	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0096592 (43) 공개일자 2018년08월29일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 39/155 (2006.01) A61K 31/7105 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01) (52) CPC특허분류 A61K 39/155 (2013.01) A61K 31/7105 (2013.01) (21) 출원번호 10-2018-7014339 (22) 출원일자(국제) 2016년10월21일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2018년05월21일 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/058321 (87) 국제공개번호 WO 2017/070622 국제공개일자 2017년04월27일 (30) 우선권주장 62/245,208 2015년10월22일 미국(US) (뒷면에 계속)		(71) 출원인 모더나티엑스, 인크. 미국 02141 매사추세츠주 케임브리지 벤트 스트리트 320 (72) 발명자 시아라멜라, 주세페 미국 01776 매사추세츠주 서드베리 호스 로드 1 바홀, 카필 미국 02155 매사추세츠주 메드퍼드 엘리스 애비뉴 4 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 이상남
전체 청구항 수 : 총 167 항		
(54) 발명의 명칭 호흡기 세포융합 바이러스 백신		

(57) 요약

본 개시내용은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 리보핵산(RNA) 백신, 뿐만 아니라 상기 백신을 사용하는 방법 및 이 백신을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/5252 (2013.01)
A61K 2039/5254 (2013.01)
A61K 2039/53 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/6018 (2013.01)
A61K 2039/70 (2013.01)
C12N 2760/18534 (2013.01)

(72) 발명자

에스페세스, 아미

미국 18914 펜실베이니아주 챈들러 홀리 드라이브
219

왕, 다이

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 헤이즐타인 서클
204

베트, 앤드류, 제이.

미국 19446 펜실베이니아주 랜스테일 콜린스 애비뉴
834

(30) 우선권주장

62/245,031	2015년10월22일	미국(US)
62/247,563	2015년10월28일	미국(US)
62/248,250	2015년10월29일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:

적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드 또는 이의 번역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드, 및

약제학적으로 허용가능한 담체.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드는 당단백질 G 또는 이의 번역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드는 당단백질 F 또는 이의 번역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 아쥬반트를 추가로 포함하는, RSV 백신.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개의 핵산 서열에 의해 인코딩되고/거나 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 260-280 중 임의의 것 중 적어도 1개의 핵산 서열을 포함하는, RSV 백신.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 및 27로 구성된 군으로부터 선택된 핵산 서열의 적어도 1종의 단편에 의해 인코딩되고/거나 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 260-280 중 임의의 것의 핵산 서열 중 적어도 1개의 단편을 포함하는, RSV 백신.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 RSV 항원성 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 서열번호: 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 및 28로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열인, RSV 백신.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개방 관독 형태는 코돈-최적화되는, RSV 백신.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신은 다가인, RSV 백신.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 2개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는, RSV 백신.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 10개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는, RSV 백신.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 100개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는, RSV 백신.

청구항 13

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 2-100개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는, RSV 백신.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1개의 화학적 변형을 포함하는, RSV 백신.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 화학적 변형은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, RSV 백신: 슈도우리딘, N1-메틸 슈도우리딘, N1-에틸슈도우리딘, 2-티오우리딘, 4'-티오우리딘, 5-메틸시토신, 2-티오-1-메틸-1-테아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-디하이드로슈도우리딘, 2-티오-디하이드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 디하이드로슈도우리딘, 5-메톡시우리딘 및 2'-O-메틸 우리딘.

청구항 16

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자에서 제형화되는, RSV 백신.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 나노입자는 50-200 nm의 평균 직경을 갖는, RSV 백신.

청구항 18

청구항 16 또는 17에 있어서, 상기 나노입자는 지질 나노입자인, RSV 백신.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 지질 나노입자는 양이온성 지질, PEG-변형된 지질, 스테롤 및 비-양이온성 지질을 포함하는, RSV 백신.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 양이온성 지질은 이온화가능 양이온성 지질이고, 상기 비-양이온성 지질은 중성 지질이며, 그리고 상기 스테롤은 콜레스테롤인, RSV 백신.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 양이온성 지질은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, RSV 백신: 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (Dlin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (Dlin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노닐헥사코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530).

청구항 22

청구항 16 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나노입자는 1.4 미만의 다분산도 값을 갖는, RSV 백신.

청구항 23

청구항 16 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나노입자는 중성 pH 값에서 순 중성 전하를 갖는, RSV 백신.

청구항 24

하기를 포함하는 RSV 백신:

적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀, 적어도 1종의 5' 말단 캡 및 적어도 1종의 화학적 변형을 가지며, 지질 나노입자 내에서 제형화된 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 5' 말단 캡은 7mG(5')ppp(5')N1mpNp인, RSV 백신.

청구항 26

청구항 24 또는 25에 있어서, 상기 적어도 1종의 화학적 변형은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, RSV 백신: 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, N1-에틸슈도우리딘, 2-티오우리딘, 4'-티오우리딘, 5-메틸시토신, 5-메틸우리딘, 2-티오-1-메틸-1-테아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-디하이드로슈도우리딘, 2-티오-디하이드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 디하이드로슈도우리딘, 5-메톡시우리딘 및 2'-O-메틸 우리딘.

청구항 27

청구항 16 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질 나노입자는 양이온성 지질, PEG-변형된 지질, 스테롤 및 비-양이온성 지질을 포함하는, RSV 백신.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 양이온성 지질은 이온화가능 양이온성 지질이고, 상기 비-양이온성 지질은 중성 지질이며, 그리고 상기 스테롤은 콜레스테롤인, RSV 백신.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 양이온성 지질은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, RSV 백신: 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노닐헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530).

청구항 30

하기를 포함하는 RSV 백신:

적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드로서, 열린 해독틀 중 우라실의 적어도 80%는 화학적 변형을 갖는, 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 열린 해독틀 중 우라실의 100%는 화학적 변형을 갖는, RSV 백신.

청구항 32

청구항 30 또는 31에 있어서, 상기 화학적 변형은 우라실의 5-위치에 있는, RSV 백신.

청구항 33

청구항 30 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학적 변형은 N1-메틸 슈도우리딘인, RSV 백신.

청구항 34

청구항 30 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신은 지질 나노입자에 제형화되는, RSV 백신.

청구항 35

대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 상기 대상체에게 청구항 1 내지 34 중 어느 한 항의 RSV 백신을, 항원 특이적 면역 반응을 생성하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 항원 특이적 면역 반응은 T 세포 반응을 포함하는, 방법.

청구항 37

청구항 35에 있어서, 상기 항원 특이적 면역 반응은 B 세포 반응을 포함하는, 방법.

청구항 38

청구항 35 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법은 RSV 백신 의 단일 투여를 수반하는, 방법.

청구항 39

청구항 35 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 부스터 용량의 백신을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 40

청구항 35 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신은 진피내에 의해 또는 근육내 주사에 의해 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 41

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법에서 사용하기 위해, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 RSV 백신을, 항원 특이적 면역 반응을 생성하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, RSV 백신.

청구항 42

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 RSV 백신을, 항원 특이적 면역 반응을 생성하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, RSV 백신.

청구항 43

청구항 3에 있어서, 상기 당단백질 F 또는 이의 면역원성 단편은 전융합 형태를 유지하도록 설계되는, RSV 백신.

청구항 44

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 생성하기 위한 유효량으로 제형화되는, RSV 백신.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 1 log까지 증가되는, RSV 백신.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도

1-3 log까지 증가되는, RSV 백신.

청구항 47

청구항 44에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 2배 증가되는, RSV 백신.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 5배 증가되는, RSV 백신.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 10배 증가되는, RSV 백신.

청구항 50

청구항 47에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 2-10배 증가되는, RSV 백신.

청구항 51

청구항 44 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 RSV 백신이 투여되지 않았던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, RSV 백신.

청구항 52

청구항 44 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, RSV 백신.

청구항 53

청구항 44 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, RSV 백신.

청구항 54

청구항 44 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 RSV 바이러스-유사 입자 (VLP) 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, RSV 백신.

청구항 55

청구항 44 내지 54 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 2-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, RSV 백신.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 4-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, RSV 백신.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 10-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합

또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, RSV 백신.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 유효량은 제조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 100-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 제조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, RSV 백신.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 상기 유효량은 제조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 1000-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 제조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, RSV 백신.

청구항 60

청구항 55에 있어서, 상기 유효량은 제조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 2-1000-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 제조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, RSV 백신.

청구항 61

청구항 44 내지 60 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 25-1000 μg , 또는 50-1000 μg 의 총용량인, RSV 백신.

청구항 62

청구항 61에 있어서, 상기 유효량은 100 μg 의 총용량인, RSV 백신.

청구항 63

청구항 61에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 25 μg 의 용량인, RSV 백신.

청구항 64

청구항 61에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 100 μg 의 용량인, RSV 백신.

청구항 65

청구항 61에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 400 μg 의 용량인, RSV 백신.

청구항 66

청구항 61에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 500 μg 의 용량인, RSV 백신.

청구항 67

청구항 44 내지 66 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량의 RSV 백신은 대조군에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체의 5-200 배수 증가를 초래하는, RSV 백신.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 단일 용량의 RSV 백신은 대조군에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체의 약 2-10 배수 증가를 초래하는, RSV 백신.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 단일 용량의 RSV 백신은 대조군에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체의 약 5 배수 증가를 초래하는, RSV 백신.

청구항 70

청구항 35에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 1 log까지 증가되는, 방법.

청구항 71

청구항 70에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 1-3 log까지 증가되는, 방법.

청구항 72

청구항 70에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 2 배 증가되는, 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 5 배 증가되는, 방법.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 적어도 10배 증가되는, 방법.

청구항 75

청구항 72에 있어서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군에 비해 2-10배 증가되는, 방법.

청구항 76

청구항 70 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 RSV 백신이 투여되지 않았던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, 방법.

청구항 77

청구항 70 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, 방법.

청구항 78

청구항 70 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, 방법.

청구항 79

청구항 70 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대조군은 RSV VLP 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가인, 방법.

청구항 80

청구항 70 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 2-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, 방법.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 4-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, 방법.

청구항 82

청구항 81에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 10-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, 방법.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 100-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, 방법.

청구항 84

청구항 83에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 적어도 1000-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, 방법.

청구항 85

청구항 80에 있어서, 상기 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량의 2-1000-배수 감소와 같은 용량이고, 그리고 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같은, 방법.

청구항 86

청구항 70 내지 85 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 50-1000 μg 의 총용량인, 방법.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 상기 유효량은 100 μg 의 총용량인, 방법.

청구항 88

청구항 86에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 25 μg 의 용량인, 방법.

청구항 89

청구항 86에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 100 μg 의 용량인, 방법.

청구항 90

청구항 86에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 400 μg 의 용량인, 방법.

청구항 91

청구항 86에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 500 μg 의 용량인, 방법.

청구항 92

청구항 70 내지 91 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RSV에 대항하는 백신의 용량은 60% 초과인, 방법.

청구항 93

청구항 92에 있어서, 상기 RSV에 대항하는 백신의 용량은 65% 초과인, 방법.

청구항 94

청구항 93에 있어서, 상기 RSV에 대항하는 백신의 용량은 70% 초과인, 방법.

청구항 95

청구항 94에 있어서, 상기 RSV에 대항하는 백신의 용량은 75% 초과인, 방법.

청구항 96

청구항 95에 있어서, 상기 RSV에 대항하는 백신의 용량은 80% 초과인, 방법.

청구항 97

청구항 96에 있어서, 상기 RSV에 대항하는 백신의 용량은 85% 초과인, 방법.

청구항 98

청구항 97에 있어서, 상기 RSV에 대항하는 백신의 용량은 90% 초과인, 방법.

청구항 99

청구항 70 내지 98 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 최대 1 년 또는 최대 2 년 동안 면역화하는, 방법.

청구항 100

청구항 70 내지 98 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 2년 초과 동안 면역화하는, 방법.

청구항 101

청구항 100에 있어서, 상기 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 3년 초과 동안 면역화하는, 방법.

청구항 102

청구항 101에 있어서, 상기 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 4년 초과 동안 면역화하는, 방법.

청구항 103

청구항 102에 있어서, 상기 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 5-10년 동안 면역화하는, 방법.

청구항 104

청구항 70 내지 103 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 약 5 세 이하이고, 여기서 대상체는 약 1 내지 약 5세이고, 여기서 대상체는 약 6개월 내지 약 1세이고, 상기 대상체는 약 6 개월령 이하이거나, 상기 대상체는 약 12 개월령 이하인, 방법.

청구항 105

청구항 70 내지 103 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 약 60 세, 약 70 세, 또는 그 초과 나이든 대상체인, 방법.

청구항 106

청구항 70 내지 103 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 약 20 세 내지 약 50 세의 청소년인, 방법.

청구항 107

청구항 70 내지 106 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 만삭으로 태어났던, 방법.

청구항 108

청구항 70 내지 106 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 임신 약 36 주 이전에 조기에 태어났고, 상기 대상체는 임신 약 32 주 이전에 조기에 태어났고, 또는 상기 대상체는 임신 약 32 주 내지 36주에 조기에 태어났던, 방법.

청구항 109

청구항 70 내지 106 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 임신중인, 방법.

청구항 110

청구항 70 내지 109 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 만성 폐 질환 (예를 들면, 만성적 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 또는 천식)을 가지고 있는, 방법.

청구항 111

청구항 70 내지 110 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 RSV에 노출되었고, 상기 대상체는 RSV로 감염되거나, 상기 대상체는 RSV에 의한 감염의 위험에 있는, 방법.

청구항 112

청구항 70 내지 111 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 면역저하되는, 방법.

청구항 113

청구항 70 내지 112 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RSV 백신의 제2 (부스터) 용량, 및 선택적으로 제3 용량을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 114

청구항 70 내지 113 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량의 RSV 백신은 대조군에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체의 5-200 배수 증가를 초래하는, 방법.

청구항 115

청구항 114에 있어서, 단일 용량의 RSV 백신은 대조군에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체의 약 2-10 배수 증가를 초래하는, 방법.

청구항 116

RSV 항원성 폴리펩타이드에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신.

청구항 117

청구항 116에 있어서, 상기 항원성 폴리펩타이드는 융합 (F) 당단백질 또는 이의 면역원성 단편, 부착 (G) 단백질 또는 이의 면역원성 단편, 핵단백질 (N) 또는 이의 면역원성 단편, 인단백질 (P) 또는 이의 면역원성 단편, 큰 폴리머라제 단백질 (L) 또는 이의 면역원성 단편, 매트릭스 단백질 (M) 또는 이의 면역원성 단편, 작은 소수성 단백질 (SH) 또는 이의 면역원성 단편 비구조 단백질1(NS1) 또는 이의 면역원성 단편, 또는 비구조 단백질 2 (NS2) 및 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 118

청구항 116 또는 117에 있어서, 상기 신호 펩타이드는 IgE 신호 펩타이드 또는 IgG_k 신호 펩타이드인, RSV 백신.

청구항 119

청구항 118에 있어서, 상기 IgE 신호 펩타이드는 IgE HC (Ig 중쇄 앵실론-1) 신호 펩타이드인, RSV 백신.

청구항 120

청구항 119에 있어서, 상기 IgE HC 신호 펩타이드는 서열 MDWTWILFLVAAATRVHS (서열번호: 281)를 갖는, RSV 백신.

청구항 121

청구항 118에 있어서, 상기 IgG_k 신호 펩타이드는 서열 METPAQLFLLLLWLPDTTG (서열번호: 282)를 갖는, RSV 백신.

청구항 122

청구항 116 내지 119 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호 펩타이드는 하기로부터 선택되는, RSV 백신: 일본 뇌염 PRM 신호 서열 (MLGSNSGQRVVFTILLLVAPAYS; 서열번호: 283), VSVg 단백질 신호 서열 (MKCLLYLAFLFIGVNCA; 서열번호: 284), 일본 뇌염 JEV 신호 서열 (MWLVSLAIVTACAGA; 서열번호: 285) 및 MELLILKANAITTILTAVTFC (서열번호: 289).

청구항 123

청구항 116 내지 122 중 어느 한 항의 RSV 백신을 인코딩하는 핵산.

청구항 124

RSV 항원성 펩타이드에 연결된 신호 펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신.

청구항 125

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 RSV 부착 단백질 (G) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 126

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 RSV 융합 (F) 당단백질 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 127

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 핵단백질 (N) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 128

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 인단백질 (P) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 129

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 큰 폴리머라제 단백질 (L) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 130

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 매트릭스 단백질 (M) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 131

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 작은 소수성 단백질 (SH) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 132

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 비구조 단백질1(NS1) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 133

청구항 124에 있어서, 상기 RSV 항원성 펩타이드는 비구조 단백질 2 (NS2) 또는 이의 면역원성 단편인, RSV 백신.

청구항 134

청구항 124 내지 133 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호 펩타이드는 IgE 신호 펩타이드 또는 IgG κ 신호 펩타이드인, RSV 백신.

청구항 135

청구항 134에 있어서, 상기 IgE 신호 펩타이드는 IgE HC (Ig 중쇄 앵실론-1) 신호 펩타이드, RSV 백신.

청구항 136

청구항 135에 있어서, 상기 IgE HC 신호 펩타이드는 서열 MDWTWILFLVAAATRVHS (서열번호: 281)를 갖는, RSV 백신.

청구항 137

청구항 134에 있어서, 상기 IgG κ 신호 펩타이드는 서열 METPAQLLFLLLWLPTTG (서열번호: 282)를 갖는, RSV 백신.

청구항 138

청구항 124 내지 137 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호 펩타이드는 하기로부터 선택되는, RSV 백신: 일본 뇌염 PRM 신호 서열 (MLGSNSGQRVVFTILLLVAPAYS; 서열번호: 283), VSVg 단백질 신호 서열 (MKCLLYLAFLFIGVNCA; 서열번호: 284) 및 일본 뇌염 JEV 신호 서열 (MWLVSLAIVTACAGA; 서열번호: 285).

청구항 139

하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:

막-결합 RSV F 단백질, 막-결합 DS-Cav1 (RSV F 단백질의 안정화된 전융합), 또는 막-결합 RSV F 단백질과 막-결합 DS-Cav1의 조합을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드, 및 약제학적으로 허용가능한 담체.

청구항 140

청구항 139에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 5 로서 제시된 서열을 포함하는, RSV 백신.

청구항 141

청구항 139 또는 140에 있어서, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 7, 257, 258, 또는 259 로서 제시된 서열을 포함하는, RSV 백신.

청구항 142

청구항 139 내지 141 중 어느 한 항에 있어서, 단일 용량의 RSV 백신은 대조군에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체의 2-10 배수 증가를 초래하는, RSV 백신.

청구항 143

청구항 142에 있어서, 단일 용량의 RSV 백신은 대조군에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체의 약 5 배수 증가를 초래하는, RSV 백신.

청구항 144

청구항 142 또는 143에 있어서, 상기 혈청 중화 항체는 RSV A 및/또는 RSV B에 대항하는, RSV 백신.

청구항 145

청구항 139 내지 144 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RSV 백신은 MC3 지질 나노입자에 제형화되는, RSV 백신.

청구항 146

대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 대상체에게 청구항 139 내지 145 중 어느 한 항의 RSV 백신을 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 생성하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 147

청구항 146에 있어서, 부스터 용량의 RSV 백신을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 148

청구항 147에 있어서, 제2 부스터 용량의 RSV 백신을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 149

하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:

5' 말단 캡, 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀, 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드.

청구항 150

청구항 149에 있어서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 5에 의해 확인된 서열에 의해 인코딩되는, 백신.

청구항 151

청구항 149에 있어서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 262에 의해 확인된 서열을 포함하는, 백신.

청구항 152

청구항 149에 있어서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 6에 의해 확인된 서열을 포함하는, 백신.

청구항 153

청구항 149에 있어서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 290에 의해 확인된 서열을 포함하는, 백신.

청구항 154

청구항 149에 있어서, 상기 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 7에 의해 확인된 서열에 의해 인코딩되는, 백신.

청구항 155

청구항 149에 있어서, 상기 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 263에 의해 확인된 서열을 포함하는, 백신.

청구항 156

청구항 149에 있어서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 8에 의해 확인된 서열을 포함하는, 백신.

청구항 157

청구항 149에 있어서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 291에 의해 확인된 서열을 포함

하는, 백신.

청구항 158

청구항 149 내지 157 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5' 말단 캡은 7mG(5')ppp(5')N1mpNp이거나 그것을 포함하는, 백신.

청구항 159

청구항 149 내지 158 중 어느 한 항에 있어서, 열린 해독틀 중 우라실의 100%는 우라실의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되는, 백신.

청구항 160

청구항 149 내지 159 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신은 하기를 포함하는 지질 나노입자에 제형화되는, 백신: DLin-MC3-DMA; 콜레스테롤; 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC); 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG.

청구항 161

청구항 160에 있어서, 상기 지질 나노입자는 추가로, 트리나트륨 시트레이트 완충액, 수크로오스 및 물을 포함하는, 백신.

청구항 162

호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신으로서,

5' 말단 캡 7mG(5')ppp(5')N1mpNp, 서열번호: 262에 의해 확인된 서열, 및 3' polyA 테일을 가지며, DLin-MC3-DMA, 콜레스테롤, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG를 포함하는 지질 나노입자에 제형화된 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하되, 상기 서열번호: 262에 의해 확인된 서열의 우라실 뉴클레오타이드는 우라실 뉴클레오타이드의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되는, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신.

청구항 163

호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신으로서,

5' 말단 캡 7mG(5')ppp(5')N1mpNp, 서열번호: 263에 의해 확인된 서열, 및 3' polyA 테일을 가지며, DLin-MC3-DMA, 콜레스테롤, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG를 포함하는 지질 나노입자에 제형화된 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하되, 상기 서열번호: 263에 의해 확인된 서열의 우라실 뉴클레오타이드는 우라실 뉴클레오타이드의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되는, 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드.

청구항 164

대상체의 예방접종에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

효과적인 용량의 mRNA encoding 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 항원을 포함하되,

상기 효과적인 용량은 투여후 1-72 시간에 상기 대상체의 혈청에서 측정시, 검출가능한 수준의 항원을 생성하는데 충분한, 약제학적 조성물.

청구항 165

청구항 164에 있어서, 상기 항원의 컷오프 지수는 1-2인, 조성물.

청구항 166

대상체의 예방접종에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 항원을 인코딩하는 효과적인 용량의 mRNA를 포함하되,

상기 효과적인 용량은 투여후 1-72 시간에 상기 대상체의 혈청에서 측정시, 상기 항원에 대항하여 항체를 중화하여 생산된 1,000-10,000 중화 역가를 생성하는데 충분한, 약제학적 조성물.

청구항 167

하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:

7mG(5')ppp(5')NlmpNp인 5' 말단 캡, 서열번호: 260-280 중 임의의 것에 의해 확인된 서열, 및 3' polyA 테일을 포함하는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원

[0002] 본원은, 2015년 10월 22일 출원된, 미국 가출원 번호 62/245,208, 2015년 10월 28일 출원된, 미국 가출원 번호 62/247,563, 및 2015년 10월 29일 출원된, 미국 가출원 번호 62/248,250(이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)의 35 U.S.C. § 119(e)하에 이점을 주장한다. 본원은 또한 2015년 10월 22일 출원된, 미국 가출원 번호 62/245,031(이것은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)의 35 U.S.C. § 119(e)하에 이점을 주장한다.

배경 기술

[0003] 인간 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)는 *뉴모비리나에속* 및 *파라믹소비리다에과*의 음성-센스, 단일가닥 RNA 바이러스이다. 감염이 무증상일 수 있어도, 성인에서 증상은 전형적으로 축농증 또는 보통 감기를 닮는다. 노년층 (예를 들면, >60 세)에서, RSV 감염은 세기관지염 또는 폐렴으로 진행할 수 있다. 소아에서 증상은, 세기관지염 및 폐렴을 포함하여, 종종 더욱 중증이다. 미국에서, 대부분의 소아는 3살까지 RSV로 감염되는 것이 추정된다. RSV 비리온은 핵단백질 (N), 인단백질 (P), 및 대형 폴리머라제 단백질 (L)에 결합된 바이러스성 RNA로 구성된 내부 뉴클레오캡시드로 구성된다. 뉴클레오캡시드는 매트릭스 단백질 (M)에 의해 둘러싸이고 바이러스성 융합 (F) 및 부착 (G) 단백질 뿐만 아니라 소형 소수성 단백질 (SH)가 편입되는 지질 이중층에 의해 캡슐화된다. 바이러스 계놈은 또한, 1형 인터페론 활성 뿐만 아니라 M-2 단백질을 억제시키는, 2 비구조 단백질 (NS1 및 NS2)를 인코딩한다.

[0004] 데옥시리보핵산 (DNA) 예방접종은 외래 항원, 예컨대 RSV 항원에 체액성 및 세포성 면역 반응을 자극시키는 데 사용된 하나의 기술이다. 살아있는 숙주 속에 유전적으로 조작된 DNA (예를 들면, 네이키드 플라스미드 DNA)의 직접 주사는 항원을 직접적으로 생산하는 숙주 세포의 소수를 초래하여, 보호성 면역학적 반응을 초래한다. 상기 기술로, 그러나, 종양유전자의 활성화 또는 종양 억제인자 유전자의 억제로 이어질 수 있는, 삽입 돌연변이 유발의 가능성을 포함하는, 잠재적인 문제가 나온다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0005] 요약

[0006] 본 발명의 RNA 백신은, 예를 들면, 삽입형 돌연변이유발의 가능성의 위험 없이, 양쪽 세포성 및 체액성 면역을 포함하는, RSV에 대한 균형있는 면역 반응을 유도하는데 사용될 수 있다.

[0007] RNA (예를 들면, mRNA) 백신은, 감염의 유병률, 또는 미충족 의료 필요의 정도 또는 수준에 의존하여, 다양한 설정에서 이용될 수 있다. RNA 백신은 RSV의 다양한 유전자형, 균주, 및 분리주에 의한 감염을 치료 및/또는 예방하는데 이용될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 바와 같은 RNA 백신은 이들이 훨씬 더 큰 항체 역가를 생산하고 상업적으로-이용가능한 항-바이러스성 치료적 처치보다 더 초기에 반응을 생산할 수 있다는 점에서 우월한

특성을 갖는다. 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 본 발명의 RNA 백신이, RNA 백신 co-opt 천연 세포 기구로서, 번역시 적절한 단백질 형태를 생산하도록 더욱 양호하게 설계되는 것이 믿어진다. 생체외 제조되고 원치않는 세포 반응을 유발시킬 수 있는, 전통적 백신과 달리, 본 명세서에서 제공된 바와 같은 RNA 백신은 더욱 원상태 방식으로 세포 시스템에 나타난다.

- [0008] 본 발명의 일부 구현에는 (i) 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편 (예를 들면, RSV 에 면역 반응을 일으킬 수 있는 면역원성 단편)을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드, 및 (ii) 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신 을 제공한다.
- [0009] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화학적 변형을 갖는다.
- [0010] 일부 구현예에서, 항원성 폴리펩타이드는 당단백질 G 또는 이의 면역원성 단편이다.
- [0011] 일부 구현예에서, 항원성 폴리펩타이드는 당단백질 F 또는 이의 면역원성 단편이다.
- [0012] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드는 당단백질 F 및 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드는 G, M, N, P, L, SH, M2, NS1 및 NS2로부터 선택된다.
- [0013] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드는 당단백질 F 및 적어도 2종의 항원성 폴리펩타이드는 G, M, N, P, L, SH, M2, NS1 및 NS2로부터 선택된다.
- [0014] 일부 구현예에서, RNA 백신은 아췌반트를 추가로 포함한다.
- [0015] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1개의 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열, 또는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열에 대해 적어도 80%의 동일성을 갖는 동족체 에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1개의 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열, 또는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열에 대해 적어도 90% (예를 들면 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.8% 또는 99.9%) 동일성을 갖는 동족체 에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열의 적어도 1종의 단편 (예를 들면, 적어도 1종의 항원성 서열 또는 적어도 1종의 에피토프를 갖는 단편)에 의해 인코딩된다.
- [0016] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 260-280 중 임의의 것으로서 제시된 적어도 1개의 핵산 서열, 또는 서열번호: 260-280 중 임의의 것으로서 제시된 핵산 서열을 갖는 적어도 80%의 동일성을 갖는 동족체를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 260-280 중 임의의 것으로서 제시된 적어도 1개의 핵산 서열, 또는 서열번호: 260-280 중 임의의 것으로서 제시된 핵산 서열에 대해 적어도 90% (예를 들면 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.8% 또는 99.9%) 동일성을 갖는 동족체를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 260-280 중 임의의 것으로서 제시된 핵산 서열의 적어도 1종의 단편 (예를 들면, 적어도 1종의 항원성 서열 또는 적어도 1종의 에피토프를 갖는 단편)을 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, RSV 항원성 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 서열번호: 3 또는 서열번호: 4에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) 동일성을 갖는 동족체이거나, 그것의 단편이다.
- [0018] 일부 구현예에서, RSV 항원성 폴리펩타이드의 아미노산 서열은서열번호: 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 243, 또는 245로서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) 동일성을 갖는 동족체 이거나, 그것의 단편이다.
- [0019] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 가지며 막 융합 활성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 동일성을 가지며 막 융합 활성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열에 대해 적어도 96%의 동일성을 가지며 막 융합 활성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩

한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열에 대해 적어도 97%의 동일성을 가지며 막 융합 활성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열에 대해 적어도 98%의 동일성을 가지며 막 융합 활성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열에 대해 적어도 99%의 동일성을 가지며 막 융합 활성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열에 대해 95-99%의 동일성을 가지며 막 융합 활성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다.

[0020] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열 및는 코돈 최적화된 mRNA를 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다.

[0021] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하고 has to (상응하는) 야생형 mRNA 서열에 대해 80% 미만의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하고 야생형 mRNA 서열에 대해 75%, 85% 또는 95% 미만의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하고 야생형 mRNA 서열에 대해 30-80%, 40-80%, 50-80%, 60-80%, 70-80%, 75-80% 또는 78-80%의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하고 야생형 mRNA 서열에 대해 30-85%, 40-85%, 50-85%, 60-85%, 70-85%, 75-85%, 또는 80-85%의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하고 야생형 mRNA 서열에 대해 30-90%, 40-90%, 50-90%, 60-90%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 또는 85-90%의 동일성을 갖는다.

[0022] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 핵산 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 핵산 (예를 들면, DNA)에 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 핵산 서열에 대해 적어도 95%의 동일성을 갖는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 핵산 서열에 대해 적어도 96%의 동일성을 갖는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 핵산 서열에 대해 적어도 97%의 동일성을 갖는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 핵산 서열에 대해 적어도 98%의 동일성을 갖는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 핵산 서열에 대해 적어도 99%의 동일성을 갖는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 핵산 서열에 대해 95-99%의 동일성을 갖는 핵산에 의해 인코딩된다.

[0023] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 서열을 갖는 핵산에 의해 인코딩되고, 야생형 mRNA 서열에 대해 80% 미만의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 서열을 갖는 핵산에 의해 인코딩되고, 야생형 mRNA 서열에 대해 75%, 85% 또는 95% 미만의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 서열을 갖는 핵산에 의해 인코딩되고, 야생형 mRNA 서열에 대해 30-80%, 40-80%, 50-80%, 60-80%, 70-80%, 75-80% 또는 78-80% 미만의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 서열을 갖는 핵산에 의해 인코딩되고, 야생형 mRNA 서열에 대해 30-85%, 40-85%, 50-85%, 60-85%, 70-85%, 75-85% 또는 80-85% 미만의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 서열을 갖는 핵산에 의해 인코딩되고, 야생형 mRNA 서열에 대해 30-90%, 40-90%, 50-90%, 60-90%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 또는 85-90% 미만의 동일성을 갖는다.

[0024] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 아미노산 서열을 가지며 having 야생형 mRNA 서열에 적어도 80%의 동일성을 갖는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하지만, 야생형 mRNA 서열을 포함하지 않는다.

[0025] 일부 구현예에서, RSV 백신은 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하되, 상기 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화학적 변형을 갖는다.

[0026] 일부 구현예에서, RSV 백신은 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하되, 상기 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화

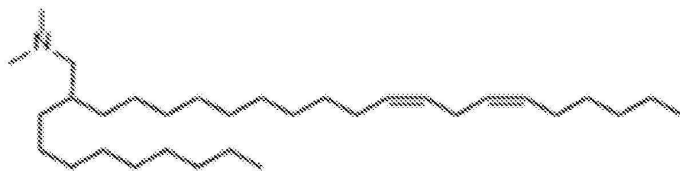
학적 변형 및 적어도 1종의 5' 말단 캡을 가지며, 상기 RSV 백신은 지질 나노입자 내에서 제형화된다.

[0027] 일부 구현예에서, 5' 말단 캡은 7mG(5')ppp(5')N1mpNp이다.

[0028] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 화학적 변형은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, N1-에틸슈도우리딘, 2-티오우리딘, 4'-티오우리딘, 5-메틸시토신, 2-티오-1-메틸-1-테아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-디하이드로슈도우리딘, 2-티오-디하이드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 디하이드로슈도우리딘, 5-메톡시우리딘, 및 2'-O-메틸 우리딘.

[0029] 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 양이온성 지질, PEG-변형된 지질, 스테롤, 및 비-양이온성 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 이온화가능 양이온성 지질이고, 상기 비-양이온성 지질은 중성 지질이며, 그리고 상기 스테롤은 콜레스테롤이다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노닐헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530).

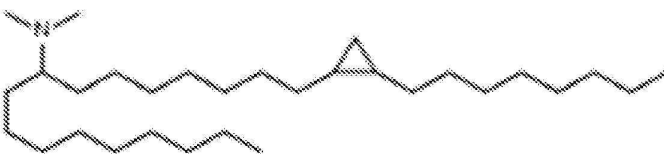
[0030] 일부 구현예에서, 지질은 하기이다:



(L608).

[0031]

[0032] 일부 구현예에서, 지질은 하기이다:



(L530).

[0033]

[0034] 본 발명의 일부 구현예는 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리캡타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신을 제공하고, 상기 열린 해독틀 중 우라실의 적어도 80%는 화학적 변형을 가지며, 선택적으로 상기 RSV 백신은 지질 나노입자에 제형화된다.

[0035] 일부 구현예에서, 열린 해독틀 중 우라실의 100%는 화학적 변형을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학적 변형은 우라실의 5-위치에 있다. 일부 구현예에서, 화학적 변형은 N1-메틸 슈도우리딘이다. 일부 구현예에서, 화학적 변형은 우라실의 5-위치 중 N1-메틸 슈도우리딘이다. 일부 구현예에서, 열린 해독틀 중 우라실의 100%는 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형된다.

[0036] 본 발명의 일부 구현예는 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 대상체에게, RSV RNA 백신을 항원 특이적 면역 반응을 생성하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 일부 구현예에서, 항원 특이적 면역 반응은 T 세포 반응 또는 B 세포 반응 또는 둘 모두를 포함한다.

[0038] 일부 구현예에서, 항원 특이적 면역 반응을 생성하는 방법은 RSV RNA 백신의 단일 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 대상체에게, 부스터 용량의 RSV RNA 백신을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명에 따른 부스터 백신은 본 명세서에서 개시된 임의의 RSV RNA 백신을 포함할 수 있고 초기에 투여된 RSV RNA 백신과 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 동일한 RSV RNA 백신은 RSV 시즌마다 연간으로 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 진피내, 비강내, 또는 근육내 주사로 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 근육내 주사로 상기 대상체에게 투여된다.

[0040] 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법에서 사용되는 RSV RNA 백신이 본 명세서에서 또한

제공되고, 상기 방법은 RSV 백신을 상기 대상체에게, 항원 특이적 면역 반응을 생성하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

- [0041] 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의, RSV RNA 백신의 용도가 본 명세서에서 또한 제공되고, 상기 방법은 RSV 백신을 상기 대상체에게, 항원 특이적 면역 반응을 생성하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0042] 본 발명의 일부 측면은 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 생성하기 위한 유효량으로 제형화된 RSV RNA 백신을 제공한다.
- [0043] 본 발명의 다른 측면은 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게, 본 명세서에서 기재된 RSV RNA 백신을 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 생성하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0044] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 적어도 1 log까지 증가된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 1-3 log까지 증가된다.
- [0045] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 적어도 2 배 증가된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 적어도 5 배 증가된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 적어도 10 배 증가된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 2-10 배 증가된다.
- [0046] 일부 구현예에서, 대조군은 RSV 백신이 투여되지 않았던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 일부 구현예에서, 대조군은 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 일부 구현예에서, 대조군은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 일부 구현예에서, 대조군은 투여된 RSV 바이러스-유사 입자 (VLP) 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다.
- [0047] 일부 구현예에서, 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 2-배수 감소와 같은 용량이고, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.
- [0048] 일부 구현예에서, 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 4-배수 감소와 같은 용량이고, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.
- [0049] 일부 구현예에서, 유효량은 용량 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 10-배수 감소와 같은 용량이고, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.
- [0050] 일부 구현예에서, 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 100-배수 감소와 같은 용량이고, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.
- [0051] 일부 구현예에서, 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 1000-배수 감소와 같은 용량이고, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.
- [0052] 일부 구현예에서, 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 2-배 내지 1000-배수 감소와 같은 용

량이고, 상기 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 관리 기준 용량의 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP 백신이 투여된 대조군 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.

[0053] 일부 구현예에서, 유효량은 25 μg 내지 1000 μg , 또는 50 μg 내지 1000 μg , 또는 25 내지 200 μg 의 총용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 50 μg , 100 μg , 200 μg , 400 μg , 800 μg , 또는 1000 μg 의 총용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 25 μg 의 용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 50 μg 의 용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 100 μg 의 용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 200 μg 의 용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 400 μg 의 용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 상기 대상체에게 총 2배로 투여된 500 μg 의 용량이다.

[0054] 일부 구현예에서, 대상체에게 투여된 유효량은 50 μg 내지 1000 μg 의 (RSV RNA, 예를 들면, mRNA, 백신)의 총용량이다.

[0055] 일부 구현예에서, RSV에 대항하는 RSV RNA 백신의 효능 (또는 유효성)은 60% 초과이다.

[0056] 백신 효능은 표준 분석을 사용하여 평가될 수 있다 (참조, 예를 들면, Weinberg 등, J Infect Dis. 2010 Jun 1;201(11):1607-10). 예를 들면, 백신 효능은 이중맹검, 무작위화된, 임상 제어된 시험에 의해 측정될 수 있다. 백신 효능은 백신접종되지 않은 (ARU)과 백신접종된 (ARV) 연구 모집단 사이의 질환 발병률 (AR)의 비례 감소로서 표현될 수 있고 다음과 같은 식의 사용과 함께 백신 접촉 그룹 중에서 질환의 상대 위험 (RR)로부터 계산될 수 있다:

[0057] $\text{효능} = (\text{ARU} - \text{ARV}) / \text{ARU} \times 100$; 및

[0058] $\text{효능} = (1 - \text{RR}) \times 100$.

[0059] 마찬가지로, 백신 유효성은 표준 분석을 사용하여 평가될 수 있다 (참조, 예를 들면, Weinberg 등, J Infect Dis. 2010 Jun 1;201(11):1607-10). 백신 유효성은 백신 (높은 백신 효능을 갖는 것으로 이미 증명될 수 있음)이 모집단의 질환을 어떻게 감소시키는지의 평가이다. 이러한 측정은 통제된 임상시험에서보다 천연 현장 조건 하에서 백신 자체뿐만 아니라 백신접종 프로그램의 이점과 역효과리 순 균형을 평가할 수 있다. 백신 유효성은 백신 효능 (효력)에 비례하지만, 또한 모집단의 목표 그룹이 얼마나 면역화되었는지에 의해, 뿐만 아니라 입원, 외래 방문, 또는 비용의 "실사회" 결과에 영향을 주는 다른 비-백신-관련된 인자에 의해 영향을 받는다. 예를 들면, 일련의 감염된 사례 및 적절한 대조군 중의 백신접종률을 비교하는 소급 사례 대조군 분석이 사용될 수 있다. 백신 유효성은 백신접종에도 불구하고 감염을 발달시키기 위한 오즈비 (OR)를 사용하여 속도 차이로서 표현될 수 있다:

[0060] $\text{유효성} = (1 - \text{OR}) \times 100$.

[0061] 일부 구현예에서, RSV에 대항하는 RSV RNA 백신의 효능 (또는 유효성)은 65% 초과이다. 일부 구현예에서, RSV에 대항하는 백신의 효능 (또는 유효성)은 70% 초과이다. 일부 구현예에서, RSV에 대항하는 백신의 효능 (또는 유효성)은 75% 초과이다. 일부 구현예에서, RSV에 대항하는 백신의 효능 (또는 유효성)은 80% 초과이다. 일부 구현예에서, RSV에 대항하는 백신의 효능 (또는 유효성)은 85% 초과이다. 일부 구현예에서, RSV에 대항하는 백신의 효능 (또는 유효성)은 90% 초과이다.

[0062] 일부 구현예에서, 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 최대 1 년 동안 (예를 들면 단일 RSV 시즌 동안) 면역시킨다. 일부 구현예에서, 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 최대 2 년 동안 면역시킨다. 일부 구현예에서, 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 2년 초과 동안 면역시킨다. 일부 구현예에서, 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 3년 초과 동안 면역시킨다. 일부 구현예에서, 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 4년 초과 동안 면역시킨다. 일부 구현예에서, 백신은 RSV에 대항하여 상기 대상체를 5-10 년 동안 면역시킨다.

[0063] 일부 구현예에서, 상기 RSV RNA 백신이 투여된 대상체는 약 5 세 이하이고, 약 1 내지 약 5세 (예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 년)이고, 약 6개월 내지 약 1세 (예를 들면, 약 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 개월)이고, 약 6 개월령 이하이거나, 약 12 개월 또는 그 미만 (예를 들면, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 개월 또는 1 개월)이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 만삭으로 태어났다 (예를 들면, 약 37-42 주). 일부 구현예에서, 상기 대상체는 임신 약 36 주 이전 (예를 들면, 약 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26 또는 25 주)에 조기에 태어났고, 상기 대상체는 임신 약 32 주 이전에 조기에 태어났거나, 또는 상기 대상체는 임신 약

32 주 내지 36주에 조기에 태어났다.

- [0064] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 RSV RNA 백신이 투여될 때 임신 (예를 들면, 제1, 제2 또는 제3 3개월) 중이다. RSV는, 주로 영아 및 유아에서 하부 기도의 감염을 야기한다. RSV 관련된 사망의 3분의 1은 저-자원 국가에서 일어나는 이들 사망의 99%로 생애 첫해에 일어난다. 거의 모든 소아가 제2 생일 전에 바이러스가 감염될 정도로 널리 퍼져 있다되게 된다. 따라서, 본 개시내용은 RSV에 대항하는 보호의 모자간수직감염을 개선하기 위해 모계 면역화를 위한 RSV 백신을 제공한다.
- [0065] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 만성 폐 질환 (예를 들면, 만성적 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 또는 천식)을 가지고 있다. 2개의 형태의 COPD는 점액과 함께 장기간 기침을 유발하는 만성 기관지염, 및 경시적으로 폐에 대한 손상을 유발하는 폐공기증을 포함한다. 따라서, RSV RNA 백신이 투여된 대상체는 만성 기관지염 또는 폐공기증을 가지고 있을 수 있다.
- [0066] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 RSV에 노출되었고, RSV이 감염되거나, RSV에 의한 감염의 위험에 있다.
- [0067] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 면역저하된다 (손상된 면역계를 가지고 있고, 예를 들면, 면역 장애 또는 자가 면역 장애를 가지고 있다).
- [0068] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 약 60 세, 약 70 세, 또는 그 초과 나이든 대상체 (예를 들면, 약 60, 65, 70, 75, 80, 85 또는 90 세)이다.
- [0069] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 약 20 세 내지 약 50 세의 청소년 (예를 들면, 약 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 세)이다.
- [0070] 본 발명의 일부 측면은 provide RSV 항원성 폴리펩타이드에 연결된 신호 펩타이드를 함유하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) RNA 백신을 제공한다. 따라서, 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV 항원성 펩타이드에 연결된 신호 펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드를 함유한다. 본 명세서에서 개시된 RSV RNA 백신을 인코딩하는 핵산이 또한 본 명세서에서 제공된다.
- [0071] 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 RSV 부착 단백질 (G) 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 RSV 융합 (F) 당단백질 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 핵단백질 (N) 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 인단백질 (P) 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 큰 폴리머라제 단백질 (L) 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 매트릭스 단백질 (M) 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 작은 소수성 단백질 (SH) 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 비구조 단백질1(NS1) 또는 이의 면역원성 단편이다. 일부 구현예에서, RSV 항원성 펩타이드는 비구조 단백질 2 (NS2) 또는 이의 면역원성 단편이다.
- [0072] 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 IgE 신호 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 IgE HC (Ig 중쇄 앵실론-1) 신호 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 서열 MDWTWILFLVAAATRVHS (서열번호: 281)를 갖는다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 IgG_k 신호 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 서열 METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열번호: 282)를 갖는다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 서열 TGGAGACTCCCGCTCAGCTGCTGTTTTGCTCCTCTATGGCTGCCGATACACCGGC (서열번호: 287) 또는 AUGGAGACUCCCGCUCAGCUGUGUUUUGCUCCU CCUAGGCUGCCGAUACCACCGGC (서열번호: 288)에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 하기로부터 선택된다: 일본 뇌염 PRM 신호 서열 (MLGSNSGQRVVFITLLLLVAPAYS; 서열번호: 283), VSVg 단백질 신호 서열 (MKCLLYLAFLFIGVNCA; 서열번호: 284) 및 일본 뇌염 JEV 신호 서열 (MWLVSLAIVTACAGA; 서열번호: 285). 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 MELLILKANAITTILTAVTFC (서열번호: 289).
- [0073] 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신이 본 명세서에서 또한 제공되고, 이 백신은 막-결합 RSV F 단백질, 막-결합 DS-Cav1 (RSV F 단백질의 안정화된 전융합), 또는 막-결합 RSV F 단백질과 막-결합 DS-Cav1의 조합을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0074] 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 5의 서열 및/또는 서열번호: 7의 서열을 포함한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 유효량의 RSV RNA 백신 (예를 들면, 단일 용량의 RSV 백신)은 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체에서 2 배 내지 200 배 (예를 들면, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200 배) 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 RSV RNA 백신은 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체에서 약 5 배, 50 배, 또는 150 배수 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 RSV RNA 백신은 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 RSV에 대항하는 혈청 중화 항체에서 약 2 배 내지 10 배, 또는 약 40 내지 60 배수 증가를 초래한다.

- [0076] 일부 구현예에서, 혈청 중화 항체는 RSV A 및/또는 RSV B에 대항한다.
- [0077] 일부 구현예에서, RSV 백신은 MC3 지질 나노입자에 제형화된 다 (참조, 예를 들면, U.S. 공개 번호 2013/0245107 A1 및 국제공개 번호 WO 2010/054401).
- [0078] 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 유도하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 대상체에게, 막-결합 RSV F 단백질, 막-결합 DS-Cav1 (RSV F 단백질의 안정화된 전유합), 또는 막-결합 RSV F 단백질과 막-결합 DS-Cav1의 조합을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드, 및 억제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 RSV RNA 백신을, 대상체에서 항원 특이적 면역 반응을 생성하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0079] 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 부스터 용량의 RSV RNA 백신을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 제2 부스터 용량의 RSV 백신을 투여하는 것을 포함한다.
- [0080] 일부 구현예에서, RNA 백신 RNA (예를 들면, mRNA)의 효능은, 플라젤린 아유반트와 조합될 때, 특히, 하나 이상의 항원-인코딩 mRNA가 mRNA 인코딩 플라젤린과 조합될 때 상당히 향상될 수 있다.
- [0081] 플라젤린 아유반트 (예를 들면, mRNA-인코딩된 플라젤린 아유반트)와 조합된 RNA 백신은, 훨씬 더 큰 항체 역가를 생성할 수 있고 상업적으로 입수가능한 백신 제형보다 훨씬 빠른 반응을 일으킬 수 있다는 점에서 우월한 특성을 갖는다. 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 예를 들면, mRNA 폴리뉴클레오타이드로서 RNA 백신은 RNA 백신 co-opt 천연 세포 기구로서 항원 및 아유반트 둘 모두에 대해 번역시 적절한 단백질 형태를 생성하도록 잘 설계되는 것으로 믿는다. 생체외에서 제조되고 원치않는 세포 반응을 유발하는 전통적 백신과는 달리, RNA 백신은 더 원상태 방식으로 세포 시스템에 제공된다.
- [0082] 본 발명의 일부 구현예는 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편 (예를 들면, 항원성 폴리펩타이드에 대한 면역 반응을 유도할 수 있는 면역원성 단편)을 인코딩하는 열린 해독틀을 가지고 있는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드 및 플라젤린 아유반트를 인코딩하는 열린 해독틀을 가지고 있는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA 폴리뉴클레오타이드)을 포함하는 RNA 백신을 제공한다.
- [0083] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 플라젤린 폴리펩타이드 (예를 들면, 인코딩된 플라젤린 폴리펩타이드)는 플라젤린 단백질이다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 플라젤린 폴리펩타이드 (예를 들면, 인코딩된 플라젤린 폴리펩타이드)는 면역원성 플라젤린 단편이다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 플라젤린 폴리펩타이드 및 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드는 단일 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된다. 다른 구현예에서, 적어도 1종의 플라젤린 폴리펩타이드 및 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드 각각은 상이한 RNA 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된다.
- [0084] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 플라젤린 폴리펩타이드는 서열번호: 173-175의 서열을 갖는 플라젤린 폴리펩타이드에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 동일성을 갖는다.
- [0085] 일부 구현예에서 본 명세서에서 기재된 핵산 백신은 화학적으로 변형된다. 다른 구현예에서 핵산 백신은 비변형된다.
- [0086] 또 다른 측면은 대상체를 백신접종하는 조성물 및 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 제1 호흡기 호흡기 바이러스 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 투여하는 것을 포함하고, 상기 RNA 폴리뉴클레오타이드는 안정화 요소를 포함하지 않고, 및 여기서 아유반트는 백신과 공제형화되거나 공-투여되지 않는다.
- [0087] 다른 측면에서 본 발명은 대상체를 백신접종하는 조성물 또는 방법이고, 상기 대상체에게, 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 10 ug/kg 내지 400 ug/kg의 핵산 백신의 복용량은 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 1-5 μ g, 5-10 μ g, 10-15 μ g, 15-20 μ g, 10-25 μ g, 20-25 μ g, 20-50 μ g, 30-50 μ g, 40-50 μ g, 40-60 μ g, 60-80 μ g, 60-100 μ g, 50-100 μ g, 80-120 μ g, 40-120 μ g,

40-150 μ g, 50-150 μ g, 50-200 μ g, 80-200 μ g, 100-200 μ g, 120-250 μ g, 150-250 μ g, 180-280 μ g, 200-300 μ g, 50-300 μ g, 80-300 μ g, 100-300 μ g, 40-300 μ g, 50-350 μ g, 100-350 μ g, 200-350 μ g, 300-350 μ g, 320-400 μ g, 40-380 μ g, 40-100 μ g, 100-400 μ g, 200-400 μ g, 또는 300-400 μ g/용량이다. 일부 구현예에서, 핵산 백신은 진피내 또는 근육내 주사에 의해 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 핵산 백신은 제로일 제에 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 핵산 백신의 두 번째 용량은 21일 제에 상기 대상체에게 투여된다.

[0088] 일부 구현예에서, 25 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 100 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 50 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 75 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 150 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 400 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 200 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드의 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신 내에 포함된다. 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 원위 림프절과의 비교에서 국부 림프절에서 100 배 더 높은 수준으로 축적된다. 다른 구현예에서 핵산 백신은 화학적으로 변형되고, 다른 구현예에서 핵산 백신은 화학적으로 변형되지 않는다.

[0089] 본 발명의 측면은 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 제공하고, 상기 RNA 폴리뉴클레오타이드는 안정화 요소, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 부형제를 포함하지 않고, 여기서 아주반트는 백신 내에 포함되지 않는다. 일부 구현예에서, 안정화 요소는 히스톤 줄기구조. 일부 구현예에서, 안정화 요소는 야생형 서열에 비해 증가된 GC 함량을 갖는 핵산 서열이다.

[0090] 본 발명의 측면은 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 제공하고, 상기 RNA 폴리뉴클레오타이드는 인간 대상체의 허용가능한 백분율에 대해 제1 항원에 대한 혈청보호의 기준보다 우월한 항체 역가를 부여하는 숙주에 대한 생체내 투여를 위한 제형 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생산된 항체 역가는 중화 항체 역가이다. 일부 구현예에서 중화 항체 역가는 단백질 백신보다 더 크다. 다른 구현예에서 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생산된 중화 항체 역가는 보조용 단백질 백신보다 더 크다. 또 다른 구현예에서 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생산된 중화 항체 역가는 1,000- 10,000, 1,200-10,000, 1,400- 10,000, 1,500- 10,000, 1,000- 5,000, 1,000- 4,000, 1,800-10,000, 2000- 10,000, 2,000- 5,000, 2,000- 3,000, 2,000- 4,000, 3,000- 5,000, 3,000- 4,000, 또는 2,000- 2,500이다. 중화 역가는 플라크 수의 50% 감소를 달성하도록 요구된 최고 혈청 희석으로서 전형적으로 표현된다.

[0091] 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신이 또한 제공되고, 상기 RNA 폴리뉴클레오타이드는 안정화 요소를 가지며 아주반트로 제형화되고 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 mRNA 백신에 의해 유발된 항체 역가보다 더 긴 지속적인 높은 항체 역가를 유도하기 위한 숙주에 대한 생체내 투여를 위한 제형 내에 존재한다. 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 단일 투여의 1주 내에 내에 중화 항체를 생성하도록 제형화된다. 일부 구현예에서, 아주반트는 양이온성 펩타이드 및 면역자극성 핵산. 일부 구현예에서, 양이온성 펩타이드는 프로타민이다.

[0092] 측면은 적어도 1종의 화학적 변형을 포함하거나 또는 선택적으로 뉴클레오타이드 변형을 포함하지 않는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 제공하고, 상기 열린 해독틀은 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하되, 상기 RNA 폴리뉴클레오타이드는 숙주에 대한 생체내 투여를 위한 제형 내에 존재하고, 이로써 숙주 중 항원 발현의 수준은 안정화 요소를 갖는 mRNA 백신에 의해 생산되거나 아주반트로 제형화되거나 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 항원 발명의 수준을 상당히 초과한다.

[0093] 다른 측면은 적어도 1종의 화학적 변형을 포함하거나 또는 선택적으로 뉴클레오타이드 변형을 포함하지 않는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 제공하고, 상기 열린 해독틀은 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하고, 상기 백신은 동등 항체 역가를 생성하기 위해 비변형된 mRNA 백신에 대해 요구된 RNA 폴리뉴클레오타이드보다 적어도 10배 더 적다. 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 25-100 마이크로그램의 복용량으로 존재한다.

- [0094] 본 발명의 측면은 또한, 인간 대상체에게 전달하기 위해 제형화된, 적어도 1종의 화학적 변형을 포함하거나 또는 선택적으로 뉴클레오타이드 변형을 포함하지 않는 열린 해독틀(이는 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩함)을 갖는 10ug 내지 400 ug의 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 부형제를 포함하는 사용 백신의 단위를 제공한다. 일부 구현예에서, 백신은 추가로, 양이온성 지질 나노입자를 포함한다.
- [0095] 본 발명의 측면은 개체 또는 개체의 모집단에서 호흡기 바이러스 군주에 항원성 기억을 생성, 유지 또는 복원하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 개체 또는 모집단에게 하기를 포함하는 항원성 기억 부스터 핵산 백신을 투여하는 것을 포함한다: (a) 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드로서, 상기 폴리뉴클레오타이드 적어도 1종의 화학적 변형을 포함하거나 선택적으로 변형된 뉴클레오타이드 및 2종 이상의 코돈-최적화된 열린 해독틀을 포함하지 않고, 상기 열린 해독틀은 일련의 참조 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는, 상기 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드, 및 (b) 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 부형제. 일부 구현예에서, 백신은 근육내 투여, 진피내 투여 및 피하 투여로 구성된 군으로부터 선택된 경로를 통해 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 투여 단계는 상기 대상체의 근육 조직을 조성물의 주사에 적합한 디바이스와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 단계는 상기 대상체의 근육 조직을, 전기천공과 함께 조성물의 주사에 적합한 디바이스와 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0096] 본 발명의 측면은 대상체를 백신접종하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게, 대상체를 백신접종하는 유효량으로 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 25 ug/kg 내지 400 ug/kg의 핵산 백신의 단일 복용량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0097] 다른 측면은 적어도 1종의 화학적 변형을 포함하는 열린 해독틀을 갖는 것을 포함하는 핵산 백신을 제공하고, 상기 열린 해독틀은 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하되, 상기 백신은 동등 항체 역가를 생성하기 위해 비변형된 mRNA 백신에 대해 요구된 것보다 적어도 10 배 더 적은 RNA 폴리뉴클레오타이드를 갖는다. 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 25-100 마이크로그램의 복용량으로 존재한다.
- [0098] 다른 측면은 뉴클레오타이드 변형 (비변형된)를 포함하지 않는 열린 해독틀을 갖는 LNP 제형화된 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 제공하고, 상기 열린 해독틀은 제1 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하되, 상기 백신은 동등 항체 역가를 생성하기 위해 LNP에서 제형화되지 않은 비변형된 mRNA 백신에 대해 요구된 것보다 적어도 10 배 더 적은 RNA 폴리뉴클레오타이드를 갖는다. 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 25-100 마이크로그램의 복용량으로 존재한다.
- [0099] 실시예에서 제공된 데이터는, 본 발명의 제형을 사용하는 상당한 향상된 면역 반응을 입증한다. 화학적으로 변형된 및 비변형된 RNA 백신 둘 모두는 본 발명에서 유용하다. 놀랍게도, 백신의 생산용 캐리어에서 제형화된 화학적으로 비변형된 mRNA를 사용하는 것이 바람직했던 선행기술 보고서와는 대조적으로, LNP이외의 캐리어에서 제형화될 때, 화학적으로 변형된 mRNA-LNP 백신은 비변형된 mRNA보다 훨씬 더 낮은 효과적인 mRNA 용량, 즉, 10 배 미만 비변형된 mRNA를 요구함을 본 명세서에서 기재한다. 본 발명의 화학적으로 변형된 및 비변형된 RNA 백신 둘 모두는 상이한 지질 캐리어에서 제형화된 mRNA 백신보다 더 나은 면역 반응을 생성한다.
- [0100] 다른 측면에서 본 발명은 60세 이상의 나이드 대상체를 치료하는 방법을 포괄하고, 상기 방법은 상기 대상체에게, 호흡기 바이러스 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 대상체를 백신접종하는 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0101] 다른 측면에서 본 발명은 17세 이하의 젊은 대상체를 치료하는 방법을 포괄하고, 상기 방법은 상기 대상체에게, 호흡기 바이러스 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 대상체를 백신접종하는 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0102] 다른 측면에서 본 발명은 성인 대상체를 치료하는 방법을 포괄하고, 상기 방법은 상기 대상체에게, 호흡기 바이러스 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 1종 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신을 대상체를 백신접종하는 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0103] 일부 측면에서 본 발명은 항원을 인코딩하는 적어도 2종의 핵산 서열을 포함하는 조합 백신으로 대상체를 백신접종하는 방법이고, 상기 백신의 복용량은 조합된 치료 복용량이고, 상기 항원을 인코딩하는 각각의 개별 핵산의 복용량은 치료이하 복용량이다. 일부 구현예에서, 조합된 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신에서 25 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 조합된 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신에서 100 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서 조합된 복용량은 상기 대상체에

게 투여된 핵산 백신 50 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 조합된 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신에서 75 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 조합된 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신에서 150 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 조합된 복용량은 상기 대상체에게 투여된 핵산 백신에서 400 마이크로그램의 RNA 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 치료이하 항원을 인코딩하는 각각의 개별 핵산의 복용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 마이크로그램이다. 다른 구현예에서 핵산 백신은 화학적으로 변형되고, 다른 구현예에서 핵산 백신은 화학적으로 변형되지 않는다.

[0104] 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259 중 하나이고 적어도 1종의 화학적 변형을 포함한다. 다른 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259 중 하나이고 임의의 뉴클레오타이드 변형을 포함하지 않거나, 비변형된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 243, 또는 245 중 임의의 것의 항원성 단백질을 인코딩하고 적어도 1종의 화학적 변형을 포함한다. 다른 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 243, 또는 245 중 임의의 것의 항원성 단백질을 인코딩하고 임의의 뉴클레오타이드 변형을 포함하지 않거나, 비변형된다.

[0105] 본 발명의 다양한 구현예의 세부사항은 아래의 설명에서 제시된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점은 설명 및 도면으로부터, 그리고 청구항으로부터 분명해질 것이다.

[0106] 도면의 간단한 설명

[0107] 진술한 및 다른 목적, 특징 및 이점은, 유사 참조 문자가 상이한 도면 전반에 걸쳐 동일한 부분을 지칭하는 수반되는 도면들에서 설명된 바와 같이, 본 발명의 특징한 구현예의 다음과 같은 설명으로부터 분명해질 것이다. 도면은 필연적으로 척도화하지 않고, 대신 본 발명의 다양한 구현예의 원리를 예시하는 것을 강조한다.

[0108] 도 1은, 단백질 항원에 비교로 MC3 LNP로 제형화된 다양한 mRNA 백신을 이용하여 전달된 RSV 백신 항원에 면역 반응을 평가하도록 설계된, 마우스에서 면역원성 연구로부터 데이터를 보여준다. 데이터는 강한 중화 항체 역가를 실증하였다.

[0109] 도 2는 RNA/LNP 백신이 단백질 항원보다 훨씬 높은 세포 면역 반응을 제공하는 것을 보여준다.

[0110] 도 3A-3C는, DS-CAV1 단백질 항원이 아닌, RSV-F mRNA/NLP 백신 및 RSV-G mRNA/LNP 백신이 마우스에서 강력한 Th1 편향된 CD4+ 면역 반응을 유도하는 것을 실증하는, 마우스에서 면역원성을 시험하는 세포내 사이토카인 염색 검정으로부터 데이터를 보여준다.

[0111] 도 4A-4C는, DS-CAV1 단백질 항원이 아닌, RSV-F mRNA/NLP 백신 및 RSV-G mRNA/LNP 백신이 마우스에서 강력한 Th1 편향된 CD8+ 면역 반응을 유도하는 것을 실증하는, 마우스에서 면역원성을 시험하는 세포내 사이토카인 염색 검정으로부터 데이터를 보여준다.

[0112] 도 5는, ADJU-PHOS[®]로 아췌반트화된 단백질 항원으로 달성된 것에 등가인 강한 중화 항체 역가를 실증하는, 마우스에서 면역원성 연구로부터 데이터를 보여준다.

[0113] 도 6A-6C는, DS-CAV1 단백질 항원이 아닌, RSV-F mRNA/LNP 백신 및 RSV-G mRNA/LNP 백신이 마우스에서 강력한 Th1 편향된 CD4+ 면역 반응을 유도하는 것을 실증하는, 마우스에서 면역원성을 시험하는 세포내 사이토카인 염색 검정으로부터 데이터를 보여준다.

[0114] 도 7A-7C는, RSV-G mRNA/LNP 백신 또는 DS-CAV1 단백질 항원이 아닌, RSV-F mRNA/LNP 백신이 마우스에서 강력한 TH1 편향된 CD8+ 면역 반응을 유도하는 것을 확인하는, 마우스에서 면역원성을 시험하는 세포내 사이토카인 염색 검정으로부터 데이터를 보여준다.

[0115] 도 8은, MC3 LNP로 제형화된 RSV mRNA 백신으로 면역화된 임의의 마우스의 폐로부터 바이러스가 회수되지 않았고, DS-CAV1 단백질 /ADJU-PHOS[®] 백신의 더 적은 용량에서 단 하나의 동물이 코에서 검출가능한 임의의 바이러스를 가졌다는 것을 실증하는, 검정으로부터 데이터를 보여준다.

[0116] 도 9는, MC3 LNP로 제형화된 다양한 RSV mRNA 백신으로 면역화된 동물에서 강한 중화 항체 역가를 실증하는, 코튼 랫트에서 면역원성 연구로부터 데이터를 보여준다.

- [0117] 도 10은, 항원성 \emptyset 및 항원성 부위 II가 다양한 RSV mRNA 백신에 반응하는 것을 특징으로 하는, 코튼 랫트 경쟁 ELISA로부터 데이터를 보여준다.
- [0118] 도 11은, MC3 LNP로 제형화된 RSV mRNA 백신의 보호성 효과를 실증하는, 코튼 랫트 공격 검정으로부터 데이터를 보여준다.
- [0119] 도 12는 RSV mRNA 백신 및 대조군 제형에 의해 아프리카 녹색 원숭이에서 유도된 RSV A에 대한 혈청 중화 항체 역가 (95% 신뢰 구간으로 NT50 개별 및 GMT)를 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0120] 도 13A-13B는 주 10 (2 주 PD3)에서 측정된 팔리비주맙 (부위 II) (도 13A) 및 D25 (부위 \emptyset) (도 13B)에 대한 혈청 항체 경쟁 ELISA 역가 (95% 신뢰 구간으로 IT50 개별 및 GMT)를 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0121] 도 14A-14B는 95% 신뢰 구간으로 아프리카 녹색 원숭이에서 공격 이후 검출된 평균 페 바이러스혈증 (도 13A) 및 공격 이후 검출된 평균 비강 바이러스혈증 (도 13B)를 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0122] 도 15는 예방접종 이후 2 주에서 다양한 RSV mRNA 백신 및 대조군 제형에 의해 RSV-경험있는 아프리카 녹색 원숭이에서 유도된 RSV A에 대한 혈청 중화 항체 역가 (95% 신뢰 구간으로 NT50 개별 및 GMT)를 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0123] 도 16은 다양한 RSV mRNA 백신 및 대조군 제형에 의해 RSV-경험있는 아프리카 녹색 원숭이에서 유도된 RSV A에 대한 혈청 중화 항체 역가 (95% 신뢰 구간으로 GMT)를 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0124] 도 17A-17B는 면역화 이후 기준선 및 4 주에서 측정된 팔리비주맙 (부위 II) (도 17A) 및 D25 (부위 \emptyset) (도 17B)에 대해 혈청 항체 경쟁 ELISA 역가 (95% 신뢰 구간으로 IT50 개별 및 GMT)
- [0125] 도 18A-18B는 다양한 백신 및 대조군 제형에 의해 RSV 경험있는 아프리카 녹색 원숭이에서 유도된 RSV F-특이적 CD4+ (도 18A) 및 CD8+ (도 18B) T 세포 반응을 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0126] 도 19는 다양한 백신 및 대조군 제형에 의해 주 4 (RSV A (원형) 및 RSV B (정사각형)에 대해 투약 1후 4 주) 및 8 (RSV A (상향 삼각형) 및 RSV B (하향 삼각형)에 대해 투약 2후 4 주에서 코튼 랫트에서 유도된 RSV A 및 RSV B에 대해 혈청 중화 항체 역가 (95% 신뢰 구간으로 NT50 개별 및 GMT)를 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0127] 도 20은 RSV B 18357로 공격 이후 코튼 랫트에서 측정된 95% 신뢰 구간으로 평균 페 (원형) 및 코 (정사각형) 바이러스성 카피를 대표하는 그래프를 보여준다.
- [0128] 상세한 설명
- [0129] 본 발명의 구현예는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 항원을 인코딩하는 한 (적어도 하나의) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RNA 백신을 제공한다. RSV는 속 *뉴모비리나에*의 음성-센스, 단일가닥 RNA 바이러스이다. 바이러스는, 표면 G 당단백질에서 차이에서 주로 비롯하는, 그룹 A 및 그룹 B로서 공지된, 적어도 2종의 항원성 하위 그룹에서 존재한다. 2개의 RSV 표면 당단백질 - G 및 F -는 호흡 상피의 세포와 부착 및 상기의 세포에 부착을 매개한다. F 표면 당단백질은 인접하는 세포의 유착을 매개한다. 이것은 세포융합 세포의 형성을 초래한다. RSV는 세기관지염의 가장 흔한 원인이다. 대부분의 감염된 성인은 온화한 감기-유사 증상 예컨대 울혈, 미열, 및 쉼썩거림을 나타낸다. 영아 및 작은 소아는 더욱 중증 증상 예컨대 세기관지염 및 폐렴을 앓을 수 있다. 질환은 호흡 분비와 접촉을 통해 인간 중에서 전염될 수 있다.
- [0130] RSV의 계놈은, F, G, 및 SH를 포함하는, 적어도 3 표면 당단백질, L, P, N, 및 M2를 포함하는, 4 뉴클레오캡시드 단백질, 및 1 매트릭스 단백질, M을 인코딩한다. 당단백질 F는 비리온과 숙주 막 사이 융합에 의해 바이러스성 침투를 유도한다. 당단백질 G는 2형 막관통 당단백질이고 주요 부착 단백질이다. SH는 짧은 내재성 막 단백질이다. 매트릭스 단백질 M은 지질 이중층의 내부층에서 발견되고 비리온 형성을 돕는다. 뉴클레오캡시드 단백질 L, P, N, 및 M2는 RSV 계놈의 복제 및 전사를 조절한다. 당단백질 G가 기관지 상피 세포의 표면에서 바이러스 입자를 연결하고 안정화시키고, 한편 당단백질 F가 세포성 글리코사미노글리칸과 상호작용하여 숙주세포 속으로 RSV 비리온 내용물의 융합 및 전달을 매개한다고 생각된다 (Krzyszaniak MA 등 *PLoS Pathog* 2013;9(4)).
- [0131] RSV RNA 백신은, 본 명세서에서 제공된 바와 같이, DNA 예방접종과 관련된 많은 위험 없이, 양쪽 세포성 및 체액성 면역을 포함하는, 균형있는 면역 반응을 유도하는데 사용될 수 있다.
- [0132] 국제 출원 번호 PCT/US2015/02740의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다.

- [0133] 본 명세서에서 기재된 mRNA 백신이 몇 개의 방식에서 현행 백신보다 우월한 것이 밝혀졌다. 첫째, 지질 나노입자 (LNP) 전달은 문헌에서 기재된 프로타민 염기 접근법을 포함하는 다른 제형보다 우월하고 추가의 아췌반트는 필요없다. LNPs의 사용은 화학적으로 변형된 또는 비변형된 mRNA 백신의 효과적 전달을 가능하게 한다. 추가로 양쪽 변형된 및 비변형된 LNP 제형화된 mRNA 백신이 상당한 정도로 종래의 백신보다 우월하였던 것이 본 명세서에서 실증되어 왔다. 일부 구현예에서 본 발명의 mRNA 백신은 적어도 10 배, 20 배, 40 배, 50 배, 100 배, 500 배 또는 1,000 배의 인수만큼 종래의 백신보다 우월하다.
- [0134] mRNA 백신 및 자가-복제 RNA 백신을 포함하는, 기능성 RNA 백신을 생산하기 위한 시도를 해왔음에도 불구하고, 이들 RNA 백신의 치료 효능은 아직 완전히 확립되지 않았다. 상당히 놀랍게도, 본 발명자들은, 본 발명의 측면에 따라, 상당히 향상된, 및 많은 면에서 중화 능력을 가진 기능적 항체 생산 및 향상된 항원 생성을 포함하는 상승작용적, 면역 반응을 초래하는 생체내 mRNA 백신 전달용 제형의 부류를 발견하였다. 이들 결과는 mRNA의 상당히 더 낮은 용량이 지질 기반 제형의 다른 부류에서 사용된 mRNA 용량과 비교하여 투여되는 경우조차 달성될 수 있다. 본 발명의 제형은 예방제 및 치료제로서 기능성 mRNA 백신의 효능을 확립하는데 충분한 상당한 예기치 못한 생체내 면역 반응을 실증하였다. 추가로, 자가-복제 RNA 백신은 면역원성 반응을 생산하도록 세포에 충분한 RNA를 전달하기 위해 바이러스 복제 경로에 의존한다. 본 발명의 제형은 강한 면역 반응을 초래하도록 충분한 단백질을 생산하기 위해 바이러스 복제를 요구하지 않는다. 따라서, 본 발명의 mRNA는 자가-복제 RNA가 아니고 바이러스 복제에 필요한 성분을 포함하지 않는다.
- [0135] 본 발명은, 일부 측면에서, 지질 나노입자 (LNP) 제형이 화학적으로 변형된 및 비변형된 mRNA 백신을 포함하는, mRNA 백신의 유효성을 상당히 향상시킨다는 놀라운 발견을 포함한다. LNP로 제형화된 mRNA 백신의 효능은 몇 개의 구별되는 항원을 이용하여 생체내 검사되었다. 본 명세서에서 제시된 결과는 다른 상업적으로 입수가능한 백신보다 LNP로 제형화된 mRNA 백신의 예기치 못한 우월한 효능을 입증한다.
- [0136] 향상된 면역 반응 제공에 더하여, 본 발명의 제형은 시험된 다른 백신보다 항원의 더 적은 용량으로 더 많은 급속 면역 반응을 생성한다. 본 발명의 mRNA-LNP 제형은 또한 상이한 캐리어로 제형화된 백신보다 정량적으로 및 정성적으로 더 나은 면역 반응을 생성한다.
- [0137] 본 명세서에서 기재된 데이터는 본 발명의 제형이 현존하는 항원 백신보다 상당한 예기치 못한 개선을 생산하였다는 것을 실증한다. 추가로, 본 발명의 mRNA-LNP 제형은 mRNA의 용량이 다른 백신보다 작은 경우조차 다른 백신보다 우월하다. MC3 LNP로 제형화된 다양한 mRNA 백신은 단백질 항원 예방접종에 대해 마우스에서 비교되었다. 데이터는, 현존하는 백신과 비교로, mRNA 백신이 더 강한 중화 항체 역가, 단백질 항원보다 훨씬 높은 세포 면역 반응, 마우스에서 유발된 강력한 Th1 편향된 CD4+ 및 CD8+ 면역 반응 및 폐에서 바이러스의 감소를 생산하였다는 것을 실증하였다. 더 적은 용량의 단백질/아췌반트 백신 제형에서 단 하나의 동물과 대조적으로, MC3 LNP로 제형화된 RSV mRNA 백신으로 면역화된 임의의 마우스의 폐로부터 바이러스는 회수되지 않았다. 상당한 중화 항체 역가는 랫트 및 원숭이에서 또한 달성되었다.
- [0138] 본 명세서에서 기재된 연구에서 사용된 LNP는 다양한 동물 모델에서 뿐만 아니라 인간에서 siRNA를 전달하는데 이전에 사용되어 왔다. LNP 제형의 siRNA 전달에 관련하여 실시된 관찰의 면에서, LNP가 백신에서 유용하다는 사실은 상당히 놀랍다. LNP로 제형화된 siRNA의 치료적 전달이 일시적 IgM 반응과 관련된 바람직하지 않은 염증 반응을 일으켜서, 전형적으로 항원 생산 및 절충된 면역 반응에서 감소로 이어지는 것이 관측되어 왔다. siRNA로 관측된 발견에 대조적으로, 본 발명의 LNP-mRNA 제형은, 일시적 IgM 반응보다 예방적 및 치료적 방법에 충분한, 향상된 IgG 수준을 생성하는 것으로 본 명세서에서 입증된다.
- [0139] 핵산/폴리뉴클레오타이드
- [0140] 본 명세서에서 제공된 바와 같은 RSV 백신은, 적어도 1종의 RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV 항원성 폴리펩타이드에 융합된 인공 신호 펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 (1종 이상의) 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 용어 "핵산"은 그것의 가장 넓은 의미로, 뉴클레오타이드의 폴리머를 포함하는 임의의 화합물 및/또는 서브스텐스를 포함한다. 이들 폴리머는 폴리뉴클레오타이드로 칭한다.
- [0141] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1개의 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열, 또는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열에 대해 적어도 80%의 동일성을 갖는 동족체 에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1개의 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로

서 제시된 핵산 서열, 또는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열에 대해 적어도 90% (예를 들면 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.8% 또는 99.9%) 동일성을 갖는 동족체 에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 242, 246, 257, 258, 또는 259로서 제시된 핵산 서열 (예를 들면, 적어도 1종의 항원성 서열 또는 적어도 1종의 에피토프를 갖는 단편) 의 적어도 1종의 단편에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화학적 변형을 갖는다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 mRNA 폴리뉴클레오타이드이고, 여기서 mRNA 폴리뉴클레오타이드의 각각의 우라실 (우라실의 100%)는 화학적으로 변형된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 mRNA 폴리뉴클레오타이드이고, 여기서 mRNA 폴리뉴클레오타이드의 각각의 우라실 (우라실의 100%)는 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 화학적으로 변형된다.

[0142] 일부 구현예에서, RSV 항원성 폴리펩타이드의 아미노산 서열은, 서열번호: 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 243, 또는 245로서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%) 동일성을 갖는 동족체이거나, 그것의(항원성) 단편이다.

[0143] 핵산 (폴리뉴클레오타이드로도 칭함) 은, 예를 들면, 리보핵산 (RNAs), 데옥시리보핵산 (DNAs), 트레오스 핵산 (TNAs), 글리콜 핵산 (GNAs), 펩타이드 핵산 (PNAs), 잠금 핵산 (β -D-리보 배치구성을 갖는 LNA, α -1-리보 배치구성을 갖는 α -LNA (LNA의 부분입체이성질체), 2'-아미노 작용화를 갖는 2'-아미노-LNA, 및 2'-아미노 작용화를 갖는 2'-아미노- α -LNA를 포함하는, LNAs), 에틸렌 핵산 (ENA), 사이클로핵세닐 핵산 (CeNA) 또는 키메라 또는 이들의 조합일 수 있거나 포함할 수 있다.

[0144] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 메신저 RNA (mRNA)로서 기능한다. "메신저 RNA" (mRNA)는 (적어도 1종의) 폴리펩타이드 (아미노산의 자연 발생, 비-자연 발생, 또는 변형된 폴리머)를 인코딩하고 시험관 내, 생체내, 원 위치에서 또는 생체의 인코딩된 폴리펩타이드를 생산하기 위해 번역될 수 있는 임의의 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 숙련가는, 달리 언급된 경우를 제외하고, 본원에서 제시된 폴리뉴클레오타이드 서열이 대표적인 DNA 서열에서 "T"들을 열거하지만 서열이 RNA (예를 들면, mRNA)를 나타내는 경우, "T"들이 "U"들로 치환될 것을 인지할 것이다. 따라서, 특정한 서열 식별 번호에 의해 확인된 DNA에 의해 인코딩된 임의의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 또한, DNA 서열의 각각의 "T"가 "U"로 치환되는 경우, DNA에 의해 인코딩된 대응하는 RNA (예를 들면, mRNA) 서열을 포함할 수 있다.

[0145] mRNA 분자의 기초 구성요소는 전형적으로 적어도 1종의 코딩 영역, 5' 미번역된 영역 (UTR), 3' UTR, 5' 캡 및 폴리-A 꼬리를 포함한다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 mRNA로서 기능할 수 있지만, 핵산 기반 치료제를 이용하여 효과적인 폴리펩타이드 발현의 현존하는 문제를 극복하는 역할을 하는, 그것의 기능성 및/또는 구조적 설계 특징에서 야생형 mRNA와 구별될 수 있다.

[0146] 일부 구현예에서, RSV 백신의 RNA 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, mRNA)은 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-10, 7-9, 7-8, 8-10, 8-9 또는 9-10개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 RNA 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, mRNA)은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, RSV 백신의 RNA 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, mRNA)은 적어도 100개의 항원성 폴리펩타이드, 또는 적어도 200개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, RSV 백신의 RNA 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, mRNA)은 1-10, 5-15, 10-20, 15-25, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 1-50, 1-100, 2-50 또는 2-100개의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다.

[0147] 본 발명의 폴리뉴클레오타이드(예를 들면, mRNA)는, 일부 구현예에서, 코돈 최적화된다. 코돈 최적화 방법은 당해 기술에 공지되어 있고 본 명세서에서 제공된 바와 같이 사용될 수 있다. 코돈 최적화는, 일부 구현예에서, 적절한 폴딩을 확보하기 위해 표적 및 숙주 유기체에서 코돈 빈도를 매칭시키는데; mRNA 안정성을 증가시키기 위해 또는 2차 구조를 감소시키기 위해 GC 함량을 편향시키는데; 유전자 작제 또는 발현을 손상시킬 수 있는 연쇄 반복 코돈 또는 염기 실행을 최소화하는데; 전사 및 번역 조절 영역을 특화하는데; 단백질 이동조절 서열을 삽입 또는 제거하는데; 인코딩된 단백질내 후 번역 변형 부위 (예를 들면 당화 부위)를 제거/첨가하는데; 단백질 도메인을 첨가, 제거 또는 서플링하는데; 제한 부위를 삽입 또는 제거하는데; 리보솜 결합 부위 및 mRNA 열화 부위를 변형시키는데; 단백질의 다양한 도메인을 적절하게 폴딩하도록 하는 번역 속도를 조정하는데; 또는 폴리뉴클레오타이드 안에서 문제 2차 구조를 감소 또는 제거하는데 사용될 수 있다. 코돈 최적화 툴, 알고리즘 및 서비스는 당해 기술에 공지되어 있고 - 비-제한적인 예는 GeneArt (Life Technologies), DNA2.0 (Menlo

Park CA) 및/또는 전매 방법으로부터 서비스를 포함한다. 일부 구현예에서, 열린 해독틀 (ORF) 서열은 최적화 알고리즘을 이용하여 최적화된다.

[0148] 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 서열은 자연 발생 또는 야생형 서열 (예를 들면, 관심 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들면, 항원성 단백질 또는 폴리펩타이드)를 인코딩하는 자연 발생 또는 야생형 mRNA 서열)에 대해95% 미만 서열 동일성을 공유한다. 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 서열은 자연 발생 또는 야생형 서열 (예를 들면, 관심 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들면, 항원성 단백질 또는 폴리펩타이드)를 인코딩하는 자연 발생 또는 야생형 mRNA 서열)에 대해90% 미만 서열 동일성을 공유한다. 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 서열은 자연 발생 또는 야생형 서열 (예를 들면, 관심 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들면, 항원성 단백질 또는 폴리펩타이드)를 인코딩하는 자연 발생 또는 야생형 mRNA 서열)에 대해85% 미만 서열 동일성을 공유한다. 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 서열은 자연 발생 또는 야생형 서열 (예를 들면, 관심 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들면, 항원성 단백질 또는 폴리펩타이드)를 인코딩하는 자연 발생 또는 야생형 mRNA 서열)에 대해80% 미만 서열 동일성을 공유한다. 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 서열은 자연 발생 또는 야생형 서열 (예를 들면, 관심 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들면, 항원성 단백질 또는 폴리펩타이드)를 인코딩하는 자연 발생 또는 야생형 mRNA 서열)에 대해75% 미만 서열 동일성을 공유한다.

[0149] 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 서열은 자연 발생 또는 야생형 서열 (예를 들면, 관심 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들면, 항원성 단백질 또는 폴리펩타이드)를 인코딩하는 자연 발생 또는 야생형 mRNA 서열)에 대해 65% 내지 85% (예를 들면, 약 67% 내지 약 85% 또는 약 67% 내지 약 80%) 서열 동일성을 공유한다. 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 서열은 자연 발생 또는 야생형 서열 (예를 들면, 관심 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들면, 항원성 단백질 또는 폴리펩타이드)를 인코딩하는 자연 발생 또는 야생형 mRNA 서열)에 대해65% 내지 75% 또는 약 80% 서열 동일성을 공유한다.

[0150] 일부 구현예에서, RSV 백신은 적어도 1종의 변형을 갖는 적어도 1종의 RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV 항원성 폴리펩타이드에 융합된 인공 신호 펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀, 적어도 1종의 5' 말단 캡을 갖는 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 지질 나노입자 내에서 제형화된다. 폴리뉴클레오타이드의 5' '-캡핑은 다음과 같은 화학적 RNA 캡 유사체를 사용하는 시험관내-전사 반응 동안 부수적으로 완료되어 제조자 프로토콜에 따라 5' '-구아노신 캡 구조를 생성할 수 있다: 3'-O-Me-m7G(5')ppp(5') G [the ARCA cap];G(5')ppp(5')A; G(5')ppp(5')G; m7G(5')ppp(5')A; m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, MA). 변형된 RNA의 5' '-캡핑은 백시니아 바이러스 캡핑 효소를 사용하여 후-전사로 완료되어 "캡 0" 구조를 생성할 수 있다: m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, MA). 캡 1 구조는 백시니아 바이러스 캡핑 효소 및 2' -O 메틸-전달효소 둘 모두를 사용하여 생성되어 m7G(5')ppp(5')G-2' -O-메틸을 얻을 수 있다. 캡 2 구조는 2' -O 메틸-전달효소를 사용하는 캡 1 구조, 이어서 5' '-끝에서 세 번째 뉴클레오타이드의 2' -O-메틸화로부터 생성될 수 있다. 캡 3 구조는 2' -O 메틸-전달효소를 사용하여 캡 2 구조 이어서 5' '-끝에서 네 번째 뉴클레오타이드의 2' -O-메틸화로부터 생성될 수 있다. 효소는 바람직하게는 제조업 공급원으로부터 유래될 수 있다.

[0151] 포유동물 세포로 형질감염될 때, 변형된 mRNA는 12 내지 18 시간 또는 18 시간 초과, 예를 들면, 24, 36, 48, 60, 72, 또는 72 시간 초과 안정성을 가질 수 있다.

[0152] 일부 구현예에서, 코돈 최적화된 RNA(예를 들면, mRNA)는, G/C의 수준이 향상되는 것일 수 있다. G/C-함량의 핵산 분자 ()는 RNA의 안정성에 영향을 줄 수 있다. 증가된 양의 구아닌 (G) 및/또는 시토신 (C) 잔기를 갖는 RNA는 다량의 아데닌 (A) 및 티민 (T) 또는 우라실 (U) 뉴클레오타이드를 함유하는 RNA 보다 기능적으로 더 안정적일 수 있다. 예로서, W002/098443는 번역된 영역에서 서열 변형에 의해 안정화된 mRNA를 함유하는 약제학적 조성물을 개시한다. 유전자 암호의 축퇴로 인해, 변형은 수득한 아미노산을 변화시키지 않으면서 현존하는 코돈을, 더 큰 RNA 안정성을 촉진하는 것으로 대체하여 작업된다. 접근법은 RNA의 코딩 영역으로 제한된다.

[0153] 항원/항원성 폴리펩타이드

[0154] RSV의 적어도 2종의 항원성 하위그룹 (A 및 B)는 존재한다고 공지된다. 상기 항원성 이형태성은 주로 표면 G 단백질에서 차이에 기인한다. 2 표면 당단백질, G 및 F는 엔빌로프에서 존재하고 호흡 상피의 세포와 부착 및 융합을 매개한다. F 단백질은 또한 인접하는 세포의 유착을 매개하여 바이러스가 그것의 명칭을 받는 특징적인 세포융합 세포를 형성한다. RSV의 2 항원성 변이체의 역학적 및 생물학적 유의성은 불확실하다. 그럼에도 불구하고, 그룹 A 감염이 더욱 중증인 경향이 있다는 것을 시사하는 일부 증거가 있다.

