



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월04일
(11) 등록번호 10-1141951
(24) 등록일자 2012년04월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/63 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7004548
(22) 출원일자(국제) 2004년09월03일
심사청구일자 2009년09월03일
(85) 번역문제출일자 2006년03월03일
(65) 공개번호 10-2006-0123083
(43) 공개일자 2006년12월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/028751
(87) 국제공개번호 WO 2005/026370
국제공개일자 2005년03월24일
(30) 우선권주장
60/500,572 2003년09월05일 미국(US)
60/504,007 2003년09월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Vaccine, 2001, Vol. 19, pp. 2571-2575*
W02003016342 A2*
Human Gene Therapy, 2002, Vol. 13, No. 3, pp.
569-575
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
테리온 바이오로지스, 인크.
미국 매사추세츠주 02142-1119 캠프릿지 로저스
스트리트 76
사노피 파스퇴르 리미티드
캐나다 엠2알 3티4 온타리오 토론토 스티일스 에
버뉴 웨스트 1755
(72) 발명자
베린스테인 네일
캐나다 엠2알 3티4 온타리오 토론토 스티일스 에
버뉴 웨스트 1755
타르타글리아 짐
캐나다 엠2알 3티4 온타리오 토론토 스티일스 에
버뉴 웨스트 1755
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이범래, 장훈

전체 청구항 수 : 총 3 항

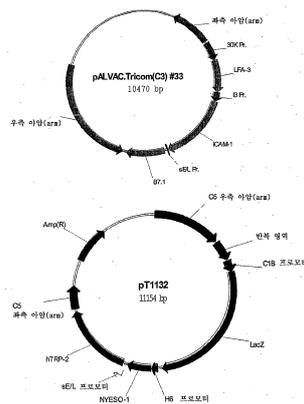
심사관 : 김승범

(54) 발명의 명칭 **흑색종용 다중-항원 벡터**

(57) 요약

본 발명은 펩티드, 폴리펩티드 및 핵산, 및 암을 예방 및/또는 치료하는데 있어서의 당해 펩티드, 폴리펩티드 및 핵산의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 흑색종을 진단, 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 펩티드 및 이러한 펩티드를 암호화하는 핵산 서열에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

파링턴 마크

캐나다 엠2알 3티4 온타리오 토론토 스티일스 에버
뉴 웨스트 1755

파니칼리 데니스

미국 매사추세츠주 02142-1119 캠프릿지 로저스 스
트리트 76

그리츠 린다

미국 매사추세츠주 02142-1119 캠프릿지 로저스 스
트리트 76

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

CD80, ICAM-1, LFA-3, gp100M, MART-1 및 MAGE1/3 미니유전자를 암호화하는 ALVAC(2) 발현 벡터 및 CD80, ICAM-1, LFA-3, TRP-2 및 NY-ESO-1를 암호화하는 ALVAC(2) 발현 벡터를 주요 성분으로서 포함하는, 포유동물에서 흑색종 다중 항원에 대하여 면역반응을 유도하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

CD80, ICAM-1, LFA-3, gp100M, MART-1 및 MAGE1/3 미니유전자를 암호화하는 ALVAC(2) 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물과 CD80, ICAM-1, LFA-3, TRP-2 및 NY-ESO-1를 암호화하는 ALVAC(2) 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 혼합함을 포함하여, 제20항의 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

청구항 22

종양 다중 항원에 대하여 면역반응을 유도하기 위해 포유동물에게 별도로 투여되는 제1 약제학적 조성물과 제2 약제학적 조성물의 배합물로서, 상기 제1 약제학적 조성물이 CD80, ICAM-1, LFA-3, gp100M, MART-1 및 MAGE1/3 미니유전자를 암호화하는 ALVAC(2) 발현 벡터를 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물이 CD80, ICAM-1, LFA-3, TRP-2 및 NY-ESO-1를 암호화하는 ALVAC(2) 발현 벡터를 포함함을 특징으로 하는 배합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 암을 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 다중-항원(multi-antigen) 벡터에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 흑색종을 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 다중-항원 벡터에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 고밀도 미세배열(microarray), SEREX, 면역조직화학 (IHC), RT-PCR, 원-위치 하이브리드화 (ISH) 및 레이저 포획 현미경 (Rosenberg, Immunity, 1999; Sgroi et al, 1999, Schena et al, 1995, Offringa et al, 2000)과 같은 여러 기술의 도움으로 원발성 종양 세포 및 정상 세포의 발현 양상을 토대로 한 분자 동정이 크게 진전됨에 따라 종양-관련 항원(TAA)을 이용한 암 백신의 개발이 지난 몇 년 동안 크게 발전하였다. TAA는 종양 세포에 의해 발현되거나 과발현된 항원이며, 1 개 또는 수 개 종양에 특이적일 수 있으며, 예를 들어 CEA 항원은 결장직장, 유방 및 폐 암에서 발현된다. 스크로이 등(Sgroi et al., (1999))은, 레이저 포획 미세절개(micordissection) 및 cDNA 미세배열을 병용하여 침습 암종 및 전이 암종에서 차등적으로 발현되는 여러 유전자를 동정하였다. DNA 또는 바이러스와 같은 여러 전달 시스템이 사람 암에 대한 치료적 백신접종에 사용될 수 있으며[참조: Bonnet et al, 2000], 면역 반응을 일으킬 수 있고 또한 TAA에 대한 면역 내성을 약화시킬 수 있다. 특히, T-세포 공동-자극 분자, 예를 들면 B7.1 또는 사이토킨, 예를 들면 IFN- γ , IL2 또는 GM-CSF를 암호화하는 전이유전자(transgene)를 삽입함으로써, 종양 세포는 보다 면역원성이 될 수 있다. TAA 및 사이토킨 또는 공동-자극 분자의 공동-발현을 통해 효과적인 치료적 백신을 개발할 수 있다[참조 문헌: Hodge et al, 95, Bronte et al, 1995, Chamberlain et al, 1996].

[0003] 암을 예방하거나 치료하기 위하여 면역 반응을 자극하는데 유용한 시약 및 방법론이 당업계에서 요구되고 있다. 본 발명은, 암 치료를 시도하던 중에 다른 사람들이 직면했던 수 많은 난관들을 극복하는 시약 및 방법론을 제공한다.

[0004] **발명의 개요**

[0005] 본 발명은 암을 예방 및/또는 치료하기 위하여 환자에게 투여되는 다중-항원 백신을 제공한다. 특히, 다중-항원 백신은 하나 이상의 종양 항원("TA")을 암호화한다. 다중-항원 백신은 또한 공동-자극 분자와 같은 면역 자극인자를 암호화하고/하거나 애주번트와 함께 투여될 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0012] 본 발명은 암을 치료 및/또는 예방하는데 유용한 시약 및 방법론을 제공한다. 본원에 인용된 모든 참조 문헌은 참조로서 포함된다.

[0013] 일 태양으로, 본 발명은 암을 예방 및/또는 치료하기 위하여 하나 이상의 종양 항원("TA")에 대한 면역 반응을 유도 또는 증강시키는 것이다. 특정 태양에서, 하나 이상의 TA가 조합될 수 있다. 바람직한 태양에서, 당해 면역 반응은, 예를 들어 종양 항원을 암호화하는 핵산 벡터, 또는 캡티드 또는 폴리캡티드 형태의 종양 항원 그 자체를 투여한 후, 숙주 세포 내에서 TA가 발현된 결과이다.

[0014] 본원에서 사용된 "항원"은 항원이 투여되었던 숙주에서 면역 반응을 일으키는 분자(예를 들어, 폴리캡티드) 또는 이의 부분이다. 면역 반응은, 항원의 하나 이상의 에피토프에 결합하는 항체의 생성 및/또는 항원의 에피토프를 발현하는 세포에 대한 세포 면역 반응의 생성을 포함할 수 있다. 상기 반응은, 예를 들면 항체 생성을 증가시키거나, 항원에 대한 친화성이 증가한 항체를 생성시키거나, 세포 면역 반응을 증가(즉, 면역반응성 T 세포의 수 또는 활성을 증가)시킴으로써, 현재의 면역 반응을 증강시킬 수 있다. 면역 반응을 일으키는 항원은 달리 면역원성 또는 면역원으로서 지칭될 수 있다. 본 발명을 기술하는 때에, TA는 "면역원성 표적"으로 지칭될 수 있다. 본 발명은 하나 이상의 면역원성 표적을 숙주에서 발현하기 위한 발현 벡터를 제공한다.

[0015] TA란 용어는 종양-관련 항원 (TAA) 및 종양-특이적 항원 (TSA) 둘 모두를 포함하며, 이때 암 세포는 당해 항원의 공급원이다. TAA는 종양 세포의 표면 상에서 정상 세포에서 관찰된 것 보다 더 많은 양으로 발현된 항원 또는 태아 발생 동안에 정상 세포에서 발현된 항원이다. TSA는 종양 세포에 특유하며, 정상 세포에서는 발현되지 않는 항원이다. TA는 또한 TAA 또는 TSA, 이의 항원성 단편, 및 이의 항원성을 보유하는 변형체를 포함한다.

[0016] 통상적으로, TA는 이들의 발현 패턴, 기능 또는 유전적 기원에 따라 5개의 범주로 분류된다: 암-고환 (CT) 항원 (즉, MAGE, NY-ESO-1); 멜라닌세포 분화 항원 (즉, Melan A/MART-1, 티로신아제, gp100); 돌연변이성 항원 (즉, MUM-1, p53, CDK-4); 과발현된 '자가' 항원 (즉, HER-2/neu, p53); 및 바이러스 항원 (즉, HPV, EBV). 본 발명을 수행하기 위한 목적으로, 적합한 TA는, TA가 투여되었던 숙주에서 항-종양 면역 반응을 유도하거나 증강시키는 모든 TA이다. 적합한 TA로는, 야생형 (즉, 천연적으로 존재하는 게놈에 의해 정상적으로 암호화된 것), 변형체 및 돌연변이체 뿐만 아니라 이의 다른 단편 및 유도체를 포함하여, 예를 들어 gp100 [참조 문헌: Cox et al., Science, 264: 716- 719 (1994); 미국 특허 제6,500,919 B1호 및 WO 01/30847 - 잔기 162에 Val 보유 - "gp100M"로서 지칭되기도 함; 미국 특허 제6,537,560 B1호 - 잔기 162에 Phe 보유], MART-1/Melan A [참조 문헌: Kawakami et al., J. Exp. Med., 180: 347-352 (1994); 미국 특허 제5, 874,560호], gp75 (TRP-1) [참조 문헌: Wang et al., J. Exp. Med., 186: 1131-1140 (1996)], TRP-2 [참조 문헌: Wang et al. 1996 J. Exp. Med. 184: 2207; 미국 특허 제5,831,016호 및 6,083,783호], 티로신아제 [참조 문헌: Wolfel et al., Eur. J Immunol., 24: 759-764 (1994); WO 200175117; WO 200175016; WO 200175007], NY-ESO-1 [참조 문헌: WO 98/14464; WO 99/18206; GenBank 수탁번호 제P78358호; 미국 특허 제5,804,381호], 흑색종 프로테오글리칸 [참조 문헌: Hellstrom et al., J. Immunol., 130: 1467-1472 (1983)], MAGE 계열 항원 [즉, MAGE-1, 2, 3, 4, 6, 12, 51; Van der Bruggen et al., Science, 254: 1643-1647 (1991); 미국 특허 제6,235,525호; CN 1319611], BAGE 계열 항원 [참조 문헌: Boel et al., Immunity, 2: 167-175 (1995)], GAGE 계열 항원 [즉, GAGE-1,2; Van den Eynde et al., J. Exp. Med., 182: 689-698 (1995); 미국 특허 제6,013,765호], RAGE 계열 항원 [즉, RAGE-1; Gaugler et at., Immunogenetics, 44: 323-330 (1996); 미국 특허 제5,939,526호], N-아세

틸글루코스아미닐트랜스퍼라제-V [참조 문헌: Guilloux et al., J. Exp. Med., 183: 1173-1183 (1996)], p15 [참조 문헌: Robbins et al., J. Immunol. 154: 5944-5950 (1995)], β -카테닌 [참조 문헌: Robbins et al., J. Exp. Med., 183: 1185-1192 (1996)], MUM-1 [참조 문헌: Coulie et al Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 7976-7980 (1995)], 사이클린 의존형 키나제-4 (CDK4) [참조 문헌: Wolfel et al., Science, 269: 1281-1284 (1995)], p21-ras [참조 문헌: Fossum et al., Int. J. Cancer, 56: 40-45 (1994)], BCR-abl [참조 문헌: Bocchia et al., Blood, 85: 2680-2684 (1995)], p53 [참조 문헌: Theobald et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 11993-11997 (1995)], p185 HER2/neu [참조 문헌: erb-B1; Fisk et al., J. Exp. Med., 181: 2109-2117 (1995)], 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) [참조 문헌: Harris et al., Breast Cancer Res. Treat, 29: 1-2 (1994)], 암종배아 항원(CEA) [참조 문헌: Kwong et al., R Natl. Cancer Inst., 85: 982-990 (1995), 미국 특허 제5,756,103호; 제5,274,087호; 제5,571,710호; 제6,071,716호; 제5,698,530호; 제6,045,802호; EP 263933; EP 346710; 및 EP 784483]; 암종-관련 돌연변이된 무신 [즉, MUC-1 유전자 산물; Jerome et al., J. Immunol., 151:1654-1662 (1993)]; EBV의 EBNA 유전자 산물 [즉, EBNA-1; Rickinson et al., Cancer Surveys, 13: 53-80 (1992)]; 사람 파필로마바이러스의 E7, E6 단백질 [참조 문헌: Rensing et al., J. Immunol, 154: 5934-5943 (1995)]; 전립선 특이적 항원 [PSA; Xue et al., The Prostate, 30: 73-78 (1997)]; 전립선 특이적 막 항원 [PSMA; Israeli, et al., Cancer Res., 54: 1807-1811 (1994)]; 개별특이적 (idiotypic) 에피토프 또는 항원, 예를 들어 면역글로블린 개별특이형(idiotype) 또는 T 세포 수용체 개별특이형 [참조 문헌: Chen et al, J. Immunol., 153: 4775-4787 (1994)]; KSA [참조 문헌: 미국 특허 제5,348,887호], 키네신 2 [참조 문헌: Dietz, et al. Biochem Biophys Res Commun 2000 Sep 7; 275 (3): 731-8], HIP-55, TGF- β -1 항-아포토시스 인자(apoptotic factor) [참조 문헌: Toomey, et al. Br J Biomed Sci 2001; 58 (3): 177-83], 종양 단백질 D52 [참조 문헌: Bryne J. A., et al., Genomics, 35: 523-532 (1996)], H1FT, NY-BR-1 [참조 문헌: WO 01/47959], NY-BR-62, NY-BR-75, NY-BR-85, NY-BR-87, NY-BR-96 [참조 문헌: Scanlan, M. Serologic and Bioinformatic Approaches to the Identification of Human Tumor Antigens, in Cancer Vaccines 2000, Cancer Research Institute, New York, NY]가 포함된다. 이들 TA 중 어느 것은 단독으로 이용되거나 또는 공동-면역화 프로토콜에서 서로 병용될 수 있다.

[0017] 바람직한 TA는 흑색종 세포에 대한 면역 반응을 유도하는데 사용될 수 있다. "흑색종"이란 용어는 예를 들어 흑색종, 전이성 흑색종, 멜라닌세포 또는 멜라닌세포 관련 모반 세포로부터 유래된 흑색종, 악성흑색종, 흑색상피종(melanoepithelioma), 흑색육종(melanosarcoma), 상피내 흑색종(melanoma in situ), 표재 확장성 흑색종(superficial spreading melanoma), 결절형 흑색종, 악성 흑자 흑색종(lentigo maligna melanoma), 말단 흑자성 흑색종(acral lentiginous melanoma), 침습성 흑색종(invasive melanoma) 및 가족성 비전형 물 흑색종(FAM-M: familial atypical mole and melanoma) 증후군을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 흑색종은, 예를 들어 염색체 비정상, 퇴행성 성장 및 발달 장애, 분열촉진제, 자외선(UV), 바이러스 감염, 유전자의 비적절한 조직 발현, 유전자 발현의 변화 또는 발암제로 인한 것이다.

[0018] 특정 경우에는, 환자를 TA 및 다른 항원, 예를 들면 혈관형성-관련 항원("AA")으로 공동-면역화시키는 것이 유익할 수 있다. AA는 혈관의 유도 및/또는 지속적 발달과 관련된 세포와 연관된 면역원성 분자 (즉, 켈티드, 폴리펩티드)이다. 예를 들면, AA는 혈관의 일차 구조물인 내피 세포("EC") 상에 발현될 수 있다. 암이 암인 경우에, AA는 종양을 공급하는 혈관 내 또는 부근에서 발견되는 것이 바람직하다. AA에 대한 환자의 면역화는 바람직하게는 항-AA 면역 반응을 일으켜서, 이에 의해 종양 내 또는 부근에서 일어나는 혈관형성 과정이 방지되고/되거나 억제된다. AA의 예로는, "야생형" (즉, 천연적으로 존재하는 게놈에 의해 정상적으로 암호화된 것), 변형체, 돌연변이체 뿐만 아니라 기타 단편 및 유도체를 포함하여, 특히 혈관 내피 성장 인자 [즉, VEGF; Bernardini, et al. J. Urol., 2001,166 (4): 1275-9; Starnes, et al. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. ; 2001, 122 (3): 518-23; Dias, et al. Blood, 2002,99 : 2179-2184], VEGF 수용체 [즉, VEGF-R, flk-1/KDR; Starnes, et al. J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 2001,122 (3): 518-23], EPH 수용체 [즉, EPHA2; Gerety, et al. 1999, Cell, 4: 403-414], 표피 성장 인자 수용체 [즉, EGFR; Ciardeillo, et al. Clin. Cancer Res., 2001, 7 (10): 2958-70], 염기성 섬유아세포 성장 인자 [즉, bFGF; Davidson, et al. Clin. Exp. Metastasis 2000,18 (6): 501-7; Poon, et al. Am J. Surg., 2001, 182 (3): 298-304], 혈소판-유래된 세포 성장 인자 [즉, PDGF-B], 혈소판-유래된 내피 세포 성장 인자 [즉, PD-ECGF; Hong, et al. J. Mol. Med., 2001,8 (2): 141-8], 형질전환성 성장 인자 [즉, TGF- α ; Hong, et al. J. Mol. Med., 2001, 8 (2): 141-8], 엔도글린(endoglin) [Balza, et al. Int. J. Cancer, 2001, 94: 579-585], Id 단백질 [Benezra, R. Trends Cardiovasc. Med., 2001, 11(6): 237-41], uPA, uPAR, 및 매트릭스 메탈로프로테이나제와 같은 프로테아제 [MMP-2, MMP-9; Djonov, et al. J. Pathol., 2001, 195(2): 147-55], 산화질소 신타제 [Am. J. Ophthalmol.,

2001, 132(4): 551-6], 아미노펩티다제 [Roushhati, E. Nature Cancer, 2: 84-90, 2002], 트롬보스폰딘 [즉, TSP-1, TSP-2; Alvarez, et al. Gynecol. Oncol., 2001, 82 (2): 273-8; Seki, et al. Int. J. Oncol., 2001, 19 (2): 305-10], k-ras [Zhang, et al. Cancer Res., 2001, 61 (16): 6050-4], Wnt [Zhang, et al. Cancer Res., 2001, 61(16): 6050-4], 사이클린-의존형 키나제 [CDK; Drug Resist. Updat. 2000, 3(2): 83-88], 미세관 [Timar, et al. 2001. Path. Oncol. Res., 7(2): 85-94], 열 속크 단백질 [즉, HSP90 (Timar, supra)], 헤파린-결합 인자 [즉, 헤파린아제; Gohji, et al. Int. J. Cancer, 2001, 95(5): 295-301], 신타제 [즉, ATP 신타제, 티미딜레이트 신타제), 콜라겐 수용체, 인테그린 [즉, $\alpha v 3$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 2 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$], 표면 프로테오글리칸 NG2, AAC2-1 또는 AAC2-2가 포함된다. 이들 표적 중의 어떤 것은 단독으로, 또는 서로 함께, 또는 다른 제제와 함께 사용하여 본 발명을 수행하는데 적합할 수 있다.

[0019] 핵산 분자는 하나 이상의 면역원성 표적을 암호화하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이의 단편 또는 유도체, 예를 들어 ATCC 기탁물 중의 DNA 삽입체 내에 함유된 것으로 이루어지거나 이를 포함할 수 있다. "핵산 서열" 또는 "핵산 분자"란 용어는 DNA 또는 RNA 서열을 말한다. 당해 용어는 DNA 및 RNA의 공지된 염기 동족체, 예를 들어 특히 4-아세틸시토신, 8-하이드록시-N6-메틸아데노신, 아지리디닐-시토신, 슈도이소시토신, 5-(카복시하이드록실메틸)우라실, 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우라실, 5-카복시-메틸아미노메틸우라실, 디하이드로우라실, 이노신, N6-이소-펜테닐아데닌, 1-메틸아데닌, 1-메틸슈도우라실, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸-구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N6-메틸아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노-메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실큐에오신, 5'-메톡시카보닐-메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 우라실-5-옥시아세트산, 옥시부톡소신, 슈도우라실, 큐에오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, N-우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 우라실-5-옥시아세트산, 슈도우라실, 큐에오신, 2-티오시토신 및 2,6-디아미노퓨린 등으로부터 형성된 분자를 포괄한다.

[0020] 분리된 핵산 분자는, (1) 전체 핵산이 공급원 세포로부터 분리될 때 분리된 핵산 분자와 함께 천연적으로 발견되는 단백질, 지질, 탄수화물 또는 기타 물질의 약 50% 이상으로부터 분리된 것; (2) 천연 상태에서 핵산 분자에 연결된 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부에 연결되지 않은 것; (3) 천연 상태에서 분리된 핵산 분자에 연결되지 않은 폴리뉴클레오티드에 작동적으로 연결된 것 및/또는 (4) 거대 폴리뉴클레오티드 서열의 일부로서 천연에 존재하지 않는 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 분리된 핵산 분자는, 폴리펩티드의 제조시에 이를 사용하는 것을 방해하거나 또는 치료학적, 진단학적, 예방학적 또는 연구용으로 이를 사용하는 것을 방해하는, 이의 천연 환경에서 발견되는 모든 기타 오염성 핵산 분자(들) 또는 기타 오염물질이 실질적으로 부존재한다. 본원에서 사용되는 "천연적으로 존재하는" 또는 "천연의" 또는 "천연적으로 발견되는"이란 용어는, 핵산 분자, 폴리펩티드, 숙주 세포 등과 같은 생물학적 물질과 관련하여 사용될 때, 천연에서 발견되고, 사람에게 의해 조작되지 않은 물질을 의미한다. 유사하게, 본원에서 사용된 "비-천연적으로 존재하는" 또는 "비-천연의"란 천연에서 발견되지 않거나 사람에게 의해 구조적으로 변형되거나 합성된 물질을 의미한다.

[0021] 2 이상의 핵산 또는 아미노산 서열의 동일성은 서열을 비교하여 결정한다. 당업계에 공지된 바와 같이, "동일성"은 당해 분자를 구성하는 단위체 (즉, 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기) 사이의 합치에 의해 결정되는 핵산 또는 아미노산 서열 사이의 서열 관련도를 의미한다. 동일성은, 특정 수학 모델 또는 컴퓨터 프로그램 (즉, 알고리즘)에 의해 어드레스된 겹 열라인먼트(존재하는 경우)를 가진 2 이상의 서열 중 보다 작은 것 사이의 동일한 합치 %를 측정한다. 핵산 서열 사이의 동일성은 당해 핵산 서열이 서로 하이브리드를 형성할 수 있는 능력에 의해 판정될 수 있다. 하이브리드화 과정을 정의할 때, "고도로 엄격한 조건" 및 "적당히 엄격한 조건"은 서열이 상보적인 핵산 쇄의 하이브리드화를 허용하고 현저히 불합치된 핵산의 하이브리드화를 배제하는 조건을 의미한다. 하이브리드화 및 세척을 위한 "고도로 엄격한 조건"의 예는 65 내지 68°C에서 0.015 M 염화나트륨, 0.0015 M 시트르산나트륨 또는 42°C에서 0.015 M 염화나트륨, 0.0015 M 시트르산나트륨, 및 50% 포름아미드이다 [참조 문헌: Sambrook, Fritsch & Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, 1989); Anderson et al., Nucleic Acid Hybridisation: A Practical Approach Ch. 4 (IRL Press Limited)]. "적당히 엄격한 조건"이란 용어는 "고도로 엄격한 조건" 하에서 일어날 수 있는 것보다 더 높은 수준의 염기쌍 불합치를 가진 DNA 이중체가 형성될 수 있는 조건을 의미한다. 적당히 엄격한 조건의 예는 50 내지 65°C에서 0.015 M 염화나트륨, 0.0015 M 시트르산나트륨 또는 37 내지 50°C에서 0.015 M 염화나트륨, 0.0015 M 시트르산나트륨, 및 20% 포름아미드이다. 예로써, 0.015 M 나트륨 이온 중의 50°C의 적당히 엄격한 조건은 약 21% 불합치를 허용할 것이다. 하이브리드화 동안에, 비-특이적 및/또는 기본수준 하이브리드화를 감소시킬 목적으로 하이브리드화 및 세척 완충제 중에 다른 제제를 포함할 수 있다. 예로는

0.1% 소 혈청 알부민, 0.1% 폴리비닐-피롤리돈, 0.1% 피로인산나트륨, 0.1% 나트륨 도데실설페이트, NaDodSO₄, (SDS), 피콜(ficoll), 덴하르트(Denhardt's) 용액, 초음파처리된 언어 정자 DNA (또는 또 다른 비-상보적 DNA), 및 텍스트란 설페이트가 있으나, 다른 적당한 제제도 또한 사용될 수 있다. 이들 첨가물의 농도 및 유형은, 하이브리드화 조건의 엄격도에 실질적으로 영향을 주지 않으면서, 변화될 수 있다. 하이브리드화 실험은 통상적으로 pH 6.8 내지 7.4에서 수행되나; 전형적인 이온 농도 조건에서는, 하이브리드화의 속도는 pH와는 거의 무관하다.

[0022] 본 발명의 바람직한 태양에서, 벡터가 면역원성 표적물을 암호화하는 핵산 서열을 세포로 전달하는데 사용된다. 벡터는 핵산 서열을 숙주 세포로 전달하는데 사용되는 모든 분자이다. 특정 경우에는, 발현 벡터가 사용된다. 발현 벡터는, 숙주 세포의 형질전환에 적합하고, 전달된 핵산 서열의 발현을 지지하고/하거나 제어하는 핵산 서열을 함유하는 핵산 분자이다. 발현은 전사, 해독 및 스플라이싱(인트론이 존재하는 경우)과 같은 과정을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 통상적으로, 발현 벡터는 폴리펩티드를 암호화하는 이중성 핵산 서열에 작동가능하게 연결된 하나 이상의 플랭킹 서열을 포함한다. 플랭킹 서열은, 예를 들면, 동종성 (즉, 숙주 세포와 동일한 종 및/또는 주(strain)로부터 유래된 것), 이종성 (즉, 숙주 세포 종 또는 주 이외의 다른 종으로부터 유래된 것), 하이브리드 (즉, 하나 이상의 공급원으로부터 유래된 플랭킹 서열의 조합), 또는 합성일 수 있다.

[0023] 플랭킹 서열은 바람직하게는 암호 서열의 복제, 전사 및/또는 해독에 영향을 미칠 수 있고 암호 서열에 작동가능하게 연결된다. 본원에서 사용된 "작동가능하게 연결된"이란 용어는 폴리뉴클레오티드 요소를 기능적 관계로 연결하는 것을 의미한다. 예를 들면, 프로모터 또는 인핸서는, 암호 서열의 전사에 영향을 미치는 경우, 암호 서열에 작동가능하게 연결된다. 그러나, 플랭킹 서열은, 정확하게 기능하는 한, 암호 서열과 반드시 연속적일 필요는 없다. 따라서, 예를 들면, 전사는 되지만 해독되지 않는 개재 서열이 프로모터 서열과 암호 서열 사이에 존재할 수 있고 프로모터 서열은 여전히 암호 서열에 작동가능하게 연결된 것으로 간주될 수 있다. 유사하게, 인핸서가 암호 서열의 상류 또는 하류에 위치하여, 서열의 전사에 영향을 줄 수 있다.

[0024] 특정 태양에서, 플랭킹 서열은, 표적 세포 내에서 고-수준 유전자 발현을 유도하는 전사 조절 영역인 것이 바람직하다. 전사 조절 영역은 예를 들면 프로모터, 인핸서, 사이렌서(silencer), 레프레서(repressor) 요소 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 전사 조절 영역은 구성적, 조직-특이적, 세포-특이적 (즉, 다른 유형에 비해 특정 유형의 조직 또는 세포에서 고 수준의 전사를 유도하는 영역), 또는 조절성 (즉, 테트라사이클린과 같은 화합물과의 상호작용에 반응성) 일 수 있다. 전사 조절 영역의 공급원은 원핵 또는 진핵 생물체, 모든 척추 또는 무척추 생물체 또는 모든 식물일 수 있으나, 단 플랭킹 서열은 그 세포 내에서 핵산의 전사를 일으킴으로써 세포 내에서 기능을 발휘한다. 매우 다양한 전사 조절 영역이 본 발명을 실행하는데 이용될 수 있다.

[0025] 적합한 전사 조절 영역으로는 CMV 프로모터 (즉, CMV-즉시 초기(immediate early) 프로모터); 진핵생물 유전자 기원의 프로모터 (즉, 에스트로겐-유도성 닭 난(卵) 알부민(ovalbumin) 유전자, 인터페론 유전자, 글루코코르티코이드-유도성 티로신 아미노트랜스퍼라제 유전자, 및 티미딘 키나제 유전자); 및 주요 초기 및 후기 아데노바이러스 유전자 프로모터; SV40 초기 프로모터 영역 [참조 문헌: Bernoist and Chambon, 1981, Nature 290: 304-10]; 라우스 육종 바이러스(RSV: Rous sarcoma virus)의 3' 장말단 반복체(LTR) 내에 함유된 프로모터[참조 문헌: Yamamoto, et al., 1980, Cell 22: 787-97]; 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 (HSV-TK) 프로모터 [참조 문헌: Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1444-45]; 메탈로티오닌 유전자의 조절 서열[참조 문헌: Brinster et al., 1982, Nature 296:39-42]; 베타-락타마제 프로모터와 같은 원핵 생물 발현 벡터[참조 문헌: Villa-Kamaroff et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 75: 3727-31]; 또는 tac 프로모터 [참조 문헌: DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 21-25]가 포함된다. 조직- 및/또는 세포-유형 특이적 전사 제어 영역은 예를 들어 특히 췌장의 썬파리 세포 내에서 활성인 엘라스타제 I 유전자 제어 영역[참조 영역: Swift et al., 1984, Cell 38: 639-46; Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp Quant. Biol. 50: 399-409 (1986); MacDonald, 1987, Hepatology 7: 425-515]; 췌장의 베타 세포 내에서 활성인 인슐린 유전자 제어 영역[참조 문헌: Hanahan, 1985, Nature. 315: 115-22]; 림프계 세포 내에서 활성인 면역글로불린 유전자 제어 영역[참조 문헌: Grosschedl et al., 1984, Cell 38: 647-58; Adames et al., 1985, Nature 318: 533-38; Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol., 7: 1436-44]; 고환, 유방, 림프계 및 비만 세포 내의 마우스 유방 종양 바이러스 제어 영역[참조 문헌: Leder et al., 1986, Cell 45: 485-95]; 간 내의 알부민 유전자 제어 영역[참조 문헌: Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1: 268-76]; 간 내의 알파-태아 단백질(alpha-feto-protein) 유전자 제어 영역[참조 문헌: Krumlauf et al., 1985, Mol Cell. Biol., 5: 1639-48; Hammer et al., 1987, Science 235: 53-58]; 간 내의 알파 1-항트립신 유전자 제어 영역[참조 문헌: Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1: 161-71]; 골수 세포 내의 베타-글로빈 유전자 제어 영역 [참조

문헌: Mogram et al., 1985, Nature 315: 338-40; Kollias et al., 1986, Cell 46: 89-94]; 뇌의 회소돌기아 교세포 내의 미엘린 염기성 단백질 유전자 제어 영역[참조 문헌: Readhead et al., 1987, Cell 48 : 703-12] ; 골격근 내의 미오신 경쇄-2 유전자 제어 영역[참조 문헌: Sani, 1985, Nature 314: 283-86]; 시상하부 내의 성선자극호르몬 방출 호르몬 유전자 제어 영역[참조 문헌: Mason et al., 1986, Science 234: 1372-78], 및 흑색 종 세포 내의 티로신아제 프로모터[참조 문헌: Hart, I. Semin Oncol 1996 Feb; 23 (1): 154-8; Siders, et al. Cancer Gene Ther 1998 Sep-Oct; 5 (5): 281-91]를 포함한다. 특정 화합물 또는 조건, 예를 들면 빛, 열, 방사선, 테트라사이클린 또는 열 속크 단백질의 존재하에서 활성화되는 유도성 프로모터가 또한 이용될 수 있다 [참조 문헌: WO 00/10612]. 기타 적합한 프로모터가 당업계에 공지되어있다.

[0026] 상기한 바와 같이, 인헨서는 또한 적합한 플랭킹 서열일 수 있다. 인헨서는 프로모터에 작용하여 전사를 증가시키는 통상적으로 약 10 내지 300 bp 길이의 DNA의 시스-작용 요소이다. 통상적으로 인헨서는 배향- 및 위치-독립적이므로, 제어된 암호 서열의 5' 및 3' 모두에서 확인되었다. 포유동물 유전자로부터 구할 수 있는 몇몇 인헨서 서열이 공지되어있다 (즉, 글로빈, 엘라스타제, 알부민, 알파-태아 단백질 및 인슐린). 유사하게, SV40 인헨서, 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인헨서, 폴리오마 인헨서 및 아데노바이러스 인헨서가 진핵 생물 프로모터 서열과 함께 사용될 수 있다. 인헨서는 핵산 암호 서열의 5' 또는 3' 위치에서 벡터 내로 스플라이싱 될 수 있으나, 이는 통상적으로 프로모터의 5' 부위에 위치한다. 다른 적합한 인헨서가 당업계에 공지되어있으며, 본 발명에 이용될 수 있을 것이다.

[0027] 본 발명의 시약을 제조하는 때에, 세포를 형질감염시키거나 형질전환시킬 필요가 있다. 형질감염은 세포에 의한 외래 또는 외인성 DNA의 섭취를 의미하며, 외인성 DNA가 세포막 내로 도입되어졌을 때 세포는 형질감염되어진다. 수 많은 형질감염 기법이 당업계에 널리 공지되어있다[참조 문헌: Graham et al., 1973, Virology 52: 456; Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual. (Cold Spring Harbor Laboratories, 1989); Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology (Elsevier, 1986) ; and Chu et al., 1981, Gene 13: 197]. 이러한 기법은 하나 이상의 외인성 DNA 잔기를 적합한 숙주 세포 내로 도입하는데 사용될 수 있다.

[0028] 특정 태양에서, 세포의 형질감염이 그 세포의 형질전환을 초래하는 것이 바람직하다. 세포의 특징 중에 변화가 있을 때 세포는 형질전환되므로, 새로운 핵산을 함유하도록 변형되어졌을 때 형질전환된다. 형질감염 후, 형질감염된 핵산은, 세포의 염색체 내로 물리적으로 통합시킴으로써 세포의 핵산과 재조합될 수 있거나, 복제되지 않으면서 에피솜 요소로서 일시적으로 유지될 수 있거나, 또는 플라스미드로서 독립적으로 복제될 수 있다. 핵산이 세포의 분열과 함께 복제되는 경우, 세포가 안정하게 형질전환된 것이다.

[0029] 본 발명의 발현 벡터는 또한 면역원성 표적물의 단편의 발현을 제공한다. 단편은 아미노 말단 (리더 서열을 포함하거나 포함하지 않음) 및/또는 카복시 말단에서 절두된(truncated) 서열을 포함할 수 있다. 단편은 또한 변이체 (즉, 대립형질, 스플라이스), 오르토로그(ortholog), 동족체, 및 모(母) 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 부가 또는 치환 또는 내부 결실을 가진 기타 변이체를 포함할 수 있다. 바람직한 태양에서, 절두물 및/또는 결실물은 약 1 내지 5개 아미노산, 5 내지 10개 아미노산, 10 내지 20개 아미노산, 20 내지 30개 아미노산, 30 내지 40개 아미노산, 40 내지 50개 아미노산, 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 이러한 폴리펩티드 단편은 임의로 아미노 말단 메티오닌 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 단편이 예를 들어 면역원성 표적물에 대한 항체 또는 세포 면역 반응을 발생시키는데 사용될 수 있다고 본다.

[0030] 변이체는 해당 서열에 비해 하나 이상의 서열 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는 서열이다. 변이체는 천연적으로 존재하거나 인공적으로 작제될 수 있다. 이러한 변이체는 상응하는 핵산 분자로부터 제조될 수 있다. 바람직한 태양에서, 변이체는 1 내지 3개, 1 내지 5개, 1 내지 10개, 1 내지 15개, 1 내지 20개, 1 내지 25개, 1 내지 30개, 1 내지 40개, 1 내지 50개, 또는 50개 이상의 아미노산 치환, 삽입, 부가 및/또는 결실을 갖는다.

[0031] 대립형질 변이체는, 생물체 또는 생물체 집단의 염색체 상의 소정의 유전자좌를 차지하는 서열의 여러 가능한 천연적으로 존재하는 대안 형 중의 하나이다. 스플라이스 변이체는 일차 전사체의 스플라이싱의 결과로 생성된 여러 RNA 전사체 중의 하나로부터 생성된 폴리펩티드이다. 오르토로그(ortholog)는 또 다른 종 기원의 유사한 핵산 또는 폴리펩티드 서열이다. 예를 들면, 면역원성 표적물의 마우스 및 사람 형은 서로 오르토로그로 간주될 수 있다. 서열의 유도체는, 모 서열로부터 유래된 것으로서, 치환, 부가, 결실 또는 화학적으로 변형된 변이체를 갖는 서열 중의 하나이다. 변이체는 또한 융합 단백질을 포함하며, 이는 하나 이상의 제1 서열(예를 들면, 펩티드)가 하나 이상의 다른 서열(예를 들면 이중성 펩티드)의 아미노 카복시 말단에서 융합된 것을 의미한다.

[0032] "유사성"은 동일성 관련 개념이나, 단 유사성은 동일 합치 및 보존성 치환 합치 둘 모두를 포함하는 관련도의

척도를 의미한다. 두 개의 폴리펩티드 서열이 예를 들어 10/20 동일 아미노산을 갖고 나머지는 모두 비-보존적 치환인 경우에, 동일성 및 유사성 %는 모두 50% 일 것이다. 동일한 예에서, 5개 이상의 위치에 보존적 치환이 있는 경우에, 동일성 %는 50%를 유지하지만, 유사성 %는 75% (15/20)일 것이다. 따라서, 보존적 치환이 있는 경우에, 두 개의 폴리펩티드 사이의 유사성 %는 이들 두 폴리펩티드 사이의 동일성 % 보다 더 높을 것이다.

[0033] 치환은 보존적 또는 비-보존적이거나, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다. 폴리펩티드의 서열에 대한 보존적 아미노산 변형 (및 암호화 뉴클레오티드에 대한 상응하는 변형)은, 모(母) 폴리펩티드와 유사한 기능 및 화학적 특징을 갖는 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 예를 들면, "보존적 아미노산 치환"은 천연 아미노산 잔기가 그 위치에서 당해 아미노산 잔기의 크기, 극성, 전하, 소수성 또는 친수성에 영향을 거의 주지 않거나 전혀 주지 않으며, 특히 면역원성을 감소시키지 않도록, 비-천연 잔기로 치환되는 것을 포함할 수 있다. 적합한 보존적 아미노산 치환은 표 I에 제시된다.

표 I

원래의 잔기	예시적 치환	바람직한 치환
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, Norleucine	Leu
Leu	Norleucine, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 Diamino-butyric Acid, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, Norleucine	Leu

[0034]

[0035] 당업자는 익히 공지된 기법을 이용하여 면역원성 표적의 적합한 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 생물학적 활성(예: MHC 결합성, 면역원성)을 파괴하지 않으면서 변화시킬 수 있는 적당한 분자 영역을 확인하기 위하여, 당업자는 당해 활성에 중요한 것으로 여겨지지 않는 영역을 표적화할 수 있다. 예를 들면, 동일한 종 또는 다른 종으로부터의 유사한 활성을 가진 면역원성 표적이 공지된 경우에, 당업자는 폴리펩티드의 아미노산 서열을 이러한 유사한 폴리펩티드와 비교할 수 있다. 이러한 분석을 수행함으로써, 보존되는 분자의 잔기 및 부분을 확인할 수 있다. 이러한 유사한 면역원성 표적에 비해 보존되지 않는 분자 영역 내의 변화가 폴리펩티드의 생물학적 활성 및/또는 구조에 악영향을 줄 가능성은 적을 것이라고 생각된다. 유사하게, MHC에 대한 결합에 요구되는 잔기가 공지되었으며, 이는 결합을 개선시키도록 변형될 수 있다. 그러나, MHC에 대한 결합을 감소시키는 변형은 대부분의 경우에 적당하지 않을 것이다. 당업자는 또한 비교적 보존된 영역 내일지라도, 천연적으로 존재하는 잔기를 활성을 유지하면서 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환할 수 있다는 것을 알 것이다. 따라서, 생물학적 활성 또는 구조에 중요할 수 있는 영역에도, 생물학적 활성을 파괴하지 않거나 또는 면역원성 표적의 구조에 악영향을 주지 않으면서, 보존적 아미노산 치환이 일어날 수 있다.

[0036] 다른 바람직한 폴리펩티드 변이체는, 글리코실화 부위의 수 및/또는 유형이 해당 아미노산 서열에 비해 변형되어진 글리코실화 변이체를 포함한다. 일 태양에서, 폴리펩티드 변이체는 해당 아미노산 서열보다 더 많거나 적은 수의 N-결합된 글리코실화 부위를 포함한다. N-결합된 글리코실화 부위는 서열 Asn-X-Ser 또는 Asn-X-Thr을 특징으로 하며, 이때 X로서 표기된 아미노산 잔기는 프롤린을 제외한 모든 아미노산 잔기일 수 있다. 이러한 서열을 형성하는 아미노산 잔기의 치환은 N-결합된 탄화수소 쇄의 부가를 위한 새로운 잠재적인 부위를 제공한다. 달리, 상기 서열을 제거하는 치환은 기존의 N-결합된 탄화수소 쇄를 제거할 것이다. 또한, 하나 이상의 N-결합된 글리코실화 부위 (통상적으로 천연적으로 존재하는 것들)이 제거되고 하나 이상의 새로운 N-결합 부위가 형성되는 N-결합된 탄화수소 쇄의 재배열이 제공된다. 폴리펩티드의 O-결합된 글리코실화에 영향을 주기 위하여, 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 변형시킬 수 있다.

- [0037] 추가적 바람직한 변이체는, 해당 아미노산 서열 세트에 비해 하나 이상의 시스테인 잔기가 결실되거나 다른 아미노산 (예: 세린)으로 치환된 시스테인 변이체를 포함한다. 펩티드 또는 폴리펩티드가 불용성 봉입체 (inclusion body)의 분리 후와 같이 생물학적 활성 입체형태로 재폴딩되어야 할 때, 시스테인 변이체가 유용하다. 시스테인 변이체는 일반적으로 천연 단백질 보다 시스테인 잔기가 더 적고, 쌍을 형성하지 않은 시스테인에 의한 상호작용을 최소화하기 위하여 짝수의 시스테인을 갖는 것이 통상적이다.
- [0038] 다른 태양에서, 펩티드 또는 폴리펩티드는, 당해 폴리펩티드의 정제를 보조하는 하나 이상의 융합 절편에 부착될 수 있다. 융합은 이의 해당 폴리펩티드 변이체의 아미노 말단 또는 카복시 말단에서 이루어질 수 있다. 융합은 링커 또는 어댑터 분자 없이 직접 연결될 수 있거나, 또는 링커 또는 어댑터 분자를 통하여 연결될 수 있다. 링커 또는 어댑터 분자는 하나 이상의 아미노산 잔기, 통상적으로 약 20 내지 약 50개의 아미노산 잔기일 수 있다. 링커 또는 어댑터 분자는 또한, 융합된 부분을 분리시킬 수 있는 DNA 제한 엔도뉴클리아제 또는 프로테아제에 대한 절단 부위를 갖도록 설계될 수 있다. 일단 작제되면, 융합 폴리펩티드는 본원에 기재된 방법에 따라 유도체화될 수 있다고 생각될 것이다. 적합한 융합 절편은 특히 금속 결합 도메인 (예: 폴리-히스티딘 절편), 면역글로불린 결합 도메인 (즉, 단백질 A, 단백질 G, T 세포, B 세포, Fc 수용체, 또는 보체 단백질 항체-결합 도메인), 당류 결합 도메인 (예: 말토스 결합 도메인), 및/또는 "태그(tag)" 도메인 (즉, α-갈락토시다제의 적어도 일부, 스트렙(strep) 태그 펩티드, T7 태그 펩티드, FLAG 펩티드, 또는 모노클로날 항체와 같이 도메인에 결합된 화합물을 사용하여 정제할 수 있는 기타 도메인)을 포함한다. 이러한 태그는 통상적으로 펩티드 또는 폴리펩티드에 융합될 수 있으며, 발현시 숙주 세포로부터 목적하는 폴리펩티드 서열의 친화성 정제를 위한 수단으로서의 역할을 할 수 있다. 친화성 정제는, 예를 들면 태그에 대한 항체를 친화성 매트릭스로서 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 달성할 수 있다. 임의로, 태그는 다양한 수단, 예를 들면 절단용 특정 펩티다제를 사용하여 목적하는 폴리펩티드의 정제된 서열로부터 후속적으로 제거될 수 있다. 후술하는 바와 같이, 융합은 예를 들면 TA와 공동-자극 성분, 예컨대 케모킨 CXCI0 (IP-10), CCL7 (MCP-3) 또는 CCL5 (RANTES) 사이에서 이루어질 수 있다.
- [0039] 융합 모티프는 면역원성 표적의 MHC 프로세싱 구획, 예를 들면 소포체로의 수송을 증가시킬 수 있다. 트랜스덕션(transduction) 또는 트랜스사이토시스(transcytosis) 서열로서 지칭되는 이들 서열은 HIV tat[참조: Kim et al. 1997 J. Immunol. 159: 1666], 드로소필라 안테나페디아(*Drosophiila antennapedia*)[참조: Schutze-Redelmeier et al. 1996 J. Immunol. 157: 650], 또는 사람 1기 단백질 [hPER1; 특히 SRRHHCRSKAKRSRHH (서열 번호 17)]로부터 유래된 서열을 포함한다.
- [0040] 또한, 폴리펩티드 또는 이의 변이체는 동중 펩티드 또는 폴리펩티드에 융합되어 동중이량체를 형성할 수 있거나 또는 이중 펩티드 또는 폴리펩티드에 융합되어 이중이량체를 형성할 수 있다. 이중 펩티드 및 폴리펩티드는, 융합 폴리펩티드의 검출 및/또는 분리를 허용하는 에피토프; 막관통(transmembrane) 수용체 단백질 또는 이의 부분, 예를 들면 세포의 도메인 또는 막관통 및 세포내 도메인; 막관통 수용체 단백질에 결합하는 리간드 또는 이의 부분; 촉매적으로 활성인 효소 또는 이의 부분; 올리고머화를 촉진하는 폴리펩티드 또는 펩티드, 예를 들면 루이신 지퍼(zipper) 도메인; 안정성을 증가시키는 폴리펩티드 또는 펩티드, 예를 들면 면역글로불린 불변 영역; 당해 펩티드 또는 폴리펩티드와 상이한 치료학적 활성을 갖는 펩티드 또는 폴리펩티드; 및/또는 이의 변이체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 특정 태양에서, 면역원성 표적을 암호화하는 핵산 서열과 하나 이상의 공동-자극 성분(들), 예를 들면 세포 표면 단백질, 사이토킨 또는 케모킨을 본 발명의 조성물 내에 배합하는 것이 유리할 수 있다. 공동-자극 성분은, 예를 들면 폴리펩티드 또는 당해 폴리펩티드를 암호화하는 핵산으로서 조성물 내에 포함될 수 있다. 적합한 공동-자극 분자는 예를 들어, CD28 계열의 일원(즉, CD28, ICOS; Hutloff, et al. Nature 1999, 397: 263-265; Peach, et al. J Exp Med 1994, 180: 2049-2058)에 결합하는 폴리펩티드, 예를 들어 CD28 결합 폴리펩티드 B7.1 [CD80; Schwarz, 1992; Chen et al, 1992; Ellis, et al. J. Immunol., 156 (8): 2700-9], B7.2 [CD86; Ellis, et al. J. Immunol., 156 (8): 2700-9], 및 이의 돌연변이체/변이체[WO 00/66162]; ICAM 계열의 일원 (즉, ICAM-1, -2 또는 -3)을 포함하여, 인테그린 계열의 일원(즉, LFA-1 (CD11a/CD18); Sedwick, et al. J Immunol 1999, 162: 1367-1375; Wulfing, et al. Science 1998, 282: 2266-2269; Lub, et al. Immunol Today 1995, 16: 479-483)에 결합하는 폴리펩티드; CD2 계열의 일원 [즉, CD2, 시그널전달 림프구 활성화 분자 (CDw150 또는 "SLAM"; Aversa, et al. J Immunol 1997, 158: 4036-4044)]에 결합하는 폴리펩티드, 예를 들면 CD58 (LFA-3; CD2 리간드; Davis, et al. Immunol Today 1996, 17: 177-187) 또는 SLAM 리간드 (Sayos, et al. Nature 1998, 395 : 462-469); 열 안정성 항원 (HSA 또는 CD24; Zhou, et al. Eur J Immunol 1997, 27: 2524-2528)에 결합하는 폴리펩티드; TNF 수용체 (TNFR) 계열의 일원 [즉, 4-1BB (CD137; Vinay, et al. Semin

Immunol 1999, 10: 481-489), OX40 (CD134; Weinberg, et al. Semin Immunol 1998, 10: 471-480; Higgins, et al. J Immunol 1999, 162: 486-493), 및 CD27 (Lens, et al. Semis Immunol 1998, 10: 491-499)]에 결합하는 폴리펩티드, 예를 들면 4-1BBL (4-1BB 리간드; Vinay, et al. Serein Immunol 1998, 10: 481-48; DeBenedette, et al. J Immunol 1997, 158: 551-559), TNFR 관련 인자-1 (TRAF-1; 4-1BB 리간드; Saoulli, et al. J Exp Med 1998, 187: 1849-1862, Arch, et al. Mol Cell Biol 1998, 18: 558-565), TRAF-2 (4-1BB 및 OX40 리간드; Saoulli, et al. J Exp Med 1998, 187: 1849-1862; Oshima, et al. Int Immunol 1998, 10: 517-526, Kawamata, et al. J Biol Chem 1998, 273: 5808-5814), TRAF-3 (4-1BB 및 OX40 리간드; Arch, et al. Mol Cell Biol 1998, 18: 558-565; Jang, et al. Biochem Biophys Res Commun 1998, 242: 613-620; Kawamata S, et al. J Biol Chem 1998, 273: 5808-5814), OX40L (OX40 리간드; Gramaglia, et al. J Immunol 1998, 161: 6510-6517), TRAF-5 (OX40 리간드; Arch, et al. Mol Cell Biol 1998, 18: 558-565; Kawamata, et al. J Biol Chem 1998, 273: 5808-5814), 및 CD70 (CD27 리간드; Couderc, et al. Cancer Gene Ther., 5(3): 163-75)를 포함한다. CD 154 (CD40 리간드 또는 "CD40L"; Gurunathan, et al. J. Immunol., 1998, 161: 4563-4571; Sine, et al. Hum. Gene Ther., 2001, 12: 1091-1102)가 또한 적당할 수 있다.

