



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101914500 A

(43) 申请公布日 2010.12.15

(21) 申请号 200910272278.3

A61P 31/16(2006.01)

(22) 申请日 2009.09.28

G01N 33/53(2006.01)

C12R 1/93(2006.01)

(83) 生物保藏信息

CCTCC NO: V200913 2009.08.03

(71) 申请人 湖北省农业科学院畜牧兽医研究所

地址 430209 湖北省武汉市江夏区金水闸

(72) 发明人 伍锐 徐涤平 刘泽文 杨克礼

梁望旺 段正赢 邓均华 周丹娜

熊忠良

(74) 专利代理机构 湖北武汉永嘉专利代理有限

公司 42102

代理人 崔友明

(51) Int. Cl.

C12N 7/01(2006.01)

A61K 39/145(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒及其应用

(57) 摘要

本发明涉及一种基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒,以及该病毒在制备预防 H9N2 亚型禽流感病毒感染的灭活疫苗中的应用,该病毒已于 2009 年 8 月 3 日保藏于中国典型培养物保藏中心,保藏编号为 CCTCC V200913,包括具有 H9N2 亚型禽流感病毒 A/Chicken/Hubei/C1/2007(H9N2) 的 HA 基因以及 H1N1 流感病毒 A/PR/8/34(H1N1) 的 7 个内部基因 PB2、PB1、PA、NP、NA、M 和 NS,上述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒在制备预防 H9N2 亚型禽流感病毒感染的灭活疫苗的应用以及 H9N1 亚型禽流感灭活疫苗在区分免疫 (H9N1) 或野毒 (H9N2) 感染状况中的应用。

1. 基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒,其特征在於:其组成包括具有 H9N2 亚型禽流感病毒 A/Chicken/Hubei/C1/2007 (H9N2) 的 HA 基因以及 H1N1 流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1) 的 7 个内部基因 PB2、PB1、PA、NP、NA、M 和 NS,其保藏号为 CCTCC-V200913。

2. 按权利要求 1 所述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒,其特征在於:所述的 HA 基因具有序列表 SEQ ID NO. 1 所示的核苷酸序列。

3. 按权利要求 1 或 2 所述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒,其特征在於:所述的 H1N1 流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1) 的 7 个内部基因 PB2、PB1、PA、NP、NA、M 和 NS 具有序列表 SEQ ID NO. 2 ~ SEQ ID NO. 8 所示的核苷酸序列。

4. 权利要求 1 所述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒在制备预防 H9N2 亚型禽流感病毒感染灭活疫苗的应用。

5. 按权利要求 4 所述的应用,其特征在於所述的预防 H9N2 亚型禽流感病毒感染的灭活疫苗在区分免疫 (H9N1) 或野毒 (H9N2) 感染状况中的应用。

基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒,以及该病毒在制备预防 H9N2 亚型禽流感病毒感染的灭活疫苗的应用,该病毒已于 2009 年 8 月 3 日保藏于中国典型培养物保藏中心,地址为中国·武汉·武汉大学,其分类命名为流感病毒 H9N1 亚型 A/Wuhan/Re-1/2009(H9N1),保藏编号为 CCTCC NO:V200913。

背景技术

[0002] 禽流感 (Avian Influenza, AI) 是由禽流感病毒 (Avian Influenza Virus, AIV) 引起的禽类感染和 / 或疾病综合征。AIV 在分类上属于:病毒界 (Vira)... 正粘病毒科 (Orthomyxoviridae)... 流感病毒属 (Influenza Virus A and B)... 禽流感病毒 (Avian Influenza Virus)。AIV 的基因组由 8 个单股负链 RNA 片段组成。根据表面蛋白抗原性不同, AIV 被分为 16 个血凝素 (HA) 和 9 个神经氨酸酶 (NA) 亚型。HA 是 AIV 主要的免疫原蛋白, 它可以诱导机体产生抗体介导的特异性体液免疫应答, 抗 HA 的抗体可以通过干扰病毒与唾液酸受体的结合或者病毒囊膜与内吞体膜的融合过程从而中和病毒的感染。H9N2 亚型 AIV 于 1966 年首次在美国的火鸡中首次出现, 目前在全球的野禽和家禽中广泛分布与流行。1998 年, 研究者首次从我国大陆的人体样品中分离到了 H9N2 禽流感病毒, 之后从香港以及我国大陆的患者体内再次分离到了该亚型病毒; 2003 年和 2007 年, 研究者多次从香港的患者体内分离到了 H9N2 禽流感病毒。H9N2 禽流感病毒频繁感染人的事件, 标志着该亚型病毒具有公共卫生意义。随着 H9N2 禽流感病毒对人类造成的威胁, 人们已经意识到, 阻止 H9N2 禽流感病毒向人群扩散的最有效的途径, 就是有效的控制动物源性 H9N2 禽流感病毒。自 1996 年以来, 我国养禽业一直受到 H9N2 禽流感的困扰, 尤其是 1998 年, 该病给我国养禽业造成了灾难性损失。鸡胚生产的 H9N2 全病毒灭活苗在养禽业的应用使该病的控制取得了较好的效果, 但由于现地分离的野毒株鸡胚适应性差, 致使现行使用的疫苗存在成本高、免疫期短等缺点; 另外, 用现行的疫苗免疫动物后, 无法区分是免疫后或者野毒感染后产生的抗体。

[0003] 为解决上述的难题, 人们开发了标记疫苗 (marker vaccine) 或称之为 DIVA 疫苗 (differentiating infected from vaccinated animals), 就是用一种疫苗给动物免疫后, 通过与之相配套的血清学检测方法, 可将免疫动物和自然感染动物区分开来。在 1999-2001 年意大利暴发 H7N1 禽流感期间, 采用 H7N3 分离株制备成了灭活疫苗, 接种鸡群后, 动物产生了高效价的抗 HA 抗原的抗体, 且能够完全抵抗 H7N1 禽流感病毒的攻击。同时, 免疫动物产生了针对 N3 的 NA 抗体, 借助于试剂盒可以将免疫家禽和感染家禽区分开来。利用这种标记疫苗意大利有效地消灭了由 H7N1 禽流感病毒引起的流行。在实施 DIVA 策略时, 疫苗毒株的产生是一个关键性的问题。目前, 借助反向遗传学操作技术, 可以方便地产生目的病毒毒株。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒, 命名为 A/Wuhan/

