



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0032856

(51)⁷ C12N 7/00; C12N 15/86

(13) B

-
- (21) 1-2016-01872 (22) 19/12/2014
(86) PCT/EP2014/078929 19/12/2014 (87) WO2015/092058 25/06/2015
(30) 13199177.0 20/12/2013 EP; 14175691.6 03/07/2014 EP
(45) 25/08/2022 413 (43) 25/10/2016 343A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH (DE)
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) GALLEI, Andreas (DE); KELLER, Christoph (DE); SCHACHT, Erik (DE);
HERREL, Marieke (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA VIRUT GÂY HỘI CHỨNG RỐI LOẠN HÔ HẤP VÀ SINH SẢN Ở LỢN (PRRS) VÀ CHẾ PHẨM CHỨA PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến biến thể virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS). Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất virus PRRS, phân tử axit nucleic mã hóa virus PRRS, và các cấu trúc ADN và sản phẩm phiên mã ARN có liên quan. Sáng chế còn đề cập đến tế bào được chuyển nhiễm với các cấu trúc ADN và sản phẩm phiên mã ARN này, và chế phẩm chứa phân tử axit nucleic này. Chế phẩm vaccin chứa phân tử axit nucleic với các đặc tính được cải thiện cũng được đề xuất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực sức khỏe động vật.

Theo nghiên cứu thứ nhất, sáng chế đề cập đến biến thể virus PRRS mới. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng virus PRRS này để nghiên cứu hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS), bệnh do virus gây ra ảnh hưởng đến họ lợn, và sử dụng trong phát triển vaccin, các phương pháp trị liệu và chẩn đoán để phòng ngừa, điều trị và chẩn đoán PRRS.

Theo nghiên cứu thứ hai, sáng chế đề cập đến trình tự axit nucleic mà bao gồm hệ gen của dòng virus PRRS lây nhiễm kiểu gen I (EU). Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng trình tự axit nucleic của dòng virus PRRS lây nhiễm kiểu gen I để tạo ra virus sống giảm độc lực hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) ở họ lợn và để phát triển vaccin, các phương pháp trị liệu và chẩn đoán để phòng ngừa, điều trị và chẩn đoán PRRS.

Kết hợp các nghiên cứu nêu trên, theo nghiên cứu thứ ba, virus PRRS mới với các đặc tính được cải thiện được đề xuất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus gây hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (*Porcine reproductive and respiratory syndrome virus* - PRRSV) là thành phần thuộc họ virus *Arteriviridae* và, cùng với *Coronaviridae*, thuộc bộ virus *Nidovirales*. PRRSV là virus có vỏ bọc với hệ gen ARN sợi đơn, chiều dương với kích cỡ khoảng 15 kilobazơ bao gồm chín khung đọc mở (open reading frame - ORF), có tên ORF1a, ORF1ab, ORF2a, ORF 2ab, và từ ORF3 đến ORF7. Các ORF 1a và 1ab mã hóa các polypeptide lớn mà được xử lý thành các protein phi cấu trúc của virus (viral nonstructural protein - nsp) bằng quá trình tách auto và tách trans của các proteaza virus nsp1, nsp2, và nsp4 (Snijder and Meulenberg, 1998). ORF4 mã hóa glycoprotein phụ (GP4) mà được tìm thấy trong vỏ bọc virus, tiếp theo glycoprotein chính (GP5) và hai glycoprotein phụ khác (GP2a và GP3), trong đó tất cả các glycoprotein này là quan trọng để sản sinh virus lây nhiễm.

PRRSV được xem là một trong số những tác nhân lây nhiễm quan trọng nhất về mặt kinh tế ở lợn gây ra sự không có khả năng sinh sản trong giai đoạn muộn ở lợn nái và các bệnh hô hấp ở lợn đang sinh trưởng. Thông thường, lây nhiễm PRRSV là phức tạp do lây nhiễm vi khuẩn thứ phát được cho do là bản tính ức chế miễn dịch của virus. Ngoài ra nhiễm virus PRRSV trong máu kéo dài trong nhiều tuần, và sau đó virus vẫn có thể được phát hiện trong các cơ quan lympho trong vài tháng, cho thấy sự khó khăn hoặc không có khả năng đáp ứng miễn dịch của vật chủ để loại bỏ hoàn toàn virus (Allende et al., 2000).

Có hai kiểu gen virus PRRSV khác biệt gây ra các triệu chứng lâm sàng tương tự mà nó có mức trình tự nucleotit khác nhau khoảng 40% là kiểu gen I (EU) và kiểu gen II (US). Chủng gốc bắc Mỹ (US) là VR-2332, trong khi chủng gốc Châu Âu (EU) là virus Lelystad.

Tuy nhiên, theo nghiên cứu thứ nhất, do chủng virus PRRS có tính đa dạng sinh học cao và tiến hóa một cách nhanh chóng ở các trang trại riêng lẻ (Badaoui *et al.* *BMC Veterinary Research* 2013, 9:58), cần có các thể phân lập PRRSV mới để hiểu rõ hơn về PRRS, để mô phỏng lại các bệnh đã nêu ở các dạng khác nhau của nó, để dùng cho các thử nghiệm so sánh, và làm nền tảng cho việc phát triển các vaccin, các phương pháp trị liệu và phương pháp chẩn đoán để phòng ngừa, điều trị và chẩn đoán PRRS.

Theo nghiên cứu thứ hai, số lượng ngày càng tăng của các dòng ADN hỗ trợ lây nhiễm của virus PRRS trở nên sẵn có đối với cộng đồng khoa học, hầu hết trong số chúng dựa trên virus kiểu US. Tuy nhiên, đối với kiểu EU, chỉ có vài dòng là sẵn có. Vì vậy, có nhu cầu rõ rệt đối với các dòng ADN hỗ trợ lây nhiễm mới của virus PRRS Châu Âu (kiểu gen I), để hiểu rõ hơn về PRRS, để dùng cho các thử nghiệm so sánh, và làm nền tảng cho việc phát triển các vaccin, các phương pháp trị liệu và phương pháp chẩn đoán để phòng ngừa, điều trị và chẩn đoán PRRS, trong đó việc sử dụng dòng ADN hỗ trợ tạo ra sản lượng virus cao. Vì vậy, để thuận tiện về mặt thí nghiệm trong nghiên cứu vaccin PRRS, cần có dòng ADN hỗ trợ lây nhiễm cho phép sản xuất virus PRRS kiểu gen I với lượng lớn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Giải pháp cho vấn đề kỹ thuật nêu trên đạt được nhờ phần mô tả và các phương án được mô tả đặc trưng trong phần yêu cầu bảo hộ.

Vì vậy, theo các khía cạnh và các phương án khác nhau của nó, sáng chế được tạo ra căn cứ vào phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

1. Nghiên cứu thứ nhất của sáng chế

Theo nghiên cứu thứ nhất, mà được mô tả cụ thể trong phần này, sáng chế dựa trên thể phân lập virus PRRS mới mà bất ngờ là nó có khả năng gây ra các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng ở lợn đực. Phân tích kỹ hơn về biến thể virus PRRS này cho thấy sự mất đoạn đáng kể trong gen ORF4 của virus này.

Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS), trong đó virus này được chọn từ nhóm gồm các virus (a), (b), (c), (d), (e), và (f) sau:

- (a) virus PRRS chứa protein ORF4 mà bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 1-12;
- (b) virus PRRS, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin ở vùng nằm giữa hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với protein ORF4 của virus PRRS kiểu gen I kiểu đại;
- (c) virus PRRS kiểu gen II, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin ở vùng nằm giữa hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với virus PRRS kiểu gen II kiểu đại;
- (d) virus PRRS, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số của các vị trí axit amin dùng để chỉ trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad;
- (e) virus PRRS kiểu gen II, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 67, trong đó

việc đánh số của các vị trí axit amin dùng để chỉ trình tự axit amin của protein ORF4 của virus PRRS VR2332;

(f) tổ hợp gồm virus bất kỳ trong số (a), (b), (c), (d), và (e);

và, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập, lần lượt, đến virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) được chọn từ nhóm gồm các virus A), B), C), D), E), và F) sau đây:

A) virus PRRS mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 1-12;

B) virus PRRS, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin ở vùng nằm giữa hai phiên gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với protein ORF4 của virus PRRS kiểu gen I kiểu đại;

C) virus PRRS kiểu gen II mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin ở vùng nằm giữa hai phiên gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với virus PRRS kiểu gen II kiểu đại;

D) virus PRRS, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số của các vị trí axit amin dùng để chỉ trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad;

E) virus PRRS kiểu gen II mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 67, trong đó việc đánh số của các vị trí axit amin dùng để chỉ trình tự axit amin của protein ORF4 của virus PRRS VR2332;

F) tổ hợp gồm virus bất kỳ trong số A), B), C), D), và E).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Figure 1: A. Virus lây nhiễm thu được từ dòng ADN hỗ trợ BI EU tạo ra CPE rõ

rệt ở các tế bào MA104 như được chỉ ra bởi kính hiển vi trường sáng. B. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang (immunofluorescence - IF) đặc hiệu protein vỏ PRRSV của các tế bào MA104 đã được gây nhiễm BI EU.

Figure 2: Sự sinh trưởng của virus thu được từ dòng ADN bổ trợ lây nhiễm BI EU trên các tế bào MA104.

Figure 3: Sắp thẳng hàng trình tự axit amin miền đầu tận cùng N (N-terminal domain - NTD) của nsp1 β của một số chủng PRRSV kiểu US (typ II, trên cùng) và kiểu EU (typ I, dưới cùng). Trình tự axit amin NTD của BI EU được đưa ra ở cuối. Các axit amin R22, PR24, E32, SFP và H52 được chỉ ra ở phía trên bảng sắp hàng và chỉ ra là quyết định đối với sự homodimer hóa nsp1 β (Xue et al., 2010). Các vùng đích để gây đột biến nsp1 β được đóng khung màu đỏ. Motif SDGRSR tương ứng với vùng được mô tả trong WO 2013017570 A1 có sử dụng dòng ADN bổ trợ của PRRSV kiểu EU là LoN94-13.

Figure 4: Sắp thẳng hàng trình tự axit amin của thể đột biến khuyết đoạn BI EU-nsp1 β .

Figure 5: Sự sinh trưởng của thể đột biến khuyết đoạn BI EU-nsp1 β trên tế bào MA104 khả biến IFN.

Figure 6: Mức IFN- β đo được ở các thời điểm khác nhau trong dịch nổi nuôi cấy tế bào của tế bào MA104 đã được gây nhiễm với thể đột biến khuyết đoạn BI EU-nsp1 β hoặc với virus BI EU chủng gốc.

Figure 7: Động học quá trình sinh trưởng của virus BI EU tái tổ hợp mang đoạn khuyết hoặc đoạn cài xen trong protein ORF4.

Figure 8: Thử nghiệm trung hòa huyết thanh đối với virus tái tổ hợp BI EU-GP5-36-46-AtoC và virus BI EU chủng gốc.

Trong danh mục trình tự:

SEQ ID NO:1-24 tương ứng với trình tự của miền ngoại sinh của protein ORF4 của PRRSV với đoạn khuyết;

SEQ ID NO:25 và SEQ ID NO:26 tương ứng với trình tự của hai phiên gập nếp

β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen I);

SEQ ID NO:27 và SEQ ID NO:28 tương ứng với trình tự của hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen II);

SEQ ID NO:29 và SEQ ID NO:30 tương ứng với trình tự của hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen I);

SEQ ID NO:31 và SEQ ID NO:32 tương ứng với trình tự của hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen II);

SEQ ID NO:32 tương ứng với (một phần) trình tự của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen I) có sự mất đoạn của 11 gốc axit amin ở vùng giữa hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất;

SEQ ID NO:33 tương ứng với (một phần) trình tự của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen II) có sự mất đoạn của 7 gốc axit amin ở vùng giữa hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất;

SEQ ID NO:34 tương ứng với trình tự của miền ngoại sinh của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen I) có sự mất đoạn của 11 gốc axit amin;

SEQ ID NO:35 tương ứng với trình tự của miền ngoại sinh của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen II) có sự mất đoạn của 7 gốc axit amin;

SEQ ID NO:36 tương ứng với trình tự của protein ORF4 của PRRSV (kiểu gen I) có sự mất đoạn của 11 gốc axit amin (và bao gồm trình tự SEQ ID NO:34, tương ứng);

SEQ ID NO:37 tương ứng với trình tự nucleotit mã hóa trình tự SEQ ID NO:36;

SEQ ID NO:38 tương ứng với trình tự nucleotit mã hóa PRRSV kiểu gen I mà hệ gen của nó bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa trình tự SEQ ID NO:36;

SEQ ID NO:39 tương ứng với trình tự của peptit được mã hóa bởi gen ORF5 của virus PRRS;

SEQ ID NO:40 tương ứng với trình tự của peptit được mã hóa bởi gen ORF5 của virus PRRS;

SEQ ID NO:41 tương ứng với hệ gen đầy đủ của virus Lelystad;

SEQ ID NO:42 tương ứng với hệ gen đầy đủ của virus VR2332;

SEQ ID NO:43 tương ứng với trình tự của protein ORF4 của virus Lelystad;

SEQ ID NO:44 tương ứng với trình tự của protein ORF4 của virus VR2332;

SEQ ID NO:45 tương ứng với trình tự axit nucleic thứ nhất như được mô tả ở đây;

SEQ ID NO:46 tương ứng với trình tự axit nucleic thứ hai như được mô tả ở đây, mà nó chặn đầu 5' của trình tự axit nucleic thứ nhất;

SEQ ID NO:47 tương ứng với trình tự axit nucleic thứ ba như được mô tả ở đây, mà nó chặn đầu 3' của trình tự axit nucleic thứ nhất;

SEQ ID NO:48 tương ứng với đoạn cài xen ADN bổ trợ của virus đầy đủ BI EU;

SEQ ID NO:49 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:48 với đoạn khuyết, nhờ đó mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 13aa (aa 57-69);

SEQ ID NO:50 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:39 với sự thay thế N->Q ở vị trí 9;

SEQ ID NO:51 tương ứng với trình tự của aa 1-11 của SEQ ID NO:39;

SEQ ID NO:52 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:51 với sự thay thế N->Q ở vị trí 9;

SEQ ID NO:53 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:51 với đoạn liên kết Gly-Gly;

SEQ ID NO:54 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:52 với đoạn liên kết Gly-Gly;

SEQ ID NO:55 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:53 với gốc prolin ở đầu tận cùng N;

SEQ ID NO:56 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:49 với đoạn cài xen, nhờ đó mã hóa trình tự SEQ ID NO:53;

SEQ ID NO:57 tương ứng với trình tự SEQ ID NO:49 với đoạn cài xen, nhờ đó mã hóa trình tự SEQ ID NO:54;

SEQ ID NO:58 tương ứng với trình tự của SEQ ID NO:48 với đoạn khuyết, nhờ đó mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 14aa (aa 56-69), trong đó chứa đoạn cài xen mã hóa trình tự SEQ ID NO: 55.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tốt hơn là, virus PRRS này, mà dưới đây cũng được gọi là “virus PRRS theo sáng chế”, là virus PRRS được phân lập.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, cần phải hiểu riêng là cụm từ “gốc axit amin ở vùng” là tương đương với cụm từ “gốc axit amin được đặt ở vùng” và, tương ứng, cần được hiểu một cách riêng là thuật ngữ “gốc axit amin giữa các vị trí axit amin” có thể thay thế cho thuật ngữ “gốc axit amin được đặt ở vùng giữa các vị trí axit amin”.

Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ “kiểu gen I” và “kiểu gen II” là tương đương với các thuật ngữ “kiểu gen 1” và “kiểu gen 2” hoặc với các thuật ngữ “typ 1” và “typ 2”, như thường được sử dụng trong các tài liệu liên quan đến PRRSV.

Vì vậy, theo khía cạnh thứ nhất ((a)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS chứa protein ORF4 mà chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 1-12, trong đó protein ORF4 đã nêu tốt hơn là chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 13-24, và trong đó protein ORF4 đã nêu theo một phương án không giới hạn được nêu làm ví dụ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 31.

Một cách tương ứng, theo khía cạnh thứ nhất ((A)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 1-12, trong đó protein ORF4 đã nêu tốt hơn là chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 13-24, và trong đó protein ORF4 đã nêu theo một phương án không giới hạn được nêu làm ví dụ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 31.

Theo khía cạnh thứ hai ((b)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS, cụ thể là virus PRRS kiểu gen I, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn

11 gốc axit amin trong vùng giữa hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với protein ORF4 của virus PRRS kiểu gen I kiểu đại, trong đó hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất này tốt hơn là hai trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:25 và SEQ ID NO:26, hoặc tốt hơn là hai trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:29 và SEQ ID NO:30, và trong đó theo một phương án không giới hạn được nêu làm ví dụ protein ORF4 đã nêu chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:32.

Tương ứng, theo khía cạnh thứ hai ((B)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS, cụ thể là virus PRRS kiểu gen I mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin trong vùng giữa hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với protein ORF4 của virus PRRS kiểu gen I kiểu đại, trong đó hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất này tốt hơn là hai trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:25 và SEQ ID NO:26, hoặc tốt hơn là hai trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:29 và SEQ ID NO:30, và trong đó theo một phương án không giới hạn được nêu làm ví dụ protein ORF4 đã nêu chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:32.

Như được mô tả ở đây, nhằm mục đích so sánh, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I kiểu đại là virus Lelystad kiểu gen I kiểu gốc. Hệ gen của virus Lelystad được mã hóa bởi trình tự axit nucleic SEQ ID NO:41.

Theo khía cạnh thứ ba ((c)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS kiểu gen II, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin ở vùng giữa hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với virus PRRS kiểu gen II kiểu đại, trong đó tốt hơn là hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất là hai trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 và SEQ ID NO: 28, và trong đó protein ORF4 đã nêu theo một ví dụ không giới hạn được nêu làm ví dụ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:33.

Tương ứng, theo khía cạnh thứ ba ((C)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS kiểu gen II mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin ở vùng giữa hai phiến gấp nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với virus PRRS kiểu gen II kiểu đại, trong đó tốt

hơn là hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất là hai trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 và SEQ ID NO: 28, và trong đó protein ORF4 đã nêu theo một ví dụ không giới hạn được nêu làm ví dụ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:33.

Như được đề cập ở đây, nhằm mục đích so sánh, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen II kiểu đại là virus VR2332 kiểu gen II kiểu gốc. Hệ gen của virus VR2332 được mã hóa bởi trình tự axit nucleic SEQ ID NO:42.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, tốt hơn là sự mất đoạn của các gốc axit amin là sự mất đoạn của các gốc axit amin liên tiếp. Vì vậy, ví dụ, tốt hơn là sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin, như được mô tả ở đây, là sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin liên tiếp và, tương ứng, tốt hơn là sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin, như được mô tả ở đây, là sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin liên tiếp.

Theo khía cạnh thứ tư ((d)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin, hoặc tốt hơn là sự mất đoạn của 11, 12, 13, 14, 15, 16, hoặc 17 gốc axit amin, giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad, và trong đó theo một phương án được nêu làm ví dụ không giới hạn, protein ORF4 có sự mất đoạn của 11 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71 là protein ORF4 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:34.

Tương ứng, theo khía cạnh thứ tư ((D)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS, tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin, hoặc tốt hơn là sự mất đoạn của 11, 12, 13, 14, 15, 16, hoặc 17 gốc axit amin, giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad, và trong đó theo một phương án được nêu làm ví dụ không giới hạn, protein ORF4 có sự mất đoạn của 11 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71 là protein ORF4 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:34.

Như được mô tả ở đây, việc đánh số của các vị trí axit amin liên quan đến virus Lelystad dùng để chỉ trình tự axit amin của protein ORF4 với chiều dài đầy đủ của virus Lelystad. Do đó, việc đánh số các vị trí amino như được đề cập trong bản mô tả này là có liên quan đến protein ORF4 của protein Lelystad có 183 gốc axit amin, bao gồm gốc methionin ở vị trí axit amin 1 (đầu tận cùng N).

Vì vậy, cụm từ “trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad”, như được sử dụng trong bản mô tả của sáng chế này, dùng để chỉ trình tự của protein ORF4 như nêu trong SEQ ID NO:43.

Theo khía cạnh thứ năm ((e)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS kiểu gen II, chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin, hoặc tốt hơn là sự mất đoạn của 8, 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin, giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 67, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus PRRS VR2332, và trong đó theo một phương án được nêu làm ví dụ không giới hạn, protein ORF4 có sự mất đoạn của 7 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 67 là protein ORF4 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:35.

Tương ứng, theo khía cạnh thứ năm ((E)), virus PRRS theo sáng chế là virus PRRS kiểu gen II, mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có sự mất đoạn của 5, 6, 7 hoặc nhiều hơn 7 gốc axit amin, hoặc tốt hơn là sự mất đoạn của 8, 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin, giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 67, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus PRRS VR2332, và trong đó theo một phương án được nêu làm ví dụ không giới hạn protein ORF4 có sự mất đoạn của 7 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 67 là protein ORF4 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:35.

Như được mô tả ở đây, việc đánh số của các vị trí axit amin liên quan đến virus PRRS VR2332 dùng để chỉ trình tự axit amin của protein ORF4 với chiều dài đầy đủ của virus PRRS VR2332. Do đó, việc đánh số các vị trí amino như được đề cập trong bản mô tả này là có liên quan đến protein ORF4 của virus VR2332 có 178 gốc axit amin, bao gồm gốc methionin ở vị trí axit amin 1 (đầu tận cùng N).

Vì vậy, cụm từ “trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus PRRS VR2332 có 178 gốc axit amin, như được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế này, dùng để chỉ trình tự của protein ORF4 như nêu trong SEQ ID NO:44.

Theo khía cạnh thứ sáu ((f)), virus PRRS theo sáng chế là tổ hợp của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (a), (b), (c), (d), và (e), như được mô tả ở đây, tốt hơn là tổ hợp của các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (a), (b), và (d) hoặc tổ hợp của các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (a), (c), và (e). Trong ngữ cảnh này, cần đặc biệt hiểu rằng cụm từ “tổ hợp của bất kỳ trong số (a), (b), (c), (d), và (e)” và “tổ hợp của các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (a), (b), (c), (d), và (e)”, tương ứng, có nghĩa là virus PRRS có tổ hợp các dấu hiệu của các virus PRRS bất kỳ (a), (b), (c), (d), và (e), như được mô tả ở đây, trong đó tổ hợp của các dấu hiệu của bất kỳ trong số các virus PRRS theo các khía cạnh (a), (b) và/hoặc (c) hoặc tổ hợp của các dấu hiệu của bất kỳ trong số các virus PRRS theo các khía cạnh (a), (c), và (e) là được đặc biệt ưu tiên.

Tương ứng, theo khía cạnh thứ sáu ((F)), virus PRRS theo sáng chế là tổ hợp của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (A), (B), (C), (D), và (E), như được mô tả ở đây, tốt hơn là tổ hợp của các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (A), (B), và (D) hoặc tổ hợp của các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (A), (C), và (E). Trong ngữ cảnh này, cần đặc biệt hiểu rằng cụm từ “tổ hợp của bất kỳ trong số (A), (B), (C), (D), và (E)” và “tổ hợp của các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh (A), (B), (C), (D), và (E)”, tương ứng, có nghĩa là virus PRRS có tổ hợp của các dấu hiệu của virus PRRS bất kỳ trong số (A), (B), (C), (D), và (E), như được mô tả ở đây, trong đó tổ hợp của các dấu hiệu của bất kỳ trong số các virus PRRS theo các khía cạnh (A), (B) và/hoặc (D) hoặc tổ hợp của các dấu hiệu của bất kỳ trong số các virus PRRS theo các khía cạnh (A), (C), và (E) được đặc biệt ưu tiên.

Virus PRRS theo sáng chế tốt hơn là chứa

- protein ORF4 mà bao gồm hoặc gồm có trình tự axit amin có ít nhất 84,5%, tốt hơn là ít nhất 90%, tốt hơn nữa là ít nhất 95%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 97%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với

trình tự axit amin SEQ ID NO:36, hoặc

- protein ORF4 mà bao gồm hoặc gồm có trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự axit nucleic có ít nhất 83,5%, tốt hơn là ít nhất 90%, tốt hơn nữa là ít nhất 95%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 97%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO:37, trong đó virus PRRS đã nêu tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I,

và trong đó virus PRRS đã nêu cụ thể là virus PRRS kiểu gen I.

Như được sử dụng ở đây, cụ thể là cần hiểu rằng thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit amin SEQ ID NO: 36” là tương đương với thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit amin SEQ ID NO: 36 trên chiều dài của SEQ ID NO: 36” hoặc tương đương với thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit amin SEQ ID NO: 36 trên toàn bộ chiều dài của SEQ ID NO: 36”, tương ứng.

Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, cụ thể là cần phải hiểu rằng thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 37” là tương đương với thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 37 trên chiều dài của SEQ ID NO: 37” hoặc tương đương với thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 37 trên toàn bộ chiều dài của SEQ ID NO: 37”, tương ứng.

Độ đồng nhất về mặt trình tự trong ngữ cảnh của nghiên cứu thứ nhất của sáng chế được hiểu là dựa trên sự sắp hàng lũy tiến (Feng, D. F. and Doolittle, R. F. (1987). *Progressive sequence alignment as a prerequisite to correct phylogenetic trees*. J. Mol. Evol., 25(4):351–360, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn). Phương pháp này dựa trên việc kết hợp các trình tự thành các liên kết, mà có thể được kết hợp với các trình tự khác hoặc các liên kết khác để tạo thành các liên kết lớn hơn. Quy trình này được lặp lại cho đến khi tất cả các trình tự đưa vào được kết hợp vào một liên kết bội đơn lẻ. Theo sáng chế, phần trăm độ đồng nhất về mặt trình tự được xác định bằng phần mềm CLC MAIN WORKBENCH 4.1.1 (CLC BIO).

Theo một phương án được nêu làm ví dụ và không giới hạn, virus PRRS theo sáng chế là PRRS kiểu gen I mà hệ gen của nó chứa phân tử ARN được mã hóa bởi

phân tử axit nucleic có ít nhất 84,5%, tốt hơn là ít nhất 90%, tốt hơn nữa là ít nhất 95%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 97%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 38.

Như được sử dụng ở đây, cụ thể là cần hiểu rằng thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 38” là tương đương với thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 38 trên chiều dài của SEQ ID NO: 38” hoặc tương đương với thuật ngữ “độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 38 trên toàn bộ chiều dài của SEQ ID NO: 38”, tương ứng.

Theo một khía cạnh được ưu tiên khác, virus PRRS theo sáng chế có thể gây ra hội chứng rối loạn sinh sản ở lợn nái đang có chửa và/hoặc hội chứng rối loạn hô hấp ở lợn con.

Theo một khía cạnh được ưu tiên khác, virus PRRS theo sáng chế có khả năng gây ra hội chứng rối loạn hô hấp ở lợn đực.

Vì vậy, virus PRRS theo sáng chế tốt hơn là virus PRRS lây nhiễm.

Thuật ngữ “virus PRRS lây nhiễm” theo sáng chế cụ thể được hiểu là virus PRRS lây nhiễm cho lợn, gây ra bệnh có liên quan, hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine reproductive and respiratory syndrome - PRRS).

Sự lây nhiễm virus PRRS theo sáng chế ở lợn cụ thể là bao gồm sự gắn virus vào tế bào chủ, sự gia nhập của virus vào tế bào, sự tách rời của virion, sự sao chép và phiên mã của hệ gen virus, sự biểu hiện của protein virus và sự lắp ráp và giải phóng của các hạt virus lây nhiễm mới.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến virus PRRS, tốt hơn là virus PRRS theo sáng chế, được biến đổi về mặt di truyền để chứa ARN ngoại sinh trong đó, trong đó ARN ngoại sinh này được cài xen vào gen ORF4 của virus đã nêu, và trong đó ARN ngoại sinh tốt hơn là được cài xen

- a) vào vùng của gen ORF4 của virus đã nêu mã hóa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 1-12 hoặc 13-24;

- b) vào vùng của gen ORF4 của virus đã nêu mã hóa vùng nằm giữa hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với protein ORF4 của virus PRRS kiểu gen I kiểu đại;
- c) vào vùng của gen ORF4 của virus đã nêu mã hóa vùng nằm giữa hai phiên gập nếp β đầu tận cùng N được dự báo thứ nhất, so với ORF4 protein của virus PRRS kiểu gen II kiểu đại;
- d) vào vùng của gen ORF4 của virus đã nêu mã hóa vùng nằm giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad; hoặc
- e) vào vùng của gen ORF4 của virus đã nêu mã hóa vùng nằm giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 67, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus PRRS VR2332.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ARN ngoại sinh” hoặc “trình tự axit nucleic ngoại sinh” cụ thể dùng để chỉ trình tự axit nucleic được đưa vào hệ gen của virus PRRS từ nguồn bên ngoài, chẳng hạn như từ trình tự tái tổ hợp. Ví dụ về nguồn bên ngoài như vậy bao gồm các trình tự bắt nguồn từ PRRSV cũng như các trình tự không bắt nguồn từ PRRSV. Cụ thể hơn, việc đưa trình tự axit nucleic ngoại sinh vào dẫn đến hệ gen hoặc gen, tương ứng, có phần không xuất hiện trong tự nhiên. Vì vậy, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ARN ngoại sinh” cụ thể đề cập đến trình tự nucleotit, không được tìm thấy trong tự nhiên trong hệ gen virus PRRS. Phần không xuất hiện trong tự nhiên hoặc trình tự không được tìm thấy trong tự nhiên, tương ứng, cũng có thể là do sự cài xen của một trình tự nucleotit xuất hiện trong tự nhiên vào một trình tự nucleotit khác xuất hiện trong tự nhiên.

ARN ngoại sinh, như được mô tả ở đây, cụ thể mã hóa sản phẩm biểu hiện được chọn từ nhóm gồm epitop quan tâm, chất điều biến đáp ứng sinh học, yếu tố sinh trưởng, trình tự nhận biết, và protein dung hợp, và trong đó epitop quan tâm này tốt hơn là epitop quan tâm từ kháng nguyên hoặc mầm bệnh hoặc độc tố thú y.

Theo một phương án được ưu tiên, epitop quan tâm đã nêu là peptit được mã hóa bởi gen ORF5 của virus PRRS, trong đó peptit được mã hóa bởi gen ORF5 của virus

PRRS cụ thể bao gồm hoặc gồm có ít nhất 4 gốc axit amin liên tiếp của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 39 hoặc, cụ thể hơn, peptit được mã hóa bởi gen ORF5 của virus PRRS đã nêu bao gồm hoặc gồm có trình tự axit amin SEQ ID NO:39.

Theo một phương án được ưu tiên khác, epitop quan tâm đã nêu là miền ngoại sinh của protein ORF4 (GP4) của một chủng virus PRRS khác, trong đó miền ngoại sinh của GP4 của một chủng virus PRRS khác này cụ thể bao gồm hoặc gồm có ít nhất 4 gốc axit amin liên tiếp của trình tự nêu trong SEQ ID NO:40 hoặc, cụ thể hơn, miền ngoại sinh của GP4 của một chủng virus PRRS khác bao gồm hoặc gồm có trình tự axit amin SEQ ID NO:40.

Sáng chế còn đề xuất virus PRRS được biến đổi về mặt di truyền để chứa ARN ngoại sinh trong đó, như được mô tả ở đây, để dùng làm thuốc.

Sáng chế cũng đề xuất virus PRRS được mô tả ở đây để dùng làm virus kiểm tra, đặc biệt là khi virus PRRS đã nêu vốn đã gây ra tác động chủng ngừa khi được dùng cho động vật.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng virus PRRS theo sáng chế làm virus kiểm tra, đặc biệt là nếu virus PRRS đã nêu không gây ra tác động chủng ngừa khi được dùng cho động vật.

Thuật ngữ “động vật”, như được nêu trong bản mô tả này, cụ thể là dùng để chỉ động vật thuộc họ lợn, cụ thể hơn là lợn, tốt hơn là lợn thuần dưỡng.

Tốt hơn là, virus PRRS để dùng, hoặc được dùng cho động vật, tương ứng, qua đường trong mũi, trong cơ, đường miệng, hoặc trong tử cung.

Cũng vậy, sáng chế đề xuất việc sử dụng virus PRRS được nêu ở đây làm marker phát hiện, tốt hơn là để phân biệt giữa các động vật đã bị nhiễm và các động vật đã được chủng ngừa (DIVA).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phân tử ADN mã hóa virus PRRS được mô tả ở đây, trong đó phân tử ADN này tốt hơn là phân tử ADN được phân lập và/hoặc trong đó phân tử ADN đã nêu tốt hơn là bao gồm phân tử axit nucleic có ít nhất 84,5%, tốt hơn là ít nhất 90%, tốt hơn nữa là ít nhất 95%, cũng tốt hơn nữa là ít

nhất 97%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO: 38.

Sáng chế cũng đề xuất cấu trúc ADN chứa phân tử ADN được mô tả ở đây, trong đó cấu trúc ADN đã nêu cụ thể là vật truyền ADN như plasmid. Vật truyền ADN hoặc plasmid mà phân tử ADN theo sáng chế có thể được cài xen vào trong đó sẽ được nhận biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Cấu trúc ADN, như được mô tả ở đây, tốt hơn là cấu trúc ADN được phân lập. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chứa phân tử ADN” cụ thể cần được hiểu là tương đương với thuật ngữ “chứa trình tự của phân tử ADN”.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất sản phẩm phiên mã ARN của cấu trúc ADN được nêu ở đây, trong đó sản phẩm phiên mã ARN này tốt hơn là sản phẩm phiên mã ARN được phân lập.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào được chuyển nhiễm với cấu trúc ADN được nêu ở đây, trong đó tế bào này tốt hơn là tế bào được phân lập.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất tế bào được chuyển nhiễm với sản phẩm phiên mã ARN được đề cập đến ở đây, trong đó tế bào này tốt hơn là tế bào được phân lập.

Thuật ngữ “các tế bào” hoặc “tế bào”, như được đề cập đến ở đây, tốt hơn là dùng để chỉ các tế bào của động vật có vú, cụ thể là các tế bào của lợn hoặc khỉ, các tế bào MA-104 hoặc các tế bào MARC-145 hoặc các tế bào Vero, tốt hơn là cần hiểu rằng thuật ngữ “các tế bào” hoặc “tế bào” được dùng để chỉ các tế bào chủ của virus PRRS, cụ thể là các đại thực bào của lợn. Do đó, tế bào, như được đề cập đến ở đây, tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm tế bào lợn, tế bào khỉ, tế bào MA-104, tế bào MARC-145, tế bào Vero và đại thực bào của lợn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất virus PRRS được nêu ở đây, trong đó phương pháp này bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào với cấu trúc ADN được nêu ở đây và tùy ý thu nhận virus từ tế bào này và/hoặc từ môi trường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất virus PRRS được nêu ở đây, trong đó phương pháp này bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào chủ với

sản phẩm phiên mã ARN được nêu ở đây và tùy ý thu nhận virus từ tế bào này và/hoặc từ môi trường.

Việc sản xuất phân tử axit nucleic/ADN được mô tả ở đây là trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và có thể được thực hiện theo các công nghệ tái tổ hợp được mô tả trong tài liệu Sambrook et al., 2001, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel, et al., 2003, *Current Protocols In Molecular Biology*, Greene Publishing Associates & Wiley Interscience, NY; Innis et al. (eds), 1995, *PCR Strategies*, Academic Press, Inc., San Diego; và Erlich (ed), 1994, *PCR Technology*, Oxford University Press, New York, ngoài những tài liệu khác, tất cả các tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

2. Nghiên cứu thứ hai của sáng chế

Theo nghiên cứu thứ hai, mà được mô tả chi tiết trong phần này, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa virus PRRS kiểu gen I và có khả năng sản xuất virus sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó phân tử này bao gồm

- trình tự axit nucleic thứ nhất có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45,
- trình tự axit nucleic thứ hai chặn đầu 5' của trình tự axit nucleic thứ nhất và có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:46,
- trình tự axit nucleic thứ ba chặn đầu 3' của trình tự axit nucleic thứ nhất và có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:47, và
- trình tự nucleotit polyadenin chặn đầu 3' của trình tự axit nucleic thứ ba.

Tốt hơn là,

- trình tự axit nucleic thứ nhất đã nêu có ít nhất 96%, tốt hơn là ít nhất 97%, tốt hơn nữa là ít nhất 98%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99%, và đặc biệt tốt là

100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45;
và/hoặc

- trình tự axit nucleic thứ hai đã nêu có ít nhất 96%, tốt hơn là ít nhất 97%,
tốt hơn nữa là ít nhất 98%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99%, và đặc biệt tốt là
100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:46;
và/hoặc

- trình tự axit nucleic thứ ba đã nêu có ít nhất 96%, tốt hơn là ít nhất 97%,
tốt hơn nữa là ít nhất 98%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99%, và đặc biệt tốt là
100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:47;
và/hoặc

- trình tự nucleotit polyadenin đã nêu gồm có n nucleotit adenin, trong đó n
là số nguyên bất kỳ nằm trong khoảng từ 1 đến 51, và trong đó n tốt hơn là bằng
12, 13 hoặc 14.

Phân tử axit nucleic theo sáng chế tốt hơn là phân tử ADN. Tốt hơn là, phân tử
axit nucleic đã nêu là phân tử axit nucleic được phân lập.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, cụ thể cần hiểu rằng thuật ngữ “trình tự nucleotit
polyadenin” là tương đương với thuật ngữ “trình tự axit polyadenylic” hoặc “đuôi poly
(A)”, tương ứng. Thuật ngữ “(các) nucleotit adenin”, như được mô tả ở đây, cụ thể cần
hiểu là tương đương với thuật ngữ “(các) deoxyadenylat”.

Cụm từ “trình tự nucleotit chặn đầu 5’ của” như được mô tả ở đây cụ thể là
tương đương với cụm từ “trình tự nucleotit được liên kết đồng hóa trị với đầu 5’ của”
hoặc, tương ứng, tương đương với cụm từ “trình tự nucleotit, trong đó nucleotit đầu tận
cùng 3’ của nó được liên kết đồng hóa trị với nucleotit đầu tận cùng 5’ của”, và trong
đó cụ thể là cần phải hiểu rằng hai nucleotit đầu tận cùng này được liên kết đồng hóa trị
giữa nhóm phosphat gắn với nguyên tử cacbon ở đầu 5’ của pentoza và nguyên tử
cacbon ở đầu 3’ của pentoza liền kề.

Cụm từ “trình tự nucleotit chặn đầu 3’ của” như được mô tả ở đây cụ thể là
tương đương với cụm từ “trình tự nucleotit được liên kết đồng hóa trị với đầu 3’ của”

hoặc, tương ứng, tương đương với cụm từ “trình tự nucleotit, trong đó nucleotit đầu tận cùng 5’ của nó được liên kết đồng hóa trị với nucleotit đầu tận cùng 3’ của”, và trong đó cụ thể là cần phải hiểu rằng hai nucleotit đầu tận cùng đã nêu được liên kết đồng hóa trị giữa nguyên tử cacbon ở đầu 3’ của pentoza và nhóm phosphat được gắn với nguyên tử cacbon ở đầu 5’ của pentoza liền kề.

Cũng đặc biệt cần hiểu là cụm từ “có 100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của”, như được sử dụng ở đây, là tương đương với cụm từ “trở nên đồng nhất với trình tự axit nucleic của” hoặc “gồm có trình tự axit nucleic của”, tương ứng.

Theo một khía cạnh được đặc biệt ưu tiên, phân tử axit nucleic theo sáng chế bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48, hoặc trong đó phân tử axit nucleic đã nêu bao gồm hoặc gồm có bản sao ARN của trình tự axit nucleic có ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48.

Thuật ngữ “các tế bào” hoặc “tế bào”, như được đề cập đến ở đây, tốt hơn là dùng để chỉ các tế bào của động vật có vú, cụ thể là các tế bào của lợn hoặc khỉ, các tế bào MA-104 hoặc các tế bào MARC-145 hoặc các tế bào Vero, tốt hơn là cần hiểu rằng thuật ngữ “các tế bào” hoặc “tế bào” được dùng để chỉ các tế bào chủ của virus PRRS, cụ thể là các đại thực bào của lợn. Do đó, tế bào, như được đề cập đến ở đây, tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm tế bào lợn, tế bào khỉ, tế bào MA-104, tế bào MARC-145, tế bào Vero và đại thực bào của lợn.

Thuật ngữ “virus sống” theo sáng chế được hiểu cụ thể là virus PRRS có khả năng lây nhiễm cho đối tượng thích hợp (trái với virus đã được làm bất hoạt (chết)) và/hoặc tính lây nhiễm của nó tương tự hoặc giống hệt với virus nguyên thể. Cụ thể là, virus sống có thể lây nhiễm cho tế bào chủ nguyên thể của nó.

Sự lây nhiễm của tế bào chủ bởi virus PRRS được tạo ra bởi phân tử axit nucleic theo sáng chế cụ thể là bao gồm sự gắn virus vào tế bào chủ, sự gia nhập của virus vào tế bào, sự tách rời của virion, sự sao chép và phiên mã của hệ gen virus, sự biểu hiện của protein virus và sự lắp ráp và giải phóng của các hạt virus lây nhiễm mới. Tốt hơn

là, sự lây nhiễm tế bào chủ bởi virus PRRS được tạo ra bởi phân tử axit nucleic theo sáng chế còn bao gồm sự phiên mã của trình tự ADN bổ trợ, cụ thể là ở các tế bào BHK, để tạo ra phân tử ARN chức năng, sự chuyển nhiễm của các tế bào đã được nuôi cấy, tốt hơn là tế bào lợn, tế bào khi, tế bào MA-104, tế bào MARC-145, tế bào Vero và đại thực bào của lợn, với phân tử ARN đã nêu, sự tạo ra các virion sống bằng cách tái bản virus trong tế bào đã được nuôi cấy này, sự phân lập các virion này và sự lây nhiễm tế bào chủ.

Cụ thể là, phân tử axit nucleic theo sáng chế tốt hơn là mã hóa virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực hoặc, tương ứng, phân tử axit nucleic theo sáng chế có khả năng sản xuất virus sống giảm độc lực khi được chuyển nhiễm vào tế bào.

Cụ thể hơn, phân tử axit nucleic theo sáng chế mã hóa virus PRRS kiểu gen I mà không có khả năng gây ra hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) nghiêm trọng ở lợn hoặc, tương ứng, phân tử axit nucleic theo sáng chế có khả năng sản xuất virus sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó virus sống này không có khả năng gây ra hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) nghiêm trọng giống kiểu hoang ở lợn như được gây ra bởi virus PRRS thuộc trường gây độc.

Theo một phương án cụ thể, phân tử axit nucleic theo sáng chế mã hóa virus PRRS kiểu gen I mà có khả năng đạt tới độ chuẩn ít nhất là từ 5×10^5 đến 1×10^6 liều gây nhiễm 50% tế bào (tissue culture infectious dose 50- TCID₅₀) trên một mi-li-lít (ml) trong vòng 24 giờ sau khi gây nhiễm các tế bào MA104, trong đó các tế bào MA104 tốt hơn là được gây nhiễm với virus đã nêu ở tỷ lệ gây nhiễm (multiplicity of infection - MOI) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1.

Cụ thể là, phân tử axit nucleic theo sáng chế mã hóa virus PRRS kiểu gen I mà có khả năng đạt tới độ chuẩn nằm trong khoảng từ 5×10^6 đến 1×10^7 liều gây nhiễm 50% dịch nuôi cấy mô (TCID₅₀) trên một mi-li-lít (ml) hoặc lớn hơn trong vòng 48 giờ sau khi gây nhiễm các tế bào MA104, trong đó các tế bào MA104 tốt hơn là được gây nhiễm với virus đã nêu ở MOI (tỷ lệ gây nhiễm) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1.

Vì vậy, phân tử axit nucleic theo sáng chế tốt hơn là mã hóa virus PRRS kiểu

gen I mà có khả năng

- đạt tới độ chuẩn ít nhất là 5×10^5 đến 1×10^6 liều gây nhiễm 50% dịch nuôi cấy mô (TCID₅₀) trên một mi-li-lít (ml) trong vòng 24 giờ và/hoặc
- đạt tới độ chuẩn ít nhất là 5×10^6 đến 1×10^7 liều gây nhiễm 50% dịch nuôi cấy mô (TCID₅₀) trên một mi-li-lít (ml) trong vòng 48 giờ sau khi gây nhiễm các tế bào MA104

ở MOI (tỷ lệ gây nhiễm) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1,

cụ thể là ở MOI bằng 0,001 hoặc 0,01 hoặc 0,1.

Trong trường hợp của virus PRRS như được mô tả ở đây, cần hiểu rằng thuật ngữ “kiểu gen I” là tương đương với các thuật ngữ “kiểu gen 1” hoặc “typ 1” hoặc “thuộc Châu Âu (EU)” như thường được sử dụng trong các tài liệu liên quan đến PRRSV.

Theo một phương án được ưu tiên khác, phân tử axit nucleic theo sáng chế bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 99,1% hoặc 99,2%, tốt hơn là ít nhất 99,3% hoặc 99,4%, tốt hơn nữa là ít nhất 99,5% hoặc 99,6%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99,8% hoặc 99,9%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99,95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic nêu trong SEQ ID NO:48.

Độ đồng nhất về mặt trình tự trong ngữ cảnh theo đánh giá thứ hai của sáng chế được hiểu như là được dựa trên mức độ giống nhau được xác định nhờ sự so sánh cặp đôi giữa các trình tự nucleotit. Việc xác định phần trăm độ đồng nhất giữa hai trình tự tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng thuật toán, cụ thể là thuật toán Smith-Waterman đã được biết rõ (Smith and Waterman, M. S. (1981) J Mol Biol, 147(1):195-197). Trong sáng chế này, phần trăm độ đồng nhất về mặt trình tự của một trình tự nucleotit được xác định bằng cách sử dụng thuật toán tìm kiếm sự tương đồng Smith-Waterman bằng cách sử dụng điểm phạt khoảng trống đầu tiên là 25 và điểm phạt khoảng trống tiếp theo là 5. Thuật toán tìm kiếm sự tương đồng Smith-Waterman được đưa ra trong tài liệu Smith and Waterman (1981) Adv. Appl. Math 2:482-489, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Việc xác định độ đồng nhất về mặt trình tự như vậy có

thể được thực hiện bằng cách sử dụng, chẳng hạn, DeCypher Hardware Accelerator từ TimeLogic Version G, hoặc độ đồng nhất về mặt trình tự được xác định với phần mềm CLC MAIN WORKBENCH 4.1.1 (CLC BIO).

Như được sử dụng ở đây, cụ thể cần hiểu rằng thuật ngữ “có ít nhất X% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:Y” (hoặc, theo cách khác, thuật ngữ “có ít nhất X% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic nêu trong SEQ ID NO:Y”) là tương đương với thuật ngữ “có ít nhất X% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:Y trên chiều dài của SEQ ID NO:Y” hoặc tương đương với thuật ngữ “có ít nhất X% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:Y trên toàn bộ chiều dài của SEQ ID NO:Y”, tương ứng. Trong tình huống này, “X” là số bất kỳ nằm trong khoảng từ 95 đến 100, cụ thể là số nguyên bất kỳ được chọn từ 95 đến 99, sao cho “X% độ đồng nhất về mặt trình tự” là phần trăm độ đồng nhất về mặt trình tự bất kỳ được đề cập đến trong bản mô tả này. Tương ứng, “Y” trong tình huống này là số nguyên bất kỳ được chọn từ 1 đến 6, sao cho “SEQ ID NO:Y” là trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO được đề cập đến trong bản mô tả này.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, phân tử axit nucleic theo sáng chế bao gồm trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48.

