



공개특허 10-2020-0096904



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0096904
(43) 공개일자 2020년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/12 (2006.01) *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01) *C12N 15/86* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/12 (2013.01)
A61K 38/162 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7010971

(22) 출원일자(국제) 2018년09월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년04월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/051054

(87) 국제공개번호 WO 2019/055768

국제공개일자 2019년03월21일

(30) 우선권주장

62/559,167 2017년09월15일 미국(US)

(71) 출원인

오하이오 스테이트 이노베이션 파운데이션
미국 오하이오주 43201 콜럼버스 1524 노스 하이
스트리트

더 리서치 인스티튜트 앤 네이션와이드 칠드런스
하스파탈

미국 43205 오하이오주 콜럼버스 칠드런스 드라이
브 700 룸 더블유172

(72) 발명자

니오베이스크, 스테판

미국, 43017 오하이오, 더블린, 어니스트 웨이
6923

빈자와다기, 바사바라지

미국, 63043 미주리, 메리랜드 하이츠, 마린 에비
뉴 12463

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이희숙, 김석만

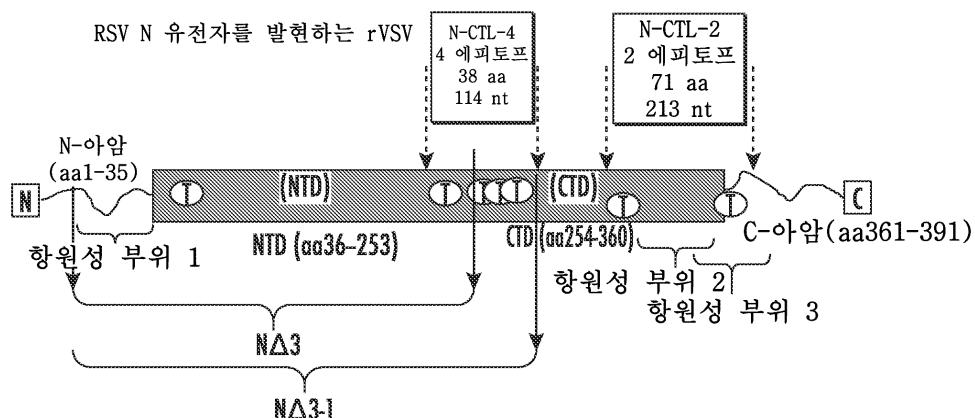
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염의 예방을 위한 백신 및 백신의 제조 및 사용 방법

(57) 요약

본 명세서에는 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)를 치료 및 예방하기 위한 백신, 면역원성 조성물, 및 이의 사용 방법이 개시된다. 구체적으로, RSV의 단백질 또는 면역원성 단편을 수포성 구내염 바이러스(rVSV)와 같은 재조합 바이러스 벡터 플랫폼에서 대상에게 전달하는 면역원성 조성물이 개시된다.

대 표 도 - 도8



(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)
C07K 14/005 (2013.01)
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 2039/53 (2013.01)
A61K 2039/55516 (2013.01)
A61K 2039/6043 (2013.01)
C12N 2760/18534 (2013.01)
C12N 2760/18571 (2013.01)
C12N 2760/20243 (2013.01)

(72) 발명자

리, 지안통

미국, 43017 오하이오, 더블린, 브랜던웨이 코트
5199

피플스, 마크

미국, 43209 오하이오, 벡슬리, 엔 루즈벨트 에비
뉴 208

명세서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 재조합 바이러스 벡터 및 하나 이상의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 단백질을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 동일한 재조합 바이러스 벡터에서 발현되는 2개 이상의 RSV 단백질을 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 재조합 바이러스 벡터가 재조합 수포성 구내염 바이러스(rVSV)인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 2개 이상의 rVSV 벡터를 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, RSV 단백질이 G 단백질인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, RSV 단백질이 mG 단백질(코돈-최적화된, 막 결합 G 단백질)인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, RSV G 단백질이 코돈-최적화되는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 코돈-최적화된 RSV G 단백질이 서열 번호 1을 포함하는 핵산에 의해 암호화되는 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, RSV 단백질이 F 단백질인 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, F-단백질이 코돈-최적화된 F 단백질, 융합전 입체배좌 안정화된 F-단백질, 또는 융합후 F 단백질인 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, RSV 단백질이 동시-발현된 F 및 G 단백질인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, RSV 단백질이 M2-1 단백질인 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, RSV 단백질이 N 단백질인 조성물.

청구항 14

제2항에 있어서, 추가로 RSV G 단백질이 RSV 단백질 중 하나인 조성물.

청구항 15

제2항에 있어서, mG 단백질이 RSV 단백질 중 하나인 조성물.

청구항 16

제6항에 있어서, F, M2-1, 및 N 단백질을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 RSV 단백질을 포함하는 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 애주번트(adjuvant)를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 애주번트가 Hsp70인 조성물.

청구항 19

담체 중에 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 백신.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제19항의 백신을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 RSV에 대한 면역 반응을 유도하는 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 출원은 2017년 9월 15일자로 출원된 미국 가출원 제62/559,167호의 우선권을 주장하며, 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

배경 기술

[0002]

국제 연구는 RSV가 미국 및 전세계에서 5 세 미만의 아동에서 최대 200,000 건의 사망을 유발하는 급성 하기도 감염(ALRI: acute lower respiratory tract infection)으로 인한 유아 입원의 가장 통상적인 원인 중 하나임을 발견하였다. RSV는 1 세 미만의 아동에서 인플루엔자보다 16 배 더 많은 입원과 관련되었다. 입원에 더하여, RSV는 더 높은 비율의 응급실 방문을 유발하였고, 인플루엔자보다 더 많은 보호자 시간 및 자원 이용을 필요로 하였다.

[0003]

현재, 몇몇 RSV 백신 후보물질이 상이한 연령군을 표적화하는 개발 또는 임상 시험 중이다. 약독화 생백신 및 사백신 둘 모두가 시도되었지만, 크게 성공적이지는 않았다. 재조합 바이러스 백터, 예컨대 재조합 수포성 구내염 바이러스(rVSV), 아데노바이러스 등은 최소의 단점을 갖는 이종 항원(상이한 바이러스로부터의 항원)을 전달하기 위한 강력한 기술을 제공한다. 당업계에 필요한 것은 RSV 감염을 예방하기 위해 인간에서 안전하게 사용되는 효과적인 rVSV 백터 기반의 항-RSV 백신이다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0004]

본 명세서에는 재조합 바이러스 백터 및 하나 이상의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 단백질을 포함하는 조성물이 개시된다.

[0005]

본 명세서에 개시된 면역원성 조성물 및 백신의 사용 방법 또한 본 명세서에 개시된다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 RSV에 대한 면역 반응을 유도하는 방법이 개시된다.

과제의 해결 수단

- [0006] 본 발명은 본 발명의 하기의 상세한 설명 및 그 안에 포함된 실시예를 참조함으로써 더 용이하게 이해될 수 있다.
- [0007] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특히 출원, 및 간행물은, 위에 인용되든 아래에 인용되든, 본 명세서에 기재되고 청구된 본 발명의 일자로 당업자에게 알려진 바와 같은 선행 기술을 더 완전히 기재하기 위하여 본 출원에 전체적으로 참고로 포함된다.
- [0008] 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서에 기술된 임의의 방법 또는 태양은 그의 단계들이 특이적 순서로 수행될 것을 요구하는 것으로 해석되는 것을 결코 의도하지 않는다. 따라서, 단계들이 특이적 순서로 제한되어야 한다는 것을 방법 청구항이 청구항 또는 상세한 설명에 구체적으로 언급하지 않는 경우, 어느 점에서도 순서가 추론되는 것을 결코 의도하지 않는다. 이는 단계들 또는 작업 흐름의 배열에 관한 논리의 문제, 문법적 구성 또는 구두법으로부터 도출되는 분명한 의미, 또는 명세서에 기재된 태양의 수 또는 유형을 포함하는, 해석을 위한 임의의 가능한 비-명시적 기반에 적용된다.
- [0009] **정의**
- [0010] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서의 실시 형태의 기재에 사용되는 용어는 단지 특정 실시 형태를 기재하기 위한 것이며, 개시된 실시 형태를 제한하고자 의도하는 것이 아니다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 문맥상 명백히 달리 표시되지 않는 한 복수 형태 또한 포함하고자 의도된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특허, 및 다른 참고 문헌은 전체적으로 참고로 포함된다.
- [0011] 달리 표시되지 않는 한, 본 개시에 사용되는 성분들의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 표시되지 않는 한, 본 개시에 기술된 수치 파라미터는 본 개시에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 변동될 수 있는 근사치이다. 적어도, 그리고 임의의 청구항의 범주에 대한 등가물 원칙의 적용을 제한하려는 시도로서가 아니라, 각각의 수치 파라미터는 유효숫자의 수 및 보통의 반올림 접근법에 비추어 해석되어야 한다.
- [0012] 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 그리고/또는 "약" 다른 하나의 특정 값까지로 표현될 수 있다. 그러한 범위가 표현되는 경우, 다른 실시 형태는 하나의 특정 값으로부터 그리고/또는 다른 하나의 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 선행어 "약"의 사용에 의해 근사치로서 표현될 때, 특정 값은 다른 실시 형태를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 각각의 범위의 종점이 나머지 다른 종점과 관련하여, 그리고 또한 나머지 다른 종점과 무관하게 유의함이 추가로 이해될 것이다. 또한, 본 명세서에는 다수의 값이 기재되어 있으며, 각각의 값은 또한 본 명세서에서 그 값 자체에 더하여 "약" 그러한 특정 값으로서 개시됨이 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되는 경우, "약 10"이 또한 개시된다. 또한, 소정의 값이 개시되는 경우, 당업자에게 적절히 이해되는 바와 같이, 그 값 "이하", "그 값 이상" 및 값들 사이의 가능한 범위가 또한 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되는 경우, "10 이하"뿐만 아니라 "10 이상"이 또한 개시된다. 또한, 본 출원 전체에 걸쳐, 다수의 상이한 포맷으로 데이터가 제공되고, 이들 데이터는 종점, 시점, 및 데이터 지점들의 임의의 조합에 대한 범위를 나타냄이 이해된다. 예를 들어, 특정 데이터 포인트 "10" 및 특정 데이터 포인트 15가 개시되는 경우, 10 및 15 초과, 10 및 15 이상, 10 및 15 미만, 10 및 15 이하, 및 10 및 15뿐만 아니라 10 내지 15가 개시된 것으로 여겨짐이 이해된다. 또한, 2개의 특정 단위들 사이의 각각의 단위가 또한 개시됨이 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되는 경우, 11, 12, 13, 및 14가 또한 개시된다.
- [0013] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노산 서열"은 아미노산 잔기를 나타내는 약어, 문자, 부호, 또는 단어의 목록을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 아미노산 약어는 아미노산에 대한 관용적인 1 문자 코드이며, 하기와 같이 표현된다: A, 알라닌; C, 시스테인; D, 아스파르트산; E, 글루탐산; F, 페닐알라닌; G, 글리신; H, 히스티딘; I, 아이소류신; K, 라이신; L, 류신; M, 메티오닌; N, 아스파라긴; P, 프롤린; Q, 글루타민; R, 아르기닌; S, 세린; T, 트레오닌; V, 발린; W, 트립토판; Y, 티로신.
- [0014] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "폴리펩티드"는 임의의 펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드, 유전자 산물, 발현 산물, 또는 단백질을 지칭한다. 폴리펩티드는 연속적 아미노산으로 이루어진다. 용어 "폴리펩티드"는 천연 발생 또는 합성 분자를 포함한다. 용어 "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"은 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0015] 또한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 펩티드 결합 또는 변형된 펩티드 결합에 의해 서

로 연결된 아미노산, 예를 들어, 웨티드 등배전자체(isostere) 등을 지칭하며, 20개의 유전자-암호화 아미노산 이외의 변형된 아미노산을 함유할 수 있다. 폴리웨티드는 번역 후 처리와 같은 천연 과정 또는 당업계에 잘 알려진 화학적 변형 기법에 의해 변형될 수 있다. 변형은 웨티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카르복실 말단을 포함하는 폴리웨티드 내의 임의의 위치에서 일어날 수 있다. 제공된 폴리웨티드 내의 몇몇 부위에서 동일하거나 다양한 정도로 동일한 유형의 변형이 존재할 수 있다. 또한, 제공된 폴리웨티드는 많은 유형의 변형을 가질 수 있다. 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 공유 가교 결합 또는 고리화, 플라빈의 공유 부착, 햄 모이어티의 공유 부착, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스파티딜이노시톨의 공유 부착, 다이설파이드 결합 형성, 탈메틸화, 시스테인 또는 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카르복실화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 폐길화, 단백질분해 처리, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 및 단백질에 대한 아미노산의 전달-RNA 매개 침가, 예컨대 아르기닐화를 제한 없이 포함한다. (문헌[Proteins - Structure and Molecular Properties 2nd Ed., T.E. Creighton, W.H. Freeman and Company, New York (1993)]; 문헌[Posttranslational Covalent Modification of Proteins, B.C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, pp. 1-12 (1983)]을 참조한다).

[0016] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "단리된 폴리웨티드" 또는 "정제된 폴리웨티드"는, 천연에서 폴리웨티드가 정상적으로 관련되는 물질이 실질적으로 없는 폴리웨티드(또는 이의 단편)를 의미하고자 하는 것이다. 본 발명의 폴리웨티드 또는 이들의 단편은, 예를 들어, 천연 공급원(예를 들어, 포유류 세포)으로부터의 추출에 의해, 폴리웨티드를 암호화하는 재조합 핵산의 발현에 의해(예를 들어, 세포 또는 무-세포 번역 시스템에서), 또는 폴리웨티드를 화학적으로 합성함으로써 얻어질 수 있다. 또한, 폴리웨티드 단편은 이들 방법 중 임의의 것에 의해, 또는 전장 단백질 및/또는 폴리웨티드를 절단함으로써 얻어질 수 있다.

[0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 어구 "핵산"은, DNA 또는 RNA 또는 DNA-RNA 하이브리드, 단일-가닥 또는 이중-가닥, 센스 또는 앤티센스를 불문하고, Watson-Crick 염기-대합에 의해 상보적 핵산에 혼성화할 수 있는 천연 발생 또는 합성 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 본 발명의 핵산은 또한 뉴클레오티드 유사체(예를 들어, BrdU), 및 비-포스포다이에스테르 인터뉴클레오시드 연결(예를 들어, 웨티드 핵산(PNA) 또는 티오다이에스테르 연결)을 포함할 수 있다. 특히, 핵산은 DNA, RNA, cDNA, gDNA, ssDNA, dsDNA, 또는 이들의 임의의 조합을 제한 없이 포함할 수 있다.

[0018] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "단리된 핵산" 또는 "정제된 핵산"은, 본 발명의 DNA가 유래되는 유기체의 천연 발생 계놈에서 그 유전자 옆에 있는 유전자가 없는 DNA를 의미하고자 하는 것이다. 따라서 이 용어는, 예를 들어, 자율적으로 복제하는 플라스미드 또는 바이러스와 같은 박테 내로 혼입되거나; 원핵생물 또는 진핵생물의 계놈 DNA 내로 혼입되거나(예를 들어, 형질전환 유전자); 별개의 분자(예를 들어, PCR, 제한 엔도뉴클레아제 분해, 또는 화학적 또는 시험관내 합성에 의해 생성된 cDNA 또는 계놈 또는 cDNA 단편)로서 존재하는 재조합 DNA를 포함한다. 이는 또한 추가의 폴리웨티드 서열을 암호화하는 하이브리드 유전자의 일부인 재조합 DNA를 포함한다. 용어 "단리된 핵산"은 또한 RNA, 예를 들어, 단리된 DNA 분자에 의해 암호화되거나, 화학적으로 합성되거나, 적어도 일부 세포 성분, 예를 들어 다른 유형의 RNA 분자 또는 폴리웨티드 분자가 실질적으로 없거나 그로부터 분리된 mRNA 분자를 지칭한다.

[0019] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "샘플"은 동물; 동물로부터의 조직 또는 기관; 세포(대상 내에 있거나, 대상으로부터 직접 채취되거나, 배양물 중에 또는 배양 세포주로부터 유지되는 세포); 세포 용해물(또는 용해물 분획) 또는 세포 추출물; 또는 세포 또는 세포 물질(예를 들어, 폴리웨티드 또는 핵산)로부터 유래된 하나 이상의 분자를 함유하는 용액을 의미하고자 하는 것이며, 이는 본 명세서에 기재된 바와 같이 검정된다. 샘플은 또한 세포 또는 세포 성분을 함유하는 (예를 들어, 혈액, 소변, 대변, 타액, 누액, 담즙액에 제한되지 않지만) 임의의 체액 또는 배설물일 수 있다.

[0020] 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 등가인 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 용어 "포괄하다"는 "포함하다"를 의미한다. 따라서, 문맥이 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다", 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 화합물 또는 조성물(예를 들어, 핵산, 폴리웨티드, 항원) 또는 단계, 또는 화합물 또는 단계의 군의 포함을 시사하지만, 임의의 다른 화합물, 조성물, 단계, 또는 이들의 군을 배제하지는 않는 것으로 이해될 것이다.

[0021] "면역원성 조성물"은, 예를 들어, RSV와 같은 병원체에 대한 특이적 면역 반응을 유도할 수 있는 인간 또는 동물 대상에게 투여하기에 적합한(예를 들어, 실험 환경에서) 물질의 조성물이다. 이와 같이, 면역원성 조성물은

하나 이상의 항원(예를 들어, 전체 정제 바이러스 또는 항원성 하위단위, 예를 들어, 이들의 폴리펩티드) 또는 항원성 에피토프를 포함한다. 면역원성 조성물은 또한 부형체, 담체, 및/또는 애주번트(adjuvant)와 같은, 면역 반응을 유도하거나 향상시킬 수 있는 하나 이상의 추가의 성분을 포함할 수 있다. 소정의 경우에, 병원체에 의해 유도된 증상 또는 병태에 대해 대상을 보호하는 면역 반응을 유도하기 위해 면역원성 조성물을 투여한다. 일부 경우에는, 병원체에 대한 대상의 노출 후에 병원체의 복제를 억제함으로써 병원체에 의해 야기되는 증상 또는 질환을 예방한다(또는 치료함, 예를 들어, 감소시키거나 개선함). 본 발명의 맥락에서, 용어 면역원성 조성물은 바이러스에 대한 보호 또는 임시 면역 반응을 유도하는 목적을 위해 대상 또는 대상의 집단에 투여하고자 의도되는 조성물(즉, 백신 조성물 또는 백신)을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0022] (예를 들어, 병원체 또는 병원체를 함유하는 조성물에 대한) 용어 "정제"는, 그의 존재를 원하지 않는 성분들을 조성물로부터 제거하는 과정을 지칭한다. 정제는 상대적인 용어이며, 바람직하지 않은 모든 미량 성분이 조성물로부터 제거될 것을 요구하지 않는다. 백신 생성과 관련하여, 정제는 원심분리, 다이얼화(dialization), 이온-교환 크로마토그래피, 및 크기-배제 크로마토그래피, 친화성-정제 또는 침전과 같은 과정을 포함한다. 따라서, 용어 "정제된"은 절대 순도를 필요로 하지 않으며; 오히려, 이는 상대적인 용어로서 의도된다. 따라서, 예를 들어, 정제된 바이러스 제제는 바이러스가 그의 생성 환경, 예를 들어 그것이 천연적으로 복제되는 세포 또는 세포 집단 내에 또는 인공 환경 내에 있는 것보다 바이러스가 더 풍부한 것이다. 실질적으로 순수한 바이러스의 제제는 원하는 바이러스 또는 바이러스 성분이 제제의 총 단백질 함량의 50% 이상을 나타내도록 정제될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 실질적으로 순수한 바이러스는 제제의 총 단백질 함량의 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상, 또는 그 이상을 나타낼 것이다.

[0023] "단리된" 생물학적 성분(예컨대 바이러스, 핵산 분자, 단백질, 또는 소기관)은 그 성분이 발생하거나 생성되는 세포 및/또는 유기체의 다른 생물학적 성분으로부터 실질적으로 분리되거나 정제되었다. 바이러스 및 바이러스 성분, 예를 들어 "단리된" 단백질은 표준 정제 방법에 의해 정제된 바이러스 및 단백질을 포함한다. 이 용어는 또한 숙주 세포에서 재조합 발현에 의해 제조된 바이러스 및 바이러스 성분(예컨대 바이러스 단백질)을 포함한다.

[0024] "항원"은 동물 내로 주사되거나, 흡수되거나, 달리 도입되는 조성물을 포함하는, 동물에서 항체 및/또는 T 세포 반응의 생성을 자극할 수 있는 화합물, 조성물, 또는 물질이다. 용어 "항원"은 모든 관련된 항원성 에피토프를 포함한다. 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 B 및/또는 T 세포가 반응하는 항원 상의 부위를 지칭한다. "우세 항원성 에피토프" 또는 "우세 에피토프"는 기능적으로 유의한 숙주 면역 반응, 예를 들어, 항체 반응 또는 T-세포 반응이 이루어지는 에피토프이다. 따라서, 병원체에 대한 보호 면역 반응과 관련하여, 우세 항원성 에피토프는 숙주 면역계에 의해 인지될 때 병원체에 의해 야기되는 질환으로부터의 보호를 유발하는 항원성 모이어티이다. 용어 "T-세포 에피토프"는 적절한 MHC 분자에 결합될 때 T 세포에 의해(T 세포 수용체를 통해) 특이적으로 결합되는 에피토프를 지칭한다. "B-세포 에피토프"는 항체(또는 B 세포 수용체 분자)에 의해 특이적으로 결합되는 에피토프이다. 항원은 또한 선천 면역 반응에 영향을 줄 수 있다.

[0025] "면역 반응"은 B 세포, T 세포, 또는 단핵구와 같은 면역계의 세포의 자극에 대한 반응이다. 면역 반응은 B 세포 반응일 수 있으며, 이는 항원 특이적 중화 항체와 같은 특이적 항체의 생성을 유발한다. 면역 반응은 또한 CD4+ 반응 또는 CD8+ 반응과 같은 T 세포 반응일 수 있다. 일부 경우에, 반응은 특정 항원(즉, "항원-특이적 반응")에 대해 특이적이다. 면역 반응은 또한 선천 반응을 포함할 수 있다. 항원이 병원체로부터 유래되는 경우, 항원-특이적 반응은 "병원체-특이적 반응"이다. "보호 면역 반응"은 병원체의 유해한 기능 또는 활성을 억제하거나, 병원체에 의한 감염을 감소시키거나, 병원체에 의한 감염으로부터 유발되는 증상(사망을 포함함)을 감소시키는 면역 반응이다. 예를 들어, 플라크 감소 검정 또는 ELISA-중화 검정에서 바이러스 복제 또는 플라크 형성의 억제에 의해, 또는 생체 내에서 병원체 챌린지에 대한 저항성을 측정함으로써 보호 면역 반응을 측정할 수 있다.

[0026] 본 명세서에 개시된 면역원성 조성물은 바이러스의 감염에 의해 야기되는 질환을 예방, 개선, 및/또는 치료하기에 적합하다.

[0027] "감소시키다" 또는 이 단어의 다른 형태, 예컨대 "감소시키는" 또는 "감소"는 사건 또는 특징(예를 들어, 바이러스 감염)의 저감을 의미한다. 이는 전형적으로 일부 표준 또는 예상된 값과 관련되지만, 다시 말해 그것은 상대적이지만, 표준 또는 상대 값이 항상 언급되어야 할 필요가 있는 것은 아님이 이해된다. 예를 들어, "바이러스 감염을 감소시키다"는 표준 또는 대조군에 비하여 바이러스의 양을 감소시키는 것을 의미한다.

[0028] "예방하다" 또는 이 단어의 다른 형태, 예컨대 "예방하는" 또는 "예방"은 특정 사건 또는 특징을 정지시키는

것, 특정 사건 또는 특징의 발생 또는 진행을 안정화 또는 지연시키는 것, 또는 특정 사건 또는 특징이 일어날 기회를 최소화하는 것을 의미한다. 예방은 대조군과의 대비를 필요로 하지 않는데, 그 이유는, 이것은, 예를 들어 감소보다 전형적으로 더 절대적이기 때문이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 어떤 것은 감소될 수 있지만 예방되지 않을 수 있으나, 감소되는 어떤 것은 또한 예방될 수 있다. 마찬가지로, 어떤 것은 예방될 수 있지만 감소되지 않을 수 있으나, 예방되는 어떤 것은 또한 감소될 수 있다. 감소 또는 예방이 사용되는 경우, 달리 구체적으로 지시되지 않는 한, 다른 한쪽의 단어의 사용이 또한 명시적으로 개시되는 것으로 이해된다.

[0029] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료"는 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻는 것을 지칭한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는 하나 이상의 증상(예컨대 감염)의 완화, 감염 정도의 축소, 안정화된(즉, 악화되지 않음) 감염 상태, 감염 확산의 예방 또는 지연, 감염 발생 또는 재발의 예방 또는 지연, 및 감염 진행의 지연 또는 감속 중 임의의 하나 이상을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0030] 용어 "환자"는 바람직하게는 항생제를 이용하는 치료 또는 임의의 목적을 위한 치료를 필요로 하는 인간, 더욱 바람직하게는 바이러스 감염을 치료하기 위한 그러한 치료를 필요로 하는 인간을 지칭한다. 그러나, 용어 "환자"는 또한, 특히 항생제를 이용하는 치료를 필요로 하는 비-인간 동물, 바람직하게는 포유류, 예컨대 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 및 비-인간 영장류를 지칭할 수 있다.

[0031] 본 개시의 넓은 범주를 기술하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에 기술된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 값은 그들의 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 유발되는 소정의 오차를 본질적으로 함유한다. 본 명세서 전반에 걸쳐 제공되는 모든 수치 범위는 그러한 더 넓은 수치 범위 내에 속하는 모든 더 좁은 수치 범위를, 그러한 더 좁은 수치 범위가 본 명세서에 모두 명시적으로 기록된 것처럼 포함할 것이다.

[0032] 또한, 본 발명의 특징 또는 태양이 마쿠쉬(Markush) 군 또는 다른 대안의 분류(grouping of alternative)의 관점에서 기재되는 경우, 당업자는 이에 의해 본 발명이 또한 마쿠쉬 군 또는 다른 군의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위군의 관점에서 기재됨을 인식할 것이다.

일반적 설명

[0034] RSV는 감염된 개체에서 체액성 및 세포 매개 면역 반응의 유도를 담당하는 4개의 주요 구조 단백질(당단백질[G], 융합[F] 단백질, 핵단백질[N], 및 M₂₋₁)을 갖는다. 체액성(또는 항체 매개) 면역은 바이러스 확산을 중화/제한하기 위해 필요한 반면에, 세포 매개 면역은 감염된 개체의 신체로부터의 바이러스의 클리어런스를 위해 필요하다. G 및 F는 표면 단백질이며, 중화 항체 및 T 세포 매개 면역 반응 둘 모두를 유도한다. N 및 M₂₋₁은 내부 단백질이며 T 세포 반응의 유도에 기여한다.

[0035] rVSV 벡터의 당단백질(G)과 중합효소(L) 단백질 유전자 사이에서 상기 언급된 4개의 항원성 구조 단백질(변형되거나 변형되지 않음) 중 하나를 각각 개별적으로 발현하는 4개 유형의 재조합 VSV가 개발되었다(도 1). G 단백질의 발현을 위해, rVSV 내의 야생형 G 단백질 유전자의 클로닝에 더하여, 유전자의 코돈 최적화된 버전이 클로닝되었다. 유전자의 코돈 최적화는 백신 항원(이 경우에는 G 단백질)의 더 높은 발현을 가능하게 한다. 따라서, 동일한 백신 용량으로부터, 코돈 최적화된 유전자 발현 VSV는 유의하게 더 높은 수준의 항원 단백질을 생성하여 용량 증폭을 유발하므로, rVSV의 필요한 용량은 유의하게 감소될 수 있다. 추가로, RSV 감염과 관련하여, G 단백질은 2개의 형태(막 결합[mG] 및 분비[sG] 형태)로 생성된다. 둘 모두의 형태를 발현하는 rVSV가 생성되었다. 추가로, RSV-G 단백질을 클로닝하고(표 1), 코튼 래트 동물 모델에서 전임상 생체내 효능 연구를 수행하였다.

