr His Pro Leu Pro Glu Thr Pro Glu Met Ala Ser His Cys Tyr His
 Ala Glu Trp Asp Thr Gly Leu Asn Ser Thr Phe Thr Phe Thr Val Pro
 Tyr Ile Ser Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Tyr Ala Asp Glu Pro Glu
 Gln Ala Ser Val Gln Gly Trp Val Gly Val Tyr Gln Ile Thr Asp Thr
 His Glu Lys Asp Gly Ala Val Ile Val Thr Val Ser Ala Gly Pro Asp
 Phe Glu Phe Arg Met Pro Ile Ser Pro Ser Arg Gln Thr Thr Ser Ala
 Gly Glu Gly Ala Asp Pro Val Thr Thr Asp Val Ser Glu His Gly Gly
 Asp Ser Arg Thr Ala Arg Arg Ala His Thr Asp Val Ala Phe Leu Leu
 Asp Arg Phe Thr Leu Val Gly Lys Thr Gln Asp Asn Lys Leu Val Leu
 Asp Leu Leu Thr Thr Lys Glu Lys Ser Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg
 Ala Ala Thr Tyr Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Val Ala Cys Val Gly Thr
 Asn Lys Trp Val Gly Trp Thr Pro Asn Gly Ser Pro Val Lys Leu Ser
 Glu Val Gly Asp Asn Pro Val Val Phe Ser His Asn Gly Thr Thr Arg
 Phe Ala Leu Pro Tyr Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr
 Asn Gly Asp Cys Lys Tyr Lys Pro Thr Gly Thr Pro Pro Arg Glu Asn
 Ile Arg Gly Asp Leu Ala Thr Leu Ala Ala Arg Ile Ala Ser Glu Thr
 His Ile Pro Thr Thr Phe Asn Tyr Gly Met Ile Tyr Thr Glu Ala Glu
 Val Asp Val Tyr Leu Arg Met Lys Arg Ala Glu Leu

SEQ ID NO:27 共有序列vp1-4亚型SAT2

atgctggacg tggactggca ggacaaggcc ggctgttcc tgcgcggcgc cggccagagc 60
 agccccgcca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccacaca ccaacaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gcaagctggc ccagagcgcc atcagcggcc tgttcggcgc cctgctggcc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccctgctg gaggaccgca tctgaccac ccgccacggc 360
 accaccacca gcaccaccca gagcagcgtg ggcatcacct acggctacgc cgacgccgac 420
 agcttcgcc ccggcccaaa caccagcggc ctggagaccc gcgtggagca ggccgagcgc 480
 ttcttcaagg agaagctgtt cgactggacc agcgacaagc cttcggcac cctgtacgtg 540
 ctggagctgc ccaaggacca caagggcatc tacggcagcc tgaccgacgc ctacacctac 600
 atcgcaacg gctgggacgt gcaggtgagc gccaccagca cccagttcaa cggcggcagc 660
 ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgtgc agcctgaagg accgcgagga gttccagctg 720
 accctgtacc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca ccaccgcca catccaggtg 780
 ccctacctgg gcgtgaaccg ccacgaccag ggcaagcgcc accaggcctg gagcctggtg 840
 gtgatggtgc tgacccccct gaccaccgag gccagatga acagcggcac cgtggaggtg 900
 tacgccaaca tcgccccac caacgtgttc gtggccggcg agaagccgc caagcagggc 960
 atcatcccc tggcctgcgc cgacggctac ggcggttcc agaaccga cccaagacc 1020
 gccgaccca tctacggcta cgtgtacaac cccagccgca acgactgcca cggccgctac 1080
 agcaacctgc tggacgtggc cgaggcctgc cccacctgc tgaacttga cggcaagccc 1140
 tacgtggtga ccaagaacaa cggcgacaag gtgatggccg ccttcgacgt ggcttcacc 1200
 cacaaggtgc acaagaacac ctctctggcc ggctggccg actactacac ccagtaccag 1260

[0029]


```

ggcagcctga actaccactt catgtacacc ggccccaccc accacaaggc caagttcatg 1320
gtggcctaca tccccccgg catcgagacc gacaagctgc ccaagacccc cgaggacgcc 1380
gccactgct accacagcga gtgggacacc ggctgaaca gccagttcac cttcgccgtg 1440
ccctacgtga gcgccagcga cttcagctac accacaccg acacccccgc catggccacc 1500
accaacggct ggggtggcgt gttccaggtg accgacacc acagcgccga ggccgccgtg 1560
gtgggtgagc tgagcgccgg ccccgacctg gattccgct tccccatga ccccgcgcc 1620
cagaccacca gcgccggcga gggcgccgag gtggtgacca cggacccag caccacggc 1680
ggcaaggtga ccgagaagcg ccgctgcac accgacgtgg cttcgtgct ggaccgcttc 1740
acccacgtgc acaccaacaa gaccacctc gccgtggacc tgatggacac caaggagaag 1800
accctggtgg gcgcctgtc gcgcgccgc acctactact tctgcgacct ggagatcgcc 1860
tgctggggcg agcacaagcg cgtgttctgg cagcccaacg gcgcccccg caccaccag 1920
ctgggcgaca acccatggt gttcagccac aacaaggtga cccgcttcgc catcccctac 1980
accgcccccc accgctgct gagcaccgtg tacaacggcg agtgcgagta caccaagacc 2040
gtgaccgcca tccgcggcga ccgcgaggtg ctggccgcca agtacagcag cgccaagcac 2100
accctgcccc gcacctcaa cttcggttc gtgaccgccg acgagcccgt ggacgtgtac 2160
taccgcatga agcgcgccga gctg 2184

