

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710005100.3

[51] Int. Cl.

G12N 15/09 (2006.01)
G12N 15/70 (2006.01)
C07K 14/025 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月15日

[11] 公开号 CN 101016542A

[51] Int. Cl. (续)

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/569 (2006.01)

[22] 申请日 2007.2.14

[21] 申请号 200710005100.3

[71] 申请人 马润林

地址 100107 北京市朝阳区万科星园9号楼
1505室

共同申请人 陈小江

[72] 发明人 马润林 陈小江

权利要求书2页 说明书11页 附图29页

[54] 发明名称

一种提高人乳头瘤病毒 L1 蛋白原核表达产率的方法

[57] 摘要

本发明提供了一种提高人乳头瘤病毒 L1 蛋白原核表达产率的方法。本发明还提供了由此方法得到的编码 HPV L1 蛋白的密码子优化核酸序列, 包含该核酸序列的表达载体和宿主细胞, 以及由密码子优化核酸序列表达得到的 HPV L1 蛋白多聚体, 并公开了该 HPV L1 蛋白多聚体在制备疫苗、药物组合物和免疫诊断抗原或抗体中的应用。采用本发明所述方法得到的编码 HPV L1 蛋白的密码子优化核酸序列在原核系统中的 L1 蛋白表达量相对于未经密码子优化的核酸序列的表达量均有显著提高, 有效降低了生产成本, 具有重大的经济效益和社会效益。

1. 一种提高人乳头瘤病毒 L1 蛋白原核表达产率的方法，其特征在于根据大肠杆菌的密码子偏好对编码人乳头瘤病毒 L1 蛋白的核酸序列的密码子进行优化。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述的 HPV 型选自 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV 51、 HPV 52、 HPV 56、HPV58、HPV 59、HPV 68 中的一种或多种。

3. 一种核酸分子，它包含根据权利要求 1 或 2 所述的方法得到的密码子优化核酸序列。

4. 根据权利要求 3 所述的核酸分子，其中所述的不同 HPV 型的密码子优化核酸序列分别为：HPV6 对应的核酸序列如附图 1 所示，HPV11 对应的核酸序列如附图 2 所示，HPV16 对应的核酸序列如附图 3 所示，HPV18 对应的核酸序列如附图 4 所示，HPV31 对应的核酸序列如附图 5 所示，HPV33 对应的核酸序列如附图 6 所示，HPV35 对应的核酸序列如附图 7 所示，HPV39 对应的核酸序列如附图 8 所示，HPV45 对应的核酸序列如附图 9 所示，HPV 51 对应的核酸序列如附图 10 所示， HPV 52 对应的核酸序列如附图 11 所示， HPV 56 对应的核酸序列如附图 12 所示，HPV 58 对应的核酸序列如附图 13 所示，HPV 59 对应的核酸序列如附图 14 所示，HPV 68 对应的核酸序列如附图 15 所示。

5. 一种表达载体，它包含权利要求 3 所述的核酸分子。

6. 一种宿主细胞，它包含权利要求 5 所述的表达载体。

7. 一种 HPV L1 蛋白多聚体，它包括根据权利要求 3 所述的核酸分子在大肠杆菌中表达得到的重组 HPV L1 蛋白或重组 HPV L1

蛋白+L2 蛋白。

8. 根据权利要求 7 所述的 HPV L1 蛋白多聚体在制备预防 HPV 感染的疫苗中的应用。

9. 根据权利要求 7 所述的 HPV L1 蛋白多聚体在制备药物组合物中的应用。

10. 根据权利要求 7 所述的 HPV L1 蛋白多聚体在制备免疫诊断抗原或抗体中的应用。

一种提高人乳头瘤病毒 L1 蛋白原核表达产率的方法

技术领域

本发明涉及人乳头瘤病毒感染的预防和治疗领域。具体地，本发明涉及一种提高人乳头瘤病毒 L1 蛋白原核表达产率的方法，以及根据该方法得到的编码人乳头瘤病毒 L1 蛋白的密码子优化核酸序列，包含这些核酸序列的载体和宿主细胞，本发明还涉及由密码子优化的核酸序列在大肠杆菌中表达得到的 HPV L1 蛋白多聚体，以及该 HPV L1 蛋白多聚体在制备疫苗、药物组合物、诊断抗原或抗体中的应用。

背景技术

在生物工程及生物制药领域，使用大肠杆菌作为宿主细胞表达基因重组蛋白产品，比使用酵母、昆虫等真核宿主细胞更为经济和有效，因而是常规的理想的工艺方法。然而，大肠杆菌表达高等哺乳动物及人类的重组基因时，有时会因为真核与原核表达在蛋白翻译修饰微环境方面的差异而使得表达效率降低。其中，大肠杆菌与高等哺乳动物在基因转录、翻译方面对许多氨基酸密码子的不同偏好（Condon preference）是阻止大肠杆菌表达效率提高的重要因素之一。

人乳头瘤病毒（*Human papilloma virus*, HPV）作为人类的专性寄生病毒，其在寄主细胞内的复制繁殖几乎完全依赖人类细胞的翻译修饰体系，DNA 序列中编码氨基酸的密码子相应地体现了人类基因密码子的偏好。为了提高 HPV 病毒的 L1 基因在大肠杆菌中的表达效率，在不改变表达产物氨基酸序列的前提下通过对病毒基因密码子按照大肠杆菌的密码子进行优化是一条有效的途径。

发明内容

（一）要解决的技术问题

本发明的目的是提供一种提高人乳头瘤病毒 L1 蛋白原核表达产率的方法，本发明的又一目的是提供根据该方法得到的编码人乳头瘤

病毒L1蛋白的密码子优化核酸序列、包含这些核酸序列的载体和宿主细胞,本发明另一目的是提供由密码子优化的核酸序列在大肠杆菌中表达得到的HPV L1 蛋白多聚体,并公开该HPV L1 蛋白多聚体在制备疫苗、药物组合物、诊断抗原或抗体中的应用。

(二) 技术方案

本发明提供了一种提高人乳头瘤病毒 L1 蛋白原核表达产率的方法,该方法通过依据大肠杆菌的密码子偏好对编码人乳头瘤病毒 L1 蛋白的核酸序列的密码子进行优化来实现人乳头瘤病毒 (*Human papilloma virus*; HPV) L1 蛋白在原核细胞中的高水平表达。

其中,所述的编码人乳头瘤病毒 L1 蛋白的核酸序列在本发明的意义上是指编码 HPV L1 蛋白、HPV L1 蛋白的生物学活性片段或 HPV L1 蛋白突变形式的核酸序列,所述突变形式的 HPV L1 蛋白包括但不限于:保守的氨基酸的取代、氨基末端截短、羧基末端截短、缺失或添加一个或几个氨基酸。所述的 HPV L1 蛋白、HPV L1 蛋白的生物学活性片段或 HPV L1 蛋白突变形式的共同特征在于都具有与野生型 HPV L1 蛋白相同或相似的免疫特性。

由于编码不同型 HPV L1 蛋白的核酸序列均具有较高的保守性,所以本发明所述的方法适用于所有的 HPV 型。优选地,所述的 HPV 型选自 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV 51、 HPV 52、 HPV 56、HPV58、HPV 59、HPV 68 中的一种或多种。

本发明还涉及包含采用上述方法得到的密码子优化核酸序列的核酸分子。该核酸分子包括但不限于以下形式:由一种以上的 HPV 型的编码 L1 蛋白的密码子优化核酸序列组成的融合序列,或编码 HPV L1 蛋白的密码子优化核酸序列与编码 HPV 前期蛋白(如:E6/E7)的核酸序列组成的融合序列。

上述优选的 HPV 型的野生型 L1 蛋白的核酸序列对应的

Genebank 登陆号分别为：HPV6-NC_000904，HPV11-NC_001525，HPV16-AF402678，HPV18-AY262282，HPV31-NC_001527，HPV33-NC_001528，HPV35-NC_001529，HPV39-NC_001535，HPV45-NC_001590，HPV51-NC_001533，HPV52-NC_001592，HPV56-NC_001594，HPV58-NC_001443，HPV59-NC_001635，HPV68-X67161。

采用本发明所述的方法，得到的上述优选 HPV 型的 L1 蛋白的密码子优化核酸序列分别为：HPV6 对应的核酸序列如附图 1 所示，HPV11 对应的核酸序列如附图 2 所示，HPV16 对应的核酸序列如附图 3 所示，HPV18 对应的核酸序列如附图 4 所示，HPV31 对应的核酸序列如附图 5 所示，HPV33 对应的核酸序列如附图 6 所示，HPV35 对应的核酸序列如附图 7 所示，HPV39 对应的核酸序列如附图 8 所示，HPV45 对应的核酸序列如附图 9 所示，HPV 51 对应的核酸序列如附图 10 所示，HPV 52 对应的核酸序列如附图 11 所示，HPV 56 对应的核酸序列如附图 12 所示，HPV 58 对应的核酸序列如附图 13 所示，HPV 59 对应的核酸序列如附图 14 所示，HPV68 对应的核酸序列如附图 15 所示。

本发明也涉及包含上述编码人乳头瘤病毒 L1 蛋白的优化密码子核酸序列的表达载体，这些载体是通过将上述核酸序列克隆到包含合适启动子和其它合适转录表达调控原件的连接载体中得到的，其中用于连接的载体包括商业上可获得的质粒、细菌噬菌体和粘粒。优选地，用于连接的载体选自 pGEX-4T-1、pGEX-4T-2、pGEX-4T-3、pET-28a、pcDNA3.1 中的一种或几种。更优选地，用于连接的载体选自 pGEX-4T-2。这里用到的分子克隆方法具体操作参见《分子克隆》（第三版，科学出版社，2002 年 8 月出版）。

本发明还涉及包含上述表达载体的宿主细胞，这些宿主细胞可选自工业上常用的原核表达宿主。优选地，宿主细胞选自大肠杆菌。

本发明进一步涉及 HPV L1 蛋白多聚体, 该多聚体的单体是上述包含编码 HPV L1 蛋白的优化密码子核酸序列的核酸分子在大肠杆菌中表达得到的重组 HPV L1 蛋白或重组 HPV L1 蛋白 +L2 蛋白, 该单体可自动聚合成与野生病毒颗粒大小完全一样的类病毒颗粒 (virus like particle, VLP), 也可以只聚合成 HPV L1 蛋白的五聚体 (例如由编码截短型 HPV L1 蛋白的优化密码子核酸序列在大肠杆菌中表达得到的单体, 该单体自动聚合成五聚体后不再进一步聚合成 VLP), 还可以是由 12 个前述单体聚合成的 VLP 形式。这些 HPV L1 蛋白多聚体均具有与野生病毒颗粒相同的抗原表位。

本发明还提供了生产上述 HPV L1 蛋白多聚体的方法, 它包括如下步骤:

- (1) 将包含编码 HPV L1 蛋白的优化密码子核酸序列的核酸分子克隆到连接载体上, 转化大肠杆菌;
- (2) 发酵培养上述大肠杆菌, 并表达 HPV L1 蛋白;
- (3) 分离、纯化表达产物, 得到 HPV L1 蛋白多聚体。

本发明进一步涉及包含上述重组 HPV L1 蛋白多聚体的疫苗, 该疫苗可应用于制备预防 HPV 感染的疫苗。优选地, 制备所述疫苗涉及的 HPV 型为 HPV16, 即该疫苗的组分包括由附图 3 所示序列在大肠杆菌中表达得到的 HPV L1 蛋白多聚体。更优选地, 制备所述疫苗涉及五种 HPV 型, 分别为 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18 和 HPV33, 即该疫苗的组分包括五种 HPV L1 蛋白多聚体, 它们分别由附图 1、附图 2、附图 3、附图 4 和附图 6 所示序列在大肠杆菌中表达得到。

本发明所述的疫苗的免疫组分也包括一种生理上可接受的载体, 包括但不限于能保持 HPV L1 蛋白多聚体完整性的简单低浓度盐溶液, 例如 10mM NaCl, 0.1mM EDTA; 或者更大范围上讲, 载体包括代谢缓慢的大分子如蛋白质、多糖、聚乳糖酸、聚甘油酸、复合氨基酸、以及失活病毒粒子等。药理上适用的盐也可在 HPV L1 蛋白多

聚体的复合物中使用。例如，矿物盐象盐酸盐，溴化盐、磷酸盐、硫酸盐等；有机盐类如乙酸盐、甘露糖、苯甲酸等。免疫组分还包括液体，如水、生理盐水、甘油、酒精，以及其他一些物质如可湿剂、乳化剂、和 pH 缓冲剂。

将上述重组 HPV L1 蛋白多聚体以免疫有效剂量接种给人体后，可引诱人体产生对这些重组蛋白的免疫反应。人体的这种特异免疫反应可帮助人体预防人乳头瘤病毒的入侵或中和清除已经入侵的人乳头瘤病毒。由上述重组 HPV L1 蛋白多聚体制备的疫苗可采用多种方法作用于人体，包括静脉、肌肉和皮下注射。本发明所述的疫苗在能引发对 L1 蛋白免疫反应的有效剂量的范围使用。用于增强免疫反应的复合物的特定剂量依照 L1 复合物不同而变化。一般而言，重组 L1 多聚体的用量大约在 1-500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 体重之间。上述剂量范围并不排除更高或更低剂量的可能。例如，具体的剂量会根据是否环伴有其他药物剂量而定，或取决于个人的药代动力学、药物积累和代谢速率。

本发明还涉及包含上述重组 HPV L1 蛋白多聚体的药物组合物。该药物组合物包括但不限于下列形式：例如包含重组 HPV L1 蛋白多聚体、HPV E6/E7 蛋白及其它药物上可接受的辅料的药物组合物。

本发明还进一步公开了上述重组 HPV L1 蛋白多聚体在制备 HPV 病毒免疫诊断抗原或抗体中的应用。上述重组 HPV L1 蛋白多聚体可以用来产生对 HPV L1 蛋白有特异亲和力的抗体。这些抗体可以被用来直接检测生物样品中是否存在或与特定病理阶段相联系的特定 HPV 型。HPV L1 蛋白多聚体还能在免疫测定中用来检测生物样品中是否存在 HPV 病毒的抗体或抗原。包括特异结合到 L1 蛋白的单链抗体在内的多克隆或单克隆抗体能够被本领域技术人员用成熟的技术生产出来。这些由特异抗原例如 HPV 不同亚型引诱产生的抗体具有识别特定的 HPV 亚型的特异性，例如 HPV16 和 HPV18 型。

利用抗体反应的免疫测定来检测 L1 蛋白包括 ELISAs、Western

blot、放射免疫测定、免疫组化测定、免疫沉淀或其他方法。抗体和 L1 多聚体都可作为检测标记，例如酶联免疫、放射标记、荧光或化学荧光。抗体或 L1 多聚体可以固定在某个固体支持物上，例如玻璃或塑料波片，组织培养板、多孔板、试管、交换柱、交换柱填充物、蛋白；或者颗粒上如微球体，包括但不限于乳胶、聚苯乙烯或玻璃球；或者薄膜上如醋酸纤维或尼龙膜。偶联蛋白组分的方法为本领域技术人员所熟知。只要不妨碍抗体原抗体特异结合的能力，任何偶联方式都可使用。生物样品可以是任何被怀疑含有 HPV 病毒的样品，例如组织活检、涂片、组织切样如皮肤、子宫、生殖上皮细胞、喉、上呼吸道、结膜或口腔内组织。

(三) 有益效果

采用本发明所述方法得到的编码 HPV L1 蛋白的密码子优化核酸序列在原核系统中的 L1 蛋白表达量相对于未经密码子优化的核酸序列的表达量均有显著提高，有效降低了工业生产 HPV L1 蛋白的成本，具有重大的经济效益和社会效益。

附图说明

图1 是编码 HPV6 L1 蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中 HPV6 L1W 表示编码 HPV6 L1 蛋白的野生型序列， HPV6 L1M 表示编码 HPV6 L1 蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图2 是编码 HPV11 L1 蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中 HPV11 L1W 表示编码 HPV11 L1 蛋白的野生型序列， HPV11 L1M 表示编码 HPV11 L1 蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图3 是编码 HPV16 L1 蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中 HPV16 L1W 表示编码 HPV16 L1 蛋白的野生型序列，

HPV16 L1M 表示编码HPV16 L1蛋白的优化密码子序列,用点表示两个序列中相同的核苷酸;

图4 是编码HPV18 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图,图中HPV18 L1W 表示编码HPV18 L1蛋白的野生型序列,HPV18 L1M 表示编码HPV18 L1蛋白的优化密码子序列,用点表示两个序列中相同的核苷酸;

图5 是编码HPV31 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图,图中HPV31 L1W 表示编码HPV31 L1蛋白的野生型序列,HPV31 L1M 表示编码HPV31 L1蛋白的优化密码子序列,用点表示两个序列中相同的核苷酸;

