



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0129032  
(43) 공개일자 2019년11월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 14/005 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
C12N 15/86 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07K 14/005 (2013.01)  
A61K 39/145 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7021716  
(22) 출원일자(국제) 2017년12월28일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2019년07월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/068800  
(87) 국제공개번호 WO 2018/126060  
국제공개일자 2018년07월05일  
(30) 우선권주장  
62/439,865 2016년12월28일 미국(US)  
62/550,167 2017년08월25일 미국(US)

(71) 출원인  
인벡스, 인크.  
미국, 91107 캘리포니아주, 패서디나, 이스트 팟  
힐 불러바드 2265  
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아  
미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 5층 프랭  
클린 스트리트 1111  
(72) 발명자  
영 아서  
미국 90095 캘리포니아주 사이프러스 트리메조 드  
라이브 4846  
선 렌  
미국 90095-7191 캘리포니아주 로스앤젤레스 월셔  
불러바드 10889 스위트 920  
우 니콜라스 씨  
미국 90095-7191 캘리포니아주 로스앤젤레스 월셔  
불러바드 10889 스위트 920  
(74) 대리인  
김진희, 김태홍

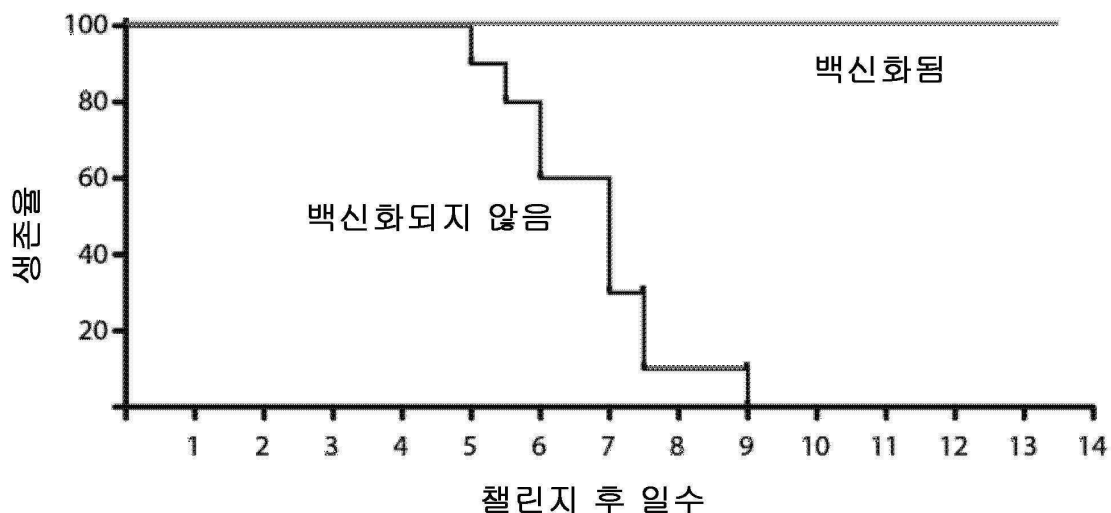
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 인플루엔자 백신

(57) 요약

본 출원에서, 펩티드 기반 백신, 핵산 기반 백신, 재조합 바이러스 기반 백신, 항체 기반 백신, 및 바이러스 기  
반 백신을 포함하는, 백신, 예를 들어 인플루엔자 백신에 관한 조성물이 제공된다. 또한, 본 출원에서 백신을 위  
한 에피토프를 확인하는 방법, 백신의 제조 방법, 백신의 제형화 방법, 및 백신의 투여 방법을 포함하는, 백신,  
예를 들어 인플루엔자 백신에 관한 방법이 제공된다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

**A61P 31/16** (2018.01)

**C12N 15/86** (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/543 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C12N 2710/10343 (2013.01)

C12N 2760/16134 (2013.01)

C12N 2760/16234 (2013.01)

C12N 2760/16334 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 51, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 제1 서열; 및 서열번호 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 32, 33, 34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 제2 서열을 포함하는 폴리펩티드.

#### 청구항 2

서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 제1 서열; 및 서열번호 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 제2 서열을 포함하는 폴리펩티드.

#### 청구항 3

- a. 서열번호 8, 11, 12, 40, 41, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는
- b. 서열번호 2 또는 43의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 44, 45, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는
- c. 서열번호 21, 22, 24, 26, 30, 32, 49, 53, 60, 70, 85, 86, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 51, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는
- d. 서열번호 17, 20, 29, 31, 33, 34, 44, 45, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 또는 91의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는
- e. 서열번호 2 또는 43의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는
- f. 서열번호 3, 51, 또는 52의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는
- g. 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 21, 22, 24, 26, 30, 32, 49, 53, 60, 70, 85, 86, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도

75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는

h. 서열번호 2, 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 43, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 상이한 서열로서, 제1 서열 및 제2 상이한 서열을 포함하는 연속 서열은 PB1, PA, 또는 NP에서 발견되지 않는 것인 서열

을 포함하는 폴리펩티드.

#### 청구항 4

제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열을 포함하는 폴리펩티드로서, 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 각각은 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94로 구성되는 군으로부터 선택된 상이한 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 포함하고, 폴리펩티드는 자연 발생하지 않는 것인 폴리펩티드.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 중 적어도 하나는 서열번호 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 72-78, 82, 83, 85-91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 포함하는 것인 폴리펩티드.

#### 청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 중 적어도 하나는 서열번호 2, 3, 43, 51, 및 52로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 포함하는 것인 폴리펩티드.

#### 청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 중 적어도 하나는 서열번호 8, 11, 12, 40, 41, 58, 59, 61, 62, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 포함하는 것인 폴리펩티드.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 인플루엔자 B의 NP 단백질의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 가진 서열을 추가로 포함하는 폴리펩티드.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 116, 117, 또는 118의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 가진 서열을 추가로 포함하는 폴리펩티드.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 서열은 길이가 최대 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산인 폴리펩티드.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 서열 및 제2 서열은 직접 연결되는 것인 폴리펩티드.

#### 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 서열 및 제2 서열은 링커에 의해 연결되는 것인 폴리펩티드.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 링커는 복수의 글리신, 알라닌, 아르기닌, 발린, 또는 라이신을 포함하는 것인 폴리펩티드.

### 청구항 14

제12항에 있어서, 링커는 서열 RVKR(서열번호 110)을 포함하는 것인 폴리펩티드.

### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 GALNNRFQIKGVELKSK(서열번호 103)를 추가로 포함하는 폴리펩티드.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 서열번호 103은 폴리펩티드의 아미노 말단 부분에 연결되는 것인 폴리펩티드.

### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 및 94를 포함하는 폴리펩티드.

### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 폴리펩티드인 폴리펩티드.

### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드를 포함하는 조성물.

### 청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

### 청구항 21

제19항에 있어서, 단리된 폴리뉴클레오티드.

### 청구항 22

제20항 또는 제21항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물.

### 청구항 23

제20항 또는 제21항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

### 청구항 24

제23항에 있어서, 비인간 영장류 벡터인 벡터.

### 청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 아데노바이러스 벡터인 벡터.

### 청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 침팬지 아데노바이러스 벡터인 벡터.

### 청구항 27

제26항에 있어서, 침팬지 아데노바이러스 벡터는 C68(AdC68)(서열번호 104), C7(AdC7), C6(AdC6)(서열번호 105), Pan7, 또는 Pan9의 서열의 적어도 50%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 포함하는 것인 벡터.

#### 청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 벡터.

#### 청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 조성물.

#### 청구항 30

제20항 또는 제21항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 바이러스.

#### 청구항 31

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 바이러스.

#### 청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 단리된 바이러스.

#### 청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노바이러스인 바이러스.

#### 청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항의 바이러스를 포함하는 조성물.

#### 청구항 35

적어도 5개의 상이한 펩티드를 포함하는 조성물로서, 적어도 5개의 상이한 펩티드 각각은 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 포함하는 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성되는 것인 조성물.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, 각각의 펩티드는 길이가 최대 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산인 조성물.

#### 청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 인플루엔자 B의 NP 단백질의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 가진 서열을 포함하는 펩티드를 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 116, 117, 또는 118의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 가진 서열을 포함하는 펩티드를 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 39

제19항, 제22항, 제29항, 제34항, 또는 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 40

제39항에 있어서, 피하, 비내, 또는 근육내 투여를 위해 제형화되는 조성물.

#### 청구항 41

제19항, 제22항, 제29항, 제34항, 또는 제35항 내지 제40항 중 어느 한 항의 조성물을 개체에게 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 투여는 피하 투여인 방법.

#### 청구항 43

제41항에 있어서, 투여는 비내 투여인 방법.

#### 청구항 44

제41항에 있어서, 투여는 근육내 투여인 방법.

#### 청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물을 개체에게 재차 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 반응은 투여 후 유도되는 것인 방법.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 면역 반응은 전신성 면역 반응인 방법.

#### 청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 인간인 방법.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 개체는 바이러스에 감염된 것인 방법.

#### 청구항 50

제49항에 있어서, 바이러스는 인플루엔자 바이러스인 방법.

#### 청구항 51

제50항에 있어서, 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 또는 인플루엔자 C 바이러스인 방법.

#### 청구항 52

제51항에 있어서, 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스인 방법.

#### 청구항 53

제52항에 있어서, 조성물은, 투여되는 경우, 개체에서 인플루엔자 A 균주의 하나 이상의 아형에 대해 교차-보호를 유도하는 것인 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

### 배경 기술

#### 상호 참조

본 출원은, 본 출원에 전적으로 참고로 인용된 2016년 12월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 62/439,865, 및

[0001]

[0002]

2017년 8월 25일에 출원된 미국 가출원 번호 62/550,167을 우선권 주장의 기초로 한다.

**[0003] 서열 목록**

**[0004]** 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 본 출원에 전적으로 참고로 인용된다. 2017년 12월 27일에 생성된 ASCII 사본은 그 명칭이 46690-708\_601\_SL.txt이며, 크기는 152,030 바이트이다.

**[0005] 배경**

**[0006]** 백신은 특정 질병에 대한 능동적 획득 면역성을 제공함으로써 인류 건강을 크게 촉진시킨다. 개선된 백신, 예를 들어 인플루엔자 백신에 대한 요구가 존재한다. 개선된 백신은 더 높은 안전성, 증가된 면역원성, 더 광범위한 범위의 병원체에 대한 커버리지, 또는 이들의 조합을 나타낼 수 있다.

**발명의 내용**

**[0007] 개요**

**[0008]** 본 개시의 하나의 관점은 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 51, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 제1 서열; 및 서열번호 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 32, 33, 34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 제2 서열을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다.

**[0009]** 본 개시의 다른 관점은 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 제1 서열; 및 서열번호 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 제2 서열을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다.

**[0010]** 본 개시의 다른 관점은 (a) 서열번호 8, 11, 12, 40, 41, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (b) 서열번호 2 또는 43의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 44, 45, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (c) 서열번호 21, 22, 24, 26, 30, 32, 49, 53, 60, 70, 85, 86, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 51, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (d) 서열번호 17, 20, 29, 31, 33, 34, 44, 45, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 또는 91의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (e) 서열번호 2 또는 43의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (f) 서열번호 3, 51, 또는 52의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (g) 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 21, 22, 24, 26, 30, 32, 49, 53, 60, 70, 85, 86, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (h) 서열번호 2, 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 43, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84,



85, 86, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 상이한 서열을 포함하는 폴리펩티드로서, 제 1 서열 및 제2 상이한 서열을 포함하는 연속 서열은 PB1, PA, 또는 NP에서 발견되지 않는 폴리펩티드를 제공한다.

[0011] 본 개시의 다른 관점은 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열을 포함하는 폴리펩티드로서, 이때 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 각각은 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94로 구성되는 군으로부터 선택된 상이한 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 포함하고, 이때 폴리펩티드는 자연 발생하지 않는 폴리펩티드를 제공한다.

[0012] 몇몇 경우에, 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 중 적어도 하나는 서열번호 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 72-78, 82, 83, 85-91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 보유할 수 있다. 몇몇 경우에, 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 중 적어도 하나는 서열번호 2, 3, 43, 51, 및 52로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 보유할 수 있다. 몇몇 경우에, 제1 서열, 제2 서열, 제3 서열, 제4 서열, 및 제5 서열 중 적어도 하나는 서열번호 8, 11, 12, 40, 41, 58, 59, 61, 62, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 보유할 수 있다.

[0013] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 인플루엔자 B의 NP 단백질의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 보유하는 서열을 추가로 포함할 수 있다. 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 서열번호 116, 117, 또는 118의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 보유하는 서열을 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 각각의 서열은 길이가 최대 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산일 수 있다. 몇몇 경우에, 제1 서열 및 제2 서열은 직접 연결될 수 있다. 몇몇 경우에, 제1 서열 및 제2 서열은 링커에 의해 연결될 수 있다. 몇몇 경우에, 링커는 복수의 글리신, 알라닌, 아르기닌, 발린, 또는 라이신을 포함할 수 있다. 링커는 서열 RVKR(서열번호 110)을 포함할 수 있다. 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 서열 GALNNRFQIKGVELKSK(서열번호 103)를 추가로 포함할 수 있다. 서열번호 103은 폴리펩티드의 아미노 말단 부분에 연결될 수 있다. 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 및 94를 포함할 수 있다.

[0014] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 단리된 폴리펩티드일 수 있다.

[0015] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0016] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 본 출원에 제공된 폴리뉴클레오티드는 단리될 수 있다.

[0017] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0018] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 본 출원에 제공된 벡터는 비-인간 영장류 벡터일 수 있다. 본 출원에 제공된 벡터는 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 본 출원에 제공된 벡터는 침팬지 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 침팬지 아데노바이러스 벡터는 C68(AdC68)(서열번호 104), C7(AdC7), C6(AdC6)(서열번호 105), Pan7, 또는 Pan9의 서열의 적어도 50%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 포함할 수 있다.

[0019] 본 출원에 제공된 벡터는 단리될 수 있다.

[0020] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 벡터를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0021] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 바이러스를 제공한다.

[0022] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 벡터를 포함하는 바이러스를 제공한다.

[0023] 본 출원에 제공된 바이러스는 단리될 수 있다. 상기 바이러스는 아데노바이러스일 수 있다.

- [0024] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 바이러스를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 개시의 다른 관점은 적어도 5개의 상이한 펩티드를 포함하는 조성물을 제공하는데, 이때 적어도 5개의 상이한 펩티드 각각은 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 포함하는 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다. 상기 조성물의 몇몇 경우에서, 각각의 펩티드는 길이가 최대 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산이다. 본 출원에 제공된 조성물은 인플루엔자 B의 NP 단백질의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하는 펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 본 출원에 제공된 조성물은 서열번호 116, 117, 또는 118의 아미노산 서열의 적어도 10%에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하는 펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 본 출원에 제공된 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 본 출원에 제공된 조성물은 피하, 비내, 또는 근육내 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0026] 본 개시의 다른 관점은 본 출원에 제공된 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 몇몇 경우에, 상기 투여는 피하 투여일 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 투여는 비내 투여일 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 투여는 근육내 투여일 수 있다. 본 출원에 제공된 방법은 상기 조성물을 개체에게 제차 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 면역 반응은 상기 투여 후에 유도될 수 있다. 상기 면역 반응은 전신성 면역 반응일 수 있다. 몇몇 경우에, 개체는 인간일 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 개체는 바이러스에 감염될 수 있다. 상기 바이러스는 인플루엔자 바이러스일 수 있다. 상기 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 또는 인플루엔자 C 바이러스일 수 있다. 몇몇 경우에, 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스일 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 조성물은, 투여되는 경우, 개체에서 인플루엔자 균주의 하나 이상의 아형에 대해 교차-보호를 유도할 수 있다.
- [0027] **참조 인용**
- [0028] 본 명세서에 언급된 모든 문헌, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별적인 문헌, 특허, 또는 특허 출원이 참조 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 언급되는 바와 같이 동일한 정도로 참조 인용된 것이다

## 도면의 간단한 설명

- [0029] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 특허청구범위 내에 구체적으로 기술되어 있다. 본 발명의 특징 및 이점에 대한 더 좋은 이해는 본 발명의 원리를 이용하는 예시적인 실시양태를 기술하는 후술하는 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 이루어질 것이다:
- 도 1은 백신 에피토프를 발견하기 위한 방법을 나타낸다.
- 도 2는 백신화된 마우스의 인플루엔자 챌린지의 결과를 나타낸다.
- 도 3A는 백신화된 마우스의 초기 체중의 퍼센트를 나타낸다.
- 도 3B는 백신화되지 않은 마우스의 초기 체중의 퍼센트를 나타낸다.
- 도 3C는 그룹 1(AdCre-주사된) 마우스의 초기 체중의 퍼센트를 나타낸다.
- 도 3D는 그룹 2 백신화된 마우스의 초기 체중의 퍼센트를 나타낸다.
- 도 4는 도 3A 및 도 3B의 백신화된 및 백신화되지 않은 마우스의 생존율을 나타낸다.
- 도 5는 본 출원에 제공된 아데노바이러스 기반 백신을 제조하는 방법을 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] **상세한 설명**
- [0031] 본 출원에서 백신, 예를 들어 인플루엔자 백신을 형성하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 상기 방법은 하나 이상의 인플루엔자 에피토프, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 A 에피토프, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 A 펩티드 에피토프를 코딩하는 서열을 이용하는, 예를 들어 재조합 바이러스 백신, 예를 들어 재조합 아데노바이러스 백신을 제조하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 에피토프는 "불변" 서열, 예를 들어 돌연변이에 대해 낮은 용인을 가진 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 에피토프는 실험적으로 입증된 인간 CD8 T 세포 인플루엔자 A 바이러스 에피토프를 포함할 수 있다. 재조합 아데노바이러스는 적어도 1, 5, 8, 10, 25, 50, 100,

또는 1000개의 펩티드 에피토프를 발현할 수 있다. 몇몇 경우에, 발현된 에피토프는 예를 들어, 공유 결합을 통해, 예를 들어 단일 폴리펩티드 내에서 연결된다. 몇몇 경우에, 발현된 에피토프는 연결되지 않는데, 예를 들어 각각의 에피토프는 별개의 프로모터, 별개의 핵산, 또는 별개의 바이러스로부터 발현될 수 있다. 몇몇 경우에, 하나 이상의 에피토프는 면역 에피토프 데이터베이스 및 분석 리소스(worldwideweb.iedb.org)에 기재된다. 하나 이상의 에피토프를 포함하는 단일 폴리펩티드는 예를 들어, 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C로부터의 전장 바이러스 단백질(또는 전장 바이러스 단백질의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 그러한 단백질에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 서열)의 하나, 두 개, 또는 그 초과와 사본에 연결될 수 있다.

[0032] 정의

[0033] 본 출원에 사용된 용어는 단지 구체적인 실시양태를 기재하기 위한 목적으로 사용된 것이고, 임의의 실시양태를 제한하는 것은 아니다. 본 출원에 사용된 바와 같은 단수형 "a", "an" 및 "the"는 명백하게 달리 언급하지 않는다면, 복수형도 포함하는 의도이다. 용어 "함유하다", "함유하는", "포함하는", "포함하다", "보유하는", "보유한다", "갖는", 또는 이의 변형어가 본 명세서의 발명의 상세한 설명 및/또는 청구범위에서 사용되는 정도에서, 상기 용어들은 "포함하는(comprising)"과 유사한 방식으로 포괄적일 수 있다.

[0034] 용어 "약" 또는 "대략"은 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 측정되는 바와 같이 특정 값에 대해 허용 가능한 에러 범위 내를 의미할 수 있는데, 이는 그 값이 어떻게 측정 또는 결정되었는지, 예를 들어 측정 시스템의 한계에 따라 부분적으로 달라질 수 있다. 예를 들어, "약"은 주어진 값의 실시 당 1 이내 또는 1 초과 표준 편차를 의미할 수 있다. 특정 값이 본 출원 및 청구범위에 기재되는 경우, 달리 언급하지 않는 한, 용어 "약"은 용어 "약"에 의해 변형된 값의  $\pm 10\%$ 와 같은 특정 값에 대한 허용 가능한 에러 범위를 의미할 수 있다.

[0035] 본 출원에 사용된 바와 같은 용어 "폴리펩티드" 및 그의 문법적인 등가물은, 한 아미노산의 카르복실기가 다른 아미노산의 아미노기와 반응하는 경우, 형성된 공유 화학 결합일 수 있는, 펩티드(아미드) 결합에 의해 연결된 아미노산 단량체의 연속적인 및 분지되지 않은 사슬을 의미한다. 달리 언급하지 않으면, 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 본 출원에서 사용된 바와 같이 상호 교환 가능하다. 가장 짧은 폴리펩티드는 단일 펩티드 결합에 의해 연결된 단지 2개의 아미노산을 가진 디펩티드일 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 이들 용어는 더 긴 길이에 관한 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 또한, 상기 용어들은 천연 아미노산뿐만 아니라 측쇄, 키랄성, 또는 특성에서 개질된 아미노산의 유사체를 포함할 수 있다.

[0036] 용어 "핵산", "폴리뉴클레오티드", "폴리핵산", 및 "올리고뉴클레오티드" 및 그들의 문법적인 등가물은 상호 교환 가능하게 사용될 수 있고, 및 선형 또는 환형의 형태, 및 단일- 또는 이중-스트랜드 형태의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 폴리머를 의미할 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 이들 용어는 더 긴 길이에 관한 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 또한, 용어는 천연 뉴클레오티드뿐만 아니라 염기, 당 및/또는 포스포이트 모이어티(예를 들어, 포스포로티오에이트 백본)에서 변형된 뉴클레오티드의 유사체를 포함할 수 있다. 또한, 용어의 변형은 탈메틸화, CpG 메틸화의 첨가, 박테리아 메틸화의 제거, 및/또는 포유류 메틸화의 첨가를 포함할 수 있다. 일반적으로, 특정 뉴클레오티드의 유사체는 동일한 염기쌍 형성 특이성을 보유할 수 있는, 즉 A의 유사체는 T와 염기쌍을 형성할 수 있다.

[0037] 본 출원에 사용된 바와 같이 용어 "항원" 및 그의 문법적인 등가물은 하나 이상의 수용체에 의해 결합될 수 있는 하나 이상의 에피토프를 함유하는 분자를 의미할 수 있다. 예를 들어, 항원은, 상기 항원이 제시되는 경우, 세포성 항원-특이적인 면역 반응, 또는 체액성 항체 반응을 수행하기 위한 숙주의 면역 시스템을 자극할 수 있다. 또한, 항원은 스스로 또는 다른 분자와 함께 제시되는 경우, 세포성 및/또는 체액성 반응을 유발할 수 있는 능력을 보유할 수 있다. 예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스 단백질은 TCR에 의해 인식될 수 있다.

[0038] 본 출원에 사용된 바와 같이 용어 "에피토프" 및 그의 문법적인 등가물은 항체, B 세포, T 세포 또는 조작된 세포에 의해 인식될 수 있는 항원의 부분을 의미한다. 예를 들어, 에피토프는 TCR에 의해 인식되는 인플루엔자 A 바이러스 에피토프일 수 있다. 또한, 항원 내의 다수의 에피토프가 인식될 수 있다. 또한, 에피토프는 돌연변이될 수 있다.

[0039] 본 출원에 사용된 바와 같이 용어 "돌연변이" 및 그의 문법적인 등가물은 당해 기술분야에서 통상적으로 이해되는 바와 같이, 오픈 리딩 프레임 제거(ablating) 돌연변이를 포함하는, 결실, 이중 핵산의 삽입, 역전 또는 치환을 의미할 수 있다.

[0040] 본 출원에 사용된 바와 같이 용어 "유전자" 및 그의 문법적인 등가물은 개별적인 폴리펩티드, 즉 단백질을 코딩

하는 핵산의 세그먼트, 또는 경우에 따라 코딩 서열의 상류 또는 하류에 위치될 수 있는 프로모터, 오퍼레이터, 터미네이터 등과 같은 관련 조절 영역과 함께, RNA(또한, "코딩 서열" 또는 "코딩 영역"으로도 언급됨)를 의미할 수 있다.

[0041] 바이러스를 참조하여 본 출원에 사용된 바와 같이 용어 "자연 발생하는" 및 그의 문법적인 등가물은, 바이러스가 자연에서 발견될 수 있거나, 즉 자연의 소스로부터 단리될 수 있고 의도적으로 변형되지 않는 것을 나타낼 수 있다.

[0042] 본 출원에서 언급된 용어 "억제하는", "감소하는", 또는 "예방" 또는 이들 용어의 임의의 변형은 원하는 결과를 달성하기 위한 임의의 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제를 포함할 수 있다.

[0043] 본 출원에 사용된 바와 같이 "프로모터" 및 그의 문법적인 등가물은 전사의 개시 및 속도가 조절되는 핵산 서열의 영역인 제어 서열일 수 있다. 프로모터는 조절 단백질 및 분자, 예를 들어 RNA 폴리머라아제 및 다른 전사 인자가 결합할 수 있는 유전 요소를 함유할 수 있다. 용어 "작동 가능하게 위치된", "작동 가능하게 연결된", "제어 하에" 및 "전사 제어 하에"는, 프로모터가 핵산 서열의 전사 개시 및/또는 발현을 조절하기 위해 그 핵산 서열에 대해 올바른 작용 위치 및/또는 배향인 것을 의미할 수 있다. 몇몇 경우에, 프로모터는, 핵산 서열의 전사 활성화와 관련된 시스-작용성 조절 서열을 의미할 수 있는 인핸서와 함께 사용되거나, 또는 사용되지 않을 수 있다.

[0044] 용어 "개체" 및 그의 문법적인 등가물은 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 래빗, 래트, 또는 마우스를 포함하나, 이들로 제한되지 않는 동물을 의미할 수 있다. 용어 "개체" 및 "환자"는 참고로 본 출원에서, 예를 들어 인간 개체와 같은 포유류 개체에 대해 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0045] **백신에서 사용하기 위한 에피토프를 확인하는 방법**

[0046] 본 개시의 하나의 관점은 백신에서 사용하기 위한 에피토프를 확인하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 병원체, 예를 들어 바이러스, 예를 들어 RNA 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 바이러스의 에피토프 서열을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 출원에 제공된 방법은 백신에서 사용하기 위한 병원체, 예를 들어 바이러스, 예를 들어 RNA 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 바이러스의 에피토프 서열의 확인과 관련되어 사용된다. 상기 에피토프 서열은 PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, 또는 NEP/NS2 중 하나 이상으로부터 유래할 수 있거나, 또는 그들에 대한 상동성을 보유할 수 있다.

[0047] 불변성(invariance), 또는 불변(invariant) 펩티드 영역은, 예를 들어 본 출원에 전적으로 참고로 인용된, 2015년 4월 6일에 출원된 국제 PCT 출원 공보 WO/2015/157189에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다. 불변성은 병원체의 적합성(fitness)의 관점에서 아미노산 잔기의 기능적인 중요성을 표현할 수 있다. 변이성은 병원체의 적합성의 측정일 수 있다. 아미노산 잔기 레벨에서, 변이성은 아미노산 잔기가 돌연변이에 대해 어떻게 용인성인지 및 이러한 돌연변이가 번식할 수 있는 병원체의 능력에 대해 어떻게 부정적인지, 즉 병원체의 적합성과 관련될 수 있다. 변이성은 병원체의 생존에서 아미노산 잔기의 역할과 상관관계가 있을 수 있다. 예를 들어, 병원체의 증식에 대해 유해한 영향을 미치는 병원체의 돌연변이는 파괴적인 돌연변이로 간주될 수 있고, 병원체 집단 내에서 번식되지 않는다. 유해한 돌연변이와 상관관계가 있는 관련된 아미노산 위치는 그의 돌연변이가 용인되지 않는 것과 같이 불변으로서 특징지어질 수 있다.

[0048] 상기 방법은 핵산 라이브러리를 생성하는 단계를 포함한다. 몇몇 예에서, 상기 핵산 라이브러리는 예를 들어, 돌연변이체 인플루엔자 A 바이러스 또는 인플루엔자 B 바이러스의 풀을 생성함으로써 특정 병원체 균주에서 발생할 수 있는 모든 가능한 돌연변이의 모의를 가능하게 할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 방법은 병원체, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스의 풀의 생성을 지원하기 위해 상기 라이브러리를 세포에 도입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 종종, 상기 방법은 다수의 라운드(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 초과 라운드) 동안 병원체의 풀을 이용하여 세포를 감염시키는 단계, 병원체, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스의 생성된 풀을 수득하는 단계, 및 제2 서열결정 라이브러리를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 제2 서열결정 라이브러리의 핵산 서열을 수득하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 예에서, 상기 방법은 불변 서열 영역, 예를 들어 불변 펩티드 영역을 수득하기 위해 상기 서열을 비교(예를 들어, 상기 라이브러리 유래의 서열과 제2 라이브러리 유래의 서열, 또는 감염의 최종 라운드 유래의 라이브러리 유래의 서열과 비교)하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 불변 서열 영역은 스트레치 내의 모든 가능한 돌연변이 중에서 <0.05, <0.08, <0.1, <0.2, <0.3, 또는 <0.4의 평균 불변성 비율(최종 집단 내의 돌연변이체의 빈도/초기 집단 내의 빈



도)을 보유할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 방법은 불변 서열 영역의 HLA 친화성 결합 분석, 백신 개발 및 환자의 치료를 위한 몇몇 추가의 면역원성 분석, 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 본 출원에서 사용된 바와 같은 용어 "면역원성"은 면역 반응을 유도하는 특정 물질, 예를 들어 항원 또는 에피토프의 능력을 의미할 수 있다. 몇몇 경우에, 백신에서 사용하기 위한 에피토프 서열의 제1 스크린은 면역원성 펩티드 서열을 확인하는 단계 및 이어서 서열 불변성에 대해 상기 에피토프 서열을 평가하는 단계를 포함한다.

[0049] HLA 친화성 결합 분석은 덴마크 기술 대학의 생물학적 서열 분석 센터(CBS) 유래의 NetMHCpan4.0, NIH 유래의 HLA 결합 예측 서버, 면역 에피토프 데이터베이스(IEDB) 유래의 MHC-1 결합 예측 서버 등과 같은 분석 프로그램을 이용하여 수행될 수 있다.

[0050] 몇몇 경우에, 본 출원에 제공된 방법에 의해 확인된 후보 불변 서열은 추가로 분석될 수 있다. 예를 들어, 후보 불변 서열은, 예를 들어 인플루엔자 리서치 데이터베이스(<https://www.fludb.org>)와 같은 여러 가지 데이터베이스에서 인플루엔자 바이러스 에피토프의 실험적으로 테스트된 면역원성 데이터에 대해 비교될 수 있다. 비교 시, 실험적으로 입증된 면역원성을 보유하는 후보 불변 서열(예를 들어, <https://fludb.org>에 기탁된)은 확인될 수 있고, 및 추가 분석, 또는 백신 개발이 추가로 수행될 수 있다. 예를 들어, 그러한 후보 불변 서열, 또는 이의 변이체는 본 출원에 기재된 바와 같은 트랜스유전자로부터 발현될 수 있는, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드의 구성적 에피토프 서열의 하나로 선택될 수 있고, 및 상기 트랜스유전자는 바이러스 기반 백신, 예를 들어 아데노바이러스 기반 백신을 제조하기 위한 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터의 일부일 수 있다.

[0051] **추가 분석**

[0052] 추가 분석은 백신 개발을 위해, 및 질환, 예를 들어 인플루엔자의 치료 또는 예방을 위해 상기 백신을 환자에게 투여하기 위해, 후보 불변 서열 또는 펩티드를 선택하기 위해 수행될 수 있다. 이들 추가 분석 또는 스크리닝은 면역학적 분석에 기초한 면역 반응의 분석을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 테스트 동물은 제1 면역화(프라임)되고, 프라임되고 수 주 후 제2 면역화(부스트)되거나 또는 되지 않고, 및 예를 들어 최종 면역화되고 2 내지 4 주 후에 혈액 또는 조직 샘플이 수집된다. 이들 연구는 보호성 면역, 예를 들어 특이적인 항체(예를 들어, IgA, IgD, IgE, IgG, 또는 IgM)의 유도 및 특이적인 T 림프구 반응의 유도, 아울러 항원 또는 항원의 폴리 보호성 면역을 제공하는지 여부의 결정과 상관관계가 있는 면역 파라미터의 측정을 가능하게 할 수 있다.

[0053] 비장 세포, 폐 세포, 종격동 림프절 유래의 세포, 또는 말초 혈액 단핵 세포는 면역화된 테스트 동물로부터 단리되고, 및 항원-특이적 T 세포의 존재 및 사이토카인 합성의 유도에 대해 측정된다. 단독으로 또는 흐름 세포 분석법과 병용하는 ELISA, ELISPOT, 또는 세포질 사이토카인 염색은 단일 세포 레벨에서 그러한 정보를 제공할 수 있다.

[0054] 면역화의 효능을 확인하기 위해 사용될 수 있는 면역학적 테스트는 항체 측정, 중화 분석 및 활성화 레벨 또는 항원 제시 세포 또는 항원 또는 병원체에 특이적인 림프구의 빈도를 포함한다. 그러한 연구에 사용될 수 있는 테스트 동물은 마우스, 래트, 기니 피그, 햄스터, 래빗, 고양이, 개, 돼지, 원숭이, 또는 인간을 포함한다.

[0055] 원숭이는, 예를 들어 원숭이와 인간 사이의 MHC 분자의 유사성으로 인해 유용한 테스트 동물일 수 있다. 바이러스 중화 분석은 병원체에 대해 특이적으로 결합할 뿐만 아니라 병원체(예를 들어, 바이러스)의 기능을 중화하는 항체의 검출을 위해 유용할 수 있다. 이들은 면역화된 동물의 혈청 내에서 항체의 검출 및 조직 배양 세포 내에서 병원체(예를 들어, 바이러스) 성장을 억제할 수 있는 그들의 능력에 대한 이들 항체의 분석에 기초할 수 있다. 그러한 분석은 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 또한, 바이러스 중화 분석은 보호성 면역을 제공하는 항원을 스크리닝하기 위해 사용될 수 있다.

[0056] **폴리펩티드**

[0057] 본 개시의 하나의 관점은 하나 이상의 인플루엔자 바이러스 에피토프 서열, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성되는 폴리펩티드를 제공한다.

[0058] 본 출원에 사용된 바와 같이, 특정된 서열 또는 화학식에 따른 서열을 "포함하는" 펩티드 또는 폴리펩티드는 그의 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에 추가의 아미노산 잔기, 아미노산 이성질체, 및/또는 아미노산 유사체를 포함할 수 있는 펩티드 또는 폴리펩티드일 수 있다. 추가의 잔기는 그의 활성 또는 기능을 변화시키거나, 또는 변화시키지 않을 수 있는데, 예를 들어 단지 특정된 서열 또는 화학식으로 구성되는 펩티드의 활성과 비교하여 펩티드의 활성을 증가시키거나 또는 감소시킬 수 있다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 특정된 서열 또는 화학식으로 "실질적으로 구성되는" 펩티드는, 추가의 잔기가 그의 활성 또는 기능을 실질적으로 변화시키지 않는 한, 예를

들어 단지 특정된 서열 또는 화학식으로 구성되는 펩티드의 활성과 비교하여 펩티드의 활성을 증가시키거나 또는 감소시키지 않는 한, 상기 펩티드가 그의 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에 추가의 아미노산 잔기, 아미노산 이성질체, 및/또는 아미노산 유사체를 포함할 수 있는 것을 의미할 수 있다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 특정된 서열 또는 화학식으로 "구성되는" 펩티드는, 펩티드가 그의 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에 추가의 아미노산 잔기, 아미노산 이성질체, 및/또는 아미노산 유사체를 포함하지 않는다는 것을 의미할 수 있다.

[0059]

폴리펩티드는 본 개시에 의해 제공된 예시적인 방법에 의해 확인된 에피토프 서열을 포함하거나, 상기 에피토프 서열로 구성되거나, 또는 이로 실질적으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 에피토프 서열, 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택되는 하나 이상의 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 하기 표 1, 2, 및 3은 에피토프 서열, 및 바이러스 단백질을 목록화하는데, 상기 에피토프 서열은 이로부터 유도되거나, 또는 이의 변형이다. 본 출원에 기재된 각각의 폴리펩티드는 화학적으로 합성되거나 또는 생체 내에서 또는 시험관 내에서 발현될 수 있다. 폴리펩티드는 핵산에 의해 코딩될 수 있고, 및 상기 핵산은 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터, 예를 들어 아데노바이러스 벡터 내에 존재할 수 있다. 상기 벡터, 예를 들어 아데노바이러스 벡터는 재조합 바이러스, 예를 들어 재조합 아데노바이러스를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 본 출원의 임의의 폴리펩티드는 전장 바이러스 단백질과 상이할 수 있다. 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 비-천연 발생일 수 있다. 본 출원에 사용된 바와 같이, "비-천연 발생 폴리펩티드"는 일차 서열이 자연에서 발생하지 않고, 예를 들어 자연에서 단일 분자로서 확인될 수 없는 폴리펩티드를 의미할 수 있다.

표 1

단백질	서열번호	서열
PB1	서열번호 1	GPATAQMAL
PB1	서열번호 2	GTFEFTSFFY
PB1	서열번호 3	YSHGTGTGY
PB1	서열번호 4	GLPVGGNEKKAKLANVVR
PB1	서열번호 5	GMMMGMFNMMLSTVLGVS
PB1	서열번호 6	LQLFIKDYRYTYRCHRG
PB1	서열번호 7	RRAIATPGM
PA	서열번호 8	FMYSDFHFI
PA	서열번호 9	MRRNYFTAEVSHCRATEY
PA	서열번호 10	QLMWALGENMA
PA	서열번호 11	DVVNFVSMEFSLTDPRL
PA	서열번호 12	KWGMEMRRCLLQSLQQI
NP	서열번호 13	AEIEDLIFLA
NP	서열번호 14	CTELKLSDY
NP	서열번호 15	CTELKLTQ
NP	서열번호 16	CTELKLTQ
NP	서열번호 17	ELRSRYWAIRTRSG
NP	서열번호 18	ELKSRYWAIRTRSG
NP	서열번호 19	GMDPRMCSL
NP	서열번호 20	ILKGKFQTA
NP	서열번호 21	ILRGSAHK
NP	서열번호 22	ILRGSAHK
NP	서열번호 23	LELRSAWAI
NP	서열번호 24	LIFLARSAL
NP	서열번호 25	RGINDRNFV
NP	서열번호 26	FLARSALILRGSAHK
NP	서열번호 27	RMVLSAFDER
NP	서열번호 28	TLELRSGYWAIRTRSGN
NP	서열번호 29	IAYERMCNLLKGKFQTA
NP	서열번호 30	FLARSALILRGSAHKS
NP	서열번호 31	FQGRGVFEL
NP	서열번호 32	GQISIQPTFS

[0060]

NP	서열번호 33	WHSNLNDATYQRTRALVRTGMDPRM
NP	서열번호 34	WHSNLNDTTYQRTRALVRTGMDPRM
NA	서열번호 35	CVNGSCFTV
M1	서열번호 36	RMVLASTTAK

[0061]

표 2

서열번호	펩티드	단백질	HLA(실험적으로 입증됨)	추가 HLA (NetMHCpan 3.0 예측)	Inv. 비율
35	CVNGSCFTV	NA	A2		0.044
38	CVNGSCYTV	NA			
17	ELRSRYWAI RTRSG	NP	B27	A3, A26, B8	0.053
39	ELKSRYWAI RTRSG	NP			
8	FMYSDFHFI	PA	A2	A24, B8, B39, B15	0.05
40	FMYSDLHFI	PA			
41	FMYTDFHFI	PA			
19	GMDPRMCSL	NP	A2	B39	0.052
42	GRDPRMCSL	NP			
2	GTFEFTSFFY	PB1	A3	A1, A24, A26, B58, B15	0.04
43	GTFEFTSYFY	PB1			
20	ILKGKFQTA	NP	B8		0.056
44	IIKGKFQTA	NP			
45	ILKGKFQIA	NP			
21	ILRGSI AHK	NP	A3		0.03
46	ILRGSV AHK	NP			
47	LQLRSRYW AI	NP		B8	
48	LELRSRHW AI	NP			
24	LIFLARSAL	NP	A2	B7, B8, B15	0.056
49	LVFLARSAL	NP			
50	RWINDRNF W	NP			
3	YSHGTGTG Y	PB1	A1	A26, B15	0.055

[0062]



51	YSHWTGTG Y	PB1			
52	YSHGSGTGY	PB1			
26	FLARSALILR GSVAHK	NP		A2, A3, B7, B27, B8, B39, B15	0.033
53	FLARSALVL RGSVAHK	NP			
29	IAYERMCNIL KGKFQTAA	NP	B40	A3, A24, B8, B27, B15	0.058
54	IAYERMCNII KGKFQTAA	NP			
55	IAYERMCNIL KVKFQTAA	NP			
56	IAYERMCNIL KGKFKTAA	NP			
57	IAYERMCNIL KGKFQIAA	NP			
11	DVVNFVSME FSLTDPRL	PA		A1, A3, A24, A26, B8, B39, B40, B58, B15	0.021
58	DVVNFVSME FSLTYPRL	PA			
59	DVVNFVSME FSLTDQRL	PA			
30	FLARSALILR GSVAHKS	NP	A3	A2, B7, B8, B27, B39, B15	0.049
60	FLARSALVL RGSVAHKS	NP			
12	KWGMEMRR CLLQSLQQI	PA		A2, A24, B7, B8, B27, B39, B40	0.031
61	KLGMEMRR CLLQSLQQI	PA			
62	KWGMEMRR CLLQSLQQV	PA			
6	LQLFIKDYS YTYRCHRG	PB1		A26, B27, B15	0.05
63	LQLFIKDFRY TYRCHRG	PB1			
64	LQLFIKDYS YTYRCLRG	PB1			
65	LQLFIKDYS YTYRCPRG	PB1			
66	LQLFIKDYS YTYRCHRV	PB1			
31	FQGRGVFEL	NP	A2	B39, B40	0.04

[0063]

67	FQPGGVFEL	NP			
32	GQISIQPTFS	NP		B40, B15	0.053
68	SQISIQPTFS	NP			
69	GQVSIQPTFS	NP			
70	GQISVQPTFS	NP			
71	GQNSIQPTFS	NP			
33	WHSNLNDA TYQRTRALV RTGMDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15	N/A
72	WHSNLNDTT YQRTRALVR TGMDPRM	NP			
73	WHSNLNDST YQRTRALVR TGMDPRM	NP			
74	WHSNLNDA TYQRKRALV RTGMDPRM	NP			
75	WHSNLNDA TYQRTRSLV RTGMDPRM	NP			
76	WHSNLNDA TYQRTRAIV RTGMDPRM	NP			
77	WHSNLNDA TYQRTRALV RSGMDPRM	NP			
78	WHSNLNDA TYQRTRALV RTGRDPRM	NP			

[0064]

표 3

서열 번호	펩티드	단 백 질	HLA(실험적으 로 입증됨)	추가 HLA (NetMHCpan3.0 예측)
17	ELRSRYWAIRTRSG	NP	B27	B8
82	ELRSRHWAIRTRSG	NP	B27	B8
83	ELRSRYWASRTRSG	NP		
8	FMYSDFHFI	PA	A2	A24, B8, B39, B15
40	FMYSDLHFI	PA	A2	B8 4.00 pctI, A26 1.9 pctI
41	FMYTDFHFI	PA	A2	A26 3.5 pctI, A24, B8, B39, B15

[0065]

84	FMFSDFHFI	PA		
2	GTFEFTSFFY	PB1	A3	A1, A24, A26, B58, B15
43	GTFEFTSYFY	PB1	A3	A1, A24, A26, B58, B15
20	ILKGKFQTA	NP	B8	
44	ILKGKFQTA	NP	B8	
45	ILKGKFQIA	NP	B8	
21	ILRGSIAHK	NP	A3	
22	ILRGSVAHK	NP	A3	
85	VLRGSIAHK	NP		
24	LIFLARSAL	NP	A2(NetMHC 예 대해 네거티브)	B7, B8, B15
49	LVFLARSAL	NP		B7, B8, B15, B39 1.9 pctI
86	LTFLARSAL	NP		
3	YSHGTGTGY	PB1	A1	A26, B15
51	YSHWTGTGY	PB1	A1	A26, B15
52	YSHGSGTGY	PB1	A1	A26, B15
26	FLARSALILRGSVAHK	NP		A2, A3, B7, B8, B39, B15
53	FLARSALVLRGSVAH K	NP		A2, A3, B7, B8, B39, B15
29	IAYERMCNILKGKFQT AA	NP	B40	A3, A24, B8, B27
87	VAYERMCNILKGKFQ TAA	NP		
88	VAYERMCNIIKGKFQ TAA	NP	B40	A3, A24, B8, B27
89	VAYERMCNILKGKFK TAA	NP	B40	A3, A24, B8, B27
90	VAYERMCNILKGKFQ IAA	NP	B40	A3, A24, B8, B27
91	VAYERMCNILKGKFQ TAV	NP		

[0066]

11	DVVNFVSMFSLTDP RL	PA		A1, A3, A24, A26, B8, B39, B40, B58, B15
58	DVVNFVSMFSLTYP RL	PA		A1, A3, A24, A26, B8, B39, B40, B58, B15
59	DVVNFVSMFSLTDQ RL	PA		A3 2.5 pctl

[0067]

30	FLARSALILRGSAHK S	NP	A3	A2, B7, B8, B39, B15
60	FLARSALVLRGSAH KS	NP	A3	A2, B7, B8, B39, B15
12	KWGMEMRRCLLQSL QQI	PA		A2, B8, B27, B39
61	KLGMEMRRCLLQSLQ QI	PA		A2, B8, B27, B39
62	KWGMEMRRCLLQSL QQV	PA		A2, B8, B27, B39
92	KWGMELRRCLLQSLQ QI	PA		
31	FQGRGVFEL	NP	A2	B39, B40
32	GQISIQPTFS	NP		B40, B15
93	SQISVQPTFS	NP		B39, B40, A24(WB), B39(WB)
94	GQVSVQPTFS	NP		B39, B40
70	GQISVQPTFS	NP		B39, B40
33	WHSNLNDATYQRTR ALVRTGMDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15
34	WHSNLNDTTYQRTRA LVRTGMDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15
73	WHSNLNDSTYQRTRA LVRTGMDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15
74	WHSNLNDATYQRKR ALVRTGMDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15
75	WHSNLNDATYQRTRS LVRTGMDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15
76	WHSNLNDATYQRTR AIVRTGMDPRM	NP	B27	A3 2.5 pctl
77	WHSNLNDATYQRTR ALVRSMDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15
78	WHSNLNDATYQRTR ALVRTGRDPRM	NP	B27	A1, A3, A24, A26, B7, B8, B39, B58, B15

[0068]

[0069]

본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 하나 이상의 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 종종, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 하나 이상의 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있는데, 이때 상기 에피토프 서열 중 일부의 에피토프는 동일한 반면, 상기 에피토프 서열의 다른 에피토프는 상이하거나, 또는 모든 에피토프 서열은 동일하거나, 또는 모든 에피토프 서열은 상이하다. 몇몇 경우에, 하나 이상의 에피토프 서열은 폴리펩티드 내에서 반복되는데, 예를 들어 대략, 적어도, 또는 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20회 반복된다. 종종, 폴리펩티드는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 폴리펩티드는 단지 하나의 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있고, 및 상기 하나의 에피토프 서열은 폴리펩티드 내에 대략, 적어도, 또는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20회 존재할 수 있다.

[0070]

몇몇 경우에, 폴리펩티드는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있는데, 하나 이상의 상이한 에피토프 서열 각각은 서열번호 1-94로 구성되는 군



서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있는데, 상기 상이한 에피토프 서열 각각은 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 포함한다.

[0073] 하나의 비제한적인 예는 적어도 51개의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성되는 폴리펩티드에 관한 것인데, 51개의 상이한 에피토프 서열 각각은 표 3으로부터 선택된 상이한 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산 서열에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 포함한다. 종종, 폴리펩티드는 적어도 51개의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성되는데, 51개의 상이한 에피토프 서열 각각은 표 3으로부터 선택된 상이한 서열의 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 22, 적어도 24, 또는 적어도 25개의 연속 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함한다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 표 3의 각각의 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다.

[0074] 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 적어도 8개의 아미노산을 포함한다. 폴리펩티드는 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 120, 적어도 140, 적어도 160, 적어도 180, 적어도 200, 적어도 250, 적어도 300, 적어도 400, 적어도 500, 적어도 1000, 적어도 1500, 적어도 2000, 적어도 2500, 적어도 3000, 적어도 4000, 적어도 5000개, 또는 그 초과 아미노산을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 최대 20, 최대 30, 최대 40, 최대 50, 최대 60, 최대 70, 최대 80, 최대 90, 최대 100, 최대 150, 최대 200, 최대 250, 최대 300, 최대 500, 최대 800, 최대 1000, 최대 1500, 최대 2000, 최대 2500, 최대 3000, 최대 4000, 또는 최대 5000개의 아미노산을 포함하거나, 또는 이로 구성된다. 폴리펩티드는 약 8 내지 약 5000개의 아미노산, 약 8 내지 약 4000개의 아미노산, 약 8 내지 약 3000개의 아미노산, 약 8 내지 약 2000개의 아미노산, 약 8 내지 약 1000개의 아미노산, 약 8 내지 약 500개의 아미노산, 약 100 내지 약 5000개의 아미노산, 약 100 내지 약 2500개의 아미노산, 약 100 내지 약 1000개의 아미노산, 약 1500 내지 약 3000개의 아미노산, 약 1000 내지 약 3000개의 아미노산, 또는 약 1000 내지 약 2500개의 아미노산을 포함하거나, 그 아미노산으로 구성되거나, 또는 그 아미노산으로 실질적으로 구성될 수 있다. 폴리펩티드는, 예를 들어 세포 내에서, 예를 들어 합성되거나 또는 초기 발현되는 경우, 5000, 4000, 3000, 2900, 2800, 2700, 2600, 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600, 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 750, 500, 250개, 또는 100개 미만의 아미노산으로 구성될 수 있다.

[0075] 본 출원에서, 바이러스 단백질, 예를 들어 인플루엔자 바이러스 단백질, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스 단백질로부터, 또는 이의 변이체로부터, 또는 이의 단편으로부터, 이의 적어도 일부분으로부터 유도될 수 있는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성되는 조작된 폴리펩티드가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 인플루엔자 A 바이러스 단백질은 PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, 또는 NEP/NS2일 수 있다. PB2는 전사를 개시하기 위해 숙주 프리-mRNA 분자로부터 "캡-탈취(cap-snatching)"를 용이하게 할 수 있고, 및 복제에 도움이 될 수 있는, RNA-의존성 RNA 폴리머라아제 복합체의 부분일 수 있다. 특정 상황에서, PB1은 RNA-의존성 RNA 폴리머라아제일 수 있고, 이는 전사 및 복제의 개시를 위해 vRNA 및 cRNA의 말단 단부에 결합될 수 있고, 및 RNA 사슬 신장 중에 뉴클레오타이드의 순차적인 첨가를 촉매할 수 있다. PA는 바이러스 전사 및 복제를 위해 사용될 수 있고, 엔도뉴클레아제 활성을 보유할 수 있다. 몇몇 경우에, PA는 폴리머라아제 활성과는 상관관계가 없다. HA는 부착을 위해 세포 표면 상에 시알산을 결합할 수 있고, 및 바이러스 RNP가 세포질 내로 방출될 수 있는 공극을 형성하는 엔도솜 막과 상호작용할 수 있는 융합 펩티드를 노출하는 낮은 pH를 이용하여 형태 변화를 수행할 수 있다. NP는 바이러스 리보뉴클레오타이드(vRNP) 복합체를 형성하는 바이러스 RNA를 코팅할 수 있는데, 이는 핵 내로의 vRNP의 트래피킹(trafficking)을 위해 중요할 수 있다. NA는 세포막에 대해 바이러스를 고정할 수 있는 HA-시알산 결합의 절단을 통해 바이러스의 최종적인 방출을 위해 필요할 수 있다. 또한, NA는 바이러스 입자의 응집을 방지할 수 있다. M1은 비리온의 중간 코어를 형성하고, 및 NP w/vRNP를 고정할 수 있으며, 및 세포막으로부터 바이러스의 출아(budding)를 구동할 수 있다. M2는 이온 채널 활성을 보유할 수 있고, 및 산성화된 엔도솜으로부터 바이러스 입자 내로 양자를 전도할 수 있는데, 이는 바이러스 성분의 잔류물로부터 vRNP의 pH 의존성 해리를 초래한다. NS1은 세포성 항바이러스 유형 1 인터페론 반응을 억제할 수 있고, 및 dsRNA에 대한 결합에 의존할 수 있다. NEP/NS2는 세포성 수송 기구의 동원을 통해 vRNP의 핵 방출을 위해 필요할 수 있다. 인플루엔자 A 바

이러스 단백질은 NP, PB1, 또는 PA일 수 있다.

[0076] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 하나의 비제한적인 예는 서열번호 1-7, 43, 51, 52, 및 63-66으로 구성되는 군으로부터 선택된 서열, 또는 서열번호 2, 3, 43, 51, 및 52로 구성되는 군으로부터 선택된 서열과 같으나, 이로 제한되지 않는 PB1 단백질로부터 또는 이의 변이체로부터 유도된 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 서열번호 8-42, 44-50, 53-62, 67-80, 및 82-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프를 추가로 포함한다. 폴리펩티드는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94를 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 전장 PB1 서열을 포함하지 않는다.

[0077] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 서열번호 8-12, 40, 41, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 서열, 또는 서열번호 8, 11, 12, 40, 41, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 서열과 같으나, 이로 제한되지 않는 PA 단백질 또는 이의 유도체로부터 유도되는 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다. 종종, 폴리펩티드는 서열번호 1-7, 13-39, 42-57, 60, 63-80, 82, 83, 85-91, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94를 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드 전장 PA 서열을 포함하지 않는다.