```

SEQ ID NO:28 共有序列vp1-4亚型SAT2

Met Leu Asp Val Asp Trp Gln Asp Lys Ala Gly Leu Phe Leu Arg Gly
Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Asn Asn Thr Gln Asn Asn
Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Gln Ser Ala Ile Ser Gly Leu Phe Gly
Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp
Arg Ile Leu Thr Thr Arg His Gly Thr Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
Ser Val Gly Ile Thr Tyr Gly Tyr Ala Asp Ala Asp Ser Phe Arg Pro
Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Glu Gln Ala Glu Arg
Phe Phe Lys Glu Lys Leu Phe Asp Trp Thr Ser Asp Lys Pro Phe Gly
Thr Leu Tyr Val Leu Glu Leu Pro Lys Asp His Lys Gly Ile Tyr Gly
Ser Leu Thr Asp Ala Tyr Thr Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Val Gln
Val Ser Ala Thr Ser Thr Gln Phe Asn Gly Gly Ser Leu Leu Val Ala
Met Val Pro Glu Leu Cys Ser Leu Lys Asp Arg Glu Glu Phe Gln Leu
Thr Leu Tyr Pro His Gln Phe Ile Asn Pro Arg Thr Asn Thr Thr Ala
His Ile Gln Val Pro Tyr Leu Gly Val Asn Arg His Asp Gln Gly Lys
Arg His Gln Ala Trp Ser Leu Val Val Met Val Leu Thr Pro Leu Thr
Thr Glu Ala Gln Met Asn Ser Gly Thr Val Glu Val Tyr Ala Asn Ile
Ala Pro Thr Asn Val Phe Val Ala Gly Glu Lys Pro Ala Lys Gln Gly
Ile Ile Pro Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Gly Phe Gln Asn Thr
Asp Pro Lys Thr Ala Asp Pro Ile Tyr Gly Tyr Val Tyr Asn Pro Ser
Arg Asn Asp Cys His Gly Arg Tyr Ser Asn Leu Leu Asp Val Ala Glu
Ala Cys Pro Thr Leu Leu Asn Phe Asp Gly Lys Pro Tyr Val Val Thr
Lys Asn Asn Gly Asp Lys Val Met Ala Ala Phe Asp Val Ala Phe Thr
His Lys Val His Lys Asn Thr Phe Leu Ala Gly Leu Ala Asp Tyr Tyr
Thr Gln Tyr Gln Gly Ser Leu Asn Tyr His Phe Met Tyr Thr Gly Pro
Thr His His Lys Ala Lys Phe Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro Gly Ile

[0030]

Glu Thr Asp Lys Leu Pro Lys Thr Pro Glu Asp Ala Ala His Cys Tyr
 His Ser Glu Trp Asp Thr Gly Leu Asn Ser Gln Phe Thr Phe Ala Val
 Pro Tyr Val Ser Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Thr His Thr Asp Thr Pro
 Ala Met Ala Thr Thr Asn Gly Trp Val Ala Val Phe Gln Val Thr Asp
 Thr His Ser Ala Glu Ala Ala Val Val Val Ser Val Ser Ala Gly Pro
 Asp Leu Glu Phe Arg Phe Pro Ile Asp Pro Val Arg Gln Thr Thr Ser
 Ala Gly Glu Gly Ala Glu Val Val Thr Thr Asp Pro Ser Thr His Gly
 Gly Lys Val Thr Glu Lys Arg Arg Val His Thr Asp Val Ala Phe Val
 Leu Asp Arg Phe Thr His Val His Thr Asn Lys Thr Thr Phe Ala Val
 Asp Leu Met Asp Thr Lys Glu Lys Thr Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg
 Ala Ala Thr Tyr Tyr Phe Cys Asp Leu Glu Ile Ala Cys Val Gly Glu
 His Lys Arg Val Phe Trp Gln Pro Asn Gly Ala Pro Arg Thr Thr Gln
 Leu Gly Asp Asn Pro Met Val Phe Ser His Asn Lys Val Thr Arg Phe
 Ala Ile Pro Tyr Thr Ala Pro His Arg Leu Leu Ser Thr Val Tyr Asn
 Gly Glu Cys Glu Tyr Thr Lys Thr Val Thr Ala Ile Arg Gly Asp Arg
 Glu Val Leu Ala Ala Lys Tyr Ser Ser Ala Lys His Thr Leu Pro Ser
 Thr Phe Asn Phe Gly Phe Val Thr Ala Asp Glu Pro Val Asp Val Tyr
 Tyr Arg Met Lys Arg Ala Glu Leu