Re-1/2009 (H9N1), 该病毒具有高度鸡胚适应性, 但对鸡及鸡胚无致病性; 用该病毒作为毒种, 在鸡胚中增殖并灭活后, 制备成油乳剂灭活疫苗, 对我国流行的 H9N2 亚型禽流感病毒具有特异免疫原性, 另外, 通过对免疫动物特异性的 NA 抗体的检测, 可以区分免疫 (H9N1) 或野毒 (H9N2) 感染状况。

[0005] 本发明的目的是通过以下的技术方案实现: 基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒, 其特征在于: 其组成包括具有 H9N2 亚型禽流感病毒 A/Chicken/Hubei/C1/2007 (H9N2) 的 HA 基因以及 H1N1 流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1) 的 7 个内部基因 PB2、PB1、PA、NP、NA、M 和 NS, 其保藏号为 CCTCC-V200913。

[0006] 该病毒已于 2009 年 8 月 3 日由中国典型培养物保藏中心收到, 并登记入册。该培养物的存活性已于 2009 年 8 月 31 日检测完毕, 结果为存活。

[0007] 按上述方案, 所述的 HA 基因具有序列 SEQ ID NO. 1 所示的核苷酸序列。

[0008] 按上述方案, 所述的 H1N1 流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1) 的 7 个内部基因 PB2、PB1、PA、NP、NA、M 和 NS 具有序列 SEQ ID NO. 2 ~ SEQ ID NO. 8 所示的核苷酸序列。

[0009] 上述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒对我国流行的 H9N2 亚型禽流感病毒具有特异免疫原性, 具有高度鸡胚适应性, 但对鸡和鸡胚无致病性。

[0010] 上述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒在制备预防 H9N2 亚型禽流感病毒感染的灭活疫苗的应用。

[0011] 上述的 H9N1 亚型禽流感灭活疫苗在区分免疫 (H9N1) 或野毒 (H9N2) 感染状况中的应用。

[0012] 本发明采用的技术是将病毒 RNA 逆转录成 cDNA, 由含病毒基因组 cDNA 的质粒获取 RNA 病毒的一种技术, 借助反向遗传操作技术, 将我国流行的 H9N2 亚型禽流感病毒 A/Chicken/Hubei/C1/2007 (H9N2) 的 HA 基因克隆入表达载体 pHW2000, 同时, 将流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1) 的 7 个基因 (PB2、PB1、PA、NP、NA、M 和 NS) 也克隆入表达载体 pHW2000, 获取了 8 个表达质粒, 分别命名为 pHW-H9-HA, pHW-PR8-PB2、pHW-PR8-PB1、pHW-PR8-PA、pHW-PR8-NP、pHW-PR8-NA、pHW-PR8-M 和 pHW-PR8-NS。将上述的 8 个表达质粒共转染 293T 细胞, 获取了基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒。

[0013] 用上述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒, 经鸡胚增殖并灭活后制备成灭活疫苗, 免疫动物后产生高滴度的 HI 抗体, 能够预防 H9N2 亚型禽流感病毒的感染。

[0014] 用上述的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒灭活疫苗免疫动物后, 检测特异性 NA 抗体, 能够区分免疫 (H9N1) 或野毒 (H9N2) 感染状况。

[0015] 本发明的有益效果:

[0016] 1. 本发明利用流感病毒的反向遗传学操作技术, 获取了 H9N1 重组禽流感病毒 (A/Wuhan/Re-1/2009 (H9N1))。该病毒保持了我国 H9 亚型禽流感病毒特有的抗原性, 以此作为生产疫苗毒株, 将对 H9N2 亚型禽流感流行株的感染产生良好的特异保护;

[0017] 2. 现行使用的禽流感疫苗均为鸡胚繁殖的全病毒灭活疫苗, 疫苗质量与病毒抗原含量直接相关。本发明的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒含有鸡胚适应株 A/PR/8/34 (H1N1) 的 6 个内部基因 (PB2、PB1、PA、NP、M 和 NS), 病毒生长滴度与野毒相比, 可提高 10 倍左右, 以此为疫苗株生产的疫苗, 可大大降低疫苗生产成本, 提高疫苗质量;

[0018] 3. 能否区分疫苗免疫与野毒感染, 这也是禽流感疫苗使用的一个影响因素, 本发

明的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒保留了 A/PR/8/34(H1N1) 的 NA 基因,通过对免疫动物特异性 NA 抗体的检测,可以区分动物的免疫与野毒感染状况。

具体实施方式

[0019] 下面结合实施例进一步介绍本发明,但是实施例不会构成对本发明的限制。

[0020] 实施例 1:

[0021] 本发明基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒 (A/Wuhan/Re-1/2009 (H9N1)), 保藏号为 CCTCC-V200913, 其组成包括具有 H9N2 亚型禽流感病毒 A/Chicken/Hubei/C1/2007 (H9N2) 的 HA 基因以及 H1N1 流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1) 的 7 个内部基因 PB2、PB1、PA、NP、NA、M 和 NS, 其制备方法包括以下几个步骤:

[0022] 1. 以我国 H9N2 亚型禽流感病毒 A/Chicken/Hubei/C1/2007 (H9N2) 株 RNA 为模板, 以特异性引物 RT-PCR 扩增 HA 全长 cDNA, 并插入含有 RNA 聚合酶 I, RNA 聚合酶 II 的 RNA 双向转录载体 pHW2000 的 BsmB I 位点。

[0023] 2. RT-PCR 扩增流感病毒高滴度鸡胚适应株的 7 个基因片段 PB2, PB1, PA, NP, NA, M 和 NS 全基因 cDNA, 分别按上述方法插入 pHW2000 中, 获取了 8 个表达质粒, 分别命名为 pHW-H9-HA, pHW-PR8-PB2、pHW-PR8-PB1、pHW-PR8-PA、pHW-PR8-NP、pHW-PR8-NA、pHW-PR8-M 和 pHW-PR8-NS。

[0024] 3. 利用脂质体转染法将上述 8 个基因的双向表达质粒同时导入单层的 293T 细胞, 72 小时收获细胞上清, 接种 10 日龄鸡胚尿囊腔, 72 小时后收取尿囊液并检测血凝 (HA) 活性。HA 阳性样品即为基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒。

[0025] 实施例 2:

[0026] 基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒的生长特性

[0027] 将基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒 10 倍稀释后 (10^{-1} - 10^{-10}), 接种于 10 日龄鸡胚, 每胚 0.2ml, 每个剂量组 5 枚鸡胚。35℃ 培养, 72 小时后收集鸡胚尿囊液并检测血凝 (HA) 活性, 其 HA 效价可达 1024, 而鸡胚半数感染量 (EID_{50}) 可达 $10^{10.3}EID_{50}/ml$, 表明该疫苗毒株生长特性良好。

[0028] 实施例 3:

[0029] 基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒的致病性分析

[0030] 将基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒 10 倍稀释后, 接种 10 日龄鸡胚, 每胚 0.2ml。35℃ 培养, 每隔 6 小时观察鸡胚, 收集死亡鸡胚, 直至接种后 7 天, 统计鸡胚的平均死亡时间 (MDT)。实验结果显示, 重组病毒的 MDT > 168 小时, 表明该重组病毒对鸡胚无致病性。

[0031] 另外, 将 10 倍稀释后的基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒接种 7 日龄鸡, 观察接种后的临床症状、发病情况和死亡情况, 连续观察 21 天。结果显示, 病毒感染后, 实验鸡无任何临床症状、全部存活, 表明该病毒对鸡无致病性、安全。

[0032] 实施例 4:

[0033] 基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒的抗原性分析

[0034] 将我国 2000-2007 年流行的 18 个 H9N2 禽流感病毒地方分离株多次免疫兔子后, 制备成高免血清。以基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒与上述的高免血清进行 HI 实验, 测

定重组病毒的抗原性。结果显示,基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒能与所有的高免血清均发生交叉反应,其 HI 效价 ≥ 640 ,表明该病毒的免疫原性好。

[0035] 实施例 5:

[0036] 油乳剂灭活疫苗免疫动物后诱导的抗体反应

[0037] 将基因重组的 H9N1 亚型禽流感病毒接种 10 日龄鸡胚,72 小时后收获病毒尿囊液 ($\geq 10^8 \text{EID}_{50}/\text{ml}$),加入终体积为 0.1% 的甲醛进行灭活,灭活检验合格的病毒尿囊液按水相与油相比例为 1 : 1.5 加入油佐剂,制备成油乳剂灭活疫苗。4-6 周龄雌性 BALB/c 小鼠免疫油乳剂灭活疫苗 0.1ml/只,不同日龄的鸡(7 日龄、14 日龄和 36 周龄)免疫油乳剂灭活疫苗,分别为 0.25ml/只、0.25ml/只和 0.5ml/只,免疫后 28 天,采集血清测定 HI 抗体效价。结果显示,BALB/c 小鼠免疫后 14 天的 HI 抗体效价 ≥ 256 ,28 天后 ≥ 1024 ;不同日龄鸡(1 周龄、2 周龄和 36 周龄)免疫 14 天后的 HI 抗体效价 ≥ 256 ,28 天后 ≥ 1024 。

[0038] 实施例 6:

[0039] 油乳剂灭活疫苗的保护效力

[0040] 4-6 周龄雌性 BALB/c 小鼠免疫油乳剂灭活疫苗 0.1ml/只,不同日龄的鸡(7 日龄、14 日龄和 36 周龄)免疫油乳剂灭活疫苗分别为 0.25ml/只、0.25ml/只和 0.5ml/只,免疫后 28 天,用 H9N2 禽流感病毒进行攻击。观察感染动物的临床症状、发病情况和死亡情况,连续监测 21 天。结果显示,免疫组 BALB/c 小鼠全部存活(保护率 100%),对照组全部死亡;不同日龄的免疫鸡无任何临床症状且全部存活,而对照组的鸡出现明显的临床症状,其死亡率可达 25%。

[0041] 实施例 7:

[0042] 血清学鉴别诊断

[0043] 以 H9N1 基因重组禽流感油乳剂灭活疫苗免疫 14 日龄鸡 20 只,0.25ml/只,免疫后 28 天收集血清;同时,以 10^7EID_{50} 剂量的 H9N2 禽流感病毒感染 14 日龄鸡 20 只,免疫后 28 天收集血清。以 N2 为诊断抗原,采用 WHO 推荐的标准 NI 试验方法,对 H9N1 基因重组禽流感油乳剂灭活疫苗免疫的血清和 H9N2 禽流感病毒感染的血清进行检测。结果显示,免疫油乳剂灭活疫苗的所有鸡均为阴性,而 H9N2 禽流感病毒感染的血清均呈阳性,这表明采用血清学检测方法可以区分动物的免疫与感染。