- [0155] RSV 게놈은 ~15,000 뉴클레오타이드 길이이고 음의 극성을 가진 RNA의 단일 가닥으로 구성된다. 11 단백질을 인코딩하는 10 유전자를 갖고 - M2의는 2 열린 해독틀이 있다. 게놈은 그것의 길이를 따라 발현 수준에서 감소로 NS1부터 L까지 순차적으로 전사된다.
- [0156] NS1 및 NS2는 1형 인터페론 활성을 억제시킨다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 NS1, NS2의 생성물, 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0157] N은 뉴클레오캡시드를 형성하는 게놈 RNA와 회합하는 뉴클레오캡시드 단백질을 인코딩한다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 뉴클레오캡시드 단백질 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0158] M은 바이러스성 어셈블리를 위하여 요구된 매트릭스 단백질을 인코딩한다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 매트릭스 단백질 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0159] SH, G 및 F는 바이러스성 코트를 형성한다. G 단백질은 중질로 당화되고 부착 단백질로서 기능하는 표면 단백질이다. F 단백질은, 세포 세포질 속에 바이러스의 유입을 허용하는 및 또한 다핵질의 형성을 허용하는, 융합을 매개하는 또 다른 중요한 표면 단백질이다. F 단백질은 RSV의 양쪽 하위유형에서 상동성이고; F 단백질에서 유도된 항체는 중화한다. 그에 반해서, G 단백질은 2개 하위유형 사이 상당히 상이하다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 SH, G 또는 F 단백질, 또는 이들의 조합, 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0160] 세포 표면에서 뉴클레올린은 RSV 융합 단백질용 수용체이다. 뉴클레올린-RSV 융합 단백질 상호작용의 방해는 세포 배양물 및 동물 모델에서 RSV 감염에 대하여 치료적인 것으로 나타났다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 뉴클레올린 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0161] M2는 전사를 위하여 또한 요구된 제2 매트릭스 단백질이고 M2-1 (신장 인자) 및 M2-2 (전사 조절)을 인코딩한다. M2는 CD8 에피토프를 함유한다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 제2 매트릭스 단백질 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0162] L은 RNA 폴리머라제를 인코딩한다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 RNA 폴리머라제 (L) 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0163] 인단백질 P는 L 단백질용 보조인자이다. 일부 구현예에서, RSV 백신은 인단백질 P 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0164] 본 발명의 일부 구현예는 당단백질 G 또는 이의 면역원성 단편 (예를 들면, RSV에 면역 반응을 일으킬 수 있는 면역원성 단편)을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV 백신을 제공한다.
- [0165] 본 발명의 일부 구현예는 당단백질 F 또는 이의 면역원성 단편 (예를 들면, RSV에 면역 반응을 일으킬 수 있는 면역원성 단편)을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV 백신을 제공한다.
- [0166] 본 발명의 일부 구현예는 융합후 형태에서 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면 mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV 백신을 개시한다. 본 발명의 추가 구현예는 융합전 형태로 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면 mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV 백신을 개시한다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 이의 항원 단편은 융합전 형태, 예를 들면, 비제한적으로, 융합전 당단백질 F 또는 DS-CAV1에서 당단백질을 포함한다. 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 특정 폴리펩타이드 또는 이의 항원 단편은, 융합전 형태인 경우, 동일한 단백질 또는 이의 면역원성 단편의 융합후 형태에 비해 중화 항체에 대하여 더 많은 에피토프를 함유할 수 있다. 예를 들면, 융합전 당단백질 F 또는 이의 면역원성 단편은 그것의 막 원위 정점에서 특유의 항원 부위 ("항원성 부위 0")를 갖는다. 항원성 부위 0는, 반드시 그렇지는 않지만, RSV F 단백질 서열의 잔기 62-69 및 196-209를 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 예컨대, 비제한적으로, 융합전 당단백질 F 또는 이의 면역

원성 단편, 융합전 폴리펩타이드 또는 이의 번역원성 단편은 융합후 폴리펩타이드 또는 이의 번역원성 단편으로 달성된 것보다 다수 배 더 큰 면역 반응을 나타낼 수 있다. 융합전 RSV 당단백질 및 그것의 사용 방법은 하기에서 기재된다: WO/2014/160463(이것은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

- [0167] 일부 구현예에서, RSV 백신은 RSV 균주 A2 (RSV A2)로부터 수득된 당단백질 F 또는 당단백질 G 또는 이의 번역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 RSV 균주는, 하위유형 A 균주 및 하위유형 B 균주를 포함하여, 본 개시내용에 의해 포함된다.
- [0168] 일부 구현예에서, RSV 백신은 적어도 1종의 화학적 변형을 포함하는 적어도 1종의 변형을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA)을 포함한다.
- [0169] 일부 구현예에서, RSV 항원성 폴리펩타이드는 25 초과와 아미노산 50 미만의 아미노산이다. 따라서, 폴리펩타이드는 유전자 생성물, 자연 발생 폴리펩타이드, 합성 폴리펩타이드, 동족체, 오쏘로그, 파라로그, 단편 및 다른 등가물, 이들의 변이체, 및 유사체를 포함한다. 폴리펩타이드는 단일 분자일 수 있거나 다중-분자 복합체 예컨대 이량체, 삼량체, 또는 사량체일 수 있다. 폴리펩타이드는 또한, 단일 사슬 또는 다중사슬 폴리펩타이드 예컨대 항체 또는 인슐린을 포함할 수 있고 관련되거나 연결될 수 있다. 가장 통상적으로, 디설파이드 연결기는 다중사슬 폴리펩타이드에서 발견된다. 용어 폴리펩타이드는 또한, 적어도 1종의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학적 유사체인 아미노산 폴리머에 적용될 수 있다.
- [0170] 용어 "폴리펩타이드 변이체"은, 원상태 또는 참조 서열로부터 그것의 아미노산 서열이 상이한 분자를 지칭한다. 아미노산 서열 변이체는 원상태 또는 참조 서열과 비교하면, 아미노산 서열 내의 측정 위치에서 치환, 결실, 및/또는 삽입을 보유할 수 있다. 통상적으로, 변이체는 원상태 또는 참조 서열에 대해 적어도 50%의 동일성을 보유한다. 일부 구현예에서, 변이체는 원상태 또는 참조 서열과 적어도 80%, 또는 적어도 90%의 동일성을 공유한다.
- [0171] 일부 구현예에서 "변이체 모방체"는 제공된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "변이체 모방체"는 활성화된 서열을 모방할 적어도 1종의 아미노산을 함유한다. 예를 들면, 글루타메이트는 포스포로-트레오닌 및/또는 포스포로-세린에 대하여 모방체로서 작용할 수 있다. 대안적으로, 변이체 모방체는 탈활성화를 초래할 수 있거나 모방체를 함유하는 불활성화된 생성물을 초래할 수 있다. 예를 들면, 페닐알라닌은 티로신에 대하여 불활성화 치환으로서 작용할 수 있거나, 알라닌은 세린에 대하여 불활성화 치환으로서 작용할 수 있다.
- [0172] "오쏘로그"는 종 형성에 의해 공통 선구 유전자로부터 방출하였던 상이한 종에서 유전자를 지칭한다. 정상적으로, 오쏘로그는 진화의 과정에서 동일한 기능을 유지한다. 오쏘로그의 확인은 새로 서열분석된 게놈에서 유전자 기능의 신뢰할 수 있는 예측에 중요하다.
- [0173] "유사체"는 1종 이상의 아미노산 변경, 예를 들면, 모 또는 개시 폴리펩타이드의 특성 중 하나 이상을 여전히 유지하는 아미노산 잔기의 치환, 첨가 또는 결실에 의해 상이한 폴리펩타이드 변이체를 포함하는 의미이다.
- [0174] "파라로그"는 게놈 내의 중복과 관련된 유전자 (또는 단백질)이다. 오쏘로그는 진화의 과정에서 동일한 기능을 보유하고, 반면에 파라로그는, 이들이 최초의 것과 관련될지라도, 신규한 기능을 일으킨다.
- [0175] 본 개시내용은, 변이체 및 유도체를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 기반되는 조성물의 몇 개의 유형을 제공한다. 이들은, 예를 들면, 치환형, 삽입, 결실 및 공유 변이체 및 유도체를 포함한다. 용어 "유도체"는 용어 "변이체"와 동의어이지만, 일반적으로 참조 분자 또는 개시 분자에 비해 어떤 식으로든 변형된 및/또는 변화된 분자를 지칭한다.
- [0176] 이와 같이, 참조 서열, 특히 본 명세서에서 개시된 폴리펩타이드 서열에 대하여 치환, 삽입 및/또는 부가, 결실 및 공유 변형을 함유하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 예를 들면, 서열 태그 또는 아미노산, 예컨대 1종 이상의 라이신은 펩타이드 서열에 (예를 들면, N-말단 또는 C-말단에서) 부가될 수 있다. 서열 태그는 펩타이드 검출, 정제 또는 국제화에 사용될 수 있다. 라이신은 펩타이드 용해도를 증가시키는데 또는 바이오틀화를 허용하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 펩타이드 또는 단백질의 아미노산 서열의 카복시 및 아미노 말단 영역에 위치한 아미노산 잔기는 선택적으로 결실되어 절단된 서열을 제공할 수 있다. 특정 아미노산 (예를 들면, C-말단 또는 N-말단 잔기)는 예를 들면, 가용성이거나 고형 지지체에 연결된 더 큰 서열의 일부로서 서열의 발현으로서 서열의 사용에 따라 대안적으로 결실될 수 있다. 대안적인 구현예에서, (또는 인코딩) 신호 서열, 종결 서열, 막관통 도메인, 링커, 다량체화 도메인 (예컨대, 예를 들면, 폴드온 영역) 및 기타 동종의 것에 대한 서열은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 천연 서열로 치환될 수 있다. 그와 같은 서열은 당해 분야의 숙련자에게 쉽게 확인가능하다. 본 명세서에서 제공된 서열의

일부가, 예를 들면, RNA 백신의 제조에서 사용되기 전에 결실될 수 있는 서열 태그 또는 말단 펩타이드 서열 (예를 들면, N-말단 또는 C-말단에서)을 함유하는 것으로 또한 이해되어야 한다.

[0177] 폴리펩타이드를 참조한 경우 "치환형 변이체"는 제거된 원상태 또는 개시 서열내 적어도 1종의 아미노산 잔기 및 동일한 위치에서 그 곳에 삽입된 상이한 아미노산을 갖는 것이다. 치환은, 분자에서 단 하나의 아미노산이 치환된 경우, 하나일 수 있거나, 이들은, 2종 이상의 아미노산이 동일한 분자에서 치환된 경우, 다중일 수 있다.

[0178] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "보존적 아미노산 치환"은 유사한 크기, 전하, 또는 극성의 상이한 아미노산을 가진 서열에서 정상적으로 존재하는 아미노산의 치환을 지칭한다. 보존적 치환의 예는 무극성 (소수성) 잔기 예컨대 이소류신, 발린 및 류신의 또 다른 무극성 잔기로의 치환을 포함한다. 마찬가지로, 보존적 치환의 예는 1개의 극성 (친수성) 잔기의 또 다른 것 예컨대 아르기닌 내지 라이신, 글루타민 내지 아스파라긴, 및 글리신 내지 세린으로의 치환을 포함한다. 추가로, 염기성 잔기 예컨대 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘의 또 다른 것으로의 치환, 또는 1개의 산성 잔기 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산의 또 다른 산성 잔기로의 치환은 보존적 치환의 추가의 예이다. 비-보존적 치환의 예는 무극성 (소수성) 아미노산 잔기 예컨대 이소류신, 발린, 류신, 알라닌, 또는 메티오닌의 극성 (친수성) 잔기 예컨대 시스테인, 글루타민, 글루탐산 또는 라이신으로의 치환 및/또는 극성 잔기의 무극성 잔기로의 치환을 포함한다.

[0179] 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 참조한 경우 "특징"은 분자 각각의 구별되는 아미노산 서열-기반 또는 뉴클레오타이드-기반 성분으로서 정의된다. 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된 폴리펩타이드의 특징은 표면 징후, 국부 형태적 형상, 폴드, 루프, 절반-루프, 도메인, 반-도메인, 부위, 말단 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0180] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 폴리펩타이드를 참조한 경우 용어 "도메인"은 1종 이상의 확인가능한 구조적 또는 기능성 특징 또는 특성 (예를 들면, 단백질-단백질 상호작용을 위한 부위로서 작용하는, 결합능)을 갖는 폴리펩타이드의 모티프를 지칭한다.

[0181] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 폴리펩타이드를 참조한 경우 아미노산 기반 구현예에 속함에 따라 용어들 "부위"는 "아미노산 잔기" 및 "아미노산 측쇄"와 동의어로 사용된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 폴리뉴클레오타이드를 참조한 경우 뉴클레오타이드 기반 구현예에 속함에 따라 용어들 "부위"는 "뉴클레오타이드"와 동의어로 사용된다. 부위는 폴리펩타이드-기반 또는 폴리뉴클레오타이드-기반 분자 안에서 변형, 조작, 변경, 유도 또는 가변될 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 안에서 위치를 나타낸다.

[0182] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 참조한 경우 용어들 "말단들" 또는 "말단"은 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 각각의 극단을 지칭한다. 그와 같은 극단은 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 최초 또는 최종 부위에만 제한되지 않지만 말단 영역에서 추가의 아미노산 또는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드-기반 분자는 (자유 아미노 기 (NH₂)를 가진 아미노산에 의해 종료된) N-말단 및 (자유 카복실 기 (COOH)를 가진 아미노산에 의해 종료된) C-말단 둘 모두를 갖는 것으로서 특성 규명될 수 있다. 단백질은 일부 경우에 디설파이드 결합에 의해 또는 비-공유결합력 (다량체, 올리고머)에 의해 회합된 다중 폴리펩타이드 사슬로 구성된다. 이들 단백질은 다중 N-말단 및 C-말단을 갖는다. 대안적으로, 폴리펩타이드의 말단은 이들이 시작하거나 끝내는 정도로 변형될 수 있고, 비-폴리펩타이드 기반 모이어티 예컨대 유기 콘주게이트의 경우도 마찬가지일 수 있다.

[0183] 당해 분야의 숙련가에 의해 인식된 바와 같이, 단백질 단편, 기능성 단백질 도메인, 및 상동성 단백질은 또한 관심 폴리펩타이드의 범위내인 것으로 고려된다. 예를 들면, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 또는 100 초과 아미노산의 길이를 갖는 참조 단백질의 (참조 폴리펩타이드 서열보다 짧지만 달리 동일한 적어도 1종의 아미노산 잔기 폴리펩타이드 서열을 의미하는) 임의의 단백질 단편은 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 예에서, 본 명세서에 기재된 서열 중 임의의 것에 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 20, 30, 40, 50, 또는 100 아미노산의 스트레치를 포함하는 임의의 단백질은 본 개시내용에 따라 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드는 본 명세서에서 제공되거나 언급된 서열 중 임의의 것에서 나타난 바와 같이 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 초과 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질 단편은 그 길이가 25 종의 아미노산보다 더 길고 50종의 아미노산 보다 더 짧다.

[0184] 본 발명의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 분자는 참조 분자 (예를 들면, 참조 폴리펩타이드 또는 참조 폴리뉴클레오타이드)와, 예를 들면, 기술-기재된 분자 (예를 들면, 조작된 또는 설계된 분자 또는 야생형 분

자)와 서열 유사성 또는 동일성의 특정 정도를 공유할 수 있다. 용어 "동일성"은, 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 서열 비교에 의해 결정된 경우, 2종 이상의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 서열 사이 관계를 지칭한다. 당해 분야에서, 동일성은 또한 2종 이상의 아미노산 잔기 또는 핵산 잔기의 스트링 사이 매치의 수에 의해 결정된 경우 그것들 사이의 서열 관련성의 정도를 의미한다. 동일성은 특정한 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램 (예를 들면, "알고리즘")에 의해 다루어진 (만일 있다면) 갭 정렬을 가진 2종 이상의 서열의 더 작은 것 사이 동일한 매치의 퍼센트를 측정한다. 관련된 펩타이드의 동일성은 공지된 방법에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열에 적용함에 따라 "% 동일성"은, 필요하면, 최대 동일성 퍼센트를 달성하기 위해, 서열 정렬 및 갭 도입 후 제2 서열의 핵산 서열 또는 아미노산 서열에서 잔기와 동일한 후보 아미노산 또는 핵산 서열에서 잔기 (아미노산 잔기 또는 핵산 잔기)의 백분율로서 정의된다. 정렬을 위한 방법 및 컴퓨터 프로그램은 당해 기술에 공지되어 있다. 동일성은 동일성 퍼센트의 계산에 좌우되지만 계산에서 도입된 갭 및 패널티로 인해 값에서 상이할 수 있다. 일반적으로, 특정한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 변이체는 본 명세서에서 기재된 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 서열 정렬 프로그램 및 파라미터에 의해 결정된 경우 그 특정한 참조 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드에 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 그러나 100% 미만 서열 동일성을 갖는 것으로 이해된다. 그와 같은 정렬용 틀은 BLAST 묶음 (Stephen F. Altschul, *et al.* (1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402)의 것을 포함한다. 또 다른 대중적인 국부 정렬 기술은 Smith-Waterman 알고리즘 (Smith, T.F. & Waterman, M.S. (1981) "Identification of common molecular subsequences". *J. Mol. Biol.* 147:195-197)에 기반된다. 동적 프로그래밍에 기반된 일반 전반적 정렬 기술은 Needleman-Wunsch 알고리즘 (Needleman, S.B. & Wunsch, C.D. (1970) "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins". *J. Mol. Biol.* 48:443-453)이다. 더욱 최근에, Needleman-Wunsch 알고리즘을 포함하는, 다른 최적의 전반적인 정렬 방법보다 더 빨리 뉴클레오타이드 및 단백질 서열의 전반적인 정렬을 알려진 대로 생산하는 신속한 최적의 전반적인 서열 정렬 알고리즘 (Fast Optimal Global Sequence Alignment Algorithm; FOGSAA)는 개발되었다. 다른 틀은 본 명세서에서, 구체적으로 아래 "동일성"의 정의에서 기재되어 있다.

[0185] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "상동성"은 폴리머 분자 사이, 예를 들면 핵산 분자 (예를 들면 DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 사이 및/또는 폴리펩타이드 분자 사이 전반적인 관련성을 지칭한다. 매칭 잔기의 정렬에 의해 결정된 유사성 또는 동일성의 역치 수준을 공유하는 폴리머 분자 (예를 들면 핵산 분자 (예를 들면 DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩타이드 분자)는 일명 상동성이다. 상동성은 분자 사이 관계를 기재하는 정성적 용어이고 정량적 유사성 또는 동일성에 기반될 수 있다. 유사성 또는 동일성은 2개의 비교된 서열 사이 서열 매치의 정도를 정의하는 정량적 용어이다. 일부 구현예에서, 폴리머 분자는 그것의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일 또는 유사하면 서로 "상동성"인 것으로 고려된다. 용어 "상동성"은 필연적으로 적어도 2종의 서열 (폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열) 사이 비교를 지칭한다. 2개의 폴리뉴클레오타이드 서열은 이들이 인코딩하는 폴리펩타이드가 적어도 20 아미노산의 적어도 1종의 스트레치에 대하여 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 심지어 99%이면 상동성으로 고려된다. 일부 구현예에서, 상동성 폴리뉴클레오타이드 서열은 적어도 4-5 특유로 지정된 아미노산의 스트레치를 인코딩하는 능력을 특징으로 한다. 60 미만 뉴클레오타이드 길이의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대하여, 상동성은 적어도 4-5 특유로 지정된 아미노산의 스트레치를 인코딩하는 능력에 의해 결정된다. 2개의 단백질 서열은 단백질이 적어도 20 아미노산의 적어도 1종의 스트레치에 대하여 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 동일하면 상동성으로 고려된다.

[0186] 상동성은 비교된 서열이 공통 기원으로부터 진화에서 갈라진 것을 암시한다. 용어 "동족체"는 공통 선구 서열의 혈통에 의해 제2 아미노산 서열 또는 핵산 서열에 관련되는 제1 아미노산 서열 또는 핵산 서열 (예를 들면, 유전자 (DNA 또는 RNA) 또는 단백질 서열)을 지칭한다. 용어 "동족체"는 종 형성의 이벤트에 의해 분리된 유전자 및/또는 단백질 사이 관계 또는 유전적 중복의 이벤트에 의해 분리된 유전자 및/또는 단백질 사이 관계에 적용할 수 있다.

[0187] 다단백질 및 다성분 백신

[0188] 본 개시내용은 다중 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드 (이들 각각은 단일 항원성 폴리펩타이드를 인코딩함)를 포함하는 RSV 백신, 뿐만 아니라 1 초과 항원성 폴리펩타이드 (예를 들면, 융합 폴리펩타이드로서)를 인코딩하는 단일 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV 백신을 포괄한다. 따라서, 제1 RSV 항원성 폴리펩타이

드를 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드 및 제2 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 백신 조성물 하기를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다: (a) 제1 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 제1 RNA 폴리뉴클레오타이드 및 제2 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 제2 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 백신, 및 (b) 제1 및 제2 RSV 항원성 폴리펩타이드 (예를 들면, 융합 폴리펩타이드로서)를 인코딩하는 단일 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 백신. 본 발명의 RSV RNA 백신은, 일부 구현예에서, 열린 해독들을 갖는 2-10 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10) 이상의, RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 이는 상이한 RSV 항원성 폴리펩타이드 (또는 2-10, 이상, 상이한 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 단일 RNA 폴리뉴클레오타이드)를 인코딩한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV 융합 (F) 당단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, RSV 부착 (G) 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, RSV 핵단백질 (N)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, RSV 인단백질 (P)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, RSV 큰 폴리머라제 단백질 (L)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, RSV 매트릭스 단백질 (M)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, RSV 작은 소수성 단백질 (SH)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, RSV 비구조 단백질 1 (NS1)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, 및 RSV 비구조 단백질 2 (NS2)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV 융합 (F) 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드 및 RSV 부착 단백질 (G)을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV F 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV N 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV M 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV L 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV P 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV SH 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV NS1 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 RSV NS2 단백질을 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[0189] 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 신호 펩타이드 (예를 들면, 서열번호: 281 또는 서열번호:282)에 융합된 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩한다. 따라서, RSV 항원성 펩타이드에 연결된 신호 펩타이드를 인코딩하는 열린 해독들을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV 백신이 제공된다.

[0190] 신호 펩타이드에 융합된 본 명세서에서 개시된 RSV 항원성 폴리펩타이드 중 임의의 것 (예를 들면, F, G, M, N, L, P, SH, NS1, NS2, 또는 이의 임의의 항원 단편)를 포함하는 이 본 명세서에서 추가로 제공된다. 신호 펩타이드는 RSV 항원성 폴리펩타이드의 N- 또는 C- 말단에 융합될 수 있다.

[0191] **신호 펩타이드**

[0192] 일부 구현예에서, RSV 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된 항원성 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 포함한다. 단백질의 N-말단 15-60 아미노산을 포함하는 신호 펩타이드는 전형적으로 분비성 경로 상의 막을 가로지르는 전좌에 필요하고 따라서 보편적으로 진핵생물 및 원핵생물 둘 모두에서의 대부분의 단백질의 분비성 경로로의 유입을 제어한다. 신호 펩타이드는 일반적으로 3개의 영역을 포함한다: 일반적으로 양으로 하전된 아미노산을 포함하고, 그 길이가 상이한 N-말단 영역; 소수성 영역; 및 짧은 카복시-말단 펩타이드 영역. 진핵생물에서, 발생기 전구단백질 (전-단백질)의 신호 펩타이드는 리보솜을 거친 내형질 망 (ER) 막으로 이끌고 성장하는 펩타이드 사슬을 막을 가로지르는 수송을 개시한다. 신호 펩타이드는, 그러나 성숙한 단백질의 최종 운명에 책임이 있는 것은 아니다. 그것의 서열에서 추가의 주소 태그의 분비성 단백질은 외부 환경에 분비된 디폴트에 의해 것이다. 신호 펩타이드는 내형질 망 (ER)-상주 신호 펩타이드아제에 의해 전구단백질로부터 절단되거나 미절단된 채로 있고 막 앵커로서 기능한다. 최근 동안, 신호 펩타이드의 더 진전된 시각이 진화하여, 특정 신호 펩타이드의 기능 및 면역우세는 이전에 기대했던 것보다 훨씬 더 다양하다는 것을 보여준다.

[0193] 신호 펩타이드는 전형적으로 새로 합성된 단백질의 가공용 내형질 망 (ER)로의 표적화를 용이하게 하기 위해 기능한다. ER 가공은 성숙한 엔빌로프 단백질을 생성하고, 상기 신호 펩타이드는, 전형적으로 숙주세포의 신호 펩타이드아제에 의해 절단된다. 신호 펩타이드는 또한, 단백질의 세포막으로의 표적화를 용이하게 할 수 있다. 본 발명의 RSV 백신은, 예를 들면, 인공 신호 펩타이드를 인코딩하는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 상기 신호 펩타이드 코딩 서열은 작동가능하게 연결되고 RSV 항원성 폴리펩타이드의 코딩 서열을 갖는 프레임

내에 있다. 따라서, 본 발명의 RSV 백신은, 일부 구현예에서, 신호 펩타이드에 융합된 RSV 항원성 폴리펩타이드를 포함하는 항원성 폴리펩타이드를 생성한다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 RSV 항원성 폴리펩타이드의 N-말단에 융합된다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 RSV 항원성 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된다.

[0194] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV 항원성 폴리펩타이드에 융합된 신호 펩타이드는 인공 신호 펩타이드이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV 항원성 폴리펩타이드에 융합된 인공 신호 펩타이드는 면역글로불린 단백질, 예를 들면, IgE 신호 펩타이드 또는 IgG 신호 펩타이드로부터 취득된다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV 항원성 폴리펩타이드에 융합된 신호 펩타이드는 MDWTWILFLVAAATRVHS (서열번호: 281)의 서열을 갖는 Ig 중쇄 앵글론-1 신호 펩타이드 (IgE HC SP) 이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV 항원성 폴리펩타이드에 융합된 신호 펩타이드는 METPAQLFLLLLWLPDTTG (서열번호: 282)의 서열을 갖는 IgGk 사슬 V-III 영역 HAH 신호 펩타이드 (IgGk SP)이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신에 의해 인코딩된 RSV 항원성 폴리펩타이드에 융합된 인공 신호 펩타이드는 서열번호: 281 또는 서열번호: 282의 신호 펩타이드에 융합된 서열번호: 1 내지 서열번호: 28 중 하나에서 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 본 명세서에서 기재된 예는 제한을 의미하지는 않고 단백질을 세포막으로 가공 및/또는 표적화하기 위해 단백질을 ER로 표적화하는 것을 용이하게 하기 위해 당해 분야에서 공지된 임의의 신호 펩타이드는 본 개시내용에 따라 사용될 수 있다.

[0195] 신호 펩타이드는 15-60개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 예를 들면, 신호 펩타이드는 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 20-60, 25-60, 30-60, 35-60, 40-60, 45-60, 50-60, 55-60, 15-55, 20-55, 25-55, 30-55, 35-55, 40-55, 45-55, 50-55, 15-50, 20-50, 25-50, 30-50, 35-50, 40-50, 45-50, 15-45, 20-45, 25-45, 30-45, 35-45, 40-45, 15-40, 20-40, 25-40, 30-40, 35-40, 15-35, 20-35, 25-35, 30-35, 15-30, 20-30, 25-30, 15-25, 20-25, 또는 15-20 개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0196] 신호 펩타이드는 전형적으로 ER 처리 동안 절단 접합에서 발생기 폴리펩타이드로부터 절단된다. 본 발명의 RSV RNA 백신에 의해 생성된 성숙한 RSV 항원성 폴리펩타이드는 전형적으로 신호 펩타이드를 포함하지 않는다.

[0197] *화학적 변형*

[0198] 본 발명의 RNA 백신은, 일부 구현예에서, 적어도 1종의 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 리보핵산 (RNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 상기 RNA는 적어도 1개의 화학적 변형을 포함한다.

[0199] 용어들 "화학적 변형" 및 "화학적으로 변형된"이란, 그것의 위치, 패턴, 퍼센트 또는 집단 중 적어도 하나에서 아데노신 (A), 구아노신 (G), 우리딘 (U), 티미딘 (T), 또는 시티딘 (C) 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드에 대한 변형을 지칭한다. 일반적으로, 이들 용어들은 자연 발생 5' '-말단 mRNA 캡 모이어티에서 리보뉴클레오타이드 변형을 지칭하지 않는다.

[0200] 폴리뉴클레오타이드의 변형은, 비제한적으로, 본 명세서에서 기재된 것을 포함하지만, 화학적 변형을 포함하는 변형들을 명확히 비제한적으로 포함한다. 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 자연 발생, 비-자연 발생인 변형을 포함할 수 있거나, 폴리뉴클레오타이드는 자연 발생 및 비-자연 발생 변형의 조합을 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들면, 당, 핵염기, 또는 (예를 들면, 연결 포스페이트에 대한, 포스포디에스테르 연결에 대한 또는 포스포디에스테르 골격에 대한) 뉴클레오사이드간 연결의 임의의 유용한 변형을 포함할 수 있다.

[0201] 폴리펩타이드에 대해, 용어 "변형"은 20 아미노산의 표준적 세트에 대한 변형을 지칭한다. 본 명세서에서 제공된 바와 같은 폴리펩타이드는 또한, 아미노산 치환, 삽입, 또는 치환과 삽입의 조합을 함유하면 "변형된" 것으로 간주된다.

[0202] 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는, 일부 구현예에서, 다양한 (1 초과) 상이한 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드의 특정 영역은 1, 2, 또는 그 초과 개의 (선택적으로 상이한) 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 변형을 함유한다. 일부 구현예에서, 세포 또는 유기체에 도입된 변형된 RNA 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, 변형된 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는, 비변형된 폴리뉴클레오타이드에 비해 세포 또는 유기체 각각에서 감소된 열화를 나타낸다. 일부 구현예에서, 세포 또는 유기체에 도입된 변형된 RNA 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, 변형된 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는, 세

포 또는 유기체 각각에서 감소된 번역원성 (예를 들면, 감소된 타고난 반응)을 나타낼 수 있다.

[0203] 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는, 일부 구현예에서, 요망된 기능 또는 특성을 달성하기 위해 폴리뉴클레오타이드의 합성 또는 후-합성의 동안에 도입된 비-천연 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 변형은 뉴클레오타이드간 연결기, 퓨린 또는 피리미딘 염기, 또는 당류 상에 존재할 수 있다. 변형은 사슬의 말단에서 또는 사슬 어디에서도 화학적 합성 또는 폴리머라제 효소와 함께 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드의 영역 중 임의의 것은 화학적으로 변형될 수 있다.

[0204] 본 개시내용은 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)의 변형된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드를 제공한다. "뉴클레오타이드"은 당 분자 (예를 들면, 펜토스 또는 리보오스) 또는 그것의 유도체를 유기 염기 (예를 들면, 퓨린 또는 피리미딘) 또는 그것의 유도체 (또한 본 명세서에서 일명 "핵염기")와 함께 함유하는 화합물을 지칭한다. 뉴클레오타이드"은 포스페이트기를 포함하는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 변형된 뉴클레오타이드는 임의의 유용한 방법, 예컨대, 예를 들면, 화학적으로, 효소적으로, 또는 재조합으로 합성되어 1종 이상의 변형된 또는 비-천연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 연결된 뉴클레오타이드의 영역 또는 영역들을 포함할 수 있다. 그와 같은 영역은 가변성 골격 연결기를 가질 수 있다. 연결기는 표준 포스포디에스테르 연결기일 수 있고, 이 경우에 폴리뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드의 영역을 포함한다.

[0205] 변형된 뉴클레오타이드 염기 짝짓기는 표준 아데노신-티민, 아데노신-우라실, 또는 구아노신-시토신 염기쌍, 뿐만 아니라 뉴클레오타이드 및/또는 비-표준 또는 변형된 염기를 포함하는 변형된 뉴클레오타이드 사이에 형성된 염기쌍을 포괄하고, 수소 결합 공여체 및 수소 결합 수용체의 상기 배열은 예를 들면 적어도 하나의 화학 변형을 갖는 폴리뉴클레오타이드들에서 비-표준 염기 및 표준 염기 사이 또는 2개의 상보적 비-표준 기본 구조 사이의 수소 결합을 허용한다. 그와 같은 비-표준 염기 짝짓기의 하나의 예는 변형된 뉴클레오타이드 이노신 및 아데닌, 시토신 또는 우라실 사이의 염기 짝짓기이다. 염기/당 또는 링커의 임의의 조합은 본 발명의 폴리뉴클레오타이드에 편입될 수 있다.

[0206] 본 발명의 조성물, 백신 방법 및 합성 공정에서 유용한 화학 변형을 비제한적으로 포함하는 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)의 변형은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 2-메틸티오-N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신; 2-메틸티오-N6-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6-트레오닐 카바모일아데노신; N6-글라이시닐카바모일아데노신; N6-이소펜테닐아데노신; N6-메틸아데노신; N6-트레오닐 카바모일아데노신; 1,2'-O-디메틸아데노신; 1-메틸아데노신; 2'-O-메틸아데노신; 2'-O-리보실아데노신 (포스페이트); 2-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6 이소펜테닐아데노신; 2-메틸티오-N6-하이드록시노르발릴 카바모일아데노신; 2'-O-메틸아데노신; 2'-O-리보실아데노신 (포스페이트); 이소펜테닐아데노신; N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신; N6,2'-O-디메틸아데노신; N6,2'-O-디메틸아데노신; N6,N6,2'-O-트리메틸아데노신; N6,N6-디메틸아데노신; N6-아세틸아데노신; N6-하이드록시노르발릴카바모일아데노신; N6-메틸-N6-트레오닐카바모일아데노신; 2-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데노신; 7-테아자-아데노신; N1-메틸-아데노신; N6, N6 (디메틸)아데닌; N6-시스-하이드록시-이소펜테닐-아데노신; α-티오-아데노신; 2 (아미노)아데닌; 2 (아미노프로필)아데닌; 2 (메틸티오) N6 (이소펜테닐)아데닌; 2-(알킬)아데닌; 2-(아미노알킬)아데닌; 2-(아미노프로필)아데닌; 2-(할로)아데닌; 2-(할로)아데닌; 2-(프로필)아데닌; 2'-아미노-2'-데옥시-ATP; 2'-아지도-2'-데옥시-ATP; 2'-데옥시-2'-a-아미노아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도아데노신 TP; 6 (알킬)아데닌; 6 (메틸)아데닌; 6-(알킬)아데닌; 6-(메틸)아데닌; 7 (테아자)아데닌; 8 (알케닐)아데닌; 8 (알킬)아데닌; 8 (아미노)아데닌; 8 (티오알킬)아데닌; 8-(알케닐)아데닌; 8-(알킬)아데닌; 8-(알킬)아데닌; 8-(아미노)아데닌; 8-(할로)아데닌; 8-(하이드록실)아데닌; 8-(티오알킬)아데닌; 8-(티올)아데닌; 8-아지도-아데노신; 아자 아데닌; 테아자 아데닌; N6 (메틸)아데닌; N6-(이소펜테닐)아데닌; 7-테아자-8-아자-아데노신; 7-메틸아데닌; 1-테아자아데노신 TP; 2'플루오로-N6-Bz-데옥시아데노신 TP; 2'-OMe-2-아미노-ATP; 2'O-메틸-N6-Bz-데옥시아데노신 TP; 2'-a-에티닐아데노신 TP; 2-아미노아데닌; 2-아미노아데노신 TP; 2-아미노-ATP; 2'-a-트리플루오로메틸아데노신 TP; 2-아지도아데노신 TP; 2'-b-에티닐아데노신 TP; 2-브로모아데노신 TP; 2'-b-트리플루오로메틸아데노신 TP; 2-클로로아데노신 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시아데노신 TP; 2-플루오로아데노신 TP; 2-아이오도아데노신 TP; 2-머캅토아데노신 TP; 2-메톡시-아데닌; 2-메틸티오-아데닌; 2-트리플루오로메틸아데노신 TP; 3-테아자-3-브로모아데노신 TP; 3-테아자-3-클로로아데노신

TP; 3-데아자-3-플루오로아데노신 TP; 3-데아자-3-아이오도아데노신 TP; 3-데아자아데노신 TP; 4'-아지도아데노신 TP; 4'-탄소환형 아데노신 TP; 4'-에티닐아데노신 TP; 5'-호모-아데노신 TP; 8-아자-ATP; 8-브로모-아데노신 TP; 8-트리플루오로메틸아데노신 TP; 9-데아자아데노신 TP; 2-아미노퓨린; 7-데아자-2,6-디아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-2,6-디아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-2-아미노퓨린; 2,6-디아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-아데닌, 7-데아자-2-아미노퓨린; 2-티오시티딘; 3-메틸시티딘; 5-포르밀시티딘; 5-하이드록시메틸시티딘; 5-메틸시티딘; N4-아세틸시티딘; 2'-O-메틸시티딘; 2'-O-메틸시티딘; 5,2'-O-디메틸시티딘; 5-포르밀-2'-O-메틸시티딘; 라이시딘; N4,2'-O-디메틸시티딘; N4-아세틸-2'-O-메틸시티딘; N4-메틸시티딘; N4,N4-디메틸-2'-OMe-시티딘 TP; 4-메틸시티딘; 5-아자-시티딘; 슈도-이소-시티딘; 피콜로-시티딘; α-티오-시티딘; 2-(티오)시토신; 2'-아미노-2'-데옥시-CTP; 2'-아지도-2'-데옥시-CTP; 2'-데옥시-2'-a-아미노시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도시티딘 TP; 3 (데아자) 5 (아자)시토신; 3 (메틸)시토신; 3-(알킬)시토신; 3-(데아자) 5 (아자)시토신; 3-(메틸)시티딘; 4,2'-O-디메틸시티딘; 5 (할로)시토신; 5 (메틸)시토신; 5 (프로피닐)시토신; 5 (트리플루오로메틸)시토신; 5-(알킬)시토신; 5-(알킬닐)시토신; 5-(할로)시토신; 5-(프로피닐)시토신; 5-(트리플루오로메틸)시토신; 5-브로모-시티딘; 5-아이오도-시티딘; 5-프로피닐 시토신; 6-(아조)시토신; 6-아자-시티딘; 아자 시토신; 데아자 시토신; N4 (아세틸)시토신; 1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘; 1-메틸-슈도이소시티딘; 2-메톡시-5-메틸-시티딘; 2-메톡시-시티딘; 2-티오-5-메틸-시티딘; 4-메톡시-1-메틸-슈도이소시티딘; 4-메톡시-슈도이소시티딘; 4-티오-1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘; 4-티오-1-메틸-슈도이소시티딘; 4-티오-슈도이소시티딘; 5-아자-제불라린; 5-메틸-제불라린; 피콜로-슈도이소시티딘; 제불라린; (E)-5-(2-브로모-비닐)시티딘 TP; 2,2'-안하이드로-시티딘 TP 하이드로클로라이드; 2'플루오르-N4-Bz-시티딘 TP; 2'플루오르-N4-아세틸-시티딘 TP; 2'-O-메틸-N4-아세틸-시티딘 TP; 2'-O-메틸-N4-Bz-시티딘 TP; 2'-a-에티닐시티딘 TP; 2'-a-트리플루오로메틸시티딘 TP; 2'-b-에티닐시티딘 TP; 2'-b-트리플루오로메틸시티딘 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시시티딘 TP; 2'-O-메틸-5-(1-프로피닐)시티딘 TP; 3'-에티닐시티딘 TP; 4'-아지도시티딘 TP; 4'-탄소환형 시티딘 TP; 4'-에티닐시티딘 TP; 5-(1-프로피닐)아라-시티딘 TP; 5-(2-클로로-페닐)-2-티오시티딘 TP; 5-(4-아미노-페닐)-2-티오시티딘 TP; 5-아미노알릴-CTP; 5-시아노시티딘 TP; 5-에티닐아라-시티딘 TP; 5-에티닐시티딘 TP; 5'-호모-시티딘 TP; 5-메톡시시티딘 TP; 5-트리플루오로메틸-시티딘 TP; N4-아미노-시티딘 TP; N4-벤조일-시티딘 TP; 슈도이소시티딘; 7-메틸구아노신; N2,2'-O-디메틸구아노신; N2-메틸구아노신; 와이오신; 1,2'-O-디메틸구아노신; 1-메틸구아노신; 2'-O-메틸구아노신; 2'-O-리보실구아노신 (포스페이트); 2'-O-메틸구아노신; 2'-O-리보실구아노신 (포스페이트); 7-아미노메틸-7-데아자구아노신; 7-시아노-7-데아자구아노신; 아케오신; 메틸와이오신; N2,7-디메틸구아노신; N2,N2,2'-O-트리메틸구아노신; N2,N2,7-트리메틸구아노신; N2,N2-디메틸구아노신; N2,7,2'-O-트리메틸구아노신; 6-티오-구아노신; 7-데아자-구아노신; 8-옥소-구아노신; N1-메틸-구아노신; α-티오-구아노신; 2 (프로필)구아닌; 2-(알킬)구아닌; 2'-아미노-2'-데옥시-GTP; 2'-아지도-2'-데옥시-GTP; 2'-데옥시-2'-a-아미노구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도구아노신 TP; 6 (메틸)구아닌; 6-(알킬)구아닌; 6-(메틸)구아닌; 6-메틸-구아노신; 7 (알킬)구아닌; 7 (데아자)구아닌; 7 (메틸)구아닌; 7-(알킬)구아닌; 7-(데아자)구아닌; 7-(메틸)구아닌; 8 (알킬)구아닌; 8 (알킬닐)구아닌; 8 (할로)구아닌; 8 (티오알킬)구아닌; 8-(알케닐)구아닌; 8-(알킬)구아닌; 8-(알킬닐)구아닌; 8-(아미노)구아닌; 8-(할로)구아닌; 8-(하이드록실)구아닌; 8-(티오알킬)구아닌; 8-(티올)구아닌; 아자 구아닌; 데아자 구아닌; N (메틸)구아닌; N-(메틸)구아닌; 1-메틸-6-티오-구아노신; 6-메톡시-구아노신; 6-티오-7-데아자-8-아자-구아노신; 6-티오-7-데아자-구아노신; 6-티오-7-메틸-구아노신; 7-데아자-8-아자-구아노신; 7-메틸-8-옥소-구아노신; N2,N2-디메틸-6-티오-구아노신; N2-메틸-6-티오-구아노신; 1-Me-GTP; 2'플루오르-N2-이소부틸-구아노신 TP; 2'O-메틸-N2-이소부틸-구아노신 TP; 2'-a-에티닐구아노신 TP; 2'-a-트리플루오로메틸구아노신 TP; 2'-b-에티닐구아노신 TP; 2'-b-트리플루오로메틸구아노신 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시구아노신 TP; 4'-아지도구아노신 TP; 4'-탄소환형 구아노신 TP; 4'-에티닐구아노신 TP; 5'-호모-구아노신 TP; 8-브로모-구아노신 TP; 9-데아자구아노신 TP; N2-이소부틸-구아노신 TP; 1-메틸이노신; 이노신; 1,2'-O-디메틸이노신; 2'-O-메틸이노신; 7-메틸이노신; 2'-O-메틸이노신; 에폭시케우오신; 갈락토실-케우오신; 만노실케우오신; 케우오신; 아릴아미노-티미딘; 아자 티미딘; 데아자 티미딘; 데옥시-티미딘; 2'-O-메틸우리딘; 2-티오우리딘; 3-메틸우리딘; 5-카복시메틸우리딘; 5-하이드록시우리딘; 5-메틸우리딘; 5-타우리노메틸-2-티오우리딘; 5-타우리노메틸우리딘; 디하이드로우리딘; 슈

도우리딘; (3-(3-아미노-3-카복시프로필)우리딘; 1-메틸-3-(3-아미노-5-카복시프로필)슈도우리딘; 1-메틸슈도우리딘; 1-에틸-슈도우리딘; 2'-0-메틸우리딘; 2'-0-메틸슈도우리딘; 2'-0-메틸우리딘; 2-티오-2'-0-메틸우리딘; 3-(3-아미노-3-카복시프로필)우리딘; 3,2'-0-디메틸우리딘; 3-메틸-슈도-우리딘 TP; 4-티오우리딘; 5-(카복시하이드록시메틸)우리딘; 5-(카복시하이드록시메틸)우리딘 메틸 에스테르; 5,2'-0-디메틸우리딘; 5,6-디하이드로-우리딘; 5-아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카바모일메틸-2'-0-메틸우리딘; 5-카바모일메틸우리딘; 5-카복시하이드록시메틸우리딘; 5-카복시하이드록시메틸우리딘 메틸 에스테르; 5-카복시메틸아미노메틸-2'-0-메틸우리딘; 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카복시메틸아미노메틸우리딘; 5-카복시메틸아미노메틸우리딘; 5-카바모일메틸우리딘 TP; 5-메톡시카보닐메틸-2'-0-메틸우리딘; 5-메톡시카보닐메틸-2-티오우리딘; 5-메톡시카보닐메틸우리딘; 5-메틸우리딘, 5-메톡시우리딘; 5-메틸-2-티오우리딘; 5-메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘; 5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-메틸아미노메틸우리딘; 5-메틸디하이드로우리딘; 5-옥시아세트산-우리딘 TP; 5-옥시아세트산-메틸 에스테르-우리딘 TP; N1-메틸-슈도-우라실; N1-에틸-슈도-우라실; 우리딘 5-옥시아세트산; 우리딘 5-옥시아세트산 메틸 에스테르; 3-(3-아미노-3-카복시프로필)-우리딘 TP; 5-(이소-펜테닐아미노메틸)-2-티오우리딘 TP; 5-(이소-펜테닐아미노메틸)-2'-0-메틸우리딘 TP; 5-(이소-펜테닐아미노메틸)우리딘 TP; 5-프로피닐 우라실; α-티오-우리딘; 1 (아미노알킬아미노-카보닐에틸레닐)-2(티오)-슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카보닐에틸레닐)-2,4-(디티오)슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카보닐에틸레닐)-4 (티오)슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카보닐에틸레닐)-슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸레닐)-2(티오)-슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸레닐)-2,4-(디티오)슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸레닐)-4 (티오)슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸레닐)-슈도우라실; 1 치환된 2(티오)-슈도우라실; 1 치환된 2,4-(디티오)슈도우라실; 1 치환된 4 (티오)슈도우라실; 1 치환된 슈도우라실; 1-(아미노알킬아미노-카보닐에틸레닐)-2-(티오)-슈도우라실; 1-메틸-3-(3-아미노-3-카복시프로필) 슈도우리딘 TP; 1-메틸-3-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도-UTP; 1-메틸-슈도-UTP; 1-에틸-슈도-UTP; 2(티오)슈도우라실; 2' 테옥시 우리딘; 2' 플루오로우리딘; 2-(티오)우라실; 2,4-(디티오)슈도우라실; 2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루로-구아노신; 2'-아미노-2'-테옥시-UTP; 2'-아지도-2'-테옥시-UTP; 2'-아지도-테옥시우리딘 TP; 2'-0-메틸슈도우리딘; 2' 테옥시 우리딘; 2' 플루오로우리딘; 2'-테옥시-2'-a-아미노우리딘 TP; 2'-테옥시-2'-a-아지도우리딘 TP; 2-메틸슈도우리딘; 3 (3 아미노-3 카복시프로필)우라실; 4 (티오)슈도우라실; 4-(티오)슈도우라실; 4-(티오)우라실; 4-티오우라실; 5 (1,3-디아졸-1-알킬)우라실; 5 (2-아미노프로필)우라실; 5 (아미노알킬)우라실; 5 (디메틸아미노알킬)우라실; 5 (구아니디늄알킬)우라실; 5 (메톡시카보닐메틸)-2-(티오)우라실; 5 (메톡시카보닐-메틸)우라실; 5 (메틸) 2 (티오)우라실; 5 (메틸) 2,4 (디티오)우라실; 5 (메틸) 4 (티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-2,4 (디티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-4 (티오)우라실; 5 (프로피닐)우라실; 5 (트리플루오로메틸)우라실; 5-(2-아미노프로필)우라실; 5-(알킬)-2-(티오)슈도우라실; 5-(알킬)-2,4 (디티오)슈도우라실; 5-(알킬)-4 (티오)슈도우라실; 5-(알킬)슈도우라실; 5-(알킬)우라실; 5-(알킬)우라실; 5-(알킬)우라실; 5-(알킬)우라실; 5-(시아노알킬)우라실; 5-(디아킬아미노알킬)우라실; 5-(디메틸아미노알킬)우라실; 5-(구아니디늄알킬)우라실; 5-(할로)우라실; 5-(1,3-디아졸-1-알킬)우라실; 5-(메톡시)우라실; 5-(메톡시카보닐메틸)-2-(티오)우라실; 5-(메톡시카보닐-메틸)우라실; 5-(메틸) 2(티오)우라실; 5-(메틸) 2,4 (디티오)우라실; 5-(메틸) 4 (티오)우라실; 5-(메틸)-2-(티오)슈도우라실; 5-(메틸)-2,4 (디티오)슈도우라실; 5-(메틸)-4 (티오)슈도우라실; 5-(메틸)슈도우라실; 5-(메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실; 5-(메틸아미노메틸)-2,4(디티오)우라실; 5-(메틸아미노메틸)-4-(티오)우라실; 5-(프로피닐)우라실; 5-(트리플루오로메틸)우라실; 5-아미노알릴-우리딘; 5-브로모-우리딘; 5-아이오도-우리딘; 5-우라실; 6 (아조)우라실; 6-(아조)우라실; 6-아자-우리딘; 아릴아미노-우라실; 아자 우라실; 데아자 우라실; N3 (메틸)우라실; 슈도-UTP-1-2-에탄산; 슈도우라실; 4-티오-슈도-UTP; 1-카복시메틸-슈도우리딘; 1-메틸-1-데아자-슈도우리딘; 1-프로피닐-우리딘; 1-타우리노메틸-1-메틸-우리딘; 1-타우리노메틸-4-티오-우리딘; 1-타우리노메틸-슈도우리딘; 2-메톡시-4-티오-슈도우리딘; 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘; 2-티오-1-메틸-슈도우리딘; 2-티오-5-아자-우리딘; 2-티오-디하이드로슈도우리딘; 2-티오-디하이드로우리딘; 2-티오-슈도우리딘; 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘; 4-메톡시-슈도우리딘; 4-티오-1-메틸-슈도우리딘; 4-티오-슈도우리딘; 5-아자-우리딘; 디하이드로슈도우리딘; (±)1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘 TP; (2R)-1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘 TP; (2S)-1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘 TP; (E)-5-(2-브로모-비닐)아라-우리딘 TP; (E)-5-(2-브로모-비닐)우리딘 TP; (Z)-5-(2-브로모-비닐)아라-우리딘 TP; (Z)-5-(2-브로모-비닐)우리딘 TP; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-슈도-UTP; 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)슈도우리딘 TP; 1-(2,2-디메톡시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(2,4,6-트리메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(2,4,6-트리메틸-벤질)슈도-UTP; 1-(2,4,6-트리메틸-페닐)슈도-UTP; 1-(2-아미노-2-카복시에틸)슈도-UTP; 1-(2-아미노-에틸)슈도-UTP; 1-(2-하이드록시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(2-메톡시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(3,4-비스-트리플루오로메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(3,4-디메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도-UTP; 1-(3-아미노-프로필)슈도-UTP; 1-(3-사이클로프로필-프로프-2-vn임)슈도우

리딘 TP; 1-(4-아미노-4-카복시부틸)슈도-UTP; 1-(4-아미노-벤질)슈도-UTP; 1-(4-아미노-부틸)슈도-UTP; 1-(4-아미노-페닐)슈도-UTP; 1-(4-아지도벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-브로모벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-클로로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-플루오로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-아이오도벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메탄설폰닐벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메톡시-벤질)슈도-UTP; 1-(4-메톡시-페닐)슈도-UTP; 1-(4-메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메틸-벤질)슈도-UTP; 1-(4-니트로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-니트로-벤질)슈도-UTP; 1-(4-니트로-페닐)슈도-UTP; 1-(4-티오메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-트리플루오로메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-트리플루오로메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(5-아미노-펜틸)슈도-UTP; 1-(6-아미노-헥실)슈도-UTP; 1,6-디메틸-슈도-UTP; 1-[3-(2-{2-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-프로피오닐]슈도우리딘 TP; 1-{3-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-프로피오닐 } 슈도우리딘 TP; 1-아세틸슈도우리딘 TP; 1-알킬-6-(1-프로피닐)-슈도-UTP; 1-알킬-6-(2-프로피닐)-슈도-UTP; 1-알킬-6-알릴-슈도-UTP; 1-알킬-6-에틸닐-슈도-UTP; 1-알킬-6-호모알릴-슈도-UTP; 1-알킬-6-비닐-슈도-UTP; 1-알릴슈도우리딘 TP; 1-아미노메틸-슈도-UTP; 1-벤조일슈도우리딘 TP; 1-벤질옥시메틸슈도우리딘 TP; 1-벤질-슈도-UTP; 1-바이오틴-PEG2-슈도우리딘 TP; 1-바이오틴슈도우리딘 TP; 1-부틸-슈도-UTP; 1-시아노메틸슈도우리딘 TP; 1-사이클로부틸메틸-슈도-UTP; 1-사이클로부틸-슈도-UTP; 1-사이클로헥실메틸-슈도-UTP; 1-사이클로헥실-슈도-UTP; 1-사이클로옥틸메틸-슈도-UTP; 1-사이클로옥틸-슈도-UTP; 1-사이클로펜틸메틸-슈도-UTP; 1-사이클로펜틸-슈도-UTP; 1-사이클로프로필메틸-슈도-UTP; 1-사이클로프로필-슈도-UTP; 1-에틸-슈도-UTP; 1-헥실-슈도-UTP; 1-호모알릴슈도우리딘 TP; 1-하이드록시메틸슈도우리딘 TP; 1-이소-프로필-슈도-UTP; 1-Me-2-티오-슈도-UTP; 1-Me-4-티오-슈도-UTP; 1-Me-알파-티오-슈도-UTP; 1-메탄설폰닐메틸슈도우리딘 TP; 1-메톡시메틸슈도우리딘 TP; 1-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)슈도-UTP; 1-메틸-6-(4-모폴리노)-슈도-UTP; 1-메틸-6-(4-티오모폴리노)-슈도-UTP; 1-메틸-6-(치환된 페닐)슈도-UTP; 1-메틸-6-아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-아지도-슈도-UTP; 1-메틸-6-브로모-슈도-UTP; 1-메틸-6-부틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-클로로-슈도-UTP; 1-메틸-6-시아노-슈도-UTP; 1-메틸-6-디메틸아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-에톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-에틸카복실레이트-슈도-UTP; 1-메틸-6-에틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-플루오로-슈도-UTP; 1-메틸-6-포르밀-슈도-UTP; 1-메틸-6-하이드록시아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-하이드록시-슈도-UTP; 1-메틸-6-아이오도-슈도-UTP; 1-메틸-6-이소-프로필-슈도-UTP; 1-메틸-6-메톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-메틸아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-페닐-슈도-UTP; 1-메틸-6-프로필-슈도-UTP; 1-메틸-6-tert-부틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-트리플루오로메톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-트리플루오로메틸-슈도-UTP; 1-모폴리노메틸슈도우리딘 TP; 1-펜틸-슈도-UTP; 1-페닐-슈도-UTP; 1-피발로일슈도우리딘 TP; 1-프로파르길슈도우리딘 TP; 1-프로필-슈도-UTP; 1-프로피닐-슈도우리딘; 1-p-톨릴-슈도-UTP; 1-tert-부틸-슈도-UTP; 1-티오메톡시메틸슈도우리딘 TP; 1-티오모폴리노메틸슈도우리딘 TP; 1-트리플루오로아세틸슈도우리딘 TP; 1-트리플루오로메틸-슈도-UTP; 1-비닐슈도우리딘 TP; 2,2'-안하이드로-우리딘 TP; 2'-브로모-데옥시우리딘 TP; 2'-F-5-메틸-2'-데옥시-UTP; 2'-OMe-5-Me-UTP; 2'-OMe-슈도-UTP; 2'-a-에틸닐우리딘 TP; 2'-a-트리플루오로메틸우리딘 TP; 2'-b-에틸닐우리딘 TP; 2'-b-트리플루오로메틸우리딘 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시우리딘 TP; 2-메톡시-4-티오-우리딘; 2-메톡시우리딘; 2'-O-메틸-5-(1-프로피닐)우리딘 TP; 3-알킬-슈도-UTP; 4'-아지도우리딘 TP; 4'-탄소환형 우리딘 TP; 4'-에틸닐우리딘 TP; 5-(1-프로피닐)아라-우리딘 TP; 5-(2-푸라닐)우리딘 TP; 5-시아노우리딘 TP; 5-디메틸아미노우리딘 TP; 5'-호모-우리딘 TP; 5'-아이오도-2'-플루오로-데옥시우리딘 TP; 5-페닐에틸닐우리딘 TP; 5-트리뷰테로메틸-6-듀테로우리딘 TP; 5-트리플루오로메틸-우리딘 TP; 5-비닐아라우리딘 TP; 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-슈도-UTP; 6-(4-모폴리노)-슈도-UTP; 6-(4-티오모폴리노)-슈도-UTP; 6-(치환된-페닐)-슈도-UTP; 6-아미노-슈도-UTP; 6-아지도-슈도-UTP; 6-브로모-슈도-UTP; 6-부틸-슈도-UTP; 6-클로로-슈도-UTP; 6-시아노-슈도-UTP; 6-디메틸아미노-슈도-UTP; 6-에톡시-슈도-UTP; 6-에틸카복실레이트-슈도-UTP; 6-에틸-슈도-UTP; 6-플루오로-슈도-UTP; 6-포르밀-슈도-UTP; 6-하이드록시아미노-슈도-UTP; 6-하이드록시-슈도-UTP; 6-아이오도-슈도-UTP; 6-이소-프로필-슈도-UTP; 6-메톡시-슈도-UTP; 6-메틸아미노-슈도-UTP; 6-메틸-슈도-UTP; 6-페닐-슈도-UTP; 6-페닐-슈도-UTP; 6-프로필-슈도-UTP; 6-tert-부틸-슈도-UTP; 6-트리플루오로메톡시-슈도-UTP; 6-트리플루오로메틸-슈도-UTP; 알파-티오-슈도-UTP; 슈도우리딘 1-(4-메틸벤젠설포산) TP; 슈도우리딘 1-(4-메틸벤조산) TP; 슈도우리딘 TP 1-[3-(2-에톡시)]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-(2-(2-[2-(2-에톡시)-에톡시]-에톡시)-에톡시)]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-(2-(2-[2-(2-에톡시)-에톡시]-에톡시)-에톡시)]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-(2-(2-[2-에톡시]-에톡시)-에톡시)]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-메틸포스폰산; 슈도우리딘 TP 1-메틸포스폰산 디에틸 에스테르; 슈도-UTP-N1-3-프로피온산; 슈도-UTP-N1-4-부탄산; 슈도-UTP-N1-5-펜탄산; 슈도-UTP-N1-6-헥산산;

유도-UTP-N1-7-헵탄산; 유도-UTP-N1-메틸-p-벤조산; 유도-UTP-N1-p-벤조산; 와이부토신; 하이드록시와이부토신; 이소와이오신; 퍼옥시와이부토신; 변형되지 않은 하이드록시와이부토신; 4-데메틸와이오신; 2,6-(디아미노)퓨린; 1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜옥사진-1-일; 1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일; 1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜옥사진-1-일; 1,3,5-(트리아자)-2,6-(디옥사)-나프탈렌; 2 (아미노)퓨린; 2,4,5-(트리메틸)페닐; 2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루로-시티딘; 2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루로-아데닌; 2'메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루로-우리딘; 2'-아미노-2'-데옥시리보스; 2-아미노-6-클로로-퓨린; 2-아자-이노시닐; 2'-아지도-2'-데옥시리보스; 2'플루오로-2'-데옥시리보스; 2'-플루오로-변형된 염기; 2'-O-메틸-리보오스; 2-옥소-7-아미노피리도피리미딘-3-일; 2-옥소-피리도피리미딘-3-일; 2-피리디논; 3 니트로피롤; 3-(메틸)-7-(프로피닐)이소카보스티릴릴; 3-(메틸)이소카보스티릴릴; 4-(플루오로)-6-(메틸)벤즈이미다졸; 4-(메틸)벤즈이미다졸; 4-(메틸)인돌릴; 4,6-(디메틸)인돌릴; 5 니트로인돌; 5 치환된 피리미딘; 5-(메틸)이소카보스티릴릴; 5-니트로인돌; 6-(아자)피리미딘; 6-(아조)티민; 6-(메틸)-7-(아자)인돌릴; 6-클로로-퓨린; 6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜옥사진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜옥사진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜옥사진-1-일; 7-(아자)인돌릴; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜옥사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜옥사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜옥사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜옥사진-1-일; 7-(프로피닐)이소카보스티릴릴; 7-(프로피닐)이소카보스티릴릴, 프로피닐-7-(아자)인돌릴; 7-데아자-이노시닐; 7-치환된 1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜옥사진-1-일; 7-치환된 1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜옥사진-1-일; 9-(메틸)-이미디조피리디닐; 아미노인돌릴; 안트라세닐; 비스-오르토-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 비스-오르토-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 디플루오로톨릴; 하이포잔틴; 이미디조피리디닐; 이노시닐; 이소카보스티릴릴; 이소구아니신; N2-치환된 퓨린; N6-메틸-2-아미노-퓨린; N6-치환된 퓨린; N-알킬화된 유도체; 나프탈레닐; 니트로벤즈이미다졸릴; 니트로이미다졸릴; 니트로인다졸릴; 니트로피라졸릴; 뉴볼라린; O6-치환된 퓨린; O-알킬화된 유도체; 오르토-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 오르토-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 옥스포마이신 TP; 파라-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 파라-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 펜타세닐; 펜안트라세닐; 페닐; 프로피닐-7-(아자)인돌릴; 피레닐; 피리도피리미딘-3-일; 피리도피리미딘-3-일, 2-옥소-7-아미노-피리도피리미딘-3-일; 피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 피롤로피리미디닐; 피롤로피리지닐; 스틸벤질; 치환된 1,2,4-트리아졸; 테트라세닐; 투베르시딘; 잔틴; 크산토신-5'-TP; 2-티오-제볼라린; 5-아자-2-티오-제볼라린; 7-데아자-2-아미노-퓨린; 피리딘-4-온 리보뉴클레오사이드; 2-아미노-리보사이드-TP; 포마이신 A TP; 포마이신 B TP; 피롤로신 TP; 2'-OH-아라-아데노신 TP; 2'-OH-아라-시티딘 TP; 2'-OH-아라-우리딘 TP; 2'-OH-아라-구아노신 TP; 5-(2-카보메톡시비닐)우리딘 TP; 및 N6-(19-아미노-펜타옥사노나데실)아데노신 TP.

[0207] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 상기 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종 (예를 들면, 2, 3, 4 또는 그 초과 종의) 조합을 포함한다.

[0208] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드) 중 변형된 핵염기는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 슈도우리딘 (ψ), 2-티오우리딘 (s2U), 4'-티오우리딘, 5-메틸시토신, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-디하이드로슈도우리딘, 2-티오-디하이드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 디하이드로슈도우리딘, 5-메틸우리딘, 5-메톡시우리딘, 2'-O-메틸 우리딘, 1-메틸-슈도우리딘 (m1 ψ), 1-에틸-슈도우리딘 (e1 ψ), 5-메톡시-우리딘 (m5U), 5-메틸-시티딘 (m5C), α -티오-구아노신, α -티오-아데노신, 5-시아노 우리딘, 4'-티오 우리딘 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데노신 (m1A), 2-메틸-아데닌 (m2A), N6-메틸-아데노신 (m6A), 및 2,6-디아미노퓨린, (I), 1-메틸-이노신 (m1I), 와이오신 (imG), 메틸와이오신 (mimG), 7-데아자-구아노신, 7-시아노-7-데아자-구아노신 (preQ0), 7-아미노메틸-7-데아자-구아노신 (preQ1), 7-메틸-구아노신 (m7G), 1-메틸-구아노신 (m1G), 8-옥소-구아노신, 7-메틸-8-옥소-구아노신, 2,8-디메틸아데노신, 2-제라닐티오우리딘, 2-라이시딘, 2-셀레노우리딘, 3-(3-아미노-3-카복시프로필)-5,6-디하이드로우리딘, 3-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도우리딘, 3-메틸슈도우리딘, 5-(카복시하이드록시메틸)-2'-O-메틸우리딘 메틸 에스테르, 5-아미노메틸-2-제라닐티오우리딘, 5-아미노메틸-2-셀레노우리딘, 5-아미노메틸우리딘, 5-카바모일하이드록시메틸우리딘, 5-카바모일

메틸-2-티오우리딘, 5-카복시메틸-2-티오우리딘, 5-카복시메틸아미노메틸-2-제라닐티오우리딘, 5-카복시메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘, 5-시아노메틸우리딘, 5-하이드록시시티딘, 5-메틸아미노메틸-2-제라닐티오우리딘, 7-아미노카복시프로필-테메틸와이오신, 7-아미노카복시프로필와이오신, 7-아미노카복시프로필와이오신 메틸 에스테르, 8-메틸아데노신, N4,N4-디메틸시티딘, N6-포르밀아데노신, N6-하이드록시메틸아데노신, 아그마티딘, 환형 N6-트레오닐카바모일아데노신, 글루타밀-케우오신(변형된 하이드록시와이부토신 하에서 메틸화됨(, N4,N4,2' -O-트리메틸시티딘, 제라닐화된 5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 제라닐화된 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, Qbase, preQ0base, preQ1base, 및 이들의 2중 이상의 조합. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 슈도우리딘, 1-메틸-슈도우리딘, 1-에틸-슈도우리딘, 5-메틸시토신, 5-메톡시우리딘, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리리보뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리리보뉴클레오타이드)는 상기 언급된 변형된 핵염기의 적어도 2 (예를 들면, 2, 3, 4 또는 그 초과)의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 상기 언급된 변형된 핵염기의 적어도 2 (예를 들면, 2, 3, 4 또는 그 초과)의 조합을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드) 중 변형된 핵염기는 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ), 1-에틸-슈도우리딘 (e1ψ), 5-메톡시-우리딘 (mo5U), 5-메틸-시티딘 (m5C), 슈도우리딘 (ψ), α-티오-구아노신 및 α-티오-아데노신으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드는 화학적 변형을 상기 언급된 변형된 핵염기의 적어도 2 (예를 들면, 2, 3, 4 또는 그 초과)의 조합을 포함한다.

[0210] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 슈도우리딘 (ψ) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 1-에틸-슈도우리딘 (e1ψ)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 1-에틸-슈도우리딘 (e1ψ) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 2-티오우리딘 (s2U)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 2-티오우리딘 및 5-메틸-시티딘 (m5C)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 메톡시-우리딘 (mo5U)을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 5-메톡시-우리딘 (mo5U) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 2'-O-메틸 우리딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 2'-O-메틸 우리딘 및 5-메틸-시티딘 (m5C)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 N6-메틸-아데노신 (m6A)를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리리보뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA, 예컨대 mRNA)는 N6-메틸-아데노신 (m6A) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)를 포함한다.

[0211] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 특정한 변형으로 균일하게 변형된다 (예를 들면, 완전히 변형된다, 전체 서열에 걸쳐 변형된다). 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드는 1-메틸-슈도우리딘로 균일하게 변형될 수 있는데, 이는 mRNA 서열 중 모든 우리딘 잔기가 1-메틸-슈도우리딘에 의해 대체된다는 것을 의미한다. 유사하게, 폴리뉴클레오타이드는 변형된 잔기 예컨대 상기에 제시된 것들에 의한 대체에 의해 서열에 존재하는 임의의 유형의 뉴클레오사이드 잔기에 대해 균일하게 변형될 수 있다.

[0212] 변형된 시토신을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 N4-아세틸-시티딘 (ac4C), 5-메틸-시티딘 (m5C), 5-할로-시티딘 (예를 들면, 5-아이오도-시티딘), 5-하이드록시메틸-시티딘 (hm5C), 1-메틸-슈도이소시티딘, 2-티오-시티딘 (s2C), 및 2-티오-5-메틸-시티딘을 포함한다.

[0213] 일부 구현예에서, 변형된 핵염기는 변형된 우리딘이다. 변형된 우리딘을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ), 1-에틸-슈도우리딘 (e1ψ), 5-메톡시 우리딘, 2-티오 우리딘, 5-시아노우리딘, 2'-O-메틸 우리딘, 및 4'-티오 우리딘을 포함한다.

[0214] 일부 구현예에서, 변형된 핵염기는 변형된 아데닌이다. 변형된 아데닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데노신 (m1A), 2-메틸-아데닌 (m2A), 및 N6-메틸-아데노신 (m6A)를 포함한다.

- [0215] 일부 구현예에서, 변형된 핵염기는 변형된 구아닌이다. 변형된 구아닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 이노신 (I), 1-메틸-이노신 (mI), 와리오신 (imG), 메틸와리오신 (mimG), 7-테아자-구아노신, 7-시아노-7-테아자-구아노신 (preQ0), 7-아미노메틸-7-테아자-구아노신 (preQ1), 7-메틸-구아노신 (m7G), 1-메틸-구아노신 (m1G), 8-옥소-구아노신, 및 7-메틸-8-옥소-구아노신을 포함한다.
- [0216] 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 분자의 전장을 따라 부분적으로 또는 완전히 변형될 수 있다. 예를 들면, 뉴클레오타이드 (예를 들면, 퓨린 또는 피리미딘, 또는 A, G, U, C 중 임의의 1종 이상 또는 모두)의 1종 이상 또는 모두 또는 주어진 유형은 본 발명의 폴리뉴클레오타이드, 또는 그것의 주어진 예정된 서열 영역 (예를 들면, polyA 테일을 포함하거나 제외한 mRNA에서) 균일하게 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 (또는 그것의 주어진 서열 영역에서) 모든 뉴클레오타이드 X는 변형된 뉴클레오타이드이고, 여기서 X는 뉴클레오타이드 A, G, U, C 중 임의의 하나, 또는 조합 A+G, A+U, A+C, G+U, G+C, U+C, A+G+U, A+G+C, G+U+C 또는 A+G+C 중 임의의 하나일 수 있다.
- [0217] 폴리뉴클레오타이드는 하기를 함유할 수 있다: 약 1% 내지 약 100% 변형된 뉴클레오타이드 (전반적인 뉴클레오타이드 함량, 또는 뉴클레오타이드의 1종 이상의 유형, 즉, A, G, U 또는 C 중 임의의 1종 이상과 관련하여) 또는 임의의 개입 백분율 (예를 들면, 1% 내지 20%, 1% 내지 25%, 1% 내지 50%, 1% 내지 60%, 1% 내지 70%, 1% 내지 80%, 1% 내지 90%, 1% 내지 95%, 10% 내지 20%, 10% 내지 25%, 10% 내지 50%, 10% 내지 60%, 10% 내지 70%, 10% 내지 80%, 10% 내지 90%, 10% 내지 95%, 10% 내지 100%, 20% 내지 25%, 20% 내지 50%, 20% 내지 60%, 20% 내지 70%, 20% 내지 80%, 20% 내지 90%, 20% 내지 95%, 20% 내지 100%, 50% 내지 60%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 50% 내지 90%, 50% 내지 95%, 50% 내지 100%, 70% 내지 80%, 70% 내지 90%, 70% 내지 95%, 70% 내지 100%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 80% 내지 100%, 90% 내지 95%, 90% 내지 100%, 및 95% 내지 100%). 임의의 잔여 백분율은 비변형된 A, G, U, 또는 C의 존재에 의해 설명되는 거승로 이해될 것이다.
- [0218] 폴리뉴클레오타이드는 최소로 1% 및 최대 100% 변형된 뉴클레오타이드, 또는 임의의 개입 백분율, 예컨대 적어도 5% 변형된 뉴클레오타이드, 적어도 10% 변형된 뉴클레오타이드, 적어도 25% 변형된 뉴클레오타이드, 적어도 50% 변형된 뉴클레오타이드, 적어도 80% 변형된 뉴클레오타이드, 또는 적어도 90% 변형된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드는 변형된 피리미딘 예컨대 변형된 우라실 또는 시토신을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 중 우라실의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100%는 변형된 우라실 (예를 들면, 5-치환된 우라실)로 대체된다. 변형된 우라실은 단일 특유의 구조를 갖는 화합물에 의해 대체될 수 있거나 상이한 구조 (예를 들면, 2, 3, 4 또는 그 초과 개의 특유의 구조)를 갖는 복수의 화합물에 의해 대체될 수 있다. 일부 구현예, 폴리뉴클레오타이드 중 시토신의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100%는 변형된 시토신 (예를 들면, 5-치환된 시토신)로 대체된다. 변형된 시토신은 단일 특유의 구조를 갖는 화합물에 의해 대체될 수 있거나, 상이한 구조 (예를 들면, 2, 3, 4 또는 그 초과 개의 특유의 구조)를 갖는 복수의 화합물에 의해 대체될 수 있다.
- [0219] 일부 구현예에서, 변형된 핵염기는 변형된 우라실이다. 변형된 우라실을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 하기를 포함한다: 슈도우리딘 (ψ), 피리딘-4-온 리보뉴클레오사이드, 5-아자-우리딘, 6-아자-우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-우리딘 (s^2U), 4-티오-우리딘 (s^4U), 4-티오-슈도우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 5-하이드록시-우리딘 (ho^5U), 5-아미노알릴-우리딘, 5-할로-우리딘 (예를 들어, 5-아이오도-우리딘 또는 5-브로모-우리딘), 3-메틸-우리딘 (m^3U), 5-메톡시-우리딘 (mo^5U), 우리딘 5-옥시아세트산 (cmo^5U), 우리딘 5-옥시아세트산 메틸 에스테르 ($mcmo^5U$), 5-카복시메틸-우리딘 (cm^5U), 1-카복시메틸-슈도우리딘, 5-카복시하이드록시메틸-우리딘 (chm^5U), 5-카복시하이드록시메틸-우리딘 메틸 에스테르 ($mchm^5U$), 5-메톡시카보닐메틸-우리딘 (mcm^5U), 5-메톡시카보닐메틸-2-티오-우리딘 (mcm^5s^2U), 5-아미노메틸-2-티오-우리딘 (nm^5s^2U), 5-메틸아미노메틸-우리딘 (mnm^5U), 5-메틸아미노메틸-2-티오-우리딘 (mnm^5s^2U), 5-메틸아미노메틸-2-셀레노-우리딘 (mnm^5se^2U), 5-카바모일메틸-우리딘 (ncm^5U), 5-카복시메틸아미노메틸-우리딘 ($cmnm^5U$), 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오-우리딘 ($cmnm^5s^2U$), 5-프로피닐-우리딘, 1-프로피닐-슈도우리딘, 5-타우리노메틸-우리딘 (τm^5U), 1-타우리노메틸-슈도우리딘, 5-타우리노메틸-2-티오-우리딘 (τm^5s^2U), 1-타우리노메틸-4-티오-슈도우리딘, 5-메틸-우리딘 (핵염기 테옥시티민을 갖는 m^5U), 1-메틸-슈도우리딘 ($m^1\psi$), 1-에틸-슈도우리딘 ($e1\psi$), 5-메틸-2-티오-우리딘 (m^5s^2U), 1-

메틸-4-티오-슈도우리딘 ($m^1s^4\psi$), 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 3-메틸-슈도우리딘 ($m^3\psi$), 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 디하이드로우리딘 (D), 디하이드로슈도우리딘, 5,6-디하이드로우리딘, 5-메틸-디하이드로우리딘 (m^5D), 2-티오-디하이드로우리딘, 2-티오-디하이드로슈도우리딘, 2-메톡시-우리딘, 2-메톡시-4-티오-우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, N1-메틸-슈도우리딘, 3-(3-아미노-3-카복시프로필)우리딘 (acp^3U), 1-메틸-3-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도우리딘 ($acp^3\psi$), 5-(이소펜테닐아미노메틸)우리딘 (inm^5U), 5-(이소펜테닐아미노메틸)-2-티오-우리딘 (inm^5s^2U), α -티오-우리딘, 2'-O-메틸-우리딘 (Um), 5,2'-O-디메틸-우리딘 (m^5Um), 2'-O-메틸-슈도우리딘 (ψm), 2-티오-2'-O-메틸-우리딘 (s^2Um), 5-메톡시카보닐메틸-2'-O-메틸-우리딘 (mcm^5Um), 5-카바모일메틸-2'-O-메틸-우리딘 (ncm^5Um), 5-카복시메틸아미노메틸-2'-O-메틸-우리딘 ($cmnm^5Um$), 3,2'-O-디메틸-우리딘 (m^3Um), 및 5-(이소펜테닐아미노메틸)-2'-O-메틸-우리딘 (inm^5Um), 1-티오-우리딘, 테옥시티미딘, 2'-F-아라-우리딘, 2'-F-우리딘, 2'-OH-아라-우리딘, 5-(2-카보메톡시비닐) 우리딘, 및 5-[3-(1-E-프로페닐아미노)]우리딘.

[0220]

일부 구현예에서, 변형된 핵염기는 변형된 시토신이다. 변형된 시토신을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 하기를 포함한다: 5-아자-시티딘, 6-아자-시티딘, 슈도이소시티딘, 3-메틸-시티딘 (m^3C), N4-아세틸-시티딘 (ac^4C), 5-포르밀-시티딘 (f^5C), N4-메틸-시티딘 (m^4C), 5-메틸-시티딘 (m^5C), 5-할로-시티딘 (예를 들어, 5-아이오도-시티딘), 5-하이드록시메틸-시티딘 (hm^5C), 1-메틸-슈도이소시티딘, 피롤로-시티딘, 피롤로-슈도이소시티딘, 2-티오-시티딘 (s^2C), 2-티오-5-메틸-시티딘, 4-티오-슈도이소시티딘, 4-티오-1-메틸-슈도이소시티딘, 4-티오-1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘, 1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘, 제볼라린, 5-아자-제볼라린, 5-메틸-제볼라린, 5-아자-2-티오-제볼라린, 2-티오-제볼라린, 2-메톡시-시티딘, 2-메톡시-5-메틸-시티딘, 4-메톡시-슈도이소시티딘, 4-메톡시-1-메틸-슈도이소시티딘, 라이시딘 (k_2C), α -티오-시티딘, 2'-O-메틸-시티딘 (Cm), 5,2'-O-디메틸-시티딘 (m^5Cm), N4-아세틸-2'-O-메틸-시티딘 (ac^4Cm), N4,2'-O-디메틸-시티딘 (m^4Cm), 5-포르밀-2'-O-메틸-시티딘 (f^5Cm), N4,N4,2'-O-트리메틸-시티딘 (m^4_2Cm), 1-티오-시티딘, 2'-F-아라-시티딘, 2'-F-시티딘, 및 2'-OH-아라-시티딘.

[0221]

일부 구현예에서, 변형된 핵염기는 변형된 아데닌이다. 변형된 아데닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 하기를 포함한다: 2-아미노-퓨린, 2, 6-디아미노퓨린, 2-아미노-6-할로-퓨린 (예를 들어, 2-아미노-6-클로로-퓨린), 6-할로-퓨린 (예를 들어, 6-클로로-퓨린), 2-아미노-6-메틸-퓨린, 8-아지도-아데노신, 7-데아자-아데닌, 7-데아자-8-아자-아데닌, 7-데아자-2-아미노-퓨린, 7-데아자-8-아자-2-아미노-퓨린, 7-데아자-2,6-디아미노퓨린, 7-데아자-8-아자-2,6-디아미노퓨린, 1-메틸-아데노신 (m^1A), 2-메틸-아데닌 (m^2A), N6-메틸-아데노신 (m^6A), 2-메틸티오-N6-메틸-아데노신 (ms^2m^6A), N6-이소펜테닐-아데노신 (i^6A), 2-메틸티오-N6-이소펜테닐-아데노신 (ms^2i^6A), N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신 (io^6A), 2-메틸티오-N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신 (ms^2io^6A), N6-글라이시닐카바모일-아데노신 (g^6A), N6-트레오닐카바모일-아데노신 (t^6A), N6-메틸-N6-트레오닐카바모일-아데노신 (m^6t^6A), 2-메틸티오-N6-트레오닐카바모일-아데노신 (ms^2g^6A), N6,N6-디메틸-아데노신 (m^6_2A), N6-하이드록시노르발릴카바모일-아데노신 (hn^6A), 2-메틸티오-N6-하이드록시노르발릴카바모일-아데노신 (ms^2hn^6A), N6-아세틸-아데노신 (ac^6A), 7-메틸-아데닌, 2-메틸티오-아데닌, 2-메톡시-아데닌, α -티오-아데노신, 2'-O-메틸-아데노신 (Am), N6,2'-O-디메틸-아데노신 (m^6Am), N6,N6,2'-O-트리메틸-아데노신 (m^6_2Am), 1,2'-O-디메틸-아데노신 (m^1Am), 2'-O-리보실아데노신 (포스페이트) ($Ar(p)$), 2-아미노-N6-메틸-퓨린, 1-티오-아데노신, 8-아지도-아데노신, 2'-F-아라-아데노신, 2'-F-아데노신, 2'-OH-아라-아데노신, 및 N6-(19-아미노-펜타옥사사노데실)-아데노신.

[0222]

일부 구현예에서, 변형된 핵염기는 변형된 구아닌이다. 변형된 구아닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 하기를 포함한다: 이노신 (I), 1-메틸-이노신 (m^1I), 와이오신 (imG), 메틸와이오신 ($mimG$), 4-데메틸-와

이오신 (imG-14), 이소와이오신 (imG2), 와이부토신 (yW), 퍼옥시와이부토신 (o₂yW), 변형된 하이드록시와이부토신 (OhyW*) 하의 하이드록시와이부토신 (OhyW), 7-데아자-구아노신, 퀘우오신 (Q), 에폭시퀘우오신 (oQ), 갈락토실-퀘우오신 (galQ), 만노실-퀘우오신 (manQ), 7-시아노-7-데아자-구아노신 (preQ₀), 7-아미노메틸-7-데아자-구아노신 (preQ₁), 아케오신 (G⁺), 7-데아자-8-아자-구아노신, 6-티오-구아노신, 6-티오-7-데아자-구아노신, 6-티오-7-데아자-8-아자-구아노신, 7-메틸-구아노신 (m⁷G), 6-티오-7-메틸-구아노신, 7-메틸-이노신, 6-메톡시-구아노신, 1-메틸-구아노신 (m¹G), N2-메틸-구아노신 (m²G), N2,N2-디메틸-구아노신 (m²₂G), N2,7-디메틸-구아노신 (m^{2,7}G), N2, N2,7-디메틸-구아노신 (m^{2,2,7}G), 8-옥소-구아노신, 7-메틸-8-옥소-구아노신, 1-메틸-6-티오-구아노신, N2-메틸-6-티오-구아노신, N2,N2-디메틸-6-티오-구아노신, α-티오-구아노신, 2'-O-메틸-구아노신 (Gm), N2-메틸-2'-O-메틸-구아노신 (m²Gm), N2,N2-디메틸-2'-O-메틸-구아노신 (m²₂Gm), 1-메틸-2'-O-메틸-구아노신 (m¹Gm), N2,7-디메틸-2'-O-메틸-구아노신 (m^{2,7}Gm), 2'-O-메틸-이노신 (Im), 1,2'-O-디메틸-이노신 (m¹Im), 2'-O-리보실구아노신 (포스페이트) (Gr(p)), 1-티오-구아노신, O6-메틸-구아노신, 2'-F-아라-구아노신, 및 2'-F-구아노신.

[0223] 따라서, 일부 구현예에서, RNA 백신은 5'UTR 요소를 포함하고, 선택적으로 코돈 최적화된 열린 해독틀, 및 3'UTR 요소, 폴리(A) 서열 및/또는 폴리아데닐화 신호 상기 RNA는 화학적으로 변형되지 않는다.

[0224] RSV RNA 백신 - RNA (예를 들면, mRNA)의 시험관내 전사

[0225] 본 발명의 RSV 백신은 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 mRNA (예를 들면, 변형된 mRNA)를 포함한다. mRNA는, 예를 들면, "시험관내 전사 템플레이트"로서 지칭된, 템플레이트 DNA로부터 시험관내 전사된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화학적 변형을 갖는다. 적어도 1종의 화학적 변형은, 명확히 비제한적으로, 본 명세서에서 기재된 임의의 변형을 포함할 수 있다.

[0226] RNA의 시험관내 전사는 당해 분야에서 공지되고 하기에서 기재된다: 국제 공개 WO/2014/152027(이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 예를 들면, 일부 구현예에서, RNA 전사체는 RNA 전사체를 생성하기 위해 시험관내 전사 반응에서 비-증폭된, 선형화된 DNA 템플레이트를 이용하여 생성된다. 일부 구현예에서, RNA 전사체는 효소 캡핑을 통해 캡핑된다. 일부 구현예에서, RNA 전사체는 크로마토그래피 방법, 예를 들면, 올리고 dT 기질의 이용에 의해 정제된다. 일부 구현예에서는 DNase의 이용을 배제한다. 일부 구현예에서, RNA 전사체는 요망된 화학의 뉴클레오타이드 트리포스페이트 및 T7 파아지 RNA 폴리머라제를 이용하는 효소 시험관내 전사 반응을 통해 관심 유전자에 대하여 코딩하는 비-증폭된, 선형 DNA 템플레이트로부터 합성된다. 임의의 수의 RNA 폴리머라제 또는 변이체는 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 폴리머라제는, 비제한적으로, 파아지 RNA 폴리머라제, 예를 들면, T7 RNA 폴리머라제, T3 RNA 폴리머라제, SP6 RNA 폴리머라제, 및/또는 돌연변이체 폴리머라제 예컨대, 비제한적으로, 화학적으로 변형된 핵산 및/또는 뉴클레오타이드를 포함하는, 변형된 핵산 및/또는 변형된 뉴클레오타이드를 편입시킬 수 있는 폴리머라제로부터 선택될 수 있다.

[0227] 일부 구현예에서, 비-증폭된, 선형화된 플라스미드 DNA는 시험관내 전사용 템플레이트 DNA로서 이용된다. 일부 구현예에서, 템플레이트 DNA는 단리된 DNA이다. 일부 구현예에서, 템플레이트 DNA는 cDNA이다. 일부 구현예에서, cDNA는 RNA 폴리뉴클레오타이드, 예를 들면, 비제한적으로 RSV RNA, 예를 들면 RSV mRNA의 역전사에 의해 형성된다. 일부 구현예에서, 세포, 예를 들면, 박테리아 세포, 예를 들면, E. 콜리, 예를 들면, DH-1 세포는 플라스미드 DNA 템플레이트로 형질감염된다. 일부 구현예에서, 형질감염된 세포는 그 다음 단리되고 정제되는 플라스미드 DNA를 복제하기 위해 배양된다. 일부 구현예에서, DNA 템플레이트는 관심 유전자에 작동가능하게 연결된 및 5' 위치한 RNA 폴리머라제 프로모터, 예를 들면, T7 프로모터를 포함한다.

[0228] 일부 구현예에서, 시험관내 전사 템플레이트는 5' 미번역된 (UTR) 영역을 인코딩하고, 열린 해독틀을 함유하고, 3' UTR 및 폴리A 테일을 인코딩한다. 시험관내 전사 템플레이트의 특정한 핵산 서열 조성 및 길이는 템플레이트에 의해 인코딩된 mRNA에 의존할 것이다.

[0229] "5' 미번역된 영역" (UTR)은 폴리펩타이드를 인코딩하지 않는 시작 코돈 (즉, 리보솜에 의해 번역된 mRNA 전사체의 제1 코돈)으로부터 직접적으로 업스트림 (즉, 5')인 mRNA의 영역을 지칭한다.

[0230] "3' 미번역된 영역" (UTR)은 폴리펩타이드를 인코딩하지 않는 정지 코돈 (즉, 번역의 종결을 신호하는 mRNA 전

사체의 코돈)으로부터 직접적으로 다운스트림 (즉, 3')인 mRNA의 영역을 지칭한다.