[0078] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 서열번호 13-34, 37, 39, 42, 44-50, 53-57, 60, 67-80, 82, 83, 85-91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열, 또는 서열번호 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 73-78, 82, 83, 85-91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열과 같으나, 이로 제한되지 않는 NP 단백질 또는 이의 유도체로부터 유도되는 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다. 종종, 폴리펩티드는 서열번호 1-12, 35, 36, 38, 43, 51, 52, 58, 59, 61-66, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94를 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드 전장 NP 서열을 포함하지 않는다.

[0079] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 서열번호 35 및 38로 구성되는 군으로부터 선택된 서열과 같으나, 이로 제한되지 않는 NA 단백질 또는 이의 유도체로부터 유도되는 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다. 종종, 폴리펩티드는 서열번호 1-34, 36, 37, 39-80, 및 82-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94를 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드 전장 NA 서열을 포함하지 않는다.

[0080] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 서열번호 36과 같으나, 이로 제한되지 않는 M1 단백질 또는 이의 유도체로부터 유도되는 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다. 종종, 폴리펩티드는 서열번호 1-35, 37-80, 및 82-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유하는 하나 이상의 상이한 에피토프 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20-22, 24, 26, 29-34, 40, 41, 43-45, 49, 51-53, 58-62, 70, 73-78, 및 82-94를 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드 전장 M1서열을 포



함하지 않는다.

- [0081] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 하나의 비제한적인 예는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 51, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 제1 서열; 및 서열번호 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 32, 33, 34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 제2 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다.
- [0082] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 및 92로 구성되는 군으로부터 선택된 제1 서열; 및 서열번호 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 44, 45, 49, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 및 94로 구성되는 군으로부터 선택된 제2 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다.
- [0083] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 하기를 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다: (a) 서열번호 8, 11, 12, 40, 41, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 60, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (b) 서열번호 2 또는 43의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 44, 45, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (c) 서열번호 21, 22, 24, 26, 30, 32, 49, 53, 60, 70, 85, 86, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 51, 52, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (d) 서열번호 17, 20, 29, 31, 33, 34, 44, 45, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 또는 91의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (e) 서열번호 2 또는 43의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (f) 서열번호 3, 51, 또는 52의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (g) 서열번호 2, 8, 11, 12, 40, 41, 43, 58, 59, 61, 62, 84, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 21, 22, 24, 26, 30, 32, 49, 53, 60, 70, 85, 86, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제2 서열; 또는 (h) 서열번호 2, 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30, 32, 40, 41, 43, 49, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 84, 85, 86, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 제1 서열, 및 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는데, 이때 제1 서열 및 제2 상이한 서열을 포함하는 연속되는 서열은 연속 서열은 PBI, PA, 또는 NP에서 확인되지 않는다.
- [0084] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 하기 그룹의 적어도 2개로부터 선택되는 서열을 포함하거나, 이로부터 구성되거나, 또는 이로 실질적으로 구성될 수 있다: (a) 서열번호 8, 40, 41, 또는 84의 적어도 8개의

연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (b) 서열번호 11, 58, 또는 59의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (c) 서열번호 12, 61, 62, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (d) 서열번호 2 또는 43의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (e) 서열번호 3, 51, 또는 52의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (f) 서열번호 32, 93, 94, 또는 70의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (g) 서열번호 21, 22, 또는 85의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (h) 서열번호 24, 49, 또는 86의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (i) 서열번호 26, 53, 30, 또는 60의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (j) 서열번호 17, 82, 또는 83의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (k) 서열번호 20, 44, 또는 45의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (l) 서열번호 29, 87, 88, 89, 90, 또는 91의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (m) 서열번호 31의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; 및 (n) 서열번호 33, 34, 73, 74, 75, 76, 77, 또는 78의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; 이때, 적어도 하나의 서열은 그룹 (a)-(d)로부터 선택되고, 및 적어도 하나의 서열은 그룹 (f)-(n)으로부터 선택된다.

[0085]

본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 하기를 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다: (o) 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 8, 40, 41, 또는 84 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 8, 40, 41, 또는 84 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 55%, 적어도 66%, 적어도 77%, 적어도 88%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (p) 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 11, 58, 또는 59 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 11, 58, 또는 59 중 임의의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17개의 연속 아미노산에 대해 적어도 52%, 적어도 58%, 적어도 64%, 적어도 70%, 및 적어도 76%, 적어도 82%, 적어도 88%, 적어도 94%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (q) 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 12, 61, 62, 또는 92의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 12, 61, 62, 또는 92 중 임의의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17개의 연속 아미노산에 대해 적어도 52%, 적어도 58%, 적어도 64%, 적어도 70%, 및 적어도 76%, 적어도 82%, 적어도 88%, 적어도 94%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (r) 적어도 1 또는 2개의 서열로서, 각각은 서열번호 2 또는 43 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1 또는 2개 서열로서, 각각은 서열번호 2 또는 43 중 임의의 적어도 9 또는 10개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함한 서열; (s) 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 3, 51, 또는 52 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 3, 51, 또는 52 중 임의의 적어도 9 또는 10개의 연속 아미노산에 대한 적어도 55%, 적어도 66%, 적어도 77%, 적어도 88%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (t) 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 32, 93, 94, 또는 70 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 32, 93, 94, 또는 70 중 임의의 9 또는 10개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (u) 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 21, 22, 또는 85 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 21, 22, 또는 85 중 임의의 9개의 연속 아미노산에 대해 적어도 55%, 적어도 66%, 적어도 77%, 적어도 88%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (v) 적어도 1, 2 또는 3개의 서열로서, 각각



은 서열번호 24, 49, 또는 86 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 서열번호 24, 49, 또는 86 중 임의의 적어도 9개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (w) 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 26, 53, 30, 또는 60 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 서열로서, 각각은 서열번호 26, 53, 30, 또는 60 중 임의의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연속 아미노산에 대해 또는 서열번호 30 또는 60 중 임의의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17개의 연속 아미노산에 대해 적어도 50%, 적어도 56%, 적어도 62%, 적어도 68%, 적어도 75%, 적어도 81%, 적어도 87%, 적어도 93%, 또는 적어도 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (x) 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 17, 82, 또는 83 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 17, 82, 또는 83 중 임의의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개의 연속 아미노산에 대해 적어도 50%, 적어도 57%, 적어도 60%, 적어도 71%, 적어도 78%, 적어도 85%, 적어도 92%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (y) 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 20, 44, 또는 45 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 또는 3개의 서열로서, 각각은 서열번호 20, 44, 또는 45 중 임의의 9개의 연속 아미노산에 대해 적어도 55%, 적어도 66%, 적어도 77%, 적어도 88%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (z) 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 서열로서, 각각은 서열번호 29, 87, 88, 89, 90, 또는 91 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 서열로서, 각각 서열번호 29, 87, 88, 89, 90, 또는 91 중 임의의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18개의 연속 아미노산에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 61%, 적어도 66%, 적어도 72%, 적어도 83%, 적어도 88%, 적어도 94%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (aa) 서열번호 31의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 서열번호 31의 9개의 연속 아미노산에 대해 적어도 55%, 적어도 66%, 적어도 77%, 적어도 88%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; (bb) 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 서열로서, 각각은 서열번호 33, 34, 73, 74, 75, 76, 77, 또는 78 중 임의의 적어도 8개의 연속 아미노산에 대해 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 85%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 서열로서, 각각은 서열번호 33, 34, 73, 74, 75, 76, 77, 또는 78 중 임의의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 연속 아미노산에 대해 적어도 52%, 적어도 56%, 적어도 60%, 적어도 64%, 적어도 68%, 적어도 72%, 적어도 76%, 적어도 80%, 적어도 84%, 적어도 88%, 적어도 92%, 적어도 96%, 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 서열; 또는 (o)-(bb)의 임의의 조합.

[0086] 본 출원에 제공된 폴리펩티드의 다른 비제한적인 예는 하기 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성된다: (cc) 서열번호 8, 40, 41, 및 84로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (dd) 서열번호 11, 58, 및 59로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (ee) 서열번호 12, 61, 62, 및 92로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (ff) 서열번호 2 및 43으로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (gg) 서열번호 3, 51, 및 52로 구성되는 군으로부터의 적어도 3개의 서열; (hh) 서열번호 32, 93, 94, 및 70으로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (ii) 서열번호 21, 22, 및 85로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (jj) 서열번호 24, 49, 및 86으로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (kk) 서열번호 26, 53, 30, 및 60으로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (ll) 서열번호 17, 82, 및 83으로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (mm) 서열번호 20, 44, 및 45로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; (nn) 서열번호 29, 87, 88, 89, 90, 및 91로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열; 또는 (oo) 서열번호 33, 34, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78로 구성되는 군으로부터의 적어도 2개의 서열.

[0087] 몇몇 경우에, 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)의 바이러스 단백질, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 바이러스 단백질, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 바이러스 단백질, 예를 들어 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 유래의 PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, 또는 NEP/NS2의 전장 아미노산 서열(또는 전장 서열의 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)을 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 출원에 제공된 백신은, 예를 들어 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)의 바이러스 단백질, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 바이러스 단백질, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 바이러스 단백질, 예를 들어 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 유래의

PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, 또는 NEP/NS2의 전장 아미노산 서열(또는 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)을 포함하는 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 폴리펩티드는 백신 내의 별개의 핵산 또는 바이러스, 예를 들어 아데노바이러스로부터 발현된다. 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 바이러스 단백질의 전장 아미노산 서열(또는 전장 서열의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%) 중 임의 서열의 1, 2, 3, 4, 또는 5 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 상기 전장 아미노산 서열(또는 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)은 폴리펩티드의 N-말단, 폴리펩티드의 C-말단, 폴리펩티드의 내부에 존재할 수 있거나, 또는 예를 들어, 다수의 사본이 존재하는 경우, 폴리펩티드의 N-말단 및 C-말단에 존재할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터의 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 또는 51개의 서열(예를 들어, 각각의 서열은 표 1, 표 2, 또는 표 3 중 하나로부터 유래함)을 포함할 수 있는데, 각각의 서열은 링커에 의해 분리되거나 또는 분리되지 않고, 및 폴리펩티드는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)의 바이러스 단백질, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 바이러스 단백질, 예를 들어 하나 이상의 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 바이러스 단백질, 예를 들어 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 유래의 PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, 또는 NEP/NS2의 전장 아미노산 서열(또는 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)의 1, 2, 또는 3개의 사본을 포함할 수 있다.

[0088] 몇몇 경우에, 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 인플루엔자, 예를 들어 인플루엔자 A, 또는 인플루엔자 B, 인플루엔자 C의 NP 단백질의 전장 아미노산 서열(또는 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)을 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, NP 단백질 서열(또는 NP의 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)은 인플루엔자 B의 임의의 적합한 균주 유래일 수 있다. 예를 들어, 상기 서열은 인플루엔자 시즌에 대한 우세 균주(prevalent strain), 또는 예상되는 우세 균주에 기초하여 선택될 수 있다. NP 서열이 선택되는 인플루엔자 B의 균주는 무작위로 선택될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 인플루엔자 B의 특정 균주, 예를 들어 B/빅토리아 계통에 속하는 B/브리스베인/60/2008-유사 또는 B/야마가타 계통에 속하는 B/푸켓/3073/2013-유사 또는 B/펜실베이니아/49/2015 유래의 NP 단백질 서열(또는 NP의 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)의 아미노산 서열을 포함한다. 인플루엔자 B의 NP 단백질의 전장 아미노산 서열의 유도체(또는 단편)는 인플루엔자 B의 NP 단백질(또는 NP의 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%)의 전장 아미노산 서열에 대해 적어도 60%의 동일성, 적어도 75%의 동일성, 적어도 80%의 동일성, 적어도 85%의 동일성, 적어도 90%의 동일성, 적어도 95%의 동일성, 적어도 96%의 동일성, 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%의 동일성, 적어도 99%의 동일성, 적어도 99.5%의 동일성, 적어도 99.8%의 동일성, 적어도 99.9%의 동일성, 적어도 99.99%의 동일성을 포함할 수 있다. 인플루엔자 B의 NP 단백질의 전장 아미노산 서열의 유도체(또는 단편)는 인플루엔자 B의 NP 단백질의 전장 아미노산 서열과 상이한 최대 100개의 아미노산, 최대 80개의 아미노산, 최대 60개의 아미노산, 최대 50개의 아미노산, 최대 40개의 아미노산, 최대 30개의 아미노산, 최대 20개의 아미노산, 최대 15개의 아미노산, 최대 10개의 아미노산, 최대 9개의 아미노산, 최대 8개의 아미노산, 최대 7개의 아미노산, 최대 6개의 아미노산, 최대 5개의 아미노산, 최대 4개의 아미노산, 최대 3개의 아미노산, 최대 2개의 아미노산, 또는 단지 1개의 아미노산을 포함하거나, 또는 그 아미노산으로 구성될 수 있다. 폴리펩티드는 각각의 서열 사이에 링커를 갖거나 갖지 않는 표 1의 모든 서열, 및 전장 단백질(상기 단백질의 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%), 예를 들어 인플루엔자 B 균주 유래의 NP 단백질의 하나 이상의 사본을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 각각의 서열 사이에 링커를 갖거나 갖지 않는 표 2의 모든 서열, 및 전장 단백질(상기 단백질의 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%), 예를 들어 인플루엔자 B 균주 유래의 NP 단백질을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 각각의 서열 사이에 링커를 갖거나 갖지 않는 표 3의 모든 서열, 및 전장 단백질(상기 단백질의 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%), 예를 들어 인플루엔자 B 균주 유래의 NP 단백질을 포함할 수 있다.

[0089] 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 B/빅토리아 계통에 속하는 바이러스 유래의 NP 단백질의 아미노산 서열(전장 또는 단편)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 인플루엔자 B/브리스베인/60/2008 유래의 NP 단백질(수탁번호: AGK63064.1, 서열번호 116)의, 예를 들어 아미노산 1 내지 560, 38-557, 50 내지 500, 100 내지 500, 200 내지 400, 1 내지 100, 100 내지 200, 200 내지 300, 300 내지 400, 또는 500 내지 560을 포함하는 전장 또는 단편에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 B/야마가타 계통에 속하는 바이러스 유래의 NP 단백질의 아미노산 서열(전장 또는 단편)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 인플루엔자 B/야마가타/16/1988 유래의 NP 단백질(수탁번호: ABL77260.1, 서열번호 117) 또는 인플루엔자 B/펜실베이니아/49/2015 유래의 NP 단백질(수탁번호:

AOZ82278.1, 서열번호 118)의, 예를 들어 아미노산 1 내지 560, 2 내지 560, 50 내지 500, 100 내지 500, 200 내지 400, 1 내지 100, 2 내지 100, 100 내지 200, 200 내지 300, 300 내지 400, 또는 500 내지 560을 포함하는 전장 또는 단편에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 폴리펩티드는 B/빅토리아 계통에 속하는 바이러스 유래의 NP 단백질의 아미노산 서열(전장 또는 단편) 또는 이의 유도체 및 B/야마가타 계통에 속하는 바이러스 유래의 NP 단백질의 아미노산 서열(전장 또는 단편) 또는 이의 유도체 둘 다를 포함할 수 있다.

[0090] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 순서대로 배열된 하나 이상의 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 몇몇 경우에, 에피토프 서열은 면역원성의 촉진, 발현 증가, 폴리펩티드 안정성의 실현, 폴리펩티드 가용성 증가, 폴리펩티드 사슬의 생체내 절단의 실현, 또는 백신 성능에 영향을 미칠 수 있는 임의의 다른 요인, 또는 이들의 임의의 조합을 고려하여 특정 순서로 배열된다. 또한, 당해 기술분야의 통상의 기술자가 달성할 수 있는 바와 같이, 하나 이상의 특정 파라미터를 상향조절 또는 하향조절하는 백신의 특정 관점을 미세 조정하기 위해 폴리펩티드 내의 에피토프 서열의 순서를 조작할 수 있다.

[0091] 몇몇 실시양태에서, 폴리펩티드는 서로 직접 연결된, 예를 들어 "백-투-백"으로 연결된 하나 이상의 에피토프 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 폴리펩티드는 하나 이상의 에피토프 서열, 그 중에서도 링커 서열을 이용하여 연결된 적어도 2개의 이웃하는 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 폴리펩티드는 전체적으로 단일 타입의 링커 서열을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 하나 이상의 상이한 타입의 링커 서열을 포함할 수 있다. 링커 서열의 선택은 펩티드 서열의 선택, 다수의 상이한 파라미터에 대한 특정 요구, 예를 들어 발현 수준, 폴딩 및 안정성, 가용성, 세포성 및 아세포성 타겟팅, 면역원성, 시험관내 및 생체내 반응(이들로 제한되지 않음)에 따라 달라질 수 있다.

[0092] 링커는 단일 폴리펩티드 내에서 다중 도메인을 분리하기 위한 짧은 아미노산 서열일 수 있다. 몇몇 경우에, 링커 서열은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 그 초과인 아미노산을 포함할 수 있다. 링커 서열은 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 또는 적어도 50개의 아미노산을 포함할 수 있다. 링커 서열은 최대 4, 최대 5, 최대 6, 최대 7, 최대 8, 최대 9, 최대 10, 최대 11, 최대 12, 최대 15, 최대 20, 최대 30, 최대 40, 최대 50, 또는 최대 100개의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0093] 링커 서열은 내부의 도메인을 연결하는 천연 다중-도메인 단백질에서 발생하는 서열을 포함할 수 있다. 링커 서열은 인공적으로 만들어진 링커를 포함할 수 있다. 또한, 링커는 천연 링커 단백질 및 인공적으로 만들어진 서열 둘 다의 연결된 생성물일 수 있다. 몇몇 경우에, 특정 링커 서열은 폴리펩티드의 생체내 절단성을 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정 에피토프 서열 사이를 절단하여 폴리펩티드의 2개 이상의 분리된 부분이 개별적으로 항원 제시 세포에 제시되도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 링커는 다수의 글리신, 알라닌, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 링커는 다수의 아르기닌, 발린, 라이신, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 그러한 예시적인 환경 하에서, 링커 서열, 예를 들어 LEAGCKNFFPRSFSTSCGSLE(서열번호 95), CRRRRRREAEAC(서열번호 96)가 선택될 수 있다. 종종, 가요성 링커 서열을 사용하는 것이 바람직할 수 있는데, 이의 예로는 (GGGS)<sub>n</sub>(n = 1 내지 10)(서열번호 107)와 같은 Gly 및 Ser 잔기("GS" 링커), (Gly)<sub>8</sub>(서열번호 97), GSAGSAGSGEF(서열번호 98), (GGGS)<sub>4</sub>(서열번호 99)의 스트레치를 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 경우에, 강성 링커 서열을 사용하는 것이 바람직할 수 있는데, 이의 예로는 (EAAAK)<sub>n</sub>(서열번호 108), (XP)<sub>n</sub>(서열번호 109)와 같은 Pro-풍부 서열을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니고, 이때 임의의 아미노산을 지정하는 X가 사용될 수 있다(n= 1 내지 20). 몇몇 경우에, 링커 서열 RVKR(서열번호 110)이 선택될 수 있다. 링커 서열 RVKR(서열번호 110)은 몇몇 상황에서 면역자극성일 수 있다. 폴리펩티드는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터의 각각의 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있는데, 이때 각각의 서열은 링커에 의해 분리된다. 폴리펩티드는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터의 각각의 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있는데, 이때 각각의 서열은 링커에 의해 분리되지 않는다. 폴리펩티드는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터의 각각의 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있는데, 이때 상기 서열 중 몇몇은 링커에 의해 분리되고, 몇몇은 링커에 의해 분리되지 않는다.

[0094] 본 개시의 특정 관점에서, 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 상기한 에피토프 서열의 하나 이상에 연결된 CD4+(헬퍼) T 세포 에피토프를 추가로 포함한다. "연결(connection)"은, 예를 들어 직접 또는 간접 공유 결합, 또는 직접 또는 간접 비공유 결합일 수 있다. CD4+(헬퍼) T 세포 에피토프는 ISQAVHAAHAEINEAGR(서열번호 100)일 수 있

다. 몇몇 경우에, CD4+(헬퍼) T 세포 에피토프는 AKFVAAWTLKAAA(HLA DR-결합 에피토프, PADRE)(서열번호 101), 또는 PADRE 서열의 비천연 아미노산 유도체, AKXVAAWTLKAAAZC(서열번호 102)일 수 있는데, 이때 X는 L-시클로헥실알라닌이고, 및 Z는 아미노카프로산이다. 몇몇 경우에, CD4+(헬퍼) T 세포 에피토프는 GALNNRFQIKGVLEKSK(서열번호 103)일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 제공된 폴리펩티드, 예를 들어 서열번호 1-94로부터 선택된 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열을 포함하는 폴리펩티드의 C-말단은 라이신에 부착되고, 및 라이신은 CD4+ T 세포 에피토프의 N-말단에 부착된다. CD4+(헬퍼) T 세포 에피토프의 C-말단은 라이신에 부착될 수 있고, 및 라이신은 서열번호 1-94로부터 선택된 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열을 포함하는 펩티드의 N-말단에 부착될 수 있다.

[0095] 폴리펩티드는 전장 바이러스 단백질, 예를 들어 전장 PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, 또는 NEP/NS2 단백질에 연결될 수 있거나, 또는 폴리펩티드는 예를 들어, 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 또는 인플루엔자 C 유래의 이들 단백질의 전장 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 동일성을 가진 단백질에 연결될 수 있는데, 예를 들어 본 출원에 기재된 링커에 의해 연결될 수 있거나, 또는 링커 없이 연결될 수 있다.

[0096] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 하나 이상의 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 아미노산 잔기는 아미노기 및 카르복실기 둘 다를 함유하는 분자일 수 있다. 기재된 펩티드에서 사용하기에 적합한 아미노산은 자연 발생하는 아미노산의 D- 및 L-이성질체(아미노산 이성질체)뿐만 아니라 유기합성 또는 다른 대사 경로에 의해 제조된 자연발생하지 않는 아미노산을 포함하는데, 이들로 제한되는 것은 아니다. 아미노산은 알파-아미노산, 베타-아미노산, 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 또는 아미노산 유사체일 수 있다. 알파-아미노산은 알파-탄소로 지정된 탄소에 결합된 아미노기 및 카르복실기 둘 다를 함유하는 분자일 수 있다. 베타-아미노산은 베타 배치로 아미노기 및 카르복실기 둘 다를 함유하는 분자일 수 있다. 자연 발생하는 아미노산은 자연적으로 합성된 펩티드에서 통상적으로 확인되는 20개의 아미노산 중 하나일 수 있고, 단문자 약어 A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y 및 V로 공지되어 있다.

[0097] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 하나 이상의 친수성, 극성, 또는 하전된 아미노산을 포함할 수 있다. 소수성 아미노산은 소형 소수성 아미노산 및 대형 소수성 아미노산을 포함할 수 있다. 소형 소수성 아미노산은 글리신, 알라닌, 프롤린, 및 이의 유사체 및 이성질체일 수 있다. 대형 소수성 아미노산은 발린, 루신, 이소루신, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 및 이의 유사체 및 이성질체일 수 있다. 극성 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파리긴, 글루타민, 시스테인, 타이로신, 및 이의 유사체 및 이성질체일 수 있다. 하전된 아미노산은 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르테이트, 글루타메이트, 또는 이의 유사체일 수 있다.

[0098] 본 출원에 제공된 바와 같은 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산 유사체를 포함할 수 있다. 아미노산 유사체는 아미노산이 구조적으로 유사하고 및 펩티드모방성 마크로사이클의 형성에서 아미노산을 대체할 수 있는 분자일 수 있다. 아미노산 유사체는 베타-아미노산 및 아미노기 또는 카르복실기가 유사하게 반응성인 기에 의해 치환되는 아미노산을 포함한다(예를 들어, 2차 또는 3차 아민에 의한 1차 아민의 치환, 또는 에스테르에 의한 카르복실기의 치환).

[0099] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 하나 이상의 비-천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비-천연 아미노산은 자연에서 합성된 펩티드에서 통상적으로 확인되고, 단문자 약어 A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y 및 V로 공지된 20개의 아미노산 중 하나가 아닌 아미노산일 수 있다.

[0100] 아미노산 유사체는  $\beta$ -아미노산 유사체를 포함할 수 있다. 아미노산 유사체는 알라닌, 발린, 글리신, 루신, 아르기닌, 라이신, 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 타이로신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 및/또는 트립토판의 유사체를 포함할 수 있다.

[0101] 아미노산 유사체는 라세미체일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 아미노산 유사체의 D 이성질체가 사용된다. 몇몇 경우에, 아미노산 유사체의 L 이성질체가 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 아미노산 유사체는 R 또는 S 배치로 존재하는 키랄 중심을 포함한다. 종종,  $\beta$ -아미노산 유사체의 아미노기는 보호기, 예를 들어 tert-부틸옥시카르보닐(BOC), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(FMOC), 토실 등으로 치환된다. 몇몇 경우에, 아미노산 유사체의 염이 사용된다.

[0102] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 비-필수 아미노산을 포함할 수 있다. 비-필수 아미노산 잔기는 그의 필수적인 생물학적 또는 생화학적 활성(예를 들어, 수용체 결합 또는 활성)을 상실시키거나 또는 실질적으로 변경시키지 않고 펩티드의 야생형 서열로부터 변경될 수 있는 잔기일 수 있다. 본 출원에 제공된 펩티드는 필수 아미노산을



포함할 수 있다. 필수 아미노산 잔기는, 펩티드의 야생형 서열로부터 변경되는 경우, 펩티드의 필수적인 생물학적 또는 생화학적 활성의 상실 또는 실질적인 상실을 초래한다.

[0103] 본 출원에 제공된 폴리펩티드는 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 보유하는 아미노산 잔기로 치환되는 것일 수 있다. 유사한 측쇄를 보유하는 아미노산의 패밀리리는 당해 기술분야에 규정되어 있다. 이들 패밀리리는 염기성 측쇄(예를 들어, K, R, H), 산성 측쇄(예를 들어, D, E), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, G, N, Q, S, T, Y, C), 비극성 측쇄(예를 들어, A, V, L, I, P, F, M, W), 베타-분지된 측쇄(예를 들어, T, V, I) 및 방향족 측쇄(예를 들어, Y, F, W, H)를 가진 아미노산을 포함할 수 있다. 따라서, 펩티드 내에서 예측된 비필수 아미노산 잔기는, 예를 들어 동일한 측쇄 패밀리류래의 다른 아미노산 잔기로 치환될 수 있다. 허용 가능한 치환의 다른 예는 아이소스테릭 고려에 기초한 치환(예를 들어, 메티오닌을 노르루신으로 치환) 또는 다른 특성에 기초한 치환(예를 들어, 페닐알라닌을 2-티에닐알라닌으로 치환, 또는 트립토판을 6-Cl-트립토판으로 치환)일 수 있다.

#### [0104] 백신 조성물

[0105] 본 출원에 제공된 개별적인 에피토프 서열, 개별적인 에피토프 서열이 본 출원에 제공된 바와 같이 연결된 폴리펩티드, 본 출원에 제공된 개별적인 에피토프 서열 또는 폴리펩티드를 발현하는 핵산, 본 출원에 제공된 개별적인 에피토프 서열 또는 폴리펩티드를 발현하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 그러한 핵산 또는 벡터를 포함하는 바이러스는 백신으로서 제형화될 수 있다. 본 출원에 제공된 백신은 항체의 생성을 자극하고 및 하나 이상의 질병, 예를 들어 인플루엔자에 대한 면역성을 제공하기 위해 사용된 임의의 물질일 수 있다. 상기 백신은 살아 있는 병원체, 살아 있는 약독화된 병원체, 또는 불활성화된 병원체, 예를 들어 화학물질, 열, 또는 방사선에 의해 불활성화된 병원체로부터 제조될 수 있다. 상기 백신은 병원체의 서브유닛 또는 일부분을 함유할 수 있는데, 이때 이들 서브유닛은 경우에 따라 컨주게이트될 수 있다. 또한, 백신은 펩티드 기반 백신, 핵산 기반 백신, 바이러스 벡터 기반 백신, 항체 기반 백신, 또는 항원 제시 세포 기반 백신으로서 제조될 수 있다.

[0106] 상기 백신은 예를 들어 병원체에 대해 보호할 수 있다. 병원체는 박테리아, 균류, 바이러스, 원생동물 및 기타를 포함하는 임의의 감염성 유기체일 수 있다. 또한, 백신은 종양 또는 암 백신을 포함할 수 있다. 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은, 개체의 체내, 예를 들어 인체에 투여되는 경우, 전신성 면역 반응을 유도할 수 있다. 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은, 개체의 체내, 예를 들어 인체에 투여되는 경우, 전신성 면역 반응 이외에 예를 들어 호흡기에서 점막 면역 반응을 유도할 수 있다.

[0107] 상기 백신은 전통적인 백신 또는 범용 백신일 수 있다. 전통적인 백신은 특정 병원체를 타겟팅할 수 있는 백신일 수 있다. 홍역 백신은 전통적인 백신의 한 예이다. 이는 50년 이상 보존 유지되어온 홍역 바이러스의 헤마글루티닌(H) 단백질 상에 존재하는 에피토프를 타겟팅할 수 있다.

[0108] 계절성 백신은 전통적인 백신의 다른 유형일 수 있다. 예를 들어, 인플루엔자 백신은 매년 변경될 수 있고, 및 당해 년도에 존재하는 인플루엔자 바이러스의 집단에 맞춰진다. 몇몇 경우에, 인플루엔자 백신은 3가 백신으로서 생성되는데, 이는 인플루엔자 A 바이러스의 2개의 아형, 즉 H1N1 및 H3N2, 및 인플루엔자 B 바이러스의 한 균주를 포함할 수 있다. 종종, 인플루엔자 백신은 4가 백신으로서 생성되는데, 이는 인플루엔자 A 바이러스의 2개의 아형 및 인플루엔자 B 바이러스의 두 균주를 포함할 수 있다. 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 특정 균주는 매년 순환하는 균주의 병원성을 예측할 수 있고 및 국가마다 상이할 수 있는 감시 기반 예측에 기초하여 선택될 수 있다.

[0109] 범용 백신은 병원체의 다수의 균주 및/또는 동일한 패밀리 내의 다수의 균주에 대한 광범위한 보호를 제공하는 백신일 수 있다. 예시적인 범용 백신은 이노비오 파마슈티컬스의 SynCon® 인플루엔자 백신, 비온드백스의 M-001, 및 이클 타겟팅 시스템즈의 FP-01을 포함한다. 이들 범용 백신은 인플루엔자 바이러스 단백질 내에 존재하는 보존된 영역 또는 에피토프를 타겟팅할 수 있다. 보존된 영역 또는 에피토프는 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 99%의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 나타낼 수 있다.

[0110] 백신 조성물은 하나 이상의 활성제, 예를 들어 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드, 핵산, 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 단편), APC, 또는 바이러스를 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하게 할 수 있는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리적으로 허용 가능한 담체를 이용하여 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0111] 몇몇 경우에, 백신 조성물은 펩티드 기반 백신, 핵산 기반 백신, 항체 기반 백신, 세포 기반 백신, 또는 바이러스 기반 백신으로서 제형화된다. 예를 들어, 백신 조성물은 양이온성 지질 제형 내의 네이키드 cDNA; 예를

들어, 폴리(DL-락티드-코-글리콜라이드)("PLG") 미소구(참조: 예를 들어, Eldridge, et al, Molec. Immunol. 28:287- 294, 1991 : Alonso et al, vaccines 12:299-306, 1994; Jones et al, vaccines 13:675-681, 1995) 내에 캡슐화된 리포펩티드(참조: 예를 들어, Vitiello, A. et al, J. Clin. Invest. 95:341, 1995), 네이키드 cDNA 또는 펩티드; 면역 자극 복합체 펩티드(ISCOMS) 내에 함유된 조성물(참조 : 예를 들어 Takahashi et al, Nature 344:873-875, 1990; Hu et al, Clin Exp Immunol. 113:235-243, 1998); 또는 다중 항원 펩티드 시스템(MAP)(참조 : 예를 들어, Tarn, J. P., Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 85:5409-5413, 1988; Tarn, J.P., J. Immunol. Methods 196: 17-32, 1996)을 포함할 수 있다. 종종, 백신은 펩티드 기반 백신, 또는 핵산이 펩티드를 코딩하는 핵산 기반 백신으로서 제형화된다. 종종, 백신은 항체 기반 백신으로서 제형화된다. 종종, 백신은 세포 기반 백신으로서 제형화된다.

[0112] 백신 조성물은 하나 이상의 활성제, 예를 들어 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드, 핵산, 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 단편), APC, 또는 바이러스를 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하게 할 수 있는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리적으로 허용 가능한 담체를 이용하여 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0113] 펩티드 기반 백신

[0114] 본 출원에서 본 출원에 기재된 하나 이상의 에피토프 서열 또는 하나 이상의 폴리펩티드를 포함하는 펩티드 기반 백신이 제공된다. 예를 들어, 폴리펩티드는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 에피토프 서열, 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 에피토프 서열을 포함하거나, 그 서열로 구성되거나, 또는 그 서열로 실질적으로 구성될 수 있다. 펩티드 기반 백신은 하나의 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 펩티드 기반 백신은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51개, 또는 그 초과 상이한 펩티드 서열을 포함할 수 있는데, 예를 들어 각각의 펩티드는 서열번호 2, 3, 8, 11, 12, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94의 적어도 8, 9, 10, 14, 16, 17, 18, 또는 25개의 아미노산에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 동일성을 보유할 수 있다. 펩티드 기반 백신은 인플루엔자 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0115] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 정제된 펩티드 또는 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드일 수 있거나, 또는 그렇지 않을 수 있는, 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 이로 실질적으로 구성된다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본 출원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드를 "포함하는" 조성물은 본 출원에 기재되지 않은 하나 이상의 단백질을 포함하는, 다른 화합물을 함유할 수 있는 조성물을 의미할 수 있다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드로 "실질적으로 구성되는" 조성물은 추가의 화합물이 상기 조성물 내에 함유된 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드의 활성 또는 기능을 실질적으로 변화시키지 않는 한, 본 출원에 기재된 펩티드 또는 폴리펩티드 이외에 다른 화합물을 상기 조성물이 포함할 수 있음을 의미할 수 있다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, 본 출원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드로 "구성되는" 조성물은, 상기 조성물이 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드 이외에 다른 단백질을 함유하지 않음을 의미할 수 있다. 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드로 구성되는 조성물은 단백질 이외의 성분, 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 담체, 계면활성제, 보존제 등을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드로 구성되는 조성물은 미량의 오염물질을 함유할 수 있는데, 이는 펩티드 또는 폴리펩티드 오염물질, 예를 들어 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드의 더 작은 단편을 포함할 수 있고, 이는 예를 들어 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드의 합성, 후속 처리, 저장 조건, 및/또는 분해로부터 초래될 수 있다.

[0116] 펩티드 기반 백신은 적합한 기법, 담체, 및 부형제를 이용하여 제형화될 수 있다. 펩티드 기반 백신은 그들의 생물학적 반감기, 안정성, 효능, 생체이용률, 생활성, 또는 이들의 조합을 개선하기 위해 제형화될 수 있다.

[0117] 종종, 백신은 본 출원에 기재된 동일한 서열, 또는 상이한 폴리펩티드의 다수 사본의 각테일을 함유하는 본 출원에 기재된 다수의 폴리펩티드의 각테일을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 변형될 수 있는데, 예를 들어 지질화, 또는 담체 단백질에 대한 부착에 의해 변형될 수 있다. 지질화는 폴리펩티드에 대한 지질 기의 공유 부착일 수 있다. 지질화된 폴리펩티드는 구조를 안정화시킬 수 있고, 및 백신 치료의 효능을 증강시킬 수 있다.

[0118] 지질화는 N-미리스토일화, 팔미토일화, GPI-앵커 첨가, 프레닐화, 및 몇몇 추가 유형의 변형과 같은 몇몇 상이한 유형으로 분류될 수 있다. N-미리스토일화는 글리신 잔기에 대한 미리스테이트, 즉 C14 포화 산의 공유 부착

일 수 있다. 팔미토일화는 시스테인 잔기에 대한 장쇄 지방산(C16)의 티오에스테르 연결일 수 있다. GPI-앵커 첨가는 아마이드 결합에 의한 글리코실-포스파티딜이노시톨(GPI) 연결일 수 있다. 프레닐화는 시스테인 잔기에 대한 이소프레노이드 지질(예를 들어, 파르네실(C-15), 게라닐게라닐(C-20))의 티오에스테르 연결일 수 있다. 추가 유형의 변형은 시스테인의 황 원자에 의한 S-디아실글리세롤의 부착, 세린 또는 트레오닌 잔기에 의한 O-옥타노일 컨주게이션, 시스테인 잔기에 대한 S-아카에올 컨주게이션, 및 콜레스테롤 부착을 포함할 수 있다.

- [0119] 지질화된 폴리펩티드를 생성하기 위한 지방산은 C2 내지 C30 포화, 단일불포화, 또는 다중불포화 지방 아실기를 포함할 수 있다. 예시적인 지방산은 팔미토일, 미리스토일, 스테아로일, 및 데카노일을 포함할 수 있다.
- [0120] 몇몇 실시양태에서, 면역증강제 특성을 보유하는 지질 모이어티는 외인성 면역증강제의 부제 하에서 면역원성을 유발 또는 증가시키기 위해 관심 있는 펩티드에 부착된다. 지질화된 펩티드 또는 리포펩티드는 자가-면역증강제 리포펩티드로 언급될 수 있다.
- [0121] 상기한 및 본 출원의 다른 곳에 기재된 임의의 지방산은 관심 있는 펩티드의 면역원성을 유발 또는 증강시킬 수 있다. 면역원성을 유발 또는 증강시킬 수 있는 지방산은 팔미토일, 미리스토일, 스테아로일, 라우로일, 옥타노일, 및 데카노일을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 면역원성을 유발 또는 증강시킬 수 있는 지방산은 팔미토일기를 포함할 수 있다. 팔미토일기의 비제한적인 예는 Pam<sub>2</sub>Cys, Pam<sub>3</sub>Cys, 또는 Pam<sub>3</sub>OH를 포함한다.
- [0122] 디팔미토일-S-글리세릴-시스테인 또는 S-[2,3-비스(팔미토일옥시)프로필]시스테인으로도 공지된 Pam<sub>2</sub>Cys는 MALP-2, 마이코플라즈마 퍼멘탄스(*Mycoplasm fermentans*)로부터 단리된 대식세포-활성화 리포펩티드인 MALP-2의 지질 모이어티에 상응한다.
- [0123] Pam<sub>3</sub>OH 또는 N-팔미토일-S-[2,3-비스(팔미토일옥시)프로필]시스테인으로도 공지된 Pam<sub>3</sub>Cys는 그람 음성 박테리아의 내막 및 외막에 걸치는 브라운 지단백질(Braun's lipoprotein)의 N-말단 모이어티의 합성 버전이다.
- [0124] 사용을 위해 고려된 다른 지방산 기는 Set2Cys(또한, S-(2,3-비스(스테아로일옥시)프로필)시스테인 또는 디스테아로일-5-글리세릴-시스테인으로 공지됨), Lau2Cys(또한, S-[2,3-비스(라우로일옥시)프로필]시스테인 또는 디라우로일-S-글리세릴-시스테인으로 공지됨); 및 Oct2Cys(또한, S-[2,3-비스(옥타노일옥시)프로필]시스테인 또는 디옥타노일-S-글리세릴-시스테인으로 공지됨)을 포함한다.
- [0125] 추가의 적합한 지방산 기는 합성 트리아실화된 및 디아실화된 리포펩티드, FSL-I(마이코플라즈마 살리바리움 I로부터 유도된 합성 지단백질), Pam<sub>3</sub>Cys(트리팔미토일-S-글리세릴시스테인) 및 S-[2,3-비스(팔미토일옥시)-(2R)-프로필]-N-팔미토일-(R)-시스테인을 포함하는데, 이때 "Pam<sub>3</sub>"는 "트리팔미토일-S-글리세릴"이다. 또한, Pam<sub>3</sub>Cys의 유도체가 사용을 위해 적합한데, 이 유도체는 S-[2,3-비스(팔미토일옥시)-(2-R,S)-프로필]-N-팔미토일-(R)-Cys-(S)-Ser-(Lys)4-히드록시트리히드로클로라이드(서열번호 111로 개시된 바와 같은 "(R)-Cys-(S)-Ser-(Lys)4"); Pam<sub>3</sub>Cys-Ser-Ser-Asn-Ala(서열번호 112); Pam<sub>3</sub>Cys-Ser-(Lys)4(서열번호 113); Pam<sub>3</sub>Cys-Ala-Gly; Pam<sub>3</sub>Cys-Ser-Gly; Pam<sub>3</sub>Cys-Ser; Pam<sub>3</sub>Cys-OME; Pam<sub>3</sub>Cys-OH; PamCAG, 팔미토일-Cys((RS)-2,3-디(팔미토일옥시)-프로필)-Ala-Gly-OH 등을 포함한다. 다른 비제한적인 예는 Pam2CSK4(서열번호 114)(디팔미토일-S-글리세릴 시스테인-세린-(라이신)4; 또는 Pam2Cys-Ser-(Lys)4(서열번호 114))를 포함한다.
- [0126] 펩티드, 예를 들어 네이키드 펩티드 또는 지질화된 펩티드는 리포솜 내에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 지질화된 펩티드의 지질 부분은 리포솜의 지질 이중층 내에 자연적으로 혼입될 수 있다. 따라서, 리포펩티드는 리포솜의 "표면" 상에 존재할 수 있다. 지질화된 펩티드는 리포솜 내에 캡슐화된 펩티드일 수 있다.
- [0127] 제제 내의 혼입을 위해 적합한 예시적인 리포솜은 다중박막층 소낭(MLV), 올리고박막층 소낭(OLV), 단일박막층 소낭(UV), 소형 단일박막층 소낭(SUV), 중간 크기의 단일박막층 소낭(MUV), 대형 단일박막층 소낭(LUV), 거대한 단일박막층 소낭(GUV), 다소포성 소낭(MVV), 역상 증발법으로 제조된 단일 또는 올리고박막층 소낭(REV), 역상 증발법으로 제조된 다중박막층 소낭(MLV-REV), 안정한 다수박막층 소낭(SPLV), 냉동 및 해동된 MLV(FATMLV), 압출법으로 제조된 소낭(VET), 프렌치 프레스에 의해 제조된 소낭(FPV), 융합에 의해 제조된 소낭(FUV), 탈수-재수화 소낭(DRV), 및 버블섬(bubblesome)(BSV)을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0128] 제제 방법에 따라, 리포솜은 단일박막층 또는 다중박막층일 수 있고, 및 약 0.02  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$  초과 범위의 직경을 갖는 크기에서 변화될 수 있다. 종종, 리포솜은 소형 단일박막층 소낭(25-50 nm), 대형 단일박막층 소낭(100-200 nm), 거대한 단일박막층 소낭(1-2  $\mu\text{m}$ ), 및 다중박막층 소낭(MLV; 1  $\mu\text{m}$ -2  $\mu\text{m}$ )일 수 있다. 전달되는 펩티드는 리포솜 내에 캡슐화되거나, 또는 표면 상에 흡착될 수 있다. 리포솜의 크기 및 표면 특성은 원하

는 결과를 위해 최적화될 수 있다. 예를 들어, 단일박막층 및 다중박막층 리포솜은 맥관내 투여 수 시간 내지 수일 후 지속 방출을 제공한다. 연장된 약물 방출은 DepoFoam® 기술로도 공지된 다소포성 리포솜에 의해 달성될 수 있다. ULV 및 MLV와는 달리, 다소포성 리포솜은 증가된 레벨의 안정성 및 약물 방출의 더 긴 지속기간을 부여하는 지질 층의 네트워크에 의해 둘러싸인 비동심 다중 수성 챔버로 구성된다. 리포솜은 원하는 결과를 달성하기 위해 추가로 변형될 수 있다. 예를 들어, 리포솜은 세막내피계에 의한 인식 및 흡수를 방해하고 및 증가된 순환 시간을 방해하기 위해 페길화(PEGylation)될 수 있거나, 또는 다른 표면 변형을 보유할 수 있다.

[0129] 리포솜은 다수 유형의 세포를 흡착할 수 있고, 및 이어서 혼입된 제제(예를 들어, 본 출원에 기재된 폴리펩티드)를 방출할 수 있다. 몇몇 경우에, 리포솜은 타겟 세포와 융합되어, 리포솜의 내용물을 타겟 세포로 흐르게 한다. 리포솜은 식포성인 세포에 의해 세포내 도입될 수 있다. 세포내 도입은 리포솜 지질의 라이소솜내 분해 및 캡슐화된 제제의 방출을 동반할 수 있다.

[0130] 또한, 본 출원에 제공된 리포솜은 담체 지질을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 담체 지질은 인지질이다. 리포솜을 형성할 수 있는 담체 지질은 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 포스파티딜콜린(PC; 레시틴), 포스파티드산(PA), 포스파티딜글리세롤(PG), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜세린(PS)을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 다른 적합한 인지질은 추가로 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG), 디미리스토일포스파티딜글리세롤(DMPG), 디팔미토일포스파티드산(DPPA); 디미리스토일포스파티드산(DMPA), 디스테아로일포스파티드산(DSPA), 디팔미토일포스파티딜세린(DPPS), 디미리스토일포스파티딜세린(DMPS), 디스테아로일포스파티딜세린(DSPS), 디팔미토일포스파티딜에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스파티딜에탄올아민(DMPE), 디스테아로일포스파티딜에탄올아민(DSPE) 등, 또는 이들의 조합을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 리포솜은 리포솜 형성을 조절하는 스테롤(예를 들어, 콜레스테롤)을 추가로 포함한다. 담체 지질은 임의의 공지된 비-포스페이트 극성 지질일 수 있다.

[0131] 또한, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 백신으로서 전달을 위해 담체 단백질에 부착될 수 있다. 담체 단백질은 면역원성 담체 요소일 수 있고, 및 임의의 재조합 기술에 의해 부착될 수 있다. 예시적인 담체 단백질은 바다양식 키크 림펫 해모시아닌(mcKLH), 페길화된 mcKLH, 블루 캐리어\* 단백질, 소 혈청 알부민(BSA), 양이온화된 BSA, 난알부민, 및 박테리아 단백질, 예를 들어 과산화 독소(TT)를 포함한다.

[0132] 또한, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 다중 항원성 펩티드(MAP)로서 제조될 수 있다. 폴리펩티드는 작은 비-면역원성 코어에 N-말단 또는 C-말단에서 부착될 수 있다. 이러한 코어 상에 형성된 폴리펩티드는 고도로 국부화된 펩티드 밀도를 제공할 수 있다. 상기 코어는 수지상 코어 잔기 또는 이작용성 유닛으로 구성된 매트릭스일 수 있다. MAP를 구성하기 위해 적합한 코어 분자는 암모니아, 에틸렌디아민, 아스파르트산, 글루탐산, 및 라이신을 포함할 수 있다. 예를 들어, 라이신 코어 분자는 2개의 추가 라이신에 대해 그의 아미노기 각각을 통해 펩티드 결합에 의해 부착될 수 있다. 이러한 2세대 분자는 4개의 유리 아미노기를 보유하고, 이들 각각은 8개의 유리 아미노기를 갖는 3세대 분자를 형성하기 위해 추가의 라이신에 공유적으로 연결될 수 있다. 폴리펩티드는 8개의 다중 항원성 펩티드(또한, "MAP8" 구조로도 언급됨)를 형성하기 위해, 이들 유리기 각각에 대해 그의 C-말단에 의해 부착될 수 있다. 4개의 유리 아미노기를 보유하는 2세대 분자는 4가 또는 4량체 MAP, 예를 들어 코어에 공유적으로 연결된 4개의 펩티드를 보유하는 MAP(또한, "MAP4" 구조로도 언급됨)를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 첫 번째 라이신 잔기의 카르복실기는 자유롭게 남겨지거나, 아마이드화되거나, 또는 β-알라닌 또는 다른 차단 화합물에 커플링될 수 있다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, MAP 시스템 구조의 "선형 부분 또는 분자"는 코어 매트릭스에 연결된 항원성 펩티드를 의미할 수 있다. 따라서, 항원성 에피토프의 클러스터는 MAP의 표면을 형성할 수 있고, 및 소형 매트릭스는 그의 코어를 형성한다. 수지상 코어, 및 전체 MAP는 고전적인 메리필드 합성 절차를 이용하여 고체 지지 상에서 합성될 수 있다.

[0133] MAP 제제를 위해 사용된 폴리펩티드는 동일할 수 있고, 및 다수의 상이한 서열 및 길이를 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 박테리아, 바이러스, 또는 진균으로부터 유도될 수 있다. 펩티드는 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 인플루엔자 C 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 또는 HIV로부터 유도될 수 있다.

[0134] 종종, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 단백질 분해효소적 분해에 대해 저항성인 환형 펩티드를 생성하기 위해 고리화될 수 있다. 고리화는 당해 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 이황화 결합, 란티오닌, 디카르바, 히드라진, 또는 락탐 브리지를 통해 측쇄 사이에 또는 펩티드의 단부에서 수행될 수 있다.

[0135] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 분자, 예를 들어 비타민 B12, 지질, 또는 에틸렌



옥사이드 화합물, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 및 폴리옥시에틸렌(POE), 메톡시폴리에틸렌 글리콜(MPEG), 모노-메톡시PEG(mPEG) 등에 컨쥬게이트된다. 에틸렌 옥사이드 화합물은, 예를 들어 아민 결합 말단 작용기, 예를 들어 N-히드록시숙신이미드 에스테르, N-히드록시숙신이미드 카르보네이트, 및 지방족 알데히드, 또는 티올 결합기, 예를 들어 말레이미드, 피리딘 디설파이드, 및 비닐 술포네일로 추가로 작용화될 수 있다. 아미노기( $\alpha$ -아미노 및  $\varepsilon$ -라이신 아미노) 및 시스테인 잔기는 컨쥬게이션에 적합하기 때문에, 본 출원에 제공된 펩티드는 당해 기술분야에 공지된 에틸렌옥사이드 분자 또는 담체 화합물에 대한 컨쥬게이션을 위한 하나 이상의 아미노산 잔기를 추가로 포함할 수 있다. 컨쥬게이트된 펩티드의 약동학 및 약력학 특성은 특정 링커의 사용에 의해 추가로 변형될 수 있다. 예를 들어, 프로필 및 아밀 링커는 느슨한 형태를 보유하는 컨쥬게이트를 제공하기 위해 사용될 수 있는 반면, 페닐 링커는 더 조밀한 형태를 제공할 뿐만 아니라 C-말단에 인접한 도메인을 차폐하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 예에서, 조밀한 형태는 생활성의 유지, 혈장 반감기 연장, 단백질 분해 민감성의 저하, 및 느슨한 형태에 비해 면역원성에 더 효과적일 수 있다.

[0136] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 당해 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 계내 화학 반응 또는 위치 지정 돌연변이유발을 이용하여 과글리코실화될 수 있다. 과글리코실화는 N-연결된 또는 O-연결된 단백질 글리코실화를 조래할 수 있다. 주어진 펩티드의 클리어런스 속도는 특정 당류의 선택에 의해 최적화될 수 있다. 예를 들어, 폴리시알산(PSA)은 상이한 크기로 이용할 수 있고, 및 그의 클리어런스는 상기 중합체의 유형 및 분자 크기에 따라 달라진다. 따라서, 예를 들어 고 분자량을 보유하는 PSA는 저 분자량 펩티드의 전달을 위해 적합할 수 있고, 및 저 분자량을 보유하는 PSA는 고 분자량을 보유하는 펩티드의 전달을 위해 적합할 수 있다. 상기 유형의 당류는 특정 조직 또는 세포에 대해 펩티드를 타겟팅하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 만노오스와 컨쥬게이트된 폴리펩티드는 만노오스-특이성 렉틴, 예를 들어 만노오스 수용체 및 만노오스 결합 단백질에 의해 인식될 수 있고, 및 간에 의해 흡수된다. 몇몇 실시양태에서, 폴리펩티드는 상이한 환경 조건 하에서 그들의 물리적 및 화학적 안정성을 개선하기 위해, 예를 들어 스트레스 조건 하에서 불활성화를 억제하고, 및 제조 및 저장 조건에 기인하는 응집을 감소시키기 위해 과글리코실화될 수 있다.

[0137] 몇몇 실시양태에서, 약물 전달 시스템, 예를 들어 마이크로입자, 나노입자(10 내지 1000 nm 범위를 크기를 보유하는 입자), 나노에멀전, 리포솜 등은 민감성 단백질의 보호를 제공하고, 방출을 연장하고, 투여 빈도를 감소시키고, 환자 순응도를 증가시키고, 및 혈장 레벨을 제어하기 위해 사용될 수 있다. 생분해성 및/또는 생체적합성 중합체일 수 있는 여러 가지 천연 또는 합성 마이크로입자 및 나노입자가 사용될 수 있다. 마이크로입자 및 나노입자는 지질, 중합체, 및/또는 금속으로부터 구성될 수 있다. 마이크로입자 및 나노입자는 천연 또는 합성 중합체, 예를 들어 전분, 알기네이트, 콜라겐, 키토산, 폴리카프로락톤(PCL), 폴리락트산(PLA), 폴리(락티드-코-글리콜리드)(PLGA) 등으로부터 구성될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자는 고체 액체 나노입자(SLN), 탄소 나노튜브, 나노구, 나노캡슐 등이다. 몇몇 실시양태에서, 중합체는 친수성이다. 몇몇 실시양태에서, 중합체는 티올화된 중합체이다.