Theo một phương án được ưu tiên khác, phân tử axit nucleic theo sáng chế mã hóa virus PRRS kiểu gen I mà không thể gây ra hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) ở họ lợn, tương ứng, phân tử axit nucleic theo sáng chế có khả năng tạo ra virus sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó virus lây nhiễm này không có khả năng gây ra hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) ở họ lợn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không có khả năng gây ra hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS)” cụ thể dùng để chỉ sự giảm các triệu chứng lâm sàng của PRRS hoặc giảm các triệu chứng có liên quan đến sự nhiễm PRRSV, tương ứng, như tổn thương phổi ở lợn

con, giảm khả năng sinh sản ở lợn nái đang có chửa, và/hoặc kéo dài thời gian nhiễm virus PRRSV trong máu, so với virus PRRS kiểu hoang. Vì vậy, theo một khía cạnh, virus PRRS kiểu gen I không có khả năng gây ra PRRS ở họ lợn là virus có một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng giảm khi được dùng cho họ lợn, so với virus PRRS kiểu hoang được dùng cho họ lợn. Thuật ngữ “virus PRRS kiểu hoang”, như được đề cập đến ở đây, cụ thể dùng để chỉ virus PRRS kiểu gen I kiểu hoang.

Sáng chế còn đề cập đến cấu trúc ADN bao gồm phân tử axit nucleic theo sáng chế, trong đó cấu trúc ADN này cụ thể là vật truyền ADN như plasmit. Các vật truyền ADN hoặc plasmit mà phân tử nucleotit theo sáng chế có thể được cài xen vào đó sẽ được nhận biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Cấu trúc ADN, như được mô tả ở đây, tốt hơn là cấu trúc ADN được phân lập. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bao gồm phân tử axit nucleic” hoặc “bao gồm phân tử ADN”, tương ứng, cụ thể được hiểu là tương đương với thuật ngữ “bao gồm trình tự của phân tử axit nucleic” hoặc “bao gồm trình tự của phân tử ADN”, tương ứng.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất sản phẩm phiên mã ARN của cấu trúc ADN được nêu ở đây, trong đó sản phẩm phiên mã ARN này tốt hơn là sản phẩm phiên mã ARN được phân lập.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào được chuyển nhiễm với cấu trúc ADN được nêu ở đây, trong đó tế bào này tốt hơn là tế bào được phân lập.

Vì vậy, sáng chế còn đề xuất virus PRRS kiểu gen I được tạo ra bởi tế bào nêu trên, trong đó virus PRRS kiểu gen I này tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I được phân lập.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất tế bào được chuyển nhiễm với sản phẩm phiên mã ARN được đề cập đến ở đây, trong đó tế bào này tốt hơn là tế bào được phân lập.

Vì vậy, sáng chế còn đề xuất virus PRRS kiểu gen I được tạo ra bởi tế bào nêu trên, trong đó virus PRRS kiểu gen I này tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I được phân lập.

Sáng chế còn đề xuất virus PRRS kiểu gen I mà hệ gen của nó bao gồm phân tử

axit nucleic theo sáng chế hoặc hệ gen của nó bao gồm phân tử ARN được mã hóa bởi phân tử axit nucleic theo sáng chế, trong đó virus PRRS kiểu gen I đã nêu tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I được phân lập.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất virus PRRS kiểu gen I, phương pháp này bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào với cấu trúc ADN được nêu ở đây.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất virus PRRS kiểu gen I, phương pháp này bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào với sản phẩm phiên mã ARN được nêu ở đây.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm, chế phẩm này bao gồm phân tử axit nucleic theo sáng chế được tạo hỗn dịch trong một lượng thích hợp chất pha loãng hoặc tá dược được dùng.

Việc sản xuất phân tử axit nucleic được nêu ở đây đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ và có thể được thực hiện theo công nghệ tái tổ hợp được mô tả trong Sambrook et al., 2001, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel, et al., 2003, *Current Protocols In Molecular Biology*, Greene Publishing Associates & Wiley Interscience, NY; Innis et al. (eds), 1995, *PCR Strategies*, Academic Press, Inc., San Diego; và Erlich (ed), 1994, *PCR Technology*, Oxford University Press, New York, ngoài những tài liệu khác, tất cả các tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Cũng theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng phân tử axit nucleic theo sáng chế hoặc sử dụng cấu trúc ADN được nêu ở đây để sản xuất virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực, trong đó một hoặc nhiều đột biến được đưa vào phân tử axit nucleic hoặc đưa vào cấu trúc ADN này.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực bao gồm bước đưa một hoặc nhiều đột biến vào phân tử axit nucleic theo sáng chế hoặc vào cấu trúc ADN được nêu ở đây.

Tốt hơn là, một hoặc nhiều đột biến được nêu ở đây được đưa vào trình tự axit nucleic thứ nhất có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45.

Thuật ngữ “virus PRRS được làm giảm độc lực”, như được mô tả ở đây, cụ thể dùng để chỉ virus PRRS mà được giảm độc lực *in vitro* và/hoặc *in vivo*, cụ thể hơn là trong các dòng tế bào và/hoặc vật chủ dễ bị lây nhiễm.

Thuật ngữ “vật chủ”, như được sử dụng ở đây, cụ thể dùng để chỉ động vật có khả năng bị lây nhiễm bởi virus PRRS, cụ thể là lợn, cụ thể hơn là lợn, như lợn thuần dưỡng.

Như được đề cập đến ở đây, “được giảm độc lực” cụ thể đề cập đến tính độc giảm của mầm bệnh, cụ thể là virus PRRS kiểu hoang, trong đó “tính độc” được hiểu là mức độ về khả năng gây bệnh, và trong đó “khả năng gây bệnh” được dùng để chỉ khả năng của mầm bệnh trong việc gây ra các triệu chứng lâm sàng ở vật chủ hoặc thế hệ con của vật chủ, như không có khả năng sinh sản.

Thuật ngữ “virus PRRS kiểu hoang” hoặc “PRRSV kiểu hoang”, tương ứng, như được sử dụng ở đây, cụ thể dùng để chỉ virus PRRS gây bệnh lây nhiễm, đặc biệt có khả năng gây ra PRRS ở lợn. Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, thuật ngữ “virus PRRS kiểu hoang” được dùng để chỉ virus PRRS mà hệ gen của nó bao gồm trình tự ARN hoặc gồm có polynucleotit ARN, trong đó trình tự ARN hoặc polynucleotit ARN đã nêu là bản sao ARN của SEQ ID NO:41 (tương ứng với hệ gen hoàn thiện của virus Lelystad).

Tốt hơn là, một hoặc nhiều đột biến, như được mô tả ở đây, bao gồm hoặc gồm có một hoặc nhiều đột biến điểm và/hoặc một hoặc nhiều mất đoạn trong hệ gen và/hoặc một hoặc nhiều xen đoạn.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực mà hệ gen của nó bao gồm phân tử ARN được mã hóa bởi phân tử axit nucleic theo sáng chế nhưng trong đó trình tự axit nucleic thứ nhất đã nêu có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45 chứa một hoặc nhiều đột biến mà làm giảm độc lực của virus PRRS đã được mã hóa và/hoặc làm cho virus PRRS đã

được mã hóa không có khả năng ức chế sự sản sinh và sự tiết interferon typ I bởi tế bào được gây nhiễm bởi virus đã nêu, và trong đó virus PRRS kiểu gen I đã nêu đã được làm giảm độc lực tốt hơn là virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực được phân lập.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực được nêu ở đây để bào chế thuốc, cụ thể là vaccin hoặc chế phẩm vaccin, để ngăn ngừa động vật khỏi các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV, như bằng cách làm giảm các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV, chẳng hạn làm giảm khoảng thời gian nhiễm virus PRRSV trong máu.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” hoặc “làm giảm”, tương ứng, như được sử dụng ở đây, có nghĩa, nhưng không chỉ giới hạn ở, quá trình bao gồm việc sử dụng kháng nguyên PRRSV, cụ thể là kháng nguyên của virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực được nêu ở đây, cho động vật, trong đó kháng nguyên PRRSV đã nêu, khi được dùng cho động vật đã nêu gây ra hoặc có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch ở động vật đã nêu chống lại PRRSV. Nhìn chung, việc điều trị như vậy tạo ra sự giảm các triệu chứng lâm sàng của PRRS hoặc sự giảm các triệu chứng có liên quan đến nhiễm PRRSV, tương ứng. Cụ thể hơn, thuật ngữ “ngăn ngừa, như được sử dụng ở đây, thường có nghĩa là quá trình phòng bệnh trong đó động vật được cho tiếp xúc với chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế trước khi gây ra hoặc khởi phát bệnh (PRRS).

Trong bản mô tả này, “làm giảm các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV” có nghĩa, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm giảm số đối tượng bị lây nhiễm trong một nhóm, làm giảm hoặc loại trừ số đối tượng biểu hiện các triệu chứng lâm sàng của sự nhiễm, hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng lâm sàng bất kỳ có mặt ở đối tượng, so với sự nhiễm virus PRRS kiểu hoang. Ví dụ, nó được dùng để chỉ sự giảm tải lượng mầm bệnh, khả năng phát tán mầm bệnh, giảm sự truyền mầm bệnh, hoặc giảm triệu chứng lâm sàng bất kỳ điển hình của sự nhiễm PRRSV, cụ thể là không có khả năng sinh sản và/hoặc gây ra các tổn thương ở phổi. Tốt hơn là, các triệu chứng lâm sàng này được giảm ở các đối tượng nhận virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực theo sáng chế đi ít nhất 10% so với các đối tượng không nhận chế phẩm này và

có thể trở nên bị nhiễm. Tốt hơn nữa là, các triệu chứng lâm sàng được giảm ở các đối tượng nhận chế phẩm theo sáng chế đi ít nhất 20%, tốt hơn là giảm ít nhất 30%, tốt hơn nữa là giảm ít nhất 40%, thậm chí tốt hơn nữa là giảm ít nhất 50%, thậm chí tốt hơn nữa là giảm ít nhất 60%, thậm chí tốt hơn nữa là giảm ít nhất 70%, thậm chí tốt hơn nữa là giảm ít nhất 80%, thậm chí tốt hơn nữa là giảm ít nhất 90%, và tốt nhất là giảm 100%.

Thuật ngữ “đối tượng”, như được đề cập đến ở đây, cụ thể dùng để chỉ động vật.

Thuật ngữ “động vật”, như được nêu trong bản mô tả này, cụ thể là dùng để chỉ động vật thuộc họ lợn, cụ thể hơn là lợn, tốt hơn là lợn thuần dưỡng.

Thuật ngữ “làm giảm khoảng thời gian nhiễm PRRSV trong máu” có nghĩa, nhưng không chỉ giới hạn ở, giảm khoảng thời gian virus PRRS đi vào dòng máu của động vật ít nhất một ngày so với đối tượng không nhận chế phẩm này và trở nên nhiễm PRRSV kiểu đại.

Thuật ngữ “nhiễm virus trong máu” dùng để chỉ sự có mặt của PRRSV trong máu của động vật bị nhiễm như được phản ánh bởi sự phát hiện của các bản sao ARN của PRRSV trong huyết thanh máu.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến chế phẩm vaccin chứa virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực được nêu ở đây được tạo hỗn dịch trong một lượng thích hợp chất pha loãng hoặc tá dược được dùng.

Một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng, như được đề cập đến ở đây, tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm dung môi, môi trường phân tán, chất bổ trợ, chất làm ổn định, chất pha loãng, chất bảo quản, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm, chất đẳng trương, và chất làm chậm sự hấp phụ.

Theo một khía cạnh được ưu tiên, chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế bao gồm một lượng từ 10^1 đến 10^7 hạt virus của virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực được nêu ở đây trên một liều, tốt hơn là từ 10^3 đến 10^6 hạt trên một liều, tốt hơn nữa là từ 10^4 đến 10^6 hạt trên một liều.

Theo một khía cạnh được ưu tiên khác, chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế bao gồm một lượng virus PRRS theo sáng chế tương đương với độ chuẩn virus ít nhất

khoảng 10^3 TCID₅₀/mL trên một liều, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10^3 đến 10^5 TCID₅₀/mL trên một liều

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm vaccin” cụ thể dùng để chỉ chế phẩm mà sẽ gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ ở động vật đã được cho tiếp xúc với chế phẩm này. Đáp ứng miễn dịch có thể bao gồm sự tạo ra kháng thể và/hoặc sự tạo ra đáp ứng tế bào T.

Thông thường, “đáp ứng miễn dịch” bao gồm nhưng không giới hạn ở một hoặc nhiều tác động sau đây: sự sản sinh hoặc hoạt hóa kháng thể, tế bào B, tế bào T hỗ trợ, tế bào T ức chế, và/hoặc tế bào T gây độc tế bào, hướng cụ thể đến kháng nguyên hoặc các kháng nguyên được chứa trong chế phẩm hoặc vaccin quan tâm. Tốt hơn là, vật chủ sẽ thể hiện đáp ứng đáp ứng (trí nhớ) miễn dịch điều trị hoặc bảo vệ mà nó chống lại việc lây nhiễm mới sẽ gia tăng và/hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng về mặt lâm sàng của bệnh. Sự bảo vệ như vậy sẽ được biểu thị bởi sự giảm về số lượng hoặc mức độ nghiêm trọng của, hoặc sự vắng mặt của một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng có liên quan đến sự nhiễm mầm bệnh, đến sự chậm khởi phát nhiễm virus trong máu, đến sự giảm tính bền của virus, đến sự giảm tải lượng virus chung và/hoặc sự giảm tiết virus.

Vì vậy, “đáp ứng miễn dịch” cụ thể có nghĩa, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự phát triển tập hợp con của một đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và/hoặc kháng thể đối với chế phẩm hoặc vaccin quan tâm.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến chế phẩm vaccin theo sáng chế để dùng trong phương pháp ngăn ngừa động vật khỏi các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV, như bằng cách làm giảm các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV, chẳng hạn làm giảm khoảng thời gian nhiễm PRRSV trong máu.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa động vật khỏi các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV, như bằng cách làm giảm các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV, chẳng hạn làm giảm làm giảm khoảng thời gian nhiễm PRRSV trong máu, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho động vật cần ngăn ngừa sử dụng vaccin theo sáng chế.

Các phương án theo đánh giá thứ hai của sáng chế

Các đối tượng sau đây cũng được nêu trong bản mô tả này:

1. Phân tử axit nucleic mã hóa virus PRRS kiểu gen I và có khả năng sản xuất virus sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó phân tử này bao gồm

- trình tự axit nucleic thứ nhất có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45,

- trình tự axit nucleic thứ hai chặn đầu 5' của trình tự axit nucleic thứ nhất và có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:46,

- trình tự axit nucleic thứ ba chặn đầu 3' của trình tự axit nucleic thứ nhất và có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:47, và

trình tự nucleotit polyadenin chặn đầu 3' của trình tự axit nucleic thứ ba.

2. Phân tử axit nucleic ở điểm 1, trong đó

- trình tự axit nucleic thứ nhất đã nêu có ít nhất 96%, tốt hơn là ít nhất 97%, tốt hơn nữa là ít nhất 98%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99%, và đặc biệt tốt là 100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45; và/hoặc

- trình tự axit nucleic thứ hai đã nêu có ít nhất 96%, tốt hơn là ít nhất 97%, tốt hơn nữa là ít nhất 98%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99%, và đặc biệt tốt là 100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:46; và/hoặc

- trình tự axit nucleic thứ ba đã nêu có ít nhất 96%, tốt hơn là ít nhất 97%, tốt hơn nữa là ít nhất 98%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99%, và đặc biệt tốt là 100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:47; và/hoặc

- trình tự nucleotit polyadenin đã nêu gồm có n nucleotit adenin, trong đó n là số nguyên bất kỳ nằm trong khoảng từ 1 đến 51, và trong đó n tốt hơn là bằng 12, 13 hoặc 14.

3. Phân tử axit nucleic theo điểm 1 hoặc 2, trong đó virus đã nêu được làm

giảm độc lực và/hoặc trong đó virus đã nêu có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại các triệu chứng rối loạn hô hấp và sinh sản của bệnh sau khi nhiễm virus rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) ở họ lợn.

4. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó virus đã nêu có khả năng đạt đến độ chuẩn ít nhất nằm trong khoảng từ 5×10^5 đến 1×10^6 liều gây nhiễm 50% dịch nuôi cấy mô (TCID₅₀) trên một mi-li-lít (ml) trong vòng 24 giờ sau khi gây nhiễm các tế bào MA104, tốt hơn là ở tỷ lệ gây nhiễm (multiplicity of infection - MOI) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1.

5. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó virus đã nêu có khả năng đạt đến độ chuẩn ít nhất nằm trong khoảng từ 5×10^6 đến 1×10^7 liều gây nhiễm 50% dịch nuôi cấy mô (TCID₅₀) trên một mi-li-lít (ml) trong vòng 48 giờ sau khi gây nhiễm các tế bào MA104, tốt hơn là ở tỷ lệ gây nhiễm (multiplicity of infection - MOI) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1.

6. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phân tử này bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 91% hoặc 92%, tốt hơn là ít nhất 93% hoặc 94%, tốt hơn nữa là ít nhất 95% hoặc 96%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 98% hoặc 99%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48.

7. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phân tử này bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 99,1% hoặc 99,2%, tốt hơn là ít nhất 99,3% hoặc 99,4%, tốt hơn nữa là ít nhất 99,5% hoặc 99,6%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 99,8% hoặc 99,9%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99,95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48.

8. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó phân tử này bao gồm trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48.

9. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó virus này không có khả năng gây ra hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản nghiêm trọng ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) ở họ lợn được

gây ra bởi virus PRRS có độc tính.

10. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó phân tử này là phân tử ADN.

11. Cấu trúc ADN bao gồm phân tử ADN theo điểm 10.

12. Sản phẩm phiên mã ARN của cấu trúc ADN theo điểm 11.

13. Tế bào được chuyển nhiễm với cấu trúc ADN theo điểm 11.

14. Tế bào được chuyển nhiễm với sản phẩm phiên mã ARN theo điểm 12.

15. Virus PRRS kiểu gen I được tạo ra bởi tế bào theo điểm 13.

16. Virus PRRS kiểu gen I được tạo ra bởi tế bào theo điểm 14.

17. Virus PRRS kiểu gen I mà hệ gen của nó bao gồm phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc hệ gen của nó bao gồm phân tử ARN được mã hóa bởi phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

18. Phương pháp sản xuất virus PRRS kiểu gen I bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào với cấu trúc ADN theo điểm 11.

19. Phương pháp sản xuất virus PRRS kiểu gen I bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào chủ với sản phẩm phiên mã ARN theo điểm 12.

20. Chế phẩm chứa phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 được tạo hỗn dịch trong một lượng thích hợp chất pha loãng hoặc tá được được dùng.

21. Sử dụng phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc cấu trúc ADN theo điểm 11 để sản xuất virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực, trong đó một hoặc nhiều đột biến được đưa vào phân tử axit nucleic hoặc đưa vào cấu trúc ADN này.

22. Phương pháp sản xuất virus PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực bao gồm bước đưa một hoặc nhiều đột biến vào phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc vào cấu trúc ADN theo điểm 11.

23. Virut PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực mà hệ gen của nó bao gồm phân tử ARN được mã hóa bởi phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 nhưng trong đó trình tự axit nucleic thứ nhất có ít nhất 95% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45 chứa một hoặc nhiều đột biến mà không có khả năng mã hóa virut PRRS để ức chế sự sản sinh và sự tiết interferon typ I bởi tế bào được gây nhiễm bởi virut này.

24. Sử dụng virut PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 21 đến 23 để bào chế thuốc để ngăn ngừa động vật khỏi các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV.

25. Chế phẩm vaccin chứa virut PRRS kiểu gen I đã được làm giảm độc lực theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 21 đến 23 đã được tạo hỗn dịch trong một lượng thích hợp chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

26. Chế phẩm vaccin theo điểm 25 để dùng trong phương pháp ngăn ngừa động vật khỏi các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV.

27. Phương pháp ngăn ngừa động vật khỏi các triệu chứng lâm sàng của nhiễm PRRSV bao gồm bước cho động vật cần ngăn ngừa sử dụng chế phẩm vaccin theo điểm 26.

3. Nghiên cứu thứ ba của sáng chế

Theo nghiên cứu thứ ba, mà được mô tả chi tiết trong phần này, sáng chế dựa trên việc phát hiện ra rằng nghiên cứu thứ nhất của sáng chế có thể được kết hợp với nghiên cứu thứ hai của sáng chế. Vì vậy, nghiên cứu thứ ba của sáng chế đề cập đến tổ hợp của (1) các khía cạnh và các phương án của nghiên cứu thứ nhất của sáng chế và (2) các khía cạnh và các phương án của nghiên cứu thứ hai của sáng chế. Vì vậy, cần hiểu rằng tất cả các đặc điểm và định nghĩa có thể có, cụ thể là các đặc điểm và định nghĩa liên quan đến virut PRRS kiểu gen I, của nghiên cứu thứ nhất của sáng chế có thể được kết hợp một cách tùy tiện với tất cả các dấu hiệu và định nghĩa của nghiên cứu thứ hai của sáng chế.

Vì vậy, theo một khía cạnh, phân tử axit nucleic theo nghiên cứu thứ hai của

sáng chế mã hóa virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) theo nghiên cứu thứ nhất của sáng chế, như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 36 đến 42.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác, tương ứng, virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) theo nghiên cứu thứ nhất của sáng chế được mã hóa bởi phân tử axit nucleic theo nghiên cứu thứ hai của sáng chế, như được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ 56 hoặc 57.

Vì vậy, tổ hợp của tất cả các khía cạnh có thể có của nghiên cứu thứ nhất của sáng chế với tất cả các khía cạnh có thể có của nghiên cứu thứ hai của sáng chế cụ thể là cũng được phản ánh bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đã nêu và các điểm phụ thuộc vào nó.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến virus PRRS kiểu gen I, cụ thể là virus PRRS nêu trên, mà hệ gen của nó được mã hóa bởi phân tử axit nucleic mã hóa virus PRRS kiểu gen I và có khả năng sản xuất virus sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó phân tử này bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 91% hoặc 92%, tốt hơn là ít nhất 93% hoặc 94%, tốt hơn nữa là ít nhất 95% hoặc 96%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 98% hoặc 99%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% hoặc 100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48, nhưng trong đó trình tự axit nucleic đã nêu chứa một đột biến gây ra sự sản sinh virus chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 9, 10, 11 hoặc nhiều hơn 11 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad.

Sáng chế còn đề cập đến virus PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó được mã hóa bởi phân tử axit nucleic mã hóa virus PRRS kiểu gen I và có khả năng sản xuất virus sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó phân tử này bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 91% hoặc 92%, tốt hơn là ít nhất 93% hoặc 94%, tốt hơn nữa là ít nhất 95% hoặc 96%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 98% hoặc 99%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% hoặc 100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48, nhưng trong đó trình tự axit nucleic đã nêu chứa một đột biến gây ra sự sản sinh

virut chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 11, 12, 13, 14, 15,16 hoặc 17 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virut Lelystad.

Sáng chế còn đề cập đến virut PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó được mã hóa bởi phân tử axit nucleic mã hóa virut PRRS kiểu gen I và có khả năng sản xuất virut sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó phân tử này bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 91% hoặc 92%, tốt hơn là ít nhất 93% hoặc 94%, tốt hơn nữa là ít nhất 95% hoặc 96%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 98% hoặc 99%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% hoặc 100% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:48, nhưng trong đó trình tự axit nucleic đã nêu chứa một đột biến gây ra sự sản sinh virut chứa protein ORF4 có sự mất đoạn của 13 gốc axit amin giữa các vị trí axit amin từ 56 đến 70 hoặc giữa các vị trí axit amin từ 57 đến 69, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virut Lelystad.

Đột biến, như được đề cập đến ở đây, tốt hơn là sự mất đoạn.

Tốt hơn là, virut PRRS theo sáng chế được biến đổi về mặt di truyền để chứa ARN ngoại sinh trong đó, trong đó ARN ngoại sinh này được cài xen vào gen orf4 của virut đã nêu, và trong đó ARN ngoại sinh cụ thể là được cài xen vào vùng của gen ORF4 của virut đã nêu mã hóa vùng nằm giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virut Lelystad.

Theo một khía cạnh được ưu tiên khác, ARN ngoại sinh được cài xen vào gen orf4 của virut này và thay thế trình tự nucleotit mã hóa các gốc axit amin đã bị xóa bỏ trong ngữ cảnh của sáng chế.

Theo một khía cạnh được ưu tiên hơn, ARN ngoại sinh mã hóa sản phẩm biểu hiện được chọn từ nhóm gồm epitope quan tâm, chất điều biến đáp ứng sinh học, yếu tố sinh trưởng, trình tự nhận biết, protein dung hợp, trong đó epitop quan tâm tốt hơn là epitop quan tâm từ kháng nguyên hoặc mầm bệnh hoặc độc tố trong thú y.

Cụ thể, epitop quan tâm là peptit được mã hóa bởi gen orf5 của virut PRRS hoặc là trình tự axit amin được mã hóa bởi gen orf5 của virut PRRS, trong đó tốt hơn là

peptit hoặc trình tự axit amin được mã hóa bởi gen orf5 của virus PRRS bao gồm hoặc gồm có trình tự axit amin của SEQ ID NO:39 hoặc SEQ ID NO:50 hoặc tốt hơn là bao gồm hoặc gồm có ít nhất 4 gốc axit amin liên tiếp của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 39 hoặc SEQ ID NO:50, hoặc tốt hơn là bao gồm hoặc gồm có trình tự axit amin của SEQ ID NO:51 hoặc SEQ ID NO:52.

Theo một khía cạnh được ưu tiên khác, ARN ngoại sinh mã hóa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 53-55.

Theo một khía cạnh được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất, ở dạng ví dụ không giới hạn, virus PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó được mã hóa bởi phân tử axit nucleic chứa trình tự axit nucleic được chọn từ nhóm gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO:56-59.

Virus PRRS theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 58 đến 73, trong đó virus đã nêu là virus được phân lập và/hoặc trong đó đột biến đã nêu là đột biến mất đoạn.

Virus PRRS, như được đề cập đến trong bản mô tả này, tốt hơn là virus được phân lập và/hoặc virus không xuất hiện trong tự nhiên.

Vì vậy, sáng chế đề cập đến virus PRRS kiểu gen I, trong đó virus này chứa protein ORF4 có gốc prolin ở vị trí axit amin 56 và/hoặc có gốc glutamin ở vị trí axit amin 66, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad, và trong đó trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad là trình tự nêu trong SEQ ID NO:43.

Sáng chế cũng liên quan đến virus PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có gốc prolin ở vị trí axit amin 56 và/hoặc có gốc glutamin ở vị trí axit amin 66, trong đó việc đánh số các vị trí axit amin dựa trên trình tự axit amin của protein ORF4 của virus Lelystad, và trong đó hệ gen của virus đã nêu tốt hơn là được mã hóa bởi phân tử axit nucleic, trong đó phân tử này bao gồm trình tự axit nucleic có ít nhất 91% hoặc 92%, tốt hơn là ít nhất 93% hoặc 94%, tốt hơn nữa là ít nhất 95% hoặc 96%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất 98% hoặc 99%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 99% độ đồng nhất về mặt trình tự với trình tự axit nucleic của trình tự axit nucleic của SEQ ID NO:45 hoặc SEQ ID NO:48.

Theo một khía cạnh được nêu làm ví dụ không nhằm mục đích giới hạn, virus PRRS kiểu gen I, mà hệ gen của nó bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có gốc prolin ở vị trí axit amin 56, là virus PRRS, mà hệ gen của nó được mã hóa bởi phân tử axit nucleic bao gồm trình tự axit nucleic SEQ ID NO:58.

Theo một khía cạnh khác được nêu làm ví dụ không nhằm mục đích giới hạn, virus PRRS kiểu gen I mà hệ gen của nó bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein ORF4 có gốc glutamin ở vị trí axit amin 66 là virus PRRS mà hệ gen của nó được mã hóa bởi phân tử axit nucleic bao gồm trình tự axit nucleic SEQ ID NO:57.

Tốt hơn là, virus PRRS theo sáng chế để dùng làm thuốc hoặc để dùng trong phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn, cụ thể là ở họ lợn, và trong đó tùy ý virus này là để dùng, hoặc được dùng, tương ứng, qua đường trong mũi, trong cơ, đường miệng, hoặc dùng trong tử cung cho động vật, cụ thể là dùng cho lợn.

Tốt hơn là, thuốc như được đề cập đến trong toàn bộ bản mô tả này là vaccin.

Theo một khía cạnh khác, tốt hơn là virus PRRS theo sáng chế được dùng làm marker phát hiện, tốt hơn là để phân biệt giữa động vật bị nhiễm và động vật đã được chủng ngừa (DIVA).

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phân tử ADN mã hóa virus PRRS theo sáng chế, và trong đó phân tử ADN này tốt hơn là bao gồm phân tử axit nucleic có trình tự được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO:56-58.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến cấu trúc ADN được phân lập được ưu tiên bao gồm phân tử ADN đã nêu và đề cập đến sản phẩm phiên mã ARN được phân lập được ưu tiên của nó.

Cũng theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế còn đề cập đến tế bào được phân lập được ưu tiên được chuyển nhiễm với cấu trúc ADN đã nêu hoặc sản phẩm phiên mã ARN đã nêu.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất virus PRRS theo sáng chế, trong đó phương pháp này bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào với cấu trúc ADN đã

nêu hoặc bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào chủ với sản phẩm phiên mã ARN đã nêu.

Sau cùng, hiểu biết về việc có khả năng cài xen một đoạn khuyết ở mức độ theo sáng chế vào trình tự mã hóa miền ngoại sinh của GP4 của virus PRRS, như PRRSV kiểu gen I, tạo ra một số ứng dụng có lợi:

- Virus dựa trên hiểu biết như vậy có thể được sử dụng làm thể phân lập thử nghiệm để gây nhiễm ngoài đường tiêu hóa, qua đường miệng, trong mũi, trong tử cung và để gây nhiễm bằng tinh trùng ở các loài dương tính với PRRSV và chưa từng nhiễm PRRSV và/hoặc nhạy cảm với PRRSV.
- Sáng chế đề xuất các marker khuyết đoạn để phân biệt về mặt huyết thanh học hoặc để phân biệt về mặt trình tự (khái niệm DIVA), mỗi chủng PRRSV có thể nhận thức được, với các chủng PRRSV thuộc kiểu gen II, ít nhất là sự khuyết đoạn đã có sẵn ở vị trí tương ứng hay chưa.
- Ngoài ra, các marker khuyết đoạn được đề xuất để phân biệt về mặt huyết thanh học cũng kết nối hoặc kết hợp với các epitop khác. Chẳng hạn, virus PRRS không kèm theo sự khuyết đoạn có thể được phân biệt về mặt huyết thanh với các virus PRRS có sự khuyết đoạn hoàn toàn hoặc một phần các epitop này (chẳng hạn Lelystad GP4 aa60-aa71: AAQEKISFGKS như được bao gồm trong SEQ ID NO:43) bằng cách sử dụng các kháng thể trực tiếp chống lại epitop này. Ví dụ, hai virus PRRS có khuyết đoạn ở vùng/miền này có thể được phân biệt với nhau cùng chung với các epitop khác.

Sáng chế còn đề xuất vùng/miền cài xen để đưa vào ARN ngoại lai thay cho ARN virus ở vị trí mà ở đó có sự khuyết đoạn theo sáng chế (miền ngoại sinh của GP4).

Sự cài xen có thể được thực hiện cho nhiều mục đích khác nhau và đối với mỗi chủng PRRSV có thể nhận thức được, cũng như đối với các chủng PRRSV có kiểu gen II mà đã có sẵn sự khuyết đoạn nhỏ ở vùng này.

Sự cài xen của trình tự ngoại lai có thể được thực hiện tại chỗ chẳng hạn trong chủng PRRSV kiểu gen I BI EU được nêu ở đây và thay thế trình tự mã hóa cho miền ngoại sinh của GP4 của chủng này bằng trình tự axit amin (aa) aa54-aa70 (QSHRASTAQGTPLRRS (SEQ ID NO:40)) hoặc bằng các dẫn xuất được rút ngắn

hoặc được gây đột biến của nó.

Ngoài ra, để cải thiện đáp ứng miễn dịch, cũng có thể cài xen một hoặc nhiều epitop tế bào B hoặc T

a) từ các vùng gen/hệ gen khác của PRRSV, chẳng hạn từ (i) vùng mã hóa cho glycoprotein 5 (aa) của PRRSV kiểu gen I chủng BI EU được nêu ở đây, chẳng hạn các trình tự mã hóa cho các axit amin (aa) aa36-aa52 (SSHLQLIYNLTICELNG (SEQ ID NO:39)) hoặc cho các dẫn xuất được rút ngắn hoặc cho các dẫn xuất được đột biến của nó, cũng như với các đoạn liên kết thích hợp, chẳng hạn với aa motif GSS; theo đó cũng từ các thể phân lập PRRSV khác, chẳng hạn từ thể phân lập kiểu gốc PRRSV kiểu gen I Lelystad hoặc, theo đó, từ các kiểu gen khác của PRRSV, chẳng hạn như từ thể phân lập kiểu gốc PRRSV kiểu gen II VR2332;

b) từ các nguồn bệnh khác, chẳng hạn từ các nguồn bệnh khác từ họ lợn, để thiết lập hoặc tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với (các) nguồn bệnh này;

c) từ các epitop tế bào B hoặc T không đặc hiệu PRRSV dùng làm marker dương tính trong di truyền học hoặc huyết thanh học, cũng như ở dạng hỗn hợp với a);

d) từ các chất tăng cường miễn dịch khác với a), chẳng hạn xytokin, chẳng hạn như interleukin, cũng như ở dạng hỗn hợp với b).

Để cải thiện đáp ứng miễn dịch, cũng có thể cài xen một hoặc nhiều epitop tế bào T hoặc B liên tiếp để làm giảm khả năng gây bệnh của virus.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

a) Phân lập PRRSV

PRRSV được phân lập từ các mẫu máu (bS-720789) đã được thử nghiệm dương tính trước đây trong PCR phát hiện PRRSV kiểu EU. Việc phân lập virus được tiến hành trên tế bào MA104. Sau khi nhân giống PRRSV kiểu EU đã được phân lập trên tế bào MA104, chủng gốc virus để đọc trình tự hệ gen đầy đủ được chuẩn bị bằng cách siêu ly tâm trên đệm sucroza, sau đó xử lý bằng RNaza và DNaza. Cuối cùng, ARN virus được chiết từ chủng gốc virus và được đưa đi đọc trình tự hệ gen đầy đủ (Roche

454 platform). Trình tự hệ gen thu được (14 854 nucleotit) được so với trình tự hệ gen tham chiếu kiểu EU của chủng Lelystad, cho thấy sự khuyết đoạn của 33 nucleotit trong ORF4.

b) Gây nhiễm

Gây nhiễm lợn đực với virus ở *a)* tạo ra các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng của PRRS.

Ví dụ 2

a) Tạo ra và mô tả đặc trưng dòng ADN bổ trợ lây nhiễm của PRRSV kiểu EU mới

Ví dụ này mô tả sự tạo ra và mô tả đặc trưng của dòng ADN bổ trợ lây nhiễm của PRRSV kiểu EU mới có tên gọi “BI EU” ở phần dưới đây. BI EU được dựa trên nhưng không giống hệt với chủng PRRSV kiểu EU được làm giảm độc lực và có 89% mức nucleotit giống với virus Lelystad chủng gốc EU hoặc 87% giống với đoạn cài xen ADN bổ trợ của PRRSV của dòng ADN bổ trợ lây nhiễm của PRRSV kiểu EU LoN94-13 (WO 2013017568 A1) tương ứng. Trình tự ADN bổ trợ của BI EU được nêu trong SEQ ID NO:48.

Virus sống được thu hồi từ dòng ADN bổ trợ BI EU sau khi truyền nhiễm các sản phẩm phiên mã đã được gắn mũ tổng hợp vào tế bào BHK21 và tiếp theo chuyển dịch nổi nuôi cấy tế bào từ các tế bào đã chuyển nhiễm vào các tế bào MA104 để bị nhiễm PRRSV. Tác dụng gây bệnh cho tế bào một cách rõ rệt (cytopathic effect - CPE) được phát hiện trong vòng 3 đến 4 ngày sau khi chuyển dịch nổi nuôi cấy tế bào từ các tế bào BHK21 đã được chuyển nhiễm vào các tế bào MA104 (Figure 1 A). Sau khi nhuộm màu tế bào bằng kháng thể đơn dòng đặc hiệu protein vỏ PRRSV SDOW17 (Rural Technologies), phát hiện thấy tín hiệu rõ rệt trong tế bào MA104 dương tính CPE (Figure 1 B) nhưng không phát hiện thấy trong các tế bào mà nhận dịch nổi của tế bào BHK21 được giả chuyển nhiễm (không được chỉ ra).

Để kiểm tra sự sinh trưởng của virus bắt nguồn từ dòng ADN bổ trợ BI EU, các tế bào MA104 được gây nhiễm với virus đã được thu nhận bằng cách sử dụng tỷ lệ gây nhiễm (multiplicity of infection - MOI) là 0,001, 0,01 hoặc 0,1, tương ứng. Dịch nổi

của các tế bào đã gây nhiễm được thu ở 0, 24, 48, 72 và 96 giờ sau khi gây nhiễm và độ chuẩn virus được xác định bằng cách pha loãng virus theo dãy trên đĩa 96 lỗ chứa tế bào MA104. Đường cong sinh trưởng thu được đối với virus được thu nhận từ BI EU được thể hiện trên Figure 2.

Không phụ thuộc vào MOI được sử dụng để gây nhiễm cho các tế bào MA104, virus BI EU đạt tới độ chuẩn 5×10^5 đến 1×10^6 liều gây nhiễm 50% dịch nuôi cấy mô (TCID₅₀) trên một mi-li-lít (ml) trong vòng 24 giờ sau gây nhiễm. Độ chuẩn đạt đến cực đại trong vòng 48 giờ sau khi gây nhiễm với 1×10^6 đến 1×10^7 TCID₅₀/ml, chứng tỏ sự sao chép cực kỳ hiệu quả của virus BI EU trên tế bào MA104.

Phát hiện này cho phép sử dụng BI EU làm nền tảng cho việc nghiên cứu vaccine từ PRRSV, chẳng hạn như một trong nhiều ứng dụng, để nghiên cứu tác động qua lại giữa PRRSV và các đáp ứng miễn dịch đối với sự nhiễm virus của vật chủ.

b) Sử dụng dòng ADN bổ trợ lây nhiễm PRRSV kiểu EU mới trong nghiên cứu vaccine PRRS

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu đối với sự nhiễm PRRSV được đặc trưng bởi sự cảm ứng chậm của các kháng thể trung hòa (Lopez and Osorio, 2004) và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào trong thời gian ngắn (Xiao et al., 2004). Thường thừa nhận rằng các ảnh hưởng này một phần có thể được cho là cùng với sự trình diện của các decoy epitop (Ostrowski et al., 2002; Ansari et al., 2006) và vỏ glycan của protein vỏ bao virus (Ansari et al., 2006) góp phần vào sự ức chế virus của hệ thống miễn dịch bẩm sinh của vật chủ. Đã chứng minh được rằng sự nhiễm PRRSV không gây ra hoặc chỉ gây ra ở mức độ yếu hoặc chậm sự sản sinh interferon typ I (IFN), (interferon- α và interferon- β ; (Miller et al., 2004)) hoặc IFN typ II, (interferon- γ ; (Meier et al., 2003)) ở các dòng tế bào dễ bị nhiễm (đại thực bào phẩy nang ở lợn, tế bào thận khỉ MARC-145) và/hoặc ở lợn (Buddaert et al., 1998).

Các IFN đóng vai trò quan trọng trong việc thiết lập đáp ứng miễn dịch thích ứng hữu hiệu chống lại sự nhiễm virus, và vì vậy nhiều virus đã phát triển các chiến lược để chống lại sự khởi đầu của hệ thống miễn dịch bẩm sinh của vật chủ (Haller and Weber, 2009). Liên quan đến việc xác định cá chất đối kháng IFN của PRRSV đã được

lượng trước, các phương pháp phân tích sàng lọc rộng khắp dựa trên các dòng tế bào biểu hiện ổn định các gen quan tâm hoặc dựa trên các tế bào được chuyển nhiễm plasmit biểu hiện protein đã nhận biết một số protein phi cấu trúc PRRSV (nonstructural proteins - nsps) bao gồm nsp1 (xem dưới đây), nsp2 (Beura et al., 2010; Li et al., 2010), nsp4 (Beura et al., 2010), và nsp11 (Beura et al., 2010; Shi et al., 2011a) tham gia vào việc phong bế sự cảm ứng của IFN typ I.

nsp1 nằm ở đầu tận cùng N của polyprotein 1a bắt nguồn từ ORF1a của PRRSV và được xử lý thành hai dưới đơn vị đa chức năng, nsp1 α và nsp1 β , mỗi trong số chúng chứa miền xystein proteaza tương tự papain (papain-like cystein protease - PCP) thiết yếu để tự giải phóng ra từ polyprotein virut (den Boon et al., 1995; Chen et al., 2010). nsp1 α chứa miền ngón tay kẽm ở đầu tận cùng N và miền PCP α proteaza, trong khi nsp1 β chứa PCP β . Đối với cả hai dưới đơn vị nsp1, nsp1 α và nsp1 β , cấu trúc tinh thể ba chiều đã được phân tích (Sun et al., 2009; Xue et al., 2010). Theo các phương pháp phân tích này, nsp1 β chứa miền đầu tận cùng N (N-terminal domain - NTD), miền liên kết (linker domain - LKD), miền PCP (PCP beta), và đoạn kéo dài đầu tận cùng C (C-terminal extension - CTE); (Xue et al., 2010). Sự chia tách qua trung gian nsp1 β ở đầu tận cùng C của nsp1 khỏi nsp2 xảy ra ở vị trí WYG/AGR đối với PRRSV chủng US (Kroese et al., 2008) hoặc được dự báo ở vị trí WYG/AAG đối với PRRSV chủng EU (Chen et al., 2010), trong khi sự tách loại nsp1 α /nsp1 β xảy ra ở vị trí ECAM/AxVYD đối với PRRSV chủng US hoặc được dự báo ở vị trí EEAH/SxVYR đối với PRRSV chủng EU (Chen et al., 2010).

Một số nghiên cứu biểu thị các chi tiết cơ học cho thấy PRRSV nsp1 và/hoặc các dưới đơn vị được tạo ra do sự tự chia tách nsp1 α và/hoặc nsp1 β ức chế sự sản sinh IFN typ I bằng cách can thiệp vào quá trình phiên mã IFN (Song et al., 2010; Kim et al., 2010; Chen et al., 2010; Beura et al., 2010). Ngoài ra, đã chứng minh được rằng nsp1 β cản trở quá trình đáp ứng tế bào đối với interferon (truyền tín hiệu interferon); (Chen et al., 2010). Hơn nữa, đã chứng minh được rằng sự nhiễm PRRSV ức chế sự sản sinh IFN- α và/hoặc IFN- β ở các tế bào nhiễm PRRSV *in vitro* (Kim et al., 2010; Beura et al., 2010), sự định vị dưới mức tế bào của nsp1 (dưới đơn vị) đã được xác định (Song et al., 2010; Chen et al., 2010), và các khía cạnh cơ học của quá trình ức chế IFN typ I thu

được từ các thí nghiệm biểu hiện protein đơn lẻ đã được xác nhận ở các tế bào nhiễm PRRSV (Shi et al., 2010). Cuối cùng, nghiên cứu quá trình đột biến nsp1 dựa trên sự biểu hiện protein nsp1 đã khám phá ra những ảnh hưởng đối với sự ức chế IFN ở virus (Shi et al., 2011b).

Các chủng PRRSV (EU) tồn tại trước đây đã được tạo ra (như được mô tả trong WO 2013017570 A1), các chủng này chứa các đột biến (khuyết đoạn) ở gen nsp1 β gây ra sự sản sinh IFN typ I (IFN- β) ở các tế bào dễ bị nhiễm (MARC145) và nhạy cảm đối với IFN typ I (IFN- β).

Để kiểm tra xem liệu các IFN khác nhau gây ra các thể đột biến virus như vậy có được tạo ra dựa trên dòng lây nhiễm mới BI EU hay không, một tập hợp virus mang đoạn khuyết ở gen nsp1 β được thiết kế. Một cách chính xác hơn, các đoạn khuyết này nằm trong miền đầu tận cùng N (N-terminal domain - NTD) của nsp1 β mà được chứng minh là cần thiết để homodimer hóa protein (Xue et al., 2010). Figure 3 thể hiện sự sắp thẳng hàng trình tự axit amin nsp1 β của một số chủng PRRSV kiểu US và EU. Các axit amin dự báo tạo thành các tổ chức sợi (màu xanh da trời) hoặc các chuỗi xoắn alpha (màu đỏ) được chỉ ra.

Mười thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β được tạo ra dựa trên dòng ADN hỗ trợ lây nhiễm BI EU. Các đoạn khuyết bao gồm các axit amin mà được dự báo không tham gia vào sự tạo thành sợi beta hoặc chuỗi xoắn alpha và được bảo toàn (một phần) trong tất cả các chủng PRRSV kiểu EU được phân tích trong quá trình sắp thẳng hàng (được đóng khung màu đỏ ở Figure 3).

