



(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 컬럼버스 1524 노스 하이스트리트
더 리서치 인스티튜트 앳 네이션와이드 칠드런스 হাস피탈
미국 43205 오하이오주 콜럼버스 칠드런스 드라이브 700 룸 더블유172
(72) 발명자
니오베이스크, 스테판
미국, 43017 오하이오, 더블린, 어니스트 웨이 6923
빈자와다기, 바사바라지
미국, 63043 미주리, 메리랜드 하이즈, 마린 예비뉴 12463
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이희숙, 김석만

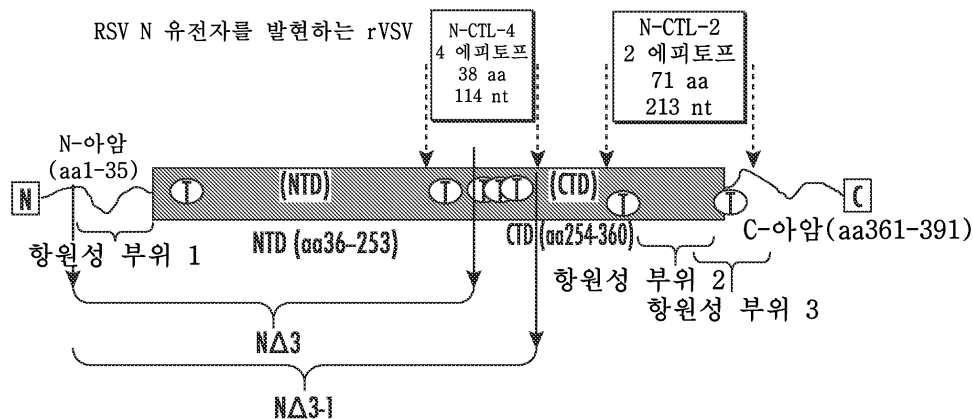
전체 청구항 수 : 총 20 항

(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 단백을 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, 지안롱

미국, 43017 오하이오, 더블린, 브랜던웨이 코트
5199

피플스, 마크

미국, 43209 오하이오, 벅슬리, 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 벡터, 예컨대 재조합 수포성 구내염 바이러스(rVSV), 아데노바이러스 등은 최소의 단점을 갖는 이중 항원(상이한 바이러스로부터의 항원)을 전달하기 위한 강력한 기술을 제공한다. 당업계에 필요한 것은 RSV 감염을 예방하기 위해 인간에서 안전하게 사용되는 효과적인 rVSV 벡터 기반의 항-RSV 백신이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 명세서에는 재조합 바이러스 벡터 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, 특허 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 점에서든 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, 특허 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 유효 숫자의 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 단백질질을 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, 펩티드 등배전자체(isostere) 등을 지칭하며, 20개의 유전자-암호화 아미노산 이외의 변형된 아미노산을 함유할 수 있다. 폴리펩티드는 번역 후 처리와 같은 천연 과정 또는 당업계에 잘 알려진 화학적 변형 기법에 의해 변형될 수 있다. 변형은 펩티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카르복실 말단을 포함하는 폴리펩티드 내의 임의의 위치에서 일어날 수 있다. 제공된 폴리펩티드 내의 몇몇 부위에서 동일하거나 다양한 정도로 동일한 유형의 변형이 존재할 수 있다. 또한, 제공된 폴리펩티드는 많은 유형의 변형을 가질 수 있다. 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 공유 가교 결합 또는 고리화, 플라빈의 공유 부착, 헴 모이어티의 공유 부착, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스포티딜이노시톨의 공유 부착, 다이설파이드 결합 형성, 탈메틸화, 시스테인 또는 피코글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카르복실화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스트로일화, 산화, 폐길화, 단백질분해 처리, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 및 단백질에 대한 아미노산의 전달-RNA 매개 첨가, 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 폴리펩티드" 또는 "정제된 폴리펩티드"는, 천연에서 폴리펩티드가 정상적으로 관련되는 물질이 실질적으로 없는 폴리펩티드(또는 이의 단편)를 의미하고자 하는 것이다. 본 발명의 폴리펩티드 또는 이들의 단편은, 예를 들어, 천연 공급원(예를 들어, 포유류 세포)으로부터의 추출에 의해, 폴리펩티드를 암호화하는 재조합 핵산의 발현에 의해(예를 들어, 세포 또는 무-세포 번역 시스템에서), 또는 폴리펩티드를 화학적으로 합성함으로써 얻어질 수 있다. 또한, 폴리펩티드 단편은 이들 방법 중 임의의 것에 의해, 또는 전장 단백질 및/또는 폴리펩티드를 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 안티센스를 불문하고, Watson-Crick 염기-대합에 의해 상보적 핵산에 혼성화할 수 있는 천연 발생 또는 합성 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 본 발명의 핵산은 또한 뉴클레오타이드 유사체(예를 들어, BrdU), 및 비-포스포다이에스테르 인터뉴클레오타이드 연결(예를 들어, 펩티드 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 계통에서 그 유전자 옆에 있는 유전자가 없는 DNA를 의미하고자 하는 것이다. 따라서 이 용어는, 예를 들어, 자율적으로 복제하는 플라스미드 또는 바이러스와 같은 벡터 내로 혼입되거나; 원핵생물 또는 진핵생물의 계통 DNA 내로 혼입되거나(예를 들어, 형질전환 유전자); 별개의 분자(예를 들어, PCR, 제한 엔도뉴클레아제 분해, 또는 화학적 또는 시험관내 합성에 의해 생성된 cDNA 또는 계통 또는 cDNA 단편)로서 존재하는 재조합 DNA를 포함한다. 이는 또한 추가의 폴리펩티드 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 폴리펩티드 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, 폴리펩티드 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, 폴리펩티드, 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 부형제, 담체, 및/또는 애드juvant(immunoadjuvant)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, 다이알화(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 방지시키는

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, 안정화(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.

[0033] 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 M_{2-1})을 갖는다. 체액성(또는 항체 매개) 면역은 바이러스 확산을 중화/제한하기 위해 필요한 반면에, 세포 매개 면역은 감염된 개체의 신체로부터의 바이러스의 클리어언스를 위해 필요하다. G 및 F는 표면 단백질이며, 중화 항체 및 T 세포 매개 면역 반응 둘 모두를 유도한다. N 및 M_{2-1} 은 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(298개 아미노산[AA] 길이를 갖는 전장).	코돈 최적화는 G 단백질의 발현을 향상시켜 용량 절감/증폭 효과를 유발함.
3	rVSV-mG	아미노산(AA) 위치 48에서 제2 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 올가미(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 제2 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 G가 rVSV-G Δ Ng보다 더 면역원성일 것으로 예측함
8	rVSV-G(aa163-190)	G 단백질의 '중앙 보존된 도메인'으로 이루어진 28 AA 길이의 펩티드	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 펩티드	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-폴돈	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, 융합전 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, 융합전 상태에서의 입체배좌의 안정화는 그것이 고도로 보호성인 면역 반응을 유도할 수 있게 함.
4	rVSV-Post F	코돈-최적화된 RSV-F 단백질 엑토도메인 입체배좌.	융합후 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, 융합전 상태에서의 입체배좌의 안정화는 그것이 고도로 보호성인 면역 반응을 유도할 수 있게 함.

[0041]

[0042] 추가로, N 및 M₂₋₁ 단백질은 세포 매개 면역을 유도하는 T-세포 에피토프의 몇몇 추정 부위를 함유하는 것으로 나타났으며, 이는 신체로부터의 감염성 RSV 바이러스의 클리어런스를 담당한다. 따라서, M₂₋₁ 및 N 유전자의 상이한 세그먼트를 발현하는 rVSV를 클로닝하고 회수하였다(표 3).

[0043] [표 3]

일련 번호	재조합체의 명칭	RSV N 또는 M2-1 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 카복실산 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 제어하고 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.

[0050] 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 켈린지에 대해 백신 접종된 코튼 래트에서 보호 면역을 유도하는 것으로 입증되었다.

[0052] 구체적으로, 본 명세서에는 재조합 바이러스 벡터 및 하나 이상의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 단백질을 포함하는 조성물이 개시된다. 재조합 바이러스 벡터는 당업자에게 알려진 재조합 바이러스 벡터로부터 선택될 수 있다. 사용될 수 있는 벡터의 비제한적인 예는 바이러스 기반의 벡터, 예컨대 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로 바이러스, 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 벡터에서의 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. 애주버트는 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.

[0058] 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^{14} 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 챌린지 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 챌린지하고, 챌린지 후 4 일에 안락사시켰다. 안락사시킨 날에 수집한 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 챌린지한 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 챌린지 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 챌린지하고, 챌린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 부스터 면역화한 날(21 일) 및 RSV 챌린지한 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 챌린지 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 챌린지하고, 챌린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 부스터 면역화한 날(21 일) 및 RSV 챌린지한 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 챌린지 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 챌린지하고, 챌린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 부스터 면역화한 날(21 일) 및 RSV 챌린지한 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 챌린지 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 챌린지하고, 챌린지 후 4 일에 안락사시켰다. 폐 및 비강 균질물을 사용하여 바이러스 적정을 실행하였고, 챌린지한 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 균주 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 벡터가 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, 애주번트 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 벡터에서 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	페	중화 항체
무경험 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 ul 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)

ATGTCCAAAAACAAGGACCAACGCACCGCTAAGACATTAGAAAGGACCTGG
GACACTCTCAATCATTTATTATTTCATATCATCGTGCTTATATAAGTTAAATCTTAAAT
CTGTAGCACAAATCACATTATCCATTCTGGCAATGATAATCTCAACTTCACTTATAA
TTGCAGCCATCATATTTCATAGCCTCGGCAAACCACAAAGTCACACCAACAACCTGCA
ATCATACAAGATGCAACAAGCCAGATCAAGAACACAACCCCAACATACCTCACCCA
GAATCCTCAGCTTGGAATCAGTCCCTCTAATCCGTCTGAAATTACATCACAATCAC
CACCATACTAGCTTCAACAACACCAGGAGTCAAGTCAACCCTGCAATCCACAACAG
TCAAGACCAAAAAACACAACAACAACTCAAACACAACCCAGCAAGCCCACCACAAA
ACAACGCCAAAAACAAACCACCAAGCAAACCCAATAATGATTTTCACTTTGAAGTGT
TCAACTTTGTACCCTGCAGCATATGCAGCAACAATCCAACCTGCTGGGCTATCTGCA
AAAGAATACCAAAACAAAAAACAGGAAAGAAAACCACTACCAAGCCCACAAAAAA
ACCAACCCTCAAGACAACCAAAAAAGATCCCAAACCTCAAACCACTAAATCAAAGG
AAGTACCCACCACCAAGCCCACAGAAGAGCCAACCATCAACACCACCAAAACAAAC
ATCATAACTACACTACTCACCTCCAACACCACAGGAAATCCAGAACTCACAAGTCA
AATGGAAACCTTCCACTCAACTTCCTCCGAAGGCAATCCAAGCCCTTCTCAAGTCTC
TACAACATCCGAGTACCCATCACAACCTTCATCTCCACCCAACACACCACGCCAGTA
G

[0088]

[0089] 서열 번호 2: RSV-cG[코돈 최적화된 G](크기: 897 nt)

ATGAGCAAGAACAAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCTGGAGCGGACCTGG
GACACCCTGAACCACCTGCTGTTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAG
AGCGTGCGCCAGATCACCTGAGCATCCTGGCCATGATCATCAGCACCAGCCTGATC
ATCGCCGCCATCATCTTCATCGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCC
ATCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCCCACCTACCTGACCCA
GAACCCCCAGCTGGGCATCAGCCCCAGCAACCCCAGCGAGATCACCAAGCCAGATCA
CCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCCGGCGTGAAGAGCACCCCTGCAGAGCACCACC
GTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCCAGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAA
GCAGCGGCAGAACAAAGCCTCCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGT
TCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCCCACCTGCTGGGCCATCTGCA
AGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCACCAAGAA
GCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCCAGACCACCAAGAGCAAG
GAGGTGCCCCACCACCAAGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAA
CATCATCACCACCCTGCTGACCAGCAACACCACCGGCAACCCCGAGCTGACCAGCC
AGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCAGCCCCAGCCAGGTG
AGCACCACCAGCGAGTACCCAGCCAGCCCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCA
GTAG

[0090]

[0091]

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

ATGAGCAAGAACAAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCTGGAGCGGACCTGG
GACACCCTGAACCACCTGCTGTTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAG
AGCGTGCGCCAGATCACCTGAGCATCCTGGCCATTATCATCAGCACCAGCCTGATC
ATCGCCGCCATCATCTTCATCGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCC
ATCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCCCACCTACCTGACCCA
GAACCCCCAGCTGGGCATCAGCCCCAGCAACCCCAGCGAGATCACCCAGCCAGATCA
CCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCCGGCGTGAAGAGCACCTGCAGAGCACCACC
GTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCCAGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAA
GCAGCGGCAGAACAAAGCCTCCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGT
TCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCCCACCTGCTGGGCCATCTGCA
AGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCACCAAGAA
GCCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCCAGACCACCAAGAGCAAG
GAGGTGCCCCACCACCAAGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAA
CATCATCACCACCCTGCTGACCAGCAACACCACCGCAACCCCCGAGCTGACCAGCC
AGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCCCAGCCCCAGCCAGGTG
AGCACCACCAGCGAGTACCCCAGCCAGCCCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCA
GTAG

[0093]

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

ATGAGCAAGAACAAGGACCAGCGGACCGCCAAGACCCTGGAGCGGACCTGG
GACACCCTGAACCACCTGCTGTTTCATCAGCAGCTGCCTGTACAAGCTGAACCTGAAG
AGCGTGCGCCAGATCACCTGAGCATCCTGGCCATGATCATCAGCACCAGCCTGATC
ATCGCCGCCATCATCTTCATCGCCAGCGCCAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCC
ATCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCAAGAACACCACCCCCACCTACCTGACCCA
GAACCCCCAGCTGGGCATCAGCCCCAGCAACCCCAGCGAGATCACCCAGCCAGATCA
CCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCCGGCGTGAAGAGCACCTGCAGAGCACCACC
GTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCCAGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAA

[0095]

GCAGCGGCAGAACAAAGCCTCCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGT
TCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCCCACCTGCTGGGCCATCTCCA
AGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCACCAAGAA
GCCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCCAGACCACCAAGAGCAAG
GAGGTGCCCCACCACCAAGCCCACCGAGGAGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAA
CATCATCACCACCCTGCTGACCAGCAACACCACCGCAACCCCCGAGCTGACCAGCC
AGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAGCGAGGGCAACCCCCAGCCCCAGCCAGGTG
AGCACCACCAGCGAGTACCCCAGCCAGCCCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCA
GTAG

[0096]

[0097] 서열 번호 5: RSV- Sec G(756 nt)

ATGATCATCAGCACCAGCCTGATCATCGCCGCCATCATCTTCATCGCCAGCGC
CAACCACAAGGTGACCCCCACCACCGCCATCATCCAGGACGCCACCAGCCAGATCA
AGAACACCACCCCCACCTACCTGACCCAGAACCCCCAGCTGGGCATCAGCCCCAGC
AACCCCAGCGAGATCACCAGCCAGATCACCACCATCCTGGCCAGCACCACCCCCGG
CGTGAAGAGCACCTTGCAGAGCACCACCGTGAAGACCAAGAACACCACCACCACCC
AGACCCAGCCCAGCAAGCCCACCACCAAGCAGCGGCAGAACAAAGCCTCCCAGCAA
GCCCAACAACGACTTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAG
CAACAACCCCACCTGCTGGGCCATCTGCAAGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGGCA
AGAAGACCACCACCAAGCCCACCAAGAAGCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGA
CCCCAAGCCCCAGACCACCAAGAGCAAGGAGGTGCCACCACCAAGCCCACCGAGG
AGCCCACCATCAACACCACCAAGACCAACATCATCACCACCCTGCTGACCAGCAAC
ACCACCGGCAACCCCGAGCTGACCAGCCAGATGGAGACCTTCCACAGCACCAGCAG
CGAGGGCAACCCCAGCCCCAGCCAGGTGAGCACCACCAGCGAGTACCCCAGCCAGC
CCAGCAGCCCTCCCAACACCCCTCGGCAGTAG

[0098]

[0099] 서열 번호 6: RSV-GΔNg(897 nt)

ATGTCTAAAAACAAGGATCAGCGAACCGCCAAAACCCTGGAGCGTACATGG
GATACACTCAACCACCTTCTGTTTCATATCTAGCTGCCTTTACAACTTAATCTCAAAA
GCGTCGCCCAGATTACCCTCTCAATACTGGCTATGATAATCTCCACCTCTTTGATAAT
AGCGCTATCATTTTCATAGCTTCTGCAAACCACAAAGTAACTCCAACCACAGCTAT
AATACAAGATGCCACCTCTCAGATTAAAAATACCACACCCACATATCTTACTCAGAA
TCCTCAATTGGGAATCAGCCCATCTAAgCCATCCGAGATTACTTCACAGATCACCAC
AATACTCGCATCCACAACACCAGGGGTCAAATCCACCCTGCAATCAACTACCGTGA

[0100]

AAACTAAAAAgACCACTACAACACAGACTCAACCCAGCAAGCCTACAACAAAGCAA
CGCCAGAATAAGCCACCTTCTAAGCCAAACAATGATTTCCATTTTGAGGTCTTTAAT
TTCGTGCCTTGCTCTATATGTTCCAACAAGCCAACCTTGCTGGGCCATTTGCAAACGCA
TCCCAAATAAGAAACCCGGTAAGAAAACCACAACCAAGCCAACATAAAAAGCCAAC
TTGAAGACTACCAAAAAGGACCCTAAGCCCCAGACAATAAATCAAAAAGAAGTCCC
AACTACTAAGCCAACCTGAGGAACCAACAATAAAgACTACAAAAACCAACATCATCA
CAACCCCTTCTTACTAGCAAgACTACTGGTAACCCCGAGCTGACAAGCCAGATGGAGA
CATTCCACAGTACAAGCAGCGAAGGAAACCCAAGCCCTAGTCAAGTGTCCTACTACC
TCAGAATACCCCAGCCAGCCTTCTCACCTCCTAACACACCCCGGCAATAG

[0101]

[0102] 서열 번호 7: RSV-mGΔNg(897 nt)

cagcaatctcgagATGTCTAAAAACAAGGATCAGCGAACCGCCAAAACCCTGGAGC
GTACATGGGATACACTCAACCACCTTCTGTTTCATATCTAGCTGCCTTTACAACTTA
ATCTCAAAAGCGTCGCCCAGATTACCTCTCAATACTGGCTATTATAATCTCCACCTC
TTTGATAATAGCCGCTATCATTTTCATAGCTTCTGCAAACCACAAAGTAACTCCAAC
CACAGCTATAATACAAGATGCCACCTCTCAGATTAAAAATACCACACCCACATATCT
TACTCAGAATCCTCAATTGGGAATCAGCCCATCTAAgCCATCCGAGATTACTTCACA
GATCACCACAATACTCGCATCCACAACACCAGGGGTCAAATCCACCCTGCAATCAA
CTACCGTGAAAATAAAAAgACCACTACAACACAGACTCAACCCAGCAAGCCTACA
ACAAAGCAACGCCAGAATAAGCCACCTTCTAAGCCAAACAATGATTTCCATTTTGA
GGTCTTTAATTTTCGTGCCTTGCTCTATATGTTCCAACAAGCCAAGTTGCTGGGCCATT
TGCAAACGCATCCCAAATAAGAAACCCGGTAAGAAAACCACAACCAAGCCAACTAA
AAAGCCAACTTTGAAGACTACCAAAAAGGACCCTAAGCCCCAGACAACTAAATCAA
AAGAAGTCCCAACTACTAAGCCAACTGAGGAACCAACAATAAAgACTACAAAAACC
AACATCATCACAACCTTCTTACTAGCAAgACTACTGGTAACCCCGAGCTGACAAGC
CAGATGGAGACATTCCACAGTACAAGCAGCGAAGGAAACCCAAGCCCTAGTCAAGT
GTCCACTACCTCAGAATACCCAGCCAGCCTTCCTCACCTCCTAACACACCCCGGCA
ATAGcccggttcat

[0103]

[0104] 서열 번호 8: RSV-G(aa163-190)(84 nt)

TTCCACTTCGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCC
CACCTGCTGGGCCATCTGCAAGCGGATTCCC

[0105]

[0106] 서열 번호 9: RSV-G(aa130-230)(303 nt)

ACCGTGAAGACCAAGAACCACCACCACCCAGACCCAGCCCAGCAAGCCC
ACCACCAAGCAGCGGCAGAACAAGCCTCCCAGCAAGCCCAACAACGACTTCCACTT
CGAGGTGTTCAACTTCGTGCCCTGCAGCATCTGCAGCAACAACCCACCTGCTGGGC
CATCTGCAAGCGGATTCCCAACAAGAAGCCCGGCAAGAAGACCACCACCAAGCCCA
CCAAGAAGCCCACCCTGAAGACCACCAAGAAGGACCCCAAGCCCCAGACCACCAA
GAGCAAGGAGGTGCCCACCACCAAGCCC

[0107]