图6 是编码HPV33 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图,图中HPV33L1W 表示编码HPV33 L1蛋白的野生型序列,HPV33 L1M 表示编码HPV33 L1蛋白的优化密码子序列,用点表示两个序列中相同的核苷酸;

图7 是编码HPV35 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图,图中HPV35L1W 表示编码HPV35 L1蛋白的野生型序列,HPV35L1M 表示编码HPV35 L1蛋白的优化密码子序列,用点表示两个序列中相同的核苷酸;

图8 是编码HPV39 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图,图中HPV39L1W 表示编码HPV39 L1蛋白的野生型序列,HPV39 L1M 表示编码HPV39 L1蛋白的优化密码子序列,用点表示两个序列中相同的核苷酸;

图9 是编码HPV45 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图,图中HPV45 L1W 表示编码HPV45 L1蛋白的野生型序列,HPV45 L1M 表示编码HPV45 L1蛋白的优化密码子序列,用点表示两个序列中相同的核苷酸;

图10 是编码HPV51 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的

对比图，图中HPV51 L1W 表示编码HPV51 L1蛋白的野生型序列，HPV51 L1M 表示编码HPV51 L1蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图11是编码HPV52 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中HPV52 L1W 表示编码HPV52 L1蛋白的野生型序列，HPV52 L1M 表示编码HPV52 L1蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图12是编码HPV56 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中HPV56 L1W 表示编码HPV56 L1蛋白的野生型序列，HPV56 L1M 表示编码HPV56 L1蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图13 是编码HPV58 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中HPV58 L1W 表示编码HPV58 L1蛋白的野生型序列，HPV58 L1M 表示编码HPV58 L1蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图14 是编码HPV59 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中HPV59 L1W 表示编码HPV59 L1蛋白的野生型序列，HPV59 L1M 表示编码HPV59 L1蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图15 是编码HPV68 L1蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比图，图中HPV68 L1W 表示编码HPV68 L1蛋白的野生型序列，HPV68 L1M 表示编码HPV68 L1蛋白的优化密码子序列，用点表示两个序列中相同的核苷酸；

图16是经密码子优化的核酸序列与未经密码子优化的核酸序列表达得到的HPV16 L1蛋白SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳图比较，图中泳道1表示marker，泳道2和3表示未经诱导表达的对照品，泳道4和5表示未经密码子优化的核酸序列表达得到的HPV16 L1蛋白，泳道6和7

表示经密码子优化的核酸序列表达得到的HPV16 L1蛋白，箭头指示的位点是目的蛋白HPV16 L1。

具体实施方式

以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

实施例1 对编码 HPV16 L1 蛋白的核酸序列进行密码子优化

在本发明的实施例中，所有的引物合成、DNA 序列测定均由华美生物技术有限公司完成，替换碱基、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、亚克隆等常规操作参见《分子克隆》（第三版，科学出版社，2002年8月出版）。

具体方法如下：

1. 依照野生 HPV16 L1 基因序列（Genebank 登陆号 AF402678）设计一组互相首尾相叠、且相叠部分按照双链 DNA 碱基互补原理配对、因而互为模板的寡核苷酸引物，直至全部覆盖 HPV16 L1 DNA 序列的阅读框。每一个引物的碱基平均长度为 60 碱基。

2. 对每一个 HPV16 L1 基因的 DNA 引物序列，参照大肠杆菌对基因转录密码子的偏好替换碱基，碱基替换后形成一组不改变 L1 基因氨基酸的、用于实际合成的突变引物群。

3. 按照突变引物群的 DNA 序列合成全部引物。

4. 利用突变引物的混合物为模板进行 PCR 扩增。PCR 反应体系包含每一引物浓度为 20 ng 的 DNA 模板、1x PCR 缓冲液、正向和反向特异引物（浓度均为 0.2 μ M）、1.5mM 镁离子、1.0 单位的 TAQ DNA 聚合酶。反应条件为：摄氏 95 度变性 5 分钟，经 36 个 PCR 循环放大（每一循环为 94 度 30 秒，65 度 90 秒，72 度 2 分钟），反应产物在 72 度下温育 10 分钟，然后停止反应。

5. 对 PCR 产物进行分离分子量符合 HPV16 L1 DNA 阅读框

全长 (1503bp) 的条带。分离采用商业化 DNA 回收试剂盒 (购自北京天为时代科技有限公司), 操作按照该试剂盒制造商推荐的条件。

6. 将分离出的目标条带 TA 克隆到 pMD19-T 质粒上 (购自北京天为时代科技有限公司), TA 克隆采用 TaKaRa TA 克隆试剂盒 (购自宝生物工程大连有限公司), 操作按照该试剂盒制造商推荐的条件。

7. DNA 序列测定验证, 附图 3 给出了编码 HPV16 L1 蛋白的优化密码子序列与野生型序列的对比, 从图中可以清楚的看到密码子替换的具体位点。

8. 将经过验证的 TA 克隆 L1 突变基因(见附图 3 中的 HPV16 L1M) 亚克隆到 pGEX-4T-2 表达质粒 (购自北京天为时代科技有限公司) 上, 转化大肠杆菌 BL21, 用 IPTG 诱导表达 L1 蛋白。

附图 16 表示的是经密码子优化的核酸序列(即附图 3 中的 HPV16 L1M 序列)与未经密码子优化的核酸序列(即附图 3 中的 HPV16 L1W 序列)表达得到的 HPV16 L1 蛋白 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳图比较, 从图中可以看到, 密码子优化核酸序列的 L1 蛋白表达量是未经密码子优化的核酸序列表达量的 2.93 倍(以泳道 4 和泳道 7 的 L1 表达量为例来计算), 产率得到了显著的提高。

实施例2 对其余HPV型的编码L1蛋白的核酸序列进行密码子优化

其余 HPV 型 (包括 HPV6、HPV11、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV 51、 HPV 52、 HPV 56、HPV58、HPV 59、HPV 68) 的编码 L1 蛋白的核酸序列进行密码子优化的操作步骤与检测方法均与实施例 1 相同, 不同之处在于步骤 1 中根据不同 HPV 型的野生基因序列 (对应的 Genebank 登陆号见技术方案部分) 设计的互相首尾相叠、且相叠部分互为模板的寡核苷酸引物不同, 从而余下的操作根据寡核苷酸引物不同而作出相应的变化, 这些变化的操作都是本领域技术人员所熟知的技术, 所得的密码子优化序列分别

如附图 1-15 所示。

通过 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳检测，不同 HPV 型的密码子优化核酸序列的 L1 蛋白表达量相对于未经密码子优化的核酸序列表达量均得到了显著的提高，详见下表：

表 1 不同 HPV 型编码 L1 蛋白的核酸序列进行密码子优化前后表达得到的 L1 蛋白占该工程菌发酵得到的总蛋白的百分比比较

HPV 型	密码子优化序列表达得到的 L1 蛋白占总蛋白的百分比 (%)	未经密码子优化的序列表达得到的 L1 蛋白占总蛋白的百分比 (%)
HPV6	22.3	6.1
HPV11	21.1	7.2
HPV18	19.8	6.5
HPV31	24.6	7.9
HPV33	26.9	8.1
HPV35	22.0	6.6
HPV39	22.4	5.8
HPV45	20.7	7.8
HPV 51	26.6	8.5
HPV 52	20.8	5.7
HPV 56	23.7	6.3
HPV58	24.5	6.7
HPV 59	22.3	7.2
HPV 68	22.5	6.9

可见采用本发明所述的方法对编码 HPV L1 蛋白的核酸序列进行密码子优化后，L1 蛋白的产率均得到了明显的提高，这对 HPV L1 蛋白在制备疫苗、药物组合物、诊断抗原或抗体中的应用具有重要意义。

HPV6 L1W	1	ATGTGGCGGCCTAGCGACAGCACAGTATATGTGCCTCCTCCTAACCCGTATCCAAAGTT	60
HPV6 L1M	1T..GTCT...TCT..C..T.....T..G..G..G.....G..T..T.....	60
HPV6 L1W	61	GTTGCCACGGATGCTTATGTTACTCGCACCAACATATTTTATCATGCCAGCAGTTCTAGA	120
HPV6 L1M	61T..C..C.....C..T.....C.....TTCTTC...C.T	120
HPV6 L1W	121	CTTCTTGACAGTGGGTATCCTTATTTTTCCATAAAACGGGCTAACAAAACCTGTTGTGCCA	180
HPV6 L1M	121	..G..G..T..T.....G.....T..C.....T.....C.....T..G	180
HPV6 L1W	181	AAGGTGTCAGGATATCAATACAGGGTATTTAAGGTGGTGTACCAGATCCTAACAAATTT	240
HPV6 L1M	181	..A..T..T..T.....G..TC..T..T.....A..T..TC..G..G..C..G.....	240
HPV6 L1W	241	GCATTGCCTGACTCGTCTCTTTTGTATCCACAACACAACGTTTGGTATGGGCATGCACA	300
HPV6 L1M	241	..TC...G....T....G....C..G..C..C..G..C...T....T....C	300
HPV6 L1W	301	GGCCTAGAGGTGGGCAGGGACAGCCATTAGGTGTGGGTGTAAGTGGACATCCTTTCCTA	360
HPV6 L1M	301	..T..G..A..T..TC..T..T....GC..G....T....TTC...T....G..T..G	360
HPV6 L1W	361	AATAAATATGATGATGTTGAAAATTCAGGGAGTGGTGGTAACCCCTGGACAGGATAACAGG	420
HPV6 L1M	361	..C.....C..C.....C..T..TTC.....G..T....C...C.T	420
HPV6 L1W	421	GTTAATGTTGGTATGGATTATAAACAAACACAATTATGCATGGTTGGATGTGCCCCCCT	480
HPV6 L1M	421C.....C.....G..C..GC..G.....T..C..T..G..G	480
HPV6 L1W	481	TTGGCGAGCATTGGGGTAAAGGTAAACAGTGTACTAATACACCTGTACAGGCTGGTGAC	540
HPV6 L1M	481	C...T..A.....C..C..C..C..G..T.....	540
HPV6 L1W	541	TGCCCGCCCTTAGAACTTATTACCAGTGTATACAGGATGGCGATATGGTTGACACAGGC	600
HPV6 L1M	541GC..G....G..C...TC.....C....C..T..C.....C..T	600
HPV6 L1W	601	TTTGGTGTATGAATTTTGTGATTTGCAGACCAATAAATCAGATGTTTCTATTACATA	660
HPV6 L1M	601C.....CC.....C.....T..C.....G..C..T..C	660
HPV6 L1W	661	TGTGGCACTACATGTAAATATCCAGATTATTTACAAATGGCTGCAGACCCATATGGTGAT	720
HPV6 L1M	661	..C..T..C..C..C.....G..C..C..G..G.....T....G.....C	720
HPV6 L1W	721	AGATTATTTTTTTTCTACGGAAGGAACAAATGTTTGCAGACATTTTTTAAACAGGGCT	780
HPV6 L1M	721	C.TC.G.....G..T..A....G.....TC..T.....C.T...	780
HPV6 L1W	781	GGCGAGGTGGGGAACTGTGCCTGATACTCTATAATTAAGGGTAGTGAAATCGAACG	840
HPV6 L1M	781	..T..A..T..T....G..T..G..C..C..G..C..C..A..TC...T..C..T..C	840

HPV6 L1W	841	TCTGTAGGGAGTAGTATATATGTTAACACCCCAAGCGGCTCTTTGGTGTCTCTGAGGCA	900
HPV6 L1M	841T..TTC.TC...C.....GTCT..T...C...T..T....A..T	900
HPV6 L1W	901	CAATTGTTTAATAAGCCATATTGGCTACAAAAAGCCAGGGACATAACAATGGTATTTGT	960
HPV6 L1M	901	..GC.....C..A..G.....G..G....T....T.....C....C..C	960
HPV6 L1W	961	TGGGGTAATCAACTGTTTGTACTGTGGTAGATACCACACGCAGTACCAACATGACATTA	1020
HPV6 L1M	961C..G.....C..T..T..C....C..TTC.....CC.G	1020
HPV6 L1W	1021	TGTGCATCCGTAACACTACATCTCCACATACACCAATTCTGATTATAAAGAGTACATGCGT	1080
HPV6 L1M	1021	..C..T..T..T..C..C....T..C..T....C....C.....A..T.....	1080
HPV6 L1W	1081	CATGTGGAAGAGTATGATTACAATTTATTTTCAATTATGTAGCATTACATTGTCTGCT	1140
HPV6 L1M	1081T.....A.....CC.G..G....C....GC..G..CTCT..C..CC.....	1140
HPV6 L1W	1141	GAAGTAATGGCCTATATTCACACAATGAATCCCTCTGTTTGGAAAGACTGGAACCTTGGG	1200
HPV6 L1M	1141T.....T.....C..T..C....C..G.....C.....T	1200
HPV6 L1W	1201	TTATCGCCTCCCCCAAATGGTACATTAGAAGATACCTATAGGTATGTGCAGTCACAGGCC	1260
HPV6 L1M	1201	C.G..T..G..G..G..C....CC.G....C.....C.T....T....T....T	1260
HPV6 L1W	1261	ATTACCTGTCAAAAGCCACTCCTGAAAAGGAAAAGCCAGATCCCTATAAGAACCTTAGT	1320
HPV6 L1M	1261	..C....C..G..A..G..C..G....A....A..G..C..G....A....GTC.	1320
HPV6 L1W	1321	TTTTGGGAGGTTAATTTAAAAGAAAAGTTTTCTAGTGAATTGGATCAGTATCCTTTGGGA	1380
HPV6 L1M	1321A....CC.G.....A.....TC....C...C.....GC....T	1380
HPV6 L1W	1381	CGCAAGTTTTTGTACAAAGTGGATATAGGGGACGGTCCTCTATTTCGTACCGGTGTTAAG	1440
HPV6 L1M	1381	..T..A...C..C.G..GTC...T...C.T..T..T....C.....A	1440
HPV6 L1W	1441	CGCCCTGCTGTTTCCAAAGCCTCTGCTGCCCTAAACGTAAGCGGCCAAAACCAAAGG	1500
HPV6 L1M	1441	..T..G.....T.....T.....T..G.....A..T..T.....C.T	1500
HPV6 L1W	1501	TAA	1503
HPV6 L1M	1501	...	1503

图 1

HPV11 L1W	1	ATGTGGCGGCCTAGCGACAGCACAGTATATGTGCCTCCTCCCAACCCTGTATCCAAGGTT	60
HPV11 L1M	1T..GTCT...TCT..C..T.....T..G..G..G....G..T..T..A...	60

HPV11 L1W	61	GTTGCCACGGATGCGTATGTAAACGCACCAACATATTTTATCATGCCAGCAGTTCTAGA	120
HPV11 L1M	61T..C..C..T.....T.....C.....TTCTTC....C.T	120
HPV11 L1W	121	CTCCTTGCTGTGGGACATCCATATTACTCTATCAAAAAAGTTAACAACAGTTGTACCA	180
HPV11 L1M	121	..G..G....T..T....G....T.....C....T..G	180
HPV11 L1W	181	AAGGTGTCTGGATATCAATATAGAGTGTTTAAGGTAGTGTGGCCAGATCCTAACAAGTTT	240
HPV11 L1M	181	..A..T....T....G...C..T..T....A..T..TC....G..C..G....A..	240
HPV11 L1W	241	GCATTACCTGATTCATCCCTGTTTGACCCACTACACAGCGTTTAGTATGGGCGTGCACA	300
HPV11 L1M	241	..TC.G..G..C..T..T.....G..C..C.....C.G..T....T....C	300
HPV11 L1W	301	GGGTTGAGGTAGGCAGGGTCAACCTTTAGGCGTTGGTGTAGTGGGCATCCATTGCTA	360
HPV11 L1M	301	..TC....A..T..TC.T....G..GC.G..T.....TC...T....GC....G	360
HPV11 L1W	361	AACAAATATGATGATGTAGAAAATAGTGGTGGGTATGGTGGTAATCCTGGTCAGGATAAT	420
HPV11 L1M	361C..C..T....CTC.....T.....C..G.....C..C	420
HPV11 L1W	421	AGGGTTAATGTAGGTATGGATTATAAACAACCCAGCTATGTATGGTGGGCTGTGCTCCA	480
HPV11 L1M	421	C.T....C..T.....C.....G.....G..C....T..T..C....G	480
HPV11 L1W	481	CCGTTAGGTGAACATTGGGGTAAGGTACACAATGTTCAAATACCTCTGTACAAAATGGT	540
HPV11 L1M	481	...C.G.....A....C..G..C..T..C.....T..G..C...	540
HPV11 L1W	541	GACTGCCCCCGTTGGAACCTTATTACCAGTGTATACAGGATGGGGACATGGTTGATAACA	600
HPV11 L1M	541G..C.....G..C...TC.....C....C..T.....C..C	600
HPV11 L1W	601	GGCTTTGGTGCTATGAATTTGCAGACTTACAAACCAATAAATCGGATGTTCCCTTGAT	660
HPV11 L1M	601	..T.....C....T..C.G..G....C....T..C....G..G..C	660
HPV11 L1W	661	ATTTGTGGAACCTGTCTGCAAATATCCTGATTATTTGCAAATGGCTGCAGACCCTTATGGT	720
HPV11 L1M	661	..C..C..T..C..T.....G..C....C....G.....T....G.....	720
HPV11 L1W	721	GATAGGTTGTTTTTTTATTTGCGAAAGGAACAAATGTTTGCTAGACACTTTTTTAATAGG	780
HPV11 L1M	721	..CC.TC.....C....T..A....G.....C..T..T.....CC.T	780
HPV11 L1W	781	GCCGGTACTGTGGGGAACCTGTGCCTGATGACCTGTTGGTAAAAGGGGTAATAACAGA	840
HPV11 L1M	781	..T....C..T..T....G..T..G..C.....C....T....T....C....C.T	840
HPV11 L1W	841	TCATCTGTAGCTAGTAGTATTTATGTACATACACCTAGTGGCTCATTGGTGTCTTCAGAG	900
HPV11 L1M	841	..T....T..TC.TC...C....T....C..GTC...T..TC...T....T..A	900
HPV11 L1W	901	GCTCAATTATTTAATAAACCATATTGGCTTCAAAGGCTCAGGGACATAACAATGGTATT	960
HPV11 L1M	901GC.G....C....G.....G..G..A.....T.....C....C	960