- [0231] "열린 해독틀"은 시작 코돈 (예를 들면, 메티오닌 (ATG))으로 개시하고, 정지 코돈 (예를 들면, TAA, TAG 또는 TGA)으로 종료하는 DNA의 연속 스트레치이고 폴리펩타이드를 인코딩한다.
- [0232] "폴리A 테일"은 다중 연속적인 아데노신 모노포스페이트를 함유하는 3' UTR로부터, 다운스트림, 예를 들면, 직접적으로 다운스트림 (즉, 3')인, mRNA의 영역이다. 폴리A 테일은 10 내지 300 아데노신 모노포스페이트를 함유할 수 있다. 예를 들면, 폴리A 테일은 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 또는 300 아데노신 모노포스페이트를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, polyA 테일은 50 내지 250 아데노신 모노포스페이트를 함유한다. 관련된 생물학적 설정에서 (예를 들면, 세포에서, 생체내), 폴리(A) 테일은, 예를 들면, 세포질에서 효소 분해로부터 mRNA를 보호하는 기능을 하고, 전사 종결, 및/또는 핵으로부터 mRNA의 유출, 및 번역을 돕는다.
- [0233] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 200 내지 3,000 뉴클레오타이드를 포함한다. 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드는 200 내지 500, 200 내지 1000, 200 내지 1500, 200 내지 3000, 500 내지 1000, 500 내지 1500, 500 내지 2000, 500 내지 3000, 1000 내지 1500, 1000 내지 2000, 1000 내지 3000, 1500 내지 3000, 또는 2000 내지 3000 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [0234] 치료 방법
- [0235] 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물), 방법, 키트 및 인간 및 다른 포유동물에서 RSV의 예방 및/또는 치료용 시약이 본 명세서에서 제공된다. RSV RNA 백신은 치료적 또는 예방적 제제로서 사용될 수 있다. 감염성 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 의약에서 사용될 수 있다. 예시적인 측면에서, 본 발명의 RSV RNA 백신은 RSV로부터의 예방적 보호를 제공하기 위해 사용된다. RSV로부터의 예방적 보호는 본 발명의 RSV RNA 백신의 투여 다음에 달성될 수 있다. 백신은 1회, 2회, 3회, 4회 이상 투여될 수 있지만, 상기 백신을 1회 투여하는 것이 충분할 것 같다 (선택적으로 이어서 단일 부스터). 치료 반응을 달성하기 위해 상기 백신을 감염된 개체에게 투여하는 것이 덜 바람직할 수 있다. 투약은 따라서 조정될 필요가 있을 수 있다.
- [0236] RSV에 대하여 대상체에서 면역 반응을 유도하는 본 발명의 측면에서 제공된다. 본 방법은 상기 대상체에게, 적어도 1종의 RSV 항원 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV RNA 백신을 투여하여, 상기 대상체에서, RSV 항원성 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편에 대해 특이적인 면역 반응을 유도하는 것을 수반하고, 상기 대상체에서의 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 (예를 들면, 비-핵산) 백신이 예방접종된 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가에 비해 예방접종 다음에 증가된다. "항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체"는 항원성 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 혈청 항체이다.
- [0237] 예방적으로 효과적인 용량은 임상적으로 허용가능한 수준으로 바이러스에 의한 감염을 예방하는 치료적으로 효과적인 용량이다. 일부 구현예에서, 치료적으로 효과적인 용량은 백신용 포장 삽입물에서 열거된 용량이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 전통적 백신은, 본 발명의 mRNA 백신 이외의 백신을 지칭한다. 예를 들면, 전통적 백신은 비제한적으로 살아있는 미생물 백신, 사멸 미생물 백신, 하위단위 백신, 단백질 항원 백신, DNA 백신, 등을 포함한다.
- [0238] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가에 대한 예방접종 다음에 1 log 내지 10 log로 증가된다.
- [0239] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가에 대한 예방접종 다음에 1 log로 증가된다.
- [0240] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가에 대한 예방접종 다음에 2 log로 증가된다.
- [0241] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가에 대한 예방접종 다음에 3 log로 증가된다.

- [0242] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가에 대한 예방접종 다음에 5 log로 증가된다.
- [0243] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가에 대한 예방접종 다음에 10 log로 증가된다.
- [0244] RSV에 대하여 대상체에서 면역 반응을 유도하는 방법은 본 발명의 다른 측면에서 제공된다. 본 방법은 상기 대상체에게, 적어도 1종의 RSV 항원 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV RNA 백신을 투여하여, 이로써 상기 대상체에서, RSV 항원성 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편에 대해 특이적인 면역 반응을 유도하는 것을 수반하고, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RNA 백신에 대해 2 회 내지 100 배 투약량 수준으로 RSV에 대하여 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역반응과 같다.
- [0245] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 2 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0246] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 3 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0247] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 4 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0248] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 5 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0249] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 10 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0250] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 50 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0251] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 100 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0252] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 10 회 내지 1000 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0253] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV RNA 백신에 대해 100 회 내지 1000 배 투약량 수준으로 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서의 면역 반응과 같다.
- [0254] 다른 구현예에서, 면역 반응은 대상체에서 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가를 측정하여 평가된다.
- [0255] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 대상체에게, 적어도 1종의 RSV 항원 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RSV RNA 백신을 투여하여 상기 대상체에서, RSV 항원성 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편에 대해 특이적인 면역 반응을 유도하여 RSV에 대하여 대상체에서 면역 반응을 유도하는 방법이고, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RSV에 대하여 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 2 일 내지 10 주 일찍 유도된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 RNA 백신에 대해 2 회 내지 100 배 투약량 수준으로 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 유도된다.
- [0256] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 2일 일찍 유도된다.
- [0257] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 3일 일찍 유도된다.
- [0258] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접종된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 1주 일찍 유도된다.

- [0259] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접촉된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 2주 일찍 유도된다.
- [0260] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접촉된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 3주 일찍 유도된다.
- [0261] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접촉된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 5주 일찍 유도된다.
- [0262] 일부 구현예에서, 상기 대상체에서의 면역 반응은 예방적으로 효과적인 용량의 전통적 백신이 백신접촉된 대상체에서 유도된 면역 반응에 비해 10주 일찍 유도된다.
- [0263] 광범위 스펙트럼 RSV 백신
- [0264] 사람이 RSV의 1 초과 균주로 감염에 대하여 위험에 처하는 상황이 있을 수 있다는 것이 예상된다. RSV RNA (예를 들면, mRNA) 치료 백신은, 비제한적으로, 제조의 속도, 감지된 지리학적 위험을 수용하기 위해 백신을 빠르게 맞춤화하는 능력, 및 기타 동종의 것을 포함하는 수많은 인자로 인해 조합 예방접종 접근법을 특히 잘 받아들인다. 또한, 백신이 항원성 단백질을 생산하기 위해 인간 신체를 이용하기 때문에, 백신은, 인간 대상체에서 적절한 폴딩, 표면 발현, 항원 전달, 등을 허용하는, 더 큰, 더 복잡성 항원성 단백질의 생산을 잘 받아들인다. RSV의 1 초과 균주로부터 보호하기 위해, 제1 RSV의 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드 단백질 (또는 이의 항원성 부분)을 인코딩하는 RNA를 포함하는 그리고 추가로 제2 RSV의 적어도 1종의 항원성 폴리펩타이드 단백질 (또는 이의 항원성 부분)을 인코딩하는 RNA를 포함하는 조합 백신은 투여될 수 있다. RNAs (mRNA)는, 예를 들면, 단일 지질 나노입자 (LNP)에서 공-제형화될 수 있거나 공-투여로 정해진 별도의 LNPs에서 제형화될 수 있다.
- [0265] 플라젤린 아류반트
- [0266] 플라젤린은 박테리아 운동과 관련된 편모를 형성하기 위해 중합하는 대략 500 아미노산 모노머성 단백질이다. 플라젤린은 다양한 편모 박테리아 (살모넬라 타이피뮤리움 예를 들면) 뿐만 아니라 비-편모 박테리아 (예컨대 에스케리치아 콜라이)에 의해 발현된다. 타고난 면역계 (수지상 세포, 대식세포, 등)의 세포에 의한 플라젤린의 감지는 Toll-유사 수용체 5 (TLR5)에 의해 뿐만 아니라 Nod-유사 수용체 (NLRs) Ipaf 및 Naip5에 의해 매개된다. TLRs 및 NLRs는 타고난 면역 반응 및 적응성 면역 반응의 활성화에서 역할을 하는 것으로 확인되고 있다. 이와 같이, 플라젤린은 백신에서 아류반트 효과를 제공한다.
- [0267] 공지된 플라젤린 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 NCBI 유전자은행 데이터베이스에서 공공연하게 이용가능하다. S. 타이피뮤리움, H. 파일로리, V. 콜레라, S. 마르세센스, S. 플렉스네리, T. 팔리둠, L. 뉴모필라, B. 부르그도르페레이, C. 디피실레, R. 멜리로티, A. 투메파시엔스, R. 루피니, B. 클라리제이아에, P. 미라빌리스, B. 서브틸러스, L. 모노사이토게네스, P. 에어루기노사, 및 E. 콜리로부터 플라젤린 서열은, 그 중에서도 공지되어 있다.
- [0268] 플라젤린 폴리펩타이드는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 플라젤린 단백질 또는 이의 면역원성 단편에 대해 적어도 50% 서열 동일성을 갖는 전장 플라젤린 단백질, 이의 면역원성 단편, 및 펩타이드를 지칭한다. 예시적인 플라젤린 단백질은 살모넬라티피 (UniPro 등록 번호: Q56086), 살모넬라 타이피뮤리움 (A0A0C9DG09), 살모넬라 엔테리티디스 (A0A0C9BAB7), 및 살모넬라 콜레라에우이스 (Q6V2X8), 및 서열번호 173-175의 어느 하나에 의해 확인된 아미노산 서열을 갖는 단백질로부터 플라젤린을 포함한다. 일부 구현예에서, 플라젤린 폴리펩타이드는 플라젤린 단백질 또는 이의 면역원성 단편에 대해 적어도 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0269] 일부 구현예에서, 플라젤린 폴리펩타이드는 면역원성 단편이다. 면역원성 단편은 면역 반응을 일으키는 플라젤린 단백질의 부분이다. 일부 구현예에서, 면역 반응은 TLR5 면역 반응이다. 면역원성 단편의 예는 힌지 영역의 전부 또는 일부가 결실되거나 다른 아미노산으로 대체된 플라젤린 단백질이다. 예를 들면, 항원성 폴리펩타이드는 힌지 영역에서 삽입될 수 있다. 힌지 영역은 플라젤린의 추가변성 영역이다. 플라젤린의 힌지 영역은 또한 일명 "D3 도메인 또는 영역", "프로펠러 도메인 또는 영역", "초가변성 도메인 또는 영역" 및 "가변 도메인 또는 영역"이다. "힌지 영역의 적어도 일부분"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 플라젤린의 힌지 영역의 임의의 일부, 또는 힌지 영역의 전체를 지칭한다. 다른 구현예에서 플라젤린의 면역원성 단편은 플라젤린의 20, 25, 30, 35, 또는 40 아미노산 C-말단 단편이다.
- [0270] 플라젤린 모노머는 도메인 D0 내지 D3에 의해 형성된다. 줄기를 형성하는, D0 및 D1은 탠덤 롱 알파 나선으로

구성되고 상이한 박테리아 중에서 고도로 보존된다. D1 도메인은 TLR5 활성화에 유용한 아미노산의 몇 개의 스트레치를 포함한다. 전체 D1 도메인 또는 도메인 이내 활성 영역 중 하나 이상은 플라젤린의 면역원성 단편이다. D1 도메인 이내 면역원성 영역의 예는 (살모넬라 타이피리움 FliC 플라젤린에서 잔기 88-114 및 잔기 411-431을 포함한다. 88-100 영역에서 13 아미노산 이내, 적어도 6 치환은 TLR5 활성화를 여전히 보존하는 다른 플라젤린과 살모넬라 플라젤린 사이 허용된다. 따라서, 플라젤린의 면역원성 단편은 TLR5를 활성화시키는 플라젤린 유사 서열을 포함하고 FliC의 88-100에서 살모넬라 서열 (LQRVRELAVQSAN; 서열번호: 286)에 53% 이상 동일한 13 아미노산 모티프를 함유한다.

[0271] 일부 구현예에서, RNA 백신은 플라젤린의 융합 단백질 및 1종 이상의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 RNA를 포함한다. "융합 단백질"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 작제물의 2 성분의 연결을 지칭한다. 일부 구현예에서, 항원성 폴리펩타이드의 카복시-말단은 플라젤린 폴리펩타이드의 아미노 말단에 융합 또는 연결된다. 다른 구현예에서, 항원성 폴리펩타이드의 아미노-말단은 플라젤린 폴리펩타이드의 카복시-말단에 융합 또는 연결된다. 융합 단백질은, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6 이상 항원성 폴리펩타이드에 연결된 1, 2, 3, 4, 5, 6 이상 플라젤린 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 2종 이상의 플라젤린 폴리펩타이드 및/또는 2종 이상의 항원성 폴리펩타이드가 연결된 경우 그와 같은 작제물은 "다량체"로 지칭된다.

[0272] 융합 단백질의 각각의 성분은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나 이들은 링커를 통해 연결될 수 있다. 예를 들면, 링커는 아미노산 링커일 수 있다. 융합 단백질의 성분을 연결하기 위해 RNA 백신에 의해 인코딩된 아미노산 링커는, 예를 들면, 라이신 잔기, 글루탐산 잔기, 세린 잔기 및 아르기닌 잔기로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 구성원을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 링커는 1-30, 1-25, 1-25, 5-10, 5, 15, 또는 5-20 아미노산 길이이다.

[0273] 다른 구현예에서 RNA 백신은 적어도 2종의 별도의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 하나는 1종 이상의 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하고, 다른 것은 플라젤린 폴리펩타이드를 인코딩한다. 적어도 2종의 RNA 폴리뉴클레오타이드는 캐리어 예컨대 지질 나노입자에서 공-제형화될 수 있다.

[0274] *치료 및 예방적 조성물*

[0275] 예를 들면, 인간 및 다른 포유동물에서 RSV의 예방, 치료 또는 진단용 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물), 방법, 키트 및 시약은 본 명세서에서 제공된다. RSV RNA 백신은 치료적 또는 예방적 제제로서 사용될 수 있다. 이들은 감염성 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 의학에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 RSV 백신은, 예를 들면, *생체외* 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs)를 활성화시키기 위해 면역 효과기 세포의 촉발에서 사용을 위하여 예상될 수 있고, 이는 그 다음 대상체 속에 주입된다 (재-주입된다).

[0276] 예시적인 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 RNA 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 RSV 백신은 대상체 (예를 들면, 포유동물 대상체, 예컨대 인간 대상체)에 투여될 수 있고, RNA 폴리뉴클레오타이드는 항원성 폴리펩타이드를 생산하기 위해 *생체내* 번역된다.

[0277] RSV RNA 백신은 세포, 조직 또는 유기체에서 폴리펩타이드 (예를 들면, 항원 또는 면역원)의 번역을 위하여 유도될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 번역이 *생체외*, 배양약내 또는 *시험관내* 발생하는 구현예가 예상될 수 있어도, 상기 번역은 *생체내* 발생한다. 예시적인 구현예에서, 세포, 조직, 또는 유기체는 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 적어도 1종의 번역가능 영역을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 RSV RNA 백신을 함유하는 유효량의 조성물과 접촉된다.

[0278] "유효량"의 RSV RNA 백신은, 적어도 부분적으로, 상기 표적 조직, 표적 세포 유형, 투여 수단, RSV RNA 백신의 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, 변형된 뉴클레오타이드의 크기, 및 정도), 및 다른 성분의 물리적 특징, 및 다른 결정인자에 기반하여 제공된다. 일반적으로, 유효량의 RSV RNA 백신 조성물은 세포에서 항원 생산의 기능으로서 유도된 또는 부스팅된 면역 반응을 제공한다. 일반적으로, 적어도 1종의 화학적 변형을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 유효량의 RSV RNA 백신은 동일한 항원 또는 펩타이드 항원을 인코딩하는 상응하는 비변형된 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 조성물보다 바람직하게는 더욱 효율적이다. 증가된 항원 생산은 증가된 세포 형질감염(RNA 백신으로 형질감염된 세포의 백분율), 폴리뉴클레오타이드로부터 증가된 단백질 번역, (예를 들면, 변형된 폴리뉴클레오타이드로부터 단백질 번역의 증가된 지속기간에 의해 실증된 경우) 감소된 핵산 열화, 또는 숙주세포의 변경된 항원 특이적 면역 반응에 의해 실증될 수 있다.

[0279] 용어 "약제학적 조성물"은, *생체내* 또는 *생체외* 진단 또는 치료 용도에 특히 적합하게 조성물을 만드는, 불활성 또는 활성인, 캐리어와 활성제의 조합을 지칭한다. 대상체에 또는 대상체상에 투여 후, "약제학적으로 허용가능

한 담체"는 바람직하지 않은 생리적 효과를 야기시키지 않는다. 약제학적 조성물에서 캐리어는 활성 성분과 양립가능하다는 의미에서 또한 "허용가능"해야 하고 안정화시킬 수 있다. 하나 이상의 가용화제는 활성제의 전달용 약제학적 캐리어로서 이용될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체의 예는, 투약 형태로서 사용가능한 조성물을 달성하기 위해, 비제한적으로, 생체적합성 비히클, 아쥘란트, 첨가제, 및 희석제를 포함한다. 다른 캐리어의 예는 콜로이드성 산화규소, 스테아르산마그네슘, 셀룰로오스, 및 나트륨 라우릴 설페이트를 포함한다. 추가의 적합한 약제학적 캐리어 및 희석제, 뿐만 아니라 이의 용도를 위한 약제학적 필수품은 Remington's Pharmaceutical Sciences에 기재된다.

- [0280] 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 RNA 백신 (폴리뉴클레오타이드 그것의 인코딩된 폴리펩타이드 포함)는 RSV의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0281] RSV RNA 백신은 건강한 개체에 대한 활성 면역화 도식의 일부로서 또는 감염 during 인큐베이션 단계 동안 또는 증상의 개시 후 활성 감염 동안 감염의 초기에 예방적으로 또는 치료적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포, 조직 또는 대상체에게 제공된 본 발명의 RNA 백신의 양은 면역 예방에 효과적인 양일 수 있다.
- [0282] RSV RNA 백신은 다른 예방적 또는 치료 화합물과 함께 투여될 수 있다. 비제한적인 예로서, 예방적 또는 치료 화합물은 아쥘란트 또는 부스터일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 예방적 조성물, 예컨대 백신을 언급할 때, 용어 "부스터"은 예방적 (백신) 조성물의 추가 투여를 지칭한다. 부스터 (또는 부스터 백신)는 예방적 조성물의 초기 투여 후에 주어질 수 있다. 예방적 조성물의 초기 투여와 부스터 사이의 투여 시간은 be, 비제한적으로, 1 분, 2 분, 3 분, 4 분, 5 분, 6 분, 7 분, 8 분, 9 분, 10 분, 15 분, 20 분, 35 분, 40 분, 45 분, 50 분, 55 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 1 일, 36 시간, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 10 일, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년, 18 개월, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 6 년, 7 년, 8 년, 9 년, 10 년, 11 년, 12 년, 13 년, 14 년, 15 년, 16 년, 17 년, 18 년, 19 년, 20 년, 25 년, 30 년, 35 년, 40 년, 45 년, 50 년, 55 년, 60 년, 65 년, 70 년, 75 년, 80 년, 85 년, 90 년, 95 년 또는 99 년 초과일 수 있다. 예시적인 구현예에서, 예방적 조성물의 초기 투여와 부스터 사이의 투여 시간은 be, 비제한적으로, 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월 또는 1 년일 수 있다.
- [0283] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은, 당해 분야에서 공지된 불활성화된 백신의 투여와 유사하게, 근육내로, 비강내로 또는 진피내로 투여될 수 있다.
- [0284] RSV RNA 백신은 감염의 유발률 또는 미충족 의료 필요의 정도 또는 수준에 의존하여 다양한 설정에서 이용될 수 있다. 비제한적인 예로서, RNA 백신은 다양한 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위해 이용될 수 있다. RNA 백신은, 많은 경우에, 이들이 훨씬 더 큰 항체 역가를 생산하고 상업적으로 입수가능한 항바이러스제보다 더 초기에 반응을 생산한다는 점에서 우월한 특성을 갖는다.
- [0285] RSV RNA 백신 및 RNA 백신 조성물 및/또는 복합체를, 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에서 제공된다.
- [0286] RSV RNA 백신은 제형화될 수 있거나 단독으로 또는 1종 이상의 다른 성분과 함께 투여될 수 있다. 예를 들면, RSV RNA 백신 (백신 조성물)은 아쥘란트를 비제한적으로 포함하는 다른 성분을 포함할 수 있다.
- [0287] 일부 구현예에서, RNA (예를 들면 mRNA) RNA 백신은 아쥘란트를 포함하지 않는다 (아쥘란트는 없다).
- [0288] RSV RNA 백신은 제형화될 수 있거나 1종 이상의 약제학적으로-허용가능한 부형제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 백신 조성물은 적어도 1종의 추가의 활성 서브스틴스, 예컨대, 예를 들면, 치료적으로-활성 서브스틴스, 예방적으로-활성 서브스틴스, 또는 둘 모두의 조합물을 포함한다. 백신 조성물은 멸균, 무발열원 또는 둘 모두 멸균 및 무발열원일 수 있다. 약제, 예컨대 백신 조성물의 제형 및/또는 제조의 일반적인 고려사항들은, found, 예를 들면 하기에서 발견될 수 있다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0289] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 인간, 인간 환자 또는 대상체에게 투여된다. 본 발명의 목적을 위해, 어구 "활성 성분"은 일반적으로, 상기 성분 내에 함유된 RNA 백신 또는 폴리뉴클레오타이드, 예를 들면, 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 RNA 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, mRNA 폴리뉴클레오타이드)를 지칭한다.
- [0290] 본 명세서에서 기재된 백신 조성물의 제형은 약리학의 분야에서 공지되거나 이후에 개발된 임의의 방법에 의해

제조될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 준비 방법은 활성 성분 (예를 들면, mRNA 폴리뉴클레오타이드)을 부형제 및/또는 1종 이상의 다른 부속 성분과 결합시키고, 및 그 다음, 필요하고/거나 바람직하면, 생성물을 요망된 단일- 또는 다중-용량 단위로 분할, 형상화 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0291] 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물 활성 성분, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료된 대상체의 동일성, 크기, 및/또는 상태 및 추가로 조성물이 투여될 경로에 따라 변할 수 있다. 예로써, 본 조성물은 0.1% 내지 100%, 예를 들면, 0.5 내지 50%, 1 내지 30%, 5 내지 80%, 적어도 80% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0292] RSV RNA 백신은 (1) 안정성을 증가시키고; (2) 세포 형질감염을 증가시키고; (3) (예를 들면, 세포 유형으로부터) 지속된 또는 지연 방출을 허용하고; (4) 체내분포 (예를 들면, 특정 조직 또는 세포 유형에 대한 표적)를 변경시키고; (5) 생체내 인코딩된 단백질의 번역을 증가시키고/거나; (6) 생체내 인코딩된 단백질 (항원)의 방출 프로파일을 변경시키기 위해 1종 이상의 부형제를 사용하여 제형화될 수 있다. 전통적 부형제 예컨대 임의의 및 모든 용매, 분산매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산물 또는 현탁액 조제, 계면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제 외해, 부형제는, 비제한적으로, 하기를 포함할 수 있다: 리피도이드, 리포솜, 지질 나노입자, 폴리머, 리포플렉스, 코어-셸 나노입자, 펩타이드, 단백질, RSV RNA 백신으로 형질감염된 세포 (예를 들면, 대상체로의 이식을 위해), 하이알로니다제, 나노입자 모방체 및 이들의 조합.

[0293] 안정화 요소

[0294] 자연 발생 진핵 mRNA 분자는, 다른 구조적 특징, 예컨대 5'-캡 구조 또는 3'-폴리(A) 테일에 더하여, 그것의 5'-단부 (5'UTR)에서 및/또는 그것의 3'-단부 (3'UTR)에서 비제한적으로 미번역된 영역 (UTR)을 포함하는, 안정화 요소를 함유하는 것이 밝혀졌다. 양쪽 5'UTR 및 3'UTR은 게놈 DNA로부터 전형적으로 전사되고 미성숙한 mRNA의 요소이다. 성숙한 mRNA, 예컨대 5'-cap 및 3'-폴리(A) 테일의 특징적인 구조적 특징은 mRNA 처리 동안 전사된 (미성숙한) mRNA에 일반적으로 추가된다. 3'-폴리(A) 테일은 전형적으로 전사된 mRNA의 3'-단부에 추가된 아데닌 뉴클레오타이드의 스트레치이다. 최대 약 400 아데닌 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서 3'-폴리(A) 테일의 길이는 개별 mRNA의 안정성에 관하여 필수적인 요소일 수 있다.

[0295] 일부 구현예에서 RNA 백신은 1종 이상의 안정화 요소를 포함할 수 있다. 안정화 요소는 예를 들면 히스톤 줄기 구조를 포함할 수 있다. 줄기구조 결합 단백질 (SLBP), 32 kDa 단백질은 확인되어 있다. 양쪽 핵 및 세포질내 히스톤 메신저의 3'-단부에서 히스톤 줄기구조와 관련된다. 그것의 발현 수준은 세포 주기에 의해 조절되고; 히스톤 mRNA 수준이 또한 상승된 경우, S-상 동안 피크이다. 단백질은 U7 snRNP에 의해 히스톤 pre-mRNA의 효율적인 3'-단부 가공에 필수적인 것으로 나타났다. SLBP는 가공후 줄기구조와 계속해서 관련되고, 그 다음 성숙한 히스톤 mRNAs의 세포질내 히스톤 단백질 속으로 번역을 자극시킨다. SLBP의 RNA 결합 도메인은 후생동물 및 원생동물을 통해 보존되고; 히스톤 줄기구조에 그것의 결합은 루프의 구조에 좌우된다. 최소 결합 부위는 줄기구조에 비해 적어도 3 뉴클레오타이드 5' 및 2 뉴클레오타이드 3'를 포함한다.

[0296] 일부 구현예에서, RNA 백신은 코딩 영역, 적어도 1종의 히스톤 줄기구조, 및 선택적으로, 폴리(A) 서열 또는 폴리아데닐화 신호를 포함한다. 폴리(A) 서열 또는 폴리아데닐화 신호는 일반적으로 인코딩된 단백질의 발현 수준을 향상시킬 수 있다. 인코딩된 단백질은, 일부 구현예에서, 히스톤 단백질, 리포터 단백질 (예를 들면 루시페라아제, GFP, EGFP, β -갈락토시다아제, EGFP), 또는 마커 또는 선택 단백질 (예를 들면 알파-글로빈, 갈락토키나제 및 잔틴:구아닌 포스포리보실 전달효소 (GPT))가 아니다.

[0297] 일부 구현예에서, 폴리(A) 서열 또는 폴리아데닐화 신호 및 적어도 1종의 히스톤 줄기구조의 조합은, 모두가 자연에서 대안적인 기전을 나타낼지라도, 개별 요소의 어느 한쪽으로 관측된 수준을 넘는 단백질 발현을 증가시키기 위해 상승작용으로 작용한다. 폴리(A) 및 적어도 1종의 히스톤 줄기구조의 조합의 상승작용 효과가 폴리(A) 서열의 요소 또는 길이의 정도에 좌우되지 않는 것이 밝혀졌다.

[0298] 일부 구현예에서, RNA 백신은 히스톤 다운스트림 인자(HDE)를 포함하지 않는다. "히스톤 다운스트림 요소" (HDE)는, 성숙한 히스톤 mRNA 속으로 히스톤 pre-mRNA의 가공에 관여되는, U7 snRNA용 결합 부위를 나타내는, 자연 발생 줄기구조의 대략 15 내지 20개의 뉴클레오타이드 3'의 퓨린-풍부 폴리뉴클레오타이드 스트레치를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 핵산은 인트론을 포함하지 않는다.

[0299] 일부 구현예에서, RNA 백신은, 변형 또는 비변형될 수 있거나 활성화 또는 불활성화될 수 있는, 인핸서 및/또는 프로모터 서열을 함유할 수 있거나 함유하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 히스톤 줄기구조는 일반적으로 히스톤 유전자로부터 유래되고, 구조의 루프를 형성하는, 짧은 서열로 구성되는, 스페이서에 의해 분리된 2개의

이웃한 부분적으로 또는 전적으로 역 상보적 서열의 분자내 염기 짝짓기를 포함한다. 짝짓기되지 않은 루프 영역은 전형적으로 줄기 구조 요소의 어느 한쪽과 염기 짝짓기 할 수 없다. RNA에서 더욱 종종 발생하지만, 많은 RNA 2차 구조의 핵심 성분인듯이, 단일가닥 DNA에서 또한 존재할 수 있다. 줄기구조 구조의 안정성은 일반적으로 미스매치 또는 튀어나온 것의 길이, 수, 및 쌍으로 된 영역 염기 조성물에 좌우된다. 일부 구현예에서, 위블 염기 짝짓기 (비-왓슨-크릭 염기 짝짓기)가 생길 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 히스톤 줄기구조 서열은 15 내지 45개의 뉴클레오타이드의 길이를 포함한다.

[0300] 다른 구현예에서 RNA 백신은 제거된 1종 이상의 AU-풍부 서열을 가질 수 있다. 때때로 AURES로 칭하는 이들 서열은 3'UTR에서 발견되는 서열을 탈안정화한다. AURES는 RNA 백신으로부터 제거될 수 있다. 대안적으로 AURES는 RNA 백신에 남을 수 있다.

[0301] 일부 구현예에서, RNA 폴리뉴클레오타이드는 안정화 요소를 포함하지 않는다.

[0302] 나노입자 제형

[0303] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 나노입자에서 제형화된다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 지질 나노입자에서 제형화된다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 양이온성 지질 나노입자로 칭하는 지질-다중양이온 복합체에서 제형화된다. 지질 나노입자의 형성은 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 및/또는 U.S. 공개 번호 20120178702(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 비제한적인 예로서, 다중양이온은 양이온성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 예컨대, 비제한적으로, 폴리라이신, 폴리오르니틴 및/또는 폴리아르기닌 및 양이온성 펩타이드를 포함할 수 있는데, 이들은 국제공개 번호 WO2012013326 또는 U.S. 공개 번호 US20130142818(이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 비-양이온성 지질 예컨대, 비제한적으로, 콜레스테롤 또는 디올레오일 포스파티딜에탄올아민 (DOPE)를 포함하는 지질 나노입자에서 제형화된다.

[0304] 지질 나노입자 제형은, 비제한적으로, 양이온성 지질 성분의 선택, 양이온성 지질 포화의 정도, 폐길화의 성질, 모든 성분의 비 및 생체물리학적 파라미터 예컨대 크기에 의해 영향받을 수 있다. 일 예에서 Semple 등 (Nature Biotech. 2010 28:172-176; 이는 그 전체가 참고로 본 명세서에 편입되어 있음)에 의해, 지질 나노입자 제형은 57.1 %의 양이온성 지질, 7.1% 디팔미토일포스파티딜콜린, 34.3%의 콜레스테롤, 및 1.4%의 PEG-c-DMA로 구성된다. 또 다른 예로서, 양이온성 지질의 조성물 변화는 다양한 항원 제시 세포에 siRNA를 더 효과적으로 전달하는 것으로 부여졌다 (Basha 등 Mol Ther. 2011 19:2186-2200; 이는 그 전체가 참고로 본 명세서에 편입되어 있음).

[0305] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 35% 내지 45%의 양이온성 지질, 40% 내지 50%의 양이온성 지질, 50% 내지 60%의 양이온성 지질 및/또는 55% 내지 65%의 양이온성 지질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지질 나노입자에서 지질 대 RNA (예를 들면, mRNA)의 비는 5:1 내지 20:1, 10:1 내지 25:1, 15:1 내지 30:1 및/또는 적어도 30:1일 수 있다.

[0306] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형내 PEG의 비는 증가되거나 감소될 수 있고 및/또는 PEG 지질의 탄소 사슬 길이는 지질 나노입자 제형의 약동학 및/또는 체내분포를 변경시키기 위해 C14부터 C18까지 변형될 수 있다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자 제형은 양이온성 지질, DSPC 및 콜레스테롤과 비교하여 PEG-c-DOMG (R-3-[(ω -메톡시-폴리(에틸렌글리콜)2000)카바모일]-1,2-디미리스틸옥시프로필-3-아민) (또한 본 명세서에서 일명 PEG-DOMG)의 지질 물비의 0.5% 내지 3.0%, 1.0% 내지 3.5%, 1.5% 내지 4.0%, 2.0% 내지 4.5%, 2.5% 내지 5.0% 및/또는 3.0% 내지 6.0%를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, PEG-c-DOMG는 PEG 지질 예컨대, 비제한적으로, PEG-DSG (1,2-디스테아로일-sn-글리세롤, 메톡시폴리에틸렌 글리콜), PEG-DMG (1,2-디미리스토일-sn-글리세롤) 및/또는 PEG-DPG (1,2-디팔미토일-sn-글리세롤, 메톡시폴리에틸렌 글리콜)로 대체될 수 있다. 양이온성 지질은 당해 분야에서 공지된 임의의 지질 예컨대, 비제한적으로, Dlin-MC3-DMA, Dlin-DMA, C12-200 및 Dlin-KC2-DMA (참고, 예를 들면 U.S. 공개 번호 20130245107 A1)로부터 선택될 수 있다.

[0307] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신 제형은 적어도 1종의 지질을 포함하는 나노입자이다. 지질은, 비제한적으로, 하기로부터 선택될 수 있다: Dlin-DMA, Dlin-K-DMA, 98N12-5, C12-200, Dlin-MC3-DMA, Dlin-KC2-DMA, DODMA, PLGA, PEG, PEG-DMG, 폐길화된 지질, 및 아미노 알코올 지질.

[0308] 일부 구현예에서, 지질은 양이온성 지질 예컨대, 비제한적으로, Dlin-DMA, Dlin-D-DMA, Dlin-MC3-DMA, Dlin-KC2-DMA, DODMA 및 아미노 알코올 지질일 수 있다. 아미노 알코올 양이온성 지질은 하기에서 기재되고/거나 하기에서 기재된 방법에 의해 만들어질 지질일 수 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130150625(이것은 그 전문이 참

고로 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, 양이온성 지질은 2-아미노-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-2-[(9Z,2Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]메틸}프로판-1-올 (US20130150625에서 화합물 1); 2-아미노-3-[(9Z)-옥타데카-9-엔-1-일옥시]-2-[(9Z)-옥타데카-9-엔-1-일옥시]메틸}프로판-1-올 (US20130150625에서 화합물 2); 2-아미노-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-2-[(옥틸옥시)메틸}프로판-1-올 (US20130150625에서 화합물 3); 및 2-(디메틸아미노)-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-2-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]메틸}프로판-1-올 (US20130150625에서 화합물 4); 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체일 수 있다.

[0309] 지질 나노입자 제형은 전형적으로, 지질, 특히, 이온화가능 양이온성 지질, 예를 들면, 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헨코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 또는 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헨코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 또는 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530)을 포함하고, 그리고 추가로 입자 응집을 감소시킬 수 있는 중성 지질, 스테롤 및 분자, 예를 들면 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[0310] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 하기로 본질적으로 구성된다: (i) 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헨코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1종의 지질; (ii) DSPC, DPPC, POPC, DOPE 및 SM으로부터 선택된 중성 지질; (iii) 스테롤, 예를 들면, 콜레스테롤; 및 (iv) PEG-지질, 예를 들면, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA (상기의 몰비는 20-60%의 양이온성 지질: 5-25% 중성 지질: 25-55% 스테롤; 0.5-15%의 PEG-지질임).

[0311] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 물 기준으로 25% 내지 75%, 예를 들면, 물 기준으로 35% 내지 65%, 45% 내지 65%, 60%, 57.5%, 50% 또는 40%의 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헨코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 양이온성 지질을 포함한다.

[0312] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 물 기준으로 0.5% 내지 15%, 예를 들면, 물 기준으로 3% 내지 12%, 5% 내지 10% 또는 15%, 10%, 또는 7.5%의 중성 지질을 포함한다. 중성 지질의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: DSPC, POPC, DPPC, DOPE 및 SM. 일부 구현예에서, 제형은 물 기준으로 5% 내지 50% (예를 들면, 물 기준으로 15% 내지 45%, 20% 내지 40%, 40%, 38.5%, 35%, 또는 31%)의 스테롤을 포함한다. 비-제한적인 예 of 스테롤은 콜레스테롤이다. 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 물 기준으로 0.5% 내지 20% (예를 들면, 물 기준으로 0.5% 내지 10%, 0.5% 내지 5%, 1.5%, 0.5%, 1.5%, 3.5%, 또는 5%)의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, PEG 또는 PEG 변형된 지질은 2,000 Da의 평균 분자량의 PEG 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, PEG 또는 PEG 변형된 지질은 2,000 미만, 예를 들면 약 1,500 Da, 약 1,000 Da, 또는 약 500 Da의 평균 분자량의 PEG 분자를 포함한다. PEG-변형된 지질의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: PEG-디스테아로일 글리세롤 (PEG-DMG) (또한 이하 통칭 PEG-C14 또는 C14-PEG), 및 PEG-cDMA (Reyes 등 J. Controlled Release, 107, 276-287 (2005)에서 추가로 논의됨, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0313] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헨코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 25-75%의 양이온성 지질, 0.5-15%의 중성 지질, 5-50%의 스테롤, 및 0.5-20%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 물 기준으로 포함한다.

[0314] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트 L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헨코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헵타데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 35-65%의 양이온성

지질 선택된, 3-12%의 중성 지질, 15-45%의 스테롤, 및 0.5-10%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 몰 기준으로 포함한다.

- [0315] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 및 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헥사데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헥사데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 45-65%의 양이온성 지질로부터 선택된, 5-10%의 중성 지질, 25-40%의 스테롤, 및 0.5-10%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 몰 기준으로 포함한다.
- [0316] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 및 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헥사데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헥사데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 60%의 양이온성 지질, 7.5%의 중성 지질, 31 %의 스테롤, 및 1.5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 몰 기준으로 포함한다.
- [0317] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 몰 기준으로 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 및 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헥사데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헥사데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 50%의 양이온성 지질, 10%의 중성 지질, 38.5%의 스테롤, 및 1.5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.
- [0318] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 몰 기준으로 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헥사데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 또는 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헥사데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 35-65%의 양이온성 지질, 3-12%의 중성 지질, 15-45%의 스테롤, 및 0.5-10%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.
- [0319] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헥사데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 및 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헥사데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 40%의 양이온성 지질, 15%의 중성 지질, 40%의 스테롤, 및 5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 몰 기준으로 포함한다.
- [0320] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 디리놀레일-메틸-4-디메틸아미노부티레이트 (DLin-MC3-DMA), 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(디메틸아미노)부타노일)옥시)헥사데칸디오에이트 (L319), (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노틸헥시코사-12,15-디엔-1-아민 (L608), 또는 N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸사이클로프로필]헥사데칸-8-아민 (L530)로 구성된 군으로부터 선택된 57.2%의 양이온성 지질, 7.1%의 중성 지질, 34.3%의 스테롤, 및 1.4%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 몰 기준으로 포함한다.
- [0321] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 PEG 지질은 PEG-cDMA (PEG-cDMA는 Reyes 등 (J. Controlled Release, 107, 276-287 (2005)에서 추가로 논의되고, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)로부터 선택된 57.5%의 양이온성 지질, 7.5%의 중성 지질, 31.5 %의 스테롤, 및 3.5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 몰 기준으로 포함한다.
- [0322] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 하기의 몰비의 지질 혼합물로 본질적으로 구성된다: 20-70%의 양이온성 지질: 5-45% 중성 지질: 20-55%의 콜레스테롤: 0.5-15%의 PEG-변형된 지질. 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 하기의 몰비의 지질 혼합물로 본질적으로 구성된다: 20-60%의 양이온성 지질: 5-25% 중성 지질: 25-55%의 콜레스테롤: 0.5-15%의 PEG-변형된 지질.
- [0323] 일부 구현예에서, 몰 지질 비는 하기이다: 50/10/38.5/1.5 (mol%의 양이온성 지질/중성 지질, 예를 들면, DSPC/Chol/PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-DMG, PEG-DSG 또는 PEG-DPG), 57.2/7.1134.3/1.4 (mol%의 양이온성 지질/ 중성 지질, 예를 들면, DPPC/Chol/ PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-cDMA), 40/15/40/5 (mol%의 양이온성 지질/ 중성 지질, 예를 들면, DSPC/Chol/ PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-DMG), 50/10/35/4.5/0.5

(mol%의 양이온성 지질/ 중성 지질, 예를 들면, DSPC/Chol/ PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-DSG), 50/10/35/5 (양이온성 지질/ 중성 지질, 예를 들면, DSPC/Chol/ PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-DMG), 40/10/40/10 (mol%의 양이온성 지질/ 중성 지질, 예를 들면, DSPC/Chol/ PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA), 35/15/40/10 (mol%의 양이온성 지질/ 중성 지질, 예를 들면, DSPC/Chol/ PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA) 또는 52/13/30/5 (mol%의 양이온성 지질/ 중성 지질, 예를 들면, DSPC/Chol/ PEG-변형된 지질, 예를 들면, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA).

[0324] 지질 나노입자 조성물 및 이의 제조 방법의 비-제한적인 예는 예를 들면, 하기에 기재되어 있다: Semple 등 (2010) Nat. Biotechnol. 28:172-176; Jayarama 등 (2012), Angew. Chem. Int. Ed., 51: 8529-8533; 및 Maier 등 (2013) Molecular Therapy 21, 1570-1578 (이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음).

[0325] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 제형은 양이온성 지질, PEG 지질 및 구조적 지질을 포함할 수 있고, 선택적으로 비-양이온성 지질을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 40-60%의 양이온성 지질, 5-15%의 비-양이온성 지질, 1-2%의 PEG 지질 및 30-50%의 구조적 지질을 포함할 수 있다. 또 다른 비-제한적인 예로서, 지질 나노입자는 50%의 양이온성 지질, 10%의 비-양이온성 지질, 1.5%의 PEG 지질 및 38.5%의 구조적 지질을 포함할 수 있다. 또 다른 비-제한적인 예로서, 지질 나노입자는 55%의 양이온성 지질, 10%의 비-양이온성 지질, 2.5%의 PEG 지질 및 32.5%의 구조적 지질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 본 명세서에 기재된 임의의 양이온성 지질 예컨대, 비제한적으로, DLin-KC2-DMA, DLin-MC3-DMA, L319, L608 및 L520일 수 있다.

[0326] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 지질 나노입자 제형은 4 성분 지질 나노입자일 수 있다. 지질 나노입자는 양이온성 지질, 비-양이온성 지질, PEG 지질 및 구조적 지질을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 40-60%의 양이온성 지질, 5-15%의 비-양이온성 지질, 1-2%의 PEG 지질 및 30-50%의 구조적 지질을 포함할 수 있다. 또 다른 비-제한적인 예로서, 지질 나노입자는 50%의 양이온성 지질, 10%의 비-양이온성 지질, 1.5%의 PEG 지질 및 38.5%의 구조적 지질을 포함할 수 있다. 또 다른 비-제한적인 예로서, 지질 나노입자는 55%의 양이온성 지질, 10%의 비-양이온성 지질, 2.5%의 PEG 지질 및 32.5%의 구조적 지질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 본 명세서에 기재된 임의의 양이온성 지질 예컨대, 비제한적으로, DLin-KC2-DMA, DLin-MC3-DMA, L319, L608 및 L520일 수 있다.

[0327] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 지질 나노입자 제형은 양이온성 지질, 비-양이온성 지질, PEG 지질 및 구조적 지질을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 50%의 양이온성 지질 DLin-KC2-DMA, 10%의 비-양이온성 지질 DSPC, 1.5%의 PEG 지질 PEG-DOMG 및 38.5%의 구조적 지질 콜레스테롤을 포함한다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 50%의 양이온성 지질 DLin-MC3-DMA, 10%의 비-양이온성 지질 DSPC, 1.5%의 PEG 지질 PEG-DOMG 및 38.5%의 구조적 지질 콜레스테롤을 포함한다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 50%의 양이온성 지질 DLin-MC3-DMA, 10%의 비-양이온성 지질 DSPC, 1.5%의 PEG 지질 PEG-DMG 및 38.5%의 구조적 지질 콜레스테롤을 포함한다. 또 다른 비-제한적인 예로서, 지질 나노입자는 55%의 양이온성 지질 L319, L608 또는 L520, 10%의 비-양이온성 지질 DSPC, 2.5%의 PEG 지질 PEG-DMG 및 32.5%의 구조적 지질 콜레스테롤을 포함한다.

[0328] 백신 조성물 중 활성 성분, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료될 대상체의 동일성, 크기, 및/또는 상태 및 추가로 조성물이 투여될 경로에 따라 변할 수 있다. 예를 들면, 본 조성물은 0.1% 내지 99% (w/w)의 활성 성분. 예로써, 본 조성물은 0.1% 내지 100%, 예를 들면, 0.5 내지 50%, 1 내지 30%, 5 내지 80%, 적어도 80% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0329] 일부 구현예에서, RNA 백신 조성물은 DLin-MC3-DMA, 콜레스테롤, DSPC 및 PEG2000-DMG, 완충액 트리나트륨 시트레이트, 수크로오스 및 주사용 물을 포함하는 지질 나노입자 내에 제형화된 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 본 조성물은 하기를 포함한다: 2.0 mg/mL의 약물 서브스텐스(예를 들면, RSV를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드), 21.8 mg/mL의 MC3, 10.1 mg/mL의 콜레스테롤, 5.4 mg/mL의 DSPC, 2.7 mg/mL의 PEG2000-DMG, 5.16 mg/mL의 트리나트륨 시트레이트, 71 mg/mL의 수크로오스 및 1.0 mL의 주사용 물.

[0330] 일부 구현예에서, 나노입자 (예를 들면, 지질 나노입자)는 10-500 nm, 20-400 nm, 30-300 nm, 40-200 nm 의 평균 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자 (예를 들면, 지질 나노입자)는 50-150 nm, 50-200 nm, 80-100 nm 또는 80-200 nm 의 평균 직경을 갖는다.

- [0331] 리포솜, 리포플렉스, 및 지질 나노입자
- [0332] 일부 구현예에서, RNA 백신 약제학적 조성물은 리포솜 예컨대, 비제한적으로, DiLa2 리포솜 (Marina Biotech, Bothell, WA), SMARTICLES® (Marina Biotech, Bothell, WA), 중성 DOPC (1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 기반 리포솜 (예를 들면, 난소암을 위한 siRNA 전달 (Landen 등 *Cancer Biology & Therapy* 2006 5(12)1708-1713)(이는 그 전문이 본 명세서에 참고 편입되어 있음) 및 하이알루로난-코팅된 리포솜 (Quiet Therapeutics, Israel)에서 제형화될 수 있다.
- [0333] 일부 구현예에서, RNA 백신은 U.S. 공개 번호 US2012060293(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 바와 같이 동결건조된 겔-상 리포솜 조성물에서 제형화될 수 있다.
- [0334] 나노입자 제형은 포스페이트 콘주게이트를 포함할 수 있다. 포스페이트 콘주게이트는 생체내 순환 시간을 증가시킬 수 있고/거나 나노입자의 표적화된 전달을 증가시킬 수 있다. 본 발명에서 사용되는 포스페이트 콘주게이트는 국제공개 번호 W02013033438 또는 U.S. 공개 번호 US20130196948(이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다. 비제한적인 예로서, 포스페이트 콘주게이트는 국제공개 번호 W02013033438(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 식들 중 임의의 하나의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0335] 나노입자 제형은 폴리머 콘주게이트를 포함할 수 있다. 폴리머 콘주게이트는 수용성 콘주게이트일 수 있다. 폴리머 콘주게이트는 U.S. 공개 번호 20130059360(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 구조를 가질 수 있다. 일부 측면에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 갖는 폴리머 콘주게이트는 U.S. 공개 번호 20130072709(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 방법 및/또는 분절된 폴리머 시약을 사용하여 만들어질 수 있다. 다른 측면에서, 폴리머 콘주게이트는 고리 모이어티 예컨대, 비제한적으로, U.S. 공개 번호 US20130196948(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 폴리머 콘주게이트를 포함하는 펜던트 측면 기를 가질 수 있다.
- [0336] 나노입자 제형은 대상체에서 본 발명의 나노입자의 전달을 향상시키기 위해 콘주게이트를 포함할 수 있다. 또한, 콘주게이트는 대상체에서 나노입자의 식세포 청소능을 억제할 수 있다. 일부 측면에서, 콘주게이트는 인간 막 단백질 CD47로부터 설계된 "자가" 펩타이드일 수 있다 (예를 들면, Rodriguez 등 (*Science* 2013 339, 971-975)(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에 의해 기재된 "자가" 입자). Rodriguez 등에 의해 보여진 바와 같이, 자가 펩타이드는 나노입자의 전달을 향상시킨 나노입자의 대식세포-매개된 청소능을 지연시킨다. 다른 측면에서, 콘주게이트는 막 단백질 CD47일 수 있다 (예를 들면, Rodriguez 등 *Science* 2013 339, 971-975(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음) 참고). Rodriguez 등은, "자가" 펩타이드와 유사하게, CD47가 스크램블드 펩타이드 및 PEG 코팅된 나노입자와 비교하여 대상체에서 순환 입자 비를 증가시킬 수 있음을 나타내었다.
- [0337] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 대상체에서 본 발명의 나노입자의 전달을 향상시키기 위해 콘주게이트를 포함하는 나노입자에서 제형화된다. 콘주게이트는 CD47 막 또는 콘주게이트는 CD47 막 단백질, 예컨대 이전에 기재된 "자가" 펩타이드로부터 유래될 수 있다. 다른 구현예에서, 나노입자는 PEG 및 CD47 또는 그것의 유도체의 콘주게이트를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 나노입자는 상기에 기재된 "자가" 펩타이드 및 막 단백질 CD47를 포함할 수 있다.
- [0338] 일부 구현예에서, "자가" 펩타이드 및/또는 CD47 단백질은 본 발명의 RNA 백신의 전달을 위해 본 명세서에서 기재된 바와 같이 바이러스-유사 입자 또는 슈도바이러스에 접합될 수 있다.
- [0339] 일부 구현예에서, RNA 백신 약제학적 조성물은 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 및 분해성 결합을 가질 수 있는 콘주게이트를 포함한다. 콘주게이트의 비-제한적인 예는 이온화가능 수소 원자, 스페이서 모이어티, 및 수용성 폴리머를 포함하는 방향족 모이어티를 포함한다. 비제한적인 예로서, 분해성 결합을 갖는 콘주게이트를 포함하는 약제학적 조성물 및 그와 같은 약제학적 조성물을 전달하는 방법은 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130184443(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0340] 나노입자 제형은 탄수화물 캐리어 및 RNA 백신을 포함하는 탄수화물 나노입자일 수 있다. 비제한적인 예로서, 탄수화물 캐리어는, 비제한적으로, 하기를 포함할 수 있다: 무수물-변형된 파이토글리코젠 또는 글리코젠-형 물질, 파이토글리코젠 옥테닐 석시네이트, 파이토글리코젠 베타-텍스트린, 무수물-변형된 파이토글리코젠 베타-텍스트린. (참조 예를 들면, 국제공개 번호 W02012109121; 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

- [0341] 본 발명의 나노입자 제형은 입자의 전달을 개선하기 위해 계면활성제 또는 폴리머로 코팅될 수 있다. 일부 구현예에서, 나노입자는 친수성 코팅물 예컨대, 비제한적으로, PEG 코팅물 및/또는 중성 표면 전하를 갖는 코팅물로 코팅될 수 있다. 친수성 코팅물은 중추신경계 내에서 더 큰 적재물 예컨대, 비제한적으로, RNA 백신을 갖는 나노입자를 전달하는 것을 도울 수 있다. 비제한적인 예로서 친수성 코팅을 포함하는 나노입자 및 그와 같은 나노입자를 제조하는 방법은 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130183244(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0342] 일부 구현예에서, 본 발명의 지질 나노입자는 친수성 폴리머 입자일 수 있다. 친수성 폴리머 입자의 비-제한적인 예 및 친수성 폴리머 입자를 제조하는 방법은 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130210991(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0343] 다른 구현예에서, 본 발명의 지질 나노입자는 소수성 폴리머 입자일 수 있다.
- [0344] 지질 나노입자 제형은 양이온성 지질을, 빠르게 제거된 지질 나노입자 (reLNP)로서 공지된 생분해성 양이온성 지질로 대체함으로써 개선될 수 있다. 이온화가능 양이온성 지질, 예컨대, 비제한적으로, DlinDMA, Dlin-KC2-DMA, 및 Dlin-MC3-DMA은, 경시적으로 혈장 및 조직에서 축적됨을 보여졌고 독성의 잠재적인 공급원일 수 있다. 빠르게 제거된 지질의 급속 대사는 자릿수 랫트에서 1 mg/kg 용량 내지 10 mg/kg 용량의 자릿수에 의해 지질 나노입자의 내성 및 치료 지수를 개선할 수 있다. 효소로 분해된 에스테르 결합의 봉입체는 양이온성 성분의 열화 및 대사 프로파일을 개선할 수 있고, 한편 reLNP 제형의 활성을 여전히 유지한다. 에스테르 결합은 내부적으로 지질 사슬 내에 위치할 수 있거나 지질 사슬의 말단에 위치할 수 있다. 내부 에스테르 결합은 지질 사슬 중 임의의 탄소를 대체한다.
- [0345] 일부 구현예에서, 내부 에스테르 결합은 포화된 탄소의 측면 상에 위치할 수 있다.
- [0346] 일부 구현예에서, 면역 반응은 나노종, 폴리머 및 면역원을 포함할 수 있는 지질 나노입자를 전달함으로써 유발될 수 있다. (U.S. 공개 번호 20120189700 및 국제공개 번호 W02012099805; 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 폴리머는 나노종을 캡슐화하거나 나노종을 부분적으로 캡슐화할 수 있다. 면역원은 재조합 단백질, 변형된 RNA 및/또는 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 지질 나노입자는, 비제한적으로, 병원체에 대해하여 백신에서 사용하기 위해 제형화될 수 있다.
- [0347] 지질 나노입자는 입자의 표면 특성을 변경시키기 위해 조작될 수 있고, 따라서 지질 나노입자는 점막 장벽을 투과할 수 있다. 점액은 점막 조직 예컨대, 비제한적으로, 경구 (예를 들면, 구강 및 식도 막 및 편도 조직), 안과, 위장 (예를 들면, 위, 소장, 대장, 결장, 직장), 비강, 호흡 (예를 들면, 비강, 인두, 기관 및 기관지 막), 생식기 (예를 들면, 질, 자궁경부 및 요도 막) 상에 위치한다. 약물의 광범위 배열의 지속된 전달을 제공하는 능력 및 더 높은 약물 캡슐화 효율에 바람직한 10-200 nm 초과 나노입자는 점막 장벽을 통해 빠르게 확산하기에 너무 크다고 생각되었다. 점액은 계속해서 분비되거나, 흘러거나, 폐기되거나 소화되고 재순환되어 대부분의 포획된 입자는 몇 초 내에 또는 몇 시간 내에 점막 조직으로부터 제거될 수 있다. 저분자량 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)로 밀집하여 코팅된 큰 폴리머 나노입자 (200nm -500nm 직경)은 물에서 퍼지는 동일한 입자보다 단지 4 내지 6배 더 낮게 점액을 통해 확산하였다 (Lai 등 PNAS 2007 104:1482-487(5); Lai 등 Adv Drug Deliv Rev. 2009 61(2): 158-171; 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 나노입자의 수송은, 비제한적으로, 광표백 후 형광 회복 (FRAP) 및 고해상도 다중 입자 추적 (MPT)를 포함하는 형광 현미경검사 기술 및/또는 침투의 속도를 이용하여 결정될 수 있다. 비제한적인 예로서, 점막 장벽을 침투할 수 있는 조성물은 미국 특허 번호 8,241,670 또는 국제 특허 공개 번호 W02013110028(이들의 내용 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0348] 점액을 투과하기 위해 조작된 지질 나노입자는 폴리머성 물질 (즉 폴리머 코어) 및/또는 폴리머-비타민 콘주게이트 및/또는 트리-블록 코-폴리머를 포함할 수 있다. 폴리머성 물질은, 비제한적으로, 하기를 포함할 수 있다: 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카바메이트, 폴리우레아, 폴리카보네이트, 폴리(스티렌), 폴리이미드, 폴리설폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴, 및 폴리아릴레이트. 폴리머성 물질은 생분해성 및/또는 생체적합성일 수 있다. 생체적합성 폴리머의 비-제한적인 예는 국제 특허 공개 번호 W02013116804(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재되어 있다. 폴리머성 물질은 추가로 조사될 수 있다. 비제한적인 예로서, 폴리머성 물질은 감마 조사될 수 있다 (참조 예를 들면, 국제 출원 번호 W0201282165 (이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)). 특정 폴리머의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 폴리(카프로락톤) (PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 폴리머 (EVA), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(L-락트산) (PLLA), 폴리(글라이콜

산) (PGA), 폴리(락트산-코-글라이콜산) (PLGA), 폴리(L-락트산-코-글라이콜산) (PLLGA), 폴리(D,L-락타이드) (PDLA), 폴리(L-락타이드) (PLLA), 폴리(D,L-락타이드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락타이드-코-카프로락톤-코-글라이콜라이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PEO-코-D,L-락타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PPG-코-D,L-락타이드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-1-라이신 (PLL), 하이드록시프로필 메타크릴레이트 (HPMA), 폴리 에틸렌글리콜, 폴리-1-글루탐산, 폴리(하이드록시 산), 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 에컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜 에컨대 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리알킬렌 옥사이드 (PEO), 폴리알킬렌 테레프탈레이트 에컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르 에컨대 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드 에컨대 폴리(비닐 클로라이드) (PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌 (PS), 폴리우레탄, 유도된 셀룰로오스 에컨대 알킬 셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 니트로 셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카복시 메틸셀룰로오스, 아크릴산의 폴리머, 에컨대 폴리(메틸(메트)아크릴레이트) (PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) 및 코폴리머 및 이들의 혼합물, 폴리디옥사논 및 그것의 코폴리머, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락타이드-코-카프로락톤), PEG-PLGA-PEG, 트리메틸렌 카보네이트, 및 폴리비닐피롤리돈. 지질 나노입자는 하기로 코팅되거나 그것과 관련될 수 있다: 코-폴리머 에컨대, 비제한적으로, 블록 코-폴리머 (에컨대 국제공개 번호 WO2013012476(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에 기재된 분지형 폴리에테르-폴리아미드 블록 코폴리머), 및 (폴리(에틸렌 글리콜))-(폴리(프로필렌 옥사이드))-(폴리(에틸렌 글리콜)) 트리블록 코폴리머 (참조 예를 들면, 미국 공보 20120121718 및 미국 공보 2010003337 및 미국 특허 번호 8,263,665, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음). 코-폴리머는 일반적으로 안전하다고 인식되는 (GRAS) 폴리머일 수 있고 지질 나노입자의 형성은 신규한 화학적 독립체가 창출되지 않는 그와 같은 방식으로 될 수 있다. 예를 들면, 지질 나노입자는 인간 점액을 여전히 빠르게 침투시킬 수 있는 신규한 화학적 독립체 형성 없이 폴록사머 코팅 PLGA 나노입자를 포함할 수 있다 (Yang 등 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011 50:25972600; 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 인간 점액을 침투시킬 수 있는 나노입자를 생산하는 비제한적인 확장가능한 방법은 Xu 등 (참조, 예를 들면, *J CONTROL RELEASE* 2013, 170:279-86(2); 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 의해 기재된다.

- [0349] 폴리머-비타민 콘주게이트의 비타민은 비타민 E일 수 있다. 콘주게이트의 비타민 부분은 다른 적합한 성분 에컨대, 비제한적으로, 비타민 A, 비타민 E, 다른 비타민, 콜레스테롤, 소수성 모이어티, 또는 다른 계면활성제 (예를 들면, 스테롤 사슬, 지방산, 탄화수소 사슬 및 알킬렌 옥사이드 사슬)의 소수성 성분으로 치환될 수 있다.
- [0350] 일부 구현예에서, RNA 백신 약제학적 조성물은 n 리포솜 에컨대, 비제한적으로, DiLa2 리포솜 (Marina Biotech, Bothell, WA), SMARTICLES® (Marina Biotech, Bothell, WA), 중성 DOPC (1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스 포콜린) 기반 리포솜 (예를 들면, 난소암을 위한 siRNA 전달 (Landen 등 *Cancer Biology & Therapy* 2006 5(12)1708-1713(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음))), 및 하이알루론산-코팅된 리포솜 (Quiet Therapeutics, Israel)에서 제형화될 수 있다.
- [0351] 일부 구현예에서, RNA 백신은 U.S. 공개 번호 US2012060293(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 바와 같이 동결건조된 겔-상 리포솜 조성물에서 제형화될 수 있다.
- [0352] 나노입자 제형은 포스페이트 콘주게이트를 포함할 수 있다. 포스페이트 콘주게이트는 생체내 순환 시간을 증가시킬 수 있고/거나 나노입자의 표적화된 전달을 증가시킬 수 있다. 본 발명에서 사용되는 포스페이트 콘주게이트는 국제공개 번호 WO2013033438 또는 U.S. 공개 번호 20130196948(이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다. 비제한적인 예로서, 포스페이트 콘주게이트는 국제공개 번호 WO2013033438(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 식들 중 임의의 하나의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0353] 나노입자 제형은 폴리머 콘주게이트를 포함할 수 있다. 폴리머 콘주게이트는 수용성 콘주게이트일 수 있다. 폴리머 콘주게이트는 U.S. 출원 번호 20130059360(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 구조를 가질 수 있다. 일부 측면에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 갖는 폴리머 콘주게이트는 U.S. 특허 출원 번호 20130072709(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 방법 및/또는 분절된 폴리머

시약을 사용하여 만들어질 수 있다. 다른 측면에서, 폴리머 콘주게이트는 고리 모이어티 예컨대, 비제한적으로, U.S. 공개 번호 US20130196948(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 폴리머 콘주게이트를 포함하는 펜던트 측면 기를 가질 수 있다.

- [0354] 나노입자 제형은 대상체에서 본 발명의 나노입자의 전달을 향상시키기 위해 콘주게이트를 포함할 수 있다. 또한, 콘주게이트는 대상체에서 나노입자의 식세포 청소능을 억제시킬 수 있다. 일부 측면에서, 콘주게이트는 인간 막 단백질 CD47로부터 설계된 "자가" 펩타이드 (예를 들면, 하기에 의해 기재된 "자가" 입자: Rodriguez 등 (*Science* 2013, 339, 971-975)(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음))일 수 있다. Rodriguez 등에 의해 보여진 바와 같이 자가 펩타이드는 나노입자의 전달을 향상시킨 나노입자의 대식세포-매개된 청소능을 지연시켰다. 다른 측면에서, 콘주게이트는 막 단백질 CD47 일 수 있다 (예를 들면, 참조 Rodriguez 등 *Science* 2013, 339, 971-975(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)). Rodriguez 등은, "자가" 펩타이드와 유사하게, CD47이 스크램블드 펩타이드 및 PEG 코팅된 나노입자에 비교된 경우 대상체에서 순환 입자 비를 증가시킬 수 있다는 것을 보여주었다.
- [0355] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 대상체에서 본 개시내용의 나노입자의 전달을 향상시키기 위해 콘주게이트를 포함하는 나노입자에서 제형화된다. 콘주게이트는 CD47 막일 수 있거나 콘주게이트는 CD47 막 단백질, 예컨대 이전에 기재된 "자가" 펩타이드로부터 유래될 수 있다. 다른 측면에서 나노입자는 PEG 및 CD47의 콘주게이트 또는 그것의 유도체를 포함할 수 있다. 또 특정 다른 측면에서, 나노입자는 양쪽 상기 기재된 "자가" 펩타이드 및 막 단백질 CD47을 포함할 수 있다.
- [0356] 다른 측면에서, "자가" 펩타이드 및/또는 CD47 단백질은, 본 발명의 RNA 백신의 전달을 위하여 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 바이러스-유사 입자 또는 슈도비리온에 접합될 수 있다.
- [0357] 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 및 분해성 연결을 가질 수 있는 콘주게이트를 포함하는 RNA 백신 약제학적 조성물. 콘주게이트의 비-제한적인 예는 이온화가능 수소 원자를 포함하는 방향족 모이어티, 스페이서 모이어티, 및 수용성 폴리머를 포함한다. 비제한적인 예로서, 분해성 연결을 가진 콘주게이트를 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 약제학적 조성물의 전달 방법은 하기에 기재되어 있다: 미국 공개 번호 US20130184443(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0358] 나노입자 제형은 탄수화물 캐리어 및 RNA 백신을 포함하는 탄수화물 나노입자일 수 있다. 비제한적인 예로서, 탄수화물 캐리어는, 비제한적으로, 무수물-변형된 피토글리코겐 또는 글리코겐-형 물질, 프토글리코겐 옥테닐 석시네이트, 피토글리코겐 베타-텍스트린, 무수물-변형된 피토글리코겐 베타-텍스트린을 포함할 수 있다. (참조 예를 들면, 국제공개 번호 W02012109121; 이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0359] 본 발명의 나노입자 제형은 입자의 전달을 개선하기 위해 계면활성제 또는 폴리머로 코팅될 수 있다. 일부 구현예에서, 나노입자는 친수성 코팅물 예컨대, 비제한적으로, PEG 코팅물 및/또는 중성 표면 전하를 갖는 코팅물로 코팅될 수 있다. 친수성 코팅물은 중추신경계 내에서 더 큰 적체를 예컨대, 비제한적으로, RNA 백신을 가진 나노입자를 전달하는데 도울 수 있다. 비제한적인 예로서 친수성 코팅물을 포함하는 나노입자 및 상기 나노입자의 제조 방법은 하기에 기재되어 있다: 미국 공개 번호 US20130183244(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0360] 일부 구현예에서, 본 발명의 지질 나노입자는 친수성 폴리머 입자일 수 있다. 친수성 폴리머 입자 및 친수성 폴리머 입자의 제조 방법의 비-제한적인 예는 하기에 기재되어 있다: 미국 공개 번호 US20130210991(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0361] 다른 구현예에서, 본 발명의 지질 나노입자는 소수성 폴리머 입자일 수 있다.
- [0362] 지질 나노입자 제형은 빠르게 제거된 지질 나노입자 (reLNP)로서 공지되는 생분해성 양이온성 지질로 양이온성 지질 대체에 의해 개선될 수 있다. 이온화가능 양이온성 지질, 예컨대, 비제한적으로, DlinDMA, Dlin-KC2-DMA, 및 Dlin-MC3-DMA는 경시적으로 혈장 및 조직에서 축적하는 것으로 밝혀졌고 독성의 잠재적인 공급원일 수 있다. 빠르게 제거된 지질의 급속 대사는 랫트에서 1 mg/kg 용량 내지 10 mg/kg 용량 자릿수만큼 지질 나노입자의 내성 및 치료 지수를 개선시킬 수 있다. 효소적으로 분해된 에스테르 연결의 봉입체는 양이온성 성분의 열화 및 대사 프로파일을 개선할 수 있고, 한편 reLNP 제형의 활성을 여전히 유지시킨다. 에스테르 연결은 지질 사슬 안에서 내부적으로 위치할 수 있거나 지질 사슬의 말단에서 끝으로 위치할 수 있다. 내부 에스테르 연결은 지질 사슬에서 임의의 탄소를 대체할 수 있다.

- [0363] 일부 구현예에서, 내부 에스테르 연결은 포화된 카보의 어느 한쪽에서 위치할 수 있다.
- [0364] 일부 구현예에서, 번역 반응은 나노종, 폴리머 및 번역원을 포함할 수 있는 지질 나노입자 전달에 의해 유발될 수 있다 (미국 공개 번호 20120189700 및 국제공개 번호 W02012099805, 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0365] 지질 나노입자는 지질 나노입자가 점막 장벽을 침투할 수 있도록 입자의 표면 특성을 변경시키기 위해 조작될 수 있다. 점액은 점막 조직 예컨대, 비제한적으로, 경구 (예를 들면, 구강 및 식도 막 및 편도 조직), 안과, 위장 (예를 들면, 위, 소장, 대장, 결장, 직장), 비강, 호흡 (예를 들면, 비강, 인두, 기관 및 기관지 막), 생식기 (예를 들면, 질, 자궁경부 및 요도 막)에 위치한다. 약물의 광범위 어레이의 지속된 전달을 제공하는 능력 및 더 높은 약물 캡슐화 효율에 바람직한 10-200 nm보다 더 큰 나노입자는 점막 장벽을 거쳐 빠르게 확산하기에 너무 크다고 생각되었다. 점액은 계속해서 분비되거나, 떨어지거나, 폐기되거나 소화되고 재순환되어서 대부분의 포획된 입자는 몇 초 내에 또는 몇 시간 내에 점막 조직으로부터 제거될 수 있다. 저분자량 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)로 밀집하여 코팅된 큰 폴리머 나노입자 (200nm -500nm 직경)은 물에서 확산하는 동일한 입자보다 단지 4 내지 6배 더 낮은 점액을 통해 확산하였다 (Lai 등 *PNAS* 2007 104(5):1482-487; Lai 등 *Adv Drug Deliv Rev.* 2009 61(2): 158-171; 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 나노입자의 수송은, 비제한적으로, 광표백 후 형광 회복 (FRAP) 및 고해상도 다중 입자 추적 (MPT)를 포함하는, 형광 현미경검사 기술 및/또는 침투의 비율을 이용하여 결정될 수 있다. 비제한적인 예로서, 점막 장벽을 침투할 수 있는 조성물은 하기에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다: 미국 특허 번호 8,241,670 또는 국제공개 번호 W02013110028(이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0366] 점액을 침투하도록 조작된 지질 나노입자는 폴리머성 물질 (즉 폴리머 코어) 및/또는 폴리머-비타민 콘주게이트 및/또는 트리-블록 코-폴리머를 포함할 수 있다. 폴리머성 물질은,
- [0367] 비제한적으로, 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카바메이트, 폴리우레아, 폴리카보네이트, 폴리(스티렌), 폴리이미드, 폴리설폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴, 및 폴리아릴레이트를 포함할 수 있다. 폴리머성 물질은 생분해성 및/또는 생체적합성일 수 있다. 생체적합성 폴리머의 비-제한적인 예는 하기에서 기재된다: 국제공개 번호 W02013116804(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 폴리머성 물질은 추가로 조사될 수 있다. 비제한적인 예로서, 폴리머성 물질은 감마 조사될 수 있다 (참조 예를 들면, 국제공개 번호 W0201282165(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)). 특정 폴리머의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 폴리(카프로락톤) (PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 폴리머 (EVA), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(L-락트산) (PLLA), 폴리(글라이콜산) (PGA), 폴리(락트산-코-글라이콜산) (PLGA), 폴리(L-락트산-코-글라이콜산) (PLLGA), 폴리(D,L-락타이드) (PDLA), 폴리(L-락타이드) (PLLA), 폴리(D,L-락타이드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락타이드-코-카프로락톤-코-글라이콜라이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PEO-코-D,L-락타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PPG-코-D,L-락타이드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-라이신 (PLL), 하이드록시프로필 메타크릴레이트 (HPMA), 폴리에틸렌글리콜, 폴리-L-글루탐산, 폴리(하이드록시 산), 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 에컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜 에컨대 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리알킬렌 옥사이드 (PEO), 폴리알킬렌 테레프탈레이트 에컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르 에컨대 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드 에컨대 폴리(비닐 클로라이드) (PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌 (PS), 폴리우레탄, 유도된 셀룰로오스 에컨대 알킬 셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 니트로 셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 아크릴산의 폴리머, 에컨대 폴리(메틸(메트)아크릴레이트) (PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) 및 코폴리머 및 이들의 혼합물, 폴리디옥사논 및 그것의 코폴리머, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락타이드-코-카프로락톤), PEG-PLGA-PEG 및 트리메틸렌 카보네이트, 폴리비닐피롤리돈. 지질 나노입자는 하기로 코팅 또는 회합될 수 있다: 코폴리머 에컨대, 비제한적으로, 블록 코-폴리머 (에컨대 하기에 기재된 분지형 폴리에테르-폴리아미드 블록 코폴리머: 국제공개 번호 W02013012476(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)), 및 (폴리(에틸렌 글리콜))- (폴리(프로필렌 옥사이드

드))-(폴리(에틸렌 글리콜)) 트리블록 코폴리머 (참조 예를 들면, 미국 공개 20120121718 및 미국 공개 20100003337 및 미국 특허 번호 8,263,665; 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 코-폴리머는 안전하다고 일반적으로 여겨지는 (GRAS) 폴리머일 수 있고 지질 나노입자의 형성은 신규한 화학적 독립체가 창출되지 않는 그와 같은 방식으로 될 수 있다. 예를 들면, 지질 나노입자는 여전히 인간 점액을 빠르게 침투시킬 수 있는 신규한 화학적 독립체 형성 없이 PLGA 나노입자를 코팅하는 폴록사머를 포함할 수 있다 (Yang 등 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011 50:2597-2600; 이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 인간 점액을 침투시킬 수 있는 비제한적인 확장가능한 방법은 Xu 등에 의해 기재된다 (참조 예를 들면, *J Control Release* 2013, 170(2):279-86, 이 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0368] 폴리머-비타민 콘주게이트의 비타민은 비타민 E일 수 있다. 콘주게이트의 비타민 부분은 다른 적합한 성분 예컨대, 비제한적으로, 비타민 A, 비타민 E, 다른 비타민, 콜레스테롤, 소수성 모이어티, 또는 다른 계면활성제 (예를 들면, 스테롤 사슬, 지방산, 탄화수소 사슬 및 알킬렌 옥사이드 사슬) 의 소수성 성분으로 치환될 수 있다.

[0369] 점액을 침투시키기 위해 조작된 지질 나노입자는 표면 개질제 예컨대, 비제한적으로, 폴리뉴클레오타이드, 음이온성 단백질 (예를 들면, 소 혈청 알부민), 계면활성제 (예를 들면, 양이온성 계면활성제 예컨대 예를 들면 디메틸디옥타데실-암모늄 브로마이드), 당류 또는 당 유도체 (예를 들면, 사이클로덱스트린), 핵산, 폴리머 (예를 들면, 헤파린, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴록사머), 점질다당분해 제제 (예를 들면, N-아세틸시스테인, 썩, 브로멜라인, 파파인, 클레로텐드립, 아세틸시스테인, 브롬핵산, 카보시스테인, 에프라지논, 메스나, 암브록솔, 소브레롤, 도미오돌, 레토스테인, 스테프로닌, 티오프로닌, 젤솔린, 티모신 β 4 도르나제 알파, 넬테넥신, 에르도스테인) 및 rhDNase를 포함하는 다양한 DNases를 포함할 수 있다. 표면 개질제는 입자의 표면에서 포매 또는 얹매일 수 있거나 지질 나노입자의 표면에 (예를 들면, 코팅, 흡착, 공유결합, 또는 다른 공정에 의해) 배치될 수 있다. (참조 예를 들면, 미국 공보 20100215580 및 미국 공보 20080166414 및 US20130164343; 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음).

[0370] 일부 구현예에서, 지질 나노입자에 침투하는 점액은 적어도 1종의 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자에서 캡슐화될 수 있고 및/또는 입자의 표면에 배치될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자에 공유적으로 커플링될 수 있다. 지질 나노입자에 침투하는 점액의 제형은 복수의 나노입자를 포함할 수 있다. 또한, 제형은, 점막 조직에 지질 나노입자에 침투하는 점액의 전달을 증가시킬 수 있는, 점막부착을 감소시키기 위해 주위 점액의 구조적 및/또는 점착성 특성을 변경시킬 수 있고 점액과 상호작용할 수 있는 입자를 함유할 수 있다.

[0371] 다른 구현예에서, 지질 나노입자를 침투하는 점액은 점막 침투 향상 코팅을 포함하는 저삼투압 제형일 수 있다. 제형은 전달되는 상피에 대한 저삼투압일 수 있다.

[0372] 저삼투압 제형의 비-제한적인 예는 아래에서 발견될 수 있다: 국제

[0373] 공개 번호 WO2013110028(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0374] 일부 구현예에서, 점막 장벽을 통해 전달을 향상시키기 위해 RNA 백신 제형은 저삼투압 용액을 포함할 수 있거나 상기일 수 있다. 저삼투압 용액은 점액불활성 입자 예컨대, 비제한적으로, 점액-침투 입자가 질 상피성 표면에 도달할 수 있는 속도를 증가시킬 수 있는 것으로 알려졌다 (참조 예를 들면, *Ensign* 등 *생체적합물질* 2013 34(28):6922-9, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0375] 일부 구현예에서, RNA 백신은 하기로서 제형화된다: 리포플렉스, 예컨대, 비제한적으로, ATUPLXTM 시스템, DACC 시스템, DBTC 시스템 및 다른 siRNA-리포플렉스 기술 (Silence Therapeutics (London, 영국)), STEMFACTTM (STEMGENT[®] (Cambridge, MA)), 및 핵산의 폴리에틸렌이민 (PEI) 또는 프로타민계 표적화된 및 비-표적화된 전달 (Aleku 등 *Cancer Res.* 2008 68:9788-9798; Strumberg 등 *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012 50:76-78; Santel 등, *Gene Ther* 2006 13:1222-1234; Santel 등, *Gene Ther* 2006 13:1360-1370; Gutbier 등, *Pulm Pharmacol. Ther.* 2010 23:334-344; Kaufmann 등 *Microvasc Res* 2010 80:286-293; Weide 등 *J Immunother.* 2009 32:498-507; Weide 등 *J Immunother.* 2008 31:180-188; Pascolo *Expert Opin. Biol. Ther.* 4:1285-1294; Fotin-Mleczek 등, 2011 *J. Immunother.* 34:1-15; Song 등, *Nature Biotechnol.* 2005, 23:709-717; Peer 등, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 6;104:4095-4100; deFougerolles *Hum Gene Ther.* 2008 19:125-132, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0376] 일부 구현예에서, 그와 같은 제형 또한, constructed 또는 조성물 변경된, 이로써 they 수동적으로 또는 활동적으로 지향된 to 상이한 세포 유형 생체내, including 비제한적으로 간세포, 면역 세포, 종양 세포, 내피

세포, 항원 제시 세포, 및 백혈구 (Akinc 등 Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Song 등, Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Judge 등, J Clin Invest. 2009 119:661-673; Kaufmann 등, Microvasc Res 2010 80:286-293; Santel 등, Gene Ther 2006 13:1222-1234; Santel 등, Gene Ther 2006 13:1360-1370; Gutbier 등, Pulm Pharmacol. Ther. 2010 23:334-344; Basha 등, Mol. Ther. 2011 19:2186-2200; Fenske 및 Cullis, Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:25-44; Peer 등, Science. 2008 319:627-630; Peer 및 Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 아포지질단백질 E에 결합하고 생체내에서 이들 제형의 간세포로의 결합 및 흡수를 촉진하는 것으로 보여진 간 세포 DLin-DMA, DLin-KC2-DMA 및 DLin-MC3-DMA계 지질 나노입자 제형에 대한 제형의 수동적인 표적화의 하나의 예 (Akinc 등 Mol Ther. 2010 18:1357-1364, 이들의 내용은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입되어 있음). 플레이트, 트랜스페린, N-아세틸갈락토사민 (GalNAc), 및 항체 표적화된 접근법에 의해 비제한적으로 예시된 바와 같이 표면 상의 상이한 리간드의 발현을 통해 선택적으로 또한 표적화된 제형 (Kolhatkar 등, Curr Drug Discov Technol. 2011 8:197-206; Musacchio 및 Torchilin, Front Biosci. 2011 16:1388-1412; Yu 등, Mol Membr Biol. 2010 27:286-298; Patil 등, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2008 25:1-61; Benoit 등, Biomacromolecules. 2011 12:2708-2714; Zhao 등, Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:309-319; Akinc 등, Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Srinivasan 등, Methods Mol Biol. 2012 820:105-116; Ben-Arie 등, Methods Mol Biol. 2012 757:497-507; Peer 2010 J CONTROL RELEASE. 20:63-68; Peer 등, Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104:4095-4100; Kim 등, Methods Mol Biol. 2011 721:339-353; Subramany 등, Mol Ther. 2010 18:2028-2037; Song 등, Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Peer 등, Science. 2008 319:627-630; Peer 및 Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0377] 일부 구현예에서, RNA 백신은 고품질 지질 나노입자로서 제형화된다. 고품질 지질 나노입자 (SLN)는 1000 nm의 평균 직경을 갖는 구형일 수 있다. SLN은 친유성 분자를 용해시킬 수 있고 계면활성제 및/또는 유화제로 안정화될 수 있는 고체 지질핵 매트릭스를 보유한다. 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 자가-조립 지질-폴리머 나노입자일 수 있다 (참조 Zhang 등, ACS Nano, 2008, 2, (8), pp 1696-1702; 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, SLN는 하기에서 기재된 SLN일 수 있다: 국제 특허 공개 번호 W02013105101(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 또 다른 비-제한적인 예로서, SLN은 하기에서 기재된 방법 또는 과정으로 만들어질 수 있다: 국제 특허 공개 번호 W02013105101(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0378] 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자가 폴리뉴클레오타이드 지향성 단백질 생산의 효능을 개선하기 위해 사용될 수 있는 것은, 이들 제형은 RNA 백신에 의한 세포 형질감염을 증가시킬 수 있고/거나; 인코딩된 단백질의 번역을 증가시킬 수 있기 때문이다. 하나의 그와 같은 예는 폴리플렉스 플라스미드 DNA의 효과적인 전신 전달을 가능하도록 지질 캡슐화의 사용을 수반한다 (Heyes 등, Mol Ther. 2007 15:713-720; 이들의 내용은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입되어 있음). 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자는 또한, 폴리뉴클레오타이드의 안정성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0379] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 조절 방출 및/또는 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "조절 방출"은 치료 결과를 달성하기 위해 방출의 특정 패턴을 따르는 지칭한다. 약제학적 조성물 또는 화합물 방출 프로파일을 지칭한다. 일부 구현예에서, RNA 백신은 조절 방출 및/또는 표적화된 전달을 위해 본 명세서에서 기재되고/거나 당해 분야에서 공지된 전달 제제로 캡슐화될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "캡슐화하다"는 에워싸거나(enclose), 둘러싸거나(surround), 또는 케이스에 넣을 수 있음(encase)을 의미한다. 본 발명의 화합물의 제형에 관한 것으로서, 캡슐화는 실질적이거나, 완전하거나 부분적일 수 있다. 용어 "실질적으로 캡슐화된"이란, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물의 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9, 99.9 초과 또는 99.9% 초과가 전달 제제 내에 봉입되거나, 둘러싸이거나 케이스에 넣을 수 있음을 의미한다. "부분적으로 캡슐화"는, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물의 10 미만, 10, 20, 30, 40 50 또는 그 미만이 전달 제제 내에 봉입되거나, 둘러싸이거나 케이스에 넣을 수 있음을 의미한다. 유익하게는, 캡슐화는 형광 및/또는 전자 현미경사진을 사용하여 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물의 탈출 또는 활성을 측정함으로써 결정될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물의 적어도 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9, 99.9 또는 99.9% 초과가 전달 제제에 캡슐화된다.

[0380] 일부 구현예에서, 조절 방출 제형은, 비제한적으로, 트리-블록 코-폴리머를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 제형은 2개의 상이한 유형의 트리-블록 코-폴리머를 포함할 수 있다 (국제 공개 번호 W02012131104 및

W02012131106, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

- [0381] 다른 구현예에서, RNA 백신은 지질 나노입자로 캡슐화될 수 있거나, 빠르게 제거된 지질 나노입자 및 지질 나노입자 또는 빠르게 제거된 지질 나노입자는 본 명세서에서 기재되고/거나 당해 분야에서 공지된 폴리머, 하이드로겔 및/또는 외과적 밀봉제로 캡슐화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 폴리머, 하이드로겔 또는 외과적 밀봉제는 하기일 수 있다: PLGA, 에틸렌 비닐 아세테이트 (EVAc), 폴록사머, GELSITE® (Nanotherapeutics, Inc. Alachua, FL), HYLENEX® (Halozyme Therapeutics, San Diego CA), 외과적 밀봉제 예컨대 피브리노겐 폴리머 (Ethicon Inc. Cornelia, GA), TISSELL® (Baxter International, Inc Deerfield, IL), PEG계 밀봉제, 및 COSEAL® (Baxter International, Inc Deerfield, IL).
- [0382] 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 대상체에게 주사될 때 겔을 형성할 수 있는 당해 분야에서 공지된 임의의 폴리머로 캡슐화될 수 있다. 또 다른 비-제한적인 예로서, 지질 나노입자는 생분해성일 수 있는 폴리머 매트릭스로 캡슐화될 수 있다.
- [0383] 일부 구현예에서, 조절 방출 및/또는 표적화된 전달을 위한 RNA 백신 제형은 또한, 적어도 1종의 조절 방출 코팅물을 포함할 수 있다. 조절 방출 코팅물은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: OPADRY®, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, EUDRAGIT RL®, EUDRAGIT RS® 및 셀룰로오스 유도체 예컨대 에틸셀룰로오스 수성 분산물 (AQUACOAT® 및 SURELEASE®).
- [0384] 일부 구현예에서, RNA 백신 조절 방출 및/또는 표적화된 전달 제형은 다중양이온성 측쇄를 함유할 수 있는 적어도 1종의 분해성 폴리에스테르를 포함할 수 있다. 분해가능 폴리에스테르는, 비제한적으로, 폴리(세린 에스테르), 폴리(L-락타이드-코-1-라이신), 폴리(4-하이드록시-1-프롤린 에스테르), 및 이들의 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 분해성 폴리에스테르는 폐기화된 폴리머를 형성하기 위해 PEG 콘주게이션을 포함할 수 있다.
- [0385] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RNA 백신 조절 방출 및/또는 표적화된 전달 제형은 하기에서 기재된 적어도 1종의 PEG 및/또는 PEG 관련된 폴리머 유도체를 포함할 수 있다: 미국 특허 번호 8,404,222(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0386] 일부 구현예에서, 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RNA 백신 조절 방출 전달 제형은 US20130130348(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 조절 방출 폴리머 시스템일 수 있다.
- [0387] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 치료 나노입자, 본 명세서에서 일명 "치료 나노입자 RNA 백신"에서 캡슐화될 수 있다. 치료 나노입자는 본 명세서에서 기재되고 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있다: 예컨대, 비제한적으로, 국제 공개 번호 W02010005740, W02010030763, W02010005721, W02010005723, W02012054923, U.S. 공보 번호 US20110262491, US20100104645, US20100087337, US20100068285, US20110274759, US20100068286, US20120288541, US20130123351 및 US20130230567 및 미국 특허 번호 8,206,747, 8,293,276, 8,318,208 및 8,318,211(이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 일부 구현예에서, 치료 폴리머 나노입자는 US 공개 번호 US20120140790(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 방법에 의해 확인될 수 있다.
- [0388] 일부 구현예에서, 치료 나노입자 RNA 백신은 지속 방출을 위해 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "지속 방출"은 특정 기간에 걸쳐 방출 속도에 따르는 약제학적 조성물 또는 화합물을 지칭한다. 기간은, 비제한적으로, 시간, 일, 주, 개월 및 년을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 지속 방출 나노입자는 폴리머 및 치료제 예컨대, 비제한적으로, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다 (참조 국제 공개 번호 2010075072 및 US 공개 번호 US20100216804, US20110217377 및 US20120201859, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 또 다른 비제한적인 예에서, 지속 방출 제형은 지속적 생체이용률을 허용하는 제제 예컨대, 비제한적으로, 결정, 거대분자 겔 및/또는 미립자 현탁액을 포함할 수 있다 (참조 미국 특허 공개 번호 US20130150295, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0389] 일부 구현예에서, 치료 나노입자 RNA 백신은 표적 특이적이 되도록 제형화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 치료 나노입자는 코르티코스테로이드를 포함할 수 있다 (참조 국제 공개 번호 W02011084518, 이들의 내용은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, 치료 나노입자는 하기에서 기재된 나노입자에서 제형화될 수 있다: 국제 공개 번호 W02008121949, W02010005726, W02010005725, W02011084521 및 US 공개 번호

US20100069426, US20120004293 및 US20100104655(이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0390] 일부 구현예에서, 본 발명의 나노입자는 폴리머 매트릭스를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 나노입자는 2 종 이상의 폴리머 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리무수물, 폴리하이드록시산, 폴리프로필푸메레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아미드, 폴리아세탈, 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리(오르토에스테르), 폴리시아노아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스티렌, 폴리아민, 폴리라이신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(세린 에스테르), 폴리(L-락타이드-코-1-라이신), 폴리(4-하이드록시-1-프롤린 에스테르) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0391] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 디블록 코폴리머를 포함한다. 일부 구현예에서, 디블록 코폴리머는 PEG를 하기와 함께 포함할 수 있다: 폴리머 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리무수물, 폴리하이드록시산, 폴리프로필푸메레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아미드, 폴리아세탈, 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리(오르토에스테르), 폴리시아노아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스티렌, 폴리아민, 폴리라이신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(세린 에스테르), 폴리(L-락타이드-코-1-라이신), 폴리(4-하이드록시-1-프롤린 에스테르) 또는 이들의 조합. 또 다른 구현예에서, 디블록 코폴리머는 고-X 디블록 코폴리머 예컨대 국제 특허 공개 번호 W02013120052(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 것들일 수 있다.