[0044] 基因重组的 A/Wuhan/Re-1/2009 (H9N1) 病毒基因序列

[0045] SEQ ID No. 1

[0046] AGCAAAAGCAGGGGAATTCACAACCAGTCAAAAATGGAACAATATCACTAATAGCTATACTACTAGTAGTAACAGTAA

[0047] GCAATGCAGATAAAATCTGCATCGGCTACCAATCAACAACTCCACAGAACCTGTGGATACGCTAACAGAAAACAATGT

[0048] CCCTGTGACACATGCTAAAGAAATGCTCCACACAGAGCACAATGGGATGCTGTGTGCAACAAATCTGGGACATCCTCTC

[0049] ATTCTAAACACCTGTACCATTGAAGGACTGATCTATGGCAACCCCTTCTCGTGATCAGCTGTTGGGAGGAGGAAAAATGGT

[0050] CCTACATCGTCGAAAGACCATCGGCCGTTAATGGAATGTGTTACCCCTGGGAATGTAGAAAACTAGAGGAACTAAGATC

[0051] ACTCTTTAGTTCTGCTAGTTCTACCAAAGAATTCGGATCTTTCCAGACACGATCTGGAATGTGTCTTACAATGGAACA

[0052] AGCAAAGCATGTTTCAGATTCATTTCTACAGAAGCATGAGATGGCTGACTCAAAGAACACCGCTTACCCTATTCAGACG

[0053] CCCAATACACAAATAATAGAGGAAAGAGCATTCTTTTCATGTGGGGCATAAATCACCCACCCACCGATACTGTACAGAC

[0054] AAATTTGTACACAAGGACCGACACAACAACAAGTGTGACAACAGAGGATATAACTAGAACCTTCAAACCAATGATAGGG

[0055] CCAAGGCCCTTGTCAATGGTTCAGCAGGGGAGAAATGATTATTATGGTCCGGTATTAACCAGGTCAGACATTCGCGAA

[0056] TAAGATCCAATGGGAATCTAATTTGCTCCATGGTATGGACACATTTCTTCCAGGAGAGAGCCACCGGAAGAATCCCTGAAGAC
[0057] TGATTTAAACAGTGGTAACTGTGTAGTGCAATGTCAGACTGAAAGAGGTGGCTTAAACACCACATTTGCCGTTCCACAAT
[0058] GTCAGTAAGTATGCATTTGGGAACTGCCCAAAGTATGTTGGAGTAAAGAGTCTCAGACTGGCAGTTGGTCTAAGAAATG
[0059] TGCCTGCTAGATCAAGTAGAGGACTATTTGGGGCTATAGCTGGTTTCATAGAGGGAGGTTGGTCAGGGTTAGTTCGCTGG
[0060] TTGGTATGGGTTCCAGCATTCAAAATGATCAAGGGGTAGGTATGGCTGCAGATAGAGGGTCAACTCAAAGGGCAATTGAC
[0061] AAAATAACATCCAAAGTGAATAATATAGTCGATAAAAATGAACAAGCAGTATGAAATTAATGATCATGAATTCAGCGAGG
[0062] TTGAAACTAGACTCAATATGATCAATAATAAGATTGATGATCAAAATACAAGACATATGGGCTTATAATGCAGAATTGCT
[0063] AGTGCTGCTTGA AAAATCAGAAAACACTCGATGAACATGATGCAAAATGTGAACAATCTATATAACAAAGTGAAGAGGGCA
[0064] CTGGGTTCCAATGCCATGGAAGACGGGAAAGGATGTTTTGAGCTATACCATAAAATGTGCTGATCAGTGCATGGAGACAA
[0065] TTCGGAACGGGACCTATAACAGGAGAAAGTATAAAGAGGAAGCAAACTAGAAAAGACAGAAAATAGAAGGGGTCAAGCT
[0066] GGAATCTGAAGGAACTTACAAAATCCTCACCATTTATTCGACTGTGCGCTCATCTCTGTGATTGCAATGGGGTTTGCT
[0067] GCCTTCTTGTTCITGGCCATGTCCAATGGATCTTGCAGATGCAACATTTGTATATAAATGGCAAAAAACCCCTTGTTC
[0068] TACT
[0069] SEQ ID No. 2
[0070] AGCGAAAGCAGGTCAATTTATATTTCAATATGGAAAGAATAAAAGAACTAAGAAATCTAATGTGCGAGTCTCGCACCCGCG
[0071] AGATACTCACAAAAACCACCGTGGACCATATGGCCATAATCAAGAAGTACACATCAGGAAGACAGGAGAAGAACCCAGC
[0072] ACTTAGGATGAAATGGATGATGGCAATGAAATATCCAATTACAGCAGACAAGAGGATAACGGAAATGATTCCTGAGAGA
[0073] AATGAGCAAGGACAAACTTTATGGAGTAAAATGAATGATGCCGGATCAGACCGAATGATGGTATCACCTCTGGCTGTGA
[0074] CATGGTGAATAGGAATGGACCAATGACAAAATACAGTTCATTA TCCAAAAATCTACAAAACCTTATTTTGAAAGAGTCGA
[0075] AAGGCTAAAGCATGGAACCTTTGGCCCTGTCCATTTTAGAAACCAAGTCAAAAATACGTGGGAGAGTTGACATAAAATCCT
[0076] GGTCATGCAGATCTCAGTGCCAAGGAGGCACAGGATGTAATCATGGAAGTTGTTTTCCCTAACGAAAGTGGGAGCCAGGA
[0077] TACTAACATCGGAATCGCAACTAACGATAACCAAAGAGAAGAAAGAAGAACTCCAGGATTGCAAAAATTTCTCCTTTAAT
[0078] GGTTGCATACATGTTGGAGAGAGAAGTGGTCCGCAAAACGAGATTCCTCCCAGTGGCTGGTGGAAACAAGCAGTGTGTAC
[0079] ATTGAAGTGTTCATTTGACTCAAGGAACATGCTGGGAACAGATGTATACTCCAGGAGGGGAAGTGAGGAATGATGATG
[0080] TTGATCAAAGCTTGATTAATGCTGCTAGGAACATAGTGAGAAGAGCTGCAGTATCAGCAGATCCACTAGCATCTTTATT
[0081] GGAGATGTGCCACAGCACAGATTTGGTGAATTAGGATGGTAGACATCCTTAGGCAGAACCCAAACAGAAGAGCAAGCC
[0082] GTGGATATATGCAAGGCTGCAATGGGACTGAGAAATTAGCTCATCCTTCAGTTTTGGTGGATTACATTTAAGAGAACAA
[0083] GCCGATCATCAGTCAAGAGAGAGGAAGAGGTGCTTACGGGCAATCTTCAAACATTGAAGATAAGAGTGCATGAGGGATA
[0084] TGAAGAGTTACAAATGGTTGGGAGAAGAGCAACAGCCATACTCAGAAAAGCAACCAGGAGATTGATTCAGCTGATAGTG
[0085] AGTGGGAGAGACGAACAGTCGATTGCCGAAAGCAATAATTTGGGCCATGGTATTTTACAGGAGGATTGTATGATAAAAG
[0086] CAGTTAGAGGTGATCTGAATTTTCGTC AATAGGGCGAATCAGCGATTGAATCCTATGCATCAACTTTTAAGACATTTTCA
[0087] GAAGGATGCGAAAGTGCTTTTTCAAATTTGGGGAGTTGAACCTATCGACAATGTGATGGGAATGATTTGGGATATTGCC
[0088] GACATGACTCCAAGCATCGAGATGTCAATGAGAGGAGTGAGAAATCAGCAAAAATGGGTGTAGATGAGTACTCCAGCACGG
[0089] AGAGGGTAGTGGTGAAGCATTGACCGTTTTTTGAGAAATCCGGGACCAACGAGGAAATGTACTACTGTCTCCCGAGGAGGT
[0090] CAGTGAACACAGGGAACAGAGAACTGACAATAACTTACTCATCGTCAATGATGTGGGAGATTAAATGGTCCCTGAATCA
[0091] GTGTTGGTCAATACCTATCAATGGATCATCAGAACTGGGAAACTGTTAAAAATTCAGTGGTCCCAGAACCCCTACAATGC
[0092] TATACAATAAAAATGGAATTTGAACCAATTCAGTCTTTAGTACCTAAGGCCATTAGAGGCCAATACAGTGGGTTGTAAAG
[0093] AACTCTGTTCCAACAAATGAGGGATGTGCTTTGGGACATTTGATACCGCACAGATAATAAAAATCTTCCCTTCGCAGCC
[0094] GCTCCACCAAAGCAAAGTAGAATGCAGTTCTCCTCATTTACTGTGAATGTGAGGGGATCAGGAATGAGAATACTTTGTA