HPV11 L1W	961	TGCTGGGAAACCACTTGTGTTACTGTGGTAGATACCACACGCAGTACAAATATGACA	1020
HPV11 L1M	961T....TC.....C..T..T..C....C..TTC...C..C....C	1020
HPV11 L1W	1021	CTATGTGCATCTGTGTCTAAATCTGCTACATACTAATTCAGATTATAAGGAATACATG	1080
HPV11 L1M	1021	..G..C..T....T.....C..T..C..C..T..C....A....T...	1080
HPV11 L1W	1081	CGCCATGTGGAGGAGTTTGATTACAGTTTATTTTCAATTGTGTAGCATTACATTATCT	1140
HPV11 L1M	1081	..T....T..A..A....CC.G.....C....GC....CTCT..C..CC.G...	1140
HPV11 L1W	1141	GCAGAAGTCATGGCCTATATACACACAATGAATCCTTCTGTTTTGGAGGACTGGAAC TTT	1200
HPV11 L1M	1141	..T....T....T....C..T..C....C..G.....C...A.....	1200
HPV11 L1W	1201	GGTTTATCGCCTCCACCAAATGGTACTGGAGGATACTTATAGATATGTACAGTCACAG	1260
HPV11 L1M	1201	...C.G..T..G..G..G..C....C....A..C..C...C.T....T....T...	1260
HPV11 L1W	1261	GCCATTACCTGTCAGAAACCCACACCTGAAAAAGAAAAACAGGATCCCTATAAGGATATG	1320
HPV11 L1M	1261	..T..C....C.....G..C..G.....C..G....A..C...	1320
HPV11 L1W	1321	AGTTTTGGGAGGTTAACTTAAAAGAAAAGTTTTCAAGTGAATTAGATCAGTTTCCCCTT	1380
HPV11 L1M	1321	TC.....A.....C.G.....A....TTC...C.G..C.....G..G	1380
HPV11 L1W	1381	GGACGTAAGTTTTTATTGCAAAGTGGATATCGAGGACGGACGTCTGCTCGTACAGGTATA	1440
HPV11 L1M	1381	..T....A...C.GC...GTC...T....T..T..T..C.....C....C	1440
HPV11 L1W	1441	AAGCGCCAGCTGTGTCTAAGCCCTCTACAGCCCCAAACGAAAACGTACCAAACCAAA	1500
HPV11 L1M	1441	..A..T..G....T....A..G....C..T..G....T.....	1500
HPV11 L1W	1501	AAGTAA	1506
HPV11 L1M	1501	..A...	1506

图 2

HPV16 L1W	1	ATGCAGGTGACTTTTATTTACATCCTAGTTATTACATGTTACGAAAACGACGTAAACGTT	60
HPV16 L1M	1T..C....C..T....G....C..C..C..T.....T.....	60
HPV16 L1W	61	TACCATATTTTTTTTCAGATGTCTCTTTGGCTGCCTAGTGAGGCCACTGTCTACTTGCCT	120
HPV16 L1M	61	..T....C.....G.....GTC...A..T..C..T..TC...G	120
HPV16 L1W	121	CCTGTCCCAGTATCTAAGGTTGTAAGCACGGATGAATATGTTGCACGCACAAACATATAT	180
HPV16 L1M	121	..G..T..G..T....A....TTCT..C..C.....T..T..C....C...	180
HPV16 L1W	181	TATCATGCAGGAACATCCAGACTACTGCAGTTGGACATCCCTATTTTCTATTAATAAAA	240

HPV16 L1M	181 T . T . C . TC . T . G . G . T T G G . . C	240
HPV16 L1W	241	CCTAACAAATAACAAAATATTAGTTCCTAAAGTATCAGGATTACAATACAGGGTATTTAGA	300
HPV16 L1M	241	.. G C CC . G G T . T . TC . G . G . TC . T . T . . C . T	300
HPV16 L1W	301	ATACATTTACCTGACCCCAATAAGTTTGGTTTTCTGACACCTCATTTTATAATCCAGAT	360
HPV16 L1M	301	.. C . . C . G . G G . C . A G T C . G . C	360
HPV16 L1W	361	ACACAGCGGCTGGTTTGGCCCTGTGTAGGTGTTGAGGTAGGTCGTGGTCAGCCATTAGGT	420
HPV16 L1M	361	.. C T T . C . T A . T GC . G . .	420
HPV16 L1W	421	GTGGGCATTAGTGGCCATCCTTTATTAATAAATTGGATGACACAGAAAATGCTAGTGCT	480
HPV16 L1M	421	.. T . T . CTC . . T GC . GC . G . C . . C C C TC . . .	480
HPV16 L1W	481	TATGCAGCAAATGCAGGTGTGATAATAGAGAATGTATATCTATGGATTACAAACAAACA	540
HPV16 L1M	481 T . T . C . T T . C . CC . T C . C C . T G . C	540
HPV16 L1W	541	CAATTGTGTTAATTGGTTGCAAACCCTATAGGGGAACACTGGGGCAAAGGATCCCCA	600
HPV16 L1M	541	.. GC . . . CC . G . C G . G . C . T T T T . T . G	600
HPV16 L1W	601	TGTACCAATGTTGCAGTAACTCCAGGTGATTGTCCACCATTAGAGTTAATAACACAGTT	660
HPV16 L1M	601	.. C C T . T . C . G C . C . G . GC . G . AC . G . C C . .	660
HPV16 L1W	661	ATTCAGGATGGTGATATGGTTGATACTGGCTTTGGTGCTATGGACTTTACTACATTACAG	720
HPV16 L1M	661	.. C C C C . C . T C . CC . G . .	720
HPV16 L1W	721	GCTAACAAAAGTGAAGTTCCTACTGGATATTTGTACATCTATTTGCAAATATCCAGATTAT	780
HPV16 L1M	721 TC G C . C . C C G . C . .	780
HPV16 L1W	781	ATTAANAATGGTGTGAGAACCATATGGCGACAGCTTATTTTTTTATTACGAAGGGAACAA	840
HPV16 L1M	781	.. C T . T G T . . TCTC . G C . G . TC . T G	840
HPV16 L1W	841	ATGTTTGTAGACATTTATTTAATAGGGCTGGTCTGTTGGTGAAAATGTACCAGACGAT	900
HPV16 L1M	841 C . T . . C . G CC . T C . T . G C	900
HPV16 L1W	901	TTATACATTAAAGGCTCTGGGTCTACTGCAAATTTAGCCAGTTCAAATTATTTTCCTACA	960
HPV16 L1M	901	C . G . T . C T T C . T . CC . G . TTC . . T . C G . C	960
HPV16 L1W	961	CCTAGTGGTTCTATGGTTACCTCTGATGCCCAAATATTCAATAAACCTTATTGGTTACAA	1020
HPV16 L1M	961	.. GTC C . T . G . C . T . C G C . G . G	1020
HPV16 L1W	1021	CGAGCACAGGGCCACAATAATGGCATTGTGGGGTAACCAACTATTGTTACTGTTGTT	1080
HPV16 L1M	1021	.. T . T T . T . C . C . T . C . C G . G C	1080

HPV16 L1W	1081	GATACTACACGCAGTACAAATATGTCATTATGTGCTGCCATATCTACTTCAGAACTACA	1140
HPV16 L1M	1081	..C..C..C..TTC...C..C....TC.G..C....T..C....C..T....C..C	1140
HPV16 L1W	1141	TATAAAAATACTAACTTTAAGGAGTACCTACGACATGGGGAGGAATATGATTTACAGTTT	1200
HPV16 L1M	1141C..C.....A..A..T..G..T....T..A.....CC.G.....	1200
HPV16 L1W	1201	ATTTTCAACTGTGCAAAATAACCTTAACTGCAGACGTTATGACATACATACATTCTATG	1260
HPV16 L1M	1201	..C....G.....C...C.G..C..T.....C..T..C.....	1260
HPV16 L1W	1261	AATCCACTATTTTGGAGGACTGGAATTTTGGTCTACAACCTCCCCAGGAGGCACACTA	1320
HPV16 L1M	1261	..C..T..C..CC...A.....C.....G..G..G..G..T..T..C..G	1320
HPV16 L1W	1321	GAAGATACTTATAGGTTTGTAAACATCCCAGGCAATTGCTGTCAAAAACATACACCTCCA	1380
HPV16 L1M	1321C..C...C..T....T..C..T....T..C....C..G.....C..G..G	1380
HPV16 L1W	1381	GCACCTAAAGAAGATCCCCTTAAAAATACACTTTTTGGGAAGTAAATTTAAAGGAAAAG	1440
HPV16 L1M	1381	..T..G.....C..G..G.....T..C.....T..CC.G..A....A	1440
HPV16 L1W	1441	TTTTCTGCAGACCTAGATCAGTTTCCTTTAGGACGCAAATTTTACTACAAGCAGGATTA	1500
HPV16 L1M	1441T....G..C.....GC.G..T..T....C.G..G..G..T..TC.G	1500
HPV16 L1W	1501	AAGGCCAAACCAAATTTACATTAGGAAAACGAAAAGCTACCCCACCACCTCATCTACC	1560
HPV16 L1M	1501	..A..T....G.....CC.G..T....T.....C..G.....T.....	1560
HPV16 L1W	1561	TCTACAACCTGCTAAACGCAAAAACGTAAGCTGTAA	1596
HPV16 L1M	1561C..C.....T.....A.....	1596

图 3

HPV18 L1W	1	ATGTGCCTGTATACACGGGTCTGATATTACATTACCATCTACTACCTCTGTATGGCCCA	60
HPV18 L1M	1C..T..T....CC.G....T....G..G..G.....T..G	60
HPV18 L1W	61	TTGTATCACCCACGGCCCCTGCCTCTACACAGTATATTGGTATACATGGTACACATTATT	120
HPV18 L1M	61	C.....T..G..T..G....G..G..TTC...CC...T..T....T..T..C..C	120
HPV18 L1W	121	ATTTGTGGCCATTATATTATTTTATTCCTAAGAAACGTAAACGTGTCCCTATTTTTTTG	180
HPV18 L1M	121	..C..C..T.....C..CC.G..T..GC.T....T....T..T..G..C..C..	180
HPV18 L1W	181	CAGATGGCTTTGTGGCGGCCTAGTGACAATACCGTATATCTTCCACCTCCTCTGTGGCA	240
HPV18 L1M	181C.....T..GTC.....C....T....G..G..G....T..T	240
HPV18 L1W	241	AGAGTTGTAAATACCGATGATTATGTGACTCCACAAGCATATTTTATCATGCTGGCAGC	300
HPV18 L1M	241	C.T....T..C....C..C....T..C..G..CTCT..C.....TTCT	300

HPV18 L1W	301	TCTAGATTATTAAGTGTGGTAATCCATATTTAGGGTTCCTGCAGGTGGTGGCAATAAG	360
HPV18 L1M	301	... C. TC. GC. G. . C. C. . G. C. T. G. . T. T. . C. . A	360
HPV18 L1W	361	CAGGATATTCCTAAGGTTTCTGCATACCAATATAGAGTATTTAGGGTGCAGTTACCTGAC	420
HPV18 L1M	361 C. . C. . G. . A. T. . T. . G. C. T. . T. C. T. . T. . C. G. . G. .	420
HPV18 L1W	421	CCAAATAAATTTGGTTTACCTGATACTAGTATTTATAATCCTGAAACACAACGTTTAGTG	480
HPV18 L1M	421	.. G. . C. C. G. . G. . C. . CTC. . . C. C. . G. C. . G. . C. G. . T	480
HPV18 L1W	481	TGGGCCTGTGCTGGAGTGGAAATTGGCCGTGGTCAGCCTTTAGGTGTTGGCCTTAGTGGG	540
HPV18 L1M	481 T. . C. T. . T. C. . T. GC. G. T. . GTC. . . T	540
HPV18 L1W	541	CATCCATTTATAATAAATTAGATGACACTGAAAGTCCCATGCCGCCACGTCTAATGTT	600
HPV18 L1M	541 G. C. . . C. G. . C. C. . TC. . . T. T. . T. . C. C. .	600
HPV18 L1W	601	TCTGAGGACGTTAGGGACAATGTGTCTGTAGATTATAAGCAGACACAGTTATGTATTTG	660
HPV18 L1M	601 A. C. T. C. . T. T. . C. A. C. . . C. G. . C. . CC. .	660
HPV18 L1W	661	GGCTGTGCCCTGCTATTGGGGAACACTGGGCTAAAGGCACTGCTTGTAATCGCGTCCT	720
HPV18 L1M	661	.. T. . C. . T. . G. C. . T. T. T. . C. C. T. G	720
HPV18 L1W	721	TTATCACAGGGCGATTGCCCCCTTTAGAACTTAAAAACACAGTTTTGGAAGATGGTGAT	780
HPV18 L1M	721	C. G. . T. T. . C. G. . GC. G. G. C. . . C. C. C	780
HPV18 L1W	781	ATGGTAGATACTGGATATGGTCCATGGACTTTAGTACATTGCAAGATACTAAATGTGAG	840
HPV18 L1M	781 T. . C. . C. . T. T. TC. . CC. G. . C. . C. C. . A	840
HPV18 L1W	841	GTACCATTGGATATTTGTCAGTCTATTTGTAATATCCTGATTATTTACAAATGTCTGCA	900
HPV18 L1M	841	.. T. . GC. . . . C. . C. . C. C. . C. G. . C. . . C. G. . G. T	900
HPV18 L1W	901	GATCCTTATGGGATTCCATGTTTTTTGCTTACGGCGTGAGCAGCTTTTTGCTAGGCAT	960
HPV18 L1M	901	.. C. . G. T. . C. . T. C. G. . T. A. G. C. T. .	960
HPV18 L1W	961	TTTTGGAATAGAGCAGGTACTATGGGTGACACTGTGCCTCAATCCTTATATATTAAGGC	1020
HPV18 L1M	961 CC. T. . T. C. C. . T. . G. . G. . TC. G. C. T	1020
HPV18 L1W	1021	ACAGGTATGCCTGCTTCACCTGGCAGCTGTGTGATTCTCCCTCTCCAAGTGGCTCTATT	1080
HPV18 L1M	1021	.. C. G. T. . G. . TTCT. . C. . T. G. GTC. . . T. C	1080
HPV18 L1W	1081	GTTACCTCTGACTCCCAGTTGTTAATAAACCATATTGGTTACATAAGGCACAGGGTCAT	1140
HPV18 L1M	1081 T. . C. C. G. C. G. A. . T.	1140
HPV18 L1W	1141	AACAATGGTGTGTTGCTGGCATAATCAATTATTTGTTACTGTGGTAGATACCACTCCCAGT	1200