Các đoạn khuyết được đưa vào gen nsp1 β được hình dung trong quá trình sắp thẳng hàng trình tự axit amin được chỉ ra trên Figure 4. Thể đột biến khuyết đoạn BI EU-nsp1 β có tên gọi BI EU-nsp1 β -delALEV, BI EU-nsp1 β -delEV, BI EU-nsp1 β -delLEVL, BI EU-nsp1 β -delLE, BI EU-nsp1 β -delDD, BI EU-nsp1 β -delSDDS, BI EU-nsp1 β -delHH, BI EU-nsp1 β -delGRSR, BI EU-nsp1 β -delRSR và BI EU-nsp1 β -delSDGRSR, tương ứng

Để kiểm tra khả năng sống sót của thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β , sản phẩm phiên mã tổng hợp của ADN hỗ trợ của BI EU mang đoạn khuyết tương ứng được

chuyển nhiễm vào tế bào BHK21. Sau khi chuyển dịch nổi nuôi cấy tế bào từ tế bào đã chuyển nhiễm vào tế bào MA104 nhạy PRRSV, ảnh hưởng gây bệnh cho tế bào (cytopathic effects - CPE) và nhuộm miễn dịch huỳnh quang đặc hiệu nucleocapsid chỉ ra rằng có thể phát hiện được khả năng sống sót của thể đột biến PRRSV đối với chín trong số mười thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β được tạo ra (không được thể hiện). Các phát hiện này đã chứng tỏ rằng, không kể BI EU-nsp1 β -delLEVL, tất cả các thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β đều có khả năng sống sót. Để phân tích tiếp theo xem liệu các thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β có khả năng sinh trưởng đến độ chuẩn cao trên các tế bào MA104 bình thường về mặt IFN hay không, các đường cong sinh trưởng được biểu diễn về cơ bản như được nêu ở trên đối với virus BI EU. Tóm lại, các tế bào MA104 được gây nhiễm với một trong số chín thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β này hoặc virus BI EU làm mẫu đối chứng. Dịch nổi nuôi cấy tế bào được thu nhận ở 0, 24, 48, 72 và 93 giờ sau khi gây nhiễm và được xác định độ chuẩn trên tế bào MA104 trên đĩa 96 lỗ. Độ chuẩn virus được tính toán dựa trên các lỗ dương tính CPE. Figure 5 thể hiện kết quả của hai thí nghiệm độc lập và chứng tỏ rằng các thể đột biến khuyết đoạn BI EU- nsp1 β có thể sinh trưởng được trên các tế bào MA104 một cách hữu hiệu như virus BI EU chủng gốc. Độ chuẩn cực đại nằm trong khoảng từ 5×10^6 đến 1×10^7 TCID₅₀/ml được quan sát ở 48 giờ sau khi gây nhiễm.

Tiếp theo phân tích xem liệu các khuyết đoạn được đưa vào gen nsp1 β có thực sự làm mất hoạt tính đối kháng IFN của protein nsp1 β hay không. Vì vậy mức IFN- β trong 100 μ l mẫu được thu hồi ở 0, 24, 48, 72 và 93 giờ sau khi gây nhiễm trong suốt thí nghiệm đường cong sinh trưởng nêu trên được xác định bằng cách sử dụng ELISA thương mại đặc hiệu đối với IFN- β người (Invitrogen). Theo nhà sản xuất, thử nghiệm ELISA này cũng có thể được áp dụng để phát hiện IFN- β của động vật linh trưởng không phải người và được áp dụng tốt đối với các mẫu từ các tế bào MA104 là tế bào biểu mô thận khỉ xanh Green Monkey (xem Figure 6). Để định lượng kết quả thu được, đường cong hiệu chỉnh được tính đến bằng cách sử dụng mẫu đối chứng dương tính của nhà sản xuất ELISA.

Mức IFN- β xác định được trong dịch nổi tế bào MA104 được gây nhiễm với một trong số chín thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β có thể sống sót hoặc gây nhiễm với virus

BI EU chủng gốc và thu được từ hai thí nghiệm độc lập được chỉ ra trên Figure 6.

Như được mong đợi, BI EU chủng gốc ngăn chặn một cách hữu hiệu sự tiết IFN- β trong toàn bộ quá trình gây nhiễm mà được cho là do chất đối kháng IFN virus gây ra. Không hoặc chỉ một lượng nhỏ IFN- β được phát hiện trong dịch nổi nuôi cấy tế bào ở 0, 24 và 48 giờ sau lây nhiễm với các thể đột biến khuyết đoạn BI EU-nsp1 β khác nhau. Tuy nhiên, ở thời điểm muộn, một số thể đột biến không có khả năng ức chế sự biểu hiện của IFN- β ở các tế bào MA104 bị nhiễm, cho thấy sự thiếu hụt hoạt tính đối kháng IFN ở nsp1 β . Thụ vị là, sự thiếu hụt này thay đổi một cách đáng kể giữa chín thể đột biến khuyết đoạn BI EU-nsp1 β đã được phân tích. Trong khi hầu hết các thể đột biến tạo ra mức IFN- β dưới 50 đơn vị quốc tế (international units - IU) trên 100 μ l dịch nổi nuôi cấy tế bào, thể đột biến BI EU-nsp1 β -delALEV hoàn toàn không có khả năng chống lại sự biểu hiện của IFN- β ở các tế bào MA104 đã bị nhiễm. Lượng IFN- β đo được ở 72 và 93 giờ sau khi gây nhiễm thậm chí vượt quá giới hạn của thử nghiệm ELISA mà nó được đặt ở ~200 IU trong 100 μ l. Kết quả này chứng minh rõ ràng rằng hoạt tính đối kháng IFN của protein nsp1 β có thể được loại bỏ do sự khuyết đoạn các axit amin A₃₀LEV₃₃ trong dòng ADN bổ trợ lây nhiễm ở BI EU.

Tóm lại, dòng ADN bổ trợ lây nhiễm từ PRRSV kiểu EU mới được tạo ra, dòng này có thể sinh trưởng hữu hiệu đến độ chuẩn 1×10^7 TCID₅₀/ml ở tế bào MA104 từ thận khỉ xanh Green Monkey. Dựa trên dòng này, chín thể đột biến BI EU-nsp1 β có thể sống sót được tạo ra, mang các đoạn khuyết trên NTD của nsp1 β mà được chỉ ra là cần thiết để homodimer hóa protein này (Xue et al., 2010). Tất cả các thể đột biến này có thể được sinh trưởng đến độ chuẩn cao trên tế bào MA104. Tất cả các thể đột biến BI EU-nsp1 β -delALEV, BI EU-nsp1 β -delEV, BI EU-nsp1 β -delLE, BI EU-nsp1 β -delSDDS, BI EU-nsp1 β -delGRSR, BI EU-nsp1 β -delRSR và BI EU-nsp1 β -delSDGRSR đều gây ra sự tiết IFN- β ở thời điểm muộn của quá trình lây nhiễm, điều này là trái ngược hoàn toàn với virus BI EU chủng gốc. Ngoài 7 thể đột biến này, bốn thể đột biến BI EU-nsp1 β -delALEV, BI EU-nsp1 β -delEV, BI EU-nsp1 β -delLE, và BI EU-nsp1 β -delSDDS điển hình cho một nhóm thể đột biến mới chưa hề được mô tả trước đây trong WO 2013017570 A1. Cụ thể là, sự nhiễm thể đột biến BI EU-nsp1 β -delALEV gây ra lượng IFN- β rất cao ở các tế bào MA104, điều này dẫn đến kết luận rằng virus này bị

giảm nghiêm trọng khả năng ngăn ngừa sự cảm ứng của IFN typ I.

Phát hiện này có ý nghĩa lớn đối với sự phát triển vacxin PRRSV do có thể giả thuyết rằng đáp ứng miễn dịch của vật chủ tự nhiên chống lại PRRSV có thể được tăng cường đáng kể bằng cách đưa vào các đoạn khuyết, chẳng hạn bằng cách xóa bỏ các axit amin A₃₀LEV₃₃ trong protein nsp1 β của chủng PRRSV kiểu gen I.

Các thể đột biến khuyết đoạn nsp1 β được mô tả ở đây, ở dạng một mình hoặc kết hợp với các thể đột biến được làm giảm độc lực khác, là các ứng cử viên đầy triển vọng cho vacxin PRRSV sống giảm độc lực.

Ví dụ 3

a) Đưa đoạn khuyết vào trong protein ORF4 của dòng ADN bổ trợ lây nhiễm PRRSV kiểu EU - BI EU

Đã kiểm tra xem liệu sự khuyết đoạn, như được mô tả theo nghiên cứu thứ nhất của sáng chế, có được đưa vào gen ORF4 của chủng virut PRRS bất kỳ mà không gây ra tác động bất lợi đến sự sao chép virut hay không. Vì vậy, sự khuyết đoạn được đưa vào vùng gen mã hóa miền ngoại sinh của protein ORF4 giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71 của dòng ADN bổ trợ lây nhiễm PRRSV kiểu EU là BI EU (bao gồm trình tự của SEQ ID NO:48). Sự khuyết đoạn trong protein ORF4 của BI EU bao gồm các axit amin 57-69 (như được mã hóa bởi SEQ ID NO:49).

Để kiểm tra khả năng sống sót của thể đột biến khuyết đoạn ORF4, sản phẩm phiên mã tổng hợp của ADN bổ trợ BI EU có sự khuyết đoạn này được chuyển nhiễm vào các tế bào BHK21. Sau khi chuyển dịch nổi nuôi cấy tế bào từ các tế bào đã chuyển nhiễm vào các tế bào MA104 dễ bị nhiễm PRRSV, ảnh hưởng gây bệnh cho tế bào (cytopathic effect - CPE) được phát hiện trong vòng 3 đến 4 ngày sau khi chuyển dịch nổi nuôi cấy tế bào từ các tế bào BHK21 đã được chuyển nhiễm vào các tế bào MA104. Sau khi nhuộm màu tế bào bằng kháng thể đơn dòng đặc hiệu protein vỏ PRRSV SDOW17 (Rural Technologies), phát hiện thấy tín hiệu rõ rệt trong tế bào MA104 dương tính CPE nhưng không phát hiện thấy trong các tế bào mà nhận dịch nổi của tế bào BHK21 được giả chuyển nhiễm (không được chỉ ra). Phát hiện này chứng tỏ rằng thể đột biến khuyết đoạn BI EU-ORF4 có thể sống sót. Virut đột biến được thu hồi có

tên BI EU-GP5-36-46-ctr (ví dụ so sánh b) trong phần dưới đây.

Để phân tích tiếp xem liệu BI EU-GP5-36-46-ctr có thể sinh trưởng được đến độ chuẩn cao trên tế bào MA104 hay không, động học sinh trưởng được thực hiện nghiên cứu. Vì vậy, các tế bào MA104 được gây nhiễm với virus đã được thu hồi và gây nhiễm với virus BI EU chủng gốc làm mẫu đối chứng bằng cách sử dụng tỷ lệ gây nhiễm (multiplicity of infection - MOI) là 0,01. Dịch nổi của các tế bào đã gây nhiễm được thu ở 0, 24, 48, 72 và 96 giờ sau khi gây nhiễm và độ chuẩn virus được xác định bằng cách pha loãng virus theo dãy trên đĩa 96 lỗ chứa tế bào MA104. Figure 7 thể hiện kết quả của ba thí nghiệm độc lập và chứng tỏ rằng BI EU-GP5-36-46-ctr có thể sinh trưởng trên các tế bào MA104 một cách hữu hiệu như virus BI EU chủng gốc. Quan sát thấy độ chuẩn cực đại bằng $\sim 1 \times 10^7$ TCID₅₀/ml đối với cả hai virus ở 48 giờ sau gây nhiễm.

Tóm lại, sự khuyết đoạn của các axit amin 57-69 trong protein ORF4 không gây ảnh hưởng bất lợi đến sự sinh trưởng của BI EU, chỉ ra rằng các biến thể trình tự trong vùng này được dung nạp tốt bởi PRRSV *in vitro*. Từ các kết quả này rút ra kết luận rằng, vùng nằm giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71 của protein ORF4 của BI EU cũng có thể được sử dụng làm vị trí cài xen đối với các trình tự ngoại sinh.

b) Sử dụng vị trí khuyết đoạn protein ORF4 để cài xen ARN ngoại sinh: Cài xen trình tự epitop trung hòa protein ORF5 PRRSV vào gen ORF4 của dòng ADN bổ trợ lây nhiễm BI EU

Ví dụ này mô tả sự cài xen của ARN ngoại sinh vào vùng nằm giữa các vị trí axit amin từ 50 đến 71 của protein ORF4 của BI EU. ARN ngoại sinh trong ví dụ này mã hóa epitop trung hòa nằm trong protein ORF5 của virus PRRS (Ostrowski, M. et al.) và bao gồm các axit amin 1-11 của SEQ ID NO:39. Trình tự này (SEQ ID NO:51) được chọn để cài xen vào miền nội sinh của protein ORF4 để làm tăng khả năng tới gần được của epitop trung hòa ORF5 trong các vacxin thích hợp tiềm năng cho phép cải thiện đáp ứng miễn dịch ở các động vật được chủng ngừa.

Để tạo ra virus tái tổ hợp, trình tự ngoại sinh được đưa vào vị trí khuyết đoạn ORF4 được mô tả trong ví dụ a) và thay thế các axit amin 57-69 của protein ORF4 của BI EU bằng các axit amin 1-11 của SEQ ID NO: 39 (là các axit amin 36-46 trong

protein ORF5 của chủng PRRSV typ 2) được chặn hai đầu bởi mối liên kết G-G. Sự cài xen này tạo ra trình tự cuối gồm Gly₅₇-Ser-Ser-His-Leu-Gln-Leu-Ile-Tyr-Asn-Leu-Thr-Gly₆₉ (SEQ ID NO:53) trong protein ORF4 của BI EU. Virut tái tổ hợp chứa sự cài xen này được gọi là BI EU-GP5-36-46 (bao gồm trình tự SEQ ID NO:56) trong phần dưới đây.

Để kiểm tra xem liệu BI EU-GP5-36-46 có thể được thu hồi hay không, sản phẩm phiên mã tổng hợp của ADN bổ trợ của BI EU mang thể đột biến này được chuyển nhiễm vào tế bào BHK21. Virut tái tổ hợp có thể được tách khỏi theo phương pháp tương tự như đã mô tả ở trên. Tác dụng gây bệnh cho tế bào (cytopathic effect - CPE) được phát hiện trong vòng 3 đến 4 ngày sau khi chuyển dịch nổi nuôi cấy tế bào từ các tế bào BHK21 đã được chuyển nhiễm vào các tế bào MA104 dễ bị nhiễm PRRSV. Hơn nữa, có thể phát hiện được việc nhuộm màu đặc hiệu protein vỏ RRSV ở các tế bào MA104 dương tính CPE nhưng không phát hiện được việc nhuộm màu đặc hiệu protein vỏ RRSV ở các tế bào nhận phần dịch nổi của các tế bào BHK21 được giả chuyển nhiễm (không được chỉ ra).

Động học sinh trưởng được tiến hành để kiểm tra xem liệu virut tái tổ hợp có khả năng sinh trưởng đến độ chuẩn cao hay không. Vì vậy, các tế bào MA104 đã được gây nhiễm với BI EU-GP5-36-46 và gây nhiễm với virut BI EU chủng gốc làm mẫu đối chứng bằng cách sử dụng MOI bằng 0,01. Dịch nổi của các tế bào đã gây nhiễm được thu ở 0, 24, 48, 72 và 96 giờ sau khi gây nhiễm và độ chuẩn virut được xác định bằng cách pha loãng virut theo dãy trên đĩa 96 lỗ chứa tế bào MA104. Kết quả của ba thí nghiệm độc lập được mô tả trên Figure 7. Ở 48 giờ sau gây nhiễm, thể đột biến virut BI EU-GP5-36-46 đạt đến độ chuẩn cực đại bằng $\sim 1 \times 10^7$ TCID₅₀/ml tương tự với virut BI EU chủng gốc, cho thấy trình tự được cài xen trong protein ORF4 không gây ảnh hưởng bất lợi đến sự sinh trưởng virut ở độ chuẩn cao.

Các thí nghiệm khác đối với tế bào MA104 đã bộc lộ rằng trình tự ARN ngoại sinh được duy trì ổn định qua nhiều giai đoạn. Phân tích trình tự cho thấy độ ổn định của đoạn cài xen qua tất cả các giai đoạn được phân tích. Thú vị là, phát hiện thấy sự đột biến nucleotit đơn lẻ từ adenin thành thymin, do sự trao đổi axit amin từ His thành

Pro ở vị trí 56, ngược chiều với vị trí cài xen sau giai đoạn 1 trong các thí nghiệm độc lập. Vì vậy, đột biến bổ sung này được cài xen vào BI EU-GP5-36-46 bằng kỹ thuật di truyền ngược. Để tạo ra virus tái tổ hợp này, trình tự ngoại sinh được đưa vào vị trí khuyết đoạn ORF4 được mô tả trong ví dụ a) và thay thế các axit amin 56-69 của protein ORF4 của BI EU bằng các axit amin 1-11 của SEQ ID NO: 39 (là các axit amin 36-46 trong protein ORF5 của chủng PRRSV typ 2) được chặn ở đầu tận cùng N bởi trình tự axit amin PG và được chặn ở đầu tận cùng C bằng liên kết G. Sự cài xen này tạo ra trình tự cuối gồm Pro₅₆-Gly-Ser-Ser-His-Leu-Gln-Leu-Ile-Tyr-Asn-Leu-Thr-Gly₆₉ (SEQ ID NO:55) trong protein ORF4 của BI EU. Virus tái tổ hợp thu được có tên gọi BI EU-GP5-36-46-AtoC (bao gồm trình tự của SEQ ID NO:58) trong phần dưới đây. Động học sinh trưởng được mô tả trên Figure 7 chứng tỏ rằng BI EU-GP5-36-46-AtoC có thể sinh trưởng được đến độ chuẩn tương tự như BI EU-GP5-36-46 và BI EU kiểu đại, tương ứng.

Để kiểm tra xem liệu các trình tự bắt nguồn từ ORF5 trong vùng mã hóa miền ngoại sinh của ORF4 trong BI EU-GP5-36-46-AtoC có khiến cho virus đột biến nhạy cảm hơn đối với sự trung hòa huyết thanh hay không, thử nghiệm trung hòa huyết thanh (serum neutralization test - SNT) được thực hiện. Đã thừa nhận rằng việc gia tăng tính dễ bị ảnh hưởng của epitope trung hòa bắt nguồn từ ORF5 được cài xen nằm ở miền ngoại sinh của protein ORF4 sẽ dẫn đến gia tăng độ nhạy của virus tái tổ hợp này với tác dụng của các kháng thể trung hòa so với virus BI EU chủng gốc.

Đối với các mẫu huyết thanh SNT được lấy từ sáu con lợn nái ở 48 ngày sau khi chủng ngừa với virus BI EU kiểu đại được pha loãng theo dãy và được trộn với BI EU-GP5-36-46-AtoC hoặc với BI EU kiểu đại.

Sau khi ủ trong một giờ ở 37°C và 5% CO₂, tế bào MA104 được bổ sung vào mẫu này. Độ chuẩn huyết thanh được xác định 4 ngày sau đó dựa trên CPE được gây ra bởi virus không được trung hòa. Các mẫu huyết thanh thu được từ cùng động vật trước khi chủng ngừa đóng vai trò làm các mẫu đối chứng âm tính (không được chỉ ra). Các giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của hai thí nghiệm độc lập được mô tả trên Figure 8.

Có thể chứng minh được rằng BI EU-GP5-36-46-AtoC chắc chắn nhạy cảm hơn

đối với sự trung hòa *in vitro* so với BI EU virus kiểu đại mặc dù có sự khác nhau có thể quan sát được giữa sáu động vật được phân tích. Độ chuẩn huyết thanh xác định được đối với BI EU-GP5-36-46-AtoC cao hơn từ 3 đến 15 lần so với độ chuẩn được xác định đối với virus BI EU chủng gốc (Figure 8). Dữ liệu thu được từ một thí nghiệm khác cũng gợi ý rằng độ chuẩn huyết thanh đối với BI EU-GP5-36-46-AtoC thậm chí có thể tăng nhiều hơn nhờ việc gây đột biến từ Asn₉ thành Gln₉ tại vị trí glycosyl hóa N (axit amin N₉ của SEQ ID NO: 39) có mặt trong trình tự bắt nguồn từ ORF5 (SEQ ID NO: 50 và 52) do sự glycosyl hóa tại N bảo vệ một cách tự nhiên epitop trung hòa ORF5 (Ansari et al., 2006) và dữ liệu không được chỉ ra). Tóm lại, phát hiện được mô tả trên Figure 8 rõ ràng chỉ ra rằng epitop trung hòa bắt nguồn từ ORF5 được cài xen vào miền ngoại sinh protein ORF4 rất dễ bị ảnh hưởng trong virus tái tổ hợp BI EU-GP5-36-46-AtoC khiến cho virus tái tổ hợp này trở thành một ứng cử viên vaccin đầy triển vọng. Độ nhạy cao hơn được biểu thị đối với huyết thanh chứa kháng thể trung hòa đặc hiệu PRRSV sẽ cho phép thanh thải nhanh hơn và virus trong vaccin có độ an toàn cao hơn.

Ngoài ra, có thể mong đợi là kháng thể trung hòa đặc hiệu PRRSV sẽ được tạo ra ở mức độ cao hơn và ở thời điểm sớm hơn ở lợn con hoặc lợn nái được chủng ngừa với BI EU-GP5-36-46-AtoC so với các động vật được chủng ngừa với virus BI EU chủng gốc. Sự tạo thành sớm của các kháng thể trung hòa sau khi chủng ngừa sẽ dẫn đến sự thanh thải nhanh hơn và vì vậy khả năng phát tán virus trong vaccin là kém (độ an toàn gia tăng) và tạo ra đáp ứng miễn dịch hữu hiệu hơn sau khi gây nhiễm PRRSV (hiệu quả gia tăng).

Vì vậy, virus tái tổ hợp BI EU-GP5-36-46-AtoC là ứng cử viên đầy triển vọng cho vaccin PRRSV sống được làm giảm độc lực với độ an toàn và hiệu quả được cải thiện.

Danh mục tài liệu tham khảo

- Allende, R., Laegreid, W.W., Kutish, G.F., Galeota, J.A., Wills, R.W., Osorio, F.A., 2000. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: description of persistence in individual pigs upon experimental infection. *J. Virol.* 74, 10834-10837.
- Ansari, I.H., Kwon, B., Osorio, F.A., Pattnaik, A.K., 2006. Influence of N-linked glycosylation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 on virus infectivity, antigenicity, and ability to induce neutralizing antibodies. *J. Virol.* 80, 3994-4004.
- Beura, L.K., Sarkar, S.N., Kwon, B., Subramaniam, S., Jones, C., Pattnaik, A.K., Osorio, F.A., 2010. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nonstructural protein 1beta modulates host innate immune response by antagonizing IRF3 activation. *J. Virol.* 84, 1574-1584.
- Buddaert, W., Van, R.K., Pensaert, M., 1998. In vivo and in vitro interferon (IFN) studies with the porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Adv. Exp. Med. Biol.* 440, 461-467.
- Chen, Z., Lawson, S., Sun, Z., Zhou, X., Guan, X., Christopher-Hennings, J., Nelson, E.A., Fang, Y., 2010. Identification of two auto-cleavage products of nonstructural protein 1 (nsp1) in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected cells: nsp1 function as interferon antagonist. *Virology* 398, 87-97.
- den Boon, J.A., Faaberg, K.S., Meulenberg, J.J., Wassenaar, A.L., Plagemann, P.G., Gorbalenya, A.E., Snijder, E.J., 1995. Processing and evolution of the N-terminal region of the arterivirus replicase ORF1a protein: identification of two papainlike cysteine proteases. *J. Virol.* 69, 4500-4505.
- Haller, O., Weber, F., 2009. The interferon response circuit in antiviral host defense. *Verh. K. Acad. Geneeskd. Belg.* 71, 73-86.
- Kim, O., Sun, Y., Lai, F.W., Song, C., Yoo, D., 2010. Modulation of type I interferon induction by porcine reproductive and respiratory syndrome virus

and degradation of CREB-binding protein by non-structural protein 1 in MARC-145 and HeLa cells. *Virology* 402, 315-326.

Kroese, M.V., Zevenhoven-Dobbe, J.C., Bos-de Ruijter, J.N., Peeters, B.P., Meulenberg, J.J., Cornelissen, L.A., Snijder, E.J., 2008. The nsp1alpha and nsp1 papain-like autoproteases are essential for porcine reproductive and respiratory syndrome virus RNA synthesis. *J. Gen. Virol.* 89, 494-499.

Li, H., Zheng, Z., Zhou, P., Zhang, B., Shi, Z., Hu, Q., Wang, H., 2010. The cysteine protease domain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus non-structural protein 2 antagonizes interferon regulatory factor 3 activation. *J. Gen. Virol.* 91, 2947-2958.

Lopez, O.J., Osorio, F.A., 2004. Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 102, 155-163.

Meier, W.A., Galeota, J., Osorio, F.A., Husmann, R.J., Schnitzlein, W.M., Zuckermann, F.A., 2003. Gradual development of the interferon-gamma response of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection or vaccination. *Virology* 309, 18-31.

Miller, L.C., Laegreid, W.W., Bono, J.L., Chitko-McKown, C.G., Fox, J.M., 2004. Interferon type I response in porcine reproductive and respiratory syndrome virus-infected MARC-145 cells. *Arch. Virol.* 149, 2453-2463.

Ostrowski, M., Galeota, J.A., Jar, A.M., Platt, K.B., Osorio, F.A., Lopez, O.J., 2002. Identification of neutralizing and nonneutralizing epitopes in the porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 ectodomain. *J. Virol.* 76, 4241-4250.

Shi, X., Wang, L., Li, X., Zhang, G., Guo, J., Zhao, D., Chai, S., Deng, R., 2011a. Endoribonuclease activities of porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp11 was essential for nsp11 to inhibit IFN-beta induction. *Mol. Immunol.* 48, 1568-1572.

Shi, X., Wang, L., Zhi, Y., Xing, G., Zhao, D., Deng, R., Zhang, G.,

2010. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) could be sensed by professional beta interferon-producing system and had mechanisms to inhibit this action in MARC-145 cells. *Virus Res.* 153, 151-156.

Shi, X., Zhang, G., Wang, L., Li, X., Zhi, Y., Wang, F., Fan, J., Deng, R., 2011b. The Nonstructural Protein 1 Papain-Like Cysteine Protease Was Necessary for Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Nonstructural Protein 1 to Inhibit Interferon-beta Induction. *DNA Cell Biol.* 30, 355-362.

Snijder, E.J., Meulenberg, J.J., 1998. The molecular biology of arteriviruses. *J. Gen. Virol.* 79 (Pt 5), 961-979.

Song, C., Krell, P., Yoo, D., 2010. Nonstructural protein 1alpha subunit-based inhibition of NF-kappaB activation and suppression of interferon-beta production by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Virology* 407, 268-280.

Sun, Y., Xue, F., Guo, Y., Ma, M., Hao, N., Zhang, X.C., Lou, Z., Li, X., Rao, Z., 2009. Crystal structure of porcine reproductive and respiratory syndrome virus leader protease Nsp1alpha. *J. Virol.* 83, 10931-10940.

Xiao, Z., Batista, L., Dee, S., Halbur, P., Murtaugh, M.P., 2004. The level of virus-specific T-cell and macrophage recruitment in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in pigs is independent of virus load. *J. Virol.* 78, 5923-5933.

Xue, F., Sun, Y., Yan, L., Zhao, C., Chen, J., Bartlam, M., Li, X., Lou, Z., Rao, Z., 2010. The crystal structure of porcine reproductive and respiratory syndrome virus nonstructural protein Nsp1beta reveals a novel metal-dependent nuclease. *J. Virol.* 84, 6461-6471.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phân tử axit nucleic mã hóa virus gây hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) kiểu gen I và có khả năng sản sinh virus sống khi được chuyển nhiễm vào tế bào, trong đó phân tử này chứa trình tự axit nucleic có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 99,6%, cũng tốt hơn nữa là ít nhất là 99,8% hoặc 99,9%, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất là 99,95% với trình tự axit nucleic nêu trong SEQ ID NO: 48 trên toàn bộ chiều dài của SEQ ID NO: 48, hoặc trong đó phân tử này chứa trình tự axit nucleic nêu trong SEQ ID NO: 48.
2. Phân tử axit nucleic theo điểm 1, trong đó virus này được làm giảm độc lực.
3. Phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó phân tử này là phân tử ADN.
4. Cấu trúc ADN chứa phân tử ADN theo điểm 3.
5. Sản phẩm phiên mã ARN của cấu trúc ADN theo điểm 4.
6. Tế bào chứa cấu trúc ADN theo điểm 4 hoặc sản phẩm phiên mã ARN theo điểm 5.
7. Virus PRRS kiểu gen I được tạo ra bởi tế bào theo điểm 6.
8. Virus PRRS kiểu gen I mà hệ gen của nó chứa phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 hoặc hệ gen của nó chứa phân tử ARN được mã hóa bởi phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc hệ gen của nó được mã hóa bởi phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.
9. Phương pháp sản xuất virus PRRS kiểu gen I bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào với cấu trúc ADN theo điểm 4 hoặc bao gồm bước chuyển nhiễm tế bào chủ với sản phẩm phiên mã ARN theo điểm 5.
10. Chế phẩm chứa phân tử axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 được tạo hỗn dịch trong một lượng thích hợp chất pha loãng hoặc tá dược được dùng.

Danh mục trình tự

<110> Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

<120> PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA VIRUT GÂY HỘI CHỨNG RỐI LOẠN HÔ HẤP VÀ SINH SẢN Ở LỢN (PRRS) VÀ CHẾ PHẨM CHỨA PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC NÀY

<130> P01-2959/WO/1

<160> 58

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(19)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 1

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10					15	

Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg
			20		

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(18)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 2

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15	

Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg
				20

<210> 3

<211> 20

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(17)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 3

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15	

Xaa	Gln	Cys	Arg
			20

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(16)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 4

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15	

Gln Cys Arg

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(15)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 5

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln
1				5				10						15	

Cys Arg

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(14)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 6

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys
1				5				10						15	

Arg

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(13)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 7

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg
1				5				10						15		

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(12)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 8

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg
1				5					10					15

<210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(11)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 9

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg
1				5					10				

<210> 10
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(10)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 10

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg
1				5					10			

<210> 11
 <211> 12
 <212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(9)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 11

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg

1

5

10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(8)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 12

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg

1

5

10

<210> 13

<211> 24

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (8)..(19)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (23)..(23)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 13

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15

Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
			20				

<210> 14
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (8)..(18)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 14

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Gln Cys Arg Xaa Ala
 20

<210> 15
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (8)..(17)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 15

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Gln Cys Arg Xaa Ala
 20

<210> 16
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (8)..(16)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 16

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			5					10					15	

Gln Cys Arg Xaa Ala
 20

<210> 17
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (8)..(15)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (19)..(19)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 17

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln
1				5				10						15

Cys Arg Xaa Ala
20

<210> 18

<211> 19

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(6)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (8)..(14)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (18)..(18)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 18

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys
1				5				10					15	

Arg Xaa Ala

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(6)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (8)..(13)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (17)..(17)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 19

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg
1			5					10					15	

Xaa Ala

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(6)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (8)..(12)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (16)..(16)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 20

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa
1				5					10				15	

Ala

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(6)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (8)..(11)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (15)..(15)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 21

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
1				5					10					15	

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(6)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (8)..(10)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (14)..(14)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 22

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
1			5					10					15	

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(6)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (8)..(9)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (13)..(13)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 23

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
1				5					10				

<210> 24
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 24

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
1				5					10			

<210> 25
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 25

Phe Xaa Val Leu

1

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (4)..(5)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 26

Tyr Ile Thr Xaa Xaa Ala Asn

1

5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (5)..(5)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên

<400> 27

Phe Xaa Val Leu Xaa Asp

1

5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên
 <400> 28

Val Tyr Ile Thr Xaa Thr Ala Asn
 1 5

<210> 29
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên
 <400> 29

Phe Xaa Val Leu Gln
 1 5

<210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<220>
 <221> dấu hiệu hỗn tạp
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên
 <400> 30

Gln Tyr Ile Thr Ile Xaa Ala Asn
 1 5

<210> 31
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn
 <400> 31

Phe Met Val Leu Gln Lys Ile Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg

1 5 10 15

Ser Gln Cys Arg Glu Ala
20

<210> 32
<211> 23
<212> PRT
<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 32

Gln Lys Ile Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg Ser Gln Cys Arg
1 5 10 15

Glu Ala Ile Gly Thr Pro Gln
20

<210> 33
<211> 21
<212> PRT
<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 33

Asp Ile Ser Cys Leu Arg His Gly Arg Lys Ser Arg Gln Cys Arg Thr
1 5 10 15

Ala Ile Gly Thr Pro
20

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 34

Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg
1 5

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 35

Ser Cys Leu Arg His Gly His Lys Ser Arg
 1 5 10

<210> 36

<211> 172

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 36

Met Ala Ala Ala Ile Leu Phe Phe Leu Val Gly Ala Gln His Leu Met
 1 5 10 15

Val Ser Glu Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Thr His Leu Ser
 20 25 30

Asp Ile Lys Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Gly Phe Met Val Leu Gln
 35 40 45

Lys Ile Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg Ser Gln Cys Arg Glu
 50 55 60

Ala Ile Gly Thr Pro Gln Tyr Ile Thr Ile Gln Ala Asn Val Thr Asp
 65 70 75 80

Glu Ser Tyr Leu Tyr Asn Ala Asp Leu Leu Met Leu Ser Ala Cys Leu
 85 90 95

Phe Tyr Ala Ser Glu Met Ser Glu Lys Gly Phe Asn Val Ile Phe Gly
 100 105 110

Asn Val Ser Gly Val Val Ser Ala Cys Val Asn Phe Thr Asp Tyr Val
 115 120 125

Ala His Val Thr Gln His Thr Gln Gln His His Leu Val Ile Asp His
 130 135 140

Val Arg Leu Leu His Phe Leu Ser Pro Pro Val Met Arg Trp Ala Thr
 145 150 155 160

Thr Ile Ala Cys Leu Phe Ala Ile Leu Leu Ala Ile
165 170

<210> 37
<211> 519
<212> ADN
<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 37
atggctgcgg ccattctttt cttcctgggt ggtgctcaac atctcatggt ttctgaggcg 60
ttcgctgca agccctgctt ctgcagcat ttatcagata ttaagaccaa cacgaccgcg 120
gctgccgggt tcatggctct tcagaaaatt gaatgcctcc aagcccctgg gacacggctg 180
caatgtcgtg aagccatcgg taccctccag tacatcacga tacaggccaa cgtgaccgac 240
gaatcatact tgtataacgc ggacttgctg atgctctctg cgtgcctctt ctacgcctca 300
gaaatgagcg agaaaggctt caacgtcatc tttgggaatg tttctggcgt tgtttccgct 360
tgtgtcaatt tcacagatta cgtagccac gtgactcaac acaccagca gcatcacctg 420
gtaatcgacc acgttaggct actacatttc ctgtcaccac ctgtaatgag gtgggccaca 480
accatcgctt gtttggtcgc cattcttttg gcgatatga 519

<210> 38
<211> 14854
<212> ADN
<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 38
acctcttggc ccctgttcta gcccaacagg tatccttctc tctcggggcg agtgcgccgc 60
ctgctgctct cttgcagcgg gaaggacctc ccgagtattt ccggagagca cctgctttac 120
gggatctcca cctttaacc atgtctggga ctctctcccg gtgcatgtgc accccggctg 180
ctcgggtatt ttggaacgcc ggtcaagtct tctgcacacg gtgtctcagt gcgcggtctc 240
ttctccctcc tgagcttcag gacactgacc ttgctgcaat tggtttggtt tacaagccta 300
aggacaagat caaatggaaa gttcccattg gcattcctca ggtggaatgt actccatccg 360
ggtgctggtg gctctccgct attttcccct tagcgcgcat gacctccggt aatcacaact 420
tccttcaacg gcttgtgaag gttgctgacg ttttgtaccg tgacgggttac ttggcacccc 480

aacaccttcg tgaactccaa gtctacgaac gcggctgcag ctggtacccg atcacggggc	540
ctgtgcccgg aatggggttg tatgcaaact ccatgcacgt gtctgatcag ccgtttcctg	600
gtgccactca tgtgttaacc aactcacct tgcctcaaca ggcttgtcgg caaccattct	660
gtccatttga ggaggctcat tccgacgtgt acagggtgaa gaaatttgtg attttcgtgg	720
attctcctct taacggtcga tctcgtatga tgtggacacc ggggtccgat gactcggctg	780
ccttagaagt gcttccgcct gaactagaac gtcgagtcga aatcctcatt cgaagttttc	840
ctgctcatca ctctgttgat ctaccgaat gggaaactcac tgaatcacct gagcacggtt	900
tttccttcag cacgttccat tctagtggtc acctcgcca aaaccccgac atgtttgatg	960
gcaagtgttg gctatcttgc tttttgagcc tgccgcccga agtgtggcgc catgaagaac	1020
agctggccaa cactctcggg taccaaacca agtgggggtgt gcacggtaag tacctccagc	1080
gcaggcttca aattaacggc gtccgtgctg tgggtgacct taatgggtccc attcacgttg	1140
aagcgctatc ttgctcccag tcttgatca gacatctgac tctggaagat gatgtaactc	1200
cgggggttcgt tcgcctaattg tctctccgta ttgtgccgaa cacagaacct accatcctcc	1260
aggttttccg gtttggggca cacaagtggg atgggtgctgc cggcaagcga gctcgcacta	1320
agcgtgcagc aaagaaaggg aaggactcga ctatcactcc cgagactgcc caaccaacct	1380
ccgcttgcca aatcatcacc tattccccac cggcggacgg atcttgtggc tggcatgttc	1440
ttgccgccat agtgaaccga atgataagtg gtgacttcac gtcccccta actcagtaca	1500
ataggccaga ggatgattgg gcttctgatt atgatcttgc tcaagcgatt caatgcctgc	1560
aactgcctgc taccctgggt cggggtcgcg cctgtcctaa cgccaagtac cttataaaac	1620
ttaacggggg tcaactgggag gtagagggtga ggctggaat ggctcctcgc tccctttccc	1680
gcgaatgcgt ggttggcgtc tgctctgaag gctgtgtcgc gccgccttat ccagaaaacg	1740
ggctaccaa acgcgcactc gaggccttgg cgtctgctta caggctacct tccgactgcg	1800
ttagctgtgg tattgctgac tttctcgtc accctcccct tccggaattc tggaccctcg	1860
acaaaatgtt gacctccccg tcaccagaac ggtccggcct ctctagtttg tataaattac	1920
ttttggagggt tgttccgcag aaatgtggtg cctcggaggg ggcttttatt tgtgctgttg	1980
aaaggatgtt gaaggattgt ccgagctcca aacaggccat ggcccttttg gcaaaaatta	2040

gaatcccatc ctcaagggcc cegtctgttt cettggatga gtgttttcct acggatgtcc	2100
cagccgactt tgaatcagcg tctcaggaaa ggccccaaac ttccggtgtc gctgttgccc	2160
agtgtctacc ggatgcaaaa gagctcgagg aaacagcccc gggaaaagtt caagagaatg	2220
gtcacaaggc catccatcct gcgcctcttg ctggttgtcc taacgacgag caagtacagg	2280
tgattgccag cgagcaactg aggcccggcg actgtgtttc gacagtcagg ggtgctcgcg	2340
atgatgtccc agtctcagcc ggcctgacta acctggcagg cggaaccccc ccttttccaa	2400
acccacgga aggaaatagg ccccatgact gggaagacgg acctttggat ctatcccgac	2460
cgaaccagtg tgccgagatg acccttgtaa gagagcaagt accctacaac ccaggtccta	2520
acactgatgt ctcccccgtc gccgctccgg gctttatccc gacggggctc gtatttcgtc	2580
atgttgagca ttgtggctcg gagtccggtg agagcgactc ccctctaaac ttgtctaata	2640
tgcaaatttc ggaccagccc ctaaaccctt ccctgaccgc atggccggtg aaggccaccg	2700
cctctgaccc cggttggggt catggctgac gtgagcctgt ctttgccaag cctcgaaatg	2760
ccttctctga cggtgactca gttgttcagt tcggggagct ttctgaatcc agctccgtcg	2820
tcgagtttga ccgagcaaaa aatgttacia cggttgacgc ccctgtcgac ttgacgactc	2880
cgaataaggc cctctctgtg gtcgatcctt tcgagttcgc tgagcccaag cgcccacgtt	2940
tctccgcgca agccctgatt gaccgaggag gtccacttgc tgatgtccac gcaaaaataa	3000
agaatcgggt atacgaacag tgccctcagg cttgcgagcc cggtagtcgc gcaaccccag	3060
ccactagaga ctggctcgac aaaatgtggg agaggggtgga catgaaaact tggcgctgca	3120
cctcacagtt tcaagctggg cgcattctcg cgtccctcaa gtccctccct gacatgattc	3180
aggacacacc gcctcctgct cccaggaaga gccgggctgg tgacagcacc ggcctaaaac	3240
aactggtggc acagtgggat aggaaattga gtgcggcccc tcctccgaaa ctgggtgggt	3300
cagtgcctga ccagactgtc ctcccgtccg cggacaccca gcaagaagac gctgaccctc	3360
ctgatgggcc gcccacgcg ccggacattc ctagtgcagt aggtacagtc aggaattgga	3420
aaggttgcat gctttccggc acccgttttg cgggggtccat gagtcagcgc ttcatgacat	3480
gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttgcgct cacacttttc tcgccgcggg	3540
gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgttgt tttacttgct ctccctgctct	3600

gtcgctctta cccaattttc ggggtgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc	3660
ggcgcggttcg tctgggtggt tttgggttctt ggatggcttt tgctgtatct ctattctcga	3720
ctccatccaa cccagtcggt tcttcttgtg accacgattc gccggagtgt cacgctgagc	3780
ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cggccttgtg gtgggcccct	3840
caggtctctt atgcgtcgtt cttggcaagc tactcgggtg gtcacgttat ctctggcata	3900
ttctcttacg tttatgcatg cttgcagatt tggcccttct tcttgtttat gtggtgtccc	3960
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac agctcctgcg gaggtggctc	4020
tcaatgtatt tcctttctcg cgcgccaccc gttcctctat tgtatcctta tgtgatcgat	4080
tccaggcgcc aaaagggggt gatcccgta atttggcaac gggttggcgc ggggtgctggt	4140
gcggcgatag ccccatccat caaccacacc agaaacccat agcttacgcc aacttggatg	4200
aaaagaaaat atctgcccag acggtggctg ctgttccata cgatcccagc caggccatca	4260
aatgcctgaa agtcctacag gctggaggag ctattgtaga ccagccaaca cctgaggttg	4320
ttcgtgtttc cgaaatcccc ttctcagccc cattttttcc gaaagtccg gtcaatccaa	4380
actgtagggg tgtggtagat tcggacacct ttgtggccgc ggttcgctgc ggtaactcaa	4440
caacacaact ggtcctgggc cggggcaact tcgccaagtt gaatcaaaca cctcttggga	4500
actctgtctc caccaaaacg actggtgggtg cctcttacac ccttgctgtg gcgcaagtgt	4560
ccgtgtggac tctcatccat ttcatactcg gtctttgggt cacatcgcct caagtgtgcg	4620
gccgaggtac cgctgatcca tgggtgtcaa atcctttttc atatcccacc tatggccctg	4680
gagttgtctg ctctctcga ctttgcgtgt ctgccgatgg agtcaccctg ccattgttct	4740
cagccgtggc acaactctcc ggtagggagg tgggaatttt cattctgggtg ctctgtctct	4800
tgatcgcttt ggcccaccat atggctctta aagcagatat gttggtgatc tttttggctt	4860
tctgcgccta cgcctggcct atgagttctt ggttaatttg tttctttccc atgcttttga	4920
agtgggttac ccttcaccct cttaccatgc tttgggtaca ctctttctta gtgttttgtc	4980
tgccagcagc tggcatcctt tcactaggga caactggcct tctctgggca gtcggccgct	5040
tcaccaggt agccggaatt attacacct atgacattca ccgatacact tctgggccgc	5100
gtggtgctgc cgctgtagcc acagccccag aaggcactta catggccgcc gtccgtagag	5160

ctgccttaac tgggcgaact ttgatcttca ccccgctctgc agttgggtcc cttctcgagg	5220
gtgccttcag gactcataaa ccctgcctca acaccgtgaa tgtcgtgggt tcttcttttg	5280
gttctggagg agtctttacc attgatggga aaaaactgtt gttactgcga cacatgtgtt	5340
gaacggcgac acagccaggg tcaccggtga ctctataaac cgcattgctca ccttcaggac	5400
caacggtgat tacgcctggt cccattgctga tgactggcaa ggcgttgccc cagtgggtcaa	5460
gatcgcaaaa gggatatcgcg gtcgtgccta ttggcaaaca tcaactgggtg tcgaaccggt	5520
tgttgttggt gaaggattcg ccttctgttt tactaactgt ggtgactcgg ggtcaccggt	5580
catttcagaa tctggtgatc tcattggaat ccacaccggt tcgaacaaac ttggttctgg	5640
tcttgtgaca acccccgaag gggagacctg cactattaaa gaaaccaagc tctctgacct	5700
ttccagacac ttgcggggcc caagcggtcc ccttggggac ataaaattaa gcccgggccat	5760
catccctgat gtgacgtcca tccaagtga cttggcatcg ctcttggtt ccgctccctgt	5820
agtggaaggc ggtctttcga ccgttcaact cttgtgtgtc tttttccttc tctggcggtat	5880
gatggggcat gcttggacac ccattgttgc cgtgggtttc tttttgctga atgaaattct	5940
tccagcagtc ttggtccgag ccgtgttctc ttttgcgtc tttgcgtttg catgggtcac	6000
cccctggtct gcgcagggtg tgatgatcag actcctcag gcctccctca accgcaacaa	6060
gctttctctg gcgttctacg cactcggggg tgcgtcgggt ttggccgctg agatcgggac	6120
tttcgctggt aggttgtctg aattgtctca agccatttca acatactgct ttttacctag	6180
ggctcctgct atgaccagct gtgtcccat catcatcatt ggtggactcc atgctcttgg	6240
tgtaatcctg tggttggtca aatatcggtg tctccacaac acgctagtgt gtgatgggag	6300
tttttcaagc gccttcttcc tgcggtactt tgcagagggt aatctcagaa aaggtgtttc	6360
acagtccctg ggcattgagta atgaatcctt gacggctgct ttggcttgta agttgtcaca	6420
ggctgacctt gactttctgt ccggcctaac gaatttcaag tgttttgtgt ctgcttcaaa	6480
tatgaagaat gctgctggcc aatatattga agcagcgtac gccaaaggcct tgcgccacga	6540
gttggttcc ttagttcagg tcgacaaaat gaaggggggt ttgtccaagc tagaagcttt	6600
tgctgagacg gccaccccat cccttgatac aggtgacgta gttgttctgc ttggacaaca	6660
tcctcatgga tctattcttg acattaacgt agggactgaa aggaaaactg tgtctgtgca	6720