[0036] RSV 이외의 바이러스가 본 명세서에 개시된 rVSV 플랫폼과 함께 사용될 수 있음에 유의한다. 다른 바이러스의 예는 당업자에게 알려져 있으며, 다른 호흡기(인간 및 동물) 바이러스, 예컨대 인간 메타뉴모 바이러스, 인플루엔자, 및 bRSV를 포함한다.

[0037]

[표 1]

일련 번호	재조합체의 명칭	RSV G 단백질의 특징	rVSV 벡터에서의 발현을 위한 근거
1	rVSV-G	야생형 RSV-G 단백질	G 단백질은 RSV의 수용체 결합 리간드이며 항원성 에피토프의 존재로 인해 면역원성임
2	rVSV-cG	코돈-최적화된 RSV-G 단백질(298 개 아미노산[AA] 길이를 갖는 전장).	코돈 최적화는 G 단백질의 발현을 향상시키 용량 절감/증폭 효과를 유발함.
3	rVSV-mG	아미노산(AA) 위치 48에서 제 2 시작 코돈을 메티오닌으로부터 아이소류신으로(M48I) 돌연변이화함으로써 막 결합 형태만을 발현하도록 안정화된 코돈-최적화된 RSV-G 단백질.	막 결합 G 단백질은 분비 G 단백질보다 더 면역원성임.
4	rVSV-G(C186S)	G 단백질의 중앙 보존된 도메인의 '시스테인 올 가미(cysteine noose)' 내에 파괴된 수용체 결합 도메인, CX3C 모티프를 갖는 코돈-최적화된 RSV-G 단백질.	파괴된 수용체 결합 도메인으로 인해 약독화될 것으로 예상되고 가능하게는 G 단백질의 면역원성을 증가시킬 것으로 예상됨.
5	rVSV-SecG	코돈-최적화된 250 AA 크기의 mRSV-G(AA 위치 48에서 제 2 시작 코돈으로부터 시작함/절두형 세포질 꼬리 및 막관통 도메인의 일부를 가짐)	'유인' 항원으로서 Sec-G의 알려진 역할을 규명하기 위함
6	rVSV-G Δ Ng	아스파라긴 잔기의 알라닌으로의 돌연변이에 의해 5개의 추정 N-글리코실화 부위의 결실을 갖는 코돈 최적화된 RSV-G 단백질.	몇몇 보고는 글리코실화되지 않은/원핵 발현된 G 단백질이 글리코실화된 형태보다 더 면역원성임을 나타냄.
7	rVSV-mG Δ Ng	아스파라긴 잔기의 알라닌으로의 돌연변이에 의해 5개의 추정 N-글리코실화 부위의 결실을 갖는 코돈 최적화된 '막 결합' RSV-G 단백질(rVSV-mG에서와 같음).	본 발명자들은 부분적으로 글리코실화되지 않은 막-결합 G 가 rVSV-G Δ Ng 보다 더 면역원성일 것으로 예측함
8	rVSV-G(aa163-190)	G 단백질의 '중앙 보존된 도메인'으로 이루어진 28 AA 길이의 웨티드	이는 수용체 결합 CX3C 모티프를 포함하는 G 단백질의 가장 보존된 영역을 포함하므로 다른 발현 시스템에서 면역원성인 것으로 나타남.
9	rVSV-G(aa130-230)	G 단백질의 '중앙 보존된 도메인'으로 이루어진 101 AA 길이의 웨티드	이는 수용체 결합 CX3C 모티프를 포함하는 G 단백질의 가장 보존된 영역을 포함하므로 다른 발현 시스템에서 면역원성인 것으로 나타남.

[0038]

[0039]

RSV F 단백질은 감염된 세포의 세포막에 대한 바이러스의 융합에 관여하고, G 단백질보다 더 많은 수의 중화 에피토프, 항원성 부위, 및 T-세포 에피토프를 가지므로, 이는 매력적인 백신 후보물질이 된다. F 단백질은 2개의 상이한 구조적 입체배좌, 융합전 및 융합후(Pre-F 및 Post-F)로 존재하며, Pre-F는 Post-F보다 더 면역원성인 것으로 나타났다. 따라서, 야생형 F 및 Pre-F 유전자가 rVSV 내에 클로닝되었다(표 2). rVSV 내의 코돈-최적화된 F 유전자 또한 클로닝될 수 있다. 코돈-최적화된 F 단백질, 융합전 입체배좌 안정화된 F-단백질, 및 융합후 F 단백질을 포함하는 다양한 포맷의 F-단백질이 본 명세서에 개시된다. F 단백질은 야생형이거나 코돈 최적화될 수 있다.

[0040]

[표 2]

일련 번호	재조합체의 명칭	RSV F 단백질의 특징	rVSV 벡터에서의 발현을 위한 근거
1	rVSV-F	야생형 RSV-F 단백질	F 단백질은 숙주 세포와 바이러스의 융합을 담당하며, 더 많은 수의 중화 및 CTL 에피토프를 가짐.
2	rVSV-Pre-F- 코돈	Pre-F 입체배좌에서 단백질을 안정화시키는 것을 유발하는 F 유전자 내의 돌연변이를 갖는 코돈-최적화된 RSV-F 단백질.	코돈 최적화는 F 단백질의 발현을 향상시켜 용량 절감/증폭 효과를 유발함. 추가로, 융합 전 상태에서의 입체배좌의 안정화는 그것이 고도로 보호성인 면역 반응을 유도할 수 있게 함.
3	rVSV-Pre-F	Pre-F 입체배좌에서 단백질을 안정화시키는 것을 유발하는 F 유전자 내의 돌연변이를 갖는 코돈-최적화된 전장 RSV-F 단백질.	코돈 최적화는 F 단백질의 발현을 향상시켜 용량 절감/증폭 효과를 유발함. 추가로, 융합 전 상태에서의 입체배좌의 안정화는 그것이 고도로 보호성인 면역 반응을 유도할 수 있게 함.
4	rVSV-Post F	코돈-최적화된 RSV-F 단백질 엑토도메인 입체배좌.	융합 후 F 단백질은 몇몇 연구에서 보호 면역을 유도하는 것으로 나타남.
5	rVSV-HEK- Pre-F	HEK 할당을 동반하는 Pre-F 입체배좌에서 단백질을 안정화시키는 것을 유발하는 F 유전자 내의 돌연변이를 갖는 코돈-최적화된 전장 RSV-F 단백질.	코돈 최적화는 F 단백질의 발현을 향상시켜 용량 절감/증폭 효과를 유발함. 추가로, 융합 전 상태에서의 입체배좌의 안정화는 그것이 고도로 보호성인 면역 반응을 유도할 수 있게 함.

[0041]

추가로, N 및 M_{2-1} 단백질은 세포 매개 면역을 유도하는 T-세포 에피토프의 몇몇 추정 부위를 함유하는 것으로 나타났으며, 이는 신체로부터의 감염성 RSV 바이러스의 클리어런스를 담당한다. 따라서, M_{2-1} 및 N 유전자의 상이한 세그먼트를 발현하는 rVSV를 클로닝하고 회수하였다(표 3).

[0043]

[표 3]

일련 번호	재조합체의 명칭	RSV N 또는 M_{2-1} 단백질의 특징	rVSV 벡터에서의 발현을 위한 근거
1	rVSV-N Δ 3	N 단백질의 238 개 AA 길이의 아미노 말단 도메인(NTD)	2 개의 추정 T-세포 에피토프를 포함함
2	rVSV-N Δ 3- 1	N 단백질의 NTD 및 CTD 접합부의 하류에 있는 16 개 AA의 카르복실산 말단 도메인(CTD) 및 254 개 AA 길이의 NTD	5 개의 추정 T-세포 에피토프를 포함함
3	rVSV-N- CTL-2	CTD의 71 개 AA 영역	2 개의 추정 T-세포 에피토프를 포함함
4	rVSV-N- CTL-4	NTD 및 CTD 접합부의 38 개 AA 영역	4 개의 추정 T-세포 에피토프를 포함함
5	rVSV- M_{2-1}	전장 야생형 RSV- M_{2-1} 단백질	CTL 에피토프를 보유하는 것으로 나타남

[0044]

[0045]

인간 또는 비-인간 동물이 외래 유기체/병원체에 의해 챌린지될 때, 챌린지된 개체는 보호성일 수 있는 면역 반응을 기동시킴으로써 반응한다. 이러한 면역 반응은 선천 및 획득 면역 반응 시스템의 협응 상호작용을 특징으로 한다.

[0046]

선천 면역 반응은 외래 유기체/병원체에 대한 1차 방어선을 형성한다. 선천 면역 반응은 항원-독립적이지만 병원체-의존적인 방식으로 감염 후 수분 이내에 촉발될 수 있다. 선천, 및 실제로 적응 면역계는 대부분의 숙주 세포 상에 존재하는 패턴 인식 수용체에 의해 미생물에 고유한 병원체 관련 분자 패턴의 인식에 의해 촉발될 수

있다. 일단 촉발되면, 선천 시스템은 세포 및 체액성 적응 면역 반응 시스템을 활성화하는 염증 반응을 발생시킨다.

[0047] 적응 면역 반응은 수일 또는 수주에 걸쳐 효과적이 되며, 외래 유기체/병원체를 제거하고 보통 제거하기 위해 필요한 항원 특이적 반응을 제공한다. 적응 반응은 병원체에 대한 특이성이 발생한 T 세포(세포 매개 면역) 및 B 세포(항체 매개 또는 체액성 면역)에 의해 매개된다. 일단 활성화되면, 이들 세포는 동일한 병원체에 대한 장기 지속 기억을 갖는다.

[0048] 외래 유기체/병원체에 대한 면역을 발생시킴으로써 외래 유기체/병원체에 의한 감염 기회를 예방하거나 적어도 감소시키는 개체의 능력은 질환 제어에서 강력한 도구이며 백신 접종을 뒷받침하는 원리이다.

[0049] 백신은 병원체에 대한 반응을 마운팅하도록 면역계를 준비시킴으로써 기능한다. 전형적으로 백신은, 비-독성 및 /또는 비-병원성 형태로 백신 접종될 대상의 신체 내로 도입되는, 외래 유기체/병원체 또는 유기체/병원체에 의해 생성된 독소 또는 그의 일부인 항원을 포함한다. 백신 내의 항원은 항원이 유래되는 유기체/병원체에 대해 대상의 면역계가 "프라이밍"되거나 "감작"되는 것을 야기한다. 유기체/병원체 또는 독소에 대한 대상의 면역계의 후속 노출은 신속하고 강건한 특이적 면역 반응을 유발하며, 이는 숙주 유기체 내에서 유기체/병원체 또는 독소가 증식하고 충분한 세포를 감염시키거나 손상시켜 질환 증상을 야기할 수 있기 전에 그것을 제어하거나 파괴한다.

조성물

[0051] 본 명세서에는 RSV의 4개의 상이한 항원성 단백질(천연 또는 변형된 입체배좌의) 중 하나를 발현하는 다수의 rVSV가 개시되며, 이는 애주번트 발현 rVSV(rVSV-Hsp70)와의 조합의 존재 또는 부재 하에, 코튼 래트 동물 모델에서 효과적인 것으로 나타났다. 비강내 전달된 경우, RSV 단백질을 발현하는 rVSV는 야생형 RSV 챌린지에 대해 백신 접종된 코튼 래트에서 보호 면역을 유도하는 것으로 입증되었다.

[0052] 구체적으로, 본 명세서에는 재조합 바이러스 백터 및 하나 이상의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 단백질을 포함하는 조성물이 개시된다. 재조합 바이러스 백터는 당업자에게 알려진 재조합 바이러스 백터로부터 선택될 수 있다. 사용될 수 있는 백터의 비제한적인 예는 바이러스 기반의 백터, 예컨대 바이러스 백터(예를 들어, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 렌티바이러스, HMPV, PIV)에 관한 그의 교시를 위해 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된 문헌[Lundstrom et al. *Vaccines* 2016, 4, 39]에 기재된 것들을 포함한다. 사용될 수 있는 rVSV의 예는 하나의 백터에서의 G 및 F, G 및 N 서열의 발현, 또는 RSV 유전자 및 애주번트로서의 HSP의 발현을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. HSP는 인간 또는 다른 것일 수 있다.

[0053] 상기 및 실시예 1에 언급된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 조성물에 사용될 수 있는 4개 카테고리의 RSV 단백질이 있다. RSV는 인간, 소 등과 같은 임의의 공급원으로부터의 것일 수 있음에 유의한다. RSV 단백질은 G 단백질, F 단백질, M2-1 단백질, 및 N 단백질을 포함한다. 추가로, G 단백질은 막 결합(mG) 및 분비(sG) 형태의 2개 형태로 존재한다. 어느 형태이든 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 이들 단백질은 조성물 내에서 단독으로 사용될 수 있거나, 함께 제공되어 항원성 반응을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, G 단백질은 N, M2-1, 또는 F 단백질과 커플링될 수 있다. mG 단백질은 N, M2-1, 또는 F 단백질과 커플링될 수 있다. 이들 단백질 중 임의의 것은 면역원성 조성물 또는 백신에서 사용하기 위한 임의의 가능한 순열로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 조성물 및 백신에 사용되는 RSV 단백질은 전장일 수 있거나, 대상에게 투여될 때 그들의 면역원성을 보유하는 기능성 면역원성 단편일 수 있다. 당업자는 RSV 단백질의 면역원성 단편을 얻는 방법을 용이하게 이해할 것이다.

[0054] 추가로, 본 명세서에 개시된 단백질은 코돈 최적화될 수 있다. 예를 들어, G 및 융합전 입체배좌 안정화된 F의 코돈 최적화는 이들 단백질의 더 높고 더 안정한 발현을 유발한다. 서열은 서열 목록에 열거된다. "코돈 최적화"는 척추동물의 유전자에 더 빈번하게 사용되거나 가장 빈번하게 사용되는 코돈으로 하나 이상, 하나 초과, 또는 유의한 수의 천연 서열의 코돈을 대체함으로써, 관심 척추동물, 예를 들어 인간의 세포에서 발현을 향상시키기 위해 핵산 서열을 변형하는 것으로서 정의된다. 다양한 종이 특정 아미노산의 소정의 코돈에 대해 특정 편향을 나타낸다.

[0055] 본 명세서에 개시된 조성물은 또한 하나 이상의 애주번트를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "애주번트"는 애주번트 없이 투여되는 백신 또는 약제에 비교하여 치료제의 효능 또는 효력을 증가시킴으로써 질환의 예방, 개선, 또는 치유에 있어서 백신의 효능 또는 효력을 증가시키는 보조제 또는 기여자로서 이해된다. 효능 또는 효력의 증가는 투여될 백신 또는 약제의 양의 감소, 투여될 빈도 및/또는 용량의 수의 감

소, 또는 약제 또는 백신에 대한 더 신속하거나 강건한 반응(즉, 더 높은 항체 역가)을 포함할 수 있다. 애주번트는 HSP70일 수 있지만(도 4 참조), 명반, 제독 모노포스포릴 지질 A(MPLA), 제독 사포닌 유도체 QS-21, 또는 NLP 및 TLR 작용제를 포함하는 다른 패턴 인식 수용체 작용제 또한 포함할 수 있다. HSP70의 다른 변이체는, 결합 도메인이 온전한 한, 그들이 상이한 종으로부터의 것이든 돌연변이화된 것이든 유사한 효과를 가질 것이다.

[0056] 담체 중에 본 발명의 조성물을 포함하는 백신이 본 명세서에 기재되며, 여기서 백신은 RSV 감염에 대해 보호성이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "면역원성 담체"는 제2 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체의 면역원성을 향상시키는 제1 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체를 지칭할 수 있다. "면역원성 담체"는 원하는 폴리펩티드 또는 이의 단편에 융합되거나 접합/커플링될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드를 담체에 융합, 접합, 또는 커플링하는 단계의 그의 교시를 위해 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된 유럽 특허 제EP 0385610 B1호를 참조한다. "면역원성 담체"의 예는 PLGA이다.

[0057] 본 발명의 백신 조성물은 또한 다가 백신으로서 다른 병원체로부터의 항원과 공동-투여될 수 있다.

사용 및 투여 방법

[0059] 본 명세서에 개시된 면역원성 조성물 및 백신의 사용 방법 또한 본 명세서에 개시된다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 RSV에 대한 면역 반응을 유도하는 방법이 개시된다. 예를 들어, 면역 반응은 RSV에 대해 보호성일 수 있다.

[0060] (a) 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제16항의 백신을 제공하는 단계; 및 (b) 상기 조성물 또는 백신을 대상에게 투여함으로써, RSV의 증상 또는 지속기간을 감소시키는 단계를 포함하는, 대상에서 RSV의 증상 또는 지속기간을 감소시키는 방법이 또한 개시된다.

[0061] 본 명세서에 개시된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서 면역 반응을 자극하는 방법이 추가로 개시된다.

[0062] 본 명세서에 개시된 백신은 다양한 방식으로, 그리고 다양한 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 비강내 경로, 경구, 근육내 경로, 피내 및 피하 주사뿐만 아니라 안구, 질, 및 항문 경로에 의한 적용이다.

[0063] 일례에서, 단일 용량의 면역원성 조성물 또는 백신이 제공될 수 있으며, 여기서 조성물은 조성물의 약 1×10^5 개 이상의 입자(이는 입자 단위(pu)로도 지칭됨), 예를 들어, 조성물의 약 1×10^6 개 이상의 입자, 약 1×10^7 개 이상의 입자, 약 1×10^8 개 이상의 입자, 약 1×10^9 개 이상의 입자, 또는 약 3×10^8 개 이상의 입자를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 단일 용량의 조성물은 면역원성 조성물의 약 3×10^{14} 개 이하의 입자, 예를 들어 면역원성 조성물의 약 1×10^{13} 개 이하의 입자, 약 1×10^{12} 개 이하의 입자, 약 3×10^{11} 개 이하의 입자, 약 1×10^{11} 개 이하의 입자, 약 1×10^{10} 개 이하의 입자, 또는 약 1×10^9 개 이하의 입자를 포함한다. 따라서, 단일 용량의 면역원성 조성물은 전술한 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위의 면역원성 조성물의 입자의 양을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일 용량의 면역원성 조성물은 면역원성 조성물의 1×10^5 내지 1×10^{14} 개의 입자, 1×10^7 내지 1×10^{12} 개의 입자, 1×10^8 내지 1×10^{11} 개의 입자, 3×10^8 내지 3×10^{12} 개의 입자, 1×10^9 내지 1×10^{12} 개의 입자, 1×10^9 내지 1×10^{11} 개의 입자, 1×10^9 내지 1×10^{10} 개의 입자, 또는 1×10^{10} 내지 1×10^{12} 개의 입자를 포함할 수 있다. 다시 말하면, 단일 용량의 면역원성 조성물은, 예를 들어, 약 1×10^6 pu, 2×10^6 pu, 4×10^6 pu, 1×10^7 pu, 2×10^7 pu, 4×10^7 pu, 1×10^8 pu, 2×10^8 pu, 3×10^8 pu, 4×10^8 pu, 1×10^9 pu, 2×10^9 pu, 3×10^9 pu, 4×10^9 pu, 1×10^{10} pu, 2×10^{10} pu, 3×10^{10} pu, 4×10^{10} pu, 1×10^{11} pu, 2×10^{11} pu, 3×10^{11} pu, 4×10^{11} pu, 1×10^{12} pu, 2×10^{12} pu, 3×10^{12} pu, 또는 4×10^{12} pu의 아데노바이러스 벡터를 포함할 수 있다.

[0064] 백신은 단일 용량으로, 또는 분리된 2개의 용량으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 2개의 용량이 제공되는 경우, 그들은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일 이상 이격되어 제공될 수 있다. 백신은 당업자에게 알려진 다양한 방법으로, 예컨대 비강내 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0065]

도 1은 RSV 유전자의 클로닝을 위한 위치와 함께 VSV 벡터(인디애나 균주; 서열 목록에 마지막 서열로서 열거된 서열)의 개략도를 나타낸다.

도 2a, 도 2b, 및 도 2c는 rVSV-G±F 면역화 코튼 래트에서 챠린지 바이러스의 클리어런스(a 및 b) 및 VN 항체 역가(c)를 나타낸다. 코튼 래트(군당 n= 4)를 rVSV 후보물질의 표시된 용량 및 조합으로 면역화하고, 면역화 후 4 주에 RSV-A2로 챠린지하고, 챠린지 후 4 일에 안락사시켰다. 안락사시킨 날에 수집한 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 챠린지한 날에 수집한 혈청 샘플로부터 VN 항체 수준을 결정하였다. 통계적 분석은 일원 ANOVA에 의해 실행하였고, 막대를 나타내는 표시된 군 사이의 통계적으로 유의한 차이(P<0.05에서)는 별표(*) 기호로 표시하였다.

도 3a, 도 3b, 및 도 3c는 rVSV-G±F 면역화 코튼 래트에서 챠린지 바이러스의 클리어런스(a 및 b) 및 VN 항체 역가(c)를 나타낸다. 코튼 래트(군당 n= 4)를 rVSV 후보물질의 표시된 용량, 간격, 및 조합으로 면역화하고, 부스터 용량 후 3 주에 RSV-A2로 챠린지하고, 챠린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 부스터 면역화한 날(21 일) 및 RSV 챠린지한 날(42 일)에 수집한 혈청 샘플로부터 VN 항체 수준을 결정하였다. 통계적 분석은 일원 ANOVA에 의해 실행하였고, 막대를 나타내는 표시된 군 사이의 통계적으로 유의한 차이(P<0.05에서)는 별표(*) 기호로 표시하였다.

도 4a, 도 4b, 및 도 4c는 표시된 rVSV-G+F+rVSV-Hsp70 면역화 코튼 래트에서 챠린지 바이러스의 클리어런스(a 및 b) 및 VN 항체 역가(c)를 나타낸다. 코튼 래트(군당 n= 4)를 rVSV 후보물질의 표시된 용량, 간격, 및 조합으로 면역화하고, 부스터 용량 후 3 주에 RSV-A2로 챠린지하고, 챠린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 부스터 면역화한 날(21 일) 및 RSV 챠린지한 날(42 일)에 수집한 혈청 샘플로부터 VN 항체 수준을 결정하였다. 통계적 분석은 일원 ANOVA에 의해 실행하였고, 막대를 나타내는 표시된 군 사이의 통계적으로 유의한 차이(P<0.05에서)는 별표(*) 기호로 표시하였다.

도 5a, 도 5b, 도 5c는 표시된 RSV G 변이체 발현 rVSV 면역화 코튼 래트에서 챠린지 바이러스의 클리어런스(a 및 b) 및 VN 항체 역가(c)를 나타낸다. 코튼 래트(군당 n= 4)를 rVSV 후보물질의 표시된 용량, 간격, 및 조합으로 면역화하고, 부스터 용량 후 3 주에 RSV-A2로 챠린지하고, 챠린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 부스터 면역화한 날(21 일) 및 RSV 챠린지한 날(42 일)에 수집한 혈청 샘플로부터 VN 항체 수준을 결정하였다. 통계적 분석은 일원 ANOVA에 의해 실행하였고, 막대를 나타내는 표시된 군 사이의 통계적으로 유의한 차이(P<0.05에서)는 별표(*) 기호로 표시하였다.

도 6a, 도 6b, 및 도 6c는 rVSV-G 변이체 면역화 코튼 래트에서 챠린지 바이러스의 클리어런스(a 및 b) 및 VN 항체 역가(c)를 나타낸다. 코튼 래트(군당 n= 4)를 rVSV 후보물질의 표시된 용량 및 조합으로 면역화하고, 4 주 후에 RSV-A2로 챠린지하고, 챠린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 챠린지한 날에 수집한 혈청 샘플로부터 VN 항체 수준을 결정하였다. 통계적 분석은 일원 ANOVA에 의해 실행하였고, 막대를 나타내는 표시된 군 사이의 통계적으로 유의한 차이(P<0.05에서)는 별표(*) 기호로 표시하였다.

도 7은 F 단백질을 융합전 입체배좌(Pre-F)로 안정화시키기 위해 포함된 돌연변이 및 치환의 상세 사항과 함께 RSV F 유전자의 엑토도메인의 개략도를 나타낸다.

도 8은 표 3에 상술된 바와 같이 rVSV 벡터에서의 발현을 위해 선택된 RSV N 유전자 및 유전자의 세그먼트의 개략도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066]

실시예 1: 야생형 G 및 F 단백질을 발현하는 rVSV의 10^7 pfu/용량/동물은 코튼 래트에서 보호 면역을 유도하였다

[0067]

10^5 TCID₅₀/용량의 RSV가 코튼 래트에서 보호 면역을 유도했으므로(군당 n=4), 따라서, rVSV와 RSV의 상대적 비교를 위해, 10^5 pfu(플라크 형성 단위)/용량을 시작 용량으로 하고 더 높은/10배 증분 용량(10^6 pfu/동물 또는 10^7 pfu/동물)으로 또한 면역화한 rVSV-G 및 rVSV-F 재조합체의 면역 효능을 평가하였다. 개별 rVSV-G 또는 rVSV-F 중 어느 하나의 재조합체로, 또는 조합하여(rVSV-G+F) 코튼 래트를 면역화하였다. 가설은 rVSV 유도 보호 효과가 용량 의존적이며, 추가로 G 및 F 발현 rVSV 둘 모두를 조합함으로써 향상된 효과가 가능하다는 것이

었다. 백신 접종 후 4 주에 면역화된 동물을 야생형 RSV 군주 A2(용량: 10^5 TCID₅₀)로 챌린지하고, 챌린지 후 4 일에 동물을 안락사시켰다. 각각 폐 및 비강의 균질물(안락사시킨 날에 수집함)에 의해 대표되는 하기도 및 상기도(LRT 및 URT)로부터 챌린지 바이러스의 클리어런스를 평가하였고(세포 배양 세포변성 효과 기반의 검정을 사용하여 바이러스의 양을 적정함으로써), 챌린지한 날에 수집된 혈청 샘플에서 바이러스 중화(VN) 항체 수준을 평가하였다(세포 배양 기반의 바이러스 중화 시험에 의함). 이들 연구는 비강내 경로에 의한 rVSV-G 또는 F의 비침습성 점막 전달이 비경구(피하에 의함) 투여 경로보다 더 효과적이었음을 입증하였다. 따라서, 모든 후속 연구에 비강내 면역화 방법을 사용하였다. 추가로, 10^5 pfu/동물의 rVSV-G 또는 rVSV-F 중 어느 하나는 LRT로부터의 챌린지 바이러스의 클리어런스에 효과적이었지만, 더 낮은 VN 항체 수준과 함께 URT에서는 그렇지 않았음이 또한 나타났다. 따라서, 본 연구의 목적은 더 높은 용량 및 조합된 백신 접종 전략을 사용함으로써 보호를 URT까지 연장하고 VN 항체 수준을 향상시키는 것이었다.

[0068] 결과는, 더 높은 면역화 전략(10^7 pfu/용량/코튼 래트[CR]에서의 각각의 rVSV) 및 조합된(rVSV-G+F) 면역화 전략이 보호 면역을 유도함에 있어서 효과적이었음을 나타냈으며, 이는 더 높은 수준의 VN 항체 수준(도 2c)과 함께 LRT 및 URT 둘 모두로부터 챌린지 RSV를 제거할 수 있었다(도 2a 및 도 2b).

[0069] 이들 결과 및 G 또는 F 중 어느 하나를 발현하는 VSV와 정제된 G 및 융합후 F 단백질을 이용하는 면역화를 통한 면역화 결과의 비교(표 4)는 VSV 백터가 더 양호한 면역 반응을 전달한다는 것을 입증한다.