[0138] 마이크로입자 및 나노입자로부터의 약물 방출의 속도 및 정도는 중합체의 조성 및 구성 방법에 따라 달라질 수 있기 때문에, 원하는 약물 방출 프로필을 부여하기 위해 주어진 조성 및 구성 방법, 예를 들어 분무 건조, 동결 건조, 및 이중 에멀전을 선택할 수 있다. 마이크로입자 또는 나노입자 내에 또는 상에 혼입된 펩티드는 제형화 및 개발 중에 수성-유기 계면에서 변성되는 경향이 있을 수 있기 때문에, 상이한 안정화 부형제 및 조성물이 응집 및 변성을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, PEG 및 당, 예를 들어 PEG(MW 5000) 및 말토오스는  $\alpha$ -키모트립신과 함께 응집 및 변성을 감소시키기 위해 상기 조성물에 첨가될 수 있다. 추가로, 본 출원에 기재된, 화학적으로 변형된 펩티드, 예를 들어 컨쥬게이트된 펩티드 및 과글리코실화된 펩티드가 사용될 수 있다.

[0139] 또한, 단백질 안정성은 선택된 구성(fabrication) 방법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 수성-유기 계면에서 분해를 방지하기 위해, 비수성 방법, 소위 ProLease® 기술이 사용될 수 있다. 또한, 고체 상태의 펩티드는 수중유 중 고체(solid-in-oil-in-water(s/o/w)) 방법을 이용하여 캡슐화될 수 있는데, 예를 들어 분무- 또는 분무-동결-건조 펩티드 또는 펩티드-로딩된 고체 나노입자는 s/o/w 방법을 이용하여 미구구 내에 캡슐화될 수 있다.

[0140] 소수성 이온-쌍 형성(HIP) 복합체화는 단백질의 안정성을 증가시키고, 및 미소구와 나노입자 내로의 캡슐화 효율을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 소수성 이온-쌍 형성(HIP) 복합체화에서, 펩티드의 이온화 가능한 작용기는 소수성 복합체 내에 존재하는 친수성 단백질 분자가 형성하는 HIP 복합체의 형성을 유도하는 반대로 하전된 작용기를 함유하는 이온-쌍 형성제(예를 들어, 계면활성제 또는 중합체)를 이용하여 복합체화된다.

[0141] 본 출원에 기재된 폴리펩티드는 화학적으로 합성되거나, 또는 세포 시스템 또는 무세포 시스템 내에서 재조합적으로 발현될 수 있다. 폴리펩티드는, 예를 들어 액체 상 합성, 고체 상 합성, 또는 마이크로웨이브 지원 펩티드

합성에 의해 합성될 수 있다. 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는, 예를 들어 아실화, 알킬화, 아미드화, 아르기닐화, 폴리글루타미드화, 폴리글리실화, 부티릴화, 감마-카르복실화, 글리코실화, 말로닐화, 히드록실화, 요오드화, 뉴클레오티드 첨가(예를 들어, ADP-리보실화), 산화, 인산화, 아데닐화, 프로피오닐화, S-글루타치온화, S-니트로실화, 숙시닐화, 황화, 당화(glycation), 팔미토일화, 미리스토일화, 이소프레닐화 또는 프레닐화(예를 들어, 파르네실화 또는 게라닐게라닐화), 글리피화, 리포일화, 플라빈 모이어티(예를 들어, FMN 또는 FAD)의 부착, 헴 C의 부착, 포스포판테테이닐화, 레티닐렌 시프 염기 형성, 디프트아미드 형성, 에탄올아민 포스포글리세롤 부착, 하이푸신 형성, 비오티닐화, 페길화, ISG화(ISGylation), SUMO화(SUMOylation), 유비퀴틴화, 네틸화, 푸빌화, 시트룰린화, 탈아미드화, 엘리미닐화, 카르바미드화, 또는 이들의 조합에 의해 변형될 수 있다.

[0142] 폴리펩티드의 생성 후, 폴리펩티드는 불순물을 제거하기 위해 1회 이상의 라운드의 정제 단계를 수행할 수 있다. 정제 단계는 친화성 기반, 크기 배제 기반, 이온 교환 기반 등과 같은 분리 방법을 이용하는 크로마토그래피 단계일 수 있다. 몇몇 경우에, 펩티드는 최대 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 또는 100% 순수하거나, 또는 불순물이 존재하지 않는다. 몇몇 경우에, 펩티드는 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 또는 100% 순수하거나, 또는 불순물이 존재하지 않는다. 몇몇 경우에, 펩티드 조성물 내 펩티드의 양은 중량 기준으로 총 조성물의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 또는 100%이다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드의 "정제된" 펩티드는 펩티드와 자연적으로 연관된 거대분자 성분의 상당량이 펩티드로부터 제거된 것을 의미할 수 있다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 하나 이상의 정제된 펩티드를 포함하거나, 그 펩티드로 구성되거나, 또는 그 펩티드로 실질적으로 구성되는 조성물은, 상기 조성물이 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드 및/또는 펩티드 또는 폴리펩티드를 합성하기 위해 사용된 시약과 자연적으로 연관된 거대분자 성분의 상당량을 함유하지 않음을 의미할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 조성물은 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드, 예를 들어 고체 형태 또는 결정형의 하나 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드로 전적으로 구성된다.

[0143] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 펩티드 또는 폴리펩티드 또는 핵산 분자는 단리될 수 있다. 본 출원에 사용된 바와 같이, "단리된" 화합물(예를 들어, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 분자)은 그의 천연 환경으로부터 단리되는 화합물을 의미할 수 있다. 예를 들어, 단리된 펩티드 또는 폴리펩티드는 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에 인접하는 전장 폴리펩티드에 상응하는 그의 천연 아미노산을 보유하지 않는 것일 수 있다. 다른 예로서, 단리된 펩티드는 펩티드가 자연적으로 관련되지 않는 기관에 대해 고정화된 것일 수 있다. 추가의 예로서, 단리된 펩티드 또는 폴리펩티드는, 펩티드가 자연적으로 관련되지 않는 다른 분자, 예를 들어 PEG 화합물에 연결된 것일 수 있다. 유사하게, "단리된" 핵산 분자는 그의 5' 단부, 3' 단부 또는 둘 다에 인접하는 전장 핵산 분자에 상응하는 그의 천연 핵산 염기를 보유하지 않는 것일 수 있다. 다른 예로서, 단리된 핵산 분자는, 핵산 분자가 자연적으로 관련되지 않는 기관 또는 화합물, 예를 들어 형광 태그와 같은 라벨에 결합된 것일 수 있다. 추가의 예로서, 핵산 분자와 관련하여, 용어 "단리된"은, 핵산 분자가 자연적으로 발생하는 세포 및 핵산으로부터 분리된다는 것을 의미할 수 있다.

[0144] 펩티드 기반 백신은 대략, 적어도, 또는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 또는 75개의 상이한 펩티드 서열을 포함할 수 있다. 상기 상이한 펩티드 서열은 본 출원에 기재된 임의의 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0145] 핵산 기반 백신

[0146] 본 출원에서, 대략, 적어도, 또는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 또는 75개의 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 기반 백신이 제공된다. 상기 핵산 기반 백신은 인플루엔자 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0147] 핵산 기반 백신은 적합한 기법, 담체, 및 부형제를 이용하여 제형화될 수 있다. 상기 핵산은 DNA, 게놈 및 cDNA 둘 다, RNA, 또는 하이브리드일 수 있는데, 이때 핵산은 데옥시리보- 및 리보-뉴클레오티드의 조합, 및 우라실, 티민, 시토신, 구아닌, 이노신, 잔틴 하이포잔틴, 이소시토신 및 이소구아닌을 포함하는 염기의 조합을 함유할 수 있다. 핵산은 화학적 합성 방법 또는 재조합 방법에 의해 획득될 수 있다. 백신은 DNA 기반 백신, RNA 기반 백신, 하이브리드 DNA/RNA 기반 백신, 또는 하이브리드 핵산/펩티드 기반 백신일 수 있다. 펩티드는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 펩티드 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 상동성 또는 동일성을 갖는 서열을 보유하는 폴리펩티드일 수 있다. 펩티드는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 펩티드 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로

부터 선택된 서열에 대해 최대 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 상동성 또는 동일성을 갖는 서열을 보유하는 폴리펩티드일 수 있다.

[0148] 핵산 분자는 서로 공유적으로 연결된 적어도 2개의 뉴클레오타이드를 의미할 수 있다. 개략적으로 후술하는 바와 같이(예를 들어, 프라이머 및 프로브, 예를 들어 라벨 프로브의 구성에서), 몇몇 경우에, 예를 들어 포스포로아미드, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 0-메틸포스포로아미다이트 연결, 및 펩티드 핵산(본 출원에서 "PNA"로도 언급됨) 백본 및 연결을 포함하는 대안적인 백본을 보유할 수 있는 핵산 유사체가 포함될 수 있음에도 불구하고, 본 출원에 기재된 핵산은, 포스포다이에스테르 결합을 함유할 수 있다. 다른 유사체 핵산은 락킹된 핵산(Locked Nucleic Acid, 본 출원에서 "LNA"로도 언급됨); 포지티브 백본; 비이온성 백본 및 비-리보오스 백본을 포함하는 바이시클릭 구조를 가진 것을 포함한다. 또한, 하나 이상의 카르보시클릭 당을 함유하는 핵산은 핵산의 정의 내에 포함된다(참조: 예를 들어, Jenkins et al, Chem. Soc. Rev. (1995) pp 169 176). 몇몇 핵산 유사체는, 예를 들어 문헌(Rawls, C & E News Jun. 2, 1997 page 35)에 기재되어 있다. 또한, "락킹된 핵산"은 핵산 유사체의 정의 내에 포함된다. LNA는, 리보오스 고리가 2'-O 원자와 4'-C 원자를 연결하는 메틸렌 브리지에 의해 "락킹된"핵산 유사체의 부류이다. 이들 모든 참고문헌은 본 출원에 전적으로 참고로 기재된 것이다. 리보오스-포스페이트 백본의 이들 변형은 생리학적 환경에서 그러한 분자들의 안정성 및 반감기를 증가시키기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, PNA:DNA 및 LNA-DNA 하이브리드는 더 높은 안정성을 나타낼 수 있고, 및 따라서 몇몇 실시양태에서 사용될 수 있다. 타겟 핵산은 지정되는 바와 같이 단일 스트랜드 또는 이중 스트랜드일 수 있거나, 또는 이중 스트랜드 또는 단일 스트랜드 둘 다의 일부분을 함유할 수 있다. 적용에 따라, 핵산은 DNA(예를 들어, 게놈 DNA, 미토콘드리아 DNA, 및 cDNA를 포함), RNA(예를 들어, mRNA 및 rRNA를 포함) 또는 하이브리드일 수 있는데, 이때 상기 핵산은 데옥시리보- 및 리보-뉴클레오타이드의 임의의 조합, 및 우라실, 아데닌, 티민, 시토신, 구아닌, 이노신, 잔틴 하이포잔틴, 이소시토신, 이소구아닌 등을 포함하는 염기의 임의의 조합을 함유한다.

[0149] 본 출원에서, 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 제공된다. 몇몇 경우에, 상기 벡터는 인플루엔자 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 벡터는 본 출원에 기재된 하나 이상의 폴리펩티드를 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0150] 본 출원에 제공된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 타겟 개체, 예를 들어 인간, 마우스, 돼지, 또는 개를 위해 코돈 최적화될 수 있다. 예를 들어, 본 출원에 제공된 폴리뉴클레오타이드는 전임상 동물 실험을 위한 마우스에 대해 코돈 최적화될 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 사상은 농업을 위한 인플루엔자의 예방, 예를 들어 돼지 인플루엔자 또는 조류 인플루엔자의 예방을 위한 사용에서 그 용도를 발견할 수 있다. 이러한 유형의 최적화는, 동일한 단백질을 코딩하면서 의도된 숙주 유기체 또는 세포의 코돈 선호를 모방하기 위해 외래-유래(예를 들어, 재조합) DNA의 돌연변이를 수반할 수 있다.

[0151] 상기 벡터는 환형 플라스미드 또는 선형 핵산일 수 있다. 환형 플라스미드 또는 선형 핵산은 적합한 개체 세포 내에서 특정 뉴클레오타이드 서열의 발현을 유도할 수 있다. 벡터는, 종결 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있는 펩티드-코딩 뉴클레오타이드 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함한다. 또한, 벡터는 뉴클레오타이드 서열의 적합한 번역을 위해 필요한 서열을 함유할 수 있다. 관심 있는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터는 키메라일 수 있는데, 이는 그의 성분 중 적어도 하나가 그의 다른 성분 중 적어도 하나에 대해 이중성임을 의미한다. 발현 카세트 내의 뉴클레오타이드 서열의 발현은, 구성적 프로모터, 또는, 단지 숙주 세포가 몇몇 특정 외부 자극에 대해 노출되는 경우, 전사를 개시할 수 있는 유도성 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다.

[0152] 상기 벡터는 플라스미드일 수 있다. 플라스미드는 펩티드를 코딩하는 핵산으로 세포를 형질감염하기 위해 유용할 수 있는데, 형질전환된 숙주 세포는 펩티드의 발현이 일어나는 조건 하에서 배양 및 유지될 수 있다.

[0153] 상기 플라스미드는 본 출원에 개시된 여러 가지 폴리펩티드 중 하나 이상을 코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 단일 플라스미드는 단일 폴리펩티드를 위한 코딩 서열, 또는 하나 이상의 폴리펩티드를 위한 코딩 서열을 함유할 수 있다. 종종, 플라스미드는 면역증강제, 예를 들어 면역 자극 분자, 예를 들어 사이토카인을 코딩하는 코딩 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0154] 플라스미드는 코딩 서열의 상류에 존재할 수 있는 개시 코돈, 및 코딩 서열의 하류에 존재할 수 있는 종결 코돈을 추가로 포함할 수 있다. 개시 코돈 및 종결 코돈은 코딩 서열과 함께 프레임 내에 존재할 수 있다. 또한, 플라스미드는 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터, 및 코딩 서열의 상류의 인핸서를 포함할 수 있다. 인핸서는 인간 액틴, 인간 미오신, 인간 헤모글로빈, 인간 근육 크레아틴, 또는 바이러스 인핸서, 예를 들어 CMV, FMDV, RSV, 또는 EBV 중 하나일 수 있다.

- [0155] 또한, 상기 플라스미드는 염색체 외적으로 플라스미드를 유지하기 위해, 및 세포 내에서 플라스미드의 다수의 사본을 생성하기 위해 포유류 복제 원점을 포함할 수 있다. 플라스미드는 인비트로젠(San Diego, CA)의 pVAXI, pCEP4, 또는 pREP4일 수 있다.
- [0156] 또한, 플라스미드는 플라스미드가 도입되는 세포 내에서 유전자 발현을 위해 최적화될 수 있는 조절 서열을 포함할 수 있다. 코딩 서열은 숙주 세포 내에서 코딩 서열의 더 효과적인 전사를 가능하게 할 수 있는 코돈을 포함할 수 있다.
- [0157] 상기 플라스미드는 pSE420(인비트로젠, San Diego, CA), pYES2(인비트로젠, San Diego, CA), MAXBAC™ 완전 바쿨로바이러스 발현 시스템(인비트로젠, San Diego, CA), pcDNA I 또는 pcDNA3(인비트로젠, San Diego, CA)일 수 있다.
- [0158] 상기 벡터는 환형 플라스미드일 수 있는데, 이는 세포 계능 내로의 통합에 의해 또는 염색체 외적으로 존재(예를 들어, 복제 원점을 보유한 자가 복제 플라스미드)함으로써 타겟 세포를 형질전환시킬 수 있다. 예시적인 벡터는 pVAX, pcDNA3.0, 또는 프로박스, 또는 항원을 코딩하는 DNA를 발현할 수 있고, 세포가 면역계에 의해 인식되는 항원에 대한 서열을 번역하도록 할 수 있는 임의의 다른 발현 벡터를 포함할 수 있다.
- [0159] 또한, 핵산 기반 백신은 선형 핵산 백신 또는 선형 발현 카세트("LEC")일 수 있는데, 이는 전기천공법에 의해 개체 내로 효율적으로 전달될 수 있고, 본 출원에 기재된 하나 이상의 폴리펩티드를 발현한다. LEC는 임의의 포스페이트 백본이 없는 임의의 선형 DNA일 수 있다. 상기 DNA는 본 출원에 개시된 하나 이상의 펩티드를 코딩할 수 있다. LEC는 프로모터, 인트론, 종결 코돈, 및/또는 폴리아데닐화 신호를 함유할 수 있다. 펩티드의 발현은 프로모터에 의해 조절될 수 있다. LEC는 폴리펩티드 발현과는 무관한 다른 핵산 서열을 함유하지 않을 수 있다.
- [0160] 상기 LEC는 선형화될 수 있는 임의의 플라스미드로부터 유래할 수 있다. 상기 플라스미드는 펩티드를 발현할 수 있다. 예시적인 플라스미드는 pNP(푸에르토리코/34), pM2(뉴칼레도니아/99), WLV009, pVAX, pcDNA3.0, 프로박스, 또는 항원을 코딩하는 DNA를 발현시킬 수 있고, 및 세포가 면역계에 의해 인식되는 항원에 대한 서열을 번역하도록 할 수 있는 임의의 다른 발현 벡터를 포함한다.
- [0161] 상기 핵산 기반 백신은 비경구 전달 방법을 통해 개체에 전달될 수 있다. 비경구 전달은 정맥내, 경피, 경구, 담관내, 뇌실질내, 간동맥내, 간문맥내, 종양내, 또는 경정맥 전달을 포함할 수 있다. 종종, 비경구 전달은 핵산 기반 백신의 전달을 위한 바늘(예를 들어, 피하주사 바늘)을 이용할 수 있다. 핵산 기반 백신은 수용액, 예를 들어 염수 중에서 제형화될 수 있다. 전달은 전기천공법에 의해 추가로 지원될 수 있다. 종종, 비경구 전달은 전달 방법으로서 유전자 총을 이용할 수 있다. 핵산 기반 백신은 DNA-코팅된 마이크로입자, 예를 들어 DNA-코팅된 금 또는 텅스텐 비드로서 제형화될 수 있다. 유전자 총 전달 방법은 타겟 세포 내로 핵산을 가속하기 위해 탄도 전달 방법을 이용할 수 있다. 종종, 비경구 전달은 전달 방법으로서 공압 주사를 이용할 수 있다. 핵산 기반 백신은 수용액으로서 제형화될 수 있다.
- [0162] 또한, 핵산 기반 백신은 국소 전달 방법을 통해 개체에게 전달될 수 있다. 국소 핵산 기반 백신은 점막 표면, 예를 들어 코 및 폐 점막, 눈 투여, 또는 질 점막 상에 전달되는 네이키드 DNA의 에어로졸 점적으로서 제형화될 수 있다.
- [0163] 상기 핵산 기반 백신은 지질 매개된 전달 방법을 통해 개체에게 추가로 전달될 수 있다. 종종, 지질 매개된 전달 방법은 사이토펙틴 매개된 전달 방법일 수 있다. 사이토펙틴은 세포막을 가로질러 핵산 분자를 결합 및 수송할 수 있는 양이온성 지질일 수 있다. 핵산은 사이토펙틴 기반 리포솜에 의해 혼입될 수 있다. 종종, 지질 매개된 전달 방법은 중성 지질 매개된 전달 방법일 수 있다.
- [0164] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 또는 1000개의 상이한 핵산을 포함할 수 있다.
- [0165] 재조합 바이러스 기반 백신
- [0166] 본 출원에서 재조합 바이러스 기반 백신이 제공된다.
- [0167] 상기한 바와 같은 벡터는 바이러스 벡터, 예를 들어 재조합 바이러스 벡터일 수 있다. 몇몇 경우에, 상기한 바와 같은 핵산 기반 백신은 재조합 바이러스 형태일 수 있다. 재조합 바이러스는, 전형적으로 바이러스 벡터로부터 유도된, 및 인플루엔자 바이러스 이외의 다른 바이러스 기원으로부터 유도된 캡시드 단백질에 의해 캡슐화된 본 출원에 기재된 바와 같은 재조합 바이러스 벡터를 포함할 수 있다.



- [0168] 바이러스 벡터는 여러 가지 상이한 바이러스, 예를 들어 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스(AAV), 알파바이러스, 바콜로바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV), 폭스바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 5(PIV5), 및 수포성 구내염 바이러스(VSV)에 기초할 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 경우에, 벡터는 본 출원에 기재된 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 인플루엔자 바이러스 이외의 바이러스 유래의 바이러스 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 재조합 바이러스 벡터일 수 있다. 백신은 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 상이한 바이러스 벡터를 포함할 수 있는데, 각각의 벡터는 상이한 서열을 가진 폴리펩티드를 발현한다.
- [0169] 아데노바이러스 기반 백신은 광범위한 숙주를 감염시킬 수 있다. 몇몇 경우에, 아데노바이러스 백신은, 바이러스 유전자가 숙주 게놈 내로 통합될 가능성 없이, 높은 수준의 바이러스 트랜스유전자 발현을 유도할 수 있다. 세포 배양에서 높은 역가로 성장할 수 있는 그들의 능력 때문에, 본 출원에 기재된 아데노바이러스 백신은 안전하고, 저렴하게 제조될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 출원의 백신에 사용되는 아데노바이러스 벡터는 톨 유사 수용체 의존성 및 톨 유사 수용체 비의존성 경로에 의해 선천 면역 반응을 내재적으로 자극할 수 있다. 몇몇 경우에, 또한, 아데노바이러스 백신은 수지상 세포(DC)를 감염시킴으로써, 예를 들어 보조 자극성 분자의 상호 조절, 증가된 사이토카인 및 감염된 DC에 의한 케모카인 생성, 또는 둘 다를 통해 면역 세포에 대한 더 효과적인 인 항원 제시를 유도한다.
- [0170] 본 출원에 기재된 아데노바이러스 벡터는 2개의 상이한 형태로 생성될 수 있다: 복제-결함성(replication-defective) 또는 복제-가능성(replication-competent). 복제-결함성 아데노바이러스 벡터는 복제를 위해 필수적일 수 있는 E1 유전자의 결실에 의해 생성될 수 있다. 종종, 복제-결함성 아데노바이러스 벡터는 외래 유전자 인서트를 위한 더 충분한 공간을 생성하기 위해 E3 유전자를 결실시켜 생성될 수도 있다. 원하는 트랜스유전자, 예를 들어 본 출원에 기재된 하나 이상의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 보유하는 발현 카세트가 삽입될 수 있다. 복제-가능성 아데노바이러스 벡터는 E3 유전자의 결실을 이용하여 생성될 수 있다. 종종, 복제-가능성 Ad-벡터는 자연적인 바이러스 감염을 모방함으로써, 선천 및 획득 면역성의 여러 가지 요소의 내재적인 자극으로 인해 강력한 면역 증강 효과를 발휘할 수 있다.
- [0171] 본 개시의 몇몇 실시양태에서, 상기 벡터는 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 몇몇 예에서, 벡터는 비인간 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 몇몇 경우에, 벡터는 비인간 영장류 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 몇몇 경우에, 벡터는 침팬지 아데노바이러스 벡터일 수 있다.
- [0172] 특정 실시양태에서, 침팬지 아데노바이러스 벡터는 하나 이상의 폴리펩티드, 예를 들어 C68(AdC68)(서열번호 104), 예를 들어 미국 특허 6,083,716에 기재된 것, C7(AdC7), 예를 들어 문헌[참조: Tatsis, et al., "Chimpanzee-origin adenovirus vectors as vaccine carriers", Gene Therapy 13: 421-429 (2006)]에 기재된 것, 문헌[참조: Haut et al., "Partial E3 Deletion in Replication-Defective Adenovirus vectors Allows for Stable Expression of Potentially Toxic Transgene Products", 인간 유전자 치료 방법 DOI: 10.1089/hgtb.2016.044 (2016)]에 개시된 C6(AdC6)(서열번호 105), 문헌[참조: Roy, et al., "Rescue of chimeric adenovirus vectors to expand the serotype repertoire", J Virol Methods 141(a): 14-21 (2007)]에 개시된 Pan7 및 Pan9를 발현하기 위해 사용될 수 있다.
- [0173] 대안적으로, 상기 벡터는 AAV에 기초할 수 있다. 재조합 AAV는 여러 가지 숙주, 조직, 및 증식성 및 비증식성 세포 유형을 감염시키는 광범위한 굴성을 보유할 수 있다. 본 개시와 함께 사용될 수 있는 AAV는 AAV 혈청형 2(AAV2), AAV5, AAV7, AAV1, 및 AAV6을 포함할 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0174] 또한, 벡터는 바콜로바이러스에 기초할 수 있다. 본 출원에서 제공된 백신, 예를 들어 인플루엔자 백신을 위한 벡터로서 사용될 수 있는 바콜로바이러스는 알파바콜로바이러스, 베타바콜로바이러스, 감마바콜로바이러스, 및 델타바콜로바이러스를 포함할 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0175] 대안적으로, 상기 벡터는 폭스바이러스에 기초할 수 있다. 폭스바이러스는 이중 스트랜드 DNA 바이러스일 수 있다. 폭스바이러스 게놈은 매우 클 수 있는데; 포유류 폭스바이러스는 대략 130 kb의 게놈을 보유할 수 있고, 및 조류 폭스바이러스 게놈은 대략 300 kb로 훨씬 더 크다. 그러한 대형 게놈 크기는 감염성 또는 다른 필수적인 바이러스 기능과 타협하지 않고 10 kb 초과와 외래 DNA의 삽입을 가능하게 할 수 있다. 폭스바이러스는 그들의 전사 기구, 바이러스 DNA-의존성 RNA 폴리머라아제 및 번역후 변형 효소를 보유함으로써, 자가-충분성 세포질 복제를 가능하게 할 수 있다. 결과적으로, 삽입된 트랜스유전자 생성물은 높은 레벨로 발현될 수 있고, 강력한 세포성 면역 반응을 초래할 수 있다.

- [0176] 재조합 백시니아 바이러스는 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드를 발현하기 위해 생성될 수 있다. 본 개시와 함께 사용될 수 있는 비-복제성 폭스바이러스 벡터는 변형된 백시니아 바이러스 앙카라(MVA), NYVAC, 및 ALVAC 균주를 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. MVA는 병아리 배 섬유아세포에서 반복적인 계대를 통해 그의 원래 계놈의 대략 15%의 상실에 의해 복제-결함성으로 되었다. 백시니아의 코펜하겐 균주로부터 유래된 NYVAC 균주는 원래 바이러스 계놈으로부터 18개의 상이한 오픈 리딩 프레임의 결실에 의해 복제-결함성으로 되었다. ALVAC는 병아리 배 섬유아세포에서 200회 이상의 계대에 의해 유도된 추가의 약독화를 보유하는 인간 세포에서 복제하지 않는 카나리아 폭스바이러스 벡터이다.
- [0177] 대안적으로, 상기 벡터는 알파바이러스에 기초할 수 있다. 알파바이러스는 감염된 세포의 세포질에서 복제할 수 있는 단일 스트랜드 포지티브-센스 RNA 바이러스일 수 있다. 본 개시와 함께 사용될 수 있는 알파바이러스는 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEE), 신드비스 바이러스(SIN), 샘리키 삼립열 바이러스(SFV), 및 VEE-SIN 키메라를 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0178] 알파바이러스 벡터는 구조 단백질을 암호화하는 유전자의 결실을 갖도록 디자인될 수 있다. 그러한 알파바이러스 벡터는 "레플리콘"으로 공지되어 있다. 알파바이러스 벡터는 항원-특이성 면역 반응의 효율적인 생성을 유도할 수 있는 트레이닝 림프절에서 항원 제시 세포, 예를 들어 수지상 세포를 잠재적으로 타겟팅할 수 있다. 또한, 알파 바이러스 벡터는 일부 세포에서 아포토시스를 유도함으로써 백신 항원의 교차-프라이밍을 위한 적합한 환경을 생성할 수 있다. 또한, 백신 면역성은 알파바이러스 벡터 자체에 의해 추가로 증강될 수 있다.
- [0179] VEE는 인간에서 병원성이지만, SIN은 아니다. VEE/SIN 키메라는, 인간이 백신화 개체인 경우, 안전성에 대한 우려를 회피하기 위해 사용될 수 있다. VEE/SIN 키메라에서, VEE는 레플리콘 성분으로서 작용할 수 있고, 및 SIN은 구조 및 패키징 성분으로서 작용할 수 있다.
- [0180] 본 출원에 기재된 바와 같은 백신을 생성하기 위한 벡터로서 사용될 수 있는 다른 RNA 바이러스는 NDV, PIV5, 및 VSV를 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0181] 본 출원에 기재된 아데노바이러스 벡터 또는 아데노바이러스 기반 백신은 본 출원에 기재된 방법, 예를 들어 도 5에 기재된 절차에 따라 생성될 수 있다.
- [0182] 아데노바이러스 기반 백신을 생성하는 방법은 플라스미드 DNA의 제조 및 정제를 포함할 수 있다. 본 출원에서 플라스미드 DNA는 본 출원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 에피토프 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 재조합 아데노바이러스 벡터 DNA일 수 있다. 상기 논의한 바와 같이, 재조합 아데노바이러스 벡터는 E 영역 유전자, 예를 들어 E1, E3, E5, 또는 이들의 조합이 결여될 수 있다. 내인성 바이러스 유전자의 결실은 관심 있는 유전자, 예를 들어 본 출원에 기재된 폴리펩티드를 발현하는 폴리뉴클레오티드의 삽입을 위한 계놈 공간을 제공할 수 있다. 한 예로서, E1-결실된 재조합 아데노바이러스 벡터는 시험관내 연결 방법 또는 상동성 재조합 방법에 의해 구성될 수 있다.
- [0183] 시험관내 연결 방법은 우측 역전된 말단 반복부(ITR), 패키징 신호 및 E1 인핸서 서열을 가진 Ad의 좌측 단부를 함유하는 플라스미드 및 전체 아데노바이러스 DNA 계놈을 이용할 수 있다. 관심 있는 유전자, 예를 들어 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 플라스미드의 바이러스 서열의 하류 내에 삽입될 수 있는 후, 관심 있는 유전자 및 바이러스 서열을 함유하는 단편은 잘라내 지고, 및 제한 부위에 연결되고, 바이러스 E1 영역의 일부분을 대체함으로써 재조합 아데노바이러스 DNA 벡터를 생성할 수 있다.
- [0184] 또한, 대안적으로, 재조합 아데노바이러스 벡터는 상동성 재조합 방법을 이용하여 제조될 수도 있다. 생체 내에서 재조합하는 중첩 단편을 가진 2개 이상의 플라스미드가 사용될 수 있다. 예시적인 제1 플라스미드는 DNA 패키징 영역 및 E1 영역이 결실된 전체 아데노바이러스 계놈을 함유할 수 있다. 예시적인 제2 플라스미드(서플 벡터)는 우측 ITR, 패키징 신호, 제1 플라스미드와의 중첩 서열을 함유할 수 있다. 관심 있는 유전자, 예를 들어 본 출원에 기재된 폴리펩티드를 발현하는 폴리뉴클레오티드가 제2 플라스미드 내로 도입될 수 있는데, 그 후, 2개의 플라스미드는 재조합 세포 내로 동시 형질감염될 수 있다. 세포 내에서, 상동성 재조합은 제1 및 제2 플라스미드 사이에서 일어남으로써, 재조합 아데노바이러스 벡터를 생성할 수 있다. 상동성 재조합에 대한 세포의 비제한적인 예는 효모, 박테리아, 및 포유류 세포주, 예를 들어 293 세포, 293T 세포, 헤라 세포를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에서, 재조합 아데노바이러스 벡터는 재조합 세포로부터 정제될 수 있다. 대안적으로, 재조합 과정은 시험관 내에서 수행될 수 있다.
- [0185] 아데노바이러스 기반 백신을 생성하는 방법은 정제된 플라스미드 DNA를 이용하는 숙주 세포의 형질감염을 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, DNA 플라스미드, 예를 들어 재조합 아데노바이러스 벡터는 형질감염 전

에 선행화된다. 몇몇 경우에, 형질감염은 아데노바이러스 플라크를 생성할 수 있다.

[0186] 몇몇 경우에, 재조합 아데노바이러스 벡터는 아데노바이러스의 복제를 매개할 수 있는 E1 유전자가 결여되어 있다. 따라서, 몇몇 경우에, 재조합 아데노바이러스가 복제하도록 하기 위해 E1 유전자를 보충할 필요가 있다. 몇몇 경우에, 아데노바이러스 감염을 이용하여 생성되고, 및 계능 내에 E1 유전자를 보유하는 293 세포주가 사용될 수 있다. 또한, E1 유전자 생성물을 생성하도록 조작된 다른 세포주가 이 목적을 위해 사용될 수 있다. 또한, 몇몇 경우에, 다른 바이러스 계능 요소를 함유하는 DNA 단편 또는 하나 이상의 헬퍼 바이러스가 재조합 아데노바이러스의 생성을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 헬퍼 바이러스는 바이러스 패키징을 위한 패키징 신호를 제공할 수 있고, 한편 재조합 바이러스 벡터는 패키징 신호가 결여될 수 있다. 대안적으로, 패키징 신호를 함유하는 DNA 단편은 재조합 아데노바이러스의 생성을 위해 숙주 세포 내로 동시 형질감염될 수 있다. 재조합 아데노바이러스 벡터의 생성을 위한 계능 물질을 부여하는 본 출원에 기재된 하나 이상의 플라스미드 벡터 또는 헬퍼 바이러스는 리포터 유전자, 선택 마커, 또는 바이러스의 생성을 위해 유용할 수 있는 임의의 다른 유전자를 포함할 수 있다.

[0187] 세포 형질감염은 당해 기술분야의 통상의 기술자가 이용할 수 있는 임의의 형질감염 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 상기 형질감염 방법은 전기천공법, 미세주입, 인산칼슘 침전, 양이온성 중합체, 덴드리머, 리포좀, 미세 투사물 충격, 퓨진(fuGene), 직접 초음파 로딩, 세포 스퀴징, 광학적 형질감염, 원형질체 융합, 임페일펙션(impalefection), 마그네토펙션(magnetofection), 뉴클레오펙션(nucleofection), 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0188] 아데노바이러스 기반 백신을 생성하는 방법은 바이러스의 단리 및 증폭을 추가로 포함할 수 있다. 바이러스의 단리는 아데노바이러스 플라크를 단리하는 것을 포함하는데, 이는 플라크의 스크리닝을 수반할 수 있다. 몇몇 경우에, 스크리닝은 바이러스 핵산의 서열결정에 의해 수행될 수 있다. 몇몇 경우에, 플라크는 완전하고 변경되지 않은 트랜스유전자 서열에 대해 스크리닝될 수 있다. 올바른 플라크는 연속적으로 더 많은 수의 세포의 감염에 의해 추가로 증폭될 수 있다. 상기 방법은 감염된 세포를 단리하는 것, 및 경우에 따라 감염된 세포를 용해시키는 것을 추가로 포함할 수 있는데, 바이러스 입자의 정제가 수반될 수 있다. 정제는 여러 가지 방법, 예를 들어 한외원심분리 및 투석에 의해 수행될 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 상기 방법은, 예를 들어 플라크 어세이에 의해 감염성 역가를 결정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은, 예를 들어 자외선 흡수 측정에 의해 바이러스 입자 농도를 측정하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0189] 재조합 바이러스 기반 백신은 비경구 전달 방법을 통해 개체에 전달될 수 있다. 비경구 전달은 정맥내, 경피, 경구, 담관내, 뇌실질내, 간동맥내, 간문맥내, 종양내, 또는 경정맥 전달을 포함할 수 있다. 종종, 비경구 전달은 재조합 바이러스 기반 백신의 전달을 위한 바늘(예를 들어, 피하주사 바늘)을 이용할 수 있다. 재조합 바이러스 기반 백신은 수용액, 예를 들어 염수 중에서 제형화될 수 있다. 종종, 비경구 전달은 전달 방법으로서 공압 주사를 이용할 수 있다. 상기 재조합 바이러스 기반 백신은 수용액으로서 제형화될 수 있다.

[0190] 또한, 재조합 바이러스 기반 백신은 국소 전달 방법에 의해 개체에게 전달될 수 있다. 백신은 감염된 부위, 예를 들어 비강에 직접 도포될 수 있다.

[0191] 항체 기반 백신

[0192] 본 출원에서, 본 출원에 기재된 펩티드 또는 폴리펩티드 서열을 결합하는 실체(entity)를 포함할 수 있는 항체 기반 백신이 제공된다. 항체 기반 백신은 인플루엔자 감염에 대해 사용될 수 있다. 상기 실체는 항체일 수 있다.

[0193] 항체 기반 백신은 적합한 임의의 기법, 담체, 및 부형제를 이용하여 제형화될 수 있다. 항체는 천연 항체, 키메라 항체, 인간화 항체일 수 있거나, 또는 항체 단편일 수 있다. 항체는 서열번호 1-94로부터 선택된 하나 이상의 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열을 인식할 수 있다. 항체는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열에 대해 최대 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 상동성 또는 동일성을 보유하는 서열을 인식할 수 있다. 항체는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 상동성 또는 동일성을 보유하는 서열을 인식할 수 있다. 항체는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택된 서열의 서열 길이의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%, 또는 그 초과와 서열 길이를 인식할 수 있다. 항체는 서열번호 1-94로 구성되는 군으로부터 선택된 서열 또는 표 1, 표 2, 또는 표 3으로부터 선택

된 서열의 서열 길이의 최대 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%, 또는 그 초과와 서열 길이를 인식할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인플루엔자 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 인플루엔자 C 바이러스의 다수의 균주 유래의 에피토프를 인식한다.

[0194] 항체는 완전히 어셈블링된 항체, 항원을 결합할 수 있는 항체 단편(예를 들어, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, 단일 사슬 항체, 디아바디, 항체 키메라, 하이브리드 항체, 이중특이성 항체, 인간화 항체 등), 및 상기를 포함하는 재조합 펩티드를 포함할 수 있다.

[0195] 항체는 모노클로날 항체일 수 있다. 모노클로날 항체의 제조는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 및 공지된 기법에 따라 흑색종 세포와 항원에 감작된 숙주 유래의 비장 세포를 융합하거나, 또는 상기 비장 세포를 불멸화하기 위해 적합한 형질전환 벡터로 형질전환함으로써 수행할 수 있다. 상기 세포는 선택 배지에서 배양되고, 클로닝되고, 및 스크리닝되어 지정된 항원을 결합하는 모노클로날 항체를 선택할 수 있다. 모노클로날 항체 및 폴리클로날 항체의 제조에 대한 다수의 참고문헌을 참조할 수 있다.

[0196] 천연 항체(천연 면역글로불린)는 약 150,000 달톤의 이중사슬체성 당단백질일 수 있고, 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성될 수 있다. 각각의 경쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 중쇄에 연결될 수 있고, 이황화 연결의 수는 상이한 면역글로불린 아이소타입의 중쇄 중에서 달라질 수 있다. 또한, 각각의 중쇄 및 경쇄는 규칙적으로 이격된 사슬내 이황화 브리지를 보유할 수 있다. 각각의 중쇄는 하나의 단부 가변 도메인(VH), 잇달아 다수의 불변 도메인을 보유한다. 각각의 경쇄는 단부에 가변 도메인(VL) 및 그의 다른 단부에 불변 도메인을 보유할 수 있고; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬될 수 있고, 및 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 불변 도메인과 정렬될 수 있다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이에 인터페이스를 형성할 수 있다.

[0197] 가변 영역은 항원-결합 특이성을 부여할 수 있다. 몇몇 경우에, 가변성은 항체의 가변 도메인 전체에 균일하게 분포되지 않는다. 가변성은 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 둘 다 내의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 초가변 영역이라 칭하는 3개의 세그먼트에 집중될 수 있다. 가변 도메인의 더 고도로 보존된 부분은 프레임워크(FR) 영역 내에 위치될 수 있다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인 각각은 4개의 FR 영역을 포함할 수 있는데, 이들은 거의 루프 연결을 형성하는, 3개의 CDR에 의해 연결된 β-병풍-시트 배치를 채용하고, 및 몇몇 경우에 β-병풍-시트 배치의 부분을 형성한다. 각각의 사슬 내의 CDR은 FR 영역과 근접하여 서로 유지될 수 있고, 및 다른 사슬 유래의 CDR과 함께 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여할 수 있다. 몇몇 경우에, 불변 도메인은 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 관련되지 않지만, 여러 가지 효과기 작용, 예를 들어 Fc 수용체(FcR) 결합, 항체-의존성 세포 독성에서 항체의 참여, 보체 의존성 세포독성의 개시, 및 비만 세포 탈과립화를 나타낼 수 있다.

[0198] 초가변 영역은 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 의미할 수 있다. 초가변 영역은 상보성 결정 영역 또는 CDR 유래의 아미노산 잔기 및/또는 "초가변 루프" 유래의 그들 잔기를 포함할 수 있다. 프레임워크 또는 FR 잔기는 본 출원에 고려되는 바와 같이 초가변 영역 잔기 이외의 그들 가변 도메인 잔기일 수 있다.

[0199] 항체 단편은 무손상 항체의 일부분, 예를 들어 항원-결합 부분 또는 무손상 항체의 가변부를 포함할 수 있다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 디아바디; 미니바디; 선형 항체; 단일 사슬 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이성 항체를 포함한다. 항체의 파파인 분해는 Fab 단편이라 칭하는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생성할 수 있는데, 각각은 단일 항원-결합 부위, 및 잔여 Fc 단편을 보유하는데, 그들의 명칭은 용이하게 결정화할 수 있는 그들의 능력을 반영한다. 펩신 처리는 2개의 항원-조합 부위를 보유하는 F(ab')<sub>2</sub> 단편을 생성하는데, 이는 여전히 항원을 가교결합할 수 있다.

[0200] Fv는 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편일 수 있다. 이 영역은 견고한 비공유 결합되는 하나의 중쇄- 및 하나의 경쇄-가변 도메인의 이량체로 구성될 수 있다. 이러한 배치에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR은 VH-VL 이량체의 표면 상에서 항원-결합 부위를 규정하기 위해 상호 작용할 수 있다. 종합적으로, 6개의 CDR은 항체에게 항원-결합 특이성을 부여할 수 있다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 단지 3개의 CDR을 포함하는 Fv의 절반)은, 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화성에도 불구하고, 항원을 인식하고 결합할 수 있는 능력을 보유할 수 있다.

[0201] Fab 단편은 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CHI)을 함유할 수 있다. Fab 단편은, 항체 힌지 영역 유래의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CHI 도메인의 카르복시 말단에 몇 개의 잔기의 첨가에 의해 Fab' 단편과 상이할 수 있다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올기를 보유하는 Fab'을 위해 본 출원에서 사용될 수 있다. Fab' 단편은 F(ab')<sub>2</sub> 단편의 중쇄 이황화 브리지를 환원시킴으로써 생성될 수



있다. 또한, 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 공지되어 있다.

- [0202] 임의의 척추동물 중 유래의 항체(면역글로불린)의 경쇄는 2개의 명확하게 구분되는 2개의 유형 중 하나에 할당되는데, 상기 2개의 유형은 그들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파( $\kappa$ ) 및 람다( $\lambda$ )라 칭한다.
- [0203] 그들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 부류로 할당될 수 있다. 인간 면역글로불린의 5개의 중요한 부류는 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM을 포함하고, 및 이들 중 몇 개는 하위부류(이소타입), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 추가로 나누어질 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 칭한다. 면역글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 배치는 널리 알려져 있다. 상이한 이소타입은 상이한 효과기 기능을 보유할 수 있다. 예를 들어, 인간 IgG1 및 IgG3 이소타입은 ADCC(항체 의존성 세포-매개 세포독성) 활성을 보유할 수 있다.
- [0204] 모노클로날 항체는 임의의 적합한 종, 예를 들어 뮤린, 래빗, 양, 염소, 또는 인간 모노클로날 항체로부터 수득될 수 있다.
- [0205] 조성물, 예를 들어 백신은 대략 또는 적어도 또는 최대 5, 10, 25, 50 또는 100개의 상이한 항체를 포함할 수 있다.
- [0206] 항원 제시 세포(APC) 기반 백신
- [0207] 본 출원에 기재된 폴리펩티드를 제시하는 APC 기반 백신이 본 출원에서 제공된다. APC 기반 백신은 인플루엔자 감염에 대해 사용될 수 있다. APC 기반 백신은 당해 기술분야에서 이해되는 바와 같이 및 적합한 것으로 공지된 임의의 기법, 담체, 및 부형제를 이용하여 제형화될 수 있다. APC는 단핵구, 단핵구-유래 세포, 대식세포, 및 수지상 세포를 포함할 수 있다. 종종, APC 기반 백신은 수지상 세포 기반 세포일 수 있다.
- [0208] 수지상 세포(DC) 기반 백신은 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 몇몇 경우에, 수지상 세포 기반 백신은 생체의 또는 생체내 방법을 통해 제조될 수 있다. 생체의 방법은 환자에게 투여 이전에 DC를 활성화하거나 또는 로딩하기 위해, 본 출원에 기재된 폴리펩티드를 이용하여 생체 외에서 펄스된 자가 DC의 이용을 포함할 수 있다. 생체내 방법은 본 출원에 기재된 펩티드와 커플링된 항체를 이용하여 특정 DC 수용체를 타겟팅하는 것을 포함할 수 있다. DC 기반 백신은 DC 활성화제, 예를 들어 TLR3, TLR-7-8, 및 CD40 작용제를 추가로 포함할 수 있다. DC 기반 백신은 면역증강제, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0209] 바이러스 기반 백신
- [0210] 바이러스 기반 백신은 생 바이러스 또는 불활성화된 바이러스에 기초하여 생성될 수 있다. 바이러스는 본 출원에 기재된 임의의 서열을 포함하는 하나 이상의 단백질을 발현하도록 조작될 수 있다. 생 바이러스에 기초한 백신은 약독화된 바이러스, 또는 저온 적응될 수 있는 바이러스를 이용할 수 있다. 불활성화된 바이러스에 기초한 백신은 전체 비리온, 분할 비리온, 또는 정제된 표면 항원(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스 유래의 HA 및/또는 N)을 포함할 수 있다. 바이러스를 불활성화시키기 위한 화학적 수단은 하기 제제 중 하나 이상의 유효량으로 처리하는 것을 포함할 수 있다: 세정제, 포름알데히드,  $\beta$ -프로피오락톤, 메틸렌블루, 소랄렌, 카르복시폴리렌(C60), 바이너리 에틸아민, 아세틸에틸렌이민, 또는 이들의 조합. 바이러스 불활성화의 비화학적 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 그 예로는 UV 광, 열 불활성화 또는 감마선 조사를 들 수 있다.
- [0211] 비리온은 여러 가지 방법에 의해 바이러스-함유 유체로부터 수확될 수 있다. 예를 들어, 정제 방법은 비리온을 파쇄하기 위한 세정제를 포함하는 선행 수크로오스 구배 용액을 이용하는 락(zonal) 원심분리를 포함할 수 있다. 항원은, 투석여과에 의한 경우에 따른 회석 후, 정제될 수 있다.
- [0212] 분할 비리온은 "트윈-에테르" 분할 공정을 포함하는, 서브비리온을 제조하기 위해, 세정제(예를 들어, 에틸 에테르, 폴리소르베이트 80, 데옥시콜레이트, 트리-N-부틸 포스페이트, 트리톤 X-100, 트리톤 N101, 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드, 테르기톨 NP9 등)를 이용하여 정제된 비리온을 처리함으로써 수득될 수 있다. 인플루엔자 바이러스를 분할하는 방법은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있다. 바이러스의 분할은 파쇄 농도의 분할제를 이용하여 감염성 또는 비감염성의 전체 바이러스를 파쇄하거나, 또는 단편화함으로써 수행될 수 있다. 파쇄는 바이러스 단백질의 완전한 또는 부분적인 가용화를 초래하여, 바이러스의 완전성을 변경시킬 수 있다. 분할제는 비이온성 또는 이온성(예를 들어, 양이온성) 계면활성제, 예를 들어 알킬글리코시드, 알킬티오글리코시드, 아실당, 설포베타인, 베타인, 폴리옥시에틸렌알킬에테르, N,N-디알킬-클루카미드, 헤카멕(Hecameg), 알킬페녹시-폴리에톡시에탄올에탄올, 4급 암모늄 화합물, 사르코실, CTAB(세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드), 트리-N-부틸 포

스페이트, 세타블론(Cetavlon), 미리스틸트리메틸암모늄 염, 리포펙틴, 리포펙타민, 및 DOT-MA, 옥틸- 또는 노닐페녹시폴리옥시에탄올(예를 들어, 트리톤 계면활성제, 예를 들어 트리톤 X-100 또는 트리톤 N101), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르(트윈 계면활성제), 폴리옥시에틸렌에테르, 폴리옥시에틸렌 에스테르 등일 수 있다. 하나의 예시적인 분할 절차는 나트륨 데옥시콜레이트 및 포름알데히드의 연속적인 효과를 이용할 수 있고, 및 분할은 초기 비리온 정제(예를 들어, 수크로오스 밀도 구배 용액 내에서) 중에 일어날 수 있다. 따라서, 분할 공정은 비리온-함유 물질의 정화(비-비리온 물질의 제거를 위해), 수화된 비리온의 농축(예를 들어, 흡착법, 예를 들어  $\text{CaHPO}_4$  흡착의 이용), 비-비리온 물질로부터 전체 비리온의 분리, 밀도 구배 원심분리 단계에서 분할제를 이용하는 비리온의 분할(예를 들어, 분할제, 예를 들어 나트륨 데옥시콜레이트를 함유하는 수크로오스 구배의 이용), 및 이어서 원하지 않는 물질을 제거하게 위한 여과(예를 들어, 한외여과)를 포함할 수 있다. 분할 비리온은 인산나트륨 완충처리된 염화나트륨 용액에 유용하게 재현될 수 있다. BEGRIVAC™, FLUARIX™, FLUZONE™, 및 FLUSHIELD™ 제품은 분할 백신이다.

[0213] 정제된 표면 항원 백신은 인플루엔자 표면 항원 해마글루티닌 및 또한 전형적으로 뉴라미니다아제를 포함할 수 있다. 이들 단백질을 정제된 형태로 제조하기 위한 방법은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있다. FLUVIRIN™, AGRIPPAL™, 및 INFLUVAC™ 제품이 그 예이다.

[0214] 불활성화된 바이러스 기반 백신은 비로솜(무핵산 바이러스 유사 리포솜 입자)을 포함할 수 있다. 비로솜은 인플루엔자 바이러스를 세정제로 가용화한 후, 뉴클레오펙시드의 제거 및 바이러스 당단백질을 함유하는 막의 재구성에 의해 제조될 수 있다. 또한, 비로솜은 그들의 막 내의 바이러스 단백질을 가진 리포솜을 수득하기 위해, 과량의 인지질에 바이러스 막 당단백질을 첨가함으로써 제거될 수 있다.

#### [0215] 약학 조성물 및 투여

[0216] 본 출원에서 인플루엔자 바이러스 감염에 대한 면역성을 제공하기 위해 사용될 수 있는 약학 조성물이 제공된다. 본 개시의 특정 관점에서, 약학 조성물은 백신일 수 있다.

[0217] 조성물은 본 출원에 기재된 하나 이상의 폴리펩티드, 핵산, 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 단편), APC, 또는 바이러스 또는 이들의 조합, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 또는 벡터를 위한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 조성물은 염 농도, 삼투압, pH, 소수성/친수성, 및 용해도를 들 수 있으나 이들로 제한되지 않는 적절한 물리적 또는 화학적 특성을 유지하기 위한 다른 시약을 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 증강된 전달을 위한 적합한 투과 증강제를 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 또는 벡터의 면역원성을 증강시킬 수 있는 적합한 면역증강제(들)를 추가로 포함할 수 있다.

#### [0218] 제형

[0219] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 조성물의 의도된 투여 경로에 부분적으로 기초하여 제형화될 수 있다. 조성물, 예를 들어 백신은 본 출원에 기재된 하나 이상의 펩티드, 핵산, 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 단편), APC, 바이러스, 또는 이들의 조합과 같은 하나 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 면역증강제와 함께 하나 이상의 활성제를 포함하는 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 이용하여 종래의 방법으로 제형화될 수 있는데, 상기 담체는, 예를 들어 투여될 수 있는 제제로 하나 이상의 활성제의 가공을 가능하게 하는 부형제, 희석제, 및/또는 보조제를 포함한다. 본 출원에 기재된 하나 이상의 활성제는 본 출원에 기재된 다수의 투여 경로 또는 투여 모드, 예를 들어 경구, 설하, 국소, 직장, 경피, 경점막, 피하, 정맥내, 및 근육내 적용뿐만 아니라 흡입을 이용하여 개체에게 전달될 수 있다.

[0220] 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 현탁액, 시럽, 또는 엘릭시르와 같은 액상 제제일 수 있다. 또한, 조성물, 예를 들어 백신은 멸균 현탁액 또는 에멀전과 같은 비경구, 피하, 피부내, 근육내, 또는 정맥내 투여(예를 들어, 주사 가능한 투여)를 위한 제제일 수 있다. 몇몇 경우에, 수성 용액은 현상태 사용을 위해 포장되거나, 또는 동결건조될 수 있고, 및 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 용액과 조합된다. 조성물, 예를 들어 백신은 용액 또는 현탁액으로서 전달될 수 있다. 일반적으로, 젤리, 크림, 로션, 좌약 및 연고와 같은 제형은 하나 이상의 활성제에 대해 더 연장된 노출을 가진 부분을 제공할 수 있는 반면, 용액, 예를 들어 스프레이 제형은 더 즉시적이고, 단기간의 노출을 제공할 수 있다.