[0095] GGGGCAATTCTCCTGTATTCAACTACAACAAGGCCACGAAGAGACTCACAGTTCTCGGAAAGGATGCTGGCACTTTAAC
[0096] TGAAGACCCAGATGAAGGCACAGCTGGAGTGGAAATCCGCTGTTCTGAGGGGATTCCTCATTCTGGGCAAAGAAGACAGG
[0097] AGATATGGGCCAGCATTAAAGCATCAATGAACTGAGCAACCTTGCAGAAAGGAGAGAAGGCTAATGTGCTAATTTGGGCAAG
[0098] GAGACGTGGTGTGGTAATGAAACGAAAACGGGACTCTAGCATACTTACTGACAGCCAGACAGCGACCAAAAAGAATTCG
[0099] GATGGCCATCAATTAGTGTGCAATAGTTTAAAAACGACCTTGTCTACT
[0100] SEQ ID No. 3
[0101] AGCGAAAGCAGGCAAACCATTTGAATGGATGTCAATCCGACCTTACTTTTCTTAAAAGTGCCAGCACAAAATGCTATAA
[0102] GCACAACTTTCCCTTATACCGGAGACCCCTCCCTACAGCCATGGGACAGGAACAGGATACACCATGGATACTGTCAACAG
[0103] GACACATCAGTACTCAGAAAAGGAAGATGGACAACAAACCCGAACTGGAGCACCCCACTCAACCCGATTGATGGG
[0104] CCACTGCCAGAAGACAATGAACCAAGTGGTTATGCCCAAACAGATTGTGTATTGGAAGCAATGGCTTTCCCTGAGGAAT
[0105] CCCATCCTGGTATTTTTGAAAACTCGTGTATTGAAACGATGGAGGTTGTTACAGAAAACAGTAGACAGGCTGACACA
[0106] AGGCCGACAGACCTATGACTGGACTCTAAATAGAAAACAGCCTGCTGCAACAGCATTGGCCAACACAATAGAAGTGTTC
[0107] AGATCAAAATGGCCTCACGGCCAATGAGTCTGGAAGGCTCATAGACTTCCCTAAGGATGTAATGGAGTCAATGAACAAAG
[0108] AAGAAATGGGGATCACAACCTCATTTCAGAGAAAGAGACGGGTGAGAGACAATATGACTAAGAAAATGATAACACAGAG
[0109] AACAATAGGTAAGGAAGCAGAGATTGAACAAAAGGAGTTATCTAATTAGAGCATTGACCCTGAACACAATGACCAAA
[0110] GATGCTGAGAGAGGAAGCTAAAACGGAGAGCAATTGCAACCCAGGGATGCAAATAAGGGGGTTGTATACTTTGTTG
[0111] AGACACTGGCAAGAAGTATATGTGAGAAACTTGAACAATCAGGGTTGCCAGTTGGAGGCAATGAGAAGAAAGCAAAGTT
[0112] GGCAAATGTTGTAAGGAAGATGATGACCAATTCCTCAGGACACCGAACTTTCTTTCCCATCACTGGAGATAACACCAAA
[0113] TGGAACGAAAATCAGAATCCTCGGATGTTTTTGGCCATGATCACATATATGACCAGAAAATCAGCCCGAATGGTTTCAGAA
[0114] ATGTTCTAAGTATTGCTCCAATAATGTTCTCAAACAAAATGGCGAGACTGGGAAAAGGGTATATGTTTGAGAGCAAGAG
[0115] TATGAAACTTAGAACCCAAATACCTGCAGAAATGCTAGCAAGCATTGATTTGAAATATTTCAATGATTCACAAGAAAG
[0116] AAGATTGAAAAATCCGACCGCTCTTAATAGAGGGGACTGCATCATTGAGCCCTGGAATGATGATGGGCATGTTCAATA
[0117] TGTAAAGCACTGTATTAGGGCTCTCCATCCTGAATCTTGGACAAAAGAGATACACCAAGACTACTTACTGGTGGGATGG
[0118] TCTTCAATCCTCTGACGATTTTGTCTGATGTGAATGCACCAATCATGAAGGGATTCAAGCCGGAGTCGACAGGTTT
[0119] TATCGAACCTGTAAGCTACTTGAATCAATATGAGCAAGAAAAAGTCTTACATAAACAGAACAGGTACATTTGAATTCA
[0120] CAAGTTTTTCTATCGTTATGGGTTTGTGGCAAATTCAGCATGGAGCTTCCCAGTTTTGGGGTGTCTGGGATCAACGA
[0121] GTCAGCGGACATGAGTATTGGAGTTACTGTGTCATAAAAACAATATGATAAAACAATGATCTTGGTCCAGCAACAGCTCAA
[0122] ATGGCCCTCAGTTGTTTCATCAAAGATTACAGGTACAGTACCGATGCCATAGAGGTGACACACAAAATACAAAACCGAA
[0123] GATCATTTGAAATAAAGAAACTGTGGGAGCAAACCGGTTCCAAAGCTGGACTGCTGGTCTCCGACGGAGGCCCAAATTT
[0124] ATACAACATTAGAAATCTCCACATTCCTGAAGTCTGCCTAAAAATGGGAATTTGATGGATGAGGATTACCAGGGGCGTTTA
[0125] TGCAACCCACTGAAACCATTTGTCAGCCATAAAGAAATGAAATCAATGAACAATGCAGTGATGATGCCAGCACATGGTC
[0126] CAGCCAAAAACATGGAGTATGATGCTGTTGCAACAACACACTCCTGGATCCCCAAAAGAAATCGATCCATCTTGAATAC
[0127] AAGTCAAAGAGGAGTACTTGAAGATGAACAAATGTACCAAAGGTGCTGCAATTTATTTGAAAAATTTCTTCCCAGCAGT
[0128] TCATACAGAAGACCAGTCGGGATATCCAGTATGGTGGAGGCTATGGTTTCCAGAGCCCGAATGATGCACGGATTGATT
[0129] TCGAATCTGGAAGGATAAAGAAAGAAGAGTTCACTGAGATCATGAAGATCTGTTCCACCATTGAAGAGCTCAGACGGCA
[0130] AAAATAGTGAATTTAGCTTGTCTTTCATGAAAAAATGCCTTGTCTACT
[0131] SEQ ID No. 4
[0132] AGCGAAAGCAGGTACTGATCCAAAATGGAAGATTTTGTGCGACAAATGCTTCAATCCGATGATTGTGAGCTTGGGAAA
[0133] AAACAATGAAAGAGTATGGGGAGGACCTGAAAATCGAAAACAAACAAATTTGCAGCAATATGCACTCACTTGAAGTATG