[0070] **실시예 2: 야생형 G 및 F 단백질을 발현하는 rVSV의 프라임-부스트 면역화 요법은 향상된 VN 역가와 함께 코튼 래트에서 보호 면역을 유도하였다**

[0071] rVSV-G 및 rVSV-F 조합의 10^7 pfu 용량이 면역화된 코튼 래트를 챌린지 바이러스로부터 보호하기에 적당하였지만, 바이러스 중화(VN) 항체 역가는 여전히 RSV-A2 면역화된 동물(이는 더 높은 VN 역가를 나타냈음, $\geq 2^8$)보다 더 낮았다. 따라서, rVSV 면역화된 군에서 VN 역가를 향상시키기 위하여, 면역화 전략의 프라임-부스트 요법을 따름으로써, 높은 용량(10^7 pfu) 및 가능하게는 또한 낮은 용량(10^5 pfu) 면역화에 의해 VN 역가가 유의하게 향상될 수 있다는 가설이 제기되었다. 따라서, 코튼 래트를 개별적으로 또는 조합하여 고용량 또는 저용량의 rVSV로 면역화하고, 1차 면역화 후 3 주에 부스터 용량을 투여하고, 부스터 면역화 후 3 주에 면역화된 코튼 래트를 챌린지하였다.

[0072] 결과는, 저용량 면역화에서, 개별 또는 조합된 rVSV 중 어느 것도 URT에서 보호 면역을 유도하지 않았고, 부스터 면역화에 의해 VN 역가 또한 상당히 개선되지 않았음을 나타냈다. 반면에, 더 높은 용량의 면역화 군에서는, rVSV-G 및 rVSV-G+F 면역화된 군에서의 URT의 완전한 보호와 함께(도 3a 및 도 3b) 3개의 군 모두에서 부스터 면역화후에 VN 항체가 향상되었다(도 3c). 프라임-부스트 요법은 부스터 면역화 후 최대 40% 만큼 VN 역가를 향상시킴에 있어서 효과적이었다. 따라서, 이러한 연구로부터, 프라임-부스트 면역화는 면역화된 동물에서 보호 면역을 향상시켰음이 분명하였다(그리고 가능하게는 보호의 연장된 수명[즉, 기억 면역 반응]을 나타냄).

[0073] 면역화는 또한 애주번트로서 기능하는 Hsp70을 발현하는 VSV의 사용을 통해 개선될 수 있다(도 4).

[0074] **실시예 3: 야생형 G 및 F 단백질을 발현하는 rVSV의 프라임-부스트 면역화 요법과 함께 애주번트 발현 rVSV의 커플링은 코튼 래트에서 향상된 보호 면역을 유도하였다.**

[0075] 그러나, rVSV-G+F에 의한 프라임-부스트 면역화가 VN 역가를 향상시켰지만(역가: $\sim 2^6$), RSV-A2 면역화된 동물에서 VN 역가는 유의하게 더 높았다(역가: $> 2^8$). 따라서, rVSV-G+F 면역화된 동물에서 보호 면역을 추가로 향상시키고 보호의 수명을 연장시킬 가능성을 모색하기 위한 목적으로, 백신 rVSV 후보물질을 Hsp70 발현 rVSV(rVSV-Hsp-70)와 조합하였다. rVSV-Hsp70이 백신 항원 공동-발현 rVSV의 애주번트 능력(adjuvanticity)을 향상시켜 (문헌[Ma, et al., 2014]) 향상된 점액성 면역을 유발하는 것으로 입증되었다. 추가로 rVSV-Hsp70의 안전한 용량(즉, $\leq 10^7$ pfu/용량/CR)이 코튼 래트에서 나타났다. 따라서, 본 연구에서는, rVSV-G+F와 함께 rVSV-Hsp70의 적절한 용량을 확인하기 위한 목적으로, rVSV-G+F의 고용량 또는 저용량 조합으로 코튼 래트를 면역화하고(프라임-부스트 요법 후에) rVSV-Hsp70의 3개 용량(10^5 , 10^6 , 또는 10^7 pfu/용량/CR) 중 하나와 조합하였다.

[0076] 33% 만큼 향상된 VN 역가(도 4c)와 함께 LRT 및 URT 둘 모두의 완전한 보호(도 4a 및 도 4b)가 있었으므로, 결

과는 rVSV-Hsp70의 10^5 pfu 용량이 rVSV-G+F의 고용량과 함께 적절한 용량이었음을 나타냈다.

[0077] 상기 연구로부터, rVSV-G 및 rVSV-F 조합 각각의 10^7 pfu 용량의 프라임-부스트 면역화는 코튼 래트 모델에서 향상된 보호 면역을 유도했음이 명백하다. 추가로, 아주번트 발현 rVSV-Hsp70의 포함에 의해 조합의 효능(및 가능하게는 보호의 수명)이 추가로 향상될 수 있다.

[0078] 실시예 4: 코돈-최적화된 RSV G 단백질 또는 막-결합된 코돈 최적화된 RSV G 단백질 발현 rVSV(rVSV-cG 또는 rVSV-mG)는 향상된 VN 역가와 함께 URT에서 보호 면역을 유도함에 있어서 야생형 G(rVSV-G)보다 더 효과적이었다

[0079] 효과적인 G 단백질 후보물질을 확인하기 위하여, 표 1에 설명된 바와 같이 G 단백질에 몇몇 변형을 실행하여 그의 면역원성을 향상시키고(일련 번호 2-9), 표시된 G 변이체를 VSV 백터에서 발현시키고, 코튼 래트에서 효능을 시험하였다. rVSV-G+F 면역화 연구(즉, 고용량 [10^7 pfu/용량/CR] 및 프라임-부스트 면역화)에 대해 이전에 확립된 전략에 따라, 7개의 회수된 rVSV G 변이체 각각으로 코튼 래트를 면역화하였다.

[0080] 결과는 모든 시험된 G 변이체들 중에서, rVSV-G에 비교하여 2개의 재조합체(rVSV-cG 및 rVSV-mG)가 URT에서 보호 면역을 유도함에 있어서 성공적이었을 뿐만 아니라(도 5a 및 도 5b) VN 역가를 향상시켰음(도 5c)을 명백하게 나타냈다. 이들 결과는, 코돈-최적화된 G 단백질(이는 막 결합 형태뿐만 아니라 분비 형태 둘 모두의 더 높은 수준을 생성함)을 더 높은 수준으로 내인성으로 발현함으로써, 또는 그것을 독점적으로 막 결합 형태로 발현함으로써(분비 G의 '유인' 효과를 배제함으로써), RSV G 단백질 단독에 의한 보호 면역을 유도하는 것이 가능하다는 것을 입증했다. 추가로, 보호 면역을 유도함에 있어서의 유효성에 대해 10^5 , 10^6 , 또는 10^7 용량의 rVSV-cG 또는 rVSV-mG를 이용하는 단일 용량 면역화를 시험하였다. 결과는 어느 하나의 재조합체의 더 높은 용량(10^7 pfu)이 URT를 완전히 보호하거나(rVSV-cG) 챌린지 바이러스 역가를 감소시킴에 있어서(rVSV-mG) 효과적이었음을 입증하였다(도 6b). 그러나, VN 역가는 모든 군에서 낮았고 유사하였다(도 6c). 이들 결과는, 변형된 G 재조합체(cG 및 mG) 단독이 LRT 및 URT 둘 모두를 보호함에 있어서 효과적이었다 하더라도, 향상된 VN 항체를 유도하기 위해서는, 프라임-부스트 면역화 요법이 필수적임을 입증하였다.

[0081] [표 4]

[0082] G 및 F 단백질을 이용하는 면역화.

	코	폐	중화 항체
무 경험 동물	3.8 ± 0.2	3.4 ± 0.3	2^0
G 단백질로 면역화됨	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4	2^0
post-F 단백질로 면역화됨	0	0	$2^{4.5}$

[0083]

[0084] G 및 융합후 F 단백질을 293F 세포에서 진핵 발현시켰다. 200 u1 명반 중의 5 ug의 정제된 단백질로 코튼 래트를 피하 면역화하였다. 4 주 후에, 채혈하여 중화 항체 역가를 결정하고, 10^5 TCID₅₀ RSV로 동물을 챌린지하였다. 4 일 후에, 폐 및 비강 조직으로부터 바이러스 역가를 결정하였다. 융합후 F는 임상 시험에서 현재 시험 중이다.

[0085] 서열

[0086] VSV 발현 시스템에서 발현되는 RSV 유전자의 서열

[0087]

서열 번호 1: RSV-G(크기: 897 nt)

ATGTCCAAAACAAGGACCAACGCACCGCTAAGACATTAGAAAGGACCTGG
 GACACTCTCAATCATTATTATTCATATCATCGTGCTTATATAAGTTAAATCTTAAAT
 CTGTAGCACAAATCACATTATCATTCTGGCAATGATAATCTCAACTTCACTTATAA
 TTGCAGCCATCATATTCATAGCCTCGGCAAACCACAAAGTCACACCAACAACGTCA
 ATCATACAAGATGCAACAAGCCAGATCAAGAACACAACCCCCAACATACCTCACCC
 GAATCCTCAGCTTGAATCAGTCCCTCTAATCGTCTGAAATTACATCACAAATCAC
 CACCATACTAGCTTCAACAAACACCAGGAGTCAGTCACCCCTGCAATCCACAACAG
 TCAAGACCAAAACACAACAACACTCAAACACAACCCCCAGCAAGCCCACCAACAA
 ACAACGCCAAACAAACCACCAAGCAAACCCAATAATGATTTCACTTGAAGTGT
 TCAACTTTGTACCCCTGCAGCATATGCAGCAACAATCCAACCTGCTGGGCTATCTGCA
 AAAGAATACCAAACAAAAACCAAGGAAAGAAAACCACTACCAAGCCCACCAACAA
 ACCAACCCCTCAAGACAACCAAAAGATCCAAACCTCAAACCAACTAAATCAAAGG
 AAGTACCCACCAAGCCCACAGAAGAGCCAACCATCAACACCACCAACAAACAC
 ATCATAACTACACTACTCACCTCCAACACCCACAGGAAATCCAGAACTCACAAGTCA
 AATGGAAACCTTCCACTCAACTCCTCCGAAGGCAATCCAAGCCCTCTCAAGTCTC
 TACAACATCCGAGTACCCATACAACCTCATCTCCACCCACACACCACGCCAGTA
 G

[0088]

서열 번호 2: RSV-cG[코돈 최적화된 G](크기: 897 nt)

ATGAGCAAGAACAAAGGACCAAGCGGACCGCCAAGACCCCTGGAGCGGACCTGG
 GACACCCTGAACCACCTGCTGTTCATCAGCAGCTGCCGTACAAGCTGAACCTGAAG
 AGCGTGGCCCAGATCACCCCTGAGCATCCTGCCATGATCATCAGCACCGCCGATC
 ATCGCCGCCATCATCTTCATGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCC
 ATCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCCCACCTACCTGACCCA
 GAACCCCCAGCTGGCATCAGCCCCAGCAACCCAGCGAGATCACCAGCCAGATCA
 CCACCATCCTGCCAGCACCAACCCCCGGCGTGAAGAGCACCCCTGCAGAGCACCACC
 GTGAAGACCAAGAACACCACCAACCCAGACCCAGCCAGCAAGCCCACCAAGAA
 GCAGCGGCAGAACAAAGCCTCCCAGCAAGCCAAACAACGACTTCACTCGAGGTGT
 TCAACTCGTGCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCACCTGCTGGCCATCTGCA
 AGCGGATTCCAACAAGAAGCCGGCAAGAAGACCACCAAGCCCACCAAGAA
 GCCCACCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCACCAAGCCCCAGACCAAGAGCAAG
 GAGGTGCCACCAAGCCCACCGAGGAGCCACCATCAACACCACCAAGACCAA
 CATCATCACCAACCCCTGCTGACCAGCAACACCACCGCAACCCGAGCTGACCAGCC
 AGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCCCCAGCCAGGTG
 AGCACCACCAAGCGAGTACCCAGCCAGCCAGCAGCCCTCCAAACACCCCTCGGCA
 GTAG

[0090]

[0091]

[0092] 서열 번호 3: RSV-cmG[코돈 최적화된 막 결합 G](크기: 897 nt)

ATGAGCAAGAACAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCCTGGAGCGGACCTGG
 GACACCCTGAACCACCTGCTGTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAG
 AGCGTGGCCCAGATCACCCCTGAGCATCCTGGCATTATCATCAGCACCAGCCTGATC
 ATCGCCGCCATCATCTTCATGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCC
 ATCATCCAGGACGCCACCAGCAGATCAAGAACACCACCCACCTACCTGACCCA
 GAACCCCCAGCTGGCATCAGCCCCAGCAACCCAGCGAGATCACCAGCAGATCA
 CCACCATCCTGGCCAGCACCACCCGGCGTGAAGAGCACCCTGCAGAGCACCAC
 GTGAAGACCAAGAACACCACCACCCAGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAA
 GCAGCGCAGAACAGCCTCCCAGCAAGCCAAACAAGCAGCTTCACTCGAGGTGT
 TCAACTCGTGCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCACCTGCTGGCCATCTGCA
 AGCGGATTCCAACAAGAACAGCCGGCAAGAACGACCCACCTGAGGTGT
 GCCCACCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCAAGCCCCAGACCCACCAAGAGCAAG
 GAGGTGCCACCAAGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAA
 CATCATCACCACCCCTGCTGACCAGCAACACCACCGCAACCCCCAGCTGACCA
 AGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCCCCAGCCAGGTG
 AGCACCACCAAGCGAGTACCCAGCCAGCCCAGCAGCCCTCCAAACACCCCTCGGCA
 GTAG

[0093]

[0094] 서열 번호 4: RSV-G(C186S)(크기: 897 nt)

ATGAGCAAGAACAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCCTGGAGCGGACCTGG
 GACACCCTGAACCACCTGCTGTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAG
 AGCGTGGCCCAGATCACCCCTGAGCATCCTGGCATTATCATCAGCACCAGCCTGATC
 ATCGCCGCCATCATCTTCATGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCC
 ATCATCCAGGACGCCACCAGCAGATCAAGAACACCACCCACCTACCTGACCCA
 GAACCCCCAGCTGGCATCAGCCCCAGCAACCCAGCGAGATCACCAGCAGATCA
 CCACCATCCTGGCCAGCACCACCCGGCGTGAAGAGCACCCTGCAGAGCACCAC
 GTGAAGACCAAGAACACCACCAAGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAA

[0095]

GCAGCGCAGAACAGCCTCCCAGCAAGCCAAACAAGCAGCTTCACTCGAGGTGT
 TCAACTCGTGCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCACCTGCTGGCCATCTCCA
 AGCGGATTCCAACAAGAACAGCCGGCAAGAACGACCCACCAAGCCCACCAAGAA
 GCCCACCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCAAGCCCCAGACCCACCAAGAGCAAG
 GAGGTGCCACCAAGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAA
 CATCATCACCACCCCTGCTGACCAGCAACACCACCGCAACCCCCAGCTGACCA
 AGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCCCCAGCCAGGTG
 AGCACCACCAAGCGAGTACCCAGCCAGCCCAGCAGCCCTCCAAACACCCCTCGGCA
 GTAG

[0096]

[0097]

서열 번호 5: RSV- Sec G(756 nt)

ATGATCATCAGCACCAAGCCTGATCATGCCGCCATCATCTCATGCCAGCGC
 CAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCCATCATCCAGGACGCCACCAGCAGATCA
 AGAACACCACCCCCACCTACCTGACCCAGAACCCCCAGCTGGGCATCAGCCCCAGC
 AACCCCCAGCGAGATCACCAAGCAGATCACCAACCACCTGGCCAGCACCACCCCCGG
 CGTGAAGAGCACCCTGCAGAGCACCACCGTGAAGACCAAGAACACCACCAACCC
 AGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAAGCAGCGGCAGAACAGCCTCCCAGCAA
 GCCCAACAACGACTTCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAG
 CAACAACCCCCACCTGCTGGGCATCTGCAAGCGGATTCCAACAAGAAGCCCAGGCA
 AGAAGACCACCAAGCCCACCAAGAACGCCCACCCCTGAAGACCAAGAACAGGA
 CCCCCAGCCCAGACCAAGAGCAAGGAGGTGCCACCACCAAGCCCACCGAGG
 AGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAACATCATCACCAACCCCTGCTGACCAGCAAC
 ACCACCGGCAACCCCCGAGCTGACCAGCCAGATGGAGACCTCCACAGCACCAGCAG
 CGAGGGCAACCCCCAGGCCAGGTGAGCACCAGCGAGTACCCAGCCAGC
 CCAGCAGCCCTCCAAACACCCCTCGGCAGTAG

[0098]

서열 번호 6: RSV-GΔNg(897 nt)

ATGTCTAAAAACAAGGATCAGCGAACCGCCAAACCCCTGGAGCGTACATGG
 GATACACTCAACCACCTCTGTTCATATCTAGCTGCCTTACAAACTTAATCTAAAA
 GCGTCGCCAGATTACCCCTCTCAATACTGGCTATGATAATCTCCACCTTTGATAAT
 AGCCGCTATCATTTCATAGCTTCTGCAAACACCACAAAGTAACTCCAACCACAGCTAT
 AATACAAGATGCCACCTCTCAGATTTAACCAACACCCACATATCTTACTCAGAA
 TCCTCAATTGGGATCAGCCCATCTAAgCCATCCGAGATTACTTCACAGATCACCAC
 AATACTCGCATCCACAACACCAGGGGTCAAATCCACCCCTGCAATCAACTACCGTGA

[0100]

AAACTAAAAAgACCACTACAACACAGACTCAACCCAGCAAGCCTACAACAAAGCAA
 CGCCAGAATAAGCCACCTCTAAGCCAAACAATGATTCCATTGAGGTCTTTAAT
 TTCGTGCCTTGCTCTATGTTCCAACCAAgCCAACCTGCTGGCCATTGCAAACGCA
 TCCCAATAAGAAACCCGGTAAGAAAACCACACCAAGCCAACCTAAAGCCA
 TTGAAGACTACCAAAAAGGACCCCTAAGCCCCAGACAACCTAAATCAAAGAAGTCCC
 AACTACTAACGCCACTGAGGAACCAACAATAAAGACTACAAAAACCAACATCATCA
 CAACCCCTCTTACTAGCAAgACTACTGGTAACCCCGAGCTGACAAGCCAGATGGAGA
 CATTCCACAGTACAAGCAGCGAAGGAAACCCAAAGCCCTAGTCAAGTGTCCACTACC
 TCAGAATAACCCAGCCAGCCTCCTCACCTCTAACACACCCCCGGCAATAG

[0101]

[0102]

서열 번호 7: RSV- Δ Ng(897 nt)

cagcaatctcgagATGTCTAAAAACAAGGATCAGCGAACCGCCAAAACCCCTGGAGC
 GTACATGGGATACACTCAACCACCTCTGTTCATATCTAGCTGCCTTACAACTTA
 ATCTCAAAAGCGTCGCCAGATTACCCCTCTCAATACTGGCTATTATAATCTCACCTC
 TTTGATAATAGCCGCTATCATTTCATAGCTCTGCAAACCCACAAAGTAACCTAAC
 CACAGCTATAATACAAGATGCCACCTCTCAGATTAAAATACCACACCCACATATCT
 TACTCAGAATCCTCAATTGGATCAGCCCATCTAAGCAGCTGAGATTACTTCACA
 GATCACCACAATACTCGCATCCACACACCAGGGTCAAATCCACCTGCAATCAA
 CTACCGTAAAAGTAACTAAAGACCACACAGACTCAACCCAGCAAGCCTACA
 ACAAAAGCAACGCCAGAATAAGCCACCTCTAAGCAAACAATGATTCCATTGAA
 GGTCTTAATTCGTGCCTGCTCTATGTTCCAACAAgCCAACCTGCTGGGCATT
 TGCAAACGCATCCCAAATAAGAAACCCGGTAAGAAAACCACAAGCCAACCTAA
 AAAGCCAACTTGAAGACTACCAAAAAGGACCTAAGCCCCAGACAACAAATCAA
 AAGAAGTCCCAACTACTAACGCAACTGAGGAACCAACAAATAAgACTACAAAAACC
 AACATCATCACACCCCTTACTAGCAAgACTACTGGTAACCCGAGCTGACAAGC
 CAGATGGAGACATTCCACAGTACAAGCAGCGAAGGAAACCCAGCCCTAGTCAGT
 GTCCACTACCTCAGAATACCCAGCCAGCCTCCTCACCTCTAACACACCCGGCA
 ATAGccccgggtcat

[0103]

[0104]

서열 번호 8: RSV-G(aa163-190)(84 nt)

TTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAAACCC
 CACCTGCTGGGCATCTGCAAGCGGATTCCC

[0105]

[0106]

서열 번호 9: RSV-G(aa130-230)(303 nt)

ACCGTGAAGACCAAGAACACCACCAACCCAGACCCAGCCCCAGCAAGCCC
 ACCACCAAGCAGCGGCAGAACAAAGCCTCCAGCAAGCCCAACAAACGACTTCACTT
 CGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAAACCCACCTGCTGGC
 CATCTGCAAGCGGATTCCAACAAAGAACGCCCCGAAGAACGACCAAGCCCA
 CCAAGAACGCCACCCCTGAAGACCAAGAACGACCCAGCCCCAGACCAAGCCAA
 GAGCAAGGAGGTGCCACCAAGCCCC

[0107]

[0108]

서열 번호 10: RSV-F(크기): 1725 nt)

ATGGAGTTGCTAATCCTCAAAGCAAATGCAATTACCAATCCTCACTGCAG
 TCACATTTGTTTGCTCTGGTCAAAACATCACTGAAGAATTATCAATCAACATG
 CAGTGCAGTTAGCAAAGGCTATCTTAGTGCCTGAGAACTGGTTGGTACAGTGT
 TATAACTATAGAATTAAGTAATATCAAGAAAAATAAGTGAATGGAACAGATGCTA
 AGGTAAAATTGATAAAACAAGAATTAGATAAATATAAAATGCTGTAACAGAATTG
 CAGTTGCTCATGCAAAGCACACAAGCAACAAACAATCGAGCCAGAAGAGAACTACC
 AAGGTTTATGAATTATACACTCAACAATGCCAAAAACCAATGTAACATTAAGCA
 AGAAAAGGAAAAGAAGATTCTTGGTTTTGTTAGGTGTTGGATCTGCAATGCCA
 GTGGCGTTGCTGTATCTAAGGTCTGCACCTAGAAGGGGAAGTGAACAAAGATCAA
 AGTGCTCTACTATCCACAAACAAGGCTGTAGTCAGCTTATCAAATGGAGTTAGTGT
 TTAACCAGCAAAGTGTAGACCTCAAAACTATATAGATAAACAAATTGTTACCTATT
 GTGAACAAGCAAAGCTGCAGCATATCAAATATAGAAACTGTGATAGAGTTCCAACA
 AAAGAACACAGACTACTAGAGATTACCAGGGAATTAGTGTAAATGCAGGCGTAA
 CTACACCTGTAAGCACTTACATGTTAACTAATAGTGAATTATTGTCTTAATCAATG
 ATATGCCTATAACAAATGATCAGAAAAAGTTAATGTCCAACAATGTTCAAATAGTT
 GACAGCAAAGTTACTCTATCATGTCATAATAAAAGAGGAAGTCTTAGCATATGTA
 GTACAATTACCACTATATGGTGTATAGATAACACCCTGTGGAAACTACACACATCC
 CCTCTATGTACAACCAACACAAAAGAAGGGTCCAACATCTGTTAACAGAACTGAA
 CAGAGGATGGTACTGTGACAATGCAGGATCAGTATCTTCTTCCCACAAGCTGAAAC
 ATGTAAGTTCAATCAAATCGAGTATTTGTGACACAATGAACAGTTAACATTACC
 AAGTGAAGTAAATCTGCAATGTCATATTCAACCCAAATATGATTGTTAAAT
 TATGACTTCAAAAACAGATGTAAGCAGCTCCGTTATCACATCTCTAGGAGGCCATTGT
 GTCATGCTATGGCAAAACTAAATGTACAGCATCCAATAAAATCGTGGAACTGTC
 AGACATTTCTAACGGGTGCGATTATGTATCAAATAAGGGGTGGACACTGTGTC
 TAGGTAACACATTATATTGTAATAAGCAAGAAGGTAAAAGTCTATGTTAA

[0109]

GGTGAACCAATAATAAATTCTATGACCCATTAGTATTCCCTCTGATGAATTGAT
 GCATCAATATCTCAAGTCACGAGAAGATTAACCAGAGCCTAGCATTATTCTGAA
 TCCGATGAATTATTACATAATGTAATGCTGGTAAATCCACCAAAATCATGATA
 ACTACTATAATTATAGTGTATTAGTAAATATTGTTATCATTAATTGCTGTTGGACTGC
 TCTTACTGTAAGGCCAGAAGCACACCAGTCACACTAACAGCAAAGATCAACTGAGT
 GGTATAAATAATATTGCAATTAGTAACAA

[0110]

[0111]

서열 번호 11: RSV-Pre-F-풀돈(1941 nt)

ATGGAGCTGCTCATCCTGAAGGCCAACGCCATCACCACCATCCTCACCGCCG
 TGACCTTCTGCTTCGCCAGCGGCCAGAATATCACAGAGGAATTTATCAGTCTACTT
 GTAGTGCCGTCAAGTAAAGGATATCTGAGCGCTCTCAGAACAGGATGGTACACTAGT
 GTTATTACAATAGAATTGTCAAATATCAAGAAAAATAAGTCAACGGTACTGACGC
 TAAGGTTAACGTCATCAAACAGGAACITGATAAATATAAGAACGCAGTTACAGAAC
 TTCAGCTTCTATGCAGTCCACACAAGCCACCAATAAAAGCTAAAAAGAACTCC
 CACGGTTCATGAACACTACACACTGAACAATGCAAAAAAAACCAACGTAACCCCTAGC
 AAGAAAAAGAAAAAAAGTTCTGGCTTCCTCGGAGTAGGCAGCGCTATTGC
 AAGTGGGGTAGCCGTGTAAGGTTTGATCTGAAGGAGAAGTGAATAAAATAA
 AGAGCGCCTGCTGTCCACTAATAAGGCCGTAGTCAGCCTAGCAATGGCGTATCCG
 TTCTGACCTTAAAGTACTGGATTGAAGAACTACATCGATAAACAGCTTCTCCCCA
 TTTGAATAAGCAATCATGTTCTATCAGTAACATAGAAACCGTCATCGAATTCCAAC
 AAAAAAAACAATCGGTTTGAAATAACTCGTGAATTCTGTAAACGCAGCGTG
 ACAACTCCCGTATCAACCTACATGTTGACCAATAGCGAACTGCTGTCACTCATTAAC
 GACATGCCAATCACTAACGACCAGAAAAACTTATGAGCAATAATGTACAGATTGT
 AAGACAGCAAAGTACAGCATAATGTGATTATAAGGAAGAAGTTTGGCATAACG
 TTGTCCAACCTCCCCTTATGGGTCATTGATAACCCCTGCTGGAAGCTGCATACTA
 GCCCATTGTACTACCAACACAAAGAGGGTAGTAACATATGCCTCACAGAACT
 GACCGAGGCTGGTACTGTGATAATGCTGGAAGTGTCAAGTTCTTCCTCAAGCAGAG
 ACCTGCAAAGTTCACTGCAACCGTGTGATAACATGAACTCCCTGACACTC
 CCTAGCGAAGTCAACCTTGTAACGTCGATATATTAACTCTAAACGATTGTAAG
 ATCATGACTTCAAAAACGTACGTATCCTCTCCGTTATTACTTCTTGGGTGCCATAG
 TTAGTTGCTACGGCAAAACAAAATGCACCGCATCTAATAAAAACAGAGGAATTATT
 AAGACATTTCAAATGGTGCACGTAGTTAGTAATAAAGGTGTAGATACAGTAAGT
 GTTGGTAACACCCCTTATTACGTGAACAAACAGGAAGGGAAAAGCCTGTACGTGAA
 AGGGGAGCCCATAATCAACTTACGACCCCTGTATTCCTAGTGATGAATTGA