HPV18 L1M	1141C.....C..GC.G.....C..T..T..C.....C..GTC.	1200
HPV18 L1W	1201	ACCAATTTAACAATATGTGCTTCTACACAGTCTCCTGTACCTGGGCAATATGATGCTACC	1260
HPV18 L1M	1201CC.G..C..C.....C.....G..T..G..T..G.....C.....	1260
HPV18 L1W	1261	AAATTTAAGCAGTATAGCAGACATGTTGAGGAATATGATTGCAGTTTATTTTCAGTTG	1320
HPV18 L1M	1261A.....TCTC.T.....A.....CC.....C.....C..	1320
HPV18 L1W	1321	TGTACTATTACTTTAACTGCAGATGTTATGTCCTATATTCATAGTATGAATAGCAGTATT	1380
HPV18 L1M	1321	..C..C..C..CC.G..C..T..C.....T.....C...TC.....CTCTC...C	1380
HPV18 L1W	1381	TTAGAGGATTGGAACCTTGGTGTTCACCCCACTACTAGTTGGTGGATACATAT	1440
HPV18 L1M	1381	C.G..A..C.....G..G..G..G..C..CTC.C...T..C..C...	1440
HPV18 L1W	1441	CGTTTTGTACAATCTGTTGCTATTACCTGTCAAAGGATGCTGCACCGGCTGAAAATAAG	1500
HPV18 L1M	1441T..G.....C.....C..G..A..C.....T.....C..A	1500
HPV18 L1W	1501	GATCCCTATGATAAGTTAAAGTTTGGAAATGTGGATTAAAGGAAAAGTTTCTTTAGAC	1560
HPV18 L1M	1501	..C..G.....C..AC.G..A.....C..T..CC.G..A....A.....C.G...	1560
HPV18 L1W	1561	TTAGATCAATATCCCCTGGACGTAATTTTGGTTCAGGCTGGATTGCGTCGCAAGCCC	1620
HPV18 L1M	1561	C.G..C..G....G..G..T.....C.....TC.....T..A..G	1620
HPV18 L1W	1621	ACCATAGGCCCTCGCAAACGTTCTGCTCCATCTGCCACTACGTCTTCTAAACCTGCCAAG	1680
HPV18 L1M	1621C..T..G..T.....G.....T..C.....G..T..A	1680
HPV18 L1W	1681	CGTGTGCGTGACGTGCCAGGAAGTAA	1697
HPV18 L1M	1681T.....T.....TC.T..A...	1697

图 4

HPV31 L1W	1	ATGTCTCTGTGGCGCCTAGCGAGGCTACTGTCTACTTACCACCTGTCCCAGTGTCTAAA	60
HPV31 L1M	1T..GTCT..A.....C..T..TC.G..G..G..T..G..T.....	60
HPV31 L1W	61	GTTGTAAGCACGGATGAATATGTAACACGAACCAACATATATTATCACGCAGGCGAGTGT	120
HPV31 L1M	61TTCT..C..C.....T..C..T.....C.....T..T..TTC....	120
HPV31 L1W	121	AGGCTGCTTACAGTAGGCCATCCATATTATCCATACCTAAATCTGACAATCCTAAAAAA	180
HPV31 L1M	121	C.T....G..C..T..T....G.....T..C..G.....C..G.....	180
HPV31 L1W	181	ATAGTTGTACCAAAGGTGTCAGGATTACAATATAGGGTATTTAGGGTTCGTTTACCAGAT	240
HPV31 L1M	181	..C....T..G..A..T..T..TC.G..G...C.T..T...C.T.....C.G..G..C	240

HPV31 L1W	241	CCAAACAAATTTGGATTTCCTGATACATCTTTTTATAATCCTGAAACTCAACGCTTAGTT	300
HPV31 L1M	241	..G.....T....G..C..C.....C..G....C..G..TC.G...	300
HPV31 L1W	301	TGGGCCTGTGTTGGTTTAGAGGTAGGTCGCGGGCAGCCATTAGGTGTAGGTATTAGTGGT	360
HPV31 L1M	301T..C.....C.G..A..T....T..T....GC.G....T....CTC....	360
HPV31 L1W	361	CATCCATTATTAATAAAATTTGATGACACTGAAACTCTAATAGATATGCCGGTGGTCTT	420
HPV31 L1M	361GC.GC.G..C.....C....C.....CC.T....T.....G	420
HPV31 L1W	421	GGCACTGATAATAGGGAATGTATATCAATGGATTATAAACAAACACAACACTGTGTTTACTT	480
HPV31 L1M	421	..T..C..C..CC.T....C..C..T....C.....G..C..G....CC.G..G	480
HPV31 L1W	481	GGTTGCAAACCACCTATTGGAGAGCATTGGGGTAAAGGTAGTCCTTGTAGTAACAATGCT	540
HPV31 L1M	481G..G..C..T..A.....TC...G..CTC.....C...	540
HPV31 L1W	541	ATTACCCCTGGTGATTGTCCTCCATTAGAATTAATAAAATTCAGTTATACAAGATGGGGAT	600
HPV31 L1M	541	..C....G....C..C..G..GC.G...C.G....C..T....C..G..C..T..C	600
HPV31 L1W	601	ATGGTTGATACAGGCTTTGGAGCTATGGATTTTACTGCTTTACAAGACACTAAAAGTAAT	660
HPV31 L1M	601C..C..T....T.....C....C...C.G..G....C..TC...C	660
HPV31 L1W	661	GTTCCCTTTGGACATTTGTAATTCTATTTGTAATATCCAGATTATCTTAAATGGTTGCT	720
HPV31 L1M	661GC.....C..C..C....C..C.....G..C....G.....	720
HPV31 L1W	721	GAGCCATATGGCGATACATTATTTTTTTATTTACGTAGGGAACAAATGTTTGAAGGCAT	780
HPV31 L1M	721	..A..G....T..C..CC.G.....C.G...C.T....G.....TC.T...	780
HPV31 L1W	781	TTTTTTAATAGATCAGGCACGGTTGGTGAATCGGTCCCTACTGACTTATATATTAAGGC	840
HPV31 L1M	781CC.T..T..T..C.....T..T..G..C..C.G....C....T	840
HPV31 L1W	841	TCCGGTTCAACAGCTACTTTAGCTAACAGTACATACTTTCCTACACCTAGCGGCTCCATG	900
HPV31 L1M	841	..T....T..C....CC.G....TC...C..T....G..C..GTCT..T..T...	900
HPV31 L1W	901	GTTACTTCAGATGCACAAATTTTAATAAACCATATTGGATGCAACGTGCTCAGGGACAC	960
HPV31 L1M	901C..T..C..T..G..C....C....G.....G.....T..T	960
HPV31 L1W	961	AATAATGGTATTTGTTGGGGCAATCAGTTATTTGTTACTGTGGTAGATACCACACGTAGT	1020
HPV31 L1M	961	..C..C....C..C....T..C...C.G.....C..T..T..C....C...TC.	1020
HPV31 L1W	1021	ACCAATATGTCTGTTTGTGCTGCAATTGCAAACAGTGATACTACATTTAAAAGTAGTAAT	1080
HPV31 L1M	1021C.....C....T..C..T..TC...C..C.....TC.TC...C	1080
HPV31 L1W	1081	TTTAAAGAGTATTTAAGACATGGTGAGGAATTTGATTTACAATTTATATTTTCAGTTATGC	1140
HPV31 L1M	1081A...C.GC.T.....A.....CC.G..G....C.....C.G...	1140

HPV31 L1W	1141	AAAATAACATTATCTGCAGACATAATGACATATATTCACAGTATGAATCCTGCTATTTTG	1200
HPV31 L1M	1141C..CC.G.....T.....C.....C.....C..TTC.....C..G.....CC..	1200
HPV31 L1W	1201	GAAGATTGGAATTTTGGATTGACCACACCTCCCTCAGGTCTTTGGAGGATACCTATAGG	1260
HPV31 L1M	1201C.....C.....TC.....C.....G..G..T.....C...A..C.....C.T	1260
HPV31 L1W	1261	TTTGTACCTCACAGGCCATTACATGTCAAAAACTGCCCCCAAAGCCAAGGAAGAT	1320
HPV31 L1M	1261T.....T.....T..C..C..C..G.....C..T..G..G..A..G..A....C	1320
HPV31 L1W	1321	CCATTTAAAGATTATGTATTTTGGGAGGTTAATTTAAAAGAAAAGTTTCTGCAGATTTA	1380
HPV31 L1M	1321	..G.....C.....T.....A.....CC.G.....A.....T..CC.G	1380
HPV31 L1W	1381	GATCAGTTTCCACTGGGTCGCAAATTTTATTACAGGCAGGATATAGGGCACGTCCTAAA	1440
HPV31 L1M	1381	..C.....G.....T.....C.GC.G.....T..T...C..T..T.....G...	1440
HPV31 L1W	1441	TTTAAAGCAGGTAACGTAGTGACCCTCAGCATCTACCACTACACCAGCAAAACGTAAA	1500
HPV31 L1M	1441T.....TC...T..G..T..T.....C..C..G..T.....	1500
HPV31 L1W	1501	AAAATAAAAAGTAA	1515
HPV31 L1M	1501C.....A...	1515

图 5

HPV33 L1W	1	ATGTCCGTGTGGCGGCTAGTGAGGCCACAGTGTACCTGCCTCCTGTACCTGTATCTAAA	60
HPV33 L1M	1T..T.....T..GTC...A..T..C..T..T.....G..G..T..G..T.....	60
HPV33 L1W	61	GTTGTCAGCACTGATGAATATGTGTCTCGCACAAGCATTATTATTATGCTGGTAGTTCC	120
HPV33 L1M	61TTCT..C..C.....T.....T..CTCT..C.....TC...T	120
HPV33 L1W	121	AGACTTCTTGCTGTTGGCCATCCATATTTTCTATTAATAAAATCCTACTAACGCTAAAAA	180
HPV33 L1M	121	C..T..G..G.....T.....G.....C.....C..G..C.....	180
HPV33 L1W	181	TTATTGGTACCCAAAGTATCAGGCTTGCAATATAGGGTTTTTAGGGTCCGTTTACCAGAT	240
HPV33 L1M	181	C.GC...T..G.....T..T..TC...G...C..T.....C..T..T..C.G..G..C	240
HPV33 L1W	241	CCTAATAAATTTGGATTTCTGACACCTCCTTTTATAACCCTGATACACAACGATTAGTA	300
HPV33 L1M	241	..G..C.....T.....G.....T.....G..C..C..G..TC.G..T	300
HPV33 L1W	301	TGGGCATGTGTAGGCCTTGAATAGGTAGAGGGCAGCCATTAGGCGTTGGCATAAGTGGT	360
HPV33 L1M	301T..C..T..T..G.....C...C..T..T.....GC.G..T.....T..CTC....	360
HPV33 L1W	361	CATCCTTTATTAACAAATTTGATGACACTGAAACCGGTAACAAGTATCCTGGACAACCG	420
HPV33 L1M	361GC.GC.G.....C.....C.....A.....G..T..G...	420

HPV33 L1W	421	GGTGCTGATAATAGGGAATGTTTATCCATGGATTATAAACAAACACAGTTATGTTACTT	480
HPV33 L1M	421C..CC.T....CC.G..T....C.....G..C...C.G..CC.G..G	480
HPV33 L1W	481	GGATGTAAGCCTCCAACAGGGGAACATTGGGGTAAAGGTGTTGCTTGTACTAATGCAGCA	540
HPV33 L1M	481	..T..C..A..G..G..C..T.....C..C..C..T..T	540
HPV33 L1W	541	CCTGCCAATGATTGTCCACCTTTAGAACTATAAATACTATTATTGAGGATGGTGATATG	600
HPV33 L1M	541	..G..T..C..C..C..G..GC.G....G..C..C..C..C..A..C....C...	600
HPV33 L1W	601	GTGGACACAGGATTTGGTTGCATGGATTTTAAAACATTGCAGGCTAATAAAAAGTGATGTT	660
HPV33 L1M	601	..T.....C..T.....C.....CC.....C...TC...C...	660
HPV33 L1W	661	CCTATTGATATTTGTGGCAGTACATGCAAATATCCAGATTATTTAAAAATGACTAGTGAG	720
HPV33 L1M	661	..G..C..C..C..C..TTC...C.....G..C...C.G.....CTC...A	720
HPV33 L1W	721	CCTTATGGTGATAGTTTATTTTCTTTCTTCGACGTGAACAAATGTTTGTAAAGACTTT	780
HPV33 L1M	721	..G.....CTC.C.G....T....G..T.....G.....TC.T..T...	780
HPV33 L1W	781	TTTAATAGGGCTGGTACATTAGGAGAGGCTGTTCCCGATGACCTGTACATTAAGGTTCA	840
HPV33 L1M	781CC.T.....CC.G..T..A.....G..C.....T..C.....T	840
HPV33 L1W	841	GGAACTACTGCCTCTATTCAAAGCAGTGCTTTTTTCCCACTCCTAGTGATCAATGGTT	900
HPV33 L1M	841	..T..C..C..T....C..GTCTC.....G..C..GTC...T..T.....	900
HPV33 L1W	901	ACTCCGAATCTCAGTTATTTAATAAGCCATATTGGCTACAACGTGCACAAGGTCATAAT	960
HPV33 L1M	901	..C..T.....C.G....C..A..G.....G..G....T..G.....C	960
HPV33 L1W	961	AATGGTATTTGTTGGGGCAATCAGGTATTTGTTACTGTGGTAGATACCACTCGCAGTACT	1020
HPV33 L1M	961	..C.....C..C....T..C....T.....C..T..T..C....C..TTC...C	1020
HPV33 L1W	1021	AATATGACTTTATGCACACAAGTAACTAGTGACAGTACATATAAAAATGAAAATTTTAAA	1080
HPV33 L1M	1021	..C.....CC.G....C..G..T..CTC...TC...C.....C.....C.....	1080
HPV33 L1W	1081	GAATATATAAGACATGTTGAAGAATATGATCTACAGTTTGTTTTCACTATGCAAAGTT	1140
HPV33 L1M	1081CC.T.....C..G.....G..G.....	1140
HPV33 L1W	1141	ACCTTAACTGCAGAAGTTATGACATATATTCATGCTATGAATCCAGATATTTAGAAGAT	1200
HPV33 L1M	1141	...C.G..C..T.....C....C.....C..G..C..CC.G....C	1200
HPV33 L1W	1201	TGGCAATTTGGTTTAAACACCTCCTCCATCTGCTAGTTTACAGGATACCTATAGGTTTGT	1260
HPV33 L1M	1201G.....C.G..C..G..G..G....TC.C.G....C....C.T.....	1260
HPV33 L1W	1261	ACCTCTCAGGCTATTACGTGTCAAAAAACAGTACCTCCAAAGGAAAAGGAAGACCCCTTA	1320

HPV33 L1M	1261C..C..C..G.....C..T..G..G..A.....A.....GC.G	1320
HPV33 L1W	1321	GGTAAATATACATTTTGGGAAGTGGATTAAAGGAAAAATTTTCAGCAGATTTAGATCAG	1380
HPV33 L1M	1321C.....T..CC.G..A.....T..T..CC.G..C...	1380
HPV33 L1W	1381	TTTCCTTTGGGACGCAAGTTTTTATTACAGGCAGGTCTTAAAGCAAACCTAAACTTAAA	1440
HPV33 L1M	1381GC...T..T..A...C.GC.G....T....G....T....G....G...	1440
HPV33 L1W	1441	CGTGCAGCCCCACATCCACCCGCACATCGTCTGCAAAACGCAAAAAGGTTAAAAATAA	1500
HPV33 L1M	1441T..T..G..C..T....T..C..T....T....T....A.....	1500

图 6

HPV35 L1W	1	ATGTCTCTGTGGCGGTCTAACGAAGCCACTGTCTACCTGCCTCCAGTGTCTAGTCTAAG	60
HPV35 L1M	1T.....T..C..T....G..G..T..T..T....A	60
HPV35 L1W	61	GTTGTTAGCACTGATGAATATGTAACACGCACAAACATCTACTATCATGCAGGCAGTTCT	120
HPV35 L1M	61TCT..C..C.....T..C..T..C.....T.....T..TTC....	120
HPV35 L1W	121	AGGCTATTAGCTGTGGGTCACCCATACTATGCTATTAATAAAACAAGATTCTAATAAATA	180
HPV35 L1M	121	C..T..GC.G....T....T..G..T.....C.....G..C....C....C	180
HPV35 L1W	181	GCAGTACCCAAGGTATCTGGTTGCAATACAGAGTATTTAGAGTAAAATTACCAGATCCT	240
HPV35 L1M	181	..T..T..G..A..T.....C...G..TC.T..T...C.T..T...C.G..G..C..G	240
HPV35 L1W	241	AATAAGTTTGGATTTCAGACACATCATTTTATGATCCCTGCCTCCAGCGTTTGGTTGG	300
HPV35 L1M	241	..C..A....T....G....C..T.....C..G....G....C.....	300
HPV35 L1W	301	GCCTGTACAGGAGTTGAAGTAGGTCGGTCAGCCATTAGGAGTAGGTATTAGTGGTCAT	360
HPV35 L1M	301	..T..C..C..T.....T.....GC.G..T..T....CTC.....	360
HPV35 L1W	361	CCTTTATTAATAAAATTGGATGATACTGAAAATCTTAATAAATATGTTGGTAACTCTGGT	420
HPV35 L1M	361	..GC.GC.G..C...C...C..C....C..G..C.....	420
HPV35 L1W	421	AACTCTGGTACAGATAACAGGAATGCATTTCTATGGATTATAAACAAACACAATTGTGT	480
HPV35 L1M	421C..C..C.T.....C.....C.....G..C..GC...C	480
HPV35 L1W	481	TTAATAGGTTGTAGGCCTCCTATAGGTGAACATTGGGGAAAAGGCACACCTTGTAAATGCT	540
HPV35 L1M	481	C.G..C....CC.T..G..G..C.....T....T..C..G..C..C...	540
HPV35 L1W	541	AACCAGGTAAAAGCAGGAGAATGTCTCCTTTGGAGTTACTAAACTGTACTACAAGAC	600
HPV35 L1M	541T....T..T....C..G..GC....AC.G..G....C..T..G..G...	600