[0042] 하나 이상의 사이토킨이 또한 본 발명의 조성물 내에 함유된 폴리펩티드 또는 핵산에 의해 암호화된 것으로서 적합한 공동-자극 성분 또는 "애주버트" 일 수 있다[참조 문헌: Parmiani, et al. Immunol Lett 2000 Sep 15; 74 (1): 41-4; Berzofsky, et al. Nature Immunol. 1: 209-219]. 적합한 사이토킨은, 예를 들어 인터루킨-2 (IL-2) [참조 문헌: Rosenberg, et al. Nature Med. 4: 321-327 (1998)], IL-4, IL-7, IL-12 [참조 문헌: Pardoll, 1992; Harries, et al. J. Gene Med. 2000 Jul-Aug; 2(4): 243-9; Rao, et al. J. Immunol. 156: 3357-3365 (1996)], IL-15 [참조 문헌: Xin, et al. Vaccine, 17: 858-866, 1999], IL-16 [참조 문헌: Cruikshank, et al. J. Leuk Biol. 67(6): 757-66, 2000], IL-18 [참조 문헌: J. Cancer Res Clin. Oncol. 2001. 127(12): 718-726], GM-CSF [CSF (Disis, et al. Blood, 88: 202-210 (1996)], 종양 괴사 인자-알파 (TNF- α), 또는 INF- α 또는 INF- γ 와 같은 인터페론을 포함한다. 당업계에 공지된 다른 사이토킨이 또한 본 발명을 실행하는데 적합할 수 있다.

[0043] 케모킨은 폴리펩티드 또는 핵산 형태로 이용될 수 있다. 종양 자가-항원에 융합된 CXCL10 (IP-10) 및 CCL7 (MCP-3)을 포함하는 융합 단백질이 항-종양 면역성을 유도한다는 것이 밝혀졌다[참조 문헌: Biragyn, et al. Nature Biotech. 1999, 17: 253-258]. 케모킨 CCL3 (MIP-1 α) 및 CCL5 (RANTES) [참조 문헌: Boyer, et al. Vaccine, 1999, 17. (Supp. 2): S53-S64]이 또한 본 발명을 실행하는데 사용될 수 있다. 다른 적합한 케모킨이 당업계에 공지되어 있다.

[0044] 억제성 또는 음성 조절 면역 기전이 차단되면, 면역 반응이 증강될 수 있다는 것이 또한 당업계에 공지되었다. 예를 들면, 항-CTLA-4 (Shrikant, et al. Immunity, 1996, 14: 145-155; Suttmuller, et al. J. Exp. Med., 2001, 194: 823-832), 항-CD25 (Suttmuller, supra), 항-CD4 (Matsui, et al. J. Immunol., 1999, 163: 184-193), 융합 단백질 IL 13Ra2-Fc (Terabe, et al. Nature Immunol., 2000, 1: 515-520), 및 이의 조합 (즉, 항-CTLA-4 및 항-CD25, Suttmuller, supra)을 사용한 처리가 항-종양 면역 반응을 상향조절하는 것으로 밝혀졌으며 본 발명을 실행하는데 적합할 것이다. 특히, 상기와 같은 처리는 본 발명의 하나 이상의 면역원성 표적과 조합될 수 있다.

[0045] 이들 성분들은 모두 단독으로 또는 다른 제제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들면, CD80, ICAM-1 및 LFA-3 ("TRICOM")의 배합물이 항-암 면역 반응을 강화시킬 수 있다[참조 문헌: Hodge, et al. Cancer Res. 59: 5800-5807 (1999)]. 기타 효과적인 배합물은 예를 들어 IL-12 + GM-CSF [Ahlers, et al. J. Immunol., 158: 3947-3958 (1997); Iwasaki, et al. J. Immunol. 158: 4591-4601 (1997)], IL-12 + GM-CSF + TNF- α [Ahlers, et al. Int. Immunol. 13: 897-908 (2001)], CD80 + IL-12 (Fruend, et al. Int. J. Cancer, 85: 508-517 (2000); Rao, et al. supra], 및 CD86 + GM-CSF + IL-12 [Iwasaki, supra]을 포함한다. 당업자는 본 발명을 수행하는데 유용한 또 다른 배합물을 알 것이다. 또한, 당업자는 상기와 같은 기전을 조절하는데 사용될 수 있는 추가적 시약 또는 방법을 알 것이다. 이들 시약 및 방법뿐만 아니라, 당업자에 의해 공지된 그밖의 것이 본 발명을 실행하는데 이용될 수 있다.

[0046] 핵산-이용 면역화의 효율을 향상시키기 위한 추가적 전략, 예를 들어 자가-복제성 바이러스 레플리콘의 사용 [참조 문헌; Caley, et al. 1999. Vaccine, 17: 3124-2135; Dubensky, et al. 2000. Mol. Med. 6: 723-732; Leitner, et al. 2000. Cancer Res. 60: 51-55], 코돈 최적화 [참조 문헌: Liu, et al. 2000. Mol. laser., 1: 497-500; Dubensky, supra; Huang, et al. 2001. J. Virol. 75: 4947-4951], 생체내 전기천공 [참조 문헌: Widera, et al. 2000. J. Immunol. 164: 4635-3640], CpG 자극 모티프의 도입 [참조 문헌: Gurunathan, et al.

Ann. Rev. Immunol., 2000, 18: 927-974; Leitner, supra ; Cho, et al. J. Immunol. 168 (10): 4907-13], 세포내이입 또는 우비퀴틴-프로세싱 경로의 표적화를 위한 서열[참조 문헌: Thomson, et al. 1998. J. Virol. 72: 2246-2252; Velders, et al. 2001. J. Immunol. 166 : 5366-5373], 마렉(Marek's) 질환 바이러스 1형 VP22 서열 [참조 문헌: J. Virol. 76(6): 2676-82, 2002], 초회감작-추가감작(prime-boost) 방법 [참조 문헌: Gurunathan, supra; Sullivan, et al. 2000. Nature, 408: 605-609; Hanke, et al. 1998. Vaccine, 16: 439-445; Amara, et al. 2001. Science, 292: 69-74], 및 살모넬라(*Salmonella*)와 같은 점막 전달 박테리아의 사용 [참조 문헌: Darji, et al. 1997. Cell, 91: 765-775; Woo, et al. 2001] 등이 이용될 수 있다. 다른 방법들이 당업계에 공지되어있고, 그 중 일부는 후술된다.

[0047] 화학요법제, 방사선조사, 항-혈관형성 화합물 또는 다른 제제가, 면역원성 표적을 사용하여 암을 치료 및/또는 예방하는데 이용될 수 있다[참조 문헌: Sebti, et al. Oncogene 2000 Dec 27; 19(56): 6566-73]. 예를 들면, 전이성 흑색종을 치료하는데 있어서, 적합한 화학요법제로는 특히 BELD (블레오마이신, 빈데신, 로무스틴 및 데카르바진; Young, et al. 1985. Cancer, 55: 1879-8i), BOLD (블레오마이신, 빈크리스틴, 로무스틴, 데카르바진; Seigler, et al. 1980. Cancer, 46: 2346-8); DD (데카르바진, 액티노마이신; Hochster, et al. Cancer Treatment Reports, 69: 39-42), 또는 POC (프로카르바진, 빈크리스틴, 로무스틴; Carmo-Pereira, et al. 1984. Cancer Treatment Reports, 68: 1211-4)가 포함될 수 있다. 다른 적합한 화학요법적 방법이 또한 이용될 수 있다.

[0048] 다수의 항-혈관형성제가 당업계에 공지되어있으며, 면역원성 표적 백신 및/또는 화학요법제와 함께 공동-투여하기에 적합할 것이다[참조 문헌: Timar, et al. 2001. Pathology Oncol. Res., 7(2): 85-94]. 이러한 제제로는 예를 들면 생리학적 제제, 예컨대 성장 인자 (즉, ANG-2, NK1,2,4 (HGF), 형질전환성 성장 인자 베타 (TGF-β)), 사이토킨 (즉, 인터페론, 예를 들어 IFN-α, -β, -γ, 혈소판 인자 4 (PF-4), PR-39), 프로테아제 (즉, 절단된 AT-III, 콜라겐 XVIII 단편 (Endostatin), HmwKallikrein-d5 플라스민 단편 (Angiostatin), 프로트롬빈-F1-2, TSP-1), 프로테아제 억제제 (즉, 메탈로프로테아제의 조직 억제제, 예를 들어 TIMP-1, -2, 또는 -3; 매스핀(maspin); 플라스미노겐 활성화인자-억제제, 예를 들어 PAI-1; 색소 상피 유래된 인자 (PEDF)), 톨스타틴(Tumstatin) (구입처: ILEX, Inc.), 항체 생성물 (즉, 콜라겐-결합 항체 HUIV26, HUI77, XL313; 항-VEGF; 항-인테그린 (즉, Vitaxin, (Lxsys))), 및 글리코시다제 (즉, 해파린아제-1, -III)가 포함된다. 공지되었거나 항-혈관형성 잠재력을 갖는 것으로 여겨지는 "화학적" 또는 변형된 생리학적 제제로는, 예를 들어 빈블라스틴, 탁솔, 케토코나졸, 탈리도미드(thalidomide), 돌레스타틴(dolestatin), 콤브레스타틴(combrestatin) A, 라파마이신 (Guba, et al. 2002, Nature Med., 8: 128- 135), CEP-7055 (구입처: Cephalon, Inc.), 플라본(flavone) 아세트산, Bay 12-9566 (Bayer Corp.), AG3340 (Agouron, Inc.), CGS 27023A (Novartis), 테트라사이클린 유도체 (즉, COL-3 (Collagenix, Inc.)), 네오바스타틴(Neovastat) (Aeterna), BMS-275291 (Bristol-Myers Squibb), 저 용량 5-FU, 저 용량 메토티렉세이트 (MTX), 이르소플라딘(irsofladine), 라디시콜(radicicol), 사이클로스포린, 캡토프릴(captopril), 셀렉코시브(celecoxib), D45152-설페이트화 다당류, 양이온성 단백질 (Protamine), 양이온성 펩티드-VEGF, 수라민(Suramin) (폴리설포네이트화 나프틸 우레아), VEGF의 기능 또는 생성을 방해하는 화합물 (즉, SU5416 또는 SU6668 (Sugen), PTK787/ZK22584 (Novartis)), 디스타마이신 (Distamycin) A, 엔지오자임(Angiozyme) (리보자임), 이소플라비노이드, 스타우로스포린(staurosporine) 유도체, 게니스테인(genistein), EMD121974 (Merck KcgaA), 트립토스틴(tryphostin), 이소퀴놀론, 레티노산, 카르복시아미도트라이졸, TNP-470, 옥트레오티드(octreotide), 2-메톡시에스트라디올(methoxyestradiol), 아미노스테로이드 (즉, 스쿠알라민(squalamine)), 글루타티온 유사체 (즉, N-아세틸-L-시스테인), 콤브레타스타틴 A-4 (Oxigen), Eph 수용체 차단제 (Nature, 414: 933-938, 2001), Rh-안지오스타틴(Angiostatin), Rh-엔도스타틴 (Endostatin) (WO 01/93897), 사이클릭-RGD 펩티드, 액큐틴(accumin)-디스인테그린(disintegrin), 벤조디아제펜, "사람화된 항-avb3 Ab, Rh-PAI-2, 아밀로라이드(amiloride), p-아미도벤자미딘, 항-uPA ab, 항-uPAR Ab, L-페닐알라닌-N-메틸아미드 (즉, 바티미스타트(Batimistat), 마리마스타트(Marimastat)), AG3340, 및 미노사이클린이 포함된다. 다수의 다른 적합한 제제가 당업계에 공지되어있으며 본 발명을 실행하는데 충분할 것이다.

[0049] 본 발명은 또한 암 치료의 "비-전통적" 방법과 함께 병용될 수 있다. 예를 들면, 특정 혐기성 세균의 투여가 종양 성장을 지연시키는데 도움을 줄 수 있다는 것이 최근에 입증되었다. 한 연구에서, 클로스트리듐 노비(*Clostridium novyi*)를 변형시켜 과야지 예피츨 상에 보유되는 독소 유전자를 제거하여, 결장직장 암을 가진 마우스에 투여하였다[참조 문헌: Dang, et al. P.N.A.S. USA, 98 (26): 15155-15160, 2001]. 화학요법과 함께, 상기 치료는 동물에서 종양 피사를 일으킨다는 것이 밝혀졌다. 본 출원에 기재된 시약 및 방법론이 상기와 같

은 시약 및 방법론과 함께 병용될 수 있다.

- [0050] 면역원성 표적을 암호화하는 핵산은 다수의 이용가능한 기법 중의 하나에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 핵산을 숙주에 도입하는데 성공적으로 이용되었던 다양한 바이러스 벡터로는 특히 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-수반 바이러스 (AAV: Adeno-Associated Virus), 헤르페스 바이러스 및 폭스바이러스가 포함된다. 다수의 이러한 바이러스 벡터가 당업계에 이용될 수 있다는 것이 당업계에서 이해된다. 본 발명의 벡터는 당업자에게 널리 이용된 표준 재조합 기법을 사용하여 작제할 수 있다. 이러한 기법은 통상의 분자 생물학 문헌[예를 들면, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), Gene Expression Technology (Methods in Enzymology, Vol. 185, edited by D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), 및 PCR Protocols: 4 Guide to Methods and Applications (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA)]에서 찾아 볼 수 있다.
- [0051] 바람직한 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스의 유도체 뿐만 아니라 쥐 또는 조류 레트로바이러스의 유도체이다. 적합한 레트로바이러스의 예로는 예컨대 몰로네이(Moloney) 쥐 백혈병 바이러스 (MoMuLV), 하르베이(Harvey) 쥐 육종 바이러스 (HaMuSV), 쥐 유방 종양 바이러스 (MuMTV), SIV, BIV, HIV 및 라우스 육종 바이러스 (RSV)가 포함된다. 수 많은 레트로바이러스가 다중 외인성 핵산 서열에 도입될 수 있다. 재조합 레트로바이러스는 결합이 있기 때문에, 이들은 감염성 벡터 입자를 생성하기 위하여는 도움을 필요로 한다. 이러한 도움은 예를 들어 레트로바이러스 구조 유전자를 암호화하는 헬퍼 세포주에 의해 제공될 수 있다. 적합한 헬퍼 세포주로는 특히 Ψ 2, PA317 및 PA12가 포함된다. 이러한 세포주를 사용하여 생성된 벡터 비리온(virion)을 사용하여 조직 세포주, 예를 들어 NIH 3T3 세포를 감염시켜, 다량의 키메라 레트로바이러스 비리온을 생성할 수 있다. 레트로바이러스 벡터는 전통적 방법 (즉, 주사)에 의해 또는 표적 세포 집단 가까이에 "생산자 세포주"를 이식하는 방법[참조 문헌: Culver, K., et al., 1994, Hum. Gene Ther., 5(3): 343-79; Culver, K., et al., Cold Spring Harb. Snap. Quant. Biol., 59: 685-90); Oldfield, E., 1993, Hum. Gene Ther., 4 (1): 39-69]으로 투여될 수 있다. 생산자 세포주를 조작하여, 바이러스 벡터를 생성하고 표적 세포 근처에 바이러스 입자를 방출하도록 한다. 방출된 바이러스 입자의 일부는 표적 세포와 접촉하여 이들 세포를 감염시키므로, 본 발명의 핵산이 표적 세포로 전달된다. 표적 세포의 감염 후, 벡터의 핵산의 발현이 일어난다.
- [0052] 아데노바이러스 벡터는, 진핵생물 세포로의 유전자 전달 [참조 문헌: Rosenfeld, M., et al., 1991, Science, 252 (5004): 431-4; Crystal, R., et al., 1994, Nat. Genet., 8(1): 42-51], 진핵생물 유전자 발현 연구 [참조 문헌: Levrero, M., et al., 1991, Gene, 101(2): 195-202], 백신 개발 [참조 문헌: Graham, F. and Prevec, L., 1992, Biotechnology, 20: 363-90], 및 동물 모델 [참조 문헌: Stratford-Perricaudet, L., et al., 1992, Bone Marrow Transplant., 9 (Suppl. 1): 151-2; Rich, D., et al., 1993, Hum. Gene Ther., 4(4): 461-76]에서 특히 유용한 것으로 입증되었다. 재조합 Ad를 상이한 생체내 조직으로 투여하기 위한 실험 경로로는 특히 기관내 주입 [참조 문헌: Rosenfeld, M., et al., 1992, Cell, 68 (1): 143-55], 근육내 주사 [참조 문헌: Quantin, B., et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89(7): 2581-4], 말초 정맥내 주사 [참조 문헌: Herz, J., and Gerard, R., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90(7): 2812-6] 및 뇌의 정위 접종 [참조 문헌: Le Gal La Salle, G., et al., 1993, Science, 259 (5097): 988-90]이 포함된다.
- [0053] 아데노-수반 바이러스 (AAV)는 고 수준 감염성, 넓은 숙주 범위, 및 숙주 세포 계능 내로의 통합에서의 특이성을 보여준다[참조 문헌: Hermonat, P., et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81 (20): 6466-70]. 또한, 단순 포진 바이러스 1형 (HSV-1)은, 이의 향신경 특성 때문에 특히 신경계에서 사용하기에 매력적인 또 다른 벡터 시스템이다[참조 문헌: Geller, A., et al., 1991, Trends Neurosci., 14(10) : 428-32; Glorioso, et al., 1995, Mol. Biotechnol., 4(1): 87-99 ; Glorioso, et al., 1995, Annu. Rev. Microbiol., 49: 675-710].
- [0054] 폭스바이러스는 또 다른 유용한 발현 벡터이다 [참조 문헌: Smith, et al. 1983, Gene, 25(1): 21-8; Moss, et al, 1992, Biotechnology, 20: 345-62; Moss, et al, 1992, Curr. Top. Microbiol. Immunol., 158: 25-38; Moss, et al. 1991. Science, 252: 1662-1667]. 유용한 것으로 밝혀진 폭스바이러스로는 특히 백신니아 (vaccinia), NYVAC, 조류폭스(avipox), 계두(fowlpox), 카나리폭스(canarypox), ALVAC 및 ALVAC(2)이 포함된다.
- [0055] NYVAC (vP866)는, 공지된 또는 잠재적 독성 인자를 암호화하는 계능의 6개의 비필수 영역을 제거함으로써 백신니아의 코펜하겐 백신 종으로부터 유래되었다[참조 문헌: 미국 특허 제5,364,773호 및 제5,494,807호]. 결실 유전자좌는 또한 외래 유전자의 삽입을 위해 수용체 유전자좌로서 조작되었다. 결실된 영역은 다음과 같다: 티

미딘 키나제 유전자 (TK; J2R); 출혈 영역 (u; B13R+B14R); A 형 봉입체 영역 (ATI; A26L); 적혈구응집소 유전자 (HA; A56R); 숙주 범위 유전자 영역 (C7L-K1L); 및 거대 아단위, 리보뉴클레오티드 리덕타제 (I4L). NYVAC는, 독성 및 숙주 범위와 관련된 유전자 산물을 암호화하는 18개의 개방형 관독 프레임의 특이적 결실에 의해 생성된, 유전자 조작된 백시니아 바이러스 종이다. NYVAC는 TA를 발현시키는데 유용한 것으로 밝혀졌다[참조 문헌: 미국 특허 제6,265,189호]. NYVAC (vP866), vP994, vCP205, vCP1433, placZH6H4Lreverse, pMPC6H6K3E3 및 pC3H6FHVB는 또한 부다페스트 조약의 조건하에 ATCC에 수탁번호 VR-2559, VR-2558, VR-2557, VR-2556, ATCC-97913, ATCC-97912, 및 ATCC-97914로 각각 기탁되었다.

[0056] ALVAC-계 재조합 바이러스 (즉, ALVAC-1 및 ALVAC-2)가 또한 본 발명을 실행하는데 사용하기에 적합하다[참조 문헌: 미국 특허 제5,756,103호]. ALVAC(2)는 ALVAC(1)과 동일하나, 단 ALVAC(2) 계놈은 백시니아 프로모터의 제어하에 백시니아 E3L 및 K3L 유전자를 포함한다 [참조 문헌: 미국 특허 제6,130,066호; Beattie et al., 1995a, 1995b, 1991; Chang et al., 1992; Davies et al., 1993]. ALVAC(1) 및 ALVAC(2)는 둘다 모두 외래 DNA 서열, 예를 들어 TA를 발현하는데 유용한 것으로 입증되었다[참조 문헌: Tartaglia et al., 1993 a,b; 미국 특허 제5,833,975호]. ALVAC는 부다페스트 조약의 조건하에, 미국 버지니아주 20110-2209 마나사스 유니버시티 보올러버드 10801에 소재하는 아메리타 타입 컬처 컬렉션 (ATCC)에 ATCC 수탁번호 VR-2547로 기탁되었다.

[0057] 또 다른 유용한 폭스바이러스 벡터는 TROVAC이다. TROVAC는, 1일령의 닭의 백신접종에 인가된 계두바이러스 (fowlpoxvirus)의 FP-1 백신 종으로부터 유래된 플라크-클로닝된 분리물인 약독화된 계두(fowlpox)를 의미한다. TROVAC는 마찬가지로 부다페스트 조약의 조건하에 ATCC에 수탁번호 2553으로 기탁되었다.

[0058] "비-바이러스" 플라스미드 벡터가 또한 본 발명을 실행하는데 적합할 수 있다. 바람직한 플라스미드 벡터는 세균, 곤충 및/또는 포유동물 숙주 세포에 적합할 수 있다. 이러한 벡터로는 예를 들어 PCR-II, pCR3, 및 pcDNA3.1 (Invitrogen, San Diego, CA), pBSII (Stratagene, La Jolla, CA), pET15 (Novagen, Madison, WI), pGEX (Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ), pEGFP-N2 (Clontech, Palo Alto, CA), pETL (BlueBacII, Invitrogen), pDSR-알파 (PCT 공보 제WO 90/14363호) 및 pFastBacDual (Gibco-BRL, Grand Island, NY) 뿐만 아니라 블루스크립트(Bluescript)^R 플라스미드 유도체 (고 복사체 수 COLE1-계 파아지미드, Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA), Taq-증폭된 PCR 생성물을 클로닝하기 위해 설계된 PCR 클로닝 플라스미드 (예: TOPOTM TA 클로닝^R 키트, PCR2.1^R 플라스미드 유도체, Invitrogen, Carlsbad, CA)가 포함된다. 세균 벡터가 또한 본 발명과 함께 사용될 수 있다. 이들 벡터로는 예를 들어 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 락토바실러스(*Lactobacillus*), 바실 칼메테 구에린(*Bacille calmette guerin*) (*BCG*), 및 스트렙토코코스가 포함된다 [참조 문헌: WO 88/6626; WO 90/0594; WO 91/13157; WO 92/1796; 및 WO 92/21376]. 다수의 다른 비-바이러스 플라스미드 발현 벡터 및 시스템이 당업계에 공지되었으며 본 발명과 함께 사용될 수 있다.

[0059] 적합한 핵산 전달 기법으로는 특히 DNA-리간드 복합체, 아테노바이러스-리간드-DNA 복합체, DNA의 직접 주사, CaPO₄ 침전, 유전자 총 기법, 전기천공, 및 콜로이드 분산 시스템이 포함된다. 콜로이드 분산 시스템으로는 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구, 비이드 및 지질계 시스템, 예를 들어 수중유 유탁액, 마이셀 및 혼합 마이셀 및 리포솜이 포함된다. 본 발명의 바람직한 콜로이드 시스템은 시험관내 및 생체내 전달 비히클로서 유용한 인공 막 소낭인 리포솜이다. RNA, DNA 및 온전한 비리온은 수성 내부 내에서 캡슐화되어, 생물학적 활성 형태로 세포에 전달될 수 있다 [참조 문헌: Fraley, R., et al., 1981, Trends Biochem. Sci., 6: 77]. 리포솜의 조성물은, 통상적으로 스테로이드, 특히 콜레스테롤과 배합된 인지질, 특히 고-상-전이-온도(high-phase-transition-temperature) 인지질의 배합물이다. 다른 인지질 또는 다른 지질이 또한 사용될 수 있다. 리포솜의 물리적 특징은 pH, 이온 농도, 및 이가 양이온의 존재에 따라 결정된다. 리포솜 생성에 유용한 지질의 예로는 포스파티딜 화합물, 예를 들어 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 스핑고지질(sphingolipid), 세레브로시드(cerebroside), 및 강글리오시드(ganglioside)가 포함된다. 지질 부분이 14 내지 18개의 탄소 원자, 특히 16 내지 18개의 탄소 원자를 함유하며, 포화된 디아실포스파티딜글리세롤이 특히 유용하다. 예시적 인지질로는 난(egg) 포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린 및 디스테아로일포스파티딜콜린이 포함된다.

[0060] 면역원성 표적은 또한 면역 반응을 증강시키기 위하여 하나 이상의 애주번트와 함께 투여될 수 있다. 예시적 애주번트는 표 II에 제시된다.

표 II

면역원성 애주번트의 유형

애주번트의 유형	일반적 예	구체적 예/참조문헌
겔-형	수산화알루미늄/포스페이트("명반 애주번트")	(Aggerbeck and Heron, 1995)
	인산칼슘	(Relyveld, 1986)
미생물	무라밀 디펩티드 (MDP)	(Chedid et al., 1986)
	세균 외독소	콜레라 독소 (CT), 이.콜라이 불안정 독소 (LT) (Freitag and Clements, 1999)
	내독소-계 애주번트	모노포스포릴 지질 A (MPL) (Ijrich and Myers, 1995)
	기타 세균	CpG 올리고뉴클레오티드 (Corraland Petray, 2000), BCG 서열 (Krieg, et al. Nature, 374: 576), 과산화물 독소이드 (Rice, et al. J. Immunol., 2001, 167 : 1558-1565)
미립자	생체분해성 중합체 미소구	(Gupta et al., 1998)
	면역자극성 복합체 (ISCOM)	(Morein and Bengtsson, 1999)
	리포솜	(Wassef et al., 1994)
오일-유탁액 및 계면활성제-계 애주번트	프로인트(Freund) 불완전 애주번트	(Jensen et al., 1998)
	미세유동화 유탁액	MF59 (Ott et al., 1995) SAF (Allison and Byars, 1992) (Allison, 1999)
	사포닌	QS-21 (Kensil, 1996)
합성	무라밀 펩티드 공중합체	무라부티드 (Lederer, 1986) 트레노니-MDP (Allison, 1997)
	비이온성 블럭 공중합체	L121 (Allison, 1999)
	폴리포스파젠(PCPP)	(Payne et al., 1995)
	합성 폴리뉴클레오티드	폴리 A:U, 폴리 I:C (Johnson, 1994)
	탈리도미드 유도체	CC-4047/ACTIMID (J. Immunol., 168 (10): 4914-9)

[0062] 당업자에게 공지된 각종 기법을 사용하여, 본 발명의 조성물을 숙주에 투여할 수 있다. 당해 조성물(들)은, 사람 및 기타 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 약제(즉, "약제학적 조성물"을 제조하기 위하여 통상적인 조제술에 따라 처리될 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어 소정량의 DNA, 바이러스 벡터 입자, 폴리펩티드 또는 펩티드를 함유하는 투여 단위의 형태로 제조하는 것이 바람직하다. 사람 또는 기타 포유동물에 적합한 1일 투여량은 환자의 상태 및 기타 인자에 따라 크게 달라질 수 있으나, 다시 한번, 통상의 방법을 사용하여 결정할 수 있다.

[0063] 약제학적 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 분무로, 직장으로, 결절내로 또는 국소로, 통상의 약제학적으로 허용되는 담체, 애주번트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제형으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "생리학적으로 허용되는 담체"란 용어는, 약제학적 조성물로서 핵산, 폴리펩티드 또는 펩티드의 전달을 달성하거나 증가시키기에 적합한 하나 이상의 제형 물질을 의미한다. "약제학적 조성물"은 치료학적 유효량의 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 조성물이다. "유효량" 및 "치료학적 유효량"이란 용어는 각각 효과적인 면역 반응을 유도하거나 증강시키는데 사용된 핵산 또는 폴리펩티드의 양을 의미한다. 본 발명의 조성물은, 숙주에서 항-종양 면역 반응의 유도 또는 증강을 제공하여, 숙주를 종양의 발달로부터 보호하고/하거나 숙주가 기존 종양을 체내로부터 제거할 수 있는 것이 바람직하다.

[0064] 경구 투여의 경우에, 약제학적 조성물은, 예를 들어 특히 캡슐제, 정제, 현탁제 또는 액제를 포함한 여러 형태 중 하나 일 수 있다. 액제는 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체를 함유하는 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 "비경구"란 용어는 피하, 정맥내, 근육내, 복장내, 주입 또는 복막내 투여를 포함한다. 약물의 직장 투여를 위한 좌제는, 코코나 버터 및 폴리에틸렌 글리콜과 같이 통상의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체인 적당한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조할 수 있다.

- [0065] 본 발명의 조성물을 사용하여 숙주를 면역화시키거나 또는 달리 장애 또는 질환을 치료하기 위한 투여 방법은 질환의 유형, 환자의 연령, 체중, 성별, 의학적 상태, 상태의 중증도, 투여 경로, 및 사용된 특정 화합물을 포함한 각종 인자를 토대로 한다. 예를 들면, 폭스바이러스 벡터는, 용량당 1×10^6 개의 감염성 입자를 포함하는 조성물로서 투여될 수 있다. 따라서, 투여 방법은 매우 다양할 수 있으나, 표준 방법을 사용하여 통상적으로 결정될 수 있다.
- [0066] 초회감작-추가감작(prime-boost) 방법 (WO 01/30382 A1)이 또한 이용될 수 있는데, 이에 따르면, 표적화된 면역원이 최초로 초회감작(priming) 단계에서 한가지 형태로 투여된 후, 추가감작(boosting) 단계에서 표적화된 면역원이 또 다른 형태로 투여된다. 초회감작 단계 및 추가감작 단계에서 표적화된 면역원의 형태는 상이하다. 예를 들면, 초회감작 단계에서 핵산이 이용된 경우에, 추가감작물은 펩티드로서 투여된다. 유사하게, 초회감작 단계에서 한가지 유형의 재조합 바이러스 (즉, ALVAC)가 이용된 경우에, 추가감작 단계에서는 다른 유형의 바이러스 (즉, NYVAC)가 이용될 수 있다. 이러한 초회감작-추가감작 투여 방법이 강한 면역학적방법을 유도한다는 것이 밝혀졌다. 각종 배합 형이 본 발명을 실행하는데 적합하다.
- [0067] 본 발명의 조성물이 단일 활성 약제학적 제제로서 투여될 수 있는 경우에, 이는 하나 이상의 또 다른 조성물 또는 제제 (즉, 다른 면역원성 표적, 공동-자극 분자, 애주번트)와 함께 사용될 수 있다. 배합물로서 투여되는 경우에, 개개의 성분은 동시에 또는 다른 시기에 투여되는 별개의 조성물로서 제형화될 수 있거나, 또는 단일 조성물로서 배합될 수 있다.
- [0068] 주사용 제제, 예를 들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은, 적합한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 주사용 제제는 또한 비경구적으로 허용되는 비독성의 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 적합한 비히클 및 용매로는 특히 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 예를 들면, 폭스바이러스와 같은 바이러스 벡터는 0.4% NaCl 중 에 제조될 수 있다. 추가로, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 모든 무자극 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0069] 국소 투여의 경우에, 조성물의 적당한 국소 투여량이 1일에 1 내지 4회, 바람직하게는 2 또는 3회 투여될 수 있다. 당해 투여량은 또한 투여를 하지 않는 조정 기간을 두고 투여될 수 있다. 적합한 조성물은 제형의 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들면 1중량% 내지 2중량%를 포함할 수 있으나, 이는 제형의 10% w/w 정도, 바람직하게는 5% w/w 이하, 보다 바람직하게는 0.1% 내지 1%를 포함할 수 있다. 국소 투여에 적합한 제형은 피부를 통한 침투에 적합한 액제 또는 반-액제 (예: 도찰제, 로션제, 연고제, 크림제 또는 페이스트제) 및 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적합한 점적제를 포함한다.
- [0070] 약제학적 조성물은 또한 고체 형태(과립제, 산제 또는 좌제 포함)로 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 멸균과 같은 통상의 제약 작업으로 처리되고/되거나 통상의 보조제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤화제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함할 수 있다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 통상적으로 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 정제 및 환제는 추가로 장용 제피제로 제조될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여형으로는, 당업계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물을 함유하는, 약제학적으로 허용되는 유탕액제, 용액제, 현탁액제, 시럽제, 및 엘릭서제가 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 보조제, 예를 들어 습윤화제, 감미제, 향신제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0071] 본 발명의 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 약제학적 조성물은 여러 형태 중 하나를 취할 수 있으며 여러 경로 중 하나로 투여될 수 있다. 바람직한 태양에서, 당해 조성물은 숙주에서 면역 반응을 유도하기 위하여 비경구 경로 (피내, 근육내 또는 피하)를 통해 투여된다. 달리, 당해 조성물은 림프절 (결절내) 또는 종양 덩어리 (즉, 종양내 투여)로 직접 투여될 수 있다. 예를 들면, 용량이 0, 7 및 14일에 피하로 투여될 수 있다. 특히 p53 (Hollstein et al., 1991), p21-ras (Almoguera et al., 1988), HER-2 (Fendly et al., 1990), 흑색종-관련 항원 (MAGE-1; MAGE-2) (van der Bruggen et al., 1991), p97 (Hu et al., 1988), 흑색종-관련 항원 E (WO 99/30737) 및 암배아 항원 (CEA) (Kantor et al., 1993; Fishbein et al., 1992; Kaufman et al., 1991)에 대해 밝혀진 바와 같이, TA를 포함하는 조성물을 사용하여 면역화하는 적합한 방법이 당업계에 공지되어있다.

[0072] 투여가능 조성물의 바람직한 태양은, 예를 들어 현탁액제, 시럽제 또는 엘릭서제와 같은 액체 제제 중에 핵산 또는 폴리펩티드를 포함한다. 바람직한 주사용 제제는 멸균 현탁액 또는 유탕액과 같이 비경구, 즉 피내, 근육 내 또는 정맥내 투여에 적합한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함한다. 예를 들면, 재조합 폭스바이러스는 적합한 담체, 희석제 또는 부형제, 예를 들어 멸균수, 생리학적 염수, 글루코스 등과 혼합될 수 있다. 당해 조성물은 또한 예를 들어 등장성 수성 염수 완충제 중에서 재구성하기 위한 동결건조형으로 제공될 수 있다. 추가로, 당해 조성물은 다른 항신생물제, 항종양제 또는 항암제 및/또는 항신생물제, 항종양제 또는 항암제의 해로운 효과를 감소 또는 완화시키는 제제와 함께 공동-투여되거나 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0073] 본 발명의 조성물을 포함하는 키트가 또한 제공된다. 당해 키트는 적당한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 별개의 용기를 포함할 수 있다. 당해 키트는 또한 추가적 항암제, 항종양제 또는 항신생물제 및/또는 공동-또는 연속-투여를 위한 항신생물제, 항종양제 또는 항암제의 해로운 효과를 감소 또는 완화시키는 제제를 포함할 수 있다. 추가로, 당해 키트는 성분의 혼합 또는 배합 및/또는 투여를 위한 지침을 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명의 보다 나은 이해 및 본 발명의 다수의 이점은 설명을 위해 제공된 후술되는 실시예로부터 밝혀질 것이다.

실시예

[0075] 실시예 1

[0076] 다중-항원 작제물 vT416의 구축

[0077] 발현 벡터 vT416 (ALVAC-NY-ESO-1/Trp-2-LFA-3/ICAM-1/B7.1-E3L/K3L)를 표준 기법을 사용하여 ALVAC 벡터 내에 구축하였다. NY-ESO-1, Trp-2, LFA-3, ICAM-1, B7.1, vvE3L 및 wK3L를 암호화하는 DNA 서열을 ALVAC 계놈 내의 다양한 유전자좌 속에 삽입하였다. NY-ESO-1 (Chen et al. 1997 PNAS 94: 1914) 및 TRP-2 (Wang et al. 1996 J. Exp. Med. 184: 2207)를 암호화하는 DNA 서열을 C5 유전자좌 속에 삽입하였다. LFA-3 (Wallner, et al. (1987) J. Exp. Med. 166: 923-932), ICAM-1 (Staunton, et al. (1988) Cell 52: 925-933) 및 B7.1 (Chen, et al. (1992) Cell 71: 1093-1102)를 암호화하는 DNA 서열을 C3 유전자좌 속에 삽입하였다. LFA-3, ICAM-1 및 B7.1은 TRICOM으로서 공지된 발현 카세트를 형성한다. vvE3L (Chang, et al. 1992. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 89: 4825-4829) 및 wK3L (Beattie, et al. 1991. Virology 183: 419-422)를 암호화하는 DNA 서열을 C6 유전자좌 속에 삽입하였다. 프로모터를 아래와 같이 사용하였다:

표 III

DNA 서열	프로모터
E3L	백시니아 E3L
K3L	백시니아 H6
LFA-3	백시니아 30K
ICAM-1	백시니아 I3
B7.1	sE/L
NY-ESO-1	백시니아 H6
TRP-2	sE/L

[0078]

[0079] 프로모터 sE/L은 문헌[Chakrabarti, et al., BioTechniques 23: 1094-1097, 1997]에 기재되어있다. 사용된 공여체 플라스미드는 아래에 제시된다:

표 IV

플라스미드	크기 (bp)	벡터	항생제 내성 유전자
pMPC6H6K3E3	-	pBS-SK	Amp
pALVAC.Tricom(C3) #33	10,470	pBS-SK	Amp
pT1132	11,154	pBS-SK	Amp

[0080]

[0081] NY-ESO-1 및 TRP-2 DNA 서열을 ALVAC 공여체 플라스미드 pT1132 속에 삽입하였다. 이어서, 상기 공여체 플라스미드를 pALVAC.Tricom(C3) #33와 함께 사용하여 표준 기법에 의해 이들 유전자를 발현하는 ALVAC-TRICOM 재조합

체를 제조하였다. 플라스미드 pALVAC.Tricom(C3) #33 및 pT1132는 도 1에 도시되어있다. pALVAC.Tricom(C3) #33 및 pT1132의 DNA 서열은 각각 도 2 및 3에 도시되어있다.

[0082] 실시예 2

[0083] 다중-항원 작제물 vT419의 구축

[0084] 발현 벡터 vT419 (ALVAC-gp100/Mart-1/Mage-1,3 미니유전자-LFA-3/ICAM-1/B7.1-E3L/K3L)를 표준 기법을 사용하여 ALVAC 벡터 내에 구축하였다. gp100/MART-1/MAGE-1,3 미니유전자, LFA-3, ICAM-1, B7.1, wE3L 및 wK3L를 암호화하는 DNA 서열을 ALVAC 게놈 내의 다양한 유전자좌 속에 삽입하였다. gp100/ MART-1/MAGE-1,3 미니유전자를 C5 유전자좌 속에 삽입하였다. LFA-3 (Wallner, et al. (1987) J. Exp. Med. 166: 923-932), ICAM-1 (Staunton, et al. (1988) Cell 52: 925-933) 및 B7.1 (Chen, et al. (1992) Cell 71: 1093-1102)를 암호화하는 DNA 서열을 C3 유전자좌 속에 삽입하였다. LFA-3, ICAM-1 및 B7.1은 TRICOM으로서 공지된 발현 카세트를 형성한다. vvE3L (Chang, et al. 1992. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 89: 4825-4829) 및 vvK3L (Beattie, et al. 1991. Virology 183: 419-422)를 암호화하는 DNA 서열을 C6 유전자좌 속에 삽입하였다. 프로모터를 아래와 같이 사용하였다:

표 V

유전자	프로모터
E3L	백시니아 E3L
K3L	백시니아 H6
LFA-3	백시니아 30K
ICAM-1	백시니아 I3
B7.1	sE/L
gp100(M)	백시니아 H6
Mart-1	백시니아 42K

[0085] 프로모터 sE/L은 문헌[Chakrabarti, et al., BioTechniques 23: 1094-1097, 1997]에 기재되어있다. 사용된 공여체 플라스미드는 아래에 제시된다:

표 VI

플라스미드	크기 (bp)	벡터	항생제 내성 유전자
PMPC6H6K3E3	-	pBS-SK	Amp
pALVAC.Tricom(C3) #33	10,470	pBS-SK	Amp
pT3217	11,465	pBS-SK	Amp

[0087] gp100(M), Mart-1 및 Mage-1,3 미니유전자를 ALVAC C5 공여체 플라스미드 pT3217 속에 삽입하였다. 이어서, 상기 공여체 플라스미드를 pALVAC.Tricom(C3) #33와 함께 사용하여 표준 기법에 의해 이들 유전자를 발현하는 ALVAC-TRICOM 재조합체를 제조하였다. 상기 공여체 플라스미드를 C5 부위에 삽입한다. pALVAC.Tricom(C3) #33은 도 1 및 2에 도시되어있다. pT3217 플라스미드는 도 4에 도시되어있다. pT3217의 DNA 서열은 도 5에 도시되어있다.

[0089] 실시예 3

[0090] 다중-항원 벡터의 면역학적 평가

[0091] 제1 동물 실험의 결과는, 백신을 2종의 별개의 주사제로서 제공했을 때, 4개의 항원 중 3개(Mart 1, NY-ESO-1 및 gp100)에 대한 보다 높은 면역학적 반응에 대한 경향을 나타내었다. 그러나, 이들 차이는 통계학적으로 유의적이지 않았다. 상세히, HLA-A2/K^b 유전자전이된(transgenic) 마우스 (5/그룹)를 한 부위에, 배합된 또는 별개의 주사제로 제공된 vT419 (ALVAC (2)-gp100/MART-1/MAGE-1/3 미니유전자/TRICOM) 및 vT416 (ALVAC(2)-TRP-2/NY-ESO-1/TRICOM)로 피하로 면역화시켰다. 대조군 마우스를 모(母) ALVAC(2)로 면역화시켰다. 마우스를 3회 (3주 간격으로) 백신접종하고, 최종 추가감작 후 3주가 지나고, 랩티드로 시험관내 재자극한 다음에 개개의 마

우스에서 T 세포 반응을 IFN-g ELISPOT 및 CTL 검정으로 분석하였다. 대조군 동물에 비해, 다중-항원 벡터로 (2 부위에서) 백신접종된 마우스는 MART-1에 대해 통계학적으로 유의적인 ELISPOT 반응을 나타내었다. gp100M 및 NY-ESO-1에 대한 IFN-감마 반응이 또한 검출될 수 있었으나, 이들 반응은, 반응 가변성 및 시험된 배양물의 수가 적음으로 인해, 통계학적으로 유의적이지 않았다. TRP-2 항원에 대한 ELISPOT 반응은 시험된 모든 그룹 (대조군 동물 포함)에서 상승하였는데, 이는 추측컨대 우성 A2-제한된 TRP-2 펩티드 (180-188)가 H-2K^b와 교차 반응하여, 시험관내 배양 후 무감작(naive) 마우스에서 낮은 결합력(avidity) T 세포 반응을 유도할 수 있으므로, 통계학적으로 유의적이지 않았기 때문이다. 홍미롭게도, vT416 및 vT419의 혼합물을 주사한 마우스에서의 ELISPOT 반응은 일반적으로 각 바이러스를 별개로 투여한 마우스에서 보다 더 낮았으나, 이들 차이가 통계학적 유의성을 갖지는 않았다. CTL 데이터는 주로 음성적이었으나, 예외적으로 하나의 강한 항-gp100 반응 및 하나의 불충분한 항-MART-1 반응이 있었으며, 이 둘은 모두 vT416 및 vT419를 (2 부위에) 백신접종한 마우스에서 나타났다. 전체적으로, 이들 결과는, 다중-항원 벡터가 MAT-1에 대해 반응을 일으킬 수 있음을 확립하며, 또한 항-gp100 및 항-NY-ESO-1 반응이 유도될 수 있음을 암시하는 고무적인 데이터를 제공한다.

[0092] 흑색종 다중-항원 ALVAC 재조합체를 사용하여, 2종의 추가적인 예비-임상 동물 연구를 완료하였다. 이들 실험에서, HLA-A2/K^b 유전자전이된 마우스 (5/그룹)를 한 부위에, 배합된 또는 별개의 주사제로 제공된 vT419 (ALVAC(2)-gp100M/MART-1/MAGE-1/3 미니유전자/TRICOM) 및 vT416 (ALVAC (2)-TRP-2/NY-ESO-1/TRICOM)로 피하로 면역화시켰다. 대조군 마우스를 모(母) ALVAC(2)로 면역화시켰다. 백신접종 후, 개개의 마우스에서의 T 세포 반응을, 펩티드로 시험관내 재자극한 다음에, IFN-감마 ELISPOT 검정으로 분석하였다. 고무적인 면역원성 데이터를 제공하는 이전의 다중-항원 실험과는 달리, 상기 2종의 가장 최근의 연구는, 대조-면역화된 동물에서 높은 기본수준 반응으로 인해, 결정적이 않은 데이터를 제공하였다. 따라서, 전체적인 결과는 결정적이지 않은 것으로 여겨진다.

[0093] 다중-항원 작제물의 면역원성을 확인하고 제1 연구로부터의 결과를 재현하기 위하여, 또 다른 예비-임상 동물 연구를 완료하였다. HLA-A2/K^b 유전자전이된 마우스 (10/그룹)을, 별개의 주사제로 제공된 vT419 (ALVAC(2)-gp100M/MART-1/MAGE-1/3 미니유전자/TRICOM) 및 vT416 (ALVAC(2)-TRP-2/NY-ESO-1/TRICOM)로 피하로 면역시켰다. 대조군 마우스를 모(母) ALVAC(2)로 면역화시켰다. 통계학적으로 유의적인 ELISPOT 반응이 gp100, Mart-1 및 TRP-2에 대해 검출될 수 있었으며, 몇몇 반응은 NY-ESO-1에 대해 검출되었는데, 이는 통계학적으로 유의적인 경계에 있는 것이다.

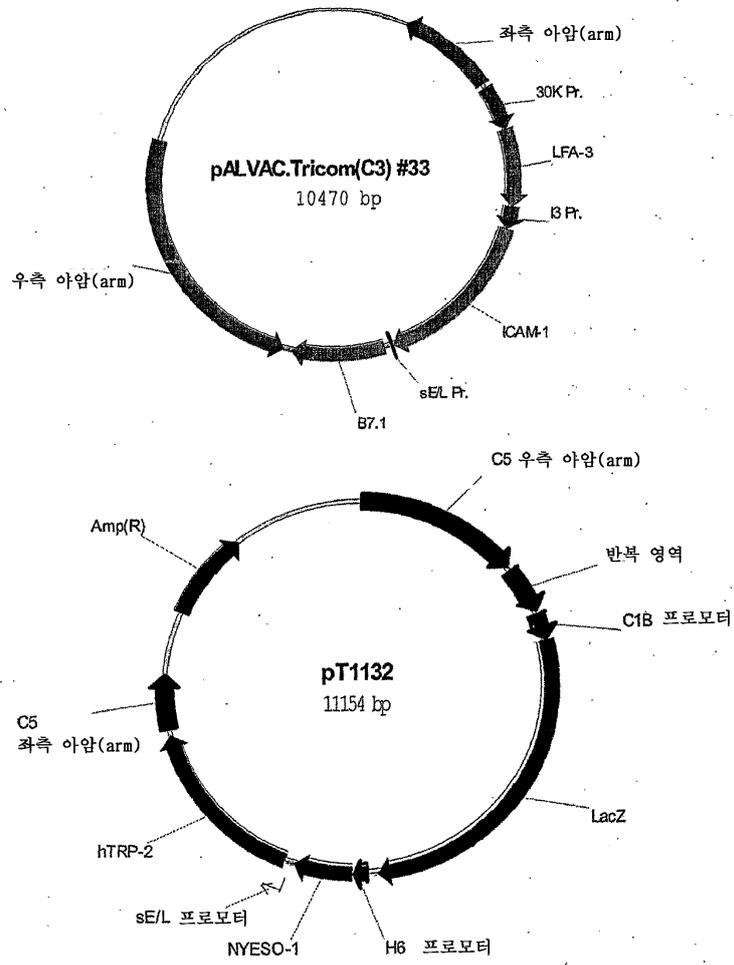
[0094] 본 발명이 바람직한 태양의 관점에서 기재되었지만, 당업자가 변화 및 변형을 생각할 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 첨부된 청구범위는, 청구된 본 발명의 범위 내에 해당하는 이러한 모든 동등한 변형을 포괄한다고 본다.

도면의 간단한 설명

- [0006] 도 1은 플라스미드 pALVAC.Tricom (#33) 및 pT1132의 구성도이다.
- [0007] 도 2는 플라스미드 pALVAC.Tricom (#33)의 DNA 서열 (서열번호 1 및 2)이다.
- [0008] 도 3은 플라스미드 pT1132의 DNA 서열 (서열번호 3 및 4)이다.
- [0009] 도 4는 플라스미드 pT3217의 구성도이다.
- [0010] 도 5는 플라스미드 pT3217의 DNA 서열 (서열번호 5 및 6)이다.
- [0011] 도 6은 예시적 NY-ESO-1 (서열번호 7), TRP-2 (서열번호 8), gp100 (서열번호 9), gp100M (서열번호 10), MART-1 (서열번호 11), MAGE-1 (서열번호 12), MAGE-3 (서열번호 13), B7.1 (서열번호 14), LFA-3 (서열번호 15), 및 ICAM-1 (서열번호 16) 단백질의 아미노산 서열이다.