[0392] 비제한적인 예로서 치료 나노입자는 PLGA-PEG 블록 코폴리머를 포함한다 (참조 U.S. 공개 번호 US20120004293 및 미국 특허 번호 8,236,330, 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 또 다른 비제한적인 예에서, 치료 나노입자는 PEG 및 PLA 또는 PEG 및 PLGA의 디블록 코폴리머를 포함하는 스텔스 나노입자 이다 (참조 U.S. 특허 No 8,246,968 및 국제공개 번호 W02012166923, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음). 또 다른 비-제한적인 예에서, 치료 나노입자는 하기에서 기재된 스텔스 나노입자 또는 표적-특이적 스텔스 나노입자이다: 미국 특허 공개 번호 US20130172406(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0393] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 다중블록 코폴리머를 포함할 수 있다 (참조 예를 들면, 미국 특허 번호 8,263,665 및 8,287,910 및 U.S. 특허 공개 번호 US20130195987, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음).

[0394] 또 다른 비-제한적인 예에서, 지질 나노입자는 블록 코폴리머 PEG-PLGA-PEG를 포함한다 (참조 예를 들면, 감열 하이드로겔 (PEG-PLGA-PEG)은 하기에서 TGF-베타1 유전자 전달 비히클로서 사용되었다: Lee 등 "Thermosensitive Hydrogel as a Tgg-β1 Gene Delivery Vehicle Enhances Diabetic Wound Healing. Pharmaceutical Research, 2003 20(12): 1995-2000; "Controlled Gene Delivery System Based on Thermosensitive Biodegradable Hydrogel" Pharmaceutical Research 2003 20(6):884-888; 및 Chang 등, Non-ionic amphiphilic biodegradable PEG-PLGA-PEG copolymer enhances gene delivery efficiency in rat skeletal muscle. J Controlled Release. 2007 118:245-253, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음). 본 발명의 RNA 백신은 PEG-PLGA-PEG 블록 코폴리머를 포함하는 지질 나노입자 내에 제형화 될 수 있다.

[0395] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 블록 코폴리머는 비-폴리머 교질입자 및 블록 코폴리머를 포함하는 다중이온 복합체 내에 포함될 수 있다. (참조 예를 들면, U.S. 공개 번호 20120076836, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0396] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 적어도 1종의 아크릴 폴리머를 포함할 수 있다. 아크릴 폴리머는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 아크릴산, 메타크릴산, 아크릴산 및 메타크릴산 코폴리머, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노 알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 폴리시아노아크릴레이트 및 이들의 조합.

[0397] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 적어도 1종의 폴리(비닐 에스테르) 폴리머를 포함할 수 있다. 폴리(비닐 에스테르) 폴리머는 코폴리머 예컨대 랜덤 코폴리머일 수 있다. 비제한적인 예로서, 랜덤 코폴리머는 구조 예컨대 국제 출원 번호 W02013032829 또는 미국 특허 공개 번호 US20130121954(이들의 내용 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 것들을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리(비닐 에스테르) 폴리머는

본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드에 접합될 수 있다. 다른 측면에서, 본 발명에서 사용될 수 있는 폴리(비닐 에스테르) 폴리머가 본 명세서에 기재된 것들이다.

- [0398] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 적어도 1종의 디블록 코폴리머를 포함할 수 있다. 디블록 코폴리머는 비제한적으로, 폴리(락트산) 산-폴리(에틸렌)글리콜 코폴리머일 수 있다 (참조, 예를 들면, 국제 특허 공개 번호 W02013044219, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, 치료 나노입자는 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다 암 (참조 국제공개 번호 W02013044219, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0399] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 본 명세서에서 기재되고/거나 당해 분야에서 공지된 적어도 1종의 양이온성 폴리머를 포함할 수 있다.
- [0400] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 적어도 1종의 아민-함유 폴리머 예컨대, 비제한적으로 폴리아민, 폴리에틸렌아민, 폴리(아미도아민) 덴드리머, 폴리(베타-아미노 에스테르) (참조 예를 들면, 미국 특허 번호 8,287,849 (이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음)), 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 나노입자는 아민 양이온성 지질 예컨대 국제공개 번호 W02013059496(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 것들을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 양이온성 지질은 아미노-아민 또는 아미노-아미드 모이어티를 가질 수 있다.
- [0401] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 다중양이온성 측쇄를 함유할 수 있는 적어도 1종의 분해성 폴리에스테르를 포함할 수 있다. 분해성 폴리에스테르는, 비제한적으로, 폴리(세틴 에스테르), 폴리(L-락타이드-코-L-라이신), 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스테르), 및 이들의 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 분해성 폴리에스테르는 PEG 콘주게이션을 포함하여 폐기화된 폴리머를 형성할 수 있다.
- [0402] 다른 구현예에서, 치료 나노입자는 적어도 1종의 표적화 리간드의 콘주게이션을 포함할 수 있다. 표적화 리간드는 당해 분야에서 공지된 임의의 리간드 예컨대, 비제한적으로, 단클론성 항체 (Kiprotin *et al*, *Cancer Res.* 2006 66:6732-6740(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음))일 수 있다.
- [0403] 일부 구현예에서, 치료 나노입자는 수용액에서 제형화될 수 있고, 암을 표적으로 하기 위해 사용될 수 있다 (참조 국제공개 번호 W02011084513 및 U.S. 공개 번호 20110294717, 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0404] 일부 구현예에서, 치료 나노입자 RNA 백신, 예를 들면, 적어도 1종의 RNA 백신을 포함하는 치료 나노입자는 Podobinski 등 (미국 특허 번호 8,404,799; 이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 의해 기재된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다.
- [0405] 일부 구현예에서, RNA 백신은 합성 나노캐리어 내에 캡슐화되고, 그것에 연결되고/거나 그것과 관련될 수 있다. 합성 나노캐리어는, 비제한적으로, 국제공개 번호 W02010005740, W02012149454, 및 W02013019669, 및 U.S. 공보 번호 US20110262491, US20100104645, US20100087337, 및 US20120244222(이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재된 것들을 포함한다. 합성 나노캐리어는 당해 분야에서 공지되고/거나 본 명세서에서 기재된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 합성 나노캐리어는 국제공개 번호 W02010005740, W02010030763, 및 W0201213501, 및 U.S. 공보 번호 US20110262491, US20100104645, US20100087337, 및 US2012024422(이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다. 다른 구현예에서, 합성 나노캐리어 제형은 국제공개 번호 W02011072218 및 미국 특허 번호 8,211,473(이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재된 방법에 의해 동결 건조될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 합성 나노캐리어를 비제한적으로 포함하는 본 발명의 제형은, U.S. 공개 번호 20130230568(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재된 방법에 의해 동결건조되거나 재구성될 수 있다.
- [0406] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 본 명세서에서 기재된 폴리뉴클레오타이드를 방출하기 위한 반응성 기를 함유할 수 있다 (참조 국제공개 번호 W020120952552 및 U.S. 공개 번호 US20120171229, 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0407] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 합성 나노캐리어의 전달로부터 면역 반응을 향상시키기 위해 면역자극성 제제를 함유할 수 있다. 비제한적인 예로서, 합성 나노캐리어는 면역계의 Th1계 반응을 향상시킬 수 있는 Th1 면역자극성 제제를 포함할 수 있다 (참조 국제 공개 번호 W02010123569 및 U.S. 공개 번호 US20110223201, 이

들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음).

- [0408] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 표적 방출을 위해 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 지정된 pH에서 및/또는 요망된 시간 간격 후에 폴리뉴클레오타이드를 방출하기 위해 제형화된다. 비제한적인 예로서, 합성 나노입자는 24 시간 후에 및/또는 4.5의 pH에서 RNA 백신을 방출하기 위해 제형화될 수 있다 (참조 국제공개 번호 W02010138193 및 W02010138194 및 US Pub 번호 US20110020388 및 US20110027217, 이들 각각은 그것의 전체가 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0409] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드의 절 및/또는 지속 방출을 위해 제형화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 지속 방출용 합성 나노캐리어는 당해 분야에서 공지되고, 본 명세서에서 기재되고/거나 하기에서 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다: 국제 공개 번호 W02010138192 및 US 공개 번호 20100303850(이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0410] 일부 구현예에서, RNA 백신은 조절 및/또는 지속 방출을 위해 제형화될 수 있고, 상기 상기 제형은 결정성 측쇄 (CYSC) 폴리머인 적어도 1종의 폴리머를 포함한다. CYSC 폴리머는 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 번호 8,399,007(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음).
- [0411] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 백신으로서 사용하기 위해 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 적어도 1종의 항원을 인코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 캡슐화할 수 있다. 비제한적인 예로서, 합성 나노캐리어는 백신 복용 형태용 적어도 1종의 항원 및 부형제를 포함할 수 있다 (참조 국제공개 번호 W02011150264 및 U.S. 공개 번호 US20110293723, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음). 또 다른 비-제한적인 예로서, 백신 복용 형태는 동일 또는 상이한 항원 및 부형제를 갖는 적어도 2 종의 합성 나노캐리어를 포함할 수 있다 (참조 국제공개 번호 W02011150249 및 U.S. 공개 번호 US20110293701, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음). 백신 복용 형태는 당해 분야에서 공지되고/거나 하기에서 기재된 본 명세서에서 기재된 방법에 의해 선택될 수 있다: 국제공개 번호 W02011150258 및 U.S. 공개 번호 US20120027806, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있음).
- [0412] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 적어도 1종의 아류반트 (예를 들면, 플라젤린 단백질)을 인코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 적어도 1종의 아류반트를 포함할 수 있다. 비-제한적인 예로서, 아류반트는 하기를 포함할 수 있다: 디메틸디옥타데실암모늄-브로마이드, 디메틸디옥타데실암모늄-염화물, 디메틸디옥타데실암모늄-포스페이트 또는 디메틸디옥타데실암모늄-아세테이트 (DDA) 및 마이코박테리움의 총 지질 추출물의 무극성 분획 또는 무극성 분획의 일부 (참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 8,241,610, 이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드 및 아류반트를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 아류반트를 선택적으로 포함하는 합성 나노캐리어는 국제공개 번호 W02011150240 및 U.S. 공개 번호 US20110293700(이들의 내용 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다.
- [0413] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 바이러스로부터의 펩타이드, 단편 또는 영역을 인코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 캡슐화할 수 있다. 비제한적인 예로서, 합성 나노캐리어는, 비제한적으로, 국제공개 번호 W02012024621, W0201202629, W02012024632 및 U.S. 공개 번호 US20120064110, US20120058153 및 US20120058154(이들의 내용 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 나노캐리어 중 임의의 것을 포함할 수 있다.
- [0414] 일부 구현예에서, 합성 나노캐리어는 유발제 체액성 및/또는 세포독성 T 림프구 (CTL) 반응을 유발할 수 있는 폴리뉴클레오타이드에 커플링될 수 있다 (참조, 예를 들면, 국제공개 번호 W02013019669, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0415] 일부 구현예에서, RNA 백신은 쯔비터이온성 지질에서 캡슐화되거나, 그것에 결합되고/거나 그것과 관련될 수 있다. 쯔비터이온성 지질 및 쯔비터이온성 지질을 사용하는 방법의 비-제한적인 예는 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130216607(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 일부 측면에서, 쯔비터이온성 지질은 본 명세서에서 기재된 리포솜 및 지질 나노입자에서 사용될 수 있다.
- [0416] 일부 구현예에서, RNA 백신은 미국 특허 공개 번호 US20130197100(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 바와 같은 콜로이드 나노캐리어에서 제형화될 수 있다.
- [0417] 일부 구현예에서, 나노입자는 경구 투여용에 최적화될 수 있다. 나노입자는 적어도 1종의 양이온성 생고분자 예

컨대, 비제한적으로, 키토산 또는 그것의 유도체를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 나노입자는 U.S. 공개 번호 20120282343(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에서 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다.

[0418] 일부 구현예에서, LNP는 지질 KL52 (U.S. 출원 공개 번호 2012/0295832에 개시된 아미노-지질; 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)을 포함한다. LNP 투여의 활성 및/또는 안전성 (예를 들면 ALT/AST, 백혈구수 및 사이토카인 유도 중 하나 이상을 시험하여 측정시)은 그와 같은 지질의 편입에 의해 개선될 수 있다. KL52를 포함하는 LNP는 정맥내로 및/또는 하나 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, KL52를 포함하는 LNP의 투여는 MC3를 포함하는 LNP와 비교시 동등하거나 개선된 mRNA 및/또는 단백질 발현을 초래한다.

[0419] 일부 구현예에서, RNA 백신은 더 작은 LNP를 사용하여 전달될 수 있다. 그와 같은 입자는 0.1 μm 최대 100 nm 미만 예컨대, 비제한적으로, 0.1 μm 미만, 1.0 μm 미만, 5 μm 미만, 10 μm 미만, 15 μm 미만, 20 μm 미만, 25 μm 미만, 30 μm 미만, 35 μm 미만, 40 μm 미만, 50 μm 미만, 55 μm 미만, 60 μm 미만, 65 μm 미만, 70 μm 미만, 75 μm 미만, 80 μm 미만, 85 μm 미만, 90 μm 미만, 95 μm 미만, 100 μm 미만, 125 μm 미만, 150 μm 미만, 175 μm 미만, 200 μm 미만, 225 μm 미만, 250 μm 미만, 275 μm 미만, 300 μm 미만, 325 μm 미만, 350 μm 미만, 375 μm 미만, 400 μm 미만, 425 μm 미만, 450 μm 미만, 475 μm 미만, 500 μm 미만, 525 μm 미만, 550 μm 미만, 575 μm 미만, 600 μm 미만, 625 μm 미만, 650 μm 미만, 675 μm 미만, 700 μm 미만, 725 μm 미만, 750 μm 미만, 775 μm 미만, 800 μm 미만, 825 μm 미만, 850 μm 미만, 875 μm 미만, 900 μm 미만, 925 μm 미만, 950 μm 미만, 또는 975 μm 미만의 직경을 포함할 수 있다.

[0420] 다른 구현예에서, RNA 백신은 약 1 nM 내지 약 100 nm, 약 1 nM 내지 약 10 nm, 약 1 nM 내지 약 20 nm, 약 1 nM 내지 약 30 nm, 약 1 nM 내지 약 40 nm, 약 1 nM 내지 약 50 nm, 약 1 nM 내지 약 60 nm, 약 1 nM 내지 약 70 nm, 약 1 nM 내지 약 80 nm, 약 1 nM 내지 약 90 nm, 약 5 nM 내지 약 100 nm, 약 5 nM 내지 약 10 nm, 약 5 nM 내지 약 20 nm, 약 5 nM 내지 약 30 nm, 약 5 nM 내지 약 40 nm, 약 5 nM 내지 약 50 nm, 약 5 nM 내지 약 60 nm, 약 5 nM 내지 약 70 nm, 약 5 nM 내지 약 80 nm, 약 5 nM 내지 약 90 nm, 약 10 내지 약 50 nm, 약 20 내지 약 50 nm, 약 30 내지 약 50 nm, 약 40 내지 약 50 nm, 약 20 내지 약 60 nm, 약 30 내지 약 60 nm, 약 40 내지 약 60 nm, 약 20 내지 약 70 nm, 약 30 내지 약 70 nm, 약 40 내지 약 70 nm, 약 50 내지 약 70 nm, 약 60 내지 약 70 nm, 약 20 내지 약 80 nm, 약 30 내지 약 80 nm, 약 40 내지 약 80 nm, 약 50 내지 약 80 nm, 약 60 내지 약 80 nm, 약 20 내지 약 90 nm, 약 30 내지 약 90 nm, 약 40 내지 약 90 nm, 약 50 내지 약 90 nm, 약 60 내지 약 90 nm 및/또는 약 70 내지 약 90 nm의 직경을 포함할 수 있는 더 작은 LNP를 사용하여 전달될 수 있다.

[0421] 일부 구현예에서, 상기 LNP는 미세유체 혼합기를 포함하는 방법을 이용하여 합성된다. 미세유체 혼합기의 예는, 비제한적으로, Microinnova (Allerheiligen bei Wildon, Austria)에 의해 제조된 것을, 비제한적으로 포함하는, 슬릿 교대배치형 마이크로믹서 및/또는 스테거드 헤링본 마이크로믹서 (SHM) (Zhigaltsev, I.V. 등, 밀리초 미세유체 혼합을 이용하는 수성 및 트리글리세라이드 코어를 가진 제한 크기 지질 나노입자 시스템의 상향식 설계 및 합성은 공개되었다 (Langmuir.2012. 28:3633-40; Belliveau, N.M. 등, Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for *in vivo* delivery of siRNA. Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2012. 1:e37; Chen, D. 등, Rapid discovery of potent siRNA-containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation. J Am Chem Soc. 2012. 134(16):6948-51, 이들 각각의 내용은 참고로 그 전문이 본 명세서에서 편입됨). 일부 구현예에서, SHM을 포함하는 LNP 생성의 방법은 혼합이 미세 구조-유도된 혼돈 이류 (MICA)에 의해 발생하는 적어도 2종의 유입 스트림의 혼합을 추가로 포함한다. 상기 방법에 따르면, 유체 스트림은 서로 주위에서 유체를 폴딩시키고 회전형 유동을 야기하는 헤링본 패턴에서 존재하는 채널을 통해 유동한다. 상기 방법은 또한 표면이 유체 사이클링을 동안 배향을 변화시키는 유체 혼합용 표면을 포함할 수 있다. SHM을 이용하는 LNP의 생성 방법은 미국 출원 공개 번호 2004/0262223 및 2012/0276209에 개시된 것을 포함한다 (이들의 내용 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0422] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 마이크로믹서 예컨대, 비제한적으로, Institut fuer Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz Germany)로부터 충돌 제트 (IJMM) 또는 유충 (CPMM) 또는 표준 슬릿 교대배치형 마이크로믹서 (SSIMM) 또는 슬릿 교대배치형 미세구조화된 혼합기 (SIMM-V2)를 이용하여 창출된 지질 나노입자 내에 제형화될 수 있다.

- [0423] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 하기를 이용하여 창출된 지질 나노입자 내에 제형화될 수 있다: 미세유체 기술 (참조, 예를 들면, Whitesides, George M. The Origins and the Future of Microfluidics. Nature, 2006 442: 368-373; and Abraham 등 Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295: 647-651; 이들 각각은 참고로 그 전문이 본 명세서에서 편입됨). 비제한적인 예로서, 제어된 미세유체 제형은 낮은 레이놀즈 수에서 마이크로 채널내 점진적 압력-유도된 유동의 스트림의 수동적인 혼합 방법을 포함한다 (참조, 예를 들면, Abraham 등 Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295: 647-651, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0424] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 마이크로믹서 칩 예컨대, 비제한적으로, Harvard Apparatus (Holliston, MA) 또는 Dolomite Microfluidics (Royston, UK)로부터의 것을 이용하여 창출된 지질 나노입자 내에 제형화될 수 있다. 마이크로믹서 칩은 분할 및 재조합 기전을 가진 2종 이상의 유체 스트림의 급속 혼합에 사용될 수 있다.
- [0425] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 하기에 기재된 약물 캡슐화 마이크로구형체를 이용하여 전달용으로 제형화될 수 있다: 국제 특허 공개 번호 WO2013063468 또는 미국 특허 번호 8,440,614(이들의 내용 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 마이크로구형체는 하기에 기재된 바와 같이 식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 포함할 수 있다: 국제 특허 공개 번호 WO2013063468(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 일부 구현예에서, 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드, 지질 (APPL)은 세포에 본 발명의 RNA 백신 전달에 유용하다 (참조 국제 특허 공개 번호 WO2013063468, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0426] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 직경 약 10 내지 약 100 nm 예컨대, 비제한적으로, 약 10 내지 약 20 nm, 약 10 내지 약 30 nm, 약 10 내지 약 40 nm, 약 10 내지 약 50 nm, 약 10 내지 약 60 nm, 약 10 내지 약 70 nm, 약 10 내지 약 80 nm, 약 10 내지 약 90 nm, 약 20 내지 약 30 nm, 약 20 내지 약 40 nm, 약 20 내지 약 50 nm, 약 20 내지 약 60 nm, 약 20 내지 약 70 nm, 약 20 내지 약 80 nm, 약 20 내지 약 90 nm, 약 20 내지 약 100 nm, 약 30 내지 약 40 nm, 약 30 내지 약 50 nm, 약 30 내지 약 60 nm, 약 30 내지 약 70 nm, 약 30 내지 약 80 nm, 약 30 내지 약 90 nm, 약 30 내지 약 100 nm, 약 40 내지 약 50 nm, 약 40 내지 약 60 nm, 약 40 내지 약 70 nm, 약 40 내지 약 80 nm, 약 40 내지 약 90 nm, 약 40 내지 약 100 nm, 약 50 내지 약 60 nm, 약 50 내지 약 70 nm, 약 50 내지 약 80 nm, 약 50 내지 약 90 nm, 약 50 내지 약 100 nm, 약 60 내지 약 70 nm, 약 60 내지 약 80 nm, 약 60 내지 약 90 nm, 약 60 내지 약 100 nm, 약 70 내지 약 80 nm, 약 70 내지 약 90 nm, 약 70 내지 약 100 nm, 약 80 내지 약 90 nm, 약 80 내지 약 100 nm 및/또는 약 90 내지 약 100 nm를 갖는 지질 나노입자 내에 제형화될 수 있다.
- [0427] 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 직경 약 10 내지 500 nm를 가질 수 있다.
- [0428] 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 100 nm 초과, 150 nm 초과, 200 nm 초과, 250 nm 초과, 300 nm 초과, 350 nm 초과, 400 nm 초과, 450 nm 초과, 500 nm 초과, 550 nm 초과, 600 nm 초과, 650 nm 초과, 700 nm 초과, 750 nm 초과, 800 nm 초과, 850 nm 초과, 900 nm 초과, 950 nm 또는 1000 nm 초과,의 직경을 가질 수 있다.
- [0429] 일부 측면에서, 지질 나노입자는 하기에 기재된 제한 크기 지질 나노입자일 수 있다: 국제 특허 공개 번호 WO2013059922(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 제한 크기 지질 나노입자는 지질 이중층 주위 수성 코어 또는 소수성 코어를 포함할 수 있고; 여기에서 지질 이중층은 인지질 예컨대, 비제한적으로, 디아실포스파티딜콜린, 디아실포스파티딜에탄올아민, 세라미드, 스펡고미엘린, 디하이드로스핑고미엘린, 세팔린, 세레브로시드, C8-C20 지방산 디아실포스파티딜콜린, 및 1-팔미토일-2-올레오일 포스파티딜콜린 (POPC)를 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 제한 크기 지질 나노입자는 폴리에틸렌 글리콜-지질 예컨대, 비제한적으로, DLPE-PEG, DMPE-PEG, DPPC-PEG 및 DSPE-PEG를 포함할 수 있다.
- [0430] 일부 구현예에서, RNA 백신은 하기에 기재된 전달 방법을 이용하여 특정 위치에서 전달, 국제화 및/또는 농축될 수 있다: 국제 특허 공개 번호 WO2013063530(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, 대상체는 대상체에게 RNA 백신 전달 이전, 동시 또는 이후 비어있는 폴리머 입자가 투여될 수 있다. 비어있는 폴리머 입자는 일단 상기 대상체와 접촉하면 용적에서 변화를 겪고 박히거나, 포매되거나, 고정되거나 대상체에서 특정 위치에 포획된다.
- [0431] 일부 구현예에서, RNA 백신은 활성 서브스턴스 방출 시스템으로 제형화될 수 있다 (참조, 예를 들면, 미국 특허 공개 번호 US20130102545, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 활성 서브스턴스 방출

시스템은 1) 촉매적으로 활성 핵산과 혼성화되는 올리고뉴클레오타이드 억제제 가닥에 결합된 적어도 1종의 나노입자 및 2) 치료적으로 활성 서브스텐스 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 폴리뉴클레오타이드)에 결합된 적어도 1종의 기질 분자에 결합된 화합물을 포함할 수 있고, 여기에서 치료적으로 활성 서브스텐스는 촉매적으로 활성 핵산에 의해 기질 분자의 절단에 의해 방출된다.

[0432] 일부 구현예에서, RNA 백신은 비-세포 물질을 포함하는 내부 코어 및 세포 막을 포함하는 외면을 포함하는 나노입자로 제형화될 수 있다. 세포 막은 바이러스로부터 유래된 세포 또는 막으로부터 유래될 수 있다. 비제한적인 예로서, 나노입자는 하기에 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다: 국제 특허 공개 번호 W02013052167(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 또 다른 비-제한적인 예로서, 이들의 내용은 참고로 그 전문이 본 명세서에서 편입되는, 국제 특허 공개 번호 W02013052167에 기재된 나노입자는 본 명세서에 기재된 RNA 백신을 전달하는데 사용될 수 있다.

[0433] 일부 구현예에서, RNA 백신은 다공성 나노입자-지지된 지질 이중층 (원세포)로 제형화될 수 있다. 원세포는 국제 특허 공개 번호 W02013056132(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재된다.

[0434] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 RNA 백신은 하기에 기재된 바와 같이 폴리머 나노입자로 제형화될 수 있거나 하기에 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다: 미국 특허 번호 8,420,123 및 8,518,963 및 유럽 특허 번호 EP2073848B1(이들의 내용 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, 폴리머 나노입자 예컨대 하기에 기재된 방법에 의해 만들어진 나노입자 또는 하기에 기재된 나노입자는 고 유리전이 온도를 가질 수 있다: 미국 특허 번호 8,518,963(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 또 다른 비-제한적인 예로서, 경구 및 비경구 제형용 폴리머 나노입자는 하기에 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다: 유럽 특허 번호 EP2073848B1(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0435] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 RNA 백신은 이미징형성에서 사용된 나노입자로 제형화될 수 있다. 나노입자는 리포좀 나노입자 예컨대 하기에 기재된 것일 수 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130129636(이것은 그 전문이 참고로 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, 리포좀은 가돌리늄(III)2-(4,7-비스-카복시메틸-10-[(N,N-디스 테아릴아미도메틸-N'-아미도-메틸]-1,4,7,10-테트라-아자사이클로도데칸-1-일)-아세트산 및 중성, 완전 포화된 인지질 성분을 포함할 수 있다 (참조, 예를 들면, 미국 특허 공개 번호 US20130129636, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0436] 일부 구현예에서, 본 개시내용에서 사용될 수 있는 나노입자는 하기에 기재된 방법에 의해 형성된다: 미국 특허 출원 번호 US20130130348(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0437] 본 발명의 나노입자는 추가로 영양소 예컨대, 비제한적으로, 결핍이 빈혈부터 신경관 결함까지 건강 위협으로 이어질 수 있는 것을 포함할 수 있다 (참조, 예를 들면, 하기에 기재된 나노입자: 국제 특허 공개 번호 W02013072929, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 비제한적인 예로서, 영양소는 제 일철, 제이철 염 또는 원소 철, 요오드, 엽산, 비타민 또는 미량영양소의 형태로 철일 수 있다.

[0438] 일부 구현예에서, 본 발명의 RNA 백신은 팽윤성 나노입자로 제형화될 수 있다. 팽윤성 나노입자는, 비제한적으로, 하기에 기재된 것일 수 있다: 미국 특허 번호 8,440,231(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 비제한적인 구현예로서, 팽윤성 나노입자는 호흡기계에 본 발명의 RNA 백신의 전달에 사용될 수 있다 (참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 8,440,231, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0439] 본 발명의 RNA 백신은 폴리무수물 나노입자 예컨대, 비제한적으로, 하기에 기재된 것으로 제형화될 수 있다: 미국 특허 번호 8,449,916 (이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0440] 본 발명의 나노입자 및 극미립자는 대식세포 및/또는 면역 반응을 조절하기 위해 기하학적으로 조작될 수 있다. 일부 구현예에서, 기하학적으로 조작된 입자는 표적화된 전달 예컨대, 비제한적으로, 폐 전달에 대하여 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 편입시키기 위해 가변화된 형상, 크기 및/또는 표면 전하를 가질 수 있다 (참조, 예를 들면, 국제공개 번호 W02013082111, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 다른 물리적 특징 기하학적으로 조작하는 입자는, 비제한적으로, 개창술, 각진 아암, 비대칭 및 표면 조도, 세포 및 조직과 상호작용을 변경시킬 수 있는 전하를 포함한다. 비제한적인 예로서, 본 발명의 나노입자는 하기에 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다: 국제공개 번호 W02013082111(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0441] 일부 구현예에서, 본 발명의 나노입자는 수용성 나노입자 예컨대, 비제한적으로, 하기에 기재된 것일 수 있다:

국제공개 번호 W02013090601(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 나노입자는 양호한 수용성을 나타내기 위해 압축 및 쪼비터이온성 리간드를 갖는 무기 나노입자일 수 있다. 나노입자는 또한 작은 유체역학적 직경 (HD), 시간에 관한 안정성, pH, 및 염분 그리고 저수준의 비-특이 단백질 결합을 가질 수 있다.

[0442] 일부 구현예에서 본 발명의 나노입자는 하기에 기재된 방법에 의해 개발될 수 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130172406(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0443] 일부 구현예에서, 본 발명의 나노입자는 스텔스 나노입자 또는 표적-특이적 스텔스 나노입자 예컨대, 비제한적으로, 하기에 기재된 것이다: 미국 특허 공개 번호 US20130172406(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 본 발명의 나노입자는 하기에 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130172406(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0444] 일부 구현예에서, 스텔스 또는 표적-특이적 스텔스 나노입자는 폴리머 매트릭스를 포함할 수 있다. 폴리머 매트릭스는 하기를 포함할 수 있다: 2종 이상의 폴리머 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리무수물, 폴리하이드록시산, 폴리프로필푸메레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아미드, 폴리아세탈, 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리(오르토에스테르), 폴리시아노아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스티렌, 폴리아민, 폴리에스테르, 폴리무수물, 폴리에테르, 폴리우레탄, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리시아노아크릴레이트 또는 이들의 조합.

[0445] 일부 구현예에서, 나노입자는 고밀도 핵산 층을 갖는 나노입자-핵산 하이브리드 구조일 수 있다. 비제한적인 예로서, 나노입자-핵산 하이브리드 구조는 하기에 기재된 방법에 의해 만들어질 수 있다: 미국 특허 공개 번호 US20130171646(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 나노입자는 핵산 예컨대, 비제한적으로, 본 명세서에서 기재된 및/또는 당해 분야에서 공지된 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0446] 본 발명의 나노입자 중 적어도 하나는 코어 나노구조에서 포매될 수 있거나 나노구조의 표면 안에서 또는 표면에서 적어도 1종의 적재물을 운반 또는 회합할 수 있는 저밀도 다공성 3-D 구조 또는 코팅물로 코팅될 수 있다. 적어도 1종의 나노입자를 포함하는 나노구조의 비-제한적인 예는 하기에 기재된다: 국제 특허 공개 번호 W02013123523(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0447] 백신 투여 방식

[0448] RSV RNA 백신은 치료적으로 효과적인 결과를 초래하는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 이들은, 비제한적으로, 진피내, 근육내, 비강내 및/또는 피하 투여를 포함한다. 본 개시내용은 RNA 백신을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법을 제공한다. 요구된 정확한 양은, 대상체의 종, 연령, 및 일반적인 상태, 질환의 중증도, 특정한 조성물, 그것의 투여 방식, 그것의 활성 방식, 및 기타 동종의 것에 의존하여, 대상체 별로 다양할 것이다. RSV RNA 백신 조성물은 투여의 편의성 및 복용량의 균일성을 위하여 복용량 단위 형태로 전형적으로 제형화된다. 그러나, RSV RNA 백신 조성물의 총 1일 사용량이 타당한 의료 판단의 범위 내에 주치의에 의해 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자에 대하여 특정 치료적으로 효과적인, 예방적으로 효과적인, 또는 적절한 이미지형성 용량 수준은 하기를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다: 치료받는 장애 및 장애의 중증도; 이용된 특정 화합물의 활성; 이용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 다이어트; 이용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도; 치료의 지속기간; 이용된 특정 화합물과 조합으로 사용된 또는 동시에 일어나는 약물; 및 의술에서 잘 알려진 유사 인자.

[0449] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신 조성물은 요망된 치료, 진단, 예방, 또는 이미지형성 효과를 수득하기 위해 1일 당, 1회 이상 일, 주당, 개월당, 등 대상체 체중의 0.0001 mg/kg 내지 100 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 0.05 mg/kg, 0.005 mg/kg 내지 0.05 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 0.005 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 0.5 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 25 mg/kg을 전달하는데 충분한 복용량 수준으로 투여될 수 있다 (참조, 예를 들면, 국제공개 번호 W02013078199에서 기재된 단위 용량의 범위, 이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 요망된 복용량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일로, 이틀 간격으로, 매주, 매 2주, 매 3주, 매 4주, 매 2개월, 매 3개월, 매 6 개월, 등으로 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 요망된 복용량은 다중 투여 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 초과 투여)를 이용하여 전달될 수 있다. 다중 투여가 이용된 경우, 분할 투약 레지멘 예컨대 본 명세서에서 기재된 것은 사용될 수 있다.

예시적인 구현예에서, RSV RNA 백신 조성물은 0.0005 mg/kg 내지 0.01 mg/kg, 예를 들면, 약 0.0005 mg/kg 내지 약 0.0075 mg/kg, 예를 들면, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.002 mg/kg, 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg 또는 약 0.005 mg/kg을 전달하는데 충분한 복용량 수준으로 투여될 수 있다.

[0450] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신 조성물은 0.025 mg/kg 내지 0.250 mg/kg, 0.025 mg/kg 내지 0.500 mg/kg, 0.025 mg/kg 내지 0.750 mg/kg, 또는 0.025 mg/kg 내지 1.0 mg/kg을 전달하는데 충분한 복용량 수준에서 1회 또는 2회 (또는 초과) 투여될 수 있다.

[0451] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신 조성물은 0.0100 mg, 0.025 mg, 0.050 mg, 0.075 mg, 0.100 mg, 0.125 mg, 0.150 mg, 0.175 mg, 0.200 mg, 0.225 mg, 0.250 mg, 0.275 mg, 0.300 mg, 0.325 mg, 0.350 mg, 0.375 mg, 0.400 mg, 0.425 mg, 0.450 mg, 0.475 mg, 0.500 mg, 0.525 mg, 0.550 mg, 0.575 mg, 0.600 mg, 0.625 mg, 0.650 mg, 0.675 mg, 0.700 mg, 0.725 mg, 0.750 mg, 0.775 mg, 0.800 mg, 0.825 mg, 0.850 mg, 0.875 mg, 0.900 mg, 0.925 mg, 0.950 mg, 0.975 mg, 또는 1.0 mg의 총용량을 전달하는데 충분한 복용량 수준에서 또는 상기의 총용량에서 2회 (예를 들면, 0 일째 및 7 일째, 0 일째 및 14 일째, 0 일째 및 21 일째, 0 일째 및 28 일째, 0 일째 및 60 일째, 0 일째 및 90 일째, 0 일째 및 120 일째, 0 일째 및 150 일째, 0 일째 및 180 일째, 0 일째 및 3 개월 후, 0 일째 및 6 개월 후, 0 일째 및 9 개월 후, 0 일째 및 12 개월 후, 0 일째 및 18 개월 후, 0 일째 및 2 년 후, 0 일째 및 5 년 후, 또는 0 일째 및 10 년 후) 투여될 수 있다. 더 높은 및 더 낮은 복용량 및 투여 빈도는 본 개시내용에 의해 포함된다. 예를 들면, RSV RNA 백신 조성물은 3 또는 4회 투여될 수 있다.

[0452] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신 조성물은 0.010 mg, 0.025 mg, 0.100 mg 또는 0.400 mg의 총용량을 전달하는데 충분한 복용량 수준에서 또는 상기의 총용량에서 2회 (예를 들면, 0 일째 및 7 일째, 0 일째 및 14 일째, 0 일째 및 21 일째, 0 일째 및 28 일째, 0 일째 및 60 일째, 0 일째 및 90 일째, 0 일째 및 120 일째, 0 일째 및 150 일째, 0 일째 및 180 일째, 0 일째 및 3 개월 후, 0 일째 및 6 개월 후, 0 일째 및 9 개월 후, 0 일째 및 12 개월 후, 0 일째 및 18 개월 후, 0 일째 및 2 년 후, 0 일째 및 5 년 후, 또는 0 일째 및 10 년 후) 투여될 수 있다.

[0453] 일부 구현예에서 대상체 예방접종의 방법에서 사용을 위한 RSV RNA (예를 들면, mRNA) 백신은 대상체를 예방접종하기 위한 유효량으로 핵산 백신의 10 μ g/kg 내지 400 μ g/kg의 단일 투약량이 상기 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서 대상체 예방접종의 방법에서 사용을 위한 RNA 백신은 대상체를 예방접종하기 위한 유효량으로 핵산 백신의 10 μ g 내지 400 μ g의 단일 투약량이 상기 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체 예방접종의 방법에서 사용을 위한 RSV RNA (예를 들면, mRNA) 백신은 25-1000 μ g의 단일 투약량 (예를 들면, RSV 항원을 인코딩하는 mRNA의 단일 투약량)으로서 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신은 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 μ g의 단일 투약량으로서 상기 대상체에게 투여된다. 예를 들면, RSV RNA 백신은 25-100, 25-500, 50-100, 50-500, 50-1000, 100-500, 100-1000, 250-500, 250-1000, 또는 500-1000 μ g의 단일 용량으로서 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체 예방접종의 방법에서 사용을 위한 RSV RNA (예를 들면, mRNA) 백신은, RSV RNA (예를 들면, mRNA) 백신의 25-1000 μ g에 맞는 조합인, 2 투약량으로서 상기 대상체에게 투여된다.

[0454] 본 명세서에서 기재된 RNA 백신 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기재된 투약 형태, 예컨대 비강내, 기관내, 또는 주사가능 (예를 들면, 정맥내, 안구내, 초자체내, 근육내, 진피내, 심장내, 복강내, 및 피하)로 제형화될 수 있다.

[0455] RSV RNA 백신 제형 및 사용 방법

[0456] 본 발명의 일부 측면은 RSV RNA 백신의 제형을 제공하고, 상기 RNA 백신은 대상체에서 항원 특이적 면역 반응 (예를 들면, 항-RSV 항원성 폴리펩타이드에 특이적인 항체의 생산)을 생성하는 유효량으로 제형화된다. "유효량"은 항원-특이적 면역 반응을 생산하는데 효과적인 RNA 백신의 용량이다. 대상체에서 항원-특이적 면역 반응을 유도하는 방법은 본 명세서에서 또한 제공된다.

[0457] 일부 구현예에서, 항원-특이적 면역 반응은 대상체 투여된 본 명세서에서 제공된 바와 같은 RSV RNA 백신이 투여된 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가를 측정하는 것을 특징으로 한다. 항체 역가는 대상체 내에서 항체, 예를 들면, 특정한 항원 (예를 들면, 항-RSV 항원성 폴리펩타이드) 또는 항원의 에피토프에 특이적인 항체의 양의 측정이다. 항체 역가는 긍정적인 결과를 제공하는 가장 큰 희석의 역수로서 전형적으로 표현된다. 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)는, 예를 들면 항체 역가 결정용 통상 검정이다.

- [0458] 일부 구현예에서, 항체 역가는 대상체가 감염을 가졌는지를 평가하는데 또는 면역화가 요구되는지를 결정하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 항체 역가는 자가면역 반응의 강도를 결정하는데, 부스터 면역화가 필요한지를 결정하는데, 이전의 백신이 효과적이었는지를 결정하는데, 그리고 임의의 최근 또는 이전의 감염을 확인하는데 사용된다. 본 개시내용에 따르면, 항체 역가는 RSV RNA 백신에 의해 대상체내 유도된 면역 반응의 강도를 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0459] 일부 구현예에서, 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대상체에 비해 적어도 1 log까지 증가된다. 예를 들면, 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 2.5, 또는 적어도 3 log까지 증가될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 1, 1.5, 2, 2.5 또는 3 log까지 증가된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대상체에 비해 1-3 log까지 증가된다. 예를 들면, 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 1-1.5, 1-2, 1-2.5, 1-3, 1.5-2, 1.5-2.5, 1.5-3, 2-2.5, 2-3, 또는 2.5-3 log까지 증가될 수 있다.
- [0460] 일부 구현예에서, 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대상체에 비해 2배 증가된다. 예를 들면, 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 적어도 3 배, 적어도 4 배, 적어도 5 배, 적어도 6 배, 적어도 7 배, 적어도 8 배, 적어도 9 배, 또는 적어도 10 배 증가될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 배 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대상체에 비해 2-10배 증가된다. 예를 들면, 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 대조군 (예를 들면, 대조군 백신)에 비해 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-10, 7-9, 7-8, 8-10, 8-9, 또는 9-10 배 증가될 수 있다.
- [0461] 대조군은, 일부 구현예에서, 본 발명의 RSV RNA 백신이 투여되지 않았던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 일부 구현예에서, 대조군은 생약독화 RSV 백신이 투여되었던 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 약화된 백신은 생존가능한 (살아있는)의 발병력을 감소시켜서 생산된 백신이다. 약화된 바이러스는 살아있는, 비변형된 바이러스에 비해 무해하거나 덜 독성있는 방식으로 변경된다. 일부 구현예에서, 대조군은 불활성화된 RSV 백신이 투여된 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 일부 구현예에서, 대조군은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신이 투여된 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 재조합 단백질 백신은 전형적으로 이중성 발현 시스템 (예를 들면, 박테리아 또는 효모)에서 생산되었거나 다량의 병원성 유기체로부터 정제된 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 대조군은 RSV 바이러스-유사 입자 (VLP) 백신 (예를 들면, 바이러스성 캡시드 단백질을 함유하지만 바이러스 게놈이 없어서, 자손 바이러스를 복제하고/생성할 수 없는 입자)가 투여된 대상체에서 생성된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가이다. 일부 구현예에서, 대조군은 전용합 또는 후융합 F 단백질을 포함하거나, 이들의 조합을 포함하는 VLP RSV 백신 이다.
- [0462] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량과 비교하여 감소된 용량이다. 본 명세서에서 제공된 바와 같은 "관리 기준"은, 의료 또는 심리적 치료 지침을 지칭하고 일반적이거나 특이적일 수 있다. "관리 기준"은 주어진 병태의 치료에 관여된 의료 전문가 사이의 과학적 증거 및 공동작업을 기반으로 한 적절한 치료를 구체화한다. 의사/임상의가 특정 유형의 환자, 병 또는 임상 상황을 수반해야 하는 진단 및 치료 과정이다. "본 명세서에서 제공된 바와 같은 관리 기준 용량"은 의사/임상의 또는 다른 의료 전문가가 인플루엔자, 또는 관련된 병태를 치료 또는 예방하는 관리 지침에 따라 인플루엔자, 또는 관련된 병태를 치료 또는 예방하기 위해 대상체에게 투여하는 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신, 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신, 또는 RSV VLP의 용량을 지칭한다.
- [0463] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량이 투여된 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 항- 생산된 in 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신의 관리 기준 용량이 투여된 대조군 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.
- [0464] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 2-배수 감소 와 같은 용량이다. 예를 들면, RSV RNA 백신의 유효량은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 3-배, 적어도 4-배, 적어도 5-배, 적어도 6-배, 적어도 7-배, 적어도 8-배, 적어도 9-

배, 또는 적어도 10-배수 감소의 같은 용량일 수 있다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 적어도 적어도 100-배, 적어도 500-배, 또는 적어도 1000-배수 감소 와 같은 용량이고, 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 20-, 50-, 100-, 250-, 500-, 또는 1000-배수 감소 와 같은 용량이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량이 투여된 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 재조합 또는 단백질 RSV 단백질 백신 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신의 관리 기준 용량이 투여된 대조군 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가 와 같다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 2-배 내지 1000-배 (예를 들면, 2-배 내지 100-배, 10-배 내지 1000-배) 감소 와 같은 용량이고, 상기 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 재조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신의 관리 기준 용량이 투여된 대조군 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가 와 같다.

[0465]

일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 재조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 2 내지 1000-, 2 내지 900-, 2 내지 800-, 2 내지 700-, 2 내지 600-, 2 내지 500-, 2 내지 400-, 2 내지 300-, 2 내지 200-, 2 내지 100-, 2 내지 90-, 2 내지 80-, 2 내지 70-, 2 내지 60-, 2 내지 50-, 2 내지 40-, 2 내지 30-, 2 내지 20-, 2 내지 10-, 2 내지 9-, 2 내지 8-, 2 내지 7-, 2 내지 6-, 2 내지 5-, 2 내지 4-, 2 내지 3-, 3 내지 1000-, 3 내지 900-, 3 내지 800-, 3 내지 700-, 3 내지 600-, 3 내지 500-, 3 내지 400-, 3 내지 3 to 00-, 3 내지 200-, 3 내지 100-, 3 내지 90-, 3 내지 80-, 3 내지 70-, 3 내지 60-, 3 내지 50-, 3 내지 40-, 3 내지 30-, 3 내지 20-, 3 내지 10-, 3 내지 9-, 3 내지 8-, 3 내지 7-, 3 내지 6-, 3 내지 5-, 3 내지 4-, 4 내지 1000-, 4 내지 900-, 4 내지 800-, 4 내지 700-, 4 내지 600-, 4 내지 500-, 4 내지 400-, 4 내지 4 to 00-, 4 내지 200-, 4 내지 100-, 4 내지 90-, 4 내지 80-, 4 내지 70-, 4 내지 60-, 4 내지 50-, 4 내지 40-, 4 내지 30-, 4 내지 20-, 4 내지 10-, 4 내지 9-, 4 내지 8-, 4 내지 7-, 4 내지 6-, 4 내지 5-, 4 내지 4-, 5 내지 1000-, 5 내지 900-, 5 내지 800-, 5 내지 700-, 5 내지 600-, 5 내지 500-, 5 내지 400-, 5 내지 300-, 5 내지 200-, 5 내지 100-, 5 내지 90-, 5 내지 80-, 5 내지 70-, 5 내지 60-, 5 내지 50-, 5 내지 40-, 5 내지 30-, 5 내지 20-, 5 내지 10-, 5 내지 9-, 5 내지 8-, 5 내지 7-, 5 내지 6-, 6 내지 1000-, 6 내지 900-, 6 내지 800-, 6 내지 700-, 6 내지 600-, 6 내지 500-, 6 내지 400-, 6 내지 300-, 6 내지 200-, 6 내지 100-, 6 내지 90-, 6 내지 80-, 6 내지 70-, 6 내지 60-, 6 내지 50-, 6 내지 40-, 6 내지 30-, 6 내지 20-, 6 내지 10-, 6 내지 9-, 6 내지 8-, 6 내지 7-, 7 내지 1000-, 7 내지 900-, 7 내지 800-, 7 내지 700-, 7 내지 600-, 7 내지 500-, 7 내지 400-, 7 내지 300-, 7 내지 200-, 7 내지 100-, 7 내지 90-, 7 내지 80-, 7 내지 70-, 7 내지 60-, 7 내지 50-, 7 내지 40-, 7 내지 30-, 7 내지 20-, 7 내지 10-, 7 내지 9-, 7 내지 8-, 8 내지 1000-, 8 내지 900-, 8 내지 800-, 8 내지 700-, 8 내지 600-, 8 내지 500-, 8 내지 400-, 8 내지 300-, 8 내지 200-, 8 내지 100-, 8 내지 90-, 8 내지 80-, 8 내지 70-, 8 내지 60-, 8 내지 50-, 8 내지 40-, 8 내지 30-, 8 내지 20-, 8 내지 10-, 8 내지 9-, 9 내지 1000-, 9 내지 900-, 9 내지 800-, 9 내지 700-, 9 내지 600-, 9 내지 500-, 9 내지 400-, 9 내지 300-, 9 내지 200-, 9 내지 100-, 9 내지 90-, 9 내지 80-, 9 내지 70-, 9 내지 60-, 9 내지 50-, 9 내지 40-, 9 내지 30-, 9 내지 20-, 9 내지 10-, 10 내지 1000-, 10 내지 900-, 10 내지 800-, 10 내지 700-, 10 내지 600-, 10 내지 500-, 10 내지 400-, 10 내지 300-, 10 내지 200-, 10 내지 100-, 10 내지 90-, 10 내지 80-, 10 내지 70-, 10 내지 60-, 10 내지 50-, 10 내지 40-, 10 내지 30-, 10 내지 20-, 20 내지 1000-, 20 내지 900-, 20 내지 800-, 20 내지 700-, 20 내지 600-, 20 내지 500-, 20 내지 400-, 20 내지 300-, 20 내지 200-, 20 내지 100-, 20 내지 90-, 20 내지 80-, 20 내지 70-, 20 내지 60-, 20 내지 50-, 20 내지 40-, 20 내지 30-, 30 내지 1000-, 30 내지 900-, 30 내지 800-, 30 내지 700-, 30 내지 600-, 30 내지 500-, 30 내지 400-, 30 내지 300-, 30 내지 200-, 30 내지 100-, 30 내지 90-, 30 내지 80-, 30 내지 70-, 30 내지 60-, 30 내지 50-, 30 내지 40-, 40 내지 1000-, 40 내지 900-, 40 내지 800-, 40 내지 700-, 40 내지 600-, 40 내지 500-, 40 내지 400-, 40 내지 300-, 40 내지 200-, 40 내지 100-, 40 내지 90-, 40 내지 80-, 40 내지 70-, 40 내지 60-, 40 내지 50-, 50 내지 1000-, 50 내지 900-, 50 내지 800-, 50 내지 700-, 50 내지 600-, 50 내지 500-, 50 내지 400-, 50 내지 300-, 50 내지 200-, 50 내지 100-, 50 내지 90-, 50 내지 80-, 50 내지 70-, 50 내지 60-, 60 내지 1000-, 60 내지 900-, 60 내지 800-, 60 내지 700-, 60 내지 600-, 60 내지 500-, 60 내지 400-, 60 내지 300-, 60 내지 200-, 60 내지 100-, 60 내지 90-, 60 내지 80-, 60 내지 70-, 70 내지 1000-, 70 내지 900-, 70 내지 800-, 70 내지 700-, 70 내지 600-, 70 내지 500-, 70 내지 400-, 70 내지 300-, 70 내지 200-, 70 내지 100-, 70 내지 90-, 70 내지 80-, 80 내지 1000-, 80 내지 900-, 80 내지 800-, 80 내지 700-, 80 내지 600-, 80 내지 500-, 80 내지 400-, 80 내지 300-, 80 내지 200-, 80 내지 100-, 80 내지 90-, 90 내지 1000-, 90 내지 900-, 90 내지 800-, 90 내지 700-, 90 내지 600-,

90 내지 500-, 90 내지 400-, 90 내지 300-, 90 내지 200-, 90 내지 100-, 100 내지 1000-, 100 내지 900-, 100 내지 800-, 100 내지 700-, 100 내지 600-, 100 내지 500-, 100 내지 400-, 100 내지 300-, 100 내지 200-, 200 내지 1000-, 200 내지 900-, 200 내지 800-, 200 내지 700-, 200 내지 600-, 200 내지 500-, 200 내지 400-, 200 내지 300-, 300 내지 1000-, 300 내지 900-, 300 내지 800-, 300 내지 700-, 300 내지 600-, 300 내지 500-, 300 내지 400-, 400 내지 1000-, 400 내지 900-, 400 내지 800-, 400 내지 700-, 400 내지 600-, 400 내지 500-, 500 내지 1000-, 500 내지 900-, 500 내지 800-, 500 내지 700-, 500 내지 600-, 600 내지 1000-, 600 내지 900-, 600 내지 800-, 600 내지 700-, 700 내지 1000-, 700 내지 900-, 700 내지 800-, 800 내지 1000-, 800 내지 900-, 또는 900 내지 1000-배수 감소와 같은 용량이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 제조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신의 관리 기준 용량이 투여된 대조군 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다. 일부 구현예에서, 유효량은 제조합 RSV 단백질 백신의 관리 기준 용량에서 2-, 3 -,4 -,5 -,6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 60-, 70-, 80-, 90-, 100-, 110-, 120-, 130-, 140-, 150-, 160-, 170-, 1280-, 190-, 200-, 210-, 220-, 230-, 240-, 250-, 260-, 270-, 280-, 290-, 300-, 310-, 320-, 330-, 340-, 350-, 360-, 370-, 380-, 390-, 400-, 410-, 420-, 430-, 440-, 450-, 4360-, 470-, 480-, 490-, 500-, 510-, 520-, 530-, 540-, 550-, 560-, 5760-, 580-, 590-, 600-, 610-, 620-, 630-, 640-, 650-, 660-, 670-, 680-, 690-, 700-, 710-, 720-, 730-, 740-, 750-, 760-, 770-, 780-, 790-, 800-, 810-, 820-, 830-, 840-, 850-, 860-, 870-, 880-, 890-, 900-, 910-, 920-, 930-, 940-, 950-, 960-, 970-, 980-, 990-, 또는 1000-배수 감소 와 같거나 (또는 적어도 같은) 용량이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에서 생산된 항- 항원성 폴리펩타이드 항체 역가는 제조합 또는 정제된 RSV 단백질 백신 또는 생약독화 또는 불활성화된 RSV 백신 의 관리 기준 용량으로 투여된 대조군 대상체에서 생산된 항-RSV 항원성 폴리펩타이드 항체 역가와 같다.

[0466] 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 50-1000 μg 의 총용량이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 50-1000, 50- 900, 50-800, 50-700, 50-600, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-1000, 60- 900, 60-800, 60-700, 60-600, 60-500, 60-400, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-1000, 70- 900, 70-800, 70-700, 70-600, 70-500, 70-400, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-1000, 80- 900, 80-800, 80-700, 80-600, 80-500, 80-400, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 90-1000, 90- 900, 90-800, 90-700, 90-600, 90-500, 90-400, 90-300, 90-200, 90-100, 100-1000, 100- 900, 100-800, 100-700, 100-600, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200, 200-1000, 200-900, 200-800, 200-700, 200-600, 200-500, 200-400, 200-300, 300-1000, 300-900, 300-800, 300-700, 300-600, 300-500, 300-400, 400-1000, 400-900, 400-800, 400-700, 400-600, 400-500, 500-1000, 500-900, 500-800, 500-700, 500-600, 600-1000, 600-900, 600-900, 600-700, 700-1000, 700-900, 700-800, 800-1000, 800-900, 또는 900-1000 μg 의 총용량이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 μg 의 총용량이다. 일부 구현예에서, 유효량은 대상체에게 총 2배로 투여된 25-500 μg 의 용량이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 대상체에게 총 2배로 투여된 25-500, 25-400, 25-300, 25-200, 25-100, 25-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200, 150-500, 150-400, 150-300, 150-200, 200-500, 200-400, 200-300, 250-500, 250-400, 250-300, 300-500, 300-400, 350-500, 350-400, 400-500 또는 450-500 μg 의 용량이다. 일부 구현예에서, RSV RNA 백신의 유효량은 대상체에게 총 2배로 투여된 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500 μg 의 총용량이다.

[0467] 추가의 구현예

[0468] 1. 하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:

[0469] 5' 말단 캡, 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀, 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드.

[0470] 2. 단락 1의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 257 에 의해 확인된 서열에 의해 인코딩된다.

[0471] 3. 단락 1의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 258 에 의해 확인된 서열에 의해 인코딩된다.

[0472] 4. 단락 1의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 259 에 의해 확인된 서열에 의해 인코딩된다.

- [0473] 5. 단락 1의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 278 에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0474] 6. 단락 1의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 279 에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0475] 7. 단락 1의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 280 에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0476] 8. 단락 1 내지 7 중 임의의 하나의 백신으로서, 상기 5' 말단 캡은 7mG(5')ppp(5')N1mpNp이거나 그것을 포함한다.
- [0477] 9. 단락 1 내지 8 중 임의의 하나의 백신으로서, 열린 해독틀 중 우라실의 100%는 우라실의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형된다.
- [0478] 10. 단락 1 내지 9 중 임의의 하나의 백신으로서, 상기 백신은 하기를 포함하는 지질 나노입자에 제형화된다: Dlin-MC3-DMA; 콜레스테롤; 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC); 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG.
- [0479] 11. 단락 10의 백신으로서, 상기 지질 나노입자는 추가로, 트리나트륨 시트레이트 완충액, 수크로오스 및 물을 포함한다.
- [0480] 12. 하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:
- [0481] 5' 말단 캡 7mG(5')ppp(5')N1mpNp, 서열번호: 278에 의해 확인된 서열 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드로서, 상기 서열번호: 278에 의해 확인된 서열의 우라실 뉴클레오타이드는 우라실 뉴클레오타이드의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되고, 선택적으로 상기 백신은 Dlin-MC3-DMA, 콜레스테롤, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG를 포함하는 지질 나노입자 에서 제형화된다.
- [0482] 13. 하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:
- [0483] 5' 말단 캡 7mG(5')ppp(5')N1mpNp, 서열번호: 279에 의해 확인된 서열 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드로서, 상기 서열번호: 279에 의해 확인된 서열의 우라실 뉴클레오타이드는 우라실 뉴클레오타이드의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되고, 선택적으로 상기 백신은 Dlin-MC3-DMA, 콜레스테롤, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG를 포함하는 지질 나노입자 에서 제형화된다.
- [0484] 14. 하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:
- [0485] 5' 말단 캡 7mG(5')ppp(5')N1mpNp, 서열번호: 280에 의해 확인된 서열 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드로서, 상기 서열번호: 280에 의해 확인된 서열의 우라실 뉴클레오타이드는 우라실 뉴클레오타이드의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되고, 선택적으로 상기 백신은 Dlin-MC3-DMA, 콜레스테롤, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG를 포함하는 지질 나노입자 에서 제형화된다.
- [0486] 15. 하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:
- [0487] 5' 말단 캡, 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드를 인코딩하는 열린 해독틀, 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드.
- [0488] 16. 단락 15의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 5에 의해 확인된 서열에 의해 인코딩된다.
- [0489] 17. 단락 15의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 262에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0490] 18. 단락 15의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 6에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0491] 19. 단락 15의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 290에 의해 확인된 서열을

포함한다.

- [0492] 20. 단락 15의 백신으로서, 상기 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 7에 의해 확인된 서열에 의해 인코딩된다.
- [0493] 21. 단락 15의 백신으로서, 상기 mRNA 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 263에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0494] 22. 단락 15의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 8에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0495] 23. 단락 15의 백신으로서, 상기 적어도 1종의 RSV 항원성 폴리펩타이드는 서열번호: 291에 의해 확인된 서열을 포함한다.
- [0496] 24. 단락 15 내지 23 중 임의의 하나의 백신으로서, 상기 5' 말단 캡은 7mG(5')ppp(5')N1mpNp이거나 그것을 포함한다.
- [0497] 25. 단락 15 내지 24 중 임의의 하나의 백신으로서, 열린 해독틀 중 우라실의 100%는 우라실의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형된다.
- [0498] 26. 단락 15 내지 25 중 임의의 하나의 백신으로서, 상기 백신은 하기를 포함하는 지질 나노입자에 제형화된다: DLin-MC3-DMA; 콜레스테롤; 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC); 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG.
- [0499] 27. 단락 26의 백신으로서, 상기 지질 나노입자는 추가로, 트리나트륨 시트레이트 완충액, 수크로오스 및 물을 포함한다.
- [0500] 28. 하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:
- [0501] 5' 말단 캡 7mG(5')ppp(5')N1mpNp, 서열번호: 262에 의해 확인된 서열, 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드로서, 상기 서열번호: 262에 의해 확인된 서열의 우라실 뉴클레오타이드는 우라실 뉴클레오타이드의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되고, 선택적으로 상기 백신은 DLin-MC3-DMA, 콜레스테롤, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG를 포함하는 지질 나노입자에서 제형화된다.
- [0502] 29. 하기를 포함하는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 백신:
- [0503] 5' 말단 캡 7mG(5')ppp(5')N1mpNp, 서열번호: 263에 의해 확인된 서열, 및 3' polyA 테일을 갖는 적어도 1종의 메신저 리보핵산 (mRNA) 폴리뉴클레오타이드로서 상기 서열번호: 263에 의해 확인된 서열의 우라실 뉴클레오타이드는 우라실 뉴클레오타이드의 5-위치에서 N1-메틸 슈도우리딘을 포함하도록 변형되고, 선택적으로 상기 백신은 DLin-MC3-DMA, 콜레스테롤, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)2000-DMG를 포함하는 지질 나노입자에서 제형화된다.
- [0504] 본 발명은 다음과 같은 설명에서 제시된 또는 도면에서 설명된 구성요소의 구성 및 배열의 세부사항에 그것의 적용에서 제한되지 않는다. 본 발명은 다른 구현예일 수 있고 다양한 방식으로 수행 또는 실시될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 어법 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이고 제한으로서 여겨지지 않아야 한다. 본 명세서에서 "포함하는", "포괄하는", 또는 "갖는", "함유하는", "연루하는" 및 이의 변동은 그 후에 열거된 항목 및 이의 등가물뿐만 아니라 추가 항목을 포함하는 의미이다.
- [0505] 실시예
- [0506] **실시예 1: 폴리뉴클레오타이드의 제조**
- [0507] 본 개시내용에 따르면, 폴리뉴클레오타이드 및/또는 이의 부분 또는 영역의 제조는 하기에서 교시된 방법을 이용하여 달성될 수 있다: 국제공개 W02014/152027, 명칭 "RNA 전사체의 생산용 제조 방법", 이의 내용은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입됨.
- [0508] 정제 방법은 하기에 교시된 것을 포함할 수 있다: 국제공개 W02014/152030 및 국제공개 W02014/152031, 이들 각각은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입됨.
- [0509] 폴리뉴클레오타이드의 검출 및 특성규명 방법은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입되는, 국제공개 W02014/144039에 교시된 대로 수행될 수 있다.

- [0510] 본 발명의 폴리뉴클레오타이드의 특성규명은 폴리뉴클레오타이드 맵핑, 역전사효소 서열분석, 전하 분포 분석, RNA 불순물의 검출, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 임의의 조합을 이용하여 달성될 수 있다. "특성규명"은 RNA 전사체 서열 결정, RNA 전사체의 순도 결정, 또는 RNA 전사체의 전하 불균질성 결정을, 예를 들면, 포함한다. 그와 같은 방법은, 예를 들면, 하기에 교시된다: 국제공개 W02014/144711 및 국제공개 W02014/144767, 이들 각각의 내용은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입됨.
- [0511] **실시예 2: 키메라성 폴리뉴클레오타이드 합성**
- [0512] 본 개시내용에 따르면, 키메라성 폴리뉴클레오타이드의 2개 영역 또는 부분은 3인산 화합을 이용하여 연결 또는 결합될 수 있다. 100 뉴클레오타이드 이하의 제1 영역 또는 부분은 5' 모노포스페이트 및 말단 3'desOH와 화학적으로 합성되거나 OH를, 예를 들면, 차단시켰다. 영역이 80 뉴클레오타이드보다 길면, 결합을 위하여 2개의 가닥으로서 합성될 수 있다.
- [0513] 제1 영역 또는 부분이 시험관내 전사 (IVT)를 이용하여 비-위치적으로 변형된 영역 또는 부분으로서 합성되면, 3' 말단의 차후의 캡핑으로 5' 모노포스페이트의 전환은 뒤따를 수 있다.
- [0514] 모노포스페이트 보호 기는 임의의 당해 분야에서 공지된 것들로부터 선택될 수 있다.
- [0515] 키메라성 폴리뉴클레오타이드의 제2 영역 또는 부분은 어느 한쪽 화학적 합성 또는 IVT 방법을 이용하여 합성될 수 있다. IVT 방법은 변형된 캡을 가진 프라이머를 이용할 수 있는 RNA 폴리머라제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 최대 130 뉴클레오타이드의 캡은 화학적으로 합성될 수 있고 IVT 영역 또는 부분에 커플링될 수 있다.
- [0516] 결합 방법에 대하여, DNA T4 리가제로 결합, 이어서 DNase로 처리는 연속을 쉽게 피할 수 있다.
- [0517] 전체 키메라성 폴리뉴클레오타이드는 포스페이트-당 골격으로 제조될 필요는 없다. 영역 또는 부분의 한쪽이 폴리펩타이드를 인코딩하면, 그와 같은 영역 또는 부분은 포스페이트-당 골격을 포함할 수 있다.
- [0518] 결합은 그 다음 임의의 공지된 클릭 화학, 오쏘클릭 화학, 솔루링크, 또는 당해 기술의 숙련가에 공지된 다른 바이오콘주게이트 화학을 이용하여 수행된다.
- [0519] **합성 경로**
- [0520] 키메라성 폴리뉴클레오타이드는 일련의 개시 분절을 이용하여 만들어질 수 있다. 그와 같은 분절은 하기를 포함한다:
- [0521] (a) 정상 3'OH를 포함하는 캡핑된 및 보호된 5' 분절 (SEG. 1)
- [0522] (b) 폴리펩타이드 및 정상 3'OH의 코딩 영역을 포함할 수 있는, 5' 3인산 분절 (SEG. 2);
- [0523] (c) 코디세퀀 또는 무 3'OH를 포함하는 키메라성 폴리뉴클레오타이드의 3' 단부 (예를 들면, 꼬리)용 5' 모노포스페이트 분절 (SEG. 3)
- [0524] (화학적 또는 IVT) 합성 후, 분절 3 (SEG. 3)은 코디세퀀으로 그리고 그 다음 파이로포스파타제로 처리되어 5' 모노포스페이트를 창출할 수 있다.
- [0525] 분절 2 (SEG. 2)는 그 다음 RNA 리가제를 이용하여 SEG. 3에 결합될 수 있다. 결합된 폴리뉴클레오타이드는 그 다음 정제되고 파이로포스파타제로 처리되어 디포스페이트를 절단시킨다. 처리된 SEG. 2 - SEG. 3 작제물은 그 다음 정제될 수 있고 SEG. 1은 5' 말단에 결합된다. 키메라성 폴리뉴클레오타이드의 추가 정제 단계는 수행될 수 있다.
- [0526] 키메라성 폴리뉴클레오타이드가 폴리펩타이드를 인코딩하는 경우, 결합된 또는 연결된 분절은 하기로서 표시될 수 있다: 5'UTR (SEG. 1), 열린 해독틀 또는 ORF (SEG. 2) 및 3'UTR+폴리아 (SEG. 3).
- [0527] 각각의 단계의 수율은 90-95%만큼일 수 있다.
- [0528] **실시예 3: cDNA 생산용 PCR**
- [0529] cDNA의 제조용 PCR 절차는 Kapa Biosystems (Woburn, MA)에 의한 2x KAPA HIFI™ HotStart ReadyMix를 이용하여 수행될 수 있다. 상기 시스템은 2x KAPA ReadyMix 12.5 μ l; 정방향 프라미어 (10 μ M) 0.75 μ l; 역방향 프라미어 (10 μ M) 0.75 μ l; 템플레이트 cDNA 100 ng; 및 25.0 μ l로 희석된 dH₂O를 포함한다. 반응 조건은 95 °C에서 5 분 동안일 수 있다. 반응은 20 초 동안 98 °C, 그 다음 15 초 동안 58 °C, 그 다음 45초 동안 72 °C,

그 다음 5 분 동안 72 °C, 그 다음 종료까지 4 °C의 25 사이클 동안 수행될 수 있다.

[0530] 반응은 제조자의 지침 (최대 5 µg)에 따라 Invitrogen의 PURELINK™ PCR Micro Kit (Carlsbad, CA)를 이용하여 세정될 수 있다. 더 큰 반응은 더 큰 수용력을 가진 생성물을 이용하는 세정을 요구할 수 있다. 세정 이후, cDNA는 NANODROP™을 이용하여 정량화 그리고 아가로스 겔 전기영동에 의해 분석되어 cDNA가 기대된 크기인지를 확인할 수 있다. cDNA는 그 다음 서열분석의 분석을 위하여 제출된 다음 시험관내 전사 반응을 진행할 수 있다.

[0531] **실시예 4: 시험관내 전사 (IVT)**

[0532] 시험관내 전사 반응은 RNA 폴리뉴클레오타이드를 생성한다. 그와 같은 폴리뉴클레오타이드는, 화학적으로 변형된 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드의 영역 또는 부분을 포함할 수 있다. 화학적으로 변형된 RNA 폴리뉴클레오타이드는 균일하게 변형된 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 시험관내 전사 반응은 뉴클레오타이드 3인산 (NTPs)의 구입 혼합물을 이용한다. NTPs는 화학적으로 변형된 NTPs, 또는 천연 및 화학적으로 변형된 NTPs의 혼합물, 또는 천연 NTPs를 포함할 수 있다.

[0533] 전형적인 시험관내 전사 반응은 하기를 포함한다:

[0534] 1) 템플레이트 cDNA 1.0 µg

[0535] 2) 10x 전사 완충액 2.0 µl

[0536] (400 mM 트리스-HCl pH 8.0, 190 mM

[0537] MgCl₂, 50 mM DTT, 10 mM 스페르미딘)

[0538] 3) 구입 NTPs (25 mM 각각의) 0.2 µl

[0539] 4) RNase 억제제 20 U

[0540] 5) T7 RNA 폴리머라제 3000 U

[0541] 6) dH₂O 최대 20.0 µl. 및

[0542] 7) 37 °C에서 3시간-5 시간 동안 인큐베이션.

[0543] 조물질 IVT 혼합물은 4 °C에서 밤새 다음 날 세정을 위하여 저장될 수 있다. 1 U의 RNase 없는 DNase는 그 다음 최초 템플레이트를 소화시키는데 사용될 수 있다. 37 °C에서 15 분의 인큐베이션 후, mRNA는 제조자의 지침에 따라 Ambion의 MEGACLEAR™ Kit (Austin, TX)를 이용하여 정제될 수 있다. 상기 키트는 RNA의 최대 500 µg를 정제시킬 수 있다. 세정 이후, RNA 폴리뉴클레오타이드는 NANODROP™을 이용하여 정량화 그리고 아가로스 겔 전기영동에 의해 분석되어 RNA 폴리뉴클레오타이드가 적절한 크기인지 그리고 RNA의 열화가 발생하지 않는지를 확인할 수 있다.

[0544] **실시예 5: 효소 캡핑**

[0545] RNA 폴리뉴클레오타이드의 캡핑은 혼합물이 하기를 포함하는 아래와 같이 수행된다: IVT RNA 60 µg-180 µg 및 dH₂O 최대 72 µl. 혼합물은 65 °C에서 5 분 동안 인큐베이션되어 RNA를 변성시키고, 그 다음 얼음에 즉시 전달된다.

[0546] 프로토콜은 그 다음 10x 캡핑 완충액 (0.5 M 트리스-HCl (pH 8.0), 60 mM KCl, 12.5 mM MgCl₂) (10.0 µl); 20 mM GTP (5.0 µl); 20 mM S-아데노실 메티오닌 (2.5 µl); RNase 억제제 (100 U); 2'-O-메틸전달효소 (400U); 백시니아 캡핑 효소 (구아닐릴 전달효소) (40 U); dH₂O (최대 28 µl)의 혼합; 및 37 °C에서 30 분 동안 60 µg RNA에 대하여 또는 최대 2 시간 180 µg의 RNA에 대하여 인큐베이션을 포함한다.

[0547] RNA 폴리뉴클레오타이드는 그 다음 제조자의 지침에 따라 Ambion의 MEGACLEAR™ Kit (Austin, TX)를 이용하여 정제될 수 있다. 세정 이후, RNA는 NANODROP™ (ThermoFisher, Waltham, MA)를 이용하여 정량화 그리고 아가로스 겔 전기영동에 의해 분석되어 RNA 폴리뉴클레오타이드가 적절한 크기인지 그리고 RNA의 열화가 발생하지 않는지를 확인할 수 있다. RNA 폴리뉴클레오타이드 생성물은 또한 서열분석용 cDNA를 생성하기 위해 역-전사-

PCR 운영에 의해 서열분석될 수 있다.

[0548] **실시예 6: 폴리A 테일링 반응**

[0549] cDNA에서 폴리-T 없이, 폴리-A 테일링 반응은 최종 생성물 세척 전 수행되어야 한다. 이것은 캡핑된 IVT RNA (100 μ l); RNase 억제제 (20 U); 10x 테일링 완충액 (0.5 M 트리스-HCl (pH 8.0), 2.5 M NaCl, 100 mM MgCl₂) (12.0 μ l); 20 mM ATP (6.0 μ l); 폴리-A 폴리머라제 (20 U); dH₂O 최대 123.5 μ l 혼합 및 37 °C에서 30 분 동안 인큐베이션에 의해 실시된다. 폴리-A 꼬리가 이미 전사체에 있으면, 테일링 반응은 넘어갈 수 있고 Ambion의 MEGACLEAR™ 키트 (Austin, TX) (최대 500 μ g)로 세정에 직접적으로 진행할 수 있다. 폴리-A 폴리머라제는 효모에서 발현된 재조합 효소일 수 있다.

[0550] 폴리A 테일링 반응의 진행성 또는 완전성이 정확한 크기 폴리A 꼬리를 항상 초래할 수 없다는 것이 이해되어야 한다. 그러므로, 대략 40-200 뉴클레오타이드, 예를 들면, 약 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 150-165, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164 또는 165의 폴리A 꼬리는 본 발명의 범위 내이다.

[0551] **캡핑 검정**

[0552] **단백질 발현 검정**

[0553] 본 명세서에서 교시된 임의의 캡을 함유하는, 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, mRNA)는 동등 농도에서 세포 속에 형질감염될 수 있다. 배양 배지 속에 분비된 단백질의 양은 형질감염후 6, 12, 24 및/또는 36 시간에서 ELISA에 의해 분석될 수 있다. 배지 속에 더 높은 수준의 단백질을 분비하는 합성 폴리뉴클레오타이드는 더 높은 번역적으로-능숙한 캡 구조를 가진 합성 폴리뉴클레오타이드에 상응한다.

[0554] **순도 분석 합성**

[0555] 본 명세서에서 교시된 임의의 캡을 함유하는, 폴리펩타이드를 인코딩하는 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 변성 아가로스-우레아 겔 전기영동 또는 HPLC 분석을 이용하여 순도에 대하여 비교될 수 있다. 전기영동에 의해 단일, 합병된 밴드를 가진 RNA 폴리뉴클레오타이드는 다중 밴드 또는 스트리킹 밴드를 가진 폴리뉴클레오타이드에 비교된 더 높은 순도 생성물에 상응한다. 단일 HPLC 피크를 가진 화학적으로 변형된 RNA 폴리뉴클레오타이드는 또한 더 높은 순도 생성물에 상응한다. 더 높은 효율을 가진 캡핑 반응은 더욱 순수한 폴리뉴클레오타이드 모집단을 제공한다.

[0556] **사이토카인 분석**

[0557] 본 명세서에서 교시된 임의의 캡을 함유하는, 폴리펩타이드를 인코딩하는 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 다중 농도에서 세포 속에 형질감염될 수 있다. 배양 배지 속에 분비된, 전-염증 사이토카인, 예컨대 TNF-알파 및 IFN-베타의 양은 형질감염후 6, 12, 24 및/또는 36 시간에서 ELISA에 의해 분석될 수 있다. 배지 속에 더 높은 수준의 전-염증 사이토카인의 분비를 초래하는 RNA 폴리뉴클레오타이드는 면역-활성화 캡 구조를 함유하는 폴리뉴클레오타이드에 상응한다.

[0558] **캡핑 반응 효율**

[0559] 본 명세서에서 교시된 임의의 캡을 함유하는, 폴리펩타이드를 인코딩하는 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 뉴클레아제 처리후 LC-MS에 의해 캡핑 반응 효율에 대하여 분석될 수 있다. 캡핑된 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레아제 처리는 LC-MS에 의해 검출가능한 캡핑된 5'-5-삼인산 캡 구조 및 자유 뉴클레오타이드의 혼합물을 산출한다. LC-MS 스펙트럼에서 캡핑된 생성물의 양은 반응으로부터 총 폴리뉴클레오타이드의 퍼센트로서 표현될 수 있고 캡핑 반응 효율에 상응한다. 더 높은 캡핑 반응 효율을 가진 캡 구조는 LC-MS에 의해 캡핑된 생성물의 더 더 높은 양을 갖는다.

[0560] **실시예 8: 변형된 RNA 또는 RT PCR 생성물의 아가로스 겔 전기영동**

[0561] 개별 RNA 폴리뉴클레오타이드 (20 μ l 용적내 200-400 ng) 또는 역 전사된 PCR 생성물 (200-400 ng)은 비-변성 1.2% 아가로스 E-겔 (Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 웰 속에 장입될 수 있고, 제조자 프로토콜에 따라, 12-15 분 동안 실시될 수 있다.

[0562] **실시예 9: NANODROP™ 변형된 RNA 정량화 및 UV 스펙트럼 데이터**

[0563] TE 완충액 (1 μ l)내 화학적으로 변형된 RNA 폴리뉴클레오타이드는 화학적 합성 또는 시험관내 전사 반응으로부터 각각의 폴리뉴클레오타이드의 산출을 정량화하기 위해 NANODROP™ UV 흡광도 판독에 사용된다.

[0564] **실시예 10: 리피도이드를 이용한 변형된 mRNA의 제형**

[0565] RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드는 세포에 첨가에 앞서 세트 비로 폴리뉴클레오타이드를 리피도이드와 혼합시킴으로써 시험관내 실험을 위하여 제형화될 수 있다. 생체내 제형은 신체 전반에 걸쳐 순환을 용이하게 하기 위해 추가의 성분의 첨가를 요구할 수 있다. 생체내 작업에 적합한 입자를 형성하는 이들 리피도이드의 능력을 시험하기 위해, siRNA-리피도이드 제형에 사용된 표준 제형화 공정은 개시점으로서 사용될 수 있다. 입자의 형성 후, 폴리뉴클레오타이드는 첨가되고 복합체를 통합하게 된다. 캡슐화 효율은 표준 염료 제외 검정을 이용하여 결정된다.

[0566] **실시예 11: RSV RNA 백신**

[0567] RSV RNA (예를 들면, mRNA) 백신은, 예를 들면, 다음과 같은 서열 중 적어도 1종에 의해, 또는 다음과 같은 서열의 적어도 1종의 단편에 의해 또는, 이의 유도체 및 변이체에 의해 인코딩된 적어도 1종의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. RSV RNA 백신은, 예를 들면, 적어도 1종의 화학적 변형을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 예를 들면 RSV 백신은, 예를 들면, 다음과 같은 (DNA) 서열 중 적어도 1종에 의해 또는 다음과 같은 서열의 적어도 1종의 단편에 의해 또는 이의 유도체 또는 변이체에 의해 인코딩된 적어도 1종의 화학적으로 변형된 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다:

RSV # 1

```
ATGGAGCTGCTCATCCTCAAAGCAAATGCCATCACCCTATCCTGACCGCCGTCACCTTTCTGCTTC
GCCTCCGGCCAAAATATCACCGAAGAGTTCTATCAGTCCACCTGCTCTGCCGTTTCTAAAGGTTAC
CTGTCAGCCCTTAGAACAGGGTGGTATACCTCTGTTATTACCATTGAGTTGTCCAACATTAAGAAG
AACCAAGTGCAATGGCACAGACGCTAAGGTTAAGCTCATCAAGCAGGAGCTCGACAAATATAAAAA
TGCCGTCACGGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGCACCCAGGCGACAAACAACCGTGCACGACGCG
AGCTACCCCGATTTCATGAACCTACACCTCAATAATGCAAAGAAGACAAATGTGACGCTCTCTAAG
AAGCGCAAGCGTCGCTTTCTGGGCTTTCTTCTCGGGGTTGGGAGCGCGATCGCAAGCGGGCGTGGCT
GTATCAAAAAGTGCTTCATCTTGAGGGAGAAGTGAATAAAATCAAAAAGTGCTCTGCTATCTACAAA
CAAAGCCGTTGTATCACTGTCCAACGGAGTGTCCGTGCTCACGTCCAAAGTGCTAGATTTGAAGAA
TTACATCGATAAGCAGCTGCTCCCTATTGTGAACAAACAATCATGTTCCATCAGTAACATTGAAAC
AGTCATCGAGTTTCAACAGAAAAACAATAGACTGCTGGAGATTACCAGAGAATTTTCGGTTAACG
CCGGCGTGACTACCCCTGTAAGCACCTACATGTTGACAAACTCCGAACCTTTTGTCACTGATAAACG
ATATGCCTATTACTAATGATCAGAAAAAATTGATGTCCAATAATGTCCAAATCGTCAGGCAACAGT
CCTACAGTATCATGTCTATTATTAAGGAGGAGGTCCTTGCTACGTGGTGCAACTGCCATTATACG
GAGTCATTGATACTCCCTGTTGGAAACTCCATACAAGCCCCCTGTGCACTACTAACAATAAGAGG
GATCAAATATTTGTCTCACTCGGACAGATAGAGGTTGGTACTGTGATAATGCTGGCTCAGTGTCTAT
TCTTTCCACAGGCTGAAACCTGCAAGGTTTCAGTCAAACAGGGTGTTTTGCGATACCATGAATTCTC
TAACCTTCCCCAGTGAGGTGAACCTGTGTAATGTGGATATATTCAACCCCAAGTATGATTGTAAGA
TCATGACCTCCAAGACGGACGTGAGTAGCAGTGTATCACCTCCCTGGGGGCCATTGTATCCTGTGCT
ACGGAAAAACGAAATGTACTGCCTCGAACAAAAATAGGGGAATCATCAAAACTTTTAGTAATGGA
TGCGACTACGTATCTAATAAAGGTGTTGACACAGTGTGAGTCGGCAACACACTGTATTACGTGAAT
AAGCAAGAAGGGAAGTCGCTGTATGTCAAAGGGGAGCCTATCATTAATTTTATGACCCACTGGTT
TTCCCCAGCGATGAGTTCGACGCCAGCATTAGTCAGGTTAATGAGAAAAATCAACCAGTCCCTTGGCA
TTTATTCGTAAGAGTGATGAATTGCTCCATAATGTGAACGCTGGTAAATCCACTACCAACATTATG
ATAACTACCATCATCATAGTAATAATAGTAATTTACTGTCTCTGATCGCTGTGGGCCTGTACTGT
ATTGCAAAGCCCGCAGTACTCCTGTACCTTATCAAAGGACCAGCTGTCTGGGATAAAACAACATCG
CGTTCTCCAAT (SEQ ID NO: 1)
```

[0568]

RSV # 2

ATGGAACTGCTCATTTTGAAGGCAAACGCTATCACGACAATACTCACTGCAGTGACCTTCTGTTTT
GCCTCAGGCCAGAACATAACCGAGGAGTTTTATCAATCTACATGCAGCGCTGTATCTAAAGGCTAC
CTGAGTGCCTCCGCACAGGATGGTACACCTCCGTGATCACCATCGAGCTCAGCAATATTAAAGA
GAACAAGTGCAATGGTACCGACGCTAAAGTCAAACCTTATCAAGCAGGAAGCTCGACAAATATAAAA
ACGCTGTGACCGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGTACACCTGCCACCAATAACAGAGCTAGGAGG
GAGTTGCCTAGGTTTATGAACCTACACTCTCAACAACGCGGAAAAAAACCAATGTGACGCTATCCAA
GAAACGGAAGAGGAGGTTCTGGGGTTTCTTTAGGGGTGGGCTCTGCCATTGCTTCCGGCGTGGC
TGTATGTAAAGTTCTCCACCTCGAGGGAGAGGTTAATAAGATTAAAGTCGGCCCTGCTGAGTACTAA
CAAAGCAGTGGTGTGCTGAGTAACGGAGTAAGTGTGTTAACATTTAAGGTGCTGGACCTCAAGA
ATTATATTGACAAACAGTTGCTTCTTCTTAAACAAACAGAGCTGTTCAATAAGTAATATTGAAA
CTGTTATTGAGTTTTCAGCAGAAGAACAACAGGCTTCTTGGAGATTACACGCGAGTTCAGTGTCAATG
CCGGCGTTACAAACACCCGTGTCTACCTACATGCTGACGAATTCTGAGCTTCTCTCTCATAAACG
ACATGCCCATTTACGAATGACCAAAAAAACTTATGTCCAACAACGTGCAGATTGTGCGACAGCAA
TCCTATAGCATTATGTGTATCATCAAGGAAGAGGTACTCGCTTATGTTGTGCAGCTACCACTCTAT
GGTGTGATTGACACCCCTGTTGGAAGCTGCATACCAGTCCACTCTGCACCACTAACACAAAGGAA
GGGAGCAATATTTGCCCTCACTCGAACCGACAGGGGTGGTATTGCGATAATGCGGGCTCCGTGTCC
TTCTTTCCACAGGCTGAAACTTGTAAAGGTACAGTCAAACCGCGTGTCTGTGATACTATGAATTCTC
TGACTCTTCCCAGCGAGGTTAATCTCTGCAACGTCGACATTTTCAATCCTAAATATGACTGCAAGA
TCATGACCAGCAAGACCGACGCTCTCCAGCTCAGTAATCACTAGCCTAGGGGGCCATTGTAAGCTGCT
ATGGCAAAACCAAGTGACTGCCTCTAATAAGAACAGAGGCATAATTAAACCTTTTCAAATGGC

[0569]

TGTGACTATGTGTGCAATAAGGGCGTCGACACGGTCTCAGTAGGGAATACCCTCTACTACGTTAAC
AAACAGGAAGGCAAATCCCTTTATGTAAAGGGCGAGCCATCATAAATTTCTACGACCCACTTGTG
TTCCCCAGTGATGAATTCGATGCATCAATCTCCAGGTGAACGAAAAGATCAATCAATCCCTTGCT
TTTATACGAAAGTCAGATGAACTCCTGCATAACGTGAATGCTGGGAAATCTACAACCAACATCATG
ATCACTACCATCATTATTGTGATTATCGTAATTCGCTATCCTTGATTGCTGTGCGGGCTGCTTCTGT
ACTGTAAGGCCAGATCGACGCCTGTGACCCTTTCAAAAGACCAACTTAGCGGTATCAATAATATTG
CCTTTAGCAAT (SEQ ID NO: 2)

[0570]

[0571]

RSV 백신은, 예를 들면, 다음과 같은 항원성 폴리펩타이드 서열 중 적어도 1종 또는 다음과 같은 서열의 적어도 1종의 단편을 인코딩하는 열린 해독틀을 갖는 적어도 1종의 RNA (예를 들면, mRNA) 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다:

RSV # 1

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNCNG
TDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRL
GFLGVSASIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPV
NKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
VQIVRQSSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNA
GSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSC
YGKTKCTASNKNGRIKTFNNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFP
DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVT
SKDQLSGINNIAFSN (SEQ ID NO: 3)

[0572]

[0573]

밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKNCNG
TDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRL
GFLGVSASIASGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPIL
NKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
VQIVRQSSYSIMCIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNA
GSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSC
YGKTKCTASNKNGRIKTFNNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFP
DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVT
SKDQLSGINNIAFSN (SEQ ID NO: 4)

[0574]

[0575]

밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

[0576]

실시예 12: 마우스 면역원성

[0577]

이 실시예에서, 검정은 단백질 항원과 비교로 mRNA/LNP 플랫폼을 이용하여 전달된 RSV 백신 항원에 대한 면역 반응을 평가하기 위해 수행되었다.