SEQ ID NO:29 共有序列vp1-4亚型SAT3

atgctggacg tggactggca ggaccgcgcc ggctgttcc tgcgcggcgc cggccagagc 60
 agcccccca ccggcagcca gaaccagagc ggcaacaccg gcagcatcat caacaactac 120
 tacatgcagc agtaccagaa cagcatggac acccagctgg gcgacaacgc catcagcggc 180
 ggcagcaacg agggcagcac cgacaccacc agcaccaca ccaacaacac ccagaacaac 240
 gactggttca gcaagctggc ccagagcgcc atcagcggcc tgttcggcgc cctgctggcc 300
 gacaagaaga ccgaggagac caccacctg gaggaccgca tctgaccac ccgcacaac 360
 accaccacca gcaccacca gagcagcgtg ggctgacct acggctacgt gagcgccgac 420
 cgcttcttcg ccggcccaaa caccagcggc ctggagagcc gcgtggagca ggccgagcgc 480
 ttcttcaagg agaagctgtt cacctggacc gccagccagg agtacgcca cgtgcacctg 540
 ctggagctgc ccaccgacca caagggcatc tacggcgcca tggaggagac ccacgcctac 600
 gtgcgcaacg gctgggacgt gcaggtgacc gccaccagca ccagttcaa cggcggcacc 660
 ctgctggtgg ccatggtgcc cgagctgcac agcctggaca cccgcgacgt gagccagctg 720
 accctgttcc cccaccagtt catcaacccc cgcaccaaca ccaccgcca catcgtggtg 780
 ccctacgtgg gcgtgaaccg ccacgaccag gtgcagatgc acaaggcctg gaccctggtg 840
 gtggccgtga tggccccct gaccaccagc agcatgggccc aggacaacgt ggaggtgtac 900
 gccaacatcg cccccacaa cgtgtacgtg gccggcgagc gcccagcaa gcagggcac 960
 atccccgtgg cctgcaacga cggctacggc ggcttcaga acaccgaccc caagaccgcc 1020
 gaccccatct acggcctggt gagcaacccc cccgcaccg ccttccccgg ccgcttcacc 1080
 aacctgctgg acgtggccga ggctgcccc accttctgg attcgacgg cgtgccctac 1140
 gtgaagacca cccacaacag cggcagcaag atcctgaccc acatcgacct ggccttcggc 1200
 cacaagagct tcaagaacac ctacctggcc ggctggccc agtactacgc ccagtacagc 1260
 ggcagcatca acctgcactt catgtacacc ggccccaccc agagcaaggc ccgcttcacg 1320
 gtggcctaca tccccccgg caccaccgtg cccaacccc ccgagcaggc cgcccactgc 1380
 taccacagcg agtgggacac cggcctgaac agcaagtca ccttcaccgt gccctacatg 1440
 agcggccgag acttcgcta cactactgc gacgagccc agcaggccag cgcccagggc 1500
 tgggtgaccc tgtaccagat caccgacacc cagaccccg acagcgccgt gctggtgagc 1560

[0031]

```

gtgagcgccg gcgccgactt cgagctgcgc ctgcccatca acccgccgc ccagaccacc 1620
agcgccggcg agggcgccga cgtggtgacc accgacgtga ccaccacgg cggcgaggtg 1680
agcgtgcccc gccgccagca caccaacgtg gagttcctgc tggaccgctt caccacatc 1740
ggcaccatca acggccaccg caccatctgc ctgatggaca ccaaggagca caccctggtg 1800
ggcgccatcc tgcgcagcg cactactac ttctgcgacc tggaggtggc cgtgctgggc 1860
aacgccaagt acgccgctg ggtgcccaac ggctgcccc acaccgaccg cgtggaggac 1920
aaccgcgtgg tgcacagca gggcagcgtg gtgcgcttcg ccctgcccta caccgcccc 1980
cacggcgtgc tggccaccgt gtacaacggc aactgcaagt acagcaccac ccagcgcgtg 2040
gcccccgcc gcggcgacct gggcgtgctg agccagcgcg tggagaacga gaccaccgc 2100
tgcacccca ccacctcaa ctccggccgc ctgctgtgcg agagcggcga cgtgtactac 2160
cgcatgaagc gcaccgagct g
2181

```

SEQ ID NO:30 共有序列vp1-4亚型SAT3

Met Leu Asp Val Asp Trp Gln Asp Arg Ala Gly Leu Phe Leu Arg Gly
Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly Asn
Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn Ser
Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn Glu
Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Asn Asn Thr Gln Asn Asn
Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Gln Ser Ala Ile Ser Gly Leu Phe Gly
Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr His Leu Glu Asp
Arg Ile Leu Thr Thr Arg His Asn Thr Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser
Ser Val Gly Val Thr Tyr Gly Tyr Val Ser Ala Asp Arg Phe Leu Pro
Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Ser Arg Val Glu Gln Ala Glu Arg
Phe Phe Lys Glu Lys Leu Phe Thr Trp Thr Ala Ser Gln Glu Tyr Ala
His Val His Leu Leu Glu Leu Pro Thr Asp His Lys Gly Ile Tyr Gly
Ala Met Val Asp Ser His Ala Tyr Val Arg Asn Gly Trp Asp Val Gln
Val Thr Ala Thr Ser Thr Gln Phe Asn Gly Gly Thr Leu Leu Val Ala
Met Val Pro Glu Leu His Ser Leu Asp Thr Arg Asp Val Ser Gln Leu
Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Ile Asn Pro Arg Thr Asn Thr Thr Ala
His Ile Val Val Pro Tyr Val Gly Val Asn Arg His Asp Gln Val Gln
Met His Lys Ala Trp Thr Leu Val Val Ala Val Met Ala Pro Leu Thr
Thr Ser Ser Met Gly Gln Asp Asn Val Glu Val Tyr Ala Asn Ile Ala
Pro Thr Asn Val Tyr Val Ala Gly Glu Arg Pro Ser Lys Gln Gly Ile
Ile Pro Val Ala Cys Asn Asp Gly Tyr Gly Gly Phe Gln Asn Thr Asp
Pro Lys Thr Ala Asp Pro Ile Tyr Gly Leu Val Ser Asn Pro Pro Arg
Thr Ala Phe Pro Gly Arg Phe Thr Asn Leu Leu Asp Val Ala Glu Ala
Cys Pro Thr Phe Leu Asp Phe Asp Gly Val Pro Tyr Val Lys Thr Thr
His Asn Ser Gly Ser Lys Ile Leu Thr His Ile Asp Leu Ala Phe Gly
His Lys Ser Phe Lys Asn Thr Tyr Leu Ala Gly Leu Ala Gln Tyr Tyr
Ala Gln Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Leu His Phe Met Tyr Thr Gly Pro
Thr Gln Ser Lys Ala Arg Phe Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro Gly Thr
Thr Val Pro Asn Thr Pro Glu Gln Ala Ala His Cys Tyr His Ser Glu
Trp Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Thr Val Pro Tyr Met
Ser Ala Ala Asp Phe Ala Tyr Thr Tyr Cys Asp Glu Pro Glu Gln Ala
Ser Ala Gln Gly Trp Val Thr Leu Tyr Gln Ile Thr Asp Thr His Asp
Pro Asp Ser Ala Val Leu Val Ser Val Ser Ala Gly Ala Asp Phe Glu