도면

도면1



도면2a

pALVAC.Tricom(C3) #33 의 DNA 서열

```

1  GGA AATTGTA AACGTTAATA TTTTGTAAA ATTTCGCGTTA AATTTTGT
CCTTTAACAT TTGCAATTAT AAAACAATTT TAAGCGCAAT TTA AAAACAA
51  AAATCAGCTC ATTTTTTAAC CAATAGGCCG AAATCGGCAA AATCCCTTAT
TTTAGTCGAG TAAAAAATG GTTATCCGGC TTTAGCCGTT TTAGGGAATA
101 AAATCAAAAG AATAGACCGA GATAGGGTTG AGTGTGTTC CAGTTTGAA
TTTAGTTTC TTATCTGGCT CTATCCCAAC TCACAACAAG GTC AAACCTT
151 CAAGAGTCCA CTATTAAGA ACCTGGACTC CAACGTC AAA GGGCGAAAA
GTTCTCAGGT GATAATTCT TGCACCTGAG GTTGCAGTTT CCCGCTTTT
201 CCGTCTATCA GGGCGATGGC CCACTACGTG AACCATCACC CTAATCAAGT
GGCAGATAGT CCCGCTACCG GGTGATGCAC TTGGTAGTGG GATTAGTCA
251 TTTTGGGGT CGAGGTGCCG TAAAGCACTA AATCGGAACC CTAAGGGAG
AAAAACCCCA GCTCCACGGC ATTTCTGTAT TTAGCCTTGG GATTCCCTC
301 CCCCAGATT AGAGCTTGAC GGGGAAAGCC GCGAACGTTG GCGAGAAAG
GGGGCTAAA TCTCGAACTG CCCCCTTCGG CCGCTTGCAC CGCTCTTTC
351 AAGGGAGAA AGCGAAAGGA GCGGGCGCTA GGGCGTGGC AAGTGTAGG
TTCCCTTCTT TCGCTTTCCT CCGCCGCGAT CCCGCGACG TTCACATCG
401 GTCACGCTGC GCGTAACCAC CACACCCGCC GCGCTTAATG CGCCGCTACA
CAGTCGCAGC CGCATTTGGT GTGTGGGCGG CCGCAATTAC GCGCGATGT
451 GGGCGCGTCG CGCCATTCGC CATTCAAGGT GCGCAACTGT TGGGAGGGC
CCC GCGCAGC GCGGTAAGCG GTAAGTCCGA CCGCTTGACA ACCCTTCCG
501 GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA AGGGGATGT
CTAGCCACGC CCGGAGAAGC GATAATGCGG TCGACCCGCT TCCCCTACA
551 GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAAAGCCA GGGTTTCCC AGTCACGAGC
CGACGTTCCG CTAATCAAC CCATTGCGGT CCAAAAAGGG TCAGTGTGC
601 TTGTA AACG ACGGCCAGTG AATTGTAATA CGACTCACTA TAGGGCGAAT
AACATTTTC TCCCGGTCAC TTAACATPAT GCTGAGTGAT ATCCCGCTTA
651 TGGGTACCGC GCGCGCTCG ACATGCATTG TTAGTCTGT AGATCAGTAA
ACCCATGGCG CCGGCGCAGC TGTACGTAAC AATCAAGACA TCTAGTCATT
~~~~~
              좌측 아암 (arm)
701  CGTATAGCAT ACGAGTATAA TTATCGTAGG TAGTAGGTAT CCTAAAATAA
GCATATCGTA TGCTCATATT AATAGCATCC ATCATCCATA GGATTTTATT
~~~~~
              좌측 아암
751  ATCTGATACA GATAATAACT TTGTAATCA ATTCAGCAAT TTCTCTATTA
TAGACTATGT CTATTATTGA AACATTTAGT TAAGTCGTTA AAGAGATAAT
~~~~~
              좌측 아암
801  TCATGATAAT GATTAATACA CAGCGTGTG TTATTTTTTG TTACGATAGT
AGTACTATTA CTAATTATGT GTCGCACAGC AATAAAAAC AATGCTATCA
~~~~~
              좌측 아암
851  ATTTCTAAG TAAAGAGCAG GAATCCCTAG TATAATAGAA ATAATCCATA
TAAAGATTTT ATTTCTCGTC CTTAGGGATC ATATTATCTT TATTAGGTAT
~~~~~
              좌측 아암
901  TGAAAAATAT AGTAATGTAC ATATTTCTAA TGTAAACATA TTTATAGGTA
ACTTTTTATA TCATTACATG TATAAAGATT ACAA TTGTAT AAATATCCAT
~~~~~
              좌측 아암
951  AATCCAGGAA GGGTAATTT TACATATCTA TATACGCTTA TTACAGTTAT
TTAGGTCTTT CCCATTA AAA ATGTATAGAT ATATGCGAAT AATGTCAATA

```

도면2b

```

~~~~~
              좌측 아암
1001  TAAAAATATA CTGCAAACA TGTAGAAGT AAAAAAGAAA GAACTAATTT
      ATTTTATAT GAACGTTTGT ACAATCTTCA TTTTCTTTT CTGATTAAA
~~~~~
              좌측 아암
1051  TACAAAGTGC TTTACCAAAA TGCCAATGGA AATFACTTAG TATGTATATA
      ATGTTTCACG AAATGGTTT ACGGTTACCT TTAATGAATC ATACATATAT
~~~~~
              좌측 아암
1101  ATGTATAAAG GTATGAATAT CACAAACAGC AAATCGGCTA TTCCCAAGTT
      TACATATTTC CATACTTATA GTGTTTGTGCG TTAGCCGAT AAGGTTCAA
~~~~~
              좌측 아암
1151  GAGAAACGGT ATAATAGATA TATTTCTAGA TACCATTAAT AACCTTATAA
      CTCTTTGCCA TATTATCTAT ATAAAGATCT ATGGTAATTA TTGGAATATT
~~~~~
              좌측 아암
1201  GCTTGACGTT TCCTATAATG CCTACTAAGA AACTAGAAG ATACATACAT
      CGAACTGCAA AGGATATTAC GGATGATTCT TTTGATCTTC TATGTATGTA
~~~~~
              좌측 아암
1251  ACTAACGCCA TACGAGAGTA ACTACTCATC GTATACTAC TGTGCTAAC
      TGATTGCGGT ATGCTCTCAT TGATGAGTAG CATATTGATG ACAACGATTG
~~~~~
              좌측 아암
1301  AGTGACACTG ATGTTATAAC TCATCTTTGA TGTGGTATAA ATGTATAATA
      TCACTGTGAC TACAATATTG AGTAGAACT ACACCATATT TACATATTAT
~~~~~
              좌측 아암
1351  ACTATATTAC ACTGGTATTT TATTTGAGTT ATATACTATA TAGTATTAAA
      TGATATAATG TGACCATAAA ATAAAGTCAA TATATGATAT ATCATAATTT
~~~~~
              좌측 아암
1401  AATTATATTT GTATAATTAT ATTATTATAT TCAGTGTAGA AAGTAAAATA
      TTAATATAAA CATATTAATA TAATAATATA AGTCACATCT TTCATTTTAT
~~~~~
              좌측 아암
1451  CTATAAATAT GTATCTCTTA TTTATAACTT ATTAGTAAAG TATGTACTAT
      GATATTTATA CATAGAGAAAT AAATATTGAA TAATCATTTC ATACATGATA
~~~~~
              좌측 아암
1501  TCAGTTATAT TGTTTTATAA AAGCTAAATG CTACTIONGATT GATATAAATG
      AGTCAATATA ACAAATATT TTCGATTAC GATGATCTAA CTATATTTAC
~~~~~
              좌측 아암
1551  AATATGTAAT AAATTAGTAA TGTAGTATAC TAATATTAAC TCACATTTGA
      TTATACATTA TTTAATCATT ACATCATATG ATTATAATTG AGTGAAACT
~~~~~
              좌측 아암
1601  CTAATTAGCT ATAAAAACCC TAAGSTAGGC GGCCGCACTA GAGGATTCGA
      GATTAATCGA TATTTTGGG ATTCATCCG CCGGCGTGAT CTCTAAGCT

```

30K Pr.

도면2c

```

30K Pr.
1651 CAAACACCAA TAATCCCTT CECTTCATTC CGGACATTAA ATGGCTATA
GTTTGTGGTT ATTAAGGGAA GAGAAGTAAG GCCTGTAATT TAACCGATAT
30K Pr.
1701 GATAATAAAG ACATTGAGAT GTTACAGGCT CTGTTCAAAT ACGACATTAA
CTATTATTC TGTAACFCTA CAATGTCCGA GACAAGTTTA TGCTGTAATT
30K Pr.
1751 TATCTATTCT GCTAATCTGG AAAATGTACT ATTGGATGAT GCCGAAATAG
ATAGATAAGA CGATTAGACC TTTTACATGA TAACCTACTA CGGCTTTATC
30K Pr.
1801 CTAAAATGAT TATAGAAAAG CATGTTGAAT ACAAGTCTGA CTCCTATACA
GATTTTACTA ATATCTTTTC GTACAACCTA TGTTCCAGACT GAGGATATGT
30K Pr.
1851 AAAGATCTCG ATATAGTCAA GAATAATAAA TTGGATGAAA TAATTAGCAA
TTTCTAGAGC TATATCAGTT CTTATTATTT AACCTACTTT ATTAATCGTT
30K Pr.
1901 AAACAAGGAA CTCAGACTCA TGTACGTCAA TTGTGTAAG AAAACTAAT
TTTGTCCCTT GAGTCTGAGT ACATGCAGTT AACACATTC TTTTGTATTA
30K Pr.
1951 TAGATTCTCC CACATTTTG TTAACATTAC ACTAACTAAT TGGTAAATTT
ATCTAAGAGG GTGTAANAAC AATTGTAATG TGATTGATTA ACCATTTTAA
30K Pr.
2001 GATAGAATAA TTATGTGTAT ATAAGATAGA TTTCCATTG TCTTACTCAT
CTATCTTATT AATACACATA TATTCTATCT AAAGGATAAC AGAATGAGTA
30K Pr.
hLEA-3
2051 TGCATCGTGG GAATTCAGAT CAGCTTCCGC GGCATGGTTC CTGGGAGCGA
ACGTAGCACC CTTAAGTCTA GTCGAAGGCG CCGTACCAAC GACCTTCGCT

```

도면2d

```

                                hLFA-3
2101  ~~~~~
      CGCGGGGGGG GCCCTGGGGG TCCTCAGCGT GGTCTGCCTG CTGCACTGCT
      GCSCCCCGCC CGGGACCCCC AGGAGTCGCA CCAGACGGAC GACGTTACGA
                                hLFA-3
2151  ~~~~~
      TTGGTTTCAT CAGCTGTTTT TCCCAACAAA TATATGGTGT TGTGTATGGG
      AACCAAAGTA GTCGACAAAA AGGGTTGTTT ATATACCACA ACACATACCC
                                hLFA-3
2201  ~~~~~
      AATGTAACCT TCCATGTACC AAGCAATGTG CCTTTAAAAG AGGTCCTATG
      TTACATTGAA AGGTACATGG TTCGTTACAC GGAAATTTTC TCCAGGATAC
                                hLFA-3
2251  ~~~~~
      GAAAAAACAA AAGGATAAAG TTGCAGAACT GGAAAAATCT GAATTCAGAG
      CTTTTTGTGTT TTCCTATTTTC AACGTCTTGA CCTTTAAGA CTTAAGTCTC
                                hLFA-3
2301  ~~~~~
      CTTTCTCATC TTTTAAAAAT AGGGTTTATT TAGACACTGT GTCAGGTAGC
      GAAAGAGTAG AAAATTTTAA TCCCAAAATA ATCTGTGACA CAGTCCATCG
                                hLFA-3
2351  ~~~~~
      CTCCTATCT ACAACTTAAC ATCATCAGAT GAAGATGAGT ATGAAATGGA
      GAGTGATAGA TGTGAATTG TAGTAGTCTA CTTCTACTCA TACTTTACCT
                                hLFA-3
2401  ~~~~~
      ATCGCCAAAT ATTACTGATA CCATGAAGTT CTTTCTTTAT GTGCTTGAGT
      TAGCGGTTTA TAATGACTAT GGTACTTCAA GAAAGAAATA CACGAACTCA
                                hLFA-3
2451  ~~~~~
      CTCTTCCATC TCCCACACTA ACTTGTGCAT TGAATAATGG AAGCATTGAA
      GAGAAGGTAG AGGGTGTGAT TGAACACGTA ACTGATTACC TTCGTAACCT
                                hLFA-3
2501  ~~~~~
      GTCCAATGCA TGATACCAGA GCATTACAAC AGCCATCGAG GACTTATAAT
      CAGGTTACGT ACTATGGTCT CGTAATGTTG TCGGTAGCTC CTGAATATTA
                                hLFA-3
2551  ~~~~~
      GTACTCATGG GATTGTCCCTA TGGAGCAATG TAAACGTAAC TCAACCAGTA
      CATGAGTACC CTAACAGGAT ACCTCGTTAC ATTTGCATTG AGTTGGTCAT
                                hLFA-3
2601  ~~~~~
      TATATTTTAA GATGGAAAAT GATCTTCCAC AAAAAATACA GTGACTCCTT
      ATATAAAAT CTACCTTTTA CTAGAAGGTG TTTTTATGT CACATGAGAA
                                hLFA-3
2651  ~~~~~
      AGCAATCCAT TATTTAATAC AACATCATCA ATCATTITGA CAACCTGTAT
      TCGTTAGGTA ATAAATTATG TTGTAGTAGT TAGTAAAACCT GTTGGACATA
                                hLFA-3
2701  ~~~~~
      CCCAAGCAGC GGTCATFCAA GACACAGATA TGCCTTATA CCCATACCAT
      GGGTTCGTCG CCAGTAAGTT CPTGTCTAT ACGTGAATAT GGSTATGGTA
                                hLFA-3
2751  ~~~~~
      TAGCAGTAAT TACAACATGT ATTGTGCTGT ATATGAATGG TATTCTGAAA
      ATCGTCATTA ATGTTGTACA TAAACAGACA TATACTTACC ATAAGACTTT
  
```

도면2e

```

                hLFA-3                                I3 Pr.
2801  TGTGACAGAA AACCCAGACAG AACCAACTCC AATTGATTGG CTCGACCCGGG
      ACACTGTCTT TTGGTCTGTC TTGGTTGAGG TTAACCTAAC GAGCTGGCCC
                I3 Pr.
2851  AATGTACTAT CTACGTACGA AACCCGCATC CGCTCCCATC CAATTCACAT
      TTACATGATA GATGCATGCT TTGGGCGTAG GCGAGGGTAA GTTAAGTGTA
                I3 Pr.
2901  TGGACAAGGA TAAAAATAAA CCACTGGTGG TTGCGATTG CGAAATCTGT
      ACCTGTTCCCT ATTTTATTTT GGTGACCACC AAACGCTAAG GCTTTAGACA
                I3 Pr.
2951  ACATCATGCA GTGGTTAAAC AAAAACATTT TTATTCTCAA ATGAGATAAA
      TGTAGTACGT CACCAATTTG TTTTGTAAA AATAAGAGTT TACTCTATTT
                I3 Pr.
3001  GTGAAAATAT ATATCATTAT ATTACAAAGT ACAATTATTT AGGTTTAATC
      CACTTTTATA TATAGTAATA TAATGTTTCA TGTAAATAAA TCCAAATTAG
                I3 Pr.                                hICAM
3051  AATCCCGCGG GCTATGGCTC CCAGCAGCCC CCGGCCCGCG CTGCCCGCAC
      TTAGGGCGCC CGATACCGAG GGTGTCGGGG GCGCCGGGCG GACGGGCGTG
                hICAM
3101  TCCTGGTCCT GCTCGGGGCT CTGTTCCAG GACCTGGCAA TGCCAGACA
      AGGACCAGGA CGAGCCCCGA GACAAGGGTC CTGGACCGTT ACGGGTCTGT
                hICAM
3151  TCTGTGTCCC CCTCAAAAGT CATCCTGCC CCGGGAGGCT CCGTGTGGT
      AGACACAGGG GGAGTTTCA GTAGGACGGG GCCCTCCGA GGCACGACCA
                hICAM
3201  GACATGCAGC ACCTCCTGTG ACCAGCCCAA GTTGTGGGC ATAGAGACCC
      CTGTACGTCG TGGAGGACAC TGGTCGGGTT CAACAACCCG TATCTCTGGG
                hICAM
3251  CGTTGCCTAA AAAGGAGTTG CTCCCTGCCTG GGAACAACCG GAAGGTGTAT
      GCAACGGAT TTTCTCAAC GAGGACGGAC CTTGTTGGC CTCCACATA
                hICAM
3301  GAACTGAGCA ATGTGCAAGA AGATAGCCAA CCAATGTGCT ATTCAAACTG
      CTTGACTCGT TACACGTTCT TCTATCGGTT GGTACACGA TAAGTTTGAC
                hICAM
3351  CCCTGATGGG CAGTCAACAG CTAAAACCTT CCTCACCGTG TACTGGACTC
      GGGACTACCC GTCAGTTGTC GATTTTGGAA GGAGTGGCAC ATGACTGAG
                hICAM
3401  CAGAACGGGT GGAACCTGGCA CCCCTCCCCT CTGGCAGCC AGTGGCAAG
      GTCTGCCCA CCTGACCGT GGGGAGGGA GAACCGTCG TCACCCGTTT
                hICAM
3451  AACCTTACCC TACGCTGCCA GGTGGAGGT GGGGCACCC GGGCCAACCT
      TTGGAATGGG ATGCGACGGT CCACCTCCA CCCCCTGGG CCGGTTGGA
    
```

도면2f

```

                                     hICAM
3501  ~~~~~
      CACCGTGGTG CTGCTCCGTG GGGAGAAGGA GCTGAAACGG GAGCCAGCTG
      GTGGCACCAC GACGAGGCAC CCTCTTCTCT CGACTTTGCC CTCGGTCGAC
      hICAM
3551  ~~~~~
      TGGGGGAGCC CGCTGAGGTC ACGACCACGG TGCTGGTGAG GAGAGATCAC
      ACCCCCTCGG GCGACTCCAG TGCTGGTGCC ACGACCCTC CTCTCTAGTG
      hICAM
3601  ~~~~~
      CATGGAGCCA ATTTCTCGTG CCGCACTGAA CTGGACCTGC GGCCCAAGG
      GTACCTCGGT TAAAGAGCAC GGCGTGACTT GACCTGGACG CCGGGGTTCC
      hICAM
3651  ~~~~~
      GCTGGAGCTG TTTGAGAACA CCTCGGCCCC CTACCAGCTC CAGACCTTTG
      CGACCTCGAC AAACCTTTGT GGAGCCGGGG GATGGTCGAG GTCTGGAAC
      hICAM
3701  ~~~~~
      TCCTGCCAGC GACTCCCCA CAACTTGTCA GCCCCCGGGT CCTAGAGGTG
      AGGACGGTGC CTGAGGGGGT GTTGAACAGT CGGGGGCCCA GGATCTCCAC
      hICAM
3751  ~~~~~
      GACACGCAGG GGACCGTGGT CTGTCCCTG GACGGGCTGT TCCCAGTCTC
      CTGTGCGTCC CCTGGCACCA GACAAGGGAC CTGCCCGACA AGGGTCAGAG
      hICAM
3801  ~~~~~
      GGAGGCCAG GTCCACCTGG CACTGGGGGA CCAGAGGTTG AACCCACAG
      CCTCCGGGTC CAGGTGGACC GTGACCCCTT GGTCTCCAAC TTGGGGTGT
      hICAM
3851  ~~~~~
      TCACCTATGG CAACGACTCC TTCTCGGCCA AGGCCTCAGT CAGTGTGACC
      AGTGGATACC GTTGCTGAGG AAGAGCCGGT TCCGGAGTCA GTCACACTGG
      hICAM
3901  ~~~~~
      GCAGAGGAGC AGGGCACCCA GCGGCTGACG TGTGCAGTAA TACTGGGGAA
      CGTCTCCTGC TCCCSTGGGT CGCCGACTGC ACACGTCATT ATGACCCCTT
      hICAM
3951  ~~~~~
      CCAGAGCCAG GAGACACTGC AGACAGTGAC CATCTACAGC TTCCGGCGC
      GGTCTCGGTC CTCTGTGACG TCTGTCACTG GTAGATGTCG AAAGGCCGCG
      hICAM
4001  ~~~~~
      CCAACGTGAT TCTGACGAAG CCAGAGGTCT CAGAAGGGAC CGAGGTGACA
      GGTTCACCTA AGACTGCTTC GGTCTCCAGA GTCTTCCCTG GCTCCACTGT
      hICAM
4051  ~~~~~
      GTGAAGTGTG AGGCCACCC TAGAGCCAAG GTGACGCTGA ATGGGGTTCC
      CACTTCACAC TCCGGGTGGG ATCTCGGTTC CACTGCGACT TACCCAAGG
      hICAM
4101  ~~~~~
      AGCCAGCCA CTGGGCCCGA GGGCCAGCT CCTGCTGAAG GCCACCCAG
      TCGGGTCGGT GACCCGGGCT CCGGGTCTGA GGACGACTTC CCGTGGGGTC
      hICAM
4151  ~~~~~
      AGGACAACGG GCGCAGCTTC TCCTGCTCTG CAACCCTGGA GGTGGCCGGC
      TCCTGTTGCC CGCGTCAAG AGGACGAGAC GTTGGGACCT CCACCGGCCG
  
```

도면2g

```

                                hICAM
4201  CAGCTTATAC ACAAGAACCA GACCCGGGAG CTTCCGTGTC TGATGGCCC
      GTCGAATATG TGTCTTGGT CTGGGCCCTC GAAGCACAGG ACATACCGGG
                                hICAM
4251  CCGACTGGAC GAGAGGGATT GTCCGGGAAA CTGGACGTGG CCAGAAAATT
      GGCTGACCTG CTCTCCCTAA CAGGCCCTTT GACCTGCACC GGTCTTTTAA
                                hICAM
4301  CCCAGCAGAC FCCAATGTGC CAGGCTTGGG GGAACCCATT GCCCGAGCTC
      GGGTCGTCTG AGGTTACACG GTCCGAACCC CCTTGGGTAA CGGGCTCGAG
                                hICAM
4351  AAGTGTCTAA AGGATGGCAC TTCCCACTG CCCATCGGGG AATCAGTGAC
      TTCACAGATT TCCTACCGTG AAAGGTTGAC GGGTAGCCCC TTAGTCACTG
                                hICAM
4401  TGTCACCTGA GATCTTGAGG GCACCTACCT CTGTCCGGCC AGGAGCACTC
      ACAGTGAGCT CTAGAACTCC CGTGGATGGA GACAGCCCGG TCCTCGTGAG
                                hICAM
4451  AAGGGGAGGT CACCCGCGAG GTGACCGTGA ATGTGCTCTC CCCCCGGTAT
      TTCCCTCCA GTGGGCGCTC CACTGGCACT TACACGAGAG GGGGGCCATA
                                hICAM
4501  GAGATTGTCA TCATCACTGT GGTAGCAGCC GCAGTCATAA TGGGCACTGC
      CTCTAACAGT AGTAGTGACA CCATCGTCGG CGTCAGTATT ACCCGTGAGC
                                hICAM
4551  AGGCCTCAGC ACGTACCTCT ATAACCGCCA GCGGAAGATC AAGAAATACA
      TCCGGAGTCG TGCATGGAGA TATTGGCGGT CGCCTTCTAG TTCTTTATGT
                                hICAM
4601  GACTACAACA GGCCCAAAAA GGGACCCCCA TGAACCCGAA CACACAAGCC
      CTGATGTTGT CCGGGTTTTT CCCTGGGGGT ACTTTGGCTT GTGTGTTCCG
      hICAM
                                sE/L Pr.
4651  ACGCCTCCCT GAGCATGCAT GTAGCTTAA AATTGAAATT TTATTTTTTT
      TCGGGAGGGA CTCGTACGTA CATCGAATT TTAACCTTAA AATAAAAAAA
      sE/L Pr.
4701  TTTTGGGAT ATAATAAGC TCGAAGTCGA AATTCCTGCA GCCCGGGGCC
      AAAAACCTTA TATTTATTCG AGCTTCAGCT TTAAGGACGT CGGGCCCCGG
                                hb7.1
4751  ATGGGCCACA CACGGAGGCA GGAACATCA CCATCCAAGT GTCCATACCT
      TACCCGGTGT GTGCCCTCCG CCCTTGTAGT GGTAGGTTC AAGGTATGGA
                                hb7.1
4801  CAATTCCTTT CAGCTCTTGG TGCCTGGCTG TCTTCTCAC TTCTGTTCCAG
      GTTAAAGAAA GTCGAGAACC ACGACCGACC AGAAGAGTG AAGACAAGTC
                                hb7.1
4851  GTGTTATCCA CGTGACCAAG GAAGTAAAG AAGTGGCAAC GCTGCTCTGT
      CACAATAGGT GCACTGGTTC CTTCACTTTC TTCACCGTTG CGACAGGACA
    
```

도면2h

```

                                     hb7.1
4901  ~~~~~
      GGTCACAATG TTCTGTGTA AGAGCTGGCA CAAACTCGCA TCTACTGGCA
      CCAGTGTAC  AAAGACAACT TCTGACCGT GTTTGAGCGT AGATGACCGT
                                     hb7.1
4951  ~~~~~
      AAAGGAGAAG AAAATGGTGC TGAATATGAT GTCTGGAGAC ATGAATATAT
      TTTCTCTTC TTTTACCACG ACTGATACTA CAGACCTCTG TACTTATATA
                                     hb7.1
5001  ~~~~~
      GGCCCGAGTA CAAGAACCGG ACCATCTTG ATATCACTAA TAACCTCTCC
      CCGGGCTCAT GTTCTTGCC TGGTAGAAG TATAGTGATT ATTGGAGAGG
                                     hb7.1
5051  ~~~~~
      ATTGTATCC TGGCTCTGCG CCCATCTGAC GAGGGACAT ACCAGTGTGT
      TAACACTAGG ACCGAGACCG GGGTAGACTG CTCCCGTGA TGCTCACACA
                                     hb7.1
5101  ~~~~~
      TGTCTGAAG TATGAAAAAG ACGCTTCAA GCGGGAACAC CTGGCTGAAG
      ACAAGACTTC ATACTTTTC TCGGAAAGTT CCCCCTGTG GACCGACTTC
                                     hb7.1
5151  ~~~~~
      TGACGTATC AGTCAAAGCT GACTTCCCTA CACCTAGTAT ATCTGACTTT
      ACTGCAATAG TCAGTTTCGA CTGAAGGAT GTGGATCATA TAGACTGAAA
                                     hb7.1
5201  ~~~~~
      GAAATTCCAA CTTCTAATAT TAGAAGGATA ATTTGCTCAA CCTCTGGAGG
      CTTTAAAGTT GAAGATTATA ATCTTCTAT TAAACGAGTT GGAGACCTCC
                                     hb7.1
5251  ~~~~~
      TTTCCAGAG CCTCACCTCT CCTGGTTGGA AAATGGAGAA GAATTAATG
      AAAAGTCTC GGAGTGGAGA GGACCAACCT TTTACCTCTT CTTAATTTAC
                                     hb7.1
5301  ~~~~~
      CCATCAACAC AACAGTTTCC CAAGATCCTG AAACCTGAGCT CTATGCTGTT
      GGTAGTTTG TTGTCAAAGG GTTCTAGGAC TTGACTCGA GATACGACAA
                                     hb7.1
5351  ~~~~~
      AGCAGCAAC TGGATTCAA TATGACAACC AACCACAGCT TCATGTGTCT
      TCGTGTGTT ACCTAAAGTT ATACTGTTGG TTGGTGTGCA AGTACACAGA
                                     hb7.1
5401  ~~~~~
      CATCAAGTAT GGACATTTAA GAGTGAATCA GACCTTCAAC TGAATACAA
      GTAGTTCATA CCGTAAATTT CTCACCTAGT CTGGAGTTG ACCTTATGTT
                                     hb7.1
5451  ~~~~~
      CCAAGCAAGA GCATTTTCTT GATAACCTGC TCCCATCCTG GGCCATTACC
      GGTTCGTCT CGTAAAAGGA CTATTGGACG AGGGTAGGAC CCGTAAATGG
                                     hb7.1
5501  ~~~~~
      TTAATCTCAG TAAATGGAAT TTTCGTGATA TGCTGCCTGA CCTACTGCTT
      AATTAGATC ATTTACCTTA AAAGCACTAT ACGACGGACT GGATGACGAA
                                     hb7.1
5551  ~~~~~
      TGCCCCACGC TGCAGAGAGA GAAGGAGGAA TGAGAGATTG AGAAGGGAAA
      ACGGGTGGC ACGTCTCTCT CTTCCTCCTT ACTCTCTAAC TCTTCCCTTT
    
```

도면2i

```

hb7.1
~~~~~
5601  GTGTACGCC  TGTATAAAG  CTTTCTAGGT  TTTTGTTFAG  GGCTGCAGGA
      CACATGCGGG  ACATATTTTC  GAAAGATCCA  AAAACAAATC  CCGACGTCCT
5651  ATTCCCTCGAG  GGATCCCGAT  TTTTATGACT  AGTTAATCAA  ATAAAAAGCA
      TAAGGAGCTC  CCTAGGGCTA  AAAATACTGA  TCAATTAGTT  TATTTTTCTG
      우측 아암(arm)
5701  TACAAGCTAT  TGCTTCGCTA  TCGTTACAAA  ATGGCAGGAA  TTTTGTGTAA
      ATGTTTCGATA  ACGAAGCGAT  AGCAATGTTT  TACCGTCCTT  AAAACACATT
      우측 아암
5751  ACTAAGCCAC  ATACTFGCCA  ATGAAAAAAA  TAGTAGAAAG  GATACTATTT
      TGATTCCGGT  TATGAACGGT  TACTTTTTTT  ATCATCTTTC  CTATGATAAA
      우측 아암
5801  TAATGGGATT  AGATGTTAAG  GTTCCTGGG  ATTATAGTAA  CTGGGCATCT
      ATTACCCTAA  TCTACAATTC  CAAGGAACCC  TAATATCATT  GACCCGTAGA
      우측 아암
5851  GTTAACTTTT  ACGACGTTAG  GTTACATACT  GATGTTACAG  ATTATAATAA
      CAATTGAAA  TGCTGCAATC  CAATCTATGA  CTACAATGTC  TAATATTTT
      우측 아암
5901  TGTACAATA  AAATACATGA  CAGGATGTA  TATTTTTCT  CATATAACTC
      ACAATGTTAT  TTTATGTACT  GTCCTACACT  ATAAAAAGGA  GTATATTGAG
      우측 아암
5951  TTGGAATAGC  AAATATGGAT  CAATGTGATA  GATTGAAAA  TTTCAAAAAG
      AACCTTATCG  TTTATACCTA  GTTACACTAT  CTAAACTTTT  AAAGTTTTTC
      우측 아암
6001  CAATAACTG  ATCAAGATTT  ACAGACTATT  TCTATAGTCT  GTAAGAAGA
      GTTTATTGAC  TAGTCTAAA  TGTCTGATA  AGATATCAGA  CATTCTTCT
      우측 아암
6051  GATGTCTTTT  CCTCAGAGTA  ACGCCTCTAA  ACAGTTGGGA  GCGAAAGGAT
      CTACACAAA  GGAGTCTCAT  TCGGGAGATT  TGTCAACCTT  CGCTTCTTA
      우측 아암
6101  GCGCTGTAGT  TATGAACTG  GAGGTATCTG  ATGAACTTAG  AGCCCTAAGA
      CGCGACATCA  ATACTTTGAC  CTCCATAGAC  TACTTGAATC  TCGGGATTCT
      우측 아암
6151  AATGTTCTGC  TGAATGCGGT  ACCCTGTTCG  AAGGACGTGT  TTGGTGATAT
      TTACAAGACG  ACTTACGCCA  TGGGACAAGC  TTCTGCACA  AACCACTATA
      우측 아암
6201  CACAGTAGAT  AATCCGTGGA  ATCCTCACAT  AACAGTAGGA  TATGTTAAGG
      GTGTCATCTA  TTAGGCACCT  TAGGAGTSTA  TTGTCATCCT  ATACAATTC
      우측 아암
6251  AGGACGATGT  CGAAAACAAG  AAACGCCTAA  TGGAGTGCAT  GTCCAAGTTT
      TCCTGCTACA  GCTTTTGTTC  TTTGCGGATT  ACCTCACGTA  CAGGTTCAA
      우측 아암

```

도면2j

```

6301  AGGGGGCAAG AAATACAAGT TCTAGGATGG TATTAATAAG TATCTAAGTA
      TCCCCCGTTC TTTATGTTCA AGATCCTACC ATAATTATTC ATAGATTCAT
      ~~~~~
      우측 아암
6351  TTTGGTATAA TTTATTAAAT AGTATAATTA TAACAAATAA TAAATAACAT
      AAACCATATT AAATAATTTA TCATATTAAT ATTGTTTATT ATTTATTGTA
      ~~~~~
      우측 아암
6401  GATAACGGTT TTTATTAGAA TAAAATAGAG ATAATATCAT AATGATATAT
      CTATTGCCAA AAATAATCTT ATTTTATCTC TATTATAGTA TTACTATATA
      ~~~~~
      우측 아암
6451  AATACTTCAT TACCAGAAAT GAGTAATGGA AGACTTATAA ATGAACTGCA
      TTATGAAGTA ATGGTCTTTA CTCATTACCT TCTGAATATT TACTTGACGT
      ~~~~~
      우측 아암
6501  TAAAGCTATA AGGTATAGAG ATATAAATTT AGTAAGGTAT ATACTTAAAA
      ATTCGATAT TCCATATCTC TATATTTAAA TCATPCCATA TATGAATTTT
      ~~~~~
      우측 아암
6551  AATGCAAATA CAATAACGTA AATATACTAT CAACGTCTTT GTATTTAGCC
      TTACGTTTAT GTTATTGCAI TTATAIGATA GTTGACAGAA CATAAATCGG
      ~~~~~
      우측 아암
6601  GTAAGTATTT CTGATATAGA AATGGTAAAA TTATTACTAG AACACGGTGC
      CATTCAATAA GACTATATCT TTACCATTTT AATAATGATC TTGTGCCACG
      ~~~~~
      우측 아암
6651  CGATATTTTA AAATGTAAAA ATCCTCCTCT TCATAAAGCT GCTAGTTTAC
      GCTATAAAAT TTTACATTTT TAGGAGGAGA AGTATTTTCA CGATCAAATC
      ~~~~~
      우측 아암
6701  ATAATACAGA AATTGCTAAA CTACTAATAG ATTCCTGGCGC TGACATAGAA
      TATTATGTCT TTAACGATTT GATGATTATC TAAGACCGCG ACTGTATCTT
      ~~~~~
      우측 아암
6751  CAGATACATT CTGGAAATAG TCCGTTATAT ATTTCTGTAT ATAGAAACAA
      GTCTATGTAA GACCTTTATC AGGCAATATA TAAAGACATA TATCTTTGTT
      ~~~~~
      우측 아암
6801  TAAGTCATTA ACTAGATATT TATTAAAAAA AGGTGTTAAT TGTAATAGAT
      ATTCAGTAAT TGATCTATAA ATAATTTTTT TCCACAATTA ACATTATCTA
      ~~~~~
      우측 아암
6851  TCTTTCTAAA TTATTACGAT GTACTGTATG ATAAGATATC TGATGATATG
      AGAAAGATTT AATAATGCTA CATGACATAC TATTCATATAG ACTACTATAC
      ~~~~~
      우측 아암
6901  TATAAAATAT TTATAGATTT TAATATTGAT CTTAATATAC AAAC TAGAAA
      ATATTTTATA AATATCTAAA ATTATACTA GAATTATATG TTTGATCTTT
      ~~~~~
      우측 아암
6951  TTTTGAAACT CCGTTACATT ACGCTATAAA GTATAAGAAI ATAGATTTAA
      AAAACTTTGA GGCAATGTAA TGGGATATTT CATATTCTTA TATCTAAATT
      ~~~~~
      우측 아암
    
```

도면2k

```

7001  TTAGGATATT GTTAGATAAT AGTATTAAAA TAGATAAAAAG TTTATTTTGT
      AATCCTATAA CAATCTATTA TCATAATTTT ATCTATTTTC AAATAAAAAC
      ~~~~~
      우측 아암
7051  CATAAACAGT ATTCATAAAA GGCACCTAAA AATAATTGTA GTTACGATAT
      GTATTTGTCA TAGAGTATTT CCGTGAATTT TTATTAACAT CAATGCTATA
      ~~~~~
      우측 아암
7101  AATAGCGTTA CTTATAAATC ACGGAGTGCC TATAAACGAA CAAGATGATT
      TTATCGCAAT GAATATTTAG TGCCTCACGG ATATTTGCTT GTTCTACTAA
      ~~~~~
      우측 아암
7151  TAGGTAAAAC CCCATTACAT CATTGCGTAA TTAATAGAAG AAAAGATGTA
      ATCCATTTTG GGGTAATGTA GTAAGCCATT AATTATCTTC TTTTCTACAT
      ~~~~~
      우측 아암
7201  ACAGCACTTC TGTAAATCT AGGAGCTGAT ATAAACGTAA TAGATGACTG
      TGTGCGAAG ACAATTTAGA TCCTCGACTA TATTTGCATT ATCTACTGAC
      ~~~~~
      우측 아암
7251  TATGGGCAGT CCCTTACATT ACGCTGTTTC ACGTAACGAT ATCGAAACAA
      ATACCCGTCA GGGAAATGTA TCGACAAAAG TGCATTGCTA TAGCTTTGTT
      ~~~~~
      우측 아암
7301  CAAAGCACT TTTAGAAAGA GGATCTAATG TTAATGTGGT TAATAATCAT
      GTTTCTGTGA AAATCTTTCT CCTAGATTAC AATTACACCA ATTATTAGTA
      ~~~~~
      우측 아암
7351  ATAGATACCG TTCTAAATAT AGCTGTGCA TCTAAAAACA AACTATAGT
      TATCTATGGC AAGATTTATA TCGACAACGT AGATTTTTGT TTTGATATCA
      ~~~~~
      우측 아암
7401  AAACCTATTA CTGAAGTACG GTACTGATAC AAAGTTGGTA GGATTAGATA
      TTTGAATAAT GACTTCATGC CATGACTATG TTCAACCAT CCTAATCTAT
      ~~~~~
      우측 아암
7451  AACATGTTAT TCACATAGCT ATAGAAATGA AAGATATTA TATACTGAAT
      TTGTACAATA AGTGATCGA TATCTTACT TTCTATAATT ATATGACTTA
      ~~~~~
      우측 아암
7501  GCGATCTTAT TATATGTTG CTATGTAAAC GTCTATAATC ATAAAGGTTT
      CGCTAGAATA ATATACCAAC GATACATTTG CAGATATTAG TATTTCCAAA
      ~~~~~
      우측 아암
7551  CACTCCTCTA TACATGGCAG TTAGTTCTAT GAAAACAGAA TTTGTTAAAC
      GTGAGGAGAT ATGTACCCTC AATCAAGATA CTTTGTCTT AAACAATTTG
      ~~~~~
      우측 아암
7601  TCTTACTTGA CCACGGTCTT TACGTAAATG CTAAGCTAA GTTATCTGGA
      AGAATGAAT GGTGCCACGA ATGCATTTAC GATTTGATT CAATAGACCT
      ~~~~~
      우측 아암
7651  AATACTCCTT TACATAAAGC TATGTTATCT AATAGTTTTA ATAATATAAA
      TTATGAGGAA ATGTATTTTC ATACAATAGA TTATCAAAAT TATTATATT
      ~~~~~
    
```

도면21

우측 아암
 7701 ATTACTTTTA TCTTATAACG CCGACTATAA TTCTCTAAAT AATCACGGTA
 TAATGAAAAT AGAATATTGC GGCTGATATT AAGAGATTTA TTAGTGCCAT
 ~~~~~  
 우측 아암  
 7751 ATACGCCTCT AACTTGTGTT AGCTTTTTAG ATGACAAGAT AGCTATTATG  
 TATGCGGAGA TTGAACACAA TCGAAAAATC TACTGTTCTA TCGATAAATC  
 ~~~~~  
 우측 아암
 7801 ATAATATCTA AAATGATGTT AGAAATATCT AAAAACTCTG AAATAGCTAA
 TATTATAGAT TTTACTACAA TCTTTATAGA TTTTGTAGGAC TTTATCGATT
 ~~~~~  
 우측 아암  
 7851 TTCAGAAGGT TTTATAGTAA ACATGGAACA TATAAACAGT AATAAAGAC  
 AAGTCTTCCA AAATATCATI TGTACCTTGT ATATTTGTCA TTATTTTCTG  
 ~~~~~  
 우측 아암
 7901 TACTATCTAT AAAAGATCA TCGGAAAAG AACTAGATGT TATAACACAT
 AFGATAGATA TTTTCTTAGT ACGCTTTTTC TTGATCTACA ATATTGTGTA
 ~~~~~  
 우측 아암  
 7951 ATAAAGTTAA ATTCTAFATA TTCTTTTAAAT ATCTTTCTTG ACAATAACAT  
 TATTTCAATT TAAGATATAT AAGAAAATTA TAGAAGAAC TGTTATTGTA  
 ~~~~~  
 우측 아암
 8001 AGATCTTATG GTAAAGTTCG TAACTAATCC TAGAGTTAAT AAGATACCTG
 TCTAGAATAC CATTTCAGC ATTTGATTAGG ATCTCAATTA TTCTATGGAC
 ~~~~~  
 우측 아암  
 8051 CATGTATACG TATATATAGG GAATTAATAC GGAAAAATAA ATCATTAGCT  
 GTACATATGC ATATATATCC CTTAATTATG CCTTTTATT TAGTAATCGA  
 ~~~~~  
 우측 아암
 8101 TTTCATAGAC ATCAGCTAAT AGTTAAAGCT GTAAAAGAGA GTAAGAATCT
 AAAGTATCTG TAGTCGATTA TCAATTTCTGA CATTTCCTCT CATTCTTAGA
 ~~~~~  
 우측 아암  
 8151 AGGAATAATA GGTAGGTTAC CTATAGATAT CAAACATATA ATAATGGAAC  
 TCCTTATTAT CCATCCAATG GATATCTATA GTTTGTATAI TATTACCTTG  
 ~~~~~  
 우측 아암
 8201 TATTAAGTAA TAATGATTTA CATTCTGTTA TCACCAGCTG TTGTAAACCA
 ATAATTCATT ATTACTAAAT GTAAGACAAT AGTGGTCGAC AACATTGGGT
 ~~~~~  
 우측 아암  
 8251 GTAGTATAAA GAGCTCCAGC TTTTGTTCOC TTTAGTGAGG GTTAATTCCG  
 CATCATATTT CTCGAGGTCG AAAACAAGGG AAATCACTCC CAATTAAGGC  
 ~~~~~  
 우측 아암
 8301 AGCTTGCGGT AATCATGGTC ATAGCTGTTT CCTGTGTGAA ATTGTTATCC
 TCGAACCGCA TTAGTACCAG TATCGACAAA GGACACACTT TAACAATAGG
 8351 GCTCACAATT CCACACAACA TACGAGCCGG AAGCATAAAG TGTAAGCCT
 CGAGTGTAA GGTGTGTTGT ATGCTCGGCC TTCGTATTTC ACATTTGGGA
 8401 GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC TAACTCACAT TAATTGCGTT GCGCTCACTG
 CCCCAGGAT TACTCACTCG ATTGAGTGTA ATTAACGCAA CGCGAGTGAC
 8451 CCCGCTTTC AGTCGGGAAA CCTGTCGTGC CAGTCGATT AATGAATCGG

도면2m

8501 GGGCGAAAGG TCAGCCCTTT GGACAGCAGG GTCGACGTAA TTACTIONTAGCC
 CCAACGCGCG GGGAGAGGCG GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT TCCGCTTCCT
 GGTTCGCGCG CCCTCTCCGC CAAACGCATA ACCCGCAGGA AGGCGAAGGA
 8551 CGCTCACTGA CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG AGCGGTATCA
 GCGAGTGACT GAGCGACGCG AGCCAGCAAG CCGACGCGCG TCGCCATAGT
 8601 GCTCACTCAA AGGCGGTAAT ACGGTTATCC ACAGAAATCAG GGGATAACGC
 CGAGTGAGTT TCCGCCATTA TGCCAATAGG TGTCTTAGTC CCCTATTGGC
 8651 AGSAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA AAAGGCCAGG AACCGTAAAA
 TCCTTTCTTG TACACTCGTT TTCCGGTCGT TTTCCGGTCC TTGGCATTTT
 8701 AGGCGCGGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCG TGACGAGCAT
 TCCGGCGCAA CGACCGCAA AAGGTATCCG AGGCGGGGGG ACTGCTCGTA
 8751 CACAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA
 GTGTTTTTAG CTGCGAGTTC AGTCTCCACC GCTTTGGGCT GTCTGATAT
 8801 AAGATACCAG GCGTTTCCCG CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCTGTTC
 TTCATAGTTC CGCAAAGGGG GACCTTCGAG GGAGCACGCG AGAGGACAAG
 8851 CGACCCCTGCC GCTTACCGGA TACCCTGTCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC
 GCTGGGACGG CGAATGGCCT ATGGACAGGC GGAAAGAGGG AAGCCCTCG
 8901 GTGGCGCTTT CTCATAGCTC ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGT
 CACCGCGAAA GAGTATCGAG TCGGACATCC ATAGAGTCAA GCCACATCCA
 8951 CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA ACCCCCGGTT CAGCCCGACC
 GCAAGCGAGG TTCGACCCGA CACACGTGCT TGGGGGGCAA GTCCGGCTGG
 9001 GCTGGCGCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC GGTAGACAC
 CGACCGGAA TAGGCCATTG ATAGCAGAAC TCAGGTTGGG CCATTCTGTG
 9051 GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGACCGAG
 CTGAATAGCG GTGACCCGTC TCGGTGACCA TTGTCTTAAT CGTCTCGCTC
 9101 GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTCTCTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT
 CATACTCCG CCACGATGTC TCAAGAACTT CACCACCGGA TTGATGCCGA
 9151 ACACTAGAAG GACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC
 TGTGATCTTC CTGTCTATAA CCATAGACGC GAGACGACTT CGGTCAATGG
 9201 TTCGAAAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAAACAA CCACCGCTGG
 AAGCCTTTTT CTCACCATC GAGAACTAGG CCGTTTGTTC GGTGGCGACC
 9251 TAGCGGTGGT TTTTTGTTT GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAG
 ATCGCCACCA AAAAAACAA CGTTCGTCGT CTATGCGCG TCCTTTTTTC
 9301 GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG
 CTAGAGTTCT TCTAGGAAAC TAGAAAAGAT GCCCCAGACT GCGAGTCACC
 9351 AACGAAACT CACGTTAAGG GATTTGGTC ATGAGATAT CAAAAAGGAT
 TTGCTTTTGA GTGCAATTCC CTAACCAG TACTCTAATA GTTTTTCTTA
 9401 CTTACCTAG ATCCTTTTAA ATTAATAATG AASTTTTTAA TCAATCTAAA
 GAAGTGGATC TAGGAAATTT TAATTTTTAC TTCAAAATTT AGTTAGATTT
 9451 GTATATATGA GTAAACTTGG TCTGACAGTT ACCAATGCTT AATCAGTGAG
 CATATATACT CATTGAACC AGACTGTCAA TGGTTACGAA TTAGTCACTC
 9501 GCACCTATCT CAGCGATCTG TCTATTTCTG TCATCCATAG TTGCCTGACT
 CGTGGATAGA GTCGCTAGAC AGATAAAGCA AGTAGGTATC AACGGACTGA
 9551 CCCCCTCGTG TAGATAACTA CGATACGGGA GGGCTTACCA TCTGGCCCCA
 GGGGACGAC ATCTATTGAT GCTATGCCCT CCGAATGGT AGACCGGGGT
 9601 GTGCTGCAAT GATACCGCGA GACCCACGCT CACCGGCTCC AGATTTATCA
 CAGGACGTTA CTATGGCGCT CTGGGTGCGA GTGGCCGAGG TCTAAATAGT
 9651 GCAATAAACC AGCCAGCCGG AAGGGCCGAG CGCAGAAGTG GTCCTGCAAC
 CGTTATTTGG TCGGTCGGCC TTCGCGGCTC GCGTCTTAC CAGGACGTTG
 9701 TTTATCCGCC TCCATCCAGT CTATTAATTG TTGCCGGGAA GCTAGAGTAA
 AATAGGCGG AGGTAGGTCA GATAATTAAC AACGGCCCTT CGATCTCATT
 9751 GTAGTTCGCC AGTTAATAGT TTGCGCAACG TTGTGCCAT TGCTACAGGC
 CATCAAGCGG TCAATTATCA AACCGGTTGC AACAAACGGTA ACGATGTCCG
 9801 ATCGTGGTGT CACGCTCGTC GTTTGGTATG GCTTCATTCG GCTCCGGTTC
 TAGCACCACA GTGCGAGCAG CAAACCATAC CGAAGTAACT CGAGGCCAAG