[0108] 서열 번호 10: RSV-F(크기: 1725 nt)

ATGGAGTTGCTAATCCTCAAAGCAAATGCAATTACCACAATCCTCACTGCAG
TCACATTTTGTCTTCTGGTCAAAACATCACTGAAGAATTTATCAATCAACATG
CAGTGCAGTTAGCAAAGGCTATCTTAGTGCTCTGAGAACTGGTTGGTATACCAGTGT
TATAACTATAGAATTAAGTAATATCAAGAAAAATAAGTGTAAATGGAACAGATGCTA
AGGTAATAATTGATAAAACAAGAATTAGATAAATATAAAAAATGCTGTAAACAGAATTG
CAGTTGCTCATGCAAAGCACACAAGCAACAAACAATCGAGCCAGAAGAGAACTACC
AAGGTTTATGAATTATACACTCAACAATGCCAAAAAACCATGTAACATTAAGCA
AGAAAAGGAAAAGAAGATTTCTTGGTTTTTGTAGGTGTTGGATCTGCAATCGCCA
GTGGCGTTGCTGTATCTAAGGTCCTGCACCTAGAAGGGGAAGTGAACAAGATCAAA
AGTGCTCTACTATCCACAAACAAGGCTGTAGTCAGCTTATCAAATGGAGTTAGTGTT
TTAACCAGCAAAGTGTTAGACCTCAAAAATATATAGATAAACAAATTGTTACCTATT
GTGAACAAGCAAAGCTGCAGCATATCAAATATAGAACTGTGATAGAGTTCCAACA
AAAGAACAACAGACTACTAGAGATTACCAGGGAATTTAGTGTTAATGCAGGCGTAA
CTACACCTGTAAGCACTTACATGTAACTAATAGTGAATTATTGTCATTAATCAATG
ATATGCCTATAACAAATGATCAGAAAAAGTTAATGTCCAACAATGTTCAAATAGTTA
GACAGCAAAGTTACTCTATCATGTCCATAATAAAAGAGGAAGTCTTAGCATATGTA
GTACAATTACCACTATATGGTGTTATAGATACACCCTGTTGGAACTACACACATCC
CCTCTATGTACAACCAACACAAAAGAAGGGTCCAACATCTGTTTAAACAAGAACTGA
CAGAGGATGGTACTGTGACAAATGCAGGATCAGTATCTTCTTCCACAAGCTGAAAC
ATGTAAAGTTCAATCAAATCGAGTATTTTGTGACACAATGAACAGTTTAAACATTACC
AAGTGAAGTAAATCTCTGCAATGTTGACATATTCAACCCCAAATATGATTGTAAAAT
TATGACTTCAAAAACAGATGTAAGCAGCTCCGTTATCACATCTCTAGGAGCCATTGT
GTCATGCTATGGCAAAACTAAATGTACAGCATCCAATAAAAAATCGTGGAATCATAA
AGACATTTTCTAACGGGTGCGATTATGTATCAAATAAAGGGGTGGACACTGTGTCTG
TAGGTAACACATTATATTATGTAAATAAGCAAGAAGGTAAAAGTCTCTATGTAAAA

[0109]

GGTGAACCAATAATAAATTTCTATGACCCATTAGTATTCCCCTCTGATGAATTTGAT
GCATCAATATCTCAAGTCAACGAGAAGATTAACCAGAGCCTAGCATTTATTCGTAAA
TCCGATGAATTATTACATAATGTAAATGCTGGTAAATCCACCACAAATATCATGATA
ACTACTATAATTATAGTGATTATAGTAATATTGTTATCATTAAATTGCTGTTGGACTGC
TCTTATACTGTAAGGCCAGAAGCACACCAGTCACACTAAGCAAAGATCAACTGAGT
GGTATAAATAATATTGCATTTAGTAACTAA

[0110]

[0111] 서열 번호 11: RSV-Pre-F-폴돈(1941 nt)

ATGGAGCTGCTCATCTGAAGGCCAACGCCATCACCACCATCCTCACGCGCG
TGACCTTCTGCTTCGCCAGCGGCCAGAATATCACAGAGGAATTTATCAGTCTACTT
GTAGTGCCGTCAGTAAAGGATATCTGAGCGCTCTCAGAACAGGATGGTACACTAGT
GTTATTACAATAGAATTGTCAAATATCAAGAAAAATAAGTGCAACGGTACTGACGC
TAAGGTTAAGCTCATCAAACAGGAACCTTGATAAATATAAGAACGCAGTTACAGAAC
TTCAGCTTCTTATGCAGTCCACACAAGCCACCAATAATAAAGCTAAAAAAGAACTCC
CACGGTTCATGAACTACACACTGAACAATGCAAAAAAACCAACGTAACCCCTTAGC
AAGAAAAAGAAAAAAAAGTTTCCTTGGCTTCCTCCTCGGAGTAGGCAGCGCTATTGC
AAGTGGGGTAGCCGTGTGTAAGGTTTTGCATCTCGAAGGAGAAGTGAATAAAATAA
AGAGCGCCTTGCTGTCCACTAATAAGGCCGTAGTCAGCCTTAGCAATGGCGTATCCG
TTCTGACCTTTAAAGTACTGGATTTGAAGAACTACATCGATAAACAGCTTCTCCCCA
TTTTGAATAAGCAATCATGTTCTATCAGTAACATAGAAACCGTCATCGAATTCCAAC
AAAAAACAATCGGCTTTTGGAAATAACTCGTGAAATTTCTGTAAACGCAGGCGTG
ACAACCTCCCGTATCAACCTACATGTTGACCAATAGCGAACTGCTGTCACTCATTAAC
GACATGCCAATCACTAACGACCAGAAAAAAGTTATGAGCAATAATGTACAGATTGT
AAGACAGCAAAGTTACAGCATAATGTGCATTATTAAGGAAGAAGTTTTGGCATAACG
TTGTCCAACCTCCCCCTTTATGGGGTCATTGATACCCCTGCTGGAAGCTGCATACTA
GCCCATTGTGTACTACCAACACCAAAGAGGGTAGTAACATATGCCTCACCAGAACT
GACCGAGGCTGGTACTGTGATAATGCTGGAAGTGTGAGTTTCTTTCTCAAGCAGAG
ACCTGCAAAGTTCAGTCCAACCGCGTGTTCTGTGATAACAATGAACTCCCTGACACTC
CCTAGCGAAGTCAACCTTTGTAACGTCGATATATTTAATCCTAAATACGATTGTAAG
ATCATGACTTCAAAAAGTACGATATCCTCTTCCGTTATTACTTCTTTGGGTGCCATAG
TTAGTTGCTACGGCAAAACAAAATGCACCGCATCTAATAAAAAACAGAGGAATTATT
AAGACATTTTCAAATGGTTGCGACTACGTTAGTAATAAAGGTGTAGATACAGTAAGT
GTTGGTAACACCCTCTATTACGTGAACAAACAGGAAGGGAAGGCCTGTACGTGAA
AGGGGAGCCCATAATCAACTTCTACGACCCCTTGTATTCCTAGTGATGAATTTGA

[0112]

CGCCTCCATCAGTCAAGTGAACGAAAAGATCAACCAAAGCCTTGCTTTCATCCGCAA
ATCCGATGAGTTGCTCCACAATATTAAGGCTCGGGATATATACCGGAGGCCCCGC
GAGATGGTCAAGCTTATGTGCGCAAAGACGGTGAGTGGGTCTTGTTATCTACATTTT
TGGGTAACACTAATAGTGGAGGTAGCACGACGACAATTACTAATAATAACTCGGGA
ACTAACTCAAGCTCCACTACCTACACTGTCAAATCTGGTGATACATTGTGGGGCATA
AGTCAAAGATATGGTATTTAGTAGCCCAAATTCAATCGGCGAATAATTTAAAGAG
CACAATAATTTACATAGGCCAGAAGCTCGTCCTGACAGGTTCCGCCTCGTCAACCAA
TAGCGGAGGCAGCAACAACAGTGCTTCAACGACACCCACCACCTCGGTTACTCCTG
CTAAGCCAACAAGTCAAACT

[0113]

[0114] 서열 번호 12: hCdn. RSV-Pre-F(1725 nt)

ATGGAACCTTCTTATATTGAAGGCAAACGCAATCACCACCATTTTGACTGCGGT
TACATTCTGTTTCGCCTCAGGTCAAATATTACAGAAGAATTCTACCAGAGCACATG
CTCAGCGGTATCAAAGGGTTACTTGTGAGCCCTTAGGACCGGATGGTATACCTCTGT
AATAACAATAGAACTTTCAAACATTAAAAAAATAAGTGCAACGGGACCGATGCAA
AAGTTAACTGATCAAGCAAGAACTGGACAAGTATAAAAACGCAGTCACTGAACCT
CAACTTCTTATGCAGTCCACGCAAGCCACTAATAATAAGGCTAAGAAAGAACTGCC
AAGGTTTATGAACTATACCCTGAACAACGCGAAGAAGACTAATGTCACGTTGTCAA
AAAAGAAAAAGAAAAAATTCCTGGGGTTCCTGCTCGGAGTAGGCAGTGCAATCGCG
TCTGGAGTAGCCGTATGTAAAGTATTGCACCTGAAGGAGAAGTAAACAAAATAAA
GAGCGCTCTGCTCTCTACGAACAAAGCTGTTGTAAGTCTGAGCAATGGCGTCTCAGT
CCTGACATTTAAAGTTCTTGATTTGAAAAATTATATTGACAAACAACCTCCTCCCTATC
CTCAACAAACAGTCTTGCTCTATTTCAAATATTGAGACAGTTATCGAATTTACAGCAA
AAAAACAATAGGCTCCTTGAAATCACACGAGAATTTTCTGTAAACGCTGGAGTCAC
AACACCAGTATCTACGTATATGCTCACCAATTCCGAACCTCTTTCATTGATAAATGA
TATGCCCATAACAAACGACCAGAAAAAATTGATGTCCAATAATGTCCAAATCGTTC
GCCAACAGAGCTATTCTATCATGTGTATAATAAAAGAGGAAGTTCTCGCTTACGTTG
TCCAACCTGCCGCTGTACGGGGTGATTGACACACCTTGCTGGAACTTCATACTAGCC
CTCTGTGCACGACTAACACCAAGGAAGGATCAAATATCTGCCTCACGCGAACTGAC
AGGGGTTGGTACTGTGATAACGCTGGTTCCTGTGCATTTTTTCCTCAAGCTGAGACG
TGTAAGTACAGTCCAATCGAGTTTCTGCGATACTATGAACTCACTCACCTTGCCG
TCAGAGGTGAACCTCTGTAAACGTAGATATATTTAACCCGAAATACGACTGTAAGATT
ATGACTTCAAAGACCGATGTGTCAAGCTCCGTCATTACCTCCTTGGGAGCAATTGTT
TCTTGCTATGGTAAGACGAAGTGCACTGCGAGCAACAAGAATCGCGGTATCATCAA

[0115]

GACGTTCTCCAACGGATGCGATTATGTAAGTAACAAGGGAGTTGACACGGTGAGTG
TAGGGAACACGTTGTACTATGTAAACAAGCAGGAGGGGAAGTCCTTGTATGTCAAG
GGCGAACCTATTATCAACTTCTACGACCCATTGGTGTTCCCTAGTGACGAGTTTGAT
GCTAGTATTTCCAGGTCAACGAGAAGATAAAACCAAAGTTTGGCTTTCATTAGGAAG
AGCGATGAGCTTCTCCACAATGTGAACGCCGGAAGAGTACGACTAATATTATGAT
CACAACCATCATAATCGTCATTATCGTTATTTGCTCTCACTGATTGCAGTCGGACTT
CTGCTGTACTGCAAAGCTCGCAGTACCCAGTCACGCTTTCCAAGGACCAACTTTCA
GGCATTAATAACATCGCATTTTCTAATTAA

[0116]

[0117] 서열 번호 13: hCdn. RSV-Post-F(1509 nt)

ATGGAAC TTTTGATACTGAAGGCGAACGCCATAACGACGATCCTGACAGCTG
 TAACTTTT TGGCTTCGCGAGCGGTCAAAACATAACCGAGGAATTTTATCAGTCAACGT
 GCTCTGCT GTTAGCAAAGGATATCTCAGCGCACTCAGGACGGGCTGGTACACGTCA
 GTCATAAC GATTGAGCTGTCTAATATCAAGAAGAACAAATGCAACGGAACGGACGC
 CAAAGTCA AGCTCATAAAACAAGAATTGGACAAGTACAAGAATGCTGTGACGGAGC
 TTCAGCTCT TGATGCAGTCCACCCAAGCGACGAATAATAGAGCGAGGAGAGAGCTC
 CCAAGATTT ATGAACTATACACTGAACAATGCAAAGAAGACTAATGTGACCCCTAG
 CAAGAAAAG AAAAAAGAAGAGCGATTGCAAGTGGAGTGGCTGTGTCAAAGGTCCTG
 CACCTTGA AGGTGAGGTGAACAAGATTAAATCCGCGCTGCTTTCTACGAACAAAGC
 TGTCGTTAG TTTGTCCAATGGCGTTTCAGTGCTCACTTCCAAGGTATTGGATTTGAAG
 AATTATATT GACAAACAGCTCCTTCCGATTGTTAATAAACAGAGTTGCTCAATTTCT
 AACATCGAA ACTGTCATAGAGTTTCAGCAGAAGAACAATCGGCTCTTGGAATAAC
 AAGGGAGTT TTCAGTCAACGCCGGGGTAACAACACCCGTGTCCACATACATGCTGA
 CAAACTCCG AGTTGCTCTCTTATCAACGACATGCCAATTACAAACGACCAGAAGA
 AATTGATGT CCAACAACGTCCAAATCGTACGACAGCAGTCTTATTCCATTATGAGTA
 TTATTAAGG AAGAGGTATTGGCTTATGTAGTACAACCTCCCCTTGACGGGGTAATAG
 ACACCCCTG TTTGGAAACTGCATACGAGTCCCCTGTGTACAACCAATACGAAGGAG
 GGCTCCAAT ATATGTTTGACAAGAAGTACCAGCGGCTGGTACTGTGATAATGCTGGT
 AGTGTTAGC TTCTTTCCACAAGCGGAGACTTGCAAGGTACAATCTAATCGGGTTTTC
 TGCGATACG ATGAACCTCTGACTCTGCCGAGTGAGGTCAACCTGTGCAACGTGGAC
 ATATTC AATCCGAAGTACGATTGTAAAATTATGACATCCAAGACAGATGTAAGCAG
 CTCTGTTAT TACGTCACCTGGGCGCTATTGTGTCATGCTACGGTAAGACTAAATGTAC
 CGCATCCAATA AAAACAGGGGGATTATTAACCTTCAGCAACGGATGCGATTATG
 TCAGCAATAA GGGGCGTGGATACCGTATCCGTTGGCAATACTCTCTATTACGTAAATA

[0118]

AACAGGAAG GCAAATCTCTCTATGTTAAAGGCGAACCTATAATCAATTTTACGATC
 CGCTTGTA TTCCCTTCCGATGAATTCGATGCCTCTATCTCTCAAGTTAACGAAAAAAT
 CAATCAATCT CTGGCATTATTAGGAAGTCAGATGAACTCCTA

[0119]

[0120] 서열 번호 14: hCdn. RSV-HEK-Pre-F(1725 nt)

ATGGAATTGCTCATTTTGAAAGCTAATGCTATAACAACAATACTCACGGCTGT
 AACTTTTTGCTTTGCCTCTGGTCAAAACATAACGGAAGAGTTTTATCAGTCAACGTG
 TTCAGCCGTATCAAAAGGGTATCTTAGCGCACTGCGCACTGGATGGTACACGTCTGT
 GATTACCATTGAACTCAGTAATATCAAGGAAAATAAATGCAACGGCACTGATGCAA
 AAGTCAAGCTCATAAACAGGAGCTTGACAAGTACAAAAATGCGGTTACAGAACTC
 CAGCTCCTTATGCAATCTACCCAGCAACCAACAACAAAGCCAAGAAGGAGCTGCC
 CAGGTTTATGAACTATACACTTAACAACGCGAAGAAAACCAATGTCACTCTCAGTA
 AAAAGAAAAAAGAAGTTCTTGGGGTTCCTTCTCGGTGTTGGAAGCGCCATTGCA
 AGCGGTGTAGCAGTTTGCAAAGTTCTCCACCTTGAGGGGGAGGTGAACAAAATTAA
 ATCTGCCCTCCTCTCAACTAACAAAGCCGTCGTCAGCTTGAGTAACGGCGTAAGCGT
 ACTACTTTCAAAGTTCTCGATCTGAAGAACTATATTGATAAACAGCTGCTCCCAAT
 ACTGAACAAGCAGTCATGCAGCATCAGCAACATTGAAACCGTGATAGAGTTCCAGC
 AGAAAAATAATAGGCTTTTGGAGATAACTCGGGAGTTTTTCAGTCAACGCGGGTGTA
 ACAACGCCAGTTTCCACGTATATGCTGACAAACAGTGAGCTCCTGAGCCTGATAAAT
 GATATGCCAATCACAAACGATCAGAAAAAACTCATGTCCAATAACGTTTCAGATAGT
 ACGGCAACAGAGTTACAGCATAATGTGCATAATTAAAGAGGAGGTCTGGCTTATG
 TTGTCCAGCTTCCACTGTACGGGGTTATAGATAACCCATGTTGGAAGCTCCATACAT
 CTCCCCTGTGTACTACTAACCAAGGAGGGGAAGCAATATATGTTTGACTCGCACTG
 ACAGGGGTGGTACTGTGATAATGCCGGGTCCGTGAGCTTTTTTCCGCAGGCTGAAA
 CTTGCAAGGTGCAATCTAACCGAGTGTTCTGTGACACTATGAATTCTCTGACTCTCC
 CGTCAGAAGTAACTTGTGTAATGTGCACATATTTAACCCCTAAATACGATTGTAAGA
 TCATGACAAGCAAAACAGACGTCTCAAGTTCTGTCATAACAAGCTTGGGCGCGATT
 GTGTCTGTATGTTAAACCAATGCACGGCGTCCAACAAAAATAGGGGCATTAT
 TAAAACTTTTTCCAACGGCTGTGATTACGTCTCCAATAAAGGAGTGGATACGGTCTC
 AGTTGGGAATACTCTGTACTATGTTAACAAACAAGAGGGCAAGTCTCTTTATGTGAA
 AGGGGAACCGATTATAAACTTTTACGACCCGCTTGTGTTCCCGTCCGATGAGTTCGA
 TGCGAGTATTTCCCAAGTCAACGAGAAGATAAACAGTCCCTCGCGTTTATCCGCAA
 AAGTGACGAGCTCCTTCATAACGTTAATGCTGGTAAGTCCACTACGAACATCATGAT
 CACAACAATTATCATAGTCATTATTGTTATACTGCTTAGCCTGATCGCTGTAGGGTTG

[0121]

CTCTTGTAAGCGAGGTCTACCCAGTTACCCCTTAGTAAAGACCAATTGAGT
 GGGATCAACAACATTGCGTTTTCCAATTGA

[0122]

[0123] 서열 번호 15: RSV-NΔ3(714 nt)

CAACTTCTGTCATCCAGCAAATACACCATCCAACGGAGCACAGGAGATAGTA
TTGATACTCCTAATTATGATGTGCAGAAACACATCAATAAGTTATGTGGCATGTTAT
TAATCACAGAAGATGCTAATCATAAATTCACCTGGGTTAATAGGTATGTTATATGCGA
TGTCTAGGTTAGGAAGAGAAGACACCATAAAAAATACTCAGAGATGCGGGATATCAT
GTAAAAGCAAATGGAGTAGATGTAACAACACATCGTCAAGACATTAATGGAAAAGA
AATGAAATTTGAAGTGTTAACATTGGCAAGCTTAACAACCTGAAATTCAAATCAACAT
TGAGATAGAATCTAGAAAATCCTACAAAAAATGCTAAAAGAAATGGGAGAGGTA
GCTCCAGAATACAGGCATGACTCTCCTGATTGTGGGATGATAATATTATGTATAGCA
GCATTAGTAATAACTAAATTAGCAGCAGGGGACAGATCTGGTCTTACAGCCGTGATT
AGGAGAGCTAATAATGTCCTAAAAAATGAAATGAAACGTTACAAAGGCTTACTACC
CAAGGACATAGCCAACAGCTTCTATGAAGTGTTTGAAAAACATCCCCACTTTATAGA
TGTTTTTGTTCATTTTGGTATAGCACAATCTTCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGA
AGGGATTTTGCAGGATTGTTTATGAATGCCTATGGTGCA

[0124]

[0125] 서열 번호 16: RSV-NΔ3-1(762 nt)