[0032]

Leu Arg Leu Pro Ile Asn Pro Ala Ala Gln Thr Thr Ser Ala Gly Glu
Gly Ala Asp Val Val Thr Thr Asp Val Thr Thr His Gly Gly Glu Val
Ser Val Pro Arg Arg Gln His Thr Asn Val Glu Phe Leu Leu Asp Arg
Phe Thr His Ile Gly Thr Ile Asn Gly His Arg Thr Ile Cys Leu Met
Asp Thr Lys Glu His Thr Leu Val Gly Ala Ile Leu Arg Ser Ala Thr
Tyr Tyr Phe Cys Asp Leu Glu Val Ala Val Leu Gly Asn Ala Lys Tyr
Ala Ala Trp Val Pro Asn Gly Cys Pro His Thr Asp Arg Val Glu Asp
Asn Pro Val Val His Ser Lys Gly Ser Val Val Arg Phe Ala Leu Pro
Tyr Thr Ala Pro His Gly Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly Asn Cys
Lys Tyr Ser Thr Thr Gln Arg Val Ala Pro Arg Arg Gly Asp Leu Gly
Val Leu Ser Gln Arg Val Glu Asn Glu Thr Thr Arg Cys Ile Pro Thr
Thr Phe Asn Phe Gly Arg Leu Leu Cys Glu Ser Gly Asp Val Tyr Tyr
Arg Met Lys Arg Thr Glu Leu

SEQ ID NO:31 VP1-Asia

ATGGACTGGACCTGGATCCTGTTCTGCTGGTCGCCGCTGCCACTAGGGTGCACAGCACCA
CCACCACCGGCGAGAGCGCCGACCCCGTGACCACCACCGTGGAGAACTACGGCGGCGAGA
CACAGACCGCCAGGCGCCTCCACACCGACGTGGCCTTCGTGCTGGACAGATTTCGTGAAGC
TGACCCAGCCCAAGAGCACCCAGACCCTGGACCTGATGCAGATCCCCAGCCACACCCTCG
TGGGCGCCCTGCTGAGAAGCGCCACCTACTACTTCAGCGACCTGGAAGTGGCCCTGGTGC
ACACCGGCCCTGTGACCTGGGTGCCCAACGGCGCTCCCAAGACCGCCCTGAACAACCACA
CCAACCCACCGCCTACCAGAAGCAGCCCATCACCAGGCTGGCCCTGCCCTACACCGCCCC
TCACAGGGTGCTGTCCACCGTGTACAACGGCAAGACCACCTACGGCGAGGAAAGCAGCAG
AAGGGGCGATCTGGCCGCTCTCGCCAGGCGCGTGAACAACAGGCTGCCACCTCCTTCAA
CTATGGCGCCGTCAAGGCCGACACCATCACCAGCTGCTGATCAGGATGAAGAGGGCCGA
GACATACTGCCCCAGGCCCTGCTGGCCCTGGACACCACCAGGACAGGCGCAAGCAGGA
AATCATTGCCCCGAGAAG

SEQ ID NO:32 VP1-Asia

MDWTWILFLVAAATRVHSTTTTGESADPVTITVENYGGTQTARRLHTDVAFLDRFV
KLTQPKSTQTLDMQIPSHTLVGALLRSATYYFSDLEVALVHTGPVTWVPNGAPKTALNN
HTNPTAYQKQPITRLALPYTAPHRVLSTVYNGKTTYGESSRRGDLAALARRVNNRLPTS
FNYGAVKADTITELLIRMKRAETYCPRLALDITQDRRKQEIHAPEKQTL