[0221] 흡입(예를 들어, 코 투여 또는 경구 흡입)을 위한 제형

- [0222] 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 환자의 비강에 의해 투여될 수 있다. 담체가 고체인, 코 투여를 위해 적합한 제형은 코로 들이마시는 방식, 예를 들어 코에 가까이 유지된 분말 용기로부터 비강을 통한 신속한 흡입에 의해 투여될 수 있는 입자 크기, 예를 들어 약 10 내지 약 500 마이크론을 보유하는 조분말을 포함할 수 있다. 상기 제형은 코 스프레이, 코 드롭이거나, 또는 분무기에 의한 에어로졸 투여에 의해 투여될 수 있다. 제형은 백신의 수성 또는 유성 용액을 포함할 수 있다.
- [0223] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 에어로졸 제제로서 제형화될 수 있다. 에어로졸 제제는, 예를 들어 에어로졸 용액, 현탁액 또는 건조 분말일 수 있다. 에어로졸은 호흡계 또는 비강을 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 적합한 담체, 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 추진체 내에 현탁되거나 또는 용해될 수 있고, 및 비강 스프레이 또는 흡입체를 이용하여 폐 내로 직접 투여될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 활성제를 포함하는 에어로졸 제제는, 예를 들어 코 스프레이 또는 흡입체로서 투여하기 위해 추진체 또는 용매와 추진체의 혼합물 내에 용해되거나, 현탁되거나, 또는 유화될 수 있다. 에어로졸 제제는 화장용으로 또는 피부학적으로 또는 약학적으로 허용 가능한 추진체와 같은 압축된 임의의 허용 가능한 추진체를 함유할 수 있다.
- [0224] 코 투여를 위한 에어로졸 제제는 드롭 또는 스프레이로 비강으로 투여되도록 디자인된 수용액일 수 있다. 코 용액은, 등장성이고 및 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 유지하기 위해 약간 완충처리될 수 있다는 점에서 코 분비물과 유사하다. 몇몇 경우에, 이러한 범위 밖의 pH 값이 사용될 수 있다. 또한, 항균제 또는 보존제가 상기 제형에 포함될 수 있다.
- [0225] 흡입을 위한 에어로졸 제제는, 하나 이상의 활성제가, 코 또는 경구 호흡기 경로에 의해 투여되는 경우, 개체의 호흡기로 전달되도록 디자인될 수 있다. 흡입 용액은 예를 들어 분무기에 의해 투여될 수 있다. 미세 분말 또는 액상 약물을 포함하는 흡입제 또는 취입제는, 예를 들어 분출(disbursement)을 보조하기 위한 추진체 내의 제제 또는 제제의 조합의 용액 또는 현탁액의 약학적 에어로졸로서 호흡기에 전달될 수 있다. 추진체는, 할로카본, 플루오로탄소, 예를 들어 불화 염화 탄화수소, 하이드로클로로플루오로탄소, 및 하이드로클로로탄소뿐만 아니라 탄화수소 및 탄화수소 에테르를 포함하는 액화 가스일 수 있다.
- [0226] 할로카본 추진체는, 모든 수소가 불소로 대체된 플루오로탄소 추진체, 모든 수소가 염소 및 적어도 하나의 불소로 대체된 클로로플루오로탄소 추진체, 수소-함유 플루오로탄소 추진체, 및 수소-함유 클로로플루오로탄소 추진체를 포함할 수 있다. 탄화수소 추진체는 예를 들어 프로판, 이소부탄, n-부탄, 펜탄, 이소펜탄, 및 네오펜탄을 포함할 수 있다. 또한, 탄화수소의 블렌드가 추진체로서 사용될 수 있다. 에테르 추진체는, 예를 들어 디메틸에테르뿐만 아니라 에테르를 포함한다. 또한, 에어로졸 제제는 하나 이상의 추진체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 에어로졸 제제는 2개 이상의 플루오로탄소와 같은 동일한 클래스 유래의 하나 이상의 추진체; 또는 플루오로탄소화수소 및 탄화수소와 같은 상이한 클래스 유래의 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상의 추진체를 포함할 수 있다. 또한, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 압축 가스, 예를 들어 불활성 가스, 예를 들어 이산화탄소, 아산화질소, 또는 질소를 이용하여 조제될 수 있다.
- [0227] 또한, 에어로졸 제형은 다른 성분, 예를 들어 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜뿐만 아니라 계면활성제 또는 다른 성분, 예를 들어 오일 및 세정제를 포함할 수 있다. 이들 성분은 제형을 안정화시키고/거나 밸브 성분을 윤활하는 작용을 할 수 있다.
- [0228] 에어로졸 제형은 압축하여 포장될 수 있고, 및 용액, 현탁액, 에멀전, 분말, 및 반고체 제제를 이용하는 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 예를 들어, 용액 에어로졸 제형은 (실질적으로) 순수한 추진체 또는 추진체와 용매의 혼합물 내의 활성제의 용액을 포함할 수 있다. 용매는 하나 이상의 활성제를 용해시키고/거나 추진체의 증발을 지연시키기 위해 사용될 수 있다. 용매는 예를 들어 물, 에탄올, 및 글리콜을 포함할 수 있다. 적합한 용매의 임의의 조합이 사용될 수 있고, 경우에 따라 보존제, 항산화제 및/또는 다른 에어로졸 성분과 조합될 수 있다.
- [0229] 에어로졸 제형은 분산액 또는 현탁액일 수 있다. 현탁액 에어로졸 제형은 하나 이상의 활성제, 예를 들어 펩티드 및 분산제의 현탁액을 포함할 수 있다. 분산제는, 예를 들어 소르비탄 트리올리에이트, 올레일 알코올, 올레산, 레시틴, 및 옥수수유를 포함할 수 있다. 또한, 현탁액 에어로졸 제형은 윤활제, 보존제, 항산화제, 및/또는 다른 에어로졸 성분을 포함할 수 있다.
- [0230] 에어로졸 제형은 유사하게 에멀전으로서 제형화될 수 있다. 에멀전 에어로졸 제형은, 예를 들어 알코올, 예를 들어 에탄올, 계면활성제, 물, 및 추진체뿐만 아니라 활성제 또는 활성제, 예를 들어 하나 이상의 펩티드의 조합을 포함할 수 있다. 사용된 계면활성제는 비이온성, 음이온성, 또는 양이온성일 수 있다. 에멀전 에어로졸 제제의 한 예는 예를 들어 에탄올, 계면활성제, 물, 및 추진체를 포함한다. 에멀전 에어로졸 제형의 다른 예는 예

를 들어 식물성 오일, 글리세릴 모노스테아레이트 및 프로판올 포함한다.

[0231] 비경구 투여를 위한 제형

[0232] 하나 이상의 활성제를 포함하는 조성물, 예를 들어 백신은 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있고, 및 애플, 미리 충전된 주사기, 소량 부피의 주입제의 단위 투여 형태로, 또는 첨가된 보존제와 함께 다중투여 용기로 제시될 수 있다. 상기 조성물은 그러한 형태를 유성 또는 수성 비히클 내의 현탁액, 용액, 또는 에멀전으로서, 예를 들어 수성 폴리에틸렌글리콜 내의 용액으로서 투여될 수 있다.

[0233] 주사 가능한 제형의 경우, 비히클은 적합한 것으로 당해 기술분야에 공지된 것들, 예를 들어 수용액 또는 오일 현탁액, 또는 참깨유, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩유뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로오스와 에멀전, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학적 비히클로부터 선택될 수 있다. 또한, 상기 제제는 생체적합성, 생분해성인 중합체 조성물, 예를 들어 폴리(락트-코-글리콜)산을 포함할 수 있다. 이들 물질은 약물이 로딩되고, 및 추가로 코팅되거나, 또는 뛰어나 지속 방출 성능을 제공하기 위해 유도체화된 마이크로 또는 나노구로 제조될 수 있다. 눈 주위 또는 안내 주사에 적합한 비히클은 예를 들어 주사 등급수, 리포솜, 및 친유성 물질에 적합한 비히클 및 당해 기술분야에 공지된 것 내의 활성제의 현탁액을 포함한다.

[0234] 비경구 주사는 피하, 근육내, 정맥내, 복강내, 및 심장내 투여를 포함할 수 있다. 피하 투여는 피하조직 내로의 볼루스로서 투여될 수 있다. 인간 개체 상에서 피하 주사 부위는 상완, 복부, 허벅지 앞부분, 등 상부, 엉덩이 상부를 포함할 수 있다. 근육내 투여는 근육 내로의 직접적인 주사일 수 있다. 근육내 주사 부위는 삼각근, 배둔근, 대퇴직근, 외측광근, 및 복부둔근을 포함할 수 있다. 정맥내 투여는 액체 제제의 정맥 내로의 직접 전달일 수 있다. 정맥내 투여는 말초 정맥(예를 들어, 팔, 손, 다리 및 발의 정맥) 또는 중앙 정맥(예를 들어, 상대 정맥, 하대정맥, 및 심장의 우심방)에 적용될 수 있다. 복강내 투여는 복강 내로의 주사일 수 있다. 심장내 투여는 심근 또는 심실 내로의 직접 주사일 수 있다.

[0235] 종종, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 인간과 같은 포유류 개체에게 정맥내 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 정맥내 투여를 위한 조성물, 예를 들어 백신은 멸균 등장성 수성 완충제 내의 용액일 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 가용화제 및 주사 부위에서 통증을 경감하기 위한 국부 마취제, 예를 들어 리도카인을 포함할 수 있다. 상기 성분들은 별개로 또는 함께 혼합된 단위 투여 형태, 예를 들어 기밀하게 밀봉된 용기, 예를 들어 애플 또는 사체트(sachette) 내의 무수 동결건조 분말 또는 물을 함유하지 않는 농축물로서 공급될 수 있는데, 상기 애플 또는 사체트에는 활성제의 양이 표시되어 있다. 상기 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 이는 멸균 약학적 등급수를 함유하는 주입 병으로 이용하여 분배될 수 있다, 상기 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사를 위한 멸균수 또는 염수의 애플이 제공되어, 상기 성분들은 투여 이전에 혼합될 수 있도록 한다.

[0236] 주사에 의해 투여되는 경우, 하나 이상의 활성제를 포함하는 조성물, 예를 들어 백신은 수용액, 구체적으로 생리학적으로 상용성인 완충제, 예를 들어 헵크 용액, 링거 용액, 또는 생리학적 염수 완충제 내에서 제형화된다. 상기 용액은 제형화제, 예를 들어 현탁제, 안정화제, 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 활성제는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열원을 함유하지 않는 멸균수를 이용하는 구성을 위한 분말 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 면역증강제 또는 활성제에 의해 자극된 면역 반응을 증강시키기 위해 첨가된 임의의 다른 물질을 포함하지 않는다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 활성제에 대한 면역 반응을 억제하는 물질을 포함할 수 있다.

[0237] 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 활성제는 데포(depot) 제제로서 제형화될 수 있다. 그러한 장기 작용 제제는 이식 또는 경피 전달(예를 들어, 피하로 또는 근육내로), 근육내 주사 또는 경피 패치의 이용에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 하나 이상의 활성제는 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 내의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지를 이용하여, 또는 약간 가용성의 유도체, 예를 들어 약간 가용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0238] 국소 투여를 위한 제형

[0239] 본 개시의 특정 관점에서, 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은, 국소적으로 투여되는 경우, 또는 특정 감염 부위에 또는 그 주위에 주입되는 경우, 국부 및 영역 효과를 나타내는 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 점성 액체, 용액, 현탁액, 디메틸설폭사이드(DMSO)계 용액, 리포솜 제제, 겔, 젤리, 크림, 로션, 연고, 좌약, 폼, 또는 에어로졸 스프레이의 직접적인 국소 적용은 예를 들어 국부 및/또는 영역 효과를 생성하기 위해, 국부 투여를 위해 사용될 수 있다. 그러한 제형을 위한 약학적으로 적합한 비히클은 예를 들어 저



급 지방족 알코올, 폴리글리콜(예를 들어, 글리세롤 또는 폴리에틸렌글리콜), 지방산의 에스테르, 오일, 지방, 실리콘 등을 포함한다. 또한, 그러한 제제는 보존제(예를 들어, p-히드록시벤조산 에스테르) 및/또는 항산화제(예를 들어, 아스코르브산 및 토코페롤)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 활성제를 포함하는 국부/국소 제제는 상처 또는 점막 바이러스 감염을 치료하기 위해 사용된다.

[0240] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 피부학적으로 허용 가능한 담체를 함유할 수 있다. 그러한 담체는 피부, 손톱, 점막, 조직, 및/또는 모발과 상용성이고, 및 이들 요구조건을 충족하는 임의의 피부학적 담체를 포함할 수 있다. 그러한 담체는 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 피부 연고의 제형화에 있어서, 하나 이상의 제제는 유지성 탄화수소 기재, 무수 흡수 기재, 유중수 흡수 기재, 수중유 수-제거성 기재 및/또는 수용성 기재 내에서 제형화될 수 있다. 그러한 담체 및 부형제의 예는 습윤제(예를 들어, 우레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌글리콜), 알코올(예를 들어, 에탄올), 지방산(예를 들어, 올레산), 계면활성제(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 셀폭사이드, 테르펜(예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 여러 가지 당류, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜을 포함한다.

[0241] 연고 및 크림은 예를 들어 적합한 증점제 및/또는 겔화제의 첨가와 함께 수성 또는 유성 기제를 이용하여 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기제를 이용하여 제형화될 수 있고, 및 또한 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제, 또는 착색제를 함유할 것이다. 약학적 제제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 용도는 당해 기술분야에 공지되어 있다. 그러한 패치는 약학적 제제의 연속적인, 박동의, 또는 맞춤형 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0242] 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 활택제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광유, 경질 광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 탈크, 수소화된 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기씨유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 스테아르산아연, 에틸 올리에이트, 에틸 라우레이트, 한천, 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 추가의 활택제는, 예를 들어 실로이드 실리카겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 활택제는 경우에 따라 상기 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

[0243] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 국소 적용을 위해 적합한 임의의 형태일 수 있는데, 그 예로는 수성, 수성-알코올성 또는 유성 용액, 로션, 또는 혈청 분산액, 수성, 무수 또는 유성 겔, 수성 상 내의 지방상의 분산(O/W 또는 수중유) 또는 역으로 (W/O 또는 유중수)에 의해 수득된 에멀전, 마이크로에멀전 또는 대안으로 이온성 및/또는 비이온성 유형의 마이크로캡슐, 마이크로입자 또는 지질 소낭 분산액을 포함한다. 하나 이상의 활성제 이외에, 본 출원에 제공된 조성물의 여러 가지 성분들의 양은 당해 기술분야에서 사용된 것일 수 있다. 이들 조성물은 얼굴을 위한, 손을 위한, 신체를 위한 및/또는 점막을 위한, 또는 피부 세정을 위한 보호, 치료 또는 케어 크림, 밀크, 로션, 젤, 또는 폼을 구성할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 비누 또는 세정 바를 구성하는 고체 제제를 구성할 수 있다.

[0244] 국부/국소 적용을 위한 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 항균 보존제, 예를 들어 4급 암모늄 화합물, 유기 수은 함유 화합물, p-히드록시 벤조에이트, 방향족 알코올, 클로로부탄올 등을 포함할 수 있다.

[0245] 경구 투여를 위한 제제

[0246] 종종, 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0247] 경구 투여를 위해, 본 출원에 제공된 바와 같은 조성물은 하나 이상의 활성제를 당해 기술분야에 공지된 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 그러한 담체는 활성제를 치료하려는 환자에 의한 경구 흡수를 위해 chewable 정제를 포함하는 정제, 알약, 당제, 캡슐, 로젠지, 경질 캔디, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 분말, 현탁액, 엘릭시르, 웨이퍼 등으로 제형화될 수 있도록 한다. 그러한 제형은 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매체 및 여러 가지 비독성 유기 용매를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 고형 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 활택제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 미분 활성 성분과 혼합물인 미분 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로 적합한 비율로 원하는 결합 능력을 보유하는 담체와 혼합되고, 및 원하는 형상 및 크기로 압축된다. 분말 및 정제는 약 일(1) 내지 약 칠십(70)%의 하나 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라



틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 저 용융 왁스, 코코아 버터 등을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일반적으로, 하나 이상의 활성제는 원하는 단위의 투여량을 제공하기에 충분한 양으로, 경구 투여 형태의 총 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90% 범위의 농도 레벨로 포함될 수 있다.

- [0248] 경구 사용을 위한 수성 현탁액은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들어 현탁제(예를 들어, 메틸셀룰로오스), 습윤제(예를 들어, 레시틴, 리소레시틴 및/또는 장쇄 지방 알코올)뿐만 아니라 착색제, 보존제, 향미제 등과 함께 하나 이상의 활성제를 함유할 수 있다.
- [0249] 오일 또는 비수성 용매는, 예를 들어 대형 친유성 모이어티의 존재로 인해 하나 이상의 활성제를 용액 내로 운반하기 위해 필요할 수 있다. 대안적으로, 에멀전, 현탁액, 또는 다른 제제, 예를 들어 리포솜 제제가 사용될 수 있다. 리포솜 제제와 관련하여, 질환 치료용 리포솜을 제조하기 위한 임의의 공지된 방법이 사용될 수 있다. 또한, 리간드는 특정 작용 부위에 이들 조성물을 유도하기 위해 리포솜에 부착될 수 있다.
- [0250] 경구용 약학 제제는 고체 부형제로서 수득될 수 있는데, 경우에 따라 생성되는 혼합물을 그라인딩하고, 과립의 혼합물을 가공하고, 필요에 따라 적합한 보조제를 첨가한 후 정제 또는 당제 코어를 수득할 수 있다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 향미제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PCP)과 같은 셀룰로오스 제제이다. 필요에 따라 붕해제가 첨가될 수 있는데, 그 예로는 가교된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어 알긴산나트륨이다. 또한, 상기 제제는 지속 방출 제제로 제형화될 수 있다.
- [0251] 당제 코어는 적합한 코팅을 구비할 수 있다. 이 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 경우에 따라 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌글리콜, 및/또는 이산화탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소는 정제 또는 당제 코팅에 첨가될 수 있는데, 이는 식별을 위해 또는 활성제의 상이한 조합을 특성화하기 위한 것이다.
- [0252] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-핏 캡슐뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐 및 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 충전제, 예를 들어 락토오스, 결합제, 예를 들어 전분, 및/또는 활택제, 예를 들어 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 경우에 따라 가소제와 함께 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성제는 적합한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액상 파라핀, 또는 액상 폴리에틸렌글리콜 내에 용해 또는 현탁될 수 있다. 아울러, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 투여에 적합한 투여량일 수 있다.
- [0253] 경구 투여에 적합한 다른 형태는 에멀전, 시럽, 엘릭시르, 수용액, 수성 현탁액을 포함하는 액체 형태의 제제, 또는 사용 직전에 액체 형태의 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제를 포함한다. 에멀전은 용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 용액으로 제조될 수 있거나, 또는 예를 들어, 유화제, 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노올리에이트, 또는 아카시아를 함유할 수 있다. 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 및 적합한 착색제, 향미제, 안정화제, 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 미분 활성 성분을 점성 물질, 예를 들어 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및 다른 널리 알려진 현탁제와 함께 물에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 조성물과 함께 투여될 수 있는 적합한 충전제 또는 담체는 한천, 알코올, 지방, 락토오스, 전분, 셀룰로오스 유도체, 다당류, 폴리비닐피롤리돈, 실리카, 멸균 염수 등, 또는 적합한 양으로 사용된 이의 혼합물을 포함한다. 고체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 에멀전을 포함하고, 및 활성 성분 이외에 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0254] 시럽 또는 현탁액은 활성 화합물을 임의의 보조적인 성분에 투여될 수 있는 당, 예를 들어 수크로오스의 농축된 수용액에 첨가하여 제조될 수 있다. 그러한 보조적인 성분은 향미제, 당의 결정화를 지연시키기 위한 제제, 또는 임의의 다른 성분의 용해도를 증가시키기 위한 제제, 예를 들어 다가 알코올, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨을 포함할 수 있다.
- [0255] 경구 투여를 위해 화합물을 제형화하는 경우, 위장(GI)관으로부터 흡수를 증강시키기 위해 위유지성(gastroretentive) 제제를 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 수 시간 동안 위 내에서 유지되는 제형은 활성제를 서서히 방출할 수 있고, 및 본 출원에서 사용될 수 있는 지속 방출을 제공할 수 있다. 팽창할 수 있고, 부유성이고, 및 생접착제 기법은 활성제의 흡수를 최대화하기 위해 이용될 수 있다.

[0256] 눈 투여를 위한 제형

[0257] 몇몇 예에서, 본 출원에 제공된 조성물은 눈을 통해 투여될 수 있는데, 예를 들어 안약으로 전달될 수 있다. 안약은 하나 이상의 활성제를 멸균 수용액, 예를 들어 생리적 염수, 완충 용액 등에 용해시키거나, 사용 전에 용해되어야 하는 분말 조성물을 조합함으로써 제조될 수 있다. 다른 비히클이 선택될 수 있는데, 당해 기술분야에 공지된 바와 같이, 상기 비히클은 밸런스 염 용액, 염수 용액, 수용성 폴리에테르, 예를 들어 폴리에테렌 글리콜, 폴리비닐, 예를 들어 폴리비닐 알코올 및 포비돈, 셀룰로오스 유도체, 예를 들어 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 석유 유도체, 예를 들어 광유 및 백색 바셀린, 동물성 지방, 예를 들어 라놀린, 아크릴산의 중합체, 예를 들어 카르복시폴리메틸렌 겔, 식물성 지방, 예를 들어 땅콩유 및 다당류, 예를 들어 텍스트란, 및 글리코사미노글리칸, 예를 들어 나트륨 히알루로네이트를 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 필요에 따라, 안약에 통상적으로 사용되는 첨가제가 첨가될 수 있다. 그러한 첨가제는 등장화제(예를 들어, 염화나트륨 등), 완충제(예를 들어, 붕산, 인산일수소나트륨, 인산이수소나트륨 등), 보존제(예를 들어, 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 클로로부탄올 등), 증점제(예를 들어, 당류, 예를 들어 락토오스, 만니톨, 말토오스 등; 예를 들어 히알루론산 또는 그의 염, 예를 들어 히알루론산나트륨, 히알루론산칼륨 등; 예를 들어, 뮤코다당류, 예를 들어 황산콘드로이친 등; 예를 들어, 나트륨 폴리아크릴레이트, 카르복시비닐 중합체, 가교된 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 또는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 제제)를 포함한다.

[0258] 기타 제형

[0259] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 제공된 조성물은 귀 용액, 현탁액, 연고, 또는 삽입제로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 좌약으로 투여하기 위해 제형화된다. 예를 들어, 저 용융 왁스, 예를 들어 트리글리세라이드, 지방산 글리세라이드, Witepsol S55(독일 소재의 다이나마이트 노벨 케미칼의 상표명)의 혼합물, 또는 코코아 버터는 제일 먼저 용융될 수 있고, 및 활성 성분은 예를 들어 교반에 의해 균질하게 분산될 수 있다. 이어서, 용융된 균질한 혼합물은 편리한 크기의 주형에 쏟아 붓고, 냉각하고, 및 고정화되도록 한다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 질 투여를 위해 제형화된다. 몇몇 경우에, 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼, 또는 스프레이는 본 출원에 기재된 하나 또는 조성물, 예를 들어 백신을 함유한다.

[0260] 성분, 예를 들어 담체, 부형제

[0261] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 담체 및 부형제(완충제, 탄수화물, 만니톨, 단백질, 펩티드 또는 아미노산, 예를 들어 글리신, 항산화제, 박테리아 발육 저지제, 킬레이트제, 현탁제, 증점제 및/또는 보존제를 포함하나, 이들로 제한되지 않음), 물, 석유 오일, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등, 염수 용액, 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액, 향미제, 착색제, 탈점착 부여제 및 다른 적합한 첨가제, 면역증강제, 또는 결합제, 필요에 따라 생리적 조건을 유사하게 하기 위해 필요한 다른 약학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예를 들어 pH 완충제, 긴장성 조정제, 유화제, 습윤제 등을 포함할 수 있다. 부형제의 예는 전분, 글루코오스, 락토오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 다른 예에서, 상기 조성물은 보존제를 실질적으로 포함하지 않는다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 적어도 하나의 보존제를 함유한다. 약학적 투여 형태에 대한 일반적인 방법론은 문헌 [참조: Ansel et al, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999))]에서 확인할 수 있다. 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 담체는 본 출원에 기재된 약학 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있지만, 담체의 유형은 투여 모드에 따라 달라질 수 있음이 인식될 것이다. 적합한 제형 및 추가의 담체는 본 출원에 전적으로 참고로 인용된 문헌[참조: Remington "The Science 및 Practice of Pharmacy"(20<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore Md.)]에 기재되어 있다.

[0262] 리포좀 및 미소구

[0263] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 리포좀 내에 캡슐화될 수 있다. 또한, 생분해성 미소구는 조성물을 위한 담체로서 사용될 수 있다.

[0264] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 리포좀 또는 미소구(또는 마이크로입자)로 투여될 수 있다. 환자

에게 투여하기 위한 리포좀 및 미소구를 제조하기 위한 방법은 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 본 출원에 전적으로 참고로 인용된 미국 특허 번호 4,789,734는 리포좀 내에 생물학적 물질을 캡슐화하기 위한 방법을 기재한다. 상기 물질은 수용액에 용해되고, 필요에 따라 계면활성제와 함께 적합한 인지질 및 지질이 첨가되고, 경우에 따라 상기 물질은 투석 또는 초음파처리될 수 있다. 중합체 또는 단백질로 형성된 미소구는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 및 위장관을 통해 혈류 내로 직접 통과하기 위해 가공될 수 있다. 대안적으로, 상기 화합물은 혼입될 수 있고, 및 미소구 또는 미소구의 복합체는 수 일 내지 수 개월 범위의 시간에 걸친 느린 방출을 위해 이식될 수 있다.

[0265] 보존제/멸균성

[0266] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 단일 투여(예를 들어, 면역화)를 위한 물질을 포함할 수 있거나, 또는 다중 투여(예를 들어, 면역화) (예를 들어, "다중투여" 키트)를 위한 물질을 포함할 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 보존제, 예를 들어 티오메르살 또는 2-페녹시에탄올을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 백신은 수은이 함유된 물질을 실질적으로 포함하지 않는데(예를 들어,  $<10 \mu\text{g/ml}$ ), 예를 들어 티오메르살을 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서,  $\alpha$ -토코페롤 숙시네이트는 수은을 함유하는 물질의 대안으로서 사용된다. 보존제는 사용 중에 미생물 오염을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 보존제는 염화벤잘코늄, 티오메르살, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 페닐에틸 알코올, 에테데이트 이나트륨, 소르브산, 오나메르(Onamer) M, 또는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 안과용 제품에서, 그러한 보존제는 0.004% 내지 0.02%의 레벨로 사용될 수 있다. 본 출원의 조성물에서, 보존제, 예를 들어 염화벤잘코늄은 0.001% 내지 0.01% 미만, 예를 들어 0.001% 내지 0.008%, 바람직하게는 약 0.005 중량%의 레벨로 사용될 수 있다. 0.005%의 염화벤잘코늄 농도는 미생물의 공격으로부터 본 출원에 제공된 조성물을 보존하기에 충분할 수 있다.

[0267] 다중투여 조성물에 보존제를 포함하는 것에 대한 대안으로서(또는 아울러), 상기 조성물, 예를 들어 백신은 물질의 제거를 위한 무균 어댑터를 보유하는 용기 내에 함유될 수 있다.

[0268] 몇몇 경우에, 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 멸균성일 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 비-발열성일 수 있는데, 예를 들어 투여당  $<1 \text{ EU}$ (내독소 단위, 표준 측정)를 함유할 수 있고, 및 투여당  $<0.1 \text{ EU}$ 일 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 당해 기술분야에 공지된 적합한 비히클 중의 멸균 용액 또는 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 종래의 공지된 멸균 기법에 의해 멸균될 수 있는데, 예를 들어 상기 조성물은 여과 멸균될 수 있다.

[0269] 염/삼투압

[0270] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 염을 포함한다. 긴장성을 제어하기 위해, 생리학적인 염, 예를 들어 나트륨 염이 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신에 사용될 수 있다. 다른 염은 염화칼륨, 인산이수소칼륨, 인산이나트륨, 및/또는 염화마그네슘 등을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염과 함께 제형화된다. 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 이온, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 이온 등의 염을 포함할 수 있다. 그러한 염은 무기산 또는 유기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄술폰산, p-톨렌설폰산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 만델산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 또는 말레산과의 염을 포함할 수 있다. 활성제(예를 들어, 폴리펩티드)가 카르복시기 또는 다른 산성기를 함유하는 경우, 이는 무기 또는 유기 염기와 약학적으로 허용 가능한 부가 염으로 전환될 수 있다. 적합한 염기의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아, 시클로헥실아민, 디시클로헥실-아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 포함할 수 있다.

[0271] 조성물, 예를 들어 백신은 200 mOsm/kg 내지 400 mOsm/kg, 240-360 mOsm/kg, 또는 290-310 mOsm/kg 범위 내의 삼투압을 보유할 수 있다.

[0272] 완충제/pH

[0273] 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 완충제, 예를 들어 트리스 완충제; 보레이트 완충제; 숙시네이트 완충제; 히스티딘 완충제(예를 들어, 수산화암모늄 면역증강제와 함께); 또는 시트레이트 완충제를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 완충제는 5-20 mM 범위로 포함된다.

[0274] 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 약 5.0 내지 약 8.5 사이, 약 6.0 내지 약 8.0 사이, 약 6.5 내지

약 7.5 사이, 또는 약 7.0 내지 약 7.8 사이의 pH를 보유한다.

[0275] 세정제/계면활성제

[0276] 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 세정제 및/또는 계면활성제, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 계면활성제(통상 "트윈(Tween)"이라 칭함), 예를 들어 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80; DOWFAX<sup>TM</sup> 상표명으로 시판되는 에틸렌 옥사이드(EO), 프로필렌 옥사이드(PO), 및/또는 부틸렌 옥사이드(BO)의 공중합체, 예를 들어 선형 EO/PO 블록 공중합체; 반복하는 에톡시(옥시-1,2-에탄디일) 기의 수가 변할 수 있는 옥톡시놀, 예를 들어 옥톡시놀-9(트리톤 X-100, 또는 t-옥틸페녹시폴리에톡시에탄올); (옥틸페녹시)폴리에톡시에탄올(IGEPAL CA-630/NP-40); 인지질, 예를 들어 포스파티딜코린(레시틴); 노닐페놀 에톡실레이트, 예를 들어 Tergitol<sup>TM</sup> NP 시리즈; 라우릴, 세틸, 스테아릴 및 올레일 알코올로부터 유도된 폴리옥시에틸렌 지방 에테르(Brij 계면활성제로 공지됨), 예를 들어 트리에틸렌그리콜 모노라우릴 에테르(Brij 30); 및 소르비탄 에스테르(통상 "스팬(SPAN)"으로 공지됨), 예를 들어 소르비탄 트리올리에이트(스팬 85) 및 소르비탄 모노라우레이트, 옥톡시놀(예를 들어, 옥톡시놀-9(트리톤 X-100) 또는 t-옥틸페녹시폴리에톡시에탄올), 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드("CTAB"), 또는 스플릿 또는 표면 항원 백신을 위한 나트륨 데옥시콜레이트를 포함한다. 하나 이상의 세정제 및/또는 계면활성제는 단지 미량으로 존재할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 각각 1 mg/ml 미만의 옥톡시놀-10 및 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 비이온성 계면활성제가 본 출원에서 사용될 수 있다. 계면활성제는 그들의 "HLB"(친수성/친유성 밸런스)에 의해 분류될 수 있다. 몇몇 경우에, 계면활성제는 적어도 10, 적어도 15, 및/또는 적어도 16의 HLB를 보유한다.

[0277] 몇몇 실시양태에서, 계면활성제의 혼합물, 예를 들어 트윈 80/스팬 85 혼합물이 조성물, 예를 들어 백신에 사용될 수 있다. 또한, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 옥톡시놀의 조합이 적합할 수 있다. 다른 조합은 라우레스 9 플러스 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 및/또는 옥톡시놀을 포함할 수 있다. 계면활성제의 양(중량%)은 0.01 내지 1%, 구체적으로 약 0.1%의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르(예를 들어, 트윈 80); 0.001 내지 0.1%, 구체적으로 0.005 내지 0.02%의 옥틸- 또는 노닐페녹시 폴리옥시에탄올(예를 들어, 트리톤 X-100, 또는 다른 트리톤 계열의 세정제); 0.1 내지 20%, 바람직하게는 0.1 내지 10% 및 구체적으로 0.1 내지 1% 또는 약 0.5%의 폴리옥시에틸렌 에테르(예를 들어, 라우레스 9)일 수 있다.

[0278] 면역증강제

[0279] 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 면역증강제를 포함할 수 있다. 면역증강제는 백신을 수용하는 개체 내에서 유발된 면역 반응(체액성 및/또는 세포성)을 증강시키기 위해 사용될 수 있다. 종종, 면역증강제는 Th1-타입 반응을 유발시킬 수 있다. 몇몇 경우에, 면역증강제는 Th2-타입 반응을 유발시킬 수 있다. Th1-타입 반응은 IFN- $\gamma$ 와 같은 사이토카인의 생성을 특징으로 할 수 있는 반면, Th2-타입 반응은 IL-4, IL-5, 및 IL-10과 같은 사이토카인의 생성을 특징으로 할 수 있다.

[0280] 지질 기반 면역증강제, 예를 들어 MPL 및 MDP는 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 모노포스포릴 지질 A(MPL)는 특이적인 T 림프구에 대한 리포좀 항원의 증가된 체시를 야기할 수 있는 면역증강제이다. 아울러, 또한 무마릴 디펩티드(MDP)도 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신과 조합되는 적합한 면역증강제로서 사용될 수 있다.

[0281] 또한, 면역증강제는 자극성 분자, 예를 들어 사이토카인을 포함할 수 있다. 사이토카인의 비제한적인 예는 CCL20,  $\alpha$ -인터페론(IFN- $\alpha$ ),  $\beta$ -인터페론(IFN- $\beta$ ),  $\gamma$ -인터페론, 혈소판 유도된 성장 인자(PDGF), TNFa, TNFp, GM-CSF, 상피세포 성장 인자(EGF), 피부 T 세포-유인 케모카인(CTACK), 상피 흥선-발현된 케모카인(TECK), 점막-연관 상피 케모카인(MEC), IL-12, IL-15, IL-28, MHC, CD80, CD86, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-18, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, IL-8, L-셀렉틴, P-셀렉틴, E-셀렉틴, CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1, LFA-1, VLA-1, Mac-1, p150.95, PECAM, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CD2, LFA-3, M-CSF, G-CSF, 돌연변이체 형태의 IL-18, CD40, CD40L, 맥관 성장 인자, 섬유아세포 성장 인자, IL-7, 신경 성장 인자, 맥관 내피세포 성장 인자, Fas, TNF 수용체, Fit, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DRS, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2, DR6, 카스파아제 ICE, Fos, c-jun, Sp-1, Ap-1, Ap-2, p38, p65Rel, MyD88, IRAK, TRAF6, Ikb, 불활성 NIK, SAP K, SAP-I, JNK, 인터페론 반응 유전자, NFkB, Bax, TRAIL, TRAILrec, TRAILrecDRC 5, TRAIL-R3, TRAIL-R4, RANK, RANK 리간드, O $\times$ 40, O $\times$ 40 리간드, NKG2D, MICA, MICB, NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2E, NKG2F, TAPI, 및 TAP2를 포함한다.

[0282] 추가의 면역증강제는 MCP-1, MIPS-1a, MIP-1p, IL-8, RANTES, L-셀렉틴, P-셀렉틴, E-셀렉틴, CD34, GlyCAM-1,



MadCAM-1, LFA-1, VLA-1, Mac-1, p150.95, PECAM, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CD2, LFA-3, M-CSF, G-CSF, IL-4, 돌연변이체 형태의 IL-18, CD40, CD40L, 맥관 성장 인자, 섬유아세포 성장 인자, IL-7, IL-22, 신경 성장 인자, 맥관 내피세포 성장 인자, Fas, TNF 수용체, Fit, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DR5, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2, DR6, 카스파아제 ICE, Fos, c-jun, Sp-1, Ap-1, Ap-2, p38, p65Rel, MyD88, IRAK, TRAF6, Ikb, 불활성 NIK, SAP K, SAP-1, JNK, 인터페론 반응 유전자, NFkB, Bax, TRAIL, TRAILrec, TRAILrecDRC5, TRAIL-R3, TRAIL-R4, RANK, RANK 리간드, Ox40, Ox40 리간드, NKG2D, MICA, MICB, NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2E, NKG2F, TAPI, TAP2 및 이의 기능적 단편을 포함할 수 있다.

[0283] 몇몇 경우에, 하나 이상의 면역증강제는 톨 유사 수용체의 조절자일 수 있다. 톨 유사 수용체의 조절자의 예는 TLR-9 작용제 및 TLR-2 작용제를 포함하고, 및 톨 유사 수용체의 소분자 조절자, 예를 들어 이미퀴모드(R837)로 제한되지 않는다. 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신에 사용될 수 있는 면역증강제의 다른 예는 사포닌, CpG ODN 등을 포함한다.

[0284] 몇몇 경우에, 하나 이상의 면역증강제는 박테리아 독소이드, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체, 알루미늄 염, 리포솜, CpG 중합체, 수중유 에멀전, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0285] 종종, 하나 이상의 면역증강제는 알루미늄 염(백반) 또는 이의 유도체에 기초할 수 있다. 예시적인 백반은 수산화알루미늄, 인산알루미늄, 칼륨 황산알루미늄, 나트륨 황산알루미늄, 암모늄 황산알루미늄, 세슘 황산알루미늄, 또는 알루미늄과 수산화마그네슘의 혼합물을 포함할 수 있다. 또한, 백반은 결정성 알루미늄 옥시히드록사이드(AIOOH)를 포함할 수 있다. 종종 AIOOH 면역증강제는 응집체를 형성하는 나노길이 스케일의 플레이트 유사 일차 입자로 구성될 수 있는데, 이는 상기 물질의 기능성 서브유닛을 나타낸다. 이들 응집체는 다공성일 수 있고, 직경이 약 1 내지 약 20  $\mu\text{m}$  범위인 불규칙한 형상을 보유했을 수 있다. 항원과 혼합 시, 상기 응집체는 백신 전체에 흡수된 항원을 분포하기 위해 재응집할 수 있는 더 작은 단편으로 분해될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 면역증강제는 질서 정연한 막대 유사 AIO(OH) 나노입자를 포함한다.

[0286] 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 면역증강제는 수중유 에멀전이다. 수중유 에멀전은 적어도 하나의 오일 및 적어도 하나의 계면활성제를 포함할 수 있는데, 오일(들) 및 계면활성제(들)는 생분해성 및 생체적합성일 수 있다. 에멀전 내의 오일 액적은 직경이 5  $\mu\text{m}$  미만일 수 있고, 및 심지어 마이크로 이하의 직경을 보유했을 수 있는데, 이들 작은 크기는 안정한 에멀전을 제공하기 위한 미세유동화기를 이용하여 달성된다. 220 nm 미만의 크기를 가진 액적이 적합할 수 있는데, 그 이유는 여과 멸균을 수행할 수 있기 때문이다.

[0287] 사용된 오일은 예를 들어, 동물(예를 들어, 어류) 유래의 오일 또는 식물 기원의 오일을 포함할 수 있다. 식물성 오일의 기원은 견과, 종자 및 곡물을 포함할 수 있다. 가장 통상적으로 이용할 수 있는 땅콩유, 대두유, 코코넛유 및 올리브유는 너트 오일을 예시한다. 예를 들어, 호호바 오일은 호호바 콩으로부터 얻을 수 있다. 종자유는 홍화유, 면실유, 해라바기씨유, 참깨유 등을 포함한다. 곡물 군은 옥수수유 및 다른 곡물 낱알, 예를 들어 밀, 귀리, 호밀, 쌀, 테프, 라이밀 등을 포함할 수 있다. 종자유에 자연적으로 나타나지 않지만, 글리세롤의 6-10개의 탄소 지방산 및 1,2-프로판디올은 견과 및 종자유로부터 출발하여 적합한 물질의 가수분해, 분리 및 에스테르화에 의해 제조될 수 있다. 포유류 및 유래의 지방 및 오일은 대사 가능할 수 있고, 및 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신에 사용될 수 있다. 동물 기원으로부터 순수한 오일을 수득하기 위한, 분리, 정제, 비누화 및 다른 수단을 위한 절차는 당해 기술분야에 공지되어 있다. 어류는 용이하게 회수될 수 있는 대사 가능한 오일을 함유할 수 있다. 예를 들어, 대구간유, 상어간유, 및 고래 오일, 예를 들어 경랍은 본 출원에 사용될 수 있는 몇몇 어유를 예시할 수 있다. 다수의 분지된 오일은 5-탄소 이소프렌 단위에서 생화학적으로 합성될 수 있고, 일반적으로 테르페노이드로서 언급될 수 있다. 상어간유는 분지된, 불포화 테르페노이드를 함유하는데, 이는 스쿠알렌으로 공지된 2,6,10,15,19,23-헥사메틸-2,6,10,14,18,22-테트라코사헥사엔이다. 또한, 스쿠알렌에 대한 포화된 유사체인 스쿠알란도 사용될 수 있다. 스쿠알렌 및 스쿠알란을 포함하는 어유는 상업적인 소스로부터 용이하게 구할 수 있거나, 또는 당해 기술분야에 공지된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0288] 다른 유용한 오일은 고령(예를 들어, 60대 또는 그 이상) 환자에서 사용하기 위해 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신에 포함될 수 있는 토코페롤을 포함하는데, 그 이유는 비타민 E가 그러한 개체 그룹에서 면역 반응에 대한 긍정적인 효과를 보유했을 수 있기 때문이다. 추가로, 토코페롤은 에멀전을 안정화시키는데 도움을 줄 수 있는 항산화 특성을 보유했을 수 있다. 여러 가지 토코페롤( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  또는  $\xi$ )이 존재하며; 몇몇 경우에, 사용된다.  $\alpha$ -토코페롤의 예는 DL- $\alpha$ 토코페롤이다.  $\alpha$ -토코페롤 숙시네이트는 본 출원에 개시된 조성물, 예를 들어 인플루엔자 백신과 상용성일 수 있고, 및 수은이 함유된 화합물에 대한 대안으로서 유용한 보존제일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 오일의 혼합물, 예를 들어 스쿠알렌 및  $\alpha$ -토코페롤의 혼합물이 사용될 수 있다. 2-



20%의(부피 기준) 범위의 오일 함량이 사용될 수 있다.

- [0289] 특정의 수중유 에멀전 면역증강제는, 예를 들어 스쿠알렌, 폴리소르베이트 80, 및 소르비탄 트리올리에이트의 미크론 이하의 에멀전을 포함한다. 부피 기준으로 에멀전의 조성은 약 5%의 스쿠알렌, 약 0.5%의 폴리소르베이트 80 및 약 0.5%의 스펠 85. 4.3%의 스쿠알렌, 0.5%의 폴리소르베이트 80 및 0.48%의 스펠 85일 수 있다. 중량 기준으로, 이들 비율은 4.3%의 스쿠알렌, 0.5%의 폴리소르베이트 80 및 0.48%의 스펠 85이다. 이러한 면역증강제는 "MF59"로 공지되어 있다. MF59 에멀전은 유리하게 시트레이트 이온, 예를 들어 10 mM 시트르산나트륨 완충제를 포함한다.
- [0290] 수중유 에멀전은 스쿠알렌, 토코페롤, 및 폴리소르베이트 80의 미크론 이하의 에멀전일 수 있다. 이들 에멀전은 2 내지 10%의 스쿠알렌, 2 내지 10%의 토코페롤 및 0.3 내지 3%의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있고, 및 스쿠알렌:토코페롤의 중량비는 바람직하게는 약 1(예를 들어, 0.90)일 수 있는데, 그 이유는 이 비율이 더 안정한 에멀전을 제공할 수 있기 때문이다. 스쿠알렌 및 폴리소르베이트 80은 약 5:2의 부피 비 또는 약 11:5의 중량 비로 존재할 수 있다. 하나의 이러한 에멀전은 PBS 중에 트윈 80을 용해시켜 2% 용액을 만들고, 이어서 이 용액 90 ml와 (5 g의 DL- $\alpha$ -토코페롤 및 5 ml의 스쿠알렌)의 혼합물을 혼합하고, 이어서 상기 혼합물을 미세유동화하여 제조할 수 있다. 생성되는 에멀전은 미크론이하, 예를 들어 평균 직경이 100 내지 250 nm, 바람직하게는 약 180 nm인 오일 액적을 보유한다. 또한, 상기 에멀전은 3-de-O-아실화된 모노포스포릴 지질 A(3d-MPL)를 포함할 수 있다. 이러한 유형의 다른 유용한 에멀전은 인간 투여량당 0.5-10 mg의 스쿠알렌, 0.5-11 mg의 토코페롤, 및 0.1-4 mg의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.
- [0291] 수중유 에멀전은 스쿠알렌, 토코페롤, 및 트리톤 세정제(예를 들어, 트리톤 X-100)의 에멀전일 수 있다. 또한, 상기 에멀전은 3d-MPL(하기 참조)을 포함할 수 있다. 상기 에멀전은 포스페이트 완충제를 함유할 수 있다.
- [0292] 수중유 에멀전은 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80), 트리톤 세정제(예를 들어, 트리톤 X-100) 및 토코페롤(예를 들어,  $\alpha$ -토코페롤 숙시네이트)을 포함하는 에멀전일 수 있다. 상기 에멀전은 이들 3가지 성분을 약 75:11:10의 질량비(예를 들어, 750  $\mu$ /ml의 폴리소르베이트 80, 110  $\mu$  /ml의 트리톤 X-100 및 100  $\mu$ /ml의  $\alpha$ -토코페롤 숙시네이트)로 포함할 수 있고, 및 이들 농도는 항원으로부터 이들 성분의 임의의 기여를 포함하여야 한다. 또한, 상기 에멀전은 스쿠알렌을 포함할 수 있다. 또한, 상기 에멀전은 3d-MPL을 포함할 수 있다. 수성 상은 포스페이트 완충제를 함유할 수 있다.
- [0293] 수중유 에멀전은 스쿠알렌, 폴리소르베이트 80, 및 폴록사머 401("Pluronic<sup>TM</sup> L121")의 에멀전일 수 있다. 상기 에멀전은 포스페이트 완충처리된 염수 pH 7.4에서 제형화될 수 있다. 이러한 에멀전은 무라밀 디펩티드를 위한 유용한 전달 비히클일 수 있고, 및 "SAF-1" 면역증강제(0.05-1%의 Thr-MDP, 5%의 스쿠알렌, 2.5%의 Pluronic L121 및 0.2%의 폴리소르베이트 80) 내에서 트레오닐-MDP와 함께 사용될 수 있다. 또한, 이는 "AF" 면역증강제(5%의 스쿠알렌, 1.25%의 Pluronic L121 및 0.2%의 폴리소르베이트 80)에서와 같이 Thr-MDP없이 사용될 수 있다.
- [0294] 수중유 에멀전은 스쿠알렌, 수성 용매, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 친수성 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌(12) 세토스테아릴 에테르) 및 소수성 비이온성 계면활성제(예를 들어, 소르비탄 에스테르 또는 만나이드 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올리에이트 또는 "스판 80")를 포함하는 에멀전일 수 있다. 상기 에멀전의 열가역적일 수 있고/있거나, 200 nm 미만의 크기를 가진 오일 액적의 적어도 90%(부피 기준)를 보유할 수 있다. 또한, 상기 에멀전은 알디톨; 동결보호제(예를 들어, 당, 예를 들어 도데실말토시드 및/또는 수크로오스); 및/또는 알킬폴리글리코시드를 포함할 수 있다. 상기 에멀전은 TLR4 작용제를 포함할 수 있다. 그러한 에멀전은 동결건조될 수 있다.
- [0295] 수중유 에멀전은 스쿠알렌, 폴록사머 105 및 아빌-케어의 에멀전일 수 있다. 면역증강제 처리된 백신 중에서 이들 성분들의 최종 농도(중량)는 5%의 스쿠알렌, 4%의 폴록사머 105(플루로닉 폴리올) 및 2%의 아빌-케어 85(비스-PEG/PPG-16/16 PEG/PPG-16/16 디메티콘; 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드)일 수 있다.
- [0296] 수중유 에멀전은 0.5-50%의 오일, 0.1-10%의 인지질, 및 0.05-5%의 비이온성 계면활성제를 보유하는 에멀전일 수 있다. 인지질 성분은 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 스펜고미엘린, 및 카르디옌을 포함할 수 있다. 미크론 이하 액적 크기가 유리할 수 있다.
- [0297] 수중유 에멀전은 비-대사 가능한 오일(예를 들어, 경질 광유) 및 적어도 하나의 계면활성제(예를 들어, 레시틴, 트윈 80 또는 스펠 80)의 미크론 이하의 수중유 에멀전일 수 있다. 첨가제는 쉘 A 사포닌, 콜레스테롤, 사포닌-

친유성 친주제이트(예를 들어, 지방족 아민을 데사실사포닌에 글루쿠론산의 카복실기에 의해 첨가함으로써 제조된 GPI-0100), 디메틸디옥타데실암모늄 브로마이드, 및/또는 N,N-디옥타데실-N,N-비스(2-히드록시에틸)프로판디아민을 포함할 수 있다.

[0298] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 면역증강제, 예를 들어 친수성 또는 친유성 겔 화제, 친수성 또는 친유성 활성화제, 보존제, 항산화제, 용매, 향료, 충전제, 자외선 차단제, 약취 흡수제, 및 염료를 함유한다. 이들 여러 가지 면역증강제의 양은 관련 분야에서 사용되는 양일 수 있고, 및 예를 들어 조성물의 총 중량의 약 0.01%의 내지 약 20%이다. 그들의 특성에 따라, 이들 면역증강제는 지방 상 중에, 수성 상 중에, 및/또는 지질 소낭 중에 도입될 수 있다.

[0299] 하나 이상의 활성화제, 예를 들어 본 출원에 기재된 펩티드, 핵산 분자, 항체 또는 이의 단편, APC, 및/또는 바이러스를 하나 이상의 면역증강제와 함께 포함하는 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 특정 물 비를 포함하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 면역증강제와 함께 활성화제의 약 99:1 내지 약 1:99의 물 비가 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태, 하나 이상의 면역증강제와 함께 활성화제의 물 비의 범위는 약 80:20 내지 약 20:80; 약 75:25 내지 약 25:75, 약 70:30 내지 약 30:70, 약 66:33 내지 약 33:66, 약 60:40 내지 약 40:60; 약 50:50; 및 약 90:10 내지 약 10:90으로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 면역증강제와 함께 활성화제의 물 비는 약 1:9일 수 있고, 및 몇몇 경우에, 약 1:1일 수 있다. 하나 이상의 면역증강제와 함께 활성화제, 예를 들어 본 출원에 기재된 펩티드, 핵산 분자, 항체 또는 이의 단편, APC, 및/또는 바이러스는 동일한 투여 단위, 예를 들어 하나의 바이알, 좌약, 정제, 캡슐, 에어로졸 스프레이로 함께 제형화되거나; 또는 각각의 제제, 형태, 및/또는 화합물은 별개의 단위, 예를 들어 2개의 바이알, 좌약, 정제, 2개의 캡슐, 정제 및 바이알, 에어로졸 스프레이 등으로 제형화될 수 있다.

[0300] 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 백반, 모노포스포릴 지질 A(MPL), 이미퀴모드(R837)(소형 합성 항바이러스 분자-TLR7 리간드), Pam2Cys, 및 질서 정연한 막대-유사 AIO(OH) 나노입자(Rod)로부터 선택된 하나 이상의 면역증강제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 백반을 포함한다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 Rod를 포함한다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 Rod, MPL, 및 R837을 포함한다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 MPL 및 R837을 포함한다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 백반, MPL, 및 R837을 포함한다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 Pam2Cys를 포함한다.

[0301] 추가 제제

[0302] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 추가의 활성화제와 함께 투여될 수 있다. 추가의 활성화제의 선택은 적어도 부분적으로 치료하려는 질환의 상태에 의존할 수 있다. 추가의 활성화제는, 예를 들어 병원체 감염(예를 들어, 바이러스 감염)에 대한 치료 효과를 보유하는 임의의 활성화제를 포함할 수 있는데, 이들은 예를 들어 염증성 질환을 치료하기 위해 사용되는 약물, 예를 들어 NSAID, 예를 들어 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 케토프로펜, 또는 아스피린을 포함한다. 몇몇 실시양태, 인플루엔자 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제제는 하나 이상의 종래의 인플루엔자 항바이러스제, 예를 들어 비타민 D, 아만타딘, 아르비돌, 라니나미비르, 리만타딘, 자나미비르, 페라미비르, 및 오셀타미비르를 함유할 수 있다. 레트로바이러스 감염, 예를 들어 HIV에 대한 치료에서, 제제는 하나 이상의 종래의 항바이러스 약물, 예를 들어 프로테아제 억제제(로피나비르/리토나비르(Kaletra®), 인디나비르(Crixivan®), 리토나비르(Norvir®), 넬프마비르(Viracept®), 사퀴나비르 경질 겔 캡슐(Invirase®), 아타자나비르(Reyataz®), 암프레나비르(Agenerase®), 포삼프레나비르(Telzir®), 티프라나비르(Aptivus®)), 역전사효소 억제제, 예를 들어 비-뉴클레오시드 및 뉴클레오시드/뉴클레오티드 억제제(AZT(지도부딘, Retrovir®), ddI(디다노신, Videx®), 3TC(라미부딘, Epivir®), d4T(스타부딘, Zerit®), 아바카비르(Ziagen®), FTC(엠티리시타빈, Emtriva®), 테노포비르(Viread®), 에파비렌즈(Sustiva®) 및 네비라핀(Viramune®)), 융합 억제제 T20(엔푸비르티드, Fuzeon®), 인테그라아제 억제제(MK-0518 및 GS-9137), 및 성숙 억제제(PA-457(Bevirimat®))를 함유할 수 있다. 다른 예로서, 제제는 하나 이상의 보충제, 예를 들어 비타민 C, 비타민 E, 및 다른 비타민 및 항산화제를 추가로 함유할 수 있다.