[0578]

암컷 Balb/c (CRL) 마우스 (6-8 주령; N= 10 마우스 / 그룹)은 RSV mRNA 백신 또는 단백질 백신 투여되었다.

mRNA 백신은 MC3 지질 나노입자에서 생성 및 제형화되었다. 이 연구에서 평가된 mRNA 백신은 하기를 포함하였다:

- [0579] MRK-1 막-결합 RSV F 단백질
- [0580] MRK-4 막-결합 DS-CAV1 (안정화된 융합전 F 단백질)
- [0581] MRK-5 RSV F 작제물
- [0582] MRK-6 RSV F 작제물
- [0583] MRK-7 RSV F 작제물
- [0584] MRK8 RSV F 작제물
- [0585] MRK9 막-결합 RSV G 단백질
- [0586] MRK11 절단된 RSV F 단백질 (도메인의 단독); Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 작제물
- [0587] MRK12 DS-CAV1 (비-막 결합된 형태); Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형됨
- [0588] MRK13: Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK-5 작제물
- [0589] MRK14: Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK-6 작제물
- [0590] MRK16: Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK-8 작제물
- [0591] 상기-언급된 12 mRNA를 인코딩하는 DNA 서열 및 관련된 아미노산 서열은 아래 열거된다.
- [0592] MRK-1 막-결합 RSV F 단백질/MRK_01_F (전장, Merck A2 균주)/SQ-030268:

ATGGAGCTGCTCATCCTCAAAGCAAATGCCATCACCCTATCCTGACCGCCGTCACCTTCTGCTTC
GCCTCCGGCCAAAATATCACCGAAGAGTTCTATCAGTCCACCTGCTCTGCCGTTTCTAAAGGTTAC
CTGTACAGCCCTTAGAACAGGGTGGTATACCTCTGTTATTACCATTGAGTTGTCCAACATTAAGAAG
AACAAAGTGCAATGGCACAGACGCTAAGGTTAAGCTCATCAAGCAGGAGCTCGACAAATATAAAAA
TGCCGTCACGGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGCACCCAGGCGACAAACAACCGTGCACGACGCG
AGCTACCCCGATTTCATGAACCTACCCCTCAATAATGCAAAGAAGACAAATGTGACGCTCTCTAAG
AAGCGCAAGCGTCGCTTCTGCGGCTTCTTCTCGGGGTTGGGAGCGCGATCGCAAGCGGCGTGGCT
GTATCAAAAAGTGCTTCATCTTGAGGGAGAAAGTGAATAAAATCAAAAAGTGCTCTGCTATCTACAAA
CAAAGCCGTTGTATCACTGTCCAACGGAGTGTCCGTGCTCACGTCCAAAGTGCTAGATTTGAAGAA
TTACATCGATAAGCAGCTGCTCCCTATTGTGAACAAACAATCATGTTCCATCAGTAACATTGAAAC
AGTCATCGAGTTTCAACAGAAAAACAATAGACTGCTGGAGATTACAGAGAAATTTTCGGTTAACG
CCGGCGTGACTACCCCTGTAAGCACCTACATGTTGACAAACTCCGAACCTTTTGTCACTGATAAACG
ATATGCCTATTACTAATGATGCAGAAAAAATTGATGTCCAATAATGTCCAATCGTCAGGCAACAGT
CCTACAGTATCATGTCTATTATTAAAGGAGGAGGTCCTTGCATACGTGGTGCAACTGCCATTATACG
GAGTCATTGATACTCCCTGTTGGAACTCCATACAAGCCCCCTGTGCACTACTAACACTAAAGAGG
GATCAAAATATTTGTCTCACTCGGACAGATAGAGGTTGGTACTGTGATAATGCTGGCTCAGTGTCTAT
TCTTTCCACAGGCTGAAACCTGCAAGGTTTCAGTCAAACAGGGTGTGTTTGGGATACCATGAATTCCTC
TAACCTCCCCAGTGAGGTGAACCTGTGTAATGTGGATATATTCAACCCCAAGTATGATTGTGAAGA
TCATGACCTCCAAGACGGAGCTGAGTAGCAGTGTATACCTCCCTGGGGGCCATTGTATCCTCGCT
ACGGAAAAACGAAATGTACTGCCCTCGAACAAAAATAGGGGAATCATCAAAACTTTTAGTAATGGA
TGCGACTACGTATCTAATAAAGGTGTTGACACAGTGTGAGTCGGCAACACACTGTATTACGTGAAT
AAGCAAGAAGGGAAGTCGCTGTATGTCAAAGGGGAGCCTATCATTAATTTTATGACCCACTGGTT
TTCCCCAGCGATGAGTTCGACGCCAGCATTAGTCAGGTTAATGAGAAAATCAACCAGTCCTTGGCA
TTTATTCGTAAGAGTGATGAATTGCTCCATAATGTGAACGCTGGTAAATCCACTACCAACATTATG
ATAACTACCATCATCATAGTAATAATAGTAATTTTACTGTCTCTGATCGCTGTGGGCCTGTTACTGT

[0593]

ATTGCAAAGCCCGCAGTACTCCTGTACCTTATCAAAGGACCAGCTGTCTGGGATAAACAACATCG
CGTTCTCCAAT (SEQ ID NO:5)

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNCNG
TDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTQATNNRRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRL
GFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIV
NKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
VQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLRTDRGWYCDNA
GSVSFFPQAEETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSC
YGKTKCTASNKNRGIKTFSGNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFP
DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIIVIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVT
SKDQLSGINNIAFSN (SEQ ID NO:6)

[0594]

[0595] 밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAV
TELQLLMQSTQATNNRARRRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRLGFLGVSIAISGVAVSKV
LHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFSKVLDLKKNYIDKQLLPVNVKQSCSISNIETVIEFQQKN
NRLLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLA
YVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVF
CDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNNRGIKTFS
NGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR
KSDDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIAFSN (SEQ
ID NO: 290)

[0596]

[0597] MRK-4 막-결합 DS-CAV1 (안정화된 융합전 F 단백질)/MRK_04-융합전 F/DS-CAV1 (전장, S155C/S290C/S190F/V207L)/SQ-030271:

ATGGAAGTCTCATTTTGAAGGCAAACGCTATCACGACAATACTACTGCAGTGACCTTCTGTTTT
GCCTCAGGCCAGAACATAACCGAGGAGTTTTATCAATCTACATGCAGCGCTGTATCTAAAGGCTAC
CTGAGTGCGCTCCGCACAGGATGGTACACCTCCGTGATCACCATCGAGCTCAGCAATATTAAAGA
GAACAAGTGCAATGGTACCGACGCTAAAGTCAAACCTTATCAAGCAGGAAGTACGACAAATATAAAA
ACGCTGTGACCGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGTACACCTGCCACCAATAACAGAGCTAGGAGG
GAGTTGCCTAGGTTTATGAACTACACTCTCAACAACGCGAAAAAACAATGTGACGCTATCCAA
GAAACGGAAGAGGAGGTTCTTCTGGGGTTCTTTAGGGGTGGGCTCTGCCATTGCTTCCGGCGTGCC
TGTATTGTAAGTTCTCCACCTCGAGGAGAGGTTAATAAGATTAAAGTCGGCCCTGCTGAGTACTAA
CAAAGCAGTGGTGTCTGATCATCAAGGAAGAGGTACTCGCTTATGTGTGACGCTACCACTAA
ATTATATTGACAAACAGTTGCTTCTTCTTAAACAAACAGAGCTGTTCAATAAGTAATATTGAAA
CTGTTATTGAGTTTCAGCAGAAGAACAACAGGCTTCTTGAGATTACACGCGAGTTCAGTGTCAATG
CCGGCGTTACAACACCCGTGTCTACCTACATGCTGACGAATTCTGAGCTTCTCTCTCTCATAAACG
ACATGCCCATTACGAATGACCAAAAAAACTTATGTCCAACAACGTGCAGATTGTGCGACAGCAA
TCCTATAGCATTATGTGATCATCAAGGAAGAGGTACTCGCTTATGTGTGACGCTACCACTAA
GGTGTGATTGACACCCCTGTTGGAAGCTGCATACCAGTCCACTCTGCACCACTAACACAAAGGAA
GGGAGCAATATTTGCCTCACTCGAACCGACAGGGGGTGGTATTGCGATAATGCGGGCTCCGTGTCC
TTCTTTCCACAGGCTGAAACTTGTAAAGGTACAGTCAAACCGCGTGTCTGTGATACTATGAATTCTC
TGACTCTTCCCAGCGAGGTTAATCTCTGCAACGTCGACATTTTCAATCCTAAATATGACTGCAAGA
TCATGACCAGCAAGACCGACGTCTCCAGCTCAGTAATCACTAGCCTAGGGGCCATTGTAAGCTGCT
ATGGCAAAACCAAGTGTACTGCTCTAATAAGAACAGAGGCATAATTAAACCTTTTCAAATGGC
TGTGACTATGTGTGCAATAAGGGCGTCGACACGGTCTCAGTAGGGAATACCCTCTACTACGTTAAC
AAACAGGAAGGCAATCCCTTTATGTAAAGGGCGAGCCATCATAAATTTCTACGACCCACTTGTG
TTCCCCAGTGATGAATTCGATGCATCAATCTCCAGGTGAACGAAAAGATCAATCAATCCCTTGCT
TTTATACGAAAGTCAGATGAACCTCTGCATAACGTGAATGCTGGGAAATCTACAACCAACATCATG
ATCACTACCATCATTATTGTGATTATCGTAATTCTGCTATCCTTGATTGCTGTCGGGCTGCTTCTGT
ACTGTAAGGCCAGATCGACGCTGTGACCCCTTCAAAGACCAACTTAGCGGTATCAATAATATTG
CCTTTAGCAAT (SEQ ID NO:7)

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKNCNG
TDKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRL

[0598]

GFLGVSIAISGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKKNYIDKQLLPIL
NKQSCSISNIETVIEFQQKNRRLLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
VQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNA
GSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSC
YGKTKCTASNNRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFP
SEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVT
SKDQLSGINNIAFSN (SEQ ID NO:8)

[0599]

[0600] 밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKNCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAV
TELQLLMQSTPATNNRARRRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRLGFLGVSIAISGVAVCKVL
HLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNR
LLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLA
YVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFC
DTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNNRGIKTFSN
GCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR
KSDDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIAFSN (SEQ ID
NO: 291)

[0601]

[0602] MRK-5 RSV F 작제물:

ATGGAACCTGCTCATCCTTAAAGCCAACGCGATAACGACCATTCTGACCGCCGTGACCTTCTGCTTC
GCCAGCGGCCAGAACATTACCGAAGAGTTTTACCAGAGCACGTGCTCTGCCGTGAGCAAAGGTTA
TCTGAGCGCTTTAAGAACTGGCTGGTACACCAAGTGTATTACTATAGAGCTGTCAAATATTAAGAA
GAATAAATGCAACGGGACCGATGCCAAAGTAAATTAATTAAGCAGGAATTGGACAAGTATAAG
AATGCAGTGCAGAGTTGCGAGCTCCTGATGCAGAGCACACAAGCTACAAACAATCGCGCTCGCCA
GCAGCAACAGCGGTTTTAGGGTTCTGCTAGGGGTGGGGTCAGCCATTGCCTCTGGAGTGGCAGT
GTCCAAAGTGTGCTGCTGGAAGGGGAAGTTAACAAGATAAAATCCGCACTCCTCAGCACCAATA
AAGCCGTGGTCTCCCTGTCCAATGGAGTATCAGTTTTGACAAGCAAGGTGCTGGACCTGAAGAATT
ATATAGATAAGCAGTTACTGCCAATAGTGAATAAACAGTCATGCTCAATTAGCAACATTGAGACA
GTTATCGAATTCCAGCAGAAAAATAATAGGCTTCTGGAAATAACTCGCGAATTCTCAGTAAATGCC
GGAGTGACCACACCCGTATCGACTTATATGCTTACAAACTCTGAAGTGTGCTCTGATTAACGAT
ATGCCAATAACAAATGACCAGAAGAAGCTAATGAGCAACAATGTGCAGATTGTAAGACAGCAGTC
TTACTCAATAATGTCTATAATAAAGAGGAGGTGTTGGCATATGTGGTGCAACTGCCTCTCTATGG
CGTGATCGATACTCCTTGCTGGAAGTTACATACATCTCCACTGTGTACAATAATACTAAGGAGGG
TAGCAATATTTGTCTGACACGCACAGATCGGGGTGGTATTGCGACAACGCGGGCAGTGTGAGCTT
TTTCCCTCAGGCCGAAACCTGTAAGGTTCAATCTAATCGGGTATTTTTCGACACAATGAACAGCCT
GACCTTCCGTCCGAAGTTAATTTGTGCAACGTCGACATCTTCAATCCTAAATATGACTGCAAAAT
CATGACTTCTAAAACCGACGTATCCAGCTCAGTGATAACAAGCCTTGGGGCAATTGTAAGCTGCTA
TGGCAAGACGAAGTGCACCGCTAGTAACAAGAACCGGGGATTATTAAGACTTTTTTCGAACGGAT
GCGATTACGTCTCCAACAAAGGCGTCGATACTGTGTCCGTGGGAAACACCCTCTACTATGTGAACA
AGCAGGAAGGCAAAAGCCTCTACGTCAAAGGAGAGCCTATCATCAATTTCTACGACCCTCTAGTA
TTCCCTTCAGACGAATTTGACGCATCAATTTCCAGGTGAACGAGAAAATAAATCAAAGCTTAGCC
TTTATCCGCAAGAGTGATGAGTTGCTTCACAACGTCAACGCCGCAATCAACCACTAAT (SEQ ID
NO:9)

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKKNCNG
TDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVSIAISGVAVSKVLHLE
GEVNIKISALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSTKVLDLKNYIDKQLLPVINKQSCSISNIETVIEFQQKNRRLLE
ITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQ
LPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTM
NSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDY
VSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDE
LLHNVNAGKSTTN
(SEQ ID NO:10)

[0603]

[0604]

밑줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKKNCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAV
TELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVSIAISGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTNKAVVSL
NNGVSVLTSTKVLDLKNYIDKQLLPVINKQSCSISNIETVIEFQQKNRRLLEITREFSVNAGVTPVSTYML
TNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLC
TTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPK
YDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYV
KNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTTN (SEQ ID
NO: 292)

[0605]

[0606] MRK-6 RSV F 작제물:

ATGGAACCTCTTGATCCTGAAGGCTAATGCAATAACAACAATTCTGACAGCAGTCACCTTTTGCTTC
GCCAGCGGACAGAATATTACGGAGGAGTTTTATCAATCTACCTGTAGTGCCGTGAGCAAGGGGT
CCTGTCTGCCCTGAGGACGGGATGGTACACATCCGTGATCACCATCGAGTTGTCTAACATTAAAAA
GAACAAGTGCACGGAAGTACGCTACTAATGTCAGTCCACACAGGCAACCAATAACCGAGCACGTCA
AATGCGGTTACAGAACTACAGCTACTAATGTCAGTCCACACAGGCAACCAATAACCGAGCACGTCA
GCAGCAGCAACGCTTCCTTTGGCTTCTGCTCGGGGTTGGCTCGGCAATTGCATCCGGAGTGGCTGT
TTCCAAGGTTTTGCACCTTGAGGGAGAGGTCAATAAGATCAAGAGCGCCCTCCTGTCAACTAATAA
GGCCGTGGTCAGCCTTTCCAACGGTGTTTTCTGTGTTAACCTCAAAAAGTGCTCGACCTTAAAACTA
TATCGATAAGCAGCTGTGCCCCATAGTGAACAAACAGTCCTGTTCTATCAGTAATATCGAGACAGT
GATCGAATTCCAGCAGAGAACAATCGTCTGTCTGGAAATTACAAGGGAGTTCAGCGTAAACGCTG
GAGTCACAACCCCCGTGTCCACTTACATGCTGACCAATTCCGAGCTGCTGAGTTTGATTAAATGATA
TGCCCATACGAACGATCAGAAGAACTGATGTGCAATAATGTTTCAGATCGTTAGGCAGCAGTCTT
ATAGCATCATGAGTATTATCAAAGAGGAGGTCTCGCCTATGTGGTTCAGCTGCCTCTCTACGGCG
TTATAGACACCCCATGCTGGAAGCTTACACCTCTCCTCTGTGTACGACCAATACAAAGGAGGGCT
CAAAACATTTGCCTTACCCGCACAGATAGAGGATGGTACTGCGATAATGCTGGCTCTGTGTCTTTCT
TTCCTCAGGCCGAAACATGTAAGGTACAGTCCAATAGGGTATTTTGCACACCATGAACCTCCATA
CCTTACCAAGTGAAGTGAACCTCTGCAATGTGGACATCTTTAACCCGAAGTATGACTGCAAAATCA
TGACTTCCAAGACAGACGTGTCCAGTAGTGTGATTACCTCACTGGGCGCAATCGTTTTCATGCTATG
GGAAGACAAAGTGCACCGCAAGCAACAAGAATCGGGGCATCATCAAAACCTTCAGTAACGGTGTG
GACTATGTTTCAAACAAGGGAGTCGATACCGTGTGCGTGGGCAATACTCTTTACTACGTGAATAAA
CAGGAGGGGAAATCACTGTATGTGAAAGGTGAGCCGATCATTAACTTTACGACCTCTCGTGT
CCCTCCGATGAGTTCGACGCATCCATCAGTCAGGTCAATGAGAAAAATCAACCAATCTCTCGCCTTC
ATTAGAAAAATCTGACGAATTACTGAGTGCCATTGGAGGATATATTCCGGAGGCTCCCAGGGACGG
GCAGGCTTACGTCCGAAAGGATGGAGAATGGGTCTACTGAGCACATTTCTA (SEQ ID NO:11)

[0607]

[0608] 밀줄친 영역은 폴드온에 대하여 코딩하는 서열을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

MELLILKANAITTILTAVTECFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKKNCNG
TDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVSIAISGVAVSKVLHLE
GEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSTKVLDLKNYIDKQLLPVINKQSCSISNIETVIEFQQKNRRLLE
ITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQ
LPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTM
NSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDY
VSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDE
LLSAIGGYIPEAPRDGOAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO:12)

[0609]

[0610] 제1 밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 제1 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다. 제2 밀줄친 영역은 폴드온을 나타낸다. 제2 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKKNCNGTDAKVLIKQELDKYKNAV
TELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVSIAISGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSL
SNGVSVLTSTKVLDLKNYIDKQLLPVINKQSCSISNIETVIEFQQKNRRLLEITREFSVNAGVTPVSTYML
TNSSELLSLINDMPITNDQKKLSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQ LPLYGVIDTPCWKLHTSPLC
TTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPK
YDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYV
NKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL (SEQ ID NO: 293)

[0611]

[0612] MRK-7 RSV F 작제물:

ATGGAGCTCCTGATCTTGAAGGCGAATGCCATTACCACCATCCTCACCAGTAACCTTTCTGTTC
GCAAGTGGCCAGAATATAACAGAAGAGTTCTATCAGTCAACCTGTAGCGCAGTCTCAAAGGGGTA
TTTATCAGCACTGAGAACCGGTTGGTATACCACTGTTATTACAATAGAGCTGAGTAACATAAAGGA
GAATAAGTGCAACGGCACTGACGCCAAGGTCAAGTCAATCAAACAGGAACTCGATAAATACAAGA
ACGCTGTCACTGAATGCACTGCTGATGCAAAAGCACCCCGCCACCAACAATAGGGCCCCGAGA
GAGCTTCTAGATTTATGAACACACTCTGAACAACGCCAAAAAGACCAATGTAACACTGTCAAA
GAAACAGAAACAGCAGGCTATTGCAAGCGGTGTGGCTGTGTCTAAAGTGCTGCATCTCGAGGGGG
AGGTCAACAAGATCAAATCCGCATTGCTCAGCACCAACAAGGCTGTGGTGAGCCTGTCCAATGGT
GTCTCAGTGCTCACCAGCAAAGTGCTGGACCTGAAGAATTATATTGATAAGCAGCTGCTACCCATA
GTCAACAAACAGTCAATGCTCCATATCTAATATTGAGACTGTCATCGAGTTCCAACAGAAGAACAAT
CGCTGTCTGGAGATTACCAGGGAGTTCTCAGTCAATGCCGGGGTACGACACCCGTTAGTACTTAT
ATGCTTACCAACTCCGAGCTTCTCTCTTTGATCAATGACATGCCAATTACTAACGACCAGAAGAAG
TTGATGTCTAACAATGTACAGATCGTTCGCCAGCAGTCTTATCCATTATGTCGATTATTAAGAG
GAGGTCTTGCATACGTCGTGCAGTTGCCATTATATGGAGTCATCGACACCCCTGCTGGAAACTG
CATACGTCACCATTATGCACCACGAATACAAAGGAGGGCAGTAATATTTGTCTTACACGGACTGAT
CGAGGCTGGTATTGTGATAACGCAGGCTCGGTGTCACTTTCCACAGGCTGAAACCTGTAAGGTG
CAATCTAATAGGGTGTGTTGCGATACCATGAATTTCTGACTCTGCCAGTGAGGTCAATTTGTGTA
ACGTGGACATCTTCAACCCAAAGTACGACTGCAAGATCATGACATCTAAGACAGATGTGTCTATCC
AGCGTTATCACGAGCCTCGGCGCTATAGTCTCTGTTACGGCAAGACCAAGTGCACCGCTAGCAAC
AAGAATCGGGGAATCATCAAACCTTTTCTAACGGTTGTGACTACGTGAGCAACAAGGGGGTGGTA
TACCGTCTCAGTCGGTAACACCCTGTACTACGTGAATAAACAGGAGGGGAAGTCATTGTACGTGA
AGGGTGAACCTATCATCAACTTTTATGACCCCTCGTCTTCCCATCAGACGAGTTTGACGCGTCCAT
CTCTCAGGTGAATGAGAAGATTAACCAAGAGCCTGGCTTTTATCCGCAAATCAGACGAACACTGCA
CAATGTCAACGCTGGCAAGAGCACAAACAATAATGATAACAACCATCATCATCGTCATTATTGT
GATCTTGTATCACTGATCGCTGTGGGGCTCTCTCTTATTGCAAGGCTCGTAGCACCCCTGTCACC
CTCAGTAAAGATCAGCTGTGAGGGATCAATAATATCGCGTTTAGCAAC (SEQ ID NO:13)

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCN
TDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRRELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKKQKQAI
ASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSISNIE
TVIEFQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSI
MSIIKEEVLAYVYVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAET
CKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASN
KNRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQV
NEKINQSLAFIRKSEDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGIN
NIAFSN (SEQ ID NO:14)

[0613]

[0614] 밑줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCN TDAKVKLIKQELDKYKNAV
TELQLLMQSTPATNNRRELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKKQKQAIASGVAVSKVLHLEGEVNKI
KSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLLEITREFS
VNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVYVQLPLYG
VIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLP
SEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSNGCDYVSNKG
VDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSEDELLHNV
NAGKSTTNIMITTHIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGIN NIAFSN (SEQ ID NO: 294)

[0615]

[0616] MRK8 RSV F 작제물:

ATGGAATTATTAATTTTGAAGACAAATGCTATAACCGCGATACTAGCGGGCTGTGACTCTTTGTTTC
GCATCAAGCCAGAATATTACAGAAGAATTTTATCAATCCACCTGCAGCGCTGTATCGAAAGGTTAC
CTCAGCGCGCTTAGGACAGGATGGTATACCTCCGTTATCACGATTGAAGTGAATATCAAGGAA
AACAAAGTGTAAACGGAACAGACGCCAAGGTCAAACCTATTAAACAAGAAGTGGACAAGTATAAGTC
TGCAGTGACCGAATTTGCAGCTCCTGATGCAGAGTACCCCTGCAACTAACAAACAAGTTTTTGGGCTT
TCTGCAAGGCGTGGGTAGCGCGATCGCCTCCGGAATCGCGGTCTCCAAAAGTGTGACCTGGAGG
GAGAAGTTAAACAAGATCAAATCGGCTCTGTTGAGTACCAACAAGGCAGTGGTGTCACTGAGCAAC
GGTGTAAAGCGTGTAAACAAGCAAGGTATTGGACTTAAAGAAGTATATTGACAAACAGCTGCTCCC
CATCGTGAACAAACAGAGCTGCTCAATCTCCAATATAGAGACGGTGATAGAGTTCAGCAAAAAA
ATAATCGGCTCCTTGAGATCACCCGCGAATTTCTCAGTTAATGCCGGCGTCACAACTCCGGTGTCTA
CATACATGCTGACCAACTCGGAGCTGTTATCCTTAATAAATGACATGCCCATCACCAATGATCAAAA
AAAAACTGATGTCAAATAACGTCCAGATAGTAAGACAGCAGAGCTACAGCATCATGTGATTATC
AAAGAGGAGGTGCTGGCGTACGTGGTGCAGCTGCCCTGTATGGGGTGATTGACACCCCTTGTGTTG
AAGCTGCACACCTCCCCACTATGTACTACCAATACCAAGAAGGATCCAACATCTGCCTTACCCGC
ACCGATAGGGGATGGTATTGCGACAACGCCGGATCCGTCAGCTTCTTTCCACTTGCCGAAACTTGC
AAGGTTCAAGTCAAACCGGGTGTCTGCGATACAATGAATTCCTTACCTTGCCAGCGAAGTTAAT
CTCTGTAATATTGACATCTTTAACCCTAAATACGATTGCAAAATTATGACGTCAAAAACCGATGTC
AGTTCAAGCGTTATCACAGCTTGGGTGCTATCGTTTCATGCTATGGCAAAACCAAGTGTACGGCT
AGTAACAAAAACCGCGGAATAATTAAGACATTACGCAATGGTTGCGACTACGTATCAAATAAGGG
TGTCGACACCGTTTCCGTGGGCAATACGCTGTACTATGTTAATAAACAGGAAGGCAAGTCACTGTA
TGTTAAAGGTGAACCCATCATCAACTTCTACGACCCCTGGTTTCCCTCCGACGAGTTTGATGCC
AGCATATCACAGGTAAATGAAAAAATAAACGGCACATTGGCGTTTATCAGAAAGTCTGACGAGAA
ACTTCATAAGCTGGAAGACAGATAGAAGAGATATTGAGCAAAATCTATCATATTGAGAACGAGA
TCGCCAGGATCAAAAAGCTTATTGGGGAG (SEQ ID NO:15)

[0617]

[0618] 밀줄친 영역은 GCN4에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.

MELLILKTNAITAILAAVTLCFASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNG
TDKVKLIKQELDKYKSAVTELQLLMQSTPATNNKFLGFLQGVGSAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKISA
LLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSISNIETVIEFQKNNRLLLEITREFSVNA
GVVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLSNNVQIVRQSSYSIMSIKEEVLAYVYVQLPLYGVIDT
PCWKLHTSPLCTTNTKEGSLNCLTRDRGWYCDNAGSVSFFPLAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
NLCNIDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVD
TVSVGNTLYYVNVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDDASISQVNEKINGTLAFIRKSDEKLHNVEDK
IEILSKIYHIENEIARIKKLIGE (SEQ ID NO:16)

[0619]

[0620] 제1 밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타난 바와 같이, 결실될 수 있다. 제2 밀줄친 영역은 GCN4를 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

FASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDKVKLIKQELDKYKSAVT
ELQLLMQSTPATNNKFLGFLQGVGSAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTNKAVVSLNNGVSVLTS
KVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSISNIETVIEFQKNNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLIN
DMPITNDQKKLSNNVQIVRQSSYSIMSIKEEVLAYVYVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLN
CLTRDRGWYCDNAGSVSFFPLAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNLCNIDIFNPKYDCKIMTSKTD
VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNVKQEGKSLYVK
GEPIINFYDPLVFPSEFDDASISQVNEKINGTLAFIRKSDEKLHN (SEQ ID NO: 295)

[0621]

[0622] MRK9 막-결합 RSV G 단백질:

ATGTCTAAAAACAAGGACCAGCGCACTGCTAAGACGCTGGAACGCACATGGGATACCTGAACCA
TCTGTTATTCAATTTCCAGCTGCCTCTACAAGCTAAACCTTAAAAGTGTGACAAATCACACTCAGC
ATCCTGGCAATGATTATTTCAACATCCCTGATCATAGCCGCAATCATATTTATCGCCTCAGCAAATC
ACAAAGTTACCCCGACCACAGCCATTATCCAGGACGCTACATCCCAAATCAAAAACACCACACCT
ACATATCTCACTCAGAACCCGACGCTGGGCATTTACCATCCAACCTTCCGAGATCACCTCTCAAAAT
CACCACCATCTCGCCTCTACTACCCCGGGAGTAAAGAGCACTCTTCAGAGCACAACCGTTAAAAAC

[0623]

TAAAAATACCACCACCACTCAGACTCAGCCTTCGAAACCAACGACTAAACAGCGGCAAAATAAGC
CTCCATCCAAACCGAATAACGACTTTCATTTGAAAGTCTTTAACTTTGTGCCATGCAGTATTTGCTC
CAATAATCTACTTGTGGGCTATCTGCAAGAGAATCCCTAACAAGAAGCCTGGAAAGAAGACAA
CGACAAAGCCAACTAAGAAGCCGACACTTAAGACTACCAAAAAAGACCCTAAGCCGCAGACTACC
AAGAGCAAGGAGGTTCACACAACCAAGCCTACAGAGGAGCCGACTATTAACACAACAAAGACCA
ACATCATCACCACCTGCTTACTTCTAATACTACCGGAAACCCAGAGCTGACGTCCCAGATGGAGA
CGTTCCATTCCACATCTTCCGAAGGGAATCCTAGTCCCAGCCAGGTGAGCACAACCTCAGAATACC
CGTCCCAGCCCTCATCACCTCCTAATACCCCCCGGCAG (SEQ ID NO:17)

[0624]

[0625] 밀줄친 영역은 막관통 도메인에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

MSKNKDQRTAKTLERTWDTLNLHLLFISSCLYKLNLSVAQITLSILAMIISTSLIIAIIIFIASANHKVTPPT
TAIQDATSQIKNTTPTYLQNPQLGISPSNPSEITSQITILASTTPGVKSTLQSTTVKTKNTTTTQTQPSK
PTTKQRQNKPPSKPNDFHFEVFNFPVPCISCSNNPTCWAICKRIPNKKPGKKTTKPTKKPTLKTTKKDP
KPQTTKSKEVPTTKPTEPTINTTKTNIITLLTSNTTGNPELTSQMETFHSTSSSEGNPSPSQVSTTSEYPS
QPSSPNTIPRQ (SEQ ID NO:18)

[0626]

[0627] 밀줄친 영역은 막관통 도메인을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.

[0628] MRK11 절단된 RSV F 단백질 (도메인의 단독); Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 작제물:

ATGGAGACGCCTGCCAGCTGCTGTTCTGCTGTTGTTGTGGCTGCCAGATACTACTGGGTTTGCA
AGCGGACAAAACATTACCGAAGAGTTCTATCAATCCACATGCTCTGCAGTGTCTAAGGGCTACCTT
AGTGCATTACGAACCGGGTGGTATACGAGTGAATCACCATTGAGCTGTCCAACATCAAGAAGAA
CAAGTGCAATGGGAGTGATGCCAAGGTGAAACTTATCAAACAAGAGCTCGACAAGTATAAGAACG
CCGTGACCGAAGTACAACCTCTGATGCAATCGACTCAGGCTACTAACAACAGAGCTCGGAGGGAG
CTGCCCAGATTCTGAATTATACCTTAAACAACGCTAAAAAACAATGTGACCTGAGTAAGAA
GCGGAAACGAAGGTTCTTGGGCTTCTGCTCGGTGTGGGGTCTGCAATAGCAAGCGGCGTCTGCTGT
GTCCAAGGTCTTCACTTAGAAGGTGAGGTCAATAAGATCAAGTCCGCTCTCTCTCTACCAACAA
GGCAGTGGTGAGCCTGTCTAACGGTGTGTCCGTGCTGACATCGAAGGTACTGGACCTGAAAACT
ACATCGACAAGCAGCTGCTGCCTATTGTGAATAAGCAATCCTGCAGTATCTCCAACATTGAGACAG
TGATTGAATTTAGCAAAAGAACAATCGTTTGTGGAGATAACAAGAGAATTCAGTGTTAATGCCG
GCGTTACCACTCCCGTGTGACATACATGCTAACAAATAGCGAGCTGCTATCTCTCATTAATGATA
TGCCTATCACCAATGACCAGAAAAAAGTATGTCCAATAACGTGCAGATAGTCAGGCAGCAGTCC
TACAGCATTATGAGCATAATTAAGAGGAAGTGTGGCTTACGTGCTCCAGCTTCCACTGTATGGC
GTGATCGATAACCCCTTGTGGAAGCTGCATACTTCCCCCTTTGTACAACATAACCAAGAAGGG
AGTAATATATGCCTCACAAGGACTGACAGAGGCTGGTACTGCGACAACGCCGGGAGCGTCAGCTT
TTTCCCGCAGGCCGAGACATGTAAGGTGCAGAGCAACCGTGTCTTTTGCACACCATGAATAGCCT
GACTTTGCCAAGTGAGGTCAACCTTTGCAACGTGGATATTTTAAACCCTAAGTACGATTGTAAGAT
AATGACATCCAAAACCGATGTTAGTAGCTCCGTGATCACTTCGCTGGGTGCGATAGTTAGCTGCTA
TGGAAGACAAAGTGTACCGCAAGTAACAAGAACCAGCGGGATTATTAACAACATTTAGCAATGGGT
GCGACTACGTATCAACAAGGGGGTGGATACAGTCAGCGTGGGAAACACACTTTACTACGTAAAC
AAGCAGGAAGGGAATCCCTTTATGTGAAGGGAGAACCAATTATCAACTTTTATGATCCCTCGTG
TTTCCAAGTGATGAATTCGACGCAAGCATCTCGCAGGTGAACGAGAAAATCAATCAGAGTCTAGC
TTTCATAAGGAAGTCTGATGAAGTCTTAGTGCCATTGGCGGGTACATACCGGAAGCCCCACGCGA
CGGTCAGGCTTACGTGAGGAAGGACGCGAGTGGGTTCTGCTGTCCACTTTCCTT (SEQ ID NO:19)

[0629]

[0630] 제1 밀줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드에 대하여 코딩하는 영역을 나타내고, 제2 밀줄친 영역은 폴드온에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

METPAQLFLLLLWLPDTTGFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNKCN
GTDKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTQATNNRARRRELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKKRKRRL
GFLLGVSASIASGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLPIV
NKQSCSISNIETVIEFQQKNRLLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLSNN
VQIVRQSYSIMSIIKEEVLAAYVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNA

[0631]

GSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSC
YGKTKCTASNKNRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFP
SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFL (SEQ ID NO:20)

[0632]

[0633] 제1 밀줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드를 나타내고, 제2 밀줄친 영역은 폴드온을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNKCNGTDKVKLIKQELDKYKNAV
TELQLLMQSTQATNNRARRRELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKKRKRRLGFLLGVSASIASGVAVSKV
LHLEGEVNIKISALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLPIVNKQSCSISNIETVIEFQQKN
NRLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLSNNVQIVRQSYSIMSIIKEEVLA
YVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVF
CDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFS
NGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDEFDASISQVNEKINQSLAFI
RKSEDELL (SEQ ID NO: 296)

[0634]

[0635] MRK12 DS-CAV1 (비-막 결합된 형태); Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형됨:

ATGGAGACTCCCGCTCAGCTGCTGTTTTGCTCCTCTATGGCTGCCGGATACCACCGGCTTTGCCT
CTGGACAGAACATTACCGAGGAATTCTATCAGTCGACTTGTTCCGCAGTCTCGAAGGGGTACCTGA
GTGCCCTGCGCACCGGGTGGTACACCAAGTGTATCACTATTGAGCTGTCCAACATTAAAGAAAATA
AGTGTAATGGAACTGACGCGAAGGTGAAGTTGATAAAACAGGAGCTGGATAAATACAAGAAATGC
AGTGACCGAACTGCGAGCTCCTGATGCAGTCCACTCCAGCAACAAATAATCGCGCGAGACGCGAAC
TCCCCCGCTTTATGAACCTACACTCTGAATAATGCGAAGAAAACGAATGTGACACTAAGTAAGAAA
AGAAAACGGCGATTTCTTGGGTTCCTGCTCGGGGTGGGATCTGCCATAGCAAGCGGGGTGGCGGT
ATGTAAAGTCCTTCACCTAGAAGGGGAGGTGAACAAAATTAAGAGTGCCCTGCTGAGCACCACAA
AGGCTGTGGTTTTCACTGTCAAACGGAGTAAGCGTGCTAACATTTAAAGTCTTGGACCTGAAGAATT
ATATTGACAAGCAGTCCCTGCCCCATTCTCAACAAACAGTCATGTTCCATTAGCAACATCGAAACAG
TCATTGAGTTTTAGCAAAAAACAACCGCCTCCTTGAGATTACGCGTGAGTTTTCCGTCAATGCTG
GAGTCACGACACCGGTGTCCACTTACATGCTGACTAACAGCGAACTCCTGAGCCTAATCAATGACA
TGCCCCATTACTAACGACCAGAAAAAATTGATGTCCAATAACGTGCAGATAGTGCGCCAGCAATCTT
ACTCCATAATGTGCATTATCAAGGAGGAAGTCTGGCGTACGTTGTTTCACTGCCGCTGTATGGTG
TGATAGATACGCCATGCTGGAAACTGCACACATCCCCCTTTGCACAACGAATACTAAAGAGGGA
AGTAACATTTGCTTGACCAGAACAGATCGGGGTGGTACTGCGACAACGCTGGTAGTGTGTCATTT
TTCCCCCAGGCAGAAACGTGTAAAGTCCAGAGCAATCGCGTGTTCTGCGACACAATGAACCACTT
ACTTTGCCCTCAGAGGTCAATTTGTGTAATGTGGATATCTTCAACCCGAAATACGATTGTAAGATT
ATGACGAGCAAAACAGACGTGTCTTCATCAGTGATAACAAGTCTGGGCGCAATAGTGTCATGCTA
TGGTAAGACTAAGTGCACTGCCTCCAATAAAAAACCGCGGCATCATCAAGACATTTTCAAATGGAT
GCGACTACGTGTCAAACAAGGGCGTCGACACAGTAAGCGTTGGGAACACCCTATACTACGTCAAC
AAGCAGGAGGGGAAAAAGCCTATACGTGAAAGGCGAGCCAATCATCAATTTCTACGATCCACTGGT
CTTTCCAAGTGACGAATTTGATGCCAGCATATCGCAGGTGAACGAGAAAAATAAATCAGTCACTCG
CCTTCATCAGGAAGTCAGATGAGCTGCTGTCCGCCATCGGAGGATACATTCAGAAAGCCCCACGC
GACGCCAGGCATACGTGCGGAAGGACGGCGAATGGGTCTTTTGAGCACTTTTCTA (SEQ ID
 NO:21)

[0636]

[0637] 제1 밑줄친 영역은 인간 Igk 신호 펩타이드를 코딩하는 영역을 나타내고, 제2 밑줄친 영역은 폴드온에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

METPAQLLFLLLWLPTDTGFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNG
TDKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRRELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKKRKRRL
GFLLGVSIAISGVA VCKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPIL
NKQSCSISNIETVIEFQKNNRLLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
VQIVRQQSYSIMCIIKEEVLAYV VQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNA
GSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL PSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSC
YGKTKCTASNKNRGHKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFP
DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGOAYVRKDG EWVLLSTFL (SEQ ID NO:22)

[0638]

[0639] 제1 밑줄친 영역은 인간 Igk 신호 펩타이드를 나타내고, 제2 밑줄친 영역은 폴드온을 나타낸다. 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDKVKLIKQELDKYKNAV
 TELQLLMQSTPATNNRRELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKKRKRRLGFLLGVSIAISGVA VCKVL
 HLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQKNNR
 LLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIIKEEVLAY
 VVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFC
 DTMNSLTL PSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGHKTFSN
 GCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELL (SEQ ID NO: 297)

[0640]

[0641] Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK13 MRK-5 작제물:

ATGGAGACTCCAGCCCAATTACTGTTCTGCTACTCCTTTGGCTGCCCCGATACTACTGGATTTCGCTT
 CGGGTCAGAATATTACAGAGGAGTTCTACCAAAGTACTTGCTCTGCAGTCTCCAAGGGATACCTGT
 CCGCTCTGCGGACGGGATGGTATACCAAGTGTATAACGATCGAGTTGAGCAACATCAAGAAGAAC
 AAATGTAATGGAACAGATGCCAAGGTGAACTGATCAAACAGGAGTTGGATAAATATAAGAATGC
 TGTCACCGAACTGCAGCTATTGATGCAGTCCACCCAGGCTACCAACAACCGGGCCAGGCAGCAAC
 AACAGAGATTTTGGGTTTCTTGCTGGGCGTGGGGTCTGCCATCGCTTCAGGGGTGGCCGTGAGTA
 AAGTCCTGCACCTGGAAGGCGAAGTCAACAAGATCAAGTCTGCATTACTAAGTACCAATAAGGCT
 GTAGTTAGCCTGTCCAATGGCGTGAGTGTGCTTACTTCTAAGGTACTGGACCTGAAGAAGTACATC
 GACAAGCAACTACTACCCATTGTAAATAAGCAGTCATGTAGCATATCAAACATCGAGACAGTGAT
 CGAATTTCAACAGAAGAATAACCGGCTGTTGGAGATAACACGGGAGTTCTCTGTAAATGCCGGCG
 TGACGACCCCTGTCAGCACCTACATGCTCACGAATAGCGAGTTGCTTCCCTGATTAATGATATGC
 CGATTACAAATGACCAGAAGAAGCTGATGAGTAATAATGTCCAAATTGTCCGTCAGCAGAGCTAT
 TCGATTATGTCCATCATCAAGGAGGAAGTCTTAGCCTATGTGGTGACGCTCCCCCTCTACGGAGTGA
 TTGACACACCGTGCTGGAAGCTGCACACCTCCCCTTTGTGTACAACCAATACCAAGGAGGGCTCCA
 ACATCTGCCTTACTAGGACCGACAGGGGATGGTATTGCGACAACGCCGGGTCCGCTCTATTTTTTC
 CTCAGGCGGAAACCTGTAAGGTACAGTCGAATCGAGTGTTTTGTGACACTATGAACAGCCTGACCT
 TGCCTAGCGAGGTGAATCTGTGTAACGTTGATATCTTCAACCCTAAGTATGACTGTAAAGATCATGA
 CTTCAAAAAGTGTCTCCTCAAGCGTGATCACCTCTTTGGGCGCCATCGTGTCTATGCTACGGAA
 AGACGAAGTGCACCGCCTCTAACAAGAACCGAGGGATCATCAAACATTCTCCAATGGCTGTGAT
 TACGTCAGTAACAAAGGTGTGGACACAGTCTCCGTTGGGCAATACGTTATATTATGTGAATAAGCA
 GGAGGGAAAAAGTCTCTATGTGAAGGGTGAACCGATAATCAATTTCTACGATCCCTTGGTGTTC
 AAGCGACGAGTTTCGACGCTCGATCAGCCAGGTGAACGAGAAAATCAACAGTCTTTGGCATTCA
 TCCGCAAGAGCGACGAGCTACTGCATAACGTGAACGCAGGCAAGAGTACTACCAAT (SEQ ID
 NO:23)

[0642]

[0643] 밀줄친 영역은 인간 Ig k 신호 펩타이드에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

METPAQLLFLLLLWLPDTTGFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNCNG
 TDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVSIAISGVAVSKVLHLE
 GEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNRLL
 ITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQ
 LPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAECKVQSNRVFCDTM
 NSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDY
 VSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDE
 LLHNVNAGKSTTN (SEQ ID NO:24)

[0644]

[0645] 밀줄친 영역은 인간 Ig k 신호 펩타이드를 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타난 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNCNGTDAKVLIKQELDKYKNAV
 TELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVSIAISGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSL
 NNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNRLLITREFSVNAGVTTTPVSTYML
 TNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLC

[0646]

TTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAECKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPK
 YDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYV
 NKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTTN (SEQ ID
 NO: 298)

[0647]

[0648] Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK14 MRK-6 작제물:

ATGGAGACTCCCGCTCAGTTGTTGTTCTGCTACTGCTGTGGCTGCCTGATACAACCGGATTTGCTA
GTGGGCAGAATATCACCGAAGAAATTCTATCAGAGCACTTGCACTGCACTGTCCAAAGGATATTTG
AGCGCCCTGCGCACTGGGTGGTACACAAGTGTATCACAATCGAGCTAAGTAACATTAACAAAAA
CAAATGCAACGGGACTGACGCAAAGGTCAAATCATTAAAGCAAGAACTTGACAAATATAAGAACG
CTGTTACAGAGTTGCAGCTGCTAATGCAAAGCACTCAGGCTACCAATAACCGAGCGAGACAGCAG
CAGCAACGTTTCTGGGTTTCTGTTAGGTGTGGGTAGCGCAATTGCCAGTGGTGTAGCCGTGTCC
AAGGTGCTGCACCTGGAAGGGGAAGTGAATAAGATCAAGTCTGCACTGCTGTCCACCAATAAGGC
GGTCGTTTCGCTGTCTAACGGCGTCTCGGTCCTAACAAAGTAAAGTTCTGGATTTAAAGAACTATAT
TGATAAGCAATTGCTGCCTATCGTAAATAAGCAGAGTTGCAGCATTAGCAATATCGAGACAGTGA
TAGAATTTTCAGCAAAAGAACAATCGATTACTCGAAATCACACGCGAATTCAGTGTCAATGCCGGG
GTTACAACCCCTGTGTCGACCTACATGCTTACCAATTCCGAGCTTCTGTCTCTTATTAACGATATGC
CCATCACGAACGATCAGAAAGAACTGATGTCAAATAACGTCCAAATTGTGCGGCAGCAAAGCTAC
AGTATCATGAGCATCATCAAAGAGGAGGTGCTCGCTATGTGGTCCAATTGCCGCTATACGGGGTCT
ATTGATACACCCTGTTGGAAGCTCCATACATCCCACTTTGTACAACGAATACCAAGGAGGGGTCT
AACATTTGTCTGACCCGGACCGACAGAGGCTGGTATTGCGATAATGCTGGAAGCGTTAGTTTCTTT
CCTCAGGCAGAAACATGCAAGGTGCAGTCAAACAGAGTTTCTGTGACACCATGAATTCCTTGACG
CTGCCTTCAGAAAGTGAATCTGTGTAACGTGGATATCTTTAATCCGAAGTACGATTGTAATAATTATG
ACTAGCAAGACAGATGTCTCGTCTCTGTGATCACTAGCCTGGGAGCGATTGTGAGCTGTTATGGT
AAAACAAAGTGTACTGTAGCAATAAGAACAGGGGGATTATCAAACGTTTCAGTAACGGCTGTGA
TTACGTATCCAACAAGGGGGTGGACACCGTGTCACTCGGGAACACGCTCTACTACGTGAACAAGC
AGGAAGGTAAAGTCGCTATACGTGAAGGGGGAACCCATAATCAATTTCTACGATCCGCTCGTGTTC
CTAGCGACGAATTCGACGCATCTATCAGCCAGGTGAACGAGAAGATCAATCAGAGTCTGGCCTTC
ATCCGCAAGTCCGACGAGCTGCTTAGTGCTATCGGAGGTTATATCCCTGAGGCCCGAGGGACGG
CCAAGCGTATGTGAGAAAGGACGGGGAATGGGTACTGTTGTCAACTTTCCTA (SEQ ID NO:25)

[0649]

[0650] 제1 밀줄친 영역은 인간 Ig κ 신호 펩타이드에 대하여 코딩하는 영역을 나타내고, 제2 밀줄친 영역은 폴드온에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

METPAQLFLLLLWLPDITTFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNCNG
TDKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVGSAIASGVAVSKVLHLE
GEVNIKISALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSTKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNNRLL
ITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQ
LPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTM
NSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDY
VSNKGVDTVSVGNLTLYYVKNQEGKSLYVKGPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDE
LLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO:26)

[0651]

[0652] 제1 밀줄친 영역은 인간 Ig κ 신호 펩타이드를 나타내고, 제2 밀줄친 영역은 폴드온을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타낸 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKNCNGTDKVKLIKQELDKYKNAV
TELQLLMQSTQATNNRARRQQQRFLGFLGVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTNKAVVSL
SNGVSVLTSTKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLITREFSVNAGVTPVSTYML
TNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLC
TTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPK
YDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYY
NKQEGKSLYVKGPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL (SEQ ID NO: 299)

[0653]

[0654] Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK16 MRK-8 작제물:

ATGGAGACACCTGCCCAACTTCTGTTCTCTTTTGCTCTGGCTGCCTGACACAACCGGCTTCGCAT
CTTCACAAAACATCACGGAAGAGTTTTACCAGAGCACATGCTCCGCGGTCTCTAAAGGCTATCTTT
CTGCCCTGCGGACTGGCTGGTATACCAGCGTCATCACCATAGAGCTGTCAAACATCAAGGAGAAC
AAGTGTAACGGCACTGACGCCAAGGTCAAGCTTATAAAGCAGGAAGTGGACAAAGTATAAGAGTGC
TGTTACCGAGCTCCAGTTGCTTATGCAGTCCACCCCGCAACAAACAATAAAATTTCTGGGCTTTCT
ACAGGGCGTCGGAAGCGCCATCGCAAGCGGCATCGCTGTGAGCAAGGTGTTGCATCTGGAGGGAG
AGGTGAATAAGATAAAGAGTGTCTGTCTTCCACTAACAAAGCCGTGGTGAGCCTGAGCAATGGC
GTATCTGTTCTGACTTCTAAAGTCCTGGATCTCAAGAACTATATCGACAAGCAGCTCTTGCCCATTG
TCAACAAACAGTCCTGTCTCCATTTCCAATATTGAGACCGTCATTGAGTTCCAACAGAAGAATAACC
GTTTGCTGGAAATTACAAGGGAATTCAGTGTTAATGCCGGTGTAAACCACCCCTGTGAGCACCTATA
TGCTCACCAACTCTGAACTGCTGAGTCTGATTAACGATATGCCCATTAATGATCAGAAGAAAC
TAATGAGTAACAATGTCCAGATAGTTCCGGCAGCAGTCATATTCCATTATGAGTATAATCAAGGAGG
AAGTGCTAGCCTACGTAGTTCAGTCTCCCTCTACGGCGTTATAGACACGCCATGTTGGAAGCTGCA
TACGAGTCTCTGTGCACTACAAATACCAAGGAGGGCAGTAACATATGCTTGACTAGAACTGATA
GAGGCTGGTACTGCGACAATGCAGGCTCCGTGTCTTCTTCTCTCGCCGAGACGTGTAAAGTGC
AGAGTAACAGAGTGTTTTGTGACACAATGAACCTATTGACCTGCCTAGCGAAGTGAACCTTATGCA
ACATCGACATTTTTAACCCAAAATACGATTGCAAGATTATGACCTCTAAGACTGACGTATCTTCAT
CCGTCATAACTTCTCTAGGAGCGATCGTGAGCTGCTACGGTAAGACTAAATGCACGGCTAGTAATA
AAAATAGAGGTATCATTAAAGACTTTTAGTAACGGTTGCGATTATGTGTCAAACAAGGGAGTCGAC
ACTGTTTCAGTGGGCAATACTCTCTACTACGTTAACAACAGGAGGGTAAATCCCTTTATGTGAAA
GGGGAACCCATCATTAATTTTATGACCACTTGTGTTTCTAGTGACGAGTTTGACGCTTCAATCA
GTCAAGTGAACGAAAAAATTAATGGCACCGCTCGCGTTTATCAGGAAAAAGCGACGAGAAGCTGCAT
AACGTGGAAGATAAGATCGAGGAGATTCTCTCGAAAAATTTATCATATAGAGAATGAAATCGCAAG
AATCAAAAAGCTTATTGGGGAG (SEQ ID NO:27)

[0655]

[0656] 제1 밑줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드에 대하여 코딩하는 영역을 나타내고, 제2 밑줄친 영역은 GCN4에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다.

METPAQLFLLLLWLPDITGFASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCN
TDKVKLIKQELDKYKSAVTELQLLMQSTPATNNKFLGFLQGVGSAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKISA
LLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQKNNRLLLEITREFSVNA
GVITPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVYVQLPLYGV
PCWKLHTSPLCTTNTKEGNSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPLAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
NLCNIDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDYVSNKGVD
TSVGNLTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINGTLAFIRKSDEKLHN
VEDEKIEELSKIYHIENEIARIKKLIGE (SEQ ID NO:28)

[0657]

[0658] 제1 밑줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드를 나타내고, 제2 밑줄친 영역은 GCN4를 나타낸다. 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 아래에서 나타난 바와 같이, 결실될 수 있다.

FASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCN
GTDAKVKLIKQELDKYKSAVTELQLLMQSTPATNNKFLGFLQGVGSAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKIS
ALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQKNNRLLLEITREFSVNA
GVTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVYVQLPLYGV
PCWKLHTSPLCTTNTKEGNSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPLAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
NLCNIDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDYVSNKGVD
TSVGNLTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINGTLAFIRKSDEKLHN
(SEQ ID NO: 300).

[0659]

[0660] 이 연구에서 평가된 단백질 백신은, McLellan 등 *Science* 342, 592 (2013)에서 기재된 바와 같이, DS-CAV1 안정화된 융합전 F 단백질 (1 mg/mL)이었다. 단백질은 50 mM Hepes, 300 mM NaCl에서 완충되었고 Adju-phos로 제형화되었다.

[0661] 간단히, 10 마우스의 그룹은 다음과 같은 백신으로 근육내로 면역화되었다:

그룹	N	백신	농도 (ug/ml)	총용량 /마우스 (ug)
1	10	mF (MRK01)	100	10
3	"	mDS-CAV1 (MRK04)	100	10
4	"	MRK05	100	10
5	"	MRK06	100	10
6	"	MRK07	100	10
7	"	MRK08	100	10
8	"	mG (MRK09)	100	10
9	"	IgSP_sF (MRK11)	100	10
10	"	IgSP_sDS-CAV1 (MRK12)	100	10
11	"	MRK13	100	10
12	"	MRK14	100	10
14	"	MRK16	100	10
15	"	DS-CAV1 단백질/adju phos	100	10
16	10	mF (MRK01)	20	2
18	"	mDS-CAV1 (MRK04)	20	2
19	"	MRK05	20	2
20	"	MRK06	20	2
21	"	MRK07	20	2
22	"	MRK08	20	2
23	"	mG (MRK09)	20	2
24	"	IgSP_sF (MRK11)	20	2
25	"	IgSP_sDS-CAV1 (MRK12)	20	2
26	"	MRK13	20	2
27	"	MRK14	20	2
29	"	MRK16	20	2
30	"	DS-CAV1 단백질/adju phos	20	2
31	"	미접촉		

[0662]

[0663] 동물은 실험의 일 0 및 일 21에서 면역화되었다. 일 14 및 35에서, 혈액은 각각의 동물로부터 인출되었고 혈청학적 검정을 위하여 사용되었다. 일 42 및 49에서, 동물의 서브셋은 희생되었고 비장은 수확되어 ELISPOT 및 세포내 사이토카인 염색 연구를 뒷받침한다.

[0664] A. RSV 중화 검정:

[0665] 각각의 그룹으로부터 마우스 혈청은 다음과 같은 절차를 이용하여 RSV-A (긴 균주)의 중화를 위하여 풀링 및 평가되었다:

[0666] 1. 전체 혈청 샘플은 56° C에서 30 분 동안 건조 배스 인큐베이터 세트에 배치시킴으로써 열 불활성화되었다. 샘플 및 대조군 혈청은 그 다음 바이러스 희석제 (EMEM내 2% FBS)에서 1:3 희석되었고 이중 샘플은 검정 플레이트에 첨가되었고 연속으로 희석되었다.

[0667] 2. RSV-긴 스톡 바이러스는 냉동고로부터 제거되었고 및 37° C 수조에서 빠르게 해동되었다. 바이러스는 바이러스 희석제내 2000 pfu/mL로 희석되었다

[0668] 3. 희석된 바이러스는 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가되었고, 세포의 1 칼럼은 예외이었다.

[0669] 4. HEp-2 세포는 트립신화되었고, 세정되었고, 바이러스 희석제에서 1.5×10^5 세포/mL로 재현탁되었고, 100 mL의 현탁된 세포는 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 플레이트는 그 다음 72시간 동안 37° C, 5% CO₂에서 인큐베이션되었다.

- [0670] 5. 72 시간 인큐베이션 이후, 세포는 PBS로 세정되었고, 10-20 분 동안 16-24° C에서 PBS에 용해된 80% 아세톤을 이용하여 고정되었다. 고정제는 제거되었고 플레이트는 공기-건조되었다.
- [0671] 6. 플레이트는 그 다음 PBS + 0.05% Tween으로 철저히 세정되었다. 검출 단클론성 항체, 143-F3-1B8 및 34C9는 2.5 플레이트에 희석되었고 그 다음 철저히 PBS + 0.05% 50 플레이트로 세정되었고 그 다음 철저히 PBS + 96-웰 플레이트의 0. 웰로 세정되었다. 플레이트는 그 다음 로커상에 60-75 분 동안 16-24°C에 습식 챔버에서 인큐베이션되었다
- [0672] 7. 인큐베이션 이후, 플레이트는 철저히 세정되었다.
- [0673] 8. 바이오티닐화된 말 항-마우스 IgG는 검정 희석제에서 1:200 희석되었고 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 플레이트는 상기와 같이 인큐베이션되었고 세정되었다.
- [0674] 9. IRDye 800CW 스트랩타비딘 (1:1000 최종 희석액), 사파이어 700 (1:1000 희석액) 및 5mM DRAQ5 용액 (1:10,000 희석액)의 각테일은 검정 희석제에서 제조되었고 50 mL의 각테일은 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 플레이트는 상기와 같이 암실에서 인큐베이션되었고, 세정되었고, 공기 건조되었다.
- [0675] 10. 플레이트는 그 다음 Aeries Imager를 이용하여 판독되었다. 혈청 중화 역가는 그 다음 Graphpad Prism에서 4 파라미터 곡선 적합을 이용하여 계산되었다.
- [0676] 투약 1후 (PD1) 및 투약 2후 (PD2) 측정된 마우스 면역원성 연구에 대하여 혈청 중화 항체 역가는 도 1에서 보여진다. PD2 혈청 중화 항체 역가는 또한 아래 표 형태로 제공된다:

설명	10ug 용량	2 ug 용량
mF (MRK01)	4075	1391
mDS-CAV1 (MRK04)	3160	846
MRK05	600	331
MRK06	465	178
MRK07	2259	2168
MRK08	2318	656
mG (MRK09)	86	39
IgSP_sF (MRK11)	4559	3597
IgSP_sDS-CAV1 (MRK12)	3458	2007
MRK13	750	269
MRK14	471	116
MRK16	1077	1088
DS-CAV1 단백질/adju phos	692	1166
미접촉		<4

- [0677]
- [0678] 결과는 중화 항체 역가가 강력하고, RSV mF 백신 및 RSVmDS-CAV1 mRNA 백신을 포함하는, 몇 개의 mRNA 백신이 DS-CAV1 단백질/adjuv-phos 백신보다 더 높은 중화 항체 역가를 유발시켰다는 것을 나타냈다.
- [0679] B. 세포 면역 반응용 검정:
- [0680] 마우스 IFN-g ELISPOT 검정 절차
- [0681] I. 비장세포의 제조:
- [0682] 비장은 60-mm 조직 배양 접시에 배치되었고 주사기 손잡이로 위 아래 촉진되어 세포를 제거하였다. 다진 비장은 그 다음 15-mL 튜브에 전달되었고, 1200 rpm에서 10분 동안 원심분리되었고, 암모늄-염화물-칼륨 (ACK) 용해 완충액에서 재현탁되었고 실온에서 5 분 동안 인큐베이션되었다. R10 배지는 튜브에 첨가되었고 세포는 1200 rpm에서 10분 동안 원심분리되었고, 그 다음 1회 더 R10 배지로 세정되었다. 제2 원심분리 이후, 세포는 10 mL의 R10 배지에서 재현탁되었고 70 μm 나일론 셀 스트레이너를 통해 50 mL 원심관 속에 여과되었다. 스트레이너는 추가의 10 mL의 배지로 린스되었고 이것은 세포에 첨가되었다. 세포는 혈구계에서 카운트되었고 세포 농도는 그 룩을 거쳐 정규화되었다.

[0683] II. ELISPOT 검정:

[0684] 1) 96-웰 멀티스크린-IP 멸균된 백색 여과 플레이트는 Bio-Hood (1:100 희석액)내 10 µg/ml PBS에서 MABTECH 정제된 항-마우스 IFN-γ, 클론 AN18로 코팅되었고 4 °C에서 밤새 인큐베이션되었다

[0685] 2) 다음날 아침, 플레이트는 멸균된 PBS로 세정되었고 R10 배지로 37 °C에서 4시간 동안 차단되었다.

[0686] 3) 비장세포는 플레이트에 4 x 10⁵ 세포/웰로 첨가되었고, 세포는 RSV-F 및 RSV-G용 펩타이드 풀로 자극되었다. 펩타이드 풀은 아래와 같았다.

[0687] RSV-F용:

RSV-F에 대해:

서열 = FM 중 서열	펩타이드 ID	서열번호:
MELPILKANAITTIL	RSV_F_1 - 15	29
ILKANAITTILTAVT	RSV_F_5 - 19	30
NAITTILTAVTFCFA	RSV_F_9 - 23	31
TILTAVTFCFASSQN	RSV_F_13 - 27	32
AVTFCFASSQNITEE	RSV_F_17 - 31	33
CFASSQNITEEFYQS	RSV_F_21 - 35	34
SNITEEFYQSTCSA	RSV_F_25 - 39	35
TEEFYQSTCSAVSKG	RSV_F_29 - 43	36
YQSTCSAVSKGYLSA	RSV_F_33 - 47	37
CSAVSKGYLSALRTG	RSV_F_37 - 51	38
SKGYLSALRTGWYTS	RSV_F_41 - 55	39
LSALRTGWYTSVITI	RSV_F_45 - 59	40
RTGWYTSVITIELSN	RSV_F_49 - 63	41
YTSVITIELSNIKEN	RSV_F_53 - 67	42
ITIELSNIKENKCNG	RSV_F_57 - 71	43
LSNIKENKCNGTDAK	RSV_F_61 - 75	44
KENKCNGTDAKVCLI	RSV_F_65 - 79	45
CNGTDAKVCLIQEL	RSV_F_69 - 83	46
DAKVCLIQELDKYK	RSV_F_73 - 87	47
KLIQELDKYKNAV	RSV_F_77 - 91	48
QELDKYKNAVTELQL	RSV_F_81 - 95	49
KYKNAVTELQLMQS	RSV_F_85 - 99	50
AVTELQLMQSTPAA	RSV_F_89 - 103	51
LQLMQSTPAANNRA	RSV_F_93 - 107	52
MQSTPAANNRARREL	RSV_F_97 - 111	53
PAANNRARRELPRFM	RSV_F_101 - 115	54
NRARRELPRFMNYTL	RSV_F_105 - 119	55
RELPRFMNYTLNNAK	RSV_F_109 - 123	56
RFMNYTLNNAKKTNV	RSV_F_113 - 127	57
YTLNNAKKTNVTLISK	RSV_F_117 - 131	58
NAKKTNVTLISKRRKR	RSV_F_121 - 135	59
TNVTLISKRRKRRLG	RSV_F_125 - 139	60
LSKKRRKRRLGFLG	RSV_F_129 - 143	61
RKRRFLGFLGVGSA	RSV_F_133 - 147	62
FLGFLGVGSAIASG	RSV_F_137 - 151	63
LLGVGSAIASGIAVS	RSV_F_141 - 155	64
GSAIASGIAVSKVLH	RSV_F_145 - 159	65
ASGIAVSKVLHLEGE	RSV_F_149 - 163	66
AVSKVLHLEGEVNKI	RSV_F_153 - 167	67
VLHLEGEVNKIKSAL	RSV_F_157 - 171	68
EGEVNKIKSALLSTN	RSV_F_161 - 175	69
NKIKSALLSTNKAVV	RSV_F_165 - 179	70
SALLSTNKAVVSLSN	RSV_F_169 - 183	71

[0688]

서열 = FM 중 서열	캡타이드 ID	서열번호:
STNKAVVSLSNGVSV	RSV_F_173 - 187	72
AVVSLSNGVSVLTSK	RSV_F_177 - 191	73
LSNGVSVLTSKVLDL	RSV_F_181 - 195	74
VSVLTSKVLDLKNYI	RSV_F_185 - 199	75
TSKVLDLKNYIDKQL	RSV_F_189 - 203	76
LDLKNYIDKQLLPIV	RSV_F_193 - 207	77
NYIDKQLLPIVKNQS	RSV_F_197 - 211	78
KQLLPIVKNQSCSIS	RSV_F_201 - 215	79
PIVKNQSCSISNIET	RSV_F_205 - 219	80
KQSCSISNIETVIEF	RSV_F_209 - 223	81
SISNIETVIEFQQKN	RSV_F_213 - 227	82
IETVIEFQQKNRLL	RSV_F_217 - 231	83
IEFQQKNRLLLEITR	RSV_F_221 - 235	84
QKNNRLLLEITREFSV	RSV_F_225 - 239	85
RLLEITREFSVNAGV	RSV_F_229 - 243	86
ITREFSVNAGVTPV	RSV_F_233 - 247	87
FSVNAGVTPVSTYM	RSV_F_237 - 251	88
AGVTPVSTYMLTNS	RSV_F_241 - 255	89
TPVSTYMLTNSSELLS	RSV_F_245 - 259	90
TYMLTNSSELLSLIND	RSV_F_249 - 263	91
TNSSELLSLINDMPIT	RSV_F_253 - 267	92
LLSLINDMPITNDQK	RSV_F_257 - 271	93
INDMPITNDQKKLMS	RSV_F_261 - 275	94
PITNDQKKLMSNNVQ	RSV_F_265 - 279	95
DQKKLMSNNVQIVRQ	RSV_F_269 - 283	96
LMSNNVQIVRQQSYS	RSV_F_273 - 287	97
NVQIVRQQSYSIMSI	RSV_F_277 - 291	98
VRQQSYSIMSIKKE	RSV_F_281 - 295	99
SYSIMSIKKEVLAY	RSV_F_285 - 299	100
MSIIKKEVLAYVVQL	RSV_F_289 - 303	101
KKEVLAYVVQLPLYG	RSV_F_293 - 307	102
LAYVVQLPLYGVIDT	RSV_F_297 - 311	103
VQLPLYGVIDTPCWK	RSV_F_301 - 315	104
LYGVIDTPCWKLHTS	RSV_F_305 - 319	105
IDTPCWKLHTSPLCT	RSV_F_309 - 323	106
CWKLHTSPLCTTNTK	RSV_F_313 - 327	107
HTSPLCTTNTKEGSN	RSV_F_317 - 331	108
LCTTNTKEGSNICLT	RSV_F_321 - 335	109
NTKEGSNICLTRTDR	RSV_F_325 - 339	110
GSNICLTRTDRGWYC	RSV_F_329 - 343	111
CLTRTDRGWYCDNAG	RSV_F_333 - 347	112
TDRGWYCDNAGSVSF	RSV_F_337 - 351	113
WYCDNAGSVSFFPQA	RSV_F_341 - 355	114
NAGSVSFFPQAETCK	RSV_F_345 - 359	115
VSFFPQAETCKVQSN	RSV_F_349 - 363	116
PQAETCKVQSNRVFC	RSV_F_353 - 367	117
TCKVQSNRVFCDTMN	RSV_F_357 - 371	118

[0689]

서열 = FM 중 서열	펩타이드 ID	서열번호:
QSNRVFCDTMNSLTL	RSV_F_361 - 375	119
VFCDTMNSLTLPSEV	RSV_F_365 - 379	120
TMNSLTLPSEVNLCN	RSV_F_369 - 383	121
LTLPSEVNLCNVDIF	RSV_F_373 - 387	122
SEVNLCNVDIFNPKY	RSV_F_377 - 391	123
LCNVDIFNPKYDCKI	RSV_F_381 - 395	124
DIFNPKYDCKIMTSK	RSV_F_385 - 399	125
PKYDCKIMTSKTDVS	RSV_F_389 - 403	126
CKIMTSKTDVSSSVI	RSV_F_393 - 407	127
TSKTDVSSSVITSLG	RSV_F_397 - 411	128
DVSSSVITSLGAIVS	RSV_F_401 - 415	129
SVITSLGAIVSCYGK	RSV_F_405 - 419	130
SLGAIVSCYGKTKCT	RSV_F_409 - 423	131
IVSCYGKTKCTASNK	RSV_F_413 - 427	132
YGKTKCTASNKNRGI	RSV_F_417 - 431	133
KCTASNKNRGIHKT	RSV_F_421 - 435	134
SNKNRGIHKTFSNGC	RSV_F_425 - 439	135
RGIHKTFSNGCDYVS	RSV_F_429 - 443	136
KTFSNGCDYVSNKGV	RSV_F_433 - 447	137
NGCDYVSNKGVDTVS	RSV_F_437 - 451	138
YVSNKGVDTVSVGNT	RSV_F_441 - 455	139
KGVDTVSVGNTLYYV	RSV_F_445 - 459	140
TVSVGNTLYYVVKQE	RSV_F_449 - 463	141
GNTLYYVVKQEGKSL	RSV_F_453 - 467	142
YYVVKQEGKSLYVKG	RSV_F_457 - 471	143
KQEGKSLYVKGEP	RSV_F_461 - 475	144
KSLEYVKGEPINFYD	RSV_F_465 - 479	145
VKGEPINFYDPLVF	RSV_F_469 - 483	146
PIINFYDPLVFPSGE	RSV_F_473 - 487	147
FYDPLVFPSGEFDAS	RSV_F_477 - 491	148
LVFPSGEFDASISQV	RSV_F_481 - 495	149
SGEFDASISQVNEKI	RSV_F_485 - 499	150
DASISQVNEKINQSL	RSV_F_489 - 503	151
SQVNEKINQSLAFIR	RSV_F_493 - 507	152
EKINQSLAFIRKSDE	RSV_F_497 - 511	153
QSLAFIRKSDELLHN	RSV_F_501 - 515	154
FIRKSDELLHNVNAG	RSV_F_505 - 519	155
SDELLHNVNAGKSTT	RSV_F_509 - 523	156
LHNVNAGKSTTNIMI	RSV_F_513 - 527	157
NAGKSTTNIMITAI	RSV_F_517 - 531	158
STTNIMITAIHIVIV	RSV_F_521 - 535	159
IMITAIHIVIVVILL	RSV_F_525 - 539	160
AHIVIVVILLSLIA	RSV_F_529 - 543	161
VIVVILLSLIAVGLL	RSV_F_533 - 547	162
ILLSLIAVGLLLYCK	RSV_F_537 - 551	163
LIAVGLLLYCKARST	RSV_F_541 - 555	164
GLLLYCKARSTPVT	RSV_F_545 - 559	165

서열 = FM 중 서열	펩타이드 ID	서열번호:
YCKARSTPVTLSKDQ	RSV_G_549 - 563	166
RSTPVTLSKDQLSGI	RSV_F_553 - 567	167
VTLSKDQLSGINNIA	RSV_F_557 - 571	168
KDQLSGINNIAFSN	RSV_F_561 - 574	169

RSV-G 에 대해:

서열	펩타이드 ID	서열번호:
MSKNKDQRTAKTLER	RSV_G_1 - 15	170
KDQRTAKTLERTWDT	RSV_G_5 - 19	171
TAKTLERTWDTLNHL	RSV_G_9 - 23	172
LERTWDTLNHLLFIS	RSV_G_13 - 27	173
WDTLNHLLFISSCLY	RSV_G_17 - 31	174
NHLLFISSCLYKLN	RSV_G_21 - 35	175
FISSCLYKLNLSVA	RSV_G_25 - 39	176
CLYKLNLSVAQITL	RSV_G_29 - 43	177
LNLSVAQITLSILA	RSV_G_33 - 47	178
SVAQITLSILAMIIS	RSV_G_37 - 51	179
ITLSILAMIISTSLI	RSV_G_41 - 55	180
ILAMIISTSLIIAAI	RSV_G_45 - 59	181
IISTSLIIAAIIFIA	RSV_G_49 - 63	182
SLIIAAIIFIASANH	RSV_G_53 - 67	183
AAIIFIASANHKVTS	RSV_G_57 - 71	184
FIASANHKVTSTTTI	RSV_G_61 - 75	185
ANHKVTSTTTIIQDA	RSV_G_65 - 79	186
VTSTTTIIQDATSQI	RSV_G_69 - 83	187
TTIIQDATSIKNTT	RSV_G_73 - 87	188
QDATSIKNTTPTYL	RSV_G_77 - 91	189
SQIKNTTPTYLTQSP	RSV_G_81 - 95	190
NTTPTYLTQSPQLGI	RSV_G_85 - 99	191
TYLTQSPQLGISPSN	RSV_G_89 - 103	192
QSPQLGISPSNPSEI	RSV_G_93 - 107	193
LGISPSNPSEITSQI	RSV_G_97 - 111	194
PSNPSEITSQITIL	RSV_G_101 - 115	195
SEITSQITILASTT	RSV_G_105 - 119	196
SQITILASTTPGVK	RSV_G_109 - 123	197
TILASTTPGVKSTLQ	RSV_G_113 - 127	198
STTPGVKSTLQSTTV	RSV_G_117 - 131	199
GVKSTLQSTTVGTKN	RSV_G_121 - 135	200
TLQSTTVGTKNTTTT	RSV_G_125 - 139	201
TTVGTKNTTTTQAQP	RSV_G_129 - 143	202
TKNTTTTQAQPSKPT	RSV_G_133 - 147	203
TTTQAQPSKPTTKQR	RSV_G_137 - 151	204
AQPSKPTTKQRQNK	RSV_G_141 - 155	205
KPTTKQRQNKPPSKP	RSV_G_145 - 159	206
KQRQNKPPSKPNDF	RSV_G_149 - 163	207
NKPPSKPNDFHFEV	RSV_G_153 - 167	208

[0692]

서열	펩타이드 ID	서열번호:
SKPNNDHFHFEVFNFFV	RSV_G_157 - 171	209
NDFHFEVFNFFVPCSI	RSV_G_161 - 175	210
FEVFNFFVPCSICSNN	RSV_G_165 - 179	211
NFVPCSICSNNPTCW	RSV_G_169 - 183	212
CSICSNNPTCWAICK	RSV_G_173 - 187	213
SNNPTCWAICKRIPN	RSV_G_177 - 191	214
TCWAICKRIPNKKPG	RSV_G_181 - 195	215
ICKRIPNKKPGKKT	RSV_G_185 - 199	216
IPNKKPGKKTTKPT	RSV_G_189 - 203	217
KPGKKTTKPTEEPT	RSV_G_193 - 207	218
KTTTKPTEEPTFKTA	RSV_G_197 - 211	219
KPTEEPTFKTAKEDP	RSV_G_201 - 215	220
EPTFKTAKEDPKPQT	RSV_G_205 - 219	221
KTAKEDPKPQTGSG	RSV_G_209 - 223	222
EDPKPQTGSGEVPT	RSV_G_213 - 227	223
PQTGSGEVPTTKPT	RSV_G_217 - 231	224
GSGEVPTTKPTGEPT	RSV_G_221 - 235	225
VPTTKPTGEPTINTT	RSV_G_225 - 239	226
KPTGEPTINTTKTNI	RSV_G_229 - 243	227
EPTINTTKTNITTL	RSV_G_233 - 247	228
NTTKTNITTLTSN	RSV_G_237 - 251	229
TNITTLTSNTTRN	RSV_G_241 - 255	230
TTLTSNTTRNPELT	RSV_G_245 - 259	231
TSNTTRNPELTSQME	RSV_G_249 - 263	232
TRNPELTSQMETFHS	RSV_G_253 - 267	233
ELTSQMETFHSTSSE	RSV_G_257 - 271	234
QMETFHSTSSEGNPS	RSV_G_261 - 275	235
FHSTSSEGNPSPSQV	RSV_G_265 - 279	236
SSEGNPSPSQVSITS	RSV_G_269 - 283	237
NPSPSQVSITSEYLS	RSV_G_273 - 287	238
SQVSITSEYLSQPSS	RSV_G_277 - 291	239
ITSEYLSQPSSPNT	RSV_G_281 - 295	240
YLSQPSSPNTPR	RSV_G_285 - 297	241

[0693]

[0694] 4) 플레이트는 37°C, 5% CO₂에서 20-24 시간 동안 인큐베이션되었다.

[0695]

5) 다음 날, 플레이트는 철저하게 세정되었고 100 μL/웰 MABTECH 검출 항체, 클론 R4-6A2는 각각의 웰에서 PSB/1%FBS (1:4000 희석액)내0.25mg/ml에 첨가되었다. 플레이트는 2시간 동안 인큐베이션되었고 그 다음 철저하게 PBS/0.05% Tween 20으로 세정되었다

[0696]

6) 스트렙타비딘-AP는 PSB/1% FBS에서 1:3000 희석되었고 100 μL는 각 웰에 첨가되었다.

[0697]

7) 플레이트는 60 분 동안 실온에서 인큐베이션되었고 철저하게 PBS/Tween 20 (0.05%)로 세정되었다.

[0698]

8) 100 μl의 1-STEP NBT/BCIP는 각 웰에 첨가되었고, 플레이트는 실온에서 몇 분 동안 유지되었고, 수돗물로 세정되었고, 밤새 건조되었다.

[0699]

9) 플레이트는 AID 이미지 시스템을 이용하여 이미지화되었고 데이터는 가공되어 IFN-γ 분비 세포 / 백만 비장 세포의 수를 계산하였다.

[0700]

데이터는 RNA/LNP 백신이 명반으로 제형화된 단백질 항원보다 훨씬 높은 세포 면역 반응을 제공하는 것을 보여 주었고, 이는 검출가능한 세포 면역 반응을 거의 유발시키지 않았다. 참조 도 2, 여기에서 *를 가진 칼럼은 인터페론 감마의 spots의 수가 정확하게 카운트하기 너무 많다는 것을 나타낸다.

[0701]

III. 세포내 사이토카인 염색:

[0702]

비장세포는 상기에 기재된 바와 같이 수확되었다. 새롭게 수확된 비장세포는 밤새 R10 배지에서 1x10⁷ 세포 / mL로 머물렀다. 다음날 아침, 100 μL의 세포는 1 x10⁶ 세포/웰의 최종 수에 대하여 플레이트 템플레이트에 따라

각 웰에 첨가되었다. 폴링된 RSV-F 또는 RSV-G 펩타이드는 세포를 자극시키는데 사용되었다. RSV-F 펩타이드 풀은 상기에 기재된 바와 같았다. RSV-G 펩타이드 풀은 어느 한쪽으로 상기에 기재된 바와 같았거나 JPT (카탈로그 PM-RSV-MSG)로부터 구매되었다. 세포는 1시간 동안 37 ° C에서 인큐베이션되었고, BFA 및 모넨신은 5 µg 각각의 최종 농도로 각 웰에 첨가되었다.

[0703] 세포를 염색시키기 위해, 20 µL의 20 mM EDTA는 각각의 세포 웰에 첨가되었고, 세포는 15 분 동안 실온에서 (RT) 인큐베이션되었다. 플레이트는 500xg로 5 분 동안 원심분리되었고 상청액은 흡인되었다. 플레이트는 그 다음 PBS로 세정되었고 재차 원심분리되었다. ViVi염료는 DMSO로 재구성되었고 PBS에서 희석되었다. 125 µL 희석된 ViVi염료는 각 웰에 첨가되었고 실온에서 15 분 동안 인큐베이션되었다. 플레이트는 원심분리되었고, 상청액은 제거되었고 플레이트는 재차 175 µL FACSWash로 세정되었다. BD cytofix/cytoperm 용액은 각 웰에 첨가되었고, 플레이트는 20-25 분 동안 2-8 ° C에서 인큐베이션되었다. 플레이트는 그 다음 원심분리되었고 BD perm 세정 완충액으로 2회 세정되었다. 마지막으로, FC 블록은 BD perm 세정 완충액에서 125 mL / 웰의 용적으로 0.01 mg/mL의 최종 농도로 첨가되었다. 세포는 아래와 같이 제조된 세포내 항체 칵테일로 염색되었다:

[0704] a) IL-10 FITC:

[0705] b) IL-17A PE:

[0706] c) IL-2 PCF594:

[0707] d) CD4 PerCPcy5.5:

[0708] e) TNF PE Cy7:

[0709] f) IFNγ APC:

[0710] g) CD8a BV510:

[0711] h) CD3 APC Cy7:

[0712] i) Perm Wash:

[0713] 세포는 항체 칵테일 (20 µL / 시험 웰)로 2-8 ° C에서 35 분 동안 인큐베이션되었고, BD perm 세정 완충액으로 2회 세정되었고, BD 안정화 고정제의 200 µL / 웰에서 재현탁되었다. 샘플은 LSRII에서 획득되었고 데이터는 Flojo 소프트웨어를 이용하여 분석되었다. 펩타이드 풀에 반응하고 Ifn-γ, IL-2, 또는 TNF를 생산하는 CD4+ 비장세포의 백분율은 도 3A, 3B, 및 3C에서 보여지고 펩타이드 풀에 반응하고 Ifn-γ, IL-2 또는 TNF를 생산하는 CD8+ 비장세포의 백분율은 도 4A, 4B, 및 4C에서 보여진다 데이터는 DS-CAV1 단백질 항원이 아닌 RSV-F mRNA/LNP 백신 및 RSV-G mRNA/LNP 백신이 마우스에서 강력한 Th1 편향된 CD4+ 면역 반응을 유도하는 것이었다. 또한, RSV-G mRNA/LNP 백신 또는 DS-CAV1 단백질 항원이 아닌 RSV-F mRNA/LNP 백신은 마우스에서 강력한 Th1 편향된 CD8+ 면역 반응을 유도한다.

[0714] 실시예 13: 마우스 면역원성

[0715] 이 실시예에서, 추가의 검정은 단백질 항원에 비교로 mRNA/LNP 플랫폼을 이용하여 전달된 RSV 백신 항원에 대한 면역 반응을 평가하기 위해 수행되었다.