도면2n

```

9851 CCAACGATCA AGGCGAGTTA CATGATCCCC CATGTTGTGC AAAAAAGCGG
GGTTGCTAGT TCCGCTCAAT GTACTAGGGG GTACAACACG TTTTTCGCC
9901 TTAGCTCCTT CCGTCCCTCCG ATCGTTGTCA GAAGTAAGTT GGC CGCAGTG
AATCGAGGAA GCCAGGAGGC TAGCAACAGT CTTCAATCAA CCGGCGTCAC
9951 TTATCACTCA TGGTTATGGC AGCACTGCAT AATTCTCTTA CTGTCATGCC
AATAGTGAGT ACCAATACCG TCGTGACGTA TTAAGAGAAT GACAGTACGG
10001 ATCCGTAGA TGCTTTTCTG TGA CTGGTGA GTACTCAACC AAGTCATTCT
TAGGCATTCT ACGAAAAGAC ACTGACCACT CATGAGTTGG TTCAGTAAGA
10051 GAGAATAGTG TATGCGCGCA CCGAGTTGCT CTTGCCCGGC GTCAATACGG
CTCTTATCAC ATACGCCGCT GGCTCAACGA GAACGGGCG CAGTTATGCC
10101 GATAATACCG CGCCACATAG CAGA ACTTTA AAAGTGCTCA TCATTGAAA
CTATTATGGC GCGGTGTATC GTCTTGAAAT TTTACAGAGT AGTAACTTT
10151 ACGTTCCTCG GGGCGAAAAC TCTCAAGGAT CTTACCGCTG TTGAGATCCA
TGCAAGAGC CCCGCTTTG AGAGTTCCTA GAATGGCGAC AACTCTAGGT
10201 GTTCGATGTA ACCCACTCGT GCACCCAACT GATCTTCAGC ATCTTTTACT
CAAGCTACAT TGGGTGAGCA CGTGGTTGA CTAGAAGTCG TAGAAAATGA
10251 TTCACCAGCG TTTCTGGGTG AGCAAAAACA GGAAGGCAAA ATGCCGCAAA
AAGTGGTCGC AAAGACCCAC TCGTTTTTGT CCTTCCGTTT TACGGCGTTT
10301 AAAGGGAATA AGGGCGACAC GGAAATGTTG AATACTCATA CTCTTCCTT
TTCCCTTAT TCCCGCTGTG CCTTTACAAC TTATGAGTAT GAGAAGGAAA
10351 TTCAATATTA TTGAAGCATT TATCAGGGTT ATTGTCTCAT GAGCGGATAC
AAGTTATAAT AACTTCGTAA ATAGTCCCAA TAACAGAGTA CTCGCCATATG
10401 ATATTTGAAT GTATTTAGAA AAATAAACAA ATAGGGGTTC CGCGCACATT
TATAAACTTA CATAAATCTT TTTATTTGTT TATCCCAAG GCGCGTAA
10451 TCCCGGAAA GTGCCACCTG
AGGGGCTTTT CACGGTGGAC
    
```

도면3a

공여체 플라스미드 p1132

C5 우측 아암

1 TGAATGTTAA ATGTATACT TTGGATGAAG CTATAAATAT GCATTGGAAA
 ACTTACAATT TACAATATGA AACCTACTTC GATATTTATA CGTAACCTTT
 C5 우측 아암

51 AATAATCCAT TTAAGAAAAG GATTCAAATA CTACAAAACC TAAGCGATAA
 TTATTAGGTA AATTTCCTTC CTAAGTTTAT GATGTTTGG ATTGCTATT
 C5 우측 아암

101 TATGTTAACT AAGCTTATTC TTAACGACGC TTAAATATA CACAAATAAA
 ATACAATTGA TTCGAATAAG AATTGCTGCG AAATTTATAT GTGTTTATTT
 C5 우측 아암

151 CATAATTTTT GTATAACCTA ACAAATAACT AAAACATAAA AATAATAAAA
 GTATTAAAAA CATATTGGAT TGTATTATGA TTTTGTATTT TTATTATTTT
 C5 우측 아암

201 GGAAATGTAA TATCGTAATT ATTTTACTCA GGAATGGGGT TAAATATTTA
 CCTTTACATT ATAGCATTA TAAATGAGT CCTTACCCCA ATTTATAAAT
 C5 우측 아암

251 TATCACGTGT ATATCTATAC TGTATCGTA TACTCTTAC AATTACTATT
 ATAGTGCACA TATAGATATG ACAATAGCAT ATGAGAAATG TTAATGATAA
 C5 우측 아암

301 ACGAATATGC AAGAGATAAT AAGATTACGT ATTTAAGAGA ATCTTGTCAT
 TGCTTATACG TTCTCTATTA TTCTAATGCA TAAATTCTCT TAGAACAGTA
 C5 우측 아암

351 GATAATTGGG TAGCACATAG TGATAAATGC TATTTCCGAT CGTTACATAA
 CTATTAACCC ATGCTGTATC ACTATTTACG ATAAAGCGTA GCAATGTATT
 C5 우측 아암

401 AGTCAGTTGG AAAGATGGAT TTGACAGATG TAACTTAATA GGTGCAAAAA
 TCAGTCAACC TTTCTACCTA AACGCTCTAC ATTGAATTAT CCACGTTTTT
 C5 우측 아암

451 TGTTAAATAA CAGCATTCTA TCGGAAGATA GGATACCAGT TATATTATAC
 ACAATTTATT GTCGTAAGAT AGCCTTCTAT CCTATGGTCA ATATAATATG
 C5 우측 아암

501 AAAAATCACT GGTGGATAA AACAGATTCT GCAATATTCG TAAAAGATGA
 TTTTATGTA CCAACCTATT TTGCTAAGA CGTTATAAGC ATTTTCTACT
 C5 우측 아암

551 AGATTACTGC GAATTTGTAA ACTATGACAA TAAAAGCCA TTTATCTCAA
 TCTAATGACG CTTAAACATT TGATACTGTT ATTTTTCGGT AAATAGAGTT
 C5 우측 아암

601 CGACATCGTG TAATCTTCC ATGTTTATG TATGTGTTTC AGATATTATG
 GCTGTAGCAC ATTAAGAAGG TACAAAATAC ATACACAAAG TCTATAATAC

도면3b

C5 우측 아암

```

651  ~~~~~
    AGATTACTAT AAACTTTTG TATACTTATA TTCCGTAAAC TATATTAATC
    TCTAATGATA TTGAAAAAC ATATGAATAT AAGGCATTG ATATAATTAG
    C5 우측 아암
701  ~~~~~
    ATGAAGAAAA TGAAAAAGTA TAGAAGCTGT TCACGAGCGG TTGTTGAAAA
    TACTTCTTTT ACTTTTTTCAT ATCTTCGACA AGTGCTCGCC AACCACTTTT
    C5 우측 아암
751  ~~~~~
    CAACAAAATF ATACATTCAA GATGGCTTAC ATATACGTCT GTGAGGCTAT
    GTTGTTTTAA TATGTAAGTT CTACCGAATG TATATGCAGA CACTCCGATA
    C5 우측 아암
801  ~~~~~
    CATGGATAAT GACAATGCAT CTCTAAATAG GTTTTTGGAC AATGGATTG
    GTACCTATTA CTGTTACGTA GAGATTATC CAAAACCTG TTACCTAAGC
    C5 우측 아암
851  ~~~~~
    ACCCTAACAC GGAATATGGT ACTCTACAAT CFCTCTTGA AATGGCTGTA
    TGGGATGTG CCTTATACCA TGAGATGTTA GAGGAGAACT TTACCGACAT
    C5 우측 아암
901  ~~~~~
    ATGTTCAAGA ATACCGAGGC TATAAAAAATC TTGATGAGGT ATGGAGCTAA
    TACAAGTTCT TATGGCTCCG ATATTTTTAG AACTACTCCA TACCTCGATT
    C5 우측 아암
951  ~~~~~
    ACCTGTAGTT ACTGAATGCA CAACTTCTTG TCTGCATGAT GCGGTGTTGA
    TGGACATCAA TGACTTACGT GTTGAAGAAC AGACGTACTA CGCCACAAC
    C5 우측 아암
1001 ~~~~~
    GAGACGACTA CAAAATAGTG AAAGATCTGT TGAAGAATAA CTATGTAAC
    CTCTGCTGAT GTTTTATCAC TTCTAGACA ACTTCTTATT GATACATTTG
    C5 우측 아암
1051 ~~~~~
    AATGTTCTTT ACAGCGGAGG CTTTACTCCT TTGTGTTTGG CAGCTTACCT
    TTACAAGAAA TGTCGCCTCC GAAATGAGGA AACACAAAC GTCGAATGGA
    C5 우측 아암
1101 ~~~~~
    TAACAAAGTT AATTGGTTA AACTTCTATT GGCTCATTCG GCGGATGTAG
    ATTGTTTCAA TTAACCAAT TTGAAGATAA CCGAGTAAGC CGCCTACATC
    C5 우측 아암
1151 ~~~~~
    ATATTTCAA CACGGATCGG TTAACCTCTC TACATATAGC CGTATCAAAT
    TATAAAGTTT GTGCCTAGCC AATGAGGAG ATGTATATCG GCATAGTTTA
    C5 우측 아암
1201 ~~~~~
    AAAAAATTAA CAATGGTTA ACTTCTATTG AACAAAGTG CTGATCTGA
    TTTTAAATTT GTTACCAATT TGAAGATAAC TTGTTCCAC GACTATGACT
    C5 우측 아암
1251 ~~~~~
    CTGCTGGAT AACATGGAT GTACTCCTT AATGATCGCT GTACATCTG
    GAACGACCTA TTGTACCCTA CATGAGAAA TTACTAGCGA CATGTTAGC
    
```

도면3c

C5 우측 아암

1301 GAAATATTGA AATATGTAGC ACACTACTTA AAAAAATAA AATGTCCAGA
CTTTATAACT TTATACATCG TGTGATGAAT TTTTTTATT TTACAGGTCT

C5 우측 아암

1351 ACTGGGAAAA ATTGATCTTG CCAGCTGTAA TTCATGGTAG AAAAGAAGTG
TGACCCCTTT TAACTAGAAC GGTGACATT AAGTACCATC TTTTCTTCAC

C5 우측 아암

1401 CTCAGGCTAC TTTTCAACAA AGGAGCAGAT GTAACTACA TCCTTGAAG
GAGTCCGATG AAAAGTTGTT TCCTCGTCTA CATTTGATGT AGAAACTTTC

C5 우측 아암

1451 AAATGGAAAA TCATATACTG TTTTGAATT GATTAAAGAA AGTTACTCTG
TTTACCTTTT AGTATATGAC AAAACCTTAA CTAATTTCTT TCAATGAGAC

C5 우측 아암

1501 AGACACAAAA GAGGTAGCTG AAGTGGTACT CTCAAAGGTA CGTGACTAAT
TCTGTGTTTT CTCATCGAC TTCACCATGA GAGTTCCAT GCACTGATTA

반복 영역

1551 TAGCTATAAA AAGGATCGGC CGCTCTAGAA CTAGTGGATC GGGTCTTTTA
ATCGATATTT TCCTAGCCG GCGAGATCTT GATCACCTAG CCCAAGAAAT

반복 영역

1601 TTCTATACTT AAAAAGTGAA AATAAATACA AAGGTCTTG AGGGTGTGT
AAGATATGAA TTTTCACTT TTATTTATGT TTCCAAGAAC TCCCAACACA

반복 영역

1651 TAAATGAAA GCGAGAAATA ATCATAAATT ATTTCAATAT GCGGATATCC
ATTTAATTTT CGCTCTTTAT TAGTATTTAA TAAAGTAATA GCGCTATAGG

반복 영역

1701 GTTAAGTTTG TATCGTACCC CGATCCCCG AGCCATGCAG GCCGAAGGCC
CAATTCAAAC ATAGCATGGG GCTAGGGGGC TCGGTACGTC CGGCTCCGG

반복 영역

1751 GGGGCACAGG GGGTTCGACG GGCATGCTG ATGGCCCAGG AGGCCCTGGC
CCCCGTGTC CCCAAGTGC CCGCTACGAC TACCGGGTCC TCCGGGACCG

반복 영역

1801 ATTCTGATG GCCCAGGGG CAATGCTGGC GGCCAGGAG AGGCGGGTGC
TAAGGACTAC CGGGTCCCC GTTACGACCG CCGGTCCCTC TCCGCCACG

반복 영역

1851 CACGGGCGGC AGAGGTCCCC GGGGCGCAGG GGCAGCAAG GCCTCGGGC
GTGCCGCCG TCTCCAGGG CCCCCTGTC CCGTCTTCC CGGAGCCCCG

반복 영역

1901 CGGGAGGAGG CGCCCCTGGG GTCCCGCATG GCGGCGGCGC TTCAGGGCTG
GCCCTCTCC GCGGGGCGCC CCAGGCGTAC CGCCCGCCG AAGTCCCAGC

반복 영역

1951 AATGGATGCT GCAGATGCGG GGCCAGGGGG CCGGAGAGCC GCCTGCTTGA
TTACCTACGA CGTCTACGCC CCGGTCCCC GGCCTCTCGG CGGACGAACT

도면3d

반복 영역

```

2001  GTTCTACCTC GCCATGCCTT TCGCGACACC CATAGCTTGA TATCGAATTC
      CAAGATGGAG CGGTACGGAA AGCGCTGTGG GTATCGAACT ATAGCTTAAG
      C1B 프로모터
2051  TAGGGGGATC CACTAGTCTT AGAGGATCAT TATTTAACGT AAACATAATG
      ATCCCCCTAG GTGATCAAGA TCTCCTAGTA ATAAATTGCA TTTGATTTAC
      C1B 프로모터
2101  GAAAAGCTAT TTACAGGTAC ATACGGTGTG TTTCTGGAAT CAAATGATTC
      CTTTTCGATA AATGTCCATG TATGCCACAA AAAGACCTTA GTTTACTAAG
      C1B 프로모터
2151  TGATTTGAG  GATTTTATCA ATACAATAAT GACAGTGCTA ACTGGTAAAA
      ACTAAAACTC CTAAAATAGT TATGTTATTA CTGTCACGAT TGACCATTTT
      C1B 프로모터
2201  AAGAAAACAA ACAATTATCA TGGCTAACAA TTTTATATAT ATTTGTAGTA
      TTCTTTTCGT TGTTAATAGT ACCGATTGTT AAAAATAATA TAAACATCAT
      C1B 프로모터
2251  TGCATAGTGG TCTTTACGTT TCTTTATTTA AAGTTAATGT GTTAAGATTA
      ACSTATCACC AGAAATGCAA AGAAATAAAT TTCAATTACA CAATTCPTAT
      C1B 프로모터 LacZ
2301  AATGGAGTAA TTGGATCCCC CATCGATGGG GAATTCACCTG GCCGTCGTTT
      TTACCTCATT AACCTAGGGG GTAGCTACCC CTTAAGTGAC CGGCAGCAAA
      LacZ
2351  TACAACGTCG TGA CTGGGAA AACCCCTGGCG TTACCCAAC TAAATCGCCTT
      ATGTTGCAGC ACTGACCCCT TTGGGACCGC AATGGGTGA ATTAGCGGAA
      LacZ
2401  GCAGCACATC CCCCTTTCGC CAGCTGGCGT AATAGCGAAG AGGCCCGCAC
      CGTCGTGTAG GGGGAAAGCG GTCGACCGCA TTATCGCTTC TCCGGGGCTG
      LacZ
2451  CGATCGCCCT TCCCAACAGT TCGCAGCCT GAATGGCGAA TGGCGCTTTG
      GCTAGCGGGA AGGGTGTCA ACGCGTCGGA CTTACCGCTT ACCGCGAAAC
      LacZ
2501  CCTGGTTTCC GGCACCAGAA GCGGTGCCGG AAAGCTGGCT GGAGTGCAT
      GGACCAAAGG CCGTGGTCTT CGCCACGGCC TTTGACCGA CCTCAGCTA
      LacZ
2551  CTTCTGAGG CCGATACTGT CGTCGTCCCC TCAAACCTGGC AGATGCACGG
      GAAGGACTCC GGCTATGACA GCAGCAGGGG AGTTTGACCG TCTACGTGCC
      LacZ
2601  TTACGATGCG CCCATCTACA CCAACGTGAC CTATCCCAT ACGGTCAATC
      AATGCTACGC GGTGATGTT GGTGCACTG GATAGGGTAA TGCCAGTTAG
      LacZ
2651  CGCCGTTTGT TCCCACGGAG AATCCGACGG GTTGTACTC GCTCACATTT
      GCGGCAACA AGGGTGCCTC TTAGGCTGCC CAACAATGAG CGAGTGTAAA
    
```

도면3e

```

                LacZ
2701  ~~~~~
      AATGTTGATG AAAGCTGGCT ACAGGAAGGC CAGACGCGAA TTATTTTGA
      TTACAACACTAC TTTCGACCGA TGTCTTCCG GTCTGCGCTT AATAAAAACT
                LacZ
2751  ~~~~~
      TGGCGTTAAC TCGGCGTTTC ATCTGTGGTG CAACGGGCGC TGGGTCGGTT
      ACCGCAATTG AGCCGCAAAG TAGACACCAC GTTGCCCGCG ACCCAGCCAA
                LacZ
2801  ~~~~~
      ACGGCCAGGA CAGTCGTTTG CCGTCTGAAT TTGACCTGAG CGCATTTTTA
      TGCCGGTCTCT GTCAGCAAAC GGCAGACTTA AACTGGACTC GCGTAAAAAT
                LacZ
2851  ~~~~~
      CGCGCCGGAG AAAACCGCCT CGCGGTGATG GTGCTGCGCT GGAGTGACGG
      GCGCGGCCCTC TTTTGGCGGA GCGCCACTAC CACGACGCGA CCTCACTGCC
                LacZ
2901  ~~~~~
      CAGTTATCTG GAAGATCAGG ATATGTGGCG GATGAGCGGC ATTTTCCGTG
      GTC AATAGAC CTCTCTAGTCC TATACACCCG CTACTCGCCG TAAAGGCAC
                LacZ
2951  ~~~~~
      ACGTCTCGTT GCTGCATAAA CCGACTACAC AAATCAGCGA TTTCCATGTT
      TGCAGAGCAA CGACGTATTT GGCTGATGTG TTTAGTCGCT AAAGGTACAA
                LacZ
3001  ~~~~~
      GCCACTCGCT TTAATGATGA TTTAGCCGC GCTGTACTGG AGGCTGAAGT
      CCGTGAGCGA AATTACTACT AAAGTCGGCG CGACATGACC TCCGACTTCA
                LacZ
3051  ~~~~~
      TCAGATGTGC GCGGAGTTGC GTGACTACCT ACGGTAACA GTTTCCTTAT
      AGTCTACACG CCGCTCAACG CACTGATGGA TGCCATTGT CAAAGAAATA
                LacZ
3101  ~~~~~
      GGCAGGGTGA AACGCAGGTC GCCAGCGGCA CCGCGCCTTT CGGCGGTGAA
      CCGTCCCCTT TTGCGTCCAG CCGTCCCGGT GCGCGGAAA GCCGCGACTT
                LacZ
3151  ~~~~~
      ATTATCGATG AGCGTGGTGG TTATGCCGAT CGCGTCACAC TACGTCTGAA
      TAATAGCTAC TCGCACCACC AATACGGCTA GCGCAGTGTG ATGCAGACTT
                LacZ
3201  ~~~~~
      CGTCGAAAAC CCGAACTGT GGAGCCCGCA AATCCCGAAT CTCATCTGTG
      GCAGTTTTG GGCTTTGACA CCTCGCGGCT TTAGGGCTTA GAGATAGCAC
                LacZ
3251  ~~~~~
      CGGTGGTTGA ACTGCACACC GCCAGCGGCA CGCTGATTGA AGCAGAAGCC
      GCCACCAACT TGACGTGTGG CCGTCCCGT GCGACTAACT TCGTCTTCGG
                LacZ
3301  ~~~~~
      TGCGATGTCG GTTCCCGGA GGTGCGGATT GAAAATGGTC TGCTGCTGCT
      ACGCTACAGC CAAAGGCGCT CCACGCTAA CTTTACCAG ACGACGACGA
                LacZ
3351  ~~~~~
      GAACGGCAAG CCGTTGCTGA TTCGAGGCGT TAACCGTCAC GAGCATCATC
      CTTGCCGTTT GGCAACGACT AAGCTCCGCA ATTGGCAGTG CTGCTAGTAG
    
```

도면3f

```

                                LacZ
3401  ~~~~~
      CTCTGCATGG TCAGGTCATG GATGAGCAGA CGATGGTGCA GGATATCCTG
      GAGACGTACC AGTCCAGTAC CTACTCGTCT GCTACCACGT CCTATAGGAC
                                LacZ
3451  ~~~~~
      CTGATGAAGC AGAACAACTT TAACGCCGTG CGCTGTTGCG ATTATCCGAA
      GACTACTTCG TCTTGTGAA ATTGCGGCAC GCGACAAGCG TAATAGGCTT
                                LacZ
3501  ~~~~~
      CCATCCGCTG TGGTACACGC TGTGCGACCG CTACGGCCTG TATGTGGTGG
      GGTAGGCGAC ACCATGTGCG ACACGCTGGC GATGCCGGAC ATACACCACC
                                LacZ
3551  ~~~~~
      ATGAAGCCAA TATTGAAACC CACGGCATGG TGCCAATGAA TCGTCTGACC
      TACTTCGGIT ATAACITTTG GTGCCGTACC ACGGTTACTT AGCAGACTGG
                                LacZ
3601  ~~~~~
      GATGATCCGC GCTGGCTACC GGCATGAGC GAACGCGTAA CGCGAATGGT
      CTACTIONGCG CGACCGATGG CCGCTACTCG CTTGCGCATT GCGCTTACCA
                                LacZ
3651  ~~~~~
      GCAGCGCGAT CGTAATCACC CGAGTGTGAT CATCTGGTCC CTGGGGAATG
      CGTCGCGCTA GCATTAGTGG GCTCACACTA GTAGACCAGC GACCCCTTAC
                                LacZ
3701  ~~~~~
      AATCAGGCCA CGGCGCTAAT CACGACGCGC TGTATCGCTG GATCAAATCT
      TTAGTCCGGT GCCCGGATTA GTGCTGCGCG ACATAGCGAC CTAGTTTAGA
                                LacZ
3751  ~~~~~
      GTCGATCCTT CCGGCCCGGT GCAGTATGAA GCGGGCGGAG CCGACACCAC
      CAGCTAGGAA GGGCGGGCCA CGTCATACTT CCGCCGCCTC GCCTGTGGTG
                                LacZ
3801  ~~~~~
      GGCCACCGAT ATTATTTGCC CGATGTACGC GCGCGTGGAT GAAGACCAGC
      CCGGTGGCTA TAATAAACGG GCTACATGCG CGCGCACCTA CTTCTGGTCC
                                LacZ
3851  ~~~~~
      CCTTCCGGC TGTGCCGAAA TGGTCCATCA AAAAATGGCT TTCGCTACCT
      GGAAGGGCCG ACACGGCTTT ACCAGTAGT TTTTACCAG AAGCGATGGA
                                LacZ
3901  ~~~~~
      GGAGAGACGC GCCCGCTGAT CCTTTGCGAA TACGCCACG CGATGGGTAA
      CCTCTCTGCG CGGGCGACTA GGAACGCTT ATGCGGGTGC GCTACCATT
                                LacZ
3951  ~~~~~
      CAGTCTTGGC GGTTCGCTA AATACTGGCA GCGTTCGT CAGTATCCCC
      GTCAGAACCG CCAAGCGAT TTATGACCGT CCGCAAAGCA GTCATAGGGG
                                LacZ
4001  ~~~~~
      GTTACAGGG CGGCTTCGTC TGGGACTGGG TGGATCAGTC GCTGATTAAA
      CAAATGTCCC GCCGAAGCAG ACCCTGACCC ACCTAGTCAG CGACTAATTT
                                LacZ
4051  ~~~~~
      TATGATGAAA ACGGCAACCC GTGGTCGGCT TACGGCGGTG ATTTTGGCGA
      ATACTACTTT TGCCGTTGGG CACCAGCCGA ATGCCGCCAC TAAACCGCT
    
```

도면3g

```

                LacZ
4101  TACGCCGAAC GATCGCCAGT TCTGTATGAA CGGTCTGGTC TTTGCCGACC
      ATGCGGCTTG CTAGCGGTCA AGACATACTT GCCAGACCAG AAACGGCTGG
                LacZ
4151  GCACGCCGCA TCCAGCGCTG ACGGAAGCAA AACACCAGCA GCAGTTTTTC
      CGTGCCGGCT AGGTCCGCAC TGCCTTCGTT TTGTGGTCGT CGTCAAAAAG
                LacZ
4201  CAGTTCGGTT TATCCGGGCA AACCATCGAA GTGACCAGCG AATACCTGTT
      GTCAAGGCAA ATAGGCCCGT TTGGTAGCTT CACTGGTCGC TTATGGACAA
                LacZ
4251  CCGTCATAGC GATAACGAGC TCCTGCACTG GATGGTGGCG CTGGATGGTA
      GGCAGTATCG CTATTGCTCG AGGACGTGAC CTACCACCGC GACCTACCAT
                LacZ
4301  AGCCGCTGGC ARGCGGTGAA GTGCCTCTGG ATGTCGCTCC ACAAGGTAAA
      TCGCGACCAG TTCGCCACTT CACGGAGACC TACAGCGAGG TGTTCATT
                LacZ
4351  CAGTTGATTC AACTGCCCTG ACTACCCGAG CCGGAGAGCG CCGGGCAACT
      GTCAACTAAC TTGACGGACT TGATGGCGTC GGCCTCTCGC GGCCCGTTGA
                LacZ
4401  CTGGCTCACA GTACGCGTAG TGCAACCGAA CGCGACCACA TGGTCAGAAG
      GACCGAGTGT CATGCGCATC ACGTTGGCTT GCGCTGGCGT ACCAGTCTTC
                LacZ
4451  CCGGGCACAT CAGCGCCTGG CAGCAGTGGC GTCTGGCGGA AAACCTCAGT
      GGCCCGTGTG GTCGCGGACC GTCGTCACCG CAGACCGCCT TTTGGAGTCA
                LacZ
4501  GTGACGCTCC CCGCCGCGTC CCACGCCATC CCGCATCTGA CCACCAGCGA
      CACTGCGAGG GCGCGGCAG GGTGCGGTAG GCGTAGACT GGTGTCGCT
                LacZ
4551  AATGGATTTT TGCATCGAGC TGGTAATAA GCGTTGGCAA TTTAACCGCC
      TTACCTAAAA ACGTAGCTCG ACCATTATT CGCAACCGTT AAATTGCGCG
                LacZ
4601  AGTCAGGCTT TCTTTCACAG ATGTGGATTG GCGATAAAAA ACAACTGCTG
      TCAGTCCGAA AGAAAGTGTG TACACCTAAC CGCTATTTTT TGTGACGAC
                LacZ
4651  ACGCCGCTGC GCGATCAGTT CACCCGTGCA CCGCTGGATA ACGACATTGG
      TGCGGCGACG CGCTAGTCAA GTGGGCACGT GCGGACCTAT TGCTGTAACC
                LacZ
4701  CGTAAGTGAA GCGACCCGCA TTGACCCTAA CGCCTGGGTC GAACGCTGGA
      GCATTCACTT CGCTGGGCGT AACTGGGATT GCGGACCCAG CTTGCGACCT
                LacZ
4751  AGCGGGCGGG CCATTACCAG GCCGAAGCAG CGTTGTTGCA GTGCACGGCA
      TCCGCCGCCG GGTAAATGGTC CGGCTTCGTC GCAACACGT CACGTGCCGT
    
```

도면3h

```

LacZ
4801  GATACACTTG CTGATGCGGT GCTGATTACG ACCGCTCAGC CGTGGCAGCA
      CTATGTGAAC GACTACGCCA CGACTAATGC TGGCGAGTGC GCACCGTCGT
      LacZ
4851  TCAGGGGAAA ACCTTATTTA TCAGCCGGAA AACCTACCGG ATTGATGGTA
      AGTCCCCTTT TGGATAAAAT AGTCGGCCTT TTGGATGGCC TAACTACCAT
      LacZ
4901  GTGGTCAAAT GCGGATTACC GTTGATGTTG AAGTGGCGAG CGATACACCG
      CACCAGTTTA CCGCTAATGG CAACTACAAC TTCACCGCTC GCTATGTGGC
      LacZ
4951  CATCCGGCGC GGATTGGCCT GAACTGCCAG CTGGCGCAGG TAGCAGAGCG
      GTAGGCCGCG CCTAACCGBA CTGACGGTTC GACCGCGTCC ATCGTCTCGC
      LacZ
5001  GGTAAACTGG CTCGGATTAG GCGCGCAAGA AACTATCCC GACCGCCTTA
      CCATTTGACC GAGCCTAATC CCGGCGTTC TTTGATAGGG CTGGCGGAAT
      LacZ
5051  CTGCCGCTG TTTTGACCGC TGGGATCTGC CATTCTCAGA CATGTATACC
      GACGCGGAC AAAACTGGCG ACCCTAGACG GTAACAGTCT GTACATATGG
      LacZ
5101  CCGTACGTCT TCCCGAGCGA AAACGGTCTG CGCTGCGGGA CGCGCGAATT
      GGCATGCAGA AGGGCTCGCT TTTGCCAGAC GCGACGCCCT GCGCGCTTAA
      LacZ
5151  GAATTATGGC CCACACCAGT GCGCGGCGA CTTCAGTTC AACATCAGCC
      CTTAATACCG GGTGTGGTCA CCGCGCGCT GAAGTCAAG TTGTAGTCGG
      LacZ
5201  GGTACAGTCA ACAGCAATTG ATGGAAACCA GCCATTGCCC ATCTGCTGCA
      CCATGTCAGT TGTGTTAAC TACCTTTGGT CGGTAAGCGG TAGACGACGT
      LacZ
5251  CCGGAAGAG GCACATGGCT GAATATCGAC GGTTCCTATA TGGGGATTGG
      GCGCCTTCTC CGTGTACCGA CTTATAGCTG CCAAAGGTAT ACCCCTAACC
      LacZ
5301  TGGCGACGAC TCCTGGAGCC CGTCAGTATC GCGGGAATTC CAGCTGAGCG
      ACCCGTGTG AGGACCTCGG GCAGTCATAG CCGCCTTAAG GTCGACTCGC
      LacZ
5351  CCGGTCGCTA CCATTACCAG TTGGTCTGGT GTCAAAATA ATAATAACCG
      GGCCAGCGAT GGTAAATGGT ACCAGACCA CAGTTTTTAT TATTATTGGC
5401  GGCAGGGGG ATCCGGAGCT TATCGCAGAT CAATTCGATA TCAAGCTTAT
      CCGTCCCCC TAGGCCTCGA ATAGCCTCTA GTTAAGCTAT AGTTCGAATA
      H6 프로모터
5451  CGATACCGTC GACGGTATCG ATAAGCTCTA GTGGAGGGTT CTTTATTCTA
      GCTATGGCAG CTGCCATAGC TATTCGAGAT CACCTCCCA GAAATAAGAT
      H6 프로모터

```

도면3f

```

5501 TACTTAAAA GTGAAATAA ATACAAAGGT TCTTGAGGTT TGTGTTAAAT
ATGAATTTTT CACTTTTATT TATGTTTCCA AGAACTCCCA ACACAATTTA
H6 프로모터
~~~~~
5551 TCAAAGCGAG AAATAATCAT AAATATTTT ATATTCGCGA TATCCGTTAA
ACTTTCGCTC TTTATTAGTA TTTAATAAAG TAATAGCGCT ATAGGCAATT
H6 프로모터 NYESO-1
~~~~~
5601 GTTGTATCG TACCCCCCC GAGCCATGCA GGCCGAAGGC CGGGGCACAG
CAAACATAGC ATGGGGGGG CTCGGTACGT CCGGCTTCCG GCCCCGTGTC
NYESO-1
~~~~~
5651 GGGGTTGAC GGGCGATGCT GATGGCCAG GAGGCCCTGG CATTCTGAT
CCCCAAGCTG CCGCTACGA CTACCGGTC CTCGGGACC GTAAGACTA
NYESO-1
~~~~~
5701 GGCCAGGGG GCAATGCTGG CGGCCAGGA GAGCGGGTG CCACGGGCGG
CCGGTCCCC GGTACGACC GCCGGTCTT CTCGCCAC GGTGCCCGC
NYESO-1
~~~~~
5751 CAGAGTCCC CGGGGCGAG GGGCAGCAAG GGCTCGGGG CCGGAGGAG
GTCTCCAGG GCCCGCGTC CCCGTCGTT CCGAGCCCC GCCTCTCTC
NYESO-1
~~~~~
5801 GCGCCCCGCG GGTTCGCAT GCGGCGCGG CTTGAGGCT GAATGATGC
CGCGGGGCG CCCAGGCGTA CCGCCGCGC GAAGTCCGA CTACCTACG
NYESO-1
~~~~~
5851 TGCAGATCG GGGCCAGGG GCCGGAGAG GCCTGCTTG AGTCTACCT
ACGTCTACG CCCGGTCCCC CGGCTCTCG GCGGACGAAC TCAAGATGA
NYESO-1
~~~~~
5901 CGCCATGCCT TTCGCGACAC CCATGGAAGC AGAGCTGGCC CGCAGGAGC
GCGGTACGGA AAGCGCTGTG GGTACCTTCG TCTCGACCG GGTCTCTCG
NYESO-1
~~~~~
5951 TGGCCCAGGA TGCCCCACG CTTCCCGTC CAGGGTCTT TCTGAAGGAG
ACCGGTCTT ACCGGGTGGC GAAGGGCAG GTCCGCACGA AGACTTCTC
NYESO-1
~~~~~
6001 TTCACTGTGT CCGGCAACAT ACTGACTATC CGACTGACTG CTGCAGACCA
AAGTGACACA GGCCTTGTA TGACTGATAG GCTGACTGAC GACGTCTGGT
NYESO-1
~~~~~
6051 CCGCCAAGT CAGCTCTCCA TCAGCTCCTG TCTCCAGCAG CTTCCCTGT
GGCGTTGAC GTCGAGAGGT AGTCGAGGAC AGAGTCTGTC GAAAGGACA
NYESO-1
~~~~~
6101 TGATGTGGAT CAGCAGGTG TTTCTGCCG TGTTTTGGC TCAGCCTCC
ACTACACCTA GTGCTCCAC AAAGACGGG ACAAAAACCG AGTCGGAGG
NYESO-1
~~~~~
6151 TCAGGGCAGA GCGCTAAGT AATTAATTT TTTTGGGCT GCAGGATCG
AGTCCCGTCT CCGGATTC AATTAATAA AAAAACCCGA GTCTTAGCG

```

도면3j

sE/L 프로모터

6201 TAGCAAAAT TGAATTTTA TTTTTTTTT TTGGATATA AATAAGCTCG
 ATCGTTTTTA ACTTTAAAT AAAAAAATA AACCTTATAT TTATTGAGC
 hTRP-2

sE/L 프로모터

6251 AAGCTCGAG CATGAGCCC CTTTGGTGG GGTTCCTGCT CAGTTGCTTG
 TTCGAGCTCG GACTCGGGG GAAACCACCC CCAAAGACGA GTCACGAAC
 hTRP-2

6301 GGCTGCAAA TCCTGCCAGG AGCCAGGGT CAGTTCCCC GAGTCTGCAT
 CCGACGTTTT AGGACGGTCC TCGGTCCCA GTCAGGGGG CTCAGACGTA
 hTRP-2

6351 GACGGTGGAC AGCCTAGTGA ACAAGGAGTG CTGCCACGC CTGGGTGCAG
 CTGCCACCTG TCGGATCACT TGTTCCTCAC GACGGGTGCG GACCCACGTC
 hTRP-2

6401 AGTCGGCAA TGTCTGTGG TCTCAGCAAG GCCGGGGGA GTGCACAGAG
 TCAGCCGGTT ACAGACACCG AGAGTCGTTT CCGCCCCGT CACGTGTCTC
 hTRP-2

6451 GTGCGAGCC ACACAAGGCC CTGGAGTGG CCCTACATCC TACGAAACCA
 CACGCTCGGC TGTGTCCGG GACCTCACCA GGGATGTAGG ATGCTTTGGT
 hTRP-2

6501 GGATGACCGT GAGCTGTGG CAAGAAAAT CTCCACCGG ACCTGCAAGT
 CCTACTGGCA CTCGACACCG GTTCTTTTAA GAAGTGGCC TGGACGTTCA
 hTRP-2

6551 GCACAGGAAA CTTTGCCGGC TATAATTGTG GAGACTGCAA GTTTGGCTGG
 CGTCTCCTTT GAAACGGCCG ATATTAACAC CTCTGACGTT CAAACCGACC
 hTRP-2

6601 ACCGGTCCCA ACTGCGAGCG GAAGAAACCA CCAGTGATTC GGCAGAACAT
 TGGCCAGGGT TGACGCTCGC CTTCTTTGGT GGTCACTAAG CCGTCTTGTA
 hTRP-2

6651 CCATTCTTGT AGTCTCAGG AAGAGAGCA GTTCTTGGGC GCCTTAGATC
 GGTAAGGAAC TCAGGAGTCC TTTCTCTCGT CAAGAACCCG CGGAATCTAG
 hTRP-2

6701 TCGCGAAGAA GAGAGTACAC CCCGACTACG TGATCACCAC ACARCACTGG
 AGCGCTTCTT CTCTCATGTG GGGCTGATGC ACTAGTGGTG TGTGTGACC
 hTRP-2

6751 CTGGGCTGCG TTGGGCCAA TGGAACCCAG CCGCAGTTTG CCAACTGCAG
 GACCCGGACG AACCCGGGTT ACCTTGGGTC GCGGTCAAAC GGTGACGTC
 hTRP-2

6801 TGTTTATGAT TTCTTCGTGT GGCTCCATTA TTATTCTGTT AGAGATACAT
 ACAAATACTA AAGAAGACA CCGAGGTAAT AATAAGACAA TCCTATGTA

도면3k

```

                                hTRP-2
6851  TATTAGGACC AGGACGCCCC TACAGGGCCA TAGATTTC TC ACATCAAGGA
      ATAATCCTGG TCCTGCGGGG ATGTCCCGGT ATCTAAAGAG TGTAAGTTCT
                                hTRP-2
6901  CCTGCATT TG TTACTTGGCA CCGGTACCAT TTGTTGTGTC TGGAAAGAGA
      GGACGTAAAC AATGGACCGT GGCCATGGTA AACAAACACAG ACCTTTCTCT
                                hTRP-2
6951  TCTCCAGCGA CTCATTGGCA ATGAGTCTTT TGCTTTGCC TACTGGAACT
      AGAGGTGCGT GAGTAACCGT TACTCAGAAA ACGAAACGGG ATGACCTTGA
                                hTRP-2
7001  TTGCCACTGG GAGGAACGAG GTGATGTGT GTACAGACCA GCTGTTGGG
      AACGGTGACC CTCCTTGCTC ACACTACACA CATGTCTGGT CGACAAACCC
                                hTRP-2
7051  GCAGCGAGAC CAGACGATCC GACTCTGATT AGTCGGAAC CAAGATTCTC
      CGTCGCTCTG GTCTGCTAGG CTGAGACTAA TCAGCCTTGA GTTCTAAGAG
                                hTRP-2
7101  CAGCTGGGAA ACTGTCTGTG ATAGCTTGGG TGACTACAAC CACCTGGTCA
      GTCGACCCCT TGACAGACAC TATCGAACCT ACTGATGTTG GTGGACCACT
                                hTRP-2
7151  CCTTGTGCAA TGGAACCTAT GAAGGTTTGC TGAGAAGAAA TCAAAATGGGA
      GGAACACGTT ACCTTGATA CTTCCAAACG ACTCTTCTTT AGTTTACCCT
                                hTRP-2
7201  AGAAACAGCA TGAATTTGCC AACCTTAAAA GACATACGAG ATTCCTGTTC
      TCTTTGTCGT ACTTTAACGG TTGGAATTTT CTGTATGCTC TAACGGACAG
                                hTRP-2
7251  TCTCCAGAAG TTTGACAATC CTCCTTCTT CCAGAACTCT ACCTTCAGTT
      AGAGGTCTTC AAAGTGTAG GAGGGAAGAA GGTCTTGAGA TGGAGTCAA
                                hTRP-2
7301  TCAGGAATGC TTTGGAAGGG TTTGATAAAG CAGATGGGAC TCTGGATTCT
      AGTCCTTACG AAACCTTCCC AAAGTATTTC GTCTACCCTG AGACCTAAGA
                                hTRP-2
7351  CAAGTGATGA GCCTCATAA TTTGGTTCAT TCCTTCCTGA ACGGGACAAA
      GTTCACTACT CGGAAGTATT AAACCAAGTA AGGAAGGACT TGCCCTGTTT
                                hTRP-2
7401  CGCTTTGCCA CATTACGCC CCAATGATCC CATCTTCGTG GTGATTTCTA
      GCGAAACGGT GTAAGTCGGC GGTACTAGG GTAGAAGCAC CACTAAAGAT
                                hTRP-2
7451  ATCGTTGCTT TTACAATGCT ACAACAACA TCCTTGAACA TGTAGAAAA
      TAGCAAACGA AATGTTACGA TGTGTTTGT AGGAAGTGT ACATTCTTTT
                                hTRP-2
7501  GAGAAAGCGA CCAAGGAAC CCCTCCCTG CATGTGCTGG TTCTTCATTC
      CTCTTCGCT GGTTCCTTGA GGAAGGGAC GTACACGACC AAGAAGTAG
  
```

도면31

```

                                     hTRP-2
7551  CTTTACTGAT GCCATCTTTG ATGAGTGGAT GAAAAGATTT AATCCTCCTG
      GAAATGACTA CGGTAGAAAC TACTCACCTA CTTTCTAAA TTAGGAGGAC
      hTRP-2
7601  CAGATGCCTG GCCTCAGGAG CTGGCCCTTA TTGGTCACAA TCGGATGTAC
      GTCTACGGAC CGGAGTCCTC GACCGGGGAT AACCAGTGT AGCCTACATG
      hTRP-2
7651  AACATGGTTC CTTTCTTCCC TCCAGTGAAT AATGAAGAAC TCTTTTAAAC
      TTGTACCAAG GAAAGAAGGG AGGTCACTGA TTACTTCTTG AGAAAAATG
      hTRP-2
7701  CTCAGACCAA CTTGGCTACA GCTATGCCAT CGATCTGCCA GTTTCAGTTG
      GAGTCTGGTT GAACCGATGT CGATACGGTA GCTAGACGGT CAAAGTCAAC
      hTRP-2
7751  AAGAACTCC AGGTGGGCC ACAACTCTCT TAGTAGTCAT GGGAACTCTG
      TTCTTTGAGG TCCAACCGGG TGTGAGAGA ATCATCAGTA CCCTTGTGAC
      hTRP-2
7801  GTGGCTTGG TTGGTCTGTT CGTGTGTTG GCTTTTCTTC AATATAGAAG
      CACCGAAACC AACCAGACAA GCACGACAAC CGAAAAGAAG TTATATCTTC
      hTRP-2
7851  ACTTCGAAA GGATATACAC CCCAATGGA GACACATTTA AGCAGCAAGA
      TGAAGCTTTT CCTATATGTG GGGATTACCT CTGTGAAAT TCGTCGTTCT
      hTRP-2
7901  GATACACAGA AGAAGCCTAG TTTTAAATT AAGCATGCTC TAGAATCGAT
      CTATGTGTCT TCTTCGGATC AAAAAATTA TTCGTACGAG ATCTTAGCTA
      C5 좌측 아암
7951  CCGGGTTTT TATGACTAGT TAATCACGGC CGCTTATAAA GATCTAAAAT
      GGGCCCAAAA ATACTGATCA ATTAGTGCCG GCGAATATTT CTAGATTTTA
      C5 좌측 아암
8001  GCATAATTTC TAAATAATGA AAAAAAGTA CATCATGAGC AACGCGTTAG
      CGTATTAAAG ATTTATTAAT TTTTTCAT GTAGTACTCG TTGCGCAATC
      C5 좌측 아암
8051  TATATTTAC AATGGAGATT AACGCTCTAT ACCGTCTAT GTTTATTGAT
      ATATAAATG TTACCTCTAA TTGCGAGATA TGGCAAGATA CAAATACTA
      C5 좌측 아암
8101  TCAGATGATG TTTTAGAAAA GAAAGTTATT GAATATGAAA ACTTTAATGA
      AGTCTACTAC AAAATCTTTT CTTCAATAA CTTATACTTT TGAATTACT
      C5 좌측 아암
8151  AGATGAAGAT GACGACGATG ATTATTGTTG TAAATCTGTT TTAGATGAAG
      TCTACTTCTA CTGCTGCTAC TAATAACAAC ATTTAGACAA AATCTACTTC
      C5 좌측 아암
8201  AAGATGACGC GCTAAAGTAT ACTATGGTTA CAAAGTATAA GTCTATACTA
      TTCTACTGCG CGATTTCATA TGATACCAAT GTTTCATATT CAGATATGAT
    
```

도면3m

C5 좌측 아암

8251 CTAATGGCGA CTGTGCAAG AAGGTATAGT ATAGTGARAA TGTTGTTAGA
GATTACCGCT GAACACGTTT TTCCATATCA TATCACTTTT ACAACAATCT
C5 좌측 아암

8301 TTATGATTAT GAAAAACCAA ATAAATCAGA TCCATATCTA AAGGTATCTC
AATACTAATA CTTTTGGTT TATTAGTCT AGGTATAGAT TTCCATAGAG
C5 좌측 아암

8351 CTTTGCACAT AATTTCATCT ATTCCTAGTT TAGAATACTT TTCATTATAT
GAAACGTGTA TTAAGTAGA TAAGGATCAA ATCTTATGAA AAGTAATATA
C5 좌측 아암

8401 TTGTTTACAG CTGAAGACGA AAAAAATATA TCGATAATAG AAGATTATGT
AACAAATGTC GACTTCTGCT TTTTATATAT AGCTATTATC TTCTAATACA
C5 좌측 아암

8451 TAACTCTGCT AATAAGATGA AATTGAATGA GTCTGTGACT GCAGCCAAGC
ATTGAGACGA TTATTCCTACT TTAACCTACT CAGACACTGA CGTCGGTTCG
8501 TTGGCACTGG CCGTCGTTT ACAACGTCGT GACTGGGAAA ACCCTGGCGT
AACCGTGACC GGCAGCAAAA TGTTGCAGCA CTGACCCCTT TGGGACCGCA
8551 TACCCAACTT AATCGCCTTG CAGCACATCC CCTTTCGCC AGCTGGCGTA
ATGGGTTGAA TTAGCGGAAC GTCGTGTAGG GGGAAAGCGG TCGACCGCAT
8601 ATAGCGAAGA GGCCCGCACC GATCGCCCTT CCAACAGTT GCGCAGCCTG
TATCGCTTCT CCGGGCGTGG CTAGCGGGAA GGGTTGTCAA CGCGTCGGAG
8651 AATGGCGAAT GCGGCCGAT GCGGTATTTT CTCCTTACGC ATCTGTGCGG
TTACCGCTTA CCGCGGACTA CGCCATAAAA GAGGAATGCG TAGACACGCC
8701 TATTTACAC CGCATATGGT GCACTCTCAG TACAATCTGC TCTGATGCGG
ATAAAGTGTG GGTATACCA CGTGAGAGTC ATGTAGAGC AGACTACGGC
8751 CATAGTTAAG CCAGCCCGA CACCAGCAA CACCCGCTGA CGCGCCCTGA
GTATCAATTC GGTCCGGGCT GTGGCGGTT GTGGCGGACT GCGCGGACT
8801 CCGGCTGTC TGCTCCCGC ATCCGCTTAC AGACAAGCTG TGACCGTCTC
GCCGAAACAG ACGAGGGCCG TAGGCGAATG TCTGTTCGAC ACTGGCAGAG
8851 CCGGAGCTGC ATGTGTCAGA GGTTTTCACC GTCATCACCG AACGCGCGA
GCCCTCGACG TACACAGTCT CCAAAAGTGG CAGTAGTGGC TTTGCGCGCT
8901 GACGAAAGGG CCTCGTGATA CGCCTATTTT TATAGGTTAA TGTATGATA
CTGCTTTCCC GGAGCACTAT GCGGATAAAA ATATCCAATT ACAGTACTAT
8951 ATAATGGTTT CTTAGACGTC AGGTGGCACT TTTGGGGAA ATGTGCGCGG
TATTACCAA GAATCTGCAG TCCACCGTGA AAAGCCCTT TACAGCGGCC
9001 AACCCCTATT TGTTATTTT TCTAAATACA TTCAAATATG TATCCGCTCA
TTGGGGATAA ACAAAATAAA AGATTTATGT AAGTTTATAC ATAGGCGAGT
9051 TGAGACAATA ACCCTGATAA ATGCTTCAAT AATATTGAAA AAGGAAGAGT
ACTCTGTAT TGGACTATT TACGAAGTTA TTATACTTT TTCCTTCTCA
Amp (R)

9101 ATGAGTATTC AACATTCCG TGTCGCCCTT ATTCCCTTTT TTGCGGCATT
TACTCATAAG TTGTAAGGC ACAGCGGGAA TAAGGGAAAA AACGCCGTAA
Amp (R)

9151 TTGCCTTCCT GTTTTGTCTC ACCAGAAAC GCTGGTGAAA GTAAAAGATG
AACGGAAGGA CAAAACGAG TGGGTCTTIG CGACCACTTT CATTTTCTAC
Amp (R)

9201 CTGAAGATCA GTTGGGTGCA CGAGTGGGTT ACATCGAACT GGATCTCAAC
GACTTCTAGT CAACCCACGT GCTCACCCAA TGTAGCTTGA CCTAGAGTTG

도면3n