ggagactcgg agtttgggtg gctccaaatt cagtgtctgc accgttgtgt ccaacacacc	6780
tgtagacgcc ctgaccagca tcccacttca gacaccaact ccgcttttcg agaatggccc	6840
gcgtcatcgc ggtgaggaag acgatcttaa agtcgagagg atgaagaagc actgcatatc	6900
cctcggcttt cataacatta atggcaaagt ttactgcaaa atttgggaca agtctaccgg	6960
tgacaccttc tacacggatg actcccgata caccaagac tgtgcctttc aggacaggtc	7020
agccgactat agagacaggg attatgaagg tgtgcagacc gccccccagc acggatttga	7080
cccaaagtcc gagacccttg tcggcactgt tgtgatcggc ggcattacgt ataacaggta	7140
tctggttaaa ggtaaagagg tcttgatccc caagcctgac aactgccttg aagccgccaa	7200
gctatccctt gaacaagctc tcgctggtat gggccagact tgtgacctca cggctgctga	7260
agtggaaaag ctaaagcgca ttattagcca actccaaggc ttgaccaccg agcaggcttt	7320
aaactgctag ccgccagtgg cttgaccgcg tgtggccgcg gcggcttagt tgtgactgaa	7380
acggcgggtga aaattgtgaa ataccacagc agaaccttca ccctaggccc tttagacctg	7440
aaagtcacct ctgaagtgga ggtgaagaaa tcaacagagc agggccacgc cgttgtagca	7500
aacctatgct ccggtgttgt gttgatgaga cctcaccctc cgtcccttgt tgatgttctt	7560
ctaaagcctg gacttgacac gacacctggc atccaaccgg ggcattggggc tggaaacatg	7620
ggtgtgaacg gttccatttg ggattttgaa actgccccca caaaggcgga actcgagtta	7680
tccaaacaaa taatccaagc gtgtgagatt aggcgcgggg atgccccgaa cctccaactc	7740
ccttataagc tctatcctgt taggggggat cctgagcggc atgaaggctg ccttatcaat	7800
accaggttcg gggacttacc ttataagact cctcaagaca ccaagtccgc agtccacgcg	7860
gcttgttgcc tacaccccaa tggagccccg gtatttgacg gtaaattccat gctgggcacc	7920
actcttcagc atggttttga gctttatgtc cccactgtgc cctatagtgt tatggagtac	7980
cttgactcac gccctgacac tccttttatg tgtactaagc atggcacttc cagtgtctgt	8040
gcagaggacc tccaaaagta tgacctatcc acccaaggat ttgtcttgcc tgggtgtcttg	8100
cgcttagtgc gcaggttcat cttcagccat attggtaaag cgccaccatt gttcctccca	8160
tcaacttacc ccgctaagaa ctccatggca gggattaatg gtcagagggt tccgacaaag	8220
gatattcaga gcatacctga aatcgatgaa atgtgtgccc gcgctgtcaa ggaaaattgg	8280

caaactgtta caccttgac cctcaagaaa cagtattgtt ctaagcccaa aaccaggacc	8340
atcctgggca ctaacaactt tattgccttg gccacagat cagcgcttag tgggtgcacc	8400
caggcgttca tgaaaaaggc ttggaattcc ccaattgcct tggggaagaa taaattcaag	8460
gagctgcatt gcaccgttgc cggcaggtgt cttgaggctg acttggcctc ctgcgaccgc	8520
agtacccccg ccattgtgag atggtttgtt gccaacctcc tgtatgaact tgcaggatgt	8580
gaagagtacc tgcccagcta cgtgcttaat tgctgccatg acctcgtggc aacacaaaat	8640
ggtgccttca caaaacgcgg tggcctgtcg tctggggacc ctgtcaccag tgtgtccaac	8700
accgtatatt cactgataat ttacgcccag cacatgggtgt tgtcagccct aaaaatgggt	8760
catgagattg gtcttaagtt tcttgaggag caactcaagt tcgaagacct ccttgaaatt	8820
cagcctatgt tgggtgattc tgatgatctt gttttgtatg ctgaaaggcc ctccttcccc	8880
aattaccatt ggtgggtcga gcaccttgac ttgatgctgg gtttcaagac agacccaaag	8940
aagaccgtta taactgacaa gccagcttt ctcggttgca gaattgaggc ggggcgacag	9000
ctagccccca atcgtgaccg cattctggct gctctcgcat atcacatgaa agcgcaggac	9060
gcatcagagt actatgcgtc tgctgccgca attctgatgg actcgtgtgc ttgcattgac	9120
tatgatcctg agtggatatga agacctcatc tgtggcatcg ctcagtgcgc ccgccaggat	9180
ggttatcgct tcccaggacc ggcatttttc atgtccatgt gggagagact gagaagccat	9240
aatgagggga agaaattccg ccattgcggc atctgtgacg ccaaagctga tcacgcgtct	9300
gcctgtgggc ttgacttgtg cttgtttcac tcgcactttc atcaacactg ccctgttatt	9360
ttgagttgcg gccaccatgc cggttccaaa gaatgttcgc agtgtcagtc acctgttggg	9420
tctggcaaga cccctcttga tgccgtgctg aagcaaattc catacaaacc tcctcgta	9480
gcaatcatga gggtaagcga caaagtgaca gccctggatc caggaggta ccagtctcgt	9540
cggggcctcg ttgcagtcaa aaggggtatc gcaggtaatg aagttgatct ccctgatggg	9600
gactatcagg tagtgctct tttgccgacc tgcaaagaca ttaatatggt gaaggtggct	9660
tgtaatgttc tactcagcaa attcatagtg gggccaccag gttccgggaa gacaacctgg	9720
ctgctgagtc aagtccagga tgatgatgtt atttacacac ccactcatca gaccatgttt	9780
gatatagtca gtgctctcaa agtttgcagg tattccatcc caggggcctc aggactccct	9840

ttcccaccac	ctgccaggtc	cggggccatgg	gtcaagctca	ttgccagcgg	acacgtccca	9900
ggccgagtgt	catacctcga	tgaggctgga	tattgtaatc	atctggacat	cctcagactg	9960
ctttccaaaa	cacctcttgt	gtgtttgggt	gaccttcagc	aacttcaccc	tgttggcttt	10020
gattcctact	gttatgtgtt	cgatcagatg	cctcagaagc	agctgaccac	tatttataga	10080
tttggtccta	acatctgtgc	agccatccag	ccttgttaca	gggaaaaact	tgaatctaag	10140
gctaggaaca	ccagggtggg	tttcaccacc	cggcctgtgg	ccttcggtca	ggtgttgaca	10200
ccataccaca	aagaccgtac	tggtctctgcg	ataaccatag	attcatccca	agggggccact	10260
tttgatattg	tgacattgca	tctaccatcg	ccgaagtcct	taaacaaatc	ccgagcactt	10320
gtagccatta	ctcgagcaag	acatggggtt	ttcatttatg	accctcataa	ccagctccag	10380
gaatttttta	atttaacccc	tgagagcact	gattgcaacc	ttgtgttttg	ccacggggat	10440
gagctggtag	ttttggacgc	cggtaatgca	gtcacaactg	tggcgaaggc	cctagaaact	10500
ggtccgtcgc	ggttccgtgt	gtcggacccg	agatgcaagt	ccctcttagc	tgctgttca	10560
gccagtctgg	aaggagctg	catgccacta	ccgcaagtgg	cacataacct	gggattttac	10620
ttttcccctg	acagcccagc	at ttgcacct	ctgccaaaag	agctggcgcc	acactggcca	10680
gtggtcactc	atcagaataa	tcgggcgtgg	cctgatcgac	ttgtcgccag	catgcgccc	10740
ctcgacaacc	gttacagcaa	gccaatggtc	ggtgcagggt	atgtggtcgg	gccgtccacc	10800
tttctcggt	cacccggcgt	ggtgtcatac	tatcttacac	tatacattaa	gggtgagccc	10860
caggccttac	ctgaaacact	cgtttccacg	ggacgcatag	ctacagattg	tcgggagtag	10920
ctcgacacag	ctgaggaaga	ggcagcaaaa	gaactcccc	acgcattcat	gggtgatgtc	10980
aaaggcacca	caattgggtg	ttgtcatcac	attacatcaa	aatacctacc	caggtcctta	11040
cccaaggact	ccattgccgt	agttggggta	agttcacctg	gcaaggccgc	caaagcctta	11100
tgactctca	ctgatgtgta	cctcccagaa	ctccggccgt	atttgcaacc	tgagacagcg	11160
tcgaaatgct	ggaaactcaa	actggacttc	agggacgtcc	ggctaattgt	ctggaaaggg	11220
gccaccgcct	acttccagtt	ggaagggtc	acttgggtctg	cactgcctga	ctatgccagg	11280
tttattcagc	tgcccaagaa	cgccattgtg	tacatcgatc	cgtgcatagg	accggcgaca	11340
gccaaccgta	aagttgtgcg	aaccacagat	tggcgagctg	acctggcagt	gacaccgtac	11400

gactacggtg	ctcaacacat	tttgacaacc	gcctggttcg	aggacctcgg	gccgcagtgg	11460
aaaatttttg	ggttgcagcc	cttcaggcga	acatttggcc	ttgaaaatac	tgaagattgg	11520
gcaattcttg	cacgccgtat	gaatgacggt	aaggactaca	ctgattacaa	ctggagttgc	11580
gttcgagaac	gcccacacgc	tatctatggg	cgtgctcgtg	accatacata	ccactttgcc	11640
cttggcacag	aattacaagt	ggagctaggt	aaaccagat	tgtcgcttga	gcaagtcccg	11700
tgaattcggg	gggatgcaat	ggggtcactg	tggagcaaaa	tcagccagtt	gttcgtggac	11760
gctttcactg	aattccttgt	tagtgtggtt	gacattgtca	ttttccttgc	catattgttt	11820
gggttcacag	tcgcaggatg	gttactggtc	tttcttctca	gggtggtttg	ctccgcgttt	11880
ctccgttcgc	gctctgccat	tcactctccc	gaactatcga	aagtcctatg	agggcttggt	11940
acccaactgt	agaccggatg	ttccacaatt	tgcgtttaag	caccatttgg	gcatgttttg	12000
gcacatgaag	gtctcccact	tgattgatga	gatggctctc	cgtcgcgtct	accaaaccat	12060
ggagcattcg	ggccaagcgg	cctggaaaca	ggtggtcgct	gaggccactc	tcacgaagtt	12120
gtccaggctc	gacattgtca	ctcacttcca	acacctagcc	gcagtggagg	cggattcttg	12180
ccactttctt	agctcgcgac	tcgtgatgct	aaaaaatctt	gctgtaggca	atgtaagtct	12240
acaatacaac	accacgttgg	atcgcgttga	gctcattttc	cccacgccag	gcacgaggcc	12300
caagttgacc	gatttttaggc	aatggctcat	cagtgtgcac	gcttccattt	tctcctctgt	12360
ggcttcatct	gttaccttgt	ttgtagtgct	ttggcttcga	attccagctc	tacgctatgt	12420
ttttggtttc	cattggccca	cggcaacaca	tcatttgaac	taactgtgaa	ttacaccata	12480
tgtaagccct	gccttaccag	tcaagcggcc	aaacaacggc	tcgaaccggg	tcatagcatg	12540
tggtgcagga	tagggcacac	cagctgcgag	gagagtgacc	atgatgagtt	gtcaatgacc	12600
atcccgctg	ggtatgataa	ccttaagctc	gagggtact	acgcttggct	agccttcttg	12660
tccttttcct	acgcggcaca	gttccatccg	gagctattcg	gaatagggaa	tgtatcgcgt	12720
gtttttgtgg	acaagcaacg	tcaggccatc	tgtgcggagc	acgacggatc	caattcaacc	12780
gtgtccacta	agtacaacat	ctccgcatcg	tatgcggcgt	actatcatca	ccagatagac	12840
gggggtaatt	ggtttcacct	agaatggctg	cggccattct	tttcttcctg	gttggtgctc	12900
aacatctcat	ggtttctgag	gcgttcgcct	gcaagccctg	cttctcgacg	catttatcag	12960

atattaagac	caacacgacc	gcggtgccc	gtttcatggt	ccttcagaaa	attgaatgcc	13020
tccaagcccc	tgggacacgg	tcgcaatgtc	gtgaagccat	cggtagcccc	cagtacatca	13080
cgatacaggc	caacgtgacc	gacgaatcat	acttgtataa	cgcggacttg	ctgatgctct	13140
ctgcgtgcct	cttctacgcc	tcagaaatga	gcgagaaagg	cttcaacgtc	atctttggga	13200
atgtttctgg	cgttgtttcc	gcttggtgtc	atttcacaga	ttacgtagcc	cacgtgactc	13260
aacacaccca	gcagcatcac	ctggtaatcg	accacgttag	gctactacat	ttcctgtcac	13320
cacctgtaat	gaggtgggcc	acaaccatcg	cttgtttggt	cgccattctt	ttggcgatat	13380
gagatgttct	cacaaattgg	ggcgcttctt	gattccgcac	tcttgctttt	ggtggctttt	13440
ttgctgtgta	ccggcttggt	ctggctcttt	gccgatggca	acggcaacag	ctcgacatac	13500
caatacatat	ataacttgac	gatatgcgag	cttaatggga	ccacctgggt	gtctagccat	13560
tttgattggg	cagtcgagac	ttttgtgtc	taccgggtcg	cgactcacat	tctctcactg	13620
ggttttctca	caacaagcca	tttctttgac	gcgctcggtc	tcagtgtgtg	gtccgtcaca	13680
ggattttatg	accagcggta	cgtgctcagc	agtgtctacg	gcgtctgtgc	cctcgcagcg	13740
ctcgtgtgtt	ttgccatccg	tgctgctaaa	aattgtatgg	cttgctgcta	cgcccgccac	13800
cggttcacca	acttcatcgt	ggacgaccgg	gggaggattc	atcgggtggaa	atccccata	13860
gtggtggaga	aattgggcaa	agctgaggtc	ggcagcgacc	ttgtcaccat	taaacatgtc	13920
gtcctcgaag	gggttaaagc	tcaacccttg	acgaggactt	cggctgagca	atgggaggcc	13980
tagatggttt	ttgttatgac	cctactgctg	tacaaaagct	tgtgttggtc	ttcagcatca	14040
cgtatacacc	tataatgata	tatgccctta	aggtgtcacg	cggctgactc	ctagggctgt	14100
tgcacatcct	gatatttctg	aactgttctt	tcactttcgg	atacatgacg	tatgtgcatt	14160
ttcagtccgc	caaccgtggt	gtactcactt	tgggggcccgt	tggtgccctc	ctgtggggta	14220
tttacagctt	cacagagtca	tggaagttca	tcacttccag	atgcagattg	tggtgccttg	14280
gccggcgata	cattctggcc	cctgcccacc	acgtagaaaag	tgctgcaggt	ctccatccta	14340
tcccagcgtc	tggcaaccga	gcatacgtcg	tgaggaagcc	cggactaaca	tcagtgaacg	14400
gcactctggt	accaggactt	cggagcctcg	tggtggggcg	caaacgagct	gttaaacgag	14460
gagtgggtta	cctcgtcaaa	tatggcccgt	aaaaaccaag	gccagaagaa	aaagaaaagt	14520

acagctccaa tggggaatgg ccagccagtc aatcaactgt gccagttgct ggggtgcaatg 14580
 ataaggaccc agcgccagca acctagggga ggacaggcca aaaagaaaag gcctgagaag 14640
 ccgcattttc ccctagctgc tgaagatgac atacggcacc acctcaccca gactgaacga 14700
 tccctctgtt tgcaatcgat ccagacggct tttaatcaag gcgcaggagc tgcgtcgctt 14760
 tcgtccagcg ggaaagtcag ttttcagggtt gagttcatgc tgccggttgc tcatacagtg 14820
 cgcttgattc gcgtgacttc cacatccgcc aatc 14854

<210> 39
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn
 <400> 39

Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Asn Leu Thr Ile Cys Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Gly

<210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn
 <400> 40

Gln Ser His Arg Ala Ser Thr Ala Gln Gly Thr Thr Pro Leu Arg Arg
 1 5 10 15

Ser

<210> 41
 <211> 15111
 <212> ADN
 <213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 41
 atgatgtgta ggggtattccc cctacataca cgacacttct agtgtttgtg taccttggag 60

gcgtgggtac agccccgccc cacccttgg cccctgttct agcccaacag gtatccttct	120
ctctcggggc gagtgcgccg cctgctgctc ccttgcagcg ggaaggacct cccgagtatt	180
tccggagagc acctgcttta cgggatctcc accctttaac catgtctggg acgttctccc	240
ggtgcatgtg caccctggct gcccggtat tttggaacgc cggccaagtc ttttgcacac	300
ggtgtctcag tgccgcgtct cttctctctc cagagcttca ggacactgac ctccgtgcag	360
ttggcttgtt ttacaagcct agggacaagc ttcactggaa agtccctatc ggcatccctc	420
aggtggaatg tactccatcc ggggtgctgtt ggctctcagc tgttttccct ttggcgcgta	480
tgacctccgg caatcacaac ttccccaac gacttgtgaa ggttgcctgat gttttgtacc	540
gtgacggttg cttggcacct cgacaccttc gtgaactcca agtttacgag cgcggctgca	600
actggtaccc gatcacgggg cccgtgcccg ggatgggttt gtttgcgaac tccatgcacg	660
tatccgacca gccgttccct ggtgccaccc atgtgttgac taactcgctt ttgcctcaac	720
aggcttgtcg gcagccgttc tgtccatttg aggaggctca ttctagcgtg tacagggtgga	780
agaaatttgt ggttttcacg gactcctccc tcaacggctg atctcgcctg atgtggacgc	840
cggaatccga tgattcagcc gccctggagg tactaccgcc tgagttagaa cgtcaggctg	900
aaatcctcat tcggagtttt cctgctcatc accctgtcga cctggccgac tgggagctca	960
ctgagtcccc tgagaacggt ttttccttca acacgtctca ttcttgccgt caccttgtcc	1020
agaaccccg cgtgtttgat ggcaagtgtt ggctctcctg ctttttgggc cagtcggctg	1080
aagtgcgctg ccatgaggaa catctagctg acgccttcgg ttaccaaacc aagtggggcg	1140
tgcatggtaa gtacctccag cgcaggcttc aagtgcgctg cattcgtgct gtagtcgac	1200
ctgatggctc cattcacgtt gaagcgtgtt cttgccccca gtcttggtac aggcacctga	1260
ctctggatga tgatgtcacc ccaggattcg ttgcctgac atcccttcgc attgtgccga	1320
acacagagcc taccacttcc cggatcttcc ggtttggagc gcataagtgg tatggcgctg	1380
ccggcaaacg ggctcgtgct aagcgtgccg ctaaaagtga gaaggattcg gctcccaccc	1440
ccaaggttgc cctgccggtc cccacctgtg gaattaccac ctactctcca ccgacagacg	1500
ggtcttgtgg ttggcatgtc cttgccgcca taatgaaccg gatgataaat ggtgacttca	1560
cgtcccctct gactcagtac aacagaccag aggatgattg ggcttctgat tatgatcttg	1620

ttcaggcgat tcaatgtcta cgactgcctg ctaccgtggg tccgaatcgc gcctgtccta	1680
acgccaaagta ccttataaaa cttaacggag ttcactggga ggtagagggt aggtctggaa	1740
tggctcctcg ctccctttct cgtgaatgtg tgggtggcgt ttgctctgaa ggctgtgtcg	1800
caccgcctta tccagcagac gggctaccta aacgtgcact cgaggccttg gcgtctgctt	1860
acagactacc ctccgattgt gttagctctg gtattgctga ctttcttgct aatccacctc	1920
ctcaggaatt ctggaccctc gacaaaatgt tgacctcccc gtcaccagag cgggccggct	1980
tctctagttt gtataaatta ctattagagg ttgttccgca aaaatgcggg gccacggaag	2040
gggctttcat ctatgctgtt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca	2100
tggcccttct ggcaaaaatt aaagttccat cctcaaaggc cccgtctgtg tccctggacg	2160
agtgtttccc tacggatgtt ttagccgact tcgagccagc atctcaggaa agggcccaaa	2220
gttccggcgc tgctgttgct ctgtgttcac cggatgcaaa agagtccgag gaagcagccc	2280
cggaagaagt tcaagagagt ggccacaagg ccgtccactc tgcactcctt gccgagggtc	2340
ctaacaatga gcaggtagag gtggttgccg gtgagcaact gaagctcggc ggttgtggtt	2400
tggcagtcgg gaatgctcat gaaggtgctc tggctctcagc tggctctaatt aacctggtag	2460
gcgggaattt gtccccctca gaccccatga aagaaaacat gctcaatagc cggaagacg	2520
aaccactgga tttgtcccaa ccagcaccag cttccacaac gacccttggt agagagcaaa	2580
cacccgacaa cccaggttct gatgccgggt cctccccgt caccgttcga gaatttgctc	2640
cgacggggcc tatactctgt catgttgagc actgcggcac ggagtcgggc gacagcagtt	2700
cgcctttgga tctatctgat gcgcaaacc tggaccagcc tttaaatacta tccctggccg	2760
cttggccagt gagggccacc gcgtctgacc ctggctgggt ccacggtagg cgcgagcctg	2820
tctttgtaaa gcctcgaaat gctttctctg atggcgattc agcccttcag ttcggggagc	2880
tttctgaatc cagctctgtc atcgagtttg accggacaaa agatgctccg gtggttgacg	2940
cccctgtcga cttgacgact tcgaacgagg cctctctctgt agtcgatact ttcgaatttg	3000
ccgaactcaa gcgcccgcgt ttctccgcac aagccttaat tgaccgaggc ggtccacttg	3060
ccgatgtcca tgcaaaaata aagaaccggg tatatgaaca gtgcctccaa gcttggtgagc	3120
ccggtagtcg tgcaaccca gccaccaggg agtggctcga caaatgtgg gatagggtgg	3180

acatgaaaac	ttggcgctgc	acctcgcagt	tccaagctgg	tcgcattctt	gcgtccctca	3240
aattcctccc	tgacatgatt	caagacacac	cgctctctgt	ccccaggaag	aaccgagcta	3300
gtgacaatgc	cggcctgaag	caactggtgg	cacagtggga	taggaaattg	agtgtgaccc	3360
ccccccaaa	accggttggg	ccagtgcctt	accagatcgt	ccctccgcct	acggatatcc	3420
agcaagaaga	tgtcaccccc	tccgatgggc	caccccatgc	gccggatttt	cctagtcgag	3480
tgagcacggg	cgggagttgg	aaaggcctta	tgttttccgg	cacccgtctc	gcgggggtcta	3540
tcagccagcg	ccttatgaca	tgggtttttg	aagttttctc	ccacctccca	gcttttatgc	3600
tcacactttt	ctcgccgcgg	ggctctatgg	ctccaggtga	ttggttgttt	gcaggtgtcg	3660
ttttacttgc	tctcttgctc	tgtcgttctt	acccgatact	cggatgcctt	cccttattgg	3720
gtgtcttttc	tggttctttg	cggcgtgttc	gtctgggtgt	ttttggttct	tggatggcct	3780
ttgctgtatt	tttattctcg	actccatcca	accagtcgg	ttcttcttgt	gaccacgatt	3840
cgccggagtg	tcatgctgag	cttttggttc	ttgagcagcg	ccaactttgg	gaacctgtgc	3900
gcggccttgt	ggtcggcccc	tcaggcctct	tatgtgtcat	tcttggcaag	ttactcgggtg	3960
ggtcacgtta	tctctggcat	gttctcctac	gtttatgcat	gcttgcagat	ttggcccttt	4020
ctcttgttta	tgtgggtgtc	caggggcgtt	gtcacaagtg	ttggggaaag	tgtataagga	4080
cagctcctgc	ggaggtggct	cttaatgtat	ttcctttctc	gcgcgccacc	cgtgtctctc	4140
ttgtatcctt	gtgtgatcga	ttccaaacgc	caaaaggggt	tgatcctgtg	cacttggcaa	4200
cgggttggcg	cgggtgctgg	cgtggtgaga	gccccatcca	tcaaccacac	caaaagccca	4260
tagcttatgc	caatttggat	gaaaagaaaa	tgtctgcca	aacggtgggt	gctgtcccat	4320
acgatcccag	tcaggctatc	aaatgcctga	aagtctctga	ggcgggaggg	gccatcgtgg	4380
accagcctac	acctgaggtc	gttcgtgtgt	ccgagatccc	cttctcagcc	ccatttttcc	4440
caaaagttcc	agtcaacca	gattgcaggg	ttgtggtaga	ttcggacact	tttgtggctg	4500
cggttcgctg	cggttactcg	acagcacaac	tggttctggg	ccggggcaac	tttgccaagt	4560
taaatcagac	ccccccaggg	aactctatct	ccacaaaac	gactggtggg	gcctcttaca	4620
cccttgctgt	ggctcaagtg	tctgcgtgga	ctcttgttca	tttcatcctc	ggtctttggt	4680
tcacatcacc	tcaagtgtgt	ggccgaggaa	ccgctgacct	atggtgttca	aatccttttt	4740

catatcctac	ctatggcccc	ggagttgtgt	gctcctctcg	acttttgtgtg	tctgccgacg	4800
gggtcaccct	gccattgttc	tcagccgtgg	cacaactctc	cggtagagag	gtggggattt	4860
ttattttggg	gctcgtctcc	ttgactgctt	tggcccaccg	catggctctt	aaggcagaca	4920
tgttagtggg	cttttcggct	ttttgtgctt	acgcctggcc	catgagctcc	tggttaatct	4980
gcttctttcc	tatactcttg	aagtgggtta	cccttcaccc	tcttactatg	ctttgggtgc	5040
actcattctt	ggtgttttgt	ctgccagcag	ccggcatcct	ctcactaggg	ataactggcc	5100
ttctttgggc	aattggccgc	tttaccagc	ttgccggaat	tattacacct	tatgacatcc	5160
accagtacac	ctctgggcca	cgtggtgcag	ctgctgtggc	cacagcccca	gaaggcactt	5220
atatggccgc	cgtccggaga	gctgctttaa	ctgggcgaac	tttaatcttc	accccgctctg	5280
cagttggatc	ccttctcgaa	ggtgctttca	ggactcataa	accctgcctt	aacaccgtga	5340
atgttgtagg	ctcttcctt	ggttccggag	gggttttcac	cattgatggc	agaagaactg	5400
tcgtcactgc	tgcccatgtg	ttgaacggcg	acacagctag	agtcaccggc	gactcctaca	5460
accgcatgca	cactttcaag	accaatggtg	attatgcctg	gtcccatgct	gatgactggc	5520
agggcgttgc	ccctgtggtc	aaggttgcga	aggggtaccg	cggtcgtgcc	tactggcaaa	5580
catcaactgg	tgtcgaaccc	ggtatcattg	gggaaggggt	cgccttctgt	tttactaact	5640
gcggcgattc	ggggtcaccc	gtcatctcag	aatctgggtga	tcttattgga	atccacaccg	5700
gttcaaacia	acttggttct	ggtcttgtga	caaccctga	aggggagacc	tgcaccatca	5760
aagaaaccaa	gctctctgac	ctttccagac	attttgcagg	ccaagcggt	cctcttgggg	5820
acattaaatt	gagtcgggcc	atcatccctg	atgtaacatc	cattccgagt	gacttggcat	5880
cgtccttagc	ctccgtccct	gtagtggaag	gcggcctctc	gaccgttcaa	cttttgtgtg	5940
tctttttcct	tctctggcgc	atgatgggcc	atgcctggac	accattgtt	gccgtgggct	6000
tctttttgct	gaatgaaatt	cttccagcag	ttttggtcgg	agccgtgttt	tcttttgcac	6060
tctttgtgct	tgcattgggc	acccctgggt	ctgcacaggt	gttgatgatt	agactcctca	6120
cggtcatctc	caaccgcaac	aagctttctc	tggcggttcta	cgcactcggg	ggtgtcgtcg	6180
gtttggcagc	tgaatcggg	acttttgctg	gcagattgtc	tgaattgtct	caagctcttt	6240
cgacatactg	cttcttacct	agggtccttg	ctatgaccag	ttgtgttccc	accatcatca	6300

ttggtggact	ccataccctc	ggtgtgattc	tgtggttatt	caaataccgg	tgctccaca	6360
acatgctggt	tggtgatggg	agtttttcaa	gcgcttctt	cctacggtat	tttgcagagg	6420
gtaatctcag	aaaagggtgtt	tcacagtcct	gtggcatgaa	taacgagtcc	ctaacggctg	6480
ctttagcttg	caagttgtca	caggctgacc	ttgatttttt	gtccagctta	acgaacttca	6540
agtgccttgt	atctgcttca	aacatgaaaa	atgctgccgg	ccagtacatt	gaagcagcgt	6600
atgccaaggc	cctgcgcaa	gagttggcct	ctctagttca	gattgacaaa	atgaaaggag	6660
ttttgtccaa	gctcgaggcc	tttgctgaaa	cagccacccc	gtcccttgac	ataggtgacg	6720
tgattgttct	gcttgggcaa	catcctcacg	gatccatcct	cgatattaat	gtggggactg	6780
aaaggaaaac	tgtgtccgtg	caagagaccc	ggagcctagg	cggctccaaa	ttcagtgttt	6840
gtactgtcgt	gtccaacaca	cccgtggacg	ccttgaccgg	catcccactc	cagacaccaa	6900
cccctctttt	tgagaatggt	ccgcgtcatc	gcagcgagga	agacgatctt	aaagtcgaga	6960
ggatgaagaa	acactgtgta	tccctcggct	tccacaacat	caatggcaaa	gtttactgca	7020
aaatttgga	caagtctacc	ggtgacacct	tttacacgga	tgattcccgg	tacaccaag	7080
accatgcttt	tcaggacagg	tcagccgact	acagagacag	ggactatgag	ggtgtgcaaa	7140
ccacccccca	acagggattt	gatccaaagt	ctgaaacccc	tgttggcact	gttgtgatcg	7200
gcggtattac	gtataacagg	tatctgatca	aaggtaagga	ggttctggtc	ccaagcctg	7260
acaactgcct	tgaagctgcc	aagctgtccc	ttgagcaagc	tctcgctggg	atgggccaaa	7320
cttgcgacct	tacagctgcc	gaggtggaaa	agctaaagcg	catcattagt	caactccaag	7380
gtttgaccac	tgaacaggct	ttaaactgtt	agccgccagc	ggcttgaccc	gctgtggccg	7440
cggcggccta	gttgtgactg	aaacggcgg	aaaaattata	aaataccaca	gcagaacttt	7500
caccttaggc	cctttagacc	taaaagtcac	ttccgaggtg	gaggtaaaga	aatcaactga	7560
gcagggccac	gctgttggtg	caaacttatg	ttccggtgtc	atcttgatga	gacctaccc	7620
accgtccctt	gtcgacgttc	ttctgaaacc	cggacttgac	acaatacccg	gcattcaacc	7680
agggcatggg	gccgggaata	tgggcgtgga	cggttctatt	tgggattttg	aaaccgcacc	7740
cacaaaggca	gaactcgagt	tatccaagca	aataatccaa	gcatgtgaag	ttaggcgcgg	7800
ggacgccccg	aacctccaac	tcccttacia	gctctatcct	gttagggggg	atcctgagcg	7860

gcataaaggc	cgccttatca	ataccaggtt	tggagattta	ccttacaaaa	ctcctcaaga	7920
caccaagtcc	gcaatccacg	cggcttggtg	cctgcacccc	aacggggccc	ccgtgtctga	7980
tggtaaatacc	acactaggta	ccactcttca	acatggtttc	gagctttatg	tccctactgt	8040
gccctatagt	gtcatggagt	accttgattc	acgccctgac	acccctttta	tgtgtactaa	8100
acatggcact	tccaaggctg	ctgcagagga	cctccaaaaa	tacgacctat	ccaccaagg	8160
atttgtcctg	cctgggggtcc	tacgcctagt	acgcagattc	atctttggcc	atattggtaa	8220
ggcgccgcca	ttgttcctcc	catcaaccta	tcccgccaag	aactctatgg	cagggatcaa	8280
tggccagagg	ttcccaacaa	aggacgttca	gagcatacct	gaaattgatg	aaatgtgtgc	8340
ccgcgctgtc	aaggagaatt	ggcaaactgt	gacaccttgc	accctcaaga	aacagtactg	8400
ttccaagccc	aaaaccagga	ccatcctggg	caccaacaac	tttattgcct	tggctcacag	8460
atcggcgctc	agtgggtgtca	cccaggcatt	catgaagaag	gcttggaagt	ccccaattgc	8520
cttggggaaa	aacaaattca	aggagctgca	ttgcactgtc	gccggcaggt	gtcttgaggc	8580
cgacttggcc	tcctgtgacc	gcagcacccc	cgccattgta	agatggtttg	ttgccaacct	8640
cctgtatgaa	cttgcaggat	gtgaagagta	cttgcctagc	tatgtgctta	attgctgcca	8700
tgacctcgtg	gcaacacagg	atggtgcctt	cacaaaacgc	ggtggcctgt	cgtccgggga	8760
ccccgtcacc	agtgtgtcca	acaccgtata	ttcactggta	atztatgccc	agcacatgg	8820
attgtcggcc	ttgaaaatgg	gtcatgaaat	tggctcttaag	ttcctcgagg	aacagctcaa	8880
gttcgaggac	ctccttgaaa	ttcagcctat	gttgggtatac	tctgatgatac	ttgtcttgta	8940
cgctgaaaga	cccacatttc	ccaattacca	ctggtgggtc	gagcaccttg	acctgatgct	9000
gggtttcaga	acggacccaa	agaaaaccgt	cataactgat	aaaccagct	tcctcggctg	9060
cagaattgag	gcagggcgac	agctagtccc	caatcgcgac	cgcatcctgg	ctgctcttgc	9120
atatcacatg	aaggcgagga	acgcctcaga	gtattatgcg	tctgctgccg	caatcctgat	9180
ggattcatgt	gcttgcattg	accatgaccc	tgagtgggtat	gaggacctca	tctgcgggtat	9240
tgcccgggtgc	gcccgccagg	atggttatag	cttcccagg	ccggcatttt	tcatgtccat	9300
gtggggagaag	ctgagaagtc	ataatgaagg	gaagaaattc	cgccactgcg	gcactctgcga	9360
cgccaaagcc	gactatgcgt	ccgcctgtgg	gcttgatttg	tgtttgttcc	attcgcactt	9420

tcatcaacac	tgccctgtca	ctctgagctg	cggtcaccat	gccggttcaa	aggaatgttc	9480
gcagtgtcag	tcacctgttg	gggctggcag	atcccctctt	gatgccgtgc	taaaacaaat	9540
tccatacaaaa	cctcctcgta	ctgtcatcat	gaaggtgggt	aataaaacaa	cggccctcga	9600
tccgggggag	taccagtccc	gtcgaggtct	cgttgcagtc	aagaggggta	ttgcaggcaa	9660
tgaagttgat	ctttctgatg	gggactacca	agtgggtgcct	cttttgccga	cttgcaaaga	9720
cataaacatg	gtgaaggtgg	cttgcaatgt	actactcagc	aagttcatag	tagggccacc	9780
aggttccgga	aagaccacct	ggctactgag	tcaagtccag	gacgatgatg	tcatttacac	9840
accaccccat	cagactatgt	ttgatatagt	cagtgtcttc	aaagtttgca	ggatttccat	9900
tccaggagcc	tcaggactcc	ctttcccacc	acctgccagg	tccgggccgt	gggttaggct	9960
tattgccagc	gggcacgtcc	ctggccgagt	atcatacctc	gatgaggctg	gatattgtaa	10020
tcatctggac	attcttagac	tgctttccaa	aacaccctt	gtgtgtttgg	gtgaccttca	10080
gcaacttcac	cctgtcggct	ttgattccta	ctgttatgtg	ttcgatcaga	tgcctcagaa	10140
gcagctgacc	actatttaca	gatttgcccc	taacatctgc	gcagccatcc	agccttggtta	10200
cagggagaaa	cttgaatcta	aggctaggaa	cactaggggtg	gtttttacca	cccggcctgt	10260
ggcctttggt	caggtgctga	caccatacca	taaagatcgc	atcggctctg	cgataaccat	10320
agattcatcc	cagggggcca	cctttgatat	tgtgacattg	catctaccat	cgccaaagtc	10380
cctaaataaa	tcccgagcac	ttgtagccat	cactcgggca	agacacgggt	tgttcattta	10440
tgaccctcat	aaccagctcc	aggagttttt	caacttaacc	cctgagcgca	ctgattgtaa	10500
ccttggtgtc	agccgtgggg	atgagctggt	agttctgaat	gcggataatg	cagtcacaac	10560
tgtagcgaag	gcccttgaga	caggtccatc	tcgatttcga	gtatcagacc	cgaggtgcaa	10620
gtctctctta	gccgcttggt	cggccagtct	ggaagggagc	tgtatgccac	taccgcaagt	10680
ggcacataac	ctgggggtttt	acttttcccc	ggacagtcca	acatttgcac	ctctgccaaa	10740
agagttggcg	ccacattggc	cagtgggttac	ccaccagaat	aatcgggcgt	ggcctgatcg	10800
acttgctcgt	agtatgcgcc	caattgatgc	ccgctacagc	aagccaatgg	tcggtgcagg	10860
gtatgtggtc	gggccgtcca	cctttcttgg	tactcctggg	gtggtgtcat	actatctcac	10920
actatacatc	aggggtgagc	cccaggcctt	gccagaaaca	ctcgtttcaa	cagggcggtat	10980

agccacagat	tgtcgggagt	atctcgacgc	ggctgaggaa	gaggcagcaa	aagaactccc	11040
ccacgcattc	attggcgatg	tcaaaggtac	cacggttggg	gggtgtcatc	acattacatc	11100
aaaataccta	cctaggtccc	tgcctaagga	ctctgttgcc	gtagttaggag	taagttcgcc	11160
cggcagggct	gctaaagccg	tgtgcactct	caccgatgtg	tacctccccg	aactccggcc	11220
atatctgcaa	cctgagacgg	catcaaaatg	ctggaaactc	aaattagact	tcagggacgt	11280
ccgactaatg	gtctggaaag	gagccaccgc	ctatttccag	ttggaagggc	ttacatggtc	11340
ggcgctgccc	gactatgcca	ggttttattca	gctgcccagg	gatgccgttg	tatacattga	11400
tccgtgtata	ggaccggcaa	cagccaaccg	taaggtcgtg	cgaaccacag	actggcgggc	11460
cgacctggca	gtgacaccgt	atgattacgg	tgcccagaac	attttgacaa	cagcctgggt	11520
cgaggacctc	gggccgcagt	ggaagatttt	ggggttgcag	ccctttaggc	gagcatttgg	11580
ctttgaaaac	actgaggatt	gggcaatcct	tgcacgccgt	atgaatgacg	gcaaggacta	11640
cactgactat	aactggaact	gtgttcgaga	acgccacac	gccatctacg	ggcgtgctcg	11700
tgaccatacg	tatcattttg	cccctggcac	agaattgcag	gtagagctag	gtaaaccccg	11760
gctgccgcct	gggcaagtgc	cgtgaattcg	gggtgatgca	atggggtcac	tgtggagtaa	11820
aatcagccag	ctgttcgtgg	acgccttcac	tgagttcctt	gttagtgtgg	ttgatattgc	11880
cattttcctt	gccatactgt	ttgggttcac	cgtcgcagga	tggttactgg	tctttcttct	11940
cagagtgggt	tgtccgcgc	ttctccgttc	gcgctctgcc	attcactctc	ccgaactatc	12000
gaaggctcta	tgaaggcttg	ttgcccaact	gcagaccgga	tgtcccacaa	tttgagtcga	12060
agcaccatt	gggtatgttt	tggcacatgc	gagtttccca	cttgattgat	gagatgggtct	12120
ctcgtcgcat	ttaccagacc	atggaacatt	caggtcaagc	ggcctggaag	caggtgggtg	12180
gtgaggccac	tctcacgaag	ctgtcagggc	tcgatatagt	tactcatttc	caacacctgg	12240
ccgcagtgga	ggcggattct	tgccgctttc	tcagctcacg	actcgtgatg	ctaaaaaatc	12300
ttgccgttgg	caatgtgagc	ctacagtaca	acaccacgtt	ggaccgcgtt	gagctcatct	12360
tccccacgcc	aggtacgagg	ccaagttaga	ccgatttcag	acaatggctc	atcagtggtgc	12420
acgcttccat	tttttctct	gtggcttcat	ctgttacctt	gttcatagtg	ctttggcttc	12480
gaattccagc	tctacgctat	gtttttgggt	tccattggcc	cacggcaaca	catcattcga	12540

gctgaccatc	aactacacca	tatgcatgcc	ctgttctacc	agtcaagcgg	ctcgccaaag	12600
gctcgagccc	ggtcgtaaca	tgtggtgcaa	aatagggcat	gacaggtgtg	aggagcgtga	12660
ccatgatgag	ttgttaatgt	ccatcccgtc	cgggtacgac	aacctcaaac	ttgagggtta	12720
ttatgcttgg	ctggcttttt	tgtccttttc	ctacgcggcc	caattccatc	cggagttggt	12780
cgggataggg	aatgtgtcgc	gcgtcttcgt	ggacaagcga	caccagttca	tttgtgccga	12840
gcatgatgga	cacaattcaa	ccgtatctac	cggacacaac	atctccgcat	tatatgcggc	12900
atattaccac	caccaaatag	acgggggcaa	ttggttccat	ttggaatggc	tgcgccact	12960
cttttcttcc	tggctggtgc	tcaacatata	atggtttctg	aggcgttcgc	ctgtaagccc	13020
tgtttctcga	cgcattctatc	agatatgtgag	accaacacga	ccgcggctgc	cggtttcatg	13080
gtccttcagg	acatcaattg	tttccgacct	cacggggtct	cagcagcgca	agagaaaatt	13140
tccttcggaa	agtcgtccca	atgtcgtgaa	gccgtcggta	ctccccagta	catcacgata	13200
acggctaacg	tgaccgacga	atcatacttg	tacaacgcgg	acctgctgat	gctttctgcg	13260
tgccttttct	acgcctcaga	aatgagcgag	aaaggcttca	aagtcatctt	tgggaatgtc	13320
tctggcgttg	tttctgcttg	tgtcaatttc	acagattatg	tggcccatgt	gacccaacat	13380
accagcagc	atcatctggt	aattgatcac	attcggttgc	tgcatttcct	gacaccatct	13440
gcaatgaggt	gggctacaac	cattgcttgt	ttgttcgcca	ttctcttggc	aatatgagat	13500
gttctcacia	attggggcgt	ttcttgactc	cgcactcttg	cttctgggtg	ctttttttgc	13560
tgtgtaccgg	cttgtcctgg	tcctttgccg	atggcaacgg	cgacagctcg	acataccaat	13620
acatatataa	cttgacgata	tgcgagctga	atgggaccga	ctggttgtcc	agccattttg	13680
gttgggcagt	cgagaccttt	gtgctttacc	cggttgccac	tcataatctc	tcactggggt	13740
ttctcacaac	aagccatttt	tttgacgcgc	tcggtctcgg	cgctgtatcc	actgcaggat	13800
ttgttggcgg	gcggtacgta	ctctgcagcg	tctacggcgc	ttgtgctttc	gcagcgttcg	13860
tatgttttgt	catccgtgct	gctaaaaatt	gcatggcctg	ccgctatgcc	cgtaccgggt	13920
ttaccaactt	cattgtggac	gaccggggga	gagttcatcg	atggaagtct	ccaatagtgg	13980
tagaaaaatt	gggcaaagcc	gaagtcgatg	gcaacctcgt	caccatcaaa	catgtcgtcc	14040
tcgaaggggt	taaagctcaa	cccttgacga	ggacttcggc	tgagcaatgg	gaggcctaga	14100

cgatTTTTgc aacgataccta tcgccgcaca aaagctcgtg ctagccttta gcatcacata	14160
cacacctata atgatatacg cccttaaggt gtcacgcggc cgactcctgg ggctgttgca	14220
catcctaata tttctgaact gttcctttac attcggatac atgacatatg tgcattttca	14280
atccaccaac cgtgtcgcac ttaccctggg ggctgttgtc gcccttctgt ggggtgttta	14340
cagcttcaca gagtcatgga agtttatcac ttccagatgc agattgtgtt gccttggccg	14400
gcgatacatt ctggcccctg cccatcacgt agaaagtgc gcaggtctcc attcaatctc	14460
agcgtctggt aaccgagcat acgctgtgag aaagcccga ctaacatcag tgaacggcac	14520
tctagtagca ggacttcgga gcctcgtgct gggcggcaaa cgagctgtta aacgaggagt	14580
ggttaacctc gtcaagtatg gccggtaaaa accagagcca gaagaaaaag aaaagtacag	14640
ctccgatggg gaatggccag ccagtcaatc aactgtgcca gttgctgggt gcaatgataa	14700
agtcccagcg ccagcaacct aggggaggac aggccaaaaa gaaaaagcct gagaagccac	14760
atTTTcccct ggctgctgaa gatgacatcc ggcaccacct caccagact gaacgctccc	14820
tctgcttgca atcgatccag acggctttca atcaaggcgc aggaactgcg tcgctttcat	14880
ccagcgggaa ggtcagtttt caggttgagt ttatgctgcc ggttgctcat acagtgcgcc	14940
tgattcgcgt gacttctaca tccgccagtc agggtgcaag ttaatttgac agtcaggtga	15000
atggccgcga ttggcgtgtg gcctctgagt cacctattca attagggcga tcacatgggg	15060
gtcatactta atcaggcagg aaccatgtga ccgaaattaa aaaaaaaaaa a	15111