[0716] 재차, 암컷 Balb/c (CRL) 마우스 (6-8 주령; N= 10 마우스 / 그룹)은 mRNA 백신 또는 단백질 백신 투여되었다. mRNA 백신은 생성되었고 in MC3 지질 나노입자에서 제형화되었다. 이 연구에서 평가된 mRNA 백신은 하기를 포함하였다:

[0717] MRK-1 막-결합 RSV F 단백질

[0718] MRK-2 분비된 RSV F 단백질

[0719] MRK-3 분비된 DS-CAV1

[0720] MRK-4 막-결합 DS-CAV1 (안정화된 융합전 F 단백질)

[0721] MRK-5 RSV F 작제물

[0722] MRK-7 RSV F 작제물

[0723] MRK8 RSV F 작제물

- [0724] MRK9 막-결합 RSV G 단백질
- [0725] 인플루엔자 M1
- [0726] MRK-2, MRK-3 및 인플루엔자 M1에 대하여 mRNA 서열을 인코딩하는 DNA 서열은 아래 열거된다. 상응하는 아미노산 서열이 또한 보여진다. 전체 다른 서열은 본 명세서에서 다른 곳에 제공된다.
- [0727] MRK-2 비-막 결합된 형태 RSV F 단백질/MRK_02_F (가용성, Merck A2 균주)/
- ATGGAGCTGTTGATCCTTAAGGCCAACGCCATCACTACTATTCTCACCGCGGTAA
 CATTTCTGCTTCGCCTCCGGGCAGAACATCACCGAGGAGTTCTACCAGTCTACGTG
 CTCCGCCGTCTCCAAAGGTTACCTGTCCGCATTAAGGACGGGGTGGTACACTTCC
 GTCATAACTATTGAACTGAGTAACATAAAAAAGAACAAGTGTAATGGGACGGAT
 GCCAAGGTGAAGCTCATCAAGCAAGAGCTTGACAAATACAAGAATGCAGTGACA
 GAGCTCCAACCTTCTCATGCAGTCTACACAGGCCACGAATAACCGTGCCCCGAAGA
 GAACTGCCTAGATTTATGAATTACACTTTGAACAACGCCAAAAAGACCAACGTG
 ACTCTAAGCAAAAAAAGGAAACGGCGTTTTTCTGGGCTTTCTGCTGGGGGTTGGTA
 GCGCCATCGCATCTGGCGTGGCAGTCAGTAAAGTTTTGCACCTTGAGGGGGAGGT
 CAACAAAATCAAGAGCGCGCTGTTATCAACAAACAAGGCAGTCGTGTCCCTCTC
 CAATGGCGTGTCTGTCTGACCTCTAAAGTACTGGATCTCAAGAACTATATCGAC
 AAACAACCTGCTACCAATCGTCAATAAGCAGAGTTGCTCTATTTCCAATATTGAGA
 CCGTGATCGAGTTTCAACAGAAGAATAACAGATTGTTGGAGATCACCAGGGAAT
 TCAGCGTCAATGCAGGGGTGACCACACCCGTATCTACCTACATGCTGACCAACTC
 GGAACCTCTCTCCTTAATAAACGACATGCCTATTACTAACGACCAAAAAAAGTTG
 ATGTCCAACAATGTCCAGATCGTGCGACAGCAATCTTATTCAATTATGTCCATTA
 TAAAAGAGGAGGTGCTGGCGTACGTAGTGCAGCTGCCCTTTACGGAGTGATCG
 ACACCCCATGCTGGAAGCTCCACACCTCCCCCTGTGCACCACTAATACCAAGA
 AGGCAGCAACATCTGTCTGACCCGTACCGACCGCGGATGGTACTGCGATAATGC
 AGGTAGCGTCTCTTTTTTTTCCCCAGGCTGAAACTTGCAAGGTTCAGTCCAACCGG
 GTATTCTGTGACACGATGAACAGTCTCACCTACCATCAGAGGTGAACCTGTGCA
 ATGTGGACATATTTAACCCCTAAATATGACTGTAAGATCATGACCTCCAAAACCTGA
 CGTTTCCAGCAGTGTGATAACCTCACTGGGCGCAATAGTTTCATGCTATGGAAAG
 ACTAAGTGCACCTGCCTCTAACAAAAATCGAGGTATTATTAAGACCTTTAGCAATG
 GCTGCGATTATGTCAGTAACAAAGGTGTTGATACAGTGAGTGTGGGCAACACATT
 ATACTATGTTAACAAGCAAGAAGGCAAGAGCCTCTATGTGAAGGGAGAACCAAT
 CATTAATTTTTACGATCCGCTGGTCTTTCCAGCGATGAGTTCGATGCATCCATCT
 CTCAGGTGAATGAAAAAATTAACCAATCACTGGCTTTCATACGGAAGAGCGATG
 AACTGCTGAGCGCCATCGGGGGATACATCCCTGAAGCTCCGAGGGACGGCCAAG
 CTTATGTCCGCAAAGACGGAGAGTGGGTGTTGCTCAGTACCTTCCTC (SEQ ID NO:
- [0728]
- [0729] 242) 밀줄친 영역은 폴드온에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.
- MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIE
 LSNIKKNKCNGTDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTQATNNRARRELPRFMN
 YTLNNAKKTNVTLSKKRKRFLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLS
 TNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVINKQSCSISNIETVIEFQQKNRLL
 ITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQSYSIMSI
 IKEEVLAYVVLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGS
 VSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
- [0730]
- ITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVVKQE
 GKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAP
 RDGOAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO: 243)
- [0731]
- [0732] 제1 밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 제1 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다. 제2 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.
- [0733] MRK-3 비-막 결합된 형태 DS-CAV1 (안정화된 융합전 F 단백질)//MRK_03_ DS-CAV1 (가용성,

S155C/S290C/S190F/V207L)/SQ-030271:

ATGGAAGCTGCTGATTCTTAAGGCGAATGCCATAACCACTATCTTGACCGCAGTTA
CTTTTTGCTTCGCCTCTGGGCAGAATATTACCGAAGAGTTCTACCAGTCCACGTG
CAGTGCCGTGTCTAAGGGCTACCTTTCCGCGCTTCGCACTGGCTGGTACACGTCA
GTCATAACGATCGAACTCTCTAATATAAAGGAAAATAAGTGTAACGGAACAGAC
GCTAAGGTCAAGTTAATCAAGCAGGAGCTGGACAAATATAAGAATGCCGTAACG
GAGCTCCAGCTGCTCATGCAGAGCACGCCAGCTACAAACAACAGGGCACGCCGT
GAGCTCCCCGATTTATGAACTACACATTGAACAACGCCAAGAAAATAACGTG
ACTTTGTCCAAGAAGAGGAAGCGGCGATTCTTAGGGTTCCTTTTGGGGGTAGGCT
CGGCGATTGCCAGTGGGGTTGCCGTATGCAAGGTGCTCCACCTGGAAGGGGAGG
TGAACAAGATTAAGTCGGCTCTGCTCAGTACAAACAAGCTGTCGTCTCATTGTC
AAACGGAGTCAGTGTATTGACATTTAAAGTCCTCGACCTGAAGAACTATATAGAT
AAACAGTTACTCCCAATCTTGAATAAGCAGTCCTGTAGCATCAGCAACATTGAGA
CAGTGATCGAGTTCAGCAGAAGAATAATCGCCTACTCGAGATCACCAGAGAAT
TCTCAGTCAATGCCGGAGTAACCACTCCTGTGACACATACATGCTCACAACTC
TGAACCTCTAAGCCTGATTAATGATATGCCTATCACAAATGATCAGAAGAACTC
ATGAGCAATAATGTGCAGATTGTAAGACAGCAGAGTTATTCTATAATGTGTATTA
TTAAGGAGGAGGTACTGGCCTATGTGGTTCAACTTCCTCTGTATGGGGTGATAGA
TACACCATGCTGGAAGCTGCACACCAGCCCACTGTGTACGACCAATACAAAGGA
GGGCTCCAATATTTGCTTAACACGGACTGACCGGGGGTGGTATTGCGACAATGCC
GGATCAGTCTCCTTCTTCCCCCAAGCAGAGACCTGCAAGGTGCAGTCCAATAGAG
TTTTCTGCGACACAATGAACTCGCTGACCTACCTAGCGAAGTTAACTTATGCAA
CGTGGATATTTTAAATCCGAAGTATGATTGTAAAATCATGACTAGCAAAACGGAT
GTTAGCTCCAGCGTAATCACCTCCCTAGGCGCTATCGTGAGCTGTTATGGCAAGA
CGAAGTGCAGTGCATCTAATAAAAAATAGGGGTATTATTAACCTTCAGCAATG
GCTGCGACTATGTGAGCAATAAGGGCGTGGACACCGTGTGAGTGGGAAACACCC
TCTATTATGTGAACAAGCAGGAGGGAAAATCCCTTTATGTAAAGGGCGAACCCA
TTATCAATTTCTATGACCCCTGGTTTTCCCAAGCGACGAGTTCGACGCATCTATC
TCTCAAGTGAACGAGAAAATCAATCAGAGTCTTGCCCTTATCAGAAAATCCGATG
AGCTGCTTTCCGCCATCGGTGGCTATATCCAGAAAGCCCCAAGAGACGGACAAG
CGTACGTCCGGAAGATGGTGAGTGGGTCTCTCTACCTTTCTT (SEQ ID NO:
244)

[0734]

[0735]

밀줄친 영역은 폴드온에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.

[0736]

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIE
LSNIKENKCNGTDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMN
YTLNNAKKTNTVLSKKRKRRLGFLGVSASIAVGAVCKVLHLEGEVNIKSALLS
TNKAVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLE
ITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMC

[0737]

IIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAG
SVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSS
VITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQ
EGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEA
PRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL (SEQ ID NO: 245)

[0738]

제1 밀줄친 영역은 신호 펩타이드 서열을 나타낸다. 제1 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있거나, 결실될 수 있다. 제2 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.

[0739] 인플루엔자 M-1 (A/캘리포니아/04/2009(H1N1), ACP44152)+hIgG

ATGGAGACTCCTGCACAGCTGCTGTTTCTGCTATTGTTGTGGCTTCCGGACACTAC
TGGGTCCCTCCTCACCGAGGTGGAAACATACGTGCTGTCCATCATACCATCCGGG
 CCCTTGAAAGCCGAGATCGCCAGAGACTCGAATCTGTATTTCGCAGGAAAGAAC
 ACGGATTTGGAGGCACTAATGGAATGGCTGAAGACCCGTCCGATCCTGTCTCCTC
 TCACAAAGGGGATTCTTGGATTTGTCTTTACCCTCACCGTCCCGAGCGAGCGCGG
 TCTCCAGCGCAGACGTTTTGTACAGAATGCACTGAATGGCAACGGCGATCCCAAT
 AACATGGATCGTGCGGTAAAGCTTTATAAAAAGCTGAAGAGAGAAATCACTTTC
 CATGGGGCTAAAGAGGTGAGTCTCTCCTATTCAACCGGGGCATTGGCCTCTTGCA
 TGGGTCTTATATAACAATCGAATGGGCACCGTTACCACCGAGGCCGCATTTGGTCT
 GGTGTGTGCTACGTGCGAGCAAATCGCAGATAGCCAGCATCGGTCCCATCGGCA
 GATGGCCACCACTACGAACCCCTCTAATTCGACATGAAAATCGCATGGTCTCTGGCT
 AGCACCACCGCAAAGGCAATGGAGCAGATGGCGGGCTCTAGTGAACAGGCAGC
 CGAGGCAATGGAAGTGGCCAATCAGACCAGGCAGATGGTCCATGCTATGCGGAC
 TATTGGTACCCACCCGTCCAGCAGTGTGCTGACTGAAGGATGACCTCCTTGAGAAC
 CTGCAGGCATACCAGAAACGAATGGGGGTGCAATGCAGAGATTCAAG (SEQ ID
 NO: 246)

[0740]

[0741] 밀줄친 영역은 인간 Ig κ 신호 펩타이드에 대하여 코딩하는 영역을 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.

METPAQLFLLLLWLPDTTGSLLTEVETYVLSIIPSGPLKAEIAQRLESVFAGKNTDLE
 ALMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTVPSEGLQRRRFVQNALNGNGDPNNMDRAV
 KLYKKLKREITFHGAKEVSLSYSTGALASCMGLIYNRMGTVTTEAAFGLVCACTCEQI
 ADSQHRSHRQMATTNPLIRHENRMVLA STTAKAMEQMAGSSEQAAEAMEVANQT
 RQMVHAMRTIGTHPSSSAGLKDDLENLQAYQKRMGVQMQRFK (SEQ ID NO: 247)

[0742]

[0743] 밀줄친 영역은 인간 Ig κ 신호 펩타이드를 나타낸다. 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대안적 서열로 치환될 수 있다.

[0744] 인플루엔자 M1 mRNA는 mRNA 흡수가 바이러스 유사 입자 (VLPs)를 만드는 세포를 가짐으로써 면역 반응을 증가시키기 위한 노력으로 MRK-1, MRK-4 또는 MRK-9와 조합되었다.

[0745] 이 연구에서 평가된 단백질 백신은 하기에 기재된 바와 같이 DS-CAV1 안정화된 융합전 F 단백질이었다: McLellan 등 *Science* 342, 592 (2013); 1 mg/mL. 단백질은 50 mM Hepes, 300 mM NaCl에서 완충되었고 Adju-phos로 제형화되었다.

[0746] 10 마우스의 그룹은 근육내로 면역화되었고 10 마우스의 100 그룹은 100 μ L의 백신으로 근육내로 면역화되었고, 각각의 사두근 속에 50 μ L 주사로 전달되었다. 그룹은 다음과 같은 백신으로 백신접종되었다:

표 1. 백신

그룹	백신	농도	총용량 /마우스
		(ug/ml)	(ug)
1	mF (MRK01)	100	10
2	sF (MRK02)	100	10
3	mDS-CAV1 (MRK04)	100	10
4	sDS-CAV1 (MRK03)	100	10
5	mG (MRK09)	100	10
6	mF (MRK01) + 인플루엔자 M1 (1:1 혼합물)	100	10
7	mDS-CAV1 (MRK04) + 인플루엔자 M1 (1:1 혼합물)	100	10
8	mG (MRK09) + 인플루엔자 M1 (1:1 혼합물)	100	10
9	MRK05	100	10
10	MRK07	100	10
11	MRK08	100	10
12	DS-CAV1 단백질/adju phos	100	10
13	mF (MRK01)	20	2
14	sF (MRK02)	20	2
15	mDS-CAV1 (MRK04)	20	2
16	sDS-CAV1 (MRK03)	20	2
17	mG (MRK09)	20	2
18	VLP/mF (MRK01)	20	2
19	VLP/mDS-CAV1 (MRK04)	20	2
20	VLP/G (MRK09)	20	2
21	MRK05	20	2
22	MRK07	20	2
23	MRK08	20	2
24	DS-CAV1 단백질/adju phos	20	2
25	미접촉	N/A	N/A

[0747]

[0748]

동물은 실험의 일 0 및 일 21에서 면역화되었다. 일 14 및 35에서, 혈액은 각각의 동물로부터 인출되었고 혈청학적 검정을 위하여 사용되었다. 일 42에서, 동물의 서브셋은 희생되었고 비장은 수확되어 ELISPOT 및 세포내 사이토카인 염색 연구를 뒷받침하였다.

[0749]

일 27에서, 마우스는 1×10^6 PFU RSV A2로 비강내로 공격받았다. 접종 4 일 후, 동물은 CO₂ 흡입에 의해 희생되었고 폐 및 비갑개는 제거되었고 습성 얼음상에 SPG를 함유하는 탱크 평형 염류액 (Lonza) 의 10 용적으로 균질화되었다. 샘플은 2000 rpm에서 10분 동안 원심분리에 의해 정화되었고, 분취되었고, 플래시 냉동되었고, -70°C에서 즉시 저장 냉동되었다.

[0750]

A. RSV 중화 검정:

[0751]

중화 항체 역가는 상기에 기재된 바와 같이 결정되었다. 역가는 도 5에서 보여진다 (PD1= 투약 1후 취득된 샘플, PD2= 투약 2후 취득된 샘플). 결과는, 이전의 실험에서 실증된 바와 같이, mRNA/LNP 백신이 강하게 면역원성이었고 높은 중화 항체 역가를 유발시킨다는 것을 보여주었다. 막-결합 단백질을 발현시키는 mRNA와 인플루엔자 M1을 발현시키는 mRNA를 공-전달시킴으로써 상당히 더 높은 중화 항체를 생성하기 위한 시도는 성공적이지 않았다.

[0752]

B. 세포내 사이토카인 염색.

[0753]

세포내 사이토카인 염색은 실시예 13 에서 상기 기재된 동일한 방식으로 수행되었다. CD4 ICS는 RSV-F에 반응하고 G 펩타이드 풀은 도 6A, 6B, 및 6C에서 보여진다. 이전의 연구에서와 같이, ICS 결과는 RSV-F 및 RSV-G를 발현시키는 mRNA 백신이 강력한 Th1-편향된 CD4 면역 반응을 유발시킨다는 것을 보여주었다.

[0754]

CD8 ICS 반응은 도 7A, 7B, 및 7C에서 보여진다. 데이터는 RSV-G 또는 DS-CAV1 단백질/adju phos를 발현시키는 mRNA가 아닌 RSV-F 항원을 발현시키는 mRNA가 강력한 Th1 편향된 CD8 반응을 유발시켰다는 이전의 관찰을 확인

한다.

[0755] C. 마우스 공격 결과

[0756] 바이러스 역가 측정 과정은 아래 설명된다. 간단히, 샘플은 희석되었고 융합성 HEp-2 세포 단일층을 함유하는 24- 웰 플레이트에 2중으로 첨가되었다. 플레이트는 37° C에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 1 시간 인큐베이션 이후, 샘플 접종물은 흡인되었고 0.75% 메틸셀룰로오스를 함유하는 1ml의 오버레이는 첨가되었다. 플레이트는 37° C에서 5 일 동안 인큐베이션되었다. 5 일 인큐베이션 이후, 세포는 고정되었고 크리스탈 바이올렛/ 글루타르알데하이드 용액으로 염색되었다. 플라크는 카운트되었고 역가는 조직의 pfu/그램으로서 표현되었다. 도 8에서 나타난 바와 같이, 바이러스는 MC3 LNP로 제형화된 mRNA 백신으로 면역화된 임의의 마우스의 폐로부터 회수되지 않았고 더 낮은 용량의 DS-CAV1 단백질 /adju phos 백신에서 단 하나의 동물이 코에서 검출가능한 임의의 바이러스를 가졌다.

[0757] 실시예 14: 코튼 랫트 면역원성 및 효능

[0758] 이 실시예에서, 검정은 코튼 랫트 RSV 공격 모델에서 mRNA/LNP 백신의 면역원성 및 효능을 시험하기 위해 수행되었다.

[0759] 더 구체적으로, 암컷 코튼 랫트 (SAGE)는 사용되었고 면역화는 3-7 주령에서 시작하였다. 사용된 mRNA 백신은 생성되었고 MC3 지질 나노입자에서 제형화되었다. 이 연구에서 평가된 mRNA 백신은 하기를 포함하였다:

[0760] MRK-1 막-결합 RSV F 단백질

[0761] MRK-2 분비된 RSV F 단백질 (절단된 도메인외)

[0762] MRK-3 분비된 DS-CAV1 (삼량체 도메인외)

[0763] MRK-4 막-결합 DS-CAV1 (안정화된 융합전 F 단백질)

[0764] MRK9 막-결합 RSV G 단백질

[0765] 인플루엔자 M1 단백질

[0766] 이 연구에서 평가된 단백질 백신은 하기에 기재된 바와 같이 DS-CAV1 안정화된 융합전 F 단백질이었다: McLellan 등 *Science* 342, 592 (2013); 1 mg/mL. 단백질은 50 mM Hepes, 300 mM NaCl에서 완충되었고 Adju-phos로 제형화되었다.

[0767] 10 코튼 랫트의 그룹은 120 μ L의 백신으로 근육내로 면역화되었고, 각각의 사두근 속에 60 μ L 주사로 전달되었다. 그룹은 표 2에서 설명된 바와 같이 다음과 같은 백신으로 백신접종되었다:

표 2. 코튼 랫트에서 면역원성에 대해 시험된 백신 제형

그룹	백신	농도 (μ g/ml)	용량 (μ g)
1	mF (MRK01), I.M.	250	30
2	sF (MRK02) I.M.	250	30
3	mDS-CAV1 (MRK04), I.M.	250	30
4	sDS-CAV1 (MRK03), I.M.	250	30
5	mG (MRK09), I.M.	250	30
6	VLP/mF (MRK10 + MRK01), I.M.	250	30
7	VLP/mG (MRK10 + MRK09), I.M.	250	30
8	VLP/mDS-CAV1 (MRK10 + MRK04), I.M.	250	30
9	DS-CAV1 단백질/adju phos, I.M.	250	30
10	RSV A2 5.5log10pfu, I.N.	NA	NA
11	없음	NA	NA

[0768]

[0769] 동물은 실험의 일 0 및 일 28에서 면역화되었다. 일 28 및 56에서, 혈액은 각각의 동물로부터 인출되었고 혈청학적 검정을 위하여 사용되었다. 일 56에서, 코튼 랫트는 $1 \times 10^{5.5}$ PFU RSV A2로 비강내로 공격받았다. 접종 4 일 후, 동물은 CO₂ 흡입에 의해 희생되었고 (좌엽) 및 비갑개는 제거되었고 습성 얼음상에 SPG를 함유하는 10 용적의 헥스 평형 염류액 (Lonza) 에서 균질화되었다. 샘플은 2000 rpm에서 10분 동안 원심분리에 의해 정화되었고,

분주되었고, 플래시 냉동되었고, -70 ° C 에서 즉시 저장 냉동되었다.

[0770] A. RSV 중화 검정

[0771] 중화 항체 역가는 상기에 기재된 바와 같이 결정되었다.

[0772] 투여 1후 및 투여 2후 결정된 역가는 도 9에서 보여진다. 중화 역가는 단일 면역화 이후 코튼 랫트에서 강력하였고 전반적으로 adju-phos로 제형화된 또는 RSV A2 바이러스로 감염을 가진 DS-CAV1 단백질 항원에 의해 유발된 것보다 몇 배 더 높았다. 최고 중화 항체 역가는 전장 RSV-F 단백질, 절단된 F-단백질 (도메인외), mDS-CAV1 (RSV F 막관통 도메인을 함유하는 안정화된 융합전 F 단백질), 및 sDS-CAV1 (안정화된 융합전 F 단백질의 절단된 형태) 뿐만 아니라, 전장 F 단백질 및 인플루엔자 M1 (일명 상기 그래프에서 "VLP/mF")를 포함하는, mRNA 조합을 발현시키는 RNA 백신에 의해 유발되었다.

[0773] 투약 2후 결정된 역가는 전반적으로, 중화 항체 역가가 양쪽 mRNA 백신에 대하여 그리고 DS-CAV1 단백질 콤파리토르에 대하여 상당히 높았다는 것을 나타낸다. 놀랍게도, 이 연구에서, 2 마우스 면역원성 연구에서처럼, 상대적으로 높은 중화 항체 역가는 백신의 제2 투약후 mG 및 mG+인플루엔자 M1 mRNA 백신 그룹에 대하여 관측되었다. 전달 RSV-G 항원에 사용된 다른 백신 양식으로, 보체가 검정에서 포함되지 않는 한 중화 항체 활성이 시험관내 관측되지 않는 것이 보고되었다.

[0774] B. 경쟁 ELISA

[0775] 중화 항체용 RSV F-단백질에서 특정 에피토프에 대한 면역 반응은 특성규명되었다. 항원성 부위 II는, 위험 영아 및 유아에서 RSV로 더 낮은 호흡 감염의 예방을 위하여 개발된 단클론성 항체인, 팔리비주맙 융합 부위이다. 항원성 부위 Ø는 RSV로 천연 감염에 의해 유발되는 더 강한 중화 항체용 결합 부위이다. 경쟁 ELISA는 다양한 mRNA-기반 백신에 항원성 부위 Ø 및 항원성 부위 II 반응을 특성규명하기 위해 개발되었다.

[0776] 방법

[0777] ELISA 플레이트는 어느 한쪽 융합전 F 단백질 또는 융합후 F 단백질로 코팅되었다 (McLellan 등, 2013). 코팅후, 플레이트는 세정되었고 차단 완충액 (PBST/3% 탈지 건조된 밀크)로 차단되었다. 코튼 랫트 공격 연구로부터 시험 혈청은 그 다음 차단 완충액으로 희석되었고 ELISA 플레이트에서 적정되었다. 바이오티닐화된 D25 (항원성 부위 Ø에 결합하는 단클론성 항체) 또는 바이오티닐화된 팔리비주맙 (항원성 부위 II에 결합하는 단클론성 항체)는 차단 완충액에서 희석되었고 ELISA 플레이트의 각 웰에 첨가되었다 (바이오티닐화된 D25는 융합전 F 단백질로 코팅된 플레이트와 함께 단지 사용되었고; 항원성 부위 II가 항원의 양쪽 형태로 존재함에 따라 바이오티닐화된 팔리비주맙은 융합전 또는 융합후 F 단백질로 코팅된 플레이트와 함께 사용될 수 있다). 인큐베이션 이후, 플레이트는 세정되었고 스트렙타비딘-태깅된 고추냉이 페록시다아제는 ELISA 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 플레이트는 실온에서 1시간 동안 인큐베이션되었고, 세정되었고, TMB 기질 (ThermoScientific)로 인큐베이션되었다. 색상은 10분 동안 현상되었고 그 다음 100 µL의 2N 황산으로 퀸칭되었고 플레이트는 마이크로플레이트 판독기상 450 nm에서 판독되었다. 결과는 도 10에서 보여진다. 도 10은 융합전 F 단백질에 결합하는 D25 또는 융합후 F 단백질에 결합하는 팔리비주맙 어느 한쪽과 경쟁하는 코튼 랫트 혈청의 능력을 설명한다.

[0778] 배경 결합 역가는 양쪽 미접촉 마우스에서 그리고 mG 또는 with VLP/mG (이들 중 어느 쪽도 D25 또는 팔리비주맙에 의해 결합된 에피토프를 발현시키지 않을 것이다)로 면역화된 것들에서 보여졌다. 비표지된 단클론성 항체는 실험에서 양성 대조군으로서 포함되었고 그들 데이터는 도 10의 우측 칼럼에서 보여진다. D25 경쟁 역가는 MRK01, MRK02, MRK09, MRK10+MRK01, 또는 MRK10+MRK09로 면역화된 코튼 랫트에서 분명하지 않았다. DS-CAV1 서열을 인코딩하는 mRNA (MRK04, MRK03, 및 MRK10+MRK04)로 면역화만이 D25-경쟁 항체 역가를 유발시켰고, 이들 mRNA가 주로 융합전 형태인 RSV F 단백질의 형태를 생산하는 것을 예시한다. 그에 반해서, 팔리비주맙 경쟁 역가는 MRK01 또는 MKR02 mRNA로 면역화된 동물에서 훨씬 더 높았고, 이들 mRNA가 코튼 랫트에서 융합후 RSV F 단백질로서 생산되었던 것을 예시한다.

[0779] C. 코튼 랫트 공격 결과

[0780] 코튼 랫트 코에서 RSV 역가 측정 절차는 마우스에 대하여 상기에 기재된 바와 같이 따랐다. 비강 역가는 도 11에서 보여진다. 이 검정에서, 검출의 한계는 조직의 40 pfu/g이었다. 단 하나의 백신접종된 동물 (MC3 LNP로 캡슐화된 mDS-CAV1 (MRK4) mRNA로 백신접종된 하나의 마우스)가 코에서 임의의 검출가능한 바이러스 존재를 가졌다는 것이 밝혀졌다. 그에 반해서, 백신접종되지 않았지만 동일한 연구에서 공격받았던 동물에서 RSV A2 바이

러스의 기하 평균 역가는 >10,000 pfu/g 조직이었다.

[0781] 실시예 15: 아프리카 녹색 원숭이 면역원성 및 효능

[0782] 이 실시예에서, 검정은 아프리카 녹색 원숭이 RSV 공격 모델에서 mRNA/LNP 백신의 면역원성 및 효능을 시험하기 위해 수행되었다.

[0783] 더 구체적으로, 중화 항체 역가에 의해 RSV-음성인 것으로 확인되었던, 1.3 내지 3.75 kg 범위의 체중을 가진 숫컷 및 암컷 성인 아프리카 녹색 원숭이는 사용되었다. 사용된 mRNA 백신은 생성되었고 MC3 지질 나노입자에서 제형화되었다. 이 연구에서 평가된 mRNA 백신은 하기를 포함하였다:

[0784] MRK01 막-결합 RSV F 단백질

[0785] MRK04 막-결합 DS-Cav1 (안정화된 융합전 F 단백질)

[0786] 4 아프리카 녹색 원숭이의 그룹은 1000 L의 백신으로 근육내로 면역화되었고, 각각의 텔로이드 속에 500 L 주사로 전달되었다. 그룹은 표 3에서 설명된 바와 같이 다음과 같은 백신으로 백신접종되었다.

표 3. 아프리카 녹색 원숭이에서 면역원성에 대해 시험된 백신 제형

그룹	백신	농도 (μg/ml)	용량 (μg)
1	mF (MRK01), I.M.	125	125
2	mDS-Cav1 (MRK04), I.M.	125	125
3	mF (MRK01) + mDS-Cav1 (MRK04), I.M.	125	125 (62.5 μg 각각의 mRNA)
4	RSV A2 5.5log10pfu, I.N.	NA	NA
5	없음	NA	NA

[0787]

[0788] 동물은 실험의 일 0, 일 28, 및 일 56에서 면역화되었다. 일 0, 14, 28, 42, 56 및 70에서, 혈액은 각각의 동물로부터 인출되었고 혈청학적 검정을 위하여 사용되었다. 일 70에서, 아프리카 녹색 원숭이는 $1 \times 10^{5.5}$ PFU RSV A2로 비강내로 공격받았다. 비인두 면봉은 공격 이후 일 1-12, 14에서, 그리고 일 18에서 수집되었고, 폐 세척 샘플은 바이러스 복제에 대하여 시험하기 위해 공격 이후 일 3, 5, 7, 9, 12, 14, 및 18에서 수집되었다.

[0789] A. RSV 중화 검정

[0790] 중화 항체 역가 (NT_{50})은 상기에 기재된 바와 같이 결정되었다. 투여 1후 및 투여 2후 결정된 NT_{50} 역가는 도 12에서 보여진다. 역가는 mRNA 백신을 받는 그룹 뿐만 아니라 RSV A2를 받는 그룹 양쪽에 대하여 각각의 투약 후 증가하는 것으로 보여졌다. 주 10 (투약 3후2 주)에서 mRNA 백신으로 획득된 GMTs는 RSV A2를 받았던 동물에서 보다 2 초과 자릿수 더 높았다.

[0791] B. 경쟁 ELISA

[0792] 중화 항체용 RSV F-단백질에서 특정 에피토프에 대한 면역 반응은 상기 기재된 경쟁 검정을 이용하여 특성규명되었다.

[0793] 주 10 (PD3 2 주)에서 측정된 팔리비주맵 및 D25 경쟁 항체 역가는 도 13A-13B에서 나타난다. GMT 팔리비주맵 경쟁 역가는 mDS-Cav1을 받았던 그룹에 비교하여 mF+mDS-Cav1의 조합 또는 mF를 받았던 그룹에서 5 배 더 높았다. 한편 GMT D25 경쟁 항체 역가가 mF mRNA를 받았던 그룹에서 보다 mF+ mDS-Cav1의 조합 또는 mDS-Cav1을 받았던 그룹에서 2배 더 높았다. 융합전 F 안정화된 항원 (mDS-Cav1)은 융합전 특이적 반응을 유도할 수 있었다.

[0794] C. 아프리카 녹색 원숭이 공격 결과

[0795] 상기에서 언급된 바와 같이, 백신 효능을 평가하기 위해 아프리카 녹색 원숭이는 예방접종 후 일 70에서 $1 \times 10^{5.5}$ PFU RSV A2로 비강내로 공격받았고 비인두 면봉 및 폐 세척 샘플은 바이러스의 존재에 대하여 시험하기 위해 공격 이후 수집되었다.

[0796] 아프리카 녹색 원숭이에서 RSV 역가를 측정하기 위해 RSV A를 검출하는 비인두 면봉 및 폐 세척 샘플 RSV RT-qPCR 검정은 아래와 같이 수행되었다:

[0797] 1) 설비 및 물질:

- [0798] A. 설비
- [0799] 1. 스트라타진 Mx3005P 실시간 PCR 시스템 및 MxPro 소프트웨어
- [0800] 2. Jouan GR422 원심분리기 또는 동등물
- [0801] 3. Jouan 플레이트 캐리어 또는 동등물
- [0802] B. 시약
- [0803] 1. Quantitect® Probe Rt-PCR 키트 (1000) 카탈로그 # 204445
- [0804] 2. 물, Molecular Biology Grade DNAase 없음 및 프로테아제 없음, 5 Prime, 카탈로그 # 2900136
- [0805] 3. TE 완충액, 10mM Tris 1mM EDTA pH 8.0, Fisher Bioreagents, 카탈로그 # BP2473-100
- [0806] 4. 바이러스성 프라이머: RSV A 정방향 및 역방향 프라이머, Sigma custom, HPLC 정제됨. 프라이머 스톡은 분자 등급 물에서 100 M로 재구성되고 -20 °C에서 저장된다.
- [0807] 5. RSV 이중 표지된 탐침, Sigma custom, HPLC 정제됨. 탐침 스톡은 TE 완충액에서 100 M로 재구성되고 광으로 부터 보호된 -20 °C에서 저장된다.
- [0808] 6. RSV A 표준은 인하우스 생성되었고 -20 °C에서 저장되었다. 검정용 표준은 RSV A의 N 유전자에 프라이머 쌍 설계에 의해 생성되었다. RSV A 표준에 대하여 생성물 길이는 885 bp이다. QIAGEN OneStep RT-PCR은 상기 표준을 생성하는데 사용되었다.

표 4. 프라이머

프라이머	서열
RSV A F N 유전자	5' CTC AAT TTC CTC ACT TCT CCA GTG T (서열번호: 248)
RSV A R N 유전자	5' CTT GAT TCC TCG GTG TAC CTC TGT (서열번호: 249)
RSV A FAM N 유전자	5'FAM-TCC CAT TAT GCC TAG GCC AGC AGC A (BHQ1) (서열번호: 250)

- [0809]
- [0810] 7. Promega, Maxwell® 16 바이러스성 총 핵산 정제 키트 (생성물 #AS1150)
- [0811] C. 공급물
- [0812] 1. 스트라타진 광학 캡 8x 스트립, 카탈로그 # 401425
- [0813] 2. 스트라타진 Mx3000P 96 웰 플레이트, 주름짐, 카탈로그 # 401334
- [0814] 3. ART 여과된 피펫 팁
- [0815] 2) RT-PCR 반응 및 설정
- [0816] A. 완전한 마스터 믹스의 제조
- [0817] 1. 50 L의 최종 반응 용적을 위하여 아래 설정에 따라 완전한 마스터 믹스를 제조한다. 다음과 같은 표는 용적 / 웰이다. 최종 프라이머 농도는 300 nM이고 최종 탐침 농도는 200 nM이다.

표 5. 시약

시약	mL
2X Master Mix	25
RSV A F 100uM	0.2
RSV A R 100uM	0.2
RSV A FAM 100uM	0.1
RT 효소 혼합물	0.5
물	19

[0818]

- [0819] 2. 45 L의 완전한 마스터 믹스를 각 웰에 첨가한다. 플레이트를 플레이트 덮개로 덮고 알루미늄 포일에서 랩핑하여 광으로부터 보호한다.
- [0820] B. 표준품 곡선의 제조
- [0821] 1. 표준품을 -20°C 로부터 제거한다.
- [0822] 2. 10-배 희석액을 이용하여 1×10^6 카피/5 L 내지 1 카피/5 L의 최종 농도로 표준품을 희석시킨다.
- [0823] C. 샘플 제조
- [0824] 1. 비인두 면봉 및 폐 세척 샘플은 Maxwell® 16 바이러스성 총 핵산 정제 키트 (Promega, 생성물 #AS1150)을 이용하여 RT-PCR 반응을 위하여 제조된다
- [0825] 2. 200 L의 샘플은 제조 프로토콜에 따라 추출되고 PCR 반응에서 사용되도록 50 L 속에 용출된다.
- [0826] D. 샘플의 첨가
- [0827] 1. 5 L의 추출된 샘플을 적절한 웰들에 첨가한다. 샘플의 첨가후, 샘플 웰을 주의하여 캡핑한 다음 표준품 곡선을 추가한다.
- [0828] 2. 5 L의 희석된 표준품을 적절한 웰들에 첨가하고 캡핑한다.
- [0829] 3. 5 L의 분자 등급 물을 무 템플레이트 대조군 (NTC) 웰들에 첨가한다.
- [0830] 4. 알루미늄 포일에서 플레이트를 랩핑하고 플레이트를 원심분리기로 이동시킨다.
- [0831] 5. 플레이트를 2 분 동안 100 rpm에서 회전시켜 웰의 측면에 있을 수 있는 마스터믹스 또는 임의의 샘플을 끌어내린다.
- [0832] 6. 알루미늄 포일에서 플레이트를 랩핑하고 스트라타진 기기로 이동시킨다.
- [0833] E. 써모사이클러: 스트라타진 MX 3005P
- [0834] 1. 스트라타진 Mx3005P에서 플레이트를 배치하고 열적 프로파일 조건을 하기로 셋팅한다:

표 6. 테르모사이클러 단계

단계	시간	온도
역전사	30 min	50
PCR 초기 활성화 단계	15 min	95
2-단계 사이클링:		
변성	16 sec	94
조합된 어닐링/연장	60 sec	62
사이클의 수	40	

- [0835]
- [0836] 2. 스트라타진 Mx3005p 소프트웨어를 이용하여 결과를 분석한다
- [0837] 폐 및 코 샘플에서 검출된 평균 RNA 복제수는 도 14A-14B에서 나타난다. MC3에서 제형화된 mF, mDS-Cav1 또는 mF + mDS-Cav1을 인코딩하는 mRNA를 받았던 동물은 RSV A2로 면역화된 대조군 그룹에 유사한 폐에서 완전한 보호 (검출된 바이러스 없음)을 보여주었다. mRNA 백신을 받았던 동물은 또한 무 백신 대조군 그룹에 비교된 다수의 검정 일에 코에서 검출된 바이러스에 있어서 2 log 초과 감소를 보여주었다.
- [0838] 실시예 16: RSV-경험있는 아프리카 녹색 원숭이에서 면역원성
- [0839] MC3 LNP에서 제형화된 mRNA 백신의 면역원성은 RSV-경험있는 아프리카 녹색 원숭이에서 시험되었다.
- [0840] ELISA 및 중화 항체 역가에 의해 RSV 혈청양성인 것으로 확인된, 1.3 kg 초과 칭량한, 어느 한쪽 성별 (n=5/그룹)의 건강한 성체, 아프리카 녹색 원숭이는 연구를 위하여 선택되었다. 이 연구를 위하여 선택된 동물의 풀은 이전의 백신 연구에서 RSV로 실험적으로 감염되었고 전체 그룹이 연구 시작에서 유사한 그룹 GMTs를 가지도록 그것의 사전-연구 RSV 중화 역가에 기반하여 연구 그룹을 거쳐 분포되었다. RSV-경험있는 동물은 혈청양성 성체에서 기대될 수 있는 반응을 반영할 수 있는 예방접종에 면역 메모리 소생 반응의 모델을 제공한다.

[0841] 단일 백신 용량은 각각의 동물에 주 0에서 근육내 (IM) 경로로 투여되었다. MC3 LNP만을 받는 대조군 그룹은 연구 설계에서 또한 포함되었다. 백신은 표 7에서 기재된 바와 같이 투여되었다. 예방접종후, 동물은 접종 부위에서 임의의 변화 또는 백신에 역반응을 나타낼 수 있는 활성 또는 식이 습관에서 다른 변화에 대하여 매일 관측되었지만, 아무것도 표시되지 않았다. 혈청 샘플은 RSV 중화 항체 역가, 뿐만 아니라 팔리비주맙 (부위 II) 및 D25 (부위 Ø) 경쟁 항체 역가의 평가를 위하여 수집되었다. PBMC 샘플은 수집되어 세포-매개된 면역 반응을 사정하였다.

표 7. RSV 혈청반응양성 아프리카 녹색 원숭이에서 면역원성에 대해 시험된 백신 제형

그룹	백신	농도 (µg/ml)	용량 (µg)
1	mF (MRK01), I.M.	125	125
2	mDS-Cav1 (MRK04), I.M.	125	125
3	mF (MRK01) + mDS-Cav1 (MRK04), I.M.	125	125 (62.5 µg 각각의 mRNA)
4	RSV A2 5.5 _{log10} pfu, I.N.	NA	NA
5	없음	NA	NA

[0842]

[0843] 개별 동물 NT₅₀ 역가는 상기에 기재된 방법을 이용하여 기준선 및 예방접종후 2 주에 수집된 혈청 샘플에서 측정되었고, 결과는 도 15에서 보여진다. mRNA 백신으로 예방접종은, 평균적으로, 혈청 중화 역가에서 150-배수 증가를 초래하였다. 배수 증가는 전체 mRNA 백신에 대하여 비교할만한 하였다. 역가에서 증가 없음은 LNP 단독 백신 대조군 그룹에서 관측되었다. 혈청 중화 역가의 내구성은 예방접종후 매 2 내지 4 주 역가 측정에 의해 평가되었다. 예방접종후 주 24까지 측정된 각각의 그룹에 대한 GMTs는 도 16에서 나타난다. 역가는 주 24에서 기준선보다 약 50 배 더 높게 남아있다.

[0844] 백신접종된 동물에서 부스팅된 반응의 품질을 평가하기 위해, 양쪽 팔리비주맙 (부위 II) 및 D25 (부위 Ø) 경쟁 항체 역가는 결정되었다. 상기에 기재된 바와 같이, 항원성 부위 II는 F 단백질의 양쪽 융합전 및 융합후 형태에서 발견된 중화 에피토프이고, 한편 부위 Ø는 융합전 특이적 중화 에피토프이다. 상기에 기재된 방법을 이용하여 예방접종후 4 주 측정된 팔리비주맙 (부위 II) 및 D25 (부위 Ø) 경쟁 항체 역가는 도 17A-17B에서 요약된다. 전체 mRNA 백신은 기준선으로부터 대략 7배수의 팔리비주맙 경쟁 역가에서 부스트를 초래하였다. D25경쟁 항체 역가가 MC3 LNP 단독 대조군 그룹에서 하나의 동물을 제외하고 전체에서 면역화전 검정의 검출 한계 미만이었어도, D25경쟁 항체 역가는 mRNA 기반 백신을 받은 전체 동물에서 유발되었다. GMTs는 mDS-Cav1 또는 mF + mDS-Cav1의 조합을 받는 그룹에서 최고이었다. 팔리비주맙 또는 D25 (부위 Ø) 경쟁 항체 역가에서 증가 없음은 LNP 단독 대조군 그룹에서 보여졌다.

[0845] mRNA 백신은 또한 예방접종후 주 6에서 ICS 검정에 의해 결정된 바와 같이 RSV-경험있는 아프리카 녹색 원숭이에서 T 세포 반응을 부스트하는 것이 발견되었다 (도 18A-18B).

[0846] 아프리카 녹색 원숭이에 대하여 ICS 검정은 아래와 같이 수행되었다:

[0847] A. 일 1: PBMCs 해동

[0848] 1. PBMC 바이알은 액체 질소로부터 제거되었고 해동을 준비하기까지 드라이아이스상에 배치되었다.

[0849] 2. 세포는 37 ° C 설정값 수조에서 부드럽게 진탕하면서 빠르게 해동되었다.

[0850] 3. For 각각의 대상체에 대하여, 세포 현탁액은, 혈청학적 피펫을 이용하여, 적절하게 표지된 15 mL 또는 50 mL 튜브에 전달되었다.

[0851] 4. 대략 0.5 mL R10 배지는 세포에 천천히 첨가되었고, 그 다음 부드럽게 선회시켜 배지 및 세포 현탁액을 혼합시켰다.

[0852] 5. 3회 냉동된 세포 용적의 R10 배지는 그 다음 각각의 튜브에 적가되었고, 1.0 mL의 R10 배지에 0.5 mL후 각각의 선회는 추가되었다.

[0853] 6. R10 배지는 그 다음 대략 10 내지 15 mL가 각각의 튜브에 첨가된 때까지 한번에 1.0 mL 내지 2.0 mL 의 비율

로 첨가되었다.

- [0854] 7. 튜브는 선회되어 배지 및 세포 현탁액을 혼합시켰고, 그 다음 250xg (설정값)에서 8 내지 10 분 동안 실온에서 원심분리되었다.
- [0855] 8. 상청액은 제거되었고 세포는 5 mL의 R10 배지에서 부드럽게 재현탁되었다.
- [0856] 9. 세포 현탁액은 그 다음 12 웰 조직 배양판 속에 전달되었다.
- [0857] 10. 조직 배양판은 37 ° C +/- 2 ° C, 4% 내지 6% CO₂ 인큐베이터에서 밤새 배치되었다.
- [0858] B. 일 2: PBMC용 카운팅 및 자극 절차
- [0859] *PBMC 카운팅*
- [0860] 1. 12-웰 조직 배양판의 각각의 웰로부터 PBMCs는 표지된 50mL 원뿔형 튜브 속에 배치되었다.
- [0861] 2. 세포는 그 다음 혈구계산기상의 트립판 블루 제외에 의해 또는 Guava PC에 의해 카운트되었고 1 x 10⁷ 세포 / mL로 재현탁되었다.
- [0862] *자극 설정*
- [0863] 1. 100 μL 의 재현탁된 PBMCs는 그 다음 1 x 10⁶ 세포/웰의 최종 수에 대하여 96-웰 멸균된 U 바닥 조직 배양판의 각 웰에 첨가되었다.
- [0864] 2. RSV F 단백질 서열에 상응하는 펩타이드 풀은 아래와 같이 생성되었다. 최적의 결과를 위하여 펩타이드는 두 개 풀, RSV F1 및 RSV F2로 조합되었다. RSVF1은 다음과 같은 목록에서 제1 71 펩타이드를 포함하고, RSV F2는 다음과 같은 70 펩타이드를 포함한다:

표 8. 펩타이드

제 1 aa 번호	15-mer	aa #		서열번호:
1	MELPILKANAITTIL	1 - 15	F 단백질 풀 1 을 개시한다	29
5	ILKANAITTILTAVT	5 - 19		30
9	NAITTILTAVTFCFA	9 - 23		31
13	TILTAVTFCFASSQN	13 - 27		32
17	AVTFCFASSQNITEE	17 - 31		33
21	CFASSQNITEEFYQS	21 - 35		34
25	SQNITEEFYQSTCSA	25 - 39		35
29	TEEFYQSTCSAVSKG	29 - 43		36
33	YQSTCSAVSKGYLSA	33 - 47		37
37	CSAVSKGYLSALRTG	37 - 51		38
41	SKGYLSALRTGWYTS	41 - 55		39
45	LSALRTGWYTSVITI	45 - 59		40
49	RTGWYTSVITIELSN	49 - 63		41
53	YTSVITIELSNIKEN	53 - 67		42
57	ITIELSNIKENKCNG	57 - 71		43
61	LSNIKENCNGTDAK	61 - 75		44
65	KENCNGTDAKVKLI	65 - 79		45
69	CNGTDAKVKLIKQEL	69 - 83		46
73	DAKVKLIKQELDKYK	73 - 87		47
77	KLIKQELDKYKNAV	77 - 91		48
81	QELDKYKNAVTELQL	81 - 95		49
85	KYKNAVTELQLMQS	85 - 99		50
89	AVTELQLMQSTPAA	89 - 103		51
93	LQLMQSTPAANNRA	93 - 107		52
97	MQSTPAANNRARREL	97 - 111		53
101	PAANNRARRELPRFM	101 - 115		54
105	NRARRELPRFMNYTL	105 - 119		55
109	RELPRFMNYTLNNAK	109 - 123		56
113	RFMNYTLNNAKNTNV	113 - 127		57
117	YTLNNAKNTNVTLSK	117 - 131		58
121	NAKNTNVTLSKKRKR	121 - 135		59
125	TNVTLSKKRKRFLG	125 - 139		60
129	LSKKRKRFLGFLG	129 - 143		61
133	RKRKRFLGFLGVGSA	133 - 147		62
137	FLGVGSAIASG	137 - 151		63
141	LLGVGSAIASGIAVS	141 - 155		64
145	GSAIASGIAVSKVLH	145 - 159		65
149	ASGIAVSKVLHLEGE	149 - 163		66
153	AVSKVLHLEGEVNKI	153 - 167		67
157	VLHLEGEVNKIKSAL	157 - 171		68
161	EGEVNLIKSAALLSTN	161 - 175		69
165	NKIKSAALLSTNKAVV	165 - 179		70
169	SALLSTNKAVVSLSN	169 - 183		71
173	STNKAVVSLSNGVSV	173 - 187		72
177	AVVSLSNGVSVLTSK	177 - 191		73

[0865]

제 1 aa 번호	15-mer	aa #		서열번호:
181	LSNGVSVLTSTKVLDL	181 - 195		74
185	VSVLTSTKVLDLKNYI	185 - 199		75
189	TSKVLDLKNYIDKQL	189 - 203		76
193	LDLKNYIDKQLLPIV	193 - 207		77
197	NYIDKQLLPIVKNQS	197 - 211		78
201	KQLLPIVKNQSCSIS	201 - 215		79
205	PIVKNQSCSISNIET	205 - 219		80
209	KQSCSISNIETVIEF	209 - 223		81
213	SISNIETVIEFQQKN	213 - 227		82
217	IETVIEFQQKNRLL	217 - 231		83
221	IEFQQKNRLLLEITR	221 - 235		84
225	QKNRLLLEITREFSV	225 - 239		85
229	RLLEITREFSVNAGV	229 - 243		86
233	ITREFSVNAGVTPV	233 - 247		87
237	FSVNAGVTPVSTYM	237 - 251		88
241	AGVTPVSTYMLTNS	241 - 255		89
245	TPVSTYMLTNSELLS	245 - 259		90
249	TYMLTNSELLSLIND	249 - 263		91
253	TNSELLSLINDMPIT	253 - 267		92
257	LLSLINDMPITNDQK	257 - 271		93
261	INDMPITNDQKKLMS	261 - 275		94
265	PITNDQKKLMSNNVQ	265 - 279		95
269	DQKKLMSNNVQIVRQ	269 - 283		96
273	LMSNNVQIVRQSYS	273 - 287		97
277	NVQIVRQSYSIMSI	277 - 291		98
281	VRQSYSIMSIKKE	281 - 295		99
285	SYSIMSIKKEVLAY	285 - 299	F 단백질 폴 2 를 개시한다	100
289	MSIIKKEVLAYVVQL	289 - 303		101
293	KKEVLAYVVQLPLYG	293 - 307		102
297	LAYVVQLPLYGVIDT	297 - 311		103
301	VQLPLYGVIDTPCWK	301 - 315		104
305	LYGVIDTPCWKLHTS	305 - 319		105
309	IDTPCWKLHTSPLCT	309 - 323		106
313	CWKLHTSPLCTTNTK	313 - 327		107
317	HTSPLCTTNTKEGSN	317 - 331		108
321	LCTTNTKEGSNICLT	321 - 335		109
325	NTKEGSNICLTRTDR	325 - 339		110
329	GSNICLTRTDRGWYC	329 - 343		111
333	CLTRTDRGWYCDNAG	333 - 347		112
337	TDRGWYCDNAGSVSF	337 - 351		113
341	WYCDNAGSVSFFPQA	341 - 355		114
345	NAGSVSFFPQAETCK	345 - 359		115
349	VSFFPQAETCKVQSN	349 - 363		116
353	PQAETCKVQSNRVFC	353 - 367		117
357	TCKVQSNRVFCDTMN	357 - 371		118
361	QSNRVFCDTMNSLTL	361 - 375		119
365	VFCDTMNSLTLPSEV	365 - 379		120
369	TMNSLTLPSEVNLCN	369 - 383		121
373	LTLPSEVNLCNVDF	373 - 387		122

[0866]

제 1 aa 번호	15-mer	aa #		서열번호:
377	SEVNLGNVDIFNPKY	377 - 391		123
381	LCNVDFNPKYDCKI	381 - 395		124
385	DIFNPKYDCKIMTSK	385 - 399		125
389	PKYDCKIMTSKTDVS	389 - 403		126
393	CKIMTSKTDVSSSVI	393 - 407		127
397	TSKTDVSSSVITSLG	397 - 411		128
401	DVSSSVITSLGAIVS	401 - 415		129
405	SVITSLGAIVSCYGK	405 - 419		130
409	SLGAIVSCYGKTKCT	409 - 423		131
413	IVSCYGKTKCTASNK	413 - 427		132
417	YGKTKCTASNKNRGI	417 - 431		133
421	KCTASNKNRGIKTF	421 - 435		134
425	SNKNRGIKTFNNGC	425 - 439		135
429	RGIKTFNNGCDYVS	429 - 443		136
433	KTFNNGCDYVSNKGV	433 - 447		137
437	NGCDYVSNKGVDTVS	437 - 451		138
441	YVSNKGVDTVSVGNT	441 - 455		139
445	KGVDTVSVGNTLYYV	445 - 459		140
449	TVSVGNTLYYVVKQE	449 - 463		141
453	GNTLYYVVKQEGKSL	453 - 467		142
457	YYVVKQEGKSLYVKG	457 - 471		143
461	KQEGKSLYVKGEPH	461 - 475		144
465	KSLYVKGEPHIFYD	465 - 479		145
469	VKGEPHIFYDPLVF	469 - 483		146
473	PIIFYDPLVFPSGE	473 - 487		147
477	FYDPLVFPSGEFDAS	477 - 491		148
481	LVFPSGEFDASISQV	481 - 495		149
485	SGEFDASISQVNEKI	485 - 499		150
489	DASISQVNEKINQSL	489 - 503		151
493	SQVNEKINQSLAFIR	493 - 507		152
497	EKINQSLAFIRKSDE	497 - 511		153
501	QSLAFIRKSDELLHN	501 - 515		154
505	FIRKSDELLHNVNAG	505 - 519		155
509	SDELLHNVNAGKSTT	509 - 523		156
513	LHNVNAGKSTTNIMI	513 - 527		157
517	NAGKSTTNIMITAIH	517 - 531		158
521	STTNIMITAIHIVIV	521 - 535		159
525	IMITAIHIVIVVILL	525 - 539		160
529	AHIVIVVILLSLIA	529 - 543		161
533	VIVVILLSLIAVGLL	533 - 547		162
537	ILLSLIAVGLLLYCK	537 - 551		163
541	LIAVGLLLYCKARST	541 - 555		164
545	GLLLYCKARSTPVTL	545 - 559		165
549	YCKARSTPVTLSKDQ	549 - 563		166
553	RSTPVTLSKDQLSGI	553 - 567		167
557	VTLSKDQLSGINNIA	557 - 571		168
561	KDQLSGINNIAFSN	561 - 575	14mer	169
		561-574		-

[0867]

[0868]

3. 펩타이드 풀 (어느 한쪽 RSV F1 또는 RSV F2 풀)은 2.5 g/mL의 최종 농도로 세포에 첨가되었다.

[0869]

4. 하나의 모의 웰은 각각의 대상체에 대하여 제조되었다. 펩타이드 풀의 용적에 상응하는 DMSO의 용적은 모의 웰에 첨가되었다.

[0870]

5. 양성 대조군 웰들은 PMA (20 ng/mL)/아이오노마이신 (1.25 g/mL)의 용액으로 자극되었다.

[0871]

6. CD28/ CD49d 각테일은 2 g/mL의 최종 농도에서 각 웰에 첨가되었다.

[0872]

7. 펩타이드 및 CD28/CD49d 각테일의 첨가 이후, 플레이트는 37 도 인큐베이터에서 30-60 분 인큐베이션되었다.

[0873]

8. 5 mL의 브레펠딘 A (0.5 mg/mL)는 그 다음 각 웰에 첨가되었고, 플레이트는 그 다음 추가의 4-5 시간 동안 37 ° C 5%CO₂ 인큐베이터에서 인큐베이션되었다.

[0874]

9. 플레이트는 그 다음 제거되었고 (1X PBS에 용해된) 20 L의 20 mM EDTA는 각각의 세포 웰에 첨가되었다.

[0875]

10. 플레이트는 그 다음 4 ° C에서 밤새 유지되었다.

- [0876] C. 일 3: 염색
- [0877] 1. 플레이트는 500xg에서 5 분 동안 원심분리되었고, 상청액은 제거되었다.
- [0878] 2. 각각의 웰은 175 mL의 FACS 세정으로 세정되었고, 플레이트는 재차 500xg에서 5 분 동안 원심분리되었고, 상청액은 제거되었다.
- [0879] 3. PBMCs는 제조자 권고된 용적에 따라 아래와 같이 세포의 항체로 염색되었다:
- [0880] i. CD8 APCH7 : 5 L / 시험
- [0881] ii. CD3 PE: 20 L / 시험
- [0882] iii. CD4 PCF594: 5 L / 시험
- [0883] iv. ViViDye: 3 L / 시험
- [0884] 4. 각테일이 전체 웰들에 첨가된 후, 120 L의 FACS세정은 각 웰에 첨가되었고 혼합되었다. 플레이트는 암실에서 실온에서 25-30 분 동안 인큐베이션되었다.
- [0885] 5. 플레이트는 그 다음 500xg에서 5 분 동안 원심분리된 플레이트이었고 175 L / 웰의 FACS 세정으로 세정되었다.
- [0886] 6. 200 L의 BD Cytotfix/cytoperm 용액은 각 웰에 첨가되었고 플레이트는 20 내지 25 분 동안 4 ° C 인큐베이션되었다.
- [0887] 7. 플레이트는 그 다음 500xg에서 5분 동안 원심분리된 플레이트이었고 175 L / 웰의 PD perm 세정 완충액으로 2회 세정되었다.
- [0888] 8. PBMCs는 그 다음 아래와 같이 세포내 항체로 염색되었다:
- [0889] i. IFN- γ FITC 20 L / 시험
- [0890] ii. TNF PEcy7 5 L / 시험
- [0891] iii. IL-2 APC 20 L / 시험
- [0892] 9. 각테일이 전체 웰들에 첨가된 후, 120 L의 BD Perm세정은 각 웰에 첨가되었고, 플레이트는 암실에서 실온에서 25분 동안 인큐베이션되었다.
- [0893] 10. Following the 인큐베이션후, 플레이트는 500xg에서 5 분 동안 원심분리되었고, 175 L BD perm 세정 완충액으로 세정되었고 세포는 그 다음 200 L / 웰의 BD 안정화 고정제에서 재현탁되었다. 샘플은 그 다음 밤새 4 ° C 에서 저장되었고 고정화의 24 시간 내에 LSRII에서 획득되었다.
- [0894] 도 18A-18B에서 나타난 바와 같이, mRNA 백신 (mF, mDS-Cav1 또는 mF+ mDS-Cav1)은 IFN- γ , IL-2, 및 TNF- α 에 대하여 양성이었던 RSV F 특정 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응에서 증가를 초래하였다. 전반적인 반응은 전체 mRNA 백신 그룹을 거쳐 비교할만한 하였다. T 세포 반응은 MC3 LNP 단독 대조군 그룹에서 부스팅되지 않았다.
- [0895] 실시예 17: 코튼 랫트에서 RSV-B에 대한 면역원성 및 효능; MC3으로 캡슐화된 mRNA 백신의 유효성
- [0896] RSV-B로 공격에 대해 실험적 mRNA RSV 백신 제형의 면역원성 및 효능은 코튼 랫트에서 시험되었다. 연구는 MC3 지질 나노입자에서 캡슐화된 RSV-F 단백질의 상이한 형태를 인코딩하는 mRNA를 비교하였다.
- [0897] 더 구체적으로, 암컷 코튼 랫트 (SAGE)는 사용되었고 면역화는 3-7 주령에서 시작하였다. 이 연구에서 평가된 mRNA 백신은 하기를 포함하였다:
- [0898] MRK01 막-결합 RSV F 단백질
- [0899] MRK04 막-결합 DS-Cav1 (안정화된 융합전 F 단백질)
- [0900] 이 연구에서 포함된 그룹은 표 9에서 요약된 바와 같다. 연구는 전체 mRNA 백신을 단일 용량의 25 mg에서 평가하였다. 이 연구에서 포함된 대조군 그룹은 어느 한쪽 RSV A2 ($1 \times 10^{5.5}$ pfu) 또는 무 백신을 받았다. 2 용량의 백신은 주 0에서 단일 비강내 접종물을 받았던 RSV A2를 받는 그룹을 제외하고 (주 0 및 4에서) 각각의 동물에 투여되었다. 혈청 샘플은 RSV 중화 항체 역가의 평가를 위하여 수집되었다. 주 8에서 코튼 랫트는 RSV B 균주

RSV 18537로 비강내로 공격받았다. 공격 4 일 후 동물은 안락사되었고 코 및 폐 조직은 조직에서 RSV 수준 측정에 의해 백신 효능을 사정하기 위해 수집되었다.

표 9. 코튼 랫트에서 면역원성 및 효능에 대해 시험된 백신 제형

그룹	코튼 랫트의 번호	백신 제형 (mRNA/ LNP)	농도 (µg/mL)	최종 mRNA 용량 (µg)
1	6	mF (MRK01) mRNA/ MC3, I.M.	250	25
2	6	mDS-Cav1 (MRK04) mRNA/ MC3, I.M.	250	25
3	6	RSV A2 (비강내)	NA	5.5 log 10 pfu
4	6	백신 없음	NA	NA

[0901]

[0902]

개별 동물 중화 항체 (NT_{50}) 역가는 주 4 (투약 1후4 주) 및 주 8 (투약 2후4 주; 공격의 일)에 수집된 혈청 샘플에서 측정되었다. 주 4에서 모든 동물은 mRNA 백신 뿐만 아니라 RSV A2 공격으로 예방접종에 반응하였다. 역가는 제2 면역화 이후 양쪽 mRNA 백신 그룹에서 증가하였다. 양쪽 mRNA 백신 및 RSV A2 감염은 RSV A 및 RSV B에 대해 거의 등가 중화 항체 역가를 초래하였다. 주 4 및 8 (투약 1후 (PD1) 4 주 및 투약 2후 4 주 (PD2; 공격의 일))에서 측정된 개별 동물 및 그룹 기하 평균 NT_{50} 역가는 도 19에서 나타난다.

[0903]

다양한 백신 제형의 생체내 효능은 상기에 기재된 방법을 이용하여 RSV B 균주 18537로 공격후 면역화된 코튼 랫트의 폐 및 콧구멍에서 바이러스 복제의 억제 측정에 의해 평가되었다. 데이터는 도 20에서 보여진다. 바이러스 복제의 완전한 억제는 RSV A2로 면역화된 코튼 랫트의 폐 및 코에서 관측되었다. 양쪽 mF 및 mDS-Cav1 mRNA는, RSV A로부터 서열에 기반하여 설계됨에도 불구하고, RSV B 18537로 공격으로부터 양쪽 폐 및 코를 완전히 보호하였다. 양쪽 mF 및 mDS-Cav1 mRNA 백신은 MC3 지질 나노입자로 제형화된 경우 RSV B 공격에 대해 동등하게 효과적이었다.

[0904]

본 명세서에서 기재된 각각의 서열은 뉴클레오타이드 변형을 포함하지 않는 화학적으로 변형된 서열 또는 비변형된 서열을 포함한다.

[0905]

실시예 18: 마우스 면역원성

[0906]

이 실시예에서, 검정은 단백질 항원에 비교로 화학적으로 비변형된 mRNA/LNP 플랫폼을 이용하여 전달된 RSV 백신 항원에 대한 면역 반응을 평가하기 위해 수행된다.

[0907]

암컷 Balb/c (CRL) 마우스 (6-8 주령; N= 10 마우스 / 그룹)은 RSV mRNA 백신 또는 단백질 백신 투여된다. mRNA 백신은 생성되고 MC3 지질 나노입자에서 제형화된다. 이 연구에서 평가되는 mRNA 백신은 (각각의 화학적으로 비변형된 형태로) 하기를 포함한다:

[0908]

MRK-1 막-결합 RSV F 단백질

[0909]

MRK-4 막-결합 DS-CAV1 (안정화된 융합전 F 단백질)

[0910]

MRK-5 RSV F 작제물

[0911]

MRK-6 RSV F 작제물

[0912]

MRK-7 RSV F 작제물

[0913]

MRK8 RSV F 작제물

[0914]

MRK9 막-결합 RSV G 단백질

[0915]

MRK11 절단된 RSV F 단백질 (도메인외 단독); Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 작제물

[0916]

MRK12 DS-CAV1 (비-막 결합된 형태); Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형됨

[0917]

MRK13: Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK-5 작제물

[0918]

MRK14: Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK-6 작제물

[0919]

MRK16: Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 MRK-8 작제물

- [0920] 동물은 실험의 일 0 및 일 21에서 면역화된다. 일 14 및 35에서, 혈액은 각각의 동물로부터 인출되고 혈청학적 검정을 위하여 사용된다. 일 42 및 49 에서, 동물의 서브셋은 희생되었고 비장은 수확되어 ELISPOT 및 세포내 사이토카인 염색 연구를 뒷받침한다.
- [0921] A. RSV 중화 검정:
- [0922] 각각의 그룹으로부터 마우스 혈청은 플링되고 다음과 같은 절차를 이용하여 RSV-A (긴 균주)의 중화에 대하여 평가된다:
- [0923] 1. 모든 혈청 샘플은 56° C에서 30 분 동안 설정된 건조 배쓰 인큐베이터 배치에 의해 열 불활성화된다. 샘플 및 대조군 혈청은 그 다음 바이러스 희석제 (EMEM내2% FBS)에서 1:3 희석되고 이중 샘플은 검정 플레이트에 첨가되고 연속으로 희석된다.
- [0924] 2. RSV-긴 스톡 바이러스는 냉동고로부터 제거되고 37° C 수조에서 빠르게 해동된다. 바이러스는 바이러스 희석제에서 2000 pfu/mL로 희석된다
- [0925] 3. 희석된 바이러스는 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가되고, 세포의 하나의 칼럼은 예외이다.
- [0926] 4. HEp-2 세포는 트립신화되고, 세정되고, 바이러스 희석제내 1.5 x 10⁵ 세포/mL에서 재현탁되고, 100 mL의 현탁된 세포는 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가된다. 플레이트는 그 다음 72시간 동안 37° C, 5% CO₂에서 인큐베이션된다.
- [0927] 5. 72 시간 인큐베이션 이후, 세포는 PBS로 세정되고, 10-20 분 동안 16-24° C에서 PBS에 용해된 80% 아세톤을 이용하여 고정된다. 고정제는 제거되고 플레이트는 공기-건조된다.
- [0928] 6. 플레이트는 그 다음 PBS + 0.05% Tween으로 철저하게 세정된다. 검출 단클론성 항체, 143-F3-1B8 및 34C9는 2.5 플레이트에 희석되고 그 다음 PBS + 0.05% 50 플레이트로 철저하게 세정되고 그 다음 PBS + 96-웰 플레이트의 0. 웰로 철저하게 세정된다. 플레이트는 그 다음 로커상에 60-75 분 동안 16-24°C에 습성 챔버에서 인큐베이션된다
- [0929] 7. 인큐베이션 이후, 플레이트는 철저하게 세정된다.
- [0930] 8. 바이오티닐화된 말 항-마우스 IgG는 검정 희석제에서 1:200 희석되고 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가된다. 플레이트는 상기와 같이 인큐베이션되고 세정된다.
- [0931] 9. IRDye 800CW 스트렙타비딘 (1:1000 최종 희석액), 사파이어 700 (1:1000 희석액) 및 5mM DRAQ5 용액 (1:10,000 희석액)의 각테일은 검정 희석제에서 제조되고 50 mL의 각테일은 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가된다. 플레이트는 암실에서 상기와 같이 인큐베이션되고, 세정되고, 공기 건조된다.
- [0932] 10. 플레이트는 그 다음 Aeries Imager를 이용하여 판독된다. 혈청 중화 역가는 그 다음 Graphpad Prism에서4 파라미터 곡선 적합을 이용하여 계산된다.

[0933] 마우스 면역원성 연구용 혈청 중화 항체 역가는 투여 1후 (PD1) 및 투여 2후 (PD2) 측정된다.

표 10. 플라젤린 핵산 서열

명칭	서열	서열번호:
NT (5' UTR, ORF, 3' UTR)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTAT AGGGAAATAAGAGAGAAAAGAGAGTAAGAAGAAATATAAG AGCCACCATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTG TTGACCCAGAATAAAGTGAACAAATCCCAGTCCGCACTGGGCA CTGCTATCGAGCGTTTGTCTTCCGGTCTGCGTATCAACAGCGCG AAAGACGATGCGGCAGGACAGGCGATTGCTAACCGTTTACCG CGAACATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCGTAACGCTAACGA CGGTATCTCCATTGCGCAGACCACTGAAGGCGCGCTGAACGAA ATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAACCTGGCGGTTTCACT CTGCGAATGGTACTAACTCCCGTCTGACCTCGACTCCATCCAG GCTGAAATCACCCAGCGCCTGAACGAAATCGACCGTGTATCCG GCCAGACTCAGTTCAACGGCGTGAAAGTCTTGGCGCAGGACAA CACCCTGACCATCCAGGTTGGTGCCAACGACGGTGAACTATC GATATTGATTTAAAGAAATCAGCTCTAAACACTGGGACTTG ATAAGCTTAATGTCCAAGATGCCTACACCCCGAAAGAACTGC TGTAACCGTTGATAAACTACCTATAAAATGGTACAGATCCT ATTACAGCCAGAGCAATACTGATATCCAACTGCAATTGGCG GTGGTGCACACGGGGGTTACTGGGGCTGATACAAATTAAAGA TGGTCAATACTATTTAGATGTTAAAGGCGGTGCTTCTGCTGGTG TTTATAAAGCCACTTATGATGAAACTACAAAGAAAGTTAATAT TGATACGACTGATAAACTCCGTTGGCACTGCGGAAGCTACA GCTATTGCGGGGAACGCGCACTATAACCCACAACCAATTTGCTG AAGTAACAAAAGAGGGTGTGATACGACCACAGTTGCGGCTCA ACTTGCCTGCAGCAGGGGTTACTGGCGCCGATAAGGACAATACT AGCCTTGTAAAACTATCGTTTGAAGATAAAAAACGGTAAGGTTA TTGATGGTGGCTATGCAAGTAAAAATGGGCGACGATTCTATGC CGCTACATATGATGAGAAAACAGGTGCAATTACTGCTAAAAACC ACTACTTATACAGATGGTACTGGCGTTGCTCAAACTGGAGCTGT GAAATTTGGTGGCGCAAATGGTAAATCTGAAGTTGTTACTGCT ACCGATGGTAAGACTTACTTAGCAAGCGACCTTGACAAACATA ACTTCAAGAACAGGCGGTGAGCTTAAAGAGGTTAATACAGATAA GACTGAAAACCCACTGCAGAAAATTGATGCTGCCTTGGCACAG GTTGATACACTTCGTTCTGACCTGGGTGCGGTTCAAGAACCGTTT CAACTCCGCTATACCAACCTGGGCAATACCGTAAATAACCTG TCTTCTGCCCCGTAGCCGTATCGAAGATTCCGACTACGCAACCGA AGTCTCCAACATGTCTCGCGCGCAGATTCTGCAGCAGGCCGGT ACCTCCGTTCTGGCGCAGGCGAACCAGGTTCCGCAAAACGTCC TCTCTTACTGCGTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATG CTTCTTGCCCCCTTGGGCCCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCCTG CACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGG C	251
ORF 서열, NT	ATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCC AGAATAACCTGAACAAATCCCAGTCCGCACTGGGCACTGCTAT CGAGCGTTTGTCTTCCGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGAC GATGCGGCAGGACAGGCGATTGCTAACCGTTTACCAGCAACA TCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGTAT CTCCATTGCGCAGACCACTGAAGGCGCGCTGAACGAAATCAAC AACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAACCTGGCGGTTTCACTGCGA ATGGTACTAACTCCAGTCTGACCTCGACTCCATCCAGGCTGAA ATCACCCAGCGCCTGAACGAAATCGACCGTGTATCCGGCCAGA CTCAGTTCAACGGCGTGAAAGTCTTGGCGCAGGACAACACCTT GACCATCCAGGTTGGTGCCAACGACGGTGAACTATCGATATT GATTTAAAGAAATCAGCTCTAAACACTGGGACTTGATAAGC TTAATGTCCAAGATGCCTACACCCCGAAAGAACTGCTGTAAC CGTTGATAAACTACCTATAAAATGGTACAGATCCTATTACA	252

[0934]

명칭	서열	서열번호:
	GCCCAGAGCAATACTGATATCCAAACTGCAATTGGCGGTGGTG CAACGGGGGTTACTGGGGCTGATATCAAAATTTAAAGATGGTCA ATACTATTTAGATGTTAAAGGCGGTGCTTCTGCTGGTGTATATA AAGCCACTTATGATGAAACTACAAAGAAAGTTAATATTGATAC GACTGATAAACTCCGTTGGCAACTGCGGAAGCTACAGCTATT CGGGGAACGGGCCACTATAACCCACAACCAAATTGCTGAAGTAA CAAAAGAGGGTGTGATACGACCACAGTTGCGGCTCAACTTGC TGCAGCAGGGGTTACTGGCGCCGATAAGGACAATACTAGCCTT GTAAACTATCGTTTGAGGATAAAACGGTAAGGTTATTGATG GTGGCTATGCAGTGAATAATGGCGCAGATTCTATGCCGCTAC ATATGATGAGAAAAACAGGTGCAATTACTGCTAAAACCACTACT TATACAGATGGTACTGGCGTTGCTCAAACCTGGAGCTGTGAAAT TTGGTGGCGCAAAATGGTAAATCTGAAGTTGTTACTGCTACCGAT GGTAAGACTTACTTAGCAAGCGACCTTGACAAACATAACTTCA GAACAGGGCGGTGAGCTTAAAGAGGTTAATACAGATAAGACTG AAAACCCACTGCAGAAAATTGATGCTGCCCTTGGCACAGGTTGA TCACTTCGTTCTGACCTGGGTGCGGTTTCAAGAACCGTTTCAACT CCGCTATCACCAACCTGGGCAATACCGTAAATAACCTGTCTTCT GCCCGTAGCCGTATCGAAGATTCCGACTACGCAACCGAAGTCT CCAACATGTCTCGCGCGCAGATTCTGCAGCAGGCCGGTACCTC CGTTCTGGCGCAGGCGAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTT TACTGCGT	
mRNA 서열 (T100 테일을 가정)	G*GGGAAAUAGAGAGAAAAAGAGUAAGAAGAAAUUAA GAGCCACCAUGGCACAAAGUCAUUAAUACAAACAGCCUGUCGC UGUUGACCCAGAAUAAACUGAACAAAUCCAGUCCGCACUGG GCACUGCUAUUCGAGCGUUUGUCUCCGGUCUGCGUAUCAACA GCGCGAAAGACGAUGCGGCAGGACAGGCGAUUGCUAACCGUU UUAACCGGAACAUAAGGUCUGACUCAGGCUUCCCGUAACG CUAACGACGGUAUCUCCAUGCGCAGACCACUGAAGGCGCGC UGAACGAAAUCAACAACAACCGCAGCGUGUGCGUGAACUGG CGGUUCAGUCUGCGAAUGGUACUAAUCCAGUCUGACCUCG ACUCCAUCCAGGCUGAAAUACCCAGCGCCUGAACGAAAUUCG ACCGUGUAUCCGGCCAGACUCAGUUAACCGCGUGAAAGUCC UGGCGCAGGACAACACCCUGACCAUCCAGGUUGGUGCCAACG ACGGUGAAACUAUCGAUUAUGAUUUAAAAGAAAUACAGCUCU AAAACACUGGGACUUGAUAAAGCUAAUGUCCAAGAUGCCUAC ACCCGAAAGAAACUGCUGUAACCGUUGAUAAAACUACCUAU AAAAAUGGUACAGAUCCUUAUACAGCCAGAGCAAUACUGAU AUCCAAACUGCAAUUGCGGUGGUGCAACGGGGGUUACUGG GGCUGAUUCAAUUUUAAAAGAUUGGUCAAUACUAAUUAGAU UUAAGGCGGUGCUUCUGCUGGUGUUUAUAAAGCCACUUAU GAUGAAACUACAAAGAAAGUAAUUAUUGAUACGACUGAUAA AACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGCUAUUCGGGAAC GGCCACUAUAACCCACAACCAAAUUGCUGAAGUAACAAAAGA GGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUAACUUGCUGCAGC AGGGGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAUAUACUAGCCUUGUAA AACUAUCGUUUUGAGGAUAAAACGGUAAGGUUAUUGAUGGU GGCUAUGCAGUGAAAAUGGGCGACGAUUUCUAGCCGCUACA UAUGAUGAGAAAACAGGUGCAAUACUGCUAAAACCAUAC UUAUACAGAUUGGUACUGGCGUUGCUAAACUGGAGCUGUGA AAUUUGGUGGCGCAAUUGGUAAAUCUGAAGUUGUUACUGCU ACCGAUGGUAAAGACUUAUAGCAAGCGACCUUGACAACAU AACUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAUACAGA UAAGACUGAAAAACCCACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGC ACAGGUUGAUACACUUCGUUCUGACCUGGGUGCGGUUCAGAA CCGUUUAACUCCGCUAUCACCAACCGUGGCAAUACCGUAAA UAACUGUCUUCUGCCCGUAGCCGUUACGAAGAUUCCGACUA CGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGCGCGCAGAUUCUGCA GCAGGCCGGUACCUCCGUUCUGGCGCAGGCGAACCAAGGUUCC GCAAAACGUCCUCUUAUACUGCGUUGAUAAUAGGCUAGGAGC	253

[0935]

명칭	서열	서열번호:
	CUCGGUGGCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCC CCUCCUCCCCUUCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAU AAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUUCUAG	

[0936]

표 11. 플라젤린 아미노산 서열

명칭	서열	서열번호:
ORF 서열, AA	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSALGTAIERLSSGLRINSAKDDAA GQAIANRFTANIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRV RELAVQSANGTNSQSDLDSIQAEITQRLNEIDRVSGQTQFNGVKVL AQDNTLTIQVGANDGETIDIDLKEISSKTLGLDKLNVQDAYTPKET AVTVDKTTYKNGTDPITAQSNTDIQT AIGGGATGVTGADIKFKDG QYYLDVKGGASAGVYKATYDETTKKVNIDTDTKTPLATAEATAI RGTATITHNQIAEVTKEGVDTTVAQAALAAAGVTGADKDNTSLV KLSFEDKNGKVIDGGYAVKMGDDFYAATYDEKTAITAKTTTYT DGTGVAQTGAVKFGGANGKSEVVATDGTCTYLASDLKHNFR GGELKEVNTDKTENPLQKIDAALAQVDTLRSDLGAVQNRFN SAITNLGNTVNNLSSARSRIEDSDYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQA NQVPQNVLSLLR	254
플라젤린- GS 링커- 시르콕스 포르조이 테 단백질 (CSP)	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSALGTAIERLSSGLRINSAKDDAA GQAIANRFTANIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRV RELAVQSANGTNSQSDLDSIQAEITQRLNEIDRVSGQTQFNGVKVL AQDNTLTIQVGANDGETIDIDLKQINSQTLGLDTLNVQQKYKVS DAAATVTGYADTTIALDNSTFKASATGLGGTDQKIDGDLKFD DDTTGKYYAKVTVTGGTGKDGYYEVSVDKTNGEVTLAGGATS PLTGGLPATATEDVKNVQVANADLTEAKAALTAAGVTGTASVVK MSYTDNNGKTIDGGLAVKVGDDYYSATQNKDGSISINTTKYT ADGTSKTA LNKLGADGKTEVVSIGGKTYAASKAEGHNFKAQ PDLAEAAATTENPLQKIDAALAQVDTLRSDLGAVQNRFN SAITNLGNTVNNLTSARSRIEDSDYATEVSNMSRAQILQQAGTS VLAQANQVPQNVLSLLRGGGGSGGGGSMAPDPNANPNANPN ANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN PNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN ANPNANPNKNNQNGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKN NNNEEPSDKHIEQYLKKIKNSISTEWSPCSVTCGNGIQVRIK PGSANKPKDELTDYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNS	255
플라젤린- RPVT 링커- 시르콕스 포르조이 테 단백질 (CSP)	MMAPDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN ANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNK NNQNGGQGHNMPNDPNRNVNANANNAVKNNNNEEPSDKHIE QYLKKIKNSISTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL TDYENDIEKKICKMEKCSSVFNVVNSRPVTMAQVINTNSLSLL TQNNLNKSQSALGTAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFT ANIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELAV QSANGTNSQSDLDSIQAEITQRLNEIDRVSGQTQFNGVKVL AQDNTLTIQVGANDGETIDIDLKQINSQTLGLDTLNVQQKY KVSDDAAATVTGYADTTIALDNSTFKASATGLGGTDQKID GDLKFDGTTGKYYAKVTVTGGTGKDGYYEVSVDKTNGE VTLAGGATSPLTGGLPATATEDVKNVQVANADLTEAKAAL TAAGVTGTASVVKMSYTDNNGKTIDGGLAVKVGDDYYSAT QNKDGSISINTTKYTADGTSKTA LNKLGADGKTEVVSIGG KTYAASKAEGHNFKAQPD LAEAAATTENPLQKIDAALAQ VDTLRSDLGAVQNRFN SAITNLGNTVNNLTSARSRIEDSD YATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR	256

추가 mRNA 백신

[0937]

MRK_04
SQ-030271

ATGGAAGTGCCTCATTTTGAAGGCAAACGCTATCACGACAATACTCACTGCAGTGACCTTCTGTTTT
GCCTCAGGCCAGAACATAACCGAGGAGTTTTATCAATCTACATGCAGCGCTGTATCTAAAGGCTAC
CTGAGTGCCTCCGCACAGGATGGTACACCTCCGTGATCACCATCGAGCTCAGCAATATTAAGA
GAACAAGTGCATGGTACCGACGCTAAAGTCAAACCTTATCAAGCAGGAACCTCGACAAATATAAAA
ACGCTGTGACCGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGTACACCTGCCACCAATAACAGAGCTAGGAGG
GAGTTGCCTAGGTTTATGAAGTACACTCTCAACAACGCGAAAAAACCAATGTGACGCTATCCAA
GAAACGGAAGAGGAGGTTTCTGGGGTTTCTTTAGGGGTGGGCTCTGCCATTGCTTCCGGCGTGCG
TGTATGTAAAGTTCTCCACCTCGAGGGAGAGGTTAATAAGATTAAGTCGGCCCTGCTGAGTACTAA
CAAAGCAGTGGTGTCTGCTGAGTAACGGAGTAAGTGTGTTAACATTTAAGGTGCTGGACCTCAAGA
ATTATATTGACAAACAGTTTGCTTCTTCTAAACAAACAGAGCTGTTCAATAAGTAATATTGAAA
CTGTTATTGAGTTTCAGCAGAAGAACAACAGGCTTCTTGAGATTACACGCGAGTTCAGTGTCAATG
CCGGCGTTACAACACCGGTGTCTACCTACATGCTGACGAATTCTGAGCTTCTCTCTCATAAACG
ACATGCCCCATTACGAATGACCAAAAAAACTTATGTCCAACAACGTGCAGATTGTGCGACAGCAA
TCCTATAGCATTATGTGTATCATCAAGGAAGAGGTACTCGCTTATGTTGTGCAGCTACCACTCTAT
GGTGTGATTGACACCCCTGTTGGAAGCTGCATACCAGTCCACTCTGCACCACTAACACAAAGGAA
GGGAGCAATATTTGCCTCACTCGAACCGACAGGGGGTGGTATTGCGATAATGCGGGCTCCGTGTCC
TTCTTTCCACAGGCTGAAACTTGTAAGGTACAGTCAAACCGCGTGTCTGTGATACTATGAATTCTC
TGACTCTTCCAGCGAGGTTAATCTCTGCAACGTGCACATTTTCAATCCTAAATATGACTGCAAGA
TCATGACCAGCAAGACCGACGCTCTCCAGCTCAGTAATCACTAGCCTAGGGGCCATTGTAAGCTGCT
ATGGCAAAACCAAGTGTACTGCCTCTAATAAGAACAGAGGCATAATTAACCTTTTCAAATGGC
TGTGACTATGTGTGCAATAAGGGCGTCGACACGGTCTCAGTAGGGAATACCCTCTACTACGTAAAC
AAACAGGAAGGCAATCCCTTTATGTAAAGGGCGAGCCCATCATAAATTTCTACGACCCACTTGTG
TTCCCCAGTGATGAATTCGATGCATCAATCTCCAGGTGAACGAAAAGATCAATCAATCCCTTGCT
TTTATACGAAAGTCAGATGAACCTCTGCATAACGTGAATGCTGGGAAATCTACAACCAACATCATG
ATCACTACCATCATTATTGTGATTATCGTAATTCTGCTATCCTTGATTGCTGTGCGGGCTGCTTCTGT
ACTGTAAGGCCAGATCGACGCCTGTGACCCTTTCAAAGACCAACTTAGCGGTATCAATAATATTG
CCTTTAGCAAT (서열번호:7)

[0938]

MRK_04_no AALys
SQ-038059

ATGGAAGTGCCTCATTTTGAAGGCAAACGCTATCACGACAATACTCACTGCAGTGACCTTCTGTTTT
GCCTCAGGCCAGAACATAACCGAGGAGTTTTATCAATCTACATGCAGCGCTGTATCTAAAGGCTAC
CTGAGTGCCTCCGCACAGGATGGTACACCTCCGTGATCACCATCGAGCTCAGCAATATTAAGA
GAACAAGTGCATGGTACCGACGCTAAAGTCAAACCTTATCAAGCAGGAACCTCGACAAATATAAGA
ACGCTGTGACCGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGTACACCTGCCACCAATAACAGAGCTAGGAGG
GAGTTGCCTAGGTTTATGAAGTACACTCTCAACAACGCGAAGAACCAATGTGACGCTATCCAA
GAAACGGAAGAGGAGGTTTCTGGGGTTTCTTTAGGGGTGGGCTCTGCCATTGCTTCCGGCGTGCG
TGTATGTAAAGTTCTCCACCTCGAGGGAGAGGTTAATAAGATTAAAGTCGGCCCTGCTGAGTACTAA
CAAAGCAGTGGTGTCTGCTGAGTAACGGAGTAAGTGTGTTAACATTTAAGGTGCTGGACCTCAAGA
ATTATATTGACAAACAGTTTGCTTCTTCTAAACAAACAGAGCTGTTCAATAAGTAATATTGAAA
CTGTTATTGAGTTTCAGCAGAAGAACAACAGGCTTCTTGAGATTACACGCGAGTTCAGTGTCAATG
CCGGCGTTACAACACCGGTGTCTACCTACATGCTGACGAATTCTGAGCTTCTCTCTCATAAACG
ACATGCCATTACGAATGACCAAAAAGAACTTATGTCCAACAACGTGCAGATTGTGCGACAGCAA
TCCTATAGCATTATGTGTATCATCAAGGAAGAGGTACTCGCTTATGTTGTGCAGCTACCACTCTAT
GGTGTGATTGACACCCCTGTTGGAAGCTGCATACCAGTCCACTCTGCACCACTAACACAAAGGAA
GGGAGCAATATTTGCCTCACTCGAACCGACAGGGGGTGGTATTGCGATAATGCGGGCTCCGTGTCC
TTCTTTCCACAGGCTGAAACTTGTAAGGTACAGTCAAACCGCGTGTCTGTGATACTATGAATTCTC
TGACTCTTCCAGCGAGGTTAATCTCTGCAACGTGACATTTTCAATCCTAAATATGACTGCAAGA
TCATGACCAGCAAGACCGACGCTCTCCAGCTCAGTAATCACTAGCCTAGGGGCCATTGTAAGCTGCT
ATGGCAAGACCAAGTGTACTGCCTCTAATAAGAACAGAGGCATAATTAAGACCTTTTCAAATGGC
TGTGACTATGTGTGCAATAAGGGCGTCGACACGGTCTCAGTAGGGAATACCCTCTACTACGTAAAC
AAACAGGAAGGCAATCCCTTTATGTAAAGGGCGAGCCCATCATAAATTTCTACGACCCACTTGTG
TTCCCCAGTGATGAATTCGATGCATCAATCTCCAGGTGAACGAAAAGATCAATCAATCCCTTGCT
TTTATACGAAAGTCAGATGAACCTCTGCATAACGTGAATGCTGGGAAATCTACAACCAACATCATG
ATCACTACCATCATTATTGTGATTATCGTAATTCTGCTATCCTTGATTGCTGTGCGGGCTGCTTCTGT

[0939]

ACTGTAAGGCCAGATCGACGCCTGTGACCCTTTCAAAGACCAACTTAGCGGTATCAATAATATTG
CCTTTAGCAAT (서열번호: 257)

[0940]

MRK_04_no4A
SQ-038058

ATGGAAGTGCCTCATTTTGAAGGCAAACGCTATCACGACAATACTCACTGCAGTGACCTTCTGTTTT
GCCTCAGGCCAGAACATAACCGAGGAGTTTTATCAATCTACATGCAGCGCTGTATCTAAAGGCTAC
CTGAGTGCCTCCGCACAGGATGGTACACCTCCGTGATCACCATCGAGCTCAGCAATATTAAAGA
GAACAAGTGCAATGGTACCGACGCTAAAGTCAAACCTTATCAAGCAGGAACCTCGACAAATATAAGA
ACGCTGTGACCGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGTACACCTGCCACCAATAACAGAGCTAGGAGG
GAGTTGCCTAGGTTTATGAAGTACACTCTCAACAACGCGAAGAAGACCAATGTGACGCTATCCAA
GAAACGGAAGAGGAGGTTTCTGGGGTTCTTTTAGGGGTGGGCTCTGCCATTGCTTCCGGCGTGGC
TGTATGTAAAGTTCTCCACCTCGAGGGAGAGGTTAATAAGATTAAGTCGGCCCTGCTGAGTACTAA
CAAAGCAGTGGTGTGCTGAGTAACGGAGTAAGTGTGTTAACATTTAAGGTGCTGGACCTCAAGA
ATTATATTGACAAACAGTTGCTTCCTATTCTAAACAAACAGAGCTGTTCAATAAGTAATATTGAAA
CTGTTATTGAGTTTCAGCAGAAGAACAACAGGCTTCTTGAGATTACACGCGAGTTCAGTGTCATG
CCGGCGTTACAACACCCGTGTCTACCTACATGCTGACGAATTCTGAGCTTCTCTCTCATAAACG
ACATGCCCATTACGAATGACCAGAAGAACTTATGTCCAACAACGTGCAGATTGTGCGACAGCAA
TCCTATAGCATTATGTGTATCATCAAGGAAGAGGTAAGTGTGTTAACATTTAAGGTGCTGGACCTCAAGA
ATGGCAAGACCAAGTGTACTGCCTCTAATAAGAACAGAGGCTGTTCAATAAGACCTTTTCAAATGGC
GGGAGCAATATTTGCCTCACTCGAACCGACAGGGGGTGGTATTGCGATAATGCGGGCTCCGTGTCC
TTCTTTCCACAGGCTGAAACTTGTAAGGTACAGTCAAACCGCGTGTCTGTGATACTATGAATTCTC
TGACTCTTCCAGCGAGGTTAATCTCTGCAACGTGCACATTTTCAATCCTAAATATGACTGCAAGA
TCATGACCAGCAAGACCGACGCTCTCCAGCTCAGTAATCACTAGCCTAGGGGCCATTGTAAGCTGCT
ATGGCAAGACCAAGTGTACTGCCTCTAATAAGAACAGAGGCTGTTCAATAAGACCTTTTCAAATGGC
TGTGACTATGTGTGCAATAAGGGCGTCGACACGGTCTCAGTAGGGAATACCCTCTACTACGTTAAC
AAACAGGAAGGCAAATCCCTTTATGTAAAGGGCGAGCCCATCATAAATTTCTACGACCCACTTGTG
TTCCCCAGTGATGAATTCGATGCATCAATCTCCAGGTGAACGAGAAGATCAATCAATCCCTTGCT
TTTATACGAAAGTCAGATGAAGTCTGCTAATCAAGTGAATGCTGGGAAATCTACAACCAACATCATG
ATCACTACCATCAATTATTGTGATTATCGTAATTTCTGCTATCCTTGATTGCTGTGCGGCTGCTTCTGT
ACTGTAAGGCCAGATCGACGCTGTGACCCTTTCAAAGGACCAACTTAGCGGTATCAATAATATTG
CCTTTAGCAAT (서열번호: 258)