[0134] CTTCATGTATTCAGATTTTCACTTCATCAATGAGCAAGGCGAGTCAATAATCGTAGAACTTGGTGATCCAAATGCACTT
[0135] TTGAAGCACAGATTTGAAATAATCGAGGGAAGAGATCGCACAATGGCCTGGACAGTAGTAAACAGTATTTGCAACACTA
[0136] CAGGGGCTGGGAAACCAAAGTTTCTACCCAGATTTGTATGATTACAAGGAGAATAGATTCATCGAAATTTGGAGTAAACAAG
[0137] GAGAGAAGTTCACATATACTATCTGGAAAAGGCCAATAAAATTAATCTGAGAAAACACACATCCACATTTTCTCGTTC
[0138] ACTGGGGAAGAAATGGCCACAAAGGCAGACTACACTCTCGATGAAGAAAGCAGGGCTAGGATCAAAAACAGACTATTCA
[0139] CCATAAGACAAGAAATGGCCAGCAGAGGCTCTGGGATTCCTTTTCGTTCAGTCCGAGAGAGGAGAAGAGACAATTGAAGA
[0140] AAGGTTTGAAATCACAGGAACAATGGCCAAAGCTTGCCGACCAAAGTCTCCCGCGAACTTCTCCAGCCTTGAAAAATTTT
[0141] AGAGCCTATGTGGATGGATTCGAACCGAACGGCTACATTGAGGGCAAGCTGTCCCAAATGTCCAAAGAAGTAAATGCTA
[0142] GAATCGAACCTTTTTTTGAAAAACAACCCAGCACCCTTAGACTTCCGAATGGGCCTCCCTGTTCTCAGCGGTCCAAGTT
[0143] CCTGCTGATGGATGCCTTAAAAATTAAGCATTGAGGACCCAAGTTCATGAAGGAGAGGGAATACCGCTATATGATGCAATC
[0144] AAATGCATGAGAACATTTCTTTGGATGGAAAGGAACCCAATGTTGTTAAACCACACGAAAAGGGAATAAATCCAAATTTATC
[0145] TTCTGTTCATGGAAGCAAGTACTGGCAGAACTGCAGGACATTTGAGAATGAGGAGAAAAATCCAAAGACTAAAAATATGAA
[0146] GAAAAACAAGTCAGCTAAAGTGGGCCTTTGGTGAACATGGCACCAGAAAAGGTAGACTTTGACGACTGTAAAGATGTA
[0147] GGTGATTTGAAGCAATATGATAGTATGAAACCAGAATGAGGTCGCTTGCAAGTTGGATTCAGAAATGAGTTTAAACAAGG
[0148] CATGCGAACTGACAGATTCAGCTGGATAGAGCTCGATGAGATTTGGAGAAGATGTGGCTCCAATTTGAACACATTTGCAAG
[0149] CATGAGAAGGAATTAATTTACATCAGAGGTGTCTCACTGCAGAGCCACAGAAATACATAATGAAGGGGTGTACATCAAT
[0150] ACTGCCCTTGCTTAATGCATCTTGTGCAGCAATGGATGATTTCCAATTAATTTCCAATGATAAGCAAGTGTAGAACTAAGG
[0151] AGGGAAGGCGAAAAGACCAACTTGTATGGTTTCATCATAAAAAGGAAGATCCCACTTAAGGAATGACACCGACGTGGTAAA
[0152] CTTTGTGAGCATGGAGTTTTTCTCTCACTGACCCAAGACTTGAACCACACAAAATGGGAGAAGTACTGTGTTCTTGAGATA
[0153] GGAGATATGCTTCTAAGAAGTGCCATAGGCCAGGTTTCAAGGCCCATGTTCTTGTATGTGAGAACAAAATGGAACCTCAA
[0154] AAATTAATAATGAAATGGGGAATGGAGATGAGGCGTTGCCTCCTCCAGTCACTTCAACAAAATGAGAGTATGATGGAAGC
[0155] TGAGTCTCTGTCAAAGAGAAAAGACATGACCAAAGAGTTCTTTGAGAACAAAATCAGAAAACATGGCCCATTTGGAGAGTCC
[0156] CCCAAAGGAGTGGAGGAAAGTTCCATTGGGAAGGTCTGCAGGACTTTATTAGCAAAGTCGGTATTCAACAGCTTGTATG
[0157] CATCTCCACAACCTAGAAGGATTTTTCAGCTGAATCAAGAAAAGTCTTCTTATCGTTCAAGCTCTTAGGGACAACCTGGA
[0158] ACCTGGGACCTTTGATCTTGGGGGGCTATATGAAGCAATGAGGAGTGCCTAATTAATGATCCCTGGGTTTTGCTTAAT
[0159] GCTTCTTGGTTCAACTCCTTCCCTTACACATGCATGAGTTAGTTGTGGCAGTGCTACTATTTGCTATCCATACTGTCCA
[0160] AAAAAGTACCTTGTCTTCTACT
[0161] SEQ ID No. 5
[0162] AGCAAAAGCAGGGTAGATAATCACTCACTGAGTGACATCAAAATCATGGCGTCCCAAGGCACCAAAACGGTCTTACGAAC
[0163] AGATGGAGACTGATGGAGAACGCCAGAATGCCACTGAAATCAGAGCATCCGTCCGAAAAATGATTGGTGAATTTGGACG
[0164] ATTTCTACATCCAAATGTGCACCGAACTTAAACTCAGTGATTTATGAGGGACGGTTGATCCAAAACAGCTTAAACAATAGAG
[0165] AGAATGGTGTCTCTGCTTTTGACGAAAGGAGAAAATAAATACCTGGAAGAACATCCCAGTGCAGGGGAAAGATCCTAAGA
[0166] AAATGGAGGACCTATATACAGGAGATAAACGGAAAAGTGGATGAGAGAACTCATCCTTTATGACAAAAGAAGAAAATAG
[0167] GCGAATCTGGCGCCAAGCTAATAATGGTGAAGATGCAACGGCTGGTCTGACTCACATGATGATCTGGCATTTCCAAATTTG
[0168] AATGATGCAACTTATCAGAGGACAAGACTCTTGTTCGCACCGGAATGGATCCAGGATGTGCTCTCTGATGCAAGGTT
[0169] CAACTCTCCCTAGGAGGTCTGGAGCCGAGGTGCTGCAGTCAAAGGAGTTGGAACAATGGTGAATTTGGTTCAGGAT
[0170] GATCAAAAGTGGGATCAATGATCGAACTTCTGGAGGGGTGAGAATGGACGAAAAACAAGAATTTGCTTATGAAAAGAATG
[0171] TGCAACATTTCTCAAAGGAAAATTTCAAATGCTGCACAAAAAGCAATGATGGATCAAGTGAGAGAGAGCCGGAAACCCAG
[0172] GGAATGCTGAGTTGGAAGATCTCACTTTTCTAGCACGGTCTGCACATCATTTGAGAGGGTGGTTGCTCACAAGTCTCTG