<210> 42

<211> 15182

<212> ADN

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 42

tttctccacc cctttaacca tgtctgggat acttgatcgg tgcacgtgta cccccaatgc	60
caggggtgtt atggcggagg gccaaagtcta ctgcacacga tgcctcagtg cacgggtctct	120
ccttcccctg aacctccaag tttctgagct cggggtgcta ggcctattct acaggcccga	180
agagccactc cgggtggacgt tgccacgtgc attccccact gttgagtgtt cccccgcgg	240
ggcctgctgg ctctctgcaa tctttccaat cgcacgaatg accagtggaa acctgaactt	300
ccaacaaaga atgatacggg tcgcagctga gctttacaga gccggccagc tcaccctgc	360

agtcttgaag gctctacaag tttatgaacg gggttgccgc tggtagccca ttgttggacc	420
tgcccctgga gtggccggtt acgccaattc cctacatgtg agtgataaac ctttcccggg	480
agcaactcac gtgttgacca acctgccgct cccgcagaga cccaagcctg aagacttttg	540
cccctttgag tgtgctatgg ctactgtcta tgacattggg catgacgccg tcatgtatgt	600
ggccgaaagg aaaatctcct gggcccctcg tggcggggat gaagtgaaat ttgaagctgt	660
ccccggggag ttgaggttga ttgcgaaccg gctccgcacc tccttcccgc cccaccacac	720
agtggacatg tctaagttcg ccttcacagc ccctgggtgt ggtgtttcta tgcgggttga	780
acgccaacac ggctgccttc ccgctgacac tgtccctgaa ggcaactgct ggtggagctt	840
gtttgactcg cttccactgg aagttcagaa caaagaaatt cgccatgcta accaatttgg	900
ctaccagacc aagcatggtg tctctggcaa gtacctacag cggaggctgc aagttaatgg	960
tctccgagca gtaactgacc taaacggacc tatcgtcgta cagtacttct ccgttaagga	1020
gagttggatc cgccatttga aactggcggg agaaccagc tactctgggt ttgaggacct	1080
cctcagaata agggttgagc ctaacacgtc gccattggct gacaaggaag aaaaaatttt	1140
ccggtttggc agtcacaagt ggtacggcgc tggaaagaga gcaagaaaag cacgctcttg	1200
tgcgactgcc acagtcgctg gccgcgcttt gtccgttcgt gaaacccggc aggccaagga	1260
gcacgaggtt gccggcgcca acaaggctga gcacctcaaa cactactccc cgcttgcga	1320
agggaattgt ggttggcatt gcatttccgc catcgccaac cggatggtga attccaaatt	1380
tgaaaccacc cttcccgaag gagtgagacc tccagatgac tgggctactg acgaggatct	1440
tgtgaatgcc atccaaatcc tcagactccc tgcggcctta gacaggaacg gtgcttgtac	1500
tagcgccaag tacgtactta agctggaagg tgagcattgg actgtcactg tggcccctgg	1560
gatgtcccct tctttgctcc ctcttgaatg tgttcagggc tgttgtgggc acaagggcgg	1620
tcttggttcc ccagatgcag tcgaggtctc cggatttgac cctgcctgcc ttgaccggct	1680
ggctgaggtg atgcacctgc ctagcagtgc tatcccagcc gctctggccg aaatgtctgg	1740
cgattccgat cgttcggctt ctccggtcac caccgtgtgg actgtttcgc agttctttgc	1800
ccgtcacagc ggagggaatc accctgatca agtgcgctta gggaaaatta tcagcctttg	1860
tcaggtgatt gaggactgct gctgttccca gaacaaaacc aaccgggtca ccccgaggga	1920

ggtcgcagca aagattgacc tgtacctccg tgggtgcaaca aatcttgaag aatgcttggc	1980
caggcttgag aaagcgcgcc cgccacgcgt aatcgacacc ttctttgatt gggatgttgt	2040
gctccctggg gttgaggcgg caaccagac gatcaagctg cccaggtca accagtgtcg	2100
tgctctggtc cctgttgtga ctcaaaagtc cttggacgac aactcggtec ccctgaccgc	2160
cttttcaactg gctaactact actaccgtgc gcaagggtgac gaagttcgtc accgtgaaag	2220
actaaccgcc gtgctctcca agttggaaaa ggttgttcga gaagaatatg ggctcatgcc	2280
aaccgagcct ggtccacggc ccacactgcc acgcgggctc gacgaactca aagaccagat	2340
ggaggaggac ttgctgaagc tggctaacgc ccagacgact tcggacatga tggcctgggc	2400
agtcgagcag gttgacctaa aaacttgggt caagaactac ccgcggtgga caccaccacc	2460
ccctccgcc aaagttcagc ctcgaaaaac gaagcctgtc aagagcttgc cggagagaaa	2520
gcctgtcccc gccccgcgca ggaaggttgg gtccgattgt ggcagcccgg tttcattagg	2580
cggcgatgtc tctaacagtt ggggaagattt ggctgttagt agcccctttg atctcccgac	2640
cccacctgag ccggcaacac cttcaagtga gctggtgatt gtgtcctcac cgcaatgcat	2700
cttcaggccg gcgacaccct tgagttagcc ggctccaatt cccgcacctc gcggaactgt	2760
gtctcgaccg gtgacaccct tgagttagcc gatccctgtg cccgcaccgc ggcgtaagtt	2820
tcagcaggtg aaaagattga gttcggcggc ggcaatccca ccgtaccaga acgagcccct	2880
ggatttgtct gcttcctcac agactgaaca tgaggcctct ccccagcac cgccgcagag	2940
cgggggcgtt ccgggagtag aggggcatga agctgaggaa accctgagtg aaatctcgga	3000
catgtcgggt aacattaaac ctgcgtccgt gtcacaaagc agtccttgt ccagcgtgag	3060
aatcacacgc ccaaaatact cagctcaagc catcatcgac tcggggcgggc cctgcagtgg	3120
gcacatccaa gaggtaaagg aaacatgcct tagtgtcatg cgcgaggcat gtgatgcgac	3180
taagcttgat gaccctgcta cgcaggaatg gctttctcgc atgtgggatc ggggtggacat	3240
gctgacttgg cgcaacacgt ctgtttacca ggcgatttgc accttagatg gcagggtaaa	3300
gttcctccca aaaatgatac tcgagacacc gccgccctat ccgtgtgagt ttgtgatgat	3360
gcctcacacg cctgcacctt ccgtaggtgc ggagagcgac cttaccattg gctcagttgc	3420
tactgaagat gttccacgca tcctcgagaa aatagaaaat gtcggcgaga tggccaacca	3480

gggaccccttg gccttctccg aggataaacc ggtagatgac caacttgtca acgacccccg	3540
gatatcgtcg cggaggcctg acgagagcac atcagctccg tccgcaggca caggtggcgc	3600
cggctctttt accgatttgc cgccttcaga tggcgcggat acggacgggg gggggccggt	3660
tcggacggca aaaagaaaag ctgaaaggct ctttgaccaa ctgagccgtc aggtttttga	3720
cctcgctctcc catctccctg ttttcttctc acgccttttc taccctggcg gtggttattc	3780
tccgggtgat tgggggtttt cagcttttac tctattgtgc ctctttttat gttacagtta	3840
cccagccttt ggtattgtc cctccttggg tgtgttttct gggctcttctc ggcgcgttcg	3900
aatgggggtt tttggctgct ggttggcttt tgcgtttggg ctgttcaagc ctgtgtccga	3960
cccagtcggc gctgcttgtg agtttgactc gccagagtgt agaaacatcc ttcattcttt	4020
tgagcttctc aaaccttggg accctgttcg cagccttggt gtgggccccg tcggtctcgg	4080
tcttgccatt cttggcaggt tactgggcgg ggcacgctgc atctggcact ttttgcttag	4140
gcttggcatt gttgcagact gtatcttggc tggagcttac gtgctttctc aaggtagggtg	4200
taaaaagtgc tggggatctt gtataagaac tgctcctaag gaggtcgctt ttaacgtgtt	4260
tcctttcaca cgtgcgacca ggtcgtcact tatcgacctg tgcgatcggg tttgtgcgcc	4320
aaaaggaatg gaccccatth ttctcgccac tgggtggcgc ggggtgctggg ccggccgaag	4380
ccccattgag caaccctctg aaaaacccat cgcgtttgcc caattggatg aaaagaagat	4440
tacggctagg actgtggctg cccagcctta tgaccccaac caagccgtaa agtgcttgcg	4500
ggtattgcag gcgggtgggg cgatggtggc taaggcggtc ccaaagtgg ttaaggtttc	4560
cgtgtttcca ttccgagctc ccttctttcc cactggagtg aaagttgacc ctgattgcag	4620
ggtcgtgggt gaccctgaca ctttcaactgc agctctccgg tctggctact ccaccacaaa	4680
cctcgtcctt ggtgtagggg actttgcca gctaaatgga ttaaaaatca ggcaaatttc	4740
caagccttca gggggaggcc cacatctcat ggctgccctg catgttgctt gctcgatggc	4800
tctgcacatg cttgctggga tttatgtgac tgcgggtggg tcttgcgga ccggcaccaa	4860
cgacccgtgg tgcgctaacc cgtttgccgt ccctggctac ggacctggct ctctctgtac	4920
gtccagattg tgcatttccc aacacggcct taccctgcc ttgtcagcac ttgtggcggg	4980
attcggattt caagaaattg ccttggctgt tttgattttt gtttccatcg gaggcattggc	5040

tcataggttg agctgtaagg ctgacatgct gtgtgttttg cttgcaattg ccagctatgt	5100
ttgggtacct cttacctggt tgctttgtgt gtttccttgc tggttgcgct gtttttcttt	5160
gcacccccctc accatcctat ggttggtggt tttcttgatt tctgtgaata tgccttcagg	5220
aatcttggcc atggtgttgt tggtttctct ttggcttctt ggctcgttata ctaatgttgc	5280
tggccttgtc accccctacg acattcatca ttacaccagt ggcggcgcg gtgttgccgc	5340
cttggtacc gcaccagatg ggacctactt ggccgctgtc cgccgcgctg cgttgactgg	5400
ccgcaccatg ctgtttacct cgtcccagct tgggtctctt cttgaggggtg ccttcagaac	5460
tcgaaagccc tcaactgaaca ccgtcaatgt gatcgggtcc tccatgggct ctggcgggggt	5520
gtttaccatc gacgggaaag tcaagtgcgt aactgccgca catgtcctta cgggcaattc	5580
agctcgggtt tccggggctg gcttcaatca aatgcttgac tttgacgtaa agggagattt	5640
cgctatcgct gattgcccga attggcaagg ggctgcccc aagaccaat tctgcacgga	5700
tggatggact ggccgtgcct attggctaac atcctctggc gtcgaaccg gcgtcattgg	5760
aaaaggattc gccttctgct tcaccgcatg tggcgattcc gggccccag tgatcaccga	5820
ggccggtgag cttgtcggcg ttcacacggg atcgaataaa caagggggg gcattgttac	5880
gcgccccctc ggccagtttt gtaatgtggc acccatcaag ctaagcgaat taagtgaatt	5940
ctttgctggg cctaagggtc cgctcgggtga tgtgaaggtc ggcagccaca taattaaaga	6000
cataagcgag gtgccttcag atctttgtgc cttgcttgct gccaaacctg aactggaagg	6060
aggcctctcc accgtccaac ttctttgtgt gtttttctc ctgtggagaa tgatgggaca	6120
tgcctggacg cccttggttg ctgtgagttt ctttattttg aatgaggttc tccctgccgt	6180
cctggtccgg agtgttttct cctttggaat gtttgtgcta tcctggctca cgccatggtc	6240
tgcgcaagtt ctgatgatca ggcttctgac agcagctctt aacaggaaca gatgggtcact	6300
tgcctttttc agcctcgggtg cagtgaaccg ttttgtcgca gatcttgccg ccaactcaggg	6360
gcacccgttg caggcagtga tgaatttgag cacctatgca ttctgcctc ggatgatggt	6420
tgtgacctca ccagtcccag tgatcacgtg tgggtgcgtg cacctacttg ccatcatttt	6480
gtacttgttt aagtaccgtg gcctgcacca tacccttggt ggcgatggag tgttctctgc	6540
ggctttcttc ttgagatact ttgccgaggg aaagttgagg gaaggggtgt cgcaatcctg	6600

cggaatgaat catgagtctc tgactgggtgc cctcgctatg agactcaatg acgaggactt	6660
ggatttcctt atgaaatgga ctgatttttaa gtgctttgtt tctgcgtcca acatgaggaa	6720
tgcagcgggt caatttatcg aggctgccta tgctaaagca cttagagtag aactggccca	6780
gttggtacag gttgataaag ttcgaggtagc tttggccaaa cttgaagctt ttgctgatac	6840
cgtggctcct caactctcgc ccggtgacat tgttgctcgt ctcggccaca cgctgttgg	6900
cagtatcttc gacctaaagg ttggtagcac caagcatacc ctccaagcca ttgagaccag	6960
agtccttgct ggggtccaaa tgaccgtggc gcgcgtcgtc gacccgaccc ccacgcccc	7020
acccgcaccc gtgcccattc cctcccacc gaaagttctg gagaatggcc ccaacgcttg	7080
gggggatgag gaccgtttga ataagaagaa gaggcgcagg atggaagccc tcggcatcta	7140
tgttatgggc gggaaaaagt accagaaatt ttgggacaag aattccggtg atgtgtttta	7200
tgaggaggtc cataataaca cagatgagtg ggagtgtctc agagttggcg accctgccga	7260
ctttgaccct gagaagggaa ctctgtgtgg acatgtcacc attgaaaata aggcttacca	7320
tgtttacacc tccccatctg gtaagaagtt cttggtcccc gtcaaccacag agaatggaag	7380
agttcaatgg gaagctgcaa agctttccgt ggagcaggcc ctaggtatga tgaatgtcga	7440
cggcgaaactg actgccaaag aactggagaa actgaaaaga ataattgaca aactccaggg	7500
cctgactaag gagcagtgtt taaactgcta gccgccagcg acttgacccg ctgtggctgc	7560
ggcggcttgg ttgttactga aacagcggta aaaatagtca aatttcacaa ccggaccttc	7620
accctgggac ctgtgaattt aaaagtggcc agtgaggttg agctaaaaga cgcggttgag	7680
cacaaccaac acccggttgc gagaccgatc gatggtggag ttgtgctctt gcgttcgcg	7740
gttccttcgc ttatagacgt cttgatctcc ggtgctgatg catctcccaa gttacttgcc	7800
catcacgggc cgggaaacac tgggatcgat ggcacgctct gggattttga gtccgaagcc	7860
actaaagagg aagtcgcact cagtgcgcaa ataatacagg cttgtgacat taggcgcggc	7920
gacgctcctg aaattggtct cccttacaag ctgtaccctg ttaggggtaa ccctgagcgg	7980
gtgaaaggag ttctgcagaa tacaaggttt ggagacatac cttacaaaac ccccagtgac	8040
actggaagcc cagtgcacgc ggctgcctgc cttacgcca acgccactcc ggtgactgat	8100
gggcgctccg tcttggccac gaccatgcc cccgggtttg agttatatgt accgaccata	8160

ccagcgtctg	tccttgatta	ccttgactct	aggcctgact	gccctaaaca	gctgacagag	8220
cacggctgcg	aagatgccgc	actgaaagac	ctctctaaat	atgacttgtc	cacccaaggc	8280
tttgttttac	ctggagttct	tcgccttggtg	cggaaatacc	tgtttgccca	tgtaggtaag	8340
tgcccacccg	ttcatcggcc	ttctacttac	cctgctaaga	attctatggc	tggaataaat	8400
gggaacaggt	tcccaaccaa	ggacattcag	agcgtccctg	aaatcgacgt	tctgtgcgca	8460
caggctgtgc	gagaaaactg	gcaaactgtc	accccttgta	ctcttaagaa	acagtattgc	8520
gggaagaaga	agactaggac	catactcggc	accaataact	tcatcgact	agcccaccga	8580
gcagtgttga	gtggtgttac	ccagggcttc	atgaaaaagg	cgtttaactc	gcccatcgcc	8640
ctcggaaaga	acaagtttaa	ggagctacag	actccggtcc	tgggcaggtg	ccttgaagct	8700
gatctcgcat	cctgcgatcg	atccacgcct	gcaattgtcc	gctggtttgc	cgccaacctt	8760
ctttatgaac	ttgcctgtgc	tgaagagcat	ctaccgtcgt	acgtgctgaa	ctgctgccac	8820
gacttactgg	tcacgcagtc	cggcgcagtg	actaagagag	gtggcctgtc	gtctggcgac	8880
ccgatcacct	ctgtgtctaa	caccatttat	agtttggtga	tctatgcaca	gcatatggtg	8940
cttagttact	tcaaaagtgg	tcacccccat	ggccttctgt	tcttacaaga	ccagctaaag	9000
tttgaggaca	tgctcaaggt	tcaacccttg	atcgtctatt	cggacgacct	cgtgctgtat	9060
gccgagtctc	ccaccatgcc	aaactatcac	tggtgggttg	aacatctgaa	tttgatgctg	9120
gggtttcaga	cggacccaaa	gaagacagca	ataacagact	cgccatcatt	tctaggctgt	9180
agaataataa	atgggcgcca	gctagtcctc	aaccgtgaca	ggatcctcgc	ggccctcgcc	9240
tatcacatga	aggcgagtaa	tgtttctgaa	tactatgcct	cagcggctgc	aatactcatg	9300
gacagctgtg	cttgtttgga	gtatgatect	gaatggtttg	aagaacttgt	agttggaata	9360
gcgcagtgcg	cccgcaggga	cggctacagt	tttcccgcca	cgccttctt	catgtccatg	9420
tgggaaaaaac	tcaggtccaa	ttatgagggg	aagaagtcga	gagtgtgcgg	gtactgcggg	9480
gccccggccc	cgtacgctac	tgctgtggc	ctcgacgtct	gcatttacca	caccacttc	9540
caccagcatt	gtccagtcac	aatctggtgt	ggccatccag	cgggttctgg	ttctttagt	9600
gagtgcaa	ccctgtagg	gaaaggcaca	agcccttag	acgaggtgct	ggaacaagtc	9660
ccgtataagc	ccccacggac	cgttatcatg	catgtggagc	agggtctcac	cccccttgat	9720

ccaggtagat accaaactcg ccgcggacta gtctctgtca ggcgtggaat taggggaaat	9780
gaagttgaac taccagacgg tgattatgct agcaccgcct tgctccctac ctgcaaagag	9840
atcaacatgg tcgctgtcgc ttccaatgta ctgcgcagca ggttcatcat cggcccaccc	9900
ggtgctggga aaacatactg gtccttcaa cagggtccagg atggtgatgt tatttacaca	9960
ccaactcacc agaccatgct tgacatgatt agggctttgg ggacgtgccg gttcaacgtc	10020
ccggcaggca caacgctgca attccccgtc cctcccgca ccgggtccgtg ggttcgcac	10080
ctagccggcg gttggtgtcc tggcaagaat tccttcctag atgaagcagc gtattgcaat	10140
caccttgatg ttttgaggct tcttagtaaa actaccctca cctgtctagg agacttcaag	10200
caactccacc cagtggggtt tgattctcat tgctatgttt ttgacatcat gcctcaaact	10260
caactgaaga ccatctggag gtttgacag aatatctgtg atgccgttca gccagattac	10320
agggacaaac tcatgtccat ggtcaacaca acccgtgtga cctacgtgga aaaacctgtc	10380
aggtatgggc aggtcctcac cccctaccac agggaccgag aggacgacgc catcactatt	10440
gactccagtc aaggcgccac attcgatgtg gttacattgc atttgccac taaagattca	10500
ctcaacaggc aaagagccct tggtgccac accagggcaa gacacgctat ctttgtgtat	10560
gacccacaca ggcagctgca gggcttgttt gatcttctg caaaaggcac acccgtcaac	10620
ctcgcagtgc accgcgacgg gcagctgac gtgctggata gaaataacaa agaatgcacg	10680
gtcgtcagg ctctaggcaa cggggataaa tttagggcca cagataagcg tgttgtagat	10740
tctctccgcg ccatttgtgc tgatctagaa gggtcgagct ctccgctccc caaggctgca	10800
cacaacttgg gatattttt ctcacctgat ttaacacagt ttgctaaact cccagtagaa	10860
cttgcacctc actggcccgt ggtgacaacc cagaacaatg aaaagtggcc agatcggctg	10920
gttgccagcc ttgccttat ccataaatac agccgcgcgt gcatcgggtg cggctatatg	10980
gtgggccctt cgggtgttct aggcactcct ggggtcgtgt catactatct cacaaaattt	11040
gttaagggcg aggetcaatt gcttccggag acggttttca gcaccggccg aattgaggta	11100
gactgccggg aatatcttga tgatcgggag cgagaagttg ctgcgtccct cccacacgct	11160
ttcattggcg acgtcaaagg cactaccgtt ggaggatgtc atcatgtcac ctccagatac	11220
ctcccacgcg tccttcccaa ggaatcagtt gcggtagtcg gggtttcaag ccccggaaaa	11280

gccgcgaaag	cattgtgcac	actgacagat	gtgtacctcc	cagatcttga	cgcctatctc	11340
cacccggaga	cccagtccaa	gtgctggaaa	atgatgttgg	acttcaaaga	agttcgacta	11400
atggtctgga	aagacaaaac	agcctatttc	caacttgaag	gtcgctatth	cacctggtat	11460
cagcttgcca	gctatgcctc	gtacatccgt	gttcctgtca	actctacgg	gtacttggac	11520
ccctgcatgg	gccccgcct	ttgcaacagg	agagtcgtcg	ggtccacca	ctggggggct	11580
gacctcgcg	tcacccctta	tgattacggc	gctaaaatta	tcctgtctag	cgcgtaccat	11640
ggtgaaatgc	cccccgata	caaaattctg	gcgtgcgcgg	agttctcgth	ggatgacca	11700
gttaagtaca	aacatacctg	ggggtttgaa	tcggatacag	cgtatctgta	tgagttcacc	11760
ggaaacggtg	aggactggga	ggattacaat	gatgcgtttc	gtgcgcgcca	ggaagggaaa	11820
atltataagg	ccactgccac	cagcttgaag	ttttattttc	ccccggggcc	tgtcattgaa	11880
ccaacttttag	gcctgaattg	aaatgaaatg	gggtccatgc	aaagcctttt	ttacaaaatt	11940
ggccaacttt	ttgtggatgc	tttcacggag	ttcttggtgt	ccattgttga	tatcactata	12000
tttttgggca	ttttgtttgg	cttcaccatc	gccggttggc	tggtggtctt	ttgcatcaga	12060
ttggtttgct	ccgcgatact	ccgtacgcgc	tctgccattc	actctgagca	attacagaag	12120
atcttatgag	gcctttcttt	cccagtgcc	agtggacatt	cccacctggg	gaactaaaca	12180
tcctttgggg	atgctttggc	accataaggt	gtcaaccctg	attgatgaaa	tggtgtcgcg	12240
tcgaatgtac	cgcacatcgg	aaaaagcagg	gcaggctgcc	tggaacagg	tggtgagcga	12300
ggctacgctg	tctcgcatth	gtagtttgga	tggtggtggc	cattttcagc	atctagccgc	12360
cattgaagcc	gagacctgta	aatatttggc	ctcccggctg	cccatgctac	acaacctgcg	12420
catgacagg	tcaaatgtaa	ccatagtgt	taatagcact	ttgaatcagg	tgtttgctat	12480
ttttccaacc	cctggttccc	ggccaaagct	taatgatttt	cagcaatggt	taatagctgt	12540
acattcctcc	atattttcct	ctgttgcaac	ttcttgta	ctttttgttg	tgctgtggth	12600
gcgggttcca	atactacgta	ctgcttttgg	tttcgcgtgg	ttaggggcaa	tttttctttc	12660
gaactcacag	tgaattacac	ggtgtgtcca	ccttgccctc	cccggcaagc	agccgcagag	12720
atctacgaac	ccggtaggtc	tccttggtgc	aggatagggt	atgaccgatg	tgaggaggat	12780
gatcatgacg	agctagggtt	tatggtaccg	cctggcctct	ccagcgaagg	ccacttgact	12840

agtgtttacg cctgggttggc gttcttgtcc ttcagctaca cggcccagtt ccatccccgag	12900
atattcggga tagggaatgt gagtcgagtt tatgttgaca tcaaacaatca actcatctgc	12960
gccgaacatg acgggcagaa caccaccttg cctcgtcatg acaacatttc agccgtgttt	13020
cagacctatt accaacaatca agtcgacggc ggcaattggg ttcacctaga atggcttcgt	13080
cccttctttt cctcgtgggt ggttttaaata gtctcttggg ttctcaggcg ttgcctgca	13140
aaccatgttt cagttcgagt cttgcagata ttaagaccaa caccaccgca gcggcaagct	13200
ttgctgtcct ccaagacatc agttgcctta ggcatcgcg ctcggcctct gaggcgattc	13260
gcaaaatccc tcagtgccgt acggcgatag ggacaccggt gtatgttacc atcacagcca	13320
atgtgacaga tgagaattat ttacattctt ctgatctcct catgctttct tcttgccttt	13380
tctatgcttc tgagatgagt gaaaagggat ttaagggtgg atttggcaat gtgtcaggca	13440
tcgtggctgt gtgtgtcaat tttaccagct acgtccaaca tgtcaaggag tttaccaaac	13500
gctccctggg ggtcgaccat gtgcgggttg tccatttcat gacacctgag accatgaggt	13560
gggcaactgt tttagcctgt ctttttgcca ttctgttggc aatttgaatg ttttaagtatg	13620
ttggagaaat gcttgaccgc gggctgttac tcgcaattgc tttctttgtg gtgtatcgtg	13680
ccgttctgtt ttgctgtgct cgtcaacgcc agcaacgaca gcagctcca tctacagctg	13740
atttacaact tgacgctatg tgagctgaat ggcacagatt ggctagctaa caaatttgat	13800
tgggcagtg agagttttgt catctttccc gttttgactc acattgtctc ctatggtgcc	13860
ctcactacta gccatttcct tgacacagtc gcttttagtca ctgtgtctac cgccgggttt	13920
gttcacgggc ggtatgtcct aagtagcatc tacgcggtct gtgccctggc tgcgttgact	13980
tgcttcgtca ttaggtttgc aaagaattgc atgtcctggc gctacgcgtg taccagatat	14040
accaactttc ttctggacac taagggcaga ctctatcggt ggcggtcgcc tgtcatcata	14100
gagaaaagg gcaaagtga ggtcgaagg catctgatcg acctcaaaag agttgtgctt	14160
gatggttccg tggcaacccc tataaccaga gtttcagcgg aacaatgggg tcgtccttag	14220
atgacttctg tcatgatagc acggctccac aaaagggtgct tttggcggtt tctattacct	14280
acacgccagt gatgatatat gccctaaagg tgagtcgcgg ccgactgcta gggcttctgc	14340
accttttgat cttcctgaat tgtgctttca ccttcgggta catgactttc gcgcactttc	14400

```

agagtacaaa taaggctcgc ctcactatgg gagcagtagt tgcactcctt tgggggggtgt 14460
actcagccat agaaacctgg aaattcatca cctccagatg ccgtttgtgc ttgctaggcc 14520
gcaagtacat tctggcccct gccaccacg ttgaaagtgc cgcaggcttt catccgattg 14580
cggcaaatga taaccacgca tttgtcgtcc ggcgtcccgg ctccactacg gtcaacggca 14640
cattggtgcc cgggttaaaa agcctcgtgt tgggtggcag aaaagctggt aaacagggag 14700
tggtaaacct tgtcaaatat gccaaataac aacggcaagc agcagaatag aaagaagggg 14760
gatggccagc cagtcaatca gctgtgccag atgctgggta agatcatcgc tcagcaaaac 14820
cagtccagag gcaagggacc gggaaagaaa aataagaaga aaaacccgga gaagcccat 14880
tttctctag cgactgaaga tgatgtcaga catcacttta cccctagtga gcggcaattg 14940
tgtctgtcgt caatccagac cgcctttaat caaggcgtg ggacttgac cctgtcagat 15000
tcagggagga taagttacac tgtggagttt agtttgcta cgcatacatc tgtgcgcctg 15060
attcgcgtca cagcatcacc ctccagcatga tgggctggca ttcttgaggc atctcagtgt 15120
ttgaattgga agaattgtgt gtgaatggca ctgattgaca ttgtgcctct aagcactata 15180
tt 15182

```

<210> 43

<211> 183

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 43

```

Met Ala Ala Ala Thr Leu Phe Phe Leu Ala Gly Ala Gln His Ile Met
1           5           10           15

```

```

Val Ser Glu Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Thr His Leu Ser
          20           25           30

```

```

Asp Ile Glu Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Gly Phe Met Val Leu Gln
          35           40           45

```

```

Asp Ile Asn Cys Phe Arg Pro His Gly Val Ser Ala Ala Gln Glu Lys
          50           55           60

```

Ile Ser Phe Gly Lys Ser Ser Gln Cys Arg Glu Ala Val Gly Thr Pro
65 70 75 80

Gln Tyr Ile Thr Ile Thr Ala Asn Val Thr Asp Glu Ser Tyr Leu Tyr
85 90 95

Asn Ala Asp Leu Leu Met Leu Ser Ala Cys Leu Phe Tyr Ala Ser Glu
100 105 110

Met Ser Glu Lys Gly Phe Lys Val Ile Phe Gly Asn Val Ser Gly Val
115 120 125

Val Ser Ala Cys Val Asn Phe Thr Asp Tyr Val Ala His Val Thr Gln
130 135 140

His Thr Gln Gln His His Leu Val Ile Asp His Ile Arg Leu Leu His
145 150 155 160

Phe Leu Thr Pro Ser Ala Met Arg Trp Ala Thr Thr Ile Ala Cys Leu
165 170 175

Phe Ala Ile Leu Leu Ala Ile
180

<210> 44

<211> 178

<212> PRT

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 44

Met Ala Ser Ser Leu Leu Phe Leu Val Val Gly Phe Lys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Val Ser Gln Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Ser Ser Leu Ala
20 25 30

Asp Ile Lys Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Ser Phe Ala Val Leu Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Cys Leu Arg His Arg Asp Ser Ala Ser Glu Ala Ile Arg
 50 55 60

Lys Ile Pro Gln Cys Arg Thr Ala Ile Gly Thr Pro Val Tyr Val Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Ala Asn Val Thr Asp Glu Asn Tyr Leu His Ser Ser Asp Leu
 85 90 95

Leu Met Leu Ser Ser Cys Leu Phe Tyr Ala Ser Glu Met Ser Glu Lys
 100 105 110

Gly Phe Lys Val Val Phe Gly Asn Val Ser Gly Ile Val Ala Val Cys
 115 120 125

Val Asn Phe Thr Ser Tyr Val Gln His Val Lys Glu Phe Thr Gln Arg
 130 135 140

Ser Leu Val Val Asp His Val Arg Leu Leu His Phe Met Thr Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Met Arg Trp Ala Thr Val Leu Ala Cys Leu Phe Ala Ile Leu Leu
 165 170 175

Ala Ile

<210> 45

<211> 14622

<212> ADN

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 45

atgtctggga tggtctcccg gtgcatgtgc acccggctg cccgggtatt ttggaacgcc 60

ggccaagtct attgcacacg gtgtctcagt gcacggtctc ttctctctcc agaacttcag 120

gacacggacc tcggtgcagt tggcttggtt cacaagccta aagacaagct ccattggaaa 180

gttcccattg gtatccccca ggtggaatgt tctccatctg ggtgttgctg gctgtcaacc 240

atttttcctt tagcgcgcac gacctccggc aatcacaact tccttcaacg actcgtgaag 300

gttgctgatg tattgtaccg tgacggttgc ttaacccta gacacctccg tgaactccaa	360
gtttacgagc gtggttgcaa ttggtatccg attacggggc ctgtgcctgg gatggctgtg	420
tacgcgaact ccatgcacgt gtccgaccaa ccgttccctg gtgccactca tgtgttaaca	480
aattccccctt tgccctcaacg ggcttgtcgg cagccgttct gtccgttcga agaggcccat	540
tctagcatat acaggtggga aaaatttgta atttttatgg attcctcctc cgacggtcga	600
tctcgcatga tgtggactcc ggaatccgat gactccacgg ctttggaagt tctgccgccc	660
gagctagaac accaggtcaa ggtccttgtt cggagctttc ccgcccatca ccttgtcgac	720
cttgccgatt gggagctcac tgagtcccct gataacggtt tttccttcag cacgtcacat	780
ccttgccggct accttggttcg ggaccgggct gtatccgaag gcaagtgttg gctttcctgc	840
tttttgagcc agtcagccga agtgctcagt cgcgaggcgc atctggctac cgcctatggt	900
taccaaacca agtgggggtgt gcctggcaag tacatccagc gcagacttca agttcacggt	960
ctccgtgctg tggtcgaccc tgatggtccc attcacgttg aagcattgtc ttgccccag	1020
tcttgatca ggcacttgac cctgaatgat gatgtcacc cgggattcgt tcgcctaata	1080
tctcttcgca ttgtgccgaa cacagagcct accacacacc ggatctttcg ttttgagtg	1140
cacaagtgg atggtgccgc cggcaaacgg gcccggtggca agcgtgccgc caaaagtgag	1200
aaagactcgg cttccaccct caagggtgcc cgaccgactt ccaccagtgg aatcgtcacc	1260
tactccccac ctgcggacgg gtcttgtggg tggcatgcc ttgccgccat actgaaccgg	1320
atgattaata atgacttcac gtcccctctg cctcggtaca acaggccgga ggacgattgg	1380
gcttctgatg gtgaccttgc tcaggccatt caatgtttgc aactacctgc cgccatagct	1440
cggaaccgcg cctgccctaa cgccaaatac ctcataaaac tcaacggagt tcattgggag	1500
gtagagggtga ggccctggaat ggctcctcgc tcctctctc gtgagtgcgt tgttggcgtc	1560
tgctctgaag gctgtgtcgc gtgccttac ccggaggacg ggttgccctaa acgtgcactt	1620
gaggccctgg cgtctgctta tagactgcct tcagactgtg tttgtgatgg tattattgac	1680
ttccttgcca atccacctcc ccaggagtgc tggactcttg acaaaatggt gacttccccg	1740
tcaccggagc agtccggctt ctctagtctg tataaattgt tgtagagat cttgccgcag	1800
aaatgcggat ccacagaagg ggaattcatc tatactgttg agaggatgtt gaaggattgt	1860

ccgagctcca aacaggccat ggccctcctt gcaaaaatta aggtcccatc ctcaaaggcc	1920
ccatccgtga ctctgaacga gtgcttcccc acggatgttc cagtcaactc tgagttaata	1980
tcttgggaag agcccaaaga ccctggcgct gctgttgtcc tatgtccatc ggatgcaaaa	2040
gaatctaagg aaacagcccc tgaagaagct caagcgagaa accgtaaggc ccttcaccct	2100
gtggtcctta ccgaggaact tagcgagcaa cagggtgcagg tggttgaggg tgatcaggat	2160
atgccactgg atttgacttg gccaacctta accgctacgg cgaccctgtg tagagggccg	2220
gtaccggaca atttgagctc tggcattggc gccagccccg ctaccgttca agaactcatt	2280
ctggcgaggc ctgcaccccc tcttggtgag cgctgtggca cggagtcgaa cggcagcagt	2340
tcattttctgg atttgcctga cgtgcagacc tcggaccagc ctttagacct gtccctggcc	2400
gcgtggcctg taagggtctac cgcgtctgac cccggttga tccacggtag gcgtgagcct	2460
gtctttgtga agcctcgagg tgttttctct gatggcgagt cggcccttca gttcggagag	2520
ctttccgaag ccagttctgt cgtcgatgac cggacaaaag aagctccggc ggttgacgcc	2580
cccatcgatt tgacaacttc gaacgagacg ctctctgggt ctgaccctt tgaattcgcc	2640
aaattcaggc gcccgcgttt ctccgcgcaa gctttaatcg accgaggtgg tccgcttgcc	2700
gatgttcattg caaagataaa gagtcgggta tatgaacaat gccttcaagc ttgtgaacct	2760
ggtagtcgtg cgaccccagc caccaagaag tggctcgaca aaatgtggga cagggtggac	2820
atgaaaactt ggcgctgcac ctgcagttc caagctggtc acattcttga gtccctcaaa	2880
ttcctccctg acatgattca agacacaccg cctcctgttc ccaggaagaa ccgagctggt	2940
gacagtgccg gcctgaagca actggtggcg cagtgggata ggaaatcgag tgtgacaccc	3000
cccacaaaac cggttggacc ggtgcttgac caggccgtcc ctctgcctat ggacatccag	3060
caaggagatg ccatctccgc tgacaagcca cccattcgc aaaacccttc tagtcaagta	3120
gatgtgggtg gaggttgga aagttttatg ctctccggca cccgtttcgc ggggtccgtt	3180
agtcagcgcc ttacgacatg ggtttttgag gttctctccc atctcccagc ttttatgctc	3240
acacttttct cgccacgggg ctctatggct ccaggtgatt ggctgtttgc aggtgctgtt	3300
ctacttgctc tcctgctctg ccgttcttac ccaatactcg gatgccttcc cttattgggt	3360
gtcttttctg gttctgtgcg gtgtgttcgt ttgggtgttt ttgggtcttg gatggctttt	3420

gctgtatttt	tattctcgac	tccacccgac	ccagtcggtt	cttcttgtga	ccacgattcg	3480
ccggagtgtc	atgctgagct	tttggctctt	gagcagcgcc	aactttggga	acctgtgcgc	3540
agccttgtgg	tcggggccatc	gggcctctta	tgcgtcattc	ttggcaagtt	actcggtggg	3600
tcacgttgtc	tctggtttgt	tctcctacgt	atatgcatgc	tcgcagattt	ggcaatttct	3660
cttatttatg	tgggtgtcca	agggcgttgt	cacaagtgtt	ggggaaagtg	tataaggacg	3720
gctcctgcag	aagtggccct	taatgtgttt	cctttttcgc	gcgccacccg	ctcatctctt	3780
gtgtccttgt	gtgatcgggt	ccaagcgcca	aaaggagttg	accccgtgca	cttggcgaca	3840
ggctggcgcg	ggtgctggtg	tggtgagagc	cctattcatc	aatcacacca	aaaaccgata	3900
gcttatgcca	acttggatga	aaagaagata	tccgcccaga	cggtgattgc	tgtcccgtat	3960
gacccatagc	aggccattaa	atgcctgaaa	gttttgcagg	caggaggggc	tattgtggac	4020
cagcctacgc	ccgaggtcgt	ccgtgtgtct	gagattccct	tctcggcccc	attttttccg	4080
aagggtcccag	tcaaccacga	ctgcaggggt	gtggtagatt	cggacacttt	tgtggctgcg	4140
gtccgctgcg	gttattcgac	agcacaaactg	gtccttggtc	ggggcaactt	tgccaagcta	4200
aatcagaccc	ccctcaggaa	ctctgtcccc	acaaaaacaa	ctggtggggc	ctcatacacc	4260
cttgccgtgg	cccaggtatc	tgtgtggact	cttgttcatt	tcatactcgg	cctttgggta	4320
acgtcacctc	aagtgtgtgg	tcgagggacc	tctgaccggt	ggtgttcgaa	ccctttttcg	4380
tatcctactt	atggcccccg	agttgtgtgt	tcctctcgac	tctgcgtgtc	tgccgacgga	4440
gttaccctgc	cattgttctc	agccgttgcc	catctttccg	gtagagaggt	ggggattttt	4500
attttggtgc	ttgcctcctt	gggcgcttta	gccaccgct	tggctcttaa	ggcagacatg	4560
tcaatggtct	ttttggcggt	ttgtgcttac	gcctggccca	tgagctcctg	gttaatttgc	4620
ttctttccta	tgtctttgag	gtgggtaacc	cttcatectc	tcactatgct	ttgggtgcac	4680
tcatttttgg	tgttttgcct	accagctgcc	ggcgttctct	cgctgggaat	aaccggtctt	4740
ctttgggcag	ttggccggtt	caccaggtt	gccggaatta	tcacacctta	tgacatccac	4800
cagtatacct	ccggaccacg	tgggtgcagct	gctgtagcaa	cggctccaga	aggtacttac	4860
atggcgggcg	ttcggagagc	cgctttgact	ggacggactt	tgatcttcac	accatctgca	4920
gtcggatccc	ttcttgaagg	tgctttcaga	actcaaaagc	cctgccttaa	caccgtgaat	4980

gtcgtaggct cttcccttgg ttctggagga gttttcacca ttgatggcag aagagtcatc	5040
gtcactgccca cccatgtgtt gaatggtaac acagccaggg tcaactgggtga ttcctacaac	5100
cgcattgcaca cgttcaatac taatgggtgat tatgcctggg cccatgctga tgactggcaa	5160
ggcgttgccc ctatgggttaa gatcgctaag gggatatcgcg gtcgtgccta ctggcaaacg	5220
tcaaccggag tcgaacctgg catcatgggg gaaggattcg ccttctgttt cactaactgt	5280
ggcgactcag ggtcacctgt catttcagaa gctggtgacc ttattggagt ccataccggt	5340
tcaaacaaac tcggtttctgg tcttgtgaca acccctgaag gggagacctg ctccatcaag	5400
gaaactaggc tctctgacct ttctagacat tttgcaggtc caagcgtccc tcttggggac	5460
attaagttga gccagccat catccctgat gtgacaacta ttccgagtga cttggcatcg	5520
ctccttgctt ctgtccccgt gatggaagggt ggcctctcaa ctgtccagct tttgtgcgtc	5580
tttttccttc tctggcgcat gatgggcat gcctggacac ccattgttgc cgtaggcttc	5640
tttttgctga atgaaattct ccagcagtc ttgggtccgag ctgtgttctc ttttgcactc	5700
tttgtacttg catgggccac cccctggtcg gcacaagtgt tgatgattag actcctcacg	5760
gcggctctca accgcaacag gttgtccctg gcgttctacg cattcggagg tgtcgttggc	5820
ctggccacag aaatcgggac ttttgctggt ggatggcctg aactgtccca agccctctcg	5880
acatactgct tcctgccag gttccttgct gtgactagtt atgtccccac catcatcatc	5940
gggtgggctcc atgccctcgg cgtaattttg tggttattca aataccgatg cctccacaac	6000
atgctgggtg gtgatgggag tttctcaagc gctttcttcc tacggtatth tgctgaggg	6060
aatcttagga aaggcgtgtc gcagtcctgt ggcatgaata acgaatccct gacagctgct	6120
ttggcttgca agttgtcgca agctgacctt gattttttgt ccagtttaac gaacttcaag	6180
tgctttgtgt ccgcttcaaa catgaaaaat gcagctggcc aatacatcga ggcggcgtat	6240
gctagagctc tgcgtcagga gctggcctcc ttggttcagg ttgacaagat gaaaggagta	6300
ttggccaagc tcgaggcttt cgctgagacg gccactccgt cacttgacac aggggacgtg	6360
attgttctgc ttgggcaaca ccccatgga tccatcctcg acattaatgt ggggggtgaa	6420
aggaaaactg tgtctgtgca agaaacacga tgcctgggtg gttccaaatt cagtgtctgc	6480
actgtcgtgt ccaacacgcc cgtggatacc ttgaccggta tcccacttca gacgccaacc	6540

ccacttttttg	aaaatggccc	gcgccatcgc	agcgaggacg	acgacctcaa	agttgagaga	6600
atgaaaaaac	actgtgtatc	cctcggcttc	cacaaaatca	atggtaaagt	ttactgcaaa	6660
atttgggaca	agtctaacgg	cgacaccttt	tacacggatg	attccccgata	cactcaagac	6720
catgcttttc	aggacaggtc	aaccgactat	agagacaggg	attatgaagg	tgtacagacc	6780
gccccccaac	agggattcga	tccaaagtcc	gaagcccctg	ttggcactgt	tgtaatcggt	6840
ggcattacgt	ataacaggca	tctggtcaaa	ggtaaggagg	tcctagttcc	caaacctgac	6900
aactgccttg	aagctgccag	actgtccctt	gagcaagctc	ttgctgggat	gggccaaact	6960
tgtgacctta	cagctaccga	agtggagaaa	ctaaagcgca	tcattagtca	actccaaggt	7020
ctgaccactg	aacaggcttt	aaactgctag	ccgccagcgg	cttgacccgc	tgtggccgcg	7080
gcggcctagt	tgtaactgaa	acggcggtaa	aaatcgtaaa	ataccacagc	agaactttca	7140
ccttaggctc	tttagacctt	aaagtcacct	ccgagggtga	ggatgaagaaa	tcaactgagc	7200
agggggcacgc	tgtcgtggcg	aacttatggt	ccggtgtcgt	cttgatgagg	cctcacccac	7260
cgtcccttgt	tgacgttctc	ctcaaaccgg	gacttgacac	aacaccgggc	attcaaccag	7320
ggcatggggc	cggaatatg	ggcgtgaacg	gttctatttg	ggattttgaa	actgcaccca	7380
caaaggtaga	actagagttg	tccaagcaaa	taatccaagc	atgtgaagtc	aggcgcgggg	7440
acgcccctaa	cctccaactc	ccctacaagc	tttatcctgt	cagggggggac	cccgagcggc	7500
gtaaagggtcg	ccttgtcaac	actaggtttg	gagatttacc	ttacaaaact	ccccaaagaca	7560
ccaagtccgc	aattcatgcg	gcttgttgcc	tgcattccaa	tggggtcctc	gtgtctgatg	7620
gcaaattccac	gctgggtacc	actcttcaac	atggtttcga	gctttatgtc	cccactgtac	7680
cttatagtgt	catggaatac	cttgattcac	gccctgacac	cccttttatg	tgtactaaac	7740
atggcacttc	caaggctgct	gcagaggacc	tcaaaaaata	tgacctatcc	actcaagggt	7800
ttgtcttgcc	tggggtccta	cgcctagtgc	gcaggttcat	ctttagccat	gttggttaagg	7860
cgccaccact	gttccttcca	tcaacctacc	ctgccaagaa	ctccatggca	gggggtcaatg	7920
gccagagggt	ccaacaaaag	gatgtccaga	gcataacctga	aattgatgaa	atgtgcgccc	7980
gtgccgtcaa	ggaaaattgg	cagactgtga	caccttgcac	cctcaaaaaa	cagtactgtt	8040
ccaaacctaa	aactagaacc	atcctaggta	ccaacaactt	catagccttg	gctcacaggt	8100

cagcactcag tgggtgtcacc caggcgttca tgaagaaggc ctggaagtcc ccaattgcct	8160
tggggaaaaa caagtttaag gaattgcatt gcactgtcgc cggcagatgc cttgaggctg	8220
acctggcttc ctgcgatcgc agcacccccg ccattgtgag gtggtttgtt gccaacctcc	8280
tgtatgaact tgcaggatgt gaagagtact tgcctagcta cgtgctcaac tgttgccatg	8340
accttgtggc aacgcaggat ggcgctttca caaaacgcgg tggcctgtcg tccggggacc	8400
ccgtcaccag tgtgtccaac accgtctact cactgataat ttacgccag cacatggtgc	8460
tttcggcctt gaagatgggt catgaaattg gtctcaagtt ccttgaggaa cagctcaa	8520
ttgaggacct tcttgaaatc cagcccatgt tagtgtatc tgatgacctc gtcttgtatg	8580
cggaaagacc cacttttccc aactaccatt ggtgggtcga gcactctgac ctgatgttgg	8640
gctttaaaac ggacccaaag aaaactgtca taactgataa acccagtttt ctcggtgca	8700
gaattgaagc aggacggcag ttagtcccca atcgcgaccg tattctggct gctcttgc	8760
atcatatgaa ggcgcagaac gcctcagagt attatgcgtc cgctgccgca attctgatg	8820
attcgtgtgc ttgcattgac catgaccccg agtggtatga ggatcttata tgcggcatc	8880
cccggtgtgc tcgccaggac gggtaccgtt ttccaggccc ggcatttttc atgtccatgt	8940
gggagaagct gaaaagtc atgaaggga agaaatgccg tcaactgcggc atctgcgacg	9000
ccaaagccga ctatgcgtcc gcctgtggac ttgatttgtg tttgttccat tcacactttc	9060
atcaacactg cccagtcact ctgagctgtg gccaccatgc cggttcaaag gaatgttcgc	9120
agtgtcagtc acctgtcggg gctggcaa atcccccttga cgctgtgctg aaacaaatcc	9180
cgtacaaacc tcctcgtacc attatcatga aggtggacaa caaaacaacg acccttgacc	9240
cgggaagata tcagtcccgt cgaggtcttg ttgcagtcaa aagaggtatt gcaggtaatg	9300
aggttgatct ttctgatgga gactaccaag tgggtgcctct tttgccgact tgcaaagaca	9360
taaacatggt gaaggtggct tgcaacgtac tactcagcaa gtttatagta gggccgccag	9420
gttccggaaa aaccacctgg ctactgaacc aagtccagga cgatgatgtc atttacacac	9480
ctactcatca gacaatgttt gacatagtca gtgctcttaa agtttgcagg tattccatcc	9540
caggagcctc aggactccct ttccaccac ctgccaggtc cgggccgtgg gttaggctca	9600
tcgccagcgg acatgtccct ggccgagtgt catatctcga tgaggcagga tattgcaatc	9660