SEQ ID NO:33 VP1-O

ATGGACTGGACCTGGATCCTGTTCTGCTGGTCGCCGCTGCCACTAGGGTGCACAGCACCA
CCTCTACCGGGGAGTCCGCCGATCCTGTGACAGCCACAGTGGAAAATTACGGCGGGGAAA
CCCAGGTGCAGAGGCGGCAGCACACCGATGTGTCTTTCATCCTGGACCGCTTCGTGAAAG
TGACCCCCAAGGCCGACCAGATCAACGTGCTGGATCTCATGCAGATTCCTGCCCATACAC
TCGTGCGGGCTCTGCTGCGCACCGCCACATACTATTTGCGCGATCTCGAGGTGGCCGTGA
AGCACGAGGGCAACCTGACATGGGTGCCAAATGGCGCCCCTGAGGCCGCTCTGGACAACA
CCACCAATCCTACAGCCTACCACAAGGCCCCCTGACCAGACTGGCTCTGCCTTATACAGC
CCCCACCGCGTGCTGGCCACAGTGTATAATGGCAACTGCAAGTACGGCGAAGTGGCCGT
CACCAACGTGCGCGGCGACCTCCAGGTGCTGGCCAGAAGGCCGCCAGGACCCTGCCTAC
CAGCTTTAACTACGGGGCCATCAAGGCCACCAGAGTGACCGAACTGCTGTACAGAATGAA
GCGCGCCGAAACCTACTGCCCTAGACCTCTGCTCGCCATCCACCCAGCGAGGCCAGGCAC

[0033]

AAGCAGAAAATTGTGGCCCCTGTGAAGCAGCTGCTGTGATGACTGCAGATATCCAGCACA
GTGGCGGCCGCTCGAGTCTAGA

SEQ ID NO:34 VP1-O

MDWTWILFLVAAATRVHSTTSTGESADPVTATVENYGGGETQVQRRQHTDVSFILDRFV
KVTPKADQINVLDMQIPAHTLVGALLRTATYYFADLEVAVKHEGNLTWVPNGAPEAAL
DNTTNPTAYHKAPLTRALPYTAPHRVLATVYNGNCKYGEVAVTNVRGDLQVLAQKAAR
TLPTSFNYGAIKATRVTELLYRMKR

SEQ ID NO:35 VP1-A

ATGGACTGGACCTGGATTCTGTTTCTGGTGGCCGCTGCCACAAGAGTGCACTCCACC
ACCTCTGCCGGCGAGTCCGCCGACCCAGTGACCACCACCGTGGAGAACTACGGCGGCGAG
ACACAGGTGCAGCGCAGGCACCACACCGACGTGGGCTTCATCATGGACCGCTTCGTGAAG
ATCGGCAACACCTCCCCACCCACGTGATCGACCTGATGCAGACCCACCAGCACGGACTG
GTGGGAGCCCTGCTGAGAGCCGCCACCTACTACTTCTCCGACCTGGAAATCGTGGTGC GC
CACGACGGAAACCTGACATGGGTGCCCAATGGCGCCCCAGAGGCCGCCCTGTCCAACACC
GGCAACCCACCCGCTACAACAAGGCCCCCTTCACCAGACTGGCCCTGCCATACACCGCCC
CTCACAGGGTGTGGCCACCGTGTACAACGGCACCAACAAGTACTCCGCCGCTCCGGAA
GAACAAGAGGCGACCTGGGCACCGTGGCCGCCAGAATCGCCGCCAGCTGCCCGCCTCCT
TCAACTTCGGCGCCATCAAGGCCGACGCCATCCACGAACTGCTGGTGGCGATGAAGCGCG
CCGAGCTGTACTGCCAAGACCCCTGCTGGCCGTGGAGGTGTCCTCCCAGGACCGCCACA
AGCAGAAGATCATCGCCCCAGCCAAGCAGCTGCTGTACCCCTACGACGTGCCCGACTACG
CCTCCCTGGGCGGACCATGATGACTCGAGTCTAGAGGGCCCGTTTAAACCCGC

SEQ ID NO:36 VP1-A

MDWTWILFLVAAATRVHSTTSAGESADPVTTTVENYGGGETQVQRRHHTDVGFIMDRF
VKIGNTSPTHVIDLMQTHQHGLVGALLRAATYYFSDLEIVVRHDGNLTWVPNGAPEAALS
NTGNPTAYNKAPFTRLALPYTAPHRVLATVYNGTNKYSAASGRTRGDLGTVAARIAAQLP
ASFNFGAIKADAIHELLVRMKRAELYCPRLLAVEVSSQDRHKQKIIAPAKQLL

SEQ ID NO:37 VP1-C

ATGGACTGGACCTGGATTCTGTTTCTCGTGGCCGCTGCCACAAGAGTGCAAGCACC
ACCACCACCGGCGAGTCCGCCGACCCAGTGACCACCACCGTGGAGAACTACGGCGGCGAG
ACACAGACCCAGCGCAGGCACCACACAGACGTGGCCTTCGTGCTGGACCGCTTCGTGAAG
GTGCAGGTGTCCGGCAACCAGCACACCCTGGACGTGATGCAGGTGCACAAGGACTCCATC
GTGGGCGCCCTGCTGAGAGCCGCCACCTACTACTTCTCCGACCTGGAAATCGCCGTGACC
CACACCGGAAAGCTGACCTGGGTGCCCAATGGCGCCCCAGTGTCCGCCCTGGACAACACC
ACCAACCCACCCGCTACCACAAGGGGCCCACTGACCAGACTGGCCCTGCCATACACCGCCC
CTCACAGAGTGTGGCCACAGCCTACACCGGCACAACCGCCTACTCCGCCTCCGCCAGAA
GAGGCGATCTGGCCACCTCGCCGCTGCCACGCCAGACACCTGCCACCAGCTTCAACTT
CGGCGCCGTGAAGGCCGAGACAATCACCGAGCTGCTGGTGGCGATGAAGCGCGCCGAGCT
GTACTGCCCCAGACCCGTGCTGCCAGTGCAGCCATCCGGCGACAGACACAAGCAGCCCCT
GATCGCCCCAGCCAAGCAGCTGCTGTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTCCCTGGGC
GGACCATGATGA