CAACTTCTGTCATCCAGCAAATACACCATCCAACGGAGCACAGGAGATAGTA
TTGATACTCCTAATTATGATGTGCAGAAACACATCAATAAGTTATGTGGCATGTTAT
TAATCACAGAAGATGCTAATCATAAATTCACCTGGGTTAATAGGTATGTTATATGCGA
TGTCTAGGTTAGGAAGAGAAGACACCATAAAAAATACTCAGAGATGCGGGATATCAT
GTAAAAGCAAATGGAGTAGATGTAACAACACATCGTCAAGACATTAATGGAAAAGA
AATGAAATTTGAAGTGTTAACATTGGCAAGCTTAACAACCTGAAATTCAAATCAACAT
TGAGATAGAATCTAGAAAATCCTACAAAAAATGCTAAAAGAAATGGGAGAGGTA
GCTCCAGAATACAGGCATGACTCTCCTGATTGTGGGATGATAATATTATGTATAGCA
GCATTAGTAATAACTAAATTAGCAGCAGGGGACAGATCTGGTCTTACAGCCGTGATT
AGGAGAGCTAATAATGTCCTAAAAAATGAAATGAAACGTTACAAAGGCTTACTACC
CAAGGACATAGCCAACAGCTTCTATGAAGTGTTTGAAAAACATCCCCACTTTATAGA
TGTTTTTGTTCATTTTGGTATAGCACAATCTTCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGA
AGGGATTTTGCAGGATTGTTTATGAATGCCTATGGTGCAGGGCAAGTGATGTTACG
GTGGGGAGTCTTAGCAAATCAGTTAAAAAT

[0126]

[0127] 서열 번호 17: RSV-CTL-2(213 nt)

GCAGGATTCTACCATATATTGAACAACCCAAAAGCATCATTATTATCTTTGAC
TCAATTTCCCTCACTTCTCCAGTGTAAGTATTAGGCAATGCTGCTGGCCTAGGCATAAT
GGGAGAGTACAGAGGTACACCGAGGAATCAAGATCTATATGATGCAGCAAAGGCAT
ATGCTGAACAACCTCAAAGAAAATGGTGTGATTAACCTACAGTGTACTA

[0128]

[0129] 서열 번호 18: RSV-N-CTL-4(114 nt)

TCTACCAGAGGTGGCAGTAGAGTTGAAGGGATTTTGCAGGATTGTTTATGA
ATGCCTATGGTGCAGGGCAAGTGATGTTACGGTGGGGAGTCTTAGCAAAATCAGTT
AAAAAT

[0130]

[0131] 서열 번호 19: RSV-M2-1(585 nt)

ATGTCACGAAGGAATCCTTGCAAATTTGAAATTCGAGGTCATTGCTTAAATG
GTAAGAGGTGTCATTTTAGTCATAATTATTTGAATGGCCACCCCATGCACTGCTTGT
AAGACAAAACTTTATGTTAAACAGAATACTTAAGTCTATGGATAAAAGTATAGATA
CCTTATCAGAAATAAGTGGAGCTGCAGAGTTGGACAGAACAGAAGAGTATGCTCTT
GGTGTAGTTGGAGTGCTAGAGAGTTATATAGGATCAATAAACAATATAACTAAACA
ATCAGCATGTGTTGCCATGAGCAAACCTCCTCACTGAACTCAATAGTGATGATATCAA
AAAGCTGAGGGACAATGAAGAGCTAAATTCACCCAAGATAAGAGTGTACAATACTG
TCATATCATATATTGAAAGCAACAGGAAAAACAATAAACAACTATCCATCTGTTA
AAAAGATTGCCAGCAGACGTATTGAAGAAAACCATCAAAAACACATTGGATATCCA
TAAGAGCATAACCATCAACAACCCAAAAGAATCAACTGTTAGTGATACAAATGACC
ATGCCAAAAATAATGATACTACCTGA

[0132]

[0133] 서열 번호 20: 인간 HSP-70(1926 nt 또는 642 aa)

ATGGCCAAAGCCGCGGCAGTCGGCATCGACCTGGGCACCACTACTCCTGCG
TGGGGGTGTTCCAACACGGCAAGGTGGAGATCATCGCCAACGACCAGGGCAACCGC
ACCACCCCCAGCTACGTGGCCTTCACGGACACCGAGCGGCTCATCGGGGATGCGGC
CAAGAACCAGGTGGCGCTGAACCCGCAGAACACCGTGTTTGACGCGAAGCGCCTGA
TTGGCCGCAAGTTCGGCGACCCGGTGGTGCAGTCGGACATGAAGCACTGGCCTTTCC
AGGTGATCAACGACGGAGACAAGCCCAAGGTGCAGGTGAGCTACAAGGGGGAGAC
CAAGGCATTCTACCCCGAGGAGATCTCGTCCATGGTGCTGACCAAGATGAAGGAGA
TCGCCGAGGCGTACCTGGGCTACCCGGTGACCAACGCGGTGATCACCGTGCCGGCC
TACTTCAACGACTCGCAGCGCCAGGCCACCAAGGATGCGGGTGTGATCGCGGGGCT

[0134]

CAACGTGCTGCGGATCATCAACGAGCCCACGGCCGCCCATCGCCTACGGCCTGG
ACAGAACGGGCAAGGGGGAGCGCAACGTGCTCATCTTTGACCTGGGCGGGGGCACC
TTCGACGTGTCCATCCTGACGATCGACGACGGCATCTTCGAGGTGAAGGCCACGGCC
GGGGACACCCACCTGGGTGGGGAGGACTTTGACAAACAGGCTGGTGAACCACTTCGT
GGAGGAGTTCAAGAGAAAACACAAGAAGGACATCAGCCAGAACAAGCGAGCCGTG
AGGCGGCTGCGCACCGCCTGCGAGAGGGCCAAGAGGACCCTGTCGTCCAGCACCCA
GGCCAGCCTGGAGATCGACTCCCTGTTTGAGGGCATCGACTTCTACACGTCCATCAC
CAGGGCGAGGTTTCGAGGAGCTGTGCTCCGACCTGTTCCGAAGCACCCCTGGAGCCCC
TGGAGAAGGCTCTGCGCGACGCCAAGCTGGACAAGGCCCAGATTACGACCTGGTC
CTGGTCGGGGGCTCCACCCGCATCCCCAAGGTGCAGAAAGCTGCTGCAGGACTTCTTC
AACGGGCGCGACCTGAACAAGAGCATCAACCCCGACGAGGCTGTGGCCTACGGGGC
GGCGGTGCAGGCGGCCATCCTGATGGGGGACAAGTCCGAGAACGTGCAGGACCTGC
TGCTGCTGGACGTGGCTCCCCTGTCGCTGGGGCTGGAGACGGCCGGAGGCGTGATG
ACTGCCCTGATCAAGCGCAACTCCACCATCCCCACCAAGCAGACGCAGATCTTCACC
ACCTACTCCGACAACCAACCCGGGGTGCTGATCCAGGTGTACGAGGGCGAGAGGGC
CATGACGAAAGACAACAATCTGTTGGGGCGCTTCGAGCTGAGCGGCATCCCTCCGG
CCCCCAGGGGCGTGCCCCAGATCGAGGTGACCTTCGACATCGATGCCAACGGCATC
CTGAACGTCACGGCCACGGACAAGAGCACCGGCAAGGCCAACAAGATCACCATCAC
CAACGACAAGGGCCGCCTGAGCAAGGAGGAGATCGAGCGCATGGTGCAGGAGGCG
GAGAAGTACAAAGCGGAGGACGAGGTGCAGCGCGAGAGGGTGTACGCCAAGAACG
CCCTGGAGTCTACGCCCTTCAACATGAAGAGCGCCGTGGAGGATGAGGGGCTCAAG
GGCAAGATCAGCGAGGCGGACAAGAAGAAGGTGCTGGACAAGTGTCAAGAGGTCA
TCTCGTGGCTGGACGCCAACACCTTGGCCGAGAAGGACGAGTTTGAGCACAAGAGG
AAGGAGCTGGAGCAGGTGTGTAACCCCATCATCAGCGGACTGTACCAGGGTGCCGG
TGGTCCCGGGCCTGGGGGCTTCGGGGCTCAGGGTCCCAAGGGAGGGTCTGGGTCAG
GCCCCACCATTGAGGAGGTAGATTAG

[0135]

[0136]

RSV-G 및 F 유전자를 동시에 발현하기 위한 서열

[0137]

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

[0138]

ATGTCCAAAAACAAGGATCAACGAACGGCTAAACACTGGAAAGAACTTGG
GATACTCTTAATCACCTTCTTTTCATCAGCTCCTGTTTGTATAAGTTGAACTTGAAAA
GTGTAGCACAAATTACCTTGTCATTCTGGCTATGATTATTTCCACTAGTTTGATCAT
TGCTGCGATTATATTTATTGCTTCTGCAATCATAAGGTAACCCCGACTACAGCGAT

CATTCAGGACGCTACAAGTCAAATAAAGAACACCACACCGACGTAATTGACCCAGA
 ATCCCCAGCTTGGCATCAGTCCTTCTAACCCTTCTGAAATCACCTCCCAAATCACCA
 CTATCCTTGGCTCTACCACACCTGGAGTAAAGAGTACATTGCAGTCTACTACCGTTA
 AGACCAAGAACACAACCACAACCTCAAACGCAGCCATCTAAGCCAACTACCAAACAG
 CGGCAAAATAAACCTCCATCTAAACCGAATAACGATTTTCACTTTGAAGTATTCAAC
 TTTGTTCCCTGCTCAATTGCGACGAATAATCCGACCTGCTGGGCTATATGTAAGCGG
 ATACCAAATAAAAAAGCCAGGAAAGAAAACCTACAACAAAACCTACGAAGAAGCCTA
 CACTGAAGACCACAAAAAAGACCCAAAACCCAGACAACCAAGTCCAAGGAAGT
 TCCCCTACTAAGCCCACTGAAGAGCCTACCATAAATACCACCAAGACAAACATCA
 TAACCACCTTGCTCACCTCTAATACTACCGGAAACCCTGAGCTCACTTCCCAAATGG
 AAACGTTCCATTCAACTAGTAGTGAGGGCAACCCGAGTCCCAGCCAGGTCTCTACA
 ACCTCAGAATACCCCTCCCAACCTAGTTACCCCCAAATACTCCACGGCAGGGATCC
 GGAGAGGGAAGAGGAAGTTTGTGACATGTGGAGATGTGGAGGAAAATCCCGGTCC
 AATGGAGCTTCTGATCCTGAAAGCTAACGCTATTACTACTATACTTACCGCCGTAAC
 ATTCTGCTTCGCCTCCGGACAAAACATCACAGAAGAGTTCTATCAATCCACGTGCAG
 CGCTGTGTCTAAGGGCTATCTGAGCGCATTGAGAACGGGGTGGTATACTTCCGTAAT
 TACTATAGAGCTGTCAAACATTAAGAAAAACAAGTGTAACGGTACCGACGCTAAAG
 TAAAGCTCATCAAGCAGGAGCTGGATAAATACAAAAATGCTGTCACTGAACTCCAG
 CTTCTTATGCAATCTACCCAAGCAACCAACAACCGGGCTAGGCGCGAATTGCCCAG
 GTTCATGAATTATACATTGAACAACGCCAAAAAGACTAATGTAACCCTCAGCAAGA
 AACGCAAGAGGCGGTTCTTGGGATTCTTCTCGGAGTAGGTTCCGCTATAGCGTCCG
 GAGTAGCGGTCTCAAAAGTATTGCATCTGGAAGGCGAAGTTAACAAAATTAAGAGC
 GCGCTCCTCAGCACCAACAAGGCGGTAGTCAGCCTCAGCAACGGCGTATCTGTTCTC
 ACATCTAAAGTTTGGACCTGAAAACTATATAGACAAGCAGTTGCTTCCGATAGTA
 AATAAGCAATCATGTTCCATTTCAAACATAGAAACGGTTATCGAGTTTCAACAGAAA
 AATAATAGATTGCTTGAGATCACAAGAGAGTTCTCTGTCAATGCAGGTGTGACTACG
 CCGGTCAGCACATATATGCTCACGAATAGTGAAGTCTGAGTCTTATAAATGATATG
 CCGATTACTAATGACCAAAAAAGCTCATGAGCAACAATGTCCAAATCGTTCGACA
 ACAAAGTTACTCTATCATGAGCATCATCAAAGAGGAGGTTCTCGCATATGTCGTGCA
 GCTTCCGTTGTATGGTGTAATAGATACCCCGTGTGGAAGCTGCACACCTCTCCACT
 GTGCACAACCAATACTAAAGAGGGGTCTAATATCTGTCTCACGAGAACGGATCGAG
 GATGGTACTGCGATAACGCCGGTAGTGTGAGCTTCTTCCCCAGGCTGAAACCTGTA
 AGGTACAGAGTAACAGGGTATTCTGTGACACTATGAACTCACTCACACTGCCAAGT
 GAAGTGAACCTTTGTAACGTTGACATATTTAATCCCAAGTACGACTGCAAAATCATG

[0139]

ACAAGCAAAACCGACGTTTCTCAAGCGTCATAACGAGTTTGGGTGCTATAGTAAGT
 TGCTATGGGAAAACCAAGTGCACGGCATCCAATAAGAACAGAGGGATCATAAAAC
 GTTCTCCAACGGATGTGACTATGTGTCAAACAAGGGGGTTGATACGGTATCAGTTGG
 AAATACCCTTTATTATGTCAACAAGCAGGAAGGAAAGAGCCTCTATGTAAAAGGCG
 AACCATAATCAATTTTTATGACCCACTCGTATTCCTAGTGATGAGTTTCGATGCCTC
 TATTAGCCAGGTAAATGAGAAAGTCAACCAGAGTTTGGCCTTTATCCGCAAATCTGA
 CGAGCTGCTCCATAATGTCAATGCAGGGAAAAGTACGACTAATATCATGATTACTAC
 GATTATTATCGTCATCATCGTCATCCTCTTGAGTCTTATAGCGGTAGGGCTCCTGCTC
 TACTGTAAAGCGCGCTCTACCCCTGTGACGCTGTCCAAAGATCAACTTTCTGGCATA
 AACAACATTGCCTTTAGTAATTAA

[0140]

[0141] 서열 번호 22: VSV(인디애나 균주)

ACGAAGACAAACAAACCATTATTATCATTAAAAGGCTCAGGAGAAACTTTAA
 CAGTAATCAAAATGTCTGTTACAGTCAAGAGAATCATTGACAACACAGTCATAGTTC
 CAAAACCTCCTGCAAATGAGGATCCAGTGGAATACCCGGCAGATTACTTCAGAAAA
 TCAAAGGAGATTCTCTTTACATCAATACTACAAAAAGTTTGTGATCTAAGAGGA
 TATGTCTACCAAGGCCTCAAATCCGGAAATGTATCAATCATACATGTCAACAGCTAC
 TTGTATGGAGCATTAAAGGACATCCGGGGTAAGTTGGATAAAGATTGGTCAAGTTTC
 GGAATAAACATCGGGAAAGCAGGGGATACAATCGGAATATTTGACCTTGTATCCTT
 GAAAGCCCTGGACGGCGTACTTCCAGATGGAGTATCGGATGCTTCCAGAACCAGCG
 CAGATGACAAATGGTTGCCCTTTGTATCTACTTGGCTTATACAGAGTGGGCAGAACAC
 AAATGCCCTGAATACAGAAAAAAGCTCATGGATGGGCTGACAAATCAATGCAAAATG
 ATCAATGAACAGTTTGAACCTCTTGTGCCAGAAGGTCGTGACATTTTGTATGTGTGG
 GGAAATGACAGTAATTACACAAAAATTGTCGCTGCAGTGGACATGTTCTTCCACATG
 TTCAAAAAACATGAATGTGCCTCGTTCAGATACGGAACCTATTGTTTCCAGATTCAAA
 GATTGTGCTGCATTGGCAACATTTGGACACCTCTGCAAAATAACCGGAATGTCTACA
 GAAGATGTAAACGACCTGGATCTTGAACCGAGAAGTTGCAGATGAAATGGTCCAAAT
 GATGCTTCCAGGCCAAGAAATTGACAAGGCCGATTCATACATGCCTTATTTGATCGA
 CTTTGGATTGTCTTCTAAGTCTCCATATTCTTCCGTCAAAAACCCTGCCTTCCACTTC
 TGGGGGCAATTGACAGCTCTTCTGCTCAGATCCACCAGAGCAAGGAATGCCCGACA
 GCCTGATGACATTGAGTATACATCTTACTACAGCAGGTTTGTGTACGCTTATGC
 AGTAGGATCCTCTGCCGACTTGGCACAACAGTTTGTGTTGGAGATAACAAATACAC
 TCCAGATGATAGTACCGGAGGATTGACGACTAATGCACCGCCACAAGGCAGAGATG
 TGGTCGAATGGCTCGGATGGTTTGAAGATCAAAACAGAAAACCGACTCCTGATATG

[0142]

ATGCAGTATGCGAAAAGAGCAGTCATGTCACTGCAAGGCCTAAGAGAGAAGACAAT
TGGCAAGTATGCTAAGTCAGAATTTGACAAATGACCCTATAATTCTCAGATCACCTA
TTATATATTATGCTACATATGAAAAAACTAACAGATATCATGGATAATCTCACAAA
AGTTCGTGAGTATCTCAAGTCCTACTCTCGTCTAGATCAGGCGGTAGGAGAGATAGA
TGAGATCGAAGCACAAACGAGCTGAAAAGTCCAATTATGAGTTGTTCCAAGAGGACG
GAGTGGAAGAGCATACTAGGCCCTCTTATTTTCAGGCAGCAGATGATTCTGACACAG
AATCTGAACCAGAAATTGAAGACAATCAAGGCTTGTATGTACCAGATCCGGAAGCT
GAGCAAGTTGAAGGCTTTATACAGGGGGCTTTAGATGACTATGCAGATGAGGACGT
GGATGTTGTATTCACTTCGGACTGGAAACAGCCTGAGCTTGAATCCGACGAGCATGG
AAAGACCTTACGGTTGACATTGCCAGAGGGTTTAAAGTGGAGAGCAGAAATCCCAGT
GGCTTTTGACGATTAAAGCAGTCGTTCAAAGTGCCAAACACTGGAATCTGGCAGAG
TGCACATTTGAAGCATCGGGAGAAGGGGTCATCATAAAAAAGCGCCAGATAACTCC
GGATGTATATAAGGTCACCTCAGTGATGAACACACATCCGTACCAATCAGAAGCCG
TATCAGATGTTTGGTCTCTCTCAAAGACATCCATGACTTTCCAACCCAAGAAAGCAA
GTCTTCAGCCTCTCACCATATCCTTGGATGAATTGTTCTCATCTAGAGGAGAATTCAT
CTCTGTGCGGAGGTAACGGACGAATGTCTCATAAAGAGGCCATCCTGCTCGGTCTGAG
GTACAAAAAGTTGTACAATCAGGCGAGAGTCAAATATTCTCTGTAGACTATGAAAA
AAAGTAACAGATATCACAATCTAAGTGTTATCCCAATCCATTTCATCATGAGTTCCTT
AAAGAAGATTCTCGGTCTGAAGGGGAAAGGTAAGAAATCTAAGAAATTAGGGATCG
CACCACCCCTTATGAAGAGGACACTAGCATGGAGTATGCTCCGAGCGCTCCAATTG
ACAAATCCTATTTTGGAGTTGACGAGATGGACACCTATGATCCGAATCAATTAAGAT
ATGAGAAATTCTTCTTTACAGTGAAAATGACGGTTAGATCTAATCGTCCGTTTCAGAA
CATACTCAGATGTGGCAGCCGCTGTATCCCATTTGGGATCACATGTACATCGGAATGG
CAGGGAAACGTCCCTTCTACAAAATCTTGGCTTTTTTGGGTTCTTCTAATCTAAAGGC
CACTCCAGCGGTATTGGCAGATCAAGGTCAACCAGAGTATCACGCTCACTGCGAAG
GCAGGGCTTATTTGCCACATAGGATGGGGAAGACCCCTCCCATGCTCAATGTACCAG
AGCACTTCAGAAGACCATTCAATATAGGTCTTTACAAGGGAACGATTGAGCTCACA
ATGACCATCTACGATGATGAGTCACTGGAAGCAGCTCCTATGATCTGGGATCATTTTC
AATTCTTCCAAATTTTCTGATTTTCAGAGAGAAGGCCTTAATGTTTGGCCTGATTGTCTG
AGAAAAAGGCATCTGGAGCGTGGGTCTGATTCTATCAGCCACTTCAAATGAGCT
AGTCTAGCTTCCAGCTTCTGAACAATCCCCGGTTTACTCAGTCTCTCCTAATTCCAGC
CTTTCGAACAATAATATCCTGTCTTTCTATCCCTATGAAAAAACTAACAGAGAT
CGATCTGTTTCCTTGACACCATGAAGTGCTTTTGTACTTAGCTTTTTTATTCATCGG
GGTGAATTGCAAGTTCACCATAGTTTTTCCACACAACCGAAAAGGAAACTGGAAAA

[0143]