[0173] CCTGCCTGCCTGTGTGTATGGACCTGCCGTAGCCAGTGGGTACGACTTTGAAAGAGAGGGATACTCTCTAGTCGGAATA
 [0174] GACCCCTTTCAGACTGCTTCAAAACAGCCAAGTGTACAGCCCTAATCAGACCAAATGAGAATCCAGCACACAAGAGTCAAC
 [0175] TGGTGTGGATGGCATGCCATTTGCGCCATTTGAAGATCTAAGAGTATTAAGCTTTCATCAAAGGGACGAAGGTGGTCCC
 [0176] AAGAGGGAAGCTTCCACTAGAGGAGTTCAAATTGCTTCCAATGAAAATATGGAGACTATGGAATCAAGTACACTTGAA
 [0177] CTGAGAAGCAGGTACTGGGCCATAAGGACCAGAAGTGGAGGAAACACCAATCAACAGAGGGCATCTGCGGGCCAAATCA
 [0178] GCATACAACCTACGTTCTCAGTACAGAGAAATCTCCCTTTTGACAGAACAACCATTAATGGCAGCATTCACTGGGAATAC
 [0179] AGAGGGGAGAACATCTGACATGAGGACCGAAATCATAAGGATGATGGAAAGTGCAAGACCAGAAGATGTGTCTTTCCAG
 [0180] GGGCGGGAGTCTTCGAGCTCTCGGACGAAAAGGCAGCGAGCCCGATCGTGCCTTCCCTTTGACATGAGTAATGAAGGAT
 [0181] CTTATTTCTTCGGAGACAATGCAGAGGAGTACGACAATTAAGAAAAATACCCTTGTCTACT

[0182] SEQ ID No. 6

[0183] AGCGAAAGCAGGGGTTTAAATGAATCCAAATCAGAAAATAATAAACCATTGGATCAATCTGTATGGTAGTCGGACTAAT
 [0184] TAGCCTAATATTGCAAATAGGAAATATAACCTCAATATGGATTAGCCATTCAATTCAAAAGTCAAACCATACT
 [0185] GGAATATGCAACCAAAACATCATTACCTATAAAAATAGCATCTGGGTAAAGGACCCAACTTCAGTGATATTAACCGGCA
 [0186] ATTCATCTCTTTGTCCCATCCGTGGGTGGGCTATATACAGCAAAGACAATAGCATAAGAATTGGTTCCAAAGGAGACGT
 [0187] TTTTGTATAAGAGAGCCCTTTATTTTCATGTTCTCACTTGGAAATGCAGGACCTTTTTTCTGACCCAAGGTGCCCTACTG
 [0188] AATGACAGGCATTCAAATGGGACTGTTAAGGACAGAAGCCCTTATAGGGCCTTAATGAGCTGCCCTGTCCGTGAAGCTC
 [0189] CGTCCCGTACAATTCAGATTTGAATCGGTTGCTTGGTCAGCAAGTGCATGTCATGATGGCATGGGCTGGCTAACAAT
 [0190] CGGAATTTCCAGTCCAGATAATGGAGCAGTGGCTGTATTAATAACAACGGCATAATAACTGAAACCATAAAAAGTTGG
 [0191] AGGAAGAAAATATTGAGGACACAAGAGTCTGAATGTGCCTGTGTAAATGGTTTCATGTTTTACTATAATGACTGATGGCC
 [0192] CGAGTGATGGGCTGGCCCTCGTACAAAATTTTCAAGATCGAAAAGGGGAAGGTTACTAAAATCAATAGAGTTGAATGCACC
 [0193] TAATTTCTCACTATGAGGAATGTTCCCTGTTACCCGTGATACCGCAAAGTGATGTGTGTGTGCAGAGACAATTTGGCATGGT
 [0194] TCGAACCGGCCGTGGGTGTCTTTCCGATCAAACCTGGATTATCAAATAGGATACATCTGCAGTGGGGTTTTCCGGTGACA
 [0195] ACCCGCGTCCCAAAGATGGAACAGGCAGCTGTGGTCCAGTGTATGTTGATGGAGCAAACGGAGTAAAGGGATTTTCATA
 [0196] TAGGTATGGTAATGGTGTTTGGATAGGAAGGACCAAAAGTACAGTTCAGACATGGGTTTGAGATGATTTGGGATCCT
 [0197] AATGGATGGACAGAGACTGATAGTAAGTTCTCTGTGAGGCAAGATGTTGTGGCAATGACTGATTTGGTCAGGGTATAGCG
 [0198] GAAGTTTCGTTCAACATCCTGAGCTAACAGGGCTAGACTGTATAAGGCCGTGCTTCTGGGTGAATTAATCAGGGGACG
 [0199] ACCTAAAGAAAAACAATCTGGACTAGTGCAGCAGCATTTCTTTTTGTGGCGTGAATAGTGATACTGTAGATTGGTCT
 [0200] TGGCCAGACGGTGTGAGTTGCCATTCACCATTGACAAGTAGTCTGTTCAAAAAACTCCTTGTCTACT