```

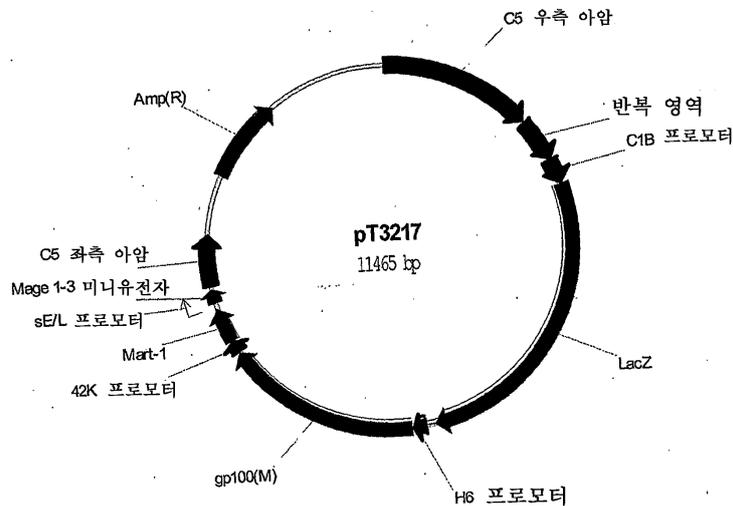
Amp (R)
-----
9251  ACGGTAAGA TCCTGAGAG TTTTCGCCCC GAAGAACGTT TTCCAATGAT
      TCGCCATTCT AGGAACCTC AAAAGCGGGG CTTCTTGCAA AAGGTTACTA
      Amp (R)
-----
9301  GAGCACTTTT AAAGTCTGTC TATGTGGCGC GGTATTATCC CGTATTGACG
      CTCGTGAAAA TTTCAAGACG ATACACCGCG CCATAATAGG GCATAACTGC
      Amp (R)
-----
9351  CCGGGCAAGA GCAACTCGGT CGCCGCATAC ACTATTCTCA GAATGACTTG
      GGCCCGTTCT CGTTGAGCCA GCGGCGTATG TGATAAGAGT CTTACTGAAC
      Amp (R)
-----
9401  GTTGAGTACT CACCACTCAC AGAAAAGCAT CTTACGGATG GCATGACAGT
      CAACTCATGA GTGGTCAGTG TCTTTTCGTA GAATGCCTAC CGTACTGTCA
      Amp (R)
-----
9451  AAGAGAATTA TGCAGTGCTG CCATAACCAT GAGTGATAAC ACTGCGGCCA
      TTCTCTTAAT ACGTCACGAC GGTATTGGTA CTCACTATTG TGACGCCGGT
      Amp (R)
-----
9501  ACTTACTTCT GACAACGATC GGAGGACCGA AGGAGCTAAC CGCTTTTTTG
      TGAATGAAGA CTGTTGCTAG CCTCCTGGCT TCCTCGATTG GCGAAAAAC
      Amp (R)
-----
9551  CACAACATGG GGGATCATGT AACTCGCCTT GATCGTTGGG AACCGGAGCT
      GTGTTGTACC CCCTAGTACA TTGAGCGGAA CTAGCAACCC TTGGCCTCGA
      Amp (R)
-----
9601  GAATGAAGCC ATACCAAACG ACGAGCGTGA CACCACGATG CCTGTAGCAA
      CTTACTTCGG TATGGTTTGC TGCTCGCACT GTGGTGCTAC GGACATCGTT
      Amp (R)
-----
9651  TGGCAACAAC GTTGCGCAA CTATTAAC TGCGAACTACT TACTCTAGCT
      ACCGTTGTTG CAACGCGTTT GATAATTGAC CGCTTGATGA ATGAGATCGA
      Amp (R)
-----
9701  TCCCGGCAAC AATTAATAGA CTGGATGGAG GCGGATAAAG TTGCAGGACC
      AGGGCCGTG TTAATTATCT GACCTACCTC GGCCTATTC AACGTCCTGG
      Amp (R)
-----
9751  ACTTCTGCGC TCGGCCCTTC CGGCTGGCTG GTTTATTGCT GATAAATCTG
      TGAAGACGCG AGCCGGGAAG GCCGACCGAC CAAATAACGA CTATTTAGAC
      Amp (R)
-----
9801  GAGCCGGTGA GCGTGGGTCT CGCGGTATCA TTGCAGCACT GGGGCCAGAT
      CTCGGCCACT CGCACCCAGA GCGCCATAGT AACGTCGTA CCCCGGTCTA
      Amp (R)
-----
9851  GGTAAGCCCT CCGTATCGT AGTTATCTAC ACGACGGGA GTCAGGCAAC
      CCATTCGGGA GGGCATAGCA TCAATAGATG TGCTGCCCT CAGTCCGTTG
      Amp (R)
-----
9901  TATGGATGAA CGAAATAGAC AGATCGCTGA GATAGGTGCC TCACTGATTA
      ATACCTACTT GCTTTATCTG TCTAGCGACT CTATCCACGG AGTACTAAT
    
```

도면30

```

Amp (R)
~~~~~
9951  AGCATTTGGTA  ACTGTCAGAC  CAAGTTTACT  CATATATACT  TTAGATTGAT
TCGTAACCAT  TGACAGTCTG  GTTCAAATGA  GTATATATGA  AATCTAACTA
10001  TTAAAACTTC  ATTTTAAAT  TAAAAGGATC  TAGGTGAAGA  TCCTTTTGA
AATTTTGAAG  TAAAAATTA  ATTTTCTAG  ATCCACTTCT  AGGAAAAACT
10051  TAATCTCATG  ACCAAAATCC  CTTAACGTGA  GTTTTCGTTC  CACTGAGCGT
ATTAGAGTAC  TGGTTTTAGG  GAATTGCACT  CAAAAGCAAG  GTGACTCGCA
10101  CAGACCCCGT  AGAAAAGATC  AAAGGATCTT  CTTGAGATCC  TTTTTTCTG
GTCTGGGCA  TCTTTCTAG  TTCCCTAGAA  GAACTCTAGG  AAAAAAAGAC
10151  CGCGTAATCT  GCTGCTTGA  AACAAAAAAA  CCACCGCTAC  CAGCGGTGCT
GCGCATTAGA  CGACGAACGT  TTGTTTTTTT  GGTGGCGATG  GTCGCCACCA
10201  TTGTTTGCCG  GATCAAGAGC  TACCAACTCT  TTTTCCGAAG  GTAACCTGGT
AACAAACGGC  CTAGTTCTCG  ATGGTTFAGA  AAAAGGCTTC  CATTGACCGA
10251  TCAGCAGAGC  GCAGATACCA  AATACTGTCC  TTCTAGTGTA  GCCGTAGTTA
AGTCGTCTCG  CGTCTATGGT  TTATGACAGG  AAGATCATAT  CGGCATCAAT
10301  GGCCACCACT  TCAAGAACTC  TGTAGCACCG  CCTACATACC  TCGCTGTGCT
CCGTTGGTGA  AGTCTTTGAG  ACATCGTGGC  GGATGTATGG  AGCGAGACCA
10351  AATCCTGTTA  CCAGTGGCTG  CTGCCAGTGG  CGATAAGTCG  TGTCTTACCC
TTAGGACAAT  GGTCAACGAC  GACGGTCACC  GCTATTGAGC  ACAGAAATGC
10401  GGTTGGACTC  AAGACGATAG  TTACCGGATA  AGGCGCAGCG  GTCGGGCTGA
CCAACCTGAG  TTCTGCTATC  AATGGCCTAT  TCCGCGTCCG  CAGCCCAGCT
10451  ACGGGGGGTT  CGTGCACACA  GCCCAGCTTG  GAGCGAACGA  CCTACACCGA
TGCCCCCAA  GCACGTGTGT  CGGGTCGAAC  CTCGCTTGCT  GGATGTGGCT
10501  ACTGAGATAC  CTACAGCGTG  AGCTATGAGA  AAGCGCCACG  CTTCCCGAAG
TGACTCTATG  GATGTCGCAC  TCGATACTCT  TTCGCGGTGC  GAAGGGCTTC
10551  GGAGAAAGGC  GGACAGGTAT  CCGGTAAGCG  GCAGGGTCGG  AACAGGAGAG
CCTCTTTCCG  CCTGTCCATA  GGCCATTCGC  CGTCCCAGCC  TTGTCTCTC
10601  CGCACGAGGG  AGCTTCCAGG  GGGAAACGCC  TGGTATCTTT  ATAGTCTGT
GCGTGCTCCC  TCGAAGGTCC  CCCTTTGCGG  ACCATAGAAA  TATCAGGACA
10651  CGGGTTTCGC  CACCTCTGAC  TTGAGCGTCC  ATTTTGTGA  TGCTCGTCAG
GCCCAAAGCG  GTGGAGACTG  AACTCGCAGC  TAAAAACACT  ACGAGCAGTC
10701  GGGGGCGGAG  CCTATGGAAA  AACGCCAGCA  ACGGGGCCTT  TTTACGGTTC
CCCCCGCCTC  GGATACCTTT  TTGCGGTGCT  TGCGCCGAAA  AAATGGCAAAG
10751  CTGGCCTTTT  GCTGGCCTTT  TGCTCACATG  TTCTTTCTTG  CGTATATCCC
GACCGGAAAA  CGACCGGAAA  ACGAGTGTAC  AAGAAAGGAC  GCAATAGGGG
10801  TGATTCTGTG  GATAACCGTA  TTACCGCCTT  TGAGTGAGCT  GATACCGCTC
ACTAAGACAC  CTATGGCAT  AATGGCGGAA  ACTCACTCGA  CTATGGCGAG
10851  GCCGCAGCCG  AACGACCGAG  CGCAGCGAGT  CAGTGAGCGA  GGAAGCGGAA
CGGGCTCGGC  TTGCTGGCTC  GCGTCGCTCA  GTCACTCGCT  CCTTCGCCCT
10901  GAGCGCCCAA  TACGCAAACC  GCCTCTCCCC  GCGGTTGGC  CGATTCATTA
CTCGCGGGTT  ATGCGTTTGG  CGGAGAGGGG  CGCGCAACCG  GCTAAGTAAT
10951  ATGCAGCTGG  CACGACAGGT  TTCCCGACTG  GAAAGCGGGC  AGTGAGCGCA
TACGTCGACC  GTGCTGTCCA  AAGGGCTGAC  CTTTCGCCCG  TCACTCGCTC
11001  ACGCAATTAA  TGTGAGTTAG  CTCACTCATT  AGGCACCCCA  GGCTTTACAC
TGCGTTAATT  AACTCAATC  GAGTGAGTAA  FCCGTGGGGT  CCGAAATGTG
11051  TTTATGCTTC  CGGCTCGTAT  GTTGTGTGGA  ATTGTGAGCG  GATAACAATT
AAATACGAAG  GCCGAGCATA  CAACACACCT  TAACACTCGC  CTATTGTTAA
11101  TCACACAGGA  AACAGCTATG  ACCATGATTA  CGAATTGAAT  TCGGCGCGCA
AGTGTGTCTT  TTGTCGATAC  TGGTACTAAT  GCTTAACTTA  ACGCCGGCGT
11151  ATTC
TAAG
    
```

도면4



도면5a

공여체 플라스미드 pT3217 의 DNA 서열

```

C5 우측 아암
1 TGAATGTTAA ATGTTATACT TTGGATGAAG CTATAAATAT GCATTGGAAA
ACTTACAATT TACAATATGA AACCTACTTC GATATTTATA CGTAACCTTT
C5 우측 아암
51 AATAATCCAT TTAAGGAAG GATTCAAATA CTACAAAACC TAAGCGATAA
TTATTAGGTA AATTTCTTTC CTAAGTTTAT GATGTTTGG ATTCGCTATT
C5 우측 아암
101 TATGTTAACT AAGCTTATTC TTAACGACGC TTTAAATATA CACAAATAAA
ATACAATTGA TTCGAATAAG AATTGCTGCG AAATTTATAT GTGTTTATTT
C5 우측 아암
151 CATAATTTT GTATAACCTA ACAATAACT AAAACATAAA AATAATAAAA
GTATTA AAAA CATATTGGAT TGTATTATGA TTTTGTATTT TTATTATTTT
C5 우측 아암
201 GGAAATGTAA TATCGTAATT ATTTTACTCA GGAATGGGGT TAAATATTTA
CCTTTACATT ATAGCATTA TAAAATGAGT CCTTACCCCA ATTTATAAAT
C5 우측 아암
251 TATCACGTGT ATATCTATAC TGTATCGTA TACTCTTTAC AATTAATATT
ATAGTGCACA TATAGATATG ACAATAGCAT ATGAGAAATG TTAATGATAA
C5 우측 아암
301 ACGAATATGC AAGAGATAAT AAGATTACGT ATTTAAGAGA ATCTTGTGAT
TGCTTATACG TTCTCTATTA TTCTAATGCA TAAATTCCT TAGAACAGTA
C5 우측 아암
351 GATAATTGGG TACGACATAG TGATAAATGC TATTTGCGAT CGTTACATAA
CTATTAACCC ATGCTGTATC ACTATTTACG ATAAAGCGTA GCAATGTATT
C5 우측 아암
401 AGTCAGTTGG AAAGATGGAT TTGACAGATG TAACTTAATA GGTGCAAAAA
TCAGTCAACC TTCTACCTA AACGTCTAC ATTGAATTAT CCACGTTTTT
C5 우측 아암
451 TGTTAATAA CAGCATTCTA TCGGAAGATA GGATACCAGT TATATTATAC
ACAAATTTAT GTCGTAAGAT AGCCTTCTAT CCTATGGTCA ATATAATATG
C5 우측 아암
501 AAAAATCACT GGTGCGATAA AACAGATTC TCAATATTCG TAAAAGATGA
TTTTTAGTGA CCAACCTATT TTGTCTAAGA CGTTATAAGC ATTTTCTACT
C5 우측 아암
551 AGATTACTGC GAATTTGTAA ACTATGACAA TAAAAGCCA TTTATCTCAA
TCTAATGACG CTTAAACATT TGATACTGTT ATTTTTCGGT AAATAGAGTT
    
```

도면5b

```

                C5 우측 아암
        601  ~~~~~
        CGACATCGTG TAATTCPTCC ATGTTTTATG TATGTGTTTC AGATATTATG
        GCTGTAGCAC ATTAAGAAGG TACAAAATAC ATACACAAAG TCTATAATAC
                C5 우측 아암
        651  ~~~~~
        AGATTACTAT AAACCTTTTG TATACTTATA TTCGGTAAAC TATATTAATC
        TCTAATGATA TTTGAAAAC ATATGAATAT AAGGCATTG ATATAATTAG
                C5 우측 아암
        701  ~~~~~
        ATGAAGAAAA TGAAAAAGTA TAGAAGCTGT TCACGAGCGG TTGTTGAAAA
        TACTTCTTTT ACTTTTTCAT ATCTTCGACA AGTGCTCGCC AACAACTTTT
                C5 우측 아암
        751  ~~~~~
        CAACAAAATT ATACATTCAA GATGGCTTAC ATATACGTCT GTGAGGCTAT
        GTTGTTTTAA TATGTAAGTT CTACCGAATG TATATGCAGA CACTCCGATA
                C5 우측 아암
        801  ~~~~~
        CATGGATAAT GACAATGCAT CTCTAAATAG GTTTTTGGAC AATGGATTCTG
        GTACCTATTA CTGTTACGTA GAGATTATC CAAAAACCTG TTACCTAAGC
                C5 우측 아암
        851  ~~~~~
        ACCCTAACAC GGAATATGGT ACTCTACAAT CTCCTCTTGA AATGGCTGTA
        TGGGATTGTG CCTTATACCA TGAGATGTTA GAGGAGAACT TTACCGACAT
                C5 우측 아암
        901  ~~~~~
        ATGTTCAAGA ATACCGAGGC TATAAAAATC TTGATGAGGT ATGGAGCTAA
        TACAAGTTCT TATGGCTCCG ATATTTTTAG AACACTCCA TACCTCGATT
                C5 우측 아암
        951  ~~~~~
        ACCTGTAGTT ACTGAATGCA CAACTTCTTG TCTGCATGAT GCGGTGTTGA
        TGGACATCAA TGACTTACGT GTTGAAGAAC AGACGTACTA CGCCCAAACT
                C5 우측 아암
        1001 ~~~~~
        GAGACGACTA CAAAATAGTG AAAGATCTGT TGAGAAATAA CTATGTA AAC
        CTCTGCTGAT GTTTTATCAC TTTCTAGACA ACTTCTTATT GATACATTTG
                C5 우측 아암
        1051 ~~~~~
        AATGTTCTTT ACAGCGGAGG CTTTACTCCT TTGTGTTTGG CAGCTTACCT
        TTACAAGAAA TGTCGCCTCC GARATGAGGA AACACAAACC GTCGAATGGA
                C5 우측 아암
        1101 ~~~~~
        TAACAAAGTT AATTGGTAA AACTTCTATT GGCTCATTCG GCGGATGTAG
        ATTGTTTCAA TTAACCAAT TTGAAGATAA CCGAGTAAGC CGCCTACATC
                C5 우측 아암
        1151 ~~~~~
        ATATTTCAA CACGGATCGG TTAACPCCTC TACATATAGC CGTATCAAAT
        TATAAAGTTT GTGCCTAGCC AATTGAGGAG ATGTATATCG GCATAGTTTA
                C5 우측 아암
        1201 ~~~~~
        AAAAAATTAA CAATGGTTAA ACTTCTATTG AACAAAGGTG CTGATACTGA
        TTTTAAATT GTTACCAATT TGAAGATAAC TTGTTCCAC GACTATGACT
                C5 우측 아암
        1251 ~~~~~
        CTTGCTGGAT AACATGGGAT GACTCCTTT AATGATCGCT GTACAACTG
        GAACGACCTA TTGTACCTA CATGAGGAAA TTACTAGCGA CATGTTAGC
    
```

도면5c

C5 우측 아암

1301 GAAATATGA AATATGTAGC ACACTACTTA AAAAAATAA AATGTCAGCA
CTTTATAACT TTATACATCG TGTGATGAAT TTTTTTTATT TTACAGGTCT

C5 우측 아암

1351 ACTGGGAAA ATTGATCTTG CCAGCTGTAA TTCATGGTAG AAAAGAAGTG
TGACCCTTTT TAACTAGAAC GGTCGACATT AAGTACCATC TTTTCTTCAC

C5 우측 아암

1401 CTCAGGCTAC TTTTCAACAA AGGAGCAGAT GTAAACTACA TCTTTGAAAG
GAGTCCGATG AAAAGTTGTT TCCTCGTCTA CATTTGATGT AGAAACTTTC

C5 우측 아암

1451 AAATGGAAA TCATATACTG TTTTGAATG GATTAAGAA AGTACTCTG
TTACCTTTT AGTATATGAC AAAACCTTAA CTAATTTCTT TCAATGAGAC

C5 우측 아암

1501 AGACACAAA GAGGTAGCTG AAGTGGTACT CTCAAAGGTA CGTGACTAAT
TCTGTGTTTT CTCCATCGAC TTCACCATGA GAGTTCCAT GCACTGATTA

반복 영역

1551 TAGCTATAAA AAGGATCGGG TTCCTTTATC TATACTTAAA AAGTAAAAAT
ATCGATATTT TTCCTAGCCC AAGAAAATAG ATATGAATTT TTCACTTTTA

반복 영역

1601 AAATACAAAG GTTCTTGAGG GTTGTGTAA ATTGAAAGCG AGAAATAATC
TTTATGTTTC CAAGAATCC CAACACAAT TAACTTTCGC TCTTTATTAG

반복 영역

1651 ATAAATATT TCATTATCGC GATATCCGTT AAGTTTGTAT CGTAATCTGC
TATTTAATAA AGTAATAGCG CTATAGGCAA TTCAAACATA GCATTAGACG

반복 영역

1701 AGCCCCACC ATGGATCTGG TGCTAAAAG ATGCCTTCTT CATTGGCTG
TCGGGGTGG TACCTAGACC ACGATTTTC TACGGAAGAA GTAAACCGAC

반복 영역

1751 TGATAGGTC TTTGCTGGCT GTGGGGCTA CAAAAGTACC CAGAAACCAG
ACTATCCAG AAACGACCGA CACCCCGAT GTTTTCATGG GTCTTTGGTC

반복 영역

1801 GACTGGCTTG GTGTCTCAG GCAACTCAGA ACCAAAGCCT GGAACAGGCA
CTGACCGAAC CACAGAGTTC CGTTGAGTCT TGGTTTCGGA CCTTGTCCGT

반복 영역

1851 GCTGTATCCA GAGTGGACAG AAGCCAGAG ACTTACTGC TGGAGAGGTG
CGACATAGGT CTCACCTGTC TTCGGGTC TCARCTGACG ACCTCTCCAC

반복 영역

1901 GTCAAGTGC CCTCAAGTC AGTAATGATG GGCTACACT GATTGGTGCA
CAGTTCACAG GGAGTTCCAG TCATTACTAC CCGGATGTGA CTAACACGT

반복 영역

1951 AATGCCTCCT TCTCTATTGC CTTGAACTTC CCTGGAAGCC AAAGGTATT
TTACGGAGGA AGAGATAACG GAACTGAAG GGACCTTCGG TTTTCCATAA

도면5d

```

반복 영역                                C1B 프로모터
~~~~~
2001 GGCAGTACT AGTTCTAGAG GATCATTATT TAACGTAAAC TAAATGGAAA
      CCGTCTATGA TCAAGATCTC CTAGTAATAA ATTGCATTGG ATTTACCTTT
      C1B 프로모터
~~~~~
2051 AGCTATTTAC AGGTACATAC GGTGTTTTTC TGGAATCAA TGATTCTGAT
      TCGATAAATG TCCATGTATG CCACAAAAG ACCTTAGTTT ACTAAGACTA
      C1B 프로모터
~~~~~
2101 TTTGAGGATT TTATCAATAC AATAATGACA GTGCTAACTG GTAAAAAGA
      AAACCTCTAA AATAGTTATG TTATTACTGT CACGATTGAC CATTTTTTCT
      C1B 프로모터
~~~~~
2151 AAGCAAACAA TTATCATGGC TAACAAATTT TATTATATTT GTAGTATGCA
      TTCGTTTGTT AATAGTACCG ATTGTTAAAA ATAATATAAA CATCATAGCT
      C1B 프로모터
~~~~~
2201 TAGTGGTCTT TACGTTTCTT TATTTAAAGT TAATGTGTTA AGATTAAATG
      ATCACCAGAA ATGCAAAGAA ATAAATTCA ATTACACAAT TCTAATTTAC
      C1B 프로모터 LacZ
~~~~~
2251 GAGTAATTGG ATCCCCATC GATGGGGAAT TCCTGGCCG TCGTTTTTACA
      CTCATTAACC TAGGGGGTAG CTACCCCTTA AGTGACCGGC AGCAAAATGT
      LacZ
~~~~~
2301 ACGTCGTGAC TGGGAAAACC CTGGCGTTAC CCAACTTAAT CGCCTTGCAG
      TGCAGACTG ACCCTTTTGG GACCGCAATG GGTGAATTA GCGGAACCTC
      LacZ
~~~~~
2351 CACATCCCCC TTTCCGCAGC TGGCGTAATA GCGAAGAGGC CGCACCATG
      GTGTAGGGGG AAAGCGGTCG ACCGATTAT CGCTTCTCCG GCGTGGCTA
      LacZ
~~~~~
2401 CGCCCTTCCC AACAGTTGCG CAGCCTGAAT GCGGAATGGC GCTTTGCCTG
      GCGGGAAGGG TTGTCAACGC GTCGGACTTA CCGCTTACCG CGAAACGGAC
      LacZ
~~~~~
2451 GTTTCGGCA CCAGAAGCGG TGCCGGAAG CTGGCTGGAG TCGGATCTTC
      CAAAGGCCGT GGTCTTCGCC ACGGCCTTT CACCGACCTC ACGCTAGAAG
      LacZ
~~~~~
2501 CTGAGGCCGA TACTGTGTC GTCCCTCAA ACTGGCAGAT GCACGGTTAC
      GACTCCGGCT ATGACAGCAG CAGGGGAGTT TGACCGTCTA CGTGCCAAATG
      LacZ
~~~~~
2551 GATGCGCCA TCTACCCAA CGTGACCTAT CCCATTACGG TCAATCGCC
      CTACGCGGCT AGATGTGGTT GCACTGGATA GGGTAATGCC AGTTAGGCGG
      LacZ
~~~~~
2601 GTTTGTCCC ACGGAGAATC CGACGGGTTG TTAICTGCTC ACATTTAATG
      CAAACAAGGG TGCTCTTAG GCTGCCAAC AATGAGCGAG TGTAATTTAC
      LacZ
~~~~~
2651 TTGATGAAAG CTGGCTACAG GAAGCCAGA CGCGAATTA TTTGATGGC
      AACTACTTTC GACCGATGTC CTTCCGGTCT GCGCTTAATA AAAACTACCG
    
```

도면5e

```

                LacZ
2701  ~~~~~
      GTAACTCGG CGTTTCATCT GTGGTGCAC GGGCGCTGGG TCGGTTACGG
      CAATTGAGCC GCAAAGTAGA CACCACGTTG CCGCGCACCC AGCCAATGCC
                LacZ
2751  ~~~~~
      CCAGGACAGT CGTTGCCGT CTGAATTTGA CCTGAGCGCA TTTTACGCG
      GGTCTGTCA GCAAACGGCA GACTTAACT GACTCGCGT AAAAATCGGC
                LacZ
2801  ~~~~~
      CCGGAGAAA CCGCCTCGCG GTGATGGTGC TCGCTGGAG TGACGGCAGT
      GGCTCTTTT GCGGAGCGC CACTACCACG ACGCGACCTC ACTGCCGTCA
                LacZ
2851  ~~~~~
      TATCTGGAAG ATCAGGATAT GTGGCGGATG AGCGGCATTT TCCGTGACGT
      ATAGACCTTC TAGTCTTATA CACCGCTTAC TCGCCGTAAA AGGCACTGCA
                LacZ
2901  ~~~~~
      CTCGTGCTG CATAAACCGA CTACACAAT CAGCGATTTT CATGTTGCCA
      GAGCAACGAC GTATTTGGCT GATGTGTTA GTGCTAAAAG GTACAACGGT
                LacZ
2951  ~~~~~
      CTCGCTTAA TGATGATTTT AGCCGCGCTG TACTGGAGGC TGAAGTTCAG
      GAGCGAATT ACTACTAAG TCGGCGCGAC ATGACCTCCG ACTTCAAGTC
                LacZ
3001  ~~~~~
      ATGTGCGGCG ACTTGCCTGA CTACCTACGG GTAACGTTT CTTTATGGCA
      TACACGCCGC TCAACGCACT GATGGATGCC CATTGTCAAA GAAATACCGT
                LacZ
3051  ~~~~~
      GGGTGAACG CAGGTCGCCA GGGCACCGC GCCTTTCGGC GGTGAAATTA
      CCCACTTGC GTCCAGCGGT CGCCGTGGCG CGGAAAGCCG CCACTTTAA
                LacZ
3101  ~~~~~
      TCGATGAGCG TGGTGGTTAT GCGATFCGCG TCACACTACG TCTGAACGTC
      AGCTACTCGC ACCACCAATA CGCTAGCGC AGTGTGATGC AGACTTGCAG
                LacZ
3151  ~~~~~
      GAAAACCCGA AACTGTGGAG CGCCGAAATC CGAATCTCT ATCGTGCGGT
      CTTTGGGCT TTGACACCTC GGGCTTTAG GGCTTAGAGA TAGCACGCCA
                LacZ
3201  ~~~~~
      GGTGAACTG CACACCGCCG ACGGCACGCT GATTGAAGCA GAAGCCTGCG
      CCAACTTGAC GTGTGGCGC TGCCGTGCGA CTAACCTCGT CTTGCGACGC
                LacZ
3251  ~~~~~
      ATGTCGGTTT CCGCGAGGTG CGGATTGAAA ATGGTCTGCT GCTGCTGAC
      TACAGCCAAA GCGCTCCAC GCCTAATTT TACCAGACGA CGACGACTTG
                LacZ
3301  ~~~~~
      GGCAAGCCGT TGCTGATTG AGGCGTTAAC CGTCACGAGC ATCATCCTCT
      CCGTTCGGCA ACGACTAAGC TCCGCAATTG GCAGTGCTCG TAGTAGGAGA
                LacZ
3351  ~~~~~
      GCATGGTCAG GTCATGGATG AGCAGACGAT GGTGCAGGAT ATCCTGCTGA
      CGTACCAGTC CAGTACCTAC TCGTCTGCTA CCACGTCCTA TAGGACGACT
    
```

도면5f

```

                                LacZ
                                ~~~~~
3401  TGAAGCAGAA CAACTTTAAC GCGTGCCT GTTCGCATTA TCCGAACCAT
      ACTTCGTCTT GTTGAATTG CCGCACGCGA CAAGCGTAAAT AGGCTTGGTA
                                LacZ
                                ~~~~~
3451  CCGCTGTGGT ACACGCTGTG CGACCGCTAC GGCCTGTATG TGGTGGATGA
      GCGGACACCA TGTGCGACAC GCTGGCGATG CCGGACATAC ACCACCTACT
                                LacZ
                                ~~~~~
3501  AGCCAATATT GAAACCCACG GCATGGTGCC AATGAATCGT CTGACCGATG
      TCGGTTATAA CTTTGGGTGC CGTACCACGG TTACTIONAGCA GACTGGCTAC
                                LacZ
                                ~~~~~
3551  ATCCGCGCTG GCTACCGGCG ATGAGCGAAG CCGTAACGCG AATGGTGCAG
      TAGGCGCGAC CGATGGCGCG TACTCGCTTG CGCATTGCGC TTACCACGTC
                                LacZ
                                ~~~~~
3601  CCGGATCGTA ATCACCAGAG TGTGATCATC TGGTCGCTGG GGAATGAATC
      GCGCTAGCAT TAGTGGGCTC AACTAGTAG ACCAGCGACC CCTACTTAG
                                LacZ
                                ~~~~~
3651  AGGCCACGGC GCTAATCAGC ACGCGCTGTA TCGCTGGATC AAATCTGTCC
      TCCGCTGCCG CGATTAGTGC TCGCGACAT AGCGACCTAG TTTAGACAGC
                                LacZ
                                ~~~~~
3701  ATCCTTCCCG CCCGGTGCAG TATGAAGGCG GCGGAGCCGA CACCACGGCC
      TAGGAAGGGC GGGCCACGTC ATACTTCCGC CGCTCGGCT GTGGTGCCTG
                                LacZ
                                ~~~~~
3751  ACCGATATTA TTTGCCCGAT GTACGCGCGC GTGGATGAAG ACCAGCCCTT
      TGGCTATAAT AAACGGGCTA CATGCGCGCG CACTACTTC TGGTCGGGAA
                                LacZ
                                ~~~~~
3801  CCCGCTGTG CCGAAATGGT CCATCAAAA ATGGCTTTCG CTACCTGGAG
      GGGCCGACAC GGCTTTACCA GGTAGTTTTT TACCGAAAGC GATGGACCTC
                                LacZ
                                ~~~~~
3851  AGACGCGCCC GCTGATCCTT TCGAATACG CCCACGGAT GGGTAACAGT
      TCTGCGCGGG CGACTAGGAA ACGCTTATGC GGGTGCCTA CCCATTGTCA
                                LacZ
                                ~~~~~
3901  CTGGCGGTT TCGCTAAATA CTGGCAGGCG TTTCGTCACT ATCCCCTTT
      GAACCGCCAA AGCGATTTAT GACCGTCCGC AAAGCAGTCA TAGGGGCAA
                                LacZ
                                ~~~~~
3951  ACAGGGCGGC TFCGFTGGG ACTGGGTGGA TCAGTCGCTG ATTAAATATG
      TGTCCCGCCG AAGCAGACCC TGACCCACCT AGTCAGCGAC TAATTTATAC
                                LacZ
                                ~~~~~
4001  ATGAAAACGG CAACCCGTGG TCGGCTTACG GCGGTGATTT TGGCGATACG
      TACTTTTGCC GTTGGCACC AGCCGAATGC CGCCACTAAA ACCGCTATGC
                                LacZ
                                ~~~~~
4051  CCGAACGATC GCCAGTCTG TATGAACGGT CTGGTCTTTG CCGACCGCAC
      GCCTTGCTAG CGGTCAAGAC ATACTTGCCA GACCAGAAAC GGCTGGCGTG

```

도면5g

```

                                LacZ
4101  ~~~~~
GCCGCATCCA GCGCTGACGG AAGCAAACA CCAGCAGCAG TTTTCCAGT
CGGCGTAGGT CGGACTGCC TTCGTTTGT GTCGCTGTC AAAAAGTCA
                                LacZ
4151  ~~~~~
TCCGTTTATC CGGGCAAACC ATCGAAGTGA CCAGCGAATA CCTGTCCGT
AGGCAAAATAG GCCCGTTGG TAGCTTCACT GTCGCTTAT GGACAAGGCA
                                LacZ
4201  ~~~~~
CATAGCGATA ACGAGCTCCT GCACTGGATG GTGGCGCTGG ATGGTAAGCC
GTATCGCTAT TGCTCGAGGA CGTGACCTAC CACCGCGACC TACCATTCCG
                                LacZ
4251  ~~~~~
GCTGGCAAGC GGTGAAGTGC CTCTGGATGT CGTCCACAA GTAAACAGT
CGACCGTTTC CCACTTCACG GAGACCTACA GCGAGGTGTT CCATTTGTCA
                                LacZ
4301  ~~~~~
TGATTGAACT GCCTGAACTA CCGCAGCCGG AGAGCGCCGG GCAACTCTGG
ACTAACTTGA CGGACTTGAT GGCCTCGGCC TCTCGCGGCC CGTTGAGACC
                                LacZ
4351  ~~~~~
CTCACAGTAC GCGTAGTGCA ACCGAACCGG ACCGCATGGT CAGAAGCCGG
GAGTGTCAFG CGCATCACGT TGGCTTGCGC TGGCGTACCA GTCTTCGGCC
                                LacZ
4401  ~~~~~
GCACATCAGC GCCTGGCAGC AGTGGCGTCT GCGGAAAAC CTCAGTGTGA
CGTGTAGTTC CGGACCGTCC TCACCCGAGA CCGCCTTTTG GAGTCACACT
                                LacZ
4451  ~~~~~
CGTCCCCGC CGGTCCCAC GCCATCCCGC ATCTGACCAC CAGCGAATG
GCGAGGGGCG GCGCAGGGTG CCGTAGGGCG TAGACTGGTG GTCGCTTAC
                                LacZ
4501  ~~~~~
GATTTTGGCA TCGAGCTGGG TAATAAGCGT TGGCAATTTA ACCGCCAGTC
CTAAAACGT AGCTCGACCC ATTATTCGCA ACCGTAAAA TGGCGGTCAG
                                LacZ
4551  ~~~~~
AGGCTTCTT TCACAGATGT GGATTGGCGA TAAAAACAA CTGCTGACGC
TCCGAAAGAA AGTGTCTACA CCTAACCGCT ATTTTGTGT GACGACTGG
                                LacZ
4601  ~~~~~
CGCTGCGCGA TCAGTTCACC CGTGACCCG TGGATAACGA CATTGGCGTA
GCGACGCGCT AGTCAAGTGG GCACGTGGCG ACCTATTGCT GTAACCGCAT
                                LacZ
4651  ~~~~~
AGTGAAGCGA CCGCATTGA CCTAACGCC TGGGTCGAAC GCTGGAAGGC
TCACTTCGCT GGGCGTAACT GGGATTGCGG ACCCAGCTTG GCACCTCCG
                                LacZ
4701  ~~~~~
GGCGGGCCAT TACCAGGCCG AAGCAGCGTT GTTGCAATGC ACGGCAGATA
CGCCCCGGTA ATGGTCCGGC TTCGTGCGAA CAACGTACAG TGCCGTCTAT
                                LacZ
4751  ~~~~~
CACTTGCTGA TCGGTTGCTG ATTACGACCG CTCACGCGTG GCAGCATCAG
GTGAACGACT ACGCCACGAC TAATGCTGGC GAGTGGCGAC CGTCGTAGTC

```

도면5h

```

LacZ
4801 GGGAAAACCT TATTTATCAG CCGGAAAACC TACCGGATTG ATGGTAGTGG
CCCTTTTGGG ATAAATAGTC GGCCTTTTGG ATGGCCTAAC TACCATCACC
LacZ
4851 TCAAAATGGCG ATTACCGTTG ATGTTGAAGT GCGGAGCGAT ACACCGCATC
AGTTTACCGC TAATGGCAAC TACAACCTCA CCGCTCGCTA TGTGGCGTAG
LacZ
4901 CCGCGCGGAT TGGCCTGAAC TGCCAGCTGG CGCAGGTAGC AGAGCGGGTA
GCCGCGCCTA ACCGGACTTG ACGGTCGACC GCGTCCATCG TCTCGCCCAT
LacZ
4951 AACTGGCTCG GATTAGGGCC GCAAGAAAAC TATCCCAGCC GCCTTACTGC
TTGACCGAGC CTAATCCCGG CGTCTTTTGG ATAGGGCTGG CGAATGAGC
LacZ
5001 CGCCTGTTTT GACCGCTGGG ATCTGCCCTT GTCAGACATG TATACCCCGT
GCGGACAAA CTGGCGACCC TAGACGGTAA CAGTCTGTAC ATATGGGGCA
LacZ
5051 ACGTCTTCCC GAGCGAAAAC GGTCTGCGCT GCGGGACGCG CGAATTGAAT
TGCAGAAGG CTGCTTTTGG CCAGACGCGA CGCCCTGCGC GCTTAACCTA
LacZ
5101 TATGGCCAC ACCAGTGGCG CCGCGACTTC CAGTTCAACA TCAGCCGGTA
ATACCGGGTG TGTACCCGC GCCGCTGAAG GTCAGTTGT AGTCGGCCAT
LacZ
5151 CAGTCAACAG CAATTGATGG AAACCAGCCA TTCGCCATCT GCTGCACGCG
GTCAGTTGTC GTTAACTACC TTTGGTCGGT AAGCGGTAGA CGACGTGCGC
LacZ
5201 GAAGAGGCAC ATGGCTGAAT ATCGACGGTT TCCATATGGG GATTGGTGGC
CTTCTCCGTG TACCGACTTA TAGCTGCCAA AGGTATACCC CTAACCACCG
LacZ
5251 GACGACTCCT GGAGCCCGTC AGTATCGGCG GAATTCACGC TGAGCGCCCG
CTGCTGAGGA CCTCGGGCAG TCATAGCCGC CTTAAGGTGC ACTCGGGGCC
LacZ
5301 TCGCTACCAT TACCAGTTGG TCTGGTGCA AAAATAATAA TAACCGGGCA
AGCGATGGTA ATGGTCAACC AGACCACAGT TTTTATTATT ATTGGCCCGT
5351 GGGGGGATCC GGAGCTTATC GCAGATCAAT TCGATATCAA GCTTATCGAT
CCCCCTAGG CCTCGAATAG CGTCTAGTTA AGCTATAGTT CGAATAGCTA
H6 프로모터
5401 ACCGTCGACC TCGAGCTAG AATCGATCCC GGGTCTTTTA TTCTATACTT
TGGCAGCTGG AGCTCAGATC TTAGCTAGGG CCAAGAAAT AAGATATGAA
H6 프로모터
5451 AAAAAGTAA AATAAATACA AAGGTCTTTG AAGGTTGTGT TAAATTGAAA
TTTTTCACTT TTATTTATGT TTCCAAGAAC TCCCAACACA ATTTAACTTT

```

도면5i

```

H6 프로모터
5501 GCGAGAAATA ATCATAAAATT AATTTCATTAT CGCGATAATCC GTTAAGTTTG
CGCTCTTTAT TAGTATTTAA TAAAGTAATA GCGCTATAGG CAATTCAAAC
H6 프로모터 gp100 (M)
5551 TATCGTAATC TGCAGCCCCC ACCATGGATC TGGTGCTAAA AAGATGCCTT
ATAGCATTAG ACGTCGGGGG TGGTACCTAG ACCACGATTT TTCTACGGAA
gp100 (M)
5601 CTTCAATTTGG CTGTGATAGG TGCTTTGCTG GCTGTGGGGG CTACAAAAGT
GAAGTAAACC GAACTATACC ACGAAACGAC CGACACCCCC GATGTTTTCA
gp100 (M)
5651 ACCCAGAAAC CAGGACTGGC TTGGTGTCTC AAGGCAACTC AGAACCAAAG
TGGGTCTTTG GTCCTGACCG AACCACAGAG TTCGTTGAG TCTTGGTTTC
gp100 (M)
5701 CCTGGAACAG GCAGCTGTAT CCAGAGTGA CAGAAGCCCA GAGACTTGAC
GGACCTTGTC CGTCGACATA GGTCTCACCT GTCTTCGGGT CTCTGAACTG
gp100 (M)
5751 TGCTGGAGAG GTGGTCAAGT GTCCTCAAG GTCAGTAATG ATGGGCCTAC
ACGACCTCTC CACCAGTTCA CAGGGAGTTC CAGTCATTAC TACCCGGATG
gp100 (M)
5801 ACTGATGGT GCAAATGCCT CCTTCTCTAT TGCCTTGAAC TTCCTGGAA
TGACTAAACA CGTTTACGGA GGAAGAGATA ACGGAACCTG AAGGGACCTT
gp100 (M)
5851 GCCAAAGGT ATTGCCAGAT GGCAGGTTA TCTGGGTCAA CAATACCATC
CGGTTTTCCA TAACGGTCTA CCCGTCCAAT AGACCCAGTT GTTATGGTAG
gp100 (M)
5901 ATCAATGGGA GCCAGGTGTG GGGAGGACAG CCAGTGTATC CCCAGGAAAC
TAGTTACCCT CGGTCCACAC CCTCCTGTG GTCACATAG GGGTCCCTTG
gp100 (M)
5951 TGACGATGCC TGCATCTTCC CTGATGGTGG ACCTTGCCCA TCTGGCTCTT
ACTGCTACGG ACGTAGAAGG GACTACCACC TGAACGGGT AGACCGAGAA
gp100 (M)
6001 GGTCTCAGAA GAGAAGCTTT GTTTATGTCT GGAAGACCTG GGGCCAATAC
CCAGAGTCTT CTCTTCGAAA CAAATACAGA CCTTCTGGAC CCCGGTTATG
gp100 (M)
6051 TGGCAAGTC TAGGGGGCCC AGTGTCTGGG CTGAGCATTG GGACAGGCAG
ACCGTTCAAG ATCCCCGGG TCACAGACCC GACTCGTAAC CCTGTCCGTC
gp100 (M)
6101 GGCAATGCTG GGCACACACA CGATGGAAGT GACTGTCTAC CATCGCCGGG
CCGTTACGAC CCGTGTGTGT GCTACCTTCA CTGACAGATG GTAGCGGCC
gp100 (M)
6151 GATCCCGGAG CTATGTGCCT CTGCTCATT CCAGCTCAGC CTTCAACATT
CTAGGGCCTC GATACACGGA GAACGAGTAA GGTGAGTCG GAAGTGATA

```

도면5j

```

gp100 (M)
6201 ATGGACCAGG TGCCTTTCTC CGTGAGCGTG TCCCAGTTGC GGGCCTTGGA
TACCTGGTCC ACGGAAAGAG GCACTCGCAC AGGGTCAACG CCCGGAACCT
gp100 (M)
6251 TGGAGGGAAC AAGCACTCC TGAGAAATCA GCCTCTGACC TTTGCCCTCC
ACCTCCCTTG TTCGTGAAGG ACTCTTTAGT CGGAGACTGG AAACGGGAGG
gp100 (M)
6301 AGCTCCATGA CCCAGTGGC TATCTGGCTG AAGCTGACCT CTCCTACACC
TCGAGGTACT GGGGTCACCG ATAGACCGAC TTCGACTGGA GAGGATGTGG
gp100 (M)
6351 TGGGACTTTG GAGACAGTAG TGGAAACCTG ATCTCTCGGG CACTTGTGGT
ACCTTGAAAC CTCTGTCATC ACCTTGGGAC TAGAGAGCCC GTGAACACCA
gp100 (M)
6401 CACTCATACT TACCTGGAGC CTGGCCCAGT CACTGTTGAG GTGGTCCTGC
GTGAGTATGA ATGGACCTCG GACCGGTCA GTGACAAGTC CACCAGGACG
gp100 (M)
6451 AGGCTGCCAT TCCTCTCACC TCCTGTGGCT CCTCCCAGT TCCAGGCACC
TCCGACGGTA AGGAGAGTGG AGGACACCGA GGAGGGGTCA AGGTCCGTGG
gp100 (M)
6501 ACAGATGGGC ACAGGCCAAC TGCAAGGGCC CCTAACACCA CAGCTGGCCA
TGCTACCCG GTCCGGTTG ACCTCTCCGG GGATTGTGGT GTCGACCGGT
gp100 (M)
6551 AGTGCCTACT ACAGAAGTTG TGGGTACTAC ACCTGGTCAG GCGCCAACTG
TCACGGATGA TGCTTCAAC ACCCATGATG TGGACCAGTC CGCGTTGAC
gp100 (M)
6601 CAGAGCCCTC TGGAAACCACA TCTGTGCAGG TGCCAACCAC TGAAGTCATA
GTCTCGGGAG ACCTTGGTGT AGACACGTCC ACGGTTGGT ACTTCAGTAT
gp100 (M)
6651 AGCACTGCAC CTGTGCAGAT GCCAACTGCA GAGAGCACAG GTATGACACC
TCGTGACGTG GACACGTCTA CGGTTGACGT CTCTCGTGTG CATACTGTGG
gp100 (M)
6701 TGAGAAGGTG CCACTTTCAG AGGTCATGGG TACCACACTG GCAGAGATGT
ACTCTTCCAC GGTCAAAGTC TCCAGTACCC ATGGTGTGAC CGTCTCTACA
gp100 (M)
6751 CAACTCCAGA GGCTACAGGT ATGACACCTG CAGAGGTATC AATTGTGGTG
GTTGAGGTCT CCGATGTCCA TACTGTGGAC GTCCTCATAG TTAACACCAC
gp100 (M)
6801 CTTTCTGGAA CCACAGCTGC ACAGGTAACA ACTACAGAGT GGGTGGAGAC
GAAAGACCTT GGTGTGCGACG TGTCCATTGT TGATGTCTCA CCCACCTCTG
gp100 (M)
6851 CACAGCTAGA GAGCTACCTA TCCCTGAGCC TGAAGGTCCA GATGCCAGCT
GTGTCGATCT CTCGATGGAT AGGGACTCGG ACTTCCAGGT CTACGGTCTGA

```

도면5k

```

gp100 (M)
6901 CAATCATGTC TACGGAAAGT ATTACAGGTT CCTGGGCCC CTGCTGGAT
GTTAGTACAG ATGCCTTCA TAATGTCCA GGGACCCGGG GGACGACCTA
gp100 (M)
6951 GGTACAGCCA CCTTAAGGCT GGTGAAGAGA CAAGTCCCCC TGGATTGTGT
CCATGTCCGT GGAATTCCGA CCACTTCTCT GPTCAGGGGG ACCTAACACA
gp100 (M)
7001 TCTGTATCGA TATGGTTCCT TTCCGTCAC CCTGGACATT GTCCAGGGTA
AGACATAGCT ATACCAAGGA AAAGGCAGTG GGACCTGTAA CAGGTCCCAT
gp100 (M)
7051 TTGAAAGTGC CGAGATCCTG CAGGCTGTGC CGTCCGGTGA GGGGGATGCA
AACTTTCACG GCTCTAGGAC GTCCGACACG GCAGGCCACT CCCCCTACGT
gp100 (M)
7101 TTTGAGTGA CTGTGTCCTG CCAAGGCGGG CTGCCAAGG AAGCCTGCAT
AAACTCGACT GACACAGGAC GGTTCGCCC GACGGGTTC TCCGGACGTA
gp100 (M)
7151 GGAGATCTCA TCGCCAGGGT GCCAGCCCC TGCCAGCGG CTGTGCCAGC
CCTCTAGAGT AGCGGTCCCA CGGTCCGGGG ACGGGTCCG GACACGGTCC
gp100 (M)
7201 CTGTGCTACC CAGCCAGCC TGCCAGCTGG TTCTGCACCA GATACTGAAG
GACACGATGG GTCGGGTCGG ACGGTCCGACC AAGACGTGGT CTATGACTTC
gp100 (M)
7251 GGTGGCTCGG GGACATACTG CCTCAATGTG TCTCTGGCTG ATACCAACAG
CCACCGAGCC CCTGTATGAC GGAGTTACAC AGAGACCGAC TATGGTTGTC
gp100 (M)
7301 CCTGGCAGTG GTCAGCACCC AGCTTATCAT GCCTGGTCAA GAAGCAGGCC
GGACCGTCAC CAGTCGTGGG TCGAATAGTA CGGACCAGTT CTTCGTCGG
gp100 (M)
7351 TTGGGCAGGT TCCGCTGATC GTGGGCATCT TGCTGGTGTI GATGGCTGTG
AACCCGTCCA AGGCGACTAG CACCCGTAGA ACGACCACAA CTACCGACAC
gp100 (M)
7401 GTCCTTGCAT CTCTGATATA TAGGCGCAGA CTTATGAAGC AAGACTTCTC
CAGGAACGTA GAGACTATAT ATCCGCTCT GAATACTTCG TTCTGAAGAG
gp100 (M)
7451 CGTACCCAG TTGCCACATA GCAGCAGTCA CTGGCTGCGT CTACCCCGCA
GCATGGGGTC AACGGTGTAT CGTCGTCAGT GACCGACGCA GATGGGGCGT
gp100 (M)
7501 TCTTCTGCTC TTGTCCCAT TGGTGAACA GCCCCTCTCT CAGTGGGCAG
AGAAGACGAG AACAGGGTAA CCACTCTTGT CGGGGAGGA GTCACCCGTC
gp100 (M)
42K 프로모터
7551 CAGGTCTGAT TTTTATCTA GTTCAAAAA ATATAAATGA TTCACCATCT
GTCAGACTA AAAATAAGAT CAAGTTTTT TATATTTACT AAGTGGTAGA

```

도면51

```

              42K 프로모터
              ~~~~~
7601  GATAGAAAA AAATTTATTG GGAGAAATATG ATAATATTTT GGGATTTCAA
      CTATCTTTTT TTAAATAAAC CCTCTTATAC TATTATAAAA CCCTAAAGTT
              42K 프로모터                      Mart-1
              ~~~~~
7651  AATGAAAAAT ATATAATTAC AATATAAATC TAGACCACCA TGCCAAGAGA
      TTAACTTTTA TATATTAATG TTATATTTAG ATCTGGTGGT ACGGTTCTCT
              Mart-1
              ~~~~~
7701  AGATGCTCAC TTCATCTATG GTTACCCCAA GAAGGGGCAC GGCCACTCTT
      TCTACGAGTG AAGTAGATAC CAATGGGGTT CTTCCCGGTG CCGGTGAGAA
              Mart-1
              ~~~~~
7751  ACACCACGGC TGAAGAGGCC GCTGGGATCG GCATCCTGAC AGTGATCCTG
      TGTGGTGCCG ACTTCTCCGG CGACCCTAGC CGTAGGACTG TCACTAGGAC
              Mart-1
              ~~~~~
7801  GGAGTCTTAC TGCTCATCGG..CTGTTGGTAT TGTAGAAGAC GAAATGGATA
      CCTCAGAATG ACGAGTAGCC GACAACCATA ACATCTTCTG CTTTACCTAT
              Mart-1
              ~~~~~
7851  CAGAGCCTTG ATGGATAAAA GTCTTCATGT TGGCACTCAA TGTGCCTTAA
      GTCTCGGAAC TACCTATTTT CAGAAGTACA ACCGTGAGTT ACACGGGAAT
              Mart-1
              ~~~~~
7901  CAAGAAGATG CCCACAAGAA GGGTTTGATC ATCGGGACAG CAAAGTGTCT
      GTTCTTCTAC GGGTGTCTT CCCAAACTAG TAGCCCTGTC GTTTCACAGA
              Mart-1
              ~~~~~
7951  CTTCAAGAGA AAAACTGTGA ACCTGTGGTT CCAATGCTC CACCTGCTTA
      GAAGTCTCT TTTTGACACT TGGACACCAA GGGTTACGAG GTGGACGAAT
              Mart-1
              ~~~~~
8001  TGAGAACTC TCTGCAGAAC AGTCACCACC ACCTTATTCA CCTTAATCTA
      ACTCTTTGAG AGACGTCTTG TCAGTGGTGG TGGAAATAAGT GGAATTAGAT
              sE/L 프로모터
              ~~~~~
8051  GAGTCGACCT GCAGGCATGC AAAAATGAA ATTTTATTTT TTTTTTTTGG
      CTCAGCTGGA CGTCCGTACG TTTTAACTT TAAAATAAAA AAAAAAACC
      sE/L 프로모터
              ~~~~~
              Mage 1-3 미니유전자
              ~~~~~
8101  AATATAAATA ATGGAGTCCT TGCAGCTGGT CTTTGGCATT GACGTGAAGG
      TTATATTTAT TACCTCAGGA ACGTCGACCA GAAACCGTAA CTGCACTTCC
              Mage 1-3 미니유전자
              ~~~~~
8151  AAGCAGACCC CACCGGCCAC TCCTATGTCC TTGTCACCTG CCTAGGTCTC
      TTCGTCGGG GTGGCCGGTG AGGATACAGG AACAGTGGAC GGATCCAGAG
              Mage 1-3 미니유전자
              ~~~~~
8201  TCCTATGATG GCAATAAGCG TAAAGAAGTG GACCCCATCG GCCACTTGTA
      AGGATACTAC CGTTATTCGC ATTTCTTCAC CTGGGGTAGC CCGTGAACAT
    
```