[0303] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 항생제(예를 들어, 네오마이신, 카나마이신, 폴리믹신 B)를 함유할 수 있다.

[0304] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 글루텐을 함유하지 않을 수 있다.

[0305] 공용매

- [0306] 본 출원에 제공된 조성물의 성분의 용해도는 상기 조성물 내에서 공용매에 의해 증강될 수 있다. 그러한 공용매는 폴리소르베이트 20, 60, 및 80, 플루로닉 F68, F-84 및 P-103, 시클로텍스티린, 또는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 제제를 포함한다. 그러한 공용매는 약 0.01 중량% 내지 2 중량%의 레벨로 사용될 수 있다.
- [0307] 투과 증강제
- [0308] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 하나 이상의 투과 증강제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 투과를 증가시키거나, 또는 투과성 배리어, 예를 들어 피부를 가로질러 제제 또는 제제의 조합의 전달을 돕는 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 투과 증강 화합물의 예는, 예를 들어 물, 알코올(메탄올, 에탄올, 2-프로판올과 같은 테르펜), 설폭사이드(예를 들어, 디메틸 설폭사이드, 데실메틸 설폭사이드, 테트라데실메틸 설폭사이드), 피롤리돈(예를 들어, 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, N-(2-히드록시에틸)피롤리돈), 라우로카프람, 아세톤, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, L-α-아미노산, 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 계면활성제(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 설페이트), 지방산, 지방 알콜(예를 들어, 올레산), 아민, 아미드, 클로피브르산 아미드, 헥사메틸렌 라우라미드, 단백질분해 효소, α-비스아볼롤, d-리모넨, 우레아 및 N,N-디에틸-m-톨루아미드 등을 포함한다. 추가의 예는 습윤제(예를 들어, 우레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌글리콜), 글리세롤 모노라우레이트, 알칼, 알칸올, 또는 오르겔라아제, 탄산칼슘, 인산칼슘, 여러 가지 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및/또는 다른 중합체를 포함한다. 몇몇 실시양태, 상기 조성물은 하나 이상의 이러한 투과 증강제를 포함할 것이다.
- [0309] 지속 방출 제형을 위한 첨가제
- [0310] 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 활성제는 국소 투여, 안내 투여, 눈 주위 투여 또는 전신 투여를 위해 삽입제 상에서, 내에서 또는 그에 부착된 지속 방출 제형에 사용하기 위한 생체적합성 중합체에 방출 가능하게 부착될 수 있다. 생체적합성 중합체로부터의 제어된 방출은 점적 가능한 제형을 형성하기 위해 수용성 중합체와 함께 이용될 수 있다. 생체적합성 중합체, 예를 들어 PLG 미소구 또는 나노구로부터의 제어된 방출은 안내 이식 또는 지속 방출 투여를 위한 주사를 위해 적합한 제형에 사용될 수 있다. 임의의 적합한 생분해성 및 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다.
- [0311] 투여 경로
- [0312] 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 개체, 예를 들어 인간에서 여러 가지 경로에 의해 전달될 수 있다. 전달 경로는 경구(구강 및 설하 포함), 직장, 코, 국소, 경피, 경점막, 폐, 질, 좌약, 또는 비경구(근육내, 동맥내, 척추강내, 피부내, 복강내, 피하 및 정맥내 포함) 투여 또는 에어로졸화, 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태를 포함할 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 근육에 투여될 수 있거나, 또는 피부내 또는 피하 주사, 또는 경피적으로, 예를 들어 이온도입법에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 상피 투여에 의해 개체에게 전달될 수 있다.
- [0313] 치료 레지먼
- [0314] 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 약 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 mL, 또는 그 초과와 투여량 부피로 개체에게 투여될 수 있다. 반 투여량, 예를 들어 약 0.25 mL는 아동에게 투여될 수 있다. 종종, 백신은 더 높은 투여량, 예를 들어 약 1 mL로 투여될 수 있다.
- [0315] 상기 조성물, 예를 들어 백신은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 초과와 투여-코스 레지먼으로서 투여될 수 있다. 종종, 상기 백신은 2, 3, 또는 4 투여-코스 레지먼으로서 투여될 수 있다. 종종 상기 백신은 2 투여-코스 레지먼으로서 투여될 수 있다.
- [0316] 2 투여-코스 레지먼의 제1 투여량 및 제2 투여량의 투여 사이의 간격은 약 0일, 1일, 2일, 5일, 7일, 14일, 21일, 30일, 2개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 1.5년, 2년, 3년, 4년, 5년, 10년, 20년, 또는 그 초과일 수 있다. 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 1년에 1회, 1년에 2회, 1년에 3회, 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년, 또는 그 초과와 년마다 투여될 수 있다. 종종, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 매 2, 3, 4, 5, 6, 7년, 또는 그 초과와 년마다 개체에게 투여될 수 있다. 종종, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 매 4, 5, 6, 7년, 또는 그 초과와 년마다 투여될 수 있다. 종종, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 개체에게 1회 투여될 수 있다. 종종, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 일정 기간에 걸쳐 다중 투여 백신으로서 환자에게 투여될 수 있고, 예를

들어 2-투여 백신의 경우, 제2 투여는 제1 투여하고 4~5년 후에 이루어진다. 몇몇 경우에, 상기 조성물, 예를 들어 백신은, 예를 들어 북반구의 경우 9월부터 2월까지, 10월부터 1월까지, 11월부터 12월까지의 시기에 투여된다. 몇몇 경우에, 상기 조성물, 예를 들어 백신은, 예를 들어 남반구의 경우, 3월부터 10월까지, 4월부터 9월까지, 5월부터 8월까지, 6월부터 7월까지의 시기에 투여된다.

[0317] 투여 예는 제한적이지 않고, 몇 단지 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신을 투여하기 위한 특정 투여 레지먼을 예시하기 위해 사용된 것이다. 몇몇 실시양태에서, 인간에서 사용하기 위한 "치료 유효량"은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 투여량은 동물에서 치료적으로 효과적이라고 확인된 순환, 간, 국소, 및/또는 위장관 농도를 달성하기 위해 결정될 수 있다. 동물 데이터 및 다른 타입의 유사한 데이터에 기초하여, 당해 기술분야의 통상의 기술자는 인간에게 투여하기에 적합한, 조성물, 예를 들어 백신의 치료 유효량을 결정할 수 있다.

[0318] 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 계절성 인플루엔자 또는 유행성 인플루엔자를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 방법 및 조성물은 인플루엔자 바이러스 아형을 타겟팅할 수 있다. 인플루엔자 바이러스는 바이러스 헤팍의 표면 상에서 발현되는 2개의 단백질, 즉 헤마글루티닌(HA) 및 뉴라미니다아제(N)에 기초하여 아형으로 분류될 수 있다. 인플루엔자 바이러스는 약 18개의 H 아형, 즉 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, 및 H18; 및 약 11개의 N 아형, 즉 N1, N2, N3, N4, N5, N6, N7, N8, N9, N10, 및 N11을 나타낼 수 있다. H 및 N 아형은 함께 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 관찰되어 온 H 및 N 아형 조합의 비제한적인 예는 H1N1, H1N2, H1N7, H2N2, H3N2, H3N8, H4N8, H5N1, H5N2, H5N8, H5N9, H6N5, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H8N4, H9N2, H10N7, H11N6, H12N5, H13N6, 및 H14N5를 포함한다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 기재된 백신은 본 출원에 개시된 H 및 N 아형의 조합을 보유하는 인플루엔자 바이러스를 타겟팅할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 조합은 HxNy로 나타낼 수 있는데, 이때 x는 임의의 H1-H18 아형을 나타내고, 및 y는 임의의 N1-N11 아형을 나타낸다. 예를 들어, 몇몇 실시양태, 본 출원에 개시된 백신은 H1Ny로 나타내어지는 아형을 타겟팅할 수 있는데(또는 H2Ny로 나타내어지는 아형 등을 타겟팅할 수도 있음), 이때 H1은 본 출원에 기재된 임의의 N 아형과 조합된다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 기재된 백신은 H 및 N 아형 조합 H1N1, H1N2, H1N7, H2N2, H3N2, H3N8, H4N8, H5N1, H5N2, H5N8, H5N9, H6N5, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H8N4, H9N2, H10N7, H11N6, H12N5, H13N6, 또는 H14N5를 보유하는 인플루엔자 바이러스를 타겟팅할 수 있다.

[0319] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 인플루엔자 B 바이러스를 타겟팅할 수 있다. 인플루엔자 B 바이러스는 계통 및 균주로 분류될 수 있다. 인플루엔자 B 바이러스는 B/야마가타 또는 B/빅토리아 계통에 속할 수 있다. 예시적인 인플루엔자 B 바이러스 균주는 브리스베인/60/2008, 메사추세츠/2/2012, 및 위스콘신/1/2010을 포함한다.

[0320] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 B 바이러스, 및/또는 인플루엔자 C 바이러스를 타겟팅할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 인플루엔자 C 바이러스, 또는 이들의 조합의 균주를 타겟팅할 수 있다.

[0321] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 인플루엔자 감염, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스 감염, 인플루엔자 B 바이러스 감염, 또는 인플루엔자 C 바이러스 감염을 보유하는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 종종, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 또는 인플루엔자 C 바이러스의 감염에 대한 백신화 방법으로서 사용될 수 있다. 종종, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신은 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 및/또는 인플루엔자 C 바이러스와 연관된 상이한 균주에 대한 교차-보호를 제공한다.

[0322] 본 출원에서 사용된 바와 같이 용어 "치료 유효량"은 치료하려는 질병 또는 질환의 증상 또는 징후를 완화, 경감, 또는 예방하기 위해 효과적인 양을 의미할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시양태에서, 치료 유효량은 바이러스 감염, 예를 들어 인플루엔자 감염, 예를 들어 인플루엔자 A 감염의 징후 및/또는 증상을 보유하는 개체에서 유의한 효과를 보유하는 양일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 치료 유효량은 대조군과 비교하는 경우, 바이러스 감염, 예를 들어 인플루엔자 감염, 예를 들어 인플루엔자 A 감염의 징후 및/또는 증상을 억제 또는 감소하는 양일 수 있다. 인플루엔자 감염, 예를 들어 인플루엔자 A 감염의 징후 및 증상은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 및 발열, 기침, 인후통, 콧물, 코막힘, 두통, 근육통, 오한, 피로(피곤), 육지기, 구토, 설사, 통증(예를 들어, 복통), 결막염, 숨가쁨, 호흡곤란, 폐렴, 급성 호흡 장애, 바이러스성 폐렴, 호흡 부전, 신경학적 변화(예를 들어,



어, 변경된 정신 상태, 발작), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태, 치료 유효량은 대조군과 비교하는 경우 개체에서 대략, 또는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 만큼 임의의 징후 및/또는 증상을 감소시키기 위해 충분한 양일 수 있다.

[0323] 하나 이상의 활성제와 관련되는 경우, 치료 유효량은 의학 또는 약학 분야의 임의의 여러 허가 기관 또는 자문 기구(예를 들어, FDA, AMA) 또는 제조사 또는 공급업자에 의해 추천되거나 또는 승인된 투여량 범위, 투여 모드, 제형 등일 수 있다.

[0324] 본 개시의 몇몇 관점에서, 상기 조성물은 펩티드 기반 제제를 포함할 수 있다. 본 출원에 기재된 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 약 1 nmol/투여 내지 약 1000  $\mu$ mol/투여의 투여량으로 개체에게 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 개체에게 약 1 nmol/투여, 약 5 nmol/투여, 약 10 nmol/투여, 약 20 nmol/투여, 약 30 nmol/투여, 약 40 nmol/투여, 약 50 nmol/투여, 약 60 nmol/투여, 약 70 nmol/투여, 약 80 nmol/투여, 약 90 nmol/투여, 약 100 nmol/투여, 약 200 nmol/투여, 약 300 nmol/투여, 약 400 nmol/투여, 약 500 nmol/투여, 약 600 nmol/투여, 약 700 nmol/투여, 약 800 nmol/투여, 약 900 nmol/투여, 약 1  $\mu$ mol/투여, 약 1  $\mu$ mol/투여, 약 2  $\mu$ mol/투여, 약 3  $\mu$ mol/투여, 약 4  $\mu$ mol/투여, 약 5  $\mu$ mol/투여, 약 6  $\mu$ mol/투여, 약 7  $\mu$ mol/투여, 약 8  $\mu$ mol/투여, 약 9  $\mu$ mol/투여, 약 10  $\mu$ mol/투여, 약 20  $\mu$ mol/투여, 약 50  $\mu$ mol/투여, 약 100  $\mu$ mol/투여, 약 200  $\mu$ mol/투여, 약 300  $\mu$ mol/투여, 약 400  $\mu$ mol/투여, 약 500  $\mu$ mol/투여, 약 750  $\mu$ mol/투여, 약 1000  $\mu$ mol/투여의 투여량, 또는 이들 중 임의의 2개 사이의 임의의 투여량으로 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 조성물은 개체에게 약 50 nmol/투여의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0325] 본 개시의 몇몇 관점에서, 상기 조성물은 본 출원에 기재된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 개체에게 투여된 조성물은 약 1 pmol/투여 내지 약 1000  $\mu$ mol/투여의 투여량으로 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태, 개체에게 투여된 조성물은 약 1 pmol/투여, 약 5 pmol/투여, 약 10 pmol/투여, 약 20 pmol/투여, 약 30 pmol/투여, 약 40 pmol/투여, 약 50 pmol/투여, 약 60 pmol/투여, 약 70 pmol/투여, 약 80 pmol/투여, 약 90 pmol/투여, 약 100 pmol/투여, 약 200 pmol/투여, 약 300 pmol/투여, 약 400 pmol/투여, 약 500 pmol/투여, 약 600 pmol/투여, 약 700 pmol/투여, 약 800 pmol/투여, 약 900 pmol/투여, 1 nmol/투여, 약 5 nmol/투여, 약 10 nmol/투여, 약 20 nmol/투여, 약 30 nmol/투여, 약 40 nmol/투여, 약 50 nmol/투여, 약 60 nmol/투여, 약 70 nmol/투여, 약 80 nmol/투여, 약 90 nmol/투여, 약 100 nmol/투여, 약 200 nmol/투여, 약 300 nmol/투여, 약 400 nmol/투여, 약 500 nmol/투여, 약 600 nmol/투여, 약 700 nmol/투여, 약 800 nmol/투여, 약 900 nmol/투여, 약 1  $\mu$ mol/투여, 약 1  $\mu$ mol/투여, 약 2  $\mu$ mol/투여, 약 3  $\mu$ mol/투여, 약 4  $\mu$ mol/투여, 약 5  $\mu$ mol/투여, 약 6  $\mu$ mol/투여, 약 7  $\mu$ mol/투여, 약 8  $\mu$ mol/투여, 약 9  $\mu$ mol/투여, 약 10  $\mu$ mol/투여, 약 20  $\mu$ mol/투여, 약 50  $\mu$ mol/투여, 약 100  $\mu$ mol/투여, 약 200  $\mu$ mol/투여, 약 300  $\mu$ mol/투여, 약 400  $\mu$ mol/투여, 약 500  $\mu$ mol/투여, 약 750  $\mu$ mol/투여, 약 1000  $\mu$ mol/투여의 투여량, 또는 이들 중 임의의 2개 사이의 임의의 투여량의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0326] 본 개시의 몇몇 관점에서, 상기 조성물은 본 출원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 재조합 바이러스를 포함할 수 있다. 재조합 바이러스를 포함하는 조성물은 개체에게 약  $10^3$  내지  $10^{12}$  바이러스 입자 또는 플라크 형성 유닛(PFU), 또는 약  $10^5$  내지  $10^{10}$  PFU, 또는 약  $10^5$  내지  $10^8$  PFU, 또는 약  $10^8$  내지  $10^{10}$  PFU로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태, 개체에게 투여된 본 개시의 바이러스 백신의 양은 약  $10^3$  내지  $10^{12}$  바이러스 입자 또는 플라크 형성 유닛(PFU), 또는 약  $10^5$  내지  $10^{10}$  PFU, 또는 약  $10^5$  내지  $10^8$  PFU, 또는 약  $10^8$  내지  $10^{10}$  PFU일 수 있다. 종종, 개체에게 투여된 본 개시의 바이러스 백신은 약  $10^3$  PFU/투여 내지 약  $10^4$  PFU/투여, 약  $10^4$  PFU/투여 내지 약  $10^5$  PFU/투여, 약  $10^5$  PFU/투여 내지 약  $10^6$  PFU/투여, 약  $10^7$  PFU/투여 내지 약  $10^8$  PFU/투여, 약  $10^9$  PFU/투여 내지 약  $10^{10}$  PFU/투여, 약  $10^{10}$  PFU/투여 내지 약  $10^{11}$  PFU/투여, 약  $10^{11}$  PFU/투여 내지 약  $10^{12}$  PFU/투여, 약  $10^{12}$  PFU/투여 내지 약  $10^{13}$  PFU/투여, 약  $10^{13}$  PFU/투여 내지 약  $10^{14}$  PFU/투여, 또는 약  $10^{14}$  PFU/투여 내지 약  $10^{15}$  PFU/투여의 투여량으로 투여될 수 있다. 개체에게 투여된 본 개시의 바이러스 백신은 약  $2 \times 10^3$  PFU/투여,  $3 \times 10^3$  PFU/투여,  $4 \times 10^3$  PFU/투여,  $5 \times 10^3$  PFU/투여,  $6 \times 10^3$  PFU/투여,  $7 \times 10^3$  PFU/투여,  $8 \times 10^3$  PFU/투여,  $9 \times 10^3$  PFU/투여, 약  $10^4$  PFU/투여, 약  $2 \times 10^4$  PFU/투여, 약  $3 \times 10^4$  PFU/투여, 약  $4 \times 10^4$  PFU/투여, 약  $5 \times 10^4$  PFU/투여, 약  $6 \times 10^4$  PFU/투여, 약  $7 \times 10^4$  PFU/투여,



약  $8 \times 10^4$  PFU/투여, 약  $9 \times 10^4$  PFU/투여, 약  $10^5$  PFU/투여,  $2 \times 10^5$  PFU/투여,  $3 \times 10^5$  PFU/투여,  $4 \times 10^5$  PFU/투여,  $5 \times 10^5$  PFU/투여,  $6 \times 10^5$  PFU/투여,  $7 \times 10^5$  PFU/투여,  $8 \times 10^5$  PFU/투여,  $9 \times 10^5$  PFU/투여, 약  $10^6$  PFU/투여, 약  $2 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $3 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $4 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $5 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $6 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $7 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $8 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $9 \times 10^6$  PFU/투여, 약  $10^7$  PFU/투여, 약  $2 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $3 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $4 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $5 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $6 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $7 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $8 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $9 \times 10^7$  PFU/투여, 약  $10^8$  PFU/투여, 약  $2 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $3 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $4 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $5 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $6 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $7 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $8 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $9 \times 10^8$  PFU/투여, 약  $10^9$  PFU/투여, 약  $2 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $3 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $4 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $5 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $6 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $7 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $8 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $9 \times 10^9$  PFU/투여, 약  $10^{10}$  PFU/투여, 약  $2 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $3 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $4 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $5 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $6 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $7 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $8 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $9 \times 10^{10}$  PFU/투여, 약  $10^{11}$  PFU/투여, 약  $2 \times 10^{11}$  PFU/투여, 약  $3 \times 10^{11}$  PFU/투여, 약  $4 \times 10^{11}$  PFU/투여, 약  $5 \times 10^{11}$  PFU/투여, 약  $6 \times 10^{11}$  PFU/투여, 약  $7 \times 10^{11}$  PFU/투여, 약  $8 \times 10^{11}$  PFU/투여, 약  $9 \times 10^{11}$  PFU/투여, 또는 약  $10^{12}$  PFU/투여, 약  $10^{12}$  PFU/투여 내지 약  $10^{13}$  PFU/투여, 약  $10^{13}$  PFU/투여 내지 약  $10^{14}$  PFU/투여, 또는 약  $10^{14}$  PFU/투여 내지 약  $10^{15}$  PFU/투여, 또는 이들 중 임의의 2개 사이의 임의의 투여량을 포함할 수 있다.

[0327]

중중, 개체에게 투여된 본 개시의 바이러스 백신은 약  $10^4$  바이러스 입자/투여, 약  $10^4$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^5$  바이러스 입자/투여, 약  $10^5$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^6$  바이러스 입자/투여, 약  $10^7$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^8$  바이러스 입자/투여, 약  $10^9$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $10^{10}$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^{11}$  바이러스 입자/투여, 약  $10^{11}$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^{12}$  바이러스 입자/투여, 약  $10^{12}$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^{13}$  바이러스 입자/투여, 약  $10^{13}$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^{14}$  바이러스 입자/투여, 또는 약  $10^{14}$  바이러스 입자/투여 내지 약  $10^{15}$  바이러스 입자/투여의 투여량으로 개체에게 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태, 개체에게 투여된 본 개시의 바이러스 백신은 약  $1 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $1.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $2 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $2.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $3 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $3.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $4 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $4.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $5.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $6 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $6.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $7 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $7.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $8 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $8.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $9 \times 10^9$  바이러스 입자/투여, 약  $1 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $2 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $3 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $4 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $5 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $6 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $7 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $8 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 약  $9 \times 10^{10}$  바이러스 입자/투여, 또는 이들 중 임의의 2개 사이의 임의의 투여량으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태, 개체에게 투여된 본 개시의 바이러스 백신은 약  $7.5 \times 10^9$  바이러스 입자/투여의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0328]

본 출원에 제공된 조성물, 예를 들어 백신은 병원체 감염, 예를 들어 인플루엔자 감염과 관련된 증상의 개시 이전, 도중, 또는 이후에 투여될 수 있다. 예시적인 징후는 발열, 기침, 인후통, 콧물, 코막힘, 두통, 근육통, 오한, 피로(피곤), 욕지기, 구토, 설사, 통증(예를 들어, 복통), 결막염, 숨가쁨, 호흡곤란, 폐렴, 급성 호흡 장애, 바이러스성 폐렴, 호흡 부전, 신경학적 변화(예를 들어, 변경된 정신 상태, 발작), 또는 이들의 조합을 포

함할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 병원체 감염, 예를 들어 인플루엔자 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스를 치료하기 위해 개체에게 투여될 수 있다. 종종, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 예방적 목적, 예를 들어 병원체 감염, 예를 들어 인플루엔자 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스의 예방적 치료를 위해 개체에게 투여될 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 개체로부터 면역 반응을 유발하기 위해 개체에게 투여될 수 있다. 상기 조성물, 예를 들어 백신은 병원체 감염 이전에, 병원체 감염 도중에, 또는 병원체 감염에 대한 예방적 조치로서 개체로부터 면역 반응을 유발하기 위해 개체에게 투여될 수 있다. 본 출원에서 제공된 조성물, 예를 들어 백신의 투여 후, 병원체와 관련된 증상은 대략, 적어도, 또는 최대 1일, 5일, 1주, 2주, 3주, 또는 1개월에 대략, 적어도, 또는 최대 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소될 수 있다.

[0329] 인플루엔자 감염, 예를 들어 인플루엔자 A 감염 유래의 합병증은, 예를 들어 폐렴, 기관지염, 부비강 감염, 또는 귀 감염일 수 있다. 몇몇 경우에, 인플루엔자 감염, 예를 들어 인플루엔자 A 감염은 만성적인 건강 문제를 악화시킬 수 있는데, 예를 들어 천식 환자는 인플루엔자 감염 중에 천식 발작을 경험할 수 있거나, 또는 만성 유행성 심부전 환자는 인플루엔자 감염 중에 증상의 악화를 경험할 수 있다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신의 치료 유효량은 인플루엔자 감염 유래의 합병증을 앓은 개체에게 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태, 본 출원에 기재된 조성물, 예를 들어 백신의 치료 유효량은 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스) 및 하나 이상의 만성적인 건강 문제가 있는 개체에게 투여될 수 있다.

[0330] 본 출원에서 제공된 조성물 예를 들어 백신 또는 본 출원에 기재된 키트는 2℃ 및 8℃에서 저장될 수 있다. 종종, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 실온에서 저장될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 냉동 저장되지 않을 수 있다. 몇몇 실시양태, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 -20℃ 또는 -80℃와 같은 온도에서 저장될 수 있다. 몇몇 실시양태, 상기 조성물, 예를 들어 백신은 햇빛을 피해 저장될 수 있다.

[0331] **실시예**

[0332] 후술하는 실시예는 제한의 의미는 없고, 예시를 위해 제공된다.

[0333] **실시예 1**

[0334] 1) www.fludb.org에서 실험적으로 입증된 BALB/C 인플루엔자 A 바이러스 CD8 T-세포 에피토프에 기초하고, 및 2) 스트레치 내의 모든 가능한 돌연변이(일반적으로 각각의 잔기는 코돈 내의 단일 뉴클레오타이드 변화 유래의 6-7개의 가능한 돌연변이를 보유한다) 중 <0.08의 평균 불변 비율(최종 집단 내의 돌연변이체의 빈도/최초 집단 내의 빈도)을 보유하는 펩티드 서열 TYQRTALV(서열번호 37)가 선택되었다. 펩티드는 Pam2Cys(TLR2를 활성화시키고, 및 펩티드에 공유적으로 연결된 리포솜 면역증강제) 및 HA 유래의 CD4 T 세포 에피토프(GALNNRFQIKGVELKS(서열번호 115))(중양 라이신에 의해 연결된 에피토프, 및 2개의 세린에 의해 중양 라이신에 컨주게이트된 Pam2Cys)에 컨주게이트되었다. (미국 캘리포니아 멘로 파크에 소재하는 CS 바이오가 리포펩티드를 합성하였다) 제형은 20 μL의 인산염 완충 염수(PBS)(2.5 μM) 당 서열 TYQRTALV(서열번호 37)를 보유하는 50 nmol의 Pam2Cys-펩티드를 이용하여 제조되었다. 20 μL 부피의 제형은 각각 10 마리의 BALB/C 마우스("그룹 2")에 비내 투여되었다. 20 μL 부피의 PBS는 각각 10 마리의 대조군 BALB/C 마우스("그룹 1")에 비내 투여되었다. 상기 투여 4주 후에, 두 그룹의 마우스는 100 TCID<sub>50</sub> PR8 인플루엔자 A 바이러스를 이용하여 챌린지되었다. 대조군 그룹(그룹 1)에서의 0%(10 마리 중 0 마리)와 비교하여 백신 그룹(그룹 2) 내의 마우스의 60%(10 마리 중 6 마리)는 인플루엔자 A 바이러스의 치명적인 챌린지를 수행하고 9일 후에도 생존하였는데, 이는 백신에 의한 통계학적으로 유의미한 보호를 나타낸다(참조: 도 2).

[0335] **실시예 2**

[0336] 본 실시예는 4 가지의 인플루엔자 바이러스 에피토프를 포함하는 백신을 이용하는 백신화를 기재한다. 4 가지의 인플루엔자 바이러스 에피토프, 즉 ELRSRYWAIRTRSG(NP)(서열번호 17), FYIQMCTEL(NP)(서열번호 79), TYNAELLVLL(HA)(서열번호 80), 및 TYQRTALV(NP)(서열번호 37)를 보유하는 제조합 아데노바이러스가 생성되었다. 제조합 아데노바이러스는 나란히 코딩되고 및 링커 RVKR(서열번호 110)에 의해 분리된 4개의 펩티드를 갖는 단일 트랜스유전자를 함유하였다. 트랜스유전자 생성물의 서열은 다음과 같다: GALNNRFQIKGVELKSKTYQRTALVRVKRELRSRYWAIRTRSGRVKRFYIQMCTELRVKRTYNAELLVLL(서열번호 81). 제조합 아데노바이러스 벡터를 생성하기 위해, 트랜스유전자는 마우스 세포 내에서의 발현을 위해 코돈 최적화되었다. 제조합 아데노바이러스는 20 μl(7.5 x 10<sup>9</sup> 바이러스 입자, 각각 s.c. 및 i.n.) 내의 2 x 10<sup>7</sup> pfu(플라크 형성 유닛)의 투여량으로 그룹 1 마우스(10 마리의 BALB/C 마우스)에 피하로 및 비내로 동시에 투여되었다. 마우스는 H1N1 플

루의 5-10 LD50의 치사 투여량(치사 투여량 50)(~100 TCID50 또는 조직 배양 감염성 투여량 50)으로 28일 후에 챌린지되었다. 이 그룹 내의 모두 10 마리의 마우스는 생존하였다. 10 마리의 마우스 중 9 마리는 초기에 체중이 감소되었으나, 챌린지 후 12일째에 그들의 체중은 대부분 다시 증가하였다. 참조 도 3A 및 도 4.

[0337] 대조군 그룹(그룹 2, 백신화되지 않고, 염수가 s.c. 및 i.n.으로 주사됨)에서, 10 마리의 BALB/C 마우스는 H1N1 플루의 5-10 LD50의 치사 투여량(치사 투여량 50)(~100 TCID50 또는 조직 배양 감염성 투여량 50)으로 챌린지되었다. 10 마리의 마우스 중 0 마리가 생존하였고, 챌린지 후 9일째에 모든 마우스는 사망하였다. 도 3B 및 4.

[0338] 다른 세트의 실험에서, AdCre-주사된 마우스는 Ad 백터에 대한 대조군 그룹(도 3C의 그룹 1)으로 사용되었다. AdCre는 재조합 아데노바이러스 백신과 동일한 아데노바이러스 백터를 이용하여 생성된 아데노바이러스이나, 4 가지의 에피토프를 발현하는 뉴클레오타이드 서열 대신에 Cre 리컴비나아제 유전자가 삽입된 것이다. 도 3C에서 확인할 수 있는 바와 같이, 대조군 그룹 내의 5 마리의 마우스 중 3 마리는 사망하였고, 및 5 마리의 마우스 중 다른 2 마리는 체중이 실질적으로 감소되었다. 대조적으로, 백신화된 그룹(도 3D의 그룹 2)에서, 5 마리의 마우스 중 0 마리는>10%의 체중이 감소되었다. AdCre 내의 모두 5 마리의 마우스는 3 또는 그 초과인 징후 스코어를 보유한 반면(나타내지 않음), 백신 그룹 내의 모두 5 마리의 마우스는 1 이하였다.

### [0339] 실시예 3

[0340] 본 실시예는 9 가지의 인플루엔자 바이러스 에피토프를 포함하는 백신을 이용하는 백신화를 기재한다. 9 가지의 인플루엔자 바이러스 에피토프를 보유하는 재조합 아데노바이러스가 생성된다. 또한, 9 가지의 인플루엔자 바이러스 에피토프를 포함하는 펩티드의 백신 각테일이 사용될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 에피토프는 표 1에 목록화된 에피토프의 임의의 조합을 포함할 수 있다

[0341] 백신화는 HLA-B44-트랜스제닉 마우스를 이용하여 수행될 수 있다. 프라임-부스트 레지멘(prime-boost regimen)이 이용될 수 있다. 프라임은 9개의 Pam2Cys-면역증강원(adjuvanted) 펩티드를 이용할 수 있다. 부스팅은 9 가지의 인플루엔자 바이러스 에피토프를 보유하는 재조합 아데노바이러스 또는 범용 헬퍼 T 세포 에피토프를 이용할 수 있다. 백신화 후, 마우스는 인플루엔자 바이러스의 PR8 균주를 이용하여 챌린지된다. 마우스는 백신화에 의해 부여된 보호를 평가하기 위해 건강, 체중, 및 생존에 대해 모니터링된다.

### [0342] 실시예 4

[0343] 본 실시예는 인플루엔자 바이러스의 이중아형 보호 테스트를 위한 실험 절차 및 재료를 기재한다.

#### [0344] 사멸 곡선

[0345] 사멸 곡선 실험(치사 투여량 곡선)은 LD50(개체 동물의 50%가 사망하는 투여량)을 결정하기 위해 수행되어, 5-10 LD50의 챌린지 투여량이 보호 실험을 위해 사용될 수 있도록 한다.

[0346] 1일: 각 그룹 내의 3 마리의 마우스, i.n. 25  $\mu$ l

[0347] Vict 1d는 H3N2이고, 및  $3.2 \times 10^7$  TCID50/ml이다

[0348] 1) 그룹 A: 10 TCID50 Vict 1d(H3N2)(이를 5번째로 만듦: 희석액 #5: 50  $\mu$ l의 희석액 #4 + 450  $\mu$ l의 PBS)

[0349] 2) 그룹 B: 100 TCID50 Vict 1d(이를 4번째로 만듦: 희석액 #4: 50  $\mu$ l의 희석액 #3 + 450  $\mu$ l의 PBS)

[0350] 3) 그룹 C: 1,000 TCID50 Vict 1d(이를 3번째로 만듦: 희석액 #3: 50  $\mu$ l의 희석액 #2 + 450  $\mu$ l의 PBS)

[0351] 4) 그룹 D: 10,000 TCID50 Vict 1d(이를 2번째로 만듦: 희석액 #2: 50  $\mu$ l의 희석액 #1 + 450  $\mu$ l의 PBS)

[0352] 5) 그룹 E: 100,000 TCID50 Vict 1d(이를 1번째로 만듦: 희석액 #1: 100  $\mu$ l의 바이러스 스탁 + 700  $\mu$ l의 PBS)

#### [0353] 이중아형 보호

[0354] 1일: 마우스를 면역화한다:

[0355] 1) 그룹 1: 20  $\mu$ l의 염수 i.n.(비내) 및 20  $\mu$ l의 염수 s.c.(피하)를 이용하여 10 마리의 마우스

[0356] 2) 그룹 2: 20  $\mu$ l의 AdBALB 내의  $2 \times 10^7$  pfu i.n. 및 동량 s.c.를 이용하여 10 마리의 마우스

[0357]  $2 \times 10^7$  pfu AdBALAB의 경우: 3개의 바이알에 AdBALB, 각각에 115  $\mu$ l의 PBS 첨가한다. 바이알을 함께 혼합하고 (총 420  $\mu$ l가 되도록 하면 충분하다; 또한, 그룹 6 내의 바이알로부터 몇몇을 이용할 수 있다), 및 상기와 같이

투여한다.

- [0358] 3) 그룹 3: 20  $\mu\text{l}$ 의 AdBALB5-pep 내의  $2 \times 10^7$  pfu i.n. 및 동량 s.c.를 이용하여 5 마리의 마우스
- [0359]  $2 \times 10^7$  pfu AdBALAB5-pep에 대해: 1개의 바이알에 AdBALB5-pep, 230  $\mu\text{l}$ 의 PBS를 첨가하고, 및 상기와 같이 투여한다.
- [0360] 4) 그룹 4: 20  $\mu\text{l}$  내의  $7.5 \times 10^9$  바이러스 입자 i.n. 및 동량 s.c.를 이용하여 5 마리의 마우스
- [0361]  $10 \times 10^9$  pfu AdBALAB5-pep의 경우: 1개의 바이알에 AdBALB5-pep, 722  $\mu\text{l}$ 의 PBS를 첨가하고, 및 상기와 같이 투여한다.
- [0362] 5) 그룹 5: 20  $\mu\text{l}$ 의 AdCre i.m.(근육내)을 이용하여 5 마리의 마우스
- [0363] 20  $\mu\text{l}$ 의 AdCre의 경우: 1개의 바이알에 AdCre, 653  $\mu\text{l}$ 의 PBS를 첨가하고, 및 상기와 같이 투여한다.
- [0364] 6) 그룹 6: 20  $\mu\text{l}$ 의 AdBALB i.m.을 이용하여 5 마리의 마우스
- [0365] 20  $\mu\text{l}$ 의 AdBALB의 경우: 1개의 바이알에 AdBALB, 115  $\mu\text{l}$ 의 PBS를 첨가하고, 및 상기와 같이 투여한다.
- [0366] 일 2-15: 체중, 생존, 및 임상 스코어를 모니터링한다
- [0367] 일 29: 마우스를 챌린지한다: 모두 i.n. 20  $\mu\text{l}$ 로.
- [0368] 1) 그룹 1-4: 5-10 LD50(사멸 곡선의 기준에 대해 선택됨) Vict 1d
- [0369] 2) 그룹 5-6: 100 TCID50 PR8(바이러스 스타크를 1/10,000로 희석: 10  $\mu\text{l}$ 의 바이러스 스타크 + 990  $\mu\text{l}$ 의 PBS; 10  $\mu\text{l}$ 의 이 희석액 + 990  $\mu\text{l}$ 의 워킹 스타크용 PBS)
- [0370] 일 30-43: 체중, 생존, 및 임상 스코어를 모니터링한다
- [0371] 시약
- [0372] 총 55 마리의 BALB/C 6-12 주령 암컷 마우스.
- [0373] 아데노바이러스: AdBALB(에피토프 서열을 보유하지 않는 대조군 바이러스); AdBALB5-pep(5 가지의 상이한 인플루엔자 에피토프 서열을 보유하는 백신); AdCre(에피토프 서열을 보유하지 않으나 Cre 트랜스유전자를 보유하는 대조군 바이러스). 인플루엔자 바이러스: PR8; Vict 1d(H3N2).
- [0374] 실시예 5
- [0375] 본 실시예는 51 가지의 상이한 인플루엔자 바이러스 에피토프를 보유하는 재조합 아데노바이러스 기반 백신(AdFlu51pep)을 기재한다. 재조합 아데노바이러스는 나란히 코딩되고 및 링커 RVKR(서열번호 110)에 의해 분리되는, 표 3의 모두 51 가지의 에피토프 서열을 발현하는 단일 트랜스유전자를 이용하여 조작된다. 51 가지의 에피토프 서열의 순서는 무작위일 수 있어서 여러 가지의 상이한 트랜스유전자 서열의 생성을 가능하게 한다. 트랜스유전자 생성물 또는 트랜스유전자 생성물의 일부분의 하나의 예의 서열은 표 4에 목록화된 바와 같다.

표 4

서열번호 106
ELRSRYWAIRTRSGRVKRELSRHWAIRTRSGRVKRELSRYWASRTRSGRVKRFMYSDFFHIFIRVKRFMY SDLHFIRVKRFMYTDFHFIRVKRFMFSDFFHIFIRVKRGTFEFTSFFYRVKRGTFEFTSYFYRVKRILKGKF QTARVKRIIKGKFQTARVKRIILKGKFQIARVKRILRGSIAHKRVKRIILRGSVAHKRVKRVLRGSIAHKRV KRLIFLARSALRVKRLVFLARSALRVKRLTFLARSALRVKRYSHGTGTGYRVKRYSHWTGTGYRVKRYSH GSGTGYRVKRVFLARSALILRGSVAHKRVKRVFLARSALVLRGSVAHKRVKRIAYERMCNILKGKFQTAARV KRVAYERMCNILKGKFQTAARVKRVAYERMCNIIKGKFQTAARVKRVAYERMCNILKGKFQTAARVKRV YERMCNILKGKFQIAARVKRVAYERMCNILKGKFQTAARVKRVAYERMCNILKGKFQTAARVKRV MEFSLTYPRLRVKRDVVNFVSMEFSLTDQRLRVKRVFLARSALILRGSVAHKRVKRVFLARSALVLRGSVA HKSRVKRWGMEMRCLLQSLQQIRVKRKLGMEMRCLLQSLQQIRVKRWGMEMRCLLQSLQQIRVKR KWGMELRRCLLQSLQQIRVKRFQGRGVFELRVKRGQISIQPTFSRVKRSQISVQPTFSRVKRGQVSVQPT FSRVKRGQISVQPTFSRVKRWHSNLNDATYQRTALVRTGMDPRMRVKRWHSNLNDTTYQRTALVRTGM DPRMRVKRWHSNLNDSTYQRTALVRTGMDPRMRVKRWHSNLNDATYQRTALVRTGMDPRMRVKRWHSN LNDATYQRTSLVRTGMDPRMRVKRWHSNLNDATYQRTALVRTGMDPRMRVKRWHSNLNDATYQRTAL VRSGMDPRMRVKRWHSNLNDATYQRTALVRTGRDPRM

[0376]

[0377]

트랜스유전자는 인플루엔자 B 바이러스 NP 단백질, 예를 들어 서열번호 116, 117 또는 118, 또는 인플루엔자 B 바이러스 NP 단백질의 단편(예를 들어, 서열번호 116, 117 또는 118의 아미노산 2-560)의 하나 이상의 사본(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5)에 연결된 폴리펩티드를 발현할 수 있다. 몇몇 경우에, 백신은 인플루엔자 B 바이러스 NP 단백질, 예를 들어 서열번호 116, 117 또는 118, 또는 인플루엔자 B 바이러스 NP 단백질의 단편의 하나 이상의 사본(예를 들어, 2, 3, 4, 5)을 포함하는 폴리펩티드를 발현할 수 있는 제2 트랜스유전자를 보유하는 제2 아데노바이러스를 포함한다. 몇몇 경우에, 아데노바이러스는 서열번호 106을 포함하는 폴리펩티드 및 인플루엔자 B 바이러스 NP 단백질, 예를 들어 서열번호 116, 117 또는 118, 또는 인플루엔자 B 바이러스 NP 단백질의 단편의 하나 이상의 사본(예를 들어, 2, 3, 4, 5)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 발현할 수 있는 트랜스유전자를 포함할 수 있다.

[0378]

**실시예 6**

[0379]

본 실시예는 실시예 5에 기재된 바와 같은 아데노바이러스 기반 인플루엔자 백신의 제조를 기재한다.

[0380]

먼저, 서열번호 106을 암호화하는 트랜스유전자를 함유하는 서틀 벡터(Add2)는 종래의 분자 클로닝 기법을 이용하여 구성될 수 있다. 트랜스유전자는 CMV 프로모터에 의해 구동된다. 트랜스유전자의 발현은 이때 293T 세포 내로의 형질감염에 의해 확인될 수 있다. 벡터 구성체는, 형질감염된 293T 세포 내에서 폴리펩티드 발현이 관찰될 수 없는 경우, 최적화될 것이다.

[0381]

이어서, Maxiprep pAdFlu51pep는 선형화될 것이고, 및 아데노바이러스 플라크의 생성을 위해 293 세포 내로 형질감염될 것이다. 복제 결합성 C68 헬퍼 바이러스 또는 C6 바이러스는 아데노바이러스 패키징을 위해 형질감염된 293 세포에 보충될 것이다. 바이러스 플라크는 플레이팅 후 7-10일에 형성될 것이다. 이어서, 플라크는 피킹될 수 있고, 향후 사용을 위해 동결될 수 있거나, 또는 바이러스의 팽창을 가능하게 할 수 있다. pAdFlu51pep 바이러스의 실험실 규모의 팽창은 T25, T75, 또는 심지어 T150과 같은 상이한 크기의 세포 배양 플라스크를 통해 하위융합성 293 세포의 일련의 계대배양에 의해 수행될 수 있다.

[0382]

세포 배양 배지 및 용해된 세포는 바이러스 스타크를 위해 원심분리될 것이다. 역가 측정은 통상적인 바이러스 역가 측정 절차에 따라 수행될 것이다.

[0383]

**실시예 7**

[0384]

본 실시예는 인간 개체에서 실시예 5에 기재된 바와 같은 아데노바이러스 기반 백신에 대한 임상 연구를 기재한다.

[0385]

건강한 성인에서 표 3의 51 가지의 상이한 에피토프 서열을 함유하는 아데노바이러스 기반 백신(AdFlu51pep 백신)을 평가하기 위해 오픈-라벨의 비통제 1상 연구가 수행된다.

[0386]

목적: 18세 내지 55세 사이의 건강한 남성 및 여성 지원자에서 AdFlu51pep 백신의 안전성, 용인성 및 면역원성



을 평가.

[0387] 투여량

[0388] AdFlu51pep 백신의 출발 투여량은  $3 \times 10^5$  PFU,  $3 \times 10^6$  PFU,  $3 \times 10^7$  PFU,  $3 \times 10^8$  PFU, 및  $1 \times 10^9$  PFU에서 투여량 레벨을 포함하는, 삼각근에 1회 근육내 주사에 의해  $3 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^9$  PFU 범위이다.

[0389] 각각의 투여량 레벨은 6 내지 12명의 평가할 수 있는 건강한 성인에서 등록한다.

[0390] 안전성 모니터링

[0391] 주사 부위 및 전신 반응원성 및 약물 사용은 주사 후 7일 동안 및 추적 과정(14일째 및 28일째)에 기록될 수 있다. 임상 및 실험실 평가는 각각의 연구 방문 중에 수행될 수 있다. 실험실 분석은 총 혈구 분석 검사 및 크레아틴, C-반응성 단백질, 및 간 기능의 측정을 포함할 수 있다. 유해 사상은 각각의 참가자에 대해 목록화될 것이다.

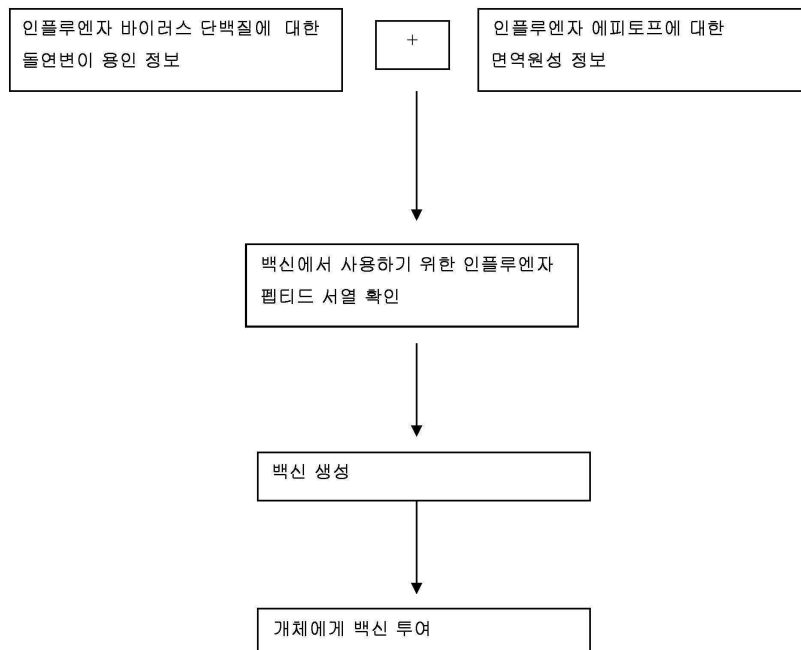
[0392] 면역원성

[0393] 면역원성은 참가자의 혈청 샘플을 분석함으로써 평가될 수 있다. T 세포 면역원성을 분석하기 위한 IFN- $\gamma$  ELISPOT는 베이스라인(백신화 이전) 및 주사 후 28일 및 180일에 수집된 참가자의 혈청 샘플을 이용하여 수행될 것이다.

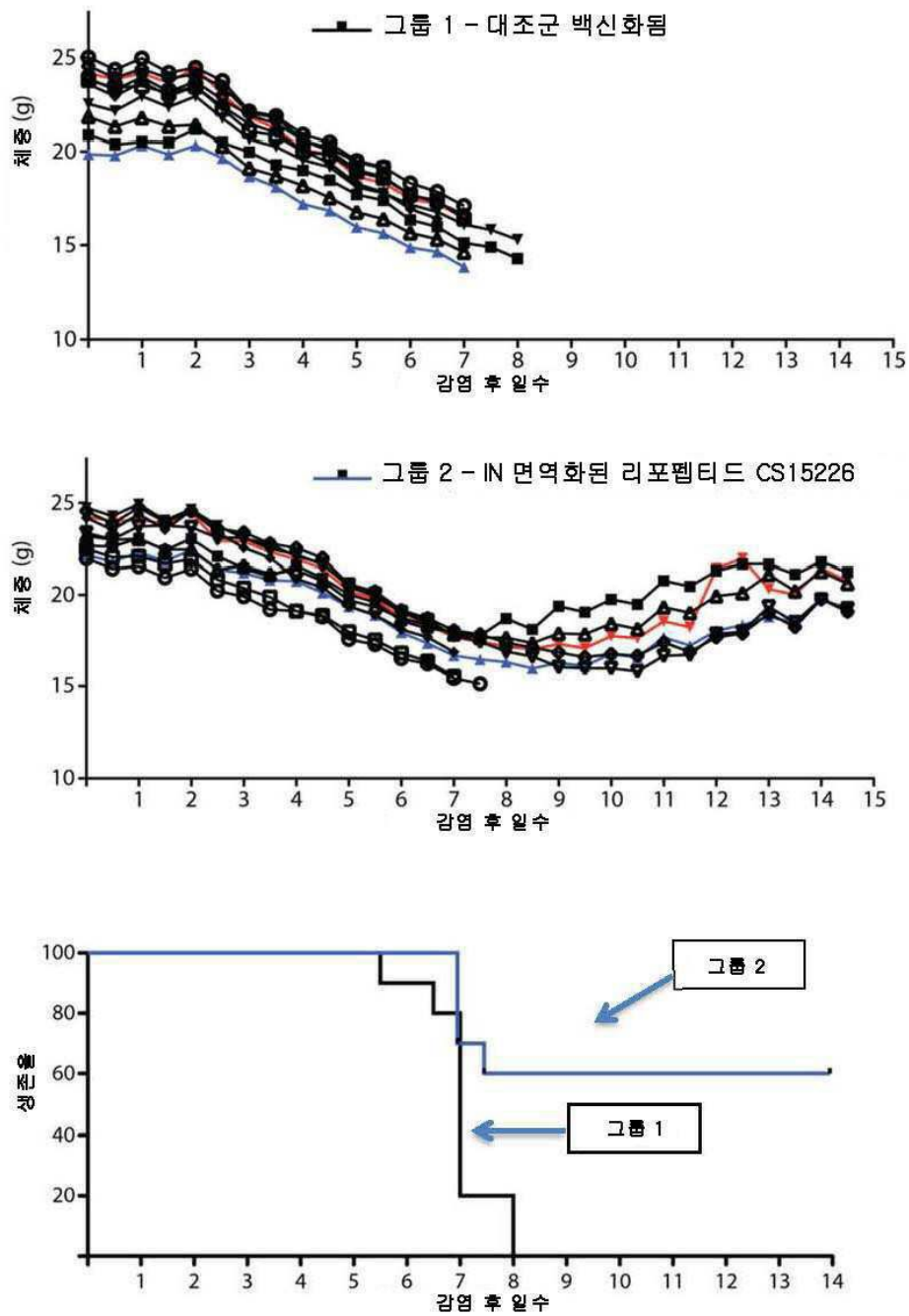
[0394] 본 발명의 바람직한 실시양태는 본 출원에 나타내고 기재하였지만, 그러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 점을 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 현재 다수의 변화, 변경 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않고 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 발생할 것이다. 본 출원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 후술하는 특허청구범위는 본 발명의 범위를 한정하고, 이들 특허청구범위 내의 방법 및 구조체 및 이들의 등가물은 이들에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

## 도면

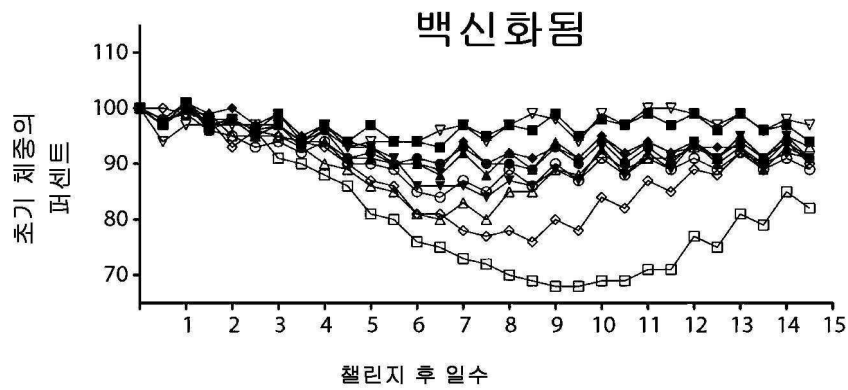
### 도면1



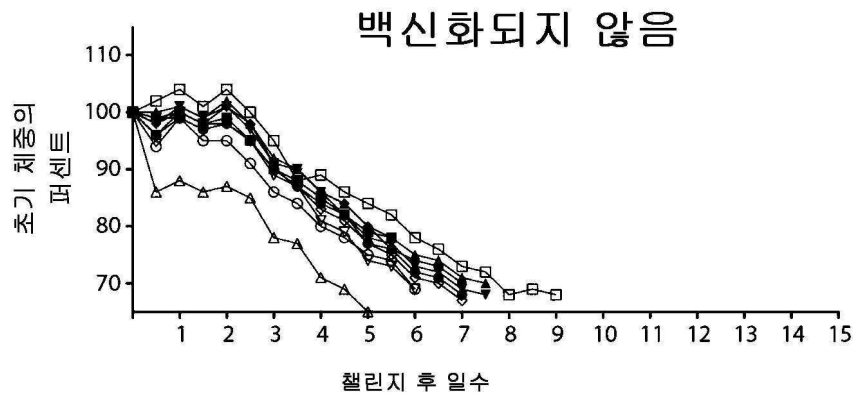
도면2



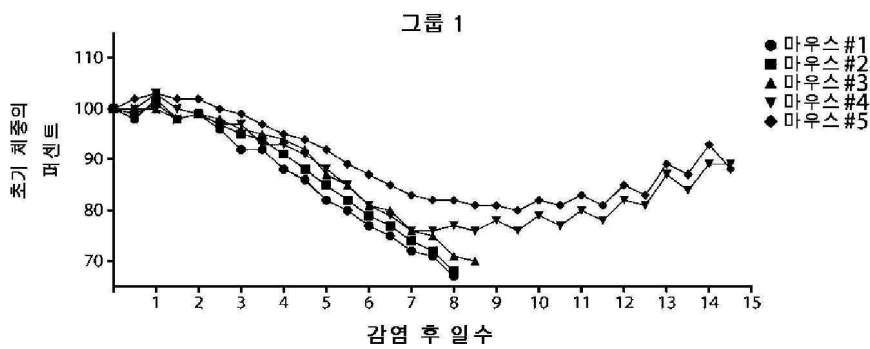
도면3a



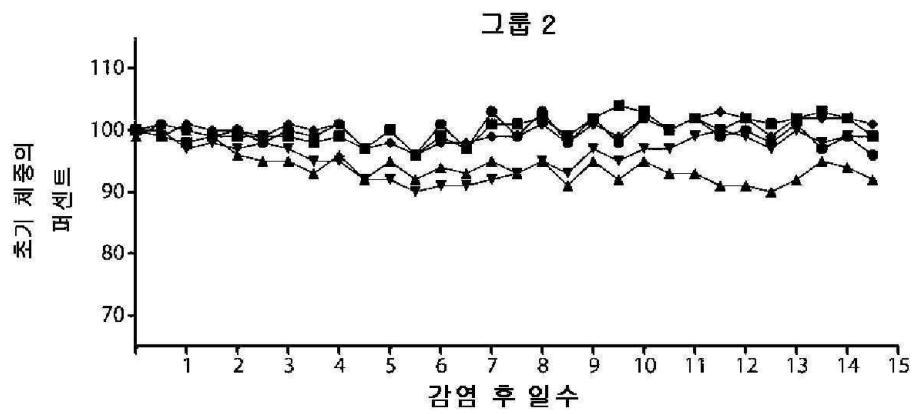
도면3b



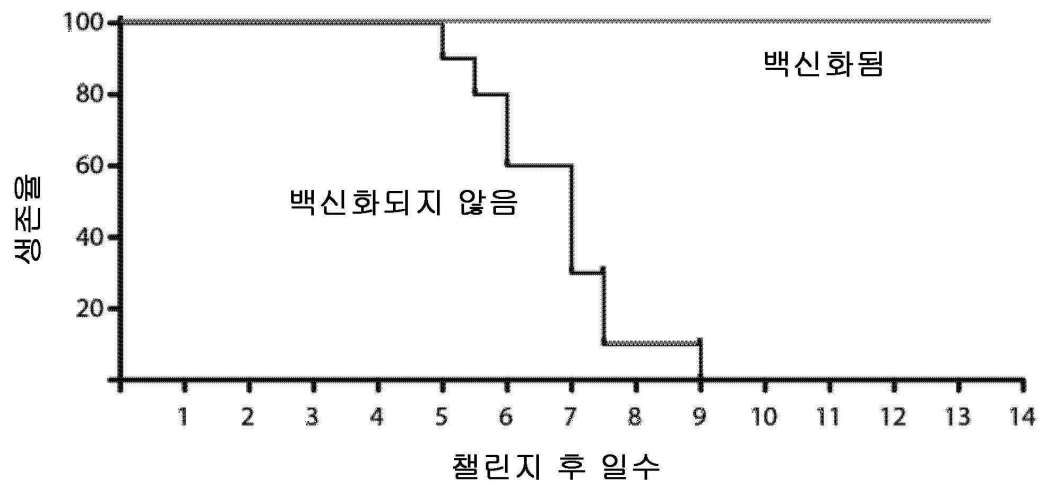
도면3c



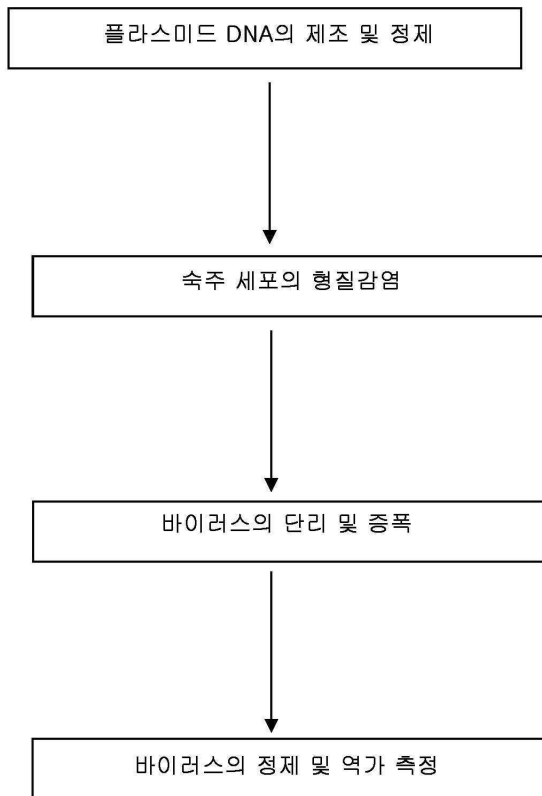
도면3d



도면4



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> INVVAX, INC.