HPV35 L1W	601	GGGGACATGGTAGACACAGGATTTGGTGCAATGGATTTTACTACATTACAAGCTAATAAAA	660
HPV35 L1M	601	..T.....T....C..T.....T....C....C..CC.G..G....C...	660
HPV35 L1W	661	AGTGATGTTCCCCTAGATATATGCAGTTCATTGCAAATATCCTGATTATCTAAAAATG	720
HPV35 L1M	661	TC...C....G..G..C..C...TC...T..C.....G..C....G.....	720
HPV35 L1W	721	GTTTCTGAGCCATATGGAGATATGTTATTTTTTTATTACGTAGGGAGCAAATGTTTGT	780
HPV35 L1M	721A..G....T..C...C.G.....C.G...C.T..A..G.....	780
HPV35 L1W	781	AGACATTTATTTAATAGGGCTGGAAGTGTAGGTGAAACAGTACCTGCAGACCTATATATT	840
HPV35 L1M	781	C.T...C.G....CC.T....T..C..T.....C..T..G..T....G....C	840
HPV35 L1W	841	AAGGGTACCACTGGCACATTGCCTAGTACTAGTTATTTTCTACTCCTAGTGGCTCTATG	900
HPV35 L1M	841	..A.....C..T..CC....GTC...CTC.....G..C..GTC...T.....	900
HPV35 L1W	901	GTAACCTCCGATGCACAAATATTTAATAAACCATATTGGTTGCAACGTGCACAAGGCCAT	960
HPV35 L1M	901	..T....T..C..T..G..C....C....G.....C....G....T..G..T...	960
HPV35 L1W	961	AATAATGGTATTTGTTGGAGTAACCAATTGTTTGTACTGTAGTTGATACAACCCGTAGT	1020
HPV35 L1M	961	..C..C....C..C...TC.....GC.....C..T....C..C....TC.	1020
HPV35 L1W	1021	ACAAATATGTCTGTGTGTTCTGCTGTGCTTCTAGTGACAGTACATATAAAAATGACAAT	1080
HPV35 L1M	1021	..C..C.....T..C.....T.....TC...TC...C.....C....C	1080
HPV35 L1W	1081	TTAAGGAATATTTAAGGCATGGTGAAGAATATGATTTACAGTTTATTTTTCAGTTATGT	1140
HPV35 L1M	1081A.....C.GC.T.....CC.G.....C.....C.G..C	1140
HPV35 L1W	1141	AAAATAACACTAACAGCAGATGTTATGACATATATTCATAGTATGAACCCGTCCATTTTA	1200
HPV35 L1M	1141C..C..G..C..T..C.....C....C...TC.....T..CC.G	1200
HPV35 L1W	1201	GAGGATTGGAATTTTGGCCTTACACCACCGCCTTCTGGTACCTTAGAGGACACATATCGC	1260
HPV35 L1M	1201	..A..C....C....T..G..C..G....G.....C.G..A....C....T	1260
HPV35 L1W	1261	TATGTAACATCACAGGCTGTAAGTGTCAAAAACCCAGTGCACCAAAACCTAAAGATGAT	1320
HPV35 L1M	1261T..C..T.....T..C..C..G....GTC...T..G....G....C..C	1320
HPV35 L1W	1321	CCATTAATAAATATACTTTTTGGGAGGTTGATTTAAAGGAAAAGTTTTCTGCAGACTTA	1380
HPV35 L1M	1321	..GC.G....C....C.....A....CC.G..A....A.....T..C.G	1380
HPV35 L1W	1381	GATCAGTTTCCGTTGGGCCGTAAATTTTTGTTACAAGCAGGACTAAAGGCCAGGCCTAAT	1440
HPV35 L1M	1381	..C.....C....T.....C..C.G..G..T..T..G..A..TC.T..G..C	1440
HPV35 L1W	1441	TTTAGATTAGGCAGGCGTGCAGCTCCAGCATCTACATCTAAAAAATCTTCTACTAAACGT	1500
HPV35 L1M	1441	...C.TC.G..TC.T....T....G..T....C.....C.....	1500

HPV35 L1W 1501 AGAAAAGTAAAAAGTTAA 1518
 HPV35 L1M 1501 C.T....T...TC.... 1518

图 7

HPV39 L1W 1 ATGGCTATGTGGCGGTCTAGTGACAGCATGGTGTATTTGCCTCCACCTTCTGTGGCGAAG 60
 HPV39 L1M 1T...TC....TCT.....T...C...G..G..G....T..T..A 60

HPV39 L1W 61 GTTGTCAATACTGATGATTATGTTACACGCACAGGCATATATTATTATGCTGGCAGCTCT 120
 HPV39 L1M 61T..C..C..C..C.....C..T..C..T..C.....TTCT... 120

HPV39 L1W 121 AGATTATTAACAGTAGGACATCCATATTTAAAGTGGGTATGAATGGTGGTCCGAAGCAG 180
 HPV39 L1M 121 C.TC.GC.G..C..T..T....G.....T.....C.....T..A... 180

HPV39 L1W 181 GACATTCCAAAGGTGTCTGCATATCAATATAGGGTATTTTCGCGTGACATTGCCCGATCCT 240
 HPV39 L1M 181C..G..A..T....T....G...C.T..T....T..T..CC...G..C..G 240

HPV39 L1W 241 AATAAATTCAGTATTCCAGATGCATCCTTATATAATCCAGAAACACAACGTTTAGTATGG 300
 HPV39 L1M 241 ..C....TTC...C..G..C..T..TC.G....C..G....C..G...C..G..T... 300

HPV39 L1W 301 GCTTGTGTAGGGGTGGAGGTGGGCAGGGGCCAGCCATTGGGTGTTGGTATTAGTGGACAC 360
 HPV39 L1M 301C..T..T..T..A..T..TC.T..T....GC.....CTC...T..T 360

HPV39 L1W 361 CCATTATATAATAGACAGGATGATACTGAAAACCTACCATTTTCATCAACCACCAATAAG 420
 HPV39 L1M 361 ..GC.G....CC.T....C..C..C.....T..G....T..T.....C..A 420

HPV39 L1W 421 GACAGTAGGGATAATGTGTCTGTGGATTATAACAGACACAGTTGTGCATTATAGGCTGT 480
 HPV39 L1M 421 ...TC.C.T..C..C..T....T..C.....C...C.....C..C..T..C 480

HPV39 L1W 481 GTTCCCGCCATTGGGGAGCACTGGGGTAAGGAAAGGCATGCAAGCCCAATAATGTATCT 540
 HPV39 L1M 481G..T..C..T..A..T.....A..T..A..T....A..G..C..C..T... 540

HPV39 L1W 541 ACGGGGACTGTCTCCTTTGGAACCTAGTAAACACCCCTATTGAGGATGGTGATATGATT 600
 HPV39 L1M 541 ..C..T....C..G..GC.....G..T.....G..C..A..C....C....C 600

HPV39 L1W 601 GATACTGGCTATGGAGCTATGGACTTTGGTGCATTGCAGGAAACCAAAAGTGAGTGCCT 660
 HPV39 L1M 601 ..C..C..T....T.....TC.....TC...A..T..G 660

HPV39 L1W 661 TTAGATATTTGTCAATCCATTTGTAAATATCCTGATTATTTGCAAATGTCTGCAGATGTG 720
 HPV39 L1M 661 C.G..C..C..C..G..T..C..C.....G..C...G.....T..C..T 720

HPV39 L1W 721 TATGGGGACAGTATGTTCTTCTGTTTACGTAGGGAACAACCTGTTTGAAGACATTTTGG 780

HPV39 L1M	721T...TC.....T..T..CC.G...C.T.....G.....TC.T.....	780
HPV39 L1W	781	AATCGTGGTGGTATGGTGGGTGACGCCATTCTGCCCAATTGTATATTAAGGGCACAGAT	840
HPV39 L1M	781	..C.....T.....T..C..G..T..GC.....C..A..T..C..C	840
HPV39 L1W	841	ATACGTGCAAACCCCGGTAGTTCTGTATACTGCCCTCTCCCAGCGGTCCATGGTAACC	900
HPV39 L1M	841	..C.....T.....G...TC.....T..T.....G....GTCT.....T....T...	900
HPV39 L1W	901	TCTGATTCCCAGTTATTTAATAAGCCTTATTGGCTACATAAGGCCAGGGCCACAACAAT	960
HPV39 L1M	901C..T...C.G.....C..A..G.....G....A..T....T..T....C	960
HPV39 L1W	961	GGTATATGTTGGCATAATCAATTATTTCTTACTGTTGTGGACACTACCCGTAGTACCAAC	1020
HPV39 L1M	961C..C.....C..GC.G....G..C....T....C.....TC.....	1020
HPV39 L1W	1021	TTTACATTATCTACCTCTATAGAGTCTCCATACCTTCTACATATGATCCTTCTAAGTTT	1080
HPV39 L1M	1021CC.G.....C..A....T..C..G....C....C..G....A..	1080
HPV39 L1W	1081	AAGGAATATACCAGGCACGTGGAGGAGTATGATTTACAATTTATTTCAACTGTGTACT	1140
HPV39 L1M	1081	..A.....C.T..T..T..A..A....CC.G..G....C....G....C..C	1140
HPV39 L1W	1141	GTCACATTAACAACCTGATGTTATGTCTTATATTCACACTATGAATTCCTCTATATTGGAC	1200
HPV39 L1M	1141	..T..CC.G..C..C.....C..T..C....C..T....CC.....	1200
HPV39 L1W	1201	AATTGGAATTTTGCTGTAGCTCCTCCACCATCTGCCAGTTTGGTAGACACTTACAGATAC	1260
HPV39 L1M	1201	..C....C.....T....G..G..G....TTC.C...T....C..TC.T..T	1260
HPV39 L1W	1261	CTACAGTCTGCAGCCATTACATGTCAAAAGGATGCTCCAGCACCTGAAAAGAAAGATCCA	1320
HPV39 L1M	1261	..G.....T..T..C..C..C..G..A..C....G..T..G....A....C..G	1320
HPV39 L1W	1321	TATGACGGTCTAAAGTTTGAATGTTGACTTAAGGAAAAGTTAGTTTGGAACTTGAT	1380
HPV39 L1M	1321G..A.....C.....C.GC.T....A...TC.C.....G..C	1380
HPV39 L1W	1381	CAATCCCTTTGGGACGTAAATTTTGTGTCAGGCCAGGGTCCGCAGGCCCTACTATA	1440
HPV39 L1M	1381	..G..T..GC...T.....C..C.....TC.T..T..TC.T..T..G..C..C	1440
HPV39 L1W	1441	GGTCCCGAAAGCGGCCTGCTGCATCCACTCCTCGTCCTCAGCTACTAAACACAAACGT	1500
HPV39 L1M	1441G..T..A..T..G....T..T..C..T..T..T....C....T.....	1500
HPV39 L1W	1501	AAACGTGTGTCTAAATAA	1518
HPV39 L1M	1501T.....	1518

图 8

HPV45 L1W	1	ATGGCACACAATATTATTTATGGCCATGGTATTATTATTTTCCTAAAAACGTAAACGTA	60
HPV45 L1M	1T..T..C..C..C.....T.....C..C..C..T..G.....T.....T	60
HPV45 L1W	61	TTCCCTATTTTTTGCAGATGGCTTTGTGGCGCCTAGTGACAGTACGGTATATCTTCCA	120
HPV45 L1M	61	..T..G..C..C.....C.....T..GTC...TC...C..T.....G..G	120
HPV45 L1W	121	CCACCTTCTGTGGCCAGAGTTGTCAGCACTGATGATTATGTGTCTCGCACAAAGCATATTT	180
HPV45 L1M	121	..G..G.....T..TC.T.....TTCT..C..C..C.....T.....T..CTCT..C...	180
HPV45 L1W	181	TATCATGCAGGCAGTTCCCGATTATTAAGTGTAGGCAATCCATATTTAGGGTTGTACCT	240
HPV45 L1M	181T..TTC...T..TC.GC.G..C..T..T..C..G.....C.T.....T..G	240
HPV45 L1W	241	AATGGTGCAGGTAATAAACAGGCTGTTCCCTAAGGTATCCGCATATCAGTATAGGGTGT	300
HPV45 L1M	241	..C.....T.....C.....G..A..T..T.....C.T..T..	300
HPV45 L1W	301	AGAGTAGCTTTACCCGATCCTAATAAAATTTGGATTACCTGATTCTACTATATATAATCCT	360
HPV45 L1M	301	C.T..T..C.G..G..C..G..C.....TC.G..G..C.....C..C.....C..G	360
HPV45 L1W	361	GAAACACAACGTTTGGTTTGGGCATGTGTAGGTATGGAAATGGTCGTGGGCAGCCTTTA	420
HPV45 L1M	361C..G..C.....T..C..T.....C.....T.....GC.G	420
HPV45 L1W	421	GGTATTGGCCTAAGTGGCCATCCATTTTATAATAAATTGGATGATACAGAAAGTGCTCAT	480
HPV45 L1M	421C..T..GTC...T.....G.....C..C..C..C..C..TC.....	480
HPV45 L1W	481	GCAGCTACAGCTGTTATTACGCAGGATGTTAGGGATAATGTGTCAGTTGATTATAAGCAA	540
HPV45 L1M	481	..T.....C.....C..C.....C..C..T..C..C..T..T.....C.....A..G	540
HPV45 L1W	541	ACACAGCTGTGTATTTTAGGTTGTGTACCTGCTATTGGTGAGCACTGGGCCAAGGGCACA	600
HPV45 L1M	541	..C.....C..CC.G....C..T..G....C....A..T....T..A..T..C	600
HPV45 L1W	601	CTTTGTAAACCTGCACAATTGCAACCTGGTGACTGTCTCCTTTGGAACCTAAAAACACC	660
HPV45 L1M	601	..G..C.....G..T..GC....G..G.....C..G..GC.....G.....	660
HPV45 L1W	661	ATTATTGAGGATGGTGATATGGTGATACAGTTATGGGGCAATGGATTTTAGTACATTG	720
HPV45 L1M	661	..C..C..A..C.....C.....T..C..C.....T..T.....C..TC...CC..	720
HPV45 L1W	721	CAGGATACAAAGTGGCAGGTTCCATTAGACATTTGTCAATCCATCTGTAAATATCCAGAT	780
HPV45 L1M	721C..C..A.....A.....GC.G....C..C..G..T.....C.....G..C	780
HPV45 L1W	781	TATTTGCAAATGTCTGCTGATCCCTATGGGGATTCTATGTTTTTTTGCTACGCCGTGAA	840
HPV45 L1M	781	...C....G.....C..G....T..C.....G..T.....	840
HPV45 L1W	841	CAACTGTTTGCAAGACATTTTTGGAATAGGGCAGGTGTTATGGGTGACACAGTACCTACG	900