[0112]

CGCCTCCATCAGTCAGTGAACGAAAAGATCAACCAAAGCCTGCTTCATCCGCAA
 ATCCGATGAGTTGCTCCACAATATTAAAGGCTGGGATATACCGGAGGCCCCGC
 GAGATGGTCAAGCTTATGTGCGCAAAGACGGTGAGTGGGCTTGTATCTACATT
 TGGGTAACACTAATAGTGAGGTAGCACGACGACAATTACTAATAACTCGGGA
 ACTAACTCAAGCTCCACTACCTACACTGTCAAATCTGGTGATACATTGTGGGGCATA
 AGTCAAAGATATGGTATTCAGTAGCCCAAATTCAATCGCGAATAATTAAAGAG
 CACAATAATTACATAGGCCAGAAGCTCGTCTGACAGGTTCCGCTCGTCAACCAA
 TAGCGGAGGCAGCAACAACAGTGTCAACGACACCCACCACTCGGTTACTCCTG
 CTAAGCCAACAAGTCACAAACT

[0113]

[0114]

서열 번호 12: hCdn. RSV-Pre-F(1725 nt)

ATGGAACCTCTTATATTGAAGGCAAACGCAATCACCACCATTGACTGCGGT
 TACATTCTGTTCGCCTCAGGTAAAATATTACAGAAGAATTCTACCAGAGCACATG
 CTCAGCGGTATCAAAGGGTTACTTGTCAGCCCTAGGACGGGATGGTATACCTCTGT
 AATAACAATAGAACCTTCAAACATTAAAAAAAATAAGTCAACGGGACCGATGCAA
 AAGTTAAACTGATCAAGCAAGAACGGACAAGTATAAAACGCAGTCAGTCAACTT
 CAACTCTTATGCAGTCCACGCAAGCCACTAATAATAAGGCTAAGAAAGAAACTGCC
 AAGGTTATGAACTATACCTGAACAACCGGAAGAAGACTAATGTCACGTTGTC
 AAAAGAAAAAGAAAAATTCCCTGGGTTCCCTGCTCGGAGTAGGCAGTGCAATCGCG
 TCTGGAGTAGCCGTATGTAAGTATTGACACCTGAAGGAGAAGTAAACAAAATAA
 GAGCGCTCTGCTCTACGAACAAAGCTGTTGTAAGTCTGAGCAATGGCGTCTCAGT
 CCTGACATTAAAGTCTTGATTGAAAAATTATATTGACAAACAACTCCTCCCTATC
 CTCAACAAACAGTCTGCTCTTCAAATATTGAGACAGTTATCGAATTTCAGCAA
 AAAAACAAATAGGCTCCTGAAATCACACGAGAATTCTGTAAACGCTGGAGTCAC
 AACACCAGTACTACGTATATGCTCACCAATTCCGAACCTCTTCATTGATAATGA
 TATGCCCTATAACAAACGACCAGAAAAATTGATGTCATAATGTCCAAATCGTTC
 GCCAACAGAGCTATTCTATCATGTTATAATAAAAGAGGAAGTTCTCGCTTACGTTG
 TCCAACGCGCTGTACGGGTGATTGACACACCTGCTGGAAACTTCATACTAGCC
 CTCTGTGCACGACTAACACCAAGGAAGGATCAAATATCTGCCTCACGCGAAGTCAC
 AGGGGTTGGTACTGTGATAACGCTGGTCCGTGTCATTTTCTCAAGCTGAGACG
 TGTAAGTACAGTCCAATCGAGTTCTGCGATACTATGAACTCACTCACCTGCCG
 TCAGAGGTGAACCTCTGTAACGTAGATATTTAACCGAAATACGACTGTAAGATT
 ATGACTTCAAAGACCGATGTCAGCTCCGTATTACCTCCTGGAGCAATTGTT
 TCTTGCTATGGAAGACGAAGTGCAGTGCAGCAACAAGAATCGCGGTATCATCAA

[0115]

GACGTTCTCCAACGGATGCGATTATGTAAGTAACAAGGGAGTTGACACGGTGAGTG
 TAGGGAACACGTTGACTATGTAACAAAGCAGGAGGGGAAGTCCTTGTATGTCAAG
 GCGAACCTATTATCAACTTCTACGACCCATTGGTGTCCCTAGTGACGAGAGTTGAT
 GCTAGTATTCAGGTCAACGAGAAAGATAAAACCAAAGTTGGCTTCATTAGGAAG
 AGCGATGAGCTCTCCACAATGTGAAACGCCGGGAAGAGTACGACTAATATTATGAT
 CACAACCACATCATAATCGTCACTCGTATTGCTCTACTGATTGAGTCAGTGGACTT
 CTGCTGTACTGCAAAGCTCGCAGTACCCAGTCACGCTTCCAAGGACCAACTTCA
 GGCATTAATAACATCGCATTCTAATTAA

[0116]

[0117]

서열 번호 13: hCdn. RSV-Post-F(1509 nt)

ATGGAACCTTTGATACTGAAGGCGAACGCCATAACGACGATCCTGACAGCTG
 TAACTTTTGCTCGCAGCGGTAAAACATAACCGAGGAATTATCAGTCAACGT
 GCTCTGCTGTTAGCAAAGGATATCTAGCGCACTCAGGACGGCTGGTACACGTCA
 GTCATAACGATTGAGCTGCTAATATCAAGAAGAACAAATGCAACGGAACGGACGC
 CAAAGTCAGCTCATAAAACAAGAATTGGACAAGTACAAGAATGCTGTGACGGAGC
 TTCAGCTTGTGATGCAGTCCACCCAAAGCGACGAATAATAGAGCAGGGAGAGCTC
 CCAAGATTATGAACTATACACTGAACAAATGCAAAGAAGACTAATGTGACCCCTAG
 CAAGAAAAGAAAAAGAAGAGCGATTGCAAGTGGAGTGGCTGTCAAAGGTCTG
 CACCTGAAGGTGAGGTGAAACAAGATTAAATCCGCGCTGCTTCTACGAACAAAGC
 TGTCGTTAGTTGTCATGGCGTTCACTGCTCACTTCAAGGTATTGGATTGAAAG
 AATTATATTGACAAACAGCTCCTCCGATTGTTAATAAACAGAGTTGCTCAATTCT
 AACATCGAAACTGTCAAGAGTTCAAGCAGAACATCGCTTGGAAATAAC
 AAGGGAGTTTCAGTCACGCCGGGTAACAAACACCCGTGTCCACATACATGCTGA
 CAAACTCCGAGTTGCTCTCTTATCAACGACATGCCATTACAAACGACCAGAAGA
 AATTGATGTCCAACACGTCAAATCGTACGACAGCAGTCTATTCCATTATGAGTA
 TTATTAAGGAAGAGGTATTGGTTATGTAGTACAACCTCCCTGTACGGGTAATAG
 ACACCCCTGTTGAAACTGCATACGAGTCCCTGTGTACAACCAATACGAAGGAG
 GGCTCCAATATATGTTGACAAGAACTGACCGGGCTGGTACTGTGATAATGCTGGT
 AGTGTAGCTCTTCCACAAGCGGAGACTTGAAGGTACAATCTAATCGGGTTTC
 TGCATACGATGAACTCTGACTCTGCCAGTGAGGTCAACCTGTGCAACGTGGAC
 ATATTCAATCCGAAGTACGATTGAAAATTATGACATCCAAGACAGATGTAAGCAG
 CTCTGTTATTACGTCACTGGCGCTATTGTGTACGGTAAGACTAAATGTAC
 CGCATCCAATAAAACAGGGGGATTATTAAACCTTCAGCAACGGATGCGATTATG
 TCAGCAATAAGGGCGTGGATACCGTATCCGTTGGCAATACTCTATTACGTAATA

[0118]

AACAGGAAGGCAAATCTCTATGTTAAAGGCGAACCTATAATCAATTTCACGATC
 CGCTTGTATTCCCTCCGATGAATTGATGCCCTATCTCTCAAGTTAACGAAAAAT
 CAATCAATCTGGCATTATTAGGAAGTCAGATGAACCTCTA

[0119]

[0120]

서열 번호 14: hCdn. RSV-HEK-Pre-F(1725 nt)

ATGGAATTGCTCATTTGAAAGCTAATGCTATAACAACAATACTCACGGCTGT
 AACTTTTGCTTGCCTCTGGTCAAAACATAACGGAAGAGTTTATCAGTCAACGTG
 TTCAGCCGTATCAAAAGGGTATCTAGCGCACTGCGACTGGATGGTACACGTCTGT
 GATTACCATTGAACTCAGTAATATCAAGGAAAATAATGCAACGGCACTGATGCAA
 AAGTCAAGCTCATAAAACAGGAGCTTGACAAGTACAAAAATGCGGTTACAGAACTC
 CAGCTCCTTATGCAATCTACCCCAGCAACCAACAACAAAGCCAAGAAGGGAGCTGCC
 CAGGTTTATGAACTATACACTTAACAACGCGAAGAAAACCAATGTCAGTCTCAGTA
 AAAAGAAAAAAAAGAAGTTCTGGGGTCTCCTCTCGGTGTTGGAAGCGCCATTGCA
 AGCGGTGTAGCAGTTGCAAAGTTCTCCACCTTGAGGGGGAGGTGAACAAAATTAA
 ATCTGCCCTCCTCTCAACTAACAAAGCCGTCGTCAGCTTGAGTAACGGCGTAAGCGT
 ACTCACTTCAAAGTTCTCGATCTGAAGAACTATATTGATAAACAGCTGCTCCAAAT
 ACTGAACAAGCAGTCATGCAGCATCAGCAACATTGAAACCGTGATAGAGTTCCAGC
 AGAAAAATAATAGGCTTTGGAGATAACTCGGGAGTTTCACTGAAACGCGGGTGTAA
 ACAACGCCAGTTCCACGTATATGCTGACAAACAGTGAGCTCCTGAGCCTGATAAAT
 GATATGCCAATCACAAACGATCAGAAAAACTCATGTCATAACGTTAGATAGT
 ACGGCAACAGAGTTACAGCATAATGTGCATAATTAAAGAGGAGGTGCTGGCTTATG
 TTGTCAGCTTCACTGTACGGGGTTAGATAACCCATGTTGGAAGCTCCATACAT
 CTCCCCGTGTACTACTAACACCAAGGAGGGAAAGCAATATATGTTGACTCGCACTG
 ACAGGGGTTGGTACTGTGATAATGCCGGTCCGTGAGCTTTCCGCAAGGCTGAAA
 CTTGCAAGGTGCAATCTAACCGAGTGTCTGTGACACTATGAATTCTCTGACTCTCC
 CGTCAGAAGTAAACTGTGTAATGTGACATATTAAACCTAAATACGATTGTAAGA
 TCATGACAAGCAAAACAGACGTCTCAAGTTCTGTGATAACAGCTGGCGCGATT
 GTGTCCTGTATGGTAAACCAATGACGGCTGTGATTACGTCCTCAATAAAAGGAGTGG
 AGGGGACGGATTATAAAACTTTACGACCCGTTGTGTTCCCGTCCGATGAGTTGAA
 AGGGGAACCGATTATAAAACTTTACGACCCGTTGTGTTCCCGTCCGATGAGTTGAA
 TGCGAGTATTCCAAGTCAACGAGAAGATAAACCGAGTCCCTCGGTTATCCGCAA
 AAGTGACGAGCTCCTCATAACGTTAATGCTGGTAAGTCCACTACGAACATCATGAT
 CACAACAATTATCATAGTCATTATTGTTACTGCTTAGCCTGATCGCTGTAGGGTTG

[0121]

CTCTGTACTGTAAAGCGAGGTCTACCCCAGTTACCCCTAGTAAAGACCAATTGAGT
 GGGATCAACAAACATTGCGTTTCCAATTGA

[0122]

[0123]

서열 번호 15: RSV-NΔ3(714 nt)

CAACTCTGTCATCCAGCAAATACACCATCCAACGGAGCACAGGAGATAGTA
 TTGATACTCCTAATTATGATGTGCAGAAACACATCAATAAGTTATGTGGCATGTTAT
 TAATCACAGAAGATGCTAATCATAAATTCACTGGGTTAATAGGTATGTTATATGCGA
 TGTCTAGGTTAGGAAGAGAAGACACCATAAAACTCAGAGATGCGGGATATCAT
 GTAAAAGCAAATGGAGTAGATGTAACAACACATCGTCAAGACATTAATGGAAAAGA
 AATGAAATTGAAAGTGTAACTGGCAAGCTTAACAACACTGAAATTCAAATCAACAT
 TGAGATAGAATCTAGAAAATCCTACAAAAAAATGCTAAAGAAATGGGAGAGGTA
 GCTCCAGAATACAGGCATGACTCTCCTGATTGTGGGATGATAATATTATGTATAGCA
 GCATTAGTAATAACTAAATTAGCAGCAGGGGACAGATCTGGTCTTACAGCCGTGATT
 AGGAGAGCTAATAATGCTCTAAAAAATGAAATGAAACGTTACAAAGGCTTACTACC
 CAAGGACATAGCCAACAGCTTCTATGAAGTGTGTTGAAAACATCCCCACTTATAGA
 TGTTTTGTTCACTTGGTATAGCACAATCTTCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGA
 AGGGATTTTGCAGGATTGTTATGAATGCCTATGGTGCA

[0124]

[0125]

서열 번호 16: RSV-NΔ3-1(762 nt)

CAACTCTGTCATCCAGCAAATACACCATCCAACGGAGCACAGGAGATAGTA
 TTGATACTCCTAATTATGATGTGCAGAAACACATCAATAAGTTATGTGGCATGTTAT
 TAATCACAGAAGATGCTAATCATAAATTCACTGGGTTAATAGGTATGTTATATGCGA
 TGTCTAGGTTAGGAAGAGAAGACACCATAAAACTCAGAGATGCGGGATATCAT
 GTAAAAGCAAATGGAGTAGATGTAACAACACATCGTCAAGACATTAATGGAAAAGA
 AATGAAATTGAAAGTGTAACTGGCAAGCTTAACAACACTGAAATTCAAATCAACAT
 TGAGATAGAATCTAGAAAATCCTACAAAAAAATGCTAAAGAAATGGGAGAGGTA
 GCTCCAGAATACAGGCATGACTCTCCTGATTGTGGGATGATAATATTATGTATAGCA
 GCATTAGTAATAACTAAATTAGCAGCAGGGGACAGATCTGGTCTTACAGCCGTGATT
 AGGAGAGCTAATAATGCTCTAAAAAATGAAATGAAACGTTACAAAGGCTTACTACC
 CAAGGACATAGCCAACAGCTTCTATGAAGTGTGTTGAAAACATCCCCACTTATAGA
 TGTTTTGTTCACTTGGTATAGCACAATCTTCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGA
 AGGGATTTTGCAGGATTGTTATGAATGCCTATGGTGCAAGGCAAGTGTGTTACG
 GTGGGGAGTCTTAGCAAATCAGTTAAAAT

[0126]

[0127]

서열 번호 17: RSV-CTL-2(213 nt)

GCAGGATTCTACCATATATTGAACAAACCCAAAAGCATCATTATTATCTTGTAC
 TCAATTTCCTCACTTCTCCAGTGTAGTATTAGGCAATGCTGCTGGCCTAGGCATAAT
 GGGAGAGTACAGAGGTACACCGAGGAATCAAGATCTATATGATGCAGCAAAGGCAT
 ATGCTGAACAACTCAAAGAAAATGGGTGATTAACACTACAGTGTACTA

[0128]

[0129]

서열 번호 18: RSV-N-CTL-4(114 nt)

TCTACCAAGAGGTGGCAGTAGAGTTGAAGGGATTTGCAGGATTGTTATGA
 ATGCCTATGGTGCAGGGCAAGTGTGATGTTACGGTGGGGAGTCTAGCAAATCAGTT
 AAAAAT

[0130]

[0131]

서열 번호 19: RSV-M2-1(585 nt)

ATGTCACGAAGGAATCCTGCAAATTGAAATTCGAGGTATTGCTTAAATG
 GTAAGAGGTGTCATTTAGTCATAATTATTTGAATGGCCACCCATGCACTGCTTGT
 AAGACAAAACCTTATGTTAACAGAATACTTAAGTCTATGGATAAAAGTATAGATA
 CCTTATCAGAAATAAGTGGAGCTGCAGAGTTGGACAGAACAGAAAGAGTATGCTTT
 GGTGTAGTTGGAGTGCTAGAGAGTTATAGGATCAATAAACAAATATAACTAAACA
 ATCAGCATGTGTTGCCATGAGCAAACCTCCTCACTGAACCTCAATAGTGATGATACAA
 AAAGCTGAGGGACAATGAAGAGCTAAATTCAACCAAGATAAGAGTGTACAATACTG
 TCATATCATATATTGAAAGCAACAGGAAAAACAATAACAAACTATCCATCTGTTA
 AAAAGATTGCCAGCAGACGTATTGAAGAAAACCATCAAAACACATTGGATATCCA
 TAAGAGCATAACCATAACAAACCCAAAAGAACACTGTTAGTGATACAAATGACC
 ATGCCAAAATAATGATACTACCTGA

[0132]

[0133]

서열 번호 20: 인간 HSP-70(1926 nt 또는 642 aa)

ATGGCCAAGCCGCGGCAGTCGGCATCGACCTGGCACCAACCTACTCCTGCG
 TGGGGGTGTTCCAACACGGCAAGGTGGAGATCATGCCAACGACCAGGGCAACCGC
 ACCACCCCCAGCTACGTGGCCTCACGGACACCGAGCGGCTCATGGGGATGCGGC
 CAAGAACCCAGGTGGCGCTGAACCCGAGAACACCGTGTGACGCGAAGCGCCTGA
 TTGGCCGCAAGTTCGGCGACCCGGTGGTGCAGTCGGACATGAAGCACTGGCCTTCC
 AGGTGATCAACGACGGAGACAAGCCAAGGTGCAGGTGAGCTACAAGGGGGAGAC
 CAAGGCATTCTACCCGAGGAGATCTGTCCATGGTGTGACCAAGATGAAGGAGA
 TCGCCGAGGCGTACCTGGGCTACCCGGTGACCAACGCGGTGATCACCGTGCCGGCC
 TACTTCAACGACTCGCAGCGCCAGGCCACCAAGGATGCGGGTGTGATCGCGGGCT

[0134]

CAACGTGCTCGGATCATCAACGAGCCCACGGCCGCCATGCCTACGGCTGG
 ACAGAACGGCAAGGGGAGCGCAACGTGCTCATCTTGACCTGGGGGGCACC
 TTCGACGTGCCATCCTGACGATCGACGACGGCATCTCGAGGTGAAGGCCACGGCC
 GGGGACACCCACCTGGGTGGGGAGGGACTTGACAACAGGCTGGTAACCACTCGT
 GGAGGAGTTCAAGAGAAAACAAGAAGGACATCAGCCAGAACAGCGAGCCGTG
 AGCGGCTGCGACCGCCTGCGAGAGGGCAAGAGGACCCGTGCTCCAGCACCCA
 GGCCAGCCTGGAGATCGACTCCCTGTTGAGGGCATGACTTCTACACGTCCATCAC
 CAGGGCGAGGTTCGAGGAGCTGTGCTCCGACCTGTTCCAAGCACCCTGGAGCCCG
 TGGAGAAGGCTCTGCGCGACGCCAAGCTGGACAAGGCCAGATTACGACCTGGTC
 CTGGTCGGGGCTCCACCGCATCCCCAAGGTGCAGAACGCTGCTGCAGGACTTCTTC
 AACGGGCGCGACCTGAACAAGAGCATCAACCCGACGAGGCTGTGGCCTACGGGGC
 GCGGTGCAGGCGGCCATCCTGATGGGGACAAGTCCAGGAGACGCCGGAGGCGTGTG
 TGCTGCTGGACGTGGCTCCCTGTCGCTGGGCTGGAGACGCCGGAGGCGTGTG
 ACTGCCCTGATCAAGCGCAACTCCACCATCCCCACCAAGCAGACGCCAGATCTCACC
 ACCTACTCCGACAACCAACCCGGGGTGTGATCCAGGTGTACGAGGGCGAGAGGGC
 CATGACGAAAGACAACAATCTGTTGGGCGCTCGAGCTGAGCGGCATCCCTCCGG
 CCCCCAGGGCGTGGCCAGATCGAGGTGACCTTGACATCGATGCCAACGGCATC
 CTGAACGTCACGCCACGGACAAGAGCACCGCAAGGCCAACAGATCACCAC
 CAACGACAAGGGCGCCTGAGCAAGGAGGATCGAGCGCATGGTCAGGAGGCG
 GAGAAGTACAAAGCGGAGGACGAGGTGAGCGCGAGAGGGTGTAGCCAAGAACG
 CCTGGAGTCCTACGCCCTAACATGAAGAGGCCGTGGAGGATGAGGGCTCAAG
 GGCAAGATCAGCGAGGCGACAAGAAGAAGGTGCTGGACAAGTGTCAAGAGGTCA
 TCTCGTGGCTGGACGCCAACACCTTGGCGAGAAGGACGAGTTGAGCACAAGAGG
 AAGGAGCTGGAGCAGGTGTGTAACCCCATCATCAGCGGACTGTACCGAGGTGCCGG
 TGGTCCCAGGGCTGGGCTCGGGCTCAGGGTCCAAGGGAGGGCTGGTCAG
 GCCCCACCATTGAGGAGGTAGATTAG

[0135] RSV-G 및 F 유전자를 동시에 발현하기 위한 서열

[0136] 서열 번호 21: hCdn. RSV G-2A-F(2682 nt)(2A 웨터드 서열에 의해 분리된 G 및 F 유전자)

ATGTCCAAAAACAAGGATCAACGAACGGCTAAAACACTGGAAAGAACTTGG
 GATACTCTTAATCACCTCTTTCATCAGCTCTGTTGTATAAGTTGAACCTGAAAA
 GTGTAGCACAAATTACCTTGTCAATTCTGGCTATGATTATTCCACTAGTTGATCAT
 TGCTGCGATTATATTATTGCTTCTGCAAATCATAAGGTAACCCGACTACAGCGAT

CATTCAAGGACGCTACAAGTCAAATAAAGAACACCACACCGACGTACTGACCCAGA
 ATCCCCAGCTGGCATCAGTCCTCTAACCCCTCTGAAATCACCTCCAAATCACCA
 CTATCCTTGCCTCTACCACACCTGGAGTAAAGAGTACATTGCAGTCTACTACCGTTA
 AGACCAAGAACACAACCACAACTCAAACGCAGCCATCTAAGCAACTACCAAACAG
 CGGCAAATAAACCTCCATCTAAACCGAATAACGATTTCACTTGAAGTATTCAAC
 TTTGTCCCTGCTCAATTGAGCAATAATCCGACCTGCTGGGCTATATGTAAGCGG
 ATACCAAAATAAAAAGCCAGGAAAGAAAAGTACAACACAAACCTACGAAGAACGCTA
 CACTGAAGACCACAAAAAGACCCAAACCCAGACAAACCAAGTCCAAGGAAGT
 TCCCACACTAAGCCCACGTAAAGAGCCTACCATAATACCACCAAGACAAACATCA
 TAACCACCTTGCCTCACCTCTAATACTACCGGAAACCCCTGAGCTCACTTCCAAATGG
 AAACGTTCCATTCAACTAGTAGTGAGGGCAACCCGAGTCCCAGCCAGGTCTCTACA
 ACCTCAGAATAACCCCTCCAAACCTAGTTCACCCCCAAATACTCCACGGCAGGGATCC
 GGAGAGGGAAAGAGGAAGTTGCTGACATGTGGAGATGTGGAGGAAATCCGGTCC
 AATGGAGCTCTGATCCTGAAAGCTAACGCTATTACTACTATACCTACCGCCGTAAAC
 ATTCTGCTCGCCTCCGACAAAACATCACAGAAGAGTTCTATCAATCCACGTGCAG
 CGCTGTGTCTAAGGGCTATCTGAGCGCATTGAGAACGGGTGGTATACTTCCGTAAT
 TACTATAGAGCTGTCAAACATTAAGAAAAACAAAGTGTAAACGGTACCGACGCTAAAG
 TAAAGCTCATCAAGCAGGAGCTGGATAAATACAAAATGCTGTCACTGAACCTCCAG
 CTTCTTATGCAATCTACCAAGCAACCAACACCGGGCTAGGCGCGAATTGCCAG
 GTTCATGAATTATACATTGAACAACGCCAAAAGACTAATGTAACCCCTAGCAAGA
 AACGCAAGAGGCCGTTCTGGATTCTCGGAGTAGGTTCCGCTATAGCGTCG
 GAGTAGCGGTCTCAAAGTATTGATCTGGAAAGCGAAGTTAACAAAATTAAGAGC
 GCGCTCCTCAGCACCAACAAGGCCGTAGTCAGCCTCAGCAACGGGTATCTGTC
 ACATCTAAAGTTTGACCTGAAAAACTATATAGACAAGCAGTTGCTTCCGATAGTA
 AATAAGCAATCATGTTCAATTCAAACATAGAAACGGTTATCGAGTTCAACAGAAA
 AATAATAGATTGCTTGAGATCACAAGAGAGTTCTCTGTCAATGCAGGTGTGACTACG
 CCGGTACGCACATATATGCTCACGAATAGTGAACGTGCTGAGTCTTATAATGATATG
 CCGATTACTAATGACCAAAAAAGCTCATGAGCAACAATGTCAAATCGTGCACA
 ACAAAAGTTACTCTATCATGAGCATCATCAAAGAGGGAGGTCTCGCATATGTC
 GCTTCCGTTATGGTGTAAATAGATAACCCGTGCTGGAAAGCTGCACACCTCTCC
 GTGCACAACCAATACTAAAGAGGGTCTAATATCTGTCACGAGAACGGATCGAG
 GATGGTACTGCGATAACGCCGTAGTGTGAGCTTCTCCCCCAGGCTGAAACCTGTA
 AGGTACAGAGTAACAGGGTATTCTGTGACACTATGAACACTCACTCACACTGCCAAGT
 GAAGTGAACCTTGTAACTGACATATTAAATCCAAAGTACGACTGAAACTCATG

[0139] ACAAGCAAAACCGACGTTCTCAAGCGTCATAACGAGTTGGGTCTATAGTAAGT
 TGCTATGGAAAACCAAGTGCACGGCATCCAATAAGAACAGAGGGATCATAAAAC
 GTTCTCCAACGGATGTGACTATGTGTCAAACAAAGGGGGTGTACCGGTATCAGTTGG
 AAATACCCCTTATTATGTCAACAAGCAGGAAGGAAAGAGCCTCTATGAAAAGGCG
 AACCCATAATCAATTGACCCACTCGTATTCCCTAGTGTGAGTTGCTGATGCC
 TATTAGCCAGGTAAATGAGAAGATCAACCAAGAGTTGGCTTATCCGCAAATCTGA
 CGAGCTGCTCCATAATGTCAATGCAGGGAAAAGTACGACTAATATCATGATTACTAC
 GATTATTATCGTCATCATCGTCATCCTCTTGAGTCTTATAGCGGTAGGGCTCTGCTC
 TACTGTAAAGCGCGCTACCCCTGTGACGCTGTCAAAGATCAACTTCTGGCATA
 AACAAACATTGCCTTAGTAATTAA

[0140]

[0141]

서열 번호 22: VSV(인디애나 균주)