ATGTTCCCTTCCAATTACCATTATTGCCCGTCAAGCTCAGATTTAAATTGGCATAATGA
CTTAATAGGCACAGCCTTACAAGTCAAAATGCCCAAGAGTCACAAGGCTATTCAAG
CAGACGGTTGGATGTGTCATGCTTCCAAATGGGTCACTACTTGTGATTTCCGCTGGT
ACGGACCGGAGTATATAACACATTCCATCCGATCCTTCACTCCATCTGTAGAACAAT
GCAAGGAAAGCATTGAACAAACGAAACAAGGAACCTGGCTGAATCCAGGCTTCCCT
CCTCAAAGTTGTGGATATGCAACTGTGACGGATGCTGAAGCAGCGATTGTCCAGGT
GACTCCTCACCATGTGCTTGTGATGAATACACAGGAGAATGGGTTGATTCACAGTT
CATCAACGGAATAATGCAGCAATGACATATGCCCCACTGTCCATAACTCCACAACCT
GGCATTTCCGACTATAAGGTCAAAGGGCTATGTGATTCTAACCTCATTTCCATGGACA
TCACCTTCTTCTCAGAGGACGGAGAGCTATCATCCCTAGGAAAGGAGGGCACAGGG
TTCAGAAAGTAACTACTTTGCTTATGAAACTGGAGACAAGGCCTGCAAAATGCAGTA
CTGCAAGCATTGGGGAGTCAGACTCCCATCAGGTGTCTGGTTTCGAGATGGCTGATAA
GGATCTCTTTGCTGCAGCCAGATTCCCTGAATGCCAGAAGGGTCAAGTATCTCTGC
TCCATCTCAGACCTCAGTGGATGTAAGTCTCATTGAGGACGTTGAGAGGATCTTGGA
TTATTCCTCTGCCAAGAAACCTGGAGCAAAATCAGAGCGGGTCTTCCCATCTCTCC
AGTGGATCTCAGCTATCTTGCTCCTAAAAACCCAGGAACCGGTCTGTCTTTACCAT
AATCAATGGTACCCTAAAATACTTTGAGACCAGATACATCAGAGTCGATATTGCTGC
TCCAATCCTCTCAAGAATGGTTCGGAATGATCAGTGGAATACCACAGAAAGGGAAC
TGTGGGATGACTGGGCTCCATATGAAGACGTGGAAATTGGACCCAATGGAGTTCTG
AGGACCAGTTCAGGATATAAGTTTCCTTTATATATGATTGGACATGGTATGTTGGAC
TCCGATCTTCATCTTAGCTCAAAGGCTCAGGTGTTTGAACATCCTCACATTCAAGAC
GCTGCTTCGCAGCTTCTGATGATGAGACTTATTTTTTGGTGATACTGGGCTATCCA
AAAATCCAATCGAGTTTGTAGAAGGTTGGTTCAGTAGTTGGAAGAGCTCTATTGCCT
CTTTTGTCTTATCATAGGGTTAATCATTGGACTATTCTTGGTTCTCCGAGTTGGTAT
TTATCTTTGCATTAAATTAAGCACACCAAGAAAAGACAGATTTATACAGACATAG
AGATGAACCGACTTGGAAGTAACCAAATCCTGCACAACAGATTCTTCATGTTTGA
ACCAAATCAACTTGTGATATCATGCTCAAAGAGGCCCTTAATTATATTTAATTTTAA
TTTTTATGAAAAAACTAACAGCAATCATGGAAGTCCACGATTTTGAGACCGACGA
GTTCAATGATTTCAATGAAGATGACTATGCCACAAGAGAATTCTGAATCCCGATGA
GCGCATGACGTACTTGAATCATGCTGATTACAATTTGAATTCTCCTCTAATTAGTGAT
GATATTGACAATTTGATCAGGAAATTCATTCTCTTCCGATTCCCTCGATGTGGGAT
AGTAAGAACTGGGATGGAGTTCTTGAGATGTTAACATCATGTCAAGCCAATCCCATC
TCAACATCTCAGATGCATAAATGGATGGGAAGTTGGTTAATGTCTGATAATCATGAT
GCCAGTCAAGGTATAGTTTTTACATGAAGTGGACAAAGAGGCAGAAATAACATT

[0144]

TGACGTGGTGGAGACCTTCATCCGCGGCTGGGGCAACAAACCAATTGAATACATCA
AAAAGGAAAGATGGACTGACTCATTCAAAATTCTCGCTTATTTGTGTCAAAAGTTTT
TGGACTTACACAAGTTGACATTAATCTTAAATGCTGTCTCTGAGGTGGAATTGCTCA
ACTTGGCGAGGACTTTCAAAGGCAAAGTCAGAAGAAGTTCTCATGGAACGAACATA
TGCAGGATTAGGGTCCCAGCTTGGGTCTACTTTTATTTTCTAGAAGGATGGGCTTAC
TTCAAGAAACTTGATATTCTAATGGACCGAAACTTTCTGTAAATGGTCAAAGATGTG
ATTATAGGGAGGATGCAAACGGTGCTATCCATGGTATGTAGAATAGACAACCTGTT
CTCAGAGCAAGACATCTTCTCCCTTCTAAATATCTACAGAATTGGAGATAAAATTGT
GGAGAGGCAGGGAAATTTTCTTATGACTTGATTAATAATGGTGGAACCGATATGCA
ACTTGAAGCTGATGAAATTAGCAAGAGAATCAAGGCCTTTAGTCCCACAATTCCCTC
ATTTTGAAAATCATATCAAGACTTCTGTTGATGAAGGGGCAAAATTTGACCGAGGT
ATAAGATTCTCCATGATCAGATAATGAGTGTGAAAACAGTGATCTCACACTGGTG
ATTTATGGATCGTTCAGACATTGGGGTCATCCTTTTATAGATTATTACACTGGACTAG
AAAAATTACATTCCCAAGTAACCATGAAGAAAGATATTGATGTGTCATATGCAAAA
GCACTTGCAAGTGATTTAGCTCGGATTGTTCTATTTCAACAGTTCAATGATCATAAA
AAGTGGTTCGTGAATGGAGACTTGCTCCCTCATGATCATCCCTTTAAAAGTCATGTT
AAAGAAAATACATGGCCACAGCTGCTCAAGTTCAAGATTTTGGAGATAAATGGCA
TGAACCTCCGCTGATTAAATGTTTTGAAATACCCGACTTACTAGACCCATCGATAAT
ATACTCTGACAAAAGTCATTCAATGAATAGGTCAGAGGTGTTGAAACATGTCCGAA
TGAATCCGAACACTCCTATCCCTAGTAAAAAGGTGTTGCAGACTATGTTGGACACAA
AGGCTACCAATTGGAAAGAATTTCTTAAAGAGATTGATGAGAAGGGCTTAGATGAT
GATGATCTAATTATTGGTCTTAAAGGAAAGGAGAGGGAAGTGAAGTTGGCAGGTAG
ATTTTCTCCCTAATGTCTTGGAATTTGCGAGAATACTTTGTAATTACCGAATATTTG
ATAAAGACTCATTTCTGTCCTATGTTTAAAGGCCTGACAATGGCGGACGATCTAACT
GCAGTCATTAATAAAGATGTTAGATTCTCATCCGGCCAAGGATTGAAGTCATATGAG
GCAATTTGCATAGCCAATCACATTGATTACGAAAAATGGAATAACCACCAAAGGAA
GTTATCAAACGGCCCAGTGTTCCGAGTTATGGGCCAGTTCTTAGGTTATCCATCCTT
AATCGAGAGAACTCATGAATTTTTTGAGAAAAGTCTTATATACTACAATGGAAGACC
AGACTTGATGCGTGTTTCAACAACACACTGATCAATTCAACCTCCCAACGAGTTTG
TTGGCAAGGACAAGAGGGTGGACTGGAAGGTCTACGGCAAAAAGGATGGAGTATC
CTCAATCTACTGGTTATTCAAAGAGAGGCTAAAATCAGAAACACTGCTGTCAAAGTC
TTGGCACAAGGTGATAATCAAGTTATTTGCACACAGTATAAAACGAAGAAATCGAG
AAACGTTGTAGAAATTACAGGGTGCTCTCAATCAAATGGTTTCTAATAATGAGAAAAT
TATGACTGCAATCAAAATAGGGACAGGGAAGTTAGGACTTTTGATAAATGACGATG

[0145]

AGACTATGCAATCTGCAGATTACTTGAATTATGGAAAAATACCGATTTTCCGTGGAG
TGATTAGAGGGTTAGAGACCAAGAGATGGTCACGAGTGACTTGTGTACCAATGAC
CAAATACCCACTTGTGCTAATATAATGAGCTCAGTTCCACAAATGCTCTCACCGTA
GCTCATTTTGTGCTGAGAACCCAATCAATGCCATGATACAGTACAATTATTTGGGACA
TTTGCTAGACTCTTGTGATGATGCATGATCCTGCTCTTCGTCAATCATTGTATGAAG
TTCAAGATAAGATACCGGGCTTGCACAGTTCTACTTTCAAATACGCCATGTTGTATT
TGGACCCCTCCATTGGAGGAGTGTCTGGGCATGTCTTTGTCCAGGTTTTTGATTAGAG
CCTTCCCAGATCCCGTAACAGAAAGTCTCTCATTCTGGAGATTTCATCCATGTACATG
CTCGAAGTGAGCATCTGAAGGAGATGAGTGCAGTATTTGGAAACCCCGAGATAGCC
AAGTTTCGAATAACTCACATAGACAAGCTAGTAGAAGATCCAACCTCTCTGAACATC
GCTATGGGAATGAGTCCAGCGAACTTGTTAAAGACTGAGGTTAAAAAATGCTTAAT
CGAATCAAGACAAACCATCAGGAACCAGGTGATTAAGGATGCAACCATATATTTGT
ATCATGAAGAGGATCGGCTCAGAAGTTTCTTATGGTCAATAAATCCTCTGTTCCCTA
GATTTTAAAGTGAATTCAAATCAGGCACCTTTTTGGGAGTCGCAGACGGGCTCATCA
GTCTATTTCAAATTTCTCGTACTATTCGGAACCTTTAAGAAAAAGTATCATAGGG
AATTGGATGATTTGATTGTGAGGAGTGAGGTATCCTCTTTGACACATTTAGGGAAAC
TTCATTTGAGAAGGGGATCATGTAAATGTGGACATGTTTCAGCTACTCATGCTGACA
CATTAAAGATACAAATCCTGGGGCCGTACAGTTATTGGGACAACGTACCCCATCCAT
TAGAAATGTTGGGTCCACAACATCGAAAAGAGACTCCTTGTGCACCATGTAACACA
TCAGGGTTCAATTATGTTTCTGTGCATTGTCCAGACGGGATCCATGACGTCTTTAGTT
CACGGGGACCATTGCTGCTTATCTAGGGTCTAAAACATCTGAATCTACATCTATTT
TGCAGCCTTGGGAAAGGGAAAGCAAAGTCCCACTGATTAAGAGAGCTACACGTCTT
AGAGATGCTATCTCTTGGTTTGTGAACCCGACTCTAAACTAGCAATGACTATACTT
TCTAACATCCACTCTTTAACAGGCGAAGAATGGACCAAAAGGCAGCATGGGTCAA
AAGAACAGGGTCTGCCCTTCATAGGTTTTCGACATCTCGGATGAGCCATGGTGGGT
CGCATCTCAGAGCACTGCAGCATTGACCAGGTTGATGGCAACTACAGACACCATGA
GGGATCTGGGAGATCAGAATTTGCACTTTTATTCCAAGCAACGTTGCTCTATGCTC
AAATTACCACCACTGTTGCAAGAGACGGATGGATCACCAGTTGTACAGATCATTATC
ATATTGCCTGTAAGTCCTGTTTGAGACCCATAGAAGAGATCACCTGGACTCAAGTA
TGGACTACACGCCCCAGATGTATCCCATGTGCTGAAGACATGGAGGAATGGGGAA
GGTTCGTGGGGACAAGAGATAAACAGATCTATCCTTTAGAAGGGAATTGGAAGAA
TTTAGCACCTGCTGAGCAATCCTATCAAGTCGGCAGATGTATAGGTTTTCTATATGG
AGACTTGGCGTATAGAAAACTACTCATGCCGAGGACAGTTCTCTATTTCTCTATC
TATACAAGGTCGTATTAGAGGTCGAGGTTTCTTAAAAGGGTTGCTAGACGGATTAAT

[0146]

GAGAGCAAGTTGCTGCCAAGTAATACACCGGAGAAGTCTGGCTCATTGGAAGAGGC
CGGCCAACGCAGTGACGGAGGTTTGATTTACTTGATTGATAAATTGAGTGTATCAC
CTCCATTCTTTCTCTTACTAGATCAGGACCTATTAGAGACGAATTAGAAACGATTC
CCCACAAGATCCCCAACCTCCTATCCGACAAGCAACCGTGATATGGGGGTGATTGTCA
GAAATTACTTCAAATACCAATGCCGTCTAATTGAAAAGGGAAAATACAGATCACAT
TATTCACAATTATGGTTATTCTCAGATGTCTTATCCATAGACTTCATTGGACCATTCT
CTATTTCCACCACCCTCTTGCAAATCCTATACAAGCCATTTTATCTGGGAAAGATA
AGAATGAGTTGAGAGAGCTGGCAAATCTTCTTCATTGCTAAGATCAGGAGAGGGG
TGGAAGACATACATGTGAAATTCTTCACCAAGGACATATTATTGTGTCCAGAGGA
AATCAGACATGCTTGCAAGTTCGGGATTGCTAAGGATAATAATAAAGACATGAGCT
ATCCCCCTTGGGGAAGGGAATCCAGAGGGACAATTACAACAATCCCTGTTTATTATA
CGACCACCCCTTACCCAAAGATGCTAGAGATGCCTCCAAGAATCCAAAATCCCCTGC
TGTCCGGAATCAGGTTGGGCCAATTACCAACTGGCGCTCATTATAAAATTCGGAGTA
TATTACATGGAATGGGAATCCATTACAGGGACTTCTTGAGTTGTGGAGACGGCTCCG
GAGGGATGACTGCTGCATTACTACGAGAAAATGTGCATAGCAGAGGAATATTCAAT
AGTCTGTTAGAATTATCAGGGTCAGTCATGCGAGGCGCCTCTCCTGAGCCCCCAGT
GCCCTAGAAAACCTTAGGAGGAGATAAAATCGAGATGTGTAAATGGTGAAACATGTTG
GGAATATCCATCTGACTTATGTGACCAAGGACTTGGGACTATTTCTCCGACTCAA
AGCAGGCTTGGGGCTTCAAATTGATTTAATTGTAATGGATATGGAAGTTCGGGATTC
TTCTACTAGCCTGAAAATTGAGACGAATGTTAGAAATTATGTGCACCGGATTTTGA
TGAGCAAGGAGTTTAACTTACAAGACTTATGGAACATATATTTGTGAGAGCGAAA
AGAATGCAGTAACAATCCTTGGTCCCATGTTCAAGACGGTCGACTTAGTTCAAACAG
AATTTAGTAGTTCTCAAACGTCTGAAGTATATATGGTATGTAAAGGTTTGAAGAAAT
TAATCGATGAACCAATCCCGATTGGTCTTCCATCAATGAATCCTGGAAAAACCTGT
ACGCATTCCAGTCATCAGAACAGGAATTTGCCAGAGCAAAGAAGGTTAGTACATAC
TTTACCTTGACAGGTATTCCTCCCAATTCATTCTGATCCTTTTGTAAACATTGAGA
CTATGCTACAAATATTCGGAGTACCCACGGGTGTGTCTCATGCGGCTGCCTTAAAT
CATCTGATAGACCTGCAGATTTATGACCATTAGCCTTTTTTATATGGCGATTATATC
GTATTATAACATCAATCATATCAGAGTAGGACCGATACCTCCGAACCCCCATCAGA
TGGAATTGCACAAAATGTGGGGATCGCTATAACTGGTATAAGCTTTTGGCTGAGTTT
GATGGAGAAAGACATTCCACTATATCAACAGTGTGTTGGCAGTTATCCAGCAATCATT
TCCGATTAGGTGGGAGGCTATTTTCAGTAAAAGGAGGATACAAGCAGAAGTGGAGTA
CTAGAGGTGATGGGCTCCCAAAAGATACCCGAATTTTCAGACTCCTTGGCCCCAATCG
GGAAGTGGATCAGATCTTTGGAATTGGTCCGAAACCAAGTTCGTCTAAATCCATTCA

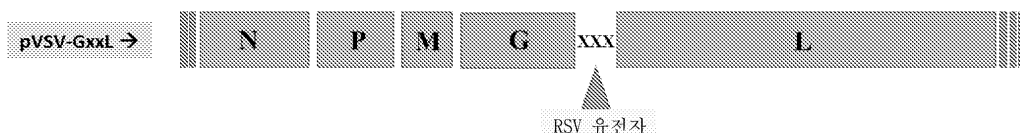
[0147]

ATAAGATCTTGTTCAATCAGCTATGTCGTACAGTGGATAATCATTGGAAGTGGTCAA
ATTTGCGAAAAAACACAGGAATGATTGAATGGATCAATGGGCGAATTTCAAAGAA
GACCGGTCTATACTGATGTTGAAGAGTGACCTACATGAGGAAAACTCTTGGAGAGA
TTAAAAAATCAGGAGGAGACTCCAACTTTAAGTATGAAAAAACTTTGATCCTTA
AGACCCTCTTGTGGTTTTTATTTTTTATCTGGTTTTGTGGTCTTCGT

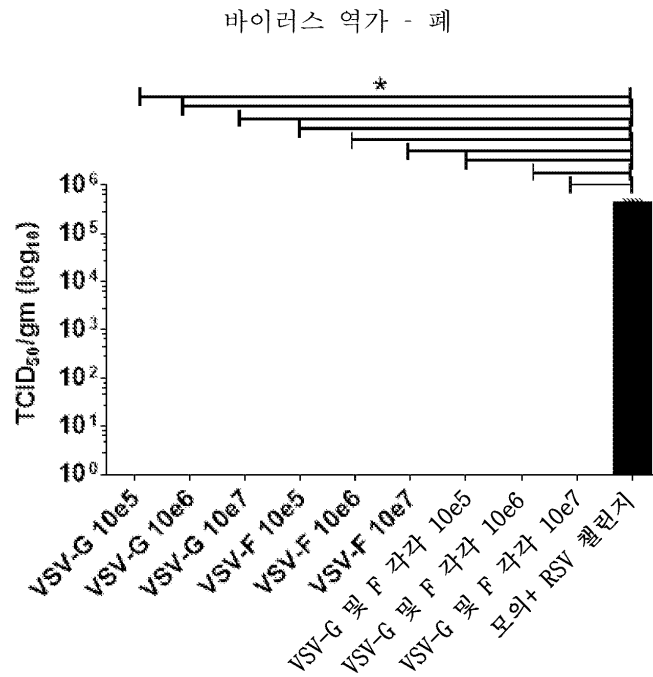
[0148]