<120> INFLUENZA VACCINES

<130> 46690-708.601

<140><141><150> 62/550,167

<151> 2017-08-25

<150> 62/439,865

<151> 2016-12-28

<160> 118

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide



<400> 1

Gly Pro Ala Thr Ala Gln Met Ala Leu

1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 2

Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe Tyr

1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 3

Tyr Ser His Gly Thr Gly Thr Gly Tyr

1 5

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 4

Gly Leu Pro Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val

1 5 10 15

Val Arg

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 5

Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser Thr Val Leu Gly Val

1 5 10 15

Ser

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 6

Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg Cys His Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 7

Arg Arg Ala Ile Ala Thr Pro Gly Met

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 8

Phe Met Tyr Ser Asp Phe His Phe Ile

1 5

<210> 9

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9

Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala Glu Val Ser His Cys Arg Ala Thr

1 5 10 15

Glu Tyr

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 10

Gln Leu Met Trp Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 11

Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr Asp Pro Arg

1 5 10 15

Leu

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 12

Lys Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln

1 5 10 15

Ile

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 13

Ala Glu Ile Glu Asp Leu Ile Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 14

Cys Thr Glu Leu Lys Leu Ser Asp Tyr

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 15

Cys Thr Glu Leu Lys Leu Thr Asp Gln

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 16

Cys Thr Glu Leu Lys Leu Thr Asp Tyr

1 5

<210> 17

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 17

Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly

1 5 10

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 18



Glu Leu Lys Ser Arg Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly

1 5 10

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 19

Gly Met Asp Pro Arg Met Cys Ser Leu

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 20

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 21

Ile Leu Arg Gly Ser Ile Ala His Lys

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

1 5

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 23

Leu Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile

1 5 10

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 24

Leu Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 25

Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp

1 5

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 26

Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

1                    5                    10                    15

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 27

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg

1                    5                    10

<210> 28

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 28

Thr Leu Glu Leu Arg Ser Gly Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly

1                    5                    10                    15

Gly Asn

<210> 29

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 29

Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 30

Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 31

Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe Glu Leu

1 5

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 32

Gly Gln Ile Ser Ile Gln Pro Thr Phe Ser

1 5 10

<210> 33

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 33

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu

1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met

20 25

<210> 34

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 34

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu

1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met

20 25

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 35

Cys Val Asn Gly Ser Cys Phe Thr Val

1 5

<210> 36



<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 36

Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys

1                    5                    10

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 37

Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val

1                    5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 38

Cys Val Asn Gly Ser Cys Tyr Thr Val

1                    5

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 39

Glu Leu Lys Ser Arg Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 40

Phe Met Tyr Ser Asp Leu His Phe Ile

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 41

Phe Met Tyr Thr Asp Phe His Phe Ile

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 42

Gly Arg Asp Pro Arg Met Cys Ser Leu

1 5

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 43

Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Tyr Phe Tyr

1 5 10

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 44

Ile Ile Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 45

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Ile Ala

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 46

Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

1 5

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 47

Leu Gln Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile

1                      5                      10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 48

Leu Glu Leu Arg Ser Arg His Trp Ala Ile

1                      5                      10

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 49

Leu Val Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu

1                      5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 50

Arg Trp Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp

1                      5

<210> 51

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 51

Tyr Ser His Trp Thr Gly Thr Gly Tyr

1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 52

Tyr Ser His Gly Ser Gly Thr Gly Tyr

1 5

<210> 53

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 53

Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Val Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

1 5 10 15

<210> 54

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide



<400> 54

Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Ile Lys Gly Lys Phe Gln Thr

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 55

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 55

Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Val Lys Phe Gln Thr

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 56

Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Lys Thr

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 57

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 57

Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Ile

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 58

Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Leu

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 59

Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr Asp Gln Arg

1 5 10 15

Leu

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400>

> 60

Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Val Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 61

Lys Leu Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln

1 5 10 15

Ile

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 62

Lys Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln

1 5 10 15

Val

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 63

Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Phe Arg Tyr Thr Tyr Arg Cys His Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 64

Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg Cys Leu Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 65

Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg Cys Pro Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 66

Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg Cys His Arg

1 5 10 15

Val

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400

> 67

Phe Gln Gly Pro Gly Val Phe Glu Leu

1 5

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 68

Ser Gln Ile Ser Ile Gln Pro Thr Phe Ser

1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 69

Gly Gln Val Ser Ile Gln Pro Thr Phe Ser

1 5 10

<210> 70

<211> 10



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 70

Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser

1 5 10

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 71

Gly Gln Asn Ser Ile Gln Pro Thr Phe Ser

1 5 10

<210> 72

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 72

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu

1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met

20 25

<210> 73

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 73

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ser Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu  
1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met  
20 25

<210> 74

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 74

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Lys Arg Ala Leu  
1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met  
20 25

<210> 75

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 75

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Leu  
1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met  
20 25

<210> 76

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 76

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Ile  
1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met  
20 25

<210> 77

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 77

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu  
1 5 10 15

Val Arg Ser Gly Met Asp Pro Arg Met  
20 25

<210> 78

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 78

Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu  
1 5 10 15

Val Arg Thr Gly Arg Asp Pro Arg Met  
20 25

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 79

Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu

1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 80

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu

1 5 10

<210> 81

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 81

Gly Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser

1 5 10 15

Lys Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Val Lys Arg Glu Leu

20 25 30

Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Arg Val Lys Arg

35 40 45

Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Arg Val Lys Arg Thr Tyr Asn

50 55 60

Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu

65 70

<210> 82

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 82

Glu Leu Arg Ser Arg His Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly

1 5 10

<210> 83

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 83

Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ser Arg Thr Arg Ser Gly

1 5 10

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 84

Phe Met Phe Ser Asp Phe His Phe Ile

1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 85

Val Leu Arg Gly Ser Ile Ala His Lys

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 86

Leu Thr Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu

1 5

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 87

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

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 88

Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Ile Lys Gly Lys Phe Gln Thr

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 89

<211> 18

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 89

Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Lys Thr

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 90

Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Ile

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 91

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 91

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

1 5 10 15

Ala Val

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 92

Lys Trp Gly Met Glu Leu Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln

1 5 10 15

Ile

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 93

Ser Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser

1 5 10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 94

Gly Gln Val Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser

1 5 10

<210> 95

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 95

Leu Glu Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Pro Arg Ser Phe Thr Ser Cys

1 5 10 15

Gly Ser Leu Glu

20

<210> 96

<211> 12

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 96

Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Glu Ala Glu Ala Cys

1 5 10

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 97

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 98

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 98

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1 5 10

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 99

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 100

Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala Gly

1 5 10 15

Arg

<210> 101

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 101

Ala Lys Phe Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala Ala

1 5 10

<210> 102

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> L-cyclohexylalanine

<220><221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Aminocaproic acid

<400> 102

Ala Lys Xaa Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala Ala Xaa Cys

1 5 10 15

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 103

Gly Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 104

<211> 36519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide

<400> 104

ccatcttcaa taatatacct caaacttttt gtgcgcgtta atatgcaaat gaggcgtttg 60

aatttgggga ggaagggcgg tgattggtcg agggatgagc gaccgttagg ggcggggcga 120

gtgacgtttt gatgacgtgg ttgcgaggag gagccagttt gcaagttctc gtgggaaaag 180

tgacgtcaaa cgaggtgtgg tttgaacacg gaaatactca atttcccg cgtctctgac 240

aggaaatgag gtgtttctgg gcggatgcaa gtgaaaacgg gccattttcg cgcgaaaact 300

gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaatttc gcgtttatgg cagggaggag tatttgccga 360

gggccgagta gactttgacc gattacgtgg gggtttcgat taccgtgttt ttcacctaaa 420

tttccgcgta cgggtgtcaaa gtccgggtgtt ttacgtagg tgtcagctga tcgccagggt 480

atttaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactcttgag tgccagcgag aagagttttc 540

tcctccgcgc cgcgagtcag atctacactt tgaagatga ggcacctgag agacctgccc 600

gatgagaaaa tcatcatcgc ttccgggaac gagattctgg aactgggtgt aaatgccatg 660

atgggcgacg accctccgga gccccccacc ccatttgaga caccttcgct gcacgatttg 720

tatgatctgg aggtggatgt gcccaggac gatcccaatg aggaggcggg aaatgatttt 780

tttagcgatg ccgcgctgct agctgccgag gaggttcga gctctagctc agacagcgac 840

tcttcactgc ataccctag acccggcaga ggtgagaaaa agatccccga gcttaaaggg 900

gaagagatgg acttgcgctg ctataggaa tgcttgcccc cgagcgatga tgaggacgag 960

caggcgatcc agaacgcagc gagccaggga gtgcaagccg ccagcgagag ctttgcgctg 1020

gactgcccgc ctctgccgg acacggctgt aagtcttggt aatttcacg catgaatact 1080

ggagataaag ctgtgttgtg tgcactttgc tatatgagag cttacaacca ttgtgtttac 1140

agtaagtgtg attaagttga acttttagagg gaggcagaga gcagggtgac tgggcgatga 1200

ctggtttatt tatgtatata tgtttttat atagggtccc tctctgacgc agatgatgag 1260

acccccacta caaagtcac ttctcaccc ccagaaattg gcacatctcc acctgagaat 1320

attgttagac cagttcctgt tagagccact gggaggagag cagctgtgga atgtttggat 1380

gacttgctac aggttgggtg tgaacctttg gacttgtgta cccggaaacg ccccaggcac 1440

taagtccac acatgttgtt ttacttgagg tgatgtcagt atttataggg tgtggagtgc 1500

aataaaaaat gtgttgactt taagtgcgtg gtttatgact caggggtggg gactgtgagt 1560

atataagcag gtgcagacct gtgtggtttag ctgagagcgg catggagatt tggacggtct 1620

tggaagactt tcacaagact agacagctgc tagagaacgc ctggaacgga gtctcttacc 1680

tgtggagatt ctgcttcggt ggcgacctag ctaggctagt ctacagggcc aaacaggatt 1740

atagtgaaca atttgaggtt atttgagag agtgttctgg tctttttgac gctcttaact 1800

tgggccatca gtctcacttt aaccagagga ttctgagagc ccttgatttt actactcctg 1860

gcagaaccac tgcagcagta gccttttttg cttttattct tgacaaatgg agtcaagaaa 1920

cccatttcag cagggtattac cagctggatt tcttagcagt agctttgtgg agaacatgga 1980

agtgccagcg cctgaatgca atctccggt acttgccggt acagccgcta gacactctga 2040

ggatcctgaa tctccaggag agtcccaggg cagccaacg tcgccagcag cagcagcagg 2100



aggaggatca agaagagaac ccgagagccg gcctggaccc tccggcggag gaggaggagt	2160
agctgacctg ttctctgaac tgcgccgggt gctgactagg tcttcgagtg gtcgggagag	2220
ggggattaag cgggagaggc atgatgagac taatcacaga actgaactga ctgtgggtct	2280
gatgagtcgc aagcggccag aaacagtgtg gtggcatgag gtgcagtcga ctggcacaga	2340
tgagggtctg gtgatgcatg agaggttttc tctagaacaa gtcaagactt gttggttaga	2400
gcctgaggat gattgggagg tagccatcag gaattatgcc aagctggctc tgaggccaga	2460
caagaagtac aagattacta agctgataaa tatcagaaat gcctgctaca tctcagggaa	2520
tggggctgaa gtggagatct gtctccagga aagggtggct ttcagatgct gcatgatgaa	2580
tatgtacccg ggagtgggtg gcatggatgg ggttaccttt atgaacatga ggttcagggg	2640
agatgggtat aatggcacgg tctttatggc caataccaag ctgacagtcc atggctgctc	2700
cttctttggg tttaataaca cctgcatcga ggcctggggt caggtcgggtg tgaggggctg	2760
cagtttttca gccaaactgga tgggggtcgt gggcaggacc aagagtatgc tgtccgtgaa	2820
gaaatgcttg tttagagagt gccacctggg ggtgatgagc gagggcgaag ccagaatccg	2880
ccactcgcc tctaccgaga cgggctgctt tgtgctgtgc aagggaatg ctaagatcaa	2940
gcataatatg atctgtggag cctcggacga gcgcggctac cagatgctga cctgcgccgg	3000
cgggaacagc catatgctgg ccaccgtaca tgtggcttcc catgctcgca agccctggcc	3060
cgagttcgag cacaatgtca tgaccaggtg caatatgcat ctgggggtccc gccgaggcat	3120
gttcatgccc taccagtca acctgaatta tgtgaagggtg ctgctggagc ccgatgcat	3180
gtccagagtg agcctgacgg ggggttttga catgaatgtg gaggtgtgga agattctgag	3240
atatgatgaa tccaagacca ggtgccgagc ctgcgagtgc ggagggaagc atgccaggtt	3300
ccagcccgtg tgtgtggatg tgacggagga cctgcgaccc gatcatttgg tgttgccctg	3360
caccgggacg gagttcggtt ccagcgggga agaactcgac tagagtgagt agtgttctgg	3420
ggcgggggag gacctgcatg agggccagaa taactgaaat ctgtgctttt ctgtgtgttg	3480
cagcagcatg agcggaagcg gctcctttga gggaggggta ttcagccctt atctgacggg	3540
gcgtctcccc tcttgggcgg gagtgcgtca gaatgtgatg ggatccacgg tggacggccg	3600
gcccgtgcag cccgcgaact cttcaacct gacctatgca accctgagct cttcgtcgtt	3660
ggacgcagct gccgccgag ctgctgcatc tgcgccagc gccgtgcgcg gaatggccat	3720
gggcgccggc tactacggca ctctggtggc caactcgagt tccaccaata atcccgccag	3780
cctgaacgag gagaagctgt tgctgctgat ggcccagctc gaggccttga cccagcgctt	3840
gggcgagctg acccagcagg tggctcagct gcaggagcag acgcgggccc cggttgccac	3900

ggtgaaatcc aaataaaaaa tgaatcaata aataaacgga gacggttggt gattttaaca 3960  
  
 cagagtctga atctttatct gatttttcgc gcgcggtagg ccctggacca ccggtctcga 4020  
 tcattgagca cccggtggat cttttccagg acccggtaga ggtgggcttg gatgttgagg 4080  
 tacatgggca tgagcccgtc ccgggggttg aggtagctcc attgcagggc ctctgtctcg 4140  
 ggggtggtgt tgtaaatcac ccagtcatag cagggggcgca gggcatggtg ttgcacaata 4200  
 tctttgagga ggagactgat ggccacgggc agcccttttg ttaggtgtt tacaaatctg 4260  
 ttgagctggg agggatgcat gcggggggag atgaggtgca tcttggcctg gatcttgaga 4320  
 ttggcgtatg taccgccag atcccgcctg gggttcatgt tgtgcaggac caccagcacg 4380  
  
 gtgtatccgg tgcacttggg gaatttatca tgcaacttgg aagggaaggc gtgaaagaat 4440  
 ttggcgacgc ctttgtccc gccaggttt tccatgcact catccatgat gatggcgatg 4500  
 ggcccgctgg cgccggcctg ggcaagacg tttcgggggt cggacacatc atagtgttg 4560  
 tcctgggtga ggtcatcata ggccatttta atgaatttgg ggccgagggt gccggactgg 4620  
 gggacaaagg taccctcgat cccggggcg tagttccct cacagatctg catctcccag 4680  
 gctttgagct cggagggggg gatcatgtcc acctgcgggg cgataaagaa cacggttcc 4740  
 ggggcggggg agatgagctg ggccgaaagc aagtccgga gcagctggga cttgcccgag 4800  
  
 ccggtggggc cgtagatgac cccgatgacc ggctgcagg gtagttgag ggagagacag 4860  
 ctgccgtcct cccggaggag gggggccacc tcgttcatca tctcgcgcac gtgcatgttc 4920  
 tcgcgcacca gtcccgccag gaggcgtct ccccccagg ataggagctc ctggagcgag 4980  
 gcgaagtttt tcagcgctt gagtccgtcg gccatgggca ttttgagag gttttgttc 5040  
 aagagtcca ggcggtcca gagctcgtg atgtgtcta cgcatctcg atccagcaga 5100  
 cctcctggt tcgcgggtg ggacggctgc gggagtagg caccagacga tggcgctcca 5160  
 gcgcagccag ggtccggtc ttccagggtc gcagcgtccg cgtcagggtg gtctccgtca 5220  
  
 cggatgaagg gtgcgcgcg ggctgggcgc ttgcagggt gcgcttcagg ctcatccggc 5280  
 tggtcgaaaa ccgtcccca tcggcgccct gcgcgtcggc caggtagcaa ttgacatga 5340  
 gtctgtagt gagcgctcg gcccggtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagtct 5400  
 gcccgcaggc gggacagagg agggacttga gggcgtagag cttggggcg aggaagacgg 5460  
 actcgggggc gtaggcgtc gcgccgagt gggcgagac ggtctcgac tccagagcc 5520  
 aggtgaggtc gggctggtcg gggtaaaaa ccagtttccc gccgttcttt ttgatgcgtt 5580  
 tcttaccttt ggtctcatg agctcgtgt cccgtgggt gacaaagagg ctgtccgtgt 5640

ccccgtagac cgactttatg ggccgggtcct cgagcgggtgt gccgcgggtcc tcctcgtaga 5700  
 ggaaccccg cactccgag acgaaagccc gggtccaggc cagcacgaag gaggccacgt 5760  
 gggacgggta gcggtcgttg tccaccagcg ggtccacctt ttccagggtg tgcaaacaca 5820  
 tgtccccctc gtccacatcc aggaagggtg ttggcttgta agtgtaggcc acgtgaccgg 5880  
 gggtcccgcc cgggggggta taaaagggtg cgggtccctg ctcgtcctca ctgtcttccg 5940  
 gatcgtgtc caggagcgcc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga 6000  
 cctcggcact caggtttgca gtttctagaa acgaggagga tttgatattg acggtgccgg 6060  
  
 cgagatgcc tttcaagagc cctcgtcca tctggtcaga aaagacgac tttttgtgt 6120  
 cgagcttggg ggcaaggag ccgtagaggg cgttgagag gagcttggcg atggagcgca 6180  
 tggctctggtt ttttccctg tcggcgcgct ccttggcggc gatgttgagc tgcacgtact 6240  
 cgcgccacc gcacttccat tcggggaaga cgttggtcag ctcgtcgggc acgattctga 6300  
 cctgccagcc ccgattatgc aggggatga ggtccacact ggtggccacc tcgccgcga 6360  
 ggggctcatt agtccagcag aggcgtccgc ccttgcgca gcagaagggg ggcagggggg 6420  
 ccagcatgac ctcgtcgggg gggtcggcat cgatggtgaa gatgccgggc aggaggtcgg 6480  
  
 ggtcaaagta gctgatgaa gtggccagat cgtccagggc agcttgccat tcgcgcacgg 6540  
 ccagcgcgcg ctcgtaggga ctgaggggcg tgccccaggg catgggatgg gtaagcgcg 6600  
 aggcgtacat gccgcagatg tcgtagacgt agaggggctc ctcgaggatg ccgatgtagg 6660  
 tggggtagca gcgcccccg cggatgctgg cgcgcacgta gtcatacagc tcgtgcgagg 6720  
 gggcgaggag ccccgggccc aggttgggtg gactgggctt ttcggcgcg tagacgatct 6780  
 ggcggaaaat ggcatgcgag ttggaggaga tggtaggcct ttggaagatg ttgaagtggg 6840  
 cgtggggcag tccgaccgag tcgcggatga agtgggcgta ggagtcctgc agcttggcga 6900  
  
 cgagctcggc ggtgactagg acgtccagag cgcagtagtc gaggtctcc tggatgatgt 6960  
 catacttagc ctgtcccttt tgtttccaca gctcgggtt gagaaggaac tcttcgcggt 7020  
 ccttccagta ctcttcgagg gggaacccgt cctgatctgc acggtgaagag cctagcatgt 7080  
 agaactggtt gacggccttg taggcgcagc agcccttctc cacggggagg gcgtaggcct 7140  
 gggcggcctt gcgcaggag gtgtgcgtga gggcgaaagt gtcctgacc atgacctga 7200  
 ggaactggtt cttaagtcg atatcgtgc agccccctg ctccagagc tggaaagtcg 7260  
 tgcgttctt gtaggcgggg ttgggcaaag cgaaagtaac atcgttgaag aggatctgc 7320  
  
 ccgcgcgggg cataaagttg cgagtgatgc ggaaaggtt gggcacctcg gcccgttgt 7380  
 tgatgacctg ggcgcgagc acgatctcgt cgaagccgtt gatgttgtg cccacgatgt 7440  
 agagtccac gaatcgcgga cggcccttga cgtggggcag tttcttgagc tcctcgtagg 7500

tgagctcgtc ggggtcgtc agcccggtgct gctcgagcgc ccagtcggcg agatgggggt	7560
tggcgcgag gaaggaagtc cagagatcca cggccagggc ggtttgcaga cggccccgt	7620
actgacggaa ctgctgcccc acggccattt ttccgggggt gacgcagtag aaggtgcggg	7680
ggtccccgtg ccagcgatcc catttgagct ggaggcgag atcgaggcg agctcgacga	7740
gccggtcgtc cccggagagt ttcatgacca gcatgaagg gacgagctgc ttgccgaagg	7800
accccatcca ggtgtaggtt tccacatcgt aggtgaggaa gagcctttcg gtgcgaggat	7860
gcgagccgat ggggaagaac tggatctct gccaccaatt ggaggaatgg ctgttgatgt	7920
gatggaagta gaaatgccga cggcgcgccg aacactcgtg cttgtgttta tacaagcggc	7980
cacagtgtc gcaacgtgc acgggatgca cgtgtgcac gagctgtacc tgagttcctt	8040
tgacgaggaa tticagtggg aagtggagtc gtggcgctg catctcgtgc tgtactacgt	8100
cgtggtggtc ggccctggccc tcttctgcct cgatggtggt catgctgacg agccccgcgcg	8160
ggaggcaggt ccagacctcg gcgcgagcgg gtcggagagc gaggacgagg gcgcgcaggc	8220
cggagctgtc cagggtcctg agacgtcgc gagtcaggtc agtgggcagc ggccggcgcg	8280
ggttgacttg caggagttt tccaggcgcg gcgggaggtc cagatggtac ttgatctcca	8340
ccgcgccatt ggtggcgacg tcgatggctt gcagggtccc gtgcccctgg ggtgtgacca	8400
ccgtccccg tttcttcttg ggccgctggg gcgacggggg cggctcctct tccatggtta	8460
gaagcggcgg cgaggacgcg gcgcggcgcg caggggcggc tcggggcccc gaggcagggg	8520
cggcaggggc acgtcggcgc gcgcgcggg taggttcttg tactgcgccc ggagaagact	8580
ggcgtgagcg acgacgcgac ggttgacgtc ctggatctga cgctctggg tgaaggccac	8640
gggacccgtg agtttgaacc tgaaagagag ttcgacagaa tcaatctcgg tatcgtgac	8700
ggcggcctgc cgcaggatct cttgcacgtc gcccgagttg tcctggtagg cgatctcgtt	8760
catgaactgc tcgatctcct cctcttgaag gtctcccgcg ccggcgcgct ccacgtggc	8820
cgcgaggtcg ttggagatgc ggcccatgag ctgcgagaag gcgttcatgc ccgcctcgtt	8880
ccagacgcgg ctgtagacca cgacgccctc gggatcgccg gcgcgcatga ccacctgggc	8940
gaggttgagc tccacgtggc gcgtgaagac cgcgtagtig cagaggcgct ggtagaggta	9000
gttgagcgtg gtggcgaigt gctcggtagc gaagaaatc atgatccagc ggcggagcgg	9060
catctcgtg acgtcgccca gcgcctccaa acgttccatg gcctcgtaaa agtccacggc	9120
gaagtgtaaa aactgggagt tgcgcgccga gacggtcaac tcttctcca gaagacggat	9180
gagctcggcg atggtggcgc gcacctcgcg ctggaaggcc cccgggagtt cctccacttc	9240
ctcttcttcc tcttccacta acatctcttc tacttcttcc tcaggcgga gtggtggcgg	9300
gggagggggc ctgcgtcgcc ggccgcgcac gggcagacgg tcgatgaagc gctcgatggt	9360

ctcgccgcgc cggcgtcgca tgggtctcggg gacggcgcgc ccgtcctcgc ggggccgcag	9420
cgtgaagacg ccgccgcgca tctccagggtg gccggggggg tccccgttgg gcaggagagag	9480
ggcgtgacg atgcatctta tcaattgcc cgtagggact ccgcgcaagg acctgagcgt	9540
ctcgagatcc acgggatctg aaaaccgctg aacgaaggct tcgagccagt cgcagtcgca	9600
aggtaggctg agcacggttt cttctggcgg gtcatgttgg ttgggagcgg ggcgggcgat	9660
gctgctggtg atgaagtga aataggcggg tctgagacgg cggatggtgg cgaggagcac	9720
caggctctttg ggcccggctt gctggatgcg cagacggctg gccatgcccc aggcgtggtc	9780
ctgacacctg gccaggctct ttagtagtc ctgcatgagc cgctccacgg gcacctctc	9840
ctcgccccgc cggccgtgca tgcgcgtgag cccgaagccg cgctggggct ggacgagcgc	9900
caggctggcg acgacgcgt cggcgaggat ggcttgctgg atctgggtga ggggtggtctg	9960
gaagtcatca aagtgcagca agcgggtgta ggctccggtg ttgatggtgt aggagcagtt	10020
ggccatgacg gaccagtga cggcttggtg gcccgacgc acgagctcgt ggtacttgag	10080
gcgcgagtag gcgcgctgt cgaagatgta gtggttcag gtgcgcacca ggtactggtg	10140
gccgatgagg aagtgcggcg gcggctggcg gttagagcggc catcgctcgg tggcgggggc	10200
gccgggcgcg aggtcctcga gcatggtgcg gtggtagccg tagatgtacc tggacatcca	10260
ggtgatgccg gcggcgggtg tggaggcgcg cgggaactcg cggacgcggt tccagatgtt	10320
gcgcagcggc aggaagtagt tcatggtggg cacggtctgg cccgtgaggc gcgcgcagtc	10380
gtggatgctc tatacggca aaaacgaaag cggtcagcgg ctcgactccg tggcctggag	10440
gctaagcgaa cgggttgggc tgcgcgtgta ccccggttcg aatctcgaat caggctggag	10500
ccgcagctaa cgtggtattg gcactcccgt ctcgaccaa gcccgacca accctccagg	10560
atacggaggc gggctgtttt gcaacttttt ttggaggcc ggatgagact agtaagcgcg	10620
gaaagcggcc gaccgcgatg gctcgtgcc gtagtctgga gaagaatcgc cagggttgcg	10680
ttgcggtgtg ccccggttcg aggccggccg gattccgcgg ctaacgaggg cgtggctgcc	10740
ccgtcgtttc caagacccca tagccagccg acttctccag ttacggagcg agccctctt	10800
ttgttttgtt tgtttttgcc agatgcatcc cgtactgcgg cagatgcgc cccaccacc	10860
tccaccgcaa caacagcccc ctccacagcc ggcgcttctg ccccgcccc agcagcaact	10920
tccagccacg accgcgcgg ccgcctgtag cggggctgga cagagttatg atcaccagct	10980
ggccttgaa gagggcgagg ggctggcgcg cctgggggcg tcgtcgccgg agcggcaccc	11040
gcgcgtgcag atgaaaaggg acgctcgcga ggccctacgtg cccaagcaga acctgttcag	11100

agacaggagc ggcgaggagc ccgaggagat gcgcgcggcc cggttccacg cggggcggga	11160
gctgcggcgc ggcttgacc gaaagagggt gctgaggac gaggatttcg aggcggacga	11220
gctgacgggg atcagccccg cgcgcgcgca cgtggccgcg gccaacctgg tcacggcgta	11280
cgagcagacc gtgaaggagg agagcaactt ccaaaaatcc ttcaacaacc acgtgcgcac	11340
cctgatcgcg cgcgaggagg tgacctggg cctgatgcac ctgtgggacc tgctggaggc	11400
catcgtgcag aacccccacca gcaagccgct gacggcgag ctgttcttgg tggatgcagca	11460
tagtcgggac aacgaagcgt tcagggaggc gctgctgaat atcaccgagc ccgagggccg	11520
ctggctcctg gacctggatg acattctgca gagcatcgtg gtgcaggagc ggggctgcc	11580
gctgtccgag aagctggcgg ccatcaactt ctcggtgctg agtttgggca agtactacgc	11640
taggaagatc tacaagacc cgtacgtgcc catagacaag gaggtgaaga tcgacgggtt	11700
ttacatgcgc atgacctga aagtctgac cctgagcgac gatctggggg tgtaccgcaa	11760
cgacaggatg caccgtgcgg tgagcgccag caggcggcgc gagctgagcg accaggagct	11820
gatgcatagt ctgcagcggg ccctgaccgg ggccgggacc gagggggaga gctactttga	11880
catgggcgcg gacctgcact ggcagcccag ccgcccggcc ttggaggcgg cggcaggacc	11940
ctacgtagaa gaggtggacg atgaggtgga cgaggagggc gactacctgg aagactgatg	12000
gcgcgaccgt atttttgcta gatgcaacaa caacagccac ctctgatcc cgcgatgcgg	12060
gcggcgtgc agagccagc gtccggcatt aactcctcgg acgattggac ccaggccatg	12120
caacgcata tggcgtgac gaccgcaac cccgaagcct ttagacagca gcccaggcc	12180
aaccgctct cggccatcct ggaggccgtg gtgccctcgc gctccaaccc cagcacgag	12240
aaggtcctgg ccatcgtgaa cgcgctggtg gagaacaagg ccatccgcgg cgacaggcc	12300
ggcctggtgt acaacgcgt gctggagcgc gtggcccgt acaacagcac caacgtgcag	12360
accaacctgg accgcatggt gaccgacgtg cgcgaggccg tggcccagcg cgagcggttc	12420
caccgcgagt ccaacctggg atccatggtg gcgctgaacg ccttcctcag caccagccc	12480
gccaacgtgc cccggggcca ggaggactac accaacttca tcagcgcct gcgcctgatg	12540
gtgaccgagg tgccccagag cgaggtgtac cagtccgggc cggactactt cttccagacc	12600
agtgcgcagg gcttgacgac cgtgaacctg agccaggctt tcaagaactt gcagggcctg	12660
tggggcgtgc aggccccgt cggggaccgc gcgacggtgt cgagcctgct gacgccgaac	12720
tcgcgcctgc tgetgctgct ggtggcccc ttcacggaca gcggcagcat caaccgaac	12780
tcgtacctgg gctacctgat taacctgtac cgcgaggcca tcggccaggc gcacgtggac	12840
gagcagacct accaggagat caccacgtg agccgcgccc tgggccagga cgaccgggc	12900
aacctggaag ccacctgaa ctttttgctg accaaccggt cgcagaagat cccgccccag	12960

tacgcgctca gcaccgagga ggagcgcatac ctgcgttacg tgcagcagag cgtgggcctg	13020
ttcctgatgc aggagggggc cacccccagc gccgcgctcg acatgaccgc gcgcaacatg	13080
gagcccagca tgtacgccag caaccgcccg ttcataata aactgatgga ctacttgcac	13140
cgggcggcgc ccatgaatic tgactatttc accaacgcca tcctgaatcc ccactggctc	13200
ccgcccccg ggttctacac gggcgagtag gacatgcccg accccaatga cgggttcctg	13260
tgggacgatg tggacagcag cgtgttctcc ccccgaccgg gtgctaacga gcgccccttg	13320
tggaagaagg aaggcagcga ccgacccccg tcctcggcgc tgtccggccg cgagggtgct	13380
gccgcggcgc tgcccaggcg gccagtcct tccccagct tgcccttctc gctgaacagt	13440
atccgcagca gcgagctggg caggatcacg cccccgcgt tgctgggcga agaggagtac	13500
ttgaatgact cgctgttag acccgagcgg gagaagaact tccccataa cgggatagaa	13560
agcctggtgg acaagatgag ccgctggaag acgtatgcgc aggagcacag ggacgatccc	13620
cgggcgtcgc agggggccac gagccggggc agcgcgccc gtaaacgccg gtggcacgac	13680
aggcagcggg gacagatgtg ggacgatgag gactccgccc acgacagcag cgtgttgac	13740
ttgggtggga gtggaaccc gttcgtcac ctgcgcccc gtatcgggcg catgatgtaa	13800
gagaaaccga aaataaatga tactcaccaa ggccatggcg accagcgtgc gttcgtttct	13860
tctctgttgt tgttgtatct agtatgatga ggcgtgcgta cccggagggt cctcctccct	13920
cgtacgagag cgtgatgcag caggcgatgg cggcggcggc gatgcagccc ccgctggagg	13980
ctccttacgt gccccgcgg tacttgccgc ctacggaggg gcggaacagc attcgttact	14040
cggagctggc acccttgtac gataccacc ggttgtacct ggtggacaac aagtcggcgg	14100
acatgcctc gcigaactac cagaacgacc acagcaactt cctgaccacc gtggtgcaga	14160
acaatgactt cacccccacg gaggccagca ccagaccat caactttgac gagcgtcgc	14220
ggtggggcgg ccagctgaaa accatcatgc acaccaacat gcccaacgtg aacgagtcca	14280
tgtacagcaa caagttcaag gcgcgggtga tggctctccg caagaccccc aatggggtga	14340
cagtgcaga ggattatgat ggtagtcagg atgagctgaa gtatgaatgg gtggaatttg	14400
agctgcccga aggcaacttc tcggtgacca tgaccatcga cctgatgaac aacgccatca	14460
tcgacaatta cttggcggtg gggcggcaga acggggtgct ggagagcgac atcggcgtga	14520
agttcgacac taggaacttc aggtcgggct gggaccccg gaccgagctg gtcagccccg	14580
gggtgtacac caacgaggct ttccatcccg atattgtctt gctgcccggc tcgggggtgg	14640
acttcaccga gagccgcctc agcaacctgc tgggcattcg caagaggcag cccttcagg	14700
aaggcttcca gatcatgtac gaggatctgg aggggggcaa catccccgcg ctcctggatg	14760
tcgacgccta tgagaaaagc aaggaggatg cagcagctga agcaactgca gccgtagcta	14820



ccgcctctac cgaggtcagg ggcgataatt ttgcaagcgc cgcagcagtg gcagcggccg	14880
aggcggtga aaccgaaagt aagatagtca ttcagccggt ggagaaggat agcaagaaca	14940
ggagctacaa cgtactaccg gacaagataa acaccgccta ccgcagctgg tacctagcct	15000
acaactatgg cgaccccgag aagggcgtgc gtcctggac gctgctcacc acctcggacg	15060
tcacctgcgg cgtggagcaa gtctactggt cgtgcccga catgatgcaa gaccgggtca	15120
ccttcgctc cagcgtcaa gttagcaact acccggtggt gggcgccgag ctctgcccg	15180
tctactcaa gagttcttc aacgagcagg ccgtctactc gcagcagctg cgcgccttca	15240
cctcgcttac gcacgtcttc aaccgttcc ccgagaacca gatcctcgtc cgcgcgccc	15300
cgccccacat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc	15360
cgctgcgcag cagtatccgg ggagtccagc gcgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca	15420
cctgccccta cgtctacaag gccctgggca tagtcgcgcc gcgcgtcttc tcgagccgca	15480
ccttctaaat gtccattctc atctcgccca gtaataacac cggttggggc ctgcgcgcgc	15540
ccagcaagat gtacggaggc gtcgccaac gtcacacgca acaccccggt cgcgtgcgcg	15600
ggcacttccg cgtccctgg ggcgcctca agggcccggt gcggtcgcgc accaccgtcg	15660
acgacgtgat cgaccagggt gtggccgacg cgcgcaacta cacccccgc gccgcgccc	15720
tctccaccgt ggacgccgtc atcgacagcg tggtagcgga cgcgcgccgg tacgcccgcg	15780
ccaagagccg gcggcggcgc atcgccggc ggaccggag cacccccgc atgcgcgcgg	15840
cgcgagcctt gtcgcgcagg gccaggcgca cgggacgcag ggccatgctc agggcgccca	15900
gacgcgggc ttcaggcgcc agcgcggca ggaccggag acgcgcggcc acggcgccg	15960
cagcgccat cgccagcatg tcccggcg gcgagggaa cgtgtactgg gtgcgcgacg	16020
ccgccaccg tgtgcgcgtg cccgtgcga cccgcccc tcgcacttga agatgttcac	16080
ttcgcatgt tgatgtgtcc cagcgccgag gaggatgtcc aagcgcaat tcaaggaaga	16140
gatgctccag gtcacgcgc ctgagatcta cggccctgcg gtggtgaagg aggaaagaaa	16200
gccccgaaa atcaagcggg tcaaaaagga caaaaaggaa gaagaaagt atgtggacgg	16260
attggtggag ttgtgcgcg agttcgcccc ccggcggcgc gtgcagtggc gcggcgga	16320
ggtgaaccg gtgctgagac ccggcaccac cgtggtcttc acgcccggcg agcgtccgg	16380
caccgttcc aagcgtcct acgacgaggt gtacggggat gatgatattc tggagcaggc	16440
ggccgagcgc ctggcgagt ttgcttacgg caagcgagc cgttccgcac cgaaggaaga	16500
ggcgggtgtc atcccgtgg accacggcaa cccacgccg agcctcaagc ccgtgacctt	16560

gcagcaggtg ctgccgaccg cggcgcccg cggggggttc aagcgcgagg gcgaggatct	16620
glacccacc atgcagctga tgggtcccaa gcgccagaag ctggaagacg tgctggagac	16680
catgaaggtg gaccgagacg tgcagcccga ggtcaaggtg cggcccatca agcaggtggc	16740
cccgggcctg ggcgtagcaga ccgtggacat caagattccc acggagccca tggaaacgca	16800
gaccgagccc atgatcaagc ccagcaccag caccatggag gtgcagacgg atccctggat	16860
gccatcggtc cctagtcgaa gacccggcg caagtacggc gcggccagcc tgctgatgcc	16920
caactacgcg ctgcatcctt ccatcatccc cagccgggc taccgcgga cgcgttcta	16980
ccgcggtcat accagcagcc gccgccgcaa gaccaccact cgccgccgc gtcgccgcac	17040
cgccgctgca accaccctg ccgccctggt gcggagagtg taccgccgc gccgccgacc	17100
tctgaccctg ccgcgcgcg gctaccacc gagcatcgcc atttaactt tcgccagctt	17160
tgcatgcaa tggccctcac atgccgctt cgcgttccca ttacgggcta ccgaggaaga	17220
aaaccgcgc gtagaaggct ggccgggaac gggatgcgtc gccaccacca ccggcgcgcg	17280
cgcgccatca gcaagcggtt ggggggaggc ttctgccc cgctgatccc catcatcgcc	17340
gcggcgatcg gggcgatccc cggcattgct tccgtggcgg tgcaggcctc tcagcgccac	17400
tgagacacac ttggaacat cttgtaataa acccatggac tctgacgctc ctggtcctgt	17460
gatgtgtttt ctagacaga tggaagacat caatttttcg tccctggctc cgcgacacgg	17520
cacgcggcgg ttcatgggca cctggagcga catcggcacc agccaactga acggggcgcg	17580
cttcaattgg agcagtctct ggagcgggct taagaatttc ggggtccacg ttaaaccta	17640
tggcagcaag gcgtggaaca gcaccacagg gcaggcgtg agggataagc tgaaagagca	17700
gaacttcag cagaaggtag tcgatgggct cgcctcgggc atcaacgggg tggtagacct	17760
ggccaaccag gccgtgcagc ggcagatcaa cagccgctg gaccgggtgc cggcccgcg	17820
ctccgtggag atgccgcagg tggaggagga gctgcctccc ctggacaagc ggggcgagaa	17880
gcgacccgc ccgatgcgg aggagacgct gctgacgcac acggacgagc cggcccgta	17940
cgaggaggcg gtgaaactgg gtctgcccac cagcgggccc atcgcgccc tggccaccgg	18000
ggtgctgaaa cccgaaaagc ccgagacct ggacttgcct cctccccagc ctccccgccc	18060
ctctacagt gctaagcccc tgcccggtt ggccgtggcc cgcgcgcgac ccgggggcac	18120
cggccgccc catgcgaact ggcagagcac tctgaacagc atcgtgggtc tgggagtga	18180
gagtgtgaag cgcgcccgt gctattaaac ctaccgtagc gcttaacttg cttgtctgtg	18240
tgtgtatgta ttaatgtgcc gccgccgtg tccaccagaa ggaggagtga agaggcgcgt	18300
cgccgagttg caagatggcc accccatga tctgcccga gtggcggtac atgcacatcg	18360
ccggacagga cgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagtttgcc cgcgccacag	18420

acacctactt cagtctgggg aacaagttaa ggaacccac ggtggcgccc acgcacgatg	18480
tgaccaccga ccgcagccag cggctgacgc tgcgcttcgt gccctggac cgcgaggaca	18540
acacctactc gtacaaagtg cgctacacgc tggccgtggg cgacaaccgc gtgctggaca	18600
tggccagcac ctactttgac atccgcggcg tgctggatcg gggccctagc ttcaaaccct	18660
actccggcac cgcctacaac agtctggccc ccaagggagc acccaact tgtcagtgga	18720
catataaagc cgatggtgaa actgccacag aaaaaaccta tacatatgga aatgcacccg	18780
tgcagggcat taacatcaca aaagatggta ttcaacttgg aactgacacc gatgatcagc	18840
caatctacgc agataaaacc tatcagcctg aacctcaagt gggatgatgt gaatggcatg	18900
acatcactgg tactgatgaa aagtatggag gcagagctct taagcctgat accaaaatga	18960
agccttgta tggttctttt gccaaacctt ctaataaaga aggaggtcag gcaaagtga	19020
aaacaggaac aggcactact aaagaatatg acatagacat ggctttcttt gacaacagaa	19080
gtgcggctgc tgctggccta gctccagaaa ttgttttgta tactgaaaat gtggatttgg	19140
aaactccaga tacccatatt gtatacaaag caggcacaga tgacagcagc tcttctatta	19200
atttgggtca gcaagccatg cccaacagac ctaactacat tggtttcaga gacaacttta	19260
tcgggctcat gtactacaac agcactggca atatgggggt gctggccggt caggcttctc	19320
agctgaatgc tgtggttgac ttgcaagaca gaaacaccga gctgtcctac cagctcttgc	19380
ttgactctct gggtagacaga acccggtatt tcagtatgtg gaatcaggcg gtggacagct	19440
atgatcctga tgtgcgcatt attgaaaatc atggtgtgga ggatgaactt cccaactatt	19500
gtttccctct ggatgctgtt ggcagaacag atacttatca gggaattaag gctaattgaa	19560
ctgatcaaac cacatggacc aaagatgaca gtgtcaatga tgctaagtga ataggcaagg	19620
gtaatccatt cgccatggaa atcaacatcc aagccaacct gtggaggaaac ttcctctacg	19680
ccaacgtggc cctgtacctg cccgactctt acaagtacac gccggccaat gttaccctgc	19740
ccaccaacac caacacctac gattacatga acggccgggt ggtggcgccc tcgctggtgg	19800
actctacat caacatcggg gcgcgtggt cgctggatcc catggacaac gtgaaccctt	19860
tcaaccacca ccgcaatgcg gggctgcgt accgctccat gtcctgggc aacgggcgt	19920
acgtgccctt ccacatccag gtgccccaga aatttttcgc catcaagagc ctctgctcc	19980
tgcccggtc ctacacctac gactggaact tccgaagga cgtcaacatg atcctgcaga	20040
gtccctcgg caacgacctg cgcacggacg gggcctccat ctcttcacc agcatcaacc	20100
tctacgccac cttcttcccc atggcgcaaca acacggcctc cacgctcgag gccatgctgc	20160
gcaacgacac caacgaccag tccttcaacg actacctctc ggcgccaac atgctctacc	20220
ccatcccggc caacgccacc aacgtgccca tctccatccc ctgcgcaac tgggcccct	20280

tccgcggctg gtccttcacg cgtctcaaga ccaaggagac gccctcgtg ggctccgggt	20340
tcgacccta ctctgtctac tcgggtcca tccctacct cgacggcacc ttctacctca	20400
accacacctt caagaaggte tccatcacct tcgactctc cgtcagctgg cccggcaacg	20460
accggctcct gacgccaac gagttcgaaa tcaagcgac cgtcgacggc gagggctaca	20520
acgtggccca gtgcaacatg accaaggact ggttcttggg ccagatgtg gccactaca	20580
acatcggcta ccagggttc tacgtgccc agggctacaa ggaccgatg tactcttct	20640
tccgcaactt ccagcccatg agccgccagg tggtaggacga ggtcaactac aaggactacc	20700
aggccgtcac cctggcctac cagcacaaca actcgggctt cgtcggctac ctgcgcca	20760
ccatgcgcca gggccagccc taccgccca actacccta cccgtcatc ggcaagagcg	20820
ccgtcaccag cgtcaccag aaaaagtcc tctgcacag ggtcatgtg cgcacctct	20880
tctccagcaa ctcatgtcc atgggcgcgc tcaccacct cggccagaac atgtctatg	20940
ccaactccgc ccacgcgcta gacatgaatt tcgaagtcga cccatggat gagtccacc	21000
ttctctatgt tgtttcgaa gtcttcgacg tcgtccgagt gcaccagccc caccgcggcg	21060
tcacagagge cgtctacctg cgcacccct tctggccgg taacgccacc acctaaagtc	21120
ttgtttcttg caagccatgg ccgcgggctc cggcgagcag gagtcaggg ccatcatccg	21180
cgacctgggc tgcgggacct acttcttggg caccttcgat aagcgcttc cgggattcat	21240
ggccccgcac aagtggcct gcgccatcgt caacacggcc ggccgcgaga cgggggcca	21300
gcactggctg gccttcgct ggaacccgcg ctgcaacacc tgctacctt tcgaccctt	21360
cgggttctcg gacgagcgcc tcaagcagat ctaccagttc gagtacgagg gcctgtgcg	21420
ccgcagcgcc ctggccaccg aggaccgtg cgtcacctg gaaaagtcca ccagaccgt	21480
gcagggtccg cgtcggccg cctgcgggct ctctgtctgc atgttctgc acgcttctg	21540
gcactggccc gaccgcccc tggacaagaa cccaccatg aacttctga cgggggtgcc	21600
caacggcatg ctccagtcgc ccaggtgga acccaccctg cgccgaacc aggaggcgt	21660
ctaccgttc ctcaactccc actccgcta ctctcgtcc caccgcgcg gcacgagaa	21720
ggccaccgcc ttgaccgca tgaatcaaga catgtaaacc gtgtgtgtat gttaaatgtc	21780
tttaataaac agcactttca tgttacacat gcactgaga tgatttattt agaaatcgaa	21840
agggttctgc cgggtctcgg catggcccgc gggcaggac acgttcgga acttggtactt	21900
ggccagccac ttgaactcgg ggatcagcag ttgggcagc ggggtgtcgg ggaaggagtc	21960
ggtccacagc ttccgcgtca gttgcagggc gccagcagg tcgggcgcgg agatcttgaa	22020

atcgcagttg ggacccgcgt tctgcgcgcg ggagttgcgg tacacggggt tgcagcactg	22080
gaacaccatc agggccgggt gcttcacgct cgccagcacc gtcgcgtcgg tgatgctctc	22140
cacgtcgagg tctcggcgt tggccatccc gaagggggtc atcttcagg tctgccttcc	22200
catggtgggc acgcaccggg gcttctgggt gcaatcgag tgcaggggga tcagcatcat	22260
ctgggccttg tggcggttca tccccgggt cafggccttc atgaaagcct ccaattgcct	22320
gaacgcctgc tgggccttgg ctccctcggg gaagaagacc ccgcaggact tgctagagaa	22380
ctggttgggt gcgcaccggg cgtcgtgcac gcagcagcgc gcgtcgttgt tggccagctg	22440
caccacgtg cgcaccagc ggttctgggt gatcttgcc cggtcggggt tctccttcag	22500
cgcgcgctgc ccgttctgc tcgccacatc catctcgatc atgtgctcct tctggatcat	22560
ggtggtccc tgcaggcacc gcagcttgcc ctggcctcg gtgcaccgt gcagccacag	22620
cgcgaccgg gtgcactccc agttcttgtg ggcgatctgg gaatgcgct gcacgaagcc	22680
ctgcaggaag cggcccatca tgggtgtcag ggtcttgtt ctagtgaagg tcagcggaat	22740
gccgcggtgc tctcgttga tgtacagggt gcagatgcgg cggtacacct cgccctgctc	22800
gggcatcagc tggaagtgg ctttcagggt ggtctccacg cggtagcgggt ccatcagcat	22860
agtcatgatt tccataacct tctcccaggc cgagacgatg ggagggctca tagggttctt	22920
caccatcacc ttagcgctag cagccgcggc cagggggtcg ctctcgtcca ggtctcaaa	22980
gtccgccttg ccgtccttct cgggtgacccg caccgggggg tagctgaagc ccacggccgc	23040
cagctcctcc tcggcctgct tttcgtctc gctgtcctgg ctgacgtcct gcaggaccac	23100
atgcttggtc ttgcggggtt tcttcttggg cggcagcggc ggcgagatg ttggagatgg	23160
cgagggggag cgcgagttct cgctcaccac tactatctct tctcttctt ggtccgaggc	23220
cacgcggcgg taggtatgct tcttcggggg cagaggcgga ggcgacgggc tctcgccgc	23280
gcgacttggc ggatggetgg cagagccct tccgcgttcg ggggtgcgt cccggcggcg	23340
ctctgactga ctctctccgc ggccggccat tgtgttctcc tagggaggaa caacaagcat	23400
ggagactcag ccacgccaa cctcgccatc tgcaccacc gccgacgaga agcagcagca	23460
gcagaatgaa agcttaaccg ccccgccgc cagccccgc acctccgacg cggccgtccc	23520
agacatgcaa gagatggagg aatccatcga gattgacctg ggctatgtga cggccgcga	23580
gcacgaggag gagctggcag tgcgttttc acaagaagag atacaccaag aacagccaga	23640
gcaggaagca gagaatgagc agagtcaggc tgggctcgag catgacggcg actacctcca	23700
cctgagcggg ggggaggacg cgctcatcaa gcacttgcc cggcaggcca ccacgtcaa	23760
ggatgcgctg ctcgaccga ccgaggtgcc cctcagcgtg gaggagctca gccgcgcta	23820
cgagttgaac ctcttctgc cgcgctgcc cccaagcgc cagccaatg gcactgcga	23880