atctagacat	tctaaggctg	ctttccaaaa	cacccttgt	gtgtttgggt	gaccttcagc	9720
aacttcaccc	ggtcggcttt	gattcctatt	gttatgtgtt	cgatcagatg	cctcagaagc	9780
agctgaccac	catttataga	tttggcccta	acatctgtgc	agccatccag	ccttgttaca	9840
gggagaaact	tgaatccaag	gccaggaaca	ccagagtggg	tttcaccacc	cggcctgtgg	9900
cctttgggtca	ggtcctgaca	ccgtaccaca	aagatcgta	cggctctgca	ataactatag	9960
attcatccca	gggggcgacc	ttcgacattg	tgacattgca	tctaccatcg	ccaaagtccc	10020
taaacaaatc	ccgagcactt	gtagccatca	ctcgggcaag	acatggggtg	ttcatttatg	10080
accctcatga	ccaactccag	gagtttttca	acttaacccc	cgagcgcact	gattgtaacc	10140
ttgcgttcag	ccgtggggat	gagctgggtg	ttttgaatgt	ggataatgcg	gtcacaactg	10200
tagcgaaggc	cctagagaca	ggttcacccc	gatttcgagt	atcggacccg	aggtgcaagt	10260
ctctcttagc	cgcttggtcg	gccagtctag	aagggagctg	catgccacta	ccacaagtag	10320
cacataacct	gggggttttac	ttttccccgg	acagcccagc	ttttgcaccc	ctgccaaaag	10380
agctggcgcc	acattggcca	gtggtcaccc	accagaataa	tcgagcgtgg	cctgatcgac	10440
ttgtcgctag	tatgcgcca	attgatgcc	gctacagcaa	gccaatggtc	ggtgcagggt	10500
atgtggtcgg	gccatccatt	tttcttggca	ctcctgggtg	ggtgtcatac	tatctcacat	10560
tatacatcgg	gggcgagcct	caggccctgc	cagaaacact	cgtttcaaca	ggacgtatag	10620
ccacagattg	tcgggaatat	ctcgacgcgg	ctgaggaaga	ggcagcgaga	gaacttcccc	10680
acgcatttat	tggcgatgtc	aaaggcacta	cgatcggggg	gtgtcaccac	attacatcga	10740
aatacctacc	taggtccctg	cctaaagact	ctgttgctgt	ggttgggggtg	agttcgccccg	10800
gtagggctgc	taaagccgtg	tgcactctca	ccgatgtgta	cctccccgaa	ctccgaccat	10860
atttgcaacc	ggagacggca	tcaaaatgct	ggaaacttaa	actggatttc	agggatgttc	10920
gactgatggg	ctggaaaggc	gccacagcct	atttcagtt	ggaagggctg	acatggtcag	10980
cgctgcccga	ttatgctagg	ttcattcagc	tacccaagga	tgccgttggtg	tacatcgatc	11040
cgtgtatagg	gccggcaaca	gccaatcgca	aggttgtgcg	aaccacagac	tggcggggccg	11100
acctggcagt	gacaccgtat	gattacgggtg	ctcaggtcat	tttgacaaca	gcctgggttcg	11160
aggaccttgg	gccgcagtgg	aagattttgg	ggttgcagcc	tttcagacga	acatttggct	11220

ttgagaacac tgaagattgg gcaattctcg cacgccgtat gaatgacggc aaagattaca	11280
ctgactataa ttggcattgt gtacgagaac gcccacacgc aatttacggg cgcgcccgtg	11340
accatacgta tcattttgcc cttggcactg aactgcaagt agagctgggc agaccccggc	11400
tgcctcctga gcaagtgccg tgaacgcgga gtgatgcaat gggtttactg tggagtaaaa	11460
tcagtcagtt gttcgtggat gccttcactg agttccttgt tagtgtgggt gacattgtca	11520
tctttctcgc catattgttt gggttcactg ttgcaggctg gttattggtc ttccttctca	11580
gagtggtttg ctccgcgttt ctccgttcgc gctctgccat tcactcttcc gaactatcga	11640
aggtcctatg agggcttgct acccaactgc agaccggatg tcccacaatt cgcagttaag	11700
caccgcgttg gtatactttg gcatatgcga gtctcccacc taattgacga aatgggtctct	11760
cgcgcgcat tt accggaccat ggaacattcg ggtcaagcgg cctggaagca ggttgttagt	11820
gaagccactc tcacaaaact gtcaaggctt gacgtagtca ctcat tcca acacctggcc	11880
gcagtggagg ctgattcttg ccgcttcctt agctcacgac tcgcgatgct gaaaaacctt	11940
gccgttggca atgtgagcct ggagtacaac actacttttg accgcgttga gctcatcttt	12000
cccacaccag gtacgaggcc caagttgacc gatttttaggc aatggcttat cagcgtgcac	12060
gcttccatct tctcctctgt ggcttcgtct gttaccttgt tcacagtgtt ttggcttcga	12120
attccagctc tacgctatgt ttttggtttc cattggccca cggcaacaca tcattcgaac	12180
taactatcaa ttacactata tgtaagccat gccctaccag tcaagctgcc caacaaagac	12240
tcgagcctgg ccgtaacgtg tggtgcaaaa tagggcacga caggtgtgag gaacgtgacc	12300
atgatgagtt gtcaatgtcc attccgtccg ggtacgacaa cctcaaactt gagggttatt	12360
atgcttggct ggcttttttg tccttttctt acgcggccca attccatccg gagctgttcg	12420
gaataggaaa cgtgtcgcgc gtctttgttg ataagcgaca ccagttcatt tgcgccgagc	12480
atgatggaca aaattcaacc atatctgcca gacacaacat ctccgcgtcg tatgcggtgt	12540
attaccatca tcaaataagac gggggcaatt ggtttcattt ggaatggctg cgaccattct	12600
tttctcctg gctgggtgct aacatctcat ggtttctgag gcgttcgcct gcaagccctg	12660
cttctcgacg catctatcag atattaagac caacacgacc gcggctgccg gtttcatggt	12720
ccttcagaac atcaattggt tccaatctca cagggcctca acagcgcaag gtaccactcc	12780

cctcaggagg	tcgtcccaat	gtcgtgaagc	cgtcggcatt	ccccagtaca	tcacgataac	12840
ggctaattgtg	accgatgaat	cgtatattgta	caacgcggac	ttgctgatgc	tttccgcgtg	12900
cctttttctac	gcctcggaaa	tgagcgagaa	aggcttcaaa	gtcatctttg	ggaatatttc	12960
tggcgttgtt	tccgcttgtg	ttaatttcac	agattatgtg	gcccatgtga	cccaacacac	13020
tcagcagcac	catttggtaa	ttgatcacat	tcggttacta	cacttcttga	caccgtctac	13080
gatgaggtgg	gctacaacca	ttgcttggtt	gcttgccatt	cttttggcgg	tatgaaatgt	13140
tcttgcaagt	tggggcattt	cttgactcct	cactcttgct	tctggtggct	ttttttgctg	13200
tgtaccggct	tgtcttggtc	ctttgtcgat	ggcaacgacg	acagctcgac	atcccaatac	13260
atatataatt	tgacgatatg	cgagctgaat	gggaccgaat	ggttgctccg	tcattttgat	13320
tgggcagtcg	aaacctttgt	gctttaccca	gttgccactc	atatcatttc	actgggtttt	13380
ctcacaacaa	gccatttcct	tgatgcgctc	ggctctggcg	ctgtgtccgc	cacaggattc	13440
attggcgagc	ggtatgtact	tagcagcatg	tacggcgttt	gcgccttcgc	ggcgttcgta	13500
tgttttgtca	tccgtgctgc	taaaaattgc	atggcttgcc	gctatgcccg	cacccggttt	13560
accaacttca	tcgtggacga	ccggggaaga	atccatcgat	ggaagtcttc	aatagtgggtg	13620
gagaaattgg	gcaaagctga	agtcggtggt	gaccttgtca	acattaagca	tgttgtcctc	13680
gaaggggtta	aagctcaacc	tttgacgagg	acttcggctg	agcaatggga	agcctagacg	13740
acttttgcaa	cgatcccacc	gccgcacaaa	aactcgtgct	ggccttttagc	atcacatata	13800
cacccataat	gatatacgcc	cttaaggtgt	cacgcggccg	actcctgggg	ctgttgcaca	13860
tcttgatatt	tctgaattgt	tcctttactt	ttgggtacat	gacatatgtg	cattttcaat	13920
ccaccaaccg	tgctgcattc	actctggggg	ctgtagtcgc	ccttttgtgg	ggtgtttaca	13980
gcctcacaga	gtcatggaag	ttcatcactt	ccagatgcag	attgtgttgc	ctaggccggc	14040
gatacattct	ggcccttgcc	catcacgtag	aaagtgctgc	aggcctccat	tcaatcccag	14100
cgtctggtaa	ccgagcatac	gctgtgagaa	agcccggact	aacatcagtg	aacggcactc	14160
tagtacctgg	gcttcggagc	ctcgtgctgg	gcggcaaacg	agctgttaaa	cgaggagtgg	14220
ttaacctcgt	caagtatggc	cggtagaagc	cagagccaga	agaaaagaag	aatgcagct	14280
ccgatgggga	aaggccagcc	agtcaatcaa	ctgtgccagt	tgctgggtac	aatgataaag	14340

tcccagcgcc agcaatctag gggaggacag gccaaaaaga agaagcctga gaagccacat 14400
 tttcccctag ctgctgaaga tgacattcgg caccatctca cccaggccga acgttccctc 14460
 tgcttgcaat cgatccagac ggctttcaat caaggcgag gaactgcgtc gctttcatcc 14520
 agcgggaagg tcagtttcca ggttgagttc atgctgccgg ttgctcatac agtgcgcctg 14580
 attcgcgtga cttctacatc cgccagtcag ggtgcaaatt aa 14622

<210> 46
 <211> 221
 <212> ADN

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 46
 atgatgtgta gggatttccc cctacatata cgacactctt agtgtttgtg taccttggag 60
 gcgtgggtac agccctgccc caccctttgg tccctgttct agcccgacag gtacccttct 120
 ctctcggggc gagecgcccg cctgctgctc ccttgccggc ggaaggacct cccgagtatt 180
 tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac c 221

<210> 47
 <211> 114
 <212> ADN

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 47
 tttagacagtc aggtgaatgg ccgcgattga cgtgtggcct ctaagtcacc tattcaatta 60
 gggcgatcac atgggggtca aacttaatta ggcaggaacc atgtgaccga aatt 114

<210> 48
 <211> 14984
 <212> ADN

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 48
 atgatgtgta gggatttccc cctacatata cgacactctt agtgtttgtg taccttggag 60
 gcgtgggtac agccctgccc caccctttgg tccctgttct agcccgacag gtacccttct 120
 ctctcggggc gagecgcccg cctgctgctc ccttgccggc ggaaggacct cccgagtatt 180
 tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac catgtctggg atgttctccc 240
 ggtgcatgtg caccgccggt gcccggtat ttggaacgc cggccaagtc tattgcacac 300

ggtgtctcag tgcacgggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctcgggtgcag	360
ttggcttggt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttcccatt ggtatcccc	420
aggtggaatg ttctccatct ggggtgttgct ggctgtcaac catttttcct ttagcgcgca	480
tgacctccgg caatcacaaac ttcttcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc	540
gtgacggttg cttaaccct agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtggttgca	600
attggtatcc gattacgggg cctgtgctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg	660
tgtccgacca accgttcct ggtgccactc atgtgttaac aaattccct ttgcctcaac	720
gggcttgctg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacagggtggg	780
aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggctg atctcgcatg atgtggactc	840
cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccagggtca	900
aggtccttgt tcggagcttt cccgccatc acctgtcga ccttgccgat tgggagctca	960
ctgagtcccc tgataacggg ttttcttca gcacgtcaca tccttgccgc taccttgttc	1020
gggacccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg	1080
aagtgtcag tcgcgaggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaacc aagtggggtg	1140
tgcttgcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggtcgacc	1200
ctgatgggcc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttggtac aggcacttga	1260
ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttgcctaata gtctcttcgc attgtgccga	1320
acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatggtgccg	1380
ccggcaaacg ggcccggtggc aagcgtgccg ccaaagtga gaaagactcg gcttccaccc	1440
tcaaggttgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactccca cctgcggacg	1500
ggtcttggtg ttggcatgcc cttgccgcca tactgaaccg gatgattaat aatgacttca	1560
cgtccctctt gcctcggtac aacaggccgg aggacgattg ggcttctgat ggtgaccttg	1620
ctcaggccat tcaatgtttg caactacctg ccgccatagc tcggaaccgc gcctgcccta	1680
acgccaaata cctcataaaa ctcaacggag ttcatggga ggtagagggtg aggcctggaa	1740
tggtcctcgc ctccctctct cgtgagtgcg ttgttggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg	1800
cgtcgcctta cccggaggac gggttgccta aacgtgcact tgaggccctg gcgtctgctt	1860

atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc	1920
cccaggagtt ctggactctt gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggct	1980
tctctagtct gtataaattg ttgttagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag	2040
gggaattcat ctatactgtt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca	2100
tgccctcct tgcaaaaatt aagggtcccat cctcaaaggc cccatccgtg actctgaacg	2160
agtgcctccc cacggatgtt ccagtcaact ctgagttaat atcttgggaa gagcccaaag	2220
accctggcgc tgctgttgtc ctatgtccat cggatgcaaa agaatactag gaaacagccc	2280
ctgaagaagc tcaagcgaga aaccgtaagg tccttcaccc tgtggtcctt accgaggaac	2340
ttagcgagca acaggtgcag gtggttgagg gtgatcagga tatgccactg gatttgactt	2400
ggccaacctt aaccgctacg gcgaccctg ttagagggcc ggtaccggac aatttgagct	2460
ctggcattgg tgcccagccc gctaccgttc aagaactcat tctggcgagg cctgcacccc	2520
gtcttggtga gcgctgtggc acggagtcga acggcagcag ttcatttctg gatttgctg	2580
acgtgcagac ctcgaccag cctttagacc tgtccctggc cgcgtggcct gtaagggcta	2640
ccgcgtctga ccccggttg atccacggta ggcgtgagcc tgtctttgtg aagcctcgag	2700
gtgttttctc tgatggcgag tcggcccttc agttcggaga gctttccgaa gccagttctg	2760
tcgtcgatga ccggacaaaa gaagctccgg tggttgacgc ccccatcgat ttgacaactt	2820
cgaacgagac gctctctggg tctgaccctt ttgaattcgc caaatcagg cgcccgcggt	2880
tctccgcgca agctttaatc gaccgaggtg gtccgcttgc cgatgttcat gcaaagataa	2940
agagtcgggt atatgaacaa tgccttcaag cttgtgaacc tggtagtcgt gcgaccccag	3000
ccaccaagaa gtggctcgac aaaatgtggg acaggggtga catgaaaact tggcgtgca	3060
cctcgagtt ccaagctggg cacattcttg agtccctcaa attcctcctt gacatgattc	3120
aagacacacc gcctcctggt cccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggctgaagc	3180
aactggtggc gcagtgggat aggaaatcga gtgtgacacc cccacaaaaa ccggttgga	3240
cgggtgcttga ccaggccgtc cctctgccta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg	3300
ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttga	3360
aaagttttat gctctccggc acccgtttctg cgggggtcgt tagtcagcgc cttacgacat	3420

gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttatgct cacacttttc tcgccacggg	3480
gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttgct ctctgctct	3540
gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc	3600
ggtgtgttcg tttgggtgtt tttggttctt ggatggcttt tgctgtatth ttattctcga	3660
ctccacccga cccagtcggt tcttcttgtg accacgattc gccggagtgt catgctgagc	3720
ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttgtg gtcgggccat	3780
cgggcctctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtttg	3840
ttctcctacg tatatgcatg ctgcgagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc	3900
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc	3960
ttaatgtgtt tcctttttcg cgcgccaccc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggg	4020
tccaagcgcc aaaaggagtt gaccccgctgc acttggcgac aggctggcgc ggggtgctgg	4080
gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg	4140
aaaagaagat atccgcccag acggtgattg ctgtcccgtg tgatcctagt caggccatta	4200
aatgcctgaa agttttgcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg	4260
tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaagggtcca gtcaaccacg	4320
actgcagggg tgtggttagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga	4380
cagcacaaact ggtccttggg cggggcaact ttgccaagct aaatcagacc cccctcagga	4440
actctgtccc caccaaaaca actggtgggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat	4500
ctgtgtggac tcttgttcat ttcattcctc gcctttgggt aacgtcacct caagtgtgtg	4560
gtcgagggac ctctgacctg tgggtgttga accctttttc gtatcctact tatggccccg	4620
gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct	4680
cagccgttgc ccatctttcc ggtagagagg tggggatttt tattttgggt cttgcctcct	4740
tgggcgcttt agcccacgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt	4800
tttgtgctta cgcctggccc atgagctcct ggttaatttg cttctttcct atgctcttga	4860
ggtgggtaac cttcatcct ctactatgc tttgggtgca ctcatthttg gtgttttgcc	4920
taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccggtct tctttgggca gttggccgtt	4980

tcacccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac	5040
gtggtgcagc tgctgtagca acggctccag aaggctactta catggcggcc gttcggagag	5100
ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag	5160
gtgctttcag aactcaaaag ccctgcctta acaccgtgaa tgtcgtaggc tcttcccttg	5220
gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt	5280
tgaatggtaa cacagccagg gtcactggtg attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata	5340
ctaattggta ttatgcctgg tcccatgctg atgactggca aggcgttgcc cctatggtta	5400
agatcgctaa ggggtatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg	5460
gcatcatggg ggaaggattc gccttctgtt tctaactg tggcgactca gggtcacctg	5520
tcatttcaga agctggtgac cttattggag tccataccgg ttcaaacaaa ctcggttctg	5580
gtcttgtagc aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc	5640
tttctagaca ttttgaggt ccaagcgctc ctcttgggga cattaagttg agcccagcca	5700
tcacccctga tgtgacaact attccgagtg acttggcatc gtccttgct tctgtccccg	5760
tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgcgt ctttttctt ctctggcgca	5820
tgatgggcca tgccctggaca cccattgttg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc	5880
tcccagcagt cttggtccga gctgtgttct cttttgcaact ctttgtactt gcatgggcca	5940
ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca	6000
ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga	6060
cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgcca	6120
ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cgggtgggctc catgccctcg	6180
gcgtaatttt gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctggtt ggtgatggga	6240
gtttctcaag cgctttcttc ctacggtatt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt	6300
cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc	6360
aagctgacct tgatTTTTTg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa	6420
acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg	6480
agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt	6540

tcgctgagac	ggccactccg	tcacttgaca	caggggacgt	gattgttctg	cttgggcaac	6600
accccatg	atccatcctc	gacattaatg	tggggggtga	aaggaaaact	gtgtctgtgc	6660
aagaaacacg	atgcctgggt	ggttccaaat	tcagtgtctg	cactgtcgtg	tccaacacgc	6720
ccgtggatac	cttgaccggt	atcccacttc	agacgccaac	cccacttttt	gaaaatggcc	6780
cgcgccatcg	cagcgaggac	gacgacctca	aagttgagag	aatgaaaaaa	cactgtgtat	6840
ccctcggcctt	ccacaaaatc	aatggtaaag	tttactgcaa	aatttgggac	aagtctaacg	6900
gcgacacctt	ttacacggat	gattcccgat	acactcaaga	ccatgctttt	caggacaggt	6960
caaccgacta	tagagacagg	gattatgaag	gtgtacagac	cgccccccaa	cagggattcg	7020
atccaaagtc	cgaagcccct	gttggcactg	ttgtaatcgg	tggcattacg	tataacaggc	7080
atctgggtcaa	aggtaaggag	gtcctagttc	ccaaacctga	caactgcctt	gaagctgcca	7140
gactgtccct	tgagcaagct	cttgctggga	tgggccaaac	ttgtgacctt	acagctaccg	7200
aagtggagaa	actaaagcgc	atcattagtc	aactccaagg	tctgaccact	gaacaggcctt	7260
taaactgcta	gccgccagcg	gcttgacctg	ctgtggccgc	ggcggcctag	ttgtaactga	7320
aacggcggta	aaaatcgtaa	aataccacag	cagaactttc	accttaggct	ctttagacct	7380
aaaagtcacc	tccgaggtgg	aggtgaagaa	atcaactgag	caggggcacg	ctgtcgtggc	7440
gaacttatgt	tccggtgtcg	tcttgatgag	gcctcaccca	ccgtcccttg	ttgacgttct	7500
cctcaaacc	ggacttgaca	caacacccgg	cattcaacca	gggcatgggg	ccgggaatat	7560
gggcgtgaac	ggttctat	gggattttga	aactgcaccc	acaaaggtag	aactagagtt	7620
gtccaagcaa	ataatccaag	catgtgaagt	caggcgcggg	gacgccccta	acctccaact	7680
cccctacaag	ctttatcctg	tcagggggga	ccccgagcgg	cgtaaaggtc	gccttgtcaa	7740
cactaggttt	ggagatttac	cttacaaaac	tccccagac	accaagtccg	caattcatgc	7800
ggcttgttgc	ctgcatcca	atggggtcct	cgtgtctgat	ggcaaatcca	cgctgggtac	7860
cactcttcaa	catggtttcg	agctttatgt	ccccactgta	ccttatagtg	tcatggaata	7920
ccttgattca	cgcctgaca	ccccttttat	gtgtactaaa	catggcactt	ccaaggctgc	7980
tgcagaggac	ctccaaaaat	atgacctatc	cactcaaggg	tttgtcttgc	ctggggtcct	8040
acgcctagtg	cgcaggttca	tctttagcca	tgttggtgaag	gcgccaccac	tgttccttcc	8100

atcaacctac cctgccaaaga actccatggc aggggtcaat ggccagaggt tcccaacaaa	8160
ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgcgcc cgtgccgtca aggaaaattg	8220
gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaaccta aaactagaac	8280
catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtggtgtcac	8340
ccaggcgttc atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa	8400
ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcgatcg	8460
cagcaccccc gccattgtga ggtggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg	8520
tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctgttgccat gaccttgtgg caacgcagga	8580
tggcgctttc aaaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac cccgtcacca gtgtgtccaa	8640
caccgtctac tcaactgataa tttacgcca gcacatggtg ctttcggcct tgaagatggg	8700
tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa tttgaggacc ttcttgaaat	8760
ccagcccatg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgtat gcggaaagac ccacttttcc	8820
caactaccat tggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggctttaaaa cggacccaaa	8880
gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca	8940
gttagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttgca tatcatatga aggcgagaa	9000
cgctcagag tattatgctt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga	9060
ccatgacccc gagtggtatg aggatcttat ctgcggcatc gcccggtgtg ctgccagga	9120
cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca	9180
taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgcgg catctgcgac gccaaagccg actatgcgtc	9240
cgctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gccagtcac	9300
tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg	9360
ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctcgtac	9420
cattatcatg aaggtggaca aaaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtcccg	9480
tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg	9540
agactaccaa gtggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaaggtggc	9600
ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccggaa aaaccacctg	9660

gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatggt	9720
tgacatagtc agtgctctta aagtttgtag gtattccatc ccaggagcct caggactccc	9780
ttttccacca cctgccagggt ccggggccgtg ggtaggctc atcgccagcg gacatgtccc	9840
tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagg atattgcaat catctagaca ttctaaggct	9900
gctttccaaa acaccccttg tgtgtttggg tgaccttcag caacttcacc cggtcggctt	9960
tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag	10020
atgtggccct aacatctgtg cagccatcca gccttggtac agggagaaac ttgaatccaa	10080
ggccaggaac accagagtgg ttttcaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac	10140
accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac	10200
cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact	10260
tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca	10320
ggagtttttc aacttaacc ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga	10380
tgagctgggt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac	10440
aggttcacc cgaatttcgag tatcggacc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttggtc	10500
ggccagtcta gaaggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tgggggttta	10560
cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc	10620
agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgccc	10680
aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cgggtgcagg tatgtggctg ggccatccat	10740
ttttcttggc actcctgggt tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg ggggcgagcc	10800
tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata	10860
tctcgacgcg gctgaggaag aggcagcgag agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt	10920
caaaggcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggtccct	10980
gcctaaagac tctgttgctg tggttggggg gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt	11040
gtgcactctc accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc	11100
atcaaaatgc tggaaactta aactggattt cagggatgtt cgactgatgg tctggaaagg	11160
cgccacagcc tatttccagt tggaagggt gacatggtca gcgctgccc attatgctag	11220

gttcattcag	ctaccaag	atgccgttgt	gtacatcgat	ccgtgtatag	ggccggcaac	11280
agccaatcgc	aaggttgtgc	gaaccacaga	ctggcgggcc	gacctggcag	tgacaccgta	11340
tgattacgg	gctcagg	ttttgacaac	agcctgg	gaggac	ggccgcag	11400
gaagattttg	gggttgcagc	ctttcagacg	aacatttggc	tttgagaaca	ctgaagattg	11460
ggcaattctc	gcacgccgta	tgaatgacgg	caaagattac	actgactata	attggcattg	11520
tgtacgagaa	cgccacacg	caatttacgg	gcgcgcccg	gaccatacgt	atcattttgc	11580
ccttggcact	gaactgcaag	tagagctggg	cagaccccg	ctgcctcctg	agcaagtgcc	11640
gtgaacgcgg	agtgatgcaa	tgggtttact	gtggagtaaa	atcagtcagt	tgttcgtgga	11700
tgcccttact	gagttccttg	ttagtgtgg	tgacattgtc	atctttctcg	ccatattg	11760
tgggttact	gttgcaggct	ggttattgg	cttccttctc	agagtgg	gctccgcgtt	11820
tctccgttcg	cgctctgcca	ttcactcttc	cgaactatcg	aaggtcctat	gagggc	11880
taccaactg	cagaccgat	gtcccacaat	tcgcagttaa	gcaccg	ggtatact	11940
ggcatatgcg	agtctccac	ctaattgacg	aaatgg	tcgccgcatt	taccggacca	12000
tggaacattc	gggtcaagcg	gcctggaagc	aggttg	tgaagccact	ctcacaaaac	12060
tgtcaaggct	tgacgtagtc	actcatttcc	aacacctggc	cgcagtg	gctgattc	12120
gccgcttcct	tagctcacga	ctcgcgatgc	tgaaaaacct	tgccgttggc	aatgtgagcc	12180
tggagtacaa	cactactttg	gaccgcgttg	agctcatc	tcccacacca	ggtacgag	12240
ccaagttgac	cgattttagg	caatggctta	tcagcgtgca	cgcttccatc	ttctcctctg	12300
tggcttcgtc	tgttaccttg	ttcacagtgc	tttggcttcg	aattccagct	ctacgctatg	12360
tttttggttt	ccattggccc	acggcaacac	atcattcgaa	ctaactatca	attacactat	12420
atgtaagcca	tgccctacca	gtcaagctgc	ccaacaaaga	ctcgagcctg	gccgtaacgt	12480
gtggtgcaaa	atagggcacg	acaggtgtga	ggaacgtgac	catgatgagt	tgtcaatgtc	12540
cattccgtcc	gggtacgaca	acctcaaact	tgaggg	tatgcttggc	tggctttttt	12600
gtccttttcc	tacgcggccc	aattccatcc	ggagctgttc	ggaataggaa	acgtgtcgcg	12660
cgtctttgtg	gataagcgac	accagttcat	ttgcgccgag	catgatggac	aaaattcaac	12720
catatctgcc	agacacaaca	tctccgcgtc	gtatgcggtg	tattaccatc	atcaaataga	12780

cgggggcaat	tggtttcatt	tggaatggct	gogaccattc	ttttcctcct	ggctggtgct	12840
caacatctca	tggtttctga	ggcgttcgcc	tgcaagccct	gcttctcgac	gcatctatca	12900
gatattaaga	ccaacacgac	cgcggctgcc	ggtttcatgg	tccttcagaa	catcaattgt	12960
ttccaatctc	acagggcctc	aacagcgcaa	ggtaccactc	ccctcaggag	gtcgtcccaa	13020
tgctgtgaag	ccgtcggcat	tccccagtac	atcacgataa	cggctaattgt	gaccgatgaa	13080
tcgtatttgt	acaacgcgga	cttgctgatg	ctttccgcgt	gccttttcta	cgcctcggaa	13140
atgagcgaga	aaggcttcaa	agtcactctt	gggaatattt	ctggcgttgt	ttccgcttgt	13200
gttaattttca	cagattatgt	ggcccatgtg	acccaacaca	ctcagcagca	ccatttggtg	13260
attgatcaca	ttcggttact	acacttcttg	acaccgtcta	cgatgaggtg	ggctacaacc	13320
attgcttggt	tgcttgccat	tcttttggcg	gtatgaaatg	ttcttgcaag	ttggggcatt	13380
tcttgactcc	tcactcttgc	ttctggtggc	tttttttgct	gtgtaccggc	ttgtcttggt	13440
cctttgtcga	tggcaacgac	gacagctcga	catcccaata	catatataat	ttgacgatat	13500
gcgagctgaa	tgggaccgaa	tggttgctcg	gtcattttga	ttgggcagtc	gaaacctttg	13560
tgctttaccc	agttgccact	catatcattt	cactggggtt	tctcacaaca	agccatttcc	13620
ttgatgcgct	cgggtctcggc	gctgtgtccg	ccacaggatt	cattggcgag	cgggatgtac	13680
ttagcagcat	gtacggcggt	tgcgccctcg	cggcgctcgt	atgttttgct	atccgtgctg	13740
ctaaaaattg	catggcttgc	cgctatgcc	gcacccggtt	taccaacttc	atcgtggacg	13800
accggggaag	aatccatcga	tggaagtctt	caatagtgg	ggagaaattg	ggcaaagctg	13860
aagtcggtgg	tgaccttgct	aacattaagc	atgttgctct	cgaagggggt	aaagctcaac	13920
ctttgacgag	gacttcggct	gagcaatggg	aagcctagac	gacttttgca	acgatccac	13980
cgcgcacaa	aaactcgtgc	tggcctttag	catcacatat	acaccataa	tgatatacgc	14040
ccttaagggtg	tcacgcggcc	gactcctggg	gctgttgcac	atcttgatat	ttctgaattg	14100
ttcctttact	tttgggtaca	tgacatatgt	gcattttcaa	tccaccaacc	gtgtcgcatt	14160
cactctgggg	gctgtagtcg	cccttttggtg	gggtgtttac	agcctcacag	agtcatggaa	14220
gttcatcact	tccagatgca	gattgtgttg	cctaggccgg	cgatacattc	tggcccctgc	14280
ccatcacgta	gaaagtgctg	caggcctcca	ttcaatccca	gcgtctggta	accgagcata	14340

cgctgtgaga aagccccggac taacatcagt gaacggcact ctagtacctg ggcttcggag	14400
cctcgtgctg ggcggcaaac gagctgttaa acgaggagtg gttaacctcg tcaagtatgg	14460
ccggtaagaa ccagagccag aagaaaagaa gaaatgcagc tccgatgggg aaaggccagc	14520
cagtcaatca actgtgccag ttgctgggta caatgataaa gtcccagcgc cagcaatcta	14580
ggggaggaca ggccaaaaag aagaagcctg agaagccaca ttttccccta gctgctgaag	14640
atgacattcg gcaccatctc acccaggccg aacgttcctt ctgcttgcaa tcgatccaga	14700
cggctttcaa tcaaggcgca ggaactgcgt cgctttcatc cagcgggaag gtcagtttcc	14760
aggttgagtt catgctgccg gttgctcata cagtgcgcct gattcgcgtg acttctacat	14820
ccgccagtca gggtgcaaat taatttgaca gtcaggtgaa tggccgcgat tgacgtgtgg	14880
cctctaagtc acctattcaa ttagggcgat cacatggggg tcaaacttaa ttaggcagga	14940
accatgtgac cgaaattaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	14984

<210> 49

<211> 14945

<212> ADN

<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

<400> 49

atgatgtgta gggatttccc cctacataca cgacactctt agtgtttgtg taccttggag	60
gcgtgggtac agccctgccc caccctttgg tccctgttct agcccgacag gtacccttct	120
ctctcggggc gagegcgccg cctgctgctc ccttgccggc ggaaggacct cccgagtatt	180
tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac catgtctggg atgttctccc	240
gggtgcatgtg caccocggct gcccggtat tttggaacgc cggccaagtc tattgcacac	300
gggtgtctcag tgcacggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctcggtgcag	360
ttggcttgtt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttccatt ggtatcccc	420
agggtggaatg ttctccatct ggggtgttgct ggctgtcaac catttttctt ttagcgcgca	480
tgacctccgg caatcacaac ttcottcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc	540
gtgacgggtg cttaaccctt agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtgggttgc	600
attggatatcc gattacgggg cctgtgcctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg	660

tgtccgacca accgttccct ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac	720
gggcttgtcg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacagggtggg	780
aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggtcg atctcgcatg atgtggactc	840
cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccagggtca	900
aggtccttgt tcggagcttt cccgcccatc accttgtcga ccttgccgat tgggagctca	960
ctgagtcccc tgataacggg ttttccttca gcacgtcaca tccttgccggc taccttgttc	1020
gggacccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg	1080
aagtgtctcag tcgcgaggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaacc aagtgggggtg	1140
tgccctggcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggtcgacc	1200
ctgatgggtc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttggtatc aggcacttga	1260
ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttgcgctaata gtctcttcgc attgtgccga	1320
acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatggtgccg	1380
ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccg ccaaagtga gaaagactcg gcttccaccc	1440
tcaaggttgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactcccca cctgcggacg	1500
ggctcttgtg ttggcatgcc cttgccgcca tactgaaccg gatgattaat aatgacttca	1560
cgtcccctct gcctcggtac aacaggccgg aggacgattg ggcttctgat ggtgaccttg	1620
ctcaggccat tcaatgtttg caactacctg ccgcatagc tcggaaccgc gcctgcccta	1680
acgccaaata cctcataaaa ctcaacggag ttcatgtgga ggtagagggtg aggcctggaa	1740
tggtcctcgt ctccctctct cgtgagtgcg ttgttggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg	1800
cgtcgcctta cccggaggac gggttgccta aacgtgcact tgaggccctg gcgtctgctt	1860
atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc	1920
cccaggagtt ctggactctt gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggct	1980
tctctagtct gtataaattg ttgttagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag	2040
gggaattcat ctatactgtt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca	2100
tggccctcct tgcaaaaatt aaggtcccat cctcaaaggc cccatccgtg actctgaacg	2160
agtgcctccc cacggatgtt ccagtcaact ctgagttaat atcttgggaa gagcccaaag	2220

accctggcgc tgctgttgtc ctatgtccat cggatgcaaa agaatactaa gaaacagccc	2280
ctgaagaagc tcaagcgaga aaccgtaagg tccttcaccc tgtggtcctt accgaggaac	2340
ttagcgagca acaggtgcag gtggttgagg gtgatcagga tatgccactg gatttgactt	2400
ggccaacctt aaccgctacg gcgacccttg ttagaggggc ggtaccggac aatttgagct	2460
ctggcattgg tgcccagccc gctaccgttc aagaactcat tctggcgagg cctgcacccc	2520
gtcttgttga gcgctgtggc acggagtcga acggcagcag ttcatttctg gatttgacctg	2580
acgtgcagac ctccgaccag ccttttagacc tgtccctggc cgcgtggcct gtaagggcta	2640
ccgcgtctga ccccggttgg atccacggta ggcgtgagcc tgtctttgtg aagcctcgag	2700
gtgtttttctc tgatggcgag tcggcccttc agttcggaga gctttccgaa gccagttctg	2760
tcgtcgatga ccggacaaaa gaagctccgg tggttgacgc ccccatcgat ttgacaactt	2820
cgaacgagac gctctctggg tctgaccctt ttgaattcgc caaattcagg cgcgcgctt	2880
tctccgcgca agctttaatc gaccgaggtg gtccgcttgc cgatgttcat gcaaagataa	2940
agagtcgggt atatgaacaa tgccttcaag cttgtgaacc tggtagtcgt gcgaccccag	3000
ccaccaagaa gtggctcgac aaaatgtggg acagggtgga catgaaaact tggcgtgca	3060
cctcgagtt ccaagctggg cacattcttg agtcctcaa attcctccct gacatgattc	3120
aagacacacc gcctcctgtt cccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggctgaagc	3180
aactggtggc gcagtgggat aggaaatcga gtgtgacacc cccacaaaa ccggttggac	3240
cggtgcttga ccaggccgtc cctctgccta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg	3300
ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttga	3360
aaagtthtat gctctccggc acccgthtctg cggggctcgt tagtcagcgc cttacgacat	3420
gggtthttga ggttctctcc catctcccag cthttatgct cacactthtc tcgccacggg	3480
gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttgct ctctgctct	3540
gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtctthttct ggthctgtgc	3600
ggtgtgttcg thtggtgtt thtggtctt ggatggctth tgctgtatth ttattctcga	3660
ctccaccga cccagtcggt tcttcttggt accacgattc gccggagtgt catgctgagc	3720
thttggctct tgagcagcgc caactthggg aacctgtgcg cagccttggt gtcgggcat	3780

cgggcctcctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtttg	3840
ttctcctacg tatatgcatg ctgcagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc	3900
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc	3960
ttaatgtgtt tcctttttcg cgcgccaccc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggt	4020
tccaagcgcc aaaaggagtt gaccccggtgc acttggcgac aggctggcgc ggggtgctggt	4080
gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg	4140
aaaagaagat atccgcccag acggtgattg ctgtcccgta tgatcctagt caggccatta	4200
aatgcctgaa agttttgacg gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggctg	4260
tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaaggtecca gtcaaccacg	4320
actgcagggt tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga	4380
cagcacaact ggtccttggt cggggcaact ttgccaagct aaatcagacc cccctcagga	4440
actctgtccc caccaaaaca actggtgggg cctcatcac ccttgccgtg gccaggtat	4500
ctgtgtggac tcttgttcat ttcactctcg gcctttggtt aacgtcacct caagtgtgtg	4560
gtcgagggac ctctgaccg tgggtgtcga accctttttc gtatcctact tatggccccg	4620
gagttgtgtg ttccctctga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct	4680
cagccgttgc ccatctttcc ggtagagagg tggggatttt tattttgggtg cttgcctcct	4740
tgggcgcttt agcccaccgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt	4800
tttgtgctta cgctggccc atgagctcct ggttaatttg cttctttcct atgctcttga	4860
ggtgggtaac ccttcatcct ctcaactatgc tttgggtgca ctcatTTTTTg gtgttttgcc	4920
taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccgggtct tctttgggca gttggccgtt	4980
tcaccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac	5040
gtggtgcagc tgctgtagca acggctccag aaggtaactta catggcgggc gttcggagag	5100
ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag	5160
gtgctttcag aactcaaaag ccctgcctta acaccgtgaa tgctgtaggc tcttccttg	5220
gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt	5280
tgaatggtaa cacagccagg gtcactgggtg attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata	5340

ctaattggtga ttatgcctgg tcccatgctg atgactggca aggcgttgcc cctatgggta	5400
agatcgctaa ggggtatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg	5460
gcatcatggg ggaaggattc gccttctgtt tcaactaactg tggcgactca gggtcacctg	5520
tcatttcaga agctggtgac cttattggag tccataccgg ttcaaacaaa ctcggttctg	5580
gtcttgtgac aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc	5640
tttctagaca ttttgcaggc ccaagcgtcc ctcttgggga cattaagttg agcccagcca	5700
tcatccctga tgtgacaact attccgagtg acttggcatc gtccttgct tctgtccccg	5760
tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgcgt ctttttctct ctctggcgca	5820
tgatgggcca tgccctggaca ccattgttg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc	5880
tcccagcagt cttgggccga gctgtgttct cttttgcact ctttgtactt gcatgggcca	5940
ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca	6000
ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga	6060
cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgcccc	6120
ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cgggtgggctc catgccctcg	6180
gcgtaatttt gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctgggt ggtgatggga	6240
gtttctcaag cgctttcttc ctacggtatt ttgctgagg taatcttagg aaaggcgtgt	6300
cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc	6360
aagctgacct tgatTTTTTg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa	6420
acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg	6480
agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt	6540
tcgctgagac ggccactccg tcaactgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac	6600
acccccatgg atccatcctc gacattaatg tgggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc	6660
aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc	6720
ccgtggatac cttgaccggt atcccacttc agacgccaac ccacttttt gaaaatggcc	6780
cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat	6840
ccctcggctt ccacaaaatc aatggtaaag ttactgcaa aatttgggac aagtctaacg	6900

gcgacacctt ttacacggat gattcccgat acactcaaga ccatgctttt caggacaggt	6960
caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgcccccaa cagggattcg	7020
atccaaagtc cgaagcccct gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc	7080
atctgggtcaa aggtaaggag gtcctagttc ccaaactga caactgcctt gaagctgcca	7140
gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggccaaac ttgtgacctt acagctaccg	7200
aagtggagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt	7260
taaactgcta gccgccagcg gcttgacccg ctgtggccgc ggcggcctag ttgtaactga	7320
aacggcggta aaaatcgtaa aataccacag cagaactttc accttaggct ctttagacct	7380
aaaagtcacc tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc	7440
gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gcctcaccca ccgtcccttg ttgacgttct	7500
cctcaaacc ggacttgaca caacaccg cg cattcaacca gggcatgggg ccgggaatat	7560
gggcgtgaac ggttctattt gggattttga aactgcaccc acaaaggtag aactagagtt	7620
gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt caggcgcggg gacgccccta acctccaact	7680
cccctacaag ctttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtcaa	7740
cactaggttt ggagatttac cttacaaaac tccccagac accaagtccg caattcatgc	7800
ggcttgttgc ctgcatcca atggggtcct cgtgtctgat ggcaaatcca cgctgggtac	7860
cactcttcaa catggtttcg agctttatgt cccactgta cttatagtg tcatggaata	7920
ccttgattca cgccctgaca ccccttttat gtgtactaaa catggcactt ccaaggctgc	7980
tgcagaggac ctccaaaaat atgacctatc cactcaaggg tttgtcttgc ctggggtcct	8040
acgcctagtg cgcaggttca tctttagcca tggttgtaag gcgccaccac tgttccttcc	8100
atcaacctac cctgccaaga actccatggc aggggtcaat ggccagaggt tcccaacaaa	8160
ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgcgcc cgtgccgtca aggaaaattg	8220
gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaaccta aaactagaac	8280
catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtgggtgtcac	8340
ccaggcgttc atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa	8400
ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcgatcg	8460

cagcaccccc	gccattgtga	ggtggtttgt	tgccaacctc	ctgtatgaac	ttgcaggatg	8520
tgaagagtac	ttgcctagct	acgtgctcaa	ctggtgccat	gaccttgtgg	caacgcagga	8580
tggcgctttc	acaaaacgcg	gtggcctgtc	gtccggggac	cccgtcacca	gtgtgtccaa	8640
caccgtctac	tcactgataa	tttacgcca	gcacatggtg	ctttcggcct	tgaagatggg	8700
tcatgaaatt	ggtctcaagt	tccttgagga	acagctcaaa	tttgaggacc	ttcttgaaat	8760
ccagcccatg	ttagtgtatt	ctgatgacct	cgtcttgtat	gcggaaagac	ccacttttcc	8820
caactacat	tggtgggtcg	agcatcttga	cctgatgttg	ggctttaaaa	cggacccaaa	8880
gaaaactgtc	ataactgata	aaccagttt	tctcggctgc	agaattgaag	caggacggca	8940
gtagtcccc	aatcgcgacc	gtattctggc	tgctcttgca	tatcatatga	aggcgcagaa	9000
cgctcagag	tattatgcgt	ccgctgccgc	aattctgatg	gattcgtgtg	cttgcaattga	9060
ccatgacccc	gagtggatat	aggatcttat	ctgcggcatc	gcccgggtgtg	ctcgccagga	9120
cggttaccgt	tttccaggcc	cggcattttt	catgtccatg	tgggagaagc	tgaaaagtca	9180
taatgaaggg	aagaaatgcc	gtcactgcgg	catctgcgac	gcaaagccg	actatgcgtc	9240
cgctgtgga	cttgatttgt	gtttgttcca	ttcacacttt	catcaacact	gccagtcac	9300
tctgagctgt	ggccaccatg	ccggttcaaa	ggaatgttcg	cagtgtcagt	cacctgtcgg	9360
ggctggcaaa	tcccccttg	acgctgtgct	gaaacaaatc	ccgtacaaac	ctcctcgtac	9420
cattatcatg	aaggtggaca	acaaaacaac	gacccttgac	ccgggaagat	atcagtcccg	9480
tcgaggtctt	gttgcaagtca	aaagaggtat	tgcaagtaat	gaggttgatc	tttctgatgg	9540
agactaccaa	gtggtgcctc	ttttgccgac	ttgcaaagac	ataaacatgg	tgaaggtggc	9600
ttgcaacgta	ctactcagca	agtttatagt	agggccgcca	ggttccggaa	aaaccacctg	9660
gctactgaac	caagtccagg	acgatgatgt	catttacaca	cctactcatc	agacaatgtt	9720
tgacatagtc	agtgtcttta	aagtttgcag	gtattccatc	ccaggagcct	caggactccc	9780
ttttccacca	cctgccaggt	ccgggccgtg	ggtaggctc	atcgccagcg	gacatgtccc	9840
tggccgagtg	tcatatctcg	atgaggcagg	atattgcaat	catctagaca	ttctaaggct	9900
gctttccaaa	acacccttg	tgtgtttggg	tgaccttcag	caacttcacc	cggtcggctt	9960
tgattcctat	tgttatgtgt	tcgatcagat	gcctcagaag	cagctgacca	ccatttatag	10020

atttggccct	aacatctgtg	cagccatcca	gccttggttac	agggagaaac	ttgaatccaa	10080
ggccaggaac	accagagtgg	ttttcaccac	ccggcctgtg	gcctttgggc	aggtcctgac	10140
accgtaccac	aaagatcgta	ccggctctgc	aataactata	gattcatccc	agggggcgac	10200
cttcgacatt	gtgacattgc	atctaccatc	gccaaagtcc	ctaaacaaat	cccagagcact	10260
tgtagccatc	actcgggcaa	gacatggggt	gttcatttat	gaccctcatg	accaactcca	10320
ggagtttttc	aacttaaccc	ccgagcgcac	tgattgtaac	cttgcgttca	gccgtgggga	10380
tgagctgggt	gttttgaatg	tggataatgc	ggtcacaact	gtagcgaagg	ccctagagac	10440
aggttcacc	cgatttcgag	tatcggaccc	gaggtgcaag	tctctcttag	ccgcttggtc	10500
ggccagtcta	gaaggagct	gcatgccact	accacaagta	gcacataacc	tggggtttta	10560
cttttccccg	gacagcccag	cttttgcacc	cctgccaaaa	gagctggcgc	cacattggcc	10620
agtggtcacc	caccagaata	atcgagcgtg	gcctgatcga	cttgctgcta	gtatgcgccc	10680
aattgatgcc	cgctacagca	agccaatggg	cggtgcaggg	tatgtggctg	ggccatccat	10740
ttttcttggc	actcctgggtg	tgggtgcata	ctatctcaca	ttatacatcg	ggggcgagcc	10800
tcaggccctg	ccagaaacac	tcgtttcaac	aggacgtata	gccacagatt	gtcgggaata	10860
tctcgacgcg	gctgaggaag	aggcagcgag	agaacttccc	cacgcattta	ttggcgatgt	10920
caaaggcact	acgatcgggg	ggtgtcacca	cattacatcg	aaatacctac	ctaggtccct	10980
gcctaaagac	tctgttgctg	tgggtggggg	gagttcgcgc	ggtagggctg	ctaaagccgt	11040
gtgcactctc	accgatgtgt	acctccccga	actccgacca	tatttgcaac	cggagacggc	11100
atcaaaatgc	tggaaactta	aactggatth	cagggatgth	cgactgatgg	tctggaaagg	11160
cgccacagcc	tattttccagt	tggaaggggt	gacatgggtc	gcgctgcccg	attatgctag	11220
gttcattcag	ctaccaagg	atgccgttgt	gtacatcgat	ccgtgtatag	ggccggcaac	11280
agccaatcgc	aaggttgtgc	gaaccacaga	ctggcggggc	gacctggcag	tgacaccgta	11340
tgattacggg	gctcaggtca	ttttgacaac	agcctgggtc	gaggaccttg	ggccgcagtg	11400
gaagattttg	gggttgacgc	ctttcagacg	aacatttggc	tttgagaaca	ctgaagattg	11460
ggcaattctc	gcacgccgta	tgaatgacgg	caaagattac	actgactata	attggcattg	11520
tgtacgagaa	cgcccacacg	caatttacgg	gcgcgcccgt	gaccatacgt	atcattttgc	11580