도면

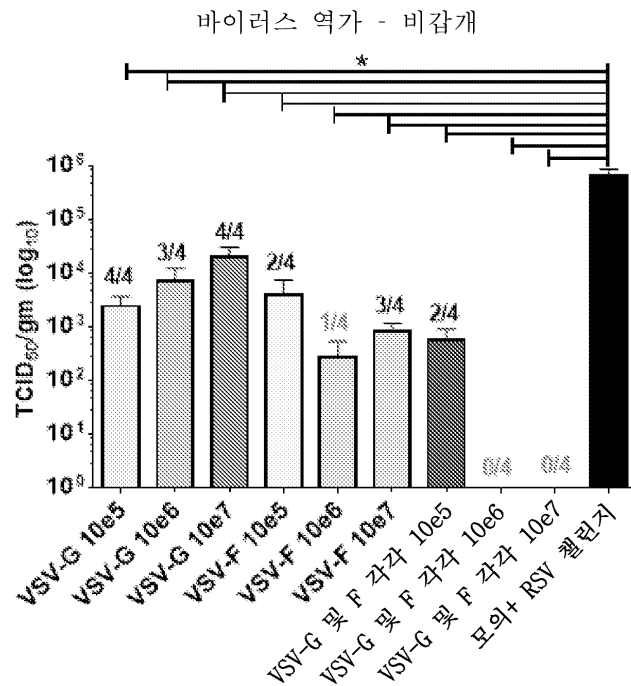
도면1



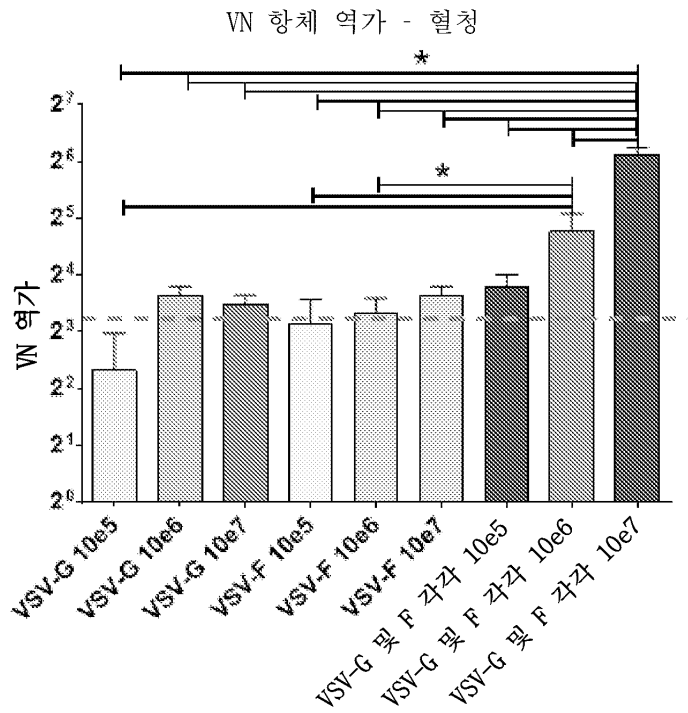
도면2a



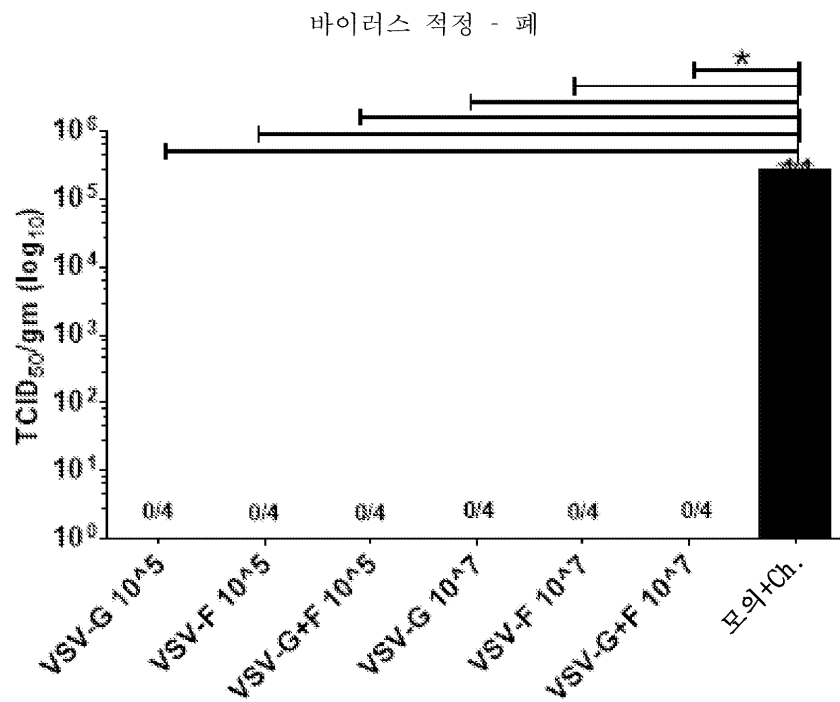
도면2b



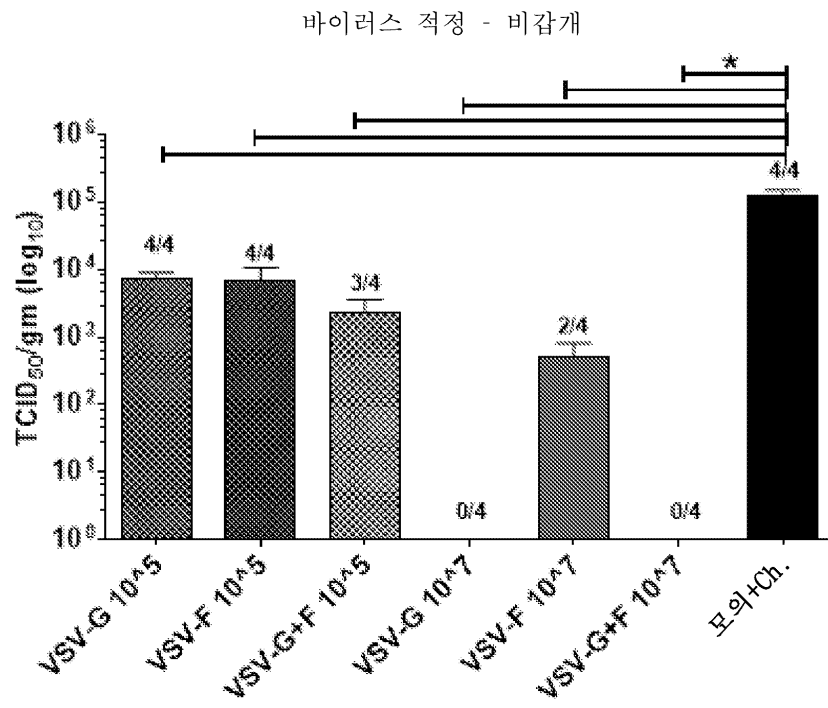
도면2c



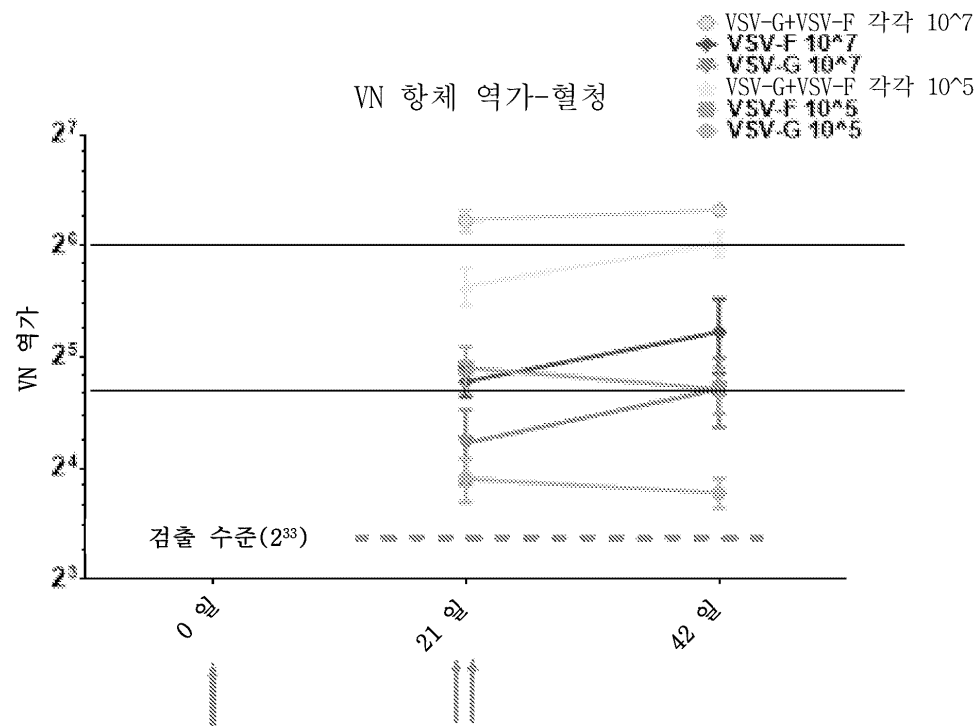
도면3a



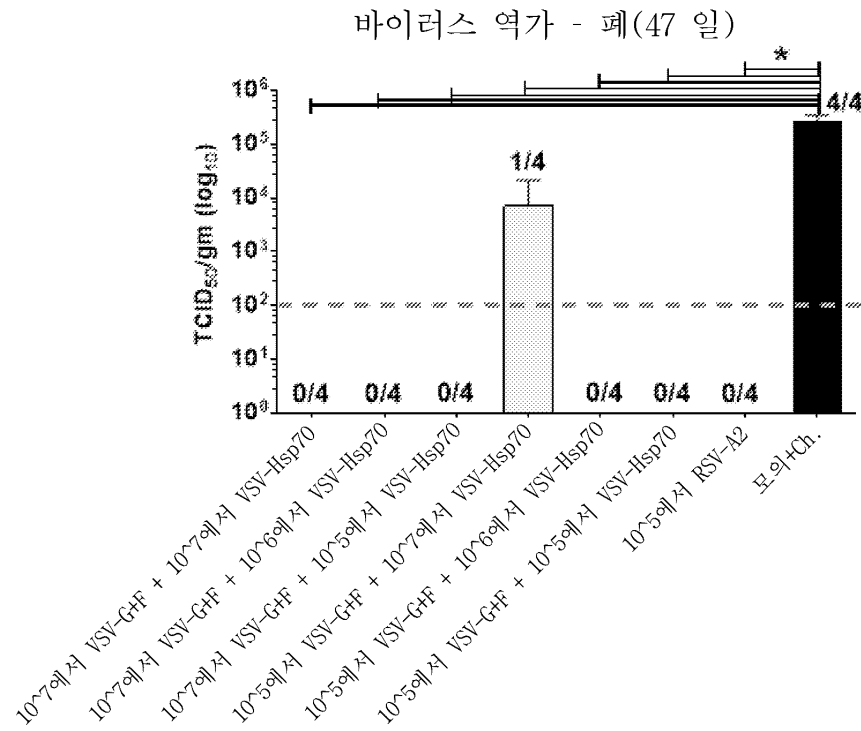
도면3b



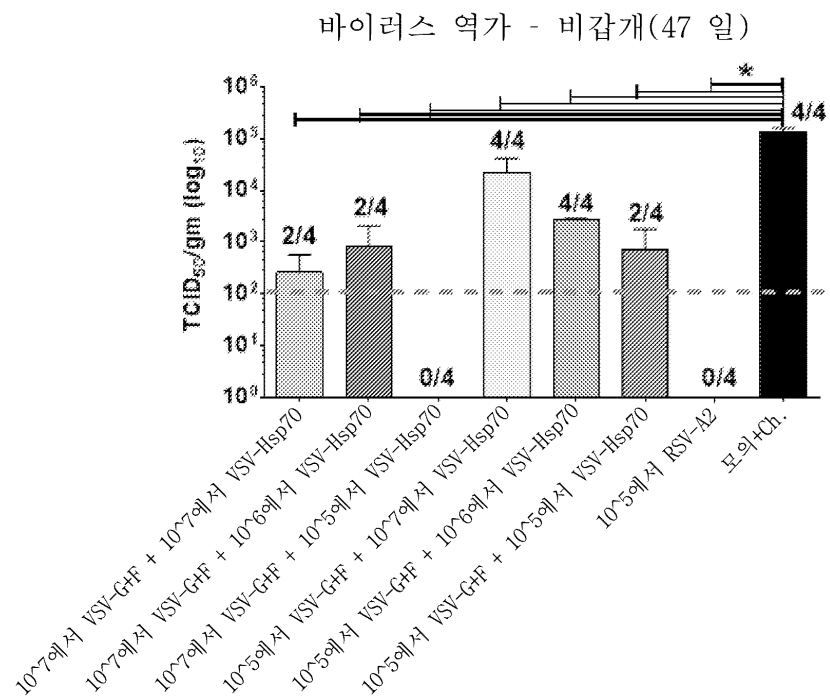
도면3c



도면4a

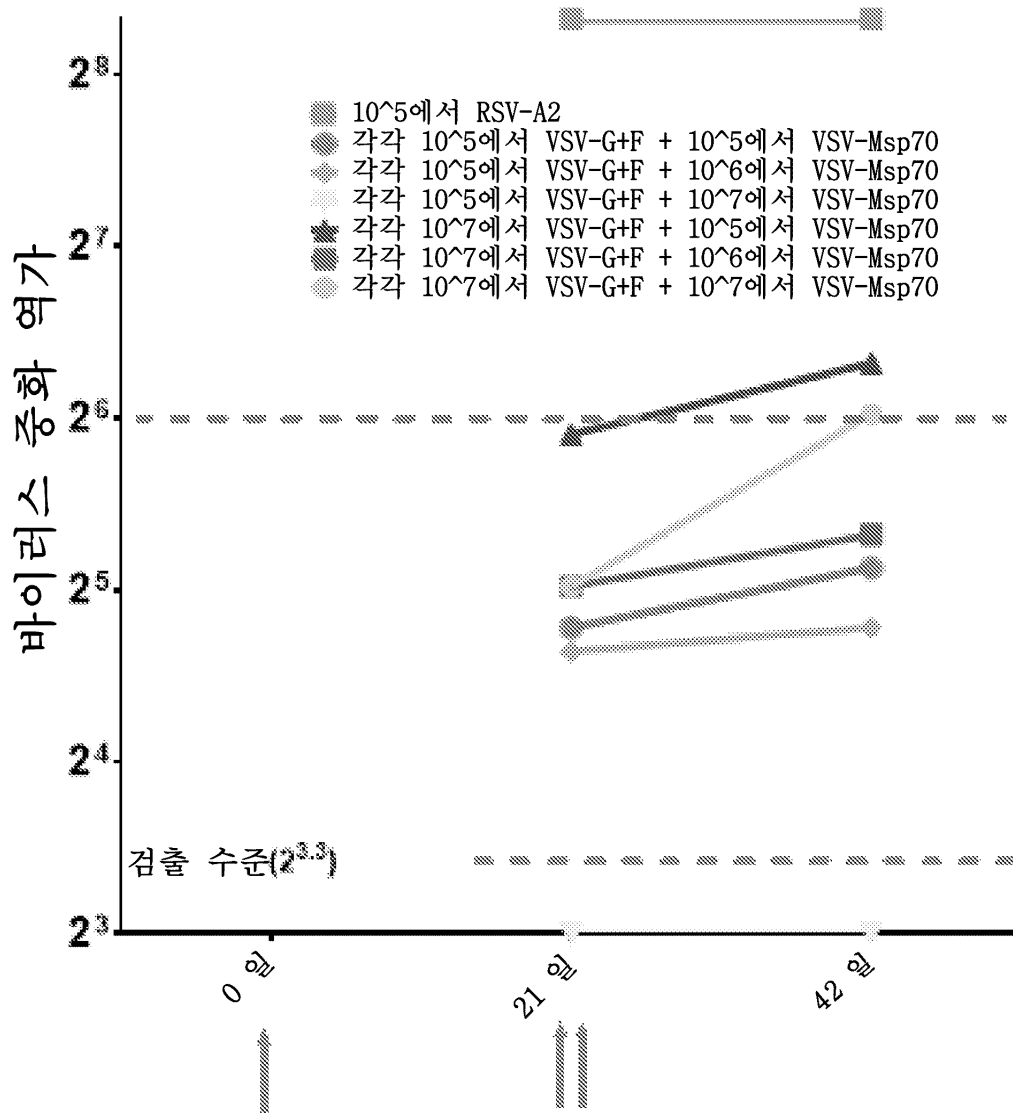


도면4b

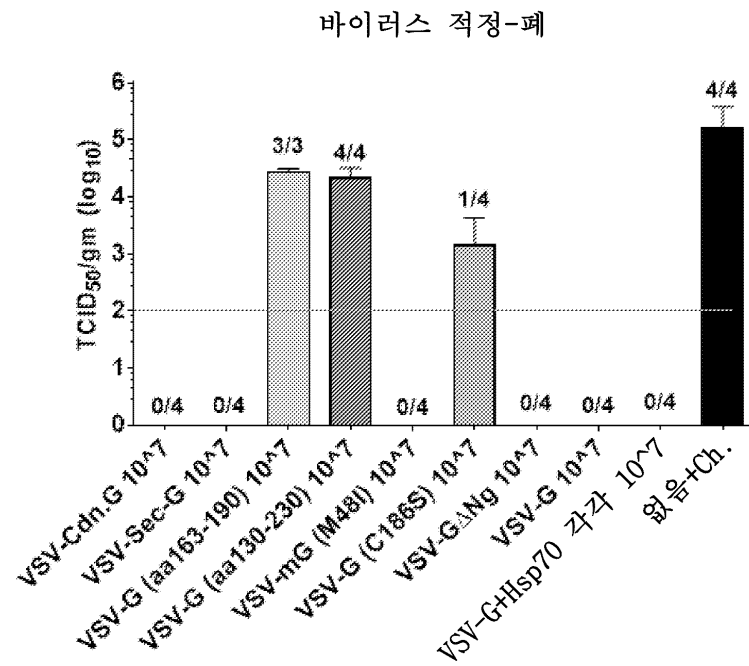


도면4c

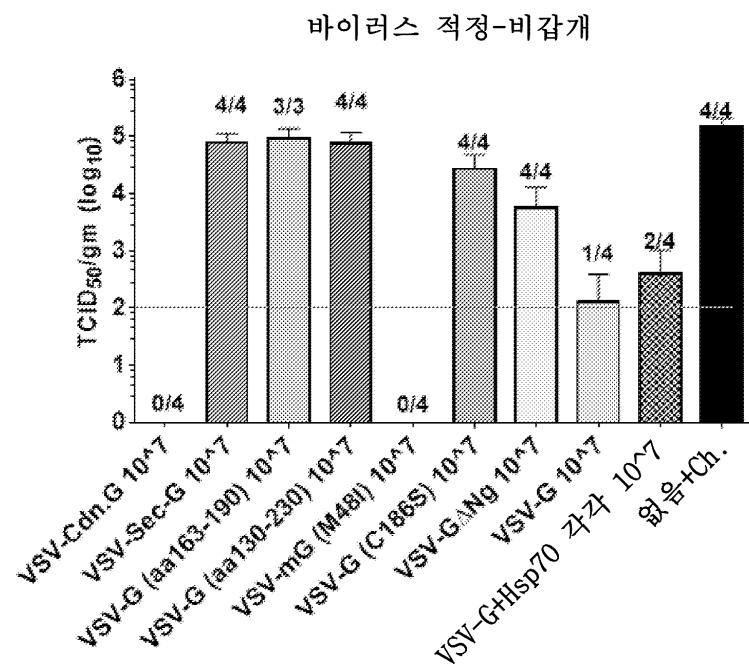
바이러스 중화 역가 - 혈청



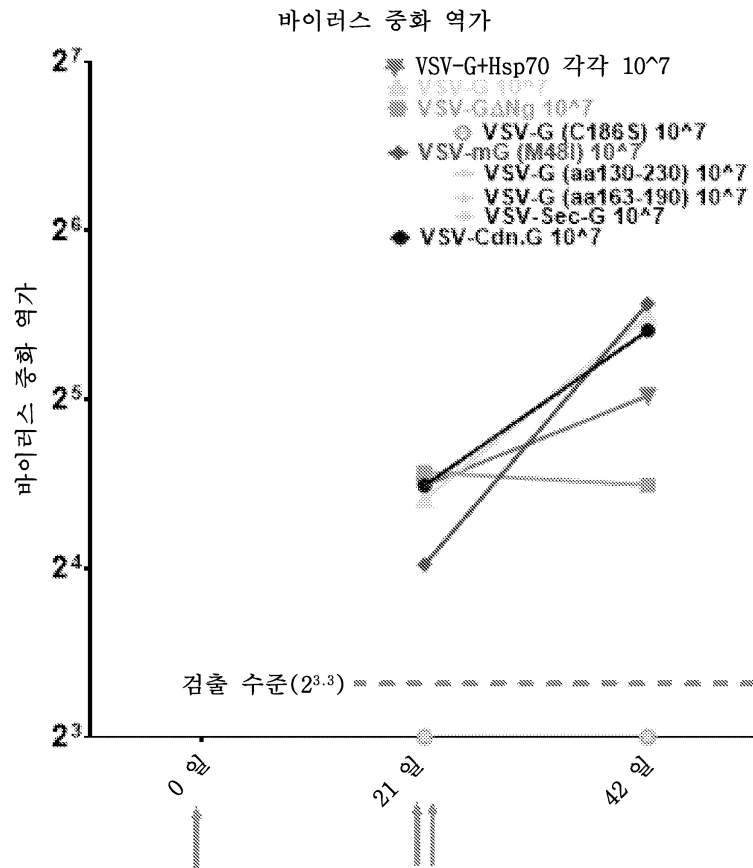
도면5a



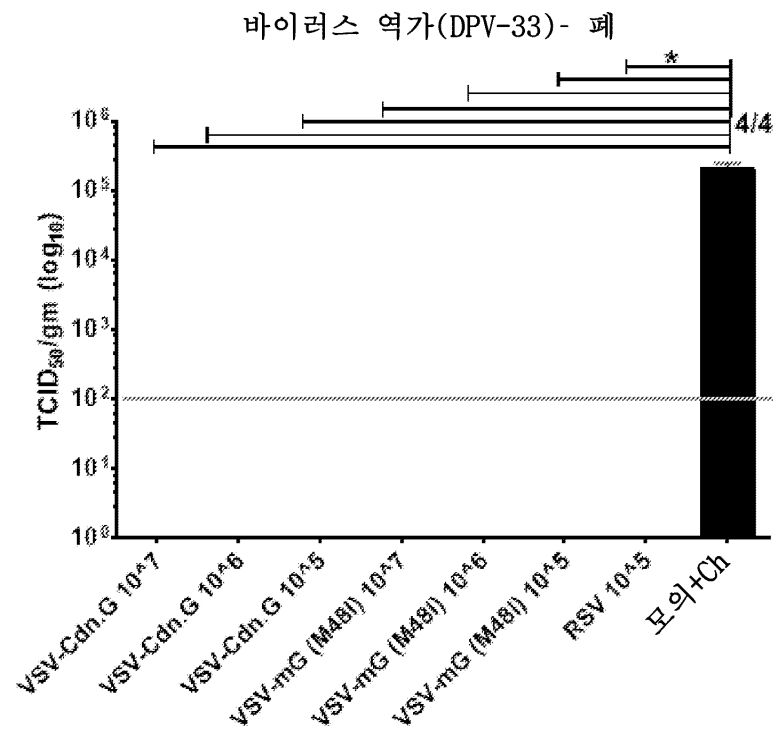
도면5b



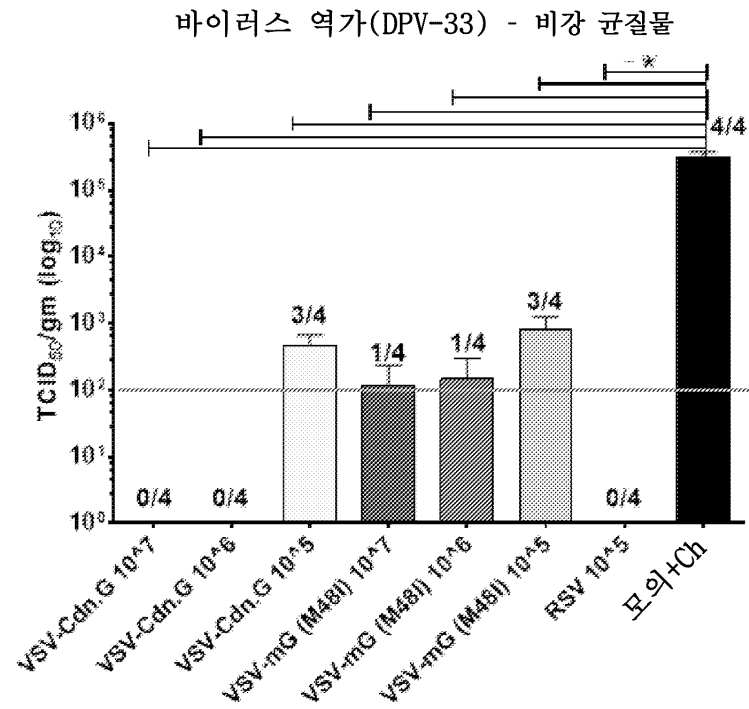
도면5c



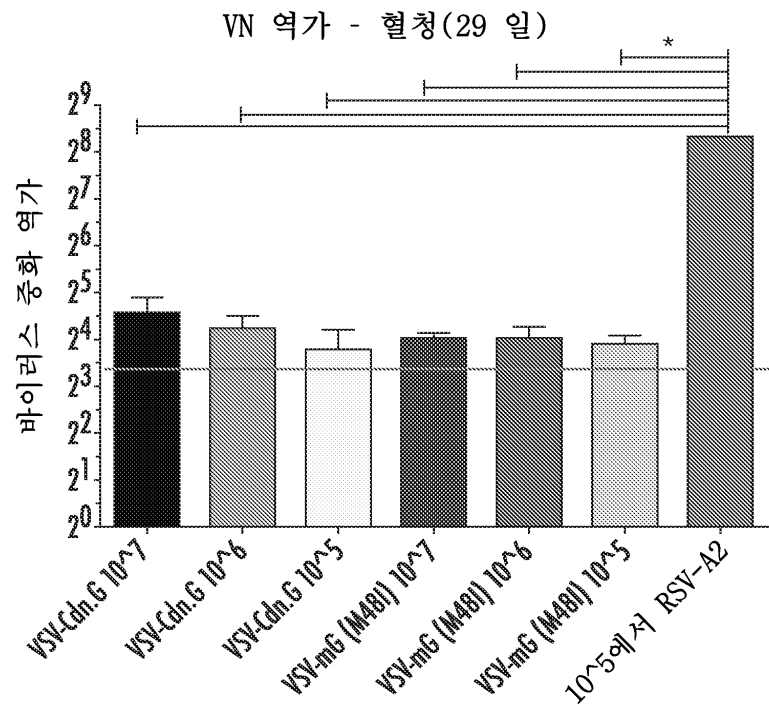
도면6a



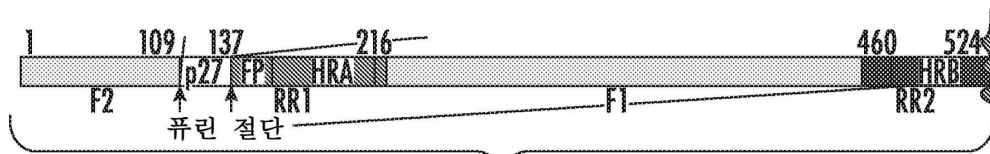
도면6b



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:

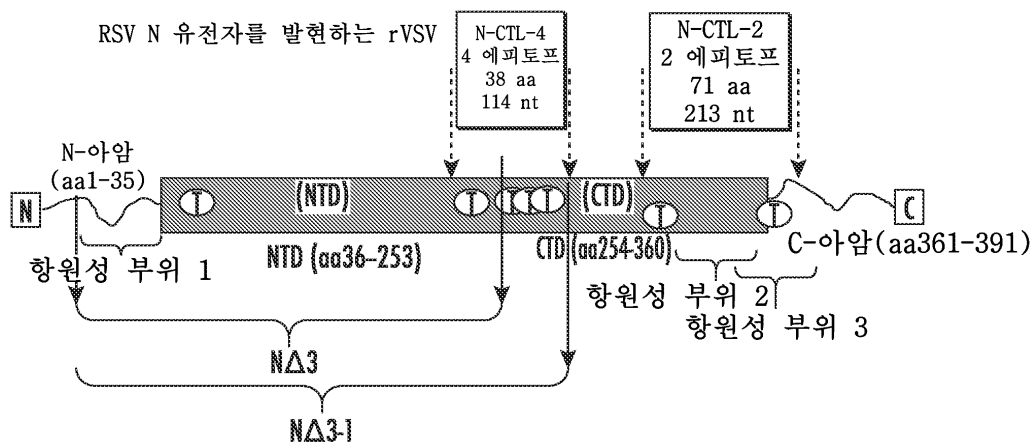
S-155-C } 항원성 '부위 Ø' 를 유지하기 위한 안정한 RSV-preF 삼량체의 경우
S-290-C }

치환:

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

(문헌[MCELLAN, ET AL. 2013])

도면8



서열 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 atcttaaadc ttagcacaa 120
 atcacattat ccattctggc aatgataatc tcaacttcac ttataattgc agccatcata 180
 ttcatagcct cggcaaacca caaagtcaca ccaacaactg caatcataca agatgcaaca 240
 agccagatca agaacacaac cccaacatac ctacccaga atcctcagct tggaatcagt 300
 ccctctaate cgtctgaat tacatcaca atcaccacca tactagcttc aacaacacca 360
 ggagtcaagt caacctgca atccacaaca gtcaagacca aaaacacaac aacaactcaa 420

 acacaacca gcaagccac caaaaaaca cgccaaaaca aaccaccaag caaacccaat 480
 aatgatitit actitgaagt gtccaacttt gtacctgca gcatatgcag caacaatcca 540
 acctgctggg ctatctgcaa aagaatacca acaaaaaaac caggaaagaa aaccactacc 600
 aagccacaa aaaaaccaac cctcaagaca accaaaaaag atcccaaacc tcaaaccact 660
 aaatcaaagg aagtaccac caccaagccc acagaagagc caaccatcaa caccacaaa 720
 acaaacatca taactacact actcacctcc aacaccacag gaaatccaga actcacaagt 780
 caaatggaaa cttccactc aacttctcc gaaggcaatc caagcccttc tcaagtctct 840

 acaacatccg agtaccatc acaaccttca tctccacca acacaccag ccagtag 897

<210> 2
 <211> 897
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic construct

<400> 2
 atgagcaaga acaaggacca gcggaccgcc aagacctgg agcggacctg ggacacctg 60
 aaccacctgc tgttcatcag cagctgcctg tacaagctga acctgaagag cgtggcccag 120
 atcaccctga gcatcctggc catgatcatc agcaccagcc tgatcatcgc cgccatcatc 180

ttcatcgcca gcgccaacca caaggtgacc cccaccaccg ccatcatcca ggacgccacc	240
agccagatca agaaccaccac cccacctac ctgaccaga accccagct ggcatcagc	300
cccagcaacc ccagcgagat caccagccag atcaccacca tcttgccag caccacccc	360
ggcgtgaaga gcacctgca gagcaccacc gtgaagacca agaaccacc caccaccag	420
accagccca gcaagccac caccaagcag cggcagaaca agcctccag caagcccaac	480
aacgacttc acttcgaggt gttcaacttc gtgccctgca gcatctgcag caacaacccc	540
acctgctggg ccatctgcaa gcggattccc aacaagaagc cggcaagaa gaccaccacc	600
aagccacca agaagccac cctgaagacc accaagaagg acccaagcc ccagaccacc	660
aagagcaagg aggtgcccac caccaagccc accgaggagc ccaccatcaa caccaccaag	720
accaacatca tcaccacct gctgaccagc aacaccaccg gcaacccga gctgaccagc	780
cagatggaga cttccacag caccagcagc gagggcaacc ccagcccag ccaggtgagc	840
accaccagcg agtaccacag ccagcccagc agcctccca acaccctcg gcagtag	897
<210> 3	
<211> 897	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 3	
atgagcaaga acaaggacca gcggaccgcc aagaccctgg agcggacctg ggacaccctg	60
aaccacctgc tgitcatcag cagctgccctg tacaagctga acctgaagag cgtggcccag	120
atcaccctga gcatcctggc cattatcatc agcaccagcc tgatcatgc cgccatcatc	180
ttcatcgcca gcgccaacca caaggtgacc cccaccaccg ccatcatcca ggacgccacc	240
agccagatca agaaccaccac cccacctac ctgaccaga accccagct ggcatcagc	300
cccagcaacc ccagcgagat caccagccag atcaccacca tcttgccag caccacccc	360
ggcgtgaaga gcacctgca gagcaccacc gtgaagacca agaaccacc caccaccag	420
accagccca gcaagccac caccaagcag cggcagaaca agcctccag caagcccaac	480
aacgacttc acttcgaggt gttcaacttc gtgccctgca gcatctgcag caacaacccc	540
acctgctggg ccatctgcaa gcggattccc aacaagaagc cggcaagaa gaccaccacc	600
aagccacca agaagccac cctgaagacc accaagaagg acccaagcc ccagaccacc	660
aagagcaagg aggtgcccac caccaagccc accgaggagc ccaccatcaa caccaccaag	720
accaacatca tcaccacct gctgaccagc aacaccaccg gcaacccga gctgaccagc	780

cagatggaga ccttccacag caccagcagc gagggcaacc ccagccccag ccaggtgagc 840
accaccagcg agtaccacag ccagcccagc agccctccca acaccctcg gcagtag 897

<210> 4

<211> 897

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 4

atgagcaaga acaaggacca gcggaccgcc aagacctgg agcggacctg ggacacctg 60
aaccacctgc tgttcatcag cagctgcctg tacaagtga acctgaagag cgtggcccag 120
atcacctga gcatcctggc catgatcatc agcaccagcc tgatcatcgc cgccatcatc 180
ttcatcgcca gcgccaacca caaggtgacc cccaccaccg ccatcatcca ggacgccacc 240
agccagatca agaaccacac cccacctac ctgaccaga acccccagct gggcatcagc 300

cccagcaacc ccagcgagat caccagccag atcaccacca tctggccag caccaccccc 360
ggcgtgaaga gcacctgca gagcaccacc gtgaagacca agaaccacac caccaccag 420
accagccca gcaagccac caccaagcag cggcagaaca agcctccag caagcccaac 480
aacgacttc acttcgaggt gttcaacttc gtgccctgca gcatctgcag caacaacccc 540
acctgtctggg ccatctccaa gcggattccc aacaagaagc ccggcaagaa gaccaccacc 600
aagccacca agaagccac cctgaagacc accaagaagg accccaagcc ccagaccacc 660
aagagcaagg aggtgccac caccaagccc accgaggagc ccaccatcaa caccaccaag 720

accaacatca tcaccacct gctgaccagc aacaccaccg gcaacccga gctgaccagc 780
cagatggaga ccttccacag caccagcagc gagggcaacc ccagccccag ccaggtgagc 840
accaccagcg agtaccacag ccagcccagc agccctccca acaccctcg gcagtag 897

<210> 5

<211> 756

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 5

atgatcatca gcaccagcct gatcatcgcc gccatcatct tcatgccag cgccaaccac 60
aagtgaccc ccaccaccgc catcatccag gacgccacca gccagatcaa gaaccaccac 120

cccacctacc tgaccacagaa cccccagctg ggcatcagcc ccagcaaccc cagcgagatc 180
accagccaga tcaccacat cctggccagc accacccccg gcgtgaagag caccctgcag 240
agcaccaccg tgaagaccaa gaacaccacc accaccacaga cccagcccag caagcccacc 300
accaagcagc ggcagaacaa gcctcccagc aagcccaaca acgacttcca cttcgaggtg 360
ttcaacttcg tgcctgcag catctgcagc aacaaccca cctgctgggc catctgcaag 420
cggattccca acaagaagcc cggcaagaag accaccacca agcccaccaa gaagcccacc 480
ctgaagacca ccaagaagga cccaagccc cagaccacca agagcaagga ggtgccacc 540

accaagccca ccgaggagcc caccatcaac accaccaaga ccaacatcat caccacctg 600
ctgaccagca acaccaccgg caaccccgag ctgaccagcc agatggagac cttccacagc 660
accagcagcg agggcaaccc cagccccagc caggtgagca ccaccagcga gtaccccagc 720
cagcccagca gccctccaa caccctcgg cagtag 756

<210> 6

<211> 897

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 6

atgtctaaaa acaaggatca gcgaaccgcc aaaaccctgg agcgtacatg ggatacactc 60

aaccaccttc tgttcataac tagctgctt tacaactta atctcaaaag cgtcgcccag 120
attacctct caatactggc tatgataatc tccacctctt tgataatagc cgctatcatt 180
ttcatagctt ctgcaaacca caaagtaact ccaaccacag ctataataca agatgccacc 240
tctcagatta aaaataccac acccacatat cttactcaga atcctcaatt ggggaatcagc 300
ccatctaagc catccgagat tacttcacag atcaccacaa tactcgcatc cacaacacca 360
gggtcaaat ccacctgca atcaactacc gtgaaaacta aaaagaccac tacaacacag 420