gccaacccg cgctcaact tctacccggt cttcgcggtg cccgaggccc tggccaccta	23940
ccacatcttt ttcaagaacc aaaagatccc cgtctcctgc cgcgccaacc gcaccgcgc	24000
cgacgccctt ttcaacctgg gtcccggcgc ccgctacct gatatgcct ccttggaaga	24060
ggttccaag atcttcgagg gtctgggcag cgacgagact cgggccgcga acgctctgca	24120
aggagaagga ggagagcatg agcaccacag cgccctggtc gatttgaag gcgacaacgc	24180
gcggctggcg gtgctcaaac gcacggtcga gctgacccat ttgcctacc cggctctgaa	24240
cctgcccccc aaagtcatga gcgcggtcat ggaccaggtg ctcatcaagc gcgcgtcgcc	24300
catctccgag gacgaggga tgcaagactc cgaggagggc aagcccgagg tcagcgacga	24360
gcagctggcc cgggtggctgg gtcctaatac tagtccccag agtttgaag agcggcgcaa	24420
actcatgatg gccgtggtcc tggtagaccg ggagctggag tgcctgcgcc gcttcttcgc	24480
cgacgcggag accctgcga aggtcgagga gaacctgcac tacctcttca ggcacgggtt	24540
cgtagccag gcctgcaaga tctccaacgt ggagctgacc aacctggtct cctacatggg	24600
catcttgac gagaaccgcc tggggcagaa cgtgctgcac accaccctgc gcggggaggc	24660
ccggcgagac tacatccgag actgcgtcta cctctacctc tgccacacct ggacgacggg	24720
catggcgctg tggcagcagt gtctggagga gcagaacctg aaagagctct gcaagctcct	24780
gcagaagaac ctcaagggtc tgtggaccgg gttcgacgag cgcaccaccg cctcgacct	24840
ggccgacctc attttcccg agcgctcag gctgacgctg cgcaacggcc tgcccactt	24900
tatgagccaa agcatgttcg aaaactttcg ctctttcatc ctggaacgt ccggaatcct	24960
gccccacc tgctccgcgc tgccctcgga cttcgtgccg ctgaccttcc gcgagtgcc	25020
cccgcgctg tggagccact gctacctgct gcgcctggcc aactacctgg cctaccactc	25080
ggacgtgatc gaggacgtca gcggcgaggc cctgctcgag tgccactgcc gctgcaacct	25140
ctgcacgccg caccgtccc tggcctgcaa cccccagctg ctgagcgaga cccagatcat	25200
cggcaccttc gatttgaag ggcccagcga aggcgagggt tcagcccca aggggggtct	25260
gaaactcacc ccggggctgt ggacctcggc ctacttgcgc aagtctgtgc ccgaggacta	25320
ccatcccttc gagatcaggt tctacgagga ccaatcccat ccgccaagg ccgagctgtc	25380
ggcctgcgtc atcaccagg gggcgatcct ggccaattg caagccatcc agaaatccc	25440
ccaagaattc ttgtgaaaa agggccgcgg ggtctacctc gacccccaga ccggtgagga	25500
gtcaacccc ggcttcccc aggatgcccc gaggaacaa gaagctgaaa gtggagctgc	25560
cggcgtgga ggatttgag gaagactggg agaacagcag tcaggcagag gaggaggaga	25620
tggaggaaga ctgggacagc actcaggcag aggaggacag cctgcaagac agtctggagg	25680
aagacgagga ggaggcagag gaggaggtgg aagaagcagc cgccgccaga ccgtcgtcct	25740

cggcggggga gaaagcaagc agcacggata ccatctccgc tccgggtcgg ggtcccgtc	25800
gaccacacag tagatgggac gagaccggac gattcccga cccaccacc cagaccggt	25860
agaaggagcg gcagggatc aagtcctggc gggggcaca aaacgccatc gtctctgt	25920
tgcaggcctg cgggggcaac atctccttca cccggcgcta cctgtcttc caccgcggg	25980
tgaactttcc ccgaacatc ttgcattact accgtcacct ccacagcccc tactacttcc	26040
aagaagaggc agcagcagca gaaaaagacc agcagaaaac cagcagctag aaaatccaca	26100
gcggcgccag caggtggact gaggatcgcg gcgaacgagc cggcgcaaac ccgggagctg	26160
aggaaccgga tctttccac cctctatgcc atcttccagc agagtcgggg gcaggagcag	26220
gaactgaaag tcaagaaccg ttctctgcgc tcgtcaccc gcagtgtgt gtatcacaag	26280
agcgaagacc aacttcagcg cactctcgag gacgccgagg ctctcttcaa caagtactgc	26340
gcgtcactc ttaaagagta gcccgcgcc gcccgatcgc agaaaaaggc gggaattacg	26400
tcacctgtgc ccttcgcct agccgcctcc acccatcatc atgagcaaag agattccac	26460
gccttacatg tggagctacc agccccagat gggcctggcc gccggtgccg ccaggacta	26520
ctccaccgc atgaattggc tcagcgccgg gccgcgatg atctcacggg tgaatgacat	26580
ccgcgccac cgaaccaga tactctaga acagtcagcg ctaccgcca cggccgcaa	26640
tcacctcaat ccgcgtaatt ggcccgcgc cctggtgtac caggaaatc cccagccac	26700
gaccgtacta ctccgcgag acgcccaggc cgaagtccag ctgactaact caggtgtcca	26760
gctggcgggc ggcgccacc tgtgtcgtca ccgcccgtc cagggtataa agcggctggt	26820
gatccggggc agaggcacac agctcaacga cgaggtggtg agctcttcgc tgggtctgcg	26880
acctgacgga gtcttcaac tcgccggatc ggggagatct tccttcacgc ctctcaggc	26940
cgctctgact ttggagagtt cgctctcgca gcccgcctcg ggtggcatcg gcacttcca	27000
gttcgtggag gaggtaact cctcgggtta cttaacccc ttctccggt ccccgcca	27060
ctaccggac gattcatcc cgaacttga cgccatcagc gattcgggtg acggctacga	27120
ttgaatgtcc catggtggcg cagctgacct agctcggtt cgacacctgg accactgccg	27180
ccgttccgc tcttctctc gggatctcgc cgagtttgcc tactttgagc tgcccagga	27240
gcacctcag gggccggccc acggagtgcg gatctctgc gaagggggcc tcgactcca	27300
cctgtctcgg atcttcagc agcgtccgat cctggtcgag cgcgagcaag gacagacct	27360
tctgactctg tactgcatc gcaaccacc cgccctgcat gaaagtcttt gttgtctgt	27420
gigtactgag tataataaaa gctgagatca gcgactactc cggacttccg tgtgttctg	27480



aatccatcaa ccagtcctttg ttcttcaccg ggaacgagac cgagctccag ctccagtgtg	27540
agccccacaa gaagtacctc acctggctgt tccagggtc cccgatcgcc gttgtcaacc	27600
actgcgacaa cgacggagtc ctgctgagcg gccctgcaa ccttactttt tccacccgca	27660
gaagcaagct ccagctcttc caacctttcc tccccgggac ctatcagtgc gtctcgggac	27720
cctgccatca caccttccac ctgatcccga ataccacagc gtcgctcccc gctactaaca	27780
acaaactaa cctccaccaa cgccaccgtc gcgaccttcc tgaatctaata actaccaccc	27840
acaccggagg tgagctccga ggtcaaccaa cctctgggat ttactacggc ccctgggagg	27900
tggttgggtt aatagcgcta ggcctagtgt cgggtgggct tttggttctc tgctacctat	27960
acctcccttg ctgttcgtac ttagtgggtc tgtgttgctg gtttaagaaa tggggaagat	28020
cacctagtgt agctgcggtg cgctgggtggc ggtgttgctt tcgattgtgg gactgggcgg	28080
tcgggtgtga gtgaaggaga aggccgatcc ctgcttgcat ttcaatccca acaaatgcca	28140
gtgagtttt cagcccgatg gcaatcggtg cgcggtactg atcaagtgcg gatgggaatg	28200
cgagaacgtg agaatcgagt acaataacaa gactcggaac aatactctcg cgtccgtgtg	28260
gcagcccggtg gaccccgagt ggtacaccgt ctctgtcccc ggtgctgacg gctccccg	28320
caccgtgaat aatactttca tttttgcgca catgtgcgac acggtcagt ggtatgagcaa	28380
gcagtacgat atgtggcccc ccacgaagga gaacatcgtg gtcttctcca tcgcttacag	28440
cctgtgcacg gcgctaata ccgctatcgt gtgcctgagc attcacatgc tcatectat	28500
tcgccccaga aataatgccg aaaaagaaaa acagccataa cgtttttttt cacacctttt	28560
tcagaccatg gcctctgtta aatttttgct ttattttgcc agtctcattg ccgtcattca	28620
tggaatgagt aatgagaaaa ttactattta cactggcact aatcacacat tgaaaggtcc	28680
agaaaaagcc acagaagttt catggtattg ttattttaat gaatcagatg tatctactga	28740
actctgtgga aacaataaca aaaaaaatga gagcattact ctcatcaagt ttcaatgtgg	28800
atctgactta accctaatta acatcactag agactatgta ggatgtatt atggaactac	28860
agcaggcatt tcggacatgg aattttatca agtttctgtg tctgaacca ccacgcctag	28920
aatgaccaca accacaaaaa ctacacctgt taccactatg cagctcacta ccaataacat	28980
ttttgccatg cgtcaaatgg tcaacaatag cactcaaccc accccacca gtgaggaaat	29040
tcccaaatcc atgattggca ttattgttgc ttagtggtg tgcatgttga tcatgcctt	29100
gtgcatggtg tactatgcct tctgtacag aaagcacaga ctgaacgaca agctggaaca	29160
cttactaagt gttgaatttt aattttttag aacctgaag atcctaggcc ttttaatttt	29220
ttctatcatt acctctgtc tatgcaattc tgacaatgag gacgttactg tcgttgcgg	29280
atcaaatat aactgaaag gtccagcgaa gggtatgctt tcgtggtatt gctattttgg	29340

atctgacact acagaaactg aattatgcaa tcttaagaat ggcaaaattc aaaattctaa	29400
aattaacaat tatatatgca atggtactga tctgatactc ctcaatatca cgaaatcata	29460
tgttgccagt tacacctgcc ctggagatga tctgacagt atgatttttt acaaagtaac	29520
tgttttgtat cccactactc cacctccacc caccacaact actcacacca cacacacaga	29580
tcaaaccgca gcagaggagg cagcaaagtt agccttgag gtccaagaca gttcatttgt	29640
tggcattacc cctacacctg atcagcgggtg tccggggctg ctatgcagcg gcattgtcgg	29700
tgtgctttcg ggattagcag tcataatcat ctgcatgttc atttttgctt gctgctatag	29760
aaggctttac cgacaaaaat cagaccact gctgaacctc tatgtttaat tttttccaga	29820
gcatgaagg cagttagcgc tctagttttt tgttctttga ttggcattgt tttttgcaat	29880
cctattccta aagttagctt tattaaagat gtgaatgtta ctgagggggg caatgtgaca	29940
ctggtaggtg tagagggtgc tgaaaacacc acctggacaa aataccacct caatgggtgg	30000
aaagatattt gcaattggag tgtattagtt tatacatgtg agggagttaa tcttaccatt	30060
gtcaatgcca cctcagctca aaatggtaga attcaaggac aaagtgtcag tgtatctaat	30120
gggtatttta cccaacatac ttttatctat gacgttaaag tcataccact gcctacgcct	30180
agcccaccta gcactaccac acagacaacc cacactacac agacaaccac atacagtaca	30240
ttaaatacagc ctaccaccac tacagcagca gaggttgcca gctcgtctgg ggtccgagtg	30300
gcatttttga tgtgggcccc atctagcagt cccactgcta gtaccaatga gcagactact	30360
gaatttttgt cactgtcga gagccacacc acagctacct ccagtgctt ctctagcacc	30420
gccaatctct cctcgtttc ctctacacca atcagtcctg ctactactcc tagccccgt	30480
cctcttccca ctccccgaa gcaaacagac ggcgcatgc aatggcagat caccctgctc	30540
attgtgatcg ggttggtcat cctggccgtg ttgctctact acatcttctg ccgccgatt	30600
cccaacgcgc accgcaagcc ggtctacaag cccatcattg tcgggcagcc ggagccgctt	30660
caggtggaag ggggtctaag gaatcttctc ttctcttta cagtatgggt attgaactat	30720
gattcctaga caattcttga tcaatttct tatctgctc ctccaagtct gtgccacct	30780
cgctctgggt gccaacgcca gtccagactg tattgggccc ttgcctctct acgtgctctt	30840
tgccttcacc acctgcatct gctgctgtag catagtctgc ctgcttatca ccttcttcca	30900
gttcattgac tggatctttg tgcgcatgc ctacctgcgc caccacccc agtaccgca	30960
ccagcgagtg gcgcggctgc tcaggctcct ctgataagca tgcgggctct gctacttctc	31020
gcgcttctgc tgttagtct ccccgctcc gtgcacccc ggtccccac ccagtcccc	31080
gaggaggtcc gcaaatgcaa attccaagaa ccttggaat tctcaaag ctaccgcaa	31140
aatcagaca tgcattccag ctggatcatg atcattggga tctgaacat tctggcctgc	31200

accctcatct ccttttgat ttaccctgc ttgactttg gttggaactc gccagaggcg	31260
ctctatctcc cgctgaacc tgacacacca ccacagcaac ctgaggcaca cgcactacca	31320
ccactacagc ctaggccaca atacatgcc atattagact atgaggccga gccacagcga	31380
cccatgctcc ccgtattag ttacttcaat ctaaccggcg gagatgactg acccactggc	31440
caacaacaac gtcaacgacc ttctcctgga catggacggc cgcgcctcgg agcagcgact	31500
cgcccaactt cgcatcgc agcagcagga gagagccgtc aaggagctgc aggatgcggt	31560
ggccatccac cagtgaaga gaggcattt ctgcctggtg aaacaggcca agatctccta	31620
cgaggtcact ccaaagacc atcgctctc ctacgagctc ctgcagcagc gccagaagtt	31680
cacctgcctg gtcggagtca accccatcgt catcaccag cagctggcg ataccaaggg	31740
gtgcatccac tgctcctcg actccccga ctgcgtccac actctgatca agaccctctg	31800
cggcctccgc gacctctcc ccatgaacta atcacccct tatccagtga aataaagatc	31860
atattgatga tgattttaca gaaataaaaa ataatcattt gatttgaaat aaagatacaa	31920
tcatattgat gatttgagtt taacaaaaaa ataaagaatc acttacttga aatctgatac	31980
caggtctctg tccatgtttt ctgccaacac cacttcactc cctcttccc agctctggta	32040
ctgcaggccc cggcgggctg caaacttcct ccacacgtg aaggggatgt caaatctctc	32100
ctgtccctca atcttcattt tatcttctat cagatgtcca aaaagcgcgt ccgggtggat	32160
gatgacttcg acccgtcta cccctacgat gcagacaacg caccgaccgt gcccttcac	32220
aaacccccct tctctcttc agatggattc caagagaagc cctgggggt gttgtccctg	32280
cgactggcgg acccgtcac caccaagaac ggggaaatca cctcaagct gggagagggg	32340
gtggacctcg attcctcggg aaaactcatc tccaacacgg ccaccaaggc cgccgccct	32400
ctcagttttt ccaacaacac catttccctt aacatggatc accctttta cactaaagat	32460
ggaaaattat ccttacaagt ttctccacca ttaaataac tgagaacaag cattctaac	32520
acactagctt taggttttgg atcaggttta ggactccgtg gctctgcctt ggcagtacag	32580
ttagtctctc cacttacatt tgatactgat ggaacataa agcttacctt agacagaggt	32640
ttgcatgtta caacaggaga tgcaattgaa agcaacataa gctgggctaa aggtttaaaa	32700
tttgaagatg gagccatagc aaccaacatt ggaatgggt tagagtttgg aagcagtagt	32760
acagaaacag gtgttgatga tgcttaccba atccaagtta aacttggatc tggccttagc	32820
tttgacagta caggagccat aatggctggt aacaaagaag acgataaact cactttgtgg	32880
acaacacctg atccatcacc aaactgtcaa atactcgcag aaaatgatgc aaaactaaca	32940

ctttgcttga ctaaatgtgg tagtcaaata ctggccactg tgtcagtcctt agttgttagga	33000
agtggaaacc taaaccccat tactggcacc gtaagcagtg ctcaggtgtt tctacgtttt	33060
gatgcaaacg gtgttctttt aacagaacat tctacactaa aaaaatactg ggggtatagg	33120
caggagata gcatagatgg cactccatat accaatgctg taggattcat gcccaattta	33180
aaagcttata caaagtcaca aagtcttact actaaaaata atatagtagg gcaagtatac	33240
atgaatggag atgtttcaaa acctatgctt ctcactataa ccttcaatgg tactgatgac	33300
agcaacagta catattcaat gtcattttca tacacctgga ctaatggaag ctatgttgga	33360
gcaacatttg gggctaactc ttataccttc tcatacatcg cccaagaatg aacactgtat	33420
cccacctgc atgccaaccc tccccaccc actctgtgga acaaactctg aaacacaaaa	33480
taaaataaag ttcaagtgtt ttattgattc aacagtttta caggattcga gcagttattt	33540
ttctccacc ctcccaggac atggaataca ccacctctc ccccgccaca gccttgaaca	33600
tctgaatgcc attggtgatg gacatgcttt tggctctccac gttccacaca gtttcagagc	33660
gagccagtct cgggtcggtc agggagatga aacctccgg gcactccgc atctgcacct	33720
cacagctcaa cagctgagga ttgtcctcgg tggtcgggat cacggttatc tggaagaagc	33780
agaagagcgg cggltgggaat catagtccgc gaacgggatc ggccggtggt gtcgcatcag	33840
gccccgcagc agtcgctgcc gccgccgctc cgtcaagctg ctgctcaggg ggtccgggtc	33900
cagggactcc ctcagcatga tgcccacggc cctcagcacc agtcgtcttg tgccggcgggc	33960
gcagcagcgc atgcggtatc cgtcagggtc gctgcagtac gtgcaacaca gaaccaccag	34020
gttgttcaac agtccatagt tcaaacgct ccagccgaaa ctcatcgcg gaaggatgct	34080
accacgtgg ccgtcgtacc agatcctcag gtaaatcaag tggtgcccc tccagaacac	34140
gctgcccacg tacatgatct ccttgggcat gtggcggttc accacctccc ggtaccacat	34200
cacctctggt ttgaacatgc agccccggat gatcctgcgg aaccacaggg ccagcaccgc	34260
cccgccgcc atgcagcgaa gagaccccg gtcccggcaa tggcaatgga ggaccaccg	34320
ctcgtaccg tggtatcatc gggagctgaa caagtctatg ttggcacagc acaggcatat	34380
gctcatgcat ctcttcagca ctctcaactc ctcgggggtc aaaaccatat ccagggcac	34440
ggggaactct tgaggacag cgaacccgc agaacagggc aatcctcgca cagaacttac	34500
attgtgatg gacagggtat cgcaatcagg cagcaccggg tgatcctcca ccagagaagc	34560
gcgggtctcg gtctcctcac agcgttgtaa gggggccggc cgatacgggt gatggcgga	34620
cgcggtgat cgtgttcgag accgtgtcat gatgcagttg ctttcggaca ttttcgtact	34680
tgctgtagca gaacctggtc cgggcgctgc acaccgatc cggcgcgcg tctcgcgct	34740
tggaacgctc ggtgttgaaa ttgtaaaaca gccactctct cagaccgtgc agcagatcta	34800

gggcctcagg agtgatgaag atcccatcat gcctgatggc tctgatcaca tcgaccaccg 34860  
 tggaatgggc cagaccacgc cagatgatgc aattttgttg ggtttcgggtg acggcggggg 34920  
 aggaagaac aggaagaacc atgattaact tttaatccaa acggtctcgg agtacttcaa 34980  
 aatgaagatc gcggagatgg cacctctcgc ccccgctgtg ttggtggaaa ataacagcca 35040  
  
 ggtcaaaggt gatacggttc tcgagatgtt ccacgggtggc ttccagcaaa gcctccacgc 35100  
 gcacatccag aaacaagaca atagcgaaag cgggaggggtt ctctaattcc tcaatcatca 35160  
 tgttacactc ctgcaccatc cccagataat ttctattttt ccagccttga atgattcgaa 35220  
 ctagtctgtg aggtaaatcc aagccagcca tgataaagag ctgcgcgaga gcgcctcca 35280  
 ccggcattct taagcacacc ctcataattc caagatattc tgctcctggt tcacctgcag 35340  
 cagattgaca agcggaatat caaaatctct gccgcgatcc ctgagctcct ccctcagcaa 35400  
 taactgtaag tactctttta tatctctctc gaaattttta gccataggac caccaggaat 35460  
  
 aagattaggg caagccacag tacagataaa ccgaagtcct cccagtgag cattgccaaa 35520  
 tgcaagactg ctataagcat gctggctaga cccggtgata tcttccagat aactggacag 35580  
 aaaatcgccc aggaattttt taagaaaatc aacaaaagaa aaatcctcca ggtggacgtt 35640  
 tagagcctcg ggaacaacga tgaagtaaat gcaagcgtg cgttccagca tggtagtta 35700  
 gctgatctgt agaaaaaaca aaaatgaaca ttaaaccatg ctagcctggc gaacaggtgg 35760  
 gtaaactggt ctctccagca ccaggcaggc cacggggtct ccggcgcgac cctcgtaaaa 35820  
 attgtcgcta tgattgaaaa ccatcacaga gagacgttcc cgggtggccgg cgtgaatgat 35880  
  
 tcgacaagat gaatacacc cgggaacatt ggcgctccgg agtgaaaaaa agcgcccag 35940  
 gaagcaataa ggcactacaa tgctcagtct caagtccagc aaagcgatgc catgcggatg 36000  
 aagcacaaaa ttctcagggt cgtacaaaat gtaattactc cctcctgca caggcagcaa 36060  
 agccccgat cctccagggt acacatacaa agcctcagcg tccatagctt accgagcagc 36120  
 agcacacaac aggcgcaaga gtcagagaaa ggctgagctc taacctgtcc acccgctctc 36180  
 tgctcaatat atagcccaga tctacactga cgtaaaggcc aaagtctaaa aatacccgcc 36240  
 aaataatcac acacgccag cacacgcca gaaaccggtg acacactcaa aaaaatagc 36300  
  
 gcacttctc aaacgccc aaactgccgtc atttccgggt tcccagcta cgtcatcaaa 36360  
 acacgacttt caaattccgt gcacgttaa aaagtcacc cgccccgcc ctaacggtcg 36420  
 cccgtctctc agccaatcag cgccccgat ccccaaattc aaacacctca ttgcatatt 36480  
 aacgcgcaca aaaagtttga ggtatattat tgatgatgg 36519

<210> 105

<211> 36604

<212> DNA

<213> Simian adenovirus 23

<400> 105

catcatcaat aatatacttc aaacttttgg tgcgcgttaa tatgcaaatg agctgtttga	60
atttggggag ggaggaaggt gattggctgc gggagcggcg accgttaggg gcggggcggg	120
tgacgttttg atgacgtggc tatgaggcgg agccggtttg caagtctctg tgggaaaagt	180
gacgtcaaac gaggtgtggt ttgaacacgg aaatactcaa ttttcccgcg ctctctgaca	240
ggaaatgagg tgtttctggg cggatgcaag tgaaaacggg ccattttcgc gcgaaaactg	300
aatgaggaag tgaaaatctg agtaatttcg cgtttatggc agggaggagt atttgccgag	360
ggccgagtag acittgaccg attacgtggg ggtttcgatt accgtatatt tcacctaaat	420
ttccgcgtac ggtgtcaaag tccggtgttt ttacgtaggc gtcagctgat cgccagggta	480
tttaaacctg cgctctctag tcaagaggcc actcttgagt gccagcgagt agagttttct	540
cctccgcgcc gcgagtcaga tctacacttt gaaagatgag gcacctgaga gacctgcccg	600
gtaatgtttt cctggctact gggaacgaga ttctggaatt ggtggtggac gccatgatgg	660
gtgacgacct tccagagccc cctaccccat ttgaggcgcc ttcgctgtac gatttgtatg	720
atctggaggt ggatgtgccc gagagcgacc ctaacgagga ggcggtgaat gatttgttta	780
gcgatgccgc gctgctggct gccgagcagg ctaatacgga ctctggctca gacagcgatt	840
cctctctcca taccgccaga cccggcagag gtgagaaaaa gatccccgag cttaaagggg	900
aagagctcga cctgcgctgc tatgaggaat gcttgccctc gagcgatgat gaggaggacg	960
aggaggcgat tcgagctcgc gtgaaccagg gagtgaaaac tgcgggcgag agctttiagcc	1020
tggactgtcc tactctgccc ggacacggct gtaagtcttg tgaatttcat cgcataata	1080
ctggagataa gaatgtgatg tgtgccctgt gctatatgag agcttacaac cattgtgttt	1140
acagtaagtg tgattaactt tagttgggaa ggcagagggt gactgggtgc tgactggttt	1200
atttatgtat atgttttttt atgtgttagt cccgtctctg acgtagatga gacccccact	1260
tcagagtgca ttcatcacc cccagaaatt ggcgaggaac cgcccgaaga tattattcat	1320
agaccagtgt cagttagagt caccgggcgg agagcagctg tggagagttt ggatgacttg	1380
ctacagggtg gggatgaacc tttggacttg tgtaccgga aacgccccag gactaagtg	1440
ccacacatgt gtgtttactt aaggatgatg cagtatttat aggggtgtgga gtgcaataaa	1500
atccgtgttg actttaagtg cgtgttttat gactcagggg tggggactgt gggatatataa	1560
gcagggtcag acctgtgtgg tcagttcaga gcaggactca tggagatctg gactgtcttg	1620
gaagactttc accagactag acagttgcta gagaactcat cggaggaggat ctcttacctg	1680

tggagattct gcttcggtgg gcctctagct aagctagtct atagggccaa acaggattat	1740
aaggaacaat ttgaggatat tttagagagag tgcctggta tttttgactc tctcaacttg	1800
ggccatcagt ctcactttaa ccagagtatt ctgagagccc ttgacttttc tactcctggc	1860
agaactaccg ccgcggtagc cttttttgcc ttatttcttg acaaatggag tcaagaaacc	1920
catttcagca gggattaccg tctggactgc ttagcagtag cttttgagg aacatggagg	1980
tgccagcgcc tgaatgcaat ctccggctac ttgccagtac agccggtaga cacgctgagg	2040
atcctgagtc tccagtcacc ccaggaacac caacgccgcc agcagccgca gcaggagcag	2100
cagcaagagg aggaccgaga agagaacccg agagccggtc tggacctcc ggtggcggag	2160
gaggaggagt agctgacttg tttcccgagc tgcgccgggt gctgactagg tcttccagtg	2220
gacgggagag ggggattaag cgggagaggc atgaggagac tagccacaga actgaactga	2280
ctgtcagtct gatgagccgc aggcgcccag aatcggtgtg gtggcatgag gtgcagtgc	2340
aggggataga tgaggtctcg gtgatgcatg agaaatattc cctagaacaa gtcaagactt	2400
gttgggttga gcccaggat gattgggagg tagccatcag gaattatgcc aagctggctc	2460
tgaagccaga caagaagtac aagattacca aactgattaa tatcagaaat tctgtctaca	2520
tttcagggaa tggggccgag gtggagatca gtaccagga gaggtggcc ttcagatgtt	2580
gtatgatgaa tatgtaccgc ggggtggtgg gcatggaggg agtcacctt atgaacacga	2640
ggttcagggg tgatgggtat aatggggtgg tctttatggc caacaccaag ctgacagtgc	2700
acggtatctc cttctttggc ttcaataaca tgtgcatcga ggcttggggc agtgtttcag	2760
tgaggggatg cagcttttca gccaaactgga tgggggtcgt gggcagaacc aagagcaagg	2820
tgtcagttaa gaaatgcctg ttcgagaggt gccacctggg ggtgatgagc gagggcgaag	2880
ccaaagtcaa aactgcgcc tctaccgaga cgggtgctt tgtgtgatc aagggaatg	2940
cccaagtcaa gcataacatg atctgtgggg cctcgatga gcgcggctac cagatgctga	3000
cctgcgccgg tgggaacagc catatgctgg ccacctgca tgtggcctc caccgccga	3060
agacatggcc cgagttcgag cacaacgtca tgacctgtg caatgtgcac ctgggtctcc	3120
gccgaggcat gtcatgccc taccagtga acatgcaatt tgtgaagggt ctgctggagc	3180
ccgatccat gtccagagtg agcctgacgg ggtgtttga catgaatgtg gagctgtgga	3240
aaattctgag atatgatgaa tccaagacca ggtgccgggc ctgcgaatgc ggaggcaagc	3300
acgccaggct tcagcccgtg tgtgtggagg tgacggagga cctgcgacc gatcatttgg	3360
tgttgtcctg caacgggacg gatttcggt ccagcgggga agaactgac tagagtgagt	3420

agtgtttggg gctgggtgtg agcctgcatg aggggcagaa tgactaaaat ctgtggtttt 3480  
  
 ctgtgtgttg cagcagcatg agcgaagcg cctcctttga gggaggggta ttcagccctt 3540  
 atctgacggg gcgtctcccc tcctgggcgg gagtgcgtca gaatgtgatg ggatccacgg 3600  
 tggacggcgg gccctgtcag cccgcgaact ctcaaccct gacctacgcg accctgagct 3660  
 cctcgtcgtg ggacgcagct gccgcgcag ctgctgttcc cgccgccagc gccgtgcgcg 3720  
 gaatggccct gggcgccggc tactacagct ctctggtggc caactcgagt tccaccaata 3780  
 atccccccag ctgaacgag gagaagctgc tgctgtgat ggcccagctc gaggccctga 3840  
 cccagcgcct gggcgagctg acccagcagg tggctcagct gcaggcggag acgcgggccc 3900  
  
 cggttgccac ggigaaaacc aaataaaaaa tgaatcaata aataaacgga gacggttgtt 3960  
 gattttaaca cagagtcttg aatctttatt tgatttttcg cgcgcggtag gccctggacc 4020  
 accggtctcg atcattgagc acccggtgga tcttttccag gacccggtag aggtgggctt 4080  
 ggatgttag gtacatgggc atgagcccg cccgggggtg gagtagctc cattgcaggg 4140  
 cctcgtgctc ggggatggtg ttgtaaatca ccagtcata gcaggggcgc agggcgtggt 4200  
 gctgcacgat gtcttgagg aggagactga tggccacggg cagcccttg gtgtaggtgt 4260  
 tgacgaacct gttagctgg gaggatgca tgcgggggga gatgagatgc atcttgcct 4320  
  
 ggatcttag attggcgatg tcccccca gatcccgccg ggggttcatg ttgtgcagga 4380  
 ccaccagcac ggigtatccg gtgcacttgg ggaatttgc atgcaactg gaagggaagg 4440  
 cgtgaaagaa tttagagac cccttgtagc cgcccaggtt ttccatgcac tcatcatga 4500  
 tgatggcgat gggcccggtg gcggcggcct gggcaaagac gtttcggggg tcggacacat 4560  
 cgtagtgtg gtctgggtg agctcgtcat aggccatctt aatgaattg gggcggaggg 4620  
 tgcccagctg ggggacgaag gtgccctcga tcccgggggc gtagtgtccc tcgcagatct 4680  
 gcatctccca ggccttgagc tcggaggggg ggatcatgtc cacctgcggg gcgatgaaaa 4740  
  
 aaacggtttc cggggcgggg gagatgagct gggccgaaag caggttccgg agcagctggg 4800  
 acttgccga accggtgggg ccgtagatga ccccgatgac cggctgcagg tggtagttga 4860  
 gggagagaca gctgccgtcc tcgcggagga ggggggccac ctcgttcac atctcgcga 4920  
 catgcatgtt ctgcgcacg agttccgcca ggaggcgtc gccccccagc gagaggagct 4980  
 ctgacagca ggcgaagttt ttcagcggtc ttagtcgtc ggccatgggc attttggaga 5040  
 gggctctgtt caagagttcc agacggtccc agagctcggg gatgtgctct agggcatctc 5100  
 gatccagcag acctcctcgt ttcgcgggtt ggggcgactg cgggagtagg gcaccaggcg 5160



atgggcgtcc agcgaggcca gggctccgtc cttccagggc cgcaggggcc gcgtcagcgt 5220  
 ggtctccgtc acggtgaagg ggtgcgcgcc gggctgggcg cttgcgaggg tgcgttcag 5280  
 gctcatccgg ctggtcgaga accgtccccg gtcggcgccc tgcgcgtcgg ccaggtagca 5340  
 attgagcatg agttcgtagt tgagcgcttc ggccgcgtgg cccttggcgc ggagcttacc 5400  
 tttggaagtg tgtccgcaga cgggacagag gagggacttg agggcgtaga gcttgggggc 5460  
 gaggaagacg gactcggggg cgtaggcgctc cgcgccgag ctggcgaga cggctctgca 5520  
 ctccacgagc caggtgaggt cggggcggtt ggggtcaaaa acgaggttcc ctccgtgctt 5580

tttgatgcgt ttcttacctc tggcttccat gagctcgtgt ccccgctggg tgacaaagag 5640  
 gctgtccgtg tccccgtaga ccgactttat gggccgggtcc tcgagcgggg tcccgcggtc 5700  
 ctgctcgtag aggaaccccg cccactccga gacgaaggcc cgggtccagg ccagcacgaa 5760  
 ggaggccacg tgggaggggt agcggctgtt gtccaccagc ggggtccacct tctccaggtt 5820  
 atgcaagcac atgtccccct cgtccacatc caggaagggtg attggcttgt aagtgtaggc 5880  
 cacgtgaccg ggggtcccg cgggggggt ataaaagggg gcgggccct gctcgtctc 5940  
 actgtcttcc ggatcgtgt ccaggagcgc cagctgttgg ggtaggtatt ccctctcgaa 6000

ggcgggcatg acctcggcac tcagttgtc agtttctaga aacgaggagg attgatatt 6060  
 gacggtgccg ttggagacgc ctttcatgag cccctcgtcc atttggtcag aaaagacgat 6120  
 ctttttgttg tcgagcttgg tggcgaagga gccgtagagg gcgttggaga gcagcttggc 6180  
 gatggagcgc atggtctggt tcttttctt gtccgcgcgc tccttggcgg cgatgttgag 6240  
 ctgcacgtac tcgcgcgcca cgcacttcca ttcggggaag acggtggtga gctcgtcggg 6300  
 cacgattctg acccgccagc cgcggttgtg cagggtgatg aggtccacgc tggtagccac 6360  
 ctgcgcgcgc aggggtcgt tggtagcga gaggcgccc cccttgcgcg agcagaaggg 6420

gggcagcggg tcagcatga gctcgtcggg ggggtcggcg tccacggtga agatgccggg 6480  
 caggagctcg ggtcgaagt agctgatgca ggtgccaga ttgtccagcg ccgcttgcca 6540  
 gtcgcgcacg gccagcgcgc gctcgtaggg gctgaggggc gtgcccagg gcatggggtg 6600  
 cgtgagcgcg gaggcgtaca tgccgcagat gtcgtagacg tagaggggt cctcaggac 6660  
 gccgatgtag gtggggtagc agcgcccccc gcggatgctg gcgcgcacgt agtcgtacag 6720  
 ctgctgcgag ggcgcgagga gcccgtgcc gaggttggag cgttgcggct tttcggcgcg 6780  
 gtagacgac tgccggaaga tggcgtggga gttgaggag atggtgggc tttggaagat 6840

gttgaagtgg gcgtggggca ggccgaccga gtccctgatg aagtgggcgt aggagtcctg 6900  
 cagcttggcg acgagctcg cgtgacgag gacgtccagg gcgcagtagt cgagggtctc 6960  
 ttggatgatg tcatactga gctggccctt ctgcttccac agctcgcggg tgagaaggaa 7020

ctcttcgcgg tccttcacgt actcttcgag gggaacccg tcctgatcgg cacggttaaga	7080
gcccaccatg tagaactggt tgacggcctt gtaggcgcag cagcccttct ccacggggag	7140
ggcgtaagct tgcgcggcct tgcgcaggga ggtgtgggtg agggcgaagg tgtcgcgcac	7200
catgaccttg aggaactggt gcttgaagtc gaggtcgtcg cagccgcctt gctcccagag	7260
ttggaagtcc gtgcgcttct ttagggcggg gttaggcaaa gcgaaagtaa catcgttgaa	7320
gaggatcttg cccgcgcggg gcatgaagtt gcgagtgatg cggaaaggct ggggcacctc	7380
ggccccggtt ttgatgacct gggcggcgag gacgatctcg tcgaagccgt tgatgttgtg	7440
cccgcacgat tagagtcca cgaatcgcgg gcggcccttg acgtggggca gcttcttgag	7500
ctcgtcgtag gtgagctcgg cggggtcgtt gagcccggtc tgctcgaggg cccagtcggc	7560
gacgtggggg ttggcgctga ggaaggaagt ccagagatcc acggccaggg cggctcgtcaa	7620
gcggtcccgg tactgacgga actgttggcc cacggccatt ttttcggggg tgacgcagta	7680
gaaggtgcgg gggtcgccgt gccagcggtc ccacttgagc tggagggcga ggtcgtgggc	7740
gagctcgacg agcggcgggt ccccgagag tttcatgacc agcatgaagg ggacgagctg	7800
cttgccgaag gaccccatcc aggtgtaggt ttccacatcg taggtgagga agagcctttc	7860
ggtgcgagga tgcgagccga tggggaagaa ctggatctcc tgccaccagt tggaggaatg	7920
gctgttgatg tgatggaagt agaaatgccg acggcgcgcc gagcactcgt gcttgtgttt	7980
atacaagcgt ccgcagtgtt cgcaacgtg cacgggatgc acgtgctgca cgagctgtac	8040
ctgggttctt ttggcgagga atttcagtgg gcagtggagc gctggcggct gcatctcgtg	8100
ctgtactacg tcttggccat cggcgtggcc atcgtctgcc tcgatggtgg tcatgctgac	8160
gagcccgcg cggaggcagg tccagacctc ggctcggacg ggtcggagag cgaggacgag	8220
ggcgcgagg ccggagctgt ccagggtcct gagacgtgc ggagtcaggt cagtgggcag	8280
cggcgcgcg cggttgactt gcaggagctt ttccaggcg cgcgggaggt ccagatggtg	8340
cttgatctcc acggcgccgt tgggtggctac gtccacggct tgcagggtgc cgtgccctg	8400
gggcgccacc accgtgcccc gtttcttctt gggcgtctgt tccatgtcgg tcagaagcgg	8460
cggcgaggac gcgcgccggg cggcaggggc ggctcggggc ccggaggcag gggcggcagg	8520
ggcacgtcgg cgcgcgcgc gggcaggttc tggtagtcg cccggagaag actggcgtga	8580
gcgacgacg gacggttgac gtectggatc tgacgcctct gggtagagc cacgggaccc	8640
gtgagtttga acctgaaaga gagttcgaca gaatcaatct cggatcgtt gacggcggcc	8700
tgccgcagga tctcttgac gtcgcccag ttgtcctggt aggcgatctc ggtcatgaac	8760
tgctcgatct cctcctctg aaggtctccg cggccggcg gctcgacggt ggccgcgagg	8820
tcgttggaga tgcggcccat gagctgcgag aaggcgttca tgccggcctc gttccagacg	8880

cggtctgtaga ccacggctcc gtcggggtcg cgcgcgcgca tgaccacctg ggcgaggttg	8940
agctcgacgt ggcgcgtgaa gaccgcgtag ttgcagaggc gctggtagag gtagttgagc	9000
gtggtggcga tgtgctcggc gacgaagaag tacatgatcc agcggcggag cggcatctcg	9060
ctgacgtcgc ccagggcttc caagcgttcc atggcctcgt agaagtccac ggcgaagttg	9120
aaaaactggg agttgcgcgc cgagacggtc aactcctcct ccagaagacg gatgagctcg	9180
gcgatggtgg cgcgcacctc gcgctcgaag gccccggggg gctcctcttc catctcctcc	9240
tcttctcctt cactaacat ctcttctact tctcctcag gaggcggtgg cgggggaggg	9300
gccctgcgtc gccggcggcg caggggcaga cggtcgatga agcgcctgat ggtctccccg	9360
cgccggcgac gcatggtctc ggtgacggcg cccccgtcct cgccggggccg cagcatgaag	9420
acgccgccgc gcatctccag gtggccgccg ggggggtctc cgttgggcag ggagagggcg	9480
ctgacgatgc atcttatcaa ttgaccgta gggactccgc gcaaggacct gagcgtctcg	9540
agatccacgg gatccgaaaa ccgctgaacg aaggcttcga gccagtcgca gtcgcaaggt	9600
aggctgagcc cggtttcttg ttcttcgggt atttggtcgg gaggcgggcg ggcgatgctg	9660
ctggtgatga agttgaagta ggcggtcctg agacggcgga tggtagcgag gagcaccagg	9720
tccttgggcc cggcttgctg gatgcgaga cggtcggcca tgccccaggc gtggtcctga	9780
cacctggcga ggtccttgta gtagtcctgc atgagccgct ccacgggcac ctctcctcgc	9840
cccgcgcggc cgtgcatgcg cgtgagcccg aaccgcgct gcggttgac gagcgccagg	9900
tcggcgacga cgcgctcggc gaggatggcc tgctggtatc gggtgaggt ggtctggaag	9960
tcgtcgaagt cgacgaagcg gtggtaggct ccggtgtga tggtagga gcagttggcc	10020
atgacggacc agttgacggt ctggtggccg ggtcgacga gctcgtgga cttaggcgc	10080
gagtaggcgc gcgtgtcga gatgtagtcg ttgcaggcgc gcacaggta ctggtatccg	10140
acgaggaagt gcggcggcgg ctggcggtag agcggccatc gtcggtggc gggggcgccg	10200
ggcgcgaggt cctcgagcat gaggcggtgg tagccgtaga tgtacctgga catccaggtg	10260
atgccggcgg cggtggtgga ggccgcggg aactcgcgga cgcggttcca gatgttcgc	10320
agcggcagga agtagttcat ggtggccgcg gtctggcccg tgaggcgcgc gcagtcgtgg	10380
atgctctaga catacgggca aaaacgaaag cggtcagcgg ctcgactccg tggcctggag	10440
gctaagcgaa cgggttgggc tgcgcgtgta ccccggttcg aatctcgaa caggctggag	10500
ccgcagctaa cgtggtactg gcactcccgt ctcgacccaa gcctgctaac gaaacctcca	10560
ggatacggag gcgggtcgtt ttttggcctt ggtcgtggt catgaaaaac tagtaagcgc	10620

ggaaagcggc cgcccgcat ggctcgctgc cgtagtctgg agaaagaatc gccagggttg	10680
cgttgcggtg tgccccggtt cgagcctcag cgctcggcgc cggccggatt ccgcggctaa	10740
cgtgggcgtg gctgccccgt cgtttccaag accccttagc cagccgactt ctccagtta	10800
ggagcgagcc cctctttttt tttcttgtgt ttttgccaga tgcatcccgt actgcggcag	10860
atgcgcccc accctccacc acaaccgccc ctaccgcagc agcagcaaca gccggcgctt	10920
ctgccccgc ccagcagca gccagccact accgcggcgg ccgccgtgag cggagccggc	10980
gttcagtatg acctggcctt ggaagagggc gaggggctgg cgcggctggg ggcgtcgtcg	11040
ccggagcggc acccgcgctg gcagatgaaa agggacgctc gcgaggccta cgtgccaag	11100
cagaacctgt tcagagacag gagcggcgag gagcccgagg agatgcgcgc ctcccgttc	11160
cacgcggggc gggagctgcg gcgcggcctg gaccgaaagc gggtgctgag ggacgaggat	11220
ttcgaggcgg acgagctgac ggggatcagc ccgcgcgcgc cgcacgtggc cgcggccaac	11280
ctggtcacgg cgtacgagca gaccgtgaag gaggagagca acttccaaaa atccttcaac	11340
aaccacgtgc gcacgtgat cgcgcgcgag gaggtgacc tgggcctgat gcacctgtgg	11400
gacctgctgg aggccatcgt gcagaacccc acgagcaagc cgctgacggc gcagctgttt	11460
ctggtggtgc agcacagtcg ggacaacgag acgttcaggg aggcgctgct gaatatcacc	11520
gagcccgagg gccgctggct cctggacctg gtgaacattt tgcagagcat cgtggtgcag	11580
gagcgcgggc tgccgctgtc cgagaagctg gcggccatca acttctcggt gctgagtcg	11640
ggcaagtact acgctagaa gatctacaag accccgtacg tgcccataga caaggagggtg	11700
aagatcgacg ggttttacat gcgcatgacc ctgaaagtgc tgaccctgag cgacgatctg	11760
ggggtgtacc gcaacgacag gatgcaccgc gcggtgagcg ccagccgccg gcgcgagctg	11820
agcgaccagg agctgatgca cagcctgcag cgggccctga ccggggccgg gaccgagggg	11880
gagagctact ttgacatggg cgcggacctg cgtggcagc ccagccgccg ggccttgaa	11940
gctgccggcg gtcccccta cgtggaggag gtggacgatg aggaggagga gggcgagtac	12000
ctggaagact gatggcgca ccgtatTTTT gctagatgca gcaacagcca ccgccccgc	12060
ctcctgatcc cgcgatcgg gcggcgctgc agagccagcc gtccggcatt aactcctcg	12120
acgattggac ccaggccatg caacgcatca tggcgtgac gaccgcgaat cccgaagcct	12180
ttagacagca gcctcaggcc aaccggctct cgccatcct ggaggccgtg gtgcctcgc	12240
gtcgaaccc cagcacgag aagggtgctg ccatcgtgaa cgcgtgggtg gagaacaagg	12300
ccatcccgcg tgacgaggcc gggctggtgt acaacgcgt gctggagcgc gtggcccgt	12360
acaacagcac caacgtgac agaacctgg accgatggt gaccgacgtg cgcgaggcgg	12420
tgtcgacgc cgagcggctc caccgcgag cgaacctggg ctccatggtg gcgtgaacg	12480

ccttcctgag cacgcagccc gccaacgtgc cccggggcca ggaggactac accaacttca	12540
tcagcgcgct gcggctgatg gtggccgagg tgccccagag cgaggtgtac cagtcggggc	12600
cggactactt cttccagacc agtcgccagg gcttgcagac cgtgaacctg agccaggctt	12660
tcaagaactt gcagggactg tggggcgtgc agggcccggg cggggaccgc gcgacggtgt	12720
cgagcctgct gacgccgaac tcgcgcctgc tgctgctgct ggtggcgcgc ttcacggaca	12780
gcggcagcgt gagccgcgac tcgtacctgg gctacctgct taacctgtac cgcgaggcca	12840
tcggacaggc gcacgtggac gagcagacct accaggagat caccacgtg agccgcgcgc	12900
tgggccagga ggacccgggc aacctggagg ccacctgaa cttcctgctg accaaccggt	12960
cgcagaagat cccgccccag tacgcgctga gcaccgagga ggagcgcac ctcgctacg	13020
tgcagcagag cgtggggctg ttcctgatgc aggagggggc cacgcccagc gcggcgtcg	13080
acatgaccgc gcgcaacatg gagcccagca tgtacgcccg caaccgcccg ttcataata	13140
agctgatgga ctacttgcac cgggcggccg ccatgaactc ggactacttt accaacgcca	13200
tcttgaacc gcactggctc ccgcccccg ggttctacac gggcgagtac gacatgcccg	13260
accccaacga cgggttcttg tgggacgacg tggacagcag cgtgttctcg ccgcgtccag	13320
gaaccaatgc cgtgtggaag aaagagggcg gggaccggcg gccgtcctcg gcgtgtccg	13380
gtcgcgccgg tgctgccgcg gcggtgcccg aggcgcgag ccccttccc agcctgcct	13440
tttcgtgaa cagcgtgcgc agcagcgagc tgggtcggct gacgcgacc gcctgctgg	13500
gcgaggagga gtacctgaac gactccttgi tgaggcccga gcgcgagaag aacttccca	13560
ataacgggat agagagcctg gtggacaaga tgagccgctg gaagacgtac gcgcacgagc	13620
acagggacga gccccgagct agcagcgagc gcacccgtag acgccagcgg cacgacaggc	13680
agcggggact ggtgtgggac gatgaggatt ccgccgacga cagcagcgtg ttggacttgg	13740
gtgggagtgg tggtaacccg ttcgctcacc tgcgccccg tatcgggcgc ctgatgtaag	13800
aatctgaaaa aataaaagac ggtactcacc aaggccatgg cgaccagcgt gcgttcttct	13860
ctgttgtttg tagtagtatg atgaggcgcg tgtaccgga gggtcctcct ccctcgtacg	13920
agagcgtgat gcagcaggcg gtggcgggcg cgatgcagcc cccgtggag gcgccttacg	13980
tgcccccgcg gtacctggcg cctacggagg ggcggaacag cattcgttac tcggagctgg	14040
caccttgta cgataccacc cggttgtacc ttgtggacaa caagtcggca gacatcgct	14100
cgctgaacta ccagaacgac cacagcaact tcctgaccac cgtggtgcag aacaacgatt	14160
tcacccccac ggaggccagc acccagacca tcaactttga cgagcgtcg cgggtggggcg	14220
gccagctgaa aaccatcatg cacaccaaca tgcccaactg gaacgagttc atgtacagca	14280
acaagttcaa ggcgcggtg atggtctcgc gcaagacccc caacggggtg gatgatgatt	14340

atgatggtag tcaggacgag ctgacctacg agtgggtgga gtttgagctg cccgagggca	14400
acttctcggg gaccatgacc atcgatctga tgaacaacgc catcatcgac aactacttgg	14460
cggtggggcg gcagaacggg gtgctggaga gcgacatcgg cgtgaagttc gacacgcgca	14520
acttcgggtt gggctgggac cccgtgaccg agctgggtgat gccgggctgt tacaccaacg	14580
aggccttcca ccccgacatc gtctgtctgc ccggctgcgg cgtggacttc accgagagcc	14640
gcctcagcaa cctgtctggg atccgcaagc ggcagccctt ccaggagggc ttccagatcc	14700
tgtacgagga cctggagggg ggcaacatcc ccgcgctctt ggatgtcgaa gcctacgaga	14760
aaagcaagga ggatagcacc gccgcggcga ccgcagccgt ggccaccgcc tctaccgagg	14820
tgcggggcga taattttgct agcgtctcgg cagcggccga ggcggtgaa accgaaagta	14880
agatagtcat ccagccggtg gagaaggaca gcaaggacag gagctacaac gtgctcgcgg	14940
acaagaaaaa caccgctac cgcagctggt acctggccta caactacggc gaccccgaga	15000
agggcgtgct ctctggacg ctgctcacca cctcggacgt cactgcggc gtggagcaag	15060
tctactggtc gctgcccac atgatgcaag acccggtcac cttccgtcc acgctcaag	15120
ttagcaacta cccggtggtg ggcgccgagc tctgcccgt ctactccaag agcttcttca	15180
acgagcaggc cgtctactcg cagcagctgc ggccttcac ctgcgtcacg cacgtcttca	15240
accgcttccc cgagaaccag atectcgtcc gcccgcccgc gccaccatt accaccgtca	15300
gtgaaaacgt tctgtctctc acagatcacg ggaccctgcc gctgcgcagc agtatccggg	15360
gagtccagcg cgtgaccgtc actgacgcca gaccccgac ctgccctac gtctacaagg	15420
ccctgggggt agtcgcgcg cgcgtcctct cgagccgac cttctaaaaa atgtccattc	15480
tcatctcgcc cagtaataac accggttggg gcctgcgcgc gccagcaag atgtacggag	15540
gcgctcgcca acgtccacg caacaccccg tgcgcgtgcg cgggcacttc cgcgtccct	15600
ggggcgccct caaggcgcg gtgcgtcgc gcaccaccgt cgacgacgtg atcgaccagg	15660
tgggtggcca cgcgcgcaac tacaccccg ccgccgcgc cgtctccacc gtggacgccg	15720
tcatcgacag cgtggtggcc gacgcgcgc ggtaccccg caccaagagc cggcggcggc	15780
gcacgccccg gcggcacccg agcacccccg ccatgcgcgc ggcgcgagcc ttgctgcgca	15840
gggccaggcg caggggacgc agggccatgc tcaggcggc cagacgcgc gcctccggca	15900
gcagcagcgc cggcaggacc cgcagacgcg cgccacggc ggcgcggcg gccatcgcca	15960
gcagtgtccc cccgcggcgc ggcaacgtgt actgggtgcg cgacgccgc accggtgtgc	16020
gcgtgcccgt gcgcacccgc cccctcgca ctgaagatg ctgacttcgc gatgttgatg	16080