도면5m

Mage 1-3 미니유전자	C5 좌측 아암
8251	CTAGTTTTTA TCCCGGGTTT TTATGACTAG TTAATCACGG CCGCTTATAA GATCAAAAAT AGGGCCCAAA AATACTGATC AATTAGTGCC GCGCAATATT C5 좌측 아암
8301	AGATCTAAAA TGCATAATTT CTAAATAATG AAAAAAAGT ACATCATGAG TCTAGATTTT ACGTATTAAA GATTTATTAC TTTTTTTTCA TGTAGTACTC C5 좌측 아암
8351	CAACGCGTTA GTATATTTTA CAATGGAGAT TAACGCTCTA TACCGTTCTA GTTGCGCAAT CATATAAAAT GTTACCTCTA ATTGCGAGAT ATGGCAAGAT C5 좌측 아암
8401	TGTTTATTGA TTCAGATGAT GTTTTAGAAA AGAAGTTAT TGAATATGAA ACAAATAACT AAGTCTACTA CAAAATCTTT TCTTTCAATA ACTTATACTT C5 좌측 아암
8451	AACTTTAATG AAGATGAAGA TGACGACGAT GATTATGTGT GTAATCTGT TTGAAATTAC TTCTACTTCT ACTGCGCTA CTAATAACAA CATTAGACA C5 좌측 아암
8501	TTTAGATGAA GAAGATGACG CGCTAAAGTA TACTATGGTT ACAAGTATA AAATCTACTT CTTCTACTGC GCGATTTCAT ATGATACCAA TGTTCATAT C5 좌측 아암
8551	AGTCTTACT ACTAATGGCG ACTTGTGCAA GAAGGTATAG TATAGTGAAA TCAGATATGA TGATTACCGC TGAACACGTT CTTCCATATC ATATCACTTT C5 좌측 아암
8601	ATGTTGTTAG ATTATGATTA TGAAAAACCA AATAAATCAG ATCCATATCT TACAACAATC TAATACTAAT ACTTTTGGT TTATTTAGTC TAGGTATAGA C5 좌측 아암
8651	AAAGGTATCT CCTTGCACA TAATTTCATC TATTCCTAGT TTAGAATACT TTCCATAGA GGAAACGTGT ATTAAGTAG ATAAGGATCA AATCTTATGA C5 좌측 아암
8701	TTTCATTATA TTTGTTTACA GCTGAAGACG AAAAAAATAT ATCGATAATA AAAGTAATAT AAACAATGT CGACTTCTGC TTTTTTTATA TAGCTATTAT C5 좌측 아암
8751	GAAGATTATG TTAACCTGTC TAATAAGATG AAATTGAATG AGTCTGTGAC CTTCTAATAC AATTGAGACG ATTATCTTAC TTTAACTTAC TCAGACACTG C5 좌측 아암
8801	TGCAGCCAAG CTGGCACTG GCCGTCGTTT TACAACGTCG TGACTGGGAA ACGTCGGTTC GAACCGTGAC CGGCAGCAAA ATGTTGCAGC ACTGACCCTT
8851	AACCCCTGGC TTACCCAAT TAATCGCCTT GCAGCACATC CCCCTTTCGC TTGGGACCGC AATGGGTTGA ATTAGCGGAA CGTCGTGTAG GGGGAAGCG
8901	CAGCTGGCGT AATAGCGAAG AGGCCCGCAC CGATCGCCCT TCCCAACAGT GTCGACCGCA TTATCGCTTC TCCGGGCGTG GCTAGCGGGA AGGGTTGTCA
8951	TGCGCAGCCT GAATGGCGAA TGGCGCCTGA TCGCGTATTT TCTCCTTACG ACGCGTCGGA CTTACCGCTT ACCGCGGACT ACGCCATAAA AGAGGAATGC
9001	CATCTGTGCG GTATTTTACA CCGCATATGG TGCACCTCA GTACAATCTG GTAGACACGC CATAAAGTGT GCGGTATACC ACGTGAGAGT CATGTTAGAC

도면5n

```

9051 CTCTGATGCC GCATAGTTAA GCCAGCCCCG ACACCCGCCA ACACCCGCTG
GAGACTACGG CGTATCAAIT CGGTCGGGGC TGTGGGCGGT TGTGGGCGAC
9101 ACGCCGCCCTG ACGGGCTTGT CPGCTCCCGG CATCCGCTTA CAGACAAGCT
TGCGCGGGAC TGCCCGAACA GACGAGGGCC GTAGGCGAAT GTCTGTTCGA
9151 GTGACCGTCT CCGGGAGCTG CATGTGTCAG AGGTTTTCAC CGTCATCACC
CACTGGCAGA GGCCCTCGAC GTACACAGTC TCCAAAAGTG GCGTAGTGG
9201 GAAACGCGCG AGACGAAAGG GCCTCGTGAT ACGCCTATTT TTATAGGTTA
CTTTGCGCGC TCTGCTTTCC CGGAGCACTA TGGGATAAAA AATATCCAAT
9251 ATGTCATGAT AATAATGGTT TCTTAGACGT CAGGTGGCAC TTTTCGGGGA
TACAGTACTA TTATTACCAA AGAATCTGCA GTCCACCGTG AAAAGCCCTT
9301 AATGTGCGCG GAACCCCTAT TTGTTTATTT TTCTAAATAC ATTCAAATAT
TTACACGCGC CTTGGGGATA AACAAATAAA AAGATTTATG TAAGTTTATA
9351 GTATCCGCTC ATGAGACAAAT AACCTGATA AATGCTTCAA TAATATTGAA
CATAGGCGAG TACTCTGTTA TTGGGACTAT TTACGAAGTT ATTATAACTT
Amp (R)
9401 AAAGGAAGAG TATGAGTATT CAACATTTCC GTGTCGCCCT TATTCCTTTT
TTTCCTTCTC ATACTCATAA GTTGTAAGG CACAGCGGGA ATAAGGGAAA
Amp (R)
9451 TTTGCGGCAT TTTGCCTTCC TGTTTTGTCT CACCCAGAAA CGCTGGTGAA
AAACGCCGTA AAACGGGAAG ACAAAAACGA GTGGGTCTTT GCGACCACTT
Amp (R)
9501 AGTAAAAGAT GCTGAAGATC AGTTGGGTGC ACGAGTGGGT TACATCGAAC
TCATTTTCTA CGACTTCTAG TCAACCCAGG TGCTCACCCA ATGTAGCTTG
Amp (R)
9551 TGGATCTCAA CAGCGTAAG ATCCTTGAGA GTTTTCGCC CGAAGAAGCT
ACCTAGAGTT GTCGCCATTC TAGGAAGTCT CAAAAGCGGG GCTTCTTGCA
Amp (R)
9601 TTTCCAATGA TGAGCACTTT TAAAGTCTG CTATGTGGCG CGGTATTATC
AAAGGTACT ACTCGTGAAA ATTTCAAGAC GATACACCGC GCCATAATAG
Amp (R)
9651 CCGTATTGAC GCGGGCAAG AGCAACTCGG TCGCCGCATA CACTATTCTC
GGCATAACTG CCGCCCGTTC TCGTTGAGCC AGCGCGGTAT GTGATAAGAG
Amp (R)
9701 AGAATGACTT GGTGAGTAC TCACCAGTCA CAGAAAAGCA TCTTACGGAT
TCTTACTGAA CCAACTCATG AGTGGTCAGT GTCTTTTCGI AGAATGCCTA
Amp (R)
9751 GGCATGACAG TAAGAGAATT ATGCAGTGCT GCCATAACCA TGAGTGATAA
CCGTACTGTC ATTCTCTTAA TACGTACCGA CGGTATTGGT ACTCACTATT
Amp (R)
9801 CACTGCGGCC AACTTACTTC TGACAACGAT CGGAGGACCG AAGGAGCTAA
GTGACGCCGG TTGAATGAAG ACTGTTGCTA GCCFCTGGC TTCCTCGATT
Amp (R)
9851 CCGCTTTTTT GCACAACATG GGGGATCATG TAACTCGCCT TGATCGTTGG
GGCGAAAAA CGTGTGTGAC CCCCTAGTAC ATTGAGCGGA ACTAGCAACC

```


도면6a

NY-ESO-1

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
 Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
 Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
 Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 Gly Gln Arg Arg

도면6c

TRP-2

Met Ser Pro Leu Trp Trp Gly Phe Leu Leu Ser Cys Leu Gly Cys Lys Ile
 Leu Pro Gly Ala Gln Gly Gln Phe Pro Arg Val Cys Met Thr Val Asp Ser
 Leu Val Asn Lys Glu Cys Cys Pro Arg Leu Gly Ala Glu Ser Ala Asn Val
 Cys Gly Ser Gln Gln Gly Arg Gly Gln Cys Thr Glu Val Arg Ala Asp Thr
 Arg Pro Trp Ser Gly Pro Tyr Ile Leu Arg Asn Gln Asp Asp Arg Glu Leu
 Trp Pro Arg Lys Phe Phe His Arg Thr Cys Lys Cys Thr Gly Asn Phe Ala
 Gly Tyr Asn Cys Gly Asp Cys Lys Phe Gly Trp Thr Gly Pro Asn Cys Glu
 Arg Lys Lys Pro Pro Val Ile Arg Gln Asn Ile His Ser Leu Ser Pro Gln
 Glu Arg Glu Gln Phe Leu Gly Ala Leu Asp Leu Ala Lys Lys Arg Val His
 Pro Asp Tyr Val Ile Thr Thr Gln His Trp Leu Gly Leu Leu Gly Pro Asn
 Gly Thr Gln Pro Gln Phe Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp
 Leu His Tyr Tyr Ser Val Arg Asp Thr Leu Leu Gly Pro Gly Arg Pro Tyr
 Arg Ala Ile Asp Phe Ser His Gln Gly Pro Ala Phe Val Thr Trp His Arg
 Tyr His Leu Leu Cys Leu Glu Arg Asp Leu Gln Arg Leu Ile Gly Asn Glu
 Ser Phe Ala Leu Pro Tyr Trp Asn Phe Ala Thr Gly Arg Asn Glu Cys Asp
 Val Cys Thr Asp Gln Leu Phe Gly Ala Ala Arg Pro Asp Asp Pro Thr Leu
 Ile Ser Arg Asn Ser Arg Phe Ser Ser Trp Glu Thr Val Cys Asp Ser Leu
 Asp Asp Tyr Asn His Leu Val Thr Leu Cys Asn Gly Thr Tyr Glu Gly Leu
 Leu Arg Arg Asn Gln Met Gly Arg Asn Ser Met Lys Leu Pro Thr Leu Lys
 Asp Ile Arg Asp Cys Leu Ser Leu Gln Lys Phe Asp Asn Pro Pro Phe Phe
 Gln Asn Ser Thr Phe Ser Phe Arg Asn Ala Leu Glu Gly Phe Asp Lys Ala
 Asp Gly Thr Leu Asp Ser Gln Val Met Ser Leu His Asn Leu Val His Ser
 Phe Leu Asn Gly Thr Asn Ala Leu Pro His Ser Ala Ala Asn Asp Pro Ile
 Phe Val Val Leu His Ser Phe Thr Asp Ala Ile Phe Asp Glu Trp Met Lys
 Arg Phe Asn Pro Pro Ala Asp Ala Trp Pro Gln Glu Leu Ala Pro Ile Gly
 His Asn Arg Met Tyr Asn Met Val Pro Phe Phe Pro Pro Val Thr Asn Glu
 Glu Leu Phe Leu Thr Ser Asp Gln Leu Gly Tyr Ser Tyr Ala Ile Asp Leu
 Pro Val Ser Val Glu Glu Thr Pro Gly Trp Pro Thr Thr Leu Leu Val Val
 Met Gly Thr Leu Val Ala Leu Val Gly Leu Phe Val Leu Leu Ala Phe Leu
 Gln Tyr Arg Arg Leu Arg Lys Gly Tyr Thr Pro Leu Met Glu Thr His Leu
 Ser Ser Lys Arg Tyr Thr Glu Glu Ala

도면6d

gp100 및 gp100M

```

1      MDL VLKRCLLHLA VIGALLAVGA TKVPRNQDWL GVSQRQLRTKA WNRQLYPEWT
2      *** *****
1  EAQRLLDCWRG GQVSLKVSND GPTLIGANAS FSIALNFPGS QKVLDPGQVI WVNNTIINGS
2  *****
1  QVWGGQPVPYP QETDDACIFP DGGPCPSGSW SQKRSFVYVW KTWGQYWQFL GGPVSGLSIG
2  *****
1  TGRAMLGHTHT MEVTVYHRRG SRSYVPLAHS SSAFTITDQV PFSVSVSQLR ALDGGNKHFL
2  *****
1  RNQPLTFALQ LHDPSGYLAE ADLSYTWDFG DSSGTLISRA LVVTHTYLEP GPVTAQVVLO
2  *****
1  AAIPLTSCGS SPVPGTTDGH RPTAEAPNTT AGQVPTTEVV GTTPGQAPTA EPSGTTSVQV
2  *****
1  PTEVISTAP VQMPAESTG MTPEKVPVSE VMGTTLAEMS TPEATGMTPA EVSIVVLSGT
2  *****
1  TAAQVTTEW VETTARELPI PEPEGPDASS IMSTESITGS LGPLLDGTAT LRLVKRQVPL
2  *****
1  DCVLYRYGSF SVTLDIVQGI ESAEILQAVP SGEQDAFELT VSCQGGLPKE ACMEISSPGC
2  *****
1  QPPAQRRCQP VLPSPACQLV LHQILKGGSG TYCLNVSLAD TNSLAVVSTQ LIMPQOEAGL
2  *****
1  GQVPLIVGIL LVLMAVVLAS LIYRRRLMKQ DFSVPQLPHS SSHWLRLPRI FCSCPIGENS
2  *****

1  PLLSGQQV
2  *****
    
```

Key

*= 동일한 아미노산 잔기

1=gp100

2=gp100M

도면6e

MART-1

```

Met Pro Arg Glu Asp Ala His Phe Ile Tyr Gly Tyr Pro
Lys Lys Gly His Gly His Ser Tyr Thr Thr Ala Glu Glu
Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val Ile Leu Gly Val
Leu Leu Leu Ile Gly Cys Trp Tyr Cys Arg Arg Arg Asn
Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val Gly
Thr Gln Cys Ala Leu Thr Arg Arg Cys Pro Gln Glu Gly
Phe Asp His Arg Asp Ser Lys Val Ser Leu Gln Glu Lys
Asn Cys Glu Pro Val Val Pro Asn Ala Pro Pro Ala Tyr
Glu Lys Leu Ser Ala Glu Gln Ser Pro Pro Pro Tyr Ser
Pro
    
```

도면6f

MAGE-1

Met Ser Asp Asn Lys Lys Pro Asp Lys Ala His Ser Gly Ser Gly Gly
 Asp Gly Asp Gly Asn Arg Cys Asn Leu Leu His Arg Tyr Ser Leu Glu
 Glu Ile Leu Pro Tyr Leu Gly Trp Leu Val Phe Ala Val Val Thr Thr
 Ser Phe Leu Ala Leu Gln Met Phe Ile Asp Ala Leu Tyr Glu Glu Gln
 Tyr Glu Arg Asp Val Ala Trp Ile Ala Arg Gln Ser Lys Arg Met Ser
 Ser Val Asp Glu Asp Glu Asp Asp Glu Asp Asp Glu Asp Asp Tyr Tyr
 Asp Asp Glu Asp Asp Asp Asp Ala Phe Tyr Asp Asp Glu Asp Asp
 Glu Glu Glu Leu Glu Asn Leu Met Asp Asp Glu Ser Glu Asp Glu
 Ala Glu Glu Glu Met Ser Val Glu Met Gly Ala Gly Ala Glu Met
 Gly Ala Gly Ala Asn Cys Ala Cys Val Pro Gly His His Leu Arg Lys
 Asn Glu Val Lys Cys Arg Met Ile Tyr Phe Phe His Asp Pro Asn Phe
 Leu Val Ser Ile Pro Val Asn Pro Lys Glu Gln Met Glu Cys Arg Cys
 Glu Asn Ala Asp Glu Glu Val Ala Met Glu Glu Glu Glu Glu Glu
 Glu Glu Glu Glu Glu Glu Met Gly Asn Pro Asp Gly Phe Ser Pro

도면6g

MAGE-3

mpleqrsqhc kpeeglearg ealglvgaga pateeqeaa ssstlvevtl gevpaeespd
 ppqspqgass lpttmnyplw sqsyedssnq eeegpstfpd lesefqaals rkvaelvhl
 llkyrarepv tkaemlgsvv gnwqyffpvi fskasslql vfgielmevd pighlyifat
 ciglsydgl gdnqimpkag lliivlaiaa regdcapeek iweelsvlev fegredsilg
 dpkkliltghf vqenyleyrq vpgsdpacey flwgpralve tsykvvlhmm vkisggphis
 yplhewvlr egee

도면6h

B7.1

mghtrrgts pskcypylnff qlvlaglsf fcsgvihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifoldnls ivilalrpsd egtynecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswlenge
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghrlrvngtfn wnttkqehfp
 dnllpswait lisvngifvi ccltycfapr crerrrnerl rresvrpv

도면6i

LFA-3

mvagsdagra lgvlsvvcll hcfgfiscfs qqiygvvygn vtfhvpsnvp lkevlwkkqk
 dkvaelense frafssfknr vyldtvsgsl tiynltssde deyemespni tdtmkfflyv
 leslpsptlt caltngsiev qcmipehyns hrglimyswd cpmeqckrns tsiyfkmen
 lpqkiqctls nplfnttssi ilttcipssg hsrhryalip iplavittci vlymngilkc
 drkpdrtnsn

도면6j

ICAM-1*

```
mapssprpal pallvllgal fpgpgnaqts vpskvilpr ggsvlvtcst scdqpkllgi
etplpkell lpgnnrkve lsnvqedsqp mcysncpdgq staktfltvw wtpervelap
lpswqpvgnk ltlrcqvegg apranltvvl lrgekelkre pavgepaevt ttvlvrrdh
ganfscrtel dlrpqgleif entsapyqlq tfvlpapppq lvsprvlevd tqgtvvcsld
glfpvseaqv hlalqdgrln ptvtygndsf sakasvsvta edegtqrltc avilgnqsqe
tlqvtviysf papnviltkp evsegtevtv kceahprakv tlngvpaqpl gpraqlllka
tpedngrsfs csatlevagq lihknqtrel rvlygprlde rdcpgnwtwp ensqgtpmcq
awgnplpelk cikdgtfplp igesvtvtrd legtylcrar stqgevtrev tvnvlspnye
iviitvvaav vimgtaglst ylynrqrkik kyrlqqaqkg tpmkptqat pp
```

* 성숙 서열은 잔기 28(q)에서 시작한다.

서열 목록

- <110> Sanofi Pasteur, Ltd.; Therion Biologics, Inc.
 - <120> Multi-Antigen Vector For Melanoma
 - <130> API-03-12-PCT
 - <150> US 60/500,572
 - <151> 2003-09-05
 - <150> US 60/504,007
 - <151> 2003-09-18
 - <160> 17
 - <170> KopatentIn 1.71
 - <210> 1
 - <211> 10470
 - <212> DNA
 - <213> Synthetic
 - <223> ALVAC
 - <400> 1
- ```
ggaaattgia aacgttaata tttigttaaa attcgcgtta aatttttgtt aaatcagctc 60
atTTTTtaac caataggccg aaatcggcaa aatcccttat aaatcaaaag aatagaccga 120
gatagggttg agtgttgttc cagtttgaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc 180
caacgtcaaa gggcgaaaaa ccgtctatca gggcgatggc cactacgtg aaccatcacc 240
ctaatacaagt tttttggggt cgaggtgccg taaagcacta aatcggaacc ctaaaggagg 300
ccccgattt agagcttgac ggggaaagcc ggcaaacgtg gcgagaaagg aagggaagaa 360
agcgaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg gtcacgtgc gcgtaaccac 420
cacaccgcc gcgcttaatg cgcgctaca gggcgctgc cgccattcgc cattcaggct 480
gcgcaactgt tgggaagggc gatcgggtgc ggctcttcg ctattacgcc agctggcgaa 540
```

aggggatgt gctgcaaggc gattaagttg ggtaacgcca gggttttccc agtcacgacg 600  
 ttgtaaacg acggccagtg aattgtaata cgactcacta tagggcgaat tgggtaccgc 660  
 ggccgcgtcg acatgcattg ttagttctgt agatcagtaa cgtatagcat acgagtataa 720  
 ttatcgtagg tagtaggtat cctaaaataa atctgataca gataaatact ttgtaaatca 780  
 attcagcaat ttctctatta tcatgataat gattaataca cagcgtgtcg ttatTTTTTg 840  
 ttacgatagt atttctaaag taaagagcag gaatccctag tataatagaa ataatccata 900  
 tgaaaaatat agtaatgtac atatttctaa tgtaacata tttataggta aatccaggaa 960  
  
 gggtaatttt tacatatcta tatacgctta ttacagttat taaaaatata cttgcaaaca 1020  
 tgttagaagt aaaaaagaaa gaactaattt tacaaagtgc tttacaaaa tgccaatgga 1080  
 aattacttag tatgtatata atgtataaag gtatgaatat cacaaacagc aaatcggcta 1140  
 ttccaagt gagaaacggg ataatagata tatttctaga taccattaat aacctataa 1200  
 gcttgacgtt tcctataatg cctactaaga aaactagaag atacatacat actaacgcca 1260  
 tacgagagta actactcatc gtataactac tgttgctaac agtgacactg atgtataac 1320  
 tcatctttga tgtggataa atgtataata actatattac actggatttt tatttcagtt 1380  
  
 atatactata tagtattaaa aattatattt gtataattat attattatat tcagtgtaga 1440  
 aagtaaaata ctataaatat gtatctctta tttataactt attagtaaag tatgtactat 1500  
 tcagttatat tgttttataa aagctaaatg ctactagatt gatataaatg aatatgtaat 1560  
 aaattagtaa tgtagtatac taatattaac tcacatttga ctaattagct ataaaaacc 1620  
 taaggtaggc ggccgcacta gaggattcga caaacaccaa taattccctt ctcttcattc 1680  
 cggacattaa attggctata gataataaag acattgagat gttacaggct ctgttcaaat 1740  
 acgacattaa tatctattct gctaactctgg aaaatgtact attggatgat gccgaaatag 1800  
  
 ctaaaatgat tatagaaaag catgttgaat acaagtctga ctctataca aaagatctcg 1860  
 atatagtcaa gaataataa ttggatgaaa taattagcaa aaacaaggaa ctcagactca 1920  
 tgtactgcaa ttgtgtaaag aaaaactaat tagattctcc cacatttttg ttaacattac 1980  
 actaactaat tggtaaaatt gatagaataa ttatgtgtat ataagataga tttcctattg 2040  
 tcttactcat tgcacgtgg gaattcagat cagcttccgc ggcatggttg ctgggagcga 2100  
 cgcggggcgg gcctggggg tcctcagcgt ggtctgctg ctgcactgct ttggtttcat 2160

cagctgtttt tccaacaaa tataatggtgt tgtgtatggg aatgtaactt tccatgtacc 2220  
 aagcaatgtg cctttaaaag aggtcctatg gaaaaaaca aaggataaag ttgcagaact 2280  
 ggaaaattct gaattcagag ctttctcatc ttttaaaaat agggtttatt tagacactgt 2340  
 gtcaggtagc ctcaactatct acaacttaac atcatcagat gaagatgagt atgaaatgga 2400  
 atcgccaaat attactgata ccatgaagtt ctttctttat gtgcttgagt ctcttccatc 2460  
 tcccacacta acttgtgcat tgactaatgg aagcattgaa gtccaatgca tgataccaga 2520  
 gcattacaac agccatcgag gacttataat gtactcatgg gattgtccta tggagcaatg 2580  
 taaacgtaac tcaaccagta tatattttaa gatggaaaat gatcttcac aaaaaataca 2640  
 gtgtactctt agcaatccat tattaatac aacatcatca atcattttga caacctgtat 2700  
 cccaagcagc ggtcattcaa gacacagata tgcaactata cccataccat tagcagtaat 2760  
 tacaacatgt attgtgctgt atatgaatgg tattctgaaa tgtgacagaa aaccagacag 2820  
 aaccaactcc aattgatgg ctgaccggg aatgtactat ctacgtacga aaccgcatc 2880  
 cgctccatt caattcacat tggacaagga taaaataaaa ccaactggtgg tttgcgattc 2940  
 cgaaatctgt acatcatgca gtggttaaac aaaaacattt ttattctcaa atgagataaa 3000  
 gtgaaaatat atatcattat attacaaagt acaattattt aggtttaatc aatcccgcgg 3060  
 gctatggctc ccagcagccc ccggccccgc ctgccccgac tcttggctct gctcggggct 3120  
 ctgttcccag gacctggcaa tgcccagaca tctgtgtccc cctcaaaagt catctgccc 3180  
 cggggagget ccgtgctggt gacatgcagc acctcctgtg accagcccaa gttgttgggc 3240  
 atagagacc cgttgcttaa aaaggagtgt ctctgcctg ggaacaaccg gaaggtgtat 3300  
 gaactgagca atgtgcaaga agatagccaa ccaatgtgct attcaaactg ccctgatggg 3360  
 cagtcaacag ctaaaacctt cctcaccgtg tactggactc cagaacgggt ggaactggca 3420  
 cccctcccct cttggcagcc agtgggcaag aaccttacc tacgctgcca ggtggagggt 3480  
 ggggcacccc gggccaacct caccgtggtg ctgctccgtg gggagaagga gctgaaacgg 3540  
 gagccagctg tgggggagcc cgctgaggtc acgaccacgg tgctggtgag gagagatcac 3600  
 catggagcca atttctctgt ccgactgaa ctggacctgc ggccccaaagg gctggagctg 3660  
 tttgagaaca cctcgcccc ctaccagctc cagacctttg tctgcccagc gactccccca 3720  
 caacttgtca gccccgggt cctagaggtg gacacgcagg ggaccgtggt ctgttccctg 3780

gacgggctgt tcccagtctc ggaggcccag gtccacctgg cactggggga ccagaggttg 3840  
aaccacacag tcacctatgg caacgactcc ttctcggcca aggcctcagt cagtgtgacc 3900  
gcagaggacg agggcaccca gcgctgacg tgtgcagtaa tactggggaa ccagagccag 3960  
gagacactgc agacagtgac catctacagc tttccggcgc ccaactgat tctgacgaag 4020  
ccagaggtct cagaagggac cgaggtgaca gtgaagtgtg aggcccacc tagagccaag 4080  
gtgacgtga atgggttcc agcccagcca ctgggccga gggcccagct cctgctgaag 4140  
gccaccccag aggacaacgg gcgcagcttc tctgctctg caacctgga ggtgcccggc 4200  
cagcttatac acaagaacca gaccgggag ctctgtgtec tgtatggccc ccgactggac 4260  
gagagggatt gtccgggaaa ctggacgtgg ccagaaaatt cccagcagac tccaatgtgc 4320  
cagcttggg ggaaccatt gcccagctc aagtgtctaa aggatggcac tttcccactg 4380  
cccatcgggg aatcagtgac tgtcactcga gatcttgagg gcacctacct ctgtcgggcc 4440  
aggagcactc aaggggaggt caccgcgag gtgacctga atgtgctctc ccccgggtat 4500  
gagattgtca tcatcactgt ggtagcagcc gcagtcataa tgggcaactgc aggcctcagc 4560  
acgtacctct ataaccgcca gcggaagatc aagaaataca gactacaaca ggccccaaaa 4620  
gggaccccc tgaaacgaa cacacaagcc acgcctccct gagcatgcat gtagcttaa 4680  
aattgaaatt ttatttttt tttttggaat ataaataagc tcgaagtcca aattcctgca 4740  
gccccgggcc atggccaca cacggaggca ggaacatca ccatccaagt gtccatacct 4800  
caatttcttt cagctcttgg tgctgctgg tctttctcac ttctgttcag gtgttateca 4860  
cgtgaccaag gaagtgaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgttga 4920  
agagctggca caaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatggtgc tgactatgat 4980  
gtctggagac atgaatatat ggcccagta caagaaccgg accatctttg atactactaa 5040  
taacctctcc attgtgatcc tggctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt 5100  
tgttctgaag tatgaaaaag acgctttcaa gcgggaacac ctggctgaag tgacgttatc 5160  
agtcaaaget gacttccta cacctagiat atctgacttt gaaattccaa cttctaatat 5220  
tagaaggata atttgcata cctctggagg tttccagag cctcacctct cctggttga 5280  
aaatggagaa gaattaaatg ccatcaacac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct 5340  
ctatgctgtt agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct 5400

catcaagtat ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaaataca ccaagcaaga 5460  
 gcattttcct gataacctgc tcccactctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat 5520  
 tttcgtgata tgcctgctga cctactgctt tgccccacgc tgcagagaga gaaggaggaa 5580  
 tgagagattg agaagggaaa gtgtacgcc tgtataaaaag ctttctaggt ttttgtttag 5640  
 ggctgcagga attcctcgag ggatcccgat ttttatgact agttaatcaa ataaaaagca 5700  
 tacaagctat tgcttcgcta tcgttataaaa atggcaggaa ttttgtgtaa actaagccac 5760  
 atacttgcca atgaaaaaaaa tagtagaaaag gatactatct taatgggatt agatgttaag 5820  
 gttccttggg attatagtaa ctgggcatct gtttaactttt acgacgttag gttagatact 5880  
 gatgttacag attataataa tgttacaata aaatacatga caggatgtga tatttttct 5940  
 catataactc ttggaatagc aaatatggat caatgtgata gatttggaaa tttcaaaaag 6000  
 caaataactg atcaagatct acagactatt tctatagtct gtaaagaaga gatgtgtttt 6060  
 cctcagagta acgcctctaa acagttggga gcgaaaggat gcgctgtagt tatgaaactg 6120  
 gaggtatctg atgaacttag agccctaaga aatgttctgc tgaatgcggt accctgttcg 6180  
 aaggacgtgt ttggtgatat cacagtagat aatccgtgga atcctcacat aacagtagga 6240  
 tatgttaagg aggacgatgt cgaaaacaag aaacgcctaa tggagtgcac gtccaagt 6300  
 agggggcaag aaatacaagt tctaggatgg tattaataag tatctaagta tttggtataa 6360  
 tttattaaat agtataatta taacaaataa taaataacat gataacggtt tttattagaa 6420  
 taaaatagag ataatatcat aatgatatat aatacttcat taccagaaat gagtaatgga 6480  
 agacttataa atgaactgca taaagctata aggtatagag atataaattt agtaaggtat 6540  
 atacttaaaa aatgcaaata caataacgta aatatactat caacgtcttt gtatttagcc 6600  
 gtaagtattt ctgatataga aatggtaaaa ttattactag aacacggtgc cgatatttta 6660  
 aatgtaaaa atcctcctct tcataaagct gctagttag ataatacaga aattgctaaa 6720  
 ctactaatag attctggcgc tgacatagaa cagatacatt ctggaaatag tccgttatat 6780  
 atttctgtat atagaacaa taagtcatta actagatatt tattaaaaa aggtgttaat 6840  
 tgtaatagat tctttctaaa ttattacgat gtactgtatg ataagatatic tgatgatatg 6900  
 tataaaatat ttatagatct taatattgat cttaatatac aaactagaaa ttttgaact 6960  
 ccgttacatt acgctataaa gtataagaat atagatttaa ttaggatatt gttagataat 7020

agtattaaaa tagataaaag tttatTTTTg cataaacagt atctcataaa ggcaacttaaa 7080  
 aataattgta gttacgatat aatagcgTTa cttataaatc acggagtGCC tataaacgaa 7140  
 caagatgatt taggtaaaac cccattacat cattcggTaa ttaatagaag aaaagatgta 7200  
 acagcactTc tgttaaatct aggagctgat ataaacgTaa tagatgactg tatgggcagt 7260  
  
 cccttacatt acgctgTttc acgtaacgat atcgaaacaa caaagacact tttagaaaga 7320  
 ggatctaagT ttaatgtggt taataatcat atagataccg ttctaaatat agctgttgca 7380  
 tctaaaaaca aaactatagt aaacttatta ctgaagtacg gtactgatac aaagtTggta 7440  
 ggattagata aacatgttat tcacatagct atagaaatga aagatattaa tatactgaat 7500  
 gcgatcttat tatatggttg ctatgTaaac gtctataatc ataaaggTtt cactcctcta 7560  
 tacatggcag ttagtTctat gaaaacagaa tttgtTaaac tcttactTga ccacggTgct 7620  
 tacgTaaatg cTaaagcTaa gttatctgga aatactcctt tacataaagc tatgttatct 7680  
  
 aatagTttta ataataaaa attactTttta tcttataacg ccgactataa ttctctaaat 7740  
 aatcacggta atacgcctct aactTgtgtt agctTTTTag atgacaagat agctattatg 7800  
 ataatatcta aatgatgtt agaaatatct aaaaatcctg aaatagcTaa ttcagaaggt 7860  
 tttatagTaa acatggaaca tataaacagt aataaaagac tactatctat aaaagaatca 7920  
 tgcgaaaaag aactagatgt tataacacat ataaagTtaa attctatata ttctTTtaat 7980  
 atctttcttg acaataacat agatcttatg gTaaagTtcg taactaatcc tagagTtaat 8040  
 aagatacctg catgtatagc tatatatagg gaattaatac ggaaaaataa atcattagct 8100  
  
 tttcatagac atcagcTaat agTtaaagct gTaaaagaga gTaaaatct aggaataata 8160  
 ggtaggttac ctatagatat caaacatata ataatggaac tattaagTaa taatgattta 8220  
 cattctgtta tcaccagctg ttgtAACca gtagtataaa gagctccagc ttttgttccc 8280  
 tttagtgagg gTtaattccg agctTggcgt aatcatggTc atagctgttt cctgtgtgaa 8340  
 attgttatcc gctcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag tgTaaagcct 8400  
 ggggtgccta atgagtgagc taactcacat taattgcgtt gcgctcactg cccgctttcc 8460  
 agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg 8520  
  
 gtttgcgtat tgggcgctct tccgcttctc cgctcactga ctcgctgcgc tcggTcgTtc 8580  
 ggctgcggcg agcggTatca gctcactcaa aggcggTaat acggttatcc acagaatcag 8640

gggataacgc aggaaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa 8700  
 aggcccggtt gctggcgttt ttccataggc tccgcecccc tgacgagcat cacaaaaatc 8760  
 gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga caggactata aagataccag gcgtttcccc 8820  
 ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga taccgttccg 8880  
 cctttctccc ttccgggaagc gtggcgcttt ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt 8940  
 cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga accccccgtt cagecccgacc 9000  
 gctgcgcctt atccggtaac tategtcttg agtccaacce ggtaagacac gacttategc 9060  
 cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag 9120  
 agttcttgaa gtgggtgcct aactacggct acactagaag gacagtatct ggtatctgcg 9180  
 ctctgctgaa gccagttacc ttcgaaaaa gagttggtag ctcttgatcc ggcaaaaaa 9240  
 ccaccgctgg tagcgggtgt tttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaag 9300  
 gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact 9360  
 cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa 9420  
 attaaaaatg aagttttaaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt 9480  
 accaatgctt aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttctg tcatccatag 9540  
 ttgcctgact ccccgctctg tagataacta cgatacggga gggtttacca tctggcccca 9600  
 gtgctgcaat gataccgca gaccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc 9660  
 agccagccgg aaggcccgag cgcagaagtg gtcttcaac tttatccgc tccatccagt 9720  
 ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa gtagtccgc agttaatagt ttgcgcaacg 9780  
 ttgttgccat tgctacaggc atcgtggigt cacgctcgtc gtttggtagt gcttcattca 9840  
 gctccggttc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgtttgtc aaaaaagcgg 9900  
 ttagctcctt cggctcctcg atcgtttgca gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca 9960  
 tggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga tgcttttctg 10020  
 tgactgggtga giactcaacc aagtcattct gagaatagt tatgcccga ccgagttgct 10080  
 cttgccccgc gtcaataccg gataataccg gccacatag cagaacttta aaagtgtca 10140  
 tcattgaaa acgtttctcg gggcgaaac tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca 10200  
 gttcgatgia acccactcgt gcaccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg 10260

tttctgggtg agcaaaaaa ggaaggcaaa atgccgcaaa aaaggaata agggcgacac 10320  
 ggaaatgttg aatactcata ctcttctttt ttcaatatta ttgaagcatt tatecagggtt 10380  
 attgtctcat gagcggatac atatttgaat gtatttagaa aaataaacia ataggggttc 10440  
 cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg 10470

<210> 2  
 <211> 10470  
 <212> DNA  
 <213> Synthetic  
 <223> ALVAC

<400> 2  
 cctttaacat ttgcaattat aaaacaattt taagcgaat ttaaaaaaa tttagtcgag 60  
  
 taaaaaattg gttatccggc tttagccgtt ttaggaata tttagttttc ttatctggct 120  
 ctatccaac tcacaacaag gtcaaacctt gttctcagggt gataatttct tgcacctgag 180  
 gttgcagttt cccgcttttt ggcatagat cccgctaccg ggtgatgcac ttggtagtgg 240  
 gattagttca aaaaaccca gctccacggc atttctgat ttagccttgg gatttcctc 300  
 gggggctaaa tctcgaactg cccctttcgg ccgcttgcac cgtctttcc ttcccttctt 360  
 tcgctttcct cgccccgat cccgcgaccg ttcacatgc cagtcgacg cgcattggtg 420  
 gtgtggcgg cgcaattac gcggcagat cccgcgcagc gcgtaagcg gtaagtccga 480  
  
 cgcgttgaca acccttcccg ctagccacgc ccggagaagc gataatgcgg tcgaccgctt 540  
 tccccctaca cgacgttccg ctaattcaac ccattgcggt cccaaaaggg tcagtgtctgc 600  
 aacattttgc tgcgggtcac ttaacattat gctgagtgat atcccgtta acctatggcg 660  
 ccggcgcagc tgiacgtaac aatcaagaca tctagtcatt gcatatcgta tgctcatatt 720  
 aatagcatcc atcatcata ggattttatt tagactatgt ctattattga aacatttagt 780  
 taagtcgtta aagagataat agtactatta ctaattatgt gtcgcacagc aataaaaaac 840  
 aatgctatca taaagatttc atttctcgtc cttagggatc atattatctt tattaggtat 900  
  
 actttttata tcattacatg tataaagatt acaattgtat aaatatccat ttagtcctt 960  
 cccattaaaa atgtatagat atatgcgaat aatgtcaata atttttatat gaacgtttgt 1020  
 acaatcttca tttttcttt cttgattaaa atgtttcacg aaatggtttt acggttacct 1080  
 ttaatgaatc atacatata tacatatttc catacttata gtgtttgtcg tttagccgat 1140  
 aagggttcaa ctctttgcca tattatctat ataaagatct atggttaatta ttggaatatt 1200

cgaactgcaa aggatattac ggatgattct ttigtatctc tatgtatgta tgattgcbgt 1260  
 atgctctcat tgatgagtag catattgatg acaacgattg tcaactgtgac tacaatattg 1320  
 agtagaaact acaccatatt tacatattat tgatataatg tgaccataaa ataaagtcaa 1380  
 tatatgatat atcataatth ttaataataa catattaata taataatata agtcacatct 1440  
 ttcatthttat gatatttata catagagaat aatatatgaa taatcatttc atacatgata 1500  
 agtcaatata acaaaatatt ttcgatttac gatgatctaa ctatatttac ttatacatta 1560  
 thtaatcatt acatcatatg attataattg agtgtaaact gattaatcga taththttggg 1620  
 attccatccg ccggcgtgat ctctaaact gthttgtggtt athaaggaa gagaagtaag 1680  
 gcctgtaatt taaccgatat ctattatttc tgtaactcta caatgtccga gacaagthta 1740  
 tgctgtaatt atagataaga cgattagacc thttacatga taacctacta cggctthtacc 1800  
 gatthttacta atatctthtc gtacaactta tgttcagact gaggatatgt thttctagacc 1860  
 tataatcagtt ctatattatt aacctactth athaatcgtt thttgtctct gagtctgagt 1920  
 acatgcagtt aacacatttc thtttgatta atctaagagg gtgtaaaaac aattgtaatg 1980  
 tgattgatta accaththta ctatcttatt aatacacata thttctatct aaaggataac 2040  
 agaatgagta acgtagcacc cttaagtcta gtcgaaggcg ccgtaccaac gacctcgtct 2100  
 gcgccccgcc cgggaccccc aggagtgcga ccagacggac gacgtgacga aaccaaagta 2160  
 gtcgacaaaa agggthtttt atataccaca acacatacc thacattgaa aggtacatgg 2220  
 thcgttacac gaaaththtc tccaggatcc ctththttgt thctatttc aacgtcttga 2280  
 cctthtaaga cthaagtctc gaaagagtag aathththta tcccaataa atctgtgaca 2340  
 cagtccatcg gagtgataga tgttgaattg tagtagtcta ctctactca tactthacct 2400  
 tagcggthta taatgactat ggtactthca gaaagaaata cacgaactca gagaaggtag 2460  
 agggthtgat tgaacacgta actgattacc thcgttaact caggttacgt actatggtct 2520  
 cgtaatgthg tccgtagctc ctgaatatta catgagtacc ctaacaggat acctcgttac 2580  
 athtgatthg agthggthcat atataaath ctactthta ctagaaggth thththtatgt 2640  
 cacatgagaa tctthaggta ataaathatg thgtagtagt tagthaaact gthggacata 2700  
 gggthcgtcg ccagthaagth ctgtgtctat acgtgaatth gggthaggta atcgtcatta 2760  
 atgthgtaca taacacgaca tatactthacc athaactth acactgtctt thggthctgtc 2820

ttggttgagg ttaactaacc gagctggccc ttacatgata gatgcatgct ttgggcgtag 2880  
 gcgagggtaa gttaagtga accgttcct attttatttt ggtgaccacc aaacgctaag 2940  
 gctttagaca tgtagtagct caccaatttg tttttgtaaa aataagagtt tactctattt 3000  
  
 cacttttata tatagtaata taatgtttca tgttaataaa tccaaatag ttagggcgcc 3060  
 cgataccgag ggtcgtcggg ggccggggcg gacgggcgtg aggaccagga cgagccccga 3120  
 gacaagggtc ctggaccgtt acgggtctgt agacacaggg ggagttttca gtaggacggg 3180  
 gccctccga ggcacgacca ctgtacgtcg tggaggacac tggtcgggtt caacaaccgc 3240  
 tatctctggg gcaacggatt tttctcaac gaggacggac ccttgttggc cttccacata 3300  
 cttgactcgt tacacgttct tctatcggtt ggttacacga taagtttgac gggactacc 3360  
 gtcagttgic gatthtggaa ggagtggcac atgacctgag gtcttgccca ccttgaccgt 3420  
  
 ggggagggga gaacctcgg tcaccttcc tgggaatggg atgcgacggt ccacctccca 3480  
 ccccgtaggg cccggttggg gtggcaccac gacgaggcac cctcttctct cgactttgcc 3540  
 ctcggtcgac acccctcgg ggcactccag tgctggtgcc acgaccactc ctctctagt 3600  
 gtacctcggg taaagagcac ggctgactt gacctggacg ccggggttcc cgacctcgac 3660  
 aaactcttgt ggagccgggg gatggtcgag gtctggaaac aggacggtcg ctgagggggt 3720  
 gttgaacagt cgggggcccc ggatctccac ctgtgcgtcc cctggcacca gacaagggac 3780  
 ctgccccaca agggctcagag cctccgggtc caggtggacc gtgaccctt ggtctccaac 3840  
  
 ttgggtgic agtggatacc gttctgagg aagagccggt tccggagtca gtcacactgg 3900  
 cgtctcctgc tcccgtgggt cgccgactgc acacgtcatt atgaccctt ggtctcggtc 3960  
 ctctgtgacg tctgtcactg gtagatgicg aaagcccgcg ggttgacta agactgcttc 4020  
 ggtctccaga gcttccctg gctccactgt cacttcacac tccgggtggg atctcggttc 4080  
 cactgcgact taccceaagg tccggtcggg gacccgggct cccgggtcga ggacgacttc 4140  
 cggtaggggtc tctgttggc cgcgtcgaag aggacgagac gttgggacct ccaccggccg 4200  
 gtcgaatatg tgttcttggg ctgggccctc gaagcacagg acataccggg ggctgacctg 4260  
  
 ctctccctaa caggcccttt gacctgcacc ggtcttttaa ggtcgtctg aggttacacg 4320  
 gtccgaacce ccttgggtaa cgggctcgag ttcacagatt tctaccgtg aaagggtgac 4380  
 gggtagcccc tiagtactg acagtgagct ctagaactcc cgtggatgga gacagcccgg 4440

tcctcgtgag ttccctcca gtggcgctc cactggcact tacacgagag gggggccata 4500  
 ctctaacagt agtagtgaca ccatcgtcgg cgtcagtatt acccgtgacg tccggagtcg 4560  
 tgcatggaga tattggcggg cgccttctag ttctttatgt ctgatgttgt ccgggttttt 4620  
 ccctgggggt actttggctt gtgtgttcgg tgcggaggga ctcgtacgta catcgaattt 4680  
  
 ttaactttaa aataaaaaaa aaaaacctta tatttattcg agcttcagct ttaaggacgt 4740  
 cgggccccgg taccgggtgt gtgcctccgt cctttgtagt ggtaggttca caggtatgga 4800  
 gttaaagaaa gtcgagaacc acgaccgacc agaaagagtg aagacaagtc cacaataggt 4860  
 gcactggttc cttcactttc ttcaccgttg cgacaggaca ccagtgttac aaagacaact 4920  
 tctcgaccgt gtttgagcgt agatgaccgt tttcctcttc tttaccacg actgatacta 4980  
 cagacctcig tacttatata ccgggctcat gtctttggcc tggtagaaac tatagtgatt 5040  
 attggagagg taactactagg accgagacgc gggtagactg ctcccgtgta tgctcacaca 5100  
  
 acaagacttc atactttttc tgcgaaagt tgcctttgtg gaccgacttc actgcaatag 5160  
 tcagtttcga ctgaagggat gtggatcata tagactgaaa ctttaaggtt gaagattata 5220  
 atcttcctat taaacgagtt ggagaccicc aaaaggtctc ggagtggaga ggaccaacct 5280  
 tttacctctt cttaatctac ggtagtgttg ttgtcaaagg gtcttaggac tttgactcga 5340  
 gatacgacaa tcgtcgtttg acctaaagt atactgttgg ttggtgtcga agtacacaga 5400  
 gtagttcata cctgtaaatt ctacttagt ctggaagttg accttatgtt ggttcgttct 5460  
 cgtaaaagga ctattggacg agggtaggac ccggtaatgg aattagagtc atttacctta 5520  
  
 aaagcactat acgacggact ggatgacgaa acggggtgcg acgtctctct cttectcctt 5580  
 actctctaac tcttcctttt cacatgcggg acatattttc gaaagatcca aaaacaaatc 5640  
 ccgacgtcct taaggagctc cctagggcta aaaatactga tcaattagtt tatttttcgt 5700  
 atgttcgata acgaagcgt agcaatgttt taccgtcctt aaaacacatt tgattcgggtg 5760  
 tatgaacggg tacttttttt atcatcttc ctatgataaa attacctaa tctacaattc 5820  
 caaggaacc taatatcatt gaccgtaga caattgaaaa tgctgcaatc caatctatga 5880  
 ctacaatgct taatattatt acaatgttat tttatgtact gtctacact ataaaaagga 5940  
  
 gtatattgag aaccttatcg tttataccta gtacactat ctaaactttt aaagtttttc 6000  
 gtttattgac tagttctaaa tgtctgataa agatatcaga catttcttct ctacacaaaa 6060

ggagtctcat tgcggagatt tgtcaacct cgctttccta cgcgacatca atactttgac 6120  
 ctccatagac tacttgaatc tgggattct ttacaagacg acttacgcca tgggacaagc 6180  
 ttctgcaca aacctata gtgcatcta ttaggcacct taggagtga ttgtcatect 6240  
 atacaattcc tctgtctaca gctttgttc ttgctggatt acctcacgta caggttcaaa 6300  
 tccccgttc tttatgtca agatcctacc ataattattc atagattcat aaacatatt 6360  
  
 aaataattta tcatattaat attgtttatt atttattga ctattgcca aaataatctt 6420  
 attttatctc tattatagta ttaactatata ttatgaagta atggtcttta ctattacct 6480  
 tctgaatatt tacttgacgt atttcgatat tccatatctc tatatttaa tcattccata 6540  
 tatgaatfff ttacgtttat gttattgcat ttatatgata gttgcagaaa cataaatcgg 6600  
 cattcataaa gactatatct ttaccatfff aataatgatc ttgtgccacg gctataaaat 6660  
 tttacatfff taggaggaga agtatttcga cgatcaaac tattatgtct ttaacgattt 6720  
 gatgattatc taagaccgcg actgtatctt gtctatgtaa gacctttatc aggcaatata 6780  
  
 taaagacata tatctttgtt attcagtaat tgatctataa ataatffff tccacaatta 6840  
 acattatcta agaaagatff aataatgcta catgacatac tattctatag actactatac 6900  
 atatfffata aatatctaaa attataacta gaattatatg ttgatctff aaaactffga 6960  
 ggcaatgtaa tgcgatatff catattctta tatctaaatt aatcctataa caatctatta 7020  
 tcataatfff atctatfff aaataaaaac gattttgtca tagagtatff ccgtgaatff 7080  
 ttattaacat caatgctata ttatcgcaat gaatatttag tgcctcacgg atatttgctt 7140  
 gttctactaa atccatfff gggtaatgta gtaagccatt aattatctc tttctacat 7200  
  
 tgtcgtgaag acaatffaga tctctgacta tatttgcat atctactgac ataccgtca 7260  
 gggaatgtaa tgcgacaaag tgcattgcta tagctffgtt gttctgtga aaatctffct 7320  
 cctagattac aattacacca attattagta tatctatggc aagatffata tgcacaacgt 7380  
 agatfffgt tttgatatca tttgaataat gacttcatgc catgactatg tttcaacct 7440  
 cctaacttat ttgtacaata agtgtatcga tatctffact ttctataatt atatgactta 7500  
 cgctagaata atataccaac gatacatffg cagatattag tattccaaa gtgaggagat 7560  
 atgtaccgtc aatcaagata cttffgtctt aaacaatffg agaatgaact ggtgccacga 7620  
 atgcatttac gatttcgatt caatagacct ttataggaa atgtatffcg atacaataga 7680

ttatcaaaat tattatattt taatgaaaat agaattattgc ggctgatatt aagagattta 7740  
 ttagtgccat tatgaggaga ttgaacacaa tcgaaaaatc tactgttcta tcgataatac 7800  
 tattatagat ttactacaa tctttataga tttttaggac tttatcgatt aagtcttcca 7860  
 aaatatcatt tgtacctgt atatttgica ttattttctg atgatagata ttttcttagt 7920  
 acgctttttc ttgatctaca atattgtgta tatttcaatt taagatatat aagaaaatta 7980  
 tagaaagaac tgttatgtga tctagaatc catttcaagc attgattagg atctcaatta 8040  
  
 ttctatggac gtacatatgc atatatatcc ctttaattatg cctttttatt tagtaatega 8100  
 aaagtatctg tagtcgatta tcaatttcga ctttttctct cattcttaga tccttattat 8160  
 ccatccaatg gatatctata gtttgatat tattaccttg ataattcatt attactaat 8220  
 gtaagacaat agtggtcgac aacattgggt catcatattt ctcgaggtcg aaaacaaggg 8280  
 aatcactcc caattaaggc tcgaaccgca ttagtaccag tatcgacaaa ggacacactt 8340  
 taacaatagg cgagtgttaa ggtgtgttgt atgctcggcc ttcgtatttc acatttcgga 8400  
 ccccacggat tactcactcg attgagtgtg attaacgcaa cgcgagtgc gggcgaaagg 8460  
  
 tcagcccttt ggacagcacg gtcgacgtaa ttacttagcc ggttgcgcgc ccctctccgc 8520  
 caaacgcata acccgcgaga aggcgaagga gcgagtgact gagcgacgcg agccagcaag 8580  
 ccgacgccgc tcgcatagt cgagtgagtt tccgccatta tgccaatagg tgtcttagtc 8640  
 ccctattgcg tcctttcttg tacactcgtt ttccggctgt tttccggtcc ttggcatttt 8700  
 tccggcgcaa cgaccgcaa aaggtatccg aggcgggggg actgctcgtg gtgttttttag 8760  
 ctgcgagttc agtctccacc gctttgggct gtcttgatat ttctatggtc cgcaaagggg 8820  
 gaccttcgag ggagcacgcg agaggacaag gctgggacgg cgaatggcct atggacaggc 8880  
  
 ggaaagaggg aagcccttcg caccgcgaaa gagtatcgag tgcgacatcc atagagtcaa 8940  
 gccacatcca gcaagcgagg ttcgaccga cacacgtgct tggggggcaa gtcgggctgg 9000  
 cgacgcgga taggccattg atagcagaac tcaggttggg ccattctgtg ctgaatagcg 9060  
 gtgaccgtcg tcggtgacca ttgtccta at cgtctcgtc catacatccg ccacgatgtc 9120  
 tcaagaactt caccaccgga ttgatccga tgtgatcttc ctgcatataa ccatagacgc 9180  
 gagacgactt cggtaaatgg aagccttttt ctcaaccatc gagaactagg ccgtttgttt 9240  
 ggtggcgacc atcgccacca aaaaaacaaa cgttcgtcgt ctaatgcgcg tctttttttc 9300

ctagagttct tctaggaac tagaaaagat gccccagact gcgagtcacc ttgcttttga 9360  
 gtgcaattcc ctaaaaccag tactctaata gtttttccca gaagtggatc taggaaaatt 9420  
 taatttttac ttcaaaatth agttagattt catatatact catttgaacc agactgtcaa 9480  
 tggttacgaa ttagtcactc cgtggataga gtcgctagac agataaagca agtaggtatc 9540  
 aacggactga ggggcagcac atctattgat gctatgccct cccgaatggt agaccggggt 9600  
 cacgacgtha ctatggcgct ctgggtgcga gtggccgagg tctaaatagt cgttatttgg 9660  
 tcggtcggcc ttcccggctc gcgtcttcac caggacgttg aaataggcgg aggtaggtca 9720  
  
 gataattaac aacggcctt cgatctcatt catcaagcgg tcaattatca aacgcgttgc 9780  
 aacaacgtha acgatgtccg tagcaccaca gtgcgagcag caaacctaac cgaagtaagt 9840  
 cgaggccaag ggttgctagt tccgctcaat gtactagggg gtacaacacg ttttttcgcc 9900  
 aatcaggaa gccaggaggc tagcaacagt cttcattcaa ccggcgtcac aatagtgagt 9960  
 accaataccg tctgacgta ttaagagaat gacagtacgg taggcattct acgaaaagac 10020  
 actgaccact catgagttgg ttcagtaaga ctcttatcac atacgccgt ggctcaacga 10080  
 gaacgggccc cagttatgcc ctattatggc gcggtgtatc gtcttgaat tttcacgagt 10140  
  
 agtaaccttt tgcaagaagc cccgcttttg agagttccta gaatggcgac aactctaggt 10200  
 caagctacat tgggtgagca cgtgggttga ctagaagtcg tagaaaatga aagtggtcgc 10260  
 aaagaccac tcgtttttgt ccttccgttt tacggcgttt tttcccttat tcccgtgtg 10320  
 cctttacaac ttatgagtat gagaaggaaa aagttataat aacttcgtaa atagtccaa 10380  
 taacagagta ctgcctatg tataaachta cataaatctt tttatttgtt tatccccaag 10440  
 gcgctgtaa aggggctttt cacggtggac 10470