actcaacca gcaagcctac aacaaagcaa cgccagaata agccaccttc taagccaaac 480

aatgatttcc attttgaggt ctttaatttc gtgccttgct ctatatgttc caacaagcca 540
acttgctggg ccatttgcaa acgcatccca aataagaac cggtaagaa aaccacaacc 600
aagccaacta aaaagccaac tttgaagact accaaaaagg accctaagcc ccagacaact 660
aatcaaaag aagtccaac tactaagcca actgaggaac caacaataaa gactacaaaa 720
accaacatca tcacaacctc tcttactagc aagactactg gtaacccga gctgacaagc 780
cagatggaga cattccacag tacaagcagc gaaggaaacc caagccctag tcaagtgtcc 840

actacctcag aataccccag ccagccttcc tcacctccta 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 ctttaciaac ttaatctcaa 120
aagcgtcgcc cagattaccc tctcaatact ggctattata atctccacct ctttgataat 180
agccgctatc attttcatag cttctgcaaa ccacaaagta actccaacca cagctataat 240
acaagatgcc acctctcaga ttaaaaatac cacaccaca tatcttactc agaatcctca 300

attgggaatc agcccatcta agccatccga gattacttca cagatcacca caatactcgc 360
atccacaaca ccaggggtca aatccacct gcaatcaact accgtgaaaa ctaaaaagac 420
cactacaaca cagactcaac ccagcaagcc tacaacaaag caacgccaga ataagccacc 480
ttctaagcca aacaatgatt tccattttga ggtctttaat ttctgtcctt gctctatatg 540
ttccaacaag ccaacttgct gggccatttg caaacgcac ccaataaga aaccgggtaa 600
gaaaaccaca accaagccaa ctaaaaagcc aactttgaag actaccaaaa aggaccctaa 660
gccccagaca actaaatcaa aagaagtccc aactactaag ccaactgagg aaccaacaat 720

aaagactaca aaaaccaaca tcatcacaac ctttcttact agcaagacta ctggtaaccc 780
cgagctgaca agccagatgg agacattcca cagtacaagc agcgaaggaa acccaagccc 840
tagtcaagtg tcactacct cagaataccc cagccagcct tctcacctc ctaacacacc 900
ccggcaatag cccgggttca t 921

<210> 8

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 8

ttccacttcg aggtgttcaa cttcgtgccc tgcagcatct gcagcaacaa ccccacctgc 60

tgggcatct gcaagcggat tccc 84

<210>	9	
<211>	303	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	synthetic construct	
<400>	9	
accgtgaaga ccaagaacac caccaccacc cagaccagc ccagcaagcc caccaccaag	60	
cagcggcaga acaagcctcc cagcaagccc aacaacgact tccacttcga ggtgttcaac	120	
ttcgtgccct gcagcatctg cagcaacaac cccacctgct gggccatctg caagcggatt	180	
cccaacaaga agcccggcaa gaagaccacc accaagccca ccaagaagcc caccctgaag	240	
accaccaaga aggaccccaa gcccagacc accaagagca aggaggtgcc caccaccaag	300	
ccc	303	
<210>	10	
<211>	1725	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	synthetic construct	
<400>	10	
atggagttgc taatcctcaa agcaaatgca attaccacaa tctcactgc agtcacattt	60	
tgttttgctt ctggtcaaaa catcactgaa gaattttatc aatcaacatg cagtgcagtt	120	
agcaaaggct atcttagtgc tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa	180	
ttaagtaata tcaagaaaaa taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa	240	
caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca	300	
caagcaacaa acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac	360	
aatgcaaaaa aaaccaatgt aacattaagc aaaaaagga aaagaagatt tcttggtttt	420	
ttgttaggtg ttggatctgc aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta	480	
gaagggaag tgaacaagat caaaagtgc ctactatcca caaacaaggc ttagtcagc	540	
ttatcaaatg gagttagtgt tttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat	600	
aaacaattgt tacctattgt gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg	660	
atagatttcc aaaaaagaa caacagacta ctagagatta ccagggaatt tagtgtaaat	720	
gcaggcgtaa ctacacctgt aagcacttac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta	780	
atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaata	840	

gttagacagc aaagttactc tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgta	900
gtacaattac cactatatgg tgttatagat acaccctgtt ggaaactaca cacatcccct	960
ctatgtacaa ccaacacaaa agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga	1020
tggtactgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttccac aagctgaaac atgtaaagtt	1080
caatcaaadc gagtattttg tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaagtaaat	1140
ctctgcaatg ttgacatatt caaccccaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca	1200
gatgtaagca gctccgttat cacatctcta ggagccattg tgtcatgcta tggcaaaact	1260
aatgtacag catccaataa aaatcgtgga atcataaaga ctttttcta cgggtgcat	1320
tatgtatcaa ataaaggggt ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat	1380
aagcaagaag gtaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgacca	1440
ttagtattcc cctctgatga atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac	1500
cagagcctag catttattcg taaatccgat gaattattac ataatgtaa tgctggtaaa	1560
tccaccacaa atatcatgat aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca	1620
ttaattgctg ttggactgct cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc	1680
aaagatcaac tgagtgggat aaataatatt gcatttagta actaa	1725
<210> 11	
<211> 1941	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 11	
atggagctgc tcatctgaa ggccaacgcc atcaccacca tctcaccgc cgtgaccttc	60
tgcttcgcca gcggccagaa tatcacagag gaattttatc agtctacttg tagtgccgtc	120
agtaaaggat atctgagcgc tctcagaaca ggatggtaca ctagtgttat tacaatagaa	180
ttgtcaaata tcaagaaaaa taagtgaac ggtactgacg ctaaggttaa gctcatcaaa	240
caggaacttg ataaatataa gaacgcagtt acagaacttc agcttcttat gcagtccaca	300
caagccacca ataataaagc taaaaaagaa ctcccacggt tcatgaacta cacactgaac	360
aatgcaaaaa aaaccaacgt aacccttagc aagaaaaaga aaaaaaagtt ccttggttc	420
ctcctcggag taggcagcgc tattgcaagt ggggtagccg tgtgtaaggt tttgcatctc	480
gaaggagaag tgaataaaat aaagagcgc ttgctgtcca ctaataaggc cgtagtcagc	540
cttagcaatg gcgtatccgt tctgaccttt aaagtactgg atttgaagaa ctacatcat	600

aaacagcttc tccccatttt gaataagcaa tcatgttcta tcagtaacat agaaaccgtc 660
atcgaattcc aacaaaaaaaa caatcggcctt ttggaaataa ctctgaatt ttctgtaaac 720
gcaggcgtga caactcccgat atcaacctac atgttgacca atagcgaact gctgtcactc 780
attaacgaca tgccaatcac taacgaccag aaaaaactta tgagcaataa tgtacagatt 840

gtaagacagc aaagttacag cataatgtgc attattaagg aagaagtttt ggcatacgtt 900
gtccaactcc ccccttatgg gggtcattgat accccctgct ggaagctgca tactagccca 960
ttgtgtacta ccaacaccaa agagggtagt aacatatgcc tcaccagaac tgaccgaggc 1020
tggtactgtg ataatgtcgg aagtgtcagt ttctttcttc aagcagagac ctgcaaagtt 1080
cagtccaacc gcgtgttctg tgatacaatg aactccctga cactccctag cgaagtcaac 1140
ctttgtaacg tcgatatatt taatcctaaa tacgattgta agatcatgac ttcaaaaact 1200
gacgtatcct ctccgttat tacttctttg ggtgccatag ttagttgcta cggcaaaaca 1260

aaatgcaccg catctaataa aaacagagga attattaaga cattttcaa tggttgcgac 1320
tacgttagta ataaagggtg agatacagta agtgttggtg acaccctcta ttacgtgaac 1380
aaacaggaag ggaaaagcct gtacgtgaaa ggggagccca taatcaact ctacgacccc 1440
cttgtatttc ctagtatga atttgacgcc tccatcagtc aagtgaacga aaagatcaac 1500
caaagccttg ctttcatccg caaatccgat gagttgctcc acaatattaa aggctcggga 1560
tatataccgg aggccccgag agatgggtcaa gcttatgtgc gcaaagacgg tgagtgggtc 1620
ttgttatcta catttttggg taacactaat agtggaggta gcacgacgac aattactaat 1680

aataactcgg gaactaactc aagctccact acctacactg tcaaatctgg tgatacattg 1740
tggggcataa gtcaaagata tggatattca gtagcccaaa ttcaatcggc gaataattta 1800
aagagcacia taattttacat aggccagaag ctgctcctga caggttccgc ctctgcaacc 1860
aatagcggag gcagcaacia cagtgttca acgacacca ccacctcgtt tactcctgct 1920
aagccaacia gtcaaacaac t 1941