SEQ ID NO:38 VP1-C

[0034]

MDWTWILFLVAAATRVHSTTTTGESADPVT TTTVENYGGGETQTQRRHHTDVAFVLD R F
VKVQVSGNQHTLDVMQVHKDSIVGALLRAATYYFSDLEIAVTHTGKLTWVPNGAPVSAL
DNTTNPTAYHKGPLTRLALPYTAPHRVLATAYTGTTAYSASARRGDLAHLAAAHARHLP
TSFNFGAVKAETITELLVRMKRAELYCPRPVLVPVQPSGDRHKQPLIAPAKQLL

SEQ ID NO:39 VP1-A+ VP1-C

ATGGACTGGACCTGGATTCTGTTTCTCGTGGCCGCTGCTACAAGAGTGCACTCCACC
ACCTCTGCCGGCGAGTCCGCCGACCCAGTGACCACCACCGTGGAGAACTACGGCGGCGAG
ACACAGGTGCAGCGCAGGCACCACACCGACGTGGGCTTCATCATGGACCGCTTCGTGAAG
ATCGGCAACACCTCCCCACCCACGTGATCGACCTGATGCAGACCCACCAGCACGGACTG
GTGGGAGCCCTGCTGAGAGCCGCCACCTACTACTTCTCCGACCTGGAAATCGTGGTGCGC
CACGACGGAACCTGACCTGGGTGCCAATGGCGCTCCAGAGGCCGCCCTGTCCAACACC
GGCAACCCACCCGCTACAACAAGCCCCCTTCACCAGACTGGCCCTGCCATACACCGCCC
CTCACAGGGTGCTGGCCACCGTGTACAACGGCACCAACAAGTACTCCGCCGCTCCGGAA
GAACAAGAGGCGACCTGGGCACCGTGGCCGCCAGAATCGCCGCCAGCTGCCCCCTCCT
TCAACTTCGGCGCCATCAAGGCCGACGCCATCCACGAACTGCTGGTGCGCATGAAGCGCG
CCGAGCTGTACTGCCAAGACCCCTGCTGGCCGTGGAGGTGTCCTCCCAGGACCGCCACA
AGCAGAAGATCATCGCCCCAGCCAAGCAGCTGCTGCGCGGCAGGAAGAGAAGATCCACCA
CCACCACAGGCGAAAGCGCCGATCCCGTGACAACAACAGTGGAATTTACGGCGGGGAAA
CCCAGACCCAGCGGCGCCACCACACAGATGTGGCCTTCGTGCTGGACAGATTTCGTGAAGG
TGCAGGTGTCCGGCAACCAGCACACCCTGGACGTGATGCAGGTGCACAAGGACTCCATCG
TGGGCGCCCTGCTGAGGGCCGCCACCTACTACTTTAGCGATCTGGAAATCGCCGTGACCC
ACACCGGCAAGCTGACATGGGTGCCAATGGGGCCCTGTGTCTGCCCTGGACAACACCA
CCAACCCAACAGCTACCACAAAGGGCCACTGACACGCCTGGCCCTGCCTTACACAGCCCC
ACACCGCGTGCTGGCCACAGCCTACACCGGAACCACCGCCTACTCCGCCTCCGCCAGAAGA
GGCGATCTGGCCCATCTGGCCGCTGCCACGCCAGACACCTGCCACCAGCTTCAACTTTG
GGGCCGTGAAAGCCGAGACAATCACCGAGCTGCTGGTGCGGATGAAGAGGGCCGAAGT
TACTGTCTCGCCCCGTGCTGCCAGTGACGCCATCCGGCGACAGACACAAGCAGCCCCCTG
ATCGCCCCTGCCAAACAGCTGCTGTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTCCCTGGGCG
GACCATGATGACTCGAGTCTAGA

SEQ ID NO:40 VP1-A+ VP1-C

MDWTWILFLVAAATRVHSTTSAGESADPVT TTTVENYGGGETQVQRRHHTDVGFIMDRF
VKIGNTSPTHVIDLMQTHQHGLVGALLRAATYYFSDLEIVVRHDGNLTWVPNGAPEAALS
NTGNPTAYNKAPFTRLALPYTAPHRVLATVYNGTNKYSAASGRTRGDLGTVAARIAAQLP
ASFNFGAIKADAIHELLVRMKRAELYCPRLLAVEVSSQDRHKQKIIAPAKQLL**RGRKR**
RSTTATGESADPVT TTTVENYGGGETQTQRRHHTDVAFVLD R FVKVQVSGNQHTLDVMQVHK
DSIVGALLRAATYYFSDLEIAVTHTGKLTWVPNGAPVSALDNTTNPTAYHKGPLTRLALP
YTAPHRVLATAYTGTTAYSASARRGDLAHLAAAHARHLPSTFNFGAVKAETITELLVRMK
RAELYCPRPVLVPVQPSGDRHKQPLIAPAKQLL