ACGAAGACAAACAAACATTATTATCATTAAAAGGCTCAGGAGAACTTTAA
 CAGTAATCAAAATGTCTGTACAGTCAGAGAATCATTGACAACACAGTCATAGTTC
 CAAAACCTCCTGCAAATGAGGATCCAGTGGAAATACCCGGCAGATTACTTCAGAAAA
 TCAAAGGAGATTCCCTTTACATCAATACTACAAAAAGTTGTCAAGAGGA
 TATGTCTACCAAGGCCTCAAATCCGAAATGTATCAATCATACTGTCAACAGCTAC
 TTGTATGGAGCATTAAAGGACATCCGGGTAAGTTGGATAAGATTGGTCAAGTTTC
 GGAATAAACATCGGGAAAGCAGGGGATACAATCGGAATATTCGACCTTGTATCCTT
 GAAAGCCCTGGACGGCGTACTTCCAGATGGAGTACGGATGCTCCAGAACCGCG
 CAGATGACAAATGGTTGCCCTTGTATCTACTTGGCTTACAGAGTGGCAGAACAC
 AAATGCCTGAATAACAGAAAAAAAGCTCATGGATGGGCTGACAAATCAATGCAAAATG
 ATCAATGAACAGTTGAACCTCTTGCCAGAAGGTCGTGACATTTGATGTG
 GGAAATGACAGTAATTACACAAAAATTGTCGCTGCAGTGGACATGTTCCACATG
 TTCAAAAAACATGAATGTGCCTCGTCAGATACTGGAACTATTGTTCCAGATTCAA
 GATTGTGCTGCATTGGCAACATTGGACACCTCTGCAAATAACCGGAATGTCTACA
 GAAGATGTAACGACCTGGATTTGAACCGAGAAGTTGCAGATGAAATGGTCAA
 GATGCTCCAGGCCAGAAATTGACAAGGCCATTACATGCCTTATTGATCGA
 CTTGGATTGTCTTCAAGTCTCCATATTCTTCCGTCAAAACCCCTGCCCTCCACTTC
 TGGGGCAATTGACAGCTCTGCTCAGATCCACCAAGCAAGGAATGCCCGACA
 GCCTGATGACATTGAGTACATCTTACTACAGCAGGTTGTACGCTTATGC
 AGTAGGATCCTCTGCCACTGGCACAACAGTTTGTGGAGATAACAAATACAC
 TCCAGATGATAGTACCGGAGGATTGACGACTAATGCACCGCCACAAGGCAGAGATG
 TGGTCGAATGGCTCGGATGGTTGAAGATCAAAACAGAAAACCGACTCCTGATATG

[0142]

ATGCAGTATGCGAAAAGAGCAGTCATGTCACTGCAAGGCCTAAGAGAGAAGACAAT
 TGGCAAGTATGCTAAGTCAGAATTGACAAATGACCCATAATTCTCAGATCACCTA
 TTATATATTATGCTACATATGAAAAAAACTAACAGATATCATGGATAATCTCACAAA
 AGTCGTGAGTATCTCAAGCCTACTCTCGTAGATCAGGCGGTAGGAGAGATAGA
 TGAGATCGAACGACAACGAGCTGAAAGTCCAATTATGAGTTGTTCCAAGAGGACG
 GAGTGGAAAGAGCATACTAGGCCCTTATTTCAGGCAGCAGATGATTCTGACACAG
 AATCTGAACCAGAAATTGAAGACAATCAAGGCTGTATGTACAGATCCGGAAGCT
 GAGCAAGTTGAAGGCTTATACAGGGCCTTAGATGACTATGCAGATGAGGACGT
 GGATGTTGATTCACTTCGGACTGGAAACAGCCTGAGCTGAATCCGACGAGCATGG
 AAAGACCTTACGGTTGACATTGCCAGAGGGTTAAGTGGAGAGCAGAAATCCAGT
 GGCTTGACGATTAAGCAGTCGTTCAAAGTGCACACTGGAATCTGGCAGAG
 TGACACATTGAAGCATCGGGAGAAGGGTCATCATAAAAAGGCCAGATAACTCC
 GGATGTATATAAGGTCACTCCAGTGTGAAACACACATCCGTACCAATCAGAACCG
 TATCAGATGTTGGTCTCTCAAAAGACATCCATGACTTCCAACCCAAGAAAGCAA
 GTCTTCAGCCTCTCACCATATCCTGGATGAATTGTTCTCATCTAGAGGAGAATT
 CATCTGTGCGAGGTAACGGACGAATGTCATAAAAGAGGCCATCTGCTCGGTCTGAG
 GTACAAAAAGTTGTACAATCAGGGAGAGTCAAATATTCTGTAGACTATGAAAA
 AAAGTAACAGATATCACAATCTAAGTGTATCCAATCCATTATCATGAGTTCTT
 AAAGAAGATTCTCGGTCTGAAGGGAAAGGTAAAGAAATCTAAGAAATTAGGGATCG
 CACCACCCCTTATGAAGAGGACACTAGCATGGAGTATGCTCGAGCGCTCCAATTG
 ACAAACTCTATTTGGAGTTGACGAGATGGACACCTATGATCCGAATCAATTAGAT
 ATGAGAAATTCTCTTACAGTAAAATGACGGTTAGATCTAATGTCCGTTAGAA
 CATACTCAGATGTGGCAGCCGCTGTATCCCATTGGATCACATGTACATCGGAATGG
 CAGGGAAACGTCCCTCTACAAATCTTGGCTTTGGGTTCTTAATCTAAAGGC
 CACTCCAGCGGTATTGCCACATAGGATGGGAAGACCCCTCCATGCTCAATGTACAG
 AGCACTTCAGAAGACCATTCAATATAGGTCTTACAAGGGAACGATTGAGCTCACA
 ATGACCATCTACGATGATGAGTCAGTGGAAAGCAGCTCCTATGATCTGGATCATTC
 AATTCTCCAAATTCTGATTTAGAGAGAAGGGCTTAATGTTGGCCTGATTGTCG
 AGAAAAAGGCATCTGGAGCGTGGGTCTGGATTCTATGCCACTTCAAATGAGCT
 AGTCTAGCTTCCAGCTCTGAACAATCCCCGGTTACTCAGTCTCTCTAATTCCAGC
 CTTCGAACAACTAATATCCTGTCTTCTATCCCTATGAAAAAAACTAACAGAGAT
 CGATCTGTTCCCTGACACCAGAAGTGCCTTGTACTAGCTTTTATTCTACCG
 GGTGAATTGCAAGTCACCATAGTTTCCACACAACCGAAAAGGAAACTGGAAAA

[0143]

ATGTTCCCTCCAATTACCAATTGCCCCGTCAAGCTCAGATTAAATTGGCATAATGA
 CTTAATAGGCACAGCCTACAAGTCAAAATGCCAAGAGTCACAAGGCTATTCAAG
 CAGACGGTTGGATGTGTCATGCTTCCAATGGGTCACTACTTGTGATTCCGCTGGT
 ACGGACCGGAGTATAACACATTCCATCGATCCTCACTCCATCTGTAGAACAAAT
 GCAAGGAAAGCATTGAACAAACGAAACAAGGAACCTGGCTGAATCCAGGCTCCCT
 CCTCAAAGTTGGATATGCAACTGTGACGGATGCTGAAGCAGCGATTGTCCAGGT
 GACTCCTCACCATGTGCTGTTGATGAATAACACAGGAGAACGGTTGATTACAGTT
 CATCAACGGAAAATGCAGCAATGACATATGCCCACTGTCCATAACTCCACAAACCT
 GGCATTCCGACTATAAGGTCAAAGGGCTATGTGATTCTAACCTCATTCCATGGACA
 TCACCTCTTCTCAGAGGACGGAGAGCTATCATCCCTAGGAAAGGAGGGCACAGGG
 TTCAGAAGTAACACTTGCTTATGAAACTGGAGACAAGGCCTGAAAATGCAGTA
 CTGCAAGCATTGGGAGTCAGACTCCCATCAGGTGTCGGTCAAGATGGCTGATAA
 GGATCTCTTGCAGCCAGATTCCCTGAATGCCAGAAGGGTCAAGTATCTGC
 TCCATCTCAGACCTCAGGGATGTAAGTCTCATTAGGACGTTGAGAGGATCTTGA
 TTATTCCCTTGCCAAGAAAACCTGGAGCAAATCAGAGCAGGGCTTCCATCTCC
 AGTGGATCTCAGCTATCTGCTCTAAAACCCAGGAACCGGTCTGTCTTACCAT
 AATCAATGGTACCCAAAATACTTGAGACCAGATACTCAGAGTCGATATTGCTGC
 TCCAATCCTCTCAAGAATGGCGGAATGATCAGTGGAACTACCACAGAAAGGAAAC
 TGTGGGATGACTGGCTCCATATGAAGACGTGAAATTGGACCCAATGGAGTTCTG
 AGGACCAAGTCAGGATATAAGTTCTTATATGATTGGACATGGTATGGAC
 TCCGATCTTCTCATCTTAGCTCAAAGGCTCAGGTGTTGAACATCCTCACATTCAAGAC
 GCTGCTTCGAGCTTGTGATGAGACTTTATTTGGTGTACTGGCTATCCA
 AAAATCCAATCGAGTTGAGAGGTTAATCATTGGACTATTCTGGTTCTCCGAGTTGGTAT
 TTATCTTGCTTATCATAGGGTAATCATTGGACTATTCTGGTTCTCCGAGTTGGTAT
 AGATGAACCGACTGGAAAGTAACCTCAAATCCTGCACAACAGATTCTCATGTTGA
 ACCAAATCAAATGTGATATCATGCTCAAAGAGGCCTTAATTATTTAATTTTAA
 TTTTATGAAAAAAACTAACAGCAATCATGGAAGTCCACGATTTGAGACCGACGA
 GTTCAATGATTCAATGAAGAGTGAATGCCACAAGAGAACCTGAATCCGATGA
 GCGCATGACGTACTGAATCATGCTGATTACAATTGAATTCTCTCTAATTAGTGAT
 GATATTGACAATTGATCAGGAAATTCAATTCTCTCGATTCCCTCGATGTGGGAT
 AGTAAGAACTGGGATGGAGTTCTGAGATGTTAACATCATGTCAGCCAATCCCAC
 TCAACATCTCAGATGCATAATGGATGGGAAGTTGGTTAATGTCTGATAATCATGAT
 GCCAGTCAAGGGTATAGTTTTACATGAAGTGGACAAAGAGGCAGAAATAACATT

TGACGTGGTGGAGACCTCATCCGCGCTGGGGCAACAAACCAATTGAATACATCA
 AAAAGGAAAGATGGACTGACTCATCAAAATTCTCGCTTATTGTGTCAGAAAGTTT
 TGGACTTACACAAGTTGACATTAATCTTAAATGCTGCTCTGAGGTGGAATTGCTCA
 ACTTGGCGAGGACTTCAAAGGAAAGTCAGAAGAAGTCTCATGGAACGAAACATA
 TGCAGGATTAGGGTCCAGCTTGGGTCTACTTTATTTCAGAAGGATGGCTTAC
 TTCAAGAAACTGATATTCTAATGGACCGAAACTTCTGTTAATGGTCAAAGATGTG
 ATTATAGGGAGGATGCAAACGGTGCTATCCATGGTATGTAGAATAGACAACCTGTT
 CTCAGAGCAAGACATCTCTCCCTCTAAATATCTACAGAATTGGAGATAAAATTGT
 GGAGAGGCAAGGAAATTTCCTATGACTTGAAGGAAACTGGGAAACGATATGCA
 ACTTGAAGCTGATGAAATTAGCAAGAGAATCAAGGCCTTAGTCCCACAATTCCCTC
 ATTGAAAATCATATCAAGACTCTGTTGATGAAGGGGAAAAATTGACCGAGGT
 ATAAGATTCCCATGATCAGATAATGAGTGTGAAAACAGTGGATCTCACACTGGTG
 ATTATGGATCGTCAGACATTGGGTCTATCCTTTATAGATTATTACACTGGACTAG
 AAAAATTACATTCCAAGTAACCATGAAGAAAGATATTGATGTGTCATATGCAAAA
 GCACTTGCAAGTGAATTAGCTGGATTGTCATTTCAACAGTCAATGATCATAAA
 AAGTGGTCGTGAATGGAGACTTGTCTCCCTCATGATCATCCCTTAAAAGTCATGTT
 AAAGAAAATACATGGCCACAGCTGCTCAAGTTGAAGGAGATAATGGCA
 TGAACCTCCGCTGATTAATGTTGAAATACCCGACTACTAGACCCATCGATAAT
 ATACTCTGACAAAAGTCATTCAATGAATAGGTCAAGGGTGTGAAACATGTCCGAA
 TGAATCCGAACACTCCTATCCCTAGAAAAAGGTGTCAGACTATGTTGGACACAA
 AGGCTACCAATTGGAAAGAATTCTTAAAGAGATTGATGAGAAGGGCTTAGATGAT
 GATGATCTAATTATTGGCTTAAAGGAAAGGAGAGGGAACTGAAGTTGGCAGGTAG
 ATTTCCTCTTAATGTCTGGAAATTGCGAGAATACTTGTAAATTACCGAATATTG
 ATAAAGACTCATTGCTCCCTATGTTAAAGGCTGACAATGGCGGACGATCTAAGT
 GCAGTCATTAAGATGTTAGATTCTCATCCGGCCAAGGATTGAAGTCATATGAG
 GCAATTGCAAGGCCAGTGTCCGAGTTATGGCCAGTTAGGTTATCCATCCTT
 GTTATCAAACGGCCCAGTGTCCGAGTTATGGCCAGTTAGGTTATCCATCCTT
 AATCGAGAGAACTCATGAATTGAGAAAAGTCTTATATACTACAATGGAAGACC
 AGACTTGTGCGTGTCAACAACACACTGATCAATTCAACCTCCCAACGAGTTG
 TTGGCAAGGACAAGAGGGTGGACTGGAAGGCTACGGCAAAAGGATGGAGTATC
 CTCAATCTACTGGTTATTCAAAGAGAGGCTAAATCAGAAACACTGCTGTCAAAGTC
 TTGGCACAAGGTGATAATCAAGTTATTGACACAGTATAAAACGAAGAAATCGAG
 AACGTTGAGAATTACAGGGTGTCTCAATCAAATGGTTCTAATAATGAGAAAAT
 TATGACTGCAATCAAATAGGGACAGGGAAAGTTAGGACTTTGATAATGACGATG

[0145]

AGACTATGCAATCTGCAGATTACTGAATTATGGAAAAACCGATTTCCGTGGAG
 TGATTAGAGGGTAGAGACCAAGAGATGGTCACGAGTACTGTGTCACCAATGAC
 CAAATACCCACTTGTGCTAATATAATGAGCTCAGTTCCACAAATGCTCTACCGTA
 GCTCATTGCTGAGAACCAATCAATGCCATGATACAGTACAATTATTTGGGACA
 TTTGCTAGACTCTTGTGATGATGCATGATCCTGCTTCTGCAATCATTGTATGAAG
 TTCAAGATAAGATAACCGGGCTTGCACAGTCTACTTCAAATGCCATGTTGATT
 TGGACCCTCATTGGAGGAGTGTGGCATGTCAGTATTGGAAACCCGAGATAGCC
 CCTTCCCAGATCCCAGAACAGAAAGTCTCATTCTGGAGATTATCCATGTACATG
 CTCGAAGTGAGCATCTGAAGGAGATGAGTGCAGTATTGGAAACCCGAGATAGCC
 AAGTTTGAATAACTCACATAGACAAGCTAGTAGAAGATCCAACCTCTGAACATC
 GCTATGGGAATGAGTCCAGCGAACTTGTAAAGACTGAGGTAAAAATGCTTAAT
 CGAATCAAGACAAACCATCAGGAACCAGGTGATTAAGGATGCAACCATATATTGT
 ATCATGAAGAGGATCGGCTCAGAAGTTCTTATGGCAATAAACCTCTGTTCCCTA
 GATTTTAAGTGAATTCAAATCAGGCACCTTTGGAGTGCAGACGGGCTCATCA
 GTCTATTCAAATTCTGACTATTGGAACCTTAAAGAAAAGTATCATAGGG
 AATTGGATGATTGATTGTGAGGAGTGGGTATCCTCTTGACACATTAGGGAAAC
 TTCATTGAGAAGGGATCATGTAATGTGGACATGTTGACTCATGCTGACA
 CATTAAGATAACAACCTGGGCGTACAGTTATTGGACAACTGTACCCATCCAT
 TAGAAATGTTGGTCCACAACATCGAAAAGAGACTCCTGTGCACCATGTAACACA
 TCAGGGTTCAATTATGTTCTGTGCATTGTCCAGACGGGATCCATGACGTCTTAGTT
 CACGGGGACCATTGCCTGCTTATCTAGGGCTAAAACATCTGAATCTACATCTATT
 TGCAGCCTGGAAAGGGAAAGCAAAGTCCCAGTAAAGAGCTACACGTCTT
 AGAGATGCTATCTTGGTTGTTGAACCGACTCTAAACTAGCAATGACTATACTT
 TCTAACATCCACTTTAACAGGCGAAGAATGGACAAAGGCAGCATGGTTCAA
 AAGAACAGGGCTGCCCTCATAGGTTTCGACATCTGGATGAGCCATGGTGGTT
 CGCATCTCAGAGCACTGCAGCATTGACCAGGTGATGGCAACTACAGACACCATGA
 GGGATCTGGAGATCAGAATTGACTTTATTCAAGCAACGTTGCTATGCTC
 AAATTACCAACTGTCAGAGACGGATGGATCACCGAGTTGACAGATCATTATC
 ATATTGCTGTAAGTCTGTTGAGACCCATAGAAGAGATCACCTGGACTCAAGTA
 TGGACTACACGCCCCAGATGTATCCATGTGCTGAAGACATGGAGGAATGGGAA
 GGGTGTGGGACAAGAGATAAAACAGATCTACCTTAAAGAGGAATTGGAAGAA
 TTTAGCACCTGCTGAGCAATCTAACAGTCGGCAGATGTATAGGTTCTATATGG
 AGACTTGGCGTATAGAAAATCTACTCATGCCAGGACAGTTCTATTCCTATC
 TATACAAGGTCGTATTAGAGGTCGAGGTTCTAAAAGGGTTGCTAGACGGATTAAT

GAGAGCAAGTTGCTGCCAAGTAATACACCGGAGAAGTCTGGCTCATTTGAAGAGGC
 CGGCCAACGCACTGTACGGAGGTTGATTACTGATTGATAAATTGAGTGTATCAC
 CTCCATTCCCTTCTCTTACTAGATCAGGACCTATTAGAGACGAATTAGAACGATT
 CCCACAAGATCCCAACCTCCATCCGACAAGCAACCGTGATATGGGGGTGATTGTCA
 GAAATTACTCAAATACCAATGCCGCTAATTGAAAAGGGAAAATACAGATCACAT
 TATTCAACAATTATGGTTATTCTCAGATGTCTTATCCATAGACTCATGGACCATTCT
 CTATTCCACCACCCCTCTGCAAATCCTATACAAGCCATTCTATCTGGAAAGATA
 AGAATGAGTTGAGAGAGCTGGCAAATCTTCTTCATTGCTAAGATCAGGAGAGGG
 TGGGAAGACATACATGTGAAATTCTTCACCAAGGACATATTATTGTGTCCAGAGGA
 AATCAGACATGCTGCAAGTCGGATTGCTAAGGATAATAAAAGACATGAGCT
 ATCCCCCTGGGAAGGGAATCCAGAGGGACAATTACAACAATCCCTGTTATTATA
 CGACCACCCCTTACCCAAAGATGCTAGAGATGCCTCAAAGAATCCAAATCCCTGC
 TGTCCGGAATCAGGTTGGCCAATTACCAACTGGCGCTCATTATAAAATCGGAGTA
 TATTACATGGAATGGGAATCCATTACAGGGACTTCTTGAGTTGTGGAGACGGCTCCG
 GAGGGATGACTGCTGCATTACTACGGAGAAAATGTGCATAGCAGAGGAATTCAAT
 AGTCTGTTAGAATTATCAGGGTCAGTCATGCGAGGCGCTCTCCTGAGCCCCCAGT
 GCCCTAGAAACTTAAAGGAGATAATCGAGATGTGAAATGGTAAACATGTTG
 GGAATATCCATCTGACTTATGTGACCCAAGGACTTGGACTATTCCTCCGACTCAA
 AGCAGGCTGGGCTCAAATTGATTTAATTGTAATGGATATGGAAGTTGGGATT
 TTCTACTAGCCTGAAATTGAGACGAATGTTAGAAATTATGTGCACCGGATT
 TGAGCAAGGAGTTAATCTACAAGACTATGGAACATATTTGTGAGAGCGAAA
 AGAATGCAGTAACAATCCTGGTCCATGTTCAAGACGGTCACTTAGTTCAAACAG
 AATTAGTAGTTCTCAAACGTCTGAAGTATATGGTATGTAAAGGTTGAAGAAAT
 TAATCGATGAACCCAATCCGATTGGTCTTCCATCAATGAATCCTGGAAAAACCTGT
 ACGCATTCCAGTCATCAGAACAGGAATTGCCAGAGCAAAGAAGGTTAGTACATAC
 TTTACCTGACAGGTATCCCTCCCAATTCTGATCCTTGTAAACATTGAGA
 CTATGCTACAAATATTGGAGTACCCACGGGTGTCTCATGCGGCTGCCTAAAAT
 CATCTGATAGACCTGCAGATTATTGACCATTAGCCTTTTATATGGCATTATATC
 GTATTATAACATCAATCATCAGAGTAGGACCGATACTCCGAACCCCCCATCAGA
 TGGATTGCACAAATGTGGGATCGCTAACTGGTATAAGCTTGGCTGAGTT
 GATGGAGAAAGACATTCCACTATCAACAGTGTGTTGGCAGTTATCCAGCAATCATT
 TCCGATTAGGTGGGAGGCTATTCAGTAAAGGAGGATACAAGCAGAAGTGGAGTA
 CTAGAGGTGATGGGCTCCAAAAGATAACCGAATTTCAGACTCCTGGCCCCAATCG
 GGAACCTGGATCAGATTTGGAATTGGCCAAACCAAGTCGTCTAAATCCATTCA

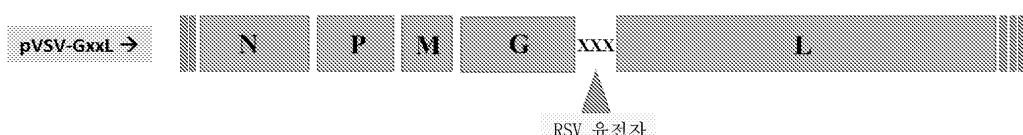
[0147]

ATAAGATCTTGTCAATCAGCTATGCGTACAGTGGATAATCATTGAAGTGGTCAA
 ATTGCGAAAAAACACAGGAATGATTGAATGGATCAATGGCGAATTCAAAGAA
 GACCGGTCTATACTGATGTTGAAGAGTGACCTACATGAGGAAAACCTTGGAGAGA
 TTAAGGAAATCAGGAGGAGACTCCAAACTTAAGTATGAAAAAAACTTGTGATCCTA
 AGACCCCTTGTGGTTTTATTTTATCTGGTTTGTTGTGGCTTCGT

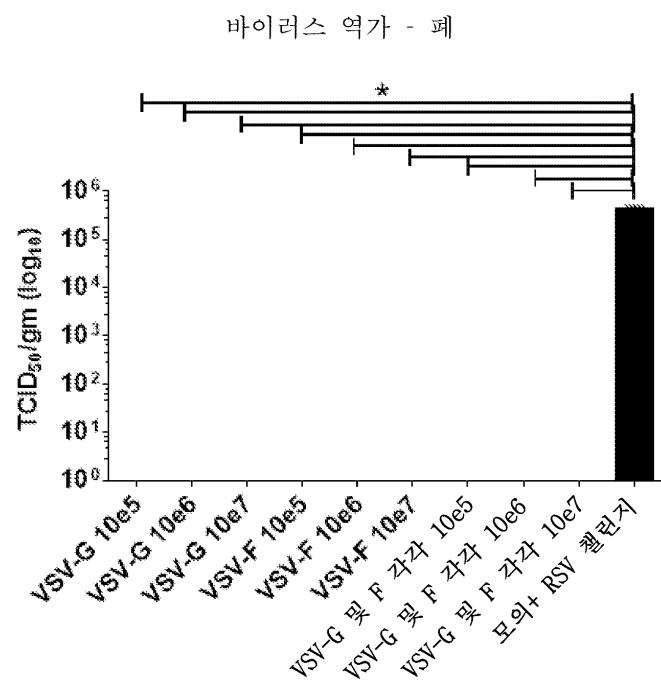
[0148]