<210> 12

<211> 1725

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 12

atggaacttc ttatattgaa ggcaaacgca atcaccacca ttttgactgc ggttacattc 60
tgtttcgcct caggtcaaaa tattacagaa gaattctacc agagcacatg ctgagcggtg 120

tcaaagggtt acttgtcagc ccttaggacc ggatgggtata cctctgtaat aacaatagaa	180
ctttcaaaca ttaaaaaaaaa taagtgcac gggaccgatg caaaagttaa actgatcaag	240
caagaactgg acaagtataa aaacgcagtc actgaacttc aacttcttat gcagtccacg	300
caagccacta ataataaggc taagaaagaa ctgccaaggt ttatgaacta taccctgaac	360
aacgcgaaga agactaatgt cactgtgtca aaaaagaaaa agaaaaaatt cctgggggttc	420
ctgctcggag taggcagtgc aatcgctct ggagtagccg tatgtaaagt attgcacctt	480
gaaggagaag taaacaaat aaagagcgt ctgctctcta cgaacaaagc tgttgtaagt	540
ctgagcaatg gcgtctcagt cctgacattt aaagtcttg atttgaaaa ttatatggac	600
aaacaactcc tcctatcct caacaacag tcttgctcta tttcaaatat tgagacagtt	660
atcgaatttc agcaaaaaa caataggctc ctgaaatca cagagaatt ttctgtaaac	720
gctggagtca caacaccagt atctacgtat atgctacca attccgaact tctttcattg	780
ataaatgata tgcccataac aaacgaccag aaaaaattga tgtccaataa tgtccaaatc	840
gttcgccaac agagctattc tatcatgtgt ataataaaag aggaagttct cgcttacgtt	900
gtccaactgc cgctgtacgg ggtgatggac acaccttgct ggaaacttca tactagccct	960
ctgtgcagca ctaacaccaa ggaaggatca aatatctgcc tcacgcgaac tgacaggggt	1020
tggtagctgtg ataacgtgg ttccgtgtca ttttttctc aagctgagac gtgtaaagta	1080
cagtccaatc gagttttctg cgatactatg aactactca ccttgccgtc agaggtgaac	1140
ctctgtaacg tagatatatt taaccgaaa tacgactgta agattatgac ttcaaagacc	1200
gatgtgtcaa gtcctcat tacctccttg ggagcaattg tttcttgcta tggtagacg	1260
aagtgcactg cgagcaacaa gaatcgcggt atcatcaaga cgttctccaa cggatgcgat	1320
tatgtaagta acaagggagt tgacacggtg agttaggga acagttgta ctatgtaaac	1380
aagcaggagg ggaagtcctt gtatgtcaag ggcgaaccta ttatcaactt ctacaccca	1440
ttggtgttcc ctatgacga gtttgatgct agtatttccc aggtcaacga gaagataaac	1500
caaagtttg ctttcattag gaagagcgt gagcttctcc acaatgtgaa cgccgggaag	1560
agtacgacta atattatgat cacaaccatc ataatcgtca ttatcgttat ttgtctctca	1620
ctgattgcag tcggacttct gctgtactgc aaagctcgca gtacccagc cagctttcc	1680
aaggaccaac tttcaggcat taataacatc gcattttcta attaa	1725
<210> 13	
<211> 1509	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> synthetic construct

<400> 13

atggaacttt tgatactgaa ggccaacgcc ataacgacga tctgacagc tgtaactttt 60
tgcttcgca gcggtcaaaa cataaccgag gaattttatc agtcaacgtg ctctgctgtt 120
agcaaaggat atctcagcgc actcaggacg ggctgggtaca cgtcagtcac aacgattgag 180
ctgtctaata tcaagaagaa caaatgcaac ggaacggacg ccaaagtcaa gtcataaaaa 240

caagaattgg acaagtacaa gaatgctgtg acggagcttc agctcttgat gcagtccacc 300
caagcgacga ataatagagc gaggagagag ctcccaagat ttatgaacta tacactgaac 360
aatgcaaaga agactaatgt gacccttagc aagaaaagaa aaagaagagc gattgcaagt 420
ggagtggctg tgtcaaaggt cctgcacctt gaaggtagg tgaacaagat taaatccgcg 480
ctgctttcta cgaacaaagc tgtcgttagt ttgtccaatg gcgtttcagt gtcacttcc 540
aaggtattgg atttgaagaa ttatatgac aaacagctcc ttccgattgt taataaacag 600
agttgctcaa tttctaacat cgaaactgtc atagagtttc agcagaagaa caatcggctc 660

ttggaataa caaggagtt ttcagtcaac gccggggtaa caacacccgt gtccacatac 720
atgctgacaa actccgagtt gctctctctt atcaacgaca tgccaattac aaacgaccag 780
aagaaattga tgtccaacaa cgtccaaatc gtacgacagc agtcttatc cattatgagt 840
attattaagg aagaggtatt ggcttatgta gtacaactcc ccttgtagcg ggtaatagac 900
acccctgtt ggaaactgca tacgagtcct ctgtgtacaa ccaatacga ggagggtcc 960
aatatatgtt tgacaagaac tgaccgcggtc tggtagctgtg ataatgctgg tagtgtagc 1020
ttctttccac aagcggagac ttgcaaggta caatctaac gccgtttctg cgatacgatg 1080

aactctctga ctctgccgag tgaggtcaac ctgtgcaacg tggacatatt caatccgaag 1140
tacgattgta aaattatgac atccaagaca gatgtaagca gctctgttat tacgtcactg 1200
ggcgctattg tgctatgcta cggttaagact aaatgtaccg catccaataa aaacaggggg 1260
attattaaaa cttcagcaa cggatgcgat tatgtcagca ataagggcgt ggataccgta 1320
tccgttggca atactctcta ttacgtaaat aaacaggaag gcaaatctct ctatgttaaa 1380
ggcgaaccta taatcaattt ttacgatccg ctgtatttcc ctccgatga attcgatgcc 1440
tctatctctc aagttaacga aaaaatcaat caatctctgg catttattag gaagtcagat 1500

gaactccta 1509

<210> 14

<211> 1725

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 14

atggaattgc tcattttgaa agctaattgct ataacaacaa tactcacggc tgtaactttt	60
tgctttgcct ctggtcaaaa cataacggaa gagttttatc agtcaacgtg ttcagccgta	120
tcaaaagggg atcttagcgc actgcgcact ggatgggtaca cgtctgtgat taccattgaa	180
ctcagtaata tcaaggaataa taaatgcaac ggactgatg caaaagtcaa gtcataaaaa	240
caggagcttg acaagtacaa aaatgcggtt acagaactcc agtcctttat gcaatctacc	300
ccagcaacca acaacaaagc caagaaggag ctgcccagggt ttatgaacta tacacttaac	360
aacgcgaaga aaaccaatgt cactctcagt aaaaagaaaa aaaagaagtt cttgggggttc	420
cttctcggtg ttggaagcgc cattgcaagc ggtgtagcag ttgcaaaagt tctccacctt	480
gagggggagg tgaacaaaat taaatctgcc ctctctctcaa ctaacaaagc cgtcgtcagc	540
ttgagtaacg gcgtaagcgt actcactttc aaagtctctg atctgaagaa ctatatgtat	600
aaacagctgc tccaataact gaacaagcag tcatgcagca tcagcaacat tgaaaccgtg	660
atagagtcc agcagaaaaa taataggctt ttggagataa ctcgaggagt ttcagtcaac	720
gcgggtgtaa caacgccagt ttccacgtat atgctgacaa acagttagct cctgagcctg	780
ataaatgata tgccaatcac aaacgatcag aaaaaactca tgtccaataa cgttcagata	840
gtacggcaac agagttacag cataatgtgc ataattaaag aggaggtcct ggcttatgtt	900
gtccagcttc cactgtacgg ggttatagat accccatgtt ggaagctcca tacatctccc	960
ctgtgtacta ctaacaccaa ggagggaagc aatatatgtt tgactcgac tgacaggggt	1020
tggtactgtg ataatgccgg gtccgtgagc tttttccgc aggtgaaac ttgcaagggtg	1080
caatctaacc gagtgttctg tgacactatg aattctctga ctctcccgtc agaagtaaac	1140
ttgtgtaatg tcgacatatt taacctaaa tacgattgta agatcatgac aagcaaaaca	1200
gacgtctcaa gttctgtcat aacaagcttg ggcgcgattg tgtctgttta tggtaaaacc	1260
aaatgcacgg cgtccaacaa aaataggggc attattaaaa ctttttccaa cggctgtgat	1320
tacgtctcca ataaaggagt ggatacggtc tcagttggga atactctgta ctatgttaac	1380
aaacaagagg gcaagtctct ttatgtgaaa ggggaaccga ttataaactt ttacgacccg	1440
cttgtgttcc cgtccgatga gttcgatgcg agtatttccc aagtcaacga gaagataaac	1500
cagtcctctg cgtttatccg caaaagtac gagtccttc ataacgttaa tgctggttaag	1560
tccactacga acatcatgat cacaacaatt atcatagtca ttattgttat actgcttagc	1620
ctgatcgctg tagggttgct cttgtactgt aaagcgaggt ctacccaggt tacccttagt	1680

aaagaccaat tgagtgggat caacaacatt gcgttttcca 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
gatgctaate ataaattcac tgggttaata ggtatgttat atgcgatgtc taggttagga	180
agagaagaca ccataaaaat actcagagat gcgggatatc atgtaaaagc aaatggagta	240
gatgtaacaa cacatcgtca agacattaat ggaaaagaaa tgaaatttga agtgtaaca	300
ttggcaagct taacaactga aattcaaate aacattgaga tagaatctag aaaatcctac	360
aaaaaaatgc taaaagaaat gggagaggta gctccagaat acaggcatga ctctcctgat	420
tgtgggatga taatattatg tatagcagca ttagtaataa ctaaattagc agcaggggac	480
agatctggtc ttacagccgt gattaggaga gctaataatg tcctaaaaaa tgaaatgaaa	540
cgttacaag gcttactacc caaggacata gccacagct tctatgaagt gtttgaaaaa	600
catccccact ttatagatgt tttgttcat ttgggtatag cacaatcttc taccagaggt	660
ggcagtagag ttgaagggat tttgcagga ttgtttatga 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
gatgctaate ataaattcac tgggttaata ggtatgttat atgcgatgtc taggttagga	180
agagaagaca ccataaaaat actcagagat gcgggatatc atgtaaaagc aaatggagta	240
gatgtaacaa cacatcgtca agacattaat ggaaaagaaa tgaaatttga agtgtaaca	300
ttggcaagct taacaactga aattcaaate aacattgaga tagaatctag aaaatcctac	360
aaaaaaatgc taaaagaaat gggagaggta gctccagaat acaggcatga ctctcctgat	420

tgtgggatga taatattatg tatagcagca ttagtaataa ctaaattagc agcaggggac	480
agatctgggc ttacagccgt gattaggaga gctaataatg tcctaaaaa tgaaatgaaa	540
cgttacaaag gcttactacc caaggacata gccaacagct tctatgaagt gtttgaaaaa	600
catccccact ttatagatgt tttgttcat ttggtatag cacaatcttc taccagaggt	660
ggcagtagag ttgaaggat tttgcagga ttgtttatga atgcctatgg tgcagggcaa	720
gtgatgttac ggtggggagt cttagcaaaa tcagttaaaa at	762
<210> 17	
<211> 213	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 17	
gcaggattct accatatatt gaacaacca aaagcatcat tattatcttt gactcaattt	60
cctcacttct ccagtgtagt attaggcaat gctgctggcc taggcataat gggagagtac	120
agaggtacac cgaggaatca agatctatat gatgcagcaa aggcatatgc tgaacaactc	180
aaagaaaatg gtgtgattaa ctacagtgt cta	213
<210> 18	
<211> 114	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 18	
tctaccagag gtggcagtag agttgaaggg atttttcag gattgtttat gaatgcctat	60
ggtgcagggc aagtgatgtt acggtgggga gtcttagcaa aatcagttaa aaat	114
<210> 19	
<211> 585	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 19	
atgtcacgaa ggaatccttg caaatitgaa attcgaggtc attgcttaaa tggtaagagg	60
gtgcatttta gtcataatta ttttgaatgg ccaccccatg cactgcttgt aagacaaaac	120

tttatgttaa acagaatact taagtctatg gataaaagta tagatacctt atcagaaata	180
agtggagctg cagagttgga cagaacagaa gagtatgctc ttggtgtagt tggagtgcta	240
gagagttata taggatcaat aaacaatata actaaacaat cagcatgtgt tgccatgagc	300
aaactcctca ctgaactcaa tagtgatgat atcaaaaagc tgagggacaa tgaagagcta	360
aattcaccca agataagagt gtacaatact gtcatatcat atattgaaag caacaggaaa	420
aacaataaac aaactatcca tctgttaaaa agattgccag cagacgtatt gaagaaaacc	480
atcaaaaaca cattggatat ccataagagc ataaccatca acaacccaaa agaatcaact	540
gttagtgata caaatgacca tgccaaaaat aatgatacta cctga	585
<210> 20	
<211> 1926	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 20	
atggccaaag ccgcggcagt cggcatcgac ctgggcacca cctactcctg cgtgggggtg	60
ttccaacacg gcaaggtgga gatcatcgcc aacgaccagg gcaaccgcac cccccccagc	120
tacgtggcct tcacggacac cgagcggctc atcggggatg cggccaagaa ccaggtggcg	180
ctgaacccgc agaacaccgt gtttgacgcg aagcgcctga ttggccgcaa gttcggcgac	240
ccggtgggtg agtcggacat gaagcactgg cttttccagg tgatcaacga cggagacaag	300
cccaaggtgc aggtgagcta caagggggag accaaggcat tctaccccga ggagatctcg	360
tccatgggtg tgaccaagat gaaggagatc gccgaggcgt acctgggcta cccggtgacc	420
aacgcggtga tcaccgtgcc ggcctacttc aacgactcgc agcgccaggc caccaaggat	480
gcgggtgtga tcgcggggct caacgtgctg cggatcatca acgagccac ggccgcgcgc	540
atgcctacg gcctggacag aacgggcaag ggggagcgca acgtgctcat ctttgacctg	600
ggcgggggca ctttcgacgt gtccatcctg acgatcgacg acggcatctt cgaggtgaag	660
gccacggcgg gggacaccca cctgggtggg gaggactttg acaacaggct ggtgaaccac	720
ttcgtggagg agttcaagag aaaacacaag aaggacatca gccagaacaa gcgagccgtg	780
aggcggctgc gcaccgcctg cgagagggcc aagaggaccc tgtcgtccag caccagggcc	840
agcctggaga tcgactccct gtttgagggc atcgacttct acacgtccat caccagggcg	900
aggttcgagg agctgtgctc cgacctgttc cgaagcacc tggagcccgt ggagaaggct	960
ctgcgcgacg ccaagctgga caaggcccag attcacgacc tggtcctggt cgggggctcc	1020

acccgcatcc ccaaggtgca gaagctgctg caggacttct tcaacgggcg cgacctgaac	1080
aagagcatca accccgacga ggctgtggcc tacggggcgg cgggtcaggc ggccatcctg	1140
atgggggaca agtccgagaa cgtgcaggac ctgctgctgc tggacgtggc tcccctgtcg	1200
ctggggctgg agacggccgg aggcgtgatg actgccctga tcaagcgcaa ctccaccatc	1260
cccaccaagc agacgcagat ctccaccacc tactccgaca accaaccggc ggtgctgac	1320
caggtgtacg agggcgagag ggccatgacg aaagacaaca atctgttggg gcgcttcgag	1380
ctgagcggca tccctccggc cccagggggc gtccccaga tcgaggtgac ctccgacatc	1440
gatgccaacg gcatcctgaa cgtcacggcc acggacaaga gcaccggcaa ggccaacaag	1500
atcaccatca ccaacgacaa gggccgcctg agcaaggagg agatcgagcg catggtgcag	1560
gaggcggaga agtacaagc ggaggacgag gtgcagcgcg agagggtgtc agccaagaac	1620
gccctggagt cctacgcctt caacatgaag agcggcgtgg aggatgaggg gctcaagggc	1680
aagatcagcg aggcggacaa gaagaagggtg ctggacaagt gtcaagaggt catctcgtgg	1740
ctggacgcca acaccttggc cgagaaggac gagtttgagc acaagaggaa ggagctggag	1800
caggtgtgta accccatcat cagcggactg taccagggtg ccggtggtcc cgggcctggg	1860
ggcttcgggg ctcagggtcc caaggaggagg tctgggtcag gccccacat tgaggaggtg	1920
gattag	1926
<210> 21	
<211> 2682	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic construct	
<400> 21	
atgtcaaaa acaaggatca acgaacggct aaaacactgg aaagaacttg ggatactctt	60
aatcaccttc ttttcacag ctctgtttg tataagtga acttgaaaag ttagcacaa	120
attaccttgt caattctggc tatgattatt tccactagtt tgatcattgc tgcgattata	180
tttattgctt ctgcaaatca taaggtaacc ccgactacag cgatcattca ggacgtaca	240
agtcaataa agaaccacac accgacgtac ttgaccaga atccccagct tggcatcagt	300
ccttctaacc ctctgaaat cacctccaa atcaccacta tccttgctc taccacacct	360
ggagtaaaga gtacattgca gtctactacc gttaagacca agaacacaac cacaactcaa	420
acgcagccat ctaagccaac taccaaacag cggcaaaaata aacctccatc taaaccgaat	480
aacgattttc actttgaagt attcaacttt gtccctgct caatttcag caataatccg	540

acctgctggg ctatatgtaa gcggatacca aataaaaagc caggaaagaa aactacaaca	600
aaacctacga agaagcctac actgaagacc acaaaaaaag acccaaaacc ccagacaacc	660
aagtccaagg aagttccac tactaagccc actgaagagc ctaccataaa taccaccaag	720
acaaacatca taaccacctt gctcacctct aatactaccg gaaaccctga gctcacttcc	780
caaattggaaa cgttccattc aactagtagt gagggcaacc cgagtccag ccaggtctct	840
acaacctcag aatacccctc ccaacctagt tcaccccaa atactccag gcagggatecc	900
ggagaggga gaggaagttt gctgacatgt ggagatgtgg aggaaaatcc cggccaatg	960
gagcttctga tcttgaaagc taacgtatt actactatac ttaccgccgt aacattctgc	1020
ttcgctccg gacaaaacat cacagaagag ttctatcaat ccacgtgcag cgctgtgtct	1080
aagggtatc tgagcgcat gagaacgggg tggatactt ccgtaattac tatagagctg	1140
tcaaacatta agaaaaaca gtgtaacggt accgacgcta aagtaaagct catcaagcag	1200
gagctggata aatacaaaaa tgctgtcact gaactccagc ttcttatgca atctaccaa	1260
gcaaccaaca accgggctag gcgcgaattg ccaggttca tgaattatac attgaacaac	1320
gcaaaaaaga ctaatgtaac cctcagcaag aaacgcaaga ggcggttctt gggatttctt	1380
ctcggagtag gtccgctat agcgtccgga gtagcggtct caaaagtatt gcatctggaa	1440
ggcgaagtta acaaaattaa gagcgcgtc ctcagcacca acaaggcggt agtcagcctc	1500
agcaacggcg tatctgttct cacatctaaa gttttggacc tgaaaaacta tatagacaag	1560
cagttgcttc cgatagtaaa taagcaatca tgttccattt caaacataga aacggttatc	1620
gagtttcaac agaaaaataa tagattgctt gagatcaca gagagtctc tgtcaatgca	1680
ggtgtgacta cgccggtcag cacatatagt ctcacgaata gtgaactgct gagtcttata	1740
aatgatatgc cgattactaa tgaccaaaaa agctcatga gcaacaatgt ccaaatcgtt	1800
cgacaacaaa gttactctat catgagcatc atcaaagagg aggttctcgc atatgtcgtg	1860
cagcttccgt tgtatgggt aatagatacc ccgtgctgga agctgcacac ctctccactg	1920
tgcacaacca atactaaaga ggggtcta atctgtctca cgagaacgga tcgaggatgg	1980
tactgcgata acgccggtag tgtgagctt tccccagg ctgaaacctg taaggtag	2040
agtaacaggg tattctgtga cactatgaac tcactcacac tgccaagtga agtgaacctt	2100
tgtaacgttg acatatttaa tccaagtac gactgcaaaa tcatgacaag caaaaccgac	2160
gtttctcaa gcgtcataac gagtttgggt gctatagtaa gttgctatgg gaaaaccaag	2220
tgcacggcat ccaataagaa cagagggatc ataaaaacgt tctccaacgg atgtgactat	2280
gtgtcaaaca agggggtga tacggtatca gttggaaata ccttttatta tgtcaacaag	2340
caggaaggaa agagcctcta tgtaaaaggc gaaccataa tcaattttta tgaccactc	2400