SEQ ID NO:41 VP1-Asia + VP1-O

ATGGACTGGACCTGGATCCTGTTTCTGGTGGCCGCTGCCACTAGGGTGACAGCACC
ACCACCACCGGCGAGAGCGCCGACCCCGTGACCACCACCGTGGAGAACTACGGCGGCGAG
ACACAGACCGCCAGGCGCCTCCACACCGACGTGGCCTTCGTGCTGGACAGATTTCGTGAAG
CTGACCCAGCCCAAGAGCACCCAGACCCTGGACCTGATGCAGATCCCCAGCCACACCCCTCG

[0035]

TGGGCGCCCTGCTGAGAAGCGCCACCTACTACTTCAGCGACCTGGAAGTGGCCCTGGTGC
ACACCGGCCCTGTGACCTGGGTGCCCAACGGCGCTCCCAAGACCGCCCTGAACAACCACA
CCAACCCACCGCCTACCAGAAGCAGCCATCACCAGGCTGGCCCTGCCCTACACCGCCCC
TCACAGGGTGCTGTCCACCGTGTAACGGCAAGACCACCTACGGCGAGGAAAGCAGCAG
AAGGGGCGATCTGGCCGCTCTCGCCAGGCGCGTGAACAACAGGCTGCCACCTCCTTCAA
CTATGGCGCCGTCAAGGGCGACACCATCACCAGCTGCTGATCAGGATGAAGAGGGCCGA
GACATACTGCCCCAGGCCCTGCTGGCCCTGGACACCACCCAGGACAGGCGCAAGCAGGA
AATCATTGCCCCGAGAAGCAGACCCTGAGGGGCGAGGAAGAGGCGCTCCACCACCTCTAC
CGGGGAGTCCGCCGATCCTGTGACAGCCACAGTGGAAAATTACGGCGGGGAAACCCAGGT
GCAGAGGCGGCAGCACACCGATGTGTCTTTCATCCTGGACCGCTTCGTGAAAGTGACCCC
CAAGGCCGACCAGATCAACGTGCTGGATCTCATGCAGATTCCCGCCCATACACTCGTCGG
GGCTCTGCTGCGCACCGCCACATACTATTTGCGCGATCTCGAGGTGGCCGTGAAGCACGA
GGGCAACCTGACATGGGTGCCAAATGGCGCCCCTGAGGCGGCTCTGGACAACACCACCAA
TCCTACAGCCTACCACAAGGCCCCCTGACCAGACTGGCTCTGCCTTATACAGCCCCCAC
CGCGTGCTGGCCACAGTGTATAATGGCAACTGCAAGTACGGCGAAGTGGCCGTACCAAC
GTGCGCGGCGACCTCCAGGTGCTGGCCCAGAAGGCGGCCAGGACCCTGCCTACCAGCTTT
AACTACGGGGCCATCAAGGCCACCAGAGTGACCGAACTGCTGTACAGAATGAAGCGCGCC
GAAACCTACTGCCCTAGACCTCTGCTCGCCATCCACCCAGCGAGGCCAGGCACAAGCAGA
AAATTGTGGCCCCTGTGAAGCAGCTGCTGT

SEQ ID NO:42 VP1-Asia + VP1-O

MDWTWILFLVAAATRVHSTTTTGESADPVT TTTVENYGGGETQTARRLHTDVAFLDRFV
KLTPKSTQTL DLMQIPSH TLVGALLRSATYYFSDLEVALVHTGPVTWVPNGAPKTALNN
HTNPTAYWVPNGAPKTALNNHTNPTAYQKQPITRLALPYTAPHRVLSTVYNGKTTYGEE
SSRRGDLAALARRVNNRLPTSFNYGAVKADTITELLIRMKRAETCYPRPLLALD TTQDRR
KQEIIAPEKQTL **RGRKR**RSTTSTGESADPVTATVENYGGGETQVQRRQHTDVSFILDRFVK
VTPKADQINVLDLMQIPAH TLVGALLRTATYYFADLEVAVKH EGNLTWVPNGAPEAALD
NTTNPTAYHKAPLTRLALPYTAPHRVLATVYNGNCKYGEVAVTNVRGDLQVLAQKAART
LPTSFNYGAIKATRVTELLYRMKRAETCYPRPLLAIHPSEARHKQKIVAPVKQLL

SEQ ID NO:43 IgE

ATGGACTGGACCTGGATCCTGTTCTGGTCGCCGCTGCCACTAGGGTGACACAGCAC

SEQ ID NO:44 IgE

MDWTWILFLVAAATRVHS

SEQ ID NO:45:

RGRKRRS.