도면

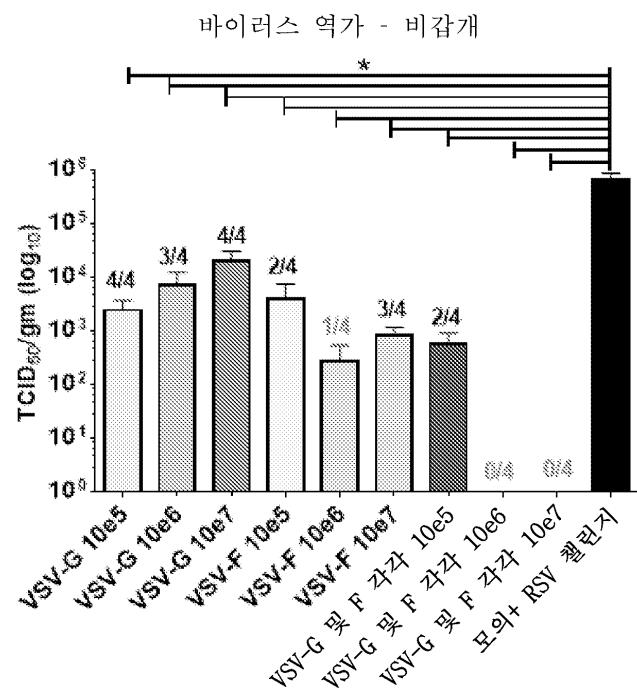
도면1



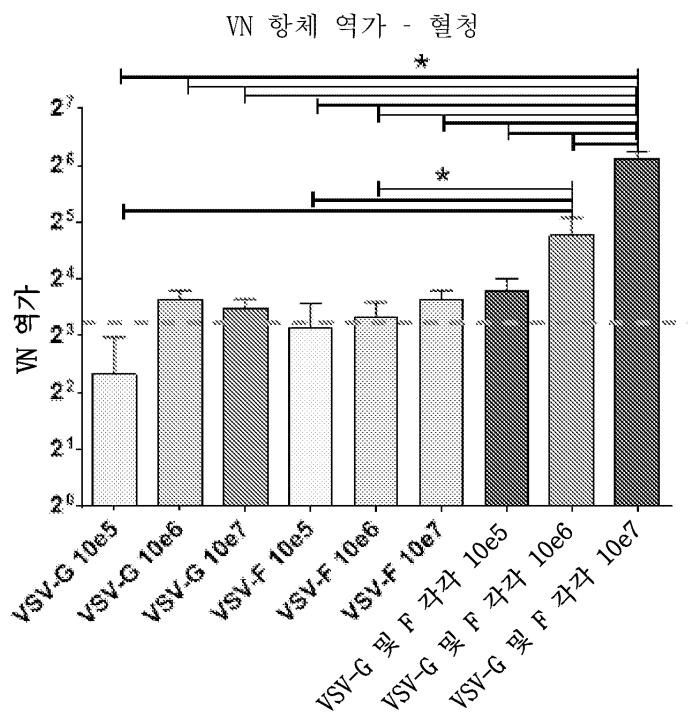
도면2a



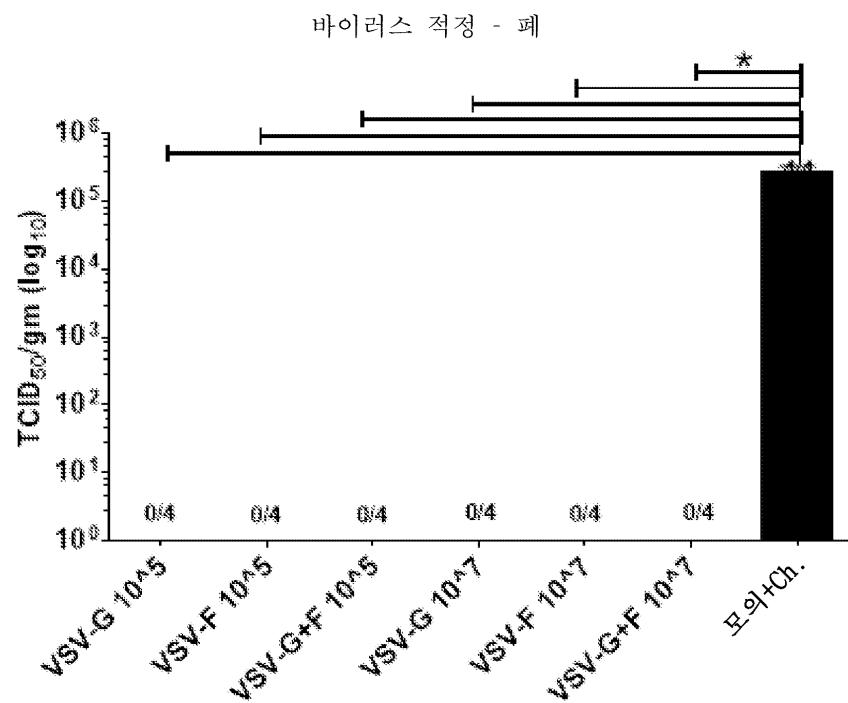
도면2b



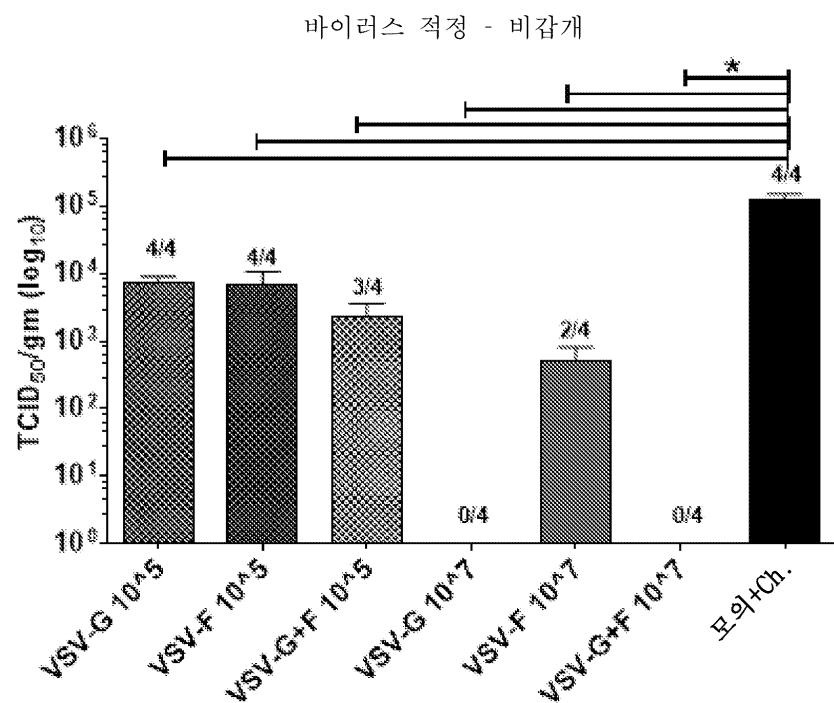
도면2c



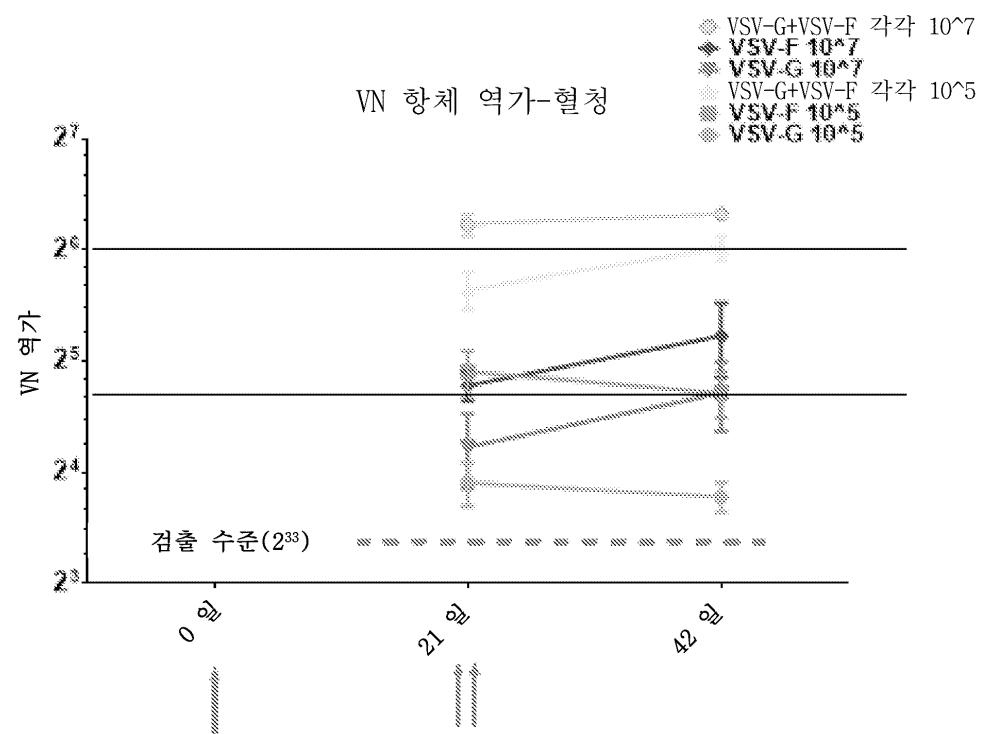
도면3a



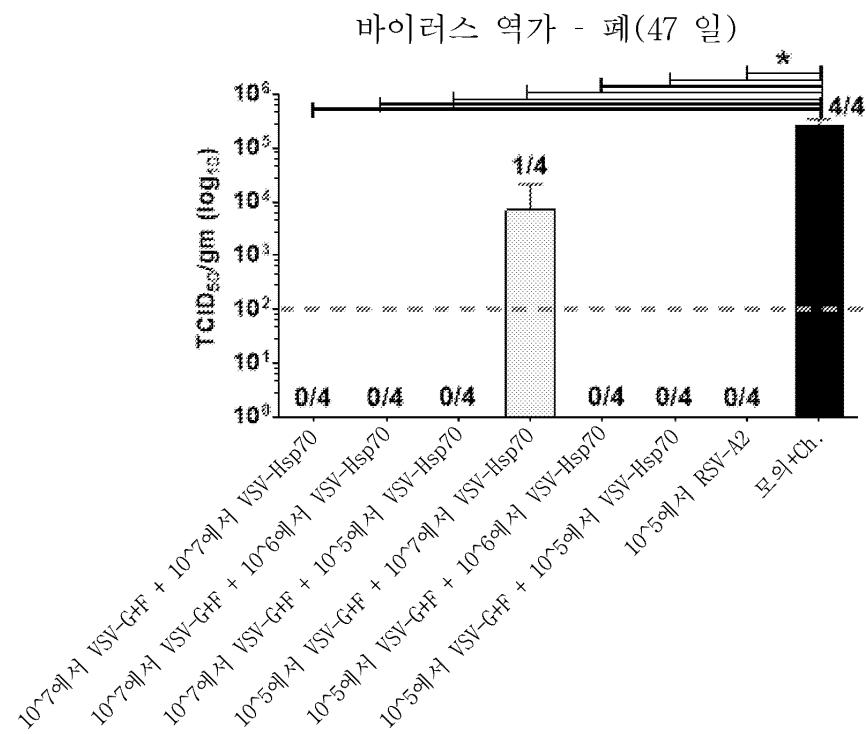
도면3b



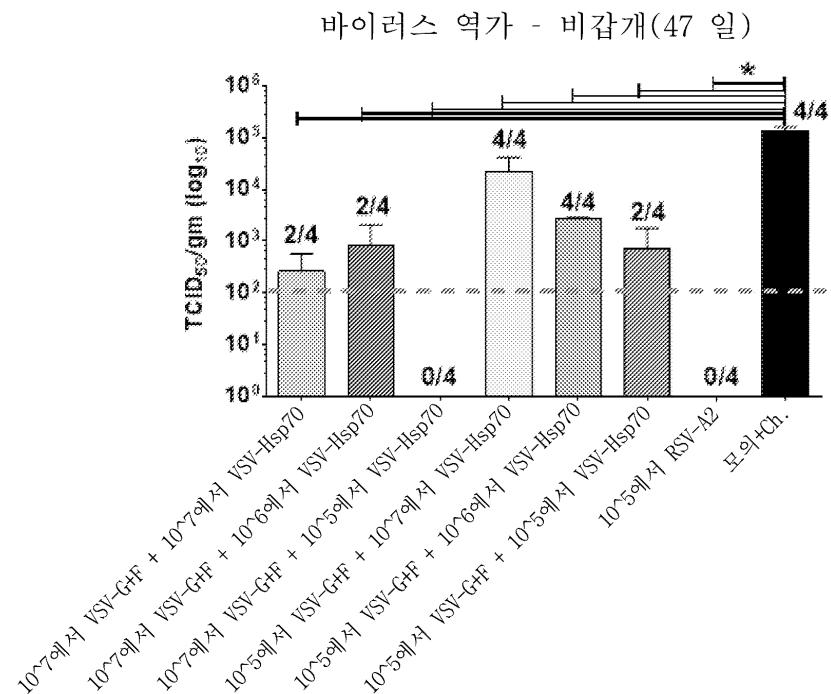
도면3c



도면4a

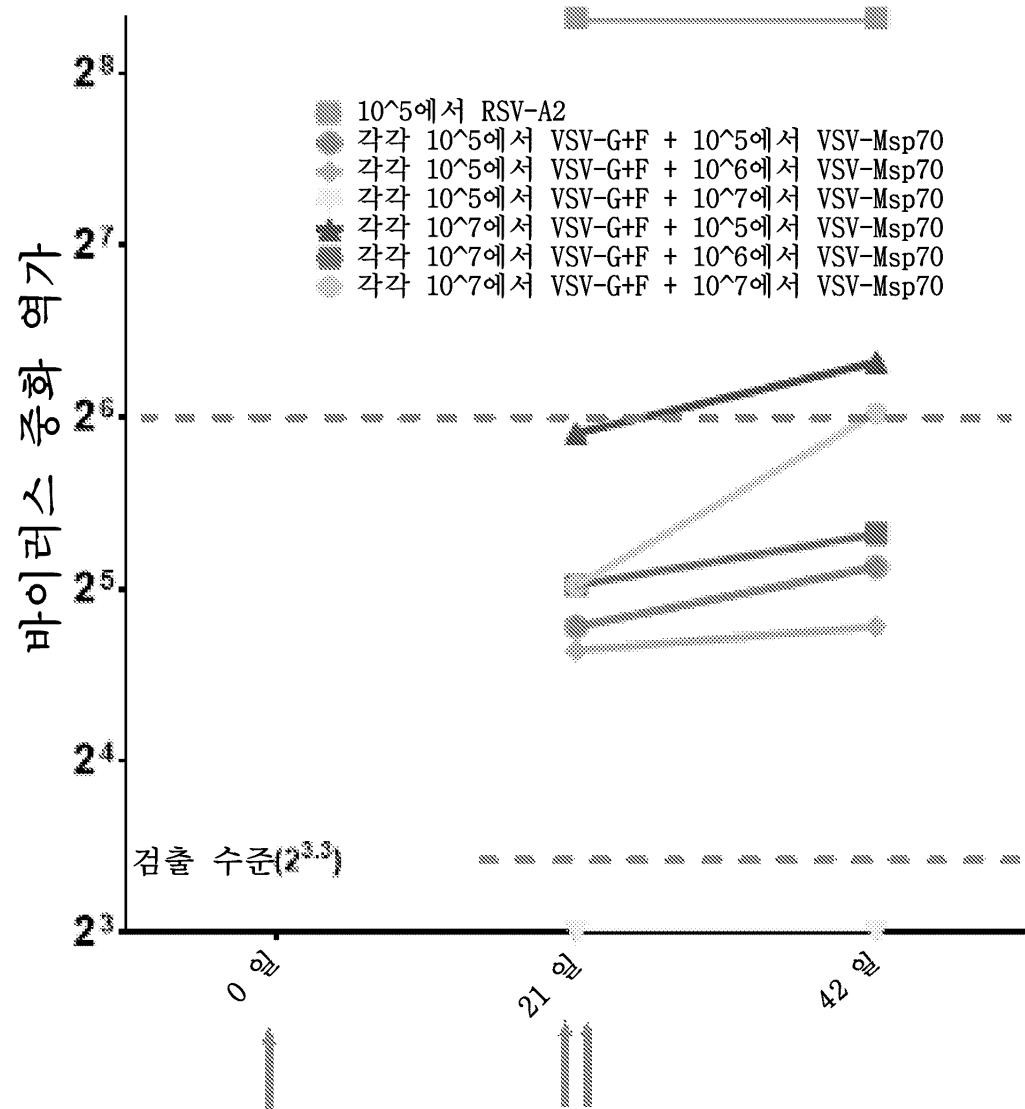


도면4b

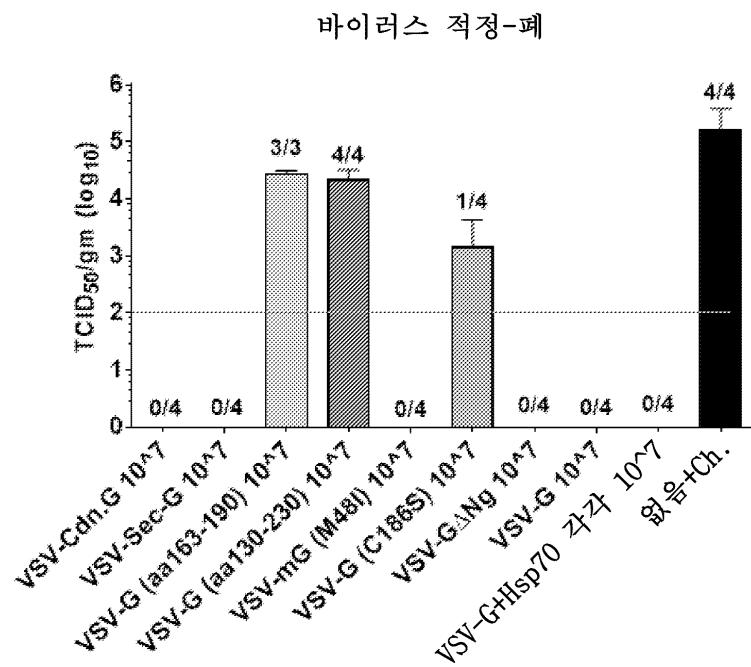


도면4c

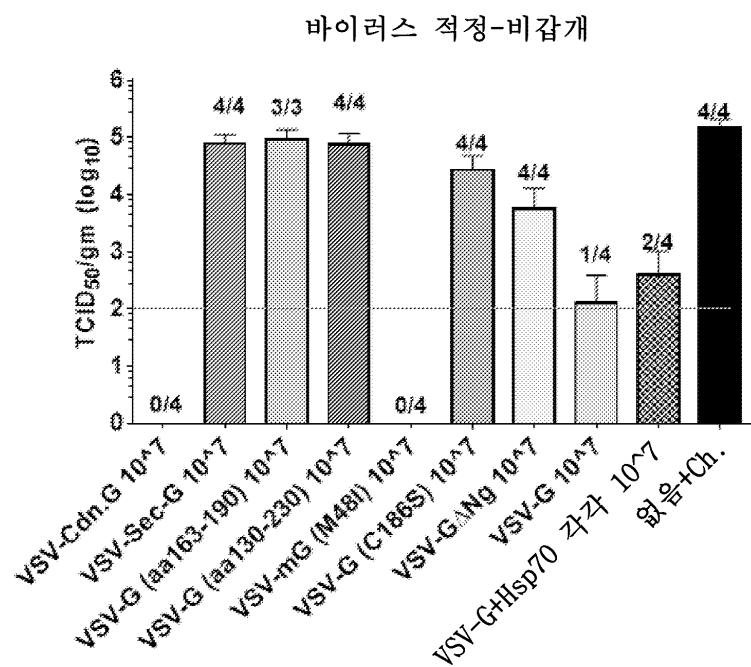
바이러스 중화 역가 - 혈청



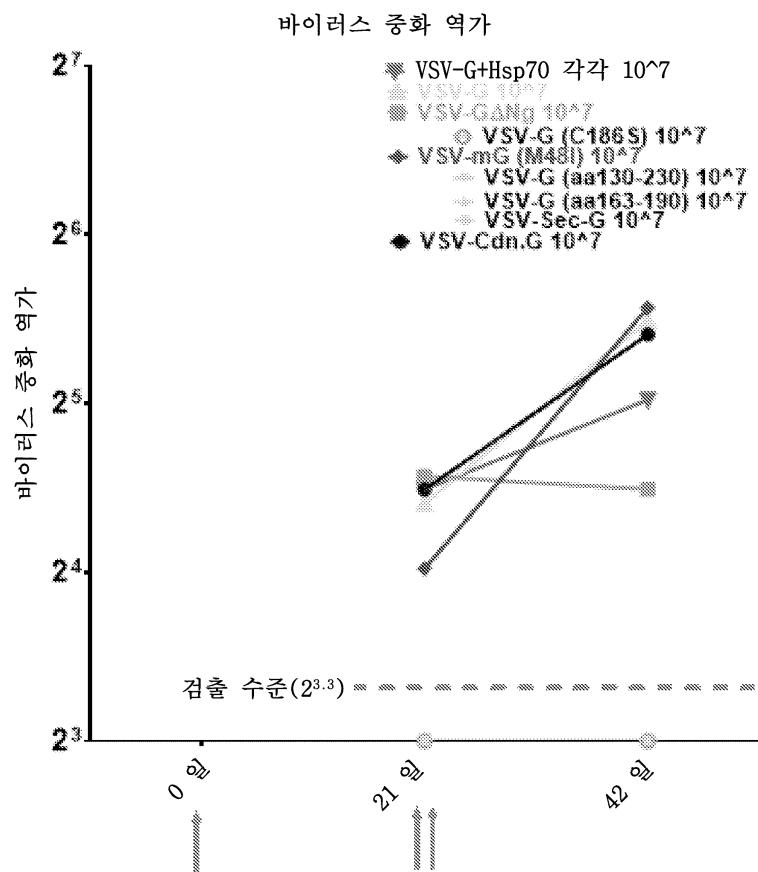
도면5a



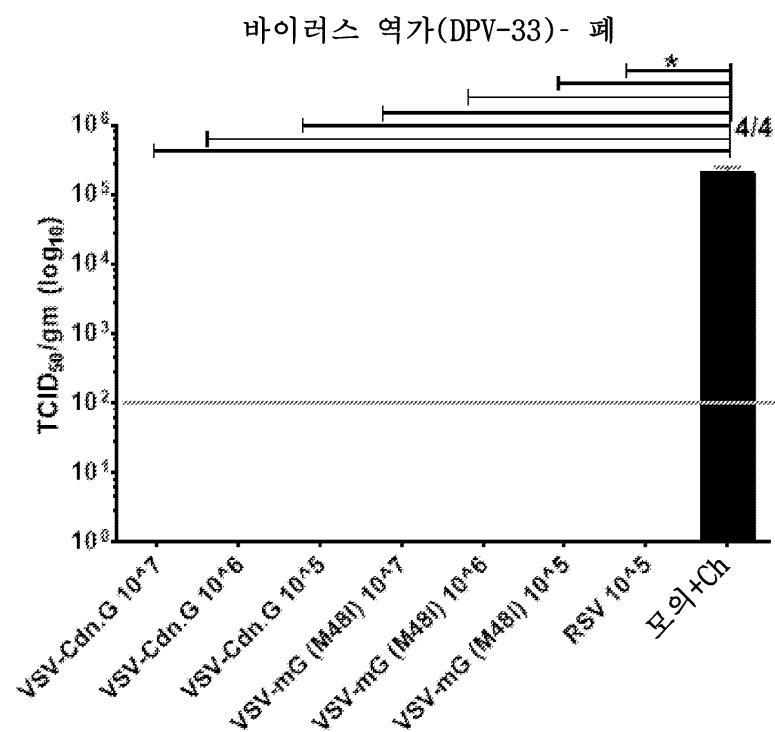
도면5b



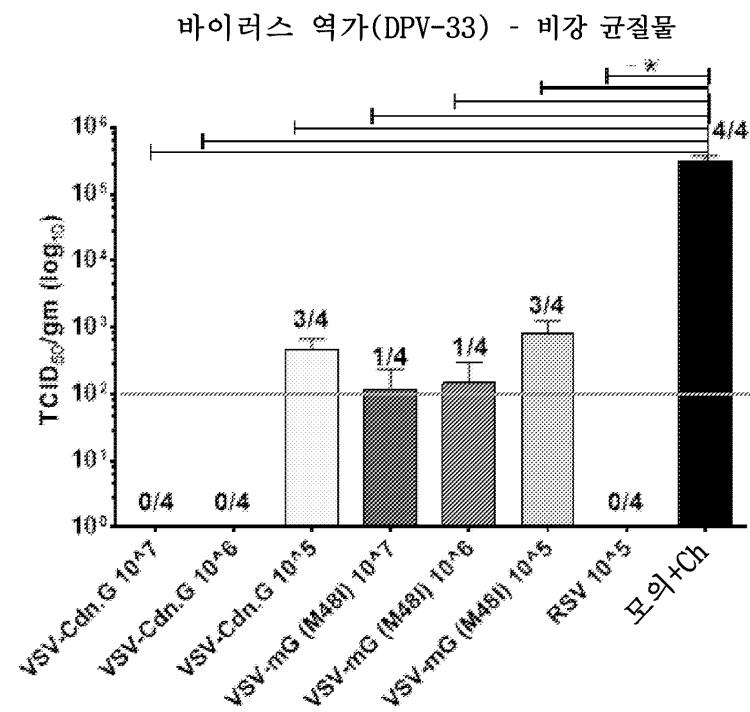
도면5c



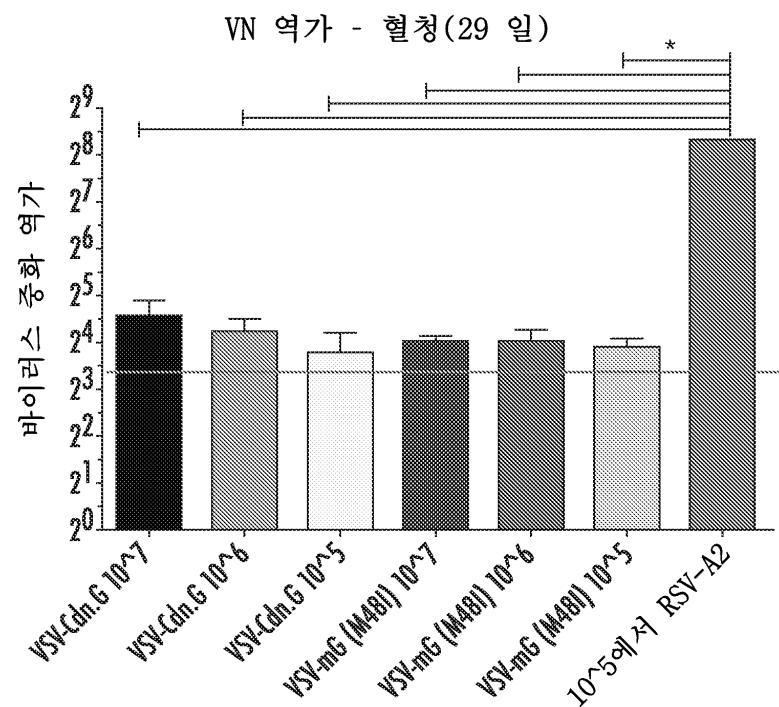
도면6a



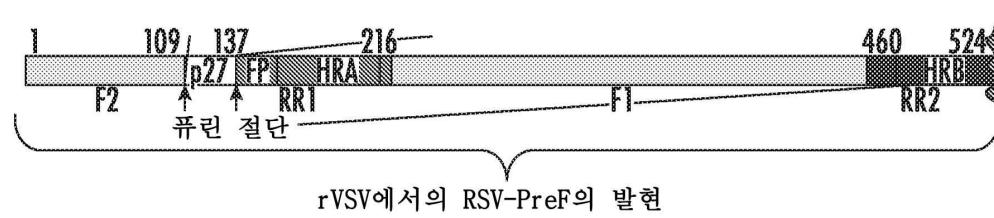
도면6b



도면6c



도면7



rVSV에서의 RSV-PreF의 발현

- 융합 단백질의 엑토도메인 + 폴돈 삼량체화 및 LysM 수송 모티프
- 퓨린 절단 부위의 돌연변이 [아르기닌(R)→ 라이신(K)]
- 기타 돌연변이/치환;

돌연변이:

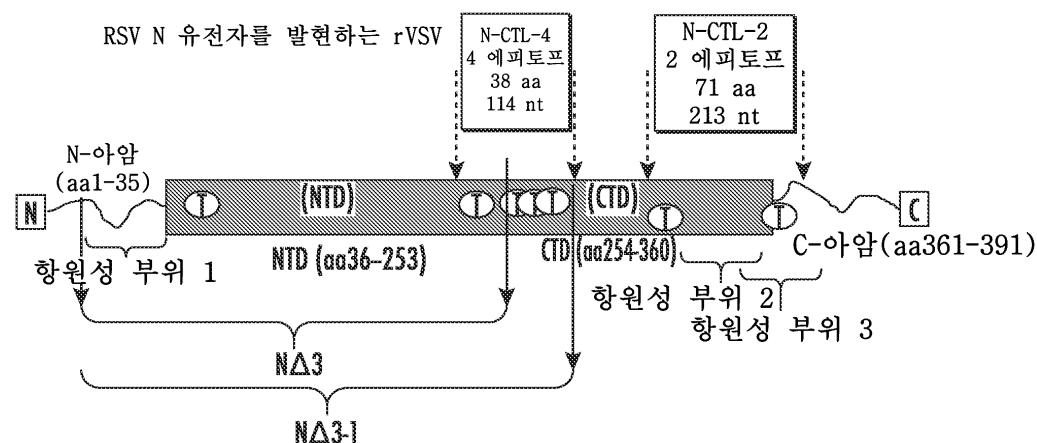
S-155-C } 항원성 ‘부위 Ø’를 유지하기 위한 안정한 RSV-preF 삼량체의 경우
 S-290-C }

치환:

V-207-L } ‘부위 Ø’를 유지하기 위한 공동 충전 치환 → 안정한 pre-F가 수득됨
 S-190-F }

(문헌[MCLELLAN, ET AL. 2013])

도면8



서 열 목록

- <110> OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION
 RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDRENS HOSPITAL
- <120> VACCINES AND METHODS OF MAKING AND USING VACCINES FOR PREVENTION
 OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) INFECTIONS
- <130> IP20-0015
- <150> US 62/559,167
- <151> 2017-09-15
- <150> PCT/US 2018/051054
- <151> 2018-09-14
- <160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 897