tgtcccagcg gcgaggagga tgtccaagcg caaatacaag gaagagatgc tccaggtcat	16140
cgcgcttag atctacggcc ccgcggcggc ggtgaaggag gaaagaaagc cccgcaaact	16200
gaagcgggtc aaaaaggaca aaaaggagga ggaagatgac ggactggtgg agtttgtgcg	16260
cgagttcgcc ccccgcggcg gcgtgcagtg gcgcggcgcg aaagtgaac cgggtgctgcg	16320
gccccgcacc acggtggtct tcacgcccgg cgagcggtcc ggctccgct ccaagcgctc	16380
ctacgacgag gtgtacgggg acgaggacat cctcgagcag gcggtcgagc gtctgggcga	16440
gtttgcgtac ggcaagcgca gccgccccgc gcccttgaag gaggagggcg tgtccatccc	16500
gctggaccac ggcaacccca cgccgagcct gaagccggtg accctgcagc aggtgctacc	16560
gagcgcggcg ccgcgccggg gcttcaagcg cgaggcggcg gaggatctgt acccgacat	16620
gcagctgatg gtgcccgaag gccagaagct ggaggacgtg ctggagcaca tgaaggtgga	16680
ccccgaggtg cagccccagg tcaaggtgcg gcccatcaag caggtggccc cgggcctggg	16740
cgtgcagacc gtggacatca agatccccac ggagcccatg gaaacgcaga ccgagccgt	16800
gaagcccagc accagcacca tggaggtgca gacggatccc tggatgccag caccagcttc	16860
caccagcact cgccgaagac gcaagtacgg cgcgccagc ctgctgatgc ccaactacgc	16920
gctgcatcct tccatcatcc ccacgccggg ctaccgcggc acgcgcttct acccgggcta	16980
caccagcagc cgccgccgca agaccaccac ccgccgccgt cgtcgagcc gccgcagcag	17040
caccgcgact tccgccttgg tgcggagagt gtatcgagc gggcgcgagc ctctgacct	17100
gccgcgcg cgctaccac cgagcatgc catttaacta ccgcctccta cttgcagata	17160
tggccctcac atgccgcctc cgcgtccca ttacgggcta ccgaggaaga aagccgcgc	17220
glagaaggct gacggggaac gggctgctc gccatcacca ccggcgcgcg cgcgccatca	17280
gcaagcggtt ggggggagcg ttctgcccc cgctgatccc catcatcgcc gcggcgatcg	17340
gggcgatccc cgcatagct tccgtggcgg tgcaggcctc tcagcgccac tgagacacaa	17400
aaaagcatgg atttgtata aaaaaaaaaa tggactgacg ctcttggtcc tgtgatgtgt	17460
gttttttagat ggaagacatc aatttttcgt ccctggcacc gcgacacggc acgcggccgt	17520
ttatgggcac ctggagcgac atcggaaca gccaaactga cggggcgccc ttcaattgga	17580
gcagtctctg gagcgggctt aagaatttcg ggtccacgt caaaacctat ggcaacaagg	17640
cgtggaacag cagcacaggg caggcgctga gggaaaagct gaaagaacag aacttcagc	17700
agaaggtggt tgatggcctg gcctcaggca tcaacggggt ggttgacctg gcccaaccagg	17760
ccgtgcagaa acagatcaac agccgcctgg acgcggtccc gcccgcgggg tccgtggaga	17820
tgccccaggt ggaggaggag ctgcctcccc tggacaagcg cggcgacaag cgaccgcgtc	17880
ccgacgcgga ggagacgctg ctgacgcaca cggacgagcc gccccgtac gaggagggcg	17940

tgaaactggg cctgcccacc acgcggcccg tggcgctctt ggccaccgga gtgctgaaac	18000
ccagcagcag ccagcccgcg accctggact tgcctccgcc tcgcccctcc acagtggcta	18060
agcccctgcc gccggtggcc gtgcgctgc gcgcccccg aggccgcccc caggcgaact	18120
ggcagagcac tcigaacagc atcgtgggtc tgggagtga gagtgtgaag cgccgccgct	18180
gctattaaaa gacactgtag cgcttaactt gcttgtctgt gtgtatatgt atgtccgccg	18240
accagaagga ggagtgtgaa gaggcgcgtc gccgagttgc aagatggcca ccccatcgat	18300
gctgccccag tgggcgtaca tgcacatgc cggacaggac gcttcggagt acctgagtc	18360
gggtctggtg cagttcgccc gcgccacaga cacctacttc agtctgggga acaagtttag	18420
gaaccccacg gtggcgccca cgcacgatgt gaccaccgac cgcagccagc ggctgacgt	18480
gcgcttcgtg cccgtggacc gcgaggacaa cacctactcg taaaaagtgc gctacacgt	18540
ggccgtgggc gacaaccgcg tgctggacat ggccagcacc tactttgaca tccgcggcgt	18600
gctggaccgg ggcctagct tcaaacctta ctctggcacc gcctacaaca gcctagctcc	18660
caaggagct cccaattcca gccagtggga gcaagcaaaa acaggcaatg ggggaactat	18720
ggaaacacac acatatggtg tggccccaat gggcggagag aatattacaa aagatggtct	18780
tcaaattgga actgacgta cagcgaatca gaataacca atttatgccg aaaaaacatt	18840
tcaaccagaa ccgcaagtag gagaagaaaa ttggcaagaa actgaaaact tttatggcgg	18900
tagagctctt aaaaaagaca caaacatgaa accttgctat ggctcctatg ctagaccac	18960
caatgaaaaa ggaggtcaag ctaaacctaa agttggagat gatggagtgc caaccaaaga	19020
attcgacata gacctggtt tctttgatac tcccgtggc accgtgaacg gtcaagacga	19080
gtataaagca gacattgtca tgtataccga aaacacgtat ttggaaactc cagacacgca	19140
tgtggtatatac aaaccaggca aggatgatgc aagtcttgaa attaacctgg ttcagcagtc	19200
tatgcccac agacceact acattgggtt cagggacaac tttatcggtc ttatgtacta	19260
caacagcact ggcaatatgg gtgtgcttgc tggtcaggcc tcccagctga atgctgtggt	19320
tgatttgcaa gacagaaaca ccgagctgtc ctaccagctc ttgcttgact ctttgggtga	19380
cagaacccgg tatttcagta tgtggaacca ggcggtggac agttatgacc ccgatgtgcg	19440
catcatcgaa aaccatggtg tggaggatga attgccaaac tattgcttcc ccttgacgg	19500
ctctggcact aacgccgcat accaaggtgt gaaagtaaaa gatggtcaag atggtgatgt	19560
tgagagtga tgggaaaatg acgatactgt tgcagctcga aatcaattat gtaaaggtaa	19620
cattttgcc atggagatta atctccaggc taacctgtgg agaagtttcc tctactcgaa	19680
cgtggccctg tacttgcccg actcctacaa gtacacgcc accaacgtca cgctgccgac	19740
caacaccaac acctacgatt acatgaatgg cagagtga cctccctcgc tggtagacgc	19800



ctacctcaac atcggggcgc gctggctgct ggaccccatg gacaacgtca accccttcaa	19860
ccaccaccgc aacgcgggccc tgcgtaccg ctccatgctc ctgggcaacg ggcgctacgt	19920
gcccttccac atccaggctgc cccaaaagt tttcgccatc aagagcctcc tgctcctgcc	19980
cgggtcctac acctacgagt ggaacttccg caaggacgtc aacatgatcc tgcagagctc	20040
cctaggcaac gacctgcga cggacggggc ctccatcgcc ttaccagca tcaacctcta	20100
cgccaccttc ttccccatgg cgcacaacac cgcctccacg ctgaggcca tgctgcgcaa	20160
cgacaccaac gaccagtctt tcaacgacta cctctcggcg gccaacatgc tctaccccat	20220
cccggccaac gccaccaacg tgcccatctc catccctcg cgcaactggg ccgccttccg	20280
cggatggtcc ttacgcgcc tgaagaccgc cgagacgccc tcgctcggct cggggttcga	20340
cccctacttc gtctactcgg gctccatccc ctacctagac ggacaccttct acctcaacca	20400
caccttcaag aaggcttcca tcaccttga ctctcctgc agctggcccg gcaacgaccg	20460
cctcctgacg cccaacgagt tcgaaatcaa gcgcaccgtc gacggagagg gataaacgt	20520
ggcccagtgc aacatgacca aggactggtt cctggtccag atgtggccc actacaacat	20580
cggctaccag ggcttctacg tgcccagagg ctacaaggac cgcatgtact ctttcttccg	20640
caacttccag ccatgagcc gccaggtcgt ggacgaggtc aactacaagg actaccaggc	20700
cgtcacctg gccctaccgc acaacaactc gggcttcgtc ggctacctcg cgcccacat	20760
gcgccagggc cagccctacc ccgccaacta ccctaccgc ctcatcgga agagcgccgt	20820
cgccagcgtc acccagaaaa agttctcttg cgaccgggtc atgtggcgca tcccccttc	20880
cagcaacttc atgtccatgg gcgcgtcac cgacctcggc cagaacatgc tctacgcaa	20940
ctccgccac gcgctagaca tgaatttga agtcgacccc atggatgagt ccaccttct	21000
ctatgttgtc ttcaagtct tcgacgtcgt ccgagtgcac cagccccacc gcggcgctcat	21060
cgaagccgtc tacttgcga cgcccttctc ggccggcaac gccaccact aagccgtct	21120
tgcttcttgc aagatgacgg cgggctccgg cgagcaggag ctgaggcca tctcgcga	21180
cctgggctgc gggccctgct tctgggcac cttegacaag cgcttccctg gattcatggc	21240
cccgcaacg ctggcctgcg ccatcgtgaa cacggccggc cgcgagaccg ggggcgagca	21300
ctggctggcc ttgcctgga acccgcgctc ccacacatgc tacttcttcg accccttcgg	21360
gttctcggac gagcgcccta agcagatcta ccagttcgag tacgagggcc tgctgcgtcg	21420
cagcgccctg gccaccgagg accgctgcgt caccctggaa aagtcaccc agaccgtgca	21480
gggtccgcgc tcggccgcct gcgggctctt ctgctgcatg ttctgcacg cttctgtgca	21540

ctggcccgac cgccccatgg acaagaaccc caccatgaac ttactgacgg gggtgcccaa	21600
cggcatgctc cagtcgcccc aggtggaacc caccctgcgc cgcaaccagg aagcgctcta	21660
ccgcttcttc aatgcccact ccgcctactt tcgctcccaac cgcgcgcgca tcgagaaggc	21720
caccgccttc gaccgcatga atcaagacat gtaaaaaacc ggtgtgtgta tgtgaatgct	21780
ttattcataa taaacagcac atgtttatgc caccttctct gaggctctga ctttatttag	21840
aaatcgaagg ggttctgccc gctctcggca tggcccgcgg gcagggatac gttgcggaac	21900
tggctacttg gcagccactt gaactcgggg atcagcagct tgggcacggg gaggtcgggg	21960
aacgagtcgc tccacagctt gcgcgtgagt tgcagggcgc ccagcaggtc gggcgcggag	22020
atcttgaaat cgagttggg acccgcgttc tgcgcgcgag agttgcggtc cacggggttg	22080
cagcactgga acaccatcag ggccgggtgc ttcacgcttg ccagcaccgt cgcgtcggtg	22140
atgccctcca cgtccagatc ctccgcgttg gccatcccga aggggggtcat ctgcaggtc	22200
tgccgcccc tgctgggcac gcagccgggc ttgtggttgc aatcgagtg cagggggatc	22260
agcatcatct gggcctgctc ggagctcatg cccgggtaca tggccttcat gaaagcctcc	22320
agctggcgga aggcctgctg cgccttgccc cctcgggtga agaagacccc gcaggacttg	22380
ctagagaact ggttgggtgc gcagccggcg tcgtgcacgc agcagcgcgc gtcgttgttg	22440
gccagctgca ccacgtgctg cccccagcgg ttctgggtga tcttggccc gttggggttc	22500
tccttcagcg cgcgtgccc gttctcgtc gccacatcca tctcgatagt gtgtccttc	22560
tggatcatca cggccccgtg caggcaccgc agcttgcct cggcttcggt gcagccgtgc	22620
agccacagcg cgcagccggt gcaactccag ttcttgtggg cgatctggga gtgcgagtg	22680
acgaagccct gcaggaagcg gcccatcatc gcggtcaggg tcttgttct ggtgaaggtc	22740
agcgggatgc cgcggtgctc ctctgtcaca tacaggtggc agatgcggcg gtacacctcg	22800
ccctgctcgg gcatcagctg gaaggcggac ttcaggtcgc tctccacgc gtaccggtcc	22860
atcagcagcg tcatcacttc catgcccttc tcccaggccg aaacgatcgg caggctcagg	22920
gggttcttca ccgccattgt catcttagtc gccgccgcgg aggtcagggg gtcgttctcg	22980
tccaggtct caaacactcg cttagcgtcc ttctcgatga tgcgcacggg gggaaagctg	23040
aagcccacgg ccgccagctc ctctcggcc tgccttctgt cctcgtgtc ctggctgatg	23100
tcttgcaaag gcacatgctt ggtcttgccg ggtttctttt tgggcgcgag aggcggcggc	23160
gatgtgctgg gagagcgcga gttctcgttc accacgacta tttcttcttc ttggccgtcg	23220
tccgagacca cgcggcggtg ggcatgcctc ttctggggca gaggcggagg cgacgggctc	23280
tcgcggttcg gcgggcggct ggccagagccc ctccgcgtt cgggggtgcg ctctggcgg	23340
cgctgctctg actgacttcc tccgcggccg gccatttgt tctcctaggg agcaacaaca	23400

agcatggaga ctacgccatc gtcgccaaca tcgccatctg ccccgccgc caccgccgac	23460
gagaaccagc agcagaatga aagcttaacc gccccgccgc ccagccccac ctccgacgcc	23520
gcggccccag acatgcaaga gatggaggaa tccatcgaga ttgacctggg ctacgtgacg	23580
cccgccggagc acgaggagga gctggcagcg cgcttttcag ccccggaaga gaaccaccaa	23640
gagcagccag agcaggaagc agagaacgag cagaaccagg ctgggcacga gcatggcgac	23700
tacctgagcg gggcagagga cgtgtctatc aagcatctgg cccgccaatg catcatcgct	23760
aaggacgcgc tgctcgaccg cgccgaggtg cccctcagcg tggcggagct cagccgcgcc	23820
tacgagcgca acctcttctc gccgcgctg ccccccaagc gccagcccaa cggcacctgt	23880
gagcccaacc cgcgcctcaa ctcttaccg gtcttcgagg tggccgaggc cctggccacc	23940
taccacctct tttcaagaa ccaaaggatc cccgtctct gccgcgcaa ccgcaccgc	24000
gccgacgcc tgctcaacct gggccccggc gccgcctac ctgatatcac ctcttggaa	24060
gaggttccca agatcttca gggctctggc agcgacgaga ctcgggccgc gaacgtctg	24120
caaggaagcg gagaggagca tgagcaccac agcgccctgg tggagttaga aggcgacaac	24180
gcgcgcctgg cggctctca cgcgcaggtc gagctgacct acttcgcta cccggcgctc	24240
aacctgcccc ccaaggtcat gagcgccgtc atggaccagg tgctcatcaa gcgcgcctcg	24300
cccctctcgg aggaggagat gcaggacccc gagagtctgg acgagggcaa gcccggtgtc	24360
agcgacgagc agctggcgcg ctggctggga gcgagtagca cccccagag cctggaagag	24420
cggcgcaagc tcatgatggc cgtggtctct gtgaccgtgg agctggagtg tctgcgccgc	24480
ttctttgccg acgcggagac cctgcgcaag gtcgaggaga acctgacta cctcttcagg	24540
cacgggttcg tgcgccaggc ctgcaagatc tccaactgg agctgaccaa cctggctctc	24600
tacatgggca tctgacga gaaccgctg gggcaaaacg tgctgcacac caccctgcgc	24660
ggggaggccc gccgcgacta catccgcgac tgcgtctacc tgtacctctg ccacacctgg	24720
cagacgggca tgggcgtgtg gcagcagtc ctggaggagc agaacctgaa agagctctgc	24780
aagctctgc agaagaacct caagccctg tggaccgggt tcgacgagcg taccaccgcc	24840
tcggacctgg ccgacctcat ctccccgag cgctgcggc tgacgtctgc caacgggctg	24900
cccgacttta tgagccaaag catgttgcaa aactttcgt ctttcacct cgaacgtcc	24960
gggatctgc ccgccacctg ctcgcgctg cccteggact tegtccgct gaccttcgc	25020
gagtgcctcc cgccgctctg gagccactgc tacttgctgc gcctggccaa ctacctggcc	25080
taccactcgg acgtgatga ggacgtcagc ggcgagggtc tgctggagtg cactgccgc	25140
tgcaacctct gcacgccga ccgctccctg gctgcaacc ccagctgct gagcgagacc	25200
cagatcatcg gcaccttga gttgcaaggc cccggcgacg gcgagggcaa ggggggtctg	25260

aaactcacc cggggtgtg gacctcgcc tacttgcca agttcgtgcc cgaggactac	25320
catcccttcg agatcaggtt ctacgaggac caatcccagc cgccaagc cgagctgtcg	25380
gcctgcgtca tcacccaggg ggccatcctg gccaattgc aagccatcca gaaatcccgc	25440
caagaatttc tgctgaaaaa gggccacggg gtctacttgg accccagac cggagaggag	25500
ctcaacccca gcttccccc ggatgcccc aggaagcagc aagaagctga aagtggagct	25560
gccgcccgcg gaggatttgg aggaagactg ggagagcagt caggcagagg aggaggagat	25620
ggaagactgg gacagcactc aggcagagga ggacagcctg caagacagtc tggaggagga	25680
agacgaggtg gaggaggcag aggaagaagc agccgccgcc agaccgtcgt cctcggcgga	25740
gaaagcaagc agcacggata ccatctccgc tccgggtcgg ggtcgcggcg gccgggcccc	25800
cagtaggttg gacgagaccg ggcgttccc gaaccccacc acccagaccg gtaagaagga	25860
gcggcaggga tacaagtctt ggcgggggca caaaaacgcc atcgtctcct gcttgcaagc	25920
ctgcgggggc aacatctcct tcaccggcg ctacctgtc ttccaccgcg gggtgaactt	25980
ccccgcaac atcttgcat actaccgtca cctccacagc ccctactact gttccaaga	26040
agaggcagaa acccagcagc agcagaaaac cagcggcagc agcagctaga aaatccacag	26100
cggcggcagg tggactgagg atcgcggcga acgagccggc gcagaccgg gagctgagga	26160
accggatctt tcccaccctc tatgccatct tccagcagag tcgggggcag gagcaggaac	26220
tgaagtcaa gaaccgttct ctgcgtcgc tcaccgcag ttgtctgtat cacaagagcg	26280
aagaccaact tcagcgact ctgaggacg ccgaggtctt cttcaacaag tactgcgcgc	26340
tcactcttaa agagtagccc gcgcccgcc acacacggaa aaaggcggga attacgtcac	26400
cacctgcgc cttcgcccga ccatcatgag caaagagatt cccacgcctt acatgtggag	26460
ctaccagccc catgtggccc tggccgccg cgccgccag gactactcca cccgcatgaa	26520
ctggctcagt gccgggccc cgatgatctc acgggtgaat gacatccgc cccaccgaaa	26580
ccagatactc ctagaacagt cagcgatcac cgccacgcc cgccatcacc ttaatccgcg	26640
taattggccc gccgcccctg tgtaccagga aattccccag cccagaccg tactacttcc	26700
gcgagacgcc caggccgaag tccagctgac taactcaggt gtccagctgg ccggcgcgcc	26760
cgccctgtgt cgtcaccgcc ccgctcaggg tataaagcgg ctggtgatcc gaggcagagg	26820
cacacagctc aacgacgagg tggtagctc ttgcgtgggt ctgcgacctg acggagtctt	26880
ccaactcgcc ggatcgggga gatcttctt cagcctcgt caggccgtcc tgactttgga	26940
gagttcgtcc tcgcagcccc gtcggggcgg catcggcact ctccagttcg tggaggagtt	27000

cactccctcg gtctacttca accccttctc cggctccccc ggccactacc cggacgagtt	27060
catcccgaac ttcgacgcca tcagcgagtc ggtggacggc tacgattgaa tgtcccatgg	27120
tggcgcagct gacctagctc ggcttcgaca cctggaccac tgccgccgct tccgctgctt	27180
cgctcgggat ctgcgcgagt ttgcctactt tgagctgccc gaggagcacc ctgaggcccc	27240
agcccacgga gtgcggaatc tcgtcgaagg gggcctcgac tcccacctgc ttcgcatctt	27300
cagccagcga ccgatcctgg tcgagcgcca acaaggacag acccttctta ctttgtactg	27360
catctgcaac caccgccgcc tgcattgaaag tctttgttgt ctgctgtgta ctgagtataa	27420
taaaagctga gatcagcgac tactccggac tcgattgtgg tgttcctgct atcaaccggt	27480
ccctgttctt caccgggaac gagaccgagc tccagctcca gtgtaagccc cacaagaagt	27540
acctcacctg gctgttccag ggctccccga tcgccgttgt caaccactgc gacaacgacg	27600
gagtcctgct gagcggccct gccaacctta ctttttccac ccgcagaagc aagctccagc	27660
tcttccaacc cticctcccc gggacctatc agtgcgtctc aggaccctgc catcacacct	27720
tccacctgat cccgaatacc acagcgccgc tccccgtac taacaaccaa actaccacc	27780
aagccaccg tcgcgacctt tctctgaat ctaataccac taccggaggt gagtccgag	27840
gtcgaccaac ctctgggatt tactacggcc cctgggaggt ggtggggtta atagcgctag	27900
gcctagtgtc ggggtgggctt ttggttctct gctacctata cctcccttgc tgttcgtact	27960
tagtggtgct gtgttgctgg ttttaagaaat ggggaagatc accctagtga gctgcggtgc	28020
gctggtggcg gtgttgcttt cgattgtggg actgggcggc gcggctgtag tgaaggagaa	28080
ggccgatccc tgcttgcat tcaatcccaa caaatgccag ctgagttttc agcccgatgg	28140
caatcgggtc gcggtactga tcaagtgcgg atgggaatgc gagaacgtga gaatcgagta	28200
caataacaag actcgaaca atactctgc gtccgtgtgg cagcccgggg accccgagtg	28260
gtacaccgtc tctgtcccg gtgctgacgg ctccccgcgc accgtgaata atactttcat	28320
ttttgcgcac atgtgaaca cggatcatgt gatgagcaag cagtacgata tgtggcccc	28380
cacgaaggag aacatcgtgg tcttctccat cgcttacagc ctgtgcacgg cgctaatcac	28440
cgctatcgtg tgctgagca ttcacatgct catcgctatt cgccccagaa ataatgccga	28500
gaaagagaaa cagccataac acgttttttc acacaccttg ttttacaga caatgcgtct	28560
gttaaatttt ttaaacattg tgctcagtat tgcttatgcc tctggttatg caaacatata	28620
gaaaaccctt taigttagat ctgatgttac actagagggt acccaatcac aagccaaggt	28680
tgcatggtat tttatagaa ccaacactga tccagttaaa ctttgtaagg gtgaattgcc	28740
gcgtacacat aaaactccac ttacatttag ttgcagcaat aataatctta cacttttttc	28800
aattacaaaa caatatactg gtacttatta cagtacaaac tttcatacag gacaagataa	28860

atattatact gtttaaggttag aaaatcctac cactcctaga actaccacca ccaccactac	28920
tgcaaagccc actgtgaaaa ctacaactag gaccaccaca actacagaaa ccaccaccag	28980
cacaacactt gctgcaacta cacacacaca cactaagcta accttacaga ccactaatga	29040
tttgatcgcc ctgctgcaaa aggggggataa cagcaccact tccaatgagg agatacccaa	29100
atccatgatt ggcattattg ttgctgtagt ggtgtgcatg ttgatcatcg ccttgtgcat	29160
ggtgtactat gccttctgct acagaaagca cagactgaac gacaagctgg aacacttact	29220
aagtgttgaa ttttaatttt ttagaacat gaagatccta ggccttttta gtttttctat	29280
cattacctct gctctttgtg aatcagtgga tagagatgtt actattacca ctggttctaa	29340
ttatacactg aaagggccac cctcaggtat gctttcgtgg tattgctatt ttggaactga	29400
cactgatcaa actgaattat gcaattttca aaaaggcaaa acctcaaact ctaaaatctc	29460
taattatcaa tgcaatggca ctgatctgat actactcaat gtcacgaaag catatggtgg	29520
cagttattat tgccttgac aaaacactga agaaatgatt tttacaaag tggaagtgg	29580
tgatcccact acaccacca ccaccacaac tattcatacc acacacacag aacaaacacc	29640
agaggcaaca gaagcagagt tggccttcca ggttcacgga gattcctttg ctgtcaatac	29700
ccctacacc gatcagcgtt gtccggggcc gctagtcagc ggcatgtgc gtgtgctttc	29760
gggattagca gtcataatca tctgcatgtt catTTTTgct tgctgctata gaaggcttta	29820
ccgacaaaaa tcagaccac tgctgaacct ctatgtttaa tttttccag agccatgaag	29880
gcagttagcg ctctagtttt ttgttctttg attggcattg ttttaatag taaaattacc	29940
agagttagct ttattaaaca tgttaatgta actgaaggag ataacatcac actagcaggt	30000
glagaaggtg ctcaaaacac cacctggaca aaataccatc taggatggag agatatgtgc	30060
acctggaatg taacttatta ttgcatagga gttaatctta ccattgttaa cgctaaccaa	30120
tctcagaatg ggtaattaa aggacagagt gttagtgtga ccagtgatgg gtactatacc	30180
cagcatagtt ttaactacaa cattactgtc ataccactgc ctacgcctag ccacctagc	30240
actaccacac agacaaccac atacagtaca tcaaatcagc ctaccaccac tacagcagca	30300
gaggttgcca gctcgtctgg ggtccgagtg gcatttttga tgttgcccc atctagcagt	30360
cccactgcta gtaccaatga gcagactact gaatttttgt ccactgtcga gagccacacc	30420
acagtaacct ccagtgcctt ctctagcacc gccaatctct cctcgcttcc ctctacacca	30480
atcagccccg ctactactcc tagccccgt cctcttccca ctccctgaa gcaaacagac	30540
ggcggcatgc aatggcagat caccctgtc attgtgatcg ggttggcat cctggccgtg	30600
ttgctctact acatcttctg ccgccgcatt cccaacgcgc accgcaagcc ggcctacaag	30660
cccatcgta tcgggcagcc ggagccgctt caggtggaag ggggtctaag gaatcttctc	30720

ttctctttta cagtatgggtg attgaactat gattcctaga caattcttga tcactattct	30780
tatctgcctc ctccaagtct gtgccaccct cgctctgggtg gccaacgcca gtccagactg	30840
tattggggccc ttgcctcctt acgtgctctt tgccttcgtc acctgcatct getgctgtag	30900
catagtctgc ctgcttatca ccttcttcca gttcattgac tggatctttg tgcgcatcgc	30960
ctacctgcgc caccaccccc agtaccgcga ccagcgagtg gcgcagctgc tcaggctcct	31020
ctgataagca tgcgggctct gctacttctc gcgcttctgc tgttagtgct ccccgctccc	31080
gtcgaccccc ggtccccac tcagtcccc gagggaggttc gcaaatgcaa attccaagaa	31140
ccctggaaat tctcaaatg ctaccgcaa aatcagaca tgcattccag ctggatcatg	31200
atcattggga tcgtgaacat tctggcctgc accctcatct cctttgtgat ttaccctgc	31260
tttgactttg gttggaactc gccagaggcg ctctatctcc cgctgaacc tgacacacca	31320
ccacagcagc aacctcaggc acacgacta ccaccaccac agcctaggcc acaatacatg	31380
cccatattag actatgaggc cgagccacag cgacccatgc tccccgtat tagttacttc	31440
aatctaaccg gcggagatga ctgaccact ggccaataac aacgtcaacg accttctct	31500
ggacatggac ggccgcgcct cggagcagcg actcgccaa cttcgcatc gtcagcagca	31560
ggagagagcc gtcaaggagc tgcaggacgg catagccatc caccagtga agagaggcat	31620
cttctgcctg gtgaaacagg ccaagatctc ctacgaggtc acccagaccg accatgcct	31680
ctcctacgag ctctgcagc agcgccagaa gtacacctgc ctggtcggag tcaacccat	31740
cgatcatcacc cagcagtcgg gcgatacaa ggggtgcatc cactgctcct gcgactcccc	31800
cgactgcgtc cacactctga tcaagacct ctgcggcctc cgcgacctcc tccccatgaa	31860
ctaatacccc cctatccag tgaataaag atcatattga tgatgattta aataaaaaaa	31920
ataatcattt gatttgaat aaagatacaa tcatattgat gatttgagtt taacaaaaat	31980
aaagaatcac ttacttgaat tctgatacca ggtctctgtc catgttttct gccaacacca	32040
cctcactccc ctcttccag ctctgggtact gcaggccccg gcgggctgca aattcctcc	32100
acacgtgtaa ggggatgtca aattcctct gtccctcaat cttcatTTTA tcttctatca	32160
gatgtccaaa aagcgcgtcc ggggtgatga tgacttcgac cccgtctacc cctacgatgc	32220
agacaacgca ccgaccgtgc ctttcatcaa ccccccttc gtctcttcag atggattcca	32280
agagaagccc ctgggggtgt gtctcctcgc actggctgac cccgtcacca ccaagaacgg	32340
ggaaatcacc ctcaagctgg gagagggggt ggacctcgac tcgtcgggaa aactcatctc	32400
caacacggcc accaaggccg ccgccccctc cagtatttca aacaacacca ttcccttaa	32460

aactgctgcc cttttctaca acaacaatgg aactttaagc ctcaatgtct ccacaccatt	32520
agcagtattt cccacattta acactttagg cataagtctt ggaaacggtc ttcagacttc	32580
aaataagttg ttgactgtac aactaactca tcctcttaca ttcagctcaa atagcatcac	32640
agtaaaaaca gacaaagggc tataatattaa ctccagtggg aacagaggac ttgaggctaa	32700
tataagccta aaaagaggac tagtttttga cggtaatgct attgcaacat atattggaaa	32760
tggcttagac tatggatctt atgatagtga tggaaaaaca agaccctgaa ttacaaaat	32820
tggagcagga ttaaattttg atgctaacaa agcaatagct gtcaaactag gcacaggttt	32880
aagttttgac tccgctgggtg ccttgacagc tggaaacaaa caggatgaca agctaacact	32940
ttggactacc cctgacccaa gccctaattg tcaattactt tcagacagag atgccaaatt	33000
tactctctgt cttacaaaat gcggtagtca aatactaggc actgtggcag tggcggctgt	33060
tactgtagga tcagcactaa atccaattaa tgacacagtc aaaagcgcca tagttttcct	33120
tagatttgat tccgatgggtg tactcatgtc aaactcatca atggtaggtg attactggaa	33180
ctttaggagag ggacagacca ctcaaagtgt agcctataca aatgctgtgg gattcatgcc	33240
aaatataggt gcataatcaa aaacccaaag taaaacacct aaaaatagca tagtcagtca	33300
ggtatatatta actggagaaa ctactatgcc aatgacacta accataactt tcaatggcac	33360
tgatgaaaaa gacacaaccc cagtttagcac ctactctatg acttttacct ggcagtggac	33420
tggagactat aaggacaaaa atattacctt tgcatacaac tcattctctt tttctacat	33480
cgcccaggaa taatcccacc cagcaagcca accccttttc ccaccacctt tgtctatatg	33540
gaaactctga aacagaaaaa taaagttcaa gtgttttatt gaatcaacag ttttacagga	33600
ctcgagcagt tatttttcct ccacctccc aggacatgga atacaccacc ctctccccc	33660
gcacagcctt gaacatctga atgccattgg tgatggacat gcttttggtc tccacgttcc	33720
acacagtttc agagcgagcc agtctcggat cggtcaggga gatgaaaccc tccgggcact	33780
cccgcacttg cactcacag ctcaacagct gaggattgtc ctcggtggtc gggatcacgg	33840
ttatctggaa gaagcagaag agcgcggtg ggaatcatag tccggaacg ggcacggccg	33900
gtggtgtgc atcaggcccc gcagcagtcg ctgccgccgc cgctccgtca agctgtgtgt	33960
caggggggtc ggggtccagg actccctcag catgatgccc acggccctca gcatcagtcg	34020
tctggtgcgg cgggcgcagc agcgcatgcg aatctcgtc aggtcactgc agtacgtgca	34080
acacaggacc accaggttgt tcaacagtcc atagttcaac acgtccagc cgaaactcat	34140
cgcggaagg atgctaccca cgtggccgtc gtaccagatc ctgaggtaaa tcaagtggcg	34200
ctccctccag aagacgtgc ccatgtacat gatctccttg ggcatgtggc ggttcaccac	34260
ctcccggtac cacatcacc tctggttgaa catgcagccc cggatgatcc tgcggaacca	34320



cagggccagc accgccccgc ccgccatgca gcgaagagac cccggatccc ggcaatgaca	34380
atggaggacc caccgtctgt acccgtggat catctgggag ctgaacaagt ctatgttggc	34440
acagcacagg catatgtcta tgcattcttt cagcactctc agtccttcgg gggtcaaaac	34500
catatcccag ggcacgggga actcttgacg gacagcgaac cccgcagaac agggcaatcc	34560
tcgcacataa cttacattgt gcatggacag ggtatcgcaa tcaggcagca ccgggtgatc	34620
ctccaccaga gaagcgcggg tctcgggtct ctcacagcgt ggtaaggggg ccggccgata	34680
ccgggtgatgg cgggacgcgg ctgacgtgtt tctcgaccgt gtcatgatgc agttgctttc	34740
ggacattttc gtacttgctg tagcagaacc tggtcggggc gctgcacacc gatcgccggc	34800
ggcgggtctcg gcgcttgaa cgctcgggtt taaagttgta aaacagccac tctctcagac	34860
cgtgcagcag atctagggcc tcaggagtga tgaagatccc atcatgcctg atagctctga	34920
tcacatcgac caccgtggaa tgggccaggc ccagccagat gatgcaattt tgttgggttt	34980
cggtgacggc gggggaggga agaacaggaa gaacatgat taacttttaa tccaaacggt	35040
ctcggagcac ttcaaatga aggtcacgga gatggcacct ctcgccccg ctgtgttggt	35100
ggaaaataac agccaggta aagggtgatac ggttctcgag atgttccacg gtggcttcca	35160
gcaaagcctc cagcgcaca tccagaaaca agacaatagc gaaagcgga gggttctcta	35220
attctcaac catcatgtta cactcctgca ccattcccag ataattttca tttttccagc	35280
cttgaatgat tgaactagt tctgaggta aatccaagcc agccatgata aaaagctcgc	35340
gcagagcacc ctccaccggc attcttaagc acaccctcat aattccaaga tattctgctc	35400
ctggttcacc tgcagcagat tgacaagcgg aatatcaaaa tctctgccgc gatccctgag	35460
ctcctccctc agcaataact gtaagtactc ttcatatcg tctccgaaat ttttagccat	35520
aggaccccca ggaataagag aagggaagc cacattacag ataaaccgaa gtcccccca	35580
gtgagcattg ccaaatgtaa gattgaaata agcatgctgg ctgacccgg tgatatcttc	35640
cagataactg gacagaaaat cgggtaagca atttttaaga aaatcaaca aagaaaaatc	35700
ttccagggtc acgtttaggg cctcgggaac aacgatggag taagtgaag gggtgcgttc	35760
cagcatggtt agttagctga tctgtaaaaa acaaaaaaat aaaacattaa accatgctag	35820
cctggcgaac aggtgggttaa atcgttctct ccagcaccag gcaggccacg gggtctccgg	35880
cgcgaccctc gtaaaaattg tgcctatgat tgaaaacat cacagagaga cgttcccgtt	35940
ggccggcgtg aatgattcga gaagaagcat acacccccg aacattggag tccgtgagtg	36000
aaaaaaagcg gccgaggaag caatgaggca ctacaacgt cactctcaag tccagcaaag	36060
cgatgccatg cggatgaagc acaaaatttt cagggtcgta aaaaatgtaa ttactccct	36120
cctgcacagg cagcgaagct cccgatccct ccagatacac atacaagcc tcagctcca	36180

tagcttaccg agcggcagca gcagcggcac acaacaggcg caagagtcag agaaaagact 36240

gagctctaac ctgtccgccc gctctctgct caatatatag cccagatct acactgacgt 36300

aaaggccaaa gtctaaaaat acccgccaaa taatcacaca cgcccagcac acgcccagaa 36360

accggtgaca cactcagaaa aatacgcgca ctctctcaaa cggccaaact gccgtcattt 36420

ccgggttccc acgtacgtc atcaaaacac gactttcaaa ttccgtcgac cgttaaaaac 36480

atcacccgcc ccgccctaa cggtcgcgcg tccgcagccc aatcaccttc ctccctcccc 36540

aaattcaaac agtcatttg catattaacg cgcacaaaaa gtttgaggta tattattgat 36600

gatg 36604

<210> 106

<211> 948

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 106

Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Arg Val

1 5 10 15

Lys Arg Glu Leu Arg Ser Arg His Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly

20 25 30

Arg Val Lys Arg Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ser Arg Thr Arg

35 40 45

Ser Gly Arg Val Lys Arg Phe Met Tyr Ser Asp Phe His Phe Ile Arg

50 55 60

Val Lys Arg Phe Met Tyr Ser Asp Leu His Phe Ile Arg Val Lys Arg

65 70 75 80

Phe Met Tyr Thr Asp Phe His Phe Ile Arg Val Lys Arg Phe Met Phe

85 90 95

Ser Asp Phe His Phe Ile Arg Val Lys Arg Gly Thr Phe Glu Phe Thr

100 105 110

Ser Phe Phe Tyr Arg Val Lys Arg Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Tyr

115 120 125

Phe Tyr Arg Val Lys Arg Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Arg  
 130 135 140  
 Val Lys Arg Ile Ile Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Arg Val Lys Arg  
 145 150 155 160  
 Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Ile Ala Arg Val Lys Arg Ile Leu Arg  
 165 170 175  
  
 Gly Ser Ile Ala His Lys Arg Val Lys Arg Ile Leu Arg Gly Ser Val  
 180 185 190  
 Ala His Lys Arg Val Lys Arg Val Leu Arg Gly Ser Ile Ala His Lys  
 195 200 205  
 Arg Val Lys Arg Leu Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Arg Val Lys  
 210 215 220  
 Arg Leu Val Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Arg Val Lys Arg Leu Thr  
 225 230 235 240  
  
 Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Arg Val Lys Arg Tyr Ser His Gly Thr  
 245 250 255  
 Gly Thr Gly Tyr Arg Val Lys Arg Tyr Ser His Trp Thr Gly Thr Gly  
 260 265 270  
 Tyr Arg Val Lys Arg Tyr Ser His Gly Ser Gly Thr Gly Tyr Arg Val  
 275 280 285  
 Lys Arg Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala  
 290 295 300  
  
 His Lys Arg Val Lys Arg Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Val Leu Arg  
 305 310 315 320  
 Gly Ser Val Ala His Lys Arg Val Lys Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met  
 325 330 335  
 Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Arg Val Lys Arg  
 340 345 350  
 Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr  
 355 360 365  
  
 Ala Ala Arg Val Lys Arg Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Ile

370                      375                      380  
 Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Arg Val Lys Arg Val Ala Tyr Glu  
 385                      390                      395                      400  
 Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe Lys Thr Ala Ala Arg Val  
                     405                      410                      415  
 Lys Arg Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu Lys Gly Lys Phe  
                     420                      425                      430  
  
 Gln Ile Ala Ala Arg Val Lys Arg Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn  
                     435                      440                      445  
 Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Val Arg Val Lys Arg Asp Val  
                     450                      455                      460  
 Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr Asp Pro Arg Leu Arg  
 465                      470                      475                      480  
 Val Lys Arg Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr  
                     485                      490                      495  
  
 Tyr Pro Arg Leu Arg Val Lys Arg Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met  
                     500                      505                      510  
 Glu Phe Ser Leu Thr Asp Gln Arg Leu Arg Val Lys Arg Phe Leu Ala  
                     515                      520                      525  
 Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys Ser Arg Val  
                     530                      535                      540  
 Lys Arg Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Val Leu Arg Gly Ser Val Ala  
 545                      550                      555                      560  
  
 His Lys Ser Arg Val Lys Arg Lys Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys  
                     565                      570                      575  
 Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile Arg Val Lys Arg Lys Leu Gly Met  
                     580                      585                      590  
 Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile Arg Val Lys  
                     595                      600                      605  
 Arg Lys Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln  
                     610                      615                      620

Gln Val Arg Val Lys Arg Lys Trp Gly Met Glu Leu Arg Arg Cys Leu  
 625                      630                      635                      640  
 Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile Arg Val Lys Arg Phe Gln Gly Arg Gly  
                          645                      650                      655  
 Val Phe Glu Leu Arg Val Lys Arg Gly Gln Ile Ser Ile Gln Pro Thr  
                          660                      665                      670  
 Phe Ser Arg Val Lys Arg Ser Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser  
                          675                      680                      685  
  
 Arg Val Lys Arg Gly Gln Val Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Arg Val  
                          690                      695                      700  
 Lys Arg Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Arg Val Lys Arg  
 705                      710                      715                      720  
 Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu  
                          725                      730                      735  
 Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met Arg Val Lys Arg Trp His Ser  
                          740                      745                      750  
  
 Asn Leu Asn Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr  
                          755                      760                      765  
 Gly Met Asp Pro Arg Met Arg Val Lys Arg Trp His Ser Asn Leu Asn  
                          770                      775                      780  
 Asp Ser Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp  
 785                      790                      795                      800  
 Pro Arg Met Arg Val Lys Arg Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr  
                          805                      810                      815  
  
 Tyr Gln Arg Lys Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met  
                          820                      825                      830  
 Arg Val Lys Arg Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg  
                          835                      840                      845  
 Thr Arg Ser Leu Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg Met Arg Val Lys  
                          850                      855                      860  
 Arg Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala

865						870						875						880
Ile	Val	Arg	Thr	Gly	Met	Asp	Pro	Arg	Met	Arg	Val	Lys	Arg	Trp	His			
					885						890						895	
Ser	Asn	Leu	Asn	Asp	Ala	Thr	Tyr	Gln	Arg	Thr	Arg	Ala	Leu	Val	Arg			
					900						905						910	
Ser	Gly	Met	Asp	Pro	Arg	Met	Arg	Val	Lys	Arg	Trp	His	Ser	Asn	Leu			
					915						920						925	
Asn	Asp	Ala	Thr	Tyr	Gln	Arg	Thr	Arg	Ala	Leu	Val	Arg	Thr	Gly	Arg			
					930						935						940	

Asp Pro Arg Met

945

<210> 107

<211> 50

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 'Gly Gly Gly Gly Ser'

repeating units

<400> 107

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1                      5                      10                      15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20                      25                      30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35                      40                      45

Gly Ser

50

<210> 108

 $\langle 211 \rangle$  100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(100)

<223> This sequence may encompass 1-20 'Glu Ala Ala Ala Lys'  
repeating units

<400> 108

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala

20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala

35 40 45

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala

50 55 60

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

65 70 75 80

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

85 90 95

Ala Ala Ala Lys

100

<210> 109

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (11)..(11)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (13)..(13)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES



<222> (25)..(25)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (27)..(27)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (31)..(31)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (33)..(33)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (35)..(35)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (37)..(37)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Any amino acid

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-20 'Xaa Pro' repeating units

<400> 109

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

1                      5                      10                      15

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

20                      25                      30

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

35                      40

<210> 110  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <400> 110  
 Arg Val Lys Arg  
 1  
 <210> 111  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> S-[2,3-bis(palmitoyloxy)-(2-R,S)-propyl]-N-palmitoyl  
           -(R)-cysteine  
 <400> 111  
 Cys Ser Lys Lys Lys Lys  
 1                    5  
 <210>  
 > 112  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Tripalmitoyl-S-glycerol-cysteine  
 <400> 112  
 Cys Ser Ser Asn Ala  
 1                    5

<210> 113  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Tripalmitoyl-S-glycerol-cysteine  
 <400> 113  
 Cys Ser Lys Lys Lys Lys

1                  5  
 <210> 114  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Dipalmitoyl-S-glycerol-cysteine  
 <400> 114  
 Cys Ser Lys Lys Lys Lys

1                  5  
 <210> 115  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <400> 115  
 Gly Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser

1                  5                  10                  15

<210> 116

<211> 560

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 116

Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Gly Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys

1 5 10 15

Thr Pro Glu Glu Ile Thr Ser Gly Thr Ser Gly Thr Thr Arg Pro Ile

20 25 30

Ile Arg Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn

35 40 45

Pro Ser Pro Glu Arg Ala Thr Thr Ser Ser Glu Asp Asp Val Gly Arg

50 55 60

Lys Thr Gln Lys Lys Gln Thr Pro Thr Glu Ile Lys Lys Ser Val Tyr

65 70 75 80

Asn Met Val Val Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met Val Lys

85 90 95

Ala Gly Leu Asn Asp Asp Met Glu Arg Asn Leu Ile Gln Asn Ala His

100 105 110

Ala Val Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu

115 120 125

Phe Gln Lys Lys Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu

130 135 140

Ile Asp His Asn Lys Thr Gly Gly Thr Phe Tyr Lys Met Val Arg Asp

145 150 155 160

Asp Lys Thr Ile Tyr Phe Ser Pro Ile Arg Ile Thr Phe Leu Lys Glu

165 170 175

Glu Val Lys Thr Met Tyr Lys Thr Thr Met Gly Ser Asp Gly Phe Ser

180 185 190

Gly Leu Asn His Ile Met Ile Gly His Ser Gln Met Asn Asp Val Cys

195 200 205

Phe Gln Arg Ser Lys Ala Leu Lys Arg Val Gly Leu Asp Pro Ser Leu

210                      215                      220  
 Ile Ser Thr Phe Ala Gly Ser Thr Val Pro Arg Arg Ser Gly Ala Thr  
 225                      230                      235                      240  
  
 Gly Val Ala Ile Lys Gly Gly Gly Thr Leu Val Ala Glu Ala Ile Arg  
                          245                      250                      255  
 Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Lys  
                          260                      265                      270  
 Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys  
                          275                      280                      285  
 Ser Ala Pro Gln Gln Lys Ala Leu Val Asp Gln Val Ile Gly Ser Arg  
                          290                      295                      300  
  
 Asn Pro Gly Ile Ala Asp Ile Glu Asp Leu Thr Leu Leu Ala Arg Ser  
 305                      310                      315                      320  
 Met Val Val Val Arg Pro Ser Val Ala Ser Lys Val Val Leu Pro Ile  
                          325                      330                      335  
 Ser Ile Tyr Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Val Glu Glu Tyr  
                          340                      345                      350  
 Ser Met Val Gly Tyr Glu Ala Met Ala Leu Tyr Asn Met Ala Thr Pro  
                          355                      360                      365  
  
 Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu  
                          370                      375                      380  
 Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu  
 385                      390                      395                      400  
 Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys  
                          405                      410                      415  
 Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala  
                          420                      425                      430  
  
 Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser  
                          435                      440                      445  
 Gly Gly Asn Glu Val Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys  
                          450                      455                      460

Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala  
 465 470 475 480  
 Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Ile Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val  
 485 490 495

Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr  
 500 505 510  
 Ser Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys  
 515 520 525  
 Asn Lys Thr Asn Pro Ile Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn  
 530 535 540  
 Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr  
 545 550 555 560

<210> 117

<211> 560

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 117

Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Gly Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys  
 1 5 10 15  
 Thr Pro Glu Glu Ile Thr Ser Gly Thr Ser Gly Thr Thr Arg Pro Ile  
 20 25 30  
 Ile Arg Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn  
 35 40 45  
 Pro Ser Pro Glu Arg Ala Thr Thr Ser Ser Glu Ala Asp Val Gly Arg

50 55 60  
 Lys Thr Gln Lys Lys Gln Thr Pro Thr Glu Ile Lys Lys Ser Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Asn Met Val Val Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met Val Lys  
 85 90 95  
 Ala Gly Leu Asn Asp Asp Met Glu Arg Asn Leu Ile Gln Asn Ala His  
 100 105 110

Ala Val Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu

115 120 125

Phe Gln Lys Lys Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu

130 135 140

Ile Asp His Asn Lys Thr Gly Gly Thr Phe Tyr Lys Met Val Arg Asp

145 150 155 160

Asp Lys Thr Ile Tyr Phe Ser Pro Ile Arg Ile Thr Phe Leu Lys Glu

165 170 175

Glu Val Lys Thr Met Tyr Lys Thr Thr Met Gly Ser Asp Gly Phe Ser

180 185 190

Gly Leu Asn His Ile Met Ile Gly His Ser Gln Met Asn Asp Val Cys

195 200 205

Phe Gln Arg Ser Lys Ala Leu Lys Arg Val Gly Leu Asp Pro Ser Leu

210 215 220

Ile Ser Thr Phe Ala Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser Gly Ala Thr

225 230 235 240

Gly Val Ala Ile Lys Gly Gly Gly Thr Leu Val Ala Glu Ala Ile Arg

245 250 255

Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Lys

260 265 270

Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys

275 280 285

Ser Ala Pro Gln Gln Lys Ala Leu Val Asp Gln Val Ile Gly Ser Arg

290 295 300

Asn Pro Gly Ile Ala Asp Ile Glu Asp Leu Thr Leu Leu Ala Arg Ser

305 310 315 320

Met Val Val Val Arg Pro Ser Val Ala Ser Lys Val Val Leu Pro Ile

325 330 335

Ser Ile Tyr Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Val Glu Glu Tyr

340 345 350

Ser Met Val Gly Tyr Glu Ala Met Ala Leu Tyr Asn Met Ala Thr Pro

355 360 365  
Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu

370 375 380  
Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu  
385 390 395 400  
Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys  
405 410 415  
Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala  
420 425 430  
Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser

435 440 445  
Gly Gly Asn Glu Val Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys  
450 455 460  
Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala  
465 470 475 480  
Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Ile Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val  
485 490 495  
Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr

500 505 510  
Asn Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys  
515 520 525  
Asn Lys Thr Asn Pro Val Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn  
530 535 540  
Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr  
545 550 555 560

<210> 118

<211> 560

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 118

Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Gly Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys



1                    5                    10                    15  
 Thr Pro Glu Glu Ile Thr Ser Gly Thr Ser Gly Thr Thr Arg Pro Ile  
                   20                    25                    30  
 Ile Arg Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn  
                   35                    40                    45  
 Pro Ser Pro Glu Arg Ala Thr Thr Ser Ser Glu Asp Asp Val Gly Arg  
                   50                    55                    60  
  
 Lys Thr Gln Lys Lys Gln Thr Pro Thr Glu Ile Lys Lys Ser Val Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Asn Met Val Val Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met Val Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Gly Leu Asn Asp Asp Met Glu Arg Asn Leu Ile Gln Asn Ala Tyr  
                   100                    105                    110  
 Ala Val Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu  
                   115                    120                    125  
  
 Phe Gln Lys Lys Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu  
                   130                    135                    140  
 Ile Asp His Asn Lys Thr Gly Gly Thr Phe Tyr Lys Met Val Arg Asp  
 145                    150                    155                    160  
 Asp Lys Thr Ile Tyr Phe Ser Pro Ile Arg Ile Thr Phe Leu Lys Glu  
                   165                    170                    175  
 Glu Val Lys Thr Met Tyr Lys Thr Thr Met Gly Ser Asp Gly Phe Ser  
                   180                    185                    190  
  
 Gly Leu Asn His Ile Met Ile Gly His Ser Gln Met Asn Asp Val Cys  
                   195                    200                    205  
 Phe Gln Arg Ser Lys Ala Leu Lys Arg Val Gly Leu Asp Pro Ser Leu  
                   210                    215                    220  
 Ile Ser Thr Phe Ala Gly Ser Thr Val Pro Arg Arg Ser Gly Ala Thr  
 225                    230                    235                    240  
 Gly Val Ala Ile Lys Gly Gly Gly Thr Leu Val Ala Glu Ala Ile Arg  
                   245                    250                    255

Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Lys  
 260 265 270  
 Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys  
 275 280 285  
 Ser Ala Pro Gln Gln Lys Ala Leu Val Asp Gln Val Ile Gly Ser Arg  
 290 295 300  
 Asn Pro Gly Ile Ala Asp Ile Glu Asp Leu Thr Leu Leu Ala Arg Ser  
 305 310 315 320  
  
 Met Val Val Val Arg Pro Ser Val Ala Ser Lys Val Val Leu Pro Ile  
 325 330 335  
 Ser Ile Tyr Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Val Glu Glu Tyr  
 340 345 350  
 Ser Met Val Gly Tyr Glu Ala Met Ala Leu Tyr Asn Met Ala Thr Pro  
 355 360 365  
 Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu  
 370 375 380  
  
 Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu  
 385 390 395 400  
 Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys  
 405 410 415  
 Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala  
 420 425 430  
 Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser  
 435 440 445  
  
 Gly Gly Asn Glu Ala Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys  
 450 455 460  
 Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala  
 465 470 475 480  
 Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Ile Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val  
 485 490 495  
 Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr

500	505	510
Ser Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys		
515	520	525
Asn Lys Thr Asn Pro Ile Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn		
530	535	540
Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr		
545	550	555
		560