gtattcccta gtgatgagtt cgatgcctct attagccagg taaatgagaa gatcaaccag	2460
agtttggcct ttatccgcaa atctgacgag ctgctccata atgtcaatgc agggaaaagt	2520
acgactaata tcatgattac tacgattatt atcgatcatca tegtcatcct 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 gagaaacttt aacagtaatc	60
aaaatgtctg ttacagtcaa gagaatcatt gacaacacag tcatagttcc aaaacttcct	120
gcaaattgagg atccagtgga ataccggca gattacttca gaaaatcaaa ggagattcct	180
ctttacatca atactacaaa aagtttgtca gatctaagag gatatgtcta ccaaggcctc	240
aaatccggaa atgtatcaat catacatgtc aacagctact tgtatggagc attaaaggac	300
atccggggta agttggataa agattgggtca agtttcggaa taaacatcgg gaaagcaggg	360
gataaatcg gaatatttga ccttgtatcc ttgaaagccc tggacggcgt acttcagat	420
ggagtatcgg atgcttcag aaccagcgca gatgacaaat ggttgccttt gtatctactt	480
ggcttataca gagtgggcag aacacaaatg cctgaatata gaaaaagct catggatggg	540
ctgacaaatc aatgcaaaat gatcaatgaa cagtttgaac ctcttgtgcc agaaggtcgt	600
gacatttttg atgtgtgggg aaatgacagt aattacacaa aaattgtcgc tgcagtggac	660
atgttcttcc acatgttcaa aaaacatgaa tgtgcctcgt tcagatacgg aactattgtt	720
tccagattca aagattgtgc tgcattggca acatttggac acctctgcaa aataaccgga	780
atgtctacag aagatgtaac gacctggatc ttgaaccgag aagttgcaga tgaaatggtc	840
caaatgatgc ttccaggcca agaaattgac aaggccgatt catacatgcc ttatttgatc	900
gactttggat tgtcttctaa gtctccatat tcttccgtca aaaacctgc ctccacttc	960
tgggggcaat tgacagctct tctgtcaga tccaccagag caaggaatgc ccgacgcct	1020
gatgacattg agtatacatc tcttactaca gcaggtttgt tgtacgtta tgcagtagga	1080
tcctctgccg acttggcaca acagttttgt gttggagata acaaatacac tccagatgat	1140
agtaccggag gattgacgac taatgcaccg ccacaaggca gagatgtggt cgaatggctc	1200

ggatggtttg aagatcaaaa cagaaaaccg actcctgata tgatgcagta tgcgaaaaga	1260
gcagtcattgt cactgcaagg cctaagagag aagacaattg gcaagtatgc taagtcagaa	1320
tttgacaaat gaccctataa ttctcagatc acctattata tattatgcta catatgaaaa	1380
aaactaacag atatcatgga taatctcaca aaagttcgtg agtatctcaa gtcctactct	1440
cgtctagatc aggcggtagg agagatagat gagatcgaag cacaacgagc tgaagagtc	1500
aattatgagt tgttccaaga ggacggagtg gaagagcata ctaggccctc ttattttcag	1560
gcagcagatg attctgacac agaattgaa ccagaaattg aagacaatca aggcttgtat	1620
gtaccagatc cggaagctga gcaagttgaa ggctttatac aggggccttt agatgactat	1680
gcagatgagg acgtggatgt tgtattcact tcggactgga aacagcctga gcttgaatcc	1740
gacgagcatg gaaagacctt acggttgaca ttgccagagg gttaaagtgg agagcagaaa	1800
tcccagtggc ttttgacgat taaagcagtc gttcaaagtg ccaaactg gaatctggca	1860
gagtgcacat ttgaagcatc gggagaaggg gtcatcataa aaaagcgcca gataactccg	1920
gatgtatata aggtcactcc agtgatgaac acacatccgt accaatcaga agccgtatca	1980
gatgtttggt ctctctcaaa gacatccatg actttccaac ccaagaaagc aagtcttcag	2040
cctctacca tatccttggg tgaattgttc tcacttagag gagaattcat ctctgtcgga	2100
ggtaacggac gaatgtctca taaagaggcc atcctgctcg gtctgaggta caaaaagttg	2160
tacaatcagg cgagagtcaa atattctctg tagactatga aaaaaagtaa cagatatcac	2220
aatctaagt tttatccaat ccattcatca tgagttcctt aaagaagatt ctcggtctga	2280
aggggaaagg taagaaatct aagaaattag ggatcgacc acccccttat gaagaggaca	2340
ctagcatgga gtatgctccg agcgctccaa ttgacaaatc ctattttgga gttgacgaga	2400
tggacaccta tgatccgaat caattaagat atgagaaatt cttctttaca gtgaaaatga	2460
cggttagatc taatcgccg ttcagaacat actcagatgt ggcagccgct gtatccatt	2520
gggatcacat gtacatcgga atggcaggga aacgtccctt ctacaaaatc ttggcttttt	2580
tgggttcttc taatctaaag gccactccag cggtattggc agatcaaggt caaccagat	2640
atcacgctca ctgcgaaggc agggcttatt tgccacatag gatggggaag acccctccca	2700
tgctcaatgt accagagcac ttcagaagac cattcaatat aggtctttac aagggaacga	2760
ttgagctcac aatgaccatc tacgatgatg agtcaactgga agcagctcct atgatctggg	2820
atcatttcaa ttcttccaaa tttctgatt tcagagagaa ggccttaatg tttggcctga	2880
ttgtcgagaa aaaggcatct ggagcgtggg tcctggattc tatcagccac ttcaaatgag	2940

ctagtctagc ttccagcttc tgaacaatcc ccggtttact cagtctctcc taattccagc	3000
ctttcgaaca actaatatcc tgtcttttct atccctatga aaaaaactaa cagagatcga	3060
tctgttttct tgacaccatg aagtgccttt tgtacttagc ttttttattc atcggggtga	3120
attgcaagtt caccatagtt tttccacaca accgaaaagg aaactggaaa aatgttcctt	3180
ccaattacca ttattgcccc tcaagctcag atttaaattg gcataatgac ttaataggca	3240
cagccttaca agtcaaaatg cccaagagtc acaaggetat tcaagcagac ggttggatgt	3300
gltcatgcttc caaatgggtc actacttgtg atttccgtg gtacggaccg gagtatataa	3360
cacattccat ccgatacttc actccatctg tagaacaatg caaggaaagc attgaacaaa	3420
cgaacaagg aacttggctg aatccaggct tcctctctca aagtgtgga tatgcaactg	3480
tgacggatgc tgaagcagcg attgtccagg tgactcctca ccatgtgctt gttgatgaat	3540
acacaggaga atgggttgat tcacagttca tcaacggaaa atgcagcaat gacatatgcc	3600
ccactgtcca taactccaca acctggcatt ccgactataa ggtcaaaggg ctatgtgatt	3660
ctaacctcat ttccatggac atcaccttct tctcagagga cggagagcta tcatecctag	3720
gaaaggaggg cacagggttc agaagtaact actttgttta tgaaactgga gacaaggcct	3780
gcaaaatgca gtactgcaag cattggggag tcagactccc atcaggtgtc tggttcgaga	3840
tggctgataa ggatctcttt gctgcagcca gattccctga atgcccagaa gggtaagta	3900
tctctgtccc atctcagacc tcagtggatg taagtctcat tcaggacgtt gagaggatct	3960
tggattattc cctctgccaa gaaacctgga gcaaaatcag agcgggtctt cccatctctc	4020
cagtggatct cagctatctt gctcctaaaa acccaggaac cggtcctgtc ttaccataa	4080
tcaatggtac cctaaaatc tttgagacca gataatcag agtcgatatt gctgtcctaa	4140
tcctctcaag aatggctgga atgatcagt gaactaccac agaaaggga ctgtgggatg	4200
actgggctcc atatgaagac gtggaattg gacccaatgg agttctgagg accagttcag	4260
gatataagtt tcctttatat atgattggac atggtatgtt ggactccgat ctcatctta	4320
gctcaaaggc tcagggtgtt gaacatctc acattcaaga cgctgcttcg cagcttcctg	4380
atgatgagac tttatTTTTT ggtgatactg ggctatccaa aaatccaatc gagttttag	4440
aaggttgggt cagtagttgg aagagctcta ttgcctcttt ttgctttatc atagggttaa	4500
tcattggact attcttgggt ctcgagttg gtatttatct ttgcattaaa ttaaagcaca	4560
ccaagaaaag acagatttat acagacatag agatgaaccg acttggaag taactcaaat	4620
cctgcacaac agattcttca tgtttgaacc aaatcaactt gtgatatcat gctcaaagag	4680

gccttaatta tatTTTtaatt tTTaTTTTt atgaaaaaaa ctaacagcaa tcatggaagt	4740
ccacgatttt gagaccgacg agttcaatga tttcaatgaa gatgactatg ccacaagaga	4800
attcctgaat cccgatgagc gcatgacgta cttgaatcat gctgattaca atttgaattc	4860
tcctctaatt agtgatgata ttgacaattt gatcaggaaa ttcaattctc ttccgattcc	4920
ctcgatgtgg gatagtaaga actgggatgg agttcttgag atgttaacat catgtcaagc	4980
caatcccatc tcaacatctc agatgcataa atggatggga agttggttaa tgtctgataa	5040
tcatgatgcc agtcaagggt atagtTTTTt acatgaagtg gacaaagagg cagaaataac	5100
atttgacgtg gtggagacct tcatccgcgg ctggggcaac aaaccaattg aatacatcaa	5160
aaaggaaaga tggactgact cattcaaaat tctcgcttat ttgtgtcaaa agtttttggg	5220
cttacacaag ttgacattaa tcttaaatgc tgtctctgag gtggaattgc tcaactggc	5280
gaggactttc aaaggcaag tcaagaag ttctcatgga acgaacatat gcaggattag	5340
ggttcccagc ttgggtccta cttttatttc agaaggatgg gcttacttca agaaacttga	5400
tattctaatt gaccgaaact ttctgttaat ggtcaaagat gtgattatag ggaggatgca	5460
aacggtgcta tccatgggat gtagaataga caacctgttc tcagagcaag acatcttctc	5520
ccttctaatt atctacagaa ttggagataa aattgtggag aggcaggga atttttctta	5580
tgacttgatt aaaatgggtg aaccgatatg caacttgaag ctgatgaaat tagcaagaga	5640
atcaaggcct ttagtccac aattccctca ttttgaaaat cataatcaaga cttctgttga	5700
tgaaggggca aaaattgacc gaggtataag attcctccat gatcagataa tgagtgtgaa	5760
aacagtggat ctacactgg tgatttatgg atcgttcaga cattggggtc atccttttat	5820
agattattac actggactag aaaaattaca ttcccaagta accatgaaga aagatatga	5880
tgtgtcatat gcaaaagcac ttgcaagtga ttagctcgg attgttctat ttcaacagtt	5940
caatgatcat aaaaagtgg tctgaatgg agacttgctc cctcatgac atccctttaa	6000
aagtcatgtt aaagaaaata catggccac agctgtcaa gttcaagatt ttggagataa	6060
atggcatgaa ctccgctga ttaaatgttt tgaataccc gacttactag acccatcgat	6120
aataactct gacaaaagtc attcaatgaa taggtcagag gtgttgaaac atgtccgaat	6180
gaatccgaac actcctatcc ctagtaaaaa ggtgttcag actatgttgg acacaaaggc	6240
taccaattgg aaagaatttc ttaagagat tgatgagaag ggcttagatg atgatgatct	6300
aattattggt cttaaaggaa aggagaggga actgaagttg gcaggtagat ttttccct	6360
aatgtcttgg aaattgcgag aatactttgt aattaccgaa tatttgataa agactcattt	6420
cgtcctatg tttaaaggcc tgacaatggc ggacgatcta actgcagtca ttaaaaagat	6480
gttagattcc tcatccggcc aaggattgaa gtcatatgag gcaatttgca tagccaatca	6540

cattgattac gaaaaatgga ataaccacca aaggaagtta tcaaacggcc cagtgttccg	6600
agttatgggc cagttcttag gttatccatc cttaatcgag agaactcatg aattttttga	6660
gaaaagtctt atatactaca atggaagacc agacttgatg cgtgttcaca acaacacact	6720
gatcaattca acctcccaac gagtttgttg gcaaggacaa gagggtaggac tgggaaggtct	6780
acggcaaaaa ggatggagta tcttcaatct actggttatt caaagagagg ctaaaatcag	6840
aaacactgct gtcaaagtct tggcacaagg tgataatcaa gttatttga cacagtataa	6900
aacgaagaaa tcgagaaacg ttgtagaatt acaggggtgct ctcaatcaaa tggttttctaa	6960
taatgagaaa attatgactg caatcaaaat agggacaggg aagttaggac ttttgataaa	7020
tgacgatgag actatgcaat ctgcagattt cttgaattat ggaaaaatac cgattttccg	7080
tggagtgatt agagggttag agaccaagag atggtcacga gtgacttgtg tcaccaatga	7140
ccaaatacc acttgtgcta atataatgag ctgagtttcc acaaatgtct tcaccgtagc	7200
tcattttgct gagaacccaa tcaatgccat gatacagtac aattattttg ggacatttgc	7260
tagactcttg ttgatgatgc atgatcctgc tcttcgtcaa tcattgtatg aagttcaaga	7320
taagataccg ggcttgca gttctacttt caaatagcc atgttgtatt tggacccttc	7380
cattggagga gtgtcgggca tgtctttgtc caggtttttg attagagcct tcccagatcc	7440
cgtaacagaa agtctctcat tctggagatt catccatgta catgctcgaa gtgagcatct	7500
gaaggagatg agtgcagtat ttggaaaccc cgagatagcc aagtttcgaa taactcacat	7560
agacaagcta gtagaagatc caacctctct gaacatcgct atgggaatga gtccagcgaa	7620
cttgttaaag actgaggtta aaaaatgctt aatcgaaatc agacaaacca tcaggaacca	7680
ggtgattaag gatgcaacca tatattttga tcatgaagag gatcggtca gaagtttctt	7740
atggtcaata aatcctctgt tccctagatt tttaaagtga ttcaaatacag gcactttttt	7800
gggagtcgca gacgggtc tcaagtctatt tcaaaattct cgtactattc ggaactcctt	7860
taagaaaaag tatcataggg aattggatga ttgtattgtg aggagtgagg tatcctcttt	7920
gacacattta gggaaacttc atttgagaag gggatcatgt aaaatgtgga catgttcagc	7980
tactcatgct gacacattaa gatacaaatc ctggggccgt acagttattg ggacaactgt	8040
accccatcca ttagaaatgt tgggtccaca acatcgaaaa gagactcctt gtgcaccatg	8100
taacacatca gggttcaatt atgtttctgt gcattgtcca gacgggatcc atgacgtctt	8160
tagttcacgg ggaccattgc ctgcttatct aggggtctaaa acatctgaat ctacatctat	8220
tttgagcct tgggaaaggg aaagcaaagt cccactgatt aaaagagcta cacgtcttag	8280
agatgctatc tcttggtttg ttgaaccgca ctctaaacta gcaatgacta tactttctaa	8340
catccactct ttaacaggcg aagaatggac caaaaggcag catgggttca aaagaacagg	8400

gtctgccctt cataggtttt cgacatctcg gatgagccat ggtgggttcg catctcagag	8460
cactgcagca ttgaccaggt tgatggcaac tacagacacc atgagggatc tgggagatca	8520
gaatttcgac tttttattcc aagcaacgtt gctctatgct caaattacca ccactgttgc	8580
aagagacgga tggatcacca gttgtacaga tcattatcat attgcctgta agtcctgttt	8640
gagaccata gaagagatca ccctggactc aagtatggac tacacgccc cagatgtatc	8700
ccatgtgctg aagacatgga ggaatgggga aggttcgtgg ggacaagaga taaaacagat	8760
ctatccttta gaagggaatt ggaagaattt agcacctgct gagcaatcct atcaagtcgg	8820
cagatgtata ggttttctat atggagactt ggcgtataga aaatctactc atgccgagga	8880
cagttctcta tticctctat ctatacaagg tcgtattaga ggtcgagggt tcttaaaagg	8940
gttgctagac ggattaatga gagcaagttg ctgccaagta atacaccgga gaagtctggc	9000
tcatttgaag aggccggcca acgcagtgta cggaggtttg atttacttga ttgataaatt	9060
gagtgtatca cctccattcc tttctcttac tagatcagga cctattagag acgaattaga	9120
aacgattccc cacaagatcc caacctccta tccgacaagc aaccgtgata tgggggtgat	9180
tgtcagaaat tacttcaaat accaatgccg tctaattgaa aagggaatat acagatcaca	9240
ttattcaca ttatggttat tctcagatgt cttatccata gacttcattg gaccattctc	9300
tatttccacc accctcttgc aaatcctata caagccattt ttatctggga aagataagaa	9360
tgagttgaga gagctggcaa atctttcttc attgctaaga tcaggagagg ggtgggaaga	9420
catacatgtg aaattcttca ccaaggacat attattgtgt ccagaggaaa tcagacatgc	9480
ttgcaagttc gggattgcta aggataataa taaagacatg agctatcccc ctgggggaag	9540
ggaatccaga gggacaatta caacaatccc tgtttattat acgaccaccc cttacccaaa	9600
gatgctagag atgcctcaa gaatccaaaa tcccctgctg tccggaatca ggttgggcca	9660
attaccaact ggcgctcatt ataaaattcg gagtatatta catggaatgg gaatccatta	9720
cagggacttc ttgagttgtg gagacggctc cggagggatg actgctgcat tactacgaga	9780
aaatgtgcat agcagaggaa tattcaatag tctgttagaa ttatcagggt cagtcatgcg	9840
aggcgctct cctgagcccc ccagtgcctc agaaacttta ggaggagata aatcgagatg	9900
tgtaaatggt gaaacatgtt gggaatatcc atctgactta tgtgacccaa ggacttggga	9960
ctatttctc cgactcaaag caggcttggg gcttcaaatt gatttaattg taatggatat	10020
ggaagttcgg gattcttcta ctagctgaa aattgagacg aatgttagaa attatgtgca	10080
ccggattttg gatgagcaag gatttttaat ctacaagact tatggaacat atatttgtga	10140

gagcgaaaag aatgcagtaa caatccttgg tcccatgttc aagacggtcg acttagttca	10200
aacagaatth agtagttctc aaacgtctga agtatatatg gtatgtaaag gtttgaagaa	10260
attaatcgat gaacccaatc ccgatttggtc ttccatcaat gaatcctgga aaaacctgta	10320
cgcattccag tcatcagaac aggaatttgc cagagcaaag aaggttagta catactttac	10380
cttgacaggt attccctccc aattcattcc tgatcctttt gtaaacattg agactatgct	10440
acaaatattc ggagtacca cgggtgtgtc tcatgcggct gccttaaaat catctgatag	10500
acctgcagat ttattgacca ttagcctttt ttatatggcg attatatcgt attataacat	10560
caatcatatc agagtaggac cgatacctcc gaacccccca tcagatggaa ttgcacaaaa	10620
tgtggggatc gctataactg gtataagctt ttggctgagt ttgatggaga aagacattcc	10680
actatatcaa cagtgtttgg cagttatcca gcaatcattt ccgattaggt gggaggctat	10740
ttcagtaaaa ggaggataca agcagaagtg gagtactaga ggtgatgggc tcccaaaaga	10800
tacccgaatt tcagactcct tggccccaat cgggaactgg atcagatctt tggatttgg	10860
ccgaaaccaa gttcgtctaa atccattcaa taagatcttg ttcaatcagc tatgtcgtac	10920
agtggataat catttgaagt ggtcaaattt gcgaaaaaac acaggaatga ttgaatgat	10980
caatgggcga atttcaaaag aagaccggtc tatactgatg ttgaagagtg acctacatga	11040
ggaaaactct tggagagatt aaaaaatcag gaggagactc caaactttaa gtatgaaaaa	11100
aactttgatc ctttaagacce tcttgtggtt ttattttttt tatctggttt tgttggtcttc	11160
gt	11162