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 1

atgtccaaaa acaaggacca acgcaccgct aagacattag aaaggacctg ggacactctc	60
aatcatttat tattcatatc atcgtgctta tataagttaa atcttaatc tgttagcaca	120
atcacattat ccattctggc aatgataatc tcaacttcac ttataattgc agccatcata	180
ttcatagcct cggcaaacc caaagtcaca ccaacaactg caatcataca agatgcaaca	240
agccagatca agaacacaac cccaacatac ctcacccaga atcctcagct tggaatcagt	300
ccctctaattc cgtctgaaat tacatcacaatc accaccatca tactagcttc aacaacacca	360
ggagtcaagt caaccctgca atccacaaca gtcaagacca aaaacacaac aacaactcaa	420

acacaaccca gcaagcccac cacaaaacaa cgccaaaaca aaccaccaag caaacccaat	480
aatgatttc acttgaagt gttcaacttt gtacctgca gcatatgcag caacaatcca	540
acctgctggg ctatctgcaa aagaatacca aacaaaaaac cagggaaagaa aaccactacc	600
aagcccacaa aaaaaccaac cctcaagaca accaaaaaaag atccaaacc tcaaaccact	660
aaatcaaagg aagtacccac caccaagccc acagaagagc caaccatcaa caccaccaaa	720
acaacatca taactacact actcacctcc aacaccacag gaaatccaga actcacaagt	780
caaatggaaa cttccactc aacttcctcc gaaggcaatc caagcccttc tcaagtctct	840

acaacatccg agtacccatc acaacccatca tctccaccca acacaccacg ccagtag	897
---	-----

<210> 2

<211> 897

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 2

atgagcaaga acaaggacca gcggaccgccc aagaccctgg agcggacctg ggacaccctg	60
aaccacctgc tttcatcag cagctgcctg tacaagctga acctgaagag cgtggcccg	120
atcacccctga gcattctggc catgatcatc agcaccagcc tggatcatcgc cgccatcatc	180

ttcatcgcca	gcccacca	caaggtgacc	cccaccac	ccatcatcca	ggacgccacc	240
agccagatca	agaacaccac	ccccacctac	ctgaccaga	acccca	ggccatcagc	300
cccgcaacc	ccagcgagat	caccagccag	atcaccacca	tcctggccag	caccacccc	360
ggcgtgaaga	gcaccctgca	gagcaccacc	gtgaagacca	agaacaccac	caccacccag	420
acccagccca	gcaagccac	ccaaggcag	cgccagaaca	agcctcccag	caagcccaac	480
aacgacttcc	acttcgaggt	gttcaacttc	gtgcctgca	gcatctgcag	caacaacccc	540
acctgctggg	ccatctgcaa	gcgattccc	aacaagaagc	cgccaa	gaccaccacc	600
aagccacca	agaagccac	cctgaagacc	accaagaagg	accccaagcc	ccagaccacc	660
aagagcaagg	aggtgcccac	ccaaggccc	accgaggagc	ccaccatcaa	caccaccaag	720
accaacatca	tcaccaccc	gctgaccagc	aacaccac	gcaaccccg	gctgaccagc	780
cagatggaga	cctccacag	caccagcag	gagggcaacc	ccagccccc	ccaggtgagc	840
accaccagcg	agtacccag	ccagccagc	agccctccca	acaccctcg	gcagtag	897
<210>	3					
<211>	897					
<212>	DNA					
<213>	Artificial Sequence					
<220><223>	synthetic construct					
<400>	3					
atgagcaaga	acaaggacca	gcccaccc	aagaccctgg	agccggaccc	ggacaccctg	60
aaccacctgc	tgttcatcag	cagctgcctg	tacaagctga	acctgaagag	cgtggccag	120
atcacccctga	gcacccctggc	cattatcatc	agcaccagcc	tgtatcatcg	cgccatcatc	180
ttcatcgcca	gcccacca	caaggtgacc	cccaccac	ccatcatcca	ggacgccacc	240
agccagatca	agaacaccac	ccccacctac	ctgaccac	acccca	ggccatcagc	300
cccgcaacc	ccagcgagat	caccagccag	atcaccacca	tcctggccag	caccacccc	360
ggcgtgaaga	gcaccctgca	gagcaccacc	gtgaagacca	agaacaccac	caccacccag	420
acccagccca	gcaagccac	ccaaggcag	cgccagaaca	agcctcccag	caagcccaac	480
aacgacttcc	acttcgaggt	gttcaacttc	gtgcctgca	gcatctgcag	caacaacccc	540
acctgctggg	ccatctgcaa	gcgattccc	aacaagaagc	cgccaa	gaccaccacc	600
aagccacca	agaagccac	cctgaagacc	accaagaagg	accccaagcc	ccagaccacc	660
aagagcaagg	aggtgcccac	caccaaggcc	accgaggagc	ccaccatcaa	caccaccaag	720
accaacatca	tcaccaccc	gctgaccagc	aacaccac	gcaaccccg	gctgaccagc	780

cagatggaga cttccacag caccagcgc gagggcaacc ccagccccag ccaggtgagc	840
accaccagcg agtaccccg ccagcccag agccctcca acaccctcg gcagtag	897
<210> 4	
<211> 897	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 4	
atgagaaga acaaggacca gcggaccgc aagaccctgg agcggaccctg ggacaccctg	60
aaccacctgc tttcatcg cagctgcctg tacaagctga acctgaagag cgtggccag	120
atcacccctga gcatcctggc catgatcatc agcaccagcc tgcatcatcgc cgccatcatc	180
ttcatcgcca ggcacaacca caaggtgacc cccaccaccc ccatcatcca ggacgccacc	240
agccagatca agaacaccac ccccacctac ctgaccaga accccagct gggcatcagc	300
cccgcaacc ccagcgagat caccagccag atcaccacca tcctggccag caccacccc	360
ggcgtgaaga gcaccctgca gagcaccacc gtgaagacca agaacaccac caccacccag	420
acccagccca gcaagccac caccaagcag cggcagaaca agcctccag caagcccaac	480
aacgacttcc acttcgaggt gttcaacttc gtgcctgca gcatctgcag caacaacccc	540
acctgctggg ccattccaa gggattccc aacaagaacg cggcaagaa gaccaccacc	600
aagccacca agaagccac cctgaagacc accaagaagg accccaagcc ccagaccacc	660
agagcaagg aggtgcccac caccaagccc accgaggagc ccaccatcaa caccaccaag	720
accaacatca tcaccaccc gctgaccagg aacaccaccc gcaaccccg gctgaccagg	780
cagatggaga cttccacag caccagcgc gagggcaacc ccagccccag ccaggtgagc	840
accaccagcg agtaccccg ccagcccag agccctcca acaccctcg gcagtag	897
<210> 5	
<211> 756	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 5	
atgatcatca gcaccaggct gatcatcgcc gccatcatct tcatcgccag cgccaaaccac	60
aagggtgaccc ccaccaccgc catcatccag gacgcccacca gccagatcaa gaacaccacc	120

cccacctacc tgacccagaa cccccagctg ggcatcagcc ccagcaaccc cagcgagatc	180
accagccaga tcaccaccat cctggccagc accaccccg gcgtgaagag caccctgcag	240
agcaccacccg tgaagaccaa gaacaccacc accacccaga cccagccag caagcccacc	300
accaagcagc ggcagaacaa gcctccagc aagccaaaca acgacttcca cttcgaggtg	360
ttcaacttcg tgccctgcag catctgcagc aacaacccca cctgctggc catctgcaag	420
cggattccca acaagaagcc cggcaagaag accaccacca agccacccaa gaagcccacc	480
ctgaagacca ccaagaagga ccccaagccc cagaccacca agagcaagga ggtgcccccacc	540
accagccca ccgaggagcc caccatcaac accaccaaga ccaacatcat caccacctg	600
ctgaccagca acaccacccg caaccccgag ctgaccagcc agatggagac cttccacagc	660
accagcagcg agggcaaccc cagcccccagc caggtgagca ccaccagcga gtaccccgac	720
cagcccgacca gcctcccaa caccctcg cagtag	756
<210> 6	
<211> 897	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 6	
atgtctaaaa acaaggatca gcgaaccgcc aaaaccctgg agcgtacatg ggatacactc	60
aaccacccctc tggcatatc tagctgcctt tacaaactta atctcaaaag cgtcgcccg	120
attaccctct caatactggc tatgataatc tccaccttt tgataatagc cgctatcatt	180
ttccatagctt ctgcaaacca caaagtaact ccaaccacag ctataataca agatgccacc	240
tctcagatta aaaataccac acccacatat cttaactcaga atcctcaatt ggaaatcagc	300
ccatctaaggc catccgagat tacttcacag atcaccacaa tactcgatc cacaacacca	360
ggggtcaaat ccaccctgca atcaactacc gtgaaaacta aaaagaccac tacaacacag	420
actcaacccca gcaaggctac aacaaagcaa cgccagaata agccacccctc taagccaaac	480
aatgattcc atttgaggt cttaatttc gtgccttgct ctatatgttc caacaagcca	540
acttgctggg ccatttgcaa acgcattccca aataagaaac ccggtaagaa aaccacaacc	600
aagccaaacta aaaagccaaac tttgaagact accaaaaagg accctaagcc ccagacaact	660
aaatcaaaag aagtccaaac tactaagcca actgaggaac caacaataaa gactacaaaa	720
accaacatca tcacaaccct tcttactagc aagactactg gtaaccccgaa gctgacaagc	780
cagatggaga cattccacag tacaaggcagc gaagggaaacc caagccctag tcaagtgtcc	840

actacacctag aatacccccag ccagccttcc tcacccctta acacaccccg gcaatag	897
<210> 7	
<211> 921	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 7	
cagcaatctc gagatgtcta aaaacaagga tcagcgaacc gccaaaaccc tggagcgtac	60
atgggataca ctcaaccacc ttctgttcat atctagctgc ctttacaaac ttaatctcaa	120
aagcgtcgcc cagattaccc tctcaatact ggctattata atctccacct ctttgataat	180
agccgcatac atttcatag cttctgcaaa ccacaaagta actccaacca cagctataat	240
acaagatgcc acctctcaga taaaaatac cacaccaca tatcttactc agaatcctca	300
attggaaatc agcccatctc agccatccga gattactca cagatcacca caatactcg	360
atccacaaca ccaggggtca aatccaccct gcaatcaact accgtaaaaa ctaaaaagac	420
cactacaaca cagactcaac ccagcaagcc tacaacaaag caacgccaga ataagccacc	480
ttctaaggca aacaatgatt tccatTTga ggtcttaat ttcgtgcctt gctctatatg	540
ttccaacaag ccaacttgct gggccatTTg caaacgcac ccaaataaga aaccggtaa	600
gaaaaccaca accaagccaa ctaaaaagcc aactttgaag actacaaaaa aggaccctaa	660
gccccagaca actaaatcaa aagaagtccc aactactaag ccaactgagg aaccaacaat	720
aaagactaca aaaaccaaca tcatcacaac ctttcttact agcaagacta ctggtaaccc	780
cgagctgaca agccagatgg agacattcca cagtacaagc agcgaaggaa acccaagccc	840
tagtcaagtg tccactacct cagaataccc cagccagcct tcccacctc ctaacacacc	900
ccggcaatag cccgggttca t	921
<210> 8	
<211> 84	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 8	
ttccacttcg aggtgttcaa ctgcgtgcct tgccatct gcagcaacaa ccccacctgc	60
tggccatct gcaagcggat tccc	84

<210>	9	
<211>	303	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	synthetic construct	
<400>	9	
accgtgaaga ccaagaacac caccaccacc cagaccgcg ccagcaagcc caccaccaag	60	
cagcggcaga acaaggctcc cagcaagccc aacaacgact tccacttcga ggtttcaac	120	
ttcgtgcctt gcagcatctg cagcaacaac cccacctgct gggccatctg caagcggatt	180	
cccaacaaga agccggcaa gaagaccacc accaagccca ccaagaagcc caccctgaag	240	
accaccaaga aggacccaa gccccagacc accaagagca aggagggtgcc caccaccaag	300	
ccc	303	
<210>	10	
<211>	1725	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	synthetic construct	
<400>	10	
atggagttgc taatcctcaa agcaaattgc attaccacaa tcctcaactgc agtcacattt	60	
tgttttgctt ctggtaaaa catcaactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcgtt	120	
agcaaaggct atcttagtgc tctgagaact ggttggata ccagtgtt aactatagaa	180	
ttaagtaata tcaagaaaaa taagtgtat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa	240	
caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca	300	
caagcaacaa acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac	360	
aatgccaaaa aaaccaatgt aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggttt	420	
ttgttaggtg ttggatctgc aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta	480	
gaaggggaag tgaacaagat caaaaagtgtc ctactatcca caaacaaggc tgttagtcgc	540	
ttatcaaatg gagttgtt ttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat	600	
aaacaattgt tacattttgt gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg	660	
atagagttcc aacaaaagaa caacagacta ctagagatta ccagggatt tagtgttaat	720	
gcagcgtaa ctacacctgt aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta	780	
atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaaata	840	

gttagacagc aaagttactc tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgtat	900
gtacaattac cactatatgg tggtagat acaccctttt gggaaactaca cacatcccct	960
ctatgtacaa ccaacacaaa agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga	1020

tggtaactgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttccac aagctgaaac atgtaaagt	1080
caatcaaattc gagtttttg tgacacaatg aacagttaa cattaccaag tgaagtaat	1140
ctctgcaatg ttgacatatt caacccaaa tatgattgtt aaattatgac ttcaaaaaca	1200
gatgtaaagca gctccgttat cacatctta ggagccatg tgtcatgcta tggccaaact	1260
aaatgtacag catccaataa aaatcgtgaa atcataaaga cattttctaa cgggtgcgt	1320
tatgtatcaa ataaagggtt ggacactgtg tctgttaggtt acacattata ttatgtaaat	1380
aagcaagaag gtaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgaccca	1440

ttagtattcc cctctgatga attttagtgc tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac	1500
cagagcctag catttattcg taaatccat gaattattac ataatgtaaa tgctggtaaa	1560
tccaccacaa atatcatgtt aactactata attatgttta ttatgttaat attgttatca	1620
ttaattgctg ttggactgct cttatactgtt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc	1680
aaagatcaac tgagtggat aaataatattt gcattttgtt actaa	1725

<210> 11

<211> 1941

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 11

atggagctgc tcatcctgaa ggccaaacgcc atcaccacca tcctcaccgc cgtgaccc	60
tgcttcgcca gggccagaa tatcacagag gaattttatc agtctacttg tagtgccgtc	120
agtaaaggat atctgagcgc tctcagaaca ggatggtaca ctatgtttat tacaatagaa	180
ttgtcaaaata tcaagaaaaaa taagtgcac ggtactgacg ctaaggtaa gctcatcaaa	240
caggaacttg ataaatataa gaacgcagtt acagaacttc agtttttat gcagtccaca	300
caagccacca ataataaagc taaaaaaagaa ctcccacgt tcatgaacta cacactgaac	360
aatgcaaaaaaa aaaccaacgt aacccttagc aagaaaaaga aaaaaaaagtt cttggcttc	420

ctcctcgag taggcagcgc tattgcaagt gggtagccg tggtaaggt tttgcattc	480
gaaggagaag tgaataaaat aaagagcgc ttgctgtcca ctaataaggc cgtatgcgc	540
cttagcaatg gctatccgt tctgacccctt aaagtactgg atttgaagaa ctacatcgat	600

aaacagcttc tccccatTTT gaataagcaa tcatgttcta tcagtaacat agaaaccgtc	660
atcgaattcc aacaaaaaaaaa caatcggtt ttggaaataa ctcgtaaatt ttctgtaaac	720
gcaggcgtga caactccgt atcaacctac atgttgacca atagcgaact gctgtcactc	780
attaacgaca tgccaatcac taacgaccag aaaaaactta tgagcaataa tgtacagatt	840

gtaagacagc aaagttacag cataatgtgc attattaagg aagaagttt ggcatacgTT	900
gtccaaCTcc ccTTTatgg ggtcattgtat accccctgct ggaagctgca tactagccca	960
tttgttacta ccaacaccaa agagggtagt aacatATGCC tcaccagaac tgaccgaggc	1020
tggtaCTgt ataATgtgg aagtgtcagt ttcttcctc aagcagagac ctgcaaagt	1080
cagtccaaacc gcgtgttctg tgatacaatg aactccctga cactccctag cgaagtcaac	1140
ctttgtaaCG tcgatataatt taatcctaaa tacgattgt aagatcatgac ttcaaaaact	1200
gacgtatcct ctccgttat tacttcttg ggtgcatacg tttagttgcta cggcaaaaca	1260

aaatgcaccc catctaataa aaacagagga attattaaga cattttcaaa tggTgcgac	1320
tacgttagta ataaagggtgt agatacagta agtgggtt acaccctcta ttacgtgaac	1380
aaacaggaag gaaaaaggct gtacgtgaaa ggggagccca taatcaactt ctacgacccc	1440
cttgatttc ctatgtatga atttgacgccc tccatcagtc aagtgaacga aaagatcaac	1500
caaagccttg ctTCatccg caaatccgat gagttgctcc acaatattaa aggctggga	1560
tatataccgg aggccccgCG agatggtaa gcttatgtgc gcaaagacgg tgagtggTC	1620
ttgttatcta cattttggg taacactaat agtggaggt aacgacgac aattactaat	1680

aataactcg gaactaactc aagctccact acctacactg tcaaATCTGG tgatacattg	1740
tggggcataa gtcaaagata tggTatttca gtagccaaa ttcaatcgcc gaataattta	1800
aagagcacaa taatttacat aggccagaag ctgcgttgc caggttccgc ctcgtcaacc	1860
aatagcggag gcagcaacaa cagtgcTTCA acgacaccca ccacctcggt tactcctgct	1920
aagccaaacaa gtcacaaacac t	1941

<210> 12

<211> 1725

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 12

atggaaacttc ttatattgaa ggcaaacgca atcaccacca ttttgactgc ggTTacattc	60
tgtttcgctt caggtcaaaa tattacagaa gaatttctacc agagcacatg ctcagcgta	120

tcaagggtt	acttgtcagc	ccttaggacc	ggatggtata	cctctgtat	aacaatagaa	180
cttcaaaca	ttaaaaaaaa	taagtcaac	gggaccgatg	caaaagttaa	actgatcaag	240
caagaactgg	acaagtataa	aaacgcagtc	actgaacttc	aacttcttat	gcagtcacg	300
caagccacta	ataataaggc	taagaaagaa	ctgccaaggt	ttatgaacta	taccctgaac	360
aacgcgaaga	agactaatgt	cacgttgtca	aaaaagaaaa	agaaaaaatt	cctggggtgc	420
ctgtcgagg	taggcagtgc	aatcgctct	ggagtagccg	tatgtaaagt	attgcaccc	480
gaaggagaag	taaacaaaat	aaagagcgct	ctgctctcta	cgaacaaagc	tgttgaagt	540
cttagcaatg	gcgtctcagt	cctgacattt	aaagttcttg	attgaaaaaa	ttatattgac	600
aaacaactcc	tccctatctt	caacaaacag	tcttgctcta	tttcaaataat	tgagacagtt	660
atcgaattt	agcaaaaaaa	caataggctc	cttggaaatca	cacgagaattt	ttctgttaaac	720
gctggagtc	caacaccagt	atctacgtat	atgctcacca	attccgaact	tcttcattt	780
ataaatgata	tgccataac	aaacgaccag	aaaaaattga	tgtccataaa	tgtccaaatc	840
gttcgcac	agagctattt	tatcatgtgt	ataataaaag	aggaagttct	cgcttacgtt	900
gtccaaactgc	cgctgtacgg	ggtgattgac	acaccttgc	ggaaacttca	tactagccct	960
ctgtgcacga	ctaacacca	ggaaggatca	aatatctgc	tcacgcgaac	tgacaggggt	1020
tggtaactgt	ataacgctgg	ttccgtgtca	tttttcctc	aagctgagac	gtgtaaagta	1080
cagtccaaatc	gagtttctg	cgatactatg	aactcaacta	ccttgcgc	agaggtgaac	1140
ctctgtaaacg	tagatataatt	taacccaaa	tacgactgt	agattatgac	ttcaaagacc	1200
gatgtgtcaa	gctccgtcat	taccccttgc	ggagcaatttgc	tttcttgct	tggtaagacg	1260
aagtgcactg	cgagcaacaa	gaatcgccgt	atcatcaaga	cgttctccaa	cggtatgcgt	1320
tatgtaaagta	acaagggagt	tgacacgggt	agtgttaggaa	acacgttgta	ctatgtaaac	1380
aagcaggagg	ggaagtcctt	gtatgtcaag	ggcgaaccta	tatcaactt	ctacgaccca	1440
ttggtgttcc	ctagtgcacgt	gtttgatgt	agtatttccc	aggtcaacga	gaagataaac	1500
caaagtttgg	cttcatttag	gaagagcgat	gagttctcc	acaatgtgaa	cggccggaaag	1560
agtacgacta	atattatgtat	cacaaccatc	ataatcgta	ttatcgttat	tttgctctca	1620
ctgattgcag	tcggacttct	gctgtactgc	aaagctcgca	gtaccccgat	cacgctttcc	1680
aaggaccaac	tttcaggcat	taataacatc	gcattttcta	attaa		1725
<210>	13					
<211>	1509					
<212>	DNA					
<213>	Artificial Sequence					

<220><223> synthetic construct

<400> 13

atggaacttt tgatactgaa ggcgaacgcc ataacgacga tcctgacagc tgtaacttt	60
tgcttcgcga gcggtaaaaa cataaccgag gaatttatc agtcaacgtg ctctgcgtt	120
agcaaaggat atctcagcgc actcaggacg ggctggtaca cgtcagtc aacgattgag	180
ctgtctaata tcaagaagaa caaatgcaac ggaacggacg ccaaagtcaa gctcataaaa	240
caagaattgg acaagtacaa gaatgctgtg acggagctc agctcttgat gcagtccacc	300
caagcgacga ataatacgac gaggagagag ctcccaagat ttatgaacta tacactgaac	360
aatgcaaaga agactaatgt gacccttagc aagaaaagaa aaagaagagc gattgcaagt	420
ggagtggctg tgtcaaaggt cctgcacctt gaaggtgagg tgaacaagat taaatcccg	480
ctgctttcta cgaacaaagc tgtcgtagt ttgtccatg gcgttcagt gctcacttcc	540
aaggatttgg atttgaagaa ttatattgac aaacagctcc ttccgattgt taataaacag	600
agtggctcaa ttcttaacat cgaaactgtc atagagttc agcagaagaa caatcggtc	660
ttggaaataa caagggagtt ttcaagtcaac gccgggtaa caacacccgt gtccacatac	720
atgctgacaa actcccgagtt gctctcttt atcaacgaca tgccaattac aaacgaccag	780
aagaaattga tgtccaaacaa cgtccaaatc gtacggacgc agtcttattc cattatgagt	840
attattaagg aagaggtatt ggcttatgta gtacaactcc cttgtacgg ggtaatagac	900
acccctgtt gaaaactgca tacgagtccc ctgtgtacaa ccaatacgaa ggagggtcc	960
aatatatgtt tgacaagaac tgaccgcggc tggtaactgtg ataatgctgg tagtgttagc	1020
ttctttccac aagcgaggac ttgcaaggta caatctaatac gggtttctg cgatacgtg	1080
aactctctga ctctgcccag tgaggtcaac ctgtgcaacg tggacatatt caatccgaag	1140
tacgattttaa aaattatgac atccaagaca gatgtaagca gctctgttat tacgtcactg	1200
ggcgttattt tgcgtatgcta cggtaagact aaatgtacgc catccaataa aaacagggg	1260
attattaaaa cttcagcaa cggatgcgtatgtaataaggcgtt ggataccgta	1320
tccgttggca atactctcta ttacgttaat aaacagggaa gcaaattctt ctatgttaaa	1380
ggcgaaccta taatcaattt ttacgtccg ctgttattcc ctccgatga attcgatgcc	1440
tctatctctc aagttaacga aaaaatcaat caatcttgg catttattag gaagtcaat	1500
gaactccta	1509
<210> 14	
<211> 1725	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 14

atggaaattgc tcattttgaa agctaattgt ataacaacaa tactcacggc tgtaacttt	60
tgcttgcct ctggtaaaaa cataacggaa gagtttatac agtcaacgtg ttcagccgt	120
tcaaaaagggt atcttagcgc actgcmcact ggtatggtaca cgtctgtat taccattgaa	180
ctcagtaata tcaaggaaaa taaatgcaac ggcactgatg caaaagtcaa gctcataaaaa	240
caggagctt gcaaggtaaa aaatgcgggtt acagaactcc agtccttat gcaatctacc	300
ccagcaacca acaacaaagc caagaaggag ctgcccagggt ttatgaacta tacacttaac	360
aacgcgaaga aaaccaatgt cactctcagt aaaaagaaaa aaaagaagtt cttggggttc	420
cttctgggtt tggaaagcgc cattgcaagg ggtgttagcag tttgcaaagt tctccacett	480
gagggggagg tgaacaaaat taaatctgcc ctccctcaa ctaacaaagc cgtcgtcagc	540
ttgagtaacg gcttaagcgt actcacttc aaagttctcg atctgaagaa ctatattgat	600
aaacagctgc tcccaatact gaacaaggcag tcatgcagca tcagcaacat tggaaaccgtg	660
atagagttcc agcagaaaaaa taataggctt ttggagataa ctggggagtt ttcagtcaac	720
gcgggtgtaa caacgccagt ttccacgtat atgctgacaa acagttagct cctgagcctg	780
ataaaatgata tgccaatcac aaacgatcag aaaaaactca tgtccaaataa cgttcagata	840
gtacggcaac agagttacag cataatgtgc ataattaaag aggaggctt ggcttatgtt	900
gtccagcttc cactgtacgg gtttatagat accccatgtt ggaagctcca tacatctccc	960
ctgtgtacta ctaacaccaa ggagggaaaggc aatatatgtt tgactcgcac tgacaggggt	1020
tggtaactgtg ataatgccgg gtccgtgagc tttttccgc aggctgaaac ttgcaagggt	1080
caatctaacc gagtgttctg tgacactatg aattctctga ctctccgtc agaagtaaac	1140
tttgtatg tcgacatatt taaccctaaa tacgatttga agatcatgac aagcaaaaca	1200
gacgtctcaa gttctgtcat aacaagctt ggcgcgattt tgctctgtt tgtaaaaacc	1260
aaatgcacgg cgtccaaacaa aataggggc attattaaa cttttccaa cggctgtat	1320
tacgtctcca ataaaggagt ggatacggtc tcagttggga atactctgtt ctatgttac	1380
aaacaagagg gcaagtctt ttatgtaaaa ggggaaccga ttataaactt ttacgaccgg	1440
cttggttcc cgtccgatga gttcgatgc agtatttccc aagtcaacga gaagataaac	1500
cagtcctcg cgtttatccg caaaagtgtac gagtccttc ataacgttta tgctggtaag	1560
tccactacga acatcatgat cacaacaatt atcatagtc ttattgtat actgcttgc	1620
ctgatcgctg tagggttgct cttgtactgt aaagcgaggt ctacccagg tacccttagt	1680

aaagaccaat tgagtggat caacaacatt gcgtttcca attga	1725
<210> 15	
<211> 714	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 15	
caacttctgt catccagcaa atacaccatc caacggagca caggagatag tattgatact	60
cctaattatg atgtgcagaa acacatcaat aagttatgtg gcatgttatt aatcacagaa	120
gatgctaattcataaaattcac tgggttaataa ggtatgttat atgcgatgtc taggttagga	180
agagaagaca ccataaaaat actcagagat gcgggatatc atgtaaaagc aaatggagta	240
gatgtaccaa cacatcgta agacattaaat ggaaaagaaa taaaatttga agtgttaaca	300
ttggcaagct taacaactga aattcaaattc aacattgaga tagaatcttag aaaaatctac	360
aaaaaaatgc taaaagaaat gggagaggtta gctccagaat acaggcatga ctctcctgat	420
tgtggatga taatattatg tatagcagca ttagtaataa ctaaatttagc agcaggggac	480
agatctggtc ttacagccgt gattaggaga gctaataatg tcctaaaaaa taaaatgaaa	540
cgttacaaag gcttactacc caaggacata gccaacagct tctatgaagt gtttggaaaa	600
catccccact ttatagatgt tttgttcat ttgttatag cacaatctt caccagaggt	660
ggcagtagag ttgaagggat tttgcagga ttgttatga atgcctatgg tgca	714
<210> 16	
<211> 762	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 16	
caacttctgt catccagcaa atacaccatc caacggagca caggagatag tattgatact	60
cctaattatg atgtgcagaa acacatcaat aagttatgtg gcatgttatt aatcacagaa	120
gatgctaattcataaaattcac tgggttaataa ggtatgttat atgcgatgtc taggttagga	180
agagaagaca ccataaaaat actcagagat gcgggatatc atgtaaaagc aaatggagta	240
gatgtaccaa cacatcgta agacattaaat ggaaaagaaa taaaatttga agtgttaaca	300
ttggcaagct taacaactga aattcaaattc aacattgaga tagaatcttag aaaaatctac	360
aaaaaaatgc taaaagaaat gggagaggtta gctccagaat acaggcatga ctctcctgat	420