[0201] SEQ ID No. 7

[0202] AGCAAAAGCAGGTAGATATTGAAAGATGAGTCTTCTAACCAGGTCGAAACGTACGTTCTCTATCATCCCGTCAGGC
 [0203] CCCCTCAAAGCCGAGATAGCACAGAGACTTGAAGATGCTTTGACAGGAAGAACCCGATCTTGAGGTTCTCATGGAAT
 [0204] GGCTAAAGACAAGACCAATCCTGTCACTCTGACTAAGGGGATTTTAGGATTTGTGTTCACGCTCACCGTGCCAGTGA
 [0205] GCGAGGACTGCAGCGTAGACGCTTTGTCCAAACTGCCCTTAATGGGAACGGGGATCCAAATAACATGGACAAGCAGTT
 [0206] AAACGTATAGGAAGCTCAAGAGGGAGATAACATTCATGGGGCCAAAGAAATCTCACTCAGTTATTTCTGCTGGTGCAC
 [0207] TTGCCAGTTGTATGGGCCTCATATACAACAGGATGGGGCTGTGACCCTGAAGTGGCATTGGCCTGGTATGTGCAAC
 [0208] CTGTGAACAGATTGCTGACTCCAGCATCGGTCTCATAGGCAAATGGTGACAACAACCAATCCACTAATCAGACATGAG
 [0209] AACAGAATGGTTTATAGCCAGCACTACAGCTAAGGCTATGGAGCAAATGGCTGGATCGAGTGAGCAAGCAGCAGAGGCCA
 [0210] TGGAGGTTGCTAGTCAAGCTAGGCAAATGGTGCAAGCGATGAGAAACATTTGGGACTCATCCTAGCTCCAGTGTCTGGTCT
 [0211] GAAAAATGATCTTCTTGAATAATTTGCAGGCCTATCAGAAACGAATGGGGTGCAGATGCAACGGTTCAAGTGATCCTCT

[0212] CGCTATTGCCGCAAATATCATTGGGATCTTGCACTTGACATTGTGGATTCTTGATCGTCTTTTTTTTCAAATGCATTTAC
[0213] CGTCGCTTTAAATACGGACTGAAAGGAGGGCCTTCTACGGAAGGAGTGCCAAAGTCTATGAGGGAAGAATATCGAAAGG
[0214] AACAGCAGAGTGCTGTGGATGCTGACGATGGTCATTTTGTTCAGCATAGAGCTGGAGTAAAAAACTACCTTGTTTCTACT
[0215] SEQ ID No. 8
[0216] AGCAAAAGCAGGGTGACAAAAACATAATGGATTCAAACACTGTGTCAAGCTTTCAGGTAGATTGCTTTCTTTGGCATGT
[0217] CCGCAAGCGAGTTGCAGACCAAGAAGTACTAGGTGATGCCCATTCCTTGATCGGCTTCGCCGAGATCAGAAATCCCTAAGA
[0218] GGAAGGGGCGACTCTCGGTCTGGACATCGAGACAGCCACACGTGCTGGAAAGCAGATAGTGGAGCGGATTCGAAAG
[0219] AAGAATCCGATGAGGCACCTAAAAATGACCATGGCCTCTGTACCTGCGTCCGCTTACCTAACTGACATGACTCTTGAGGA
[0220] AATGTCAAGGGACTGGTCCATGCTCATAACCAAGCAGAAAGTGGCAGGCCCTCTTTGTATCAGAAATGGACCAGGCGATC
[0221] ATGGATAAGAACCTCATACTGAAAGCGAACTTCAGTGTGATTTTTGACCGGCTGGAGACTCTAATATTGCTAAGGGCTT
[0222] TCACCGAAGAGGGAGCAATTGTTGGCGAAATTCACCATTGCCCTTCTCTTCCAGGACATACTGCTGAGGATGTCAAAAA
[0223] TGCAGTTGGAGTCCTCATCGGAGGGCTTGAATGGAATGATAACACAGTTCGAGTCTCTGAAACTCTACAGAGATTGCT
[0224] TGGAGAAGCAGTAATGAGAAATGGGAGACCTCCACTCACTCCAAAAACAGAAACGAGAAATGGCGGGAAACAATTAGGTCAG
[0225] AAGTTTGAAGAAATAAGATGGTTGATTGAAGAAGTGAGACACAACTGAAGGTAACAGAGAATAGTTTTGAGCAAATAA
[0226] CATTATGCAAGCCTTACATCTATTGCTTGAAGTGGAGCAAGAGATAAGAAGCTTCTCATTTCAGCTTATTTAATAATA
[0227] AAAACACCCCTTGTTTCTACT

专利名称(译)	基因重组的H9N1亚型禽流感病毒及其应用		
公开(公告)号	CN101914500A	公开(公告)日	2010-12-15
申请号	CN200910272278.3	申请日	2009-09-28
[标]申请(专利权)人(译)	湖北省农业科学院畜牧兽医研究所		
申请(专利权)人(译)	湖北省农业科学院畜牧兽医研究所		
当前申请(专利权)人(译)	湖北省农业科学院畜牧兽医研究所		
[标]发明人	伍锐 徐涂平 刘泽文 杨克礼 梁望旺 段正赢 邓均华 周丹娜 熊忠良		
发明人	伍锐 徐涂平 刘泽文 杨克礼 梁望旺 段正赢 邓均华 周丹娜 熊忠良		
IPC分类号	C12N7/01 A61K39/145 A61P31/16 G01N33/53 C12R1/93		
代理人(译)	崔友明		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种基因重组的H9N1亚型禽流感病毒，以及该病毒在制备预防H9N2亚型禽流感病毒感染的灭活疫苗中的应用，该病毒已于2009年8月3日保藏于中国典型培养物保藏中心，保藏编号为CCTCC V200913，包括具有H9N2亚型禽流感病毒A/Chicken/Hubei/C1/2007(H9N2)的HA基因以及H1N1流感病毒A/PR/8/34(H1N1)的7个内部基因PB2、PB1、PA、NP、NA、M和NS，上述的基因重组的H9N1亚型禽流感病毒在制备预防H9N2亚型禽流感病毒感染的灭活疫苗的应用以及H9N1亚型禽流感灭活疫苗在区分免疫(H9N1)或野毒(H9N2)感染状况中的应用。