[0941]

MRK_04_노폴리 A_3mut
SQ-038057

ATGGAAGTGCCTCATTTTGAAGGCAAACGCTATCACGACAATACTCACTGCAGTGACCTTCTGTTTT
GCCTCAGGCCAGAACATAACCGAGGAGTTTTATCAATCTACATGCAGCGCTGTATCTAAAGGCTAC
CTGAGTGCCTCCGCACAGGATGGTACACCTCCGTGATCACCATCGAGCTCAGCAATATTAAAGA
GAACAAGTGCAATGGTACCGACGCTAAAGTCAAACCTTATCAAGCAGGAACCTCGACAAATATAAGA
ACGCTGTGACCGAGCTGCAGTTATTGATGCAGAGTACACCTGCCACCAATAACAGAGCTAGGAGG
GAGTTGCCTAGGTTTATGAAGTACACTCTCAACAACGCGAAGAAAACCAATGTGACGCTATCCAA
GAAACGGAAGAGGAGGTTTCTGGGGTTCTTTTAGGGGTGGGCTCTGCCATTGCTTCCGGCGTGGC
TGTATGTAAAGTTCTCCACCTCGAGGGAGAGGTTAATAAGATTAAGTCGGCCCTGCTGAGTACTAA
CAAAGCAGTGGTGTGCTGAGTAACGGAGTAAGTGTGTTAACATTTAAGGTGCTGGACCTCAAGA
ATTATATTGACAAACAGTTGCTTCCTATTCTAAACAAACAGAGCTGTTCAATAAGTAATATTGAAA
CTGTTATTGAGTTTCAGCAGAAGAACAACAGGCTTCTTGAGATTACACGCGAGTTCAGTGTCATG
CCGGCGTTACAACACCCGTGTCTACCTACATGCTGACGAATTCTGAGCTTCTCTCTCATAAACG
ACATGCCCATTACGAATGACCAAAAAGAACTTATGTCCAACAACGTGCAGATTGTGCGACAGCAA
TCCTATAGCATTATGTGTATCATCAAGGAAGAGGTAAGTGTGTTAACATTTAAGGTGCTGGACCTCAAGA
GGTGTGATTGACACCCCTGTTGGAAGCTGCATACCAGTCCACTCTGCACCACTAACACAAAGGAA
GGGAGCAATATTTGCCTCACTCGAACCGACAGGGGGTGGTATTGCGATAATGCGGGCTCCGTGTCC
TTCTTTCCACAGGCTGAAACTTGTAAGGTACAGTCAAACCGCGTGTCTGTGATACTATGAATTCTC
TGACTCTTCCAGCGAGGTTAATCTCTGCAACGTGCACATTTTCAATCCTAAATATGACTGCAAGA
TCATGACCAGCAAGACCGACGCTCTCCAGCTCAGTAATCACTAGCCTAGGGGCCATTGTAAGCTGCT
ATGGCAAAACCAAGTGTACTGCCTCTAATAAGAACAGAGGCTAATTAACCTTTTCAAATGGC
TGTGACTATGTGTGCAATAAGGGCGTCGACACGGTCTCAGTAGGGAATACCCTCTACTACGTTAAC
AAACAGGAAGGCAAATCCCTTTATGTAAAGGGCGAGCCCATCATAAATTTCTACGACCCACTTGTG
TTCCCCAGTGATGAATTCGATGCATCAATCTCCAGGTGAACGAAAAGATCAATCAATCCCTTGCT
TTTATACGAAAGTCAGATGAAGTCTGCTAATCAAGTGAATGCTGGGAAATCTACAACCAACATCATG

[0942]

ATCACTACCATCATTATTGTGATTATCGTAATTCTGCTATCCTTGATTGCTGTGCGGGCTGCTTCTGT
ACTGTAAGGCCAGATCGACGCTGTGACCCTTTCAAAGACCAACTTAGCGGTATCAATAATATTG
CCTTTAGCAAT (서열번호: 259)

[0943]

표 12. RSV mRNA 서열

명칭	mRNA 서열	서열번호:
RSV #1	AUGGAGCUGCUCAUCCUCAAGCAAAUGCCAUCACCACUAUCCU GACCGCCGUCACUUUCUGCUUCGCCUCCGGCCAAAAUAUCACCGA AGAGUUCUAUCAGUCCACCUGCUCUGCCGUUUCUAAAGGUUACC UGUCAGCCCUUAGAACAGGGUGGUUUAUACCUCUGUUAUUACCAU GAGUUGUCCAACAUUAAAGAAGAACAAGUGCAAUGGCACAGACGC UAAGGUUAAGCUCAUCAAGCAGGAGCUCGACAAAUAUAAAAAUG CCGUCACGGAGCUGCAGUUUAUUGAUGCAGAGCACCCAGGCGACA AACAAACCGUGCACGACGCGAGCUACCCCGAUUCAUGAACUACAC CCUCAAUAAUGCAAAGAAGACAAAUGUGACGCUCUCUAAGAAGC GCAAGCGUCGCUUUCUGGGGCUUUCUUCUCGGGGUUGGGAGCGCG AUCGCAAGCGGCGUGGCUUAUCAAAGUGCUUCAUCUUGAGGG AGAAGUGAAUAAAAUCAAAAGUGCUCUGCUAUCUACAAACAAAG CCGUUGUAUCACUGUCCAACGGAGUGUCCGUGCUCACGUCCAAA GUGCUAGAUUUGAAGAAUUAUACUGAUAAAGCAGCUGCUCUUAU UGUGAACAAACAUAUGUUAUCCAUCAUAAUUGAAACAGUCA UCGAGUUUCAACAGAAAAACAUAAGACUGCUGGAGAUUACCAGA GAAUUUUCGGUUAACGCCGCGUGACUACCCUUGUAAGCACCUA CAUGUUGACAAACUCCGAACUUUUGUCACUGAUAAACGAUAUGC CUAUUACUAAUGAUCAGAAAAAAUUGAUGUCCAUAUAAUGUCCAA AUCGUCAGGCAACAGUCCUACAGUAUCAUGUCUAUUUAUAAAGGA GGAGGUCCUUGCAUACGUGGUGCAACUGCCAUAUUAACGGAGUCA UUGAUACUCCUGUUGGAAACUCCAUAACAAGCCCCUGUGCACU ACUAAACACUAAAGAGGGAUCAAAUAUUUGUCUCACUCGGACAGA UAGAGGUUGGUACUGUGAUAAUUGCUGGCUCAGUGUAUUCUUUC CACAGGCUGAAACCUGCAAGGUUCAGUCAAAACAGGGUGUUUUGC GAUACCAUGAAUUCUCUAACCCUCCCCAGUGAGGUGAACCUGUG UAAUGUGGAUAUAUUAACCCCAAGUAUGAUUGUAAGAUAUGA CCUCCAAGACGGACGUGAGUAGCAGUGUUAUACCUCCUGGGG GCCAUUGUAUCCUGCUACGGAAAAACGAAUUGUACUGCCUCGAA CAAAAAUAGGGGAUAUCAAAACUUUAGUAAUGGAUGCGACU ACGUAUUUAUAAAGGUGUUGACACAGUGUCAGUCGGCAACACA CUGUAUUACGUGAAUAAGCAAGAAGGGAAGUCGUGUAUGUCAA AGGGGAGCCUAUCAUUAUUUUUUAUGACCCACUGGUUUUCCCCA GCGAUGAGUUCGACGCCAGCAUUAUGCAGGUUAAUAGAGAAAAUC AACCAGUCCUUGGCAUUUAUUCGUAAGAGUGAUGAAUUGCUCCA UAAUGUGAACGCUGGUAAAUCCACUACCAACAUAUAGAUAAUA CCAUCAUCAUAGUAAUAUAGUAAUUUACUGUCUCUGAUCGCU GUGGGCCUGUACUGUAUUGCAAAGCCCGAGUACUCCUGUCAC CUUAUCAAAGGACCAGCUGUCUGGGAUAAACAACAUCCGCUUCU CCAAU	260
RSV # 2	AUGGAACUGCUCAUUUUGAAGGCAAACGCUAUCACGACAAUACU CACUGCAGUGACCUUCUGUUUUGCCUCAGGCCAGAACAUAAACCG AGGAGUUUUUAUCAUUCUACAUGCAGCGCUGUAUCUAAAGGCUAC CUGAGUGCGCUCGCCACAGGAUGGUACACCUCCGUGAUCACCAU CGAGCUCAGCAAUAUUAAGAGAACAAGUGCAAUGGUUACCGACG CUAAAGUCAAAACUUAUCAAGCAGGAACUCGACAAAUAUAAAAAC GCUGUGACCGAGCUGCAGUUAUUGAUGCAGAGUACACCUGCCAC CAUAACAGAGCUAGGAGGGAGUUGCCUAGGUUUUAUGAACUACA CUCUCAACAACGCGAAAAAAACCAAUGUGACGCUAUCCAAGAAA CGGAAGAGGAGGUUCCUGGGGUUUCUUUUAAGGGGUGGGCUCUGC CAUUGCUUCCGGCGUGGCUUAUGUAAAGUUCUCCACCUCGAGG GAGAGGUUAAUAAAGAUUAGUCGGCCUGCUGAGUACUACAAA GCAGUGGUGUCGUGAGUAACGGAGUAAGUGUGUUAACAUUUAA	261

[0944]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	GGUGCUGGACCUCAGAAUUUAUUGACAAACAGUUGCUUCCUA UUCUAAACAAACAGAGCUGUUCAAUAAGUAAUUGAAACUGUU AUUGAGUUUCAGCAGAAGAACAACAGGCUUCUUGAGAUUACACG CGAGUUCAGUGUCAUUGCCGCGUUACAACACCCGUGUCUACCU ACAUGCUGACGAAUUCUGAGCUUCUCUCUCAUAAACGACAUG CCCAUACGAAUGACCAAAAAACUUAUGUCCAACACGUGCA GAUUGUGCGACAGCAUCCUAUAGCAUUAUGUGUAUCAUAAGG AAGAGGUACUCGCUUAUGUUGUGCAGCUACCACUCUAUGGUGUG AUUGACACCCCGUUGGAAGCUGCAUACCAGUCCACUCUGCAC CACUAACACAAAGGAAGGGAGCAUUAUUUGCCUCACUCGAACCG ACAGGGGGUGGUUUUGCGAUAAUGCGGGCUCGUGUCCUUCUUU CCACAGGCUGAAACUUGUAAGGUACAGUCAAAACCGGUGUUCUG UGAUACUAUGAAUUCUCUGACUCUUCACGCGAGGUUAAUCUCU GCAACGUCGACAUUUUCAAUCCUAAAUAGACUGCAAGAUAUG ACCAGCAAGACCGAGCUCUCCAGCUCAGUAAUCACUAGCCUAGG GGCAUUGUAAGCUGCUAUGGCAAAACCAAGUGUACUGCCUCUA AUAAGAACAGAGGCAUAAUAAAAACUUUCAAUUGGUGUGAC UAUGUGUCGAAUAAGGGCGUCGACACGGUCUAGUAGGGAUAUC CCUCUACUACGUUAAACAAACAGGAAGGCAAAUCCCUUUUGUAA AGGGCGAGCCAUCAUAAUUCUACGACCCACUUGUGUUCUCC AGUGAUGUUCGUAUGCAUCAAUCUCCAGGUGAACGAAAGAU CAUCAAUCCCUUGCUUUUAUACGAAAGUCAGAUGAACUCCUGC AUAACGUGAAUGUGGGAUUCUACAACCAACAUAUGAUCACU ACCAUCAUUAUUGUGAUUAUCGUAUUCUGCUAUCCUUGAUUGC UGUGGGGUGCUUCUGUACUGUAAGGCCAGAUACGACGCCUGUGA CCUUUCAAAGACCAACUAGCGUAUCAAUAUUGCCUUU AGCAAU	
MRK-1 막-결합 RSV F 단백질/MRK_01 _F (전장, Merck A2 균주)/SQ- 030268	AUGGAGCUGCUCAUCCUCAAAGCAAUAGCCAUCACCACUAUCCUG ACCGCCGUCACUUUCUGCUUCGCCUCCGGCCAAAAUAUACCCGAA GAGUUCUAUCAGUCCACCGUCUCUGCCGUUUUCAAAGGUUACCUG UCAGCCUUAGAACAGGGUGUAUACCUCUGUUUUACCAUUGAG UUGUCCAACAUUAAGAAGAACAAGUGCAAUGGCACAGACGCUAAG GUUAAGCUCAUCAAGCAGGAGCUCGACAAUAUAAAAUUGCCGUC ACGGAGCUGCAGUUUAUGAUGCAGACCCAGGCGACAAACAAC CGUGACGACGCGAGCUACCCCGAUUCAGAACUACCCUCAAU AAUGCAAAGAAGACAAAUGUGACGCUCUCUAGAAGCGCAAGCGU CGCUUUCUGGGCUUUUCUCUGGGGUUGGGAGCGCAUCGCAAGC GGCUGGGCUGUAUCAAAGUGCUUCAUCUUGAGGGAGAAGUGAAU AAAAUCAAAAGUGCUCUGCUAUCUACAACAAGCCGUUGUAUCA CUGUCCAACGGAGUGUCCGUGCUCACGUCCAAAGUGCUAGAUUUG AAGAAUUAUCGAUAAGCAGCUGCUCCCUAAUUGUGAACAAACA UCAUGUCCAUCAGUAACAUAUGAAACAGUCAUCGAGUUUCAACAG AAAAACAUAAGACUGCUGGAGAUUACCAGAGAAUUUCGGUUAAC GCCGGCGUGACUACCCUGUAAGCACCUAUGUUGACAAACUCC GAACUUUUGUCACUGAUAAACGAUAUGCCUUAUACUAAUGAUCAG AAAAAUUGAUGUCCAUAUAUGUCCAAUUCGUCAGGCAACAGUCC UACAGUAUCAUGUCUAUUAUUAAGGAGGAGGUCCUUGCAUACGUG GUGCAACUGCCAUAUUAACGGAGUCAUUGAUACUCCUGUUGGAAA CUCCAUAACAAGCCCCUGUGCACUACUAAACUAAAGAGGGAUCA AAUAUUUGUCUCACUCGGACAGAUAGAGGUUGGUACUGUGAAU GCUGGCUCAGUGUAUUCUUCCACAGGCUGAAACCGCAAGGUU CAGUCAAACAGGGUGUUUUGCGAUACCAUGAAUUCUCUAACCCUC CCCAGUGAGGUGAACCGUGUAUUGUGGAUAUAUUAACCCCAAG UAUGAUUGUAAGAUAUGACCUCAAGACGGACGUGAGUAGCAGU GUUAUACCUCCUGGGGGCAUUGUAUCCUGCUACGGAACAAACG AAUUGUACUGCCUCCAACAAAAUAGGGGAUUAUCAAACUUUU AGUAAUGGAUGCGACUACGUACUAAUAAAGGUGUUGACACAGUG UCAGUCGGCAACACACUGUAUUAACGUGAAUAAGCAAGAAGGGAAG UCGUGUAUGUCAAGGGGAGCCUAUCAUUAUUUUUAUGACCCA CUGGUUUUCCCCAGCGAUGAGUUCGACGCCAGCAUAGUCAGGUU	262

[0945]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	AAUGAGAAAAUCAACCAGUCCUUGGCAUUUAUUCGUAAGAGUGAU GAAUUGCUCCAUAAUGUGAACGUGGUAUAAUCCACUACCAACAUAU AUGAUACUACCAUCAUCAUAGUAAUAAUAGUAAUUUUACUGUCU CUGAUCGCGUGGGCCUGUUACUGUAUUGCAAAGCCCCGAGUACU CCUGUCACCUUAUCAAGGACCAGCUGUCUGGGAUAAACAACAUC GCGUUCUCCAAU	
MRK-4 막-결합 DS-CAV1 (안정화된 전용합 F 단백질)/MRK_0 4_전용합 F/DS- CAV1 (전장, S155C/S290C/S1 90F/V207L)/SQ- 030271	AUGGAACUGCUCAUUUUGAAGGCAAACGCUAUCACGACAAUACU CACUGCAGUGACCUUCUGUUUUGCCUCAGGCCAGAACAUAAACCG AGGAGUUUUUAUCAAUUCUACAUGCAGCGCUGUAUCUAAAGGCUAC CUGAGUGCGCUCGCCACAGGAUGGUACACCUCCGUGAUCACCAU CGAGCUCAGCAAUAUUAAGAGAAACAAGUGCAAUGGUACCGACG CUAAAGUCAAAACUUAUCAAGCAGGAACUCGACAAAUUAAAAAAC GCUGUGACCGAGCUGCAGUUUUAUGAUGCAGAGUACACCUGCCAC CAAUACACAGAGCUAGGAGGGAGUUGCCUAGGUUUUAUGAAUACA CUCUCAACAACGCGAAAAAAACCAUUGUGACGCUAUCCAAGAAA CGGAAGAGGAGGUUCCUGGGGUUUUUUUUAGGGGUGGGCUCUGC CAUUGCUUCCGGCGUGGCUGUAUGUAAAGUUCUCCACCUCGAGG GAGAGGUUUAAUAAAGAUUAAGUCGCGCCUGCUGAGUACUACAAA GCAGUGGUGUCGUGAGUAACGGAGUAAGUGUGUUAACAUUUAA GGUGCUGGACCUCAGAAUUUAUUGACAAACAGUUGCUUCCUA UUCUAAACAAACAGAGCUGUUCAAUAAAGUAAUUAUGAAACUGUU AUUGAGUUUCAGCAGAAGAACAACAGGCUUUCUGAGAUUACACG CGAGUUCAGUGUCAUUGCCGGCGUUAACAACCCCGUGUCUACCU ACAUGCUGACGAAUUCUGAGCUUCUCUCUCAUAAACGACAUG CCCAUUACGAAUAGCAAAAAAAACUUUUGUCCAACAAACGUGCA GAUUGUGCGACAGCAAUCCUAUAGCAUUAUGUGUAUCAUAAGG AAGAGGUACUCGCUUAUGUUGUGCAGCUACCACUCUAUGGUGUG AUUGACACCCCUUGUUGGAAGCUGCAUACCAGUCCACUCUGCA CACUAAACAAAGGAAGGGAGCAAUUAUUGCCUCACUCGAACCG ACAGGGGGUGGUUAUUGCGAUAAUGCGGGCUCUGUGUCCUUCUU CCACAGGCUGAAACUUGUAAGGUACAGUCAAACCGCGUGUCUG UGAUACUAUGAAUUCUCUGACUUCUCCAGCGAGGUUAAUCUCU GCAACGUCGACAUUUUCAUCCUAAAUUAGCUGCAAGAUAUG ACCAGCAAGACCGAGCUCUCCAGCUCAGUAAUACUAGCCUAGG GGCAUUGUAAGCUGCUAUGGCAAAACCAAGUGUACUGCCUUA AUAGAACAGAGGCAUAAUUAUAAACCUUUUCAAUUGGCGUGAC UAUGUGUCGAUUAAGGGCGUGCAGACGGUCUCAGUAGGGAAUAC CCUCUACUACGUUAACAACAGGAAGGCAAAUCCCUUUAUGUAA AGGGCGAGCCCAUCAUAAUUCUACGACCCACUUGUGUUCUCC AGUGAUGAAUUCGAGUCAUAAUUCUCCAGGUGAACGAAAAGAU CAAUCAAUCCCUUGCUUUUAUACGAAAGUCAGAUAGACUCCUGC AUAAACGUGAAUGCUGGGAAUUCUACAACCAACAUCAGUACU ACCAUCAUUAUUGUGAUUAUCGUAAUUCUGCUAUCCUUGAUUGC UGUCGGGCGUGCUUCUGUACUGUAAGGCCAGAUACGACGCCUGGA CCCUUUCAAAAGACCAACUUAAGCGGUUAUCAAUAUUAUUGCCUU AGCAAU	263
MRK-5 RSV F 작제물	AUGGAACUGCUCAUCCUUAAGCCAACGCGUAACGACCAUUCU GACCGCCGUGACCUUCUGCUUCGCCAGCGGCCAGAACAUUACCG AAGAGUUUUUACCAGAGCACGUGCUCUGCCGUGAGCAAAGGUUAU CUGAGCGCUUUUAGAACUGGCUGGUACACCAGUGUUAUUAUUAU AGAGCUGUCAAAUUAUAAAAAGAAUAAUAGCAACGGGACCGAUG CCAAAGUAAAAUUAUUAAGCAGGAAUUGGACAAAGUAUAAAGAAU GCAGUGACAGAUUGCAGCUCCUGAUGCAGAGCACACAAGCUAC AAACAAUCGCGCUCGCCAGCAGCAACAGCGGUUUUAGGGUUC UGCUAGGGGUGGGGUCAGCCAUUGCCUCUGGAGUGGCAGUGUCC AAAGUGCUGCAUCUGGAAGGGGAAGUUAACAAGAUAAAAUCCGC ACUCCUCAGCACCAUUAAGCCGUGGUCUCCUGUCCAUGGAG UAUCAGUUUUGACAAGCAAGGUGCUGGACCUGAAGAAUUAUAUA GAUAAAGCAGUUAUCGCCAAUAGUGAAUAAACAGUCAUGCUCAAU UAGCAACAUAUGAGACAGUUAUCGAAUUCAGCAGAAAAUAAUA	264

[0946]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	GGCUUCUGGAAAUAACUCGCGAAUUCUCAGUAAAUGCCGGAGUG ACCACACCCGUAUCGACUUAUAUGCUUACAAACUCUGAACUGUU GUCCUUGAUUAAACGAUAUGCCAAUAACAAUGACCAGAAGAAGC UAAUGAGCAACAAGUGGCAGAUUGUAAGACAGCAGUCUUAACUA AUAUAGUCUAUAUAAAAGAGGAGGUGUUGGCAUAUGUGGUGC AACUGCCUCUCUAUGGCGUGAUCGAUACUCCUUGCUGGAAGUUA CAUACAUCUCCACUGUGUACAACUAUAACUAAGGAGGGUAGCAA UAUUUGUCUGACACGCACAGAUCCGGGUUGGUUAUUGCGACAACG CGGGCAGUGUGAGCUUUUCCUCAGGCCGAAACUGUAAGGUU CAAUUAAUCGGGUUUUUUGCGACACAAUGAACAGCCUGACCCU UCCGUCCGAAGUUAUUUUUGGCAACGUCGACAUCUUAUCCUA AAUAUGACUGCAAAAUAUGACUUCUAAAACCGACGUAUCCAGC UCAGUGUAACAAGCCUUGGGGCAUUGUAAGCUGCUAUGGCAA GACGAAGUGCACCUCUAGUAACAAGAACCAGGGGAUUAUUAAGA CUUUUUCGAACGGAUGCGAUUACGUCUCCAACAAAGGCGUCGAU ACUGUGUCCGUGGGAAACACCCUCUACUAUGUGAACAGCAGGA AGGCAAAAGCCUCUACGUCAAAGGAGAGCCUAUCAUCAAUUUCU ACGACCCUCUAGUAUCCCUUCAGACGAAUUGACGCAUCAAU UCCCAGGUGAACGAGAAAAUAAAUCAAAGCUUAGCCUUUAUCCG CAAGAGUGAUGAGUUGCUUACAACGUCACGCCGGCAAAUCAA CCACUAAU	
MRK-6 RSV F 작제물	AUGGAACUCUUGAUCCUGAAGGCUAAUGCAAUACAACAAUUCU GACAGCAGUCACCUUUUGCUUCGCCAGCGGACAGAAUUAUACGG AGGAGUUUAUCAUCUACCUUGAUGGCCGUGAGCAAGGGGUAC CUGUCUGCCUGAGGACGGGAUGGUACAUCCGUGAUCACCAU CGAGUUGUCUAACAUAUAAAAGAACAAGUGCAACGGAACUGACG CCAAGGUGAAGCUCAUUAAGCAAGAGCUCGACAAAUUAAGAAU GCGGUUACAGAACUACAGCUACUAAUGCAGUCCACACAGGCAAC CAUAACCGAGCAGUCAGCAGCAGCAACGCUUCCUUGGCUUCC UGCUCGGGGUUGGCUUGGCAUUGCAUCCGGAGUGGCUUUC AAGGUUUUGCACCUCUGAGGGAGAGGUCAAUAAGAUCAAGAGCGC CCUCCUGUCAACUAUAUAGGCCGUGGUCAGCCUUUCCAACGGUG UUUCUGUGUUAACCUCAAAAGUGCUCGACCUUAAAAACUAUUC GAUAAGCAGCUGCUGCCAUAGUGAACAAACAGUCCUGUUCUAU CAGUAAUAUCGAGACAGUGAUCGAAUCCAGCAGAAGAACAAC GUCUGCGGAAAUUACAAGGGAGUUCAGCGUAAACGCGUGGAGUC ACAACCCCGUGUCCACUUAUACUGCUGACCAAUUCCGAGCUGCU GAGUUUGAUUAUUGAUUAGCCAUUACGAACGAUCAGAAGAAAC UGAUGUGGAUUAUUGUUCAGAUUCGUUAGGCAGCAGUCUUAUAGC AUCAUGAGUAUUAUCAAGAGGAGGUCCUCGCCUAUGUGGUUCA GCUGCCUCUCUACGGCGUUAUAGACACCCAUUGCUGGAAGCUUC ACACCUCUCCUCUGUGUACGACCAUAUCAAAGGAGGGCUAAAC AUUUGCCUUAACCGCACAGAUAGAGGAUGGUACUGCGAUAAUUGC UGGCUCUGUGUCUUCUUCUUCUACAGGCCGAAACAUUAAGGUAC AGUCCAAUAGGGUAUUUUGCGACACCAUGAACUCCCUAACCUUA CCAAGUGAAGUGAACCUUGCAUUGUGGACAUCUUUAACCCGAA GUAUGACUGCAAAAUAUGACUCCAAGACAGACGUGUCCAGUA GUGUGAUUACCUCACUGGGCGCAUUCGUUUAUGCUAUGGGAAG ACAAAGUGCACCGCAAGCAACAAGAAUUGGGGCAUCAUCAAAC CUUCAGUAACGGUUGUGACUUGUUAUCAAACAAGGGAGUCGAUA CCGUGUCGGUGGCAUACUUCUUAACUACGUGAAUAAACAGGAG GGGAAUACUGUAUGUGAAAGGUGAGCCGAUCAUUAACUUUA CGACCCUCUGUGUUCUCCUCCGAUGAGUUCGACGCAUCCAUA GUCAGGUCAAUGAGAAAAUACCAAUUCUCGCCUUAUUAAGA AAUUCUGACGAAUUAUCUGAGUGCCAUUGGAGGAUUAUUCGGGA GGCUCACGAGGACGGGACGGCUUACGUCGAAAGGAUGGAGAAU GGGUCCUACUGAGCACAUUUCUA (상기 밑줄친 영역은 폴드온을 코딩하는 서열을 나타낸다. 상기 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)	265

[0947]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
MRK-7 RSV F 작제물	AUGGAGCUCCUGAUCUUGAAGGCGAAUGCCAUAACACCAUCCU CACCGCAGUAAACUUCUGUUUCGCAAGUGGCCAGAAUAUACAG AAGAGUUCUAUCAGUCAACCGUGAGCGCAGUCUCAAAGGGGUAU UUUACAGCACUGAGAACCGGUUGGUUAUACAGUGUUUAUACA AGAGCUGAGUAACAUAAGGAGAAUAAGUGCAACGGCACUGACG CCAAGGUCAAGCUCAUAAACAGGAACUCGAUAAAUACAAGAAC GCUGUCACUGAACUGCAGCUGCUGAUGCAAAGCACCCCGCCACC AACAAUAGGGCCCGCAGAGAGCUUCCUAGAUUUUAUGAACUACAC UCUGAACACGCCAAAAAGACCAUUGUAACACUGUCAAAAGAAAC AGAAACAGCAGGCUAUUGCAAGCGGUGUGGCUUGUCUAAAGUG CUGCAUCUCGAGGGGGAGGUCAACAAGAUCAAAUCCGCAUUGCU CAGCACCAACAAGGCUGUGGUGAGCCUGUCCAAUGGUGUCUCAG UGCUCACCAGCAAAGUGCUGGACCUGAAGAAUUAUUGAUAAG CAGCUGCUACCAUAGUCAACAAACAGUCAUGCUCAUAUCUAA UAUUGAGACUGUCAUCGAGUCCAACAGAAGAACAUCGCCUGC UGGAGAUUACCAGGGAGUUCUCAGUCAAUGCCGGGGUCACGACA CCCGUUAGUACUUAUUGCUUACCAACUCCGAGCUUCUCUCUUU GAUCAUAGACAUGCCAAUUAUACGACAGCAGAAGAAGUUGAUGU CUAACAAUGUACAGAUUCGUUCGCCAGCAGUCCUAUCCAUAUUG UCGAUUAUUAAGAGGAGGUUCUUGCAUACGUCGUGCAGUUGCC AUUAUUGGAGUCAUCGACACCCCGUGGAAACUGCAUACGU CACCAUUAUGCACCACGAUAACAAGGAGGGCAGUAAUUAUUGU CUUACACGGACUGAUCGAGGCUUGGUUAUUGGAUAACGACGGCUC GGUGUCAUUCUUCCACAGGCUGAAACCGUAAGGUGCAAUCUA AUAGGGUGUUUUGCGAUACCAUGAAUUCUGACUCUGCCAGU GAGGUCAAUUUGUAACGUGGACAUCUUAACCCAAAGUACGA CUGCAAGAUAUGACAUCUAAGACAGAUGUGUCAUCCAGCGUUA UCACGAGCCUGGCGCUAUAUGUCUCCUGUACGGCAAGACCAAG UGCACCGCUAGCAACAAGAAUCGGGGAUUAUCAAACCUUUUC UAACGGUUGUGACUACGUGAGCAACAAGGGGGUGGAUACCGUCU CAGUCGGUAACACCCUGUACUACGUGAAUAAACAGGAGGGGAAG UCAUUGUACGUGAAGGGUGAACCUAUAUCAACUUAUUGACCC CCUCGUCUCCCAUCAGACGAGUUGACGCGUCCAUUCUCAGG UGAAUGAGAAGAUUAACAGAGCCUGGCUUUUAUCCGCAAAUCA GACGAACUACUGCACAUAUGUACACGUGGCAAGAGCACAACAA UAUAAUGAUACAACCAUCAUCAUCGUCAUUAUUGUGAUCUUGU UAUCACUGAUCGUGUGGGGCUCCUCCUUAUUGCAAGGCUCGU AGCACCCUGUCACCCUCAGUAAAGAUACGUGUCAGGGAUCAA UAAUAUCGCGUUUAGCAAC	266
MRK8 RSV F 작제물	AUGGAAUUAUUAUUUUGAAGACAAAUGCUAUAACCGCAUACUA GCGGCUGUGACUCUUUGUUUCGCAUCAAGCCAGAAUAUACAGAA GAAUUUUUAUCAAUCCACCGCAGCGCUGUAUCGAAAGGUUACCUC AGCGCGCUUAGGACAGGAUGGUUAUACUCCGUUAUCACGAUUGAA CUGAGUAAUAUCAAGGAAAACAAGUGUAACGGAACAGACGCCAAG GUCAAACUUAUUAACAAGAACUGGACAAGUAUAAGUCUGCAGUG ACCGAAUUGCAGCUCUGAUGCAGAGUACCCUGCAACUAACAAC AAGUUUUUGGGCUUUCUGCAAGGCGUGGGUAGCGCAUCGCCUCC GGAUUCGCGGUCUCCAAGUGUUGCACCUGGAGGGAGAAGUUAAC AAGAUCAAAUCGGCUCUGUUGAGUACCAACAAGGCAGUGGUGUCA CUGAGCAACGGUGUAAGCGUGUUAACAAGCAAGGUUAUUGGACUUA AAGAACUUAUUGACAAACAGCUGCUCUCCCAUCGUGAACAAACAG AGCUGCUCAAUCUCCAUAUAGAGACGGUGAUAGAGUCCAGCAA AAAAAUAAUCGGCUCCUUGAGAUACCCGCGAAUUCUCAGUUAU GCCGCGUCACAACUCCGGUGUCUACAUACAUGCUGACCAACUCG GAGCUGUUAUCCUUAUUAUUGACAUGCCCAUCACCAUUGAUCAA AAAAACUGAUGUCAAAUAACGUCCAGAUAGUAAGACAGCAGAGC UACAGCAUCAUGUCGAUUAUCAAAGAGGAGGUGCUGGCGUACGUG GUGCAGCUGCCCGUGUAUGGGGUGAUUGACACCCUUGUUGGAAG CUGCACACCUCUCCACUAGUACUACCAUAACCAAGGAAGGAUCC AACAUUCGCCUUAACCGCACCGAUAGGGGAUGGUUAUUGGACAAC	267

[0948]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	<p>GCCGGAUCCGUCAGCUUCUUUCCACUUGCCGAAACUUGCAAGGUU CAGUCAAAACCGGUGUUCUGCGAUACAAUGAAUUCUUUACCUUG CCCAGCGAAGUUAUUCUCUGUAAUUAUGACAUCUUUAACCCCAA UACGAUUGCAAAAUUAUGACGUCAAAAACCGAUGUCAGUUAAGC GUUAUACACAGCUUGGGUGCUAUCGUUUAUGCUAUGGCAAAACC AAGUGUACGGCUAGUAACAAAACCGCGGAUAAUUAAGACAUC AGCAAUGGUUGCGACUACGUUAUCAAUAAGGGUGUCGACACCGUU UCCGUGGGCAAUACGCUGUACUAGUUAUAAACAGGAAGGCAAG UCACUGUAUGUUAAGGUGAACCACUACUACUUCUACGACCCC CUGGUUUUCCCCUCCGACGAGUUUGAUGCCAGCAUACACAGGUU AAUGAAAAAUAAACGGCACAUUGGCGUUUAUCAGAAAGUCUGAC GAGAAACUUCAUAAACGUGGAAGACAAGAUAGAAGAGAUUUUGAG CAAAAUUCUACUUAUUGAGAACGAGAUCCGACGGAUCAAAGGCU UAUUGGGGAG (상기 밑줄친 영역은 GCN4 를 코딩하는 영역을 나타낸다. 상기 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)</p>	
MRK9 막-결합 RSV G 단백질	<p>AUGUCUAAAAACAAGGACCAGCGCACUGCUAAGACGCGUGGAACG CACAUGGGAUACCCUGAACCAUCUGUUAUUAUUAUCCAGCUGCC UUCUACAAGCUAAACCUUAAAAGUGUUGCACAUAUACACUCAGC AUCCUGGCAAUGAUUAUUUAACAUAUCCUGAUCAUAGCCGCAAU CAUUAUUUAUCGCCUCAGCAAAUACAAAGUUAACCCGACCAAG CCAUAUCCAGGACGCUACAUCCAAUAUAAAAACACCAACCU ACAUAUCUCACUCAGAACCCGACGUGGGCAUUAACCAUCCAA CCCUUCCGAGAUACCCUCUCAAUACCAUUAUUCGCCUCUACU ACCCCGGGAGUAAAGAGCACUUCUACAGACACAACCGUUAAC UAAAAAUACCAACCAACUACAGACUACGCCUUCGAAACCAACGA CUAAACAGCGCAAAAUAAAGCCUCCAUCCAACCGAAUAACGAC UUUAUUAUCGAAGUCUUUAACUUAUGUGCAUGCAGUAUUUGCUC CAUUAUUAUUAUUAUUGCUGGCUAUCUGCAAGAGAAUCCCUAACA AGAAGCCUGGAAAGAAGACAACGACAAGCCAACUAAGAAGCCG ACACUUAAGACUACCAAAAAGACCCUAAAGCCGACAGUACCAA GAGCAAGGAGGUUCCCAACCAAGCCUACAGAGGAGCCGACUA UUAACAACAACAAGACCAACAUAUACCAACCCUGCUUAUUAU AAUAUUAUACCGAAACCCAGAGCUGACGUCCAGAUUGGAGACGU CCAUCCACAUCUCCGAAGGGAUCCUAGUCCAGCCAGGUGA GCAACAACUAGAAUACCCGUCACCCUUAUACCUCCUAAUA CCCCCGGCGAG (상기 밑줄친 영역은 막통과 도메인을 코딩하는 영역을 나타낸다. 상기 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)</p>	268
MRK11 절단된 RSV F 단백질 (도메인외 단독); Ig 분비 펜타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 작제물	<p>AUGGAGACGCCUGCCCAGCUGCUGUUCUGCUGUUGUUGGGCU GCCAGUACUACUGGGUUUGCAAGCGGACAAAACAUUACCGAAG AGUUCUAUCAAUCCACAUGCUCUGCAGUGUCUAAAGGGCUACCU AGUGCAUUAACGAACCGGGUGGUUAACGAGUGUAAUACCAUUGA GCUGUCCAACAUAAGAAGAACAAGUGCAAUGGGACUGAUGCCA AGGUGAAACUUAUCAAACAAGAGCUCGACAAGUAUAAGAAGGCC GUGACCGAACUACAACUCCUGAUGCAAUCGACUCAGGCUACUAA CAACAGAGCUCGGAGGGAGCUGCCCAGAUUCAUGAAUUAUACCU UAAACAACGCUAAAAAAACAAUUGUAGCCUAGUUAAGAAGCGG AAACGAAGGUUCCUGGGCUUCCUGCUCGGUGUGGGGUCUGCAAU AGCAAGCGGCGUCGUCUGUCCAAGGUCCUACUUAAGAAGGUG AGGUCAAUAAGAUCAAGUCCGCUUCCUUCUACCAACAAGGCA GUGGUGAGCCUGUCUAAACGUGUGUCCGUGCUGACAUCGAAGGU ACUGGACCUGAAAAACUACAUCGACAAGCAGCUGCUGCCUUAUUG UGAAUAAAGCAAUCCUGCAGUAUCUCCAACAUAUGAGACAGUGAUU GAUUAUCAGCAAAAGAACAACUUGUUGUUGGAGAUACAAGAGA AUUCAGUGUUAUUGCCGGCGUUAACACUCCCGUGUCGACAUACA UGCUAACAAUAGCGAGCUGCUAUCUCUACUUAUUAUGAUUGCCU AUCACCAUAGACCAAGAAAAACUUAUGUCCAUAACGUGCAGAU AGUCAGGCAGCAGUCCUACAGCAUUAUGAGCAUAAUUAAGAGG</p>	269

[0949]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	<p>AAGUGUUGGCUUACGUCGUCCAGCUUCCACUGUAUGGCGUGAUC GAUACCCCUUGUUGGAAGCUGCAUACUCCCCCUUUGUACAAC UAAUACCAAAGAAGGGAGUAAUUAUGCCUCACAAGGACUGACA GAGGUCUGGUACUGCGACAACGCCGGGAGCGUCAGCUUUUCCCCG CAGGCCGAGACAUGUAAGGUGCAGAGCAACCGUGUCUUUUGCGA CACCAUGAAUAGCCUGACUUUGCCAAGUGAGGUCAACCUUUGCA ACGUGGAUUAUUUUAAACCUAAGUACGAUUGUAAGUAUAUGACA UCCAAAACCGAUGUUAAGUAGCUCCGUGAUCACUUCGUGGGUGC GAUAGUUAGCUGCUAUGGAAAGACAAAGUGUACCGCAAGUAACA AGAACCGCGGGAUUAUUAACAACUUUAGCAAUGGGUGCGACUAC GUUAUCAAACAAGGGGGUGGAUACAGUCAGCGUGGGAAACACACU UUACUACGUUAACAAGCAGGAAGGGAAAUCCUUUAUGUGAAGG GAGAACCAUUUAUACAACUUUAUGAUCCCCUCGUGUUCCAAGU GAUGAAUUCGACGCAAGCAUCUCGCAGGUGAACGAGAAAAUCA UCAGAGUCUAGCUUUAUAAGGAAGUCUGAUGAACUGCUUAGUG <u>CCAUUUGCGGGUACAUACCGGAAGCCCCACGCGACGGUCAGGCU</u> <u>UACGUGAGGAAGGACGGCGAGUGGGUUCUGCUGUCCACUUCCU</u> U(상기 제 1 밑줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드를 코딩하는 영역을 나타내고, 제 2 밑줄친 영역은 폴드온을 코딩하는 영역을 나타낸다. 상기 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)</p>	
MRK12 DS- CAV1 (비-막 결합된 형태); Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형됨	<p>AUGGAGACUCCCGCUCAGCUGCUGUUUUUGCUCCUCCUUAUGGCUG <u>CCGGAUACCACCGGCUUUGCCUCUGGACAGAACAUAACCGAGGAA</u> UUCUUCAGUCGACUUGUUCGCGAGUCUGAAGGGGUACCUGAGU GCCUGCGCACCGGGUGGUACACCAGUGUUAUCACUAUUGAGCUG UCCAAACAUUAAAGAAAAUAAGUGUAAUUGGAACUGACGCGAAGGUG AAGUUGAUAAAACAGGAGCUGGAUAAAUACAAGAAUGCAGUGACC GAACUGCAGCUCUGAUGCAGUCCACUCCAGCAACAAUAAUUCGC GCGAGACGCGAACUCCCCGCUUUAUGAACUACACUCUGAAUAAU GCGAAGAAAAACGAAUGUGACACUAAGUAAGAAAAAGAAAACGGCGA UUUCUUGGGUUCUGCUCGGGGUGGGAUUCGCAUAGCAAGCGGG GUGGCGGUAUGUAAAGUCCUUCACCUAGAAGGGGAGGUGAACAAA AUUAAAGAGUGCCUGCUGAGCACCACAAAGGCUUGGGUUUACUG UCAACGGGAGUAAGCGUGCUAACAUUUAAAGUCUUGGACCUGAAG AAUUAUUAUGACAAGCAGCUCUCCGCAUUCUACAACAAACAGUCA UGUCCAUUAGCAACAUCGAAACAGUCAUUGAGUUUCAGCAAAAA AACAACCGCCUCCUUGAGAUUACGCGUGAGUUUCCGUCUAAUGCU GGAGUCACGACACCGGUGUCCACUUAACUUGCUGACUAAACAGCGAA CUCCUGAGCCUAAUCAAUGACAUGCCAUUACUAAACGACAGAAA AAUUGAUGUCCAAUAACGUGCAGAUAGUGCGCCAGCAAUCUUAAC UCCAUAAUGUGCAUUAUCAAGGAGGAAGUCCUGGCGUACGUUGUU CAGCUGCCGUGUAUGGUGUGAUAGAUACGCCAUGCUGGAAACUG CACACAUCCCCCUUUGCAACGAAUACUAAAGAGGGGAAGUAAC AUUUGCUUGACCAGAACAGAUCCGGGCGUGUACUGCGACAACGCU GGUAGUGUGUCAUUUUUCCCCCAGGCAGAAACGUGUAAAGUCCAG AGCAUCCGCGUGUUCUGCGACACAAUGAACUCACUUAUUUGCCC UCAGAGGUCAAUUUGUGUAAUGUGGAUAUCUUAACCCGAAAUAC GAUUGUAAGAUUAUGACGAGCAAAACAGACGUGUCUUAUCAGUG AUAACAAGUCUGGGCGCAUAGUGUCAUGCUAUGGUAAGACUAAG UGCACUGCCUCCAAUAAAAACCGCGGCAUCAUCAAGACAUUUUCA AAUGGAUGCGACUACGUGUCAACAAGGGCGUCGACACAGUAAGC GUUGGGAACACCCUAUACUACGUAACAAGCAGGAGGGGAAAAGC CUAUACGUGAAAGGCGAGCCAAUCAUCAAUUUCUACGAUCCACUG GUCUUUCCAAGUGACGAUUUGAUGCCAGCAUAUCGCAGGUGAAC GAGAAAAUAAUACAGUCACUCGCCUUAUCAGGAAGUCAGAUAGAG GUGCUGUCCGCCAUCGGAGGAUACAUUCCAGAAGCCCCACGCGAC <u>GGCCAGGCAUACGUGCGGAAGGACGGCGAAUUGGUCCUUUGAGC</u> <u>ACUUUUCUA</u>(상기 제 1 밑줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드를 코딩하는 영역을 나타내고, 상기 제 2 밑줄친 영역은 폴드온을 코딩하는</p>	270

[0950]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	영역을 나타낸다. 상기 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)	
MRK13 MRK-5 Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 작제물	<p><u>AUGGAGACUCCAGCCCAAUACUGUUCUGCUACUCCUUUGGCU</u> <u>GCCCGAUACUACUGGAUUCGCUUCGGGUCAGAAUUAUACAGAGG</u> AGUUCUACCAAAGUACUUGCUCUGCAGUCUCCAAGGGAUACCGU UCCGCUUGCGGACGGGAUGGUUAUACCAGUGUUAUACGAUCGA GUUGAGCAACAUCAAGAAGAACAAUUGUAAUGGAACAGAUGCCA AGGUGAAACUGAUCAAAACAGGAGUUGGAUAAUUAAGAAUGCU GUCACCGAACUGCAGCUAUUGAUGCAGUCCACCCAGGCUACCAA CAACCGGGCCAGGCAGCAACAACAGAGAUUUUUGGGUUUCUUGC UGGGCGUGGGGUCUGCCAUCGCUUCAGGGUGGCCGUGAGUAAA GUCCUGCACCUUGGAAGGCGAAGUCAACAAGAUCAAGUCUGCAUU ACUAAAGUACCAAUAGGCGUGUAGUUAGCCUGUCCAAUGGGGUGA GUGUGCUUACUUCUAAGGUACUGGACCUAGAAGUACAUCGAC AAGCAACUACUACCCAUUGUAAAUAAGCAGUCAUGUAGCAUAUC AAACAUCGAGACAGUGAUCGAAUUUAACAGAAGAAUAACCGGC UGUUGGAGAUAAACAGGGAGUUCUCUGUAAAUGCCGGCGUGACG ACCCGUCUACGACCCUACAUGCUCAGAAUAGCGAGUUGCUUUC CCUGAUUAAUGAUUAGCCGAUUAACAAUAGCAGAGAAGAGCUGA UGAGUAAUAAUGUCCAAUUGUCCGUCAGCAGAGCUAUUCGAUU AUGUCCAUCAUCAAGGAGGAAGUCUUAAGCCUUAUGUGGUGCAGCU CCCCUCUACGGAGUGAUUAGACACCGUGUGGAAGCUGCACA CCUCCCCUUUGUGUACAACCAAUACCAAGGAGGGCUCCAACAUC UGCCUUACUAGGACCGACAGGGGAUGGUUAUUGCGACAACGCCCG GUCCGUCUCAUUUUUCCUCAGGCGAAACCGUUAAGGUACAGU CGAAUCGAGUGUUUUGUGACACUAUGAACAGCCUGACCUUGCCU AGCGAGGUGAAUCUGUGUAACGUUGAUUUAUACCCUAAGUA UGACUGUAAGAUAUGACUUAACAAACUGAUGUCUCCUCAAGCG UGAUCACCUUUUGGGCGCCAUCGUGUCAUGCUACGGAAAGACG AAGUGCACCGCCUCUAACAAGAACCGAGGGAUCAUAAAACAUU CUCCAAUGGUGUGAUUACGUCAGUAACAAGGUGUGGACACAG UCUCCGUGGGCAAUACGUUAUUAUUGUGAAUAAGCAGGAGGGA AAAAGUCUCUAUGUGAAGGGUGAACCGAUAAUCAAUUUCUACGA UCCCUUGGUGUUUCCAAGCGACGAGUUCGACGCCUCGAUCAGCC AGGUGAACGAGAAAAUCAACCAGUCUUUGGCAUUAUCCGCAAG AGCGACGACUACUGCAUAACGUGAACGACGAGGCAAGAGUACUAC CAAU (상기 밀줄친 영역은 를 코딩하는 영역을 나타낸다 인간 Igκ 신호 펩타이드, 상기 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다)</p>	271
MRK14 MRK-6 Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 작제물:	<p><u>AUGGAGACUCCCGCUCAGUUGUUGUUCUGCUACUGCUGUGGCU</u> <u>CCUGAUACAACCGGAUUGCUAGUGGGCAGAAUUAUACCGAAGAA</u> UUCUUAUCAGAGCACUUGCAGUGCAGUGUCCAAAGGAUUAUUGAGC GCCUGCGCACUGGGUGGUACACAAGUGUCAUCACAAUCGAGCUA AGUAAACAUUAAAAAACAUAUGCAACGGGACUGACGCAAGGUC AAACUCAUUAAGCAAGAACUUGACAAUUAUAGAACGCUUGUACA GAGUUGCAGCUGCUAAUGCAAAGCACUCAGGCUACCAAUAACCGA GCGAGACAGCAGCAGCAACGUUUCUGGGUUUCCUGUUAAGGUGUG GGUAGCGCAAUUGCCAGUGGUGUAGCCGUGUCCAAGGUGCUGCAC CUGGAAGGGGAAGUGAAUAGAUAAGUCUGCACUGCUGUCCACC AAUAAAGCGGUCGUUUCGUGUCUAACGGCGUCUCGGUCCUAACA AGUAAAGUUCUGGAUUUAAAGAACUAUAUUGAUAAAGCAAUUGCU GCCUAUCGUAAAUAGCAGAGUUGCAGCAUUAAGCAAUUCGAGAC AGUGAUAGAAUUAUCAGCAAAAGAACAAUCGAUUAUCUGAAAUCAC ACGCGAAUUCAGUGUCAUUGCCGGGGUUACAACCCUGUGUGCAG CUACAUGCUUACCAAUCCGAGCUUCUGUCUUAUUAACGAUUA GCCAUCACGAACGAUCAGAAAGAAACUGAUGUCAAAUAAACGUCCA AAUUGUGCGGCAGCAAAGCUACAGUAUCAUGAGCAUCAAAAGA GGAGGUGCUCGCCUUAUGUGGUCCAAUUGCCGCUUAACGGGGUCAU UGAUACACCCUGUUGGAAGCUCAUACAUCCCCACUUUGUACAAC</p>	272

[0951]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	<p>GAUUAACCAAGGAGGGGUCUAAACAUUUGUCUGACCCGGACCGACAG AGGCUUGGUAUUGCGAUAAUGCUGGAAGCGUUAGUUUCUUUCCUCA GGCAGAAACAUGCAAGGUGCAGUCAAACAGAGUUUCUGUGACAC CAUGAAUUCUUUGACGCUGCCUUCAGAAGUGAAUCUGUGUAACGU GGAUAUCUUUAAUCCGAAGUACGAUUGUAAAAUUAUGACUAGCAA GACAGAUGUCUCGUCCUCUGUGAUCACUAGCCUGGGAGCGAUUGU GAGCUGUUAUGGUAAAAACAAAGUGUACUGCUAGCAAUAAGAACAG GGGGAUUUAUCAAACCGUUCAGUAACGGCUGUGAUUACGUAUCCAA CAAGGGGGUGGACACCGUGUCAGUCGGGAACACGCUCUACUACGU GAACAAGCAGGAAGGUAAGUCGCUAUACGUGAAGGGGGAACCCAU AAUCAAUUUUCUACGAUCCGCUCGUGUUUCCUAGCGACGAAUUCGA CGCAUCUAUCAGCCAGGUGAACGAGAAGAUCAAUCAGAGUCUGGC CUUCAUCCGCAAGUCCGACGAGCUGCUUAGUGCUAUCGGAGGUUA UAUCCUGAGGCCCCGAGGGACGGCCAAGCGUAUGUGAGAAAGGA CGGGGAUUGGGUACUGUUGUCAACUUUCCUA (상기 제 1 밀줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드를 코딩하는 영역을 나타내고, 상기 제 2 밀줄친 영역은 폴드온을 코딩하는 영역을 나타낸다. 상기 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)</p>	
MRK16 MRK-8 Ig 분비 펩타이드 신호 서열을 포함하도록 변형된 작제물:	<p>AUGGAGACACCGCCCAACUUCUGUUCUUCUUUUGCUCUGGCU CCUGACACAAACCGGCUUCGCAUCUUCACAAAACAUCACGGAAG AGUUUUACCAGAGCACAUGCUCGCGGUCUCUAAAGGCUAUCUU UCUGCCCUGCGGACUGGCUUGUAUACCAGCGUCAUCACCAUAGA GCUGUCAAAACAUAAGGAGAACAAAGUGUAACGGCACUGACGCCA AGGUCAAGCUUAUAAAGCAGGAACUGGACAAGUAUAAGAGUGCU GUUACCGAGCUCAGUUGCUUAUGCAGUCCACCCCCGCAACAAA CAAUAAAUUUCUGGGCUUUCUACAGGGCGUCGGAAGCGCCAUCG CAAGCGGCAUCGCGUGAGCAAGGUGUUGCAUCUGGAGGGGAGAG GUGAAUAAGAUAAAGAGUGCUCUGCUUUCACUAACAAAGCCGU GGUGAGCCUGAGCAAUGGCGUAUCUGUUCUGACUUCUAAAGUCC UGGAUCUAGAAGACUAUAUCGACAAGCAGCUCUUGCCCAUUGUC AACAAACAGUCCUGCUCAUUUCCAAUUAUGAGACCGUCAUUGA GUUCCAACAGAAAGAAUAAACCGUUGCUGGAAAUUACAGGGAAU UCAGUGUUAUUGCCGGUGUAACCAACCCUGUGAGCACCUAUAUG CUCACCAACUCUGAACUGCUGAGUCUGAUUAACGAUAUGCCCAU UACUAAUGAUCAGAAAGAAACUAAUGAGUAACAAUGUCCAGAUAG UUCGGCAGCAGUCAUAUCCAUUAUGAGUAUAAUCAAGGAGGAA GUGCUAGCCUACGUAAGUUCAGCUCUCCUUCUACGGCGUUUAAGAC ACGCAUGUUGGAAGCUGCAUACGAGUCCUCUGUGCACUACAAA UACCAAGGAGGGCAGUAACAUUGCUUGACUAGAACUGAUAGAG GCUGGUACUGCGACAAUGCAGGCUCGUGUCAUUCUUUCCUCUC GCCGAGACGUGUAAAGUGCAGAGUAACAGAGUGUUUUGUGACAC AAUGAACUCAUUGACCCUGCCUAGCGAAGUGAACUUAUGCAACA UCGACAUUUUUAACCCAAAAUACGAUUGCAAGAUUAUGACCUCU AAGACUGACGUAUCUUAUCCGUCUAUACUUCUCUAGGAGCGAU CGUGAGCUGCUACGGUAAGACUAAUUGCAGCGCUAGUAAUAAAA AUAGAGGUUAUCAUUAAGACUUUUAUGAACGGUUGCGAUUAUGUG UCAACAAGGGAGUCGACACUGUUUCAGUGGGCAAUACUCUCUA CUACGUUAACAAACAGGAGGGUAAAUCCCUUUAUGUGAAAGGGG AACCCAUCAUUAUUUUUUAUGACCCACUUGUGUUUCCUAGUGAC GAGUUUGACGCUUCAAUCAGUCAAGUGAACGAAAAAUUAUUGG CACGCUCGCGUUUAUCAGGAAAAGCGACGAGAAGCUGCAUAACG UGGAAGAUAAAGAUAGAGGAGAUUCUCUCGAAAAUUUAUCAUAUA GAGAAUGAAAUCGCAAGAAUCAAAGGCUUAUUGGGGAG (상기 제 1 밀줄친 영역은 인간 Igκ 신호 펩타이드를 코딩하는 영역을 나타내고, 상기 제 2 밀줄친 영역은 GCN4를 코딩하는 영역을 나타낸다. 상기 밀줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)</p>	273
MRK-2 비-막	AUGGAGCUGUUGAUCCUUAAGGCCAACGCCAUCACUACUUAUCU	274

[0952]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
결합된 형태 RSV F 단백질/MRK_02 _F (가용성, Merck A2 균주)/	CACCGCGGUAAACAUUCUGCUUCGCCUCCGGGCAGAAUCACCG AGGAGUUCUACCAGUCUACGUGCUCGCCGUCUCCAAAGGUUAC CUGUCCGCAUUAAGGACGGGGUGGUACACUCCGUCUAACUUAU UGAACUGAGUAAACAUAAAAAAGAACAGUGUAAUGGGACGGAUG CCAAGGUGAAGCUCAUCAAGCAAGAGCUUGACAAUACAAGAAU GCAGUGACAGAGCUCCAACUUCUCAUGCAGUCUACACAGGCCAC GAUUAACCGUGCCCGAAGAGAACUGCCUAGAUUUUGAAUUACA CUUUGAACAAACGCCAAAAAGACCAACGUGACUCUAAAGCAAAAA AGGAAACGGCGUUUUCUGGGCUUUCUGCUGGGGGUUGGUAGCGC CAUCGCAUCUGGGCUGGCAGUCAGUAAAGUUUUGCACCUUGAGG GGGAGGUCAACAAAAUCAAGAGCGCGCUGUUAUCAACAAACAAG GCAGUCGUGUCCUCUCCAAUGGCGUGUCUGUCCUGACCUCUAA AGUUCUGGAUCUCAAGAACUUAUUCGACAAACAACUGCUACCAA UCGUCAAUAAAGCAGAGUUGCUCUAAUUCCAAUAUUGAGACCGUG AUCGAGUUUCAACAGAAGAAUAAACAGAUUGUUGGAGAUACCCAG GGAAUUCAGCGUCAAUAGCAGGGGUGACCACACCCGUAUCUACCU ACAUGCUGACCAACUCGGAACUCCUCUCCUUAUAAACGACAUG CCUUAUACUAAACGACCAAAAAAGUUGAUGUCCAACAAUGUCCA GAUCGUGCGACAGCAUUCUUAUUAUUAUUGUCCAUAUAAAAAG AGGAGGUGCUGGGCUACGUAGUGCAGCUGCCCCUUUACGGAGUG AUCGACACCCCAUGCUGGAAGCUCACACCCUCCCCCUGUGCACC ACUAAUACCAAGAAGGCAGCAACAUUGUCUGACCCGUACCGA CCGCGGAUGGUACUGCGAUAAUGCAGGUAGCGUCUUAUUUUUUC CCCAGGCUGAAACUUGCAAGGUUCAGUCCAACCGGGUUAUUCUGU GACACGAUGAACAGUCUCACCCUACCAUCAGAGGUGAACCCUGUG CAUUGUGGACAUUUUAACCCUAAAUUAGACUGUAAGAUCAUGA CCUCCAAAACUGACGUUUCAGCAGUGUCAUAACCCUACUGGGC GCAUUGAGUUUUCAGCUAUGGAAAGACUAAAGUGCACUGCCUCUAA CAAAAAUCGAGGUAAUUAUUAAGACCUUUAAGCAAUGGCGCGAUU AUGUCAGUAACAAAGGUGUUGAUACAGUGAGUGUGGGCAACACA UUUAUACUAGUUAAACAAGCAAGAAGGCAAGAGCCUCUAGUGAA GGGAGAACCAAUCAUUAUUAUUUACGAUCCGUGGUCUUUCCCA GCGAUGAGUUCGAUGCAUCCAUUCUCAGGUGAUAUAAAAAUU AACCAAUACACUGGCUUUCAUACGGAAGAGCGAUGAACUGCUGAG <u>CGCCAUCCGGGGGAUACAUCCUGAAGCUCGAGGGACGGCCAAAG</u> <u>CUUAUGUCCGCAAAGACGGAGAGUGGGUGUUGCUCAGUACCUUC</u> <u>CUC</u> (상기 밑줄친 영역은 폴드온을 코딩하는 영역을 나타낸다. 상기 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다.)	
MRK-3 비-막 결합된 형태 DS-CAV1 (안정화된 전용형 F 단백질)/MRK_ 03_DS-CAV1 (가용성, S155C/S290C/S1 90F/V207L)/SQ- 030271	AUGGAACUGCUGAUUCUUAAGGCGAAUGCCAUAACCACUAUCUU GACCGCAGUUAACUUUUUGCUUCGCCUUCGGGCAGAAUUAUACCG AAGAGUUCUACCAGUCCACGUGCAGUGCCGUGUCUAAGGGCUAC CUUUCGCGCUUCGCACUGGCUGGUACACGUCAGUCAUAACGAU CGAACUCUCUAAUUAUAAAGGAAAAUAGUGUAACGGAACAGACG CUAAGGUCAAGUUAUUAAGCAGGAGCUGGACAAAUUAAGAAU GCCGUAACGGAGCUCAGCUGCUCUAGCAGAGCACGCCAGCUAC AAACAACAGGGCACGCCGUGAGCUCUCCCCGAUUUAUGAACUACA CAUUGAACAAACGCCAAGAAACUAAACGUGACUUUGUCCAAGAAG AGGAAGCGGCGAUUCUUAAGGGUUCUUUUUGGGGGUAGGCUCGGC GAUUGCCAGUGGGGUUGCCGUAGCAAGGUGCUCACCUUGGAAG GGGAGGUGAACAAAGAUUAAGUCGGCUCUGCUCAGUACAACAAA GCUGUCGUCUCAUUGUCAACCGGAGUCAGUGUAUUGACAUUUAA AGUCCUCGACCUGAAGAACUUAUAGAUAAACAGUUAACUCCAA UCUUGAAUAAGCAGUCCUGUAGCAUCAGCAACAUAUGAGACAGUG AUCGAGUUCAGCAGAAGAAUAAUCGCCUACUCGAGAUACCCAG AGAAUUCUCAGUCAUAGCCGGAGUAACCAUCCUGUCAGCACAU ACAUGCUCACAAACUCUGAACUCCUAAAGCCUGAUUAUAGUAUUG CCUUAUCACAAUAGAUCAAGAAACUUAUGAGCAUUAUUGUGCA GAUUGUAAGACAGCAGAGUUAUUCUAAUAGUGUAUUAUUAAG	275

[0953]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	<p>GAGGAGGUACUGGCCUAUGUGGUUCAACUCCUCUGUAUGGGGU GAUAGAUACACCAUGCUGGAAGCUGCACACCAGCCACUGUGUA CGACCAAUACAAGGAGGGCUCCAUAUUGCUUAACACGGACU GACCGGGGUGGUUAUUGCGACAAUGCCGGAUCAGUCUCCUUCU CCCCAAGCAGAGACCUGCAAGGUGCAGUCCAUAAGAGUUUCU GCGACACAAUGAACUCGUGACCCUACCUAGCGAAGUUAACUUA UGCAACGUGGAUAUUUUAAUCCGAAGUAUGAUUGUAAAAUCAU GACUAGCAAAAACGGAUGUUAGCUCCAGCGUAAUACCUCCUAG GCGCUAUCGUGAGCUGUUAUGGCAAGACGAAGUGCAGUGCAUCU AAUAAAAUAGGGGUAAUUAUAAAAACCUUCAGCAAUGGCUGCGA CUAUGUGAGCAAUAAGGGCGUGGACACCGUGUCAGUGGGAAACA CCCUUAUUUAUGUGAACAAAGCAGGAGGGAUUAUCCUUAUGUA AAGGGCGAACCCAUUAUCAUUUCUUAUGACCCCUUGGUUUUCCC AAGCGACGAGUUCGACGCAUCUAUCUCUCAAGUGAACGAGAAAA UCAUUCAGAGUCUUGCCUUUAUCAGAAAAUCCGAUGAGCUGCUU <u>UCCGCCAUCGUGGCUAUUCCAGAAAGCCCAAGAGACGGACA</u> <u>AGCGUACGUGCGGAAAGAUGGUGAGUGGUGCCUCCUUCUACCU</u> <u>UUCUU</u> (상기 밑줄친 영역은 폴드온을 코딩하는 영역을 나타낸다. 상기 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다)</p>	
인플루엔자 M-1 (A/California/04/ 2009(H1N1), ACP44152)+hIg κ	<p>AUGGAGACUCCUGCACAGCUGCUUUUCUGCUAUUGUUGUGGCUU CCGGACACUACUGGGUCCUCCUACCGAGGUGGAAACAUACGUG CUGUCCAUAUACCAUCCGGGCCCCUUGAAAGCCGAGAUCCGCCAG AGACUCGAAUCUGUAUUCGACAGAAAGAACACGGAUUUGGAGGCA CUAAUGGAAUGGCUAAGACCCGUCGUAUCCUGUCUCCUUCACAC AAGGGGAUUCUUGGAUUUGUCUUUACCCUACCGUCCCGAGCGAG CGCGGUCUCCAGCGCAGACGUUUUGUACAGAAUGCAGUAAUGGC AACGGCGAUCCCAAUAACAUGGAUCGUGCGGUAAGCUUUUAUAAA AAGCUGAAGAGAGAAAAUCACUUUCCAUUGGGCUAAAGAGGUGAGU CUCUCCUAUUAACCGGGGCAUUGGCCUCUUGCAUGGGUCUUAUA UACAAUCGAAUGGGCACCGUUAACACCGAGGCCGCAUUUGGUCUG GUUGUGCUACGUGCGAGCAAAUCGCAGAUAGCCAGCAUCGGUCC CAUCGGCAGAUGGCCACCACUACGAACCCUUAUUAUCGACAUGAA AAUCGCAUGGUCCUGGCUAGCACACCGCAAAGGCAUUGGAGCAG AUGGCGGGCUCUAGUGAACAGGCAGCCGAGGCAUUGGAAGUGGCC AAUCAGACAGGCAUGGUCCAUGCUAUGCGGACUUAUUGGUUACC CACCUGUCCAGCAGUGCUGGACUGAAGGAUGACCUCCUUGAGAAC CUGCAGGCAUACCAGAAACGAAUGGGGGUGCAAAUGCAGAGAUUC AAG (상기 밑줄친 영역은 κ를 코딩하는 영역을 나타낸다 인간 Igκ 신호 펩타이드. 상기 밑줄친 영역은 동일 또는 유사한 기능을 달성하는 대체 서열로 치환될 수 있다)</p>	276
MRK_04 SQ-030271	<p>AUGGAACUGCUCAUUUUGAAGGCAAACGCUAUCACGACAAUACU CACUGCAGUGACCUUCUGUUUUGCCUCAGGCCAGAACAUAAACCG AGGAGUUUUUAUCAUUAUCAUGCAGCGCUGUAUCUAAAGGCUAC CUGAGUGCGCUCUCCGCACAGGAUGGUACACCUCCGUGAUCACCAU CGAGCUCAGCAAUAUUAAGAGAAACAAGUGCAAUGGUACCGGACG CUAAAGUCAAAACUUAUCAAGCAGGAACUCGACAAAUUAAAAAC GCUGUGACCGAGCUGCAGUUAUUGAUGCAGAGUACACCUGCCAC CAUAACAGAGCUAGGAGGGAGUUGCCUAGGUUUUAUGAACUACA CUCUCAACAACGCGAAAAAAACCAUUGGACGCUAUCCAAGAAA CGGAAGAGGAGGUUCCUGGGGUUUUUUAGGGGUGGGCUCUGC CAUUGCUUCCGGCGUGGCUUAUGUAAAGUUCUCCACCUUGAGG GAGAGGUUAUAAGAUAUAGUCGGCCUUGCUGAGUACUAAACAAA GCAGUGGUGUCGUGAGUAACGGAGUAAGUGUGUUAACAUAUUA GGUGCUGGACCUAAGAAUUAUUAUGACAAACAGUUGCUUCCUA UUCUAAACAAACAGAGCUGUUAUUAAGUAAUUAUGAAACUGUU AUUGAGUUUUCAGCAGAAGAACAACAGGCUUCUUGAGAUUACACG CGAGUUCAGUGUCAAUGCCGGCGUUAACAACCCGUGUCUACCU ACAUGCUGACGAAUUCUGAGCUUCUCUCUCAUAAACGACAUG</p>	277

[0954]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	<p>CCCAUUAACGAAUGACCAAAAAAACUUUUGUCCAACAACGUGCA GAUUGUGCGACAGCAAUCCUAUAGCAUUUUGUGUAUCAUCAAGG AAGAGGUACUCGCUUUGUUUGUGCAGCUACCACUCUAUGGUGUG AUUGACACCCCGUUGGAAAGCUGCAUACCAGUCCACUCUGCAC CACUAACACAAAGGAAGGGAGCAAUUAUUGCCUCACUCGAACCG ACAGGGGGUGGUUUUGCGAUAAUGCGGGCUCGUGUCCUUCUUU CCACAGGCUGAAACUUGUAAGGUACAGUCAAACCGGUGUUCUG UGAUACUAUGAAUUCUCUGACUCUCCCAGCGAGGUUAAUCUCU GCAACGUCGACAUUUCAAUCCUAAAUAUGACUGCAAGAUAUG ACCAGCAAGACCGACGUCUCCAGCUCAGUAAUCACUAGCCUAGG GGCAUUGUAAGCUGCUAUGGCAAAACCAAGUGUACUGCCUCUA AUAAGAACAGAGGCAUAAUUAACCUUUUCAAAUGGCUGUGAC UAUGUGUCGAAUAAAGGGCGUCGACACGGUCUCAGUAGGGAUAC CCUCUACUACGUUAACAAACAGGAAGGCAAAUCCCUUUAUGUAA AGGGCGAGCCCAUCAUAAUUCUACGACCCACUUGUGUUCCCC AGUGAUGAAUUCGAUGCAUACUCCAGGUGAACGAAAAGAU CAAUCAAUCCCUUGCUUUUAACGAAAGUCAGAUAGAACUCCUGC AUAACGUGAAUGCUGGGAAUUCUACAACCAACAUCUAUGACACU ACCAUCAUUAUUGUGAUUAUCGUAAUUCUGCUAUCCUUGAUUGC UGUCGGGCUGCUUCUGUACUGUAAGGCCAGAUACGACCCUGUGA CCCUUUCAAAAGACCAACUUAGCGGUAUCAAUAAUUAUUGCCUU AGCAAU</p>	
MRK_04_no AAALys SQ-038059	<p>AUGGAACUGCUCAUUUUGAAGGCAACGCUAUCACGACAAUACU CACUGGAGUGACCUUCUGUUUUGCCUCAGGCCAGAACAUAAACG AGGAGUUUUUAUCAUACUACUAGCAGCGUGUAUCUAAAGGCUAC CUGAGUGCGCUCGCGACAGGAUGGUACACCUCCGUGAUACCAU CGAGCUCAGCAAUUAUAAAGAGAACAAGUGCAAUGGUACCGACG CUAAAGUCAAAACUUAUCAAGCAGGAACUCGACAAAUUAAGAAC GCUGUGACCGAGCUGCAGUUAUUGAUGCAGAGUACACCUGCCAC CAUAACAGAGCUAGGAGGGAGUUGCCUAGGUUUUAUGAACUACA CUCUCAACAACGCGAAGAAGACCAUUGUGACGCUAUCCAAGAAA CGGAAGAGGAGGUUCCUGGGGUUUCUUUUAGGGGUGGGCUCUGC CAUUGCUUCCGCGUGGCUGUAUGUAAAGUUCUCCACCUAGAGG GAGAGGUUAUUAAGAUUAAGUCGGCCUGCUGAGUACUAAACAA GCAGUGGUGUGCUGAGUAACGGAGUAAGUGUGUUAACAUUUAA GGUGCUGGACCUCAGAUAUUAUUGACAAACAGUUGCUUCCUA UUCUAAACAAACAGAGCUGUUAUUAAGUAAUUAUUGAAACUGUU AUUGAGUUUCAGCAGAAGAACAACAGGCUUCUUGAGAUUACACG CGAGUUCAGUGUCAUUGCCGGCGUUAACAACCCGUGUCUACCU ACAUGCUGACGAAUUCUGAGCUUCUCUCUCUCAAUAAACGACAUG CCCAUUAACGAAUGACCAAAAGAAACUUAUGUCCAACAACGUGCA GAUUGUGCGACAGCAAUCCUAUAGCAUUAUGUGUAUCAUCAAGG AAGAGGUACUCGCUUUGUUUGCAGCUACCACUCUAUGGUGUG AUUGACACCCCGUUGGAAGCUGCAUACCAGUCCACUCUGCAC CACUAACACAAAGGAAGGGAGCAAUUAUUGCCUCACUCGAACCG ACAGGGGGUGGUUAUUGCGAUAAUGCGGGCUCGUGUCCUUCUUU CCACAGGCUGAAACUUGUAAGGUACAGUCAAACCGCGUGUUCUG UGAUACUAUGAAUUCUCUGACUCUCCAGCGAGGUUAAUCUCU GCAACGUCGACAUUUCAAUCCUAAAUAUGACUGCAAGAUAUG ACCAGCAAGACCGACGUCUCCAGCUCAGUAAUCACUAGCCUAGG GGCAUUGUAAGCUGCUAUGGCAAGACCAAGUGUACUGCCUCUA AUAAGAACAGAGGCAUAAUUAAGACCUUUUCAAAUGGCUGUGAC UAUGUGUCGAAUAAAGGGCGUCGACACGGUCUCAGUAGGGAUAC CCUCUACUACGUUAACAAACAGGAAGGCAAAUCCCUUUAUGUAA AGGGCGAGCCCAUCAUAAUUCUACGACCCACUUGUGUUCCCC AGUGAUGAAUUCGAUGCAUAAUCUCCAGGUGAACGAAAAGAU CAAUCAUCCCUUGCUUUUAUACGAAAGUCAGAUAGAACUCCUGC AUAACGUGAAUGCUGGGAAUUCUACAACCAACAUCUAUGAUCACU ACCAUCAUUAUUGUGAUUAUCGUAAUUCUGCUAUCCUUGAUUGC UGUCGGGCUGCUUCUGUACUGUAAGGCCAGAUACGACCCUGUGA</p>	278

[0955]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	CCCUUCAAAGGACCAACUUAGCGGUAUCAAAUAAUUGCCUUU AGCAAU	
MRK_04_no4A SQ-038058	AUGGAACUGCUCAUUUUGAAGGCAAACGCUAUCACGACAAUACU CACUGCAGUGACCUUCUGUUUUGCCUCAGGCCAGAACAUAAACCG AGGAGUUUUUAUCAAUUCUACAUGCAGCGCUGUAUCUAAAGGCUAC CUGAGUGCGCUCGCCACAGGAUGGUACACCUCCGUGAUCACCAU CGAGCUCAGCAAUAUUAAGAGAAACAAGUGCAAUGGUACCGACG CUAAAGUCAAAACUUAUCAAGCAGGAACUCGACAAAUUAAGAAC GCUGUGACCGAGCUGCAGUUUAUGAUGCAGAGUACACCUGCCAC CAUAACAGAGCUAGGAGGGAGUUGCCUAGGUUUUAUGAACUACA CUCUCAACAACGCGAAGAAAGACCAUUGUGACGCUAUCCAAGAAA CGGAAGAGGAGGUUCCUGGGGUUUUUUAGGGGUGGGCUCUGC CAUUGCUUCCGCGUGGCUGUAUGUAAAGUUCUCCACCUCGAGG GAGAGGUAAUAAGAUAUAAAGUCGGCCUGCUGAGUACUAACAAA GCAGUGGUGUCGUGAGUAACGGAGUAAGUGUGUUAACAUUUAA GGUGCUGGACCUCAAGAAUUUAUUGACAAACAGUUGCUUCCUA UUCUAAACAAACAGAGCUGUUCAAUAAGUAAUUAUGAAACUGUU AUUGAGUUUCAGCAGAAGAACAACAGGCUUCUUGAGAUUACACG CGAGUUCAGUGUCAUUGCCGCGUUACAACACCCGUGUCUACCU ACAUGCUGACGAAUUCUGAGCUUCUCUCUCAUAAACGACAUG CCCAUUAACGAAUGACGAGAAGAAACUUAUGUCCAACACGUGCA GAUUGUGCGACAGCAAUCCUAUAGCAUUAUGUGUAUCAUAAGG AAGAGGUACUCGUUAUGUUGUGCAGCUACACUCUAUGGUGUG AUUGACACCCCGUUGGAAGCUGCAUACCAGUCCACUCGAC CACUAACACAAAGGAAGGGAGCAAUUUUGCCUCACUCGAACCG ACAGGGGUGGUUAUUGCGAUAAUGCGGGCUCGUGUCCUUCUUU CCACAGGCUGAAACUUGUAAGGUACAGUCAAAACCGCGUGUUCUG UGAUACUAUGAAUUCUCUGACUCUCCAGCGAGGUUAUCUCU GCAACGUCGACAUUUUCAAUCCUAAUAUGACUGCAAGAUCUAG ACCAAGCAAGACCGAGCUCUCCAGCUCAGUAAUACUAGCCUAGG GGCAUUGUAAGCUGCUAUGGCAAGACCAAGUGUACUGCCUCUA AUAAGAACAGAGGCAUAUUUAAGACCUUUUCAAUUGGCUUGAC UAUGUGUCGAUAUAGGGGCGUCGACACGGUCUCAGUAGGGAUAC CCUCUACUACGUUAACAAACAGGAAGGCAAUUCCUUUAUGUAA AGGGGAGGCCAUCAUAAUUCUACGACCCACUUGUGUUCGCC AGUGAUGAAUUCGAGUCAUACUCCAGGUGAACGAGAAGAU CAAUCAAUCCCUUGCUUUUAUACGAAAGUCAGAUAGAACUCCUGC AUAACGUGAAUGCUGGGAUAUCUACAACCAACAUCUAGAUACU ACCAUCAUUAUUGUGAUUAUCGUAUUCUGCUAUCCUUGAUUGC UGUCGGGCGUCUUCUGUACUGUAAGGCCAGAUACGACCCUGUGA CCUUUCAAAGGACCAACUUAGCGGUAUCAAAUAAUUGCCUUU AGCAAU	279
MRK_04_노플 리 A_3mut SQ-038057	AUGGAACUGCUCAUUUUGAAGGCAAACGCUAUCACGACAAUACU CACUGCAGUGACCUUCUGUUUUGCCUCAGGCCAGAACAUAAACCG AGGAGUUUUUAUCAAUUCUACAUGCAGCGCUGUAUCUAAAGGCUAC CUGAGUGCGCUCGCCACAGGAUGGUACACCUCCGUGAUCACCAU CGAGCUCAGCAAUAUUAAGAGAAACAAGUGCAAUGGUACCGACG CUAAAGUCAAAACUUAUCAAGCAGGAACUCGACAAAUUAAGAAC GCUGUGACCGAGCUGCAGUUUAUGAUGCAGAGUACACCUGCCAC CAUAACAGAGCUAGGAGGGAGUUGCCUAGGUUUUAUGAACUACA CUCUCAACAACGCGAAGAAAACCAUUGUGACGCUAUCCAAGAAA CGGAAGAGGAGGUUCCUGGGGUUUUUUAGGGGUGGGCUCUGC CAUUGCUUCCGCGUGGCUGUAUGUAAAGUUCUCCACCUCGAGG GAGAGGUAAUAAGAUAUAAAGUCGGCCUGCUGAGUACUAACAAA GCAGUGGUGUCGUGAGUAACGGAGUAAGUGUGUUAACAUUUAA GGUGCUGGACCUCAAGAAUUUAUUGACAAACAGUUGCUUCCUA UUCUAAACAAACAGAGCUGUUCAAUAAGUAAUUAUGAAACUGUU AUUGAGUUUCAGCAGAAGAACAACAGGCUUCUUGAGAUUACACG CGAGUUCAGUGUCAUUGCCGCGUUACAACACCCGUGUCUACCU ACAUGCUGACGAAUUCUGAGCUUCUCUCUCAUAAACGACAUG	280

[0956]

명칭	mRNA 서열	서열번호:
	CCCAUUACGAAUGACCAAAAAGAAACUUAUGUCCAACAACGUGCA GAUUGUGCGACAGCAAUCCUAUAGCAUUAUGUGUAUCAUCAAGG AAGAGGUACUCGCUUAUGUUGUGCAGCUACCACUCUAUGGUGUG AUUGACACCCCCUGUUGGAAGCUGCAUACCAGUCCACUCUGCAC CACUAACACAAAGGAAGGGAGCAAUAAUUGCCUCACUCGAACCG ACAGGGGGUGGUAUUGCGAUAAUGCGGGCUCGUGUCCUUCUUU CCACAGGCUGAAACUUGUAAGGUACAGUCAAAACCGCGUGUUCUG UGAUACUAUGAAUUCUCUGACUCUCCCCAGCGAGGUUAAUCUCU GCAACGUCGACAUUUUCAUCCUAAAUAUGACUGCAAGAUAUG ACCAGCAAGACCGACGUCUCCAGCUCAGUAAUCACUAGCCUAGG GGCCAUUGUAAGCUGCUAUGGCAAAACCAAGUGUACUGCCUCUA AUAAGAACAGAGGCAUAAUAAAACCUUUUCAAUAGGCUGUGAC UAUGUGUCGAAUAAGGGGCGUCGACACGGUCUCAGUAGGGAAUAC CCUCUACUACGUUAACAAACAGGAAGGCAAAUCCUUUAUGUAA AGGGCGAGCCCAUCAUAAAUUUCUACGACCCACUUGUGUUCUCC AGUGAUGAAUUCGAUGCAUCAAUCUCCCAGGUGAACGAAAAGAU CAAUCAAUCCCUUGCUUUUAUACGAAAGUCAGAUAAUCUCCUGC AUAACGUGAAUGCUGGGAAAUCUACAACCAACAUCAUGAUCACU ACCAUCAUUAUUGUGAUUAUCGUAAUUCUGCUAUCCUUGAUUGC UGUCGGGCGUGCUUCUGUACUGUAAGGCCAGAUUCGACGCCUGUGA CCCUUUCAAAAGACCAACUUAAGCGUAUCAAUAAUAUUGCCUUU AGCAAU	

[0957]

[0958]

등가물

[0959]

당해 분야의 숙련가는, 본 명세서에서 기재된 본 발명의 특정 구현예에 많은 등가물을, 일상적인 실험과정 이하를 이용하여 확인할 수 있거나, 인식할 것이다. 그와 같은 등가물은 다음과 같은 청구항에 의해 포함되도록 의도된다.

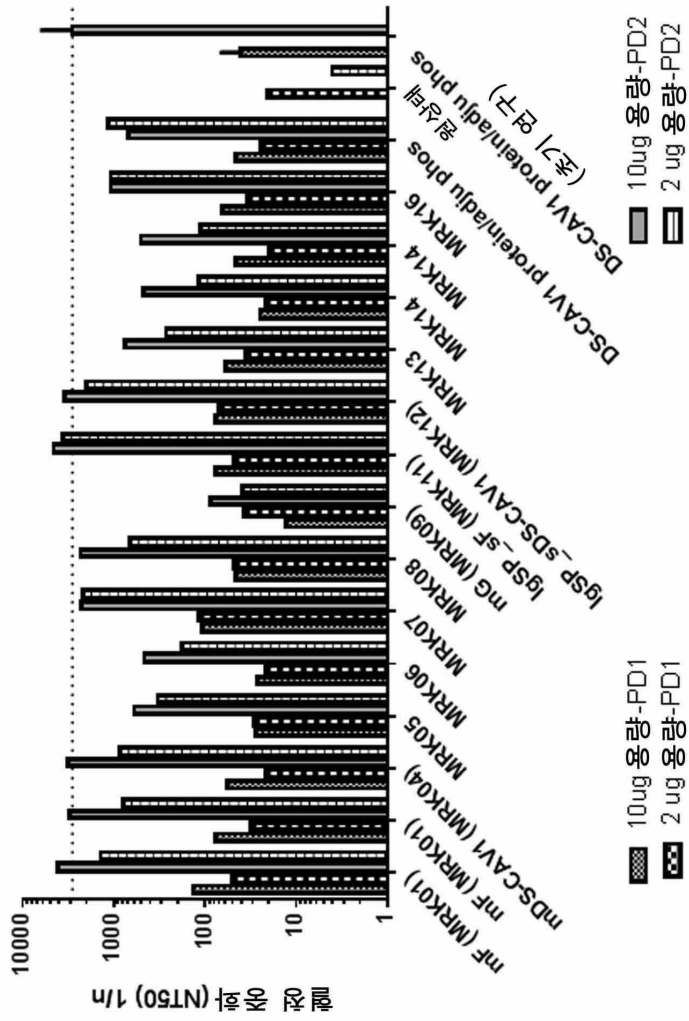
[0960]

본 명세서에서 개시된, 특허 문서를 포함하는, 전체 참조문헌은 참고로 그 전문이 편입된다.