tgtggatga taatattatg tatagcagca ttagtaataa ctaaattgc agcagggac	480
agatctggc ttacagccgt gattaggaga gctaataatg tcctaaaaaa tgaatgaaa	540
cgttacaaag gcttactacc caaggacata gccaacagct tctatgaagt gtttgaaaaa	600
catccccact ttatagatgt tttgttcat tttgtatag cacaatctc taccagaggt	660
ggcagtagag ttgaaggat tttgcagga ttgttatga atgcctatgg tgcagggcaa	720
gtgatgttac ggtgggagt ctagcaaaa tcagttaaaa at	762
<210> 17	
<211> 213	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 17	
gcaggattct accatatatt gaacaaccca aaagcatcat tattatctt gactcaattt	60
cctcacttct ccagtgttgtt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagttac	120
agaggtacac cgaggaatca agatctataat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc	180
aaagaaaatg gtgtgattaa ctacagtgtt cta	213
<210> 18	
<211> 114	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 18	
tctaccagag gtggcagtag agttgaaggg attttgcag gattgttat gaatgcctat	60
ggtgcagggc aagtgtgtt acgggtggga gtcttagcaa aatcagttaa aaat	114
<210> 19	
<211> 585	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 19	
atgtcacgaa ggaatccttg caaatttgcattt attcgaggc attgcttaaa tggttaagagg	60
tgtcatttttgcataatttttgcattt ccacccatgcactgcttgc aagacaaaac	120

tttatgttaa acagaatact taagtctatg gataaaagta tagatacctt atcagaataa	180
agtggagctg cagagttgga cagaacagaa gagtatgctc ttgggtgagt tggagtgcta	240
gagagttata taggatcaat aaacaatata actaaacaat cagcatgtgt tgccatgagc	300
aaactcctca ctgaactcaa tagtgatgtatcaaaaagc tgagggacaa tgaagagcta	360
aattcaccca agataagagt gtacaatact gtcatacatat atattgaaag caacaggaaa	420
aacaataaac aaactatcca tctgttaaaa agattgccag cagacgttattt gaagaaaacc	480
atcaaaaaca cattggatat ccataagagc ataaccatca acaacccaaa agaatcaact	540
gttagtata caaatgacca tgccaaaaat aatgatacta cctga	585
<210> 20	
<211> 1926	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 20

atggccaaag ccgcggcagt cggcatcgac ctggcacca cctactcctg cgtgggggtg	60
ttccaaacacg gcaagggtgga gatcatcgcc aacgaccagg gcaaccgcac caccggcagc	120
tacgtggcct tcacggacac cgagcggctc atcgggatg cggccaaagaa ccaggtggcg	180
ctgaacccgc agaacaccgt gtttgacgacg aagcgcctga ttggccgaa gttcgccgac	240
ccgggtgtgc agtcggacat gaagcactgg ccttccagg tggatcaacga cggagacaag	300
cccaagggtgc aggtgagctt caagggggag accaaggcat tctacccgaa ggagatctcg	360

tccatggtgc tgaccaagat gaaggagatc gccgaggcgt acctggctt cccgggtgacc	420
aacgcgggtga tcaccgtgcc ggcctacttc aacgactcgc agcgcgcaggc caccaaggat	480
gcgggtgtga tcgcgggctt caacgtgtcg cggatcatca acgagccac ggccggcc	540
atcgcttacg gcctggacag aacgggcacgg gggagcgcac acgtgtccat ctttgcac	600
ggcggggca ctttcgacgt gtccatcctg acgatcgacg acggcatctt cgaggtgaag	660
gccacggccg gggacaccca cttgggtggg gaggacttg acaacaggctt ggtgaaccac	720
ttcggtggagg agttcaagag aaaacacaag aaggacatca gccagaacaa gcgagccgt	780

aggccggctgc gcaccgcctg cgagagggcc aagaggaccc tgcgtccag caccggcc	840
agcctggaga tcgactccct gtttgaggc atcgacttctt acacgtccat caccaggcg	900
aggttcgagg agctgtgtc cgcacccgtt cgaagccaccc tggagccgtt ggagaaggct	960
ctgcgcgacg ccaagctgga caaggccaccc attcacgacc tggtccttgtt cggggctcc	1020

acccgcatcc ccaaggtgca gaagctgctg caggacttct tcaacggcg cgacctgaac	1080
aagagcatca accccgacga ggctgtggcc tacggggcg cggtgcaggc ggccatcctg	1140
atggggaca agtccgagaa cgtgcaggac ctgctgctgc tggacgtggc tccctgtcg	1200

ctggggctgg agacggccgg aggcgtgatg actgccctga tcaagcgaa ctccaccatc	1260
cccaccaagc agacgcagat cttcaccacc tactccgaca accaaccgg ggtgctgatc	1320
caggtgtacg agggcgagag ggccatgacg aaagacaaca atctgttggg ggcgttcgag	1380
ctgagcggca tccctccggc ccccagggc gtgcccaga tcgaggtgac cttcgacatc	1440
gatgccaacg gcatcctgaa cgtcacggcc acggacaaga gcaccggcaa ggccaacaag	1500
atcaccatca ccaacgacaa gggccgcctg agcaaggagg agatcgagcg catggtgcag	1560
gaggcggaga agtacaaagc ggaggacgag gtgcagcgcg agagggtgtc agccaagaac	1620

gccctggagt cctacgcctt caacatgaag agcgcgtgg agatgaggg gctcaagggc	1680
aagatcagcg aggccgacaa gaagaagggtg ctggacaagt gtcaagaggt catctcggt	1740
ctggacgcca acaccttggc cgagaaggac gagtttgcg acaagaggaa ggagctggag	1800
caggtgtgta accccatcat cagcggactg taccagggtg ccgggtgtcc cgggcctggg	1860
ggcttcgggg ctcaagggtcc caagggaggg tctgggtcag gccccaccat tgaggaggt	1920
gattag	1926

<210> 21

<211> 2682

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 21

atgtccaaaa acaaggatca acgaacggct aaaacactgg aaagaacttg ggatacttt	60
aatcaccttc tttcatcg ctccgtttg tataaggta acttggaaag ttttagcaca	120
attaccttgt caattctggc tatgatttt tccacttagt tgatcattgc tgcgattata	180
tttattgctt ctgcaaatca taaggtaacc ccgactacag cgatcattca ggacgctaca	240
agtcaaataa agaacaccac accgacgtac ttgaccaga atccccagct tggcatcgt	300
ccttctaacc cttctgaaat cacctccaa atcaccacta tccttgcgtc taccacacct	360

ggagtaaaga gtacattgca gtctactacc gttaagacca agaacacaac cacaactcaa	420
acgcagccat ctaagccaa taccaaacag cggcaaaata aacctccatc taaaccgaat	480
aacgatttc acttgaagt attcaactt gttccctgct caatttgcag caataatccg	540

acctgctgg ctatatgtaa gcggatacca aataaaaagc cagggaaagaa aactacaaca	600
aaacctacga agaaggctac actgaagacc acaaaaaaag accaaaaacc ccagacaacc	660
aagtccaagg aagtccac tactaagccc actgaagagc ctaccataaa taccaccaag	720
acaacatca taaccaccc gctcaccctt aatactaccg gaaaccctga gctcacttcc	780
caaatggaaa cgttccattc aactagtagt gaggcaacc cgagtccag ccaggtctct	840
acaacctcag aataccctc ccaacctagt tcaccccaa atactccacg gcagggatcc	900
ggagagggaa gaggaagttt gctgacatgt ggagatgtgg agggaaatcc cggtccaatg	960
gagcttctga tcctgaaagc taacgctatt actactatac ttaccgggt aacattctgc	1020
ttccctccg gacaaaacat cacagaagag ttctatcaat ccacgtgcag cgctgtct	1080
aaggctatc tgagcgcatt gagaacgggg tggataactt ccgttaattac tatagagctg	1140
tcaaacatta agaaaaacaa gtgtaacggt accgacgta aagtaaagct catcaaggcag	1200
gagctggata aatacaaaaa tgctgtcact gaactccagc ttcttatgca atctacccaa	1260
gcaaccaaca accgggctag ggcgaaattt cccaggttca tgaattatac attgaacaac	1320
gccaaaaaga ctaatgtaac ctcagcaag aaacgcaaga ggccgttctt gggatttctt	1380
ctcgagtag gttccgctat agcgccgga gtagcggtct caaaagtattt gcatctggaa	1440
ggcgaagtta acaaattaa gagcgcgtc ctcagcacca acaaggcggt agtcagcctc	1500
agcaacggcg tatctgttct cacatctaaa gtttggacc tgaaaaacta tatagacaag	1560
cagtgtttc cgatagtaaa taagcaatca tggccattt caaacataga aacggttattc	1620
gagttcaac agaaaaataa tagattgtt gagatcacaa gagagttctc tgtcaatgca	1680
ggtgtgacta cccgggttag cacatatacg ctcacgaata gtgaactgt gagtcttata	1740
aatgatatgc cgattactaa tgaccaaaaa aagctcatga gcaacaatgt ccaaattgtt	1800
cgacaacaaa gttactctat catgagcatc atcaaagagg aggttctcgc atatgtcgt	1860
cagttccgt tgitatgggt aatagatacc ccgtgttgg agctgcacac ctctccactg	1920
tgcacaacca atactaaaga ggggtctaat atctgtctca cgagaacggg tcgaggatgg	1980
tactgctgata acggccgttag tggatgttcc ttcccccagg ctgaaacctg taaggtacag	2040
agtaacaggg tattctgtga cactatgaac tcactcacac tgccaaatgtt agtgaaccc	2100
tgttaacgttg acatatttaa tcccaagttac gactgcaaaa tcatgacaag caaaaccgac	2160
gtttccctaa gggtcataac gagtttgggt gctatgtaa gttgctatgg gaaaaccaag	2220
tgcacggcat ccaataagaa cagagggttac ataaaaacgt tctccaaacgg atgtgactat	2280
gtgtcaacaacca aggggttga tacggatca gttggaaata cccttatttttgtcaacaag	2340
caggaaggaa agaggctcta tggaaaaggc gaaccataa tcaatttttta tgaccactc	2400

gtattcccta gtatcgagtt cgatgcctct attagccagg taaatgagaa gatcaaccag	2460
agtttggcct ttatccgcaa atctgacgag ctgctccata atgtcaatgc agggaaaagt	2520
acgactaata tcatgattac tacgattatt atcgcatca tcgtcatctt cttgagtctt	2580
atagcggtag ggctcctgct ctactgtaaa gcgcgctcta cccctgtgac gctgtccaaa	2640
gatcaacttt ctggcataaa caacattgcc tttagtaatt aa	2682
<210> 22	
<211> 11162	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 22	
acgaagacaa acaaaccatt attatcatta aaaggctcag gagaacttt aacagtaatc	60
aaaatgtctg ttacagtcaa gagaatcatt gacaacacag tcatagttcc aaaacttct	120
gcaaatgagg atccagtgga atacccgga gattactca gaaaatcaa ggagattct	180
ctttacatca atactacaaa aagttgtca gatctaagag gatatgtcta ccaaggcctc	240
aaatccggaa atgtatcaat catacatgtc aacagctact tgtatggagc attaaaggac	300
atccgggta atgtggataa agattggta agtttcggaa taaacatcgg gaaagcaggg	360
gatacaatcg gaatatttga cttgtatcc ttgaaagccc tggacggcgt acttccagat	420
ggagtatcgg atgcttccag aaccagcga gatgacaaat ggtgcctt gtatctactt	480
ggcttataca gagtggcag aacacaaatg cctgaataca gaaaaaagct catggatgg	540
ctgacaaatc aatgcaaaat gatcaatgaa cagttgaac ctcttgcc agaaggcgt	600
gacattttg atgtgtgggg aaatgacagt aattacacaa aaattgtcgc tgcagtgac	660
atgttcttcc acaatgtcaa aaaacatgaa tgtgcctgt tcagatacgg aactattgtt	720
tccagattca aagattgtgc tgcattggca acattggac acctctgcaa aataaccgga	780
atgtctacag aagatgtaac gacctggatc ttgaaccgag aagttgcaga taaaatggtc	840
caaatgatgc ttccaggcca agaaattgac aaggccgatt catacatgcc ttatttgatc	900
gacttggat tgtttctaa gtctccatat tcttccgtca aaaaccctgc cttccacttc	960
tggggcaat tgacagctct tctgctcaga tccaccagag caaggaatgc ccgacagcct	1020
gatgacattg agtatacata tcttactaca gcaggttgt tgtacgctt tgcagtagga	1080
tcctctgcgg acttggcaca acagttttgt gttggagata acaaatacac tccagatgat	1140
agtaccggag gattgacgac taatgcaccc ccacaaggca gagatgtggt cgaatggc	1200

ggatggttt aagatcaaaa cagaaaaccg actcctgata tcatgcgatg tgcgaaaaga	1260
gcagtcatgt cactgcaagg cctaagagag aagacaattg gcaagtatgc taagtcaaaa	1320
tttgcacaat gaccctataa ttctcagatc acctattata tattatgcta catatgaaaa	1380
aaactaacag atatcatgga taatctcaca aaagttcgat agtatctaa gtcctactct	1440
cgtcttagatc aggccgttagg agagatagat gagatcgaag cacaacgagc tgaaaagtcc	1500
aattatgagt tttccaaga ggacggatgt gaagagcata ctggccctc ttatttcag	1560
gcagcagatg attctgacac agaatctgaa ccagaaattg aagacaatca aggcttgtat	1620
gtaccagatc cggaaagctga gcaagttgaa ggcttatac agggccctt agatgactat	1680
gcagatgagg acgtggatgt tgtattcact tcggactgga aacagcctga gcttgaatcc	1740
gacgagcatg gaaagacctt acgggttgaca ttggccagagg gtttaagtgg agagcagaaa	1800
tcccgatggc ttttgcgtat taaagcagtc gttcaaaatgt ccaaacactg gaatctggca	1860
gagtgccat ttgaagcattt gggagaaggg gtcataaa aaaagcgcca gataactccg	1920
gatgtatata aggtcactcc agtgcgtatgtt acacatccgtt accaattcaga agccgtatca	1980
gatgttttgtt ctctctcaaa gacatccatg actttccaaac ccaagaaagc aagtccttgc	2040
cctctcacca tatttttggaa tgaatttttc tcatcttagat gagaattcat ctctgtcgga	2100
ggtaacggac gaatgtctca taaagaggcc atcctgctcg gtctgaggta caaaaagttt	2160
tacaatcagg cgagagtcaa atattctctg tagactatga aaaaaagttaa cagatatacac	2220
aatctaagtg ttatccaaat ccattcatca tgatgtttttt aaagaagatt ctgcgtctga	2280
agggaaagg taagaaatct aagaaatttggatggatcgacc acccccttat gaagaggaca	2340
ctagcatgga gtatgcctcg agcgctccaa ttgacaaatc ctattttggaa gttgacgaga	2400
tggacaccta tgatccgaat caatataatgtt atgagaaatttcttttaca gtgaaaatgtt	2460
cggtagatc taatcgatccg ttccaaatcatcactcagatgtt ggcagccgtt gtatccctt	2520
ggatcataatc gtatcgatccg atggcaggaa aacgtccctt ctacaaaatc ttggctttt	2580
tgggttcttc taatctaaag gccactccag cggtattggc agatcaaggtaa caaccagat	2640
atcacgtca ctgcgaaggc agggcttatt tgccacatag gatggggaaag accccctccca	2700
tgctcaatgtt accagagcac ttccaaatcatcactcagatgtt ggcagccgtt gtatccctt	2760
ttgagctcac aatgaccatc tacatgtatgtt agtcacttgcgatg agcagcttgc	2820
atcatcttcaaa ttcttccaaatcatcactcagatgtt ggcagccgtt gtatccctt	2880
ttgtcgagaa aaaggcatct ggagcgtggg tcctggattc tatcagccac ttcaatgtt	2940

ctagtctagc ttccagcttc tgaacaatcc ccggtttact cagtctctcc taattccagc	3000
ctttcgaaca actaatatcc tgtctttct atccctatga aaaaaactaa cagagatcga	3060
tctgtttcct tgacaccatg aagtgcctt tgtacttagc tttttattc atcggggta	3120
attgcaagtt caccatagtt tttccacaca accgaaaagg aaactggaaa aatttcctt	3180
ccaattacca ttattgccc tcaagcttagt atttaaatg gcataatgac ttaataggca	3240
cagccttaca agtcaaaaatg cccaagagtc acaaggctat tcaagcagac gttggatgt	3300
gtcatgcttc caaatgggtc actacttgat atttccgctg gtacggaccg gagtatataa	3360
cacattccat ccgatccttc actccatctg tagaacaatg caaggaaagc attgaacaaa	3420
cgaaacaagg aacttggctg aatccaggt tccctctca aagtttgga tatgcaactg	3480
tgacggatgc tgaaggcagcg attgtccagg tgactcctca ccatgtgctt gttgtat	3540
acacaggaga atgggttgat tcacagttca tcaacggaaa atgcagcaat gacatatgcc	3600
ccactgtcca taactccaca acctggcatt ccgactataa ggtcaaggg ctatgtgatt	3660
ctaacctcat ttccatggac atcaccttct tctcagagga cggagagcta tcatccctag	3720
gaaaggaggg cacagggttc agaagtaact actttgctt taaaactgga gacaaggct	3780
gcaaaatgca gtactgcaag cattggggag tcagactccc atcagggtgc tggttcgaga	3840
tggctgataa ggatctctt gtcgcagcca gattccctga atgcccagaa gggtcaagta	3900
tctctgtcc atctcagacc tcagtggatg taagtcctat tcaggacgtt gagaggatct	3960
tggattattc cctctgcca gaaacctgga gcaaaatcag agcgggtctt cccatctctc	4020
cagttggatct cagctatctt gtcctaaaa acccaggaac cggtcctgtc tttaccataa	4080
tcaatggtac cctaaaatac tttgagacca gatacatcag agtcgatatt gctgctccaa	4140
tcctctcaag aatggtcgga atgatcagtg gaactaccac agaaaggaa ctgtggatg	4200
actgggctcc atatgaagac gtggaaattg gacccaatgg agttctgagg accagttcag	4260
gatataagtt tccttataat atgattggac atggatgtt ggactccgat cttcatctta	4320
gctcaaaggc tcaggtgttt gaacatcctc acattcaaga cgctgcttcg cagttctcg	4380
atgatgagac ttatttttt ggtgatactg ggctatccaa aaatccaatc gagttttag	4440
aaggttgggtt cagtagttgg aagagctcta ttgcctctt ttgcattatc atagggttaa	4500
tcatggact attcttggtt ctccgagttt gtatttatct ttgcattaaa ttaaagcaca	4560
ccaagaaaag acagatttat acagacatag agatgaaccg acttgaaag taactcaa	4620
cctgcacaac agattctca tggttgaacc aaatcaactt gtgatcat gctcaaagag	4680

gccttaatta tatTTAATT ttaatTTT atgaaaaaaa ctaacagcaa tcatggaagt	4740
ccacgattt gagaccgacg agtcaatga ttcaatgaa gatgactatg ccacaagaga	4800
attcctgaat cccgatgagc gcatgacgta cttgaatcat gctgattaca atttgaattc	4860
tcctctaatt agtgcgtata ttgacaattt gatcaggaaa ttcaattctc ttccgattcc	4920
ctcgatgtgg gatagtaaga actggatgg agttttgag atgttaacat catgtcaagc	4980
caatccatc tcaacatctc agatgcataa atggatggg agttggtaa tgtctgataa	5040
tcatgatgcc agtcaagggt atagTTTTT acatgaagt gacaaagagg cagaataac	5100
atttgacgtg gtggagacct tcataccgcgg ctggggcaac aaaccaattt aatacatcaa	5160
aaaggaaaga tggactgact cattcaaaat tctcgattt ttgtgtcaaa agtttttgg	5220
cttacacaag ttgacattaa tcttaatgc tgtctgtgg gtggattgc tcaacttggc	5280
gaggactttc aaaggcaaaag tcagaagaag ttctcatgga acgaacatat gcaggattag	5340
ggttcccagc ttgggtccta cttttatttca agaaggatgg gcttacttca agaaacttga	5400
tattctaattt gaccgaaact ttctgttaat ggtcaagat gtgattatag ggaggatgca	5460
aacggtgcta tccatgttat gtagaataga caacctgttc tcagagcaag acatcttctc	5520
ccttctaaat atctacagaa ttggagataa aattgtggag aggcaggaa atttttctta	5580
tgacttgatt aaaatgggtgg aaccgatatg caacttgaag ctgatgaaat tagcaagaga	5640
atcaaggcct ttagtcccac aattccctca ttttggaaat catatcaaga cttctgtga	5700
tgaagggca aaaatttggacc gaggtataag attcctccat gatcagataa tgagtgtgaa	5760
aacagtggat ctcacactgg tgatttatgg atcggtcaga cattgggtc atcctttat	5820
agattattac actggacttag aaaaattaca ttcccaagta accatgaaga aagatattga	5880
tgtgtcatat gcaaaagcac ttgcaagtga tttagctgg attgttctat ttcaacagtt	5940
caatgatcat aaaaagtggc tcgtgaatgg agacttgctc cctcatgatc atccctttaa	6000
aagtcatgtt aaagaaaata catggccac agctgtcaa gttcaagatt ttggagataa	6060
atggcatgaa ctccgctga ttaatgttt tgaaatacc gacttactag acccatcgat	6120
aatatactct gacaaaagtc attcaatgaa taggtcagag gtgtgaaac atgtccgaat	6180
gaatccgaac actcctatcc ctagtaaaaa ggtgttgcag actatgttgg acacaaaggc	6240
taccaattgg aaagaatttc ttaaagagat tgatgagaag ggcttagatg atgatgatct	6300
aattattggc cttaaaggaa aggagaggaa actgaagtgc gcaggtatg ttttctccct	6360
aatgtcttgg aaatttgcgag aatactttgt aattaccgaa tatttgataa agactcattt	6420
cgtccctatg ttaaaggcc tgacaatggc ggacgatcta actgcagtca ttaaaaagat	6480
gttagattcc tcatccggcc aaggattgaa gtcataatgag gcaatttgca tagccatca	6540

gtctgccctt catagtttt cgacatctcg gatgagccat ggtgggttcg catctcagag	8460
cactgcagca ttgaccaggt tcatggcaac tacagacacc atgaggagtc tgggagatca	8520
gaatttcgac ttttattcc aagcaacgtt gctctatgct caaattacca ccactgtgc	8580
aagagacgga tggatcacca gttgtacaga tcattatcat attgcctgta agtccgttt	8640
gagaccata gaagagatca ccctggactc aagtatggac tacaccccc cagatgtatc	8700
ccatgtgctg aagacatgga ggaatggga aggttcgtgg ggacaagaga taaaacagat	8760
ctatcctta gaaggaaatt ggaagaattt agcacctgct gagcaatcct atcaagtccg	8820
cagatgtata gttttctat atggagactt ggcgtataga aaatctactc atgccgagga	8880
cagttctcta ttctcttat ctatacaagg tcgtattaga ggtcgagggt tcttaaaagg	8940
gttcttagac ggattaatga gagcaagtgg ctgccaagta atacaccgga gaagtctggc	9000
tcatttgaag aggccggcca acgcagtgtt cggagggttg atttacttga ttgataaatt	9060
gagtgatca cctccattcc ttctcttac tagatcagga cctattagag acgaattaga	9120
aacgattccc cacaagatcc caacctctta tccgacaagc aaccgtgata tgggggtgat	9180
tgtcagaaat tacttcaaat accaatgccc tctaattgaa aagggaaaat acagatcaca	9240
ttattcacaat ttatggttat tctcagatgt ctatccata gacttcattt gaccattctc	9300
tattccacc accctttgc aaatcctata caagccattt ttatctggga aagataagaa	9360
tgagtigaga gagctggcaa atctttcttc attgctaaga tcaggagagg ggtggaaaga	9420
catacatgtg aaattcttca ccaaggacat attattgtgt ccagaggaaa tcagacatgc	9480
ttgcaagttc gggattgcta aggataataa taaagacatg agctatcccc cttggggaaag	9540
ggaatccaga gggacaatta caacaatccc tgtttattat acgaccaccc cttacccaaa	9600
gatgctagag atgcctccaa gaatccaaaa tcccctgctg tccgaaatca ggttgggcca	9660
attaccaact ggcgctcatt ataaaattcg gagttatatta catgaaatgg gaatccatta	9720
cagggacttc ttgagttgtg gagacggctc cggagggatg actgctgcat tactacgaga	9780
aaatgtgcat agcagaggaa tattcaatag tctgttagaa ttatcagggt cagtcatgct	9840
aggccctct cctgagcccc ccagtgcctt agaaacttta ggaggagata aatcgagatg	9900
tgttaatggt gaaacatgtt ggaatatcc atctgactt tgtgacccaa ggacttggga	9960
ctatttcctc cgactcaaag caggcttggg gcttcaaatt gatataattt taatggatat	10020
ggaagttcgg gattttctta ctgcctgaa aattgagacg aatgttagaa attatgtca	10080
ccggatttt gatgagcaag gagtttaat ctacaagact tatgaaacat atattgtga	10140

gagcggaaaag aatgcgatcaa atcccttgg tcccatgttc aagacggtcg acttagttca aacagaattt agtagttctc aaacgctgaa agtatataatg gtatgtaaag gtttgaagaa attaatcgat gaacccaatc ccgattggc ttccatcaat gaatcctgga aaaacctgta cgcatccag tcatcagaac aggaatttgc cagagcaaaag aaggtagtata catactttac cttgcacaggattccctccc aattcattcc tgatcctttt gttaaacattt agactatgtt acaatatttgc gtagtaccca cgggtgtgtc tcatgcggct gccttaaaat catctgatag acctgcagat ttatttgcacca ttagcctttt ttatatggcg attatatcgat attataacat	10200 10260 10320 10380 10440 10500 10560
caatcatatc agagtaggac cgataccctcc gaacccccc tcaatggaa ttgcacaaaa tgtggggatc gctataactg gtataagctt ttggctgagt ttgtatggaga aagacattcc actatatacaa cagtgtttgg cagttatccca gcaatcattt ccgatttaggt gggaggctat ttcagtaaaa ggaggataca agcagaagtg gaggactaga ggtgatggc tcccaaaaga taccggaaatt tcagactct tggcccaat cgggaactgg atcagatctt tggaatttgtt ccgaaaccaa gttcgctaa atccattcaa taagatcttgc ttcaatcagc tatgtcgat agtggataat catttgcacca ggtcaaaattt gcggaaaaac acaggaatga ttgaatggat	10620 10680 10740 10800 10860 10920 10980
caatggcgatattcaaaag aagaccggtc tatactgtatg ttgaagagtg acctacatga ggaaaaactct tggagagatt aaaaaatcag gaggagactc caaactttaa gtatggaaaa aactttgtatc cttaaagaccc tcttgcgtt tttatgtttt tatctgggtt tgggtcttc gt	11040 11100 11160 11162