<210> 3  
 <211> 11154

<212> DNA  
 <213> Synthetic  
 <223> ALVAC

<400> 3  
 tgaatgtaa atgttatact ttggatgaag ctataaatat gcattggaaa aataatccat 60  
 ttaaagaaag gattcaata ctacaaaacc taagcgataa tatgttaact aagcttattc 120  
 ttaacgacgc tttaaatata cacaataaa cataatthtt gtataaccta acaaataact 180

aaaacataaa aataataaaa ggaaatgtaa tatcgtaatt attttactca ggaatggggt 240  
 taaatattta tatcacgtgt atatctatac tgttatcgta tactctttac aattactatt 300  
 acgaatatgc aagagataat aagattacgt atttaagaga atcttgtcat gataattggg 360  
 tacgacatag tgataaatgc tatttcgcat cgttacataa agtcagtgg aaagatggat 420  
 ttgacagatg taacttaata ggtgcaaaaa tgttaaataa cagcattcta tcggaagata 480  
 ggataccagt tatattatac aaaaatcact ggttggataa aacagattct gcaatattcg 540  
 taaaagatga agattactgc gaatttgtaa actatgacaa taaaagcca tttatctcaa 600  
 cgacatcgtg taattcttcc atgtttatg tatgtgtttc agatattatg agattactat 660  
 aaactttttg tatacttata ttccgtaaac tatattaatc atgaagaaaa tgaaaaagta 720  
 tagaagctgt tcacgagcgg ttgttgaaaa caacaaaatt atacattcaa gatggcttac 780  
 atatacgtct gtgaggctat catggataat gacaatgcat ctctaaatag gtttttggac 840  
 aatggattcg accctaacac ggaatatggt actctacaat ctctcttga aatggctgta 900  
 atgttcaaga ataccgaggc tataaaaaatc ttgatgaggt atggagctaa acctgtagtt 960  
 actgaatgca caacttcttg tctgcatgat gcggtgttga gagacgacta caaaatagtg 1020  
 aaagatctgt tgaagaataa ctatgtaaac aatgttcttt acagcggagg ctttactcct 1080  
 ttgtgtttgg cagcttacct taacaaagt aatttggta aacttctatt ggctcattcg 1140  
 gcggatgtag atatttcaaa cacggatcgg ttaactcctc tacatatagc cgtatcaaat 1200  
 aaaaatttaa caatggttaa acttctattg aacaaagggt ctgatactga ettgctggat 1260  
 aacatgggat gtactccttt aatgatecgt gtacaatctg gaaatattga aatatgtagc 1320  
 aactactta aaaaaataa aatgtccaga actgggaaaa attgatcttg ccagctgtaa 1380  
 ttcatggtag aaaagaagt ctcaggctac ttttcaaca aggagcagat gtaaactaca 1440  
 tctttgaaag aaatggaaaa tcatatactg ttttgaatt gattaagaa agttactctg 1500  
 agacacaaaa gaggtagctg aagtgttact ctcaaaggta cgtgactaat tagctataaa 1560  
 aaggatcggc cgctctagaa ctagtggatc gggttcttta ttctatactt aaaaagttaa 1620  
 aataaataca aaggttcttg agggttgtgt taaattgaaa gcgagaaata atcataaatt 1680  
 atttcattat cgcgatatcc gttaagtttg tatcgtacct cgatccccg agccatgcag 1740  
 gccgaaggcc ggggcacagg gggttcgacg ggcgatgctg atggcccagg aggcctggc 1800

attcctgatg gccccagggg caatgctggc ggcccaggag aggcgggtgc cacgggcggc 1860  
 agaggtcccc ggggcgcagg ggcagcaagg gcctcggggc cgggaggagg cgccccggc 1920  
 ggtccgatg gcggcgcggc ttcagggctg aatggatgct gcagatgcgg ggccaggggg 1980  
 ccggagagcc gcctgcttga gttctacctc gccatgcctt tcgcgacacc catagcttga 2040  
  
 tatcgaattc tagggggatc cactagtctt agaggatcat tatttaacgt aaactaatg 2100  
 gaaaagctat ttacaggtac atacggtgtt tttctggaat caaatgattc tgattttgag 2160  
 gattttatca atacaataat gacagtgcta actggtaaaa aagaaagcaa acaattatca 2220  
 tggctaacaa tttttattat attttagta tgcatagtgg tctttacgtt tctttattta 2280  
 aagttaatgt gtaagatta aatggagtaa ttggatcccc catcgatggg gaattcactg 2340  
 gccgtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg ttaccaact taatgcctt 2400  
 gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag aggccccac cgatgcctt 2460  
  
 tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tggcgctttg cctggtttcc ggcaccagaa 2520  
 gcggtgccgg aaagctggct ggagtgcgat ctctctgagg cegatactgt cgtegtcccc 2580  
 tcaaactggc agatgcacgg ttacgatgcg cccatctaca ccaactgac ctatcccatt 2640  
 acggtcaatc cgccgtttgt tcccacggag aatccgacgg gttgttactc gctcacattt 2700  
 aatgttgatg aaagctggct acaggaaggc cagacgcgaa ttatTTTTga tggcgTTaac 2760  
 tcggcgtttc atctgtggtg caacgggcgc tgggtcggtt acggccagga cagtcgtttg 2820  
 ccgtctgaat ttgacctgag cgcatTTTTa cgcgccggag aaaaccgcct cgcggtgatg 2880  
  
 gtgctgcgct ggagtgcagg cagttatctg gaagatcagg atatgtggcg gatgagcggc 2940  
 attttccgtg acgtctcgtt gctgcataaa ccgactacac aaatcagcga tttccatgtt 3000  
 gccactcgct ttaatgatga tttcagccgc gctgtactgg aggctgaagt tcagatgtgc 3060  
 ggcgagtTgc gTgactacct acgggtaaca gtttctttat ggcagggTga aacgcaggtc 3120  
 gccagcggca ccgcgccttt cggcggTgaa attatcgatg agcgtggTgg ttatgccgat 3180  
 cgctcacac tacgtctgaa cgtcgaaaac ccgaaactgt ggagcgcga aatcccgaat 3240  
 ctctatcgtg cggTggtTga actgcacacc gccgacggca cgctgattga agcagaagcc 3300  
  
 tgcgatgtcg gtttccgca ggtgCggatt gaaaatggTc tgctgtctgct gaacggcaag 3360  
 ccgttgctga ttCagggcgt taaccgtcac gagcatcctc ctctgcatgg tcaggtcatg 3420

gatgagcaga cgatggtgca ggatatcctg ctgatgaagc agaacaactt taacgccgtg 3480  
 cgctgttcgc attatccgaa ccatccgctg tggtagacgc tgtgcgaccg ctacggcctg 3540  
 tatgtggtgg atgaagccaa tattgaaacc cacggcatgg tgccaatgaa tcgtctgacc 3600  
 gatgatccgc gctggctacc ggcatgagc gaacgcgtaa cgcaatggt gcagcgcgat 3660  
 cgtaatcacc cgagtgtgat catctggicg ctggggaatg aatcaggcca cggcgcctaat 3720  
 cacgacgcgc tgtatcgctg gatcaaatct gtcatcctt cccgcccggg gcagtatgaa 3780  
 ggcggcggag ccgacaccac ggccaccgat attatttgcg cgatgtacgc gcgcgtggat 3840  
 gaagaccagc ccttcccggc tgtgccgaaa tggccatca aaaaatggct ttcgctacct 3900  
 ggagagacgc gcccgtgat cctttgcgaa tacgcccacg cgatgggtaa cagtcttggc 3960  
 ggtttcgcta aatactggca ggcgtttcgt cagtatccc gtttacaggc cggcttcgctc 4020  
 tgggactggg tggatcagtc gctgattaaa tatgatgaaa acggcaaccg gtggctcgct 4080  
 tacggcggtg attttggcga taccccgaac gatcgccagt tctgtatgaa cggctctggtc 4140  
 tttgccgacc gcacgccgca tccagcctg acggaagcaa aacaccagca gcagtttttc 4200  
 cagtccggtt tatccgggca aaccatcgaa gtgaccagcg aatacctgtt ccgtcatagc 4260  
 gataacgagc tctgctactg gatggtggcg ctggatggta agccgctggc aagcggtgaa 4320  
 gtgcctctgg atgtcctcc acaaggtaaa cagttgattg aactgcctga actaccgcag 4380  
 ccggagagcg ccgggcaact ctggctcaca gtacgcgtag tgcaaccgaa cgcgaccgca 4440  
 tggtcagaag ccgggcacat cagcgcctgg cagcagtggc gtctggcggg aaacctcagt 4500  
 gtgacgctcc ccgccgctc ccacccatc ccgcatctga ccaccagcga aatggatttt 4560  
 tgcatcgagc tgggtaataa gcgttggcaa tttaacgcc agtcaggctt tctttcacag 4620  
 atgtggattg gcgataaaaa acaactgctg acgccctgc gcgatcagtt caccctgca 4680  
 ccgctggata acgacattgg cgtaagtgaa gcgaccgca ttgaccctaa cgcctgggtc 4740  
 gaacgctgga aggcggcggg ccattaccag gccgaagcag cgttggtgca gtgcacggca 4800  
 gatacacttg ctgatcggt gctgattacg accgctcacg cgtggcagca tcaggggaaa 4860  
 acctatttta tcagccgga aacctaccg attgatggta gtggtcaat ggcgattacc 4920  
 gttgatgttg aagtggcgag cgataaccg catccggcgc ggattggcct gaactgccag 4980  
 ctggcgcagg tagcagagcg ggtaaactgg ctcgattag ggccgcaaga aaactatccc 5040

gaccgcctta ctgccgctg ttttgaccgc tgggatctgc cattgtcaga catgtatacc 5100  
ccgtacgtet tcccagcga aaacggctcg cgctgcggga cgcgcgaatt gaattatggc 5160  
ccacaccagt ggcgcggcga cttccagttc aacatcagcc ggtacagtca acagcaattg 5220  
atggaaacca gccattcgcc atctgctgca cgcggaagag gcacatggct gaatatcgac 5280  
ggtttccata tggggattgg tggcgacgac tcttggagcc cgtcagtatc ggcggaattc 5340  
cagctgagcg ccggtcgcta ccattaccag ttggtctggt gtcaaaaata ataataaccg 5400  
  
ggcagggggg atccggagct tatecgagat caattcgata tcaagcttat cgataccgtc 5460  
gacggtatcg ataagctcta gtggagggtt ctttattcta tacttaaaaa gtgaaaataa 5520  
atacaaaggt tcttgagggt tgtgttaaat tgaaagcgag aaataatcat aaattatttc 5580  
attatcgca tatccgttaa gtttgtatcg tacccecccc gagccatgca ggccgaaggc 5640  
cgggacacag ggggttcgac gggcgatgct gatggcccag gaggcctgg cattcctgat 5700  
ggcccagggg gcaatgctgg cggcccagga gaggcgggtg ccacgggagg cagaggtccc 5760  
cggggcgag gggcagcaag ggcctcgggg ccgggaggag gcgccccg cggtccgcat 5820  
  
ggcggcgagg cttcagggtt gaatggatgc tgcagatgcg gggccagggg gccggagagc 5880  
cgctgtcttg agttctacct cgccatgctt ttcgagacac ccatggaagc agagctggcc 5940  
cgcaggagcc tggcccagga tgccccaccg cttcccgtgc caggggtgct tctgaaggag 6000  
ttcactgtgt ccggcaacat actgactatc cgactgactg ctgcagacca ccgccaactg 6060  
cagctctcca tcagctctg tctccagcag ctttcctgt tgatgtggat cacgcaggtg 6120  
tttctgcccg tgtttttggc tcagcctccc tcagggcaga ggcgctaagt aattaatfff 6180  
tttttgggct gcaggatcgc tagcaaaaat tgaaatftta tttttttttt ttggaatata 6240  
  
aataagctcg aagctcagc catgagcccc ctttgggtgg ggtttctgct cagttgcttg 6300  
ggctgcaaaa tctgcccagg agcccagggt cagttcccc gagtctgcat gacggtggac 6360  
agcctagtga acaaggagtg ctgcccacgc ctgggtgcag agtcggccaa tgtctgtggc 6420  
tctcagcaag gccgggggca gtgcacagag gtgcgagccg acacaaggcc ctggagtgg 6480  
ccctacatcc tacgaaacca ggatgaccgt gagctgtggc caagaaaatt cttccaccgg 6540  
acctgcaagt gcacaggaaa ctttcccggc tataattgtg gagactgcaa gtttggctgg 6600  
accgtcca actgagagcg gaagaaacca ccagtgattc ggcagaacat ccattccttg 6660

agtcctcagg aaagagagca gttcttgggc gccttagatc tcgcgaagaa gagagtacac 6720  
 cccgactacg tgatcaccac acaacactgg ctgggectgc ttgggcccac tggaacccag 6780  
 ccgcagtttg ccaactgcag tgtttatgat ttcttcgtgt ggctccatta ttattctgtt 6840  
 agagatacat tattaggacc aggacgcccc tacagggcca tagatttctc acatcaagga 6900  
 cctgcatttg tiacctggca ccggtacat ttgttgtgtc tggaaagaga tctccagcga 6960  
 ctcatggca atgagctttt tgctttgccc tactggaact ttgccactgg gaggaacgag 7020  
 tgtgatgtgt gtacagacca gctgtttggg gcagcgagac cagacgatcc gactctgatt 7080  
  
 agtcggaact caagattctc cagctgggaa actgtctgtg atagcttggg tgactacaac 7140  
 cacctggtca ccttgtgcaa tggaacctat gaaggtttgc tgagaagaaa tcaaatggga 7200  
 agaaacagca tgaattgcc aaccttaaaa gacatacgag attgcctgtc tctccagaag 7260  
 tttgacaatc ctccttctt ccagaactct accttcagtt tcaggaatgc tttggaaggg 7320  
 tttgataaag cagatgggac tctggattct caagtgatga gccttcataa tttggttcat 7380  
 tccttctga acgggacaaa cgctttgcca cattcagccg ccaatgatcc catcttcgtg 7440  
 gtgatttcta atcgtttct ttacaatgct acaacaaca tccttgaaca tgtaagaaaa 7500  
  
 gagaaagcga ccaaggaact cccttcctg catgtgctgg ttcttcattc ctttactgat 7560  
 gccatctttg atgagtgat gaaaagattt aatcctctg cagatgcctg gcctcaggag 7620  
 ctggccccta ttggtcacia tcggatgtac aacatggttc ctttcttccc tccagtgact 7680  
 aatgaagaac tcttttaac ctgagaccaa cttggctaca gctatgcat cgatctgcca 7740  
 gtttcagttg aagaaactcc aggttggccc acaactctt tagtagtcat gggaacactg 7800  
 gtggctttgg ttggtctgtt cgtgctgttg gcttttctc aatatagaag acttcgaaaa 7860  
 ggatatacac ccctaatgga gacacattta agcagcaaga gatcacaga agaagcctag 7920  
  
 tttttaatt aagcatgctc tagaatgat cccgggtttt tatgactagt taatcacggc 7980  
 cgcttataaa gatctaaat gcataatttc taaataatga aaaaaagta catcatgagc 8040  
 aacgcgtag tatattttac aatggagatt aacgctctat accgttctat gtttattgat 8100  
 tcagatgatg ttttagaaaa gaaagttatt gaatatgaaa actttaatga agatgaagat 8160  
 gacgacgatg attattgtt taaatctgtt ttagatgaag aagatgacgc gctaaagtat 8220  
 actatggtta caaagtataa gtctatacta ctaatggcga cttgtgcaag aaggtatagt 8280

atagtgaaaa tgttgtaga ttatgattat gaaaaaccaa ataaatcaga tccatatcta 8340  
 aaggtatctc ctttgacat aatttcatct attcctagtt tagaatactt ttcattatat 8400  
 ttgtttacag ctgaagacga aaaaaatata tcgataatag aagattatgt taactctgct 8460  
 aataagatga aattgaatga gtctgtgact gcagccaagc ttggcactgg ccgtcgtttt 8520  
 acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt tacccaactt aatcgcttg cagcacatcc 8580  
 ccctttcgcc agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagt 8640  
 gcgcagcctg aatggcgaat gggcctgat gcggtatfff ctcttacgc atctgtgagg 8700  
 tatttcacac cgcataggg gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag 8760  
 ccagccccga caccgccaa caccgctga cgcgccctga cgggcttgc tgcctccggc 8820  
 atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc 8880  
 gtcatcaccg aaacgcgca gacgaaaggg cctcgtgata cgctatfff tataggttaa 8940  
 tgtcatgata ataatggfff cttagacgtc aggtggcact tttcggggaa atgtgcgagg 9000  
 aaccctatt tgtttatfff tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata 9060  
 accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc aacatttccg 9120  
 tgtcgccctt attccctfff ttgcggcatt ttgccttctt gtttttgcct acccagaaac 9180  
 gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gtgggtgca cgagtgggtt acatcgaact 9240  
 ggatctcaac agcggtaaga tcttgagag ttttcgccc gaagaacgtt ttccaatgat 9300  
 gagcactfff aaagtctgc tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga 9360  
 gcaactcggc cgcgcatac actattctca gaatgacttg gttgagtact caccagtcac 9420  
 agaaaagcat ctacggatg gcatgacagt aagagaatta tgcagtgtcg ccataacat 9480  
 gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgacg ggaggaccga aggagctaac 9540  
 cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgctt gatcgttggg aaccggagct 9600  
 gaatgaagcc atacaaaacg acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa tggcaacaac 9660  
 gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct tccggcaac aattaataga 9720  
 ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc tcggcccttc cggtggctg 9780  
 gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact 9840  
 ggggccagat ggttaagcct cccgtatcgt agttatctac acgacgggga gtcaggcaac 9900

tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gatagtgcc tcaactgatta agcattggta 9960  
actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat ttaaaacttc atttttaatt 10020  
taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg accaaaaatcc cttaacgtga 10080  
gttttcgttc cactgagcgt cagaccccggt agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc 10140  
ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa ccaccgctac cagcgggtgt 10200  
ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag gtaactggct tcagcagagc 10260  
gcagatacca aatactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc 10320  
tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg 10380  
cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg 10440  
gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg gagcgaacga cctacaccga 10500  
actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgcacg cttcccgaag ggagaaaggc 10560  
ggacaggtat ccgtaagcg gcagggtcgg aacaggagag cgcacgaggg agcttcagg 10620  
gggaaacgcc tggtatcttt atagtctgt cgggtttcgc cactctgac ttgagcgtcg 10680  
atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa aacccagca acgcgccctt 10740  
tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg ttctttctg cgttatcccc 10800  
tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct gataccgctc gccgcagccg 10860  
aacgaccgag cgcagcaggt cagtgagcga ggaagcggaa gagcgcccaa tacgcaaacc 10920  
gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt ttcccactg 10980  
gaaagcgggc agtgagcga acgcaattaa tgtgagttag ctcaactatt aggeacceca 11040  
ggctttacac tttatgcttc cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg gataacaatt 11100  
tcacacagga aacagctatg accatgatta cgaattgaat tgcggccgca attc 11154

<210> 4  
<211> 11154  
<212> DNA  
<213> Synthetic  
<223> ALVAC

<400> 4  
acttacaatt tacaatatga aacctacttc gatatttata cgtaaccttt ttattaggta 60

aatttcttc ctaagtttat gatgttttgg attcgtatt atacaattga ttcgaataag 120

aattgctgcg aaatttatat gtgtttattt gtattaaaaa catattggat tgtttattga 180  
ttttgtattt ttattatfff cctttacatt atagcattaa taaaatgagt ccttacccca 240  
atttataaat atagtgcaca tatagatatg acaatagcat atgagaaatg ttaatgataa 300  
tgcttatacg ttctctatta ttctaatagca taaattctct tagaacagta ctattaaccc 360  
atgctgtatc actatttacg ataaagcgta gcaatgtatt tcagtcaacc tttctaccta 420  
aactgtctac attgaattat ccacgttttt acaatttatt gtcgtaagat agccttctat 480  
  
cctatggtea atataatag tttttagtag ccaacctatt ttgtctaaga cgttataagc 540  
atcttctact tctaatagag cttaaacatt tgatactggt atttttcggg aaatagagtt 600  
gctgtagcac attaagaagg taaaaaatc atacacaaag tctataatac tctaatagata 660  
tttgaaaaac atatgaatat aaggcatttg atataattag tacttctttt actttttcat 720  
atcttcgaca agtgctcgcc aacaactttt gtgtttttaa tatgtaagtt ctaccgaatg 780  
tatatgcaga cactccgata gtacctatta ctgttacgta gagatttatc caaaaacctg 840  
ttacctaagc tgggatgtg ccttatacca tgagatgta gaggagaact ttaccgacat 900  
  
tacaagttct tatggctcgg atatttttag aactactcca tactcagatt tggacatcaa 960  
tgacttacgt gttgaagaac agacgtacta cgccacaact ctctgctgat gttttatcac 1020  
tttctagaca acttcttatt gatacatttg ttacaagaaa tgtcgcctcc gaaatgagga 1080  
aacacaaacc gtcgaatgga attgtttcaa ttaaaccaat ttgaagataa ccgagtaagc 1140  
cgcctacatc tataaagttt gtgcctagcc aattgaggag atgtatatcg gcatagtta 1200  
tttttaaat gtaccaatt tgaagataac ttgtttccac gactatgact gaacgaccta 1260  
ttgtacccta catgaggaaa ttactagcga catgttagac ctttataact ttatacatcg 1320  
  
tgtgatgaat tttttttatt ttacaggict tgaccctttt taactagaac ggtcgacatt 1380  
aagtaccatc ttttcttcac gagtccgatg aaaagtgtt tcctcgtcta catttgatgt 1440  
agaaactttc ttacctttt agtatatgac aaaaccttaa ctaatttctt tcaatgagac 1500  
tctgtgtttt ctccatcgac ttacatga gagtttccat gactgatta atcgatattt 1560  
ttcctagccg gcgagatctt gatcacctag cccaagaaat aagatatgaa ttttccatt 1620  
ttatttatgt ttccaagaac tccaacaca atttaacttt cgctctttat tagtatttaa 1680  
taaagtaata gcgctatagg caattcaaac atagcatggg gctagggggc tcggtacgtc 1740

cggttccgg ccccggtgcc cccaagctgc ccgctacgac taccgggtcc tccgggaccg 1800  
 taaggactac cgggtccccc gttacgaccg ccgggtcctc tccgcccacg gtgcccgcg 1860  
 tctccagggg ccccgcgtcc ccgtcgttcc cggagccccc gcctctctcc gcggggcgcc 1920  
 ccaggcgtag cgcgcgcccg aagtcccgac ttacctacga cgtctacgcc ccggtccccc 1980  
 ggcctctcgg cggacgaact caagatggag cggtagcggaa agcgtgtgg gtatcgaact 2040  
 atagcttaag atccccctag gtgatcaaga tctcctagta ataaattgca tttgatttac 2100  
 cttttcgata aatgtccatg tatgccacaa aaagacctta gtttactaag actaaaactc 2160  
  
 ctaaaatagt tatgttatta ctgtcacgat tgaccatfff ttctttcgtt tgtaaatagt 2220  
 accgattgtt aaaaataata taaacatcat acgtatcacc agaaatgcaa agaaataaat 2280  
 ttcaattaca caattctaatt ttacctcatt aacctagggg gtagctaccc ctttaagtac 2340  
 cggcagcaaa atgttgacg actgaccctt ttgggaccgc aatgggttga attagcggaa 2400  
 cgtcgtgtag ggggaaagcg gtcgaccgca ttatcgcttc tccgggcgtg gctagcggga 2460  
 agggttgtca acgcgtcggg cttaccgctt accgcgaaac ggaccaaagg ccgtggtctt 2520  
 cgccacggcc tttcgaccga cctcacgcta gaaggactcc ggctatgaca gcagcagggg 2580  
  
 agtttgaccg tctacgtgcc aatgctacgc gggtagatgt ggttgactg gatagggtaa 2640  
 tgccagttag gcgcaaaaca aggggtgcctc ttaggctgcc caacaatgag cgagtgtaaa 2700  
 ttacaactac tttcgaccga tgtccttccg gtctgcgctt aataaaaact accgcaattg 2760  
 agccgcaaag tagacaccac gttgcccgcg acccagccaa tgccggtcct gtcagcaaac 2820  
 ggcagactta aactggactc gcgtaaaaat gcgcgcctc ttttggcgga gcgccactac 2880  
 cacgacgca cctcactgcc gtcaatagac cttctagtcc tatacaccgc ctactcgccg 2940  
 taaaaggcac tgcagagcaa cgacgtatft ggctgatgtg tttagtcgct aaaggtacia 3000  
  
 cggtagcga aattactact aaagtccgcg cgacatgacc tccgacttca agtctacacg 3060  
 ccgctcaacg cactgatgga tgcccattgt caaagaaata ccgtcccact ttgcgtccag 3120  
 cggtcgccgt ggcgcggaaa gccgccactt taatagctac tcgaccacc aatacggcta 3180  
 gcgcagtgtg atgcagactt gcagcttttg ggctttgaca cctcgcgct ttagggctta 3240  
 gagatagcac gccaccaact tgacgtgtgg cggctgccgt gcgactaact tcgtcttcgg 3300  
 acgtacagc caaaggcgt ccacgcctaa cttttaccag acgacgacga cttgccgttc 3360

ggcaacgact aagctccgca attggcagtg ctcgtagtag gagacgtacc agtccagtac 3420  
 ctactcgtct gctaccacgt cctataggac gactacttcg tcttgttgaa attgcggcac 3480  
 gcgacaagcg taataggctt ggtaggcgac accatgtgcg acacgctggc gatgccggac 3540  
 atacaccacc tacttcggtt ataactttgg gtgccgtacc acggttactt agcagactgg 3600  
 ctactaggcg cgaccgatgg ccgctactcg ctitgcgatt gcgcttacca cgtecgcgta 3660  
 gcattagtgg gctcacacta gtagaccagc gaccccttac ttagtccggt gcccgatta 3720  
 gtgctgcgcg acatagcgac ctagttaga cagctaggaa gggcgggcca cgtcatactt 3780  
 ccgccgcctc ggctgtggtg ccggtggcta taataaacgg gctacatgcg cgcgcaccta 3840  
 cttctggtcg ggaaggccg acacggcttt accagtagt tttttaccga aagcgatgga 3900  
 cctctctgcg cgggcgacta ggaaacgctt atgcgggtgc gctaccatt gtcagaaccg 3960  
 ccaaagcgat ttatgaccgt ccgcaaagca gtcatagggg caaatgtccc gccgaagcag 4020  
 acctgaccc acctagttag cgaactaatt atactacttt tgccgttggg caccagccga 4080  
 atgccgccac taaaaccgct atgcggcttg ctagcggtea agacatactt gccagaccag 4140  
 aaacggctgg cgtgcggcgt aggtcgcgac tgccttcggt ttgtggtcgt cgtcaaaaag 4200  
 gtcaaggcaa ataggcccgt ttgtagctt cactggtcgc ttatggacaa ggcagtatcg 4260  
 ctattgctcg aggacgtgac ctaccaccgc gacctacat tcggcgaccg ttcgccactt 4320  
 cacggagacc tacagcgagg tgttcattt gtcaactaac ttgacggact tgatggcgtc 4380  
 ggctctcgc ggcccgttga gaccgagtgt catgcgcatc acgttggctt gcgctggcgt 4440  
 accagtcttc ggcccgtgta gtgcgggacc gtcgtcaccg cagaccgctt tttggagtca 4500  
 cactgcgagg ggcggcgag ggtgccgiag ggcgtagact ggtggtcgct ttacctaaaa 4560  
 acgtagctcg acccattatt cgcaaccgtt aaattggcgg tcagtccgaa agaaagtgtc 4620  
 tacacctaac cgctattttt tgttgacgac tgcggcgacg cgctagtcaa gtgggcacgt 4680  
 ggcgacctat tgcgtgaacc gcattcaact cgctgggctt aactgggatt gcggaccag 4740  
 cttgcgacct tccgccccc ggtaatgttc cggttcgctc gcaacaacgt cacgtgccgt 4800  
 ctatgtgaac gactaccca cgactaatgc tggcgagtgc gcaccgtcgt agtcccttt 4860  
 tggaataaat agtcggcctt ttgatggcc taactacat caccagttta ccgctaattg 4920  
 caactaacac ttcaccgctc gctatgtggc gtaggccg cctaaccgga cttgacggtc 4980

gaccgcgtcc atcgtctcgc ccatttgacc gagcctaate ccggcgttct tttgataggg 5040  
ctggcgggaat gacggcggac aaaactggcg accctagacg gtaacagtct gtacatatgg 5100  
ggcatgcaga agggctcgc tttgccagac gcgacgccct gcgcgcttaa cttaataccg 5160  
ggtgtggtca ccgcccgcct gaaggtcaag ttgtagtcgg ccatgtcagt tgtcgttaac 5220  
tacctttggt cgtaagcgg tagacgacgt gcgccttctc cgtgtaccga cttatagctg 5280  
ccaaaggtat acccctaacc accgctgctg aggacctcgg gcagtcatag ccgccttaag 5340  
gtcgactcgc ggccagcgat ggtaatggtc aaccagacca cagtttttat tattattggc 5400  
ccgtccccc taggcctcga atagcgtcta gttaagctat agttcgaata gctatggcag 5460  
ctgccatagc tattcgagat cacctcccaa gaaataagat atgaattttt cacttttatt 5520  
tatgtttcca agaactccca acacaattta actttcgcctc tttattagta tttataaag 5580  
taatagcgtc ataggcaatt caaacatagc atgggggggg ctcggtacgt ccggcttccg 5640  
gcccgtgct ccccaagctg cccgctacga ctaccgggct ctcggggacc gtaaggacta 5700  
ccgggtcccc cgttacgacc gccgggtcct ctccgccac ggtgcccgc gtctccaggg 5760  
gccccgcct cccgtcgttc ccggagcccc ggccctcctc cgcggggcgc cccaggcgta 5820  
ccgcccgccc gaagtcccga cttacctagc acgtctacgc cccggtcccc cggcctctcg 5880  
gcggacgaac tcaagatgga gcggtacgga aagcgtgtg ggtaccttcg tctcgaccgg 5940  
gcgtcctcgg accgggtcct accgggtggc gaagggcacg gtccccacga agacttctc 6000  
aagtacaca ggccgttgta tgactgatag gctgactgac gacgtctggt ggcggtgac 6060  
gtcgagaggt agtcgaggac agaggctcgc gaaagggaca actacaccta gtgcgtccac 6120  
aaagacgggc acaaaaaccg agtcggaggg agtcccgtct ccgcgattca ttaattaaaa 6180  
aaaaaccga cgtcctagcg atcgttttta actttaaaat aaaaaaaaa aaccttatat 6240  
ttattcgagc ttcgagctcg gtactcgggg gaaaccacc ccaaagacga gtcaacgaac 6300  
ccgacgtttt aggacgttcc tcgggtccca gtcaaggggg ctcagacgta ctgccacctg 6360  
tcggatcact tgttctcac gacgggtgcg gaccacgctc tcagccggtt acagacaccg 6420  
agagtcgttc cggccccctg cacgtgtctc cacgctcgge tgtgttccgg gacctacca 6480  
gggatgtagg atgctttggt cctactggca ctcgacaccg gttcttttaa gaaggtggcc 6540  
tggacgttca cgtgtccttt gaaacggccg atattaacac ctctgacgtt caaacggacc 6600

tggccagggt tgacgtcgc cttctttggg ggtcactaag ccgtcttgta ggtaaggaac 6660  
 tcaggagtc tttctctcgt caagaacccg cggaatctag agcgcttctt ctctcatgtg 6720  
 gggctgatgc actagtggg tgttgtgacc gacccggacg aacccgggtt accttgggtc 6780  
  
 ggcgtaaac ggttgacgtc acaataacta aagaagcaca ccgaggtaat aataagacaa 6840  
 tctctatgta ataatcctgg tctcgcgggg atgtcccggg atctaaagag tgtagttcct 6900  
 ggacgtaaac aatggaccgt ggccatggta aacaacacag acctttctct agaggtcgtc 6960  
 gagtaaccgt tactcagaaa acgaaacggg atgaccttga aacggtgacc ctcttggctc 7020  
 aactacaca catgtctggg cgacaaaccc cgtegtcttg gtctgctagg ctgagactaa 7080  
 tcagccttga gttctaagag gtcgaccctt tgacagacac tatcgaacct actgatgttg 7140  
 gtggaccagt ggaacacgtt accttggata ctccaacg actcttcttt agtttaccct 7200  
  
 tctttgtcgt accttaacgg ttggaatfff ctgtatgctc taacggacag agaggtcttc 7260  
 aaactgttag gaggaagaa ggtcttgaga tggaagtcaa agtctttacg aaaccttccc 7320  
 aaactatttc gttaccctg agacctaaaga gttcactact cggaagtatt aaaccaagta 7380  
 aggaaggact tgcctgttt gcgaaacggg gtaagtcggc ggttactagg gtagaagcac 7440  
 cactaaagat tagcaaacga aatgttacga tgttgtttgt aggaacttgt acattctttt 7500  
 ctctttcgct ggttccttga ggggaaggac gtacacgacc aagaagtaag gaaatgacta 7560  
 cggtagaaac tactcaccta cttttctaaa ttaggaggac gtctacggac cggagtcctc 7620  
  
 gaccgggat aaccagtgtt agcctacatg ttgtaccaag gaaagaaggg aggtcactga 7680  
 ttacttcttg agaaaaattg gagtctggtt gaaccgatgt cgatacggta gctagacggt 7740  
 caaagtcaac tttttgagg tccaaccggg tgttgagaga atcatcagta cctttgtgac 7800  
 caccgaaacc aaccagacaa gcacgacaac cgaaaagaag ttatatcttc tgaagctttt 7860  
 cctatatgtg gggattacct ctgtgtaaat tcgtcgttct ctatgtgtct tcttcggatc 7920  
 aaaaaattaa ttcgtacgag atcttagcta gggcccaaaa atactgatca attagtccg 7980  
 gcgaatattt ctgatttta cgtattaaag atttattact ttttttcat gtagtactcg 8040  
  
 ttgcgcaatc atataaatg ttacctctaa ttgcgagata tggcaagata caaataacta 8100  
 agtctactac aaaatctttt ctttcaataa cttatacttt tgaattact tctacttcta 8160  
 ctgctgtctac taataacaac atttagacaa aatctacttc ttctactgcg cgatttcata 8220

tgataccaat gtttcatatt cagatatgat gattaccgct gaacacgttc ttccatatca 8280  
 tatacactttt acaacaatct aatactaata ctttttggtt tatttagtct aggtatagat 8340  
 ttccatagag gaaacgtgta ttaaagtaga taaggatcaa atcttatgaa aagtaatata 8400  
 aacaaatgic gacttctgct tttttatata agctattatc ttctaataca attgagacga 8460  
 ttattctact ttaacttact cagacactga cgtcggttcg aaccgtgacc ggcagcaaaa 8520  
 tgttcagca ctgacccttt tgggaccgca atgggttgaa ttagcggaac gtcgtgtagg 8580  
 gggaaagcgg tcgaccgat tategcttct ccgggcgtgg ctagcgggaa gggttgtcaa 8640  
 cgcgctggac ttaccgctta ccgcggacta cgccataaaa gaggaatgcg tagacacgcc 8700  
 ataaagtgtg gcgtatacca cgtgagagtc atgttagacg agactacggc gtatcaattc 8760  
 ggtcggggct gigggcggtt gtggcgact gcgcgggact gccgaacag acgagggccg 8820  
 taggcgaatg tctgttcgac actggcagag gccctcgacg tacacagtct ccaaagtgg 8880  
 cagtagtggc ttgcgcgct ctgctttccc ggagcactat gcggataaaa atatccaatt 8940  
 acagtactat tattacaaa gaatctgcag tccaccgtga aaagccctt tacacgcgcc 9000  
 ttggggataa acaataaaaa agatttatgt aagtttatac ataggcgagt actctgttat 9060  
 tgggactatt tacgaagtta ttataacttt ttccttctca tactcataag ttgtaaaggc 9120  
 acagcgggaa taagggaaaa aacgccgiaa aacggaagga caaaaacgag tgggtctttg 9180  
 cgaccacttt cattttctac gacttctagt caaccacgt gctcaccaa tgtagcttga 9240  
 cctagagttg tcgccattct aggaactctc aaaagcgggg ctctttgcaa aaggttacta 9300  
 ctctgaaaa tttcaagacg atacaccgcg ccataatagg gcataactgc ggcccgttct 9360  
 cgttgagcca gcggcgtatg tgataagagt ctactgaac caactcatga gtggtcagtg 9420  
 tcttttcgta gaatgcctac cgtactgica ttctcttaat acgtcacgac ggtattggta 9480  
 ctactattg tgacgccggt tgaatgaaga ctgttgctag cctcctggct tctcgtattg 9540  
 gcgaaaaaac gigtgtgacc ccctagtaca ttgagcggaa ctagcaacc ttggcctcga 9600  
 ctacttcgg tatggtttgc tgctcgact gtggtgctac ggacatcgtt accgttgttg 9660  
 caacgcgttt gataattgac cgcttgatga atgagatcga agggccgttg ttaattatct 9720  
 gacctaccic cgctatttc aacgtcctgg tgaagacgcg agccgggaag gccgaccgac 9780  
 caaataacga ctatttagac ctcgccact cgcaccaga gcgcatagt aacgtcgtga 9840

ccccggtcta ccattcggga gggcatagca tcaatagatg tgetgccct cagtccgttg 9900  
 atacctactt gctttatctg tctagcgact ctatccacgg agtgactaat tcgtaacct 9960  
 tgacagtctg gttcaaatga gtatatatga aatctaacta aattttgaag taaaaattaa 10020  
 attttcctag atccacttct aggaaaaact attagagtac tggttttagg gaattgcaact 10080  
 caaaagcaag gtagctcgca gctcggggca tcttttctag tttcctagaa gaactctagg 10140  
  
 aaaaaagac ggcattaga cgacgaactt ttgtttttt ggtggcgatg gtcgccacca 10200  
 aacaaacggc ctagtctctg atggttgaga aaaaggcttc cattgaccga agtcgtctcg 10260  
 cgtctatggt ttatgacagg aagatcacat cggcatcaat ccggtggtga agttcttgag 10320  
 acatcgtggc ggatgtatgg agcgagacga ttaggacaat ggtcaccgac gacggtcacc 10380  
 gctattcagc acagaatggc ccaacctgag ttctgctatc aatggcctat tccgcgtcgc 10440  
 cagcccgact tgcccccaa gcactgtgt cgggtcgaac ctcgcttctt ggatgtggct 10500  
 tgactctatg gatgtcgac tcgatactct ttcgcggtgc gaagggttc cctctttccg 10560  
  
 cctgtccata ggccattcgc cgtccagcc ttgtctctc ggtgctccc tcgaaggtcc 10620  
 ccctttgagg accatagaaa tatcaggaca gcccaaagcg gtggagactg aactcgcagc 10680  
 taaaaaact acgagcagtc cccccgcctc ggataccttt ttgcggtcgt tgcgccgaa 10740  
 aaatgccaag gaccggaaaa cgaccggaaa acgagtgtac aagaaaggac gcaatagggg 10800  
 actaagacac ctattggcat aatggcggaa actcactcga ctatggcgag cggcgtcggc 10860  
 ttgctggctc gcgtcgtca gtcactcgt ccttcgcctt ctcgcggtt atgcgtttgg 10920  
 cggagagggg cgcgcaaccg gctaagtaat tacgtcgacc gtgctgtcca aagggtgac 10980  
  
 ctttcgcccg tcaactcgtg tgcgttaatt aactcaatc gactgagtaa tccgtggggt 11040  
 ccgaaatgtg aaatacgaag gccgagcata caacacacct taactcgc ctattgttaa 11100  
 agtgtgtcct ttgtcgatac tggfactaat gcttaactta acgccggcgt taag 11154