HPV45 L1M	841	..G.....TC.T.....CC.T..T.....C..T..G..C	900
HPV45 L1W	901	GACCTATATATTAAGGCACTAGCGCTAATATGCGTGAAACCCCTGGCAGTTGTGTGTAT	960
HPV45 L1M	901G.....C.....T..CTCT.....C.....G..TTC...C..T...	960
HPV45 L1W	961	TCCCCTTCTCCCAGTGGCTCTATTACTTCTGATTCTCAATTATTTAATAAGCCATAT	1020
HPV45 L1M	961	..T..G.....GTC...T.....C..C..C.....C.....GC.G.....C..A..G...	1020
HPV45 L1W	1021	TGGTTACATAAGGCCAGGGCCATAACAATGGTATTTGTTGGCATAATCAGTTGTTTGT	1080
HPV45 L1M	1021	...C.G.....A..T.....T.....C.....C..C.....C...C.....	1080
HPV45 L1W	1081	ACTGTAGTGGACACTACCCGCAGTACTAATTTAACATTATGTGCCTCTACACAAAATCCT	1140
HPV45 L1M	1081	..C..T..T.....C.....TTC...C..CC.G..CC.G..C..T.....C..G..C..G	1140
HPV45 L1W	1141	GTGCCAAGTACATATGACCCTACTAAGTTAAGCAGTATAGTAGACATGTGGAGGAATAT	1200
HPV45 L1M	1141	..T..GTC...C.....G..C..A.....A.....TC.C.T.....T..A.....	1200
HPV45 L1W	1201	GATTTACAGTTTATTTTTCAGTTGTGCACTATTACTTTAACTGCAGAGGTTATGTCATAT	1260
HPV45 L1M	1201	..CC.G.....C.....C.....C..C..CC.G..C..T..A.....T...	1260
HPV45 L1W	1261	ATCCATAGTATGAATAGTAGTATATTAGAAAATTGGAATTTTGGTGTCCCTCCACCACCT	1320
HPV45 L1M	1261TC.....CTC.TC..CC.G.....C.....C.....T..G..G..G..G	1320
HPV45 L1W	1321	ACTACAAGTTTGGTGGATACATATCGTTTTGTGCAATCAGTTGCTGTTACCTGTCAAAAG	1380
HPV45 L1M	1321	..C..CTC.C...T..C..C.....T..G..T.....C..G..A	1380
HPV45 L1W	1381	GATACTACACCTCCAGAAAAGCAGGATCCATATGATAAATTAAGTTTGGACTGTTGAC	1440
HPV45 L1M	1381	..C..C..C..G..G.....A.....C..G.....C..C..G..A.....C.....	1440
HPV45 L1W	1441	CTAAAGGAAAAATTTCTCCGATTGGATCAATATCCCCTTGGTCGAAAGTTTGTAGTT	1500
HPV45 L1M	1441	..G..A.....T..T..CC...C..G.....G..G.....T..A...C.G...	1500
HPV45 L1W	1501	CAGGCTGGGTTACGTCGTAGGCTACCATAGGACCTCGTAAGCGTCTGCTGCTTCCACG	1560
HPV45 L1M	1501TC.G.....C..T..G.....C..T..G.....A.....G.....T..C	1560
HPV45 L1W	1561	TCTACTGCATCTACTGCATCTAGGCCTGCCAAACGTGTACGTATACGTAGTAAGAAATAA	1620
HPV45 L1M	1561C..T.....C..T..C..T..G..T.....T.....C...TC...A.....	1620

图 9

HPV51 L1W	1	ATGGCATTGTGGCCCACTAATGACAGCAAGGTGTATTTGCCACCTGCACCTGTGTCTCGA	60
HPV51 L1M	1TC.....T..C..C...TCT..A..T...C...G..G..T..G..T.....T	60

HPV51 L1W	61	ATTGTGAATACAGAAGAATATATCACACGCACCGGCATATATTACTATGCAGGCAGTTCC	120
HPV51 L1M	61	..C..T..C..C.....C..T....T..C....T....T..TTC...T	120
HPV51 L1W	121	AGACTAATAACATTAGGACATCCCTATTTTCCAATACCTAAAACCTCAACGCGTGCTGCT	180
HPV51 L1M	121	C..T..G..C..CC.G..T....G.....G..C..G.....T..C.....	180
HPV51 L1W	181	ATTCCTAAAGTATCTGCATTTCAATACAGGGTATTTAGGGTACAGTTACCAGATCCTAAC	240
HPV51 L1M	181	..C..G.....T....T....G..TC..T..T...C..T..T...C..G..G..C..G...	240
HPV51 L1W	241	AAGTTTGGACTCCCGGATCCAAATTTATATAATCCAGACACAGATAGGTTGGTGTGGGGT	300
HPV51 L1M	241	..A....T..G....C..G..CC.G....C..G....C..CC.TC...T.....	300
HPV51 L1W	301	TGTGTGGGCGTTGAGGTGGGCAGAGGACGCCCTTGGTGTGGCCTTAGTGGTCATCCC	360
HPV51 L1M	301	..C..T..T....A..T..TC..T..T....G..G.....T..GTC.....G	360
HPV51 L1W	361	TTATTTAATAAATATGATGACACAGAAAATTCACGCATAGCAAATGGCAATGCACAACAA	420
HPV51 L1M	361	C..G....C.....C....C....C..T..T..C..T..C..T..C..T..G..G	420
HPV51 L1W	421	GATGTTAGAGATAACACATCTGTTGACAACAAACAGACTCAGTTATGTATAATAGGCTGT	480
HPV51 L1M	421	..C...C..T..C....C.....C.....C...C..G..C..C..C..T..C	480
HPV51 L1W	481	GCTCCACCTATTGGGGAACACTGGGGTATTGGCACTACATGCAAAAACACACCTGTACCT	540
HPV51 L1M	481G..G..C..T....T.....C..T..C..C.....C..G..T..G	540
HPV51 L1W	541	CCAGGAGACTGCCCCCCTGGAACCTGTATCCTCTGTTCATTTCAGGATGGCGATATGATT	600
HPV51 L1M	541	..G..T.....G..G.....G..T..T....T..C....C..T..C....C	600
HPV51 L1W	601	GATACAGGGTTTGGAGCTATGGATTTGCTGCCCTACAGGCCACCAAATCAGACGTCCCT	660
HPV51 L1M	601	..C..C..T....T.....C..T....T..G....T.....T....T..G	660
HPV51 L1W	661	TTGGATATTTACAGTCTGTTTGTAAATATCCTGATTATTTAAAAATGTCTGCAGACACA	720
HPV51 L1M	661	C....C..C..T.....C.....G..C..C..G.....T....C	720
HPV51 L1W	721	TATGGTAATTCATGTTTTTTCATTTACGCAGGGAGCAAATCTTTGCTAGGCACTATTAT	780
HPV51 L1M	721C..T.....C..G..TC..T..A..G.....C..T..T.....	780
HPV51 L1W	781	AATAAACTTGTAGGTGTTGGGGAAGACATTCCTAACGATTATTATATTAAGGGTAGTGGT	840
HPV51 L1M	781	..C....G..T.....T.....C..G....C.....C..A...TC...	840
HPV51 L1W	841	AATGGCCGTGACCCTATAGAAAGTTATATATACTCTGCTACTCCCAGTGGGTCTATGATA	900
HPV51 L1M	841	..C..T.....G..C..TC.....C..T.....C..GTC...T.....C	900
HPV51 L1W	901	ACATCTGATTCTCAAATTTTAATAAGCCTTATTGGCTCCACCGTGCAGGGTCACAAT	960
HPV51 L1M	901	..C....C....G..C....C..A..G.....G..T....T.....T..C	960

HPV51 L1W	961	AATGGCATTGCTGGAACAATCAGCTTTTTATTACCTGTGTGATACTACCAGAAGTACA	1020
HPV51 L1M	961	..C..T..C.....C.....G.....C.....C.....C...C...C.TTC...C	1020
HPV51 L1W	1021	AATTTAACTATTAGCACTGCCACTGCTGCGGTTTCCCAACATTTACTCCAAGTAACTTT	1080
HPV51 L1M	1021	..CC.G..C..CTCT..C..T..C.....T.....T..G..C.....C..GTC.....	1080
HPV51 L1W	1081	AAGCAATATATTAGGCATGGGAAGAGTATGAATTGCAATTTATTTTCAATTATGTAAA	1140
HPV51 L1M	1081	..A..G.....CC.T.....T.....A.....C...G.....C.....GC..G..C...	1140
HPV51 L1W	1141	ATTACTTTAACTACAGAGGTAATGGCTTATTTACACACAATGGATCCTACCATTCTTGAA	1200
HPV51 L1M	1141	..C..CC.G..C..C..A..T.....C.G..T..C.....C..G.....C..G...	1200
HPV51 L1W	1201	CAGTGGAAATTTGGATTAACATTACCTCCGCTGCTAGTTTGGAGGATGCATATAGGTTT	1260
HPV51 L1M	1201C.....TC.G..CC.G..G.....TC.C...A..C..T...C.T...	1260
HPV51 L1W	1261	GTTAGAAATGCAGCTACTAGCTGTCAAAGGACACCCCTCCACAGGCTAAGCCAGATCCT	1320
HPV51 L1M	1261	...C.T..C..T.....CTCT..C..G..A.....G..G.....A..G..C..G	1320
HPV51 L1W	1321	TTGGCCAAATATAAATTTGGGATGTTGATTTAAAGGAACGATTTCTTTAGATTTAGAC	1380
HPV51 L1M	1321	C...T.....C.....CC.G..A.....T.....C.G..CC.G...	1380
HPV51 L1W	1381	CAATTTGCATTGGGTCGCAAGTTTTTGTTCAGGTTGGCGTACAACGCAAGCCAGACCA	1440
HPV51 L1M	1381	..G.....TC.....T..A..C..C.....T..T..G..T..A..GC.T..G	1440
HPV51 L1W	1441	GGCCTTAAACGCCCGCCTCATCGGCATCCTTCTCTTCTCCTCAGCCAAACGTAAA	1500
HPV51 L1M	1441	..T..G.....T.....T..T..T..T.....T.....T.....T..T.....	1500
HPV51 L1W	1501	CGTGTAAAAAGTAA	1515
HPV51 L1M	1501A...	1515

图 10

HPV52 L1W	1	ATGGTACAGATTTTATTTTACATCCTAGTTATTTTTACTACGTCGCAGGCGTAAACGTT	60
HPV52 L1M	1T.....CC.G.....T.....G.....C.....T..T..T..T..T.....	60
HPV52 L1W	61	TTCCATATTTTTTACAGATGTCGGTGTGGCGCCTAGTGAGGCCACTGTGTACCTGCCT	120
HPV52 L1M	61	..T.....C...C.G.....T..T.....T..GTC...A..T..C..T..T.....G	120
HPV52 L1W	121	CCTGTACCTGTCTCTAAGGTTGTAAGCACTGATGAGTATGTGTCTCGCACAAGCATCTAT	180
HPV52 L1M	121	..G..T..G..T.....A.....TTCT..C..C..A.....T.....T..CTCT.....	180
HPV52 L1W	181	TATTATGCAGGCAGTTCTCGATTACTAACAGTAGGACATCCCTATTTTTCTATTA AAAAC	240

HPV52 L1M	181 T. . TTC..... TC. G. . G. . C. . T. . T. G. C.	240
HPV52 L1W	241	ACCAGTAGTGGTAATGGTAAAAAAGTTTTAGTTCCCAAGGTGTCTGGCCTGCAATACAGG	300
HPV52 L1M	241	... TC. TC. C. C. G. G. . A. . T. T. G. . TC. T	300
HPV52 L1W	301	GTATTTAGAATTAATTTGCCGGACCCTAATAAATTTGGTTTTCCAGATACATCTTTTAT	360
HPV52 L1M	301	.. T. . . C. T. . C. G. . C. G. . C. . C.	360
HPV52 L1W	361	AACCCAGAAACCCAAAGGTTGGTGTGGCCCTGTACAGGCTTGGAAATTGGTAGGGACAG	420
HPV52 L1M	361 G. GC. TC. T. T. . C. . C. . TC. C. . C. T. . T. .	420
HPV52 L1W	421	CCTTTAGGTGTGGGTATTAGTGGGCATCCTTTATTAACAAGTTTGATGATACTGAAACC	480
HPV52 L1M	421	.. GC. G. T. CTC. . T. GC. GC. G. A. C. . C. . C.	480
HPV52 L1W	481	AGTAACAAATATGCTGGTAAACCTGGTATAGATAATAGGGAATGTTTATCTATGGATTAT	540
HPV52 L1M	481	TC. G. C. . C. . CC. T. CC. G. C. .	540
HPV52 L1W	541	AAGCAGACTCAGTTATGCATTTTAGGATGCAAACCTCCTATAGGTGAACATTGGGGTAAG	600
HPV52 L1M	541	.. A. C. . C. G. CC. G. . T. G. . G. . C. A	600
HPV52 L1W	601	GGAACCCCTTGAATAATAATTCAGGAAATCCTGGGGATTGTCCCTCCCTACAGCTCATT	660
HPV52 L1M	601	.. T. G. . C. . C. . C. . T. . T. . C. . G. . T. . C. . C. . G. . G. . G. G. . C	660
HPV52 L1W	661	AACAGTGAATACAGGATGGGACATGGTAGATACAGGATTTGGTTGCATGGATTTTAAT	720
HPV52 L1M	661	... TC. . T. . C. C. . T. T. . C. . C. . T. C. C	720
HPV52 L1W	721	ACCTTGCAAGCTAGTAAAAGTGATGTGCCATTGATATATGTAGCAGTGTATGTAAGTAT	780
HPV52 L1M	721	... C. . . . G. . . TC. . . TC. . . C. . T. . G. . C. . C. . C. . CTCTC. . T. . C. . A. .	780
HPV52 L1W	781	CCAGATTATTTGCAAATGGCTAGCGAGCCATATGGTGACAGTTTGTCTTTTTCTTAGA	840
HPV52 L1M	781	.. G. . C. . . C. . . . G. TCT. . A. . G. TC. C. . . T. GC. T	840
HPV52 L1W	841	CGTGAGCAAATGTTTGTAGACACTTTTTAATAGGGCCGGTACCTTAGGTGACCCTGTG	900
HPV52 L1M	841 A. . G. C. T. . T. CC. T. . T. C. G. G. . T	900
HPV52 L1W	901	CCAGGTGATTTATATATACAAGGTCTAACTCTGGCAATACTGCCACTGTACAAAGCAGT	960
HPV52 L1M	901	.. G. CC. G. C. . G. . T. T. . C. . C. . T. . C. . T. . GTCTC.	960
HPV52 L1W	961	GCTTTTTTCTACTCCTAGTGGTTCTATGGTAACTCAGAATCCCAATTATTAATAAAA	1020
HPV52 L1M	961 G. . C. . GTC. T. T. T. . GC. G. C. .	1020
HPV52 L1W	1021	CCGTACTGGTTACAACGTGCGCAGGGCCACAATAATGGCATATGTTGGGGCAATCAGTTG	1080
HPV52 L1M	1021 T. . . C. G. . G. T. T. . T. . C. . C. . T. . C. . C. . . . T. . C. . C. .	1080

HPV52 L1W	1081	TTGTGCACAGTTGTGGATAACACTCGTAGCACTAACATGACTTTATGTGCTGAGGTTAAA	1140
HPV52 L1M	1081T..C.....T..C.....C...TCT..C.....CC.G..C.....A.....	1140
HPV52 L1W	1141	AAGGAAAGCACATATAAAAAATGAAAATTTTAAGGAATACCTTCGTCATGGCGAGGAATTT	1200
HPV52 L1M	1141	..A...TCT..C.....C.....C.....A.....T..G.....T..A.....	1200
HPV52 L1W	1201	GATTTACAATTTATTTTCAATTGTGCAAAATTACATTAACAGCTGATGTTATGACATAC	1260
HPV52 L1M	1201	..CC.G..G.....C.....GC.....C..CC.G..C.....C.....C..T	1260
HPV52 L1W	1261	ATTCATAAGATGGATGCCACTATTTTAGAGGACTGGCAATTTGGCCTTACCCACCACCG	1320
HPV52 L1M	1261	..C.....A.....C..T..C..CC.G..A.....G.....T..G.....G..G...	1320
HPV52 L1W	1321	TCTGCATCTTTGGAGGACACATACAGATTTGTCACTTCTACTGCTATAACTGTCAAAAA	1380
HPV52 L1M	1321T...C...A...C..TC.T....T..C....C....C..C..C..G...	1380
HPV52 L1W	1381	AACACACCACCTAAAGGAAAGGAAGATCCTTTAAAGGACTATATGTTTTGGGAGGTGGAT	1440
HPV52 L1M	1381C..G..G.....T..A....C..GC.G..A.....A..T..C	1440
HPV52 L1W	1441	TTAAAAGAAAAGTTTCTGCAGATTTAGATCAGTTTCCTTTAGGTAGGAAGTTTTGTTA	1500
HPV52 L1M	1441	C.G.....A.....T..CC.G..C.....GC.G...C.T..A...C..C.G	1500
HPV52 L1W	1501	CAGGCAGGGCTACAGGCTAGGCCCAAATAAAACGCCCTGCATCATCGCCCCACGTACC	1560
HPV52 L1M	1501T..T..G.....C.T..G....G....T..G..T..T..T..G.....	1560
HPV52 L1W	1561	TCCACAAAGAAGAAAAGGTTAAAAGGTAA	1590
HPV52 L1M	1561	..T..C..A..A.....A.....C.T...	1590