ccttggcact	gaactgcaag	tagagctggg	cagaccccg	ctgcctcctg	agcaagtgcc	11640
gtgaacgcgg	agtgatgcaa	tgggtttact	gtggagtaaa	atcagtcagt	tgttcgtgga	11700
tgccttcaact	gagttccttg	ttagtgtggt	tgacattgtc	atctttctcg	ccatattggt	11760
tgggttcaact	gttgcaggct	ggttattggt	cttccttctc	agagtggttt	gctccgcgtt	11820
tctccgttcg	cgctctgcca	ttcactcttc	cgaactatcg	aaggctcctat	gagggcttgc	11880
tacccaactg	cagaccggat	gtcccacaat	tcgcagttaa	gcaccggttg	ggatatacttt	11940
ggcatatgcg	agtctcccac	ctaattgacg	aaatgggtctc	tcgccgcatt	taccggacca	12000
tggaacattc	gggtcaagcg	gcctggaagc	aggttgttag	tgaagccact	ctcacaaaac	12060
tgtcaaggct	tgacgtagtc	actcatttcc	aacacctggc	cgcagtggag	gctgattctt	12120
gccgcttcct	tagctcacga	ctcgcgatgc	tgaaaaacct	tgccgttggc	aatgtgagcc	12180
tggagtacaa	cactactttg	gaccgcgttg	agctcatctt	tcccacacca	ggtacgaggc	12240
ccaagttgac	cgatttttagg	caatggctta	tcagcgtgca	cgcttccatc	ttctcctctg	12300
tggcttcgtc	tgttaccttg	ttcacagtgc	tttggcttcg	aattccagct	ctacgctatg	12360
tttttggttt	ccattggccc	acggcaacac	atcattcgaa	ctaactatca	attacactat	12420
atgtaagcca	tgccctacca	gtcaagctgc	ccaacaaaga	ctcgagcctg	gccgtaacgt	12480
gtggtgcaaa	atagggcacg	acaggtgtga	ggaacgtgac	catgatgagt	tgtcaatgtc	12540
cattccgtcc	gggtacgaca	acctcaaact	tgaggggttat	tatgcttggc	tggctttttt	12600
gtccttttcc	tacgcggccc	aattccatcc	ggagctgttc	ggaataggaa	acgtgtcgcg	12660
cgtctttgtg	gataagcgac	accagttcat	ttgcgccgag	catgatggac	aaaattcaac	12720
catatctgcc	agacacaaca	tctccgcgtc	gtatgcggtg	tattaccatc	atcaaataga	12780
cgggggcaat	tggtttcatt	tggaatggct	gcgaccattc	ttttcctcct	ggctgggtgct	12840
caacatctca	tggtttctga	ggcgttcgcc	tgcaagccct	gcttctcgac	gcattctatca	12900
gatattaaga	ccaacacgac	cgcggtgcc	ggtttcatgg	tccttcagaa	catcaattgt	12960
ttccaatctc	actcgtccca	atgtcgtgaa	gccgtcggca	ttccccagta	catcacgata	13020
acggctaattg	tgaccgatga	atcgtatttg	tacaacgcgg	acttgcgtgat	gctttccgcg	13080
tgccctttct	acgcctcgga	aatgagcgag	aaaggcttca	aagtcattctt	tgggaatatt	13140

tctggcggttg	tttccgcttg	tgtaaatttc	acagattatg	tggcccatgt	gaccaaacac	13200
actcagcagc	accatttggg	aattgatcac	attcggttac	tacacttctt	gacaccgtct	13260
acgatgaggt	gggctacaac	cattgcttgt	ttgcttgcca	ttcttttggc	ggtatgaaat	13320
gttcttgcaa	gttggggcat	ttcttgactc	ctcactcttg	cttctgggtg	ctttttttgc	13380
tgtgtaccgg	cttgtcttgg	tcctttgtcg	atggcaacga	cgacagctcg	acatcccaat	13440
acatatataa	tttgacgata	tgcgagctga	atgggaccga	atggttgtcc	ggtcattttg	13500
attgggcagt	cgaaaccttt	gtgctttacc	cagttgccac	tcatatcatt	tcactggggt	13560
ttctcacaac	aagccatttc	cttgatgcgc	tcggtctcgg	cgctgtgtcc	gccacaggat	13620
tcattggcga	gcggtatgta	cttagcagca	tgtacggcgt	ttgcgccttc	gcggcgttcg	13680
tatgttttgt	catccgtgct	gctaaaaatt	gcatggcttg	ccgctatgcc	cgcacccggt	13740
ttaccaactt	catcgtggac	gaccggggaa	gaatccatcg	atggaagtct	tcaatagtgg	13800
tggagaaatt	gggcaaagct	gaagtcggtg	gtgaccttgt	caacattaag	catgttgtcc	13860
tcgaaggggt	taaagctcaa	cctttgacga	ggacttcggc	tgagcaatgg	gaagcctaga	13920
cgacttttgc	aacgatccca	ccgccgcaca	aaaactcgtg	ctggccttta	gcatcacata	13980
tacacccata	atgatatacg	cccttaaggt	gtcacgcggc	cgactcctgg	ggctgttgca	14040
catcttgata	tttctgaatt	gttcctttac	ttttgggtac	atgacatatg	tgcattttca	14100
atccaccaac	cgtgtcgcac	tcactctggg	ggctgtagtc	gcccttttgt	ggggtgttta	14160
cagcctcaca	gagtcatgga	agttcatcac	ttccagatgc	agatttgtgt	gcctaggccg	14220
gcgatacatt	ctggcccctg	cccatcacgt	agaaagtgct	gcaggcctcc	attcaatccc	14280
agcgtctggt	aaccgagcat	acgctgtgag	aaagcccgga	ctaacatcag	tgaacggcac	14340
tctagtacct	gggcttcgga	gcctcgtgct	gggcggcaaa	cgagctgtta	aacgaggagt	14400
ggttaacctc	gtcaagtatg	gccggtaaga	accagagcca	gaagaaaaga	agaaatgcag	14460
ctccgatggg	gaaaggccag	ccagtcaatc	aactgtgcca	gttgctgggt	acaatgataa	14520
agtcccagcg	ccagcaatct	aggggaggac	aggccaaaaa	gaagaagcct	gagaagccac	14580
attttcccct	agctgctgaa	gatgacattc	ggcaccatct	caccagggcc	gaacgttccc	14640
tctgcttgca	atcgatccag	acggcctttca	atcaaggcgc	aggaactgcg	tcgctttcat	14700

```

ccagcgggaa ggtcagtttc caggttgagt tcatgctgcc ggttgctcat acagtgcgcc      14760
tgattcgcgt gacttctaca tccgccagtc aggggtgcaaa ttaatttgac agtcaggtga      14820
atggccgcga ttgacgtgtg gcctctaagt cacctattca attagggcga tcacatgggg      14880
gtcaaactta attaggcagg aaccatgtga ccgaaattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      14940
aaaaa                                           14945

```

```

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

```

```

<220>
<223> SEQ ID NO:39 với sự thay thế N->Q ở vị trí 9

```

```

<400> 50

```

```

Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Gln Leu Thr Ile Cys Glu Leu Asn
1           5           10           15

```

Gly

```

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Virus hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn

```

```

<400> 51

```

```

Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Asn Leu Thr
1           5           10

```

```

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

```

```

<220>
<223> SEQ ID NO:51 với sự thay thế N->Q ở vị trí 9

```

```

<400> 52

```

```

Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Gln Leu Thr
1           5           10

```

<210> 53
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> SEQ ID NO:51 với đoạn liên kết Gly-Gly

<400> 53

Gly	Ser	Ser	His	Leu	Gln	Leu	Ile	Tyr	Asn	Leu	Thr	Gly
1				5					10			

<210> 54
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> SEQ ID NO:52 với đoạn liên kết Gly-Gly

<400> 54

Gly	Ser	Ser	His	Leu	Gln	Leu	Ile	Tyr	Gln	Leu	Thr	Gly
1				5					10			

<210> 55
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> SEQ ID NO:53 với P ở đầu tận cùng N

<400> 55

Pro	Gly	Ser	Ser	His	Leu	Gln	Leu	Ile	Tyr	Asn	Leu	Thr	Gly
1				5					10				

<210> 56
 <211> 14984
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> SEQ ID NO:49 với đoạn cài xen mã hóa SEQ ID NO:53

<400> 56

atgatgtgta	gggtattccc	cctacataca	cgacactctt	agtgtttgtg	taccttggag	60
gcgtgggtac	agccctgccc	caccctttgg	tccctgttct	agcccgacag	gtacccttct	120
ctctcggggc	gagcgcgcgc	cctgctgctc	ccttgccggc	ggaaggacct	cccagagtatt	180
tccggagagc	acctgcttta	cgggatctcc	gccctttaac	catgtctggg	atgttctccc	240
ggtgcatgtg	caccccggtc	gcccgggtat	tttggaaagc	cggccaagtc	tattgcacac	300
ggtgtctcag	tgcacggtct	cttctctctc	cagaacttca	ggacacggac	ctcgggtgcag	360
ttggcttgtt	tcacaagcct	aaagacaagc	tccattggaa	agttcccatt	ggtatcccc	420
aggtggaatg	ttctccatct	gggtgttgct	ggctgtcaac	catttttcct	ttagcgcgca	480
tgacctccgg	caatcacaac	ttccttcaac	gactcgtgaa	ggttgctgat	gtattgtacc	540
gtgacgggtg	cttaaccctt	agacacctcc	gtgaactcca	agtttacgag	cgtgggttgc	600
attggtatcc	gattacgggg	cctgtgcctg	ggatggctgt	gtacgcgaac	tccatgcacg	660
tgtccgacca	accgttcctt	ggtgccactc	atgtgttaac	aaattcccct	ttgcctcaac	720
gggcttgtcg	gcagccgttc	tgtccgttcg	aagaggccca	ttctagcata	tacaggtggg	780
aaaaatttgt	aatttttatg	gattcctcct	ccgacggctc	atctcgcatt	atgtggactc	840
cggaatccga	tgactccacg	gctttggaag	ttctgccgcc	cgagctagaa	caccaggtca	900
aggtccttgt	tccgagcttt	cccgcccatc	accttgtcga	ccttgccgat	tgggagctca	960
ctgagtcccc	tgataacggt	ttttccttca	gcacgtcaca	tccttgccgc	taccttgttc	1020
gggacccggc	tgtatccgaa	ggcaagtgtt	ggctttcctg	ctttttgagc	cagtcagccg	1080
aagtgtctag	tcgcgaggcg	catctggcta	ccgcctatgg	ttaccaaacc	aagtgggggtg	1140
tgcttggtca	gtacatccag	cgcagacttc	aagttcacgg	tctccgtgct	gtgggtcgacc	1200
ctgatggtcc	cattcacgtt	gaagcattgt	cttgccccca	gtcttggtac	aggcacttga	1260
ccctgaatga	tgatgtcacc	ccgggattcg	ttcgccctaat	gtctcttcgc	attgtgccga	1320
acacagagcc	taccacacac	cggatctttc	gttttgaggt	gcacaagtgg	tatgggtgccg	1380
ccggcaaacg	ggcccgtggc	aagcgtgccg	ccaaaagtga	gaaagactcg	gcttccaccc	1440
tcaaggttgc	ccgaccgact	tccaccagtg	gaatcgtcac	ctactcccca	cctgcgggacg	1500
ggtcttgtgg	ttggcatgcc	cttgccgcc	tactgaaccg	gatgattaat	aatgacttca	1560

cgccccctct	gcctcggtac	aacaggcccg	aggacgattg	ggcttctgat	ggtgaccttg	1620
ctcaggccat	tcaatgtttg	caactacctg	cgcctatagc	tcggaaccgc	gcctgccta	1680
acgccaaata	cctcataaaa	ctcaacggag	ttcattggga	ggtagagggtg	aggcctggaa	1740
tggtctctcg	ctccctctct	cgtgagtgcg	ttggtggcgt	ctgctctgaa	ggctgtgtcg	1800
cgtcgcctta	cccggaggac	gggttgcccta	aacgtgcact	tgaggccctg	gcgtctgctt	1860
atagactgcc	ttcagactgt	gtttgtgatg	gtattattga	cttccttgcc	aatccacctc	1920
cccaggagtt	ctggactctt	gacaaaatgt	tgacttcccc	gtcaccggag	cagtccggct	1980
tctctagtct	gtataaattg	ttgttagaga	tcttgccgca	gaaatgcgga	tccacagaag	2040
gggaattcat	ctatactgtt	gagaggatgt	tgaaggattg	tccgagctcc	aaacaggcca	2100
tggccctcct	tgcaaaaatt	aagggtcccat	cctcaaaggc	cccatccgtg	actctgaacg	2160
agtgttccc	cacggatgtt	ccagtcaact	ctgagttaat	atcttgggaa	gagcccaaag	2220
accctggcgc	tgctgttgtc	ctatgtccat	cggatgcaaa	agaatctaag	gaaacagccc	2280
ctgaagaagc	tcaagcgaga	aaccgtaagg	tccttcaccc	tgtggtcctt	accgaggaac	2340
ttagcgagca	acaggtgcag	gtggttgagg	gtgatcagga	tatgccactg	gatttgactt	2400
ggccaacctt	aaccgctacg	gcgaccctg	ttagagggcc	ggtaccggac	aatttgagct	2460
ctggcattgg	tgcccagccc	gctaccgttc	aagaactcat	tctggcgagg	cctgcacccc	2520
gtcttgttga	gcgtgtggc	acggagtcca	acggcagcag	ttcatttctg	gatttgctg	2580
acgtgcagac	ctcggaccag	cctttagacc	tgtccctggc	cgcgtggcct	gtaagggcta	2640
cgcgtctga	ccccggttgg	atccacggta	ggcgtgagcc	tgtctttgtg	aagcctcgag	2700
gtgttttctc	tgatggcgag	tcggcccttc	agtccggaga	gctttccgaa	gccagttctg	2760
tcgtcgatga	ccggacaaaa	gaagctccgg	tggttgacgc	ccccatcgat	ttgacaactt	2820
cgaacgagac	gctctctggg	tctgaccctt	ttgaattcgc	caaattcagg	cgcccgcggt	2880
tctccgcgca	agctttaatc	gaccgagggtg	gtccgcttgc	cgatgttcat	gcaaagataa	2940
agagtcgggt	atatgaacaa	tgctttcaag	cttgtgaacc	tggtagtcgt	gcgaccccag	3000
ccaccaagaa	gtggctcgac	aaaatgtggg	acaggggtgga	catgaaaact	tggcgctgca	3060
cctcgagtt	ccaagctggg	cacattcttg	agtccctcaa	attcctccct	gacatgattc	3120

aagacacacc gcctcctggt cccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggcctgaagc	3180
aactggtggc gcagtgggat aggaaatcga gtgtgacacc cccacaaaa ccggttggac	3240
cggtgcttga ccaggccgtc cctctgccta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg	3300
ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttggg	3360
aaagttttat gctctccggc acccgtttcg cgggggtccgt tagtcagcgc cttacgacat	3420
gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttatgct cacacttttc tcgccacggg	3480
gctctatggc tccaggatgat tggctgtttg cagggtgctgt tctacttgcg ctctgctct	3540
gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc	3600
ggtgtgttcg tttgggtggt tttggttctt ggatggcttt tgctgtatct ttattctcga	3660
ctccacccga cccagtcggt tcttcttgtg accacgattc gccggagtgt catgctgagc	3720
ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttgtg gtcgggccat	3780
cgggcctctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtttg	3840
ttctcctacg tatatgcatg ctgcgagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc	3900
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc	3960
ttaatgtggt tcctttttcg cgcgccaccc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggg	4020
tccaagcgcc aaaaggagtt gaccccgctg acttggcgac aggctggcgc ggggtgctgg	4080
gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg	4140
aaaagaagat atccgcccag acggtgattg ctgtcccgtg tgatcctagt caggccatta	4200
aatgcctgaa agtttttcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg	4260
tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaagggtcca gtcaaccag	4320
actgcagggt tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga	4380
cagcacaact ggtccttggt cggggcaact ttgccaagct aaatcagacc cccctcagga	4440
actctgtccc caccaaaaca actggtgggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat	4500
ctgtgtggac tcttgttcat ttcacctcgc gcctttggtt aacgtcacct caagtgtgtg	4560
gtcgagggac ctctgacctg tgggtgttcga accctttttc gtatcctact tatggccccg	4620
gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct	4680

cagccggttg	c	c	a	t	c	t	t	t	t	c	c	g	g	t	a	g	a	g	a	g	t	t	t	t	t	t	g	t	g	c	t	c	c	t		4740												
tgggcgcttt	a	g	c	c	c	a	c	c	g	c	t	t	t	g	g	c	t	c	t	t	a	a	g	g	c	a	g	a	c	a	t	g	t	c	a	a	t	g	t	c		4800						
tttgtgctta	c	g	c	c	t	g	g	c	c	c	a	t	g	a	g	c	t	c	c	t	g	g	t	t	a	a	t	t	t	g	c	t	t	c	c	t	a	t	g	c	t	t	g	a		4860		
ggtgggtaac	c	c	t	t	c	a	t	c	c	t	c	t	c	a	c	t	a	t	g	c	t	t	t	g	g	t	g	c	a	c	t	a	t	t	t	t	t	g	t	g	t	t	t	g	c		4920	
taccagctgc	c	g	g	c	g	t	t	c	t	c	t	c	g	c	t	g	g	g	a	a	a	c	c	g	t	c	t	t	t	g	g	g	c	a	g	t	t	g	g	c	c	g	t	t		4980		
tcacccaggt	t	g	c	c	g	g	a	a	t	a	t	c	a	c	a	c	c	t	a	t	g	a	c	a	t	c	c	a	c	c	a	c	c	a	c	c	a	c	c	a	c	c	a	c	c		5040	
gtggtgcagc	t	g	c	t	g	t	a	g	c	a	a	c	g	g	c	t	c	c	a	g	a	a	a	c	c	a	a	c	c	a	c	a	c	a	c	c	a	c	c	a	c	c	a	c	c		5100	
ccgctttgac	t	g	g	a	c	g	g	a	c	t	t	t	c	a	c	a	c	c	a	t	c	t	g	c	a	g	t	c	g	a	t	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5160		
gtgctttcag	a	a	c	t	c	a	a	a	a	a	a	c	c	c	t	g	c	c	t	t	a	a	c	a	c	c	g	t	g	a	a	t	g	c	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5220	
gttctggagg	a	g	t	t	t	t	c	a	c	c	a	a	t	t	g	a	t	g	g	c	a	a	a	g	a	a	g	a	g	t	c	a	t	c	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5280	
tgaatggtaa	c	a	c	a	g	c	c	a	g	a	g	g	g	t	g	c	a	c	t	g	g	t	g	a	a	c	c	t	a	c	a	a	c	c	c	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5340	
ctaattggta	t	t	a	t	g	c	c	t	g	g	t	c	c	c	a	t	g	c	t	g	a	t	g	c	c	a	a	c	c	a	a	c	c	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5400	
agatcgctaa	g	g	g	g	t	a	t	c	g	c	c	g	c	c	t	a	c	c	a	a	c	a	a	c	a	c	c	a	a	c	c	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5460	
gcatcatggg	g	g	a	a	g	a	t	t	c	g	c	c	t	t	c	t	g	t	t	c	a	a	c	t	g	t	c	a	a	c	t	g	t	c	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5520
tcatttcaga	a	g	c	t	g	g	t	g	a	c	c	c	c	t	g	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5580		
gtcttgtgac	a	a	c	c	c	c	t	g	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5640		
tttctagaca	t	t	t	t	g	c	a	g	g	t	c	c	c	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5700		
tcatccctga	t	g	t	g	a	c	a	a	c	t	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5760		
tgatggaagg	t	g	g	c	c	t	c	t	c	a	a	c	t	g	t	c	c	a	g	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5820		
tgatgggcca	t	g	c	c	t	g	g	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5880		
tcccagcagt	c	t	t	g	g	t	c	c	g	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		5940		
ccccctggtc	g	g	c	a	c	a	a	g	t	g	t	g	a	t	t	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		6000		
ggttgctcct	g	g	c	g	t	t	c	t	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		6060		
cttttgctgg	t	g	g	a	t	g	g	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		6120			
ggttccttgc	t	g	t	g	a	c	t	a	g	t	a	t	g	t	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		6180		
gcgtaatttt	g	t	g	g	t	t	a	t	t	c	a	a	a	t	a	c	c	g	a	t	a	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c		6240		

gtttctcaag cgctttcttc ctacggtatt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt	6300
cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc	6360
aagctgacct tgatTTTTTg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa	6420
acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg	6480
agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt	6540
tcgctgagac ggccactccg tcaactgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac	6600
accccatgg atccatcctc gacattaatg tggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc	6660
aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc	6720
ccgtggatac cttgaccggt atcccacttc agacgccaac cccacttttt gaaaatggcc	6780
cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat	6840
ccctcggctt ccacaaaatc aatggtaaag ttactgcaa aatttgggac aagtctaacg	6900
gcgacacctt ttacacggat gattcccgat acactcaaga ccatgctttt caggacagg	6960
caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgcccccaa cagggattcg	7020
atccaaagtc cgaagcccct gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc	7080
atctggtcaa aggtaaggag gtcctagttc ccaaacctga caactgcctt gaagctgcca	7140
gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggccaaac ttgtgacctt acagctaccg	7200
aagtggagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt	7260
taaactgcta gccgccagcg gcttgaccog ctgtggccgc ggccggcctag ttgtaactga	7320
aacggcggtg aaaatcgtaa aataccacag cagaactttc accttaggct ctttagacct	7380
aaaagtcacc tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc	7440
gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gctcaccga ccgtcccttg ttgacgttct	7500
cctcaaaccg ggacttgaca caacaccggt cattcaacca gggcatgggg ccgggaatat	7560
gggctgaac ggttctatTTT gggatTTTga aactgcaccc acaaaggtag aactagagtt	7620
gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt caggcgcggg gacgccccta acctccaact	7680
cccctacaag ctttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtcaa	7740
cactaggttt ggagatttac cttacaaaac tccccaaagac accaagtccg caattcatgc	7800

ggcttggtgc	ctgcatccca	atgggggtcct	cgtgtctgat	ggcaaatacca	cgctgggtac	7860
cactcttcaa	catggtttcg	agctttatgt	ccccactgta	ccttatagt	tcatggaata	7920
ccttgattca	cgccctgaca	ccccttttat	gtgtactaaa	catggcactt	ccaaggctgc	7980
tgcagaggac	ctccaaaaat	atgacctatc	cactcaagg	tttgtcttgc	ctgggggtcct	8040
acgcctagt	cgaggttca	tcttttagcca	tgttggttaag	gcgccaccac	tgttccttcc	8100
atcaacctac	cctgccaaga	actccatggc	aggggtcaat	ggccagagg	tcccaacaaa	8160
ggatgtccag	agcatacctg	aaattgatga	aatgtgcgc	cgtgccgtca	aggaaaattg	8220
gcagactgtg	acaccttgca	ccctcaaaaa	acagtactgt	tccaaaccta	aaactagaac	8280
catcctaggt	accaacaact	tcatagcctt	ggctcacagg	tcagcactca	gtggtgtcac	8340
ccaggcggtc	atgaagaagg	cctggaagtc	cccaattgcc	ttggggaaaa	acaagtttaa	8400
ggaattgcat	tgcactgtcg	ccggcagatg	ccttgaggct	gacctggctt	cctgcgatcg	8460
cagcaccccc	gccattgtga	ggtggtttgt	tgccaacctc	ctgtatgaac	ttgcaggatg	8520
tgaagagtac	ttgcctagct	acgtgctcaa	ctgttgccat	gaccttgtgg	caacgcagga	8580
tggcgctttc	acaaaacgcg	gtggcctgtc	gtccggggac	cccgtcacca	gtgtgtccaa	8640
caccgtctac	tactgataa	tttacgccca	gcacatggtg	ctttcggcct	tgaagatggg	8700
tcatgaaatt	ggtctcaagt	tccttgagga	acagctcaaa	tttgaggacc	ttcttgaaat	8760
ccagcccatg	ttagtgtatt	ctgatgacct	cgtcttgat	gcggaaagac	ccacttttcc	8820
caactaccat	tgggtgggtcg	agcatcttga	cctgatgttg	ggctttaaaa	cggacccaaa	8880
gaaaactgtc	ataactgata	aaccagttt	tctcggtgc	agaattgaag	caggacggca	8940
gttagtcccc	aatcgcgacc	gtattctggc	tgctcttgca	tatcatatga	aggcgcagaa	9000
cgctcagag	tattatgcgt	ccgctgccgc	aattctgatg	gattcgtgtg	cttgcatatga	9060
ccatgacccc	gagtggatg	aggatcttat	ctgcggcatc	gcccgggtgtg	ctcgccagga	9120
cggttaccgt	tttccaggcc	cggcattttt	catgtccatg	tgggagaagc	tgaaaagtca	9180
taatgaagg	aagaaatgcc	gtcactgcgg	catctgcgac	gccaaagccg	actatgcgtc	9240
cgctgtgga	cttgatttgt	gtttgttcca	ttcacacttt	catcaacact	gccagtcac	9300
tctgagctgt	ggccaccatg	ccggttcaaa	ggaatgttcg	cagtgtcagt	cacctgtcgg	9360

ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc cegtacaaac ctcctcgtac	9420
cattatcatg aaggtggaca acaaaacaac gacccttgac cgggaagat atcagtcccg	9480
tcgaggtcctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg	9540
agactaccaa gtggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaaggtggc	9600
ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccggaa aaaccacctg	9660
gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatggt	9720
tgacatagtc agtgctctta aagtttgcag gtattccatc ccaggagcct caggactccc	9780
ttttccacca cctgccaggt ccgggccgtg ggttaggctc atcgccagcg gacatgtccc	9840
tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagg atattgcaat catctagaca ttctaaggct	9900
gctttccaaa acacccttg tgtgtttggg tgaccttcag caacttcacc cggtcggctt	9960
tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag	10020
at ttggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa	10080
ggccaggaac accagagtgg ttttcaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac	10140
accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac	10200
cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaaat cccgagcact	10260
tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca	10320
ggagtttttc aacttaacct ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga	10380
tgagctgggt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac	10440
aggttcaccc cgatttcgag tatcggaacc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttggtc	10500
ggccagtcta gaaggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tgggggtttta	10560
cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc	10620
agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgccc	10680
aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cgggtgcaggg tatgtggtcg ggccatccat	10740
ttttcttggc actcctggtg tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg ggggcgagcc	10800
tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata	10860
tctcgacgcg gctgaggaag aggcagcgag agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt	10920

caaaggcact	acgatcgggg	ggtgtcacca	cattacatcg	aaatacctac	ctaggtccct	10980
gcctaaagac	tctgttgctg	tggttgggg	gagttcgccc	ggtagggctg	ctaaagccgt	11040
gtgcactctc	accgatgtgt	acctccccga	actccgacca	tatttgcaac	cggagacggc	11100
atcaaaatgc	tggaaactta	aactggattt	cagggatggt	cgactgatgg	tctggaaagg	11160
cgccacagcc	tatttccagt	tgggaagggt	gacatggtca	gcgctgccc	attatgctag	11220
gttcattcag	ctaccaagg	atgccgttgt	gtacatcgat	ccgtgtatag	ggccggcaac	11280
agccaatcgc	aaggttgtgc	gaaccacaga	ctggcgggcc	gacctggcag	tgacaccgta	11340
tgattacggt	gctcaggtca	ttttgacaac	agcctggttc	gaggaccttg	ggccgcagtg	11400
gaagattttg	gggttgacgc	ctttcagacg	aacatttggc	tttgagaaca	ctgaagattg	11460
ggcaattctc	gcacgccgta	tgaatgacgg	caaagattac	actgactata	attggcattg	11520
tgtacgagaa	cgcccacacg	caatttacgg	gcgcgcccgt	gaccatacgt	atcattttgc	11580
ccttggcact	gaactgcaag	tagagctggg	cagaccccgg	ctgcctcctg	agcaagtgcc	11640
gtgaacgcgg	agtgatgcaa	tgggtttact	gtggagtaaa	atcagtcagt	tgttcgtgga	11700
tgcccttact	gagttccttg	ttagtgtggt	tgacattgtc	atctttctcg	ccatattggt	11760
tgggttact	gttgacaggct	ggttattggt	cttccttctc	agagtggttt	gctccgcgtt	11820
tctccgttcg	cgctctgcca	ttcactcttc	cgaactatcg	aaggtcctat	gagggccttg	11880
tacccaactg	cagaccggat	gtcccacaat	tcgcagttaa	gcaccgcttg	ggtatacttt	11940
ggcatatgcg	agtctccac	ctaattgacg	aaatggcttc	tcgccgcatt	taccggacca	12000
tggaaacattc	gggtcaagcg	gcctggaagc	aggttgttag	tgaagccact	ctcacaaaac	12060
tgtcaaggct	tgacgtagtc	actcatttcc	aacacctggc	cgcagtggag	gctgattctt	12120
gccgcttcct	tagctcacga	ctcgcgatgc	tgaaaaacct	tgccgttggc	aatgtgagcc	12180
tggagtacaa	cactactttg	gaccgcgttg	agctcatctt	tcccacacca	ggtacgaggc	12240
ccaagttgac	cgatttttagg	caatggctta	tcagcgtgca	cgcttccatc	ttctcctctg	12300
tggcttcgtc	tgttaccttg	ttcacagtgc	tttggcttcg	aattccagct	ctacgctatg	12360
tttttggttt	ccattggccc	acggcaacac	atcattcgaa	ctaactatca	attacactat	12420
atgtaagcca	tgccctacca	gtcaagctgc	ccaacaaaga	ctcgagcctg	gccgtaacgt	12480

gtggtgcaaa atagggcacg acaggtgtga ggaacgtgac catgatgagt tgtcaatgtc	12540
cattccgtcc gggtagcaca acctcaaact tgaggggttat tatgcttggc tggctttttt	12600
gtccttttcc tacgcggccc aattccatcc ggagctgttc ggaataggaa acgtgtcgcg	12660
cgtctttgtg gataagcgac accagttcat ttgcgccgag catgatggac aaaattcaac	12720
catatctgcc agacacaaca tctccgcgtc gtatgcggtg tattaccatc atcaaataga	12780
cgggggcaat tggtttcatt tggaatggct gcgaccattc ttttcctcct ggctggtgct	12840
caacatctca tggtttctga ggcgttcgcc tgcaagccct gcttctcgac gcattctatca	12900
gatattaaga ccaacacgac cgcggctgcc ggtttcatgg tccttcagaa catcaattgt	12960
ttccaatctc acggtagctc ccatttacag ttgatttata acttaacggg ctcatcccaa	13020
tgtcgtgaag ccgtcggcat tccccagtac atcacgataa cggctaattgt gaccgatgaa	13080
tcgtatttgt acaacgcgga cttgctgatg ctttccgcgt gccttttcta cgcctcgga	13140
atgagcgaga aaggcttcaa agtcatcttt gggaatattt ctggcgttgt ttccgcttgt	13200
gttaatttca cagattatgt ggcccatgtg acccaacaca ctacgcagca ccatttggtg	13260
attgatcaca ttcggttact acacttcttg acaccgtcta cgatgaggtg ggctacaacc	13320
attgcttggt tgcttgccat tcttttggcg gtatgaaatg ttcttgcaag ttggggcatt	13380
tcttgactcc tcaactcttg ttctggtggc tttttttgct gtgtaccggc ttgtcttggt	13440
cctttgtcga tggcaacgac gacagctcga catcccaata catatataat ttgacgatat	13500
gcgagctgaa tgggaccgaa tggttgtccg gtcattttga ttgggcagtc gaaaccttg	13560
tgctttaccc agttgccact catatcattt cactgggttt tctcacaaca agccatttcc	13620
ttgatgcgct cggctctggc gctgtgtccg ccacaggatt cattggcgag cggtatgtac	13680
ttagcagcat gtacggcggt tgccgcttcg cggcggttcgt atgttttgtc atccgtgctg	13740
ctaaaaattg catggcttgc cgctatgcc gcaccgggt taccaacttc atcgtggacg	13800
accggggaag aatccatcga tggaagtctt caatagtggg ggagaaattg ggcaaagctg	13860
aagtcggtgg tgacctgtc aacattaagc atgttgtcct cgaaggggtt aaagctcaac	13920
ctttgacgag gacttcggct gagcaatggg aagcctagac gacttttgca acgatccac	13980
cgccgcacaa aaactcgtgc tggcctttag catcacatat acaccataa tgatatacgc	14040

```

ccttaaggtg tcacgcggcc gactcctggg gctggtgcac atcttgatat ttctgaattg 14100
ttcctttact tttgggtaca tgacatatgt gcattttcaa tccaccaacc gtgtcgcatt 14160
cactctgggg gctgtagtcg cccttttgtg ggggtgtttac agcctcacag agtcatggaa 14220
gttcatcact tccagatgca gattgtgttg cctaggccgg cgatacattc tggcccctgc 14280
ccatcacgta gaaagtgctg caggcctcca ttcaatccca gcgtctggta accgagcata 14340
cgctgtgaga aagcccggac taacatcagt gaacggcact ctagtacctg ggcttcggag 14400
cctcgtgctg ggcggaac gagctgttaa acgaggagtg gttaacctcg tcaagtatgg 14460
ccggtaaaga ccagagccag aagaaaagaa gaaatgcagc tccgatgggg aaaggccagc 14520
cagtcaatca actgtgccag ttgctgggta caatgataaa gtcccagcgc cagcaatcta 14580
ggggaggaca ggccaaaaag aagaagcctg agaagccaca ttttccccta gctgctgaag 14640
atgacattcg gcaccatctc acccaggccg aacgttcctt ctgcttgcaa tcgatccaga 14700
cggctttcaa tcaaggcgca ggaactgcgt cgctttcatc cagcgggaag gtcagtttcc 14760
aggttgagtt catgctgccg gttgctcata cagtgcgcct gattcgcgtg acttctacat 14820
ccgccagtca gggtgcaaata taatttgaca gtcagggtgaa tggccgcgat tgacgtgtgg 14880
cctctaagtc acctattcaa ttagggcgat cacatggggg tcaaacttaa ttaggcagga 14940
accatgtgac cgaaattaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 14984

```

<210> 57

<211> 14984

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SEQ ID NO:49 với đoạn cài xen mã hóa SEQ ID NO:54

<400> 57

```

atgatgtgta gggatttccc cctacataca cgacactctt agtgtttgtg taccttggag 60
gcgtgggtac agccctgccc caccctttgg tccctgttct agcccgacag gtacccttct 120
ctctcggggc gagcgcgccg cctgctgctc ccttgccggc ggaaggacct cccgagtatt 180
tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac catgtctggg atgttctccc 240
gggtgcatgtg caccgccggt gcccggtat tttggaacgc cggccaagtc tattgcacac 300

```

ggtgtctcag tgcacggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctcggtgcag	360
ttggcttggt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttcccatt ggtatcccc	420
aggtggaatg ttctccatct ggggtgttgct ggctgtcaac catttttcct ttagcgcgca	480
tgacctccgg caatcacaaac ttccctcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc	540
gtgacgggtg ctttaaccct agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtgggttgca	600
attggtatcc gattacgggg cctgtgcctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg	660
tgtccgacca accgttcctt ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac	720
gggcttgctg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacaggtggg	780
aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggctg atctcgcatg atgtggactc	840
cggaatccga tgactccacg gcttttgaag ttctgccgcc cgagctagaa caccaggtca	900
aggtccttgt tcggagcttt cccgcccatc accttgctga ccttgccgat tgggagctca	960
ctgagtcccc tgataacggt ttttccttca gcacgtcaca tccttgccgc taccttgttc	1020
gggacccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg	1080
aagtgtcag tcgcgaggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaacc aagtggggtg	1140
tgcttgcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggtcgacc	1200
ctgatgggcc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttggtac aggcacttga	1260
ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttgcctaata gtctcttcgc attgtgccga	1320
acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatgggtgccg	1380
ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccg ccaaaagtga gaaagactcg gcttccaccc	1440
tcaagggtgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactcccca cctgcggacg	1500
ggtcttggtg ttggcatgcc cttgccgcca tactgaaccg gatgattaat aatgacttca	1560
cgtcccctct gcctcggtag aacaggccgg aggacgattg ggcttctgat ggtgaccttg	1620
ctcaggccat tcaatgtttg caactacctg ccgccatagc tcggaaccgc gcctgcccta	1680
acgccaaata cctcataaaa ctcaacggag ttcatggga ggtagagggtg aggcctggaa	1740
tggtctctcg ctccctctct cgtgagtgcg ttgttggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg	1800
cgtcgcctta cccggaggac gggttgccta aacgtgcact tgaggccctg gcgtctgctt	1860

atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc	1920
cccaggagtt ctggactcct gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggct	1980
tctctagtct gtataaattg ttgttagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag	2040
gggaattcat ctatactgtt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca	2100
tggccctcct tgcaaaaatt aagggtcccat cctcaaaggc cccatccgtg actctgaacg	2160
agtgcctccc cacggatgtt ccagtcaact ctgagttaat atcttgggaa gagcccaaag	2220
accctggcgc tgctgttgct ctatgtccat cggatgcaaa agaatactaa gaaacagccc	2280
ctgaagaagc tcaagcgaga aaccgtaagg tccttcaccc tgtggtcctt accgaggaac	2340
ttagcgagca acaggtgcag gtggttgagg gtgatcagga tatgccactg gatttgactt	2400
ggccaacctt aaccgctacg gcgacccttg ttagagggcc ggtaccggac aatttgagct	2460
ctggcattgg tgcccagccc gctaccgttc aagaactcat tctggcgagg cctgcacccc	2520
gtcttggtga gcgctgtggc acggagtcga acggcagcag ttcatttctg gatttgctg	2580
acgtgcagac ctcgaccag ccttttagacc tgtccctggc cgcgtggcct gtaagggcta	2640
ccgcgtctga ccccggttgg atccacggta ggcgtgagcc tgtctttgtg aagcctcgag	2700
gtgttttctc tgatggcgag tcggcccttc agttcgga gctttccgaa gccagttctg	2760
tcgtcgatga ccggacaaaa gaagctccgg tggttgacgc ccccatcgat ttgacaactt	2820
cgaacgagac gctctctggg tctgaccctt ttgaattcgc caaattcagg cgcccgcggt	2880
tctccgcgca agctttaatc gaccgaggtg gtccgcttgc cgatgttcat gcaaagataa	2940
agagtcgggt atatgaacaa tgccttcaag cttgtgaacc tggtagtcgt gcgaccccag	3000
ccaccaagaa gtggctcgac aaaatgtggg acagggtgga catgaaaact tggcgctgca	3060
cctcgagtt ccaagctggg cacattcttg agtccctcaa attcctccct gacatgattc	3120
aagacacacc gcctcctggt ccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggctgaagc	3180
aactggtggc gcagtgggat aggaaatcga gtgtgacacc cccacaaaaa ccggttgga	3240
cggtgcttga ccaggccgtc cctctgccta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg	3300
ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttga	3360
aaagttttat gctctccggc acccgtttctg cgggggtccgt tagtcagcgc cttacgacat	3420

gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttatgct cacacttttc tcgccacggg	3480
gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttgct ctctgctct	3540
gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc	3600
ggtgtgttcg tttgggtgtt tttgggttctt ggatggcttt tgctgtattt ttattctcga	3660
ctccacccga cccagtcggt tcttcttggt accacgattc gccggagtgt catgctgagc	3720
ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttggt gtcgggccat	3780
cgggcctctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtttg	3840
ttctcctacg tatatgcatg ctgcagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc	3900
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc	3960
ttaatgtgtt tcctttttcg cgcgccaccc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggg	4020
tccaagcgcc aaaaggagtt gaccccggtc acttggcgac aggctggcgc ggggtgctgg	4080
gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg	4140
aaaagaagat atccgcccag acggtgattg ctgtcccgtg tgatcctagt caggccatta	4200
aatgcctgaa agttttgcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg	4260
tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaagggtcca gtcaaccacg	4320
actgcagggg tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga	4380
cagcacaact ggtccttggg cggggcaact ttgccaagct aaatcagacc cccctcagga	4440
actctgtccc caccaaaaaca actggtgggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat	4500
ctgtgtggac tcttgttcat ttcattcctc gcctttgggt aacgtcacct caagtgtgtg	4560
gtcgagggac ctctgacctg tgggtgttga accctttttc gtatcctact tatggccccg	4620
gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct	4680
cagccgttgc ccatctttcc ggtagagagg tggggatttt tattttgggt cttgcctcct	4740
tgggcgcttt agcccaccgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt	4800
tttgtgctta cgccctggccc atgagctcct ggttaatttg cttctttcct atgctcttga	4860
ggtgggtaac ccttcattcct ctactatgc tttgggtgca ctcatTTTTTg gtgttttgcc	4920
taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccggtct tctttgggca gttggccggt	4980

tcacccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac	5040
gtggtgcagc tgctgtagca acggctccag aagg tactta catggcggcc gttcggagag	5100
ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag	5160
gtgctttcag aactcaaaag cctgcctta acaccgtgaa tgtcgtaggc tcttcccttg	5220
gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt	5280
tgaatggtaa cacagccagg gtcactggtg attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata	5340
ctaattggta ttatgcctgg tcccatgctg atgactggca aggcgttgcc cctatggtta	5400
agatcgctaa ggggtatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg	5460
gcatcatggg ggaaggattc gccttctgtt tctaactg tggcgactca gggtcacctg	5520
tcatttcaga agctggtgac cttattggag tccataccgg ttcaaacaaa ctcggttctg	5580
gtcttgtgac aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc	5640
tttctagaca ttttgcaggt ccaagcgctc ctcttgggga cattaagttg agcccagcca	5700
tcatccctga tgtgacaact attccgagtg acttggcatc gtccttget tctgtccccg	5760
tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgcgt ctttttccct ctctggcgca	5820
tgatgggcca tgctggaca ccattgttg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc	5880
tcccagcagt cttgggtccga gctgtgttct cttttgcact ctttgtactt gcatgggcca	5940
ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca	6000
ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcgga	6060
cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgcccc	6120
ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cgggtgggctc catgccctcg	6180
gcgtaatttt gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctggtt ggtgatggga	6240
gtttctcaag cgctttcttc ctacggtatt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt	6300
cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc	6360
aagctgacct tgatTTTTTg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa	6420
acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg	6480
agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt	6540

tcgctgagac	ggccactccg	tcacttgaca	caggggacgt	gattgttctg	cttgggcaac	6600
accccatg	atccatcctc	gacattaatg	tggggggtga	aaggaaaact	gtgtctgtgc	6660
aagaaacacg	atgcctgggt	ggttccaaat	tcagtgtctg	cactgtcgtg	tccaacacgc	6720
ccgtggatac	cttgaccggt	atcccacttc	agacgccaac	cccacttttt	gaaaatggcc	6780
cgcgccatcg	cagcgaggac	gacgacctca	aagttgagag	aatgaaaaaa	cactgtgtat	6840
ccctcggcct	ccacaaaatc	aatggtaaag	tttactgcaa	aatttgggac	aagtctaacg	6900
gcgacacctt	ttacacggat	gattccccgat	acactcaaga	ccatgctttt	caggacaggt	6960
caaccgacta	tagagacagg	gattatgaag	gtgtacagac	cgccccccaa	cagggattcg	7020
atccaaagtc	cgaagcccct	gttggcactg	ttgtaatcgg	tggcattacg	tataacaggc	7080
atctgggtcaa	aggtaaggag	gtcctagtct	ccaaacctga	caactgcctt	gaagctgcc	7140
gactgtccct	tgagcaagct	cttgctggga	tgggccaaac	ttgtgacctt	acagctaccg	7200
aagtggagaa	actaaagcgc	atcattagtc	aactccaagg	tctgaccact	gaacaggcct	7260
taaactgcta	gccgccagcg	gcttgaccgg	ctgtggccgc	ggcggcctag	ttgtaactga	7320
aacggcggt	aaaatcgtaa	aataccacag	cagaactttc	accttaggct	ctttagacct	7380
aaaagtcacc	tccgaggtgg	aggtaagaa	atcaactgag	caggggcacg	ctgtcgtggc	7440
gaacttatgt	tccggtgtcg	tcttgatgag	gcctcaccca	ccgtcccttg	ttgacgttct	7500
cctcaaacc	ggacttgaca	caacaccgg	cattcaacca	gggcatgggg	ccgggaatat	7560
gggcgtgaac	ggttctat	gggattttga	aactgcaccc	acaaaggtag	aactagagtt	7620
gtccaagcaa	ataatccaag	catgtgaagt	caggcgcggg	gacgccccta	acctccaact	7680
cccctacaag	ctttatcctg	tcagggggga	ccccgagcgg	cgtaaaggct	gccttgtcaa	7740
cactaggttt	ggagatttac	cttacaaaac	tccccagac	accaagtccg	caattcatgc	7800
ggcttggtgc	ctgcatccca	atgggggtcct	cgtgtctgat	ggcaaatacca	cgctgggtac	7860
cactcttcaa	catggtttcg	agctttatgt	cccactgta	ccttatagt	tcattggaata	7920
ccttgattca	cgccctgaca	ccccttttat	gtgtactaaa	catggcactt	ccaaggctgc	7980
tgcagaggac	ctccaaaaat	atgacctatc	cactcaagg	tttgtcttgc	ctggggctct	8040
acgcctagt	cgcaggttca	tctttagcca	tgttggttaag	gcgccaccac	tgttccttcc	8100

atcaacctac cctgccaaaga actccatggc aggggtcaat ggccagaggt tcccaacaaa	8160
ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgcgcc cgtgccgtca aggaaaattg	8220
gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaaccta aaactagaac	8280
catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtggtgtcac	8340
ccaggcgttc atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa	8400
ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcgatcg	8460
cagcaccccc gccattgtga ggtggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg	8520
tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctgttgccat gaccttgtgg caacgcagga	8580
tggcgctttc aaaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac cccgtcacca gtgtgtccaa	8640
caccgtctac tcaactgataa tttagccca gcacatggtg ctttcggcct tgaagatggg	8700
tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa tttagaggacc ttcttgaaat	8760
ccagcccatg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgtat gcggaaagac ccacttttcc	8820
caactaccat tgggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggctttaaaa cggacccaaa	8880
gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca	8940
gttagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttgca tatcatatga aggcgcagaa	9000
cgcctcagag tattatgcgt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga	9060
ccatgacccc gagtggtatg aggatcttat ctgcggcatc gccgggtgtg ctcgccagga	9120
cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca	9180
taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgcgg catctgcgac gccaaagccg actatgcgtc	9240
cgcctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gccagtcac	9300
tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg	9360
ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctcgtac	9420
cattatcatg aaggtggaca acaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtcccc	9480
tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg	9540
agactaccaa gtggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaaggtggc	9600
ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccggaa aaaccacctg	9660

gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatggt	9720
tgacatagtc agtgctctta aagtttgcag gtattccatc ccaggagcct caggactccc	9780
ttttccacca cctgccagggt ccggggccgtg ggttaggctc atcgccagcg gacatgtccc	9840
tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagg atattgcaat catctagaca ttctaaggct	9900
gctttccaaa acaccccttg tgtgtttggg tgaccttcag caacttcacc cggtcggctt	9960
tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag	10020
at ttggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa	10080
ggccaggaac accagagtgg ttttcaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac	10140
accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac	10200
cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact	10260
tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca	10320
ggagtttttc aacttaaccc ccgagcgac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga	10380
tgagctggtt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac	10440
aggttcacc cgaatttcgag tatcggaccc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttggtc	10500
ggccagtcta gaagggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tggggtttta	10560
cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc	10620
agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgccc	10680
aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cgggtgcagg tatgtggtcg ggccatccat	10740
ttttcttggc actcctggtg tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg ggggcgagcc	10800
tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata	10860
tctcgacgcg gctgaggaag aggcagcgag agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt	10920
caaaggcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggtccct	10980
gcctaaagac tctgttgctg tggttggggg gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt	11040
gtgcactctc accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc	11100
atcaaaatgc tggaaactta aactggattt cagggatgtt cgactgatgg tctggaaagg	11160
cgccacagcc tatttccagt tggaagggt gacatggtca gcgctgccc attatgctag	11220

gttcattcag ctaccaag atgccgttgt gtacatcgat ccgtgtatag ggccggcaac	11280
agccaatcgc aaggttgtgc gaaccacaga ctggcgggcc gacctggcag tgacaccgta	11340
tgattacggg gctcagggtca ttttgacaac agcctgggtc gaggaccttg ggccgcagtg	11400
gaagatTTTTT gggttgcagc ctttcagacg aacatttggc tttgagaaca ctgaagattg	11460
ggcaattctc gcacgccgta tgaatgacgg caaagattac actgactata attggcattg	11520
tgtacgagaa cgcccacacg caatttacgg gcgcgcccgt gaccatacgt atcattttgc	11580
ccttggcact gaactgcaag tagagctggg cagaccccg ctgcctcctg agcaagtgcc	11640
gtgaacgcgg agtgatgcaa tgggtttact gtggagtaaa atcagtcagt tgttcgtgga	11700
tgcccttact gagttccttg ttagtgtggg tgacattgtc atctttctcg ccatattggt	11760
tgggttact gttgcaggct ggttattggg ctccctctc agagtgggtt gctccgcgtt	11820
tctccgttcg cgctctgcca ttcactcttc cgaactatcg aaggtcctat gagggttgc	11880
taccaactg cagaccgat gtcccacaat tcgcagttaa gcaccggtg ggtatacttt	11940
ggcatatgcg agtctccac ctaattgacg aaatggtctc tcgccgcatt taccggacca	12000
tggaacattc gggtaagcg gcctggaagc aggttgtag tgaagccact ctcacaaaac	12060
tgtcaaggct tgacgtagtc actcatttcc aacacctggc cgcagtggag gctgattctt	12120
gccgcttcct tagctcacga ctgcgatgc tgaaaaacct tgccgttggc aatgtgagcc	12180
tggagtacaa cactactttg gaccgcgttg agctcatctt tcccacacca ggtacgaggc	12240
ccaagttgac cgatttttag caatggctta tcagcgtgca cgcttccatc ttctcctctg	12300
tggcttcgtc tgttaccttg ttcacagtgc tttggcttcg aattccagct ctacgctatg	12360
tttttggtt ccatggccc acggcaacac atcattcgaa ctaactatca attacactat	12420
atgtaagcca tgccctacca gtcaagctgc ccaacaaaga ctcgagcctg gccgtaacgt	12480
gtggtgcaaa atagggcacg acaggtgtga ggaacgtgac catgatgagt tgtcaatgtc	12540
cattccgtcc gggtagaca acctcaaact tgaggggttat tatgcttggc tggctttttt	12600
gtccttttcc tacgcggccc aattccatcc ggagctgttc ggaataggaa acgtgtcgcg	12660
cgtctttgtg gataagcgac accagttcat ttgcgccgag catgatggac aaaattcaac	12720
catatctgcc agacacaaca tctccgcgtc gtatgcggtg tattaccatc atcaaataga	12780

cgggggcaat tggtttcatt tggaatggct gcgaccattc ttttcctcct ggctggtgct	12840
caacatctca tggtttctga ggcgttcgcc tgcaagccct gcttctcgac gcatctatca	12900
gatattaaga ccaacacgac cgcggctgcc ggtttcatgg tccttcagaa catcaattgt	12960
ttccaatctc acggtagctc ccatttacag ttgatttatc agttaacggg ctcaccccaa	13020
tgctgtgaag ccgtcggcat tccccagtac atcacgataa cggctaattgt gaccgatgaa	13080
tcgtatttgt acaacgcgga cttgctgatg ctttcgcgct gccttttcta cgcctcggaa	13140
atgagcgaga aaggcttcaa agtcactctt gggaatattt ctggcgttgt ttccgcttgt	13200
gttaatttca cagattatgt ggcccatgtg acccaacaca ctcagcagca ccatttggta	13260
attgatcaca ttcggttact acacttcttg acaccgtcta cgatgaggtg ggctacaacc	13320
attgcttggt tgcttgccat tcttttggcg gtatgaaatg ttcttgcaag ttggggcatt	13380
tcttgactcc tcaactcttg ttctggtggc tttttttgct gtgtaccggc ttgtcttggt	13440
cctttgtcga tggcaacgac gacagctcga catcccaata catatataat ttgacgatat	13500
gcgagctgaa tgggaccgaa tggttgtccg gtcattttga ttgggcagtc gaaacctttg	13560
tgctttaccc agttgccact catatcattt cactggggtt tctcacaaca agccatttcc	13620
ttgatgcgct cggctctcggc gctgtgtccg ccacaggatt cattggcgag cggtatgtac	13680
ttagcagcat gtacggcggt tgccgcttcg cggcgttcgt atgttttgtc atccgtgctg	13740
ctaaaaattg catggcttgc cgctatgcc gcaccgggt taccaacttc atcgtggacg	13800
accggggaag aatccatcga tggaaagtct caatagtggg ggagaaattg ggcaaagctg	13860
aagtcggtgg tgacctgtc aacattaagc atgttgtcct cgaaggggtt aaagctcaac	13920
ctttgacgag gacttcggct gagcaatggg aagcctagac gacttttgca acgatccac	13980
cgcgcacaaa aaactcgtgc tggcctttag catcacatat acaccataa tgatatacgc	14040
ccttaagggtg tcacgcggcc gactcctggg gctgttgcac atcttgatat ttctgaattg	14100
ttcctttact tttgggtaca tgacatatgt gcattttcaa tccaccaacc gtgtcgcatt	14160
cactctgggg gctgtagtcg cccttttggt ggggtgtttac agcctcacag agtcatggaa	14220
gttcatcact tccagatgca gattgtgttg cctaggccgg cgatacattc tggcccctgc	14280
ccatcacgta gaaagtgctg caggcctcca ttcaatccca gcgtctggta accgagcata	14340


```

cgctgtgaga aagcccgag taacatcagt gaacggcact ctagtacctg ggcttcggag 14400
cctcgtgctg ggccggcaaac gagctgttaa acgaggagtg gttaacctcg tcaagtatgg 14460
ccggtaagaa ccagagccag aagaaaagaa gaaatgcagc tccgatgggg aaaggccagc 14520
cagtcaatca actgtgccag ttgctgggta caatgataaa gtcccagcgc cagcaatcta 14580
ggggaggaca ggccaaaaag aagaagcctg agaagccaca ttttccccta gctgctgaag 14640
atgacattcg gcaccatctc acccaggccg aacgttccct ctgcttgcaa tcgatccaga 14700
cggctttcaa tcaaggcgca ggaactgcgt cgctttcatc cagcgggaag gtcagtttcc 14760
aggttgagtt catgctgccg gttgctcata cagtgcgcct gattcgcgtg acttctacat 14820
ccgccagtca gggtgcaaat taatttgaca gtcagggtgaa tggccgcgat tgacgtgtgg 14880
cctctaagtc acctattcaa ttagggcgat cacatggggg tcaaacttaa ttaggcagga 14940
accatgtgac cgaaattaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 14984

```

<210> 58

<211> 14984

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SEQ ID NO:48 với đoạn khuyết mã hóa protein ORF4 với sự khuyết đoạn của 14 aa (aa 56-69), trong đó bao gồm đoạn cài xen mã hóa SEQ ID NO:55

<400> 58

```

atgatgtgta gggatttccc cctacataca cgacactctt agtgtttgtg taccttggag 60
gcgtgggtac agccctgccc caccctttgg tccctgttct agcccgacag gtacccttct 120
ctctcggggc gagcgcgccg cctgctgctc ccttgccggc ggaaggacct cccgagtatt 180
tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac catgtctggg atgttctccc 240
gggtgcatgtg cccccggct gcccggggat tttggaacgc cggccaagtc tattgcacac 300
gggtgtctcag tgcacggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctcggtgcag 360
ttggcttggt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttcccatt ggtatcccc 420
aggtggaatg ttctccatct ggggtgttgc ggctgtcaac catttttccct ttagcgcgca 480
tgacctccg caatcacaac ttccttcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc 540

```

gtgacggttg cttaacccct agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtggttgca	600
attggtatcc gattacgggg cctgtgcctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg	660
tgtccgacca accgttccct ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac	720
gggcttgtcg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacaggtggg	780
aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggtcg atctcgcatg atgtggactc	840
cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccaggtca	900
aggtccttgt tcggagcttt cccgcccata accttgtcga ccttgccgat tgggagctca	960
ctgagtgccc tgataacggt ttttccttca gcacgtcaca tccttgccgc taccttgttc	1020
gggacccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg	1080
aagtgtcag tcgcgaggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaacc aagtggggtg	1140
tgcttgcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggtcgacc	1200
ctgatggtcc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttggtac aggcacttga	1260
ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttgcctaata gtctcttcgc attgtgccga	1320
acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatggtgccg	1380
ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccg ccaaagtga gaaagactcg gcttccaccc	1440
tcaaggttgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactcccca cctgcggacg	1500
ggtcttgtgg ttggcatgcc cttgccgccca tactgaaccg gatgattaat aatgacttca	1560
cgtccctctt gcctcggtac aacaggccgg aggacgattg ggcttctgat ggtgaccttg	1620
ctcaggccat tcaatgtttg caactacctg ccgccatagc tcggaaccgc gcctgcccta	1680
acgccaaata cctcataaaa ctcaacggag ttcatgggga ggtagagggtg aggcctggaa	1740
tggctcctcg ctccctctct cgtgagtgcg ttgttggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg	1800
cgtcgcctta cccggaggac gggttgccta aacgtgcact tgaggccctg gcgtctgctt	1860
atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc	1920
cccaggagtt ctggactctt gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggct	1980
tctctagtct gtataaattg ttgttagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag	2040
gggaattcat ctatactggt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca	2100

tgccctcct	tgcaaaaatt	aaggtcccat	cctcaaaggc	cccatccgtg	actctgaacg	2160
agtgttccc	cacggatgtt	ccagtcaact	ctgagttaat	atcttgggaa	gagcccaaag	2220
accctggcgc	tgctgttgtc	ctatgtccat	cggatgcaaa	agaatctaag	gaaacagccc	2280
ctgaagaagc	tcaagcgaga	aaccgtaagg	tccttcaccc	tgtggtcctt	accgaggaac	2340
ttagcgagca	acaggtgcag	gtggttgagg	gtgatcagga	tatgccactg	gatttgactt	2400
ggccaacctt	aaccgctacg	gcgaccctg	ttagagggcc	ggtaccggac	aatttgagct	2460
ctggcattgg	tgcccagccc	gctaccgttc	aagaactcat	tctggcgagg	cctgcacccc	2520
gtcttgttga	gcgctgtggc	acggagtcca	acggcagcag	ttcatttctg	gatttgccctg	2580
acgtgcagac	ctcggaccag	ccttttagacc	tgtccctggc	cgcgtggcct	gtaagggcta	2640
cgcgtctga	ccccggttgg	atccacggta	ggcgtgagcc	tgtctttgtg	aagcctcgag	2700
gtgttttctc	tgatggcgag	tcggcccttc	agttcggaga	gctttccgaa	gccagttctg	2760
tcgtcgatga	ccggacaaaa	gaagctccgg	tggttgacgc	cccatcgat	ttgacaactt	2820
cgaacgagac	gctctctggg	tctgaccctt	ttgaattcgc	caaattcagg	cgcccgcgtt	2880
tctccgcgca	agctttaatc	gaccgaggtg	gtccgcttgc	cgatgttcat	gcaaagataa	2940
agagtcgggt	atatgaacaa	tgccttcaag	cttgtgaacc	tggtagtcgt	gcgaccccag	3000
ccaccaagaa	gtggctcgac	aaaatgtggg	acagggtgga	catgaaaact	tggcgtcgca	3060
cctcgcagtt	ccaagctggg	cacattcttg	agtcctcaa	attcctccct	gacatgattc	3120
aagacacacc	gcctcctgtt	cccaggaaga	accgagctgg	tgacagtgcc	ggcctgaagc	3180
aactgggtggc	gcagtgggat	aggaaatcga	gtgtgacacc	ccccacaaaa	ccggttggac	3240
cgggtgcttga	ccaggccgtc	cctctgccta	tggacatcca	gcaaggagat	gccatctccg	3300
ctgacaagcc	acccattcgc	caaaaccctt	ctagtcaagt	agatgtgggt	ggaggttggg	3360
aaagttttat	gctctccggc	acccgtttcg	cggggctcgt	tagtcagcgc	cttacgacat	3420
gggtttttga	ggttctctcc	catctcccag	cttttatgct	cacacttttc	tcgccacggg	3480
gctctatggc	tccaggtgat	tggctgtttg	caggtgctgt	tctacttgct	ctcctgctct	3540
gccgttctta	cccaatactc	ggatgccttc	ccttattggg	tgtcttttct	ggttctgtgc	3600
ggtgtgttcg	tttgggtgtt	tttggttcct	ggatggcttt	tgctgtattt	ttattctcga	3660

ctccacccga cccagtcggt tcttcttgtg accacgattc gccggagtgt catgctgagc	3720
ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttgtg gtcgggccat	3780
cgggcctctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtttg	3840
ttctcctacg tatatgcatg ctgcgagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc	3900
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc	3960
ttaatgtgtt tcctttttcg cgcgccaccc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggg	4020
tccaagcgcc aaaaggagtt gaccccgctg acttggcgac aggctggcgc ggggtgctgg	4080
gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg	4140
aaaagaagat atccgcccag acggtgattg ctgtcccgtg tgatcctagt caggccatta	4200
aatgcctgaa agttttgcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg	4260
tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc catTTTTTcc gaaggtccca gtcaaccag	4320
actgcagggt tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggattattcg	4380
cagcacaact ggtccttggg cggggcaact ttgccaagct aaatcagacc cccctcagga	4440
actctgtccc caccaaaaaca actggtgggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat	4500
ctgtgtggac tcttgttcat ttcattcctc gcctttgggt aacgtcacct caagtgtgtg	4560
gtcgagggac ctctgacccg tgggtgttca accctttttc gtatcctact tatggccccg	4620
gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct	4680
cagccgttgc ccatctttcc ggtagagagg tggggatttt tattttgggt cttgcctcct	4740
tgggcgcttt agcccaccgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt	4800
tttgtgctta cgcctggccc atgagctcct ggttaatttg cttctttcct atgctcttga	4860
gggtgggtaac ccttcattcct ctactatgc tttgggtgca ctcatTTTTg gtgttttgcc	4920
taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccggtct tctttgggca gttggccgtt	4980
tcaccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac	5040
gtggtgcagc tgctgtagca acggctccag aaggtactta catggcggcc gttcggagag	5100
ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag	5160
gtgctttcag aactcaaaag ccctgcctta acaccgtgaa tgtcgtaggc tcttccttg	5220

gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt	5280
tgaatggtaa cacagccagg gtcactggtg attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata	5340
ctaattggtga ttatgcctgg tcccatgctg atgactggca aggcgttgcc cctatggtta	5400
agatcgctaa ggggtatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg	5460
gcatcatggg ggaaggattc gccttctgtt tctaactg tggcgactca gggtcacctg	5520
tcatttcaga agctgggtgac cttattggag tccataccgg ttcaaacaaa ctcggttctg	5580
gtcttgtgac aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc	5640
tttctagaca ttttgcaggt ccaagcgtcc ctcttgggga cattaagttg agcccagcca	5700
tcacccctga tgtgacaact attccgagtg acttggcatc gtccttgct tctgtccccg	5760
tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgctg ctttttctt ctctggcgca	5820
tgatgggcca tgctggaca cccattgttg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc	5880
tcccagcagt cttggtccga gctgtgttct cttttgcact ctttgtactt gcatgggcca	5940
ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca	6000
ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga	6060
cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgcccc	6120
ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cgggtgggctc catgccctcg	6180
gcgtaatttt gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctgggtt ggtgatggga	6240
gtttctcaag cgctttcttc ctacggtatt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt	6300
cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc	6360
aagctgacct tgattttttg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa	6420
acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg	6480
agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt	6540
tcgctgagac ggccactccg tcaattgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac	6600
accccatgg atccatcctc gacattaatg tggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc	6660
aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc	6720
ccgtggatac cttgaccggt atcccacttc agacgccaac cccacttttt gaaaatggcc	6780

cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat	6840
ccctcgggctt ccacaaaatc aatggtaaag tttactgcaa aatttgggac aagtctaacg	6900
gcgacacctt ttacacggat gattccccgat acactcaaga ccatgctttt caggacaggt	6960
caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgccccccaa cagggattcg	7020
atccaaagtc cgaagcccct gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc	7080
atctgggtcaa aggtaaggag gtccatagttc ccaaacctga caactgcctt gaagctgcc	7140
gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggcctaac ttgtgacctt acagctaccg	7200
aagtggagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt	7260
taaactgcta gccgccagcg gcttgacctg ctgtggccgc ggcggcctag ttgtaactga	7320
aacggcggta aaaatcgtaa aataccacag cagaactttc accttaggct ctttagacct	7380
aaaagtcacc tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc	7440
gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gcctcaccca ccgtcccttg ttgacgttct	7500
cctcaaaccg ggacttgaca caacaccccg cattcaacca gggcatgggg ccgggaatat	7560
gggcgtgaac ggttctatctt gggattttga aactgcacct acaaaggtag aactagagtt	7620
gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt caggcgcggg gacgccccta acctccaact	7680
cccctacaag ctttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtaa	7740
cactaggttt ggagatttac cttacaaaac tccccagac accaagtccg caattcatgc	7800
ggcttggtgc ctgcatcca atggggctct cgtgtctgat ggcaaacca cgctgggtac	7860
cactcttcaa catggtttcg agctttatgt cccactgta ccttatagtg tcatggaata	7920
ccttgattca cgccctgaca ccccttttat gtgtactaaa catggcactt ccaaggctgc	7980
tgcagaggac ctccaaaaat atgacctatc cactcaaggg tttgtcttgc ctggggctct	8040
acgcctagtg cgcaggttca tctttagcca tgttggttaag gcgccaccac tgttccttcc	8100
atcaacctac cctgccaaaga actccatggc aggggtcaat ggccagagggt tcccaacaaa	8160
ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgcgcc cgtgccgtca aggaaaattg	8220
gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaacct	8280
catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtggtgtcac	8340

ccaggcggttc atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa	8400
ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcgatcg	8460
cagcaccccc gccattgtga ggtgggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg	8520
tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctgttgccat gaccttgtgg caacgcagga	8580
tggcgctttc aaaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac cccgtcacca gtgtgtccaa	8640
caccgtctac tcaactgataa ttacgcca gcacatgggtg ctttcggcct tgaagatggg	8700
tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa ttgaggacc ttcttgaaat	8760
ccagcccatg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgat gcggaaagac ccacttttcc	8820
caactacat tggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggctttaaaa cggacccaaa	8880
gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca	8940
gttagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttgca tatcatatga aggcgagaa	9000
cgcctcagag tattatgcgt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga	9060
ccatgacccc gagtggtatg aggatcttat ctgcggcatc gcccggtgtg ctcgccagga	9120
cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca	9180
taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgcgg catctgcgac gccaaagccg actatgcgtc	9240
cgcctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gccagtcac	9300
tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg	9360
ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctcgtac	9420
cattatcatg aagggtggaca aaaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtccc	9480
tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg	9540
agactaccaa gtggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaagggtggc	9600
ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttcgggaa aaaccacctg	9660
gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatgtt	9720
tgacatagtc agtgctctta aagtttgcag gtattccatc ccaggagcct caggactccc	9780
ttttccacca cctgccaggt ccgggcccgtg ggtaggctc atcgccagcg gacatgtccc	9840
tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagg atattgcaat catctagaca ttctaaggct	9900

gctttccaaa acaccccttg tgtgtttggg tgaccttcag caacttcacc cggtcggctt	9960
tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag	10020
atttggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa	10080
ggccaggaac accagagtgg ttttcaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac	10140
accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac	10200
cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact	10260
tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gacctcatg accaactcca	10320
ggagtttttc aacttaaccc ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga	10380
tgagctgggt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac	10440
aggttcacc cgaatttcgag tatcggacc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttggtc	10500
ggccagtcta gaaggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tggggtttta	10560
cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc	10620
agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgccc	10680
aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cggcgcaggg tatgtggctg ggccatccat	10740
ttttcttggc actcctggtg tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg ggggcgagcc	10800
tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata	10860
tctcgacgcg gctgaggaag aggcagcgag agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt	10920
caaaggcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggtccct	10980
gcctaaagac tctgttgctg tggttgggggt gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt	11040
gtgcactctc accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc	11100
atcaaaatgc tggaactta aactggatth cagggatggt cgactgatgg tctggaaagg	11160
cgccacagcc tatttccagt tggaagggt gacatggtca gcgctgccc attatgctag	11220
gttcattcag ctaccaagg atgccgttgt gtacatcgat ccgtgtatag ggccggcaac	11280
agccaatcgc aaggttgtgc gaaccacaga ctggcgggcc gacctggcag tgacaccgta	11340
tgattacggt gctcaggtca ttttgacaac agcctgggtc gaggaccttg ggccgcagtg	11400
gaagatthtg gggttgcagc ctttcagacg aacatthggc tttgagaaca ctgaagattg	11460

ggcaattctc	gcacgccgta	tgaatgacgg	caaagattac	actgactata	attggcattg	11520
tgtacgagaa	cgccccacacg	caattttacgg	gcgcgcccggt	gaccatacgt	atcatttttgc	11580
ccttggcact	gaactgcaag	tagagctggg	cagaccccgg	ctgcctcctg	agcaagtgcc	11640
gtgaacgcgg	agtgatgcaa	tgggtttact	gtggagtaaa	atcagtcagt	tgttcgtgga	11700
tgccttcact	gagttccttg	ttagtgtggg	tgacattgtc	atctttctcg	ccatattggt	11760
tgggttcact	gttgcaggct	ggttattggg	cttccttctc	agagtgggtt	gctccgcggt	11820
tctccgttcg	cgctctgcca	ttcactcttc	cgaactatcg	aaggtcctat	gagggccttg	11880
tacccaactg	cagaccggat	gtcccacaat	tcgcagttaa	gcaccggttg	ggtatacttt	11940
ggcatatgcg	agtctccac	ctaattgacg	aaatgggtctc	tcgccgcatt	taccggacca	12000
tggaacattc	gggtcaagcg	gcctggaagc	aggttgttag	tgaagccact	ctcacaaaac	12060
tgtcaaggct	tgacgtagtc	actcatttcc	aacacctggc	cgcagtggag	gctgattctt	12120
gccgcttcct	tagctcacga	ctcgcgatgc	tgaaaaacct	tgccgttggc	aatgtgagcc	12180
tggagtacaa	cactactttg	gaccgcgttg	agctcatctt	tcccacacca	ggtacgaggc	12240
ccaagttgac	cgatttttagg	caatggctta	tcagcgtgca	cgcttccatc	ttctcctctg	12300
tggcttcgtc	tgttaccttg	ttcacagtgc	tttggcttcg	aattccagct	ctacgctatg	12360
tttttggttt	ccattggccc	acggcaacac	atcattcgaa	ctaactatca	attacactat	12420
atgtaagcca	tgccctacca	gtcaagctgc	ccaacaaaga	ctcgagcctg	gccgtaacgt	12480
gtggtgcaaa	atagggcacg	acaggtgtga	ggaacgtgac	catgatgagt	tgtcaatgtc	12540
cattccgtcc	gggtacgaca	acctcaaact	tgagggttat	tatgcttggc	tggctttttt	12600
gtccttttcc	tacgcggccc	aattccatcc	ggagctgttc	ggaataggaa	acgtgtcgcg	12660
cgtctttgtg	gataagcgac	accagttcat	ttgcgccgag	catgatggac	aaaattcaac	12720
catatctgcc	agacacaaca	tctccgcgtc	gtatgcggtg	tattaccatc	atcaaataga	12780
cgggggcaat	tggtttcatt	tggaatggct	gcgaccattc	ttttcctcct	ggctggtgct	12840
caacatctca	tggtttctga	ggcgttcgcc	tgcaagccct	gcttctcgac	gcatctatca	12900
gatattaaga	ccaacacgac	cgcggctgcc	ggtttcatgg	tccttcagaa	catcaattgt	12960
ttccaatctc	ccggtagctc	ccatttacag	ttgatttata	acttaacggg	ctcatcccaa	13020

tgctcgtgaag ccgtcggcat tccccagtac atcacgataa cggctaattgt gaccgatgaa	13080
tcgtatattgt acaacgcgga cttgctgatg ctttccgcgt gccttttcta cgcctcggaa	13140
atgagcggaga aaggcttcaa agtcatcttt gggaatatatt ctggcgttgt ttccgcttgt	13200
gttaatttca cagattatgt ggcccatgtg acccaacaca ctcagcagca ccatttggtgta	13260
attgatcaca ttcggttact acacttcttg acaccgtcta cgatgaggtg ggctacaacc	13320
attgcttgtt tgcttgccat tcttttggcg gtatgaaatg ttcttgcaag ttggggcatt	13380
tcttgactcc tcaactcttg tcttggtggc tttttttgct gtgtaccggc ttgtcttggt	13440
cctttgtcga tggcaacgac gacagctcga catcccaata catatataat ttgacgatat	13500
gcgagctgaa tgggaccgaa tggttgtccg gtcattttga ttgggcagtc gaaacctttg	13560
tgctttacc agttgccact catatcattt cactgggttt tctcacaaca agccatttcc	13620
ttgatgcgct cggctctcggc gctgtgtccg ccacaggatt cattggcgag cggtatgtac	13680
ttagcagcat gtacggcggt tgcgccttcg cggcgcttcgt atgttttgtc atccgtgctg	13740
ctaaaaattg catggcttgc cgctatgcc gcacccgggt taccaacttc atcgtggacg	13800
accggggaag aatccatcga tggaagtctt caatagtggg ggagaaattg ggcaaagctg	13860
aagtcggtgg tgaccttgtc aacattaagc atgttgtcct cgaaggggtt aaagctcaac	13920
ctttgacgag gacttcggct gagcaatggg aagcctagac gacttttgca acgatcccac	13980
cgccgcacaa aaactcgtgc tggcctttag catcacatat acaccataa tgatatacgc	14040
ccttaaggtg tcacgcggcc gactcctggg gctgttgac atcttgatat ttctgaattg	14100
ttcctttact tttgggtaca tgacatatgt gcattttcaa tccaccaacc gtgtcgcatt	14160
cactctgggg gctgtagtcg cccttttgtg ggggtgtttac agcctcacag agtcatggaa	14220
gttcatcact tccagatgca gattgtgttg cctaggccgg cgatacattc tggcccctgc	14280
ccatcacgta gaaagtgctg caggcctcca ttcaatccca gcgtctggta accgagcata	14340
cgctgtgaga aagcccggac taacatcagt gaacggcact ctagtacctg ggcttcggag	14400
cctcgtgctg ggcggcaaac gagctgttaa acgaggagtg gttaacctcg tcaagtatgg	14460
ccggtaaaga ccagagccag aagaaaagaa gaaatgcagc tccgatgggg aaaggccagc	14520
cagtcaatca actgtgccag ttgctgggta caatgataaa gtcccagcgc cagcaatcta	14580

ggggaggaca	ggccaaaaag	aagaagcctg	agaagccaca	ttttccccta	gctgctgaag	14640
atgacattcg	gcaccatctc	accagggccg	aacgttcctt	ctgcttgcaa	tcgatccaga	14700
cggctttcaa	tcaaggcgca	ggaactgcgt	cgctttcatc	cagcgggaag	gtcagtttcc	14760
aggttgagtt	catgctgccg	gttgctcata	cagtgcgcct	gattcgcgtg	acttctacat	14820
ccgccagtca	gggtgcaaat	taatttgaca	gtcaggtgaa	tggccgcgat	tgacgtgtgg	14880
cctctaagtc	acctattcaa	ttagggcgat	cacatggggg	tcaaacttaa	ttaggcagga	14940
accatgtgac	cgaaattaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa		14984

1/7

Figure 1

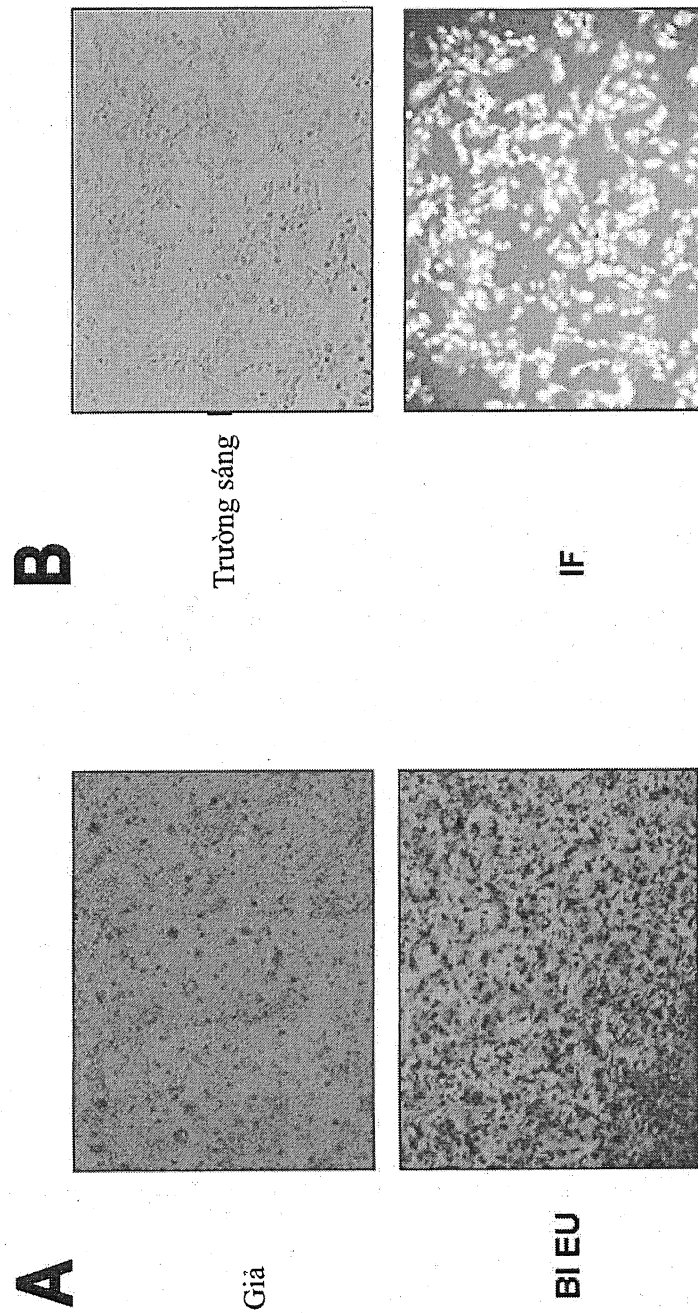


Figure 2

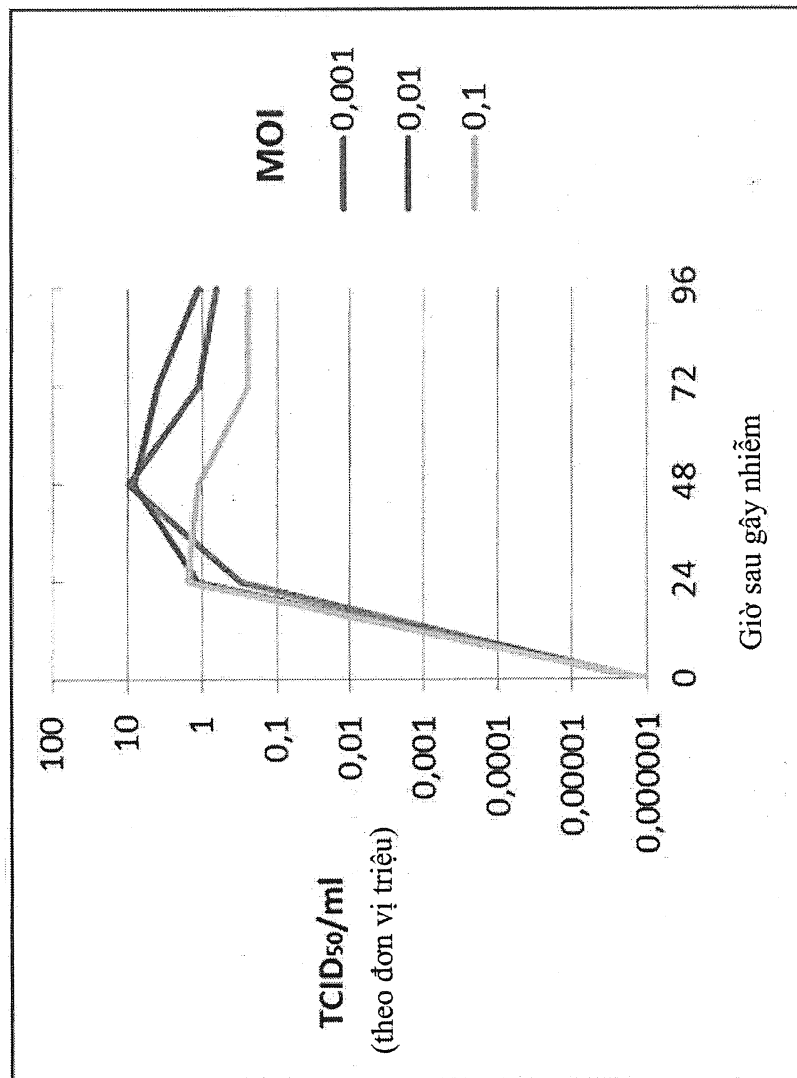


Figure 3

	RMM	RG	PR24	E32	SFP
	R22	PR24	E32	H52	
q1	325534751	gb	AD22	0000	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	325534724	gb	AD22	0001	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	156181651	gb	ABU5	0002	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	159147384	gb	ABW9	0003	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	194338901	gb	ACF4	0004	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	224177850	gb	ACG6	0005	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	224177880	gb	ACG6	0006	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	211907865	gb	ACJ1	0007	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	399145994	gb	AFP2	0008	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	260175548	gb	ACX3	0009	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	254771965	gb	ACT8	0010	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	187372768	gb	ACD0	0011	ADVVDIGRGAVVAG--G--KVSNA PRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHISFPPHHVVDMSRTEMT
q1	331399	gb	AAA4627	0012	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	51094058	gb	AAI95	0013	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	302393818	sp	Q045	0014	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	112821998	gb	AB12	0015	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	322518723	gb	ADX0	0016	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	262358373	gb	ACY5	0017	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	259017818	gb	ACV8	0018	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	322518732	gb	ADX0	0019	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	99082873	gb	ASF66	0020	SDVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
q1	40019009	gb	AA37	0021	SDVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
			nspl1	0022	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE
			nspl5IEU	0023	SSVYRNKKFVVFIDSSINGRSRMMNTESDSAALEVLPELERQVEILIRSPPAHHPVVDLADWELTE

Figure 4

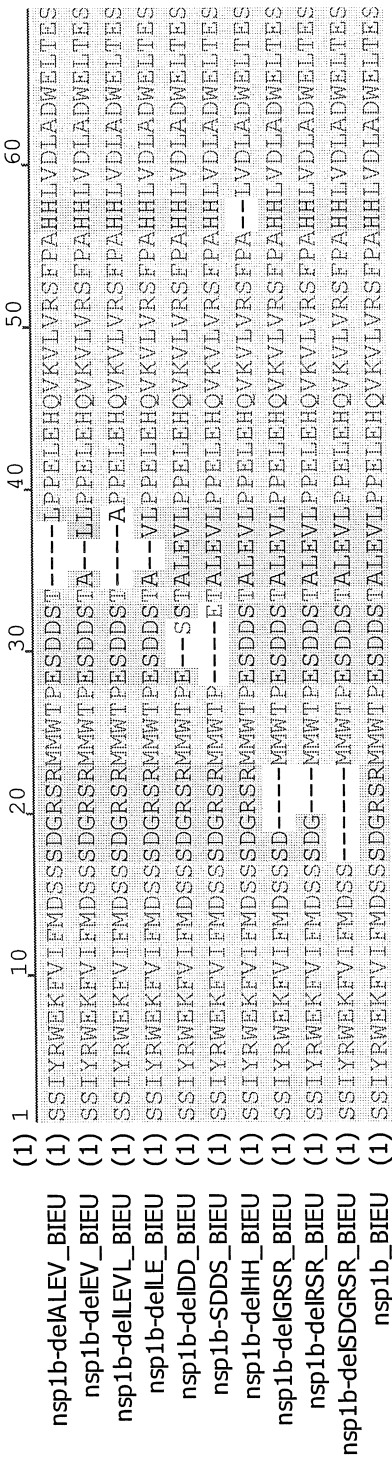


Figure 5

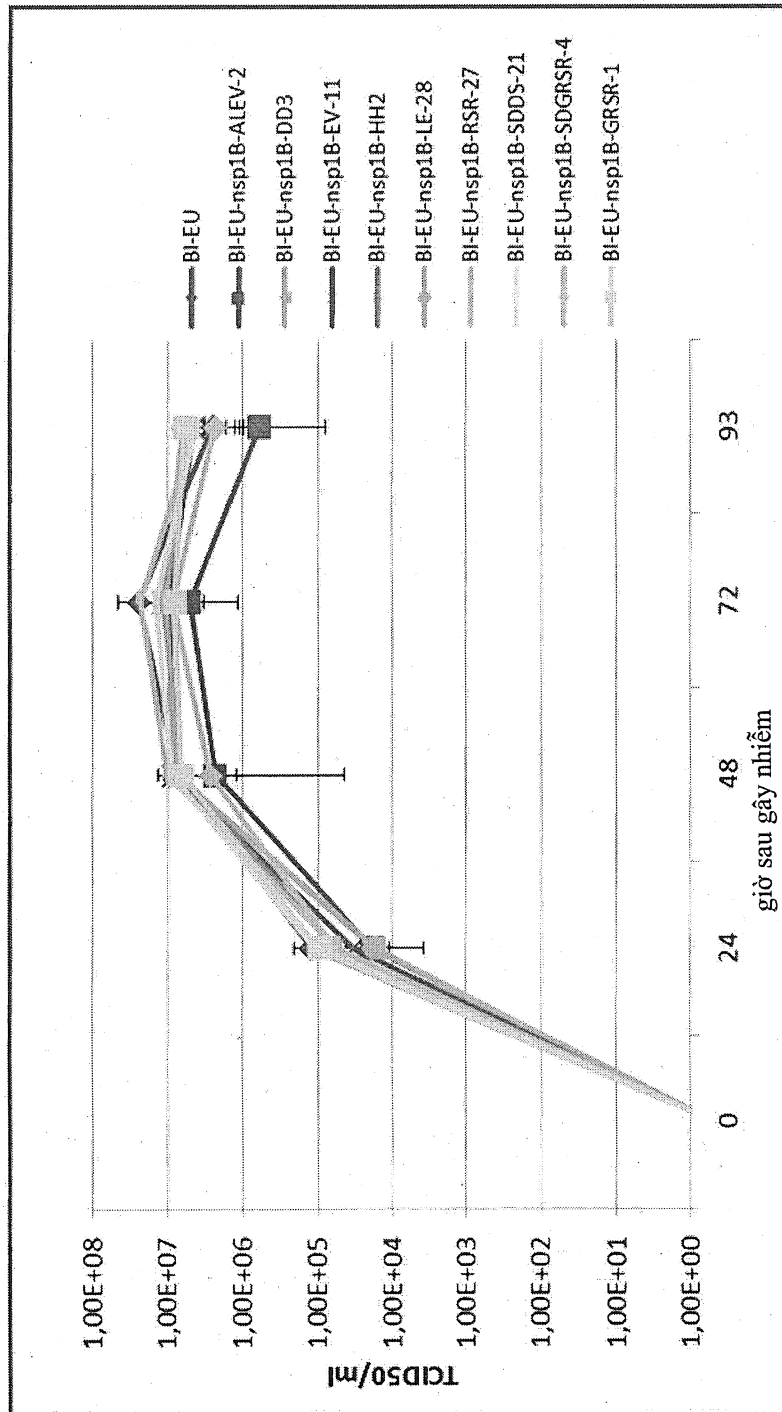
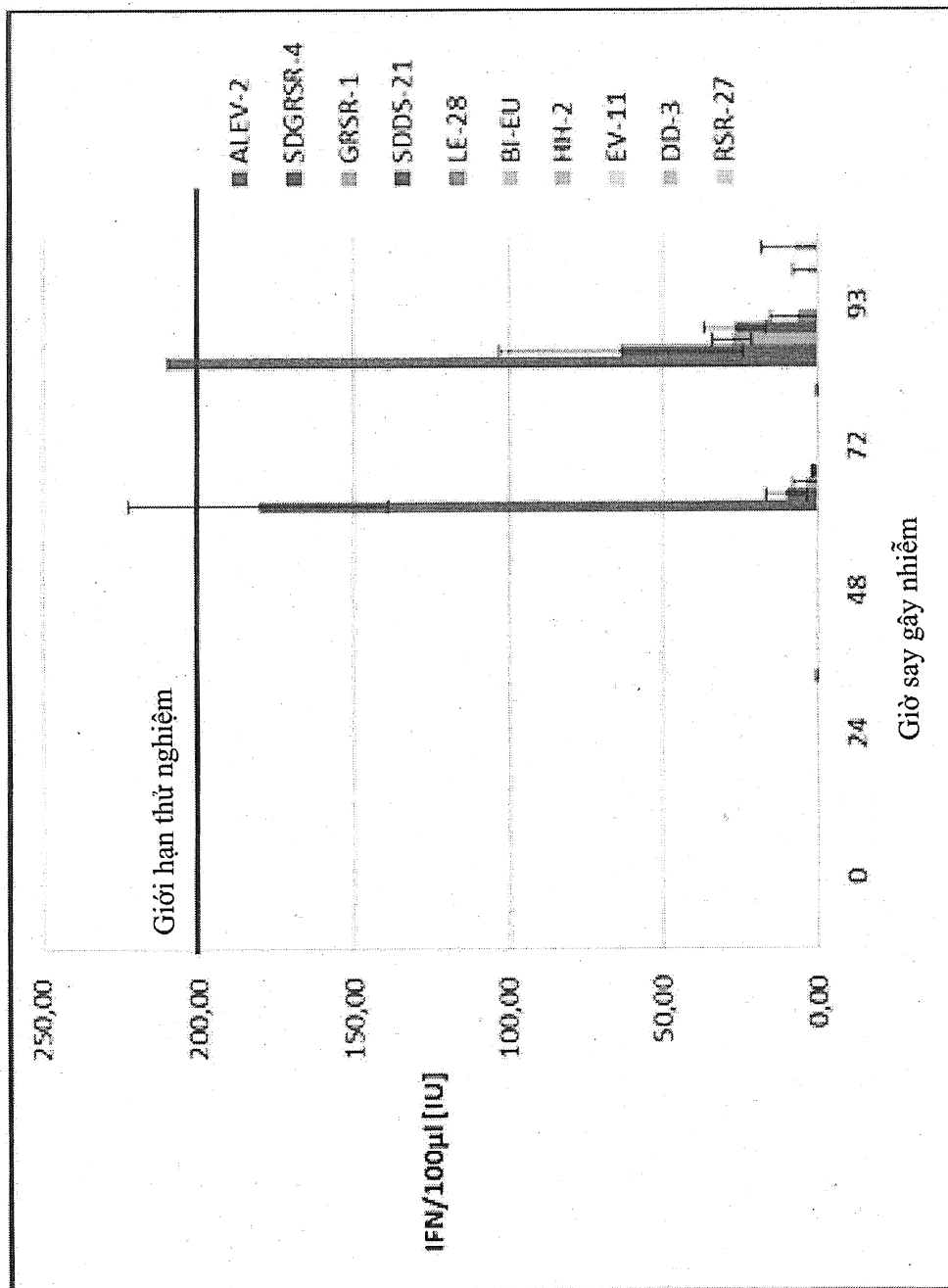


Figure 6



7/7

Figure 7

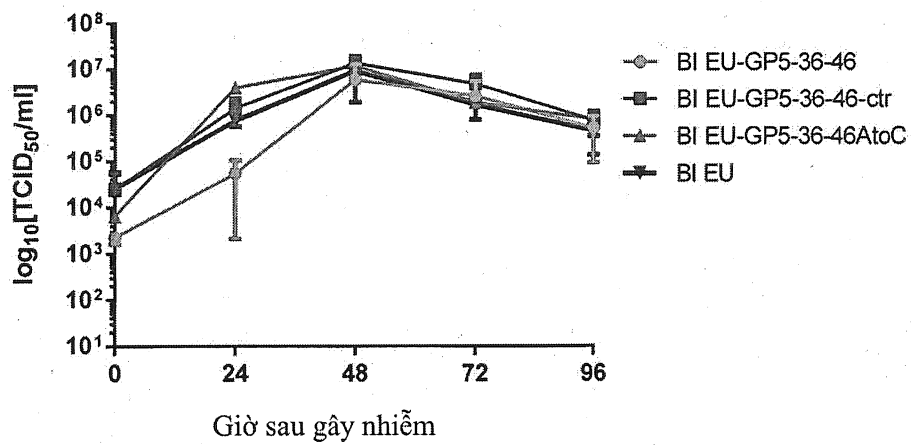


Figure 8