<210> 5  
 <211> 11480  
 <212> DNA  
 <213> Synthetic  
 <223> ALVAC

<400> 5  
 tgaatgttaa atgttatact ttgatgaag ctataaatat gcattggaaa aataatccat 60  
 ttaaagaaag gattcaata ctacaaaacc taagcgataa tatgttaact aagcttattc 120

ttaacgacgc tftaatata cacaaataaa cataatfttt gtataaccta acaaataact 180  
 aaaacataaa aataataaaa ggaatgtaa tatcgtatft atfttactca ggaatgggt 240  
 taaatattta tatcacgtgt atatctatac tgfttatcgta tactctfttac aattactatt 300  
 acgaatatgc aagagataat aagattacgt atfttaagaga atcttgtcat gataattggg 360  
 tacgacatag tgataaatgc tatttcgcat cgfttacataa agtcagfttg aaagatggat 420  
 ttgacagatg taacttaata ggtgcaaaaa tgfttaataa cagcattcta tcggaagata 480  
 ggataccagt tatattatac aaaaatcact ggttggataa aacagattct gcaatattcg 540  
 taaaagatga agattactgc gaatttgiaa actatgacaa taaaaagcca tftatctcaa 600  
 cgacatcgtg taattcttcc atgftttatg tatgtgttft agatattatg agattactat 660  
 aaactftttg tatacttata tftcgtaaac tatattaatc atgaagaaaa tgaaaaagta 720  
 tagaagctgt tcacgagcgg tfttgaaaa caacaaaatt atacattcaa gatggcttac 780  
 atatacgtct gtgagctat catggataat gacaatgcat ctctaatag gfttttggac 840  
 aatggattcg accctaacac ggaatatggt actctacaat ctctcttga aatggctgta 900  
 atgttcaaga ataccgagc tataaaaaatc ttgatgaggt atggagctaa acctgtagtt 960  
 actgaatgca caactcttgg tctgcatgat gcggtgttga gagacgacta caaatagtg 1020  
 aaagatctgt tgaagaataa ctatgtaaac aatgftctft acagcggagg cfttactcct 1080  
 tftgtfttgg cagcttacct taacaaagt ftatftgtta aacttctatt ggctcattcg 1140  
 gcggatgtag atftttcaaa cacggatcgg ttaactcctc tacatatagc cgtatcaaat 1200  
 aaaaatftaa caatgfttaa acttctattg aacaaagggt ctgatactga cttgctggat 1260  
 aacatgggat gftactctft aatgatcgt gtacaatctg gaaatattga aatatgtagc 1320  
 aactactfta aaaaaataa aatgtccaga actgggaaaa atftgatctg ccagctgtaa 1380  
 tftcatgtag aaaagaagt cftcaggctac tfttcaacaa aggagcagat gtaactaca 1440  
 tctftgaaag aatggaaaa tcatatactg tfttggatft gattaaagaa agfttactctg 1500  
 agacacaaaa gaggtagctg aatgggtact ctcaaaggta cgtgactaat tagctataaa 1560  
 aaggatcggg tftctftatc tatactftaa aagtgaaat aaatacaaaag gftcttggag 1620  
 gftgtgftaa atftgaaagc agaaataatc ataaattatt tcatatcgc gatatccgtt 1680  
 aagfttgtat cftaatctgc agccccacc atggatctgg tgctaaaaag atgccttctt 1740

catttggctg tgataggtgc tttgctggct gtgggggcta caaaagtacc cagaaaccag 1800  
gactggcttg gigtctcaag gcaactcaga accaaagcct ggaacaggca gctgtatcca 1860  
gagtggacag aagcccagag acttgactgc tggagagggt gtcaagtgtc cctcaaggtc 1920  
agtaatgatg ggcctacact gattgggtgca aatgcctcct tctctattgc cttgaacttc 1980  
cctggaagcc aaaaggtatt gccagatact agttctagag gatcattatt taacgtaaac 2040  
taaattgaaa agctatttac aggtacatac ggtgtttttc tggaatcaaa tgattctgat 2100  
tttgaggatt ttatcaatac aataatgaca gtgctaactg gtaaaaaaga aagcaaaaaa 2160  
ttatcatggc taacaatfff tattatafff gtagtatgca tagtggcttt tacgtttctt 2220  
tatttaaagt taatgtgtta agattaaatg gagtaattgg atccccatc gatggggaat 2280  
tcaactggccg tcgttttaca acgtcgtgac tgggaaaacc ctggcgttac ccaacttaat 2340  
cgctttgcag cacatcccc tttcgccagc tggcgtaata gcgaagaggc ccgcaccgat 2400  
cgcccttccc aacagttgcg cagcctgaat ggcgaaatggc gctttgcctg gtttccggca 2460  
ccagaagcgg tcccggaaag ctggctggag tgcgatcttc ctgaggccga tactgtcgtc 2520  
gtcccctcaa actggcagat gcacggttac gatgcgcca tctacaccaa cgtgacctat 2580  
cccattacgg tcaatccgcc gtttgttccc acggagaatc cgacgggttg ttactcgtc 2640  
acatttaatg ttgatgaaag ctggctacag gaaggccaga cggaattat ttttgatggc 2700  
gttaactcgg cgtttcatct gtggtgcaac gggcgtggg tgggttacgg ccaggacagt 2760  
cgtttgccgt ctgaattga cctgagcgca tttttacgcg ccggagaaaa ccgcctcgcg 2820  
gtgatggtgc tgcctggag tgacggcagt tatctggaag atcaggatat gtggcggatg 2880  
agcggcattt tccgtgacgt ctcgttgctg cataaaccga ctacacaaat cagcgatttc 2940  
catgttgcca ctgccttaa tgatgatttc agccgcgctg tactggaggc tgaagttcag 3000  
atgtcggcg agttgcgtga ctacctacgg gtaacagttt ctttatggca gggatgaaacg 3060  
caggtcgcca gcggcaccgc gcctttcggc ggtgaaatta tcgatgagcg tgggtggttat 3120  
gccgatcgcg tcacactacg tctgaacgtc gaaaaccga aactgtggag cgccgaaatc 3180  
ccgaatctct atcgtgcggt ggttgaactg cacaccgccg acggcacgct gattgaagca 3240  
gaagcctgcg atgtcggttt ccgcgagggt cggattgaaa atggtctgct gctgctgaac 3300  
ggcaagccgt tgctgattcg aggcgttaac cgtcacgagc atcatcctct gcatggtcag 3360

gtcatggatg agcagacgat ggtgcaggat atcctgctga tgaagcagaa caactttaac 3420  
gccgtgcgct gttcgatta tccgaacat ccgctgtggt acacgctgtg cgaccgctac 3480  
ggcctgtatg tggtagatga agccaatatt gaaaccacg gcatggtgcc aatgaatcgt 3540  
ctgaccgatg atccgcgctg gctaccggcg atgagcgaac gcgtaacgag aatggtgcag 3600  
cgcgatcgta atcaccgag tgtgatcctc tggctcgtgg ggaatgaatc aggccacggc 3660  
gctaatacag acgctgtgta tcgctggatc aaatctgtcg atccttcccg cccggtgcag 3720  
tatgaaggcg gcggagccga caccacggcc accgatatta ttgcccgat gtacgcgcgc 3780  
gtggatgaag accagccctt cccgctgtg ccgaaatgt ccatcaaaaa atggetttcg 3840  
ctacctggag agacgcgcc gctgatcctt tgcgaatag cccacgcgat gggtaacagt 3900  
cttggcggtt tcgctaaata ctggcaggcg tttcgtcagt atccccgtt acagggcggc 3960  
ttcgtctggg actgggtgga tcagtctctg attaaatag atgaaaacgg caaccctggg 4020  
tcggettacg gcggtgattt tggcgatacg ccgaacgac gccagttctg tatgaacggt 4080  
ctggcttttg ccgaccgac gccgatcca gcgctgacgg aagcaaaaca ccagcagcag 4140  
ttttccagt tccgtttatc cgggcaaacc atcgaagtga ccagcgaata cctgttccgt 4200  
catagcgata acgagctcct gactggatg gtggcctgg atggtaaacc gctggcaagc 4260  
ggatgaagtgc cctggatgt cgtccacaa ggtaacagt tgattgaact gcctgaacta 4320  
ccgcagccgg agagcggcg gcaactctgg ctcacagtac gcgtagtga accgaacgag 4380  
accgatggt cagaagccgg gcacatcagc gcctggcagc agtggcgtct ggcggaaaac 4440  
ctcagtgtga cgtccccgc cgcgtccac gccatcccgc atctgaccac cagcgaatg 4500  
gattttgca tcgagctggg taataagcgt tggcaattta accccagtc aggctttctt 4560  
tcacagatgt ggattggcga taaaaaaca ctgctgacgc cgtgcgcga tcagttcacc 4620  
cgtgcaccgc tggataacga cattggcgtg agtgaagcga cccgattga ccctaacgcc 4680  
tgggtcgaac gctggaaggc ggcgggcat taccaggccg aagcagcgtt gttgcagtgc 4740  
acggcagata cacttgctga tgcggtgctg attacgaccg ctacgcgtg gcagcatcag 4800  
gggaaaacct tatttatcag ccgaaaacc taccgattg atggtagtgg tcaaatggcg 4860  
attaccgttg atgttgaagt ggcgagcgt acaccgacg cggcgcggat tggcctgaac 4920  
tgccagctgg cgcaggtagc agagcgggta aactggctcg gattagggcc gcaagaaaac 4980

tatcccgacc gccttactgc cgctgtttt gaccgetggg atctgccatt gtcagacatg 5040  
 tataccccgt acgtcttccc gagecgaaac ggtctgcgct gcgggacgcg cgaattgaat 5100  
 tatggccac accagtggcg cggecacttc cagttcaaca tcagccggta cagtcaacag 5160  
 caattgatgg aaaccagcca ttcgcatct gctgcacgcg gaagaggcac atggctgaat 5220  
  
 atcgacggtt tccatatggg gattggtggc gacgactcct ggagcccgtc agtatcgcg 5280  
 gaattccagc tgagcgccgg tcgtaccat taccagttgg tctggtgtca aaaataataa 5340  
 taaccgggca ggggggatcc ggagcttacc gcagatcaat tcgatataca gcttatcgat 5400  
 accgtcgacc tcgagtctag aatcgatccc gggttcttta ttctatactt aaaaagtga 5460  
 aataaataca aaggttcttg agggtttgt taaattgaaa gcgagaaata atcataaatt 5520  
 atttcattat cgcgatatcc gttaagttg tategtaate tgcagccccc accatggatc 5580  
 tgggtctaaa aagatgcctt cttcatttgg ctgtgatagg tgctttgctg gctgtggggg 5640  
  
 ctacaaaagt acccagaaac caggactggc ttggtgtctc aaggcaactc agaaccaaag 5700  
 cctggaacag gcagctgtat ccagagtgga cagaagccca gagacttgac tgctggagag 5760  
 gtggccaagt gtccctcaag gtcagtaatg atgggcctac actgattggt gcaaatgcct 5820  
 ccttctctat tgccctgaac ttcctggaa gccaaaaggt attgccagat gggcaggtta 5880  
 tctgggtcaa caataccatc atcaatggga gccaggtgtg gggaggacag ccagtgatc 5940  
 cccaggaaac tgacgatgcc tgcatcttc ctgatggtgg accttgccca tctggctctt 6000  
 ggtctcagaa gagaagcttt gtttatgtct ggaagacctg gggccaatac tggcaagttc 6060  
  
 tagggggccc agtgtctggg ctgagcattg ggacaggcag ggcaatgctg ggcacacaca 6120  
 cgatggaagt gactgtctac catcgccggg gatcccggag ctatgtgctt ctgtctcatt 6180  
 ccagctcagc cttcaccatt atggaccagg tgcccttctc cgtgagcgtg tcccagttgc 6240  
 gggccttgga tggaggaac aagcacttcc tgagaaatca gcctctgacc tttgcctcc 6300  
 agtccatga cccagtggc tatctggctg aagctgacct ctctacacc tgggactttg 6360  
 gagacagtag tggaacctg atctctcggg cacttgtggt cactcactac tacctggagc 6420  
 ctggcccagt cactgttcag gtgtcctgc aggctgcat tctctcacc tctgtggct 6480  
  
 cctcccagt tccaggcacc acagatgggc acaggccaac tgacagggcc cctaacacca 6540  
 cagctggcca agtgcctact acagaagtg tgggtactac acctggtcag gcgccaactg 6600

cagagccctc tggaaaccaca tctgtgcagg tgccaaccac tgaagtcata agcaactgcac 6660  
 ctgtgcagat gccaaactgca gagagcacag gtatgacacc tgagaagggt ccagtttcag 6720  
 aggtcatggg taccacactg gcagagatgt caactccaga ggctacaggt atgacacctg 6780  
 cagaggtatc aattgtgggtg ctttctggaa ccacagctgc acaggttaaca actacagagt 6840  
 gggtaggagac cacagctaga gagctaccta tcctgagcc tgaaggtcca gatgccagct 6900  
  
 caatcatgtc tacggaaagt attacaggtt ccctgggccc cctgctggat ggtacagcca 6960  
 ccttaagget ggtgaagaga caagtcccc tggatttgtt tctgtatcga tatggttctt 7020  
 tttccgtcac cctggacatt gtccagggtt ttgaaagtgc cgagatcctg caggetgtgc 7080  
 cgtccggtga ggggatgca tttgagctga ctgtgtcctg ccaaggcggg ctgcccaagg 7140  
 aagcctgcat ggagatctca tcgccagggt gccagcccc tgcccagcgg ctgtgccagc 7200  
 ctgtgctacc cagcccagcc tgccagctgg ttctgcacca gatactgaag ggtggctcgg 7260  
 ggacatactg cctcaatgtg tctctggctg ataccaacag cctggcagtg gtcagcacc 7320  
  
 agcttateat gctgggtcaa gaagcaggcc ttgggcaggt tccgctgac gtgggcatct 7380  
 tgctgggtgt gatggctgtg gtcttgcatt ctctgatata taggcgcaga cttatgaagc 7440  
 aagacttctc cgtacccag ttgccacata gcagcagtca ctggctgctg ctaccccgca 7500  
 tcttctgctc ttgtccatt ggtgagaaca gcccctcct cagtgggcag caggctgat 7560  
 ttttattcta gtcaaaaa atataaatga ttcacatct gatagaaaa aaatttattg 7620  
 ggagaatatg ataataattt gggatttcaa aattgaaat atataattac aatataaatc 7680  
 tagaccacca tgccaagaga agatgctcac ttcattatg gttacccca gaaggggcac 7740  
  
 ggccactctt acaccacggc tgaagaggcc gctgggatcg gcatcctgac agtgatcctg 7800  
 ggagctttac tgctcatcgg ctgttggat tgtagaagac gaaatggata cagagccttg 7860  
 atggataaaa gtcttcatgt tggcactcaa tgtgcctta caagaagatg cccacaagaa 7920  
 gggtttgatc atcgggacag caaagtgtct cttcaagaga aaaactgtga acctgtggtt 7980  
 cccaatgctc cacctgctta tgagaaactc tctgcagaac agtcaccacc accttattca 8040  
 ccttaatcta gagtcacct gcagcatgc aaaaattgaa attttattt tttttttgg 8100  
 aatataaata atggagtcct tgcagctggt ctttggcatt gacgtgaagg aagcagacc 8160  
 caccggccac tcctatgtcc ttgtcacctg cctaggtctc tcctatgatg gcaataagcg 8220

taaagaagtg gaccccatcg gccacttgta ctagttttta tcccgggttt ttatgactag 8280  
 ttaatcacgg ccgcttataa agatctaaaa tgcataatth ctaaataatg aaaaaaaagt 8340  
 acatcatgag caacgcgtha gtatatttha caatggagat taacgctcta taccgttcta 8400  
 tgtttattga ttcagatgat gtttagaaa agaaagtat tgaatatgaa aactttaatg 8460  
 aagatgaaga tgacgacgat gattattgtt gtaaatctgt ttagatgaa gaagatgacg 8520  
 cgctaaagta tactatggtt acaaagtata agtctatact actaatggcg acttgtgcaa 8580  
 gaaggtatag tatagtgaaa atgttgtag attatgatta tgaaaaacca aataaatcag 8640  
 atccatatct aaaggtatct cctttgcaca taatttcate tttcctagt ttagaatact 8700  
 tttcattata tttgtttaca gctgaagacg aaaaaaatat atcgataata gaagattatg 8760  
 ttaactctgc taataagatg aaatggaatg agtctgtgac tgcagccaag ctggcactg 8820  
 gccgtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg ttaccaact taatcgctt 8880  
 gcagcacatc ccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag aggcccgcac cgatcgccct 8940  
 tccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tggcgctga tgcggtattt tctccttacg 9000  
 catctgtgcg giatttcaca ccgcatatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc 9060  
 gcatagttaa gccagccccc acacccgcca acaccgctg acgcgcctg acgggcttgt 9120  
 ctgctcccgg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag 9180  
 aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt 9240  
 ttataggtha atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga 9300  
 aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaatac attcaaatac gtatccgctc 9360  
 atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatatgaa aaaggaagag tatgagtatt 9420  
 caacatttcc gigtgcacct tttcccttt tttgcggcat ttgccttcc tgtttttgct 9480  
 caccagaaa cgctgggtaa agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt 9540  
 tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt 9600  
 tttcaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg cgtattatc ccgtattgac 9660  
 gccgggcaag agcaactcgg tcgccgata cactattctc agaatgactt ggttgagtac 9720  
 tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct 9780  
 gccataacca tgagtataa cactcggccc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg 9840

aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg 9900  
gaaccggagc tgaatgaagc cataccaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca 9960  
atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttcccggcaa 10020  
caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcgccctt 10080  
ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccgggtg agcgtgggtc tcgcggtatc 10140  
attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg 10200  
agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt 10260  
  
aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac ttagattga tttaaaactt 10320  
catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaatac 10380  
ccttaacgtg agttttcgtt ccaactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct 10440  
tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta 10500  
ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc 10560  
ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac 10620  
ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgcctctgc taatcctgtt accagtggct 10680  
  
gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat 10740  
aaggcgcagc ggtcgggtg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg 10800  
acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcggcac gcttcccga 10860  
gggagaaaagg cggacaggta tccgtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg 10920  
gagcttcag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtctg tcgggtttcg ccacctctga 10980  
cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca gggggcgga gcctatggaa aaaccccagc 11040  
aacgggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct 11100  
  
gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgctt ttgagtgagc tgataccgct 11160  
cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcagc tcagtgagcg aggaagcggga agagcggcca 11220  
atacgaac gcctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg 11280  
tttcccact gaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagta gctcactcat 11340  
taggcacccc aggctttaca ctttatgctt ccggtctgta tgttgtgtgg aattgtgagc 11400  
ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt acgaattgaa ttgcggccgc 11460

aattcaacgc cggcgttaag 11480

<210> 6  
 <211> 11450  
 <212> DNA  
 <213> Synthetic  
 <223> ALVAC

<400> 6  
 acttacaatt tacaatatga aacctacttc gatatttata cgtaaccttt ttattaggta 60  
 aatttctttc ctaagtttat gatgttttgg attcgetatt atacaattga ttcgaataag 120  
 aattgctgcg aaatttatat gtgtttattt gtattaaaaa catattggat tgtttattga 180  
 ttttgtattt ttattatttt cctttacatt atagcattaa taaaatgagt ccttacccca 240  
 atttataaat atagtcaca tatagatatg acaatagcat atgagaaatg ttaatgataa 300  
 tgcttatacg ttctctatta ttctaagca taaattctct tagaacagta ctattaacce 360  
 atgctgtatc actattttag ataaagcgtg gcaatgtatt tcagtcaacc tttctaccta 420  
 aactgtctac attgaattat ccacgttttt acaatttatt gtcgtaagat agccttctat 480  
 cctatgggtca atataatag ttttttagtga ccaacctatt ttgtctaaga cgttataagc 540  
 attttctact tctaagcagc cttaaacatt tgatactggt atttttcggg aaatagagtt 600  
 gctgtagcac attaagaagg tacaaaatc atacacaaag tctataatac tctaagata 660  
 tttgaaaaac atatgaatat aaggcatttg atataattag tacttctttt actttttcat 720  
 atcttcgaca agtgctcgcc aacaactttt gttgttttaa tatgtaagtt ctaccgaatg 780  
 tataatgcaga cactccgata gtacctatta ctgttacgta gagatttacc caaaaacctg 840  
 ttacctaagc tgggattgtg ccttatacca tgagatgtta gaggagaact ttaccgacat 900  
 tacaagttct tatggctccg atatttttag aactactcca tacctcgatt tggacatcaa 960  
 tgacttacgt gttgaagaac agacgtacta cgccacaact ctctgctgat gttttatcac 1020  
 tttctagaca acttcttatt gatacatttg ttacaagaaa tgtcgcctcc gaaatgagga 1080  
 aacacaaacc gtcgaatgga attgtttcaa ttaaaccaat ttgaagataa ccgagtaagc 1140  
 cgcctacatc tataaagttt gtgcctagcc aattgaggag atgtatatcg gcatagttta 1200  
 tttttaaatt gttaccaatt tgaagataac ttgtttccac gactatgact gaacgacctt 1260  
 ttgtacccta catgaggaaa ttactagcga catgttagac ctttataact ttatacatcg 1320

tgtgatgaat tttttttatt ttacaggtct tgacctttt taactagaac ggtegcacatt 1380  
 aagtaccatc ttttcttcac gagtccgatg aaaagtgtgt tectcgtcta catttgatgt 1440  
 agaaactttc ttacctttt agtatatgac aaaaccttaa ctaatttctt tcaatgagac 1500  
 tctgtgtttt ccccatcgac ttacccatga gagtttccat gcactgatta atcgatattt 1560  
 ttccctagccc aagaaataag atatgaattt ttcactttta tttatgtttc caagaactcc 1620  
 caacacaatt taactttcgc tctttattag tatttaataa agtaatagcg ctataggcaa 1680  
 ttcaaacata gcattagacg tccgggggtgg tacctagacc acgatttttc tacggaagaa 1740  
 gtaaaccgac actatccacg aaacgaccga cacccccgat gttttcatgg gtctttggtc 1800  
 ctgaccgaac cacagagttc cgttgagict tggtttcgga ccttgtcctg cgacataggt 1860  
 ctcacctgic ttcgggtctc tgaactgacg acctctccac cagttcacag ggagttccag 1920  
 tcattactac ccggatgtga ctaaccacgt ttacggagga agagataacg gaacttgaag 1980  
 ggaccttcgg ttttcataa cggctatga tcaagatctc ctagtaataa attgcatttg 2040  
 atttaccttt tcgataaatg tccatgtatg ccacaaaaag accttagttt actaagacta 2100  
 aaactcctaa aatagttatg ttattactgt cacgattgac cttttttct ttcgittgtt 2160  
 aatagtaccg attgttaaaa ataataaaa catcatagct atcaccagaa atgcaaagaa 2220  
 ataaatttca attacacaat tctaatttac ctcatnaacc tagggggtag ctaccctta 2280  
 agtgaccggc agcaaaatgt tgcagcactg acccttttgg gaccgcaatg ggttgaatta 2340  
 gcggaacgtc gigttagggg aaagcggctg accgcattat cgcttctccg ggcgtggcta 2400  
 gcgggaaggg ttgtcaacgc gtcggactta ccgcttaccg cgaaacggac caaaggccgt 2460  
 ggtcttcgcc acggcctttc gaccgacctc acgctagaag gactccggct atgacagcag 2520  
 caggggagtt tgaccgtcta cgtgccaatg ctacgcgggt agatgtggtt gcactggata 2580  
 gggtaatgcc agttaggcgg caaacaaggg tgcctcttag gctgcccaac aatgagcgag 2640  
 tgtaaattac aactactttc gaccgatgic cttccggtct gcgcttaata aaaactaccg 2700  
 caattgagcc gcaaagtaga caccacgttg cccgcgacce agccaatgcc ggtcctgtca 2760  
 gcaaacggca gacttaact ggactcgctg aaaaatgcgc ggcctctttt ggcggagcgc 2820  
 cactaccag acgcgacctc actgccgtca atagacctc tagtctata caccgcctac 2880  
 tcgccgtaaa aggcactgca gagcaacgac gtatttggt gatgtgttta gtcgctaaag 2940

gtacaacggt gagcgaaatt actactaaag tcggcgcgac atgacctccg acttcaagtc 3000  
 tacacgccgc tcaacgcact gatggatgcc cattgtcaaa gaaataccgt cccactttgc 3060  
 gtccagcggg cgccgtggcg cggaaagccg ccactttaat agctactcgc accaccaata 3120  
 cggctagcgc agtgtgatgc agacttgagc cttttgggct ttgacacctc gcggctttag 3180  
 ggcttagaga tagcacgcca ccaacttgac gtgtggcggc tgccgtgcga ctaacttcgt 3240  
 cttcggacgc tacagccaaa ggcgctccac gcctaacttt taccagacga cgacgacttg 3300  
  
 ccgttcggca acgactaagc tccgaattg gcagtgctcg tagtaggaga cgtaccagtc 3360  
 cagtacctac tcgtctgcta ccacgtecta taggacgact acttcgtctt gttgaaattg 3420  
 cggcacgcga caagcgtaat aggcttggtg ggcgacacca tgtcgcacac gctggcgatg 3480  
 ccggacatac accacctact tcggttataa ctttgggtgc cgtaccacgg ttacttagca 3540  
 gactggctac taggcgcgac cgatggccgc tactcgcttg cgattgcgc ttaccacgtc 3600  
 gcgctagcat tagtgggctc aactagtag accagcgacc cttacttag tccggtgccg 3660  
 cgattagtgc tgcgcgacat agcgacctag ttagacagc taggaagggc gggccacgtc 3720  
  
 atacttccgc cgctcggct gtggtgccgg tggtataat aaacgggcta catgcgcgcg 3780  
 cacctactic tggtcgggaa gggccgacac ggctttacca ggtagttttt taccgaaagc 3840  
 gatggacctc tctgcgcggg cgactaggaa acgcttatgc gggcgcgcta cccattgtca 3900  
 gaaccgcaa agcgatttat gaccgtccgc aaagcagtca taggggcaaa tgtcccgcg 3960  
 aagcagacc tgaccacct agtcagcgc taatttatac tacttttgcc gttgggcacc 4020  
 agccgaatgc cgccactaaa accgctatgc ggcttgctag cggcgaagac atacttgcca 4080  
 gaccagaaac ggctggcgtg cggcgtaggt cgcgactgcc ttcgttttgt ggtcgtcgtc 4140  
  
 aaaaaggca aggcaaatag gcccgtttgg tagcttact ggtcgttat ggacaaggca 4200  
 gtatcgctat tgctcgagga cgtgacctac caccgcgacc taccattcgg cgaccgttcg 4260  
 ccacttcacg gagacctaca gcgaggtgtt ccatttgcga actaacttga cggacttgat 4320  
 ggcgtcggcc tctcgcggcc cgttagacc gagtgtcatg cgcacacgt tggcttgcgc 4380  
 tggcgtacca gtcttcggcc cgttagtcg cggaccgtcg tcaccgcaga ccgcttttg 4440  
 ggtcacact gcgagggcg gcgaggggtg cggtagggcg tagactggtg gtcgctttac 4500  
 ctaaaaacgt agctcgacc attattcgca accgttaaat tggcggtcag tccgaaagaa 4560

agtgtctaca cctaaccgct attttttgtt gacgactgcg gcgacgcgct agtcaagtgg 4620  
 gcacgtggcg acctattgct gtaaccgcat tcacttcgct gggcgtaact gggattgcgg 4680  
 acccagcttg cgaccttcg ccgcccggta atggtcggc ttcgtcgcaa caacgtcacg 4740  
 tgccgtctat gigaacgact acgccacgac taatgctggc gagtgcgcac cgtcgtagtc 4800  
 cccttttggga ataaatagtc ggccttttgg atggcctaac taccatcacc agtttaccgc 4860  
 taatggcaac tacaacttca ccgctcgcta tgtggcgtag gccgcgccta accggacttg 4920  
 acggtcgacc gctccatcg tctcgcccat ttgaccgagc ctaatccgg cgttcttttg 4980  
  
 atagggctgg cggaatgacg gcggacaaaa ctggcgacce tagacggtaa cagtctgtac 5040  
 atatggggca tgcagaaggg ctgcttttgg ccagacgga cgcctgcgc gcttaactta 5100  
 ataccgggtg tggtcaccgc gccctgaag gtcaagttgt agtcggccat gtcagttgtc 5160  
 gttaactacc tttggtcggg aagcggtaga cgacgtgcgc ctctccgtg taccgactta 5220  
 tagctgcaa aggtatacc ctaaccaccg ctgctgagga cctcgggag tcatagccgc 5280  
 ctttaaggtcg actcgcggcc agcgatggtg atggcaacc agaccacagt ttttattatt 5340  
 attgcccgt cccccctagg cctgaaatag cgtctagtta agctatagtt cgaatagcta 5400  
  
 tggcagctgg agctcagatc ttagctaggg cccaagaaat aagatatgaa ttttccactt 5460  
 ttatttatgt ttccaagaac tccaacaca atttaacttt cgctctttat tagtatttaa 5520  
 taaagtaata gcctatagg caattcaac atagcattag acgtcggggg tggtagctag 5580  
 accacgattt tctacggaa gaagtaaac gacactatcc acgaaacgac cgacaccccc 5640  
 gatgttttca tgggtctttg gtcctgaccg aaccacagag ttccgttgag tcttggtttc 5700  
 ggaccttgc cgtcgacata ggtctcacct gtcttcgggt ctctgaactg acgaccttc 5760  
 caccagtcca caggagttc cagtcattac taccggatg tgactaacca cgtttacgga 5820  
  
 ggaagagata acggaacttg aaggacctt cggttttcca taacggtcta cccgtccaat 5880  
 agaccagtt gttatggtag tagttacct cggccacac ccctcctgtc ggtcacatag 5940  
 gggcctttg actgctacgg acgtagaagg gactaccacc tggaacgggt agaccagaaa 6000  
 ccagagtctt ctcttcgaaa caaatacaga cttctggac cccggttatg accgttcaag 6060  
 atccccggg tcacagacc gactcgtaac cctgtccgtc ccgttacgac ccgtgtgtgt 6120  
 gctaccttca ctgacagatg gtagcggccc ctaggcctc gatacacgga gaacagtaa 6180

ggtcagtcg gaagtggtaa tacctgggcc acggaagag gcactcgcac aggggtcaacg 6240  
 cccggaacct acctcccttg ttcgtgaagg actctttagt cggagactgg aaacgggagg 6300  
 tcgaggtact ggggtcaccg atagaccgac ttcgactgga gaggatgtgg accctgaaac 6360  
 ctctgtcatc accttgggac tagagagccc gtgaacacca gtgagtatga atggacctcg 6420  
 gaccgggtca gtgacaagtc caccaggacg tccgacggtg aggagagtgg aggacaccga 6480  
 ggaggggtca aggtccgtgg tgtctaccgg tgtccggtt acgtctccgg ggattgtggt 6540  
 gtcgaccggt tcaccgatga tgtcttcaac acctatgatg tggaccagtc cgcggttgac 6600  
 gtctcgggag accttgggtg agacacgtcc acggttgggt acttcagtat tcgtgacgtg 6660  
 gacacgtcta cggttgacgt ctctcgtgc catactgtgg actcttccac ggtcaaagtc 6720  
 tccagtacc atggtgtgac cgtctctaca gttgaggtct cccgatgtcca tactgtggac 6780  
 gtctccatag ttaacaccac gaaagacctt ggtgtcgacg tgtccattgt tgatgtctca 6840  
 cccacctctg gtgtcgatct ctccgatgat agggactcgg acttccaggt ctaccgtcga 6900  
 gttagtacag atgcctttca taatgtccaa gggaccgggg ggacgaccta ccatgtcggg 6960  
 ggaattccga ccacttctct gttcaggggg acctaacaca agacatagct ataccaagga 7020  
 aaaggcagtg ggacctgtaa cagggtccat aactttcacg gctctaggac gtccgacacg 7080  
 gcagccact cccctacgt aaactcgact gacacaggac ggttccgccc gacgggttcc 7140  
 ttccgacgta cctctagagt agcggtecca cggtcggggg acgggtcgcc gacacggtcg 7200  
 gacacgatgg gtcgggtcgg acggtcgacc aagacgtggt ctatgacttc ccaccgagcc 7260  
 cctgtatgac ggagttacac agagaccgac tatggttgtc ggaccgtcac cagtctgagg 7320  
 tcgaatagta cggaccagtt ctctgtccgg aaccgtcca aggcgactag caccctaga 7380  
 acgaccacaa ctaccgacac caggaacgta gagactatat atccgcgtct gaatacttcg 7440  
 ttctgaagag gcatggggtc aacggtgiat cgtcgtcagt gaccgacgca gatggggcgt 7500  
 agaagacgag aacagggtaa ccactcttgt cgggggagga gtcacccgtc gtccagacta 7560  
 aaaataagat caagtttttt tataattact aagtggtaga ctatcttttt tttaaataac 7620  
 cctcttatac tattataaaa ccctaaagt ttaactttta tatattaatg ttatatttag 7680  
 atctgggtgt acggttctct tctacgagtg aagtagatac caatgggggtt cttccccgtg 7740  
 ccggtgagaa tgtggtgccg acttctccgg cgaccctagc cgtaggactg tcactaggac 7800

cctcagaatg acgagtagcc gacaaccata acatcttctg ctttacctat gtctcggaac 7860  
 tacctatfff cagaagtaca accgtgagtt acacggaatt gttctttctac ggggtgttctt 7920  
 cccaaactag tagccctgtc gtttcacaga gaagttctct ttttgacact tggacaccaa 7980  
 gggttacgag gtggacgaat actctttgag agacgtcttg tcagtgggtg tggataaagt 8040  
 ggaattagat ctacagctgga cgtccgtacg tttttaactt taaaataaaa aaaaaaac 8100  
 ttatatttat tacctcagga acgtcgacca gaaaccgtaa ctgcacttcc ttcgtctggg 8160  
 gtggccgggtg aggatacagg aacagtggac ggatccagag aggatactac cgttattcgc 8220  
 atttcttcac ctggggtagc cggtgaacat gatcaaaaat agggcccaaa aatactgatc 8280  
 aattagtgcc ggcgaatatt tctagatfff acgtattaaa gatttattac tttttttca 8340  
 tgtagtactc gttgcgcaat catataaaat gttacctcta attgcgagat atggcaagat 8400  
 acaataaact aagtctacta caaaatcttt tctttcaata acttatactt ttgaaattac 8460  
 ttctacttct actgctgcta ctaataacaa catttagaca aaatctactt cttctactgc 8520  
 gcgatttcat atgataccaa tgtttcatat tcagatatga tgattaccgc tgaacacgtt 8580  
 cttccatac atatacttt tacaacaatc taataactaat actttttggt ttatttagtc 8640  
 taggtataga tttccataga ggaaacgtgt attaaagtag ataaggatca aatcttatga 8700  
 aaagtaatat aaacaaatgt cgacttctgc tttttttata tagctattat cttctaatac 8760  
 aattgagacg attattctac ttttaacttac tcagacactg acgtcggttc gaaccgtgac 8820  
 cggcagcaaa atgttgacgc actgaccctt ttgggaccgc aatgggttga attagcggaa 8880  
 cgtcgtgtag ggggaaagcg gtcgaccgca ttatcgcttc tccgggcgtg gctagcggga 8940  
 agggttgtca acgcgtcgga cttaccgctt accgaggact acgccataaa agaggaatgc 9000  
 gtagacacgc cataaagtgt ggcgtatacc acgtgagagt catgttagac gagactacgg 9060  
 cgtatcaatt cggtcggggc tgtgggcgggt tgtgggcgac tgcgcgggac tgcccgaaca 9120  
 gacgagggcc gtaggcgaat gtctgttcga cactggcaga ggcctcgcac gtacacagtc 9180  
 tccaaaagtg gcagtagtgg ctttgccgcg tctgctttcc cggagacta tgcggataaa 9240  
 aatatccaat tacagtacta ttattaccaa agaactgca gtccaccgtg aaaagcccct 9300  
 ttacacgcgc cttggggata aacaaataaa aagatttatg taagtttata catagcggag 9360  
 tactctgtta ttgggactat ttacgaagtt attataactt tttccttctc atactcataa 9420

gttgtaaagg cacagcggga ataagggaaa aaacgccgta aaacggaagg acaaaaacga 9480  
 gtgggtcttt gcgaccactt tcattttcta cgacttctag tcaaccacag tgctcaccca 9540  
 atgtagcttg acctagagtt gtcgccattc taggaactct caaaagcggg gcttcttgca 9600  
 aaaggttact actcgtgaaa atttcaagac gatacaccgc gccataatag ggcataactg 9660  
 cggcccgttc tcgttgagcc agcggcgtat gtgataagag tcttactgaa ccaactcatg 9720  
 agtggtcagt gctttttcgt agaatgccta ccgtactgtc attctcttaa tacgtcacga 9780  
 cggtatggg actcactatt gtgacgccgg ttgaatgaag actgttgcta gcctcctggc 9840  
 ttctcgtatt ggcgaaaaaa cgtgttgiac ccctagtagc attgagcggg actagcaacc 9900  
 cttggcctcg acttacttcc gtatggtttg ctgctcgcac tgtggtgcta cggacatcgt 9960  
 taccgttggt gcaacgcgtt tgataattga ccgcttgatg aatgagatcg aagggccggt 10020  
 gttaattatc tgacctacct ccgcctatit caacgtcctg gtgaagacgc gagccgggaa 10080  
 ggccgaccga ccaaataacg actatitaga cctcggccac tcgcaccagc agcgccatag 10140  
 taacgtcgtg accceggctc accattcggg agggcatagc atcaatagat gtgctgcccc 10200  
 tcagtcggtt gatacctact tgcittatct gtctagcgac tctatccacg gagtgactaa 10260  
 ttcgtaacca ttgacagtct ggttcaaatg agtatatatg aaatctaact aaattttgaa 10320  
 gtaaaaatta aattttccta gatccacttc taggaaaaac tattagagta ctggttttag 10380  
 ggaattgcac tcaaaagcaa ggtgactcgc agtctggggc atcttttcta gtttcctaga 10440  
 agaactctag gaaaaaaga cgcgcattag acgacgaacg tttgtttttt tgggtggcgat 10500  
 ggtcggcacc aaacaaacgg cctagtctc gatggttgag aaaaaggctt ccattgaccg 10560  
 aagtcgtctc cgtctatgg tttatgacag gaagatcaca tcggcatcaa tccggtggtg 10620  
 aagtcttga gacatcgtgg cggatgtatg gagcgagacg attaggacaa tggtcaccga 10680  
 cgacggtcac cgtattcag cacagaatgg cccaacctga gtctctgctat caatgccta 10740  
 ttccgctcg ccagcccacg ttgccccca agcacgtgtg tcgggtcgaa cctcgttgc 10800  
 tggatgtggc ttgactctat ggatgtcgca ctcgatactc tttcgggtg cgaaggctt 10860  
 ccctctttcc gectgtccat aggeccattc cgtcccagc cttgtcctct cgcgtgctcc 10920  
 ctcaaggctc ccctttgcg gaccatagaa atatcaggac agcccaaagc ggtggagact 10980  
 gaactcgcag ctaaaaacac tacgagcagt cccccgcct cggatacctt tttcgggtcg 11040

ttgcgccgga aaaatgccaa ggaccggaaa acgaccggaa aacgagtgtg caagaaagga 11100  
cgcaataggg gactaagaca cctattggca taatggcgga aactcactcg actatggcga 11160  
gcgcgctcgg cttgctggct cgcgctcctc agtcactcgc tccttcgect tctcgcgggt 11220  
tatgcgtttg gcggagaggg gcgcgcaacc ggctaagtaa ttacgtcgac cgtgctgtcc 11280  
aaagggctga cctttcgccc gtcactcgcg ttgcgttaat tacactcaat cgagtgagta 11340  
atccgtgggg tccgaaatgt gaaatacga ggcgagcat acaacacacc ttaacactcg 11400  
cctattgtta aagtgtgtcc tttgtcgata ctggtactaa tgettaactt 11450

<210> 7  
<211> 180  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp  
1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly  
20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala  
35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro  
50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala  
65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe  
85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp  
100 105 110

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val  
115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln

130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met

145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Val Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser  
165 170 175

Gly Gln Arg Arg  
180

<210> 8  
<211> 552  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ser Pro Leu Trp Trp Gly Phe Leu Leu Ser Cys Leu Gly Cys Lys  
1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ser Leu Val Asn Lys Glu Cys Cys Pro Arg Leu Gly Ala Glu Ser  
35 40 45

Ala Asn Val Cys Gly Ser Gln Gln Gly Arg Gly Gln Cys Thr Glu Val  
50 55 60

Arg Ala Asp Thr Arg Pro Trp Ser Gly Pro Tyr Ile Leu Arg Asn Gln  
65 70 75 80

Asp Asp Arg Glu Leu Trp Pro Arg Lys Phe Phe His Arg Thr Cys Lys

85 90 95

Cys Thr Gly Asn Phe Ala Gly Tyr Asn Cys Gly Asp Cys Lys Phe Gly  
100 105 110

Trp Thr Gly Pro Asn Cys Glu Arg Lys Lys Pro Pro Val Ile Arg Gln  
115 120 125

Asn Ile His Ser Leu Ser Pro Gln Glu Arg Glu Gln Phe Leu Gly Ala



Gly Phe Asp Lys Ala Asp Gly Thr Leu Asp Ser Gln Val Met Ser Leu  
 355 360 365

His Asn Leu Val His Ser Phe Leu Asn Gly Thr Asn Ala Leu Pro His  
 370 375 380

Ser Ala Ala Asn Asp Pro Ile Phe Val Val Ile Ser Asn Arg Leu Leu  
 385 390 395 400

Tyr Asn Ala Thr Thr Asn Ile Leu Glu His Val Arg Lys Glu Lys Ala  
 405 410 415

Thr Lys Glu Leu Pro Ser Leu His Val Leu Val Leu His Ser Phe Thr  
 420 425 430

Asp Ala Ile Phe Asp Glu Trp Met Lys Arg Phe Asn Pro Pro Ala Asp  
 435 440 445

Ala Trp Pro Gln Glu Leu Ala Pro Ile Gly His Asn Arg Met Tyr Asn  
 450 455 460

Met Val Pro Phe Phe Pro Pro Val Thr Asn Glu Glu Leu Phe Leu Thr  
 465 470 475 480

Ser Asp Gln Leu Gly Tyr Ser Tyr Ala Ile Asp Leu Pro Val Ser Val  
 485 490 495

Glu Glu Thr Pro Gly Trp Pro Thr Thr Leu Leu Val Val Met Gly Thr  
 500 505 510

Leu Val Ala Leu Val Gly Leu Phe Val Leu Leu Ala Phe Leu Gln Tyr  
 515 520 525

Arg Arg Leu Arg Lys Gly Tyr Thr Pro Leu Met Glu Thr His Leu Ser  
 530 535 540

Ser Lys Arg Tyr Thr Glu Glu Ala  
 545 550

<210> 9  
 <211> 661

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly  
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp  
20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu  
35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly  
50 55 60

Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala  
65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val  
85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly  
100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp  
115 120 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser  
130 135 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp  
145 150 155 160

Gln Phe Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg  
165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg  
180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr  
195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala  
 210 215 220

Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe  
 225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu  
 245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg  
 260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala  
 275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser  
 290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro  
 305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr  
 325 330 335

Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln  
 340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr  
 355 360 365

Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val  
 370 375 380

Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met  
 385 390 395 400

Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala  
 405 410 415

Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro  
 420 425 430

Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu  
 435 440 445

Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu  
 450 455 460

Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr  
 465 470 475 480

Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala  
 485 490 495

Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu  
 500 505 510

Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile  
 515 520 525

Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val  
 530 535 540

Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly  
 545 550 555 560

Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser  
 565 570 575

Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly  
 580 585 590

Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala  
 595 600 605

Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp  
 610 615 620

Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu  
 625 630 635 640

Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu  
 645 650 655

Ser Gly Gln Gln Val  
 660

<210> 10

<211> 661

<212> PRT

<213> Synthetic

<223> Homo sapiens

<400> 10

Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly  
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp  
 20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu  
 35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly  
 50 55 60

Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala  
 65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val  
 85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly  
 100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp  
 115 120 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser  
 130 135 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp  
 145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg  
 165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg  
 180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr  
 195 200 205

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala  
 210 215 220

Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe  
 225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu  
 245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg  
 260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Val  
 275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser  
 290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro  
 305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr  
 325 330 335

Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln  
 340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr  
 355 360 365

Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val  
 370 375 380

Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met  
 385 390 395 400

Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala  
 405 410 415

Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro  
 420 425 430

Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu  
 435 440 445

Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu  
 450 455 460

Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr  
 465 470 475 480

Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala  
 485 490 495

Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu  
 500 505 510

Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile  
 515 520 525

Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val  
 530 535 540

Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly  
 545 550 555 560

Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser  
 565 570 575

Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly  
 580 585 590

Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala  
 595 600 605

Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp  
 610 615 620

Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu  
 625 630 635 640

Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu  
 645 650 655

Ser Gly Gln Gln Val  
 660

<210> 11  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 11

Met Pro Arg Glu Asp Ala His Phe Ile Tyr Gly Tyr Pro Lys Lys Gly  
 1 5 10 15

His Gly His Ser Tyr Thr Thr Ala Glu Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile  
 20 25 30

Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile Gly Cys Trp Tyr Cys  
 35 40 45

Arg Arg Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val  
 50 55 60

Gly Thr Gln Cys Ala Leu Thr Arg Arg Cys Pro Gln Glu Gly Phe Asp  
 65 70 75 80

His Arg Asp Ser Lys Val Ser Leu Gln Glu Lys Asn Cys Glu Pro Val  
 85 90 95

Val Pro Asn Ala Pro Pro Ala Tyr Glu Lys Leu Ser Ala Glu Gln Ser  
 100 105 110

Pro Pro Pro Tyr Ser Pro  
115

<210> 12  
<211> 208  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ser Asp Asn Lys Lys Pro Asp Leu Ala His Ser Gly Ser Gly Gly  
1 5 10 15

Asp Gly Asp Gly Asn Arg Cys Asn Leu Leu His Arg Tyr Ser Leu Gln  
20 25 30

Gly Ile Leu Pro Tyr Leu Gly Trp Leu Val Phe Ala Val Val Thr Thr  
35 40 45

Ser Phe Leu Ala Leu Glu Met Phe Ile Asp Ala Leu Tyr Gln Gln Glu  
50 55 60

Tyr Gln Arg Asp Val Ala Trp Ile Ala Arg Gln Ser Lys Arg Met Ser  
65 70 75 80

Ser Val Asp Gln Asp Gln Asp Asp Gln Asp Asp Gln Asp Asp Tyr Tyr  
85 90 95

Gln Gln Gln Gln Leu Gln Asn Leu Met Asp Asp Gln Ser Gln Asp Gln  
100 105 110

Ala Gln Gln Gln Met Ser Val Gln Met Gly Ala Gly Ala Gln Gln Met  
115 120 125

Gly Ala Gly Ala Asn Cys Ala Cys Val Pro Gly His His Leu Arg Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Lys Cys Arg Met Ile Tyr Phe Phe His Asp Pro Asn Phe  
145 150 155 160

Leu Val Ser Ile Pro Val Asn Pro Lys Gln Glu Met Gln Cys Arg Cys  
165 170 175

Gln Asn Ala Asp Gln Gln Val Ala Met Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln  
 180 185 190

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Met Gly Asn Pro Asp Gly Phe Ser Pro  
 195 200 205

<210> 13

<211> 314

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Ala Leu  
 1 5 10 15

Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala  
 20 25 30

Thr Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val  
 35 40 45

Thr Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser  
 50 55 60

Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp  
 65 70 75 80

Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser  
 85 90 95

Thr Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys  
 100 105 110

Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu  
 115 120 125

Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln  
 130 135 140

Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu  
 145 150 155 160

Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr  
 165 170 175

Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp  
 180 185 190

Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile  
 195 200 205

Ile Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu  
 210 215 220

Leu Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Leu Gly  
 225 230 235 240

Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu  
 245 250 255

Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu  
 260 265 270

Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His  
 275 280 285

His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu  
 290 295 300

His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu  
 305 310

<210> 14  
 <211> 288  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Met Gly His Thr Arg Arg Gln Gly Thr Ser Pro Ser Lys Cys Pro Tyr  
 1 5 10 15

Leu Asn Phe Phe Gln Leu Leu Val Leu Ala Gly Leu Ser His Phe Cys  
 20 25 30

Ser Gly Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu  
 35 40 45

Ser Cys Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile  
 50 55 60

Tyr Trp Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp  
 65 70 75 80

Met Asn Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr  
 85 90 95

Asn Asn Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly  
 100 105 110

Thr Tyr Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg  
 115 120 125

Glu His Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr  
 130 135 140

Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile  
 145 150 155 160

Ile Cys Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu  
 165 170 175

Glu Asn Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp  
 180 185 190

Pro Glu Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met  
 195 200 205

Thr Thr Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg  
 210 215 220

Val Asn Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro  
 225 230 235 240

Asp Asn Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly  
 245 250 255

Ile Phe Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg  
 260 265 270

Glu Arg Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val  
 275 280 285

<210> 15

<211> 250

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Val Ala Gly Ser Asp Ala Gly Arg Ala Leu Gly Val Leu Ser Val  
 1 5 10 15

Val Cys Leu Leu His Cys Phe Gly Phe Ile Ser Cys Phe Ser Gln Gln  
 20 25 30

Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val Pro Ser Asn  
 35 40 45

Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp Lys Val Ala  
 50 55 60

Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe Lys Asn Arg  
 65 70 75 80

Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Thr  
 85 90 95

Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn Ile Thr Asp  
 100 105 110

Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu Pro Ser Pro Thr  
 115 120 125

Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val Gln Cys Met Ile  
 130 135 140

Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met Tyr Ser Trp Asp  
 145 150 155 160

Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile Tyr Phe Lys  
 165 170 175

Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu Ser Asn Pro  
 180 185 190

Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys Ile Pro Ser  
 195 200 205

Ser Gly His Ser Arg His Arg Tyr Ala Leu Ile Pro Ile Pro Leu Ala  
 210 215 220

Val Ile Thr Thr Cys Ile Val Leu Tyr Met Asn Gly Ile Leu Lys Cys  
 225 230 235 240

Asp Arg Lys Pro Asp Arg Thr Asn Ser Asn  
 245 250

<210> 16  
 <211> 532  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ala Pro Ser Ser Pro Arg Pro Ala Leu Pro Ala Leu Leu Val Leu  
 1 5 10 15

Leu Gly Ala Leu Phe Pro Gly Pro Gly Asn Ala Gln Thr Ser Val Ser  
 20 25 30

Pro Ser Lys Val Ile Leu Pro Arg Gly Gly Ser Val Leu Val Thr Cys  
 35 40 45

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

Pro Lys Lys Glu Leu Leu Leu Pro Gly Asn Asn Arg Lys Val Tyr Glu  
 65 70 75 80

Leu Ser Asn Val Gln Glu Asp Ser Gln Pro Met Cys Tyr Ser Asn Cys  
85 90 95

Pro Asp Gly Gln Ser Thr Ala Lys Thr Phe Leu Thr Val Tyr Trp Thr  
100 105 110

Pro Glu Arg Val Glu Leu Ala Pro Leu Pro Ser Trp Gln Pro Val Gly  
115 120 125

Lys Asn Leu Thr Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Gly Ala Pro Arg Ala  
130 135 140

Asn Leu Thr Val Val Leu Leu Arg Gly Glu Lys Glu Leu Lys Arg Glu  
145 150 155 160

Pro Ala Val Gly Glu Pro Ala Glu Val Thr Thr Thr Val Leu Val Arg  
165 170 175

Arg Asp His His Gly Ala Asn Phe Ser Cys Arg Thr Glu Leu Asp Leu  
180 185 190

Arg Pro Gln Gly Leu Glu Leu Phe Glu Asn Thr Ser Ala Pro Tyr Gln  
195 200 205

Leu Gln Thr Phe Val Leu Pro Ala Thr Pro Pro Gln Leu Val Ser Pro  
210 215 220

Arg Val Leu Glu Val Asp Thr Gln Gly Thr Val Val Cys Ser Leu Asp  
225 230 235 240

Gly Leu Phe Pro Val Ser Glu Ala Gln Val His Leu Ala Leu Gly Asp  
245 250 255

Gln Arg Leu Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Ser Ala  
260 265 270

Lys Ala Ser Val Ser Val Thr Ala Glu Asp Glu Gly Thr Gln Arg Leu  
275 280 285

Thr Cys Ala Val Ile Leu Gly Asn Gln Ser Gln Glu Thr Leu Gln Thr  
290 295 300

Val Thr Ile Tyr Ser Phe Pro Ala Pro Asn Val Ile Leu Thr Lys Pro  
305 310 315 320

Glu Val Ser Glu Gly Thr Glu Val Thr Val Lys Cys Glu Ala His Pro  
325 330 335

Arg Ala Lys Val Thr Leu Asn Gly Val Pro Ala Gln Pro Leu Gly Pro  
340 345 350

Arg Ala Gln Leu Leu Leu Lys Ala Thr Pro Glu Asp Asn Gly Arg Ser  
355 360 365

Phe Ser Cys Ser Ala Thr Leu Glu Val Ala Gly Gln Leu Ile His Lys  
370 375 380

Asn Gln Thr Arg Glu Leu Arg Val Leu Tyr Gly Pro Arg Leu Asp Glu  
385 390 395 400

Arg Asp Cys Pro Gly Asn Trp Thr Trp Pro Glu Asn Ser Gln Gln Thr  
405 410 415

Pro Met Cys Gln Ala Trp Gly Asn Pro Leu Pro Glu Leu Lys Cys Leu  
420 425 430

Lys Asp Gly Thr Phe Pro Leu Pro Ile Gly Glu Ser Val Thr Val Thr  
435 440 445

Arg Asp Leu Glu Gly Thr Tyr Leu Cys Arg Ala Arg Ser Thr Gln Gly  
450 455 460

Glu Val Thr Arg Glu Val Thr Val Asn Val Leu Ser Pro Arg Tyr Glu  
465 470 475 480

Ile Val Ile Ile Thr Val Val Ala Ala Ala Val Ile Met Gly Thr Ala  
485 490 495

Gly Leu Ser Thr Tyr Leu Tyr Asn Arg Gln Arg Lys Ile Lys Lys Tyr  
500 505 510

Arg Leu Gln Gln Ala Gln Lys Gly Thr Pro Met Lys Pro Asn Thr Gln

515

520

525

Ala Thr Pro Pro  
530

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Ser Arg Arg His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His  
1                   5                           10                           15