图 11

HPV56 L1W	1	ATGATGTTACCCATGATGTATATATACAGGGATCCTCCTTGCATTATGGCCTGTGTATT	60
HPV56 L1M	1C.G..G.....C..TC.T..C..G..GC.....T....C..C	60
HPV56 L1W	61	TTTTTAGACGTAGGCGCGTAAACGTATTCCTATTTTTTGCAGATGGCGACGTGGCGG	120
HPV56 L1M	61	...C.G.....T..T..T....T..T..G..C...C.....T..C....T	120
HPV56 L1W	121	CCTAGTGAAAATAAGGTGTATCTACCTCCAACACCTGTTTCAAAGGTTGTGGCAACGGAT	180
HPV56 L1M	121	..GTC.....C..A..T....G..G..G..C..G.....T..A.....T..T..C..C	180
HPV56 L1W	181	TCCTATGTAAAACGCACTAGTATATTTTATCATGCAGGCAGTTCACGATTGCTTGCCGTA	240
HPV56 L1M	181	..T....T....T..CTC...C.....T..TTC...T..TC....G..T..T	240
HPV56 L1W	241	GGACATCCCTATTACTCTGTGACTAAGGACAATACCAAAACAAACATTCCCAAAGTTAGT	300
HPV56 L1M	241	..T....G....T....T..C..A....C.....C.....C..G.....TC	300

HPV56 L1W	301	GCATATCAATATAGGGTATTTAGGGTACGGTTGCCCGACCCTAATAAGTTTGGGCTTCCA	360
HPV56 L1M	301	..T....G...C.T..T...C.T..T..TC....G....G..C..A....T..G..G	360
HPV56 L1W	361	GATACTAATATTTATAATCCGGACCAGGAACGGTTAGTGTGGGCATGTGTAGGTTGGAG	420
HPV56 L1M	361	..C..C..C..C.....C.....TC.G..T.....T..C..T...C....A	420
HPV56 L1W	421	GTAGGCCGCGGACAGCCTTTAGGTGCTGGGCTAAGTGGCCATCCATTGTTTAATAGGCTG	480
HPV56 L1M	421	..T..T..T..T....GC.G.....T..GTC...T.....GC.....CC.T...	480
HPV56 L1W	481	GATGATACTGAAAGTTCCAATTTAGCAAATAATAATGTTATAGAAGATAGTAGGGACAAT	540
HPV56 L1M	481	..C..C..C...TC...T..CC.G..T..C..C....C....CTC.C.T....C	540
HPV56 L1W	541	ATATCAGTTGATGGCAAGCAAACACAGTTGTGTATTGTTGGATGTACTCCCGCTATGGGT	600
HPV56 L1M	541	..C..T....C..T..A..G..C..C....C..C....T..C..G.....	600
HPV56 L1W	601	GAACATTGGACTAAAGGTGCTGTGTGAAGTCCACACAAGTTACCACAGGGGACTGCCCCG	660
HPV56 L1M	601C.....T..C..A..T..C..G.....C..T.....	660
HPV56 L1W	661	CCTCTTGCAATTAATAACCTATAGAGGATGGGGACATGATAGACACAGGATTTGGC	720
HPV56 L1M	661	..G..G..TC.G..C..C..G..C..A..C..T.....C....C..T....T	720
HPV56 L1W	721	GCTATGGACTTTAAGGTGTTCAGGAATCTAAGGCTGAGGTACCTTTAGACATTGTACAA	780
HPV56 L1M	721A..TC.....A....A..T..GC.G....C..T..G	780
HPV56 L1W	781	TCCACCTGTAAATATCCTGACTATTTAAAAATGTCTGCAGATGCCTATGGTGATTCTATG	840
HPV56 L1M	781	..T....C.....G.....C.G.....T..C..T.....C.....	840
HPV56 L1W	841	TGGTTTACTTACGCAGGGAACAATTATTTGCCAGACATTATTTTAATAGGGCTGGTAAA	900
HPV56 L1M	841TC.G..TC.T....GC.G....TC.T.....CC.T.....	900
HPV56 L1W	901	GTTGGGGAACAATACCTGCAGAGTTATATTTAAAGGGTAGCAATGGTAGAGAACCCCT	960
HPV56 L1M	901T....C..C..G..T..AC.G...C.G..A...TCT..C...C.T....G..G	960
HPV56 L1W	961	CCGAGTTCTGTATATGTTGCTACGCCTAGTGGGTCTATGATTACGTCTGAGGCACAGTTA	1020
HPV56 L1M	961	...TC.....T.....C..GTC...T.....C..C....A..T...C.G	1020
HPV56 L1W	1021	TTTAATAAACCTTATTGGTTGCAACGTGCCCAAGGCCATAATAATGGCATTGCTGGGGT	1080
HPV56 L1M	1021C....G.....C....G....T..G..T....C..C..T..C.....	1080
HPV56 L1W	1081	AATCAATTATTTGTTACTGTAGTAGATACTACTAGAAGTACTAACATGACTATTAGTACT	1140
HPV56 L1M	1081	..C..GC.G.....C..T..T..C..C..CC.TTC...C.....C..CTC...C	1140
HPV56 L1W	1141	GCTACAGAACAGTTAAGTAAATATGATGCACGAAAAATTAATCAGTACCTTAGACATGTG	1200

HPV56 L1M	1141C.....C.GTC.....C..T..T.....C..C.....T..GC.T.....T	1200
HPV56 L1W	1201	GAGGAATATGAATTACAATTTGTTTTTCAATTATGCAAAATTACTTTGTCTGCAGAGGTT	1260
HPV56 L1M	1201	..A.....C.G..G.....GC.G.....C..CC.....T..A...	1260
HPV56 L1W	1261	ATGGCATATTTACATAATATGAATGCTAACCTACTGGAGGACTGGAATATTGGGTTATCC	1320
HPV56 L1M	1261T...C.G....C....C.....G....A.....C..C..TC.G..T	1320
HPV56 L1W	1321	CCGCCAGTGGCCACCAGCCTAGAAGATAAATATAGATATGTTAGAAGCACAGCTATAACA	1380
HPV56 L1M	1321G..T..T...TCT..G....C.....C.T.....C.TTCT..C....C..C	1380
HPV56 L1W	1381	TGTCAACGGGAACAGCCACCAACAGAAAAACAGGACCATTAGCTAAATATAAATTTTGG	1440
HPV56 L1M	1381	..C..G..T.....G..G..C.....GC.G.....	1440
HPV56 L1W	1441	GATGTAACTTACAGGACAGTTTTTCTACAGACCTGGATCAATTTCCACTGGGTAGAAAA	1500
HPV56 L1M	1441	..C.....C.G.....TC.....C.....C..G....G.....C.T...	1500
HPV56 L1W	1501	TTTTTAATGCAACTGGGCACTAGGTCAAAGCCTGCTGTAGCTACCTCTAAAAAGCGATCT	1560
HPV56 L1M	1501	...C.G....G....T..CC.T..T..A..G....T.....A..T...	1560
HPV56 L1W	1561	GCTCCTACCTCCACCTCTACACCAGCAAACGTAAAAGCGGTAG	1605
HPV56 L1M	1561G....T.....C..G..T.....C.T..T...	1605

图 12

HPV58 L1W	1	ATGGTGCTGATTTTATGTTGCACCCTAGCTATTTTATTTTGCCTCGCAGACGTAAACGTT	60
HPV58 L1M	1T.....CC.G..C.....G....CC.G.....T..T.....T.....	60
HPV58 L1W	61	TTCCATATTTTTTGCAGATGTCCGTGTGGCGGCTAGTGAGGCCACTGTGTACCTGCCT	120
HPV58 L1M	61	..T.....C..C.....T..T.....T..GTC...A..T..C..T..T.....G	120
HPV58 L1W	121	CCTGTGCCTGTGTCTAAGGTTGTAAGCACTGATGAATATGTGTACGCACAAGCATTAT	180
HPV58 L1M	121	..G..T..G..T....A....TTCT..C..C.....T..T..T..CTCT..C...	180
HPV58 L1W	181	TATTATGCTGGCAGTTCAGACTTTTGGCTGTTGGCAATCCATATTTTCCATCAAAGT	240
HPV58 L1M	181TTC...TC.T..GC.....T..C..G.....T.....TC.	240
HPV58 L1W	241	CCCAATAACAATAAAAAAGTATTAGTTCCCAAGGTATCAGGCTTACAGTATAGGGTCTTT	300
HPV58 L1M	241	..G..C....C.....TC.G....G..A..T..T..TC.G.....C.T..T...	300
HPV58 L1W	301	AGGGTGCCTTTACCTGATCCCAATAAATTTGGTTTTCTGATACATCTTTTTATAACCCCT	360
HPV58 L1M	301	C.T..T..C.G..G..C..G..C.....G..C..C.....G	360

HPV58 L1W	361	GATACACAACGTTTGGTCTGGGCATGTGTAGGCCTTGAAATAGGTAGGGGACAGCCATTG	420
HPV58 L1M	361	..C..C..G...C...T....T..C..T..T..G....C...C..T..T....GC..	420
HPV58 L1W	421	GGTGTGGCGTAAGTGGTCATCCTTATTTAAATAAATTTGATGACACTGAAACCAGTAAC	480
HPV58 L1M	421T..TTC.....G...C.G..C.....C.....C.....TC....	480
HPV58 L1W	481	AGATATCCCGCACAGCCAGGTCTGATAACAGGGAATGCTTATCTATGGATTATAAACAA	540
HPV58 L1M	481	C.T....G..T....G..T....C...C.T....C.G.....C.....G	540
HPV58 L1W	541	ACACAATTATGTTTAAATTGGCTGTAAACCTCCCACTGGTGAGCATTGGGGTAAAGGTGTT	600
HPV58 L1M	541	..C..GC.G..CC.G..C..T..C....G..G..C....A.....	600
HPV58 L1W	601	GCCTGTAACAATAATGCAGCTGCTACTGATTGCCTCCATTGGAACTTTTTAATTCTATT	660
HPV58 L1M	601	..T..C....C..C..T.....C..C..C..G..GC.....G....C....C	660
HPV58 L1W	661	ATTGAGGATGGTGACATGGTAGATACAGGTTTGGATGCATGGACTTTGGTACATTGCAG	720
HPV58 L1M	661	..C..A..C.....T..C..C..T....T.....CC....	720
HPV58 L1W	721	GCTAATAAAAGTGATGTGCCTATTGATATTTGTAACAGTACATGCAAATATCCAGATTAT	780
HPV58 L1M	721C...TC...C..T..G..C..C..C..C...TC...C.....G..C...	780
HPV58 L1W	781	TTAAAAATGGCCAGTGAACCTTATGGGGATAGTTGTTCTTTTTTCTTAGACGTGAGCAG	840
HPV58 L1M	781	C.G.....TTC.....G....T..CTC.C...T.....GC.T....A...	840
HPV58 L1W	841	ATGTTTGTAGACACTTTTTTAATAGGCTGGAAAACCTGGCGAGGCTGTCCCGGATGAC	900
HPV58 L1M	841C.T..T.....CC.T....T....G..T..A....T....C...	900
HPV58 L1W	901	CTTTATATTAAAGGGTCCGGTAATACTGCAGTTATCCAAAGTAGTGCAATTTTTTCCAAC	960
HPV58 L1M	901	..G....C....T..T....C..C..T.....GTC.TC...T.....G..C	960
HPV58 L1W	961	CCTAGTGGCTCTATAGTTACCTCAGAATCACAATTATTTAATAAGCCTTATTGGCTACAG	1020
HPV58 L1M	961	..GTC...T....C.....T....T..GC.G....C..A..G.....G...	1020
HPV58 L1W	1021	CGTGCACAAGGTCATAACAATGGCATTGCTGGGGCAATCAGTTATTTGTTACCGTGGTT	1080
HPV58 L1M	1021T..G.....C..T..C.....T..C...C.G.....T...	1080
HPV58 L1W	1081	GATACCACTCGTAGCACTAATATGACATTATGCACTGAAGTAACTAAGGAAGGTACATAT	1140
HPV58 L1M	1081	..C....C...TCT..C..C....CC.G....C....T..C..A.....C...	1140
HPV58 L1W	1141	AAAAATGATAATTTAAGGAATATGTACGTCATGTTGAAGAATATGACTTACAGTTTGT	1200
HPV58 L1M	1141C..C..C....A.....T.....C.G.....	1200
HPV58 L1W	1201	TTTCAGCTTTGCAAAATTACACTAACTGCAGAGATAATGACATATATACATACTATGGAT	1260
HPV58 L1M	1201G.....C..C..G..C..T..A..C....C....C....C....C	1260

HPV58 L1W	1261	TCCAATATTTGGAGGACTGGCAATTTGGTTAACACCTCCTCCGTCTGCCAGTTTACAG	1320
HPV58 L1M	1261	..T..C..CC...A.....G.....C.G..C..G..G.....TTC.C.G...	1320
HPV58 L1W	1321	GACACATATAGATTTGTTACCTCCCAGGCTATTACTTGCCAAAAACAGCACCCCTAAA	1380
HPV58 L1M	1321C...C.T.....T.....C..C....G....C..T..G..G...	1380
HPV58 L1W	1381	GAAAAGGAAGATCCATTAATAAATACTTTTTGGGAGGTAACTTAAAGGAAAAGTTT	1440
HPV58 L1M	1381A....C..GC.G..C.....C.....A.....C.G..A....A...	1440
HPV58 L1W	1441	TCTGCAGATCTAGATCAGTTTCCTTTGGGACGAAAGTTTTTATTACAATCAGGCCTTAAA	1500
HPV58 L1M	1441T..C..G..C.....GC...T..T..A...C.GC.G..G..T..T..G...	1500
HPV58 L1W	1501	GCAAAGCCCAGACTAAAACGTTCCGCCCTACTACCCGTGCACCATCCACCAAACGCAA	1560
HPV58 L1M	1501	..T..A..GC.T..G.....T..T..G..C.....T..G..T.....T...	1560
HPV58 L1W	1561	AAGGTTAAAAAATAA	1575
HPV58 L1M	1561	..A.....	1575

图 13

HPV59 L1W	1	ATGGCTCTATGGCGTTCTAGTGACAACAAGGTGTATCTACCTCCACCTTCGGTAGCTAAG	60
HPV59 L1M	1G.....TC.....A..T....G..G..G..G..T..T....A	60
HPV59 L1W	61	GTTGTCAGCACTGATGAGTATGTCACCCGTACCAGTATTTTCTACCACGCAGGCAGTTCC	120
HPV59 L1M	61TTCT..C..C..A....T.....TC...C..T..T..T..TTC...T	120
HPV59 L1W	121	AGACTTCTTACAGTTGGACATCCATATTTTAAAGTACCTAAAGGTGGTAATGGTAGACAG	180
HPV59 L1M	121	C.T..G..G..C....T....G.....T..G.....C...C.T...	180
HPV59 L1W	181	GATGTTCTTAAGGTGTCTGCATATCAATACAGATATTTAGGGTTAAGTTACCTGATCCC	240
HPV59 L1M	181	..C.....G..A..T....T....G..TC.T..T...C.T....AC.G..G..C..G	240
HPV59 L1W	241	AATAAATTTGGCCTCCAGATAACACAGTATATGATCCTAACTCTCAACGCTTGGTCTGG	300
HPV59 L1M	241	..C.....T..G..G..C....C..T....C..G.....G..TC...T...	300
HPV59 L1W	301	GCCTGTGTAGGTGTTGAAATCGGTCCGGGGCCAACCTTTAGGGGTAGGACTCAGTGGTCAT	360
HPV59 L1M	301	..T..C..T.....T..T..G..GC.G..T..T..T..GTC.....	360
HPV59 L1W	361	CCATTATATAATAAATTGGATGACACTGAAAACCTCATGTAGCATCTGCTGTTGATACC	420
HPV59 L1M	361	..GC.G....C...C....C.....T..T.....C...	420
HPV59 L1W	421	AAAGATACACGTGATAATGTATCTGTGGATTATAAACAACTCAGCTGTGTATTATTGGC	480