SEQ ID NO:46 Asia 1型 VP1

MDWTWILFLVAAATRVHSTTTTGESADPVT TTTVENYGGGETQTARRLHTDVAFLDRFVK
LTQPKSTQTL DLMQIPSH TLVGALLRSATYYFSDLEVALVHTGPVTWVPNGAPKTALNNH
TNPTAYQKQPITRLALPYTAPHRVLSTVYNGKTTYGEESRRGDLAALARRVNNRLPTSF
NYGAVKADTITELLIRMKRAETCYPRPLLALD TTQDRRKQEIIAPEKQTL**

SEQ ID NO:47 O型 VP1

[0036]

MDWTWILFLVAAATRVHSTTSTGESADPVTATVENYGGETQVQRRQHTDVSFILDRFVK
VTPKADQINVLDLMQIPAHTLVGALLRTATYYFADLEVAVKHEGNLTWVPNGAPEAALD
NTTNPTAYHKAPLTRLALPYTAPHRVLATVYNGNCKYGEVAVTNVRGDLQVLAQKAART
LPTSFNYGAIKATRVTELLYRMKRAETYCPRLLAIHPSEARHKQKIVAPVKQLL**

SEQ ID NO:48 A型 VP1

MDWTWILFLVAAATRVHSTTSAGESADPVTTTTVENYGGETQVQRRHHTDVGFIMDRFV
KIGNTSPTHVIDLMQTHQHGLVGALLRAATYYFSDLEIVVRHDGNLTWVPNGAPEAALS
TGNPTAYNKAPFTRLALPYTAPHRVLATVYNGTNKYSAASGRTRGDLGTVAARIAAQLPA
SFNFGAIKADAIHELLVRMKRAELYCPRLLAVEVSSQDRHKQKIIAPAKQLL**

SEQ ID NO:49 C型 VP1

MDWTWILFLVAAATRVHSTTATGESADPVTTTTVENYGGETQTQRRHHTDVAFVLDRFV
KVQVSGNQHTLDVMQVHKDSIVGALLRAATYYFSDLEIAVTHTGKLTWVPNGAPVSALD
NTTNPTAYHKGPLTRLALPYTAPHRVLATAYTGTTAYSASARRGDLAHLAAAHARHLPT
SFNFGAVKAETITELLVRMKRAELYCPRPVLVPVQPSGDRHKQPLIAPAKQLL**

1. 一种核酸,所述核酸包含编码具有如下的蛋白质的序列:一个或多个具有或不具有前导序列的选自 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 中的一个或多个的序列、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段的序列、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段及其互补序列。

2. 权利要求 1 所述的核酸,其中所述序列选自具有或不具有前导序列的编码序列的 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41、其互补序列、其编码至少 20 个氨基酸的片段、其互补序列、与 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 具有 80%同源性的核酸分子、其互补序列、其编码至少 20 个氨基酸的片段及其互补序列。

3. 权利要求 1 所述的核酸,其包含编码选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的蛋白质的序列。

4. 权利要求 1 所述的核酸,其包含选自 SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39 和 41 的序列。

5. 权利要求 1 所述的核酸,其中所述前导序列为 IgE 前导序列。

6. 权利要求 1 所述的核酸,其中所述核酸为质粒。

7. 权利要求 1 所述的核酸,其中所述核酸为作为表达载体的质粒。

8. 一种疫苗,其包含权利要求 1 所述的核酸和 / 或一种或多种蛋白质,所述蛋白质选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段及其互补序列。

9. 权利要求 8 所述的疫苗,其还包含佐剂。

10. 权利要求 8 所述的疫苗,其还包含选自 IL-12 和 / 或 IL-15 或编码 IL-12 和 / 或 IL-15 的核酸序列的佐剂。

11. 一种组合物,其包含一种或多种选自具有或不具有前导序列的 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 的蛋白质、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段、与 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40 和 42 具有 80%或更多同源性的变体、其互补序列、其包含至少 20 个氨基酸的免疫原性片段及其互补序列。

12. 一种在哺乳动物中引起抗一个或多个 FMDV 病毒亚型的免疫反应的方法,包括施用根据权利要求 8 所述的疫苗。

13. 权利要求 12 所述的方法,其中所述疫苗包含核酸分子,所述方法包括步骤:

a) 给所述哺乳动物的组织施用所述核酸分子;和

b) 以有效地允许 DNA 质粒进入细胞的恒定电流利用脉冲能量对所述组织的细胞进行电穿孔。

14. 权利要求 13 所述的方法,其中步骤 a) 包括将所述 DNA 质粒疫苗注射入真皮内、皮下或肌肉组织。

15. 权利要求 13 所述的方法,其中预设用于递送至所述组织的电流并且脉冲能量处于等于所述预设电流的恒定电流。

16. 权利要求 13 所述的方法,其中所述电穿孔步骤还包括:

(a) 测量所述电穿孔细胞的阻抗;

(b) 相对于测量的阻抗调整所述脉冲能量的能量水平以维持所述电穿孔细胞中的恒定电流;

其中所述测量和调整步骤在所述脉冲能量的寿命内进行。

17. 权利要求 13 所述的方法,其中所述电穿孔步骤包括按照以分散模式递送所述脉冲能量的脉冲序列模式将所述脉冲能量递送至多个电极。

18. 权利要求 12 所述的方法,其中所述哺乳动物未被 FMDV 感染并且所述免疫反应是保护性免疫反应。

19. 权利要求 12 所述的方法,其中所述哺乳动物未被 FMDV 感染并且所述免疫反应是治疗性免疫反应。

20. 一种在用权利要求 8 所述的疫苗接种的哺乳动物中诊断被 FMDV 感染的哺乳动物的方法,所述方法包括:

a) 从所述哺乳动物分离液体样品;和

b) 检测未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白和 / 或抗未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白的抗体的存在,其中未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白和 / 或抗未包含在所述疫苗中的 FMDV 蛋白的抗体的存在表明所述哺乳动物已被 FMDV 感染。