HPV59 L1M 421C..C.....C..C..T.....T..C.....G..C.....C..C..C..T 480

HPV59 L1W 481 TGTGTACCTGCCATTGGAGAACACTGGACAAAGGGCACTGCTTGTAAGCCTACTACTGTG 540

HPV59 L1M 481 ..C..T..G..T..C..T.....T.....C..A..T..C.....C..A..G..C..C..T 540

HPV59 L1W 541 GTTCAGGGCGATTGTCCTCCACTAGAATTAATAAATACACCAATTGAAGATGGTGATATG 600

HPV59 L1M 541T..C..C..G..G..G...C.G..C..C..C..G..C.....C.....C... 600

HPV59 L1W 601 GTAGACACAGGATATGGGGCTATGGACTTTAAATTGTTGCAGGATAACAAAAGTGAAGTA 660

HPV59 L1M 601 ..T.....C..T.....T.....C..C.....C.....TC.....T 660

HPV59 L1W 661 CCATTGGATATTTGTCAGTCTATTTGTAATATCCTGATTATTTACAAATGTCAGCAGAT 720

HPV59 L1M 661 ..GC....C..C..C.....C..C.....G..C...C.G..G.....T..T..C 720

HPV59 L1W 721 GCTTATGGAGACAGTATGTTTTTTGTTAAGGGGAGAACAGGTTTTTGCCAGACATTTT 780

HPV59 L1M 721T...TC.....CC.GC.T..T.....TC.T..... 780

HPV59 L1W 781 TGGAATAGATCTGGTACTATGGGTGATCAACTTCCTGAATCACTATATATTAAGGTACT 840

HPV59 L1M 781CC.T.....C.....C..G..G..G....T..G.....C.....C 840

HPV59 L1W 841 GACATACGTGCCAACCAGGCAGTTATTTATATCCCTTCCCAAGTGGGTCTGTGGTT 900

HPV59 L1M 841C.....T.....G..TTC....C.G.....T..G..T..GTC...T.....T... 900

HPV59 L1W 901 ACTTCTGATTCACAATTATTTAATAAACCATATTGGCTGCACAAGGCTCAGGGTTAAAC 960

HPV59 L1M 901 ..C.....C..T..GC.G....C.....G.....T..A.....C.G... 960

HPV59 L1W 961 AATGGTATATGTTGGCACAATCAATTGTTTTTAACAGTTGTAGATACTACTCGCAGCACC 1020

HPV59 L1M 961 ..C.....C..C.....T..C..GC....C.G..C.....T..C..C..C..TTCT... 1020

HPV59 L1W 1021 AATCTTTCTGTGTGTGCTTCTACTACTTCTTCTATTCTAATGTATACACCTACCAGT 1080

HPV59 L1M 1021 ..C..G.....T..C.....C..C.....C..G..C..T..T..C..G...TC. 1080

HPV59 L1W 1081 TTTAAAGAATATGCCAGACATGTGGAGGAATTTGATTTGCAGTTTATATTTCAACTGTGT 1140

HPV59 L1M 1081TC.T....T..A.....CC.....C.....G.....C 1140

HPV59 L1W 1141 AAAATAACATTAACACTACAGAGGTAATGTCATACATTCATAATATGAATACCACTATTTTG 1200

HPV59 L1M 1141C..CC.G....C..A..T....T..T..C.....C.....C.....C..CC.. 1200

HPV59 L1W 1201 GAGGATTGGAATTTTGGTGTTACACCACCTCCTACTGCTAGTTTAGTTGACACATACCGT 1260

HPV59 L1M 1201 ..A..C.....C.....C..G..G..G..C...TC.C.G.....C..T... 1260

HPV59 L1W 1261 TTTGTTCAATCTGCTGCTGTAACCTGTCAAAGGACACCGCACCCAGTTAAACAGGAC 1320

HPV59 L1M 1261G.....T..C..C..G..A.....T.....G..... 1320

HPV59 L1W	1321	CCTTATGACAAACTAAAGTTTGGCCTGTAGATCTTAAGGAAAGGTTTCTGCAGATCTT	1380
HPV59 L1M	1321	..G.....G..A.....G..T..C..G..A...C.T.....T..C..G	1380
HPV59 L1W	1381	GATCAGTTTCCTTTGGGACGTAATTTTATTGCAATTAGGAGCTAGACCTAAGCCCACT	1440
HPV59 L1M	1381	..C.....GC....T.....C.GC...GC.G..T...C.T..G..A..G..C	1440
HPV59 L1W	1441	ATAGGCCACGCAAACGTGCAGCGCCTGCCCTACCTCTACCCCATCACAAAACGTGTT	1500
HPV59 L1M	1441	..C..T..G..T.....T..T..G..T..G.....G..T..G.....	1500
HPV59 L1W	1501	AAGCGTCGCAAGTCTTCCAGAAAATAG	1527
HPV59 L1M	1501	..A.....T..A.....TC.T.....	1527

图 14

HPV68 L1W	1	ATGGCATTGTGGCGAGCTAGCGACAACATGGTGTATTTGCCTCCCCCTCAGTGGCGAAG	60
HPV68 L1M	1TC.....T...TCT.....T...C...G..G..T..T..T..A	60
HPV68 L1W	61	GTTGTCAATACAGATGATTATGTGACACGCACTGGCATGTATTACTATGCTGGTACATCT	120
HPV68 L1M	61T..C..C..C..C.....T..C..T..C..T.....T.....C...	120
HPV68 L1W	121	AGGTTATTAAGTGTAGCCATCCATATTTAAGGTTCCCTATGTCTGGGGCCGCAAGCAG	180
HPV68 L1M	121	C.TC.GC.G..C..T..T....G.....A....G.....T..T..T..A...	180
HPV68 L1W	181	GGCATTCTAAGGTGTCTGCATATCAATACAGAGTGTGTTAGGGTTACCTTACCTGATCCT	240
HPV68 L1M	181	..T..C..G..A..T....T....G..TC.T..T...C.T.....C.G..G..C..G	240
HPV68 L1W	241	AATAAATTTAGTGTTCCTGAGTCTACATTATATAATCCAGATACACAGCGCATGGTATGG	300
HPV68 L1M	241	..C.....TC.....G..A....CC.G....C..G..C..C.....T....T...	300
HPV68 L1W	301	GCCTGTGTTGGTGTGAAATAGGTAGGGGCAGCCATTGGGCGTTGGCCTTAGTGGGCAT	360
HPV68 L1M	301	..T..C.....C...C.T..T....GC...T....T..GTC...T...	360
HPV68 L1W	361	CCACTATATAATAGGCTGGATGATACTGAAAATCCCCGTTTTCCTCTAATAAAAAATCCT	420
HPV68 L1M	361	..G..G.....CC.T....C..C..C....C..T.....T....C....C..G	420
HPV68 L1W	421	AAAGACAGTAGGGACAATGTTGCACTGGACTGTAAACAAACACAGCTGTGTATTATAGGC	480
HPV68 L1M	421TC.C.T....C....T..T....C....G..C.....C..C..C..T	480
HPV68 L1W	481	TGTGTTCTGCTATTGGCGAGCACTGGGCCAAAGGTAAATCTTGTAAGCCTACCAATGTA	540
HPV68 L1M	481	..C.....G.....C..T..A..T....T.....C..A..G....C..T	540
HPV68 L1W	541	CAACAAGGGGACTGTCCCCATTGGAATTGGTAAATACTCCTATTGAGGATGGCGATATG	600
HPV68 L1M	541	..G..G..T....C..G..GC....C...T..C..C..G..C..A..C..T..C...	600

HPV68 L1W	601	ATTGATACAGGATATGGTGCTATGGACTTTGGTACATTACAAGAAACGAAAAGCGAGGTA	660
HPV68 L1M	601	..C..C..C..T.....CC.G..G....C...TCT..A..T	660
HPV68 L1W	661	CCTTTGGATATATGTCAATCTGTTTGCAAATATCCTGACTATTTGCAAATGTCTGCAGAT	720
HPV68 L1M	661	..GC....C..C..C..G.....G.....C..G.....T..C	720
HPV68 L1W	721	GTGTATGGAGACAGTATGTTTTTTTGTTCGTAGGGAACAGTTATTTGCCAGGCATTTT	780
HPV68 L1M	721	..T.....T...TC.....CC.G...C.T.....C.G....TC.T.....	780
HPV68 L1W	781	TGGAATAGGGGAGGCATGGTAGGGGACACTATCCCACTGACATGTATATTAAGGGCACT	840
HPV68 L1M	781CC.T..T..T.....T..T.....C..C..G..C.....C..A..T..C	840
HPV68 L1W	841	GACATTCGTGAAACTCCTAGTAGTTATGTGTATGCCCCCTCGCCTAGCGGTCTATGGTG	900
HPV68 L1M	841C.....C..GTC.TC.....T.....T..G..T..GTCT..T.....T	900
HPV68 L1W	901	TCCTCTGACTCCCAGTTATTTAACAAGCCCTATTGGCTGCACAAGGCACAGGGACACAAC	960
HPV68 L1M	901	..T.....T...C.G.....A..G.....T..A..T.....T..T...	960
HPV68 L1W	961	AATGGTATTTGTTGGCATAATCAATTATTTCTACCGTTGTGGATACAACGCCGAGTACT	1020
HPV68 L1M	961	..C.....C..C.....C..GC.G....G.....T..C..C..C..TTC...C	1020
HPV68 L1W	1021	AATTTTACATTGTCCACTACTACAGACTCTACTGTACCAGCTGTGTATGATTCTAATAAA	1080
HPV68 L1M	1021	..C.....CC...T..C..C..C.....C..T..G....T.....C.....C...	1080
HPV68 L1W	1081	TTTAAGGAATATGTTAGGCATGTTGAGGAATATGATTTGCAGTTTATATTTCAAGTTGTGT	1140
HPV68 L1M	1081A.....C.T.....A.....CC.....C.....C....C	1140
HPV68 L1W	1141	ACTATAACATTATCCACTGATGTAATGTCATATATACATACTATGAATCCTGCTATTTTG	1200
HPV68 L1M	1141	..C..C..CC.G..T..C..C..T.....T.....C.....C.....C..G....CC..	1200
HPV68 L1W	1201	GATGATTGGAATTTTGGTGTGCCCTCCACCATCTGCTAGTCTTGTAGATACATACCGC	1260
HPV68 L1M	1201	..C..C.....C.....T..G..G..G.....TC...G..T..C..C..T..T	1260
HPV68 L1W	1261	TACCTACAATCAGCAGCAATTACATGTCAAAGGACGCCCTGCACCTGTTAAAAAAGAT	1320
HPV68 L1M	1261	..T..G..G..T..T..T..C..C..C..G..A....T..G..T..G.....C	1320
HPV68 L1W	1321	CCCTATGATGGTCTTAACTTTTGAATGTGGATTTAAAGGAAAAGTTAGTTCTGAACTG	1380
HPV68 L1M	1321	..G.....C.....G.....C..T..CC.G..A....A...TC.....	1380
HPV68 L1W	1381	GACCAATCCCATTAGGACGCAAATTTCTGTTACAGGCAGGTGTTCCGACACGCCACC	1440
HPV68 L1M	1381G..T..GC.G..T..T.....C.G....T.....TC.T..T..G...	1440
HPV68 L1W	1441	ATAGGCCCTCGTAAACGCACTGCCACTGCGACTACCACATCTACCTCTAAACACAAACGT	1500

HPV68 L1M 1441 ..C..T..G.....T..C..T..C..T..C.....C.....T..... 1500
HPV68 L1W 1501 AAACGTGTGTCAAATAA 1518
HPV68 L1M 1501T..T..... 1518

图 15

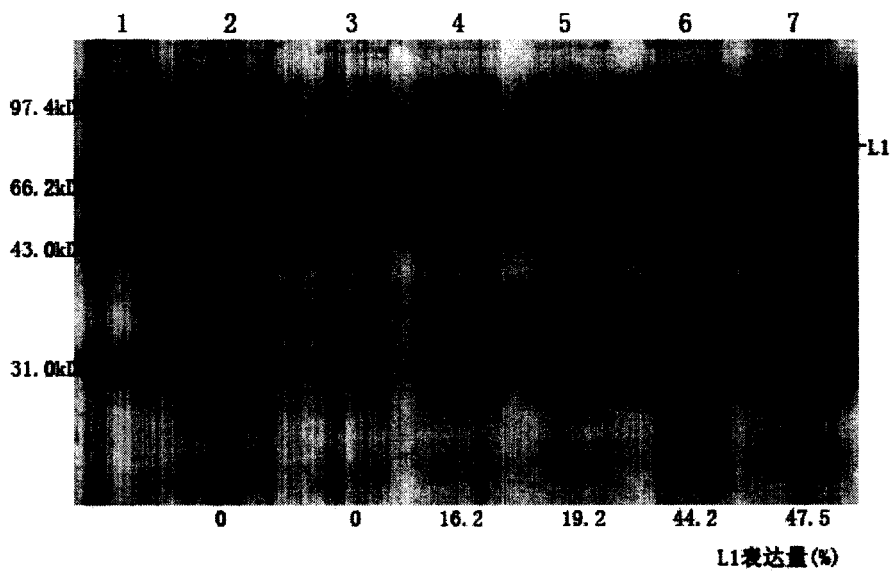


图 16

专利名称(译)	一种提高人乳头瘤病毒L1蛋白原核表达产率的方法		
公开(公告)号	CN101016542A	公开(公告)日	2007-08-15
申请号	CN200710005100.3	申请日	2007-02-14
[标]申请(专利权)人(译)	马润林 陈小江		
申请(专利权)人(译)	马润林 陈小江		
当前申请(专利权)人(译)	马润林 陈小江		
[标]发明人	马润林 陈小江		
发明人	马润林 陈小江		
IPC分类号	C12N15/09 C12N15/70 C07K14/025 A61K39/12 A61P31/12 G01N33/53 G01N33/68 G01N33/569		
其他公开文献	CN100532548C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了一种提高人乳头瘤病毒L1蛋白原核表达产率的方法。本发明还提供了由此方法得到的编码HPV L1蛋白的密码子优化核酸序列，包含该核酸序列的表达载体和宿主细胞，以及由密码子优化核酸序列表达得到的HPV L1蛋白多聚体，并公开了该HPV L1蛋白多聚体在制备疫苗、药物组合物和免疫诊断抗原或抗体中的应用。采用本发明所述方法得到的编码HPV L1蛋白的密码子优化核酸序列在原核系统中的L1蛋白表达量相对于未经密码子优化的核酸序列的表达量均有显著提高，有效降低了生产成本，具有重大的经济效益和社会效益。

HPV6 L1W	1	ATGTGGGGCCCTAGCGACAGCACAGTATATGTGCCTCCTCAACCTGTATCCAAAGTT	60
HPV6 L1M	1T..GTCT...TCT...C..T...T..G..G...G..T..T.....	60
HPV6 L1W	61	GTTGCCACGGATGCTTATGTTACTCGACCAACATATTTATCATGCCAGCAGTCTAGA	120
HPV6 L1M	61T...C..C.....C..T.....G.....G.....TTCCTC...C..T	120
HPV6 L1W	121	CTTCTGCGAGTGGGTATCCTTATTTTCCATAAAACGGGCTAACAAAACCTGTTGTGCCA	180
HPV6 L1M	121	...G..G..T..T...T...G.....T...C.....T.....C.....T...G	180
HPV6 L1W	181	AAGGTGTCAGGATATCAATACAGGGTATTTAAGGTGGTGTACCAGATCCTAACAAATTT	240
HPV6 L1M	181	..A..T..T..T...G..TC..T...T...A..T..TC..G..G..C..G.....	240
HPV6 L1W	241	GCATTGCCTGACTGGTCTCTTTTTCATCCGACACACAACGTTTGGTATGGGCATGCACA	300
HPV6 L1M	241	..TC...G...T...G...G...C..G...C..G...C...T...T...C	300
HPV6 L1W	301	GGCCTAGAGGTGGGACGGGACAGCCATTAGTGTGGGTAAAGTGGACATCCTTCTCTA	360
HPV6 L1M	301	..T..G..A..T..TC..T...TC..G...T...TTC...T...G...T..G	360
HPV6 L1W	361	AATAAATATGATGATGTTGAAAATTCAGGGAGTGGTAAACCCCTGGACAGGATAACAGG	420
HPV6 L1M	361	..C.....C..C.....C..T..TTC.....C.....G..T.....C..C..T	420
HPV6 L1W	421	GTTAATGTTGGTATGGATTATAAACAACACAATATGCATGGTGGATGGCCCCCCT	480
HPV6 L1M	421C.....C.....C...GC..G...C...GC...T...C..T..G..G	480
HPV6 L1W	481	TTGGGGCAGCATTGGGGTAAAGGTAACAGTGTACTAATACACCTGTACAGGCTGGTGAC	540
HPV6 L1M	481	G...T..A.....C...C...C...G...T.....	540
HPV6 L1W	541	TGCCCGCCCTTAGAACCTTATTACCAGTGTATACAGGATGGCGATATGGTTGACACAGGC	600
HPV6 L1M	541GC..G.....G..C...TC.....C.....C...T...C.....C..T	600
HPV6 L1W	601	TTTGGTGTATGAATTTTCTGATTTGCGACCAATAAATCAGATGTTCTATTTACATA	660
HPV6 L1M	601C.....C.....C...T...C...T...C...G...C...T...C	660
HPV6 L1W	661	TGTGGCACTACATGTAATAATCCAGATATTTACAAAATGGCTGCAGACCCATATGGTGT	720
HPV6 L1M	661	..C..T..C..C..C...G...C...C..G...G.....T...G.....C	720
HPV6 L1W	721	AGATTATTTTTTCTACGGAAGGAACAATTTTGGCAGACATTTTTTAACAGGGCT	780
HPV6 L1M	721	C..TC..G.....G..T..A.....G.....TC..T.....C...T...	780
HPV6 L1W	781	GGCGAGGTGGGGAAACCTGTGCCTGACTCTTATAAATTAAGGGTAGTGGAAATCGAACG	840
HPV6 L1M	781	..T..A..T...T...G..T..G...C..G...C..C...A...TC...T..C..T..C	840