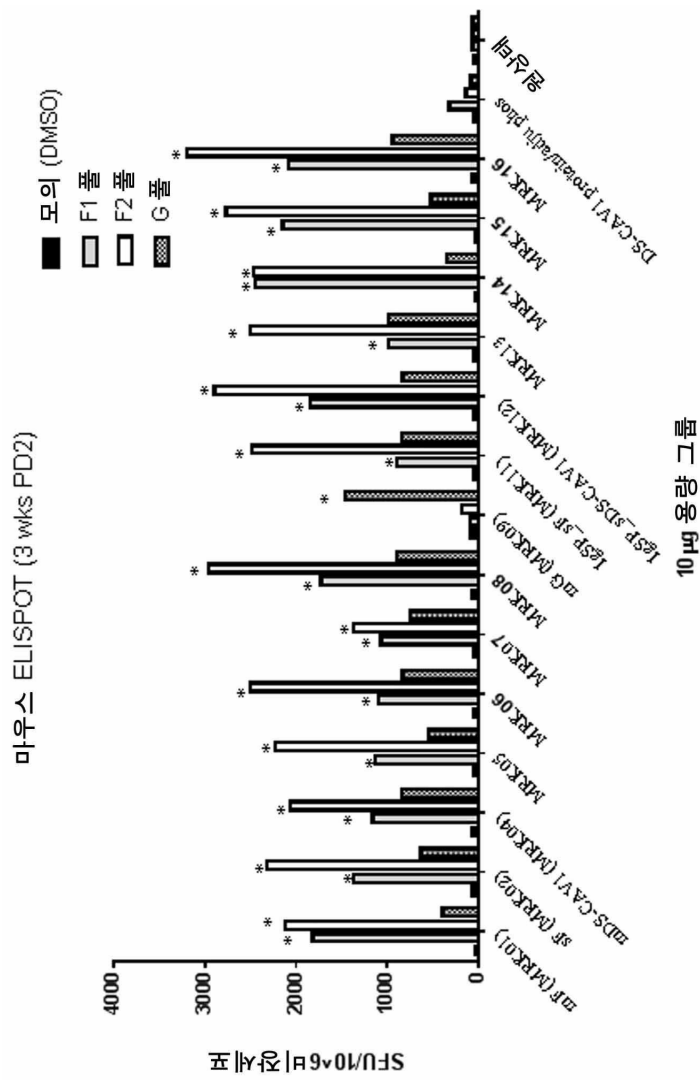
도면

도면1

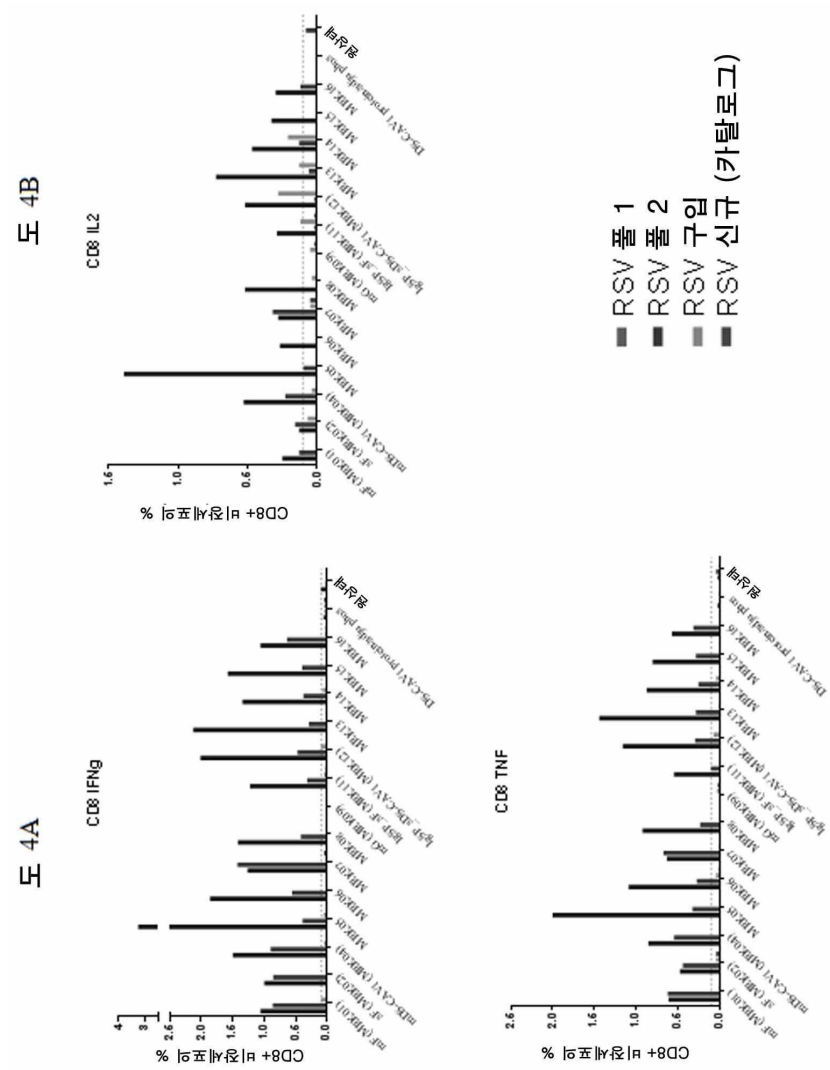
마우스에서 RSV의 혈청 중화



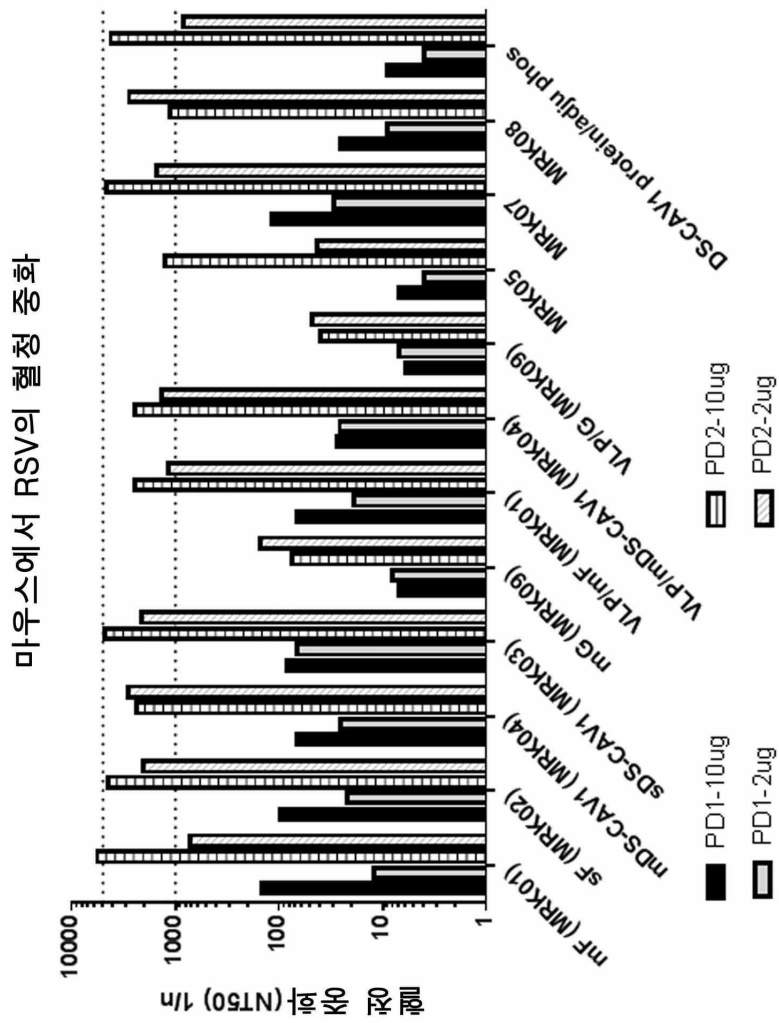
도면2



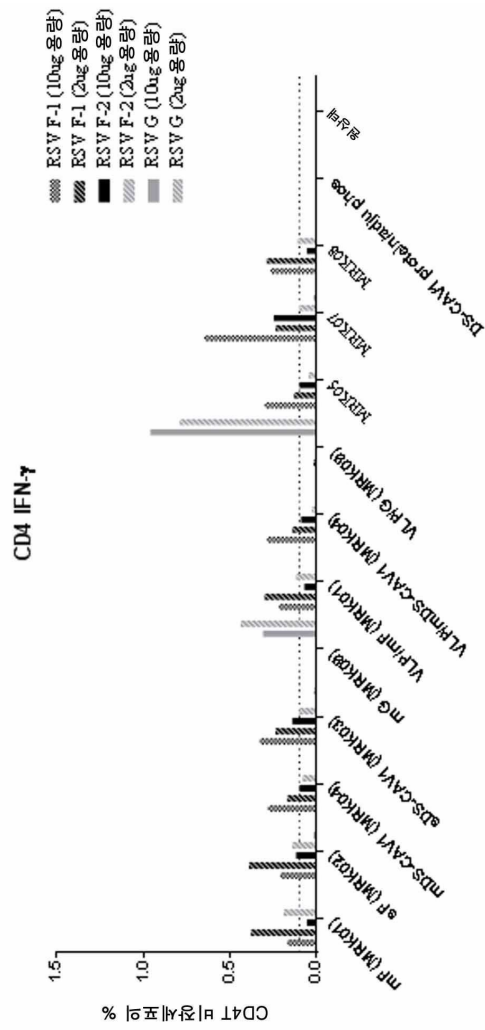
도면4



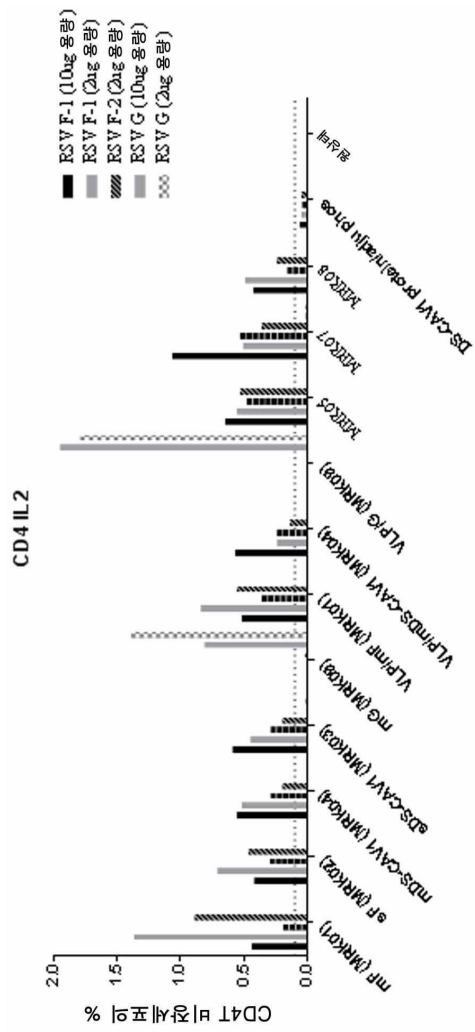
도면5



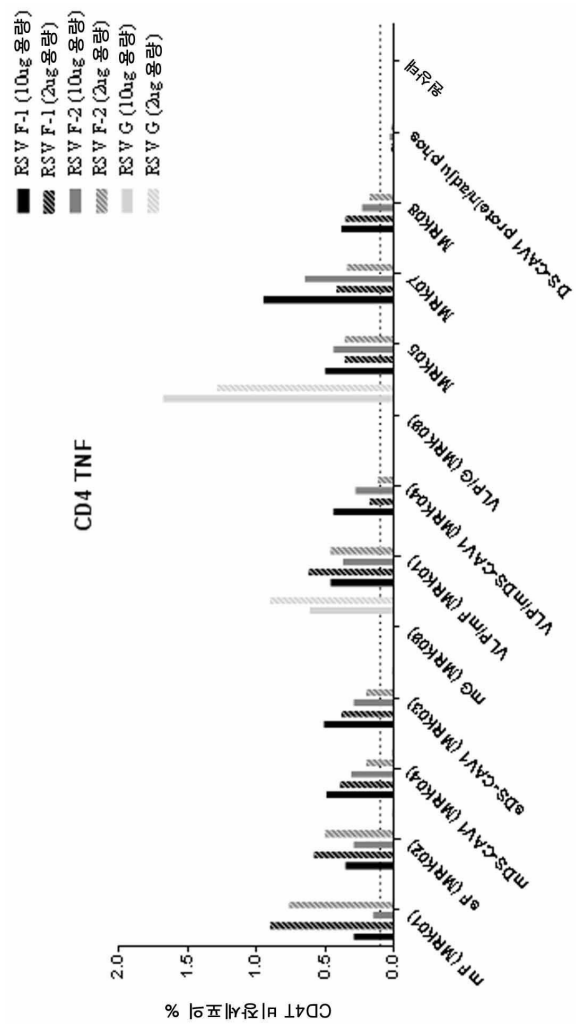
도면6a



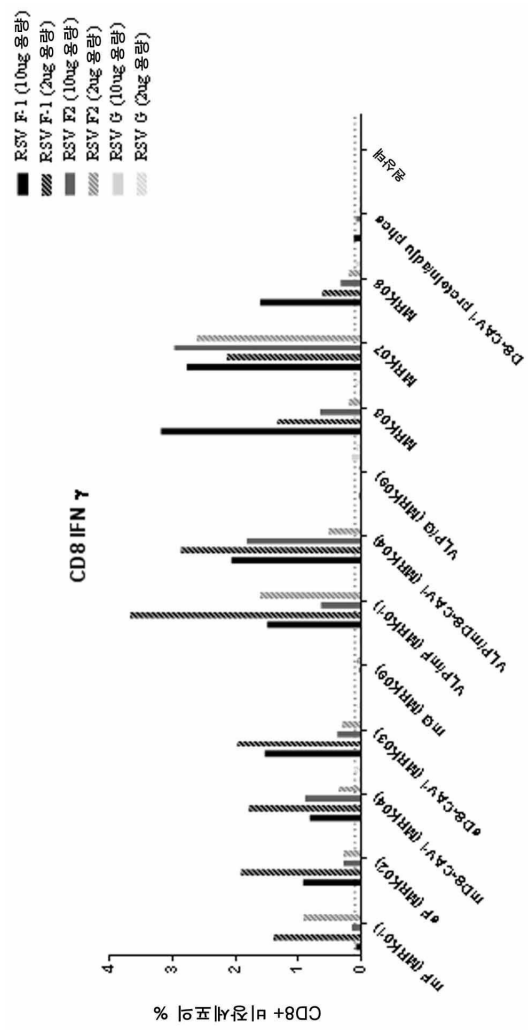
도면 6b



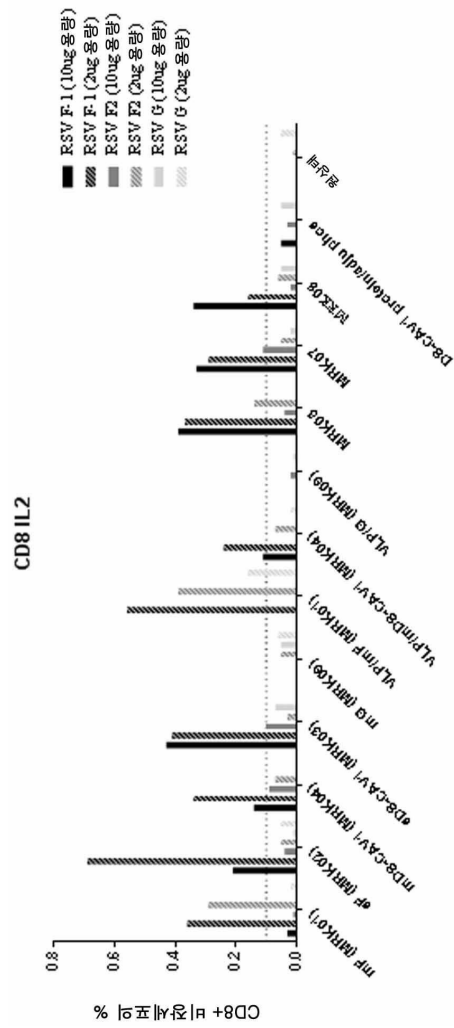
도면6c



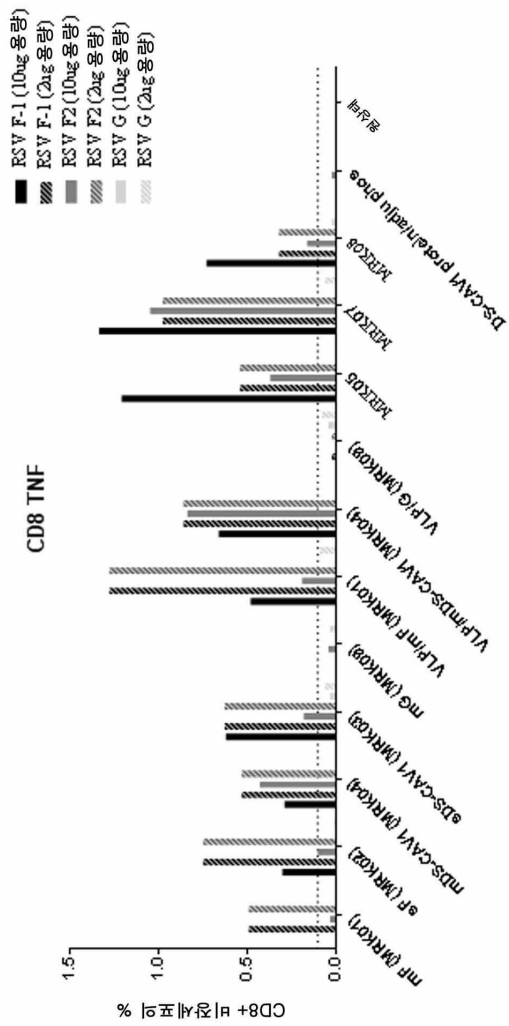
도면7a



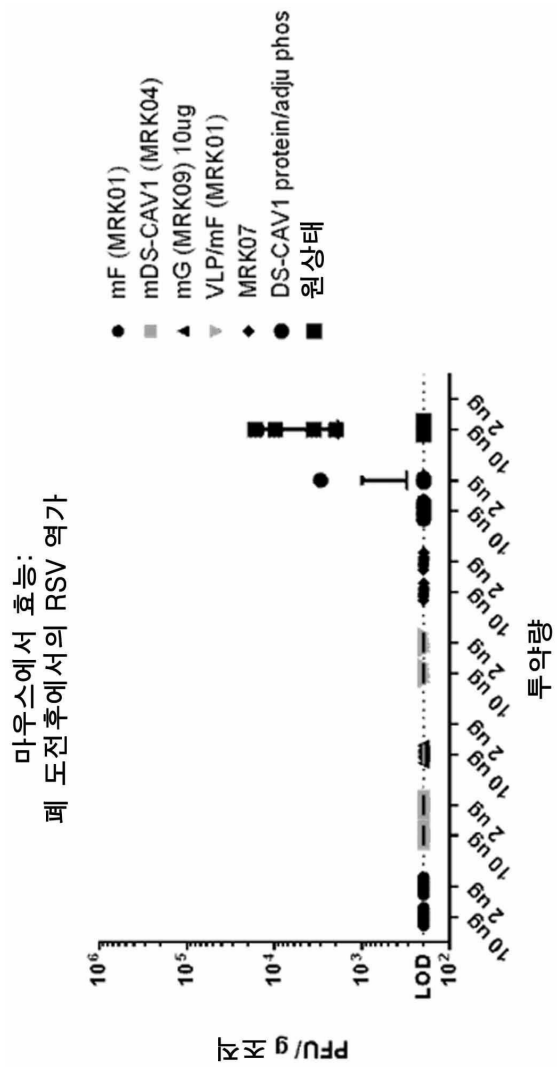
도면7b



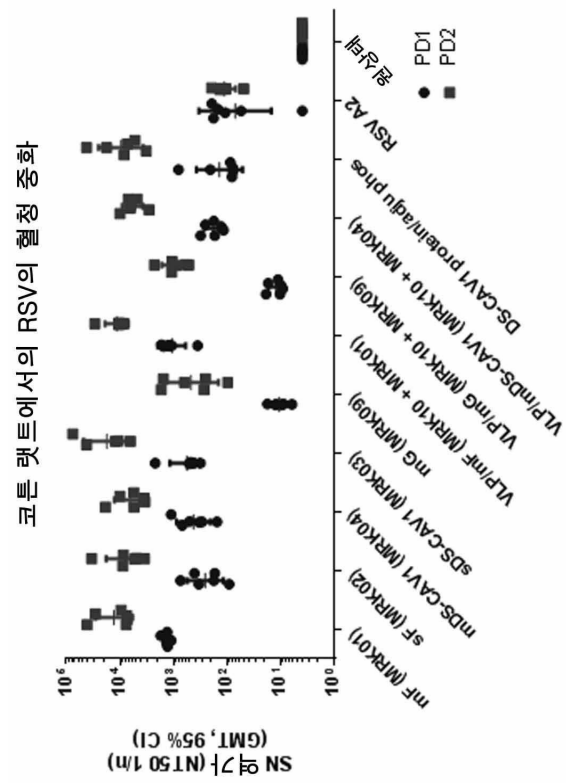
도면7c



도면8

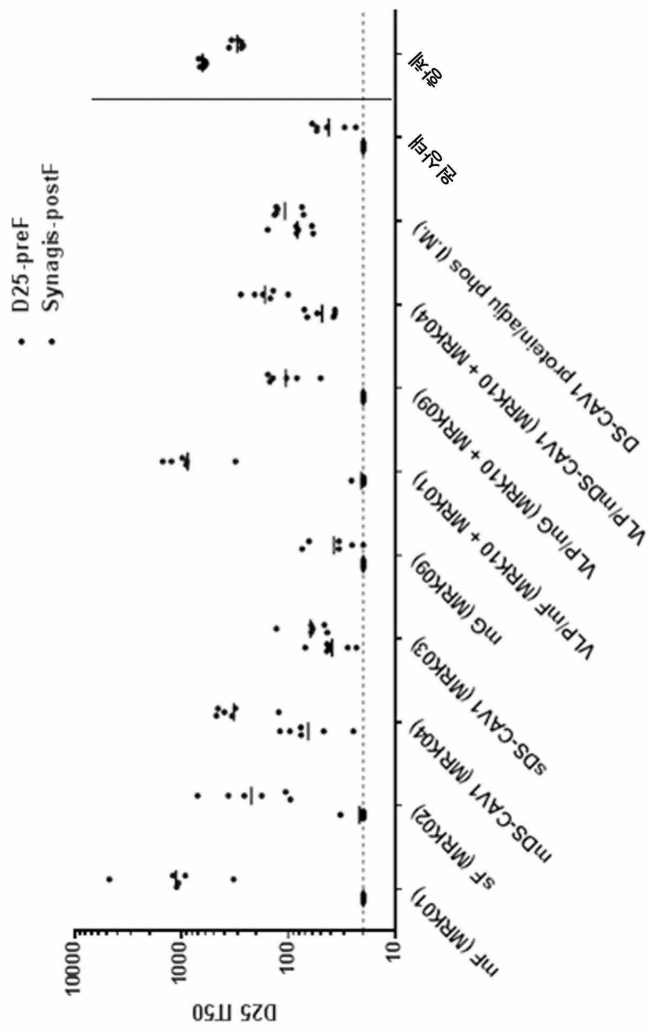


도면9

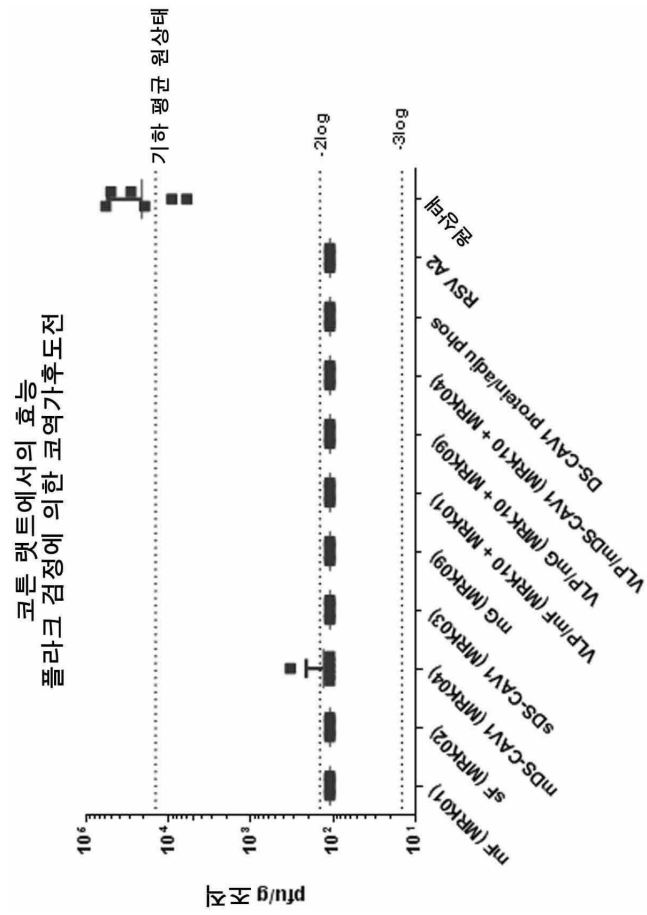


도면10

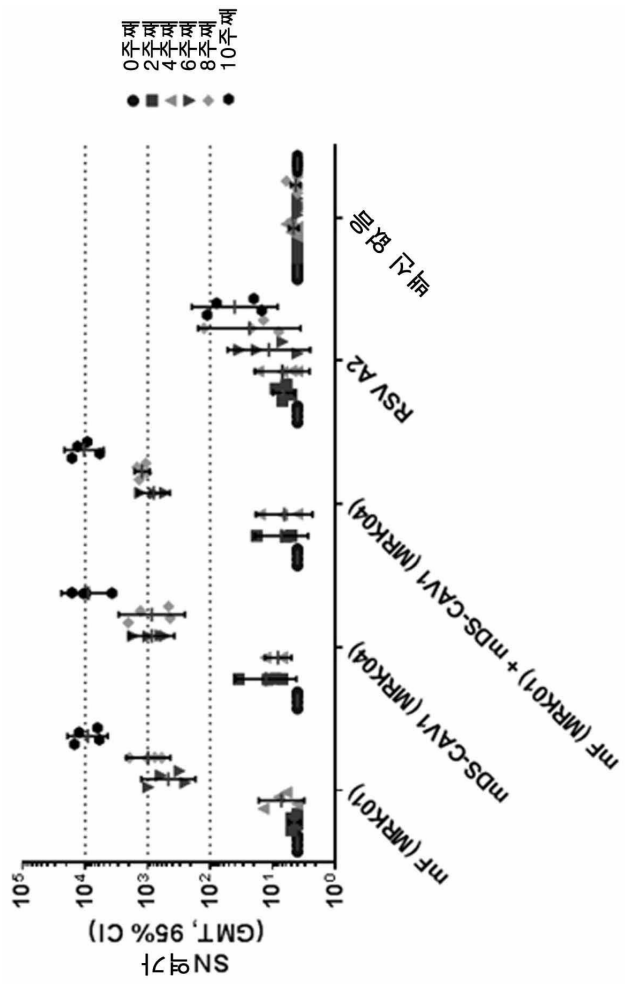
코트넷 랩트 머머원서 연구로부터 경쟁 ELISA



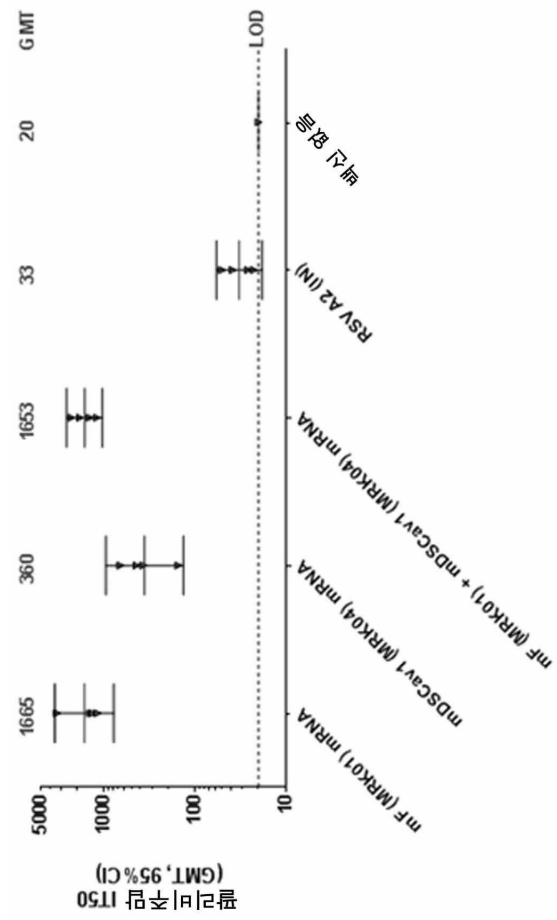
도면11



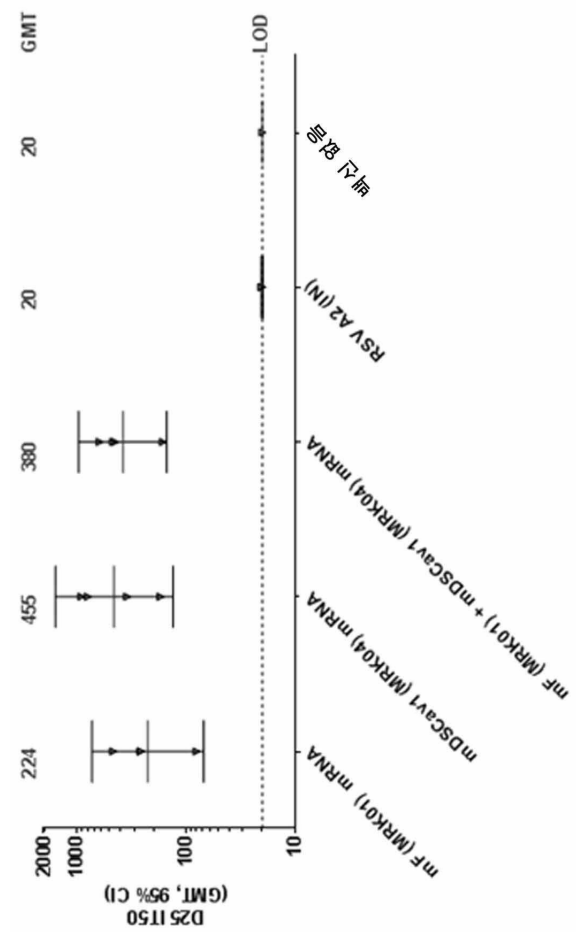
도면12



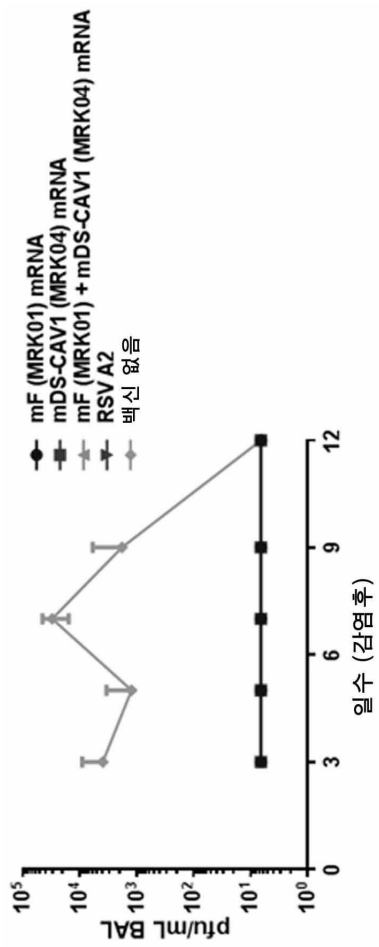
도면13a



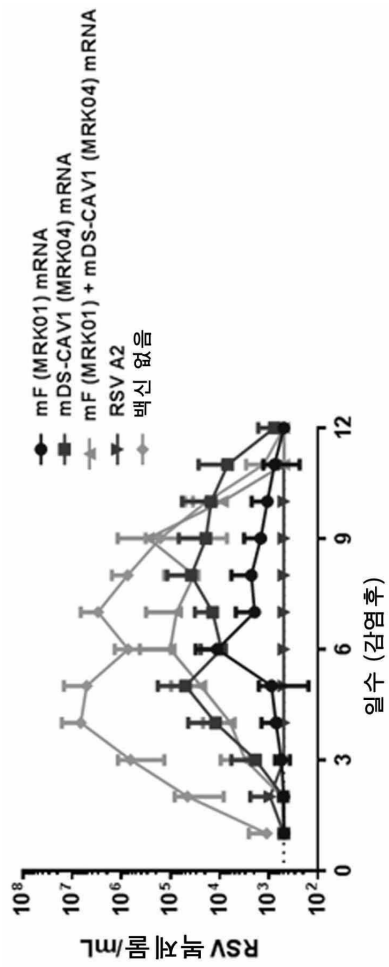
도면13b



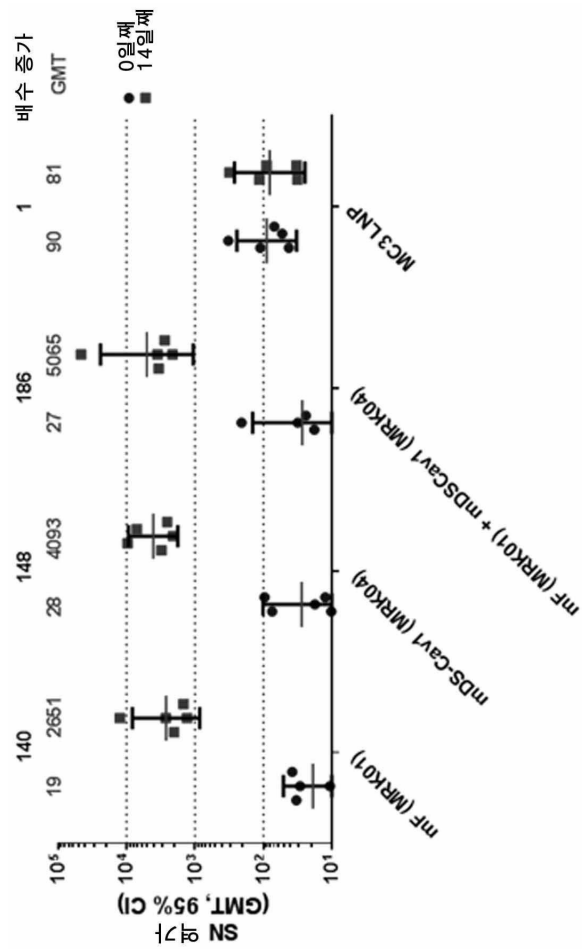
도면14a



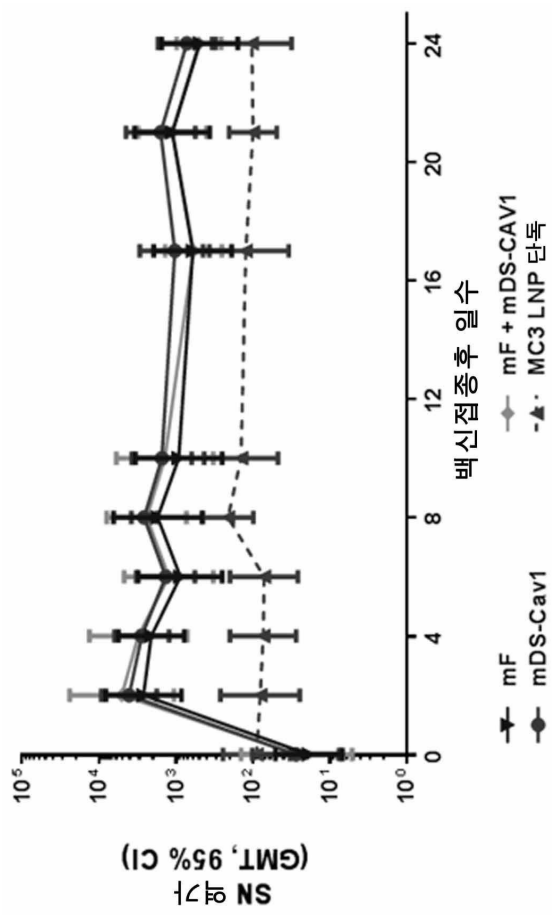
도면14b



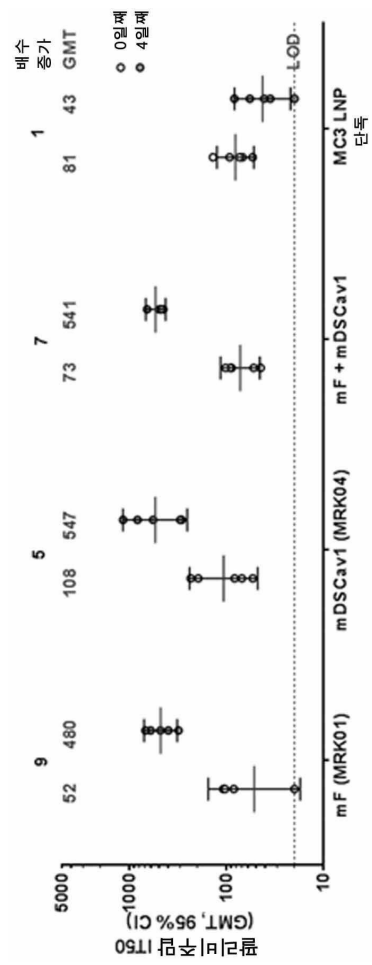
도면15



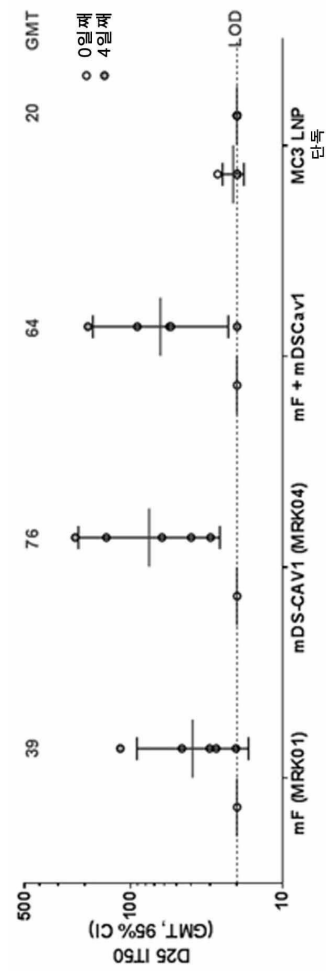
도면16



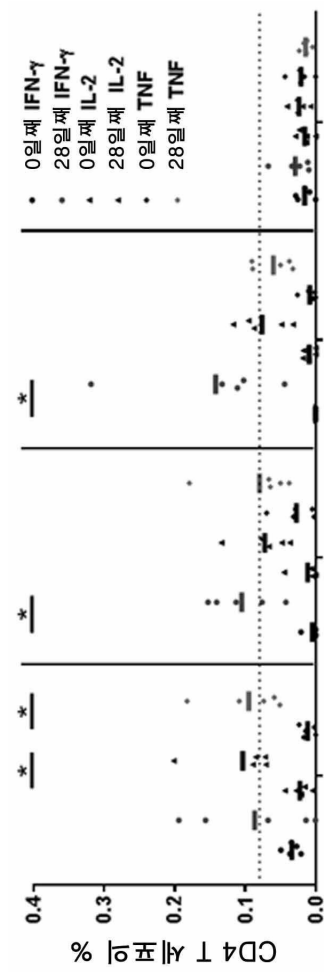
도면17a



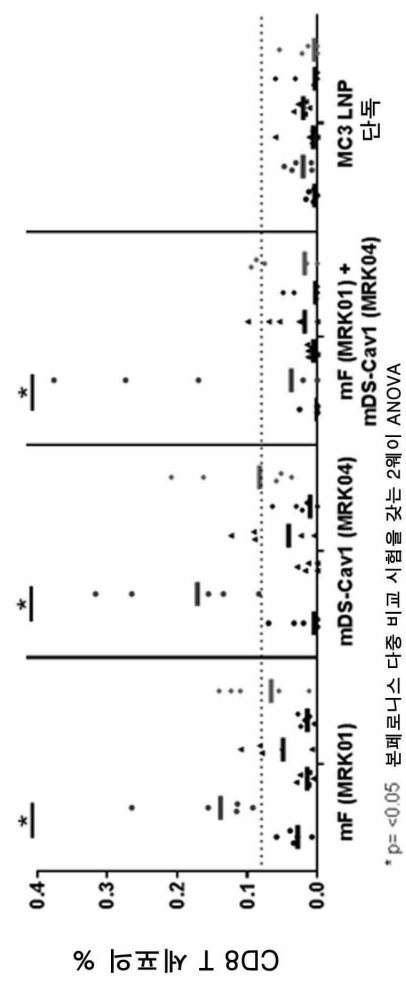
도면17b



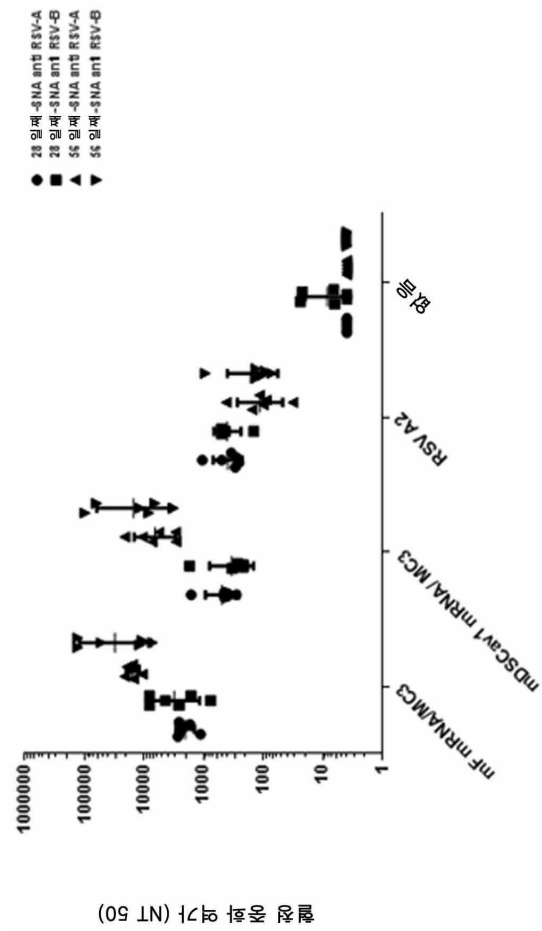
도면18a



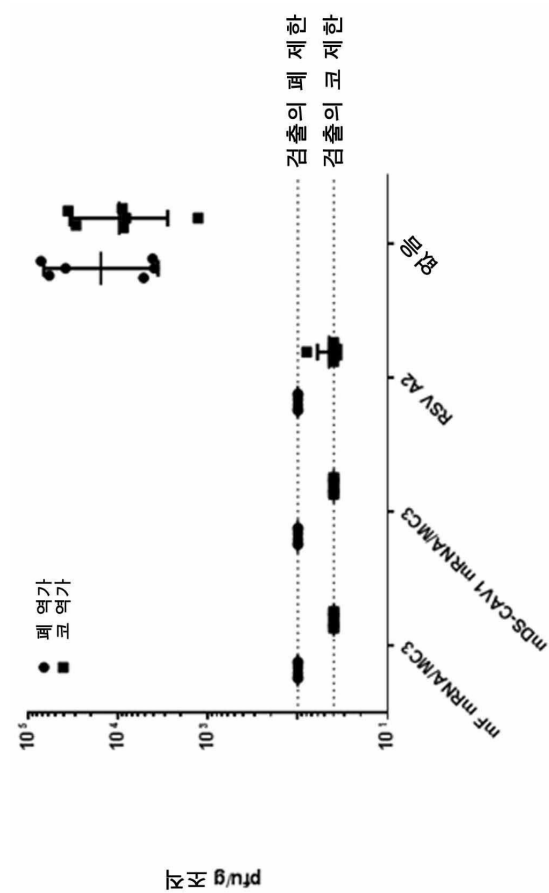
도면18b



도면19



도면20



서열목록

- <110> ModernaTX, Inc.
- <120> RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS VACCINE
- <130> M1378.70026W000
- <150> US 62/245,031
- <151> 2015-10-22
- <150> US 62/245,208
- <151> 2015-10-22
- <150> US 62/247,563
- <151> 2015-10-28
- <150> US 62/248,250
- <151> 2015-10-29
- <160> 300
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 1722
- <212> DNA

<213> Respiratory Syncytial Virus

<400> 1

atggagctgc tcatectcaa agcaaatgcc atcaccacta tctgaccgc cgtcactttc	60
tgcttcgcct ccggccaaaa tatcaccgaa gagttctatc agtccacctg ctctgccgtt	120
tctaaagggtt acctgtcagc ccttagaaca ggggtgtata cctctgttat taccattgag	180
ttgtccaaca ttaagaagaa caagtgaat ggacacagacg ctaagggttaa gctcatcaag	240
caggagctcg acaaatataa aaatgccgtc acggagctgc agttattgat gcagagcacc	300
caggcgacaa acaaccgtgc acgacgcgag ctaccccgat tcatgaacta caccctcaat	360
aatgcaaaga agacaaatgt gacgctctct aagaagcgca agcgtcgtt tctgggcttt	420
cttctcgggg ttgggagcgc gatcgcaagc ggctgtgctg tatcaaaagt gcttcatctt	480
gagggaag tgaataaaat caaaagtgt ctgctatcta caaacaagc cgttgtatca	540
ctgtccaacg gagtgtccgt gtcacgtcc aaagtgtag attgaagaa ttacatcgat	600
aagcagctgc tcctattgt gaacaacaa tcatgttcca tcagtaacat tgaacagtc	660
atcgagtttc aacagaaaa caatagactg ctggagatta ccagagaatt ttcggttaac	720
gccggcgtga ctacccctgt aagcacctac atgttgacaa actccgaact tttgtcactg	780
ataaacgata tgcctattac taatgatcag aaaaaatga tgtccaataa tgtccaaatc	840
gtcaggcaac agtcctacag tatcatgtct attattaagg aggaggtcct tgcatacgtg	900
gtgcaactgc cattatacgg agtcattgat actccctgtt ggaaactcca tacaagcccc	960
ctgtgcacta ctaacactaa agagggatca aatatttgc tctcggac agatagaggt	1020
tggtagctgt ataatgtgg ctacgtgtca ttctttccac aggtgaaac ctgcaagggt	1080
cagtcaaaca ggggtgtttg cgataccatg aattctctaa cctccccag tgaggtgaac	1140
ctgtgtaatg tggatatatt caacccaag tatgattgta agatcatgac ctccaagacg	1200
gacgtgagta gcagtgttat cactccctg ggggccattg tatcctgcta cggaaaaacg	1260
aaatgtactg cctcgaacaa aaatagggga atcatcaaaa cttttagtaa tggatgcgac	1320
tacgtatcta ataaagggtg tgacacagtg tcagtcggca acacactgta ttacgtgaat	1380
aagcaagaag ggaagtcgt gtatgtcaaa ggggagccta tcattaattt ttatgacca	1440
ctggttttcc ccagcgatga gttcgacgc agcattagtc aggttaatga gaaaatcaac	1500
cagtccttgg catttattcg taagagtgt gaattgtcc ataattgtga cgctggtaaa	1560
tccactacca acattatgat aactaccatc atcatagtaa taatagtaat tttactgtct	1620
ctgatcgctg tggccctgtt actgtattgc aaagcccga gtactcctgt caccattatca	1680
aaggaccagc tgtctgggat aaacaacatc gcgttctcca at	1722

<210> 2
<211> 1722
<212> DNA

<213> Respiratory Syncytial Virus

<400> 2

atggaactgc tcattttgaa ggcaaacgct atcacgacaa tactcactgc agtgaccttc	60
tgttttgcct caggccagaa cataaccgag gagttttatc aatctacatg cagcgctgta	120
tctaaaggct acctgagtg gctccgcaca ggatgggtaca cctccgtgat caccatcgag	180
ctcagcaata ttaaagagaa caagtgcatt ggtaccgacg ctaaagtcaa acttatcaag	240
caggaactcg acaaatataa aaacgctgtg accgagctgc agttattgat gcagagtaca	300
cctgccacca ataacagagc taggagggag ttgcctaggt ttatgaacta cactctcaac	360
aacgcgaaaa aaaccaatgt gacgctatcc aagaaacgga agaggaggtt cctggggttt	420
cttttagggg tgggctctgc cattgcttcc ggcgtggctg tatgtaaagt tctccacctc	480
gaggagaggg ttaataagat taagtcggcc ctgctgagta ctaacaaagc agtgggtgctg	540
ctgagtaacg gagtaaggtt gtttaacattt aagggtgctgg acctcaagaa ttatatggac	600
aaacagttgc ttctattctt aaacaacag agctgttcaa taagtaatat tgaaactgtt	660
attgagtttc agcagaagaa caacaggtt cttagagta cacgcgagtt cagtgtcaat	720
gccggcggtt caacaccgt gtctacctac atgctgacga attctgagct tctctctctc	780
ataaacgaca tgcccattac gaatgaccaa aaaaaactta tgtccaacaa cgtgcagatt	840
gtgcgacagc aatcctatag cattatgtgt atcatcaagg aagagggtact cgcttatgtt	900
gtgcagctac cactctatgg tgtgattgac acccctgtt ggaagctgca taccagtcca	960
ctctgcacca ctaacacaaa ggaaggagc aatatttgc tcaactgaac cgacaggggg	1020
tggatttgcg ataatgcggg ctccgtgtcc ttctttccac aggtgaaac ttgtaaggta	1080
cagtcaaacc gcgtgttctg tgatactatg aattctctga ctcttccag cgaggttaat	1140
ctctgcaacg tcgacatttt caatcctaaa tatgactgca agatcatgac cagcaagacc	1200
gacgtctcca gctcagtaat cactagccta ggggccattg taagctgcta tggcaaaacc	1260
aagtgtactg cctctaataa gaacagaggc ataattaaaa ccttttcaaa tggctgtgac	1320
tatgtgtcga ataaggcgct cgacacggtc tcagtaggga ataccctcta ctacgttaac	1380
aaacaggaag gcaaatccct ttatgtaaag ggcgagccca tcataaattt ctacgacca	1440
cttgtgttcc ccagtatga attcgatgca tcaatctccc aggtgaacga aaagatcaat	1500
caatcccttg cttttatagc aaagtcagat gaactcctgc ataacgtgaa tgctgggaaa	1560

tctacaacca acatcatgat cactaccatc attattgtga ttatcgtaat tctgctatcc 1620

ttgattgctg tcgggctgct tctgtactgt aaggccagat cgacgcctgt gaccctttca 1680

aaagaccaac ttagcgggat caataatatt gccttttagca at 1722

<210> 3

<211> 574

<212> PRT

<213> Respiratory Syncytial Virus

<400> 3

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val

180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp

435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro

 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
 515 520 525
 Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
 530 535 540

 Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
 545 550 555 560
 Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
 565 570

 <210> 4
 <211> 574
 <212> PRT
 <213> Respiratory Syncytial Virus
 <400> 4
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80

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

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

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly

 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
 515 520 525

 Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
 530 535 540
 Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
 545 550 555 560
 Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
 565 570

<210> 5

<211> 1722

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 5

atggagctgc tcactctcaa agcaaatgcc atcaccacta tctgaccgc cgtcactttc	60
tgcttcgcct ccggccaaaa taccaccgaa gagttctatc agtccacctg ctctgccgtt	120
tctaaaggtt acctgtcagc ccttagaaca gggtaggtata cctctgttat taccattgag	180
ttgtccaaca ttaagaagaa caagtgcagt ggcacagacg ctaagggtta gctcatcaag	240
caggagctcg acaaatataa aaatgccgtc acggagctgc agttattgat gcagagcacc	300
caggcgacaa acaaccgtgc acgacgcgag ctaccccgat tcatgaacta caccctcaat	360
aatgcaaaga agacaaatgt gacgtctctt aagaagcgca agcgtcgctt tctgggcttt	420
cttctcgggg ttgggagcgc gatcgcaagc ggcgtggctg tatcaaaagt gcttcatctt	480
gaggagagaag tgaataaaat caaaagtgtc ctgctatcta caaacaagc cgttgtatca	540
ctgtccaacg gagtgtccgt gctcacgtcc aaagtgttag attgaagaa ttacatcgat	600
aagcagctgc tccctattgt gaacaacaa tcatgttcca tcagtaacat tgaacagtc	660
atcgagtttc aacagaaaaa caatagactg ctggagatta ccagagaatt ttcggttaac	720
gccggcgtga ctacccctgt aagcacctac atgttgacaa actccgaact tttgtcactg	780
ataaacgata tgcctattac taatgatcag aaaaaattga tgtccaataa tgtccaaatc	840
gtcaggcaac agtcctacag tatcatgtct attattaagg aggaggtcct tgcatacgtg	900
gtgcaactgc cattatacgg agtcattgat actccctgtt ggaaactcca tacaagcccc	960
ctgtgcacta ctaacactaa agagggatca aatattgtc tcaactcgac agatagaggt	1020
tggtagctgt ataagtctgg ctgagtgtca tttttccac aggcgtgaaac ctgcaagggt	1080
cagtcaaaca ggggtgtttg cgataccatg aattctctaa cctccccag tgaggtgaac	1140
ctgtgtaatg tggatatatt caacccaag tatgattgta agatcatgac ctccaagacg	1200
gacgtgagta gcagtgttat caccctcctg ggggccattg tatcctgcta cggaaaaacg	1260
aaatgtactg cctcgaacaa aaatagggga atcatcaaaa cttttagtaa tggatgcgac	1320
tacgtatcta ataaagggtg tgacacagtg tcagtcggca acacactgta ttacgtgaat	1380
aagcaagaag ggaagtcgtg gtatgtcaaa ggggagccta tcattaattt ttatgacca	1440
ctggttttcc ccagcgatga gttcgacgcc agcattagtc aggttaatga gaaaatcaac	1500
cagtccttgg catttattcg taagagtgat gaattgtcc ataattgtga cgctggtaaa	1560

tccactacca acattatgat aactaccatc atcatagtaa taatagtaat ttactgtct 1620
ctgatacgtg tgggcctgtt actgtattgc aaagcccga gtactcctgt caccttatca 1680
aaggaccagc tgtctgggat aaacaacatc gcgttctcca at 1722

<210> 6

<211> 574

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 6

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val

180 185 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn

195 200 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln

210 215 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn

225 230 235 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu

245 250 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys

260 265 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile

275 280 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro

290 295 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro

305 310 315 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

325 330 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

340 345 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp

355 360 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val

370 375 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

385 390 395 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys

405 410 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile

420 425 430
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile

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

485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
 515 520 525
 Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
 530 535 540
 Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
 545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
 565 570

<210> 7

<211> 1722

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 7

atggaactgc tcattttgaa ggcaaacgct atcacgacaa tactcactgc agtgaccttc	60
tgttttgcct caggccagaa cataaccgag gagttttatc aatctacatg cagcgctgta	120
tctaaaggct acctgagtcg gctccgcaca ggatggtaca cctccgtgat caccatcgag	180
ctcagcaata ttaaagagaa caagtgcaat ggtaccgacg ctaaagtcaa acttatcaag	240
caggaactcg acaaatataa aaacgctgtg accgagctgc agttattgat gcagagtaca	300
cctgccacca ataacagagc taggaggagg ttgcctaggt ttatgaacta cactctcaac	360
aacgcgaaaa aaaccaatgt gacgctatcc aagaaacgga agaggaggtt cctggggttt	420
cttttagggg tgggctctgc cattgcttcc ggcgtggctg tatgtaaagt tctccacctc	480

gagggagagg ttaataagat taagtcggcc ctgctgagta ctaacaaagc agtgggtgctg 540
ctgagtaacg gagtaagtgt gttaacattt aaggtgctgg acctcaagaa ttatatggac 600
aaacagttgc ttcctattct aaacaaacag agctgttcaa taagtaatat tgaaactgtt 660

attgagtttc agcagaagaa caacaggcctt ctgagatta cacgcgagtt cagtgtcaat 720
gccggcggtta caacaccgtt gtctacctac atgctgacga attctgagct tctctctctc 780
ataaacgaca tgcccattac gaatgaccaa aaaaaactta tgtccaacaa cgtgcagatt 840
gtgcgacagc aatcctatag cattatgtgt atcatcaagg aagaggtact cgcttatgtt 900
gtgcagctac cactctatgg tgtgattgac accccctgtt ggaagctgca taccagtcca 960
ctctgcacca ctaacacaaa ggaagggagc aatatttgc tcaactgaac cgacaggggg 1020
tggtattgcg ataatgcggg ctccgtgtcc ttctttccac aggctgaaac ttgtaaggta 1080

cagtcaaacc gcgtgttctg tgatactatg aattctctga ctcttcccag cgaggttaat 1140
ctctgcaacg tcgacatttt caatcctaaa tatgactgca agatcatgac cagcaagacc 1200
gacgtctcca gctcagtaat cactagccta ggggccattg taagctgcta tggcaaaacc 1260
aagtgtactg cctctaataa gaacagaggc ataattaaaa ccttttcaaa tggctgtgac 1320
tatgtgtcga ataagggcgt cgacacggtc tcagtaggga ataccctcta ctacgttaac 1380
aaacaggaag gcaaatccct ttatgtaaag ggcgagccca tcataaattt ctacgaccca 1440
cttgtgttcc ccagtgatga attcgatgca tcaatctccc aggtgaacga aaagatcaat 1500

caatcccttg cttttatagc aaagtcagat gaactcctgc ataacgtgaa tgctgggaaa 1560
tctacaacca acatcatgat cactaccatc attattgtga ttatcgtaat tctgctatcc 1620
ttgattgctg tcgggctgct tctgtactgt aaggccagat cgacgcctgt gaccctttca 1680
aaagaccaac ttagcgggat caataatatt gccttttagca at 1722

<210> 8

<211> 574

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 8

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val

530	535	540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser		
545	550	555
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn		
565	570	
<210>	9	
<211>	1503	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic Polynucleotide	
<400>	9	
atggaactgc tcatccttaa agccaacgcg ataacgacca ttctgaccgc cgtgaccttc		60
tgcttcgcca gcggccagaa cattaccgaa gagttttacc agagcacgtg ctctgccgtg		120
agcaaaggtt atctgagcgc ttttaagaact ggctgggtaca ccagtgttat tactatagag		180
ctgtcaaata ttaaaaagaa taaatgcaac gggaccgatg ccaaagtaaa attaattaag		240
caggaattgg acaagtataa gaatgcagtg acagagttgc agctcctgat gcagagcaca		300
caagctacaa acaatcgcgc tcgccagcag caacagcggg ttttaggggt cctgctaggg		360
gtgggggtcag ccattgcctc tggagtggca gtgtccaaag tgctgcatct ggaaggggaa		420
gttaacaaga taaatccgc actcctcagc accaataaag ccgtgggtctc cctgtccaat		480
ggagtatcag ttttgacaag caaggtgctg gacctgaaga attatataga taagcagtta		540
ctgccaatag tgaataaaca gtcattgctca attagcaaca ttgagacagt tatcgaattc		600
cagcagaaaa ataataggct tctggaaata actcgcaat tctcagtaaa tgccggagtg		660
accacacccg tatcgactta tatgcttaca aactctgaac tgttgcctt gattaacgat		720
atgccataa caaatgacca gaagaagcta atgagcaaca atgtgcagat tgtaagacag		780
cagtcttact caataatgtc tataataaaa gaggaggtgt tggcatatgt ggtgcaactg		840
cctctctatg gcgtgatcga tactccttgc tggaagttac atacatctcc actgtgtaca		900
actaatacta aggagggtag caatatgtgt ctgacacgca cagatcgggg ttggtattgc		960
gacaacgcgg gcagtgtgag ctttttcct caggccgaaa cctgtaaggt tcaatctaat		1020
cgggtatgtt gcgacacaat gaacagcctg acccttccgt ccgaagttaa tttgtgcaac		1080
gtcgacatct tcaatcctaa atatgactgc aaaatcatga cttctaaaac cgacgtatcc		1140
agctcagtga taacaagcct tggggcaatt gtaagctgct atggcaagac gaagtgcacc		1200

gctagtaaca agaaccgggg gattattaag actttttcga acggatgcga ttacgtctcc 1260

aacaaaggcg tcgatactgt gtccgtggga aacaccctct actatgtgaa caagcaggaa 1320

ggcaaaagcc tctacgtcaa aggagagcct atcatcaatt tctacgaccc tctagtattc 1380

ccttcagacg aatttgacgc atcaatttcc caggtgaacg agaaaataaa tcaaagctta 1440

gcctttatcc gcaagagtga tgagttgctt cacaacgtca acgccggcaa atcaaccact 1500

aat 1503

<210> 10

<211> 501

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400>

10

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Gln Gln Gln Gln

100 105 110

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

115 120 125

Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile

130 135 140

Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn

145 150 155 160
 Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile
 165 170 175
 Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser
 180 185 190
 Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu
 195 200 205
 Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val

 210 215 220
 Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp
 225 230 235 240
 Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln
 245 250 255
 Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu
 260 265 270
 Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr
 275 280 285

 Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys
 290 295 300
 Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys
 305 310 315 320
 Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys
 325 330 335
 Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu
 340 345 350
 Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr

 355 360 365
 Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile
 370 375 380
 Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr
 385 390 395 400
 Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys

405 410 415
 Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr
 420 425 430
 Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly
 435 440 445
 Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu
 450 455 460
 Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
 465 470 475 480
 Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly
 485 490 495
 Lys Ser Thr Thr Asn

500

<210> 11

<211> 1563

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 11

atggaactct tgatcctgaa ggctaattgca ataacaacaa ttctgacagc agtcaccttt	60
tgcttcgcca gcggacagaa tattacggag gagttttatc aatctacctg tagtgccgtg	120
agcaaggggt acctgtctgc cctgaggacg ggatggtaca catccgtgat caccatcgag	180
ttgtctaaca ttaaaaagaa caagtgaac ggaactgacg ccaaggtgaa gtcattaag	240
caagagctcg acaaatataa gaatgcggtt acagaactac agctactaat gcagtccaca	300
caggcaacca ataaccgagc acgtcagcag cagcaacgct tccttggtt cctgctcggg	360
gttggtcgg caattgcac cggagtggct gttccaagg tttgcacct tgaggagag	420
gtcaataaga tcaagagcgc cctctgtca actaataagg ccttggtcag ctttccaac	480
gggttttctg tgtaacctc aaaagtgtc gaccttaaaa actatatcga taagcagctg	540
ctgcccatag tgaacaaaca gtcctgttct atcagtaata tcgagacagt gatcgaattc	600
cagcagaaga acaatcgtct gctggaaatt acaagggagt tcagcgtaaa cgctggagtc	660
acaacccccg tgiccactta catgtgacc aattccgagc tgctgagttt gattaatgat	720

atgccatta cgaacgatca gaagaaactg atgtcgaata atgttcagat cgtaggcag 780
cagtcttata gcatcatgag tattatcaaa gaggaggtcc tcgcctatgt gggttcagctg 840
cctctctacg gcgttataga caccatcatgc tggaagcttc acacctctcc tctgtgtacg 900
accaatacaa aggagggtc aaacatttgc cttaccgca cagatagagg atgttactgc 960
gataatgctg gctctgtgtc tttctttcct caggccgaaa catgtaaggt acagtccaat 1020
agggtatattt gcgacacat gaactcccta accttacc aa gtgaagtga cctctgcaat 1080
gtggacatct ttaaccgaa gtatgactgc aaaatcatga cttccaagac agacgtgtcc 1140

agtagtgtga ttacctcact gggcgcaatc gtttcatgct atgggaagac aaagtgcacc 1200
gcaagcaaca agaatcgggg catcatcaaa accttcagta acggttgtga ctatgtttca 1260
aacaaggag tcgataccgt gtcggtgggc aatactcttt actacgtgaa taaacaggag 1320
gggaaatcac tgtatgtgaa aggtgagccg atcattaact tttagaccc tctcgtgttt 1380
ccctccgatg agttcgacgc atccatcagt cagggtcaatg agaaaatcaa ccaatctctc 1440
gccttcatta gaaaatctga cgaattactg agtgccattg gaggatatat tccggaggct 1500
cccaggagc ggcaggctta cgtccgaaag gatggagaat gggctctact gagcacattt 1560

cta 1563

<210> 12

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 12

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

	85		90		95
Met	Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Gln Gln Gln Gln				
	100		105		110
Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly					
	115		120		125
Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile					
	130		135		140
Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn					
145		150		155	160
Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile					
	165		170		175
Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser					
	180		185		190
Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu					
	195		200		205
Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val					
	210		215		220
Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp					
225		230		235	240
Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln					
	245		250		255
Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu					
	260		265		270
Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr					
	275		280		285
Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys					
	290		295		300
Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys					
305		310		315	320
Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys					
	325		330		335

Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu
 340 345 350
 Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr
 355 360 365
 Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile
 370 375 380
 Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr
 385 390 395 400

Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys
 405 410 415
 Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr
 420 425 430
 Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly
 435 440 445
 Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu
 450 455 460
 Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu

465 470 475 480
 Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr
 485 490 495
 Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly
 500 505 510
 Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 515 520

<210> 13

<211> 1692

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400

> 13

atggagctcc tgatcttgaa ggcgaatgcc attaccacca tcctcaccgc agtaactttc 60

tgtttcgcaa gtggccagaa tataacagaa gatttctatc agtcaacctg tagcgcagtc 120

tcaaaggggt atttatcagc actgagaacc ggttgggtata ccagtgttat tacaatagag	180
ctgagtaaca taaaggagaa taagtgcac ggcaactgacg ccaaggtcaa gtcacatcaa	240
caggaaactcg ataatataca gaacgctgtc actgaactgc agctgctgat gcaaagcacc	300
cccgccacca acaatagggc ccgcagagag cttcctagat ttatgaacta cactctgaac	360
aacgcaaaaa agaccaatgt aacactgtca aagaaacaga aacagcaggc tattgcaagc	420
gggtgtggctg tgtctaaagt gctgcatctc gagggggagg tcaacaagat caaatccgca	480
ttgctcagca ccaacaaggc tgtggtagac ctgtccaatg gtgtctcagt gtcaccagc	540
aaagtgtctg accitgaagaa ttatatgtat aagcagctgc taccatagt caacaacag	600
tcatgtctca tatctaatat tgagactgtc atcgagtcc aacagaagaa caatcgctg	660
ctggagatta ccaggagatt ctgagtcaat gccgggggtca cgacaccgt tagtacttat	720
atgcttacca actccgagct tctctctttg atcaatgaca tgccaattac taacgaccag	780
aagaagtiga tgtctaaca tgtacagatc gttcgccagc agtcctattc cattatgtcg	840
attattaaag aggaggttct tgcatacgtc gtgcagttgc cattatatgg agtcacgac	900
acccctgtct ggaaactgca tacgtcacca ttatgcacca cgaatacaaa ggagggcagt	960
aatatattgtc ttacacggac tgatcgaggc tggatattgtg ataacgcagg ctcggtgtca	1020
ttctttccac aggtgaaac ctgtaagggt caatctaata ggggtgtttg cgataccatg	1080
aattctctga ctctgccag tgaggtcaat ttgtgtaac tggacatctt caaccctaaag	1140
tacgactgca agatcatgac atctaagaca gatgtgtcat ccagcgttat cagagcctc	1200
ggcgctatag tctcctgtta cggcaagacc aagtgcaccg ctagcaacaa gaatcgggga	1260
atcatcaaaa ctttttctaa cggttgtgac tacgtgagca acaaggggggt ggataccgtc	1320
tcagtcggta acaccctgta ctacgtgaat aaacaggagg ggaagtcatt gtacgtgaag	1380
ggatgaacctc tcatcaactt ttatgacccc ctgctcttcc catcagacga gtttgacgag	1440
tccatctctc aggtgaatga gaagattaac cagagcctgg cttttatccg caaatcagac	1500
gaactactgc acaatgtcaa cgctggcaag agcacaacaa atataatgat aacaaccatc	1560
atcatcgta ttattgtgat cttgttatca ctgatcgtg tggggctcct cttttattgc	1620
aaggctcgta gcaccctgt caccctcagt aaagatcagc tgtcagggat caataatgc	1680
gcgttttagca ac	1692
<210> 14	
<211> 564	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 14

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Gln Lys Gln Gln Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val

130 135 140

Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala

145 150 155 160

Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser

165 170 175

Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln

180 185 190

Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu

195 200 205

Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr

210 215 220

Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr

225 230 235 240

Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile
245 250 255

Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg
260 265 270

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala
275 280 285

Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp
290 295 300

Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser
305 310 315 320

Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala
325 330 335

Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser
340 345 350

Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu
355 360 365

Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys
370 375 380

Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu
385 390 395 400

Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn
405 410 415

Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val
420 425 430

Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr
435 440 445

Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile
450 455 460

Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala
465 470 475 480

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

485 490 495
 Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr
 500 505 510
 Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu
 515 520 525
 Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser
 530 535 540

 Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile
 545 550 555 560
 Ala Phe Ser Asn

<210> 15

<211> 1539

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 15

atggaattat taattttgaa gacaaatgct ataaccgca tactagcggc tgtgactctt	60
tgtttcgc at caagccagaa tattacagaa gaattttatc aatccacctg cagcgtgta	120
tcgaaagggtt acctcagcgc gcttaggaca ggatgggtata cctccgttat cacgattgaa	180
ctgagtaata tcaaggaaaa caagtgtaac ggaacagacg ccaagggtcaa acttattaaa	240
caagaactgg acaagtataa gtctgcagt accgaattgc agtcctgat gcagagtacc	300
cctgcaacta acaacaagtt tttgggcttt ctgcaaggcg tgggtagcgc gatcgctcc	360
ggaatcgcg tctccaaagt gttgcacctg gagggagaag ttaacaagat caaatcggt	420
ctgttgagta ccaacaaggc agtggtgtca ctgagcaacg gtgtaagcgt gttacaagc	480
aaggtattgg acttaagaa ctatattgac aaacagctgc tccccatcgt gaacaaacag	540
agctgtctca tctccaatat agagacggtg atagagttcc agcaaaaaaa taatcggtc	600
cttgagatca cccgcgaatt ctgagttaat gccggcgta caactcgggt gtctacatac	660
atgctgacca actcggagct gttatctta ataatgaca tgcccatcac caatgatcaa	720
aaaaaactga tgtcaaataa cgtccagata gtaagacagc agagctacag catcatgtcg	780
attatcaaag aggaggtgct ggcgtacgtg gtgcagctgc ccctgtatgg ggtgattgac	840
acccttggtt ggaagctgca cactcccca ctatgtacta ccaataccaa agaaggatcc	900

aacatctgcc ttacccgcac cgatagggga tggatttgcg acaacgccgg atccgtcagc 960
ttctttccac ttgccgaac ttgcaaggtt cagtcaaacc ggggtttctg cgatacaatg 1020

aattccctta ccttgeccag cgaagttaat ctctgtaata ttgacatctt taaccccaaa 1080
tacgattgca aaattatgac gtcaaaaacc gatgtcagtt caagcgttat caccagcttg 1140
gggtgctatcg tttcatgcta tggcaaaacc aagtgtacgg ctagtaacaa aaaccgcgga 1200
ataattaaga cattcagcaa tggttgcgac tacgtatcaa ataagggtgt cgacaccgtt 1260
tccgtgggca atacgtgta ctatgttaat aaacaggaag gcaagtcact gtatgttaaa 1320
ggatgaacca tcatcaactt ctacgacccc ctggttttcc cctccgacga gtttgatgcc 1380
agcatatcac aggttaatga aaaaataaac ggcacattgg cgtttatcag aaagtctgac 1440

gagaaacttc ataacgtgga agacaagata gaagagatat tgagcaaaat ctatcatatt 1500
gagaacgaga tcgccaggat caaaaagctt attggggag 1539

<210> 16
<211> 513
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 16

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Thr Asn Ala Ile Thr Ala Ile Leu Ala

1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Ser Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Lys Phe Leu Gly Phe Leu Gln

100 105 110

Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu
115 120 125

His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr
130 135 140

Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser
145 150 155 160

Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile
165 170 175

Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu
180 185 190

Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser
195 200 205

Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn
210 215 220

Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln
225 230 235 240

Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr
245 250 255

Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln
260 265 270

Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr
275 280 285

Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu
290 295 300

Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser
305 310 315 320

Phe Phe Pro Leu Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe
325 330 335

Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys
340 345 350

Asn Ile Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser
355 360 365

Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val

370 375 380

Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly

385 390 395 400

Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly

405 410 415

Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln

420 425 430

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

435 440 445

Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln

450 455 460

Val Asn Glu Lys Ile Asn Gly Thr Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp

465 470 475 480

Glu Lys Leu His Asn Val Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys

485 490 495

Ile Tyr His Ile Glu Asn Glu Ile Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly

500 505 510

Glu

<210> 17

<211> 894

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<

400> 17

atgtctaaaa acaaggacca ggcactgct aagacgtgg aacgcacatg ggataccctg 60

aaccatctgt taitcatttc cagctgcctc tacaagctaa accttaaaag tgttgacaaa 120

atcacactca gcatcctggc aatgattatt tcaacatccc tgatcatagc cgcaatcata 180

tttatcgct cagcaaatca caaagttacc cggaccacag ccattatcca ggacgtaca 240

tcccaaatca aaaacaccac acctacatat ctactcaga acccgagct gggcatttca 300

ccatccaacc ctccgagat cactctcaa atcaccacca ttctcgctc tactaccccg 360

ggagtaaaga gcactcttca gagcacaacc gttaaaaacta aaaataccac caccactcag 420

actcagcctt cgaaccaac gactaaacag cggcaaaata agcctccatc caaacggaat 480

aacgactttc atttgaagt ctttaacttt gtgccatgca gtatttgctc caataatcct 540

acttgctggg ctatctgcaa gagaatccct aacaagaagc ctggaaagaa gacaacgaca 600

aagccaacta agaagccgac acttaagact accaaaaaag accctaagcc gcagactacc 660

aagagcaagg aggttccac aaccaagcct acagaggagc cgactattaa cacaacaaag 720

accaacatca tcaccacct gcttacttct aatactaccg gaaaccaga gctgacgtcc 780

cagatggaga cgttccattc cacatcttcc gaagggaatc ctagtccag ccaggtgagc 840

acaacctcag aataccgctc ccagccctca tcacctccta atacccccg gcag 894

<210> 18

<211> 298

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

Met Ser Lys Asn Lys Asp Gln Arg Thr Ala Lys Thr Leu Glu Arg Thr

1 5 10 15

Trp Asp Thr Leu Asn His Leu Leu Phe Ile Ser Ser Cys Leu Tyr Lys

20 25 30

Leu Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Ile Thr Leu Ser Ile Leu Ala Met

35 40 45

Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile Ile Ala Ala Ile Ile Phe Ile Ala Ser

50 55 60

Ala Asn His Lys Val Thr Pro Thr Thr Ala Ile Ile Gln Asp Ala Thr

65 70 75 80

Ser Gln Ile Lys Asn Thr Thr Pro Thr Tyr Leu Thr Gln Asn Pro Gln

85 90 95

Leu Gly Ile Ser Pro Ser Asn Pro Ser Glu Ile Thr Ser Gln Ile Thr

100 105 110

Thr Ile Leu Ala Ser Thr Thr Pro Gly Val Lys Ser Thr Leu Gln Ser

115 120 125

Thr Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser
 130 135 140
 Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Ser Lys Pro Asn
 145 150 155 160
 Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 165 170 175
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys

180 185 190
 Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Leu
 195 200 205
 Lys Thr Thr Lys Lys Asp Pro Lys Pro Gln Thr Thr Lys Ser Lys Glu
 210 215 220
 Val Pro Thr Thr Lys Pro Thr Glu Glu Pro Thr Ile Asn Thr Thr Lys
 225 230 235 240
 Thr Asn Ile Ile Thr Thr Leu Leu Thr Ser Asn Thr Thr Gly Asn Pro
 245 250 255

Glu Leu Thr Ser Gln Met Glu Thr Phe His Ser Thr Ser Ser Glu Gly
 260 265 270
 Asn Pro Ser Pro Ser Gln Val Ser Thr Thr Ser Glu Tyr Pro Ser Gln
 275 280 285
 Pro Ser Ser Pro Pro Asn Thr Pro Arg Gln
 290 295

<210> 19

<211> 1629

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 19

atggagacgc ctgccagct gctgttcctg ctgttgttgt ggctgccaga tactactggg 60

tttgcaagcg gacaaaacat taccgaagag ttctatcaat ccacatgctc tgcagtgtct 120

aagggtacc ttagtgcatc acgaaccggg tggatatacga gtgtaatcac cattgagctg 180

tccaacatca agaagaacaa gtgcaatggg actgatgccca aggtgaaact tatcaaacaa 240

gagctcgaca agtataagaa cgccgtgacc gaactacaac tcctgatgca atcgactcag 300
gctactaaca acagagctcg gagggagctg cccagattca tgaattatac cttaacaac 360
gctaaaaaaa caaatgtgac cctgagtaag aagcggaac gaaggttcct gggttcctg 420
ctcgggtgtg ggctgcaat agcaagcggc gtcgctgtgt ccaaggtcct tcacttagaa 480

ggtgaggtca ataagatcaa gtccgtctc ctctctacca acaaggcagt ggtgagcctg 540
tctaacggtg tgtccgtgct gacatcgaag gtactggacc tgaaaaacta catcgacaag 600
cagctgctgc ctattgtgaa taagcaatcc tgcagtatct ccaacattga gacagtgatt 660
gaatttcagc aaaagaacaa tcgtttgttg gagataacaa gagaattcag tgttaatgcc 720
ggcgttacca ctcccgctgc gacatacatg ctaacaaata gcgagctgct atctctcatt 780
aatgatatgc ctatcaccaa tgaccagaaa aaacttatgt ccaataacgt gcagatagtc 840
aggcagcagt cctacagcat tatgagcata attaaagagg aagtgttggc ttacgtcgtc 900

cagcttccac tgiatggcgt gatcgatacc ccttgttga agctgcatac ttccccctt 960
tgtacaacta ataccaaaga agggagtaat atatgcctca caaggactga cagaggctgg 1020
tactgcgaca acgccgggag cgctcagcttt ttcccgagg ccgagacatg taagggtcag 1080
agcaaccgtg tcttttgca caccatgaat agcctgactt tgccaagtga ggtcaacctt 1140
tgcaacgtgg atatttttaa ccctaagtac gattgtaaga taatgacatc caaaaccgat 1200
gttagtagct ccgtgatcac ttcgctgggt gcgatatgta gctgctatgg aaagacaaag 1260
tgtaccgcaa gtaacaagaa ccgcgggatt attaaaacat ttagcaatgg gtgcgactac 1320

glatcaaaca agggggtgga tacagtcagc gtgggaaaca cacttiacta cgtaacaag 1380
caggaaggga aatcccttta tgtgaaggga gaaccaatta tcaactttta tgatccctc 1440
gtgtttccaa gtgatgaatt cgacgaagc atctcgcagg tgaacgagaa aatcaatcag 1500
agtctagctt tcataaggaa gtctgatgaa ctgcttagtg ccattggcgg gtacataccg 1560
gaagccccac gcgacggtca ggcttactg aggaaggacg gcgagtgggt tctgctgtcc 1620
actttcctt 1629

<210> 20
<211> 543
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 20

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr
 20 25 30
 Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg
 35 40 45
 Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys

 50 55 60
 Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln
 65 70 75 80
 Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met
 85 90 95
 Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg
 100 105 110
 Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu
 115 120 125

 Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly
 130 135 140
 Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu
 145 150 155 160
 Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala
 165 170 175
 Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu
 180 185 190
 Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys

 195 200 205
 Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln
 210 215 220
 Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala
 225 230 235 240
 Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu
 245 250 255
 Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu

260	265	270
Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met		
275	280	285
Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu		
290	295	300
Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu		
305	310	315
Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr		
325	330	335
Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro		
340	345	350
Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr		
355	360	365
Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp		
370	375	380
Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp		
385	390	395
Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr		
405	410	415
Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys		
420	425	430
Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr		
435	440	445
Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys		
450	455	460
Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu		
465	470	475
Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu		
485	490	495
Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu		
500	505	510

Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala

515

520

525

Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

530

535

540

<210> 21

<211> 1629

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 21

atggagactc ccgtcagct gctgtttttg ctctcctat ggctgccgga taccaccggc 60

tttgctctg gacagaacat taccgaggaa ttctatcagt cgacttggtc cgcagtcctg 120

aaggggtacc tgagtgcctt gcgcaccggg tggtagacca gtgttatcac tattgagctg 180

tccaacatta aagaaaaata gtgtaattga actgacgca aggtgaagtt gataaaacag 240

gagctggata aatacaagaa tgcagtgcac gaactgcagc tcctgatgca gtccactcca 300

gcaacaata atcgcgcgag acgcgaactc ccccgcttta tgaactacac tctgaataat 360

gcgaagaaaa cgaatgtgac actaagtaag aaaagaaaac ggcgatttct tgggttcctg 420

ctcggggtgg gatctgccat agcaagcggg gtggcggtat gtaaagtcct tcacctagaa 480

ggggaggtga acaaaattaa gagtgccttg ctgagcacca acaaggctgt ggtttcactg 540

tcaaacggag taagcgtgct aacattttaa gtcttgacc tgaagaatta tattgacaag 600

cagtcctgc ccatttcaa caaacagtca tgttcatta gcaacatcga aacagtcatt 660

gagtttcagc aaaaaaaca ccgctcctt gagattacgc gtgagttttc cgtcaatgct 720

ggagtcacga caccggtgac cacttacatg ctgactaaca gcgaactcct gaggcctaac 780

aatgacatgc ccattactaa cgaccagaaa aaattgatgt ccaataacgt gcagatagtg 840

cgccagcaat cttactccat aatgtgcatt atcaaggagg aagtcctggc gtacgttgtt 900

cagctgccgc tgtatgggtg gatagatacg ccatgctgga aactgcacac atccccctt 960

tgcacaacga atactaaaga gggaagtaac atttgcttga ccagaacaga tcggggctgg 1020

tactgcgaca acgttggtag tgtgtcattt ttccccagg cagaaacgtg taaagtcag 1080

agcaatcgcg tgttctgcga cacaatgaac tcacttactt tgccctcaga ggtcaatttg 1140

tgtaatgtgg atatcttcaa cccgaatac gattgtgaaga ttatgacgag caaaacagac 1200

gtgtcttcat cagtataac aagtctgggc gcaatagtgt catgctatgg taagactaag 1260

tgcactgcct ccaataaaaa ccgcggcac atcaagacat tttcaaatgg atgcgactac 1320
 gtgtcaaaca agggcgctga cacagtaagc gttgggaaca ccctatacta cgtcaacaag 1380
 caggagggga aaagcctata cgtgaaaggc gagccaatca tcaatttcta cgatccactg 1440
 gtctttccaa gtgacgaatt tgatgccagc atatcgagg tgaacgagaa aataaatcag 1500
 tcaactgcct tcatcaggaa gtcagatgag ctgctgtccg ccatcggagg atacattcca 1560
 gaagccccac gcgacggcca ggcatacgtg cggaaggacg gcgaatgggt ccttttgagc 1620
 acttttcta 1629

<210> 22
 <211> 543
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 22

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr
 20 25 30
 Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg
 35 40 45
 Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys
 50 55 60
 Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln
 65 70 75 80
 Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met
 85 90 95
 Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg
 100 105 110
 Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu
 115 120 125
 Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly
 130 135 140
 Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu

145 150 155 160
 Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala
 165 170 175
 Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val Leu
 180 185 190
 Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys

 195 200 205
 Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln
 210 215 220
 Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala
 225 230 235 240
 Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu
 245 250 255
 Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu
 260 265 270

 Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met
 275 280 285
 Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu
 290 295 300
 Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu
 305 310 315 320
 Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr
 325 330 335
 Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro

 340 345 350
 Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr
 355 360 365
 Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp
 370 375 380
 Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp
 385 390 395 400
 Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr

	405	410	415	
Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys				
	420	425	430	
Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr				
	435	440	445	
Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys				
	450	455	460	
Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu				
465	470	475	480	
Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu				
	485	490	495	
Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu				
	500	505	510	
Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala				
	515	520	525	
Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu				
	530	535	540	
<210>	23			
<211>	1500			
<212>	DNA			
<213>	Artificial Sequence			
<220><223>	Synthetic Polynucleotide			
<400>	23			
atggagactc cagcccaatt actgttcctg ctactccttt ggctgccga tactactgga				60
ttcgcttcgg gtcagaatat tacagaggag ttctacaaa gtacttgctc tgcagtctcc				120
aagggatacc tgtccgctct gcggacggga tggatatcca gtgttataac gatcgagttg				180
agcaaatca agaagaacaa atgtaatgga acagatgcc aagtgaaact gatcaaacag				240
gagttggata aatataagaa tgctgtcacc gaactgcagc tattgatgca gtccaccag				300
gctaccaaca accgggccag gcagcaacaa cagagatttt tgggtttctt gctgggcgtg				360
gggtctgcc a tcgttcagg ggtggccgtg agtaaagtc tgcacctgga aggcgaagtc				420
aacaagatca agtctgcatt actaagtacc aataaggctg tagttagcct gtccaatggc				480

gtgagtgtgc ttactttctaa ggtactggac ctgaagaact acatcgacaa gcaactacta 540
 cccattgtaa ataagcagtc atgtagcata tcaaacatcg agacagtgat cgaatttcaa 600
 cagaagaata accggctgtt ggagataaca cgggagtctt ctgtaaattgc cggcgtgacg 660
 acccctgtca gcacctacat gctcacgaat agcgagtgtc tttccctgat taatgatatg 720
 ccgattacaa atgaccagaa gaagctgatg agtaataatg tccaaattgt ccgtcagcag 780
 agctatttga ttatgtccat catcaaggag gaagtcttag cctatgttgt gcagctcccc 840

ctctacggag tgattgacac accgtgctgg aagctgcaca cctccccctt gtgtacaacc 900
 aataccaagg agggctccaa catctgcctt actaggaccg acaggggatg gtattgacgac 960
 aacgccgggt ccgtctcatt ttttctcag gcggaaacct gtaaggtaca gtcgaatcga 1020
 gtgttttgtg acactatgaa cagcctgacc ttgcctagcg aggtgaatct gtgtaacgtt 1080
 gatatcttca accctaagta tgactgtaag atcatgactt caaaaactga tgtctcctca 1140
 agcgtgatca cccttttggg cgccatcgtg tcatgctacg gaaagacgaa gtgcaccgcc 1200
 tctaacaaga accgagggat catcaaaaca ttctccaatg gctgtgatta cgtcagtaac 1260

aaaggtgtgg acacagtctc cgtgggcaat acgttatatt atgtgaataa gcaggaggga 1320
 aaaagtctct atgtgaaggg tgaaccgata atcaatttct acgatccctt ggtgtttcca 1380
 agcgacgagt tcgacgcctc gatcagccag gtgaacgaga aaatcaacca gtctttggca 1440
 ttcatccgca agagcgacga gctactgcat aacgtgaacg caggcaagag tactaccaat 1500
 1500

<210> 24
 <211> 500
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<400>

24

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr

20 25 30

Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg

35 40 45

Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys

50 55 60

Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln

65 70 75 80

Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met

85 90 95

Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Gln Gln Gln Gln Arg

100 105 110

Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val

115 120 125

Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys

130 135 140

Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly

145 150 155 160

Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp

165 170 175

Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn

180 185 190

Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu

195 200 205

Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser

210 215 220

Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met

225 230 235 240

Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile

245 250 255

Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val

260 265 270

Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro

275 280 285

Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu

290 295 300

Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp

305 310 315 320
 Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val
 325 330 335
 Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro
 340 345 350
 Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp

 355 360 365
 Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr
 370 375 380
 Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala
 385 390 395 400
 Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp
 405 410 415
 Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu
 420 425 430

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

500

<210> 25

<211> 1560

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 25

atggagactc ccgctcagtt gttgttcttg ctactgctgt ggctgcctga tacaaccgga

60

tttgctagtg ggcagaatat caccgaagaa ttctatcaga gcacttgcag tgcagtgtcc 120
aaaggatatt tgagcgccct gcgcactggg tggtagacaa gtgtcatcac aatcgagcta 180
agtaacatta aaaaaaaca atgcaacggg actgacgcaa aggtcaaact cattaagcaa 240
gaacttgaca aatataagaa cgctgttaca gaggttgcagc tgctaatagca aagcactcag 300

gctaccaata accgagcgag acagcagcag caacgtttcc tgggtttcct gttagggtgtg 360
ggtagcgcaa ttgccagtgg tgtagccgtg tccaagggtc tgcacctgga aggggaagtg 420
aataagatca agtctgcact gctgtccacc aataaggcgg tcgtttcgct gtctaacggc 480
gtctcggtcc taacaagtaa agttctggat ttaaagaact atattgataa gcaattgctg 540
cctatcgtaa ataagcagag ttgcagcatt agcaatatcg agacagtgat agaatttcag 600
caaaagaaca atcgattact cgaaatcaca cggaattca gtgtcaatgc cgggggttaca 660
acccctgtgt cgacctacat gcttaccaat tccgagcttc tgtctcttat taacgatatg 720

cccatcacga acgatcagaa gaaactgatg tcaaataacg tccaaattgt gcggcagcaa 780
agctacagta tcatgagcat catcaaagag gaggtgctcg cctatgtggt ccaattgccg 840
ctatacgggg tcattgatac accctgttgg aagctccata catccccact ttgtacaacg 900
aataccaagg aggggtctaa catttgtctg acccgaccg acagaggctg gtattgcgat 960
aatgctggaa gcgttagttt ctttctcag gcagaaacat gcaagggtgca gtcaaacaga 1020
gttttctgtg acaccatgaa ttcttgacg ctgccttcag aagtgaatct gtgtaacgtg 1080
gatatcttta atccgaagta cgattgtaa attatgacta gcaagacaga tgtctcgtcc 1140

tctgtgatca ctacgtggg agcgattgtg agctgttatg gtaaaacaaa gtgtactgct 1200
agcaataaga acagggggat tatcaaacg ttcagtaacg gctgtgatta cgtatccaac 1260
aagggggtgg acaccgtgtc agtcgggaac acgtctact acgtgaacaa gcaggaaggt 1320
aagtcgctat acgtgaagg ggaaccata atcaatttct acgatccgt cgtgtttcct 1380
agcgacgaat tcgacgcac tatcagccag gtgaacgaga agatcaatca gagtctggcc 1440
ttcatccga agtccgacga gctgcttagt gctatcggag gttatatccc tgaggccccg 1500
agggacggcc aagcgtatgt gagaaaggac ggggaatggg tactgttgtc aactttccta 1560

1560

- <210> 26
- <211> 520
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 26

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr

20 25 30

Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg

35 40 45

Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys

50 55 60

Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln

65 70 75 80

Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met

85 90 95

Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Gln Gln Gln Gln Arg

100 105 110

Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val

115 120 125

Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys

130 135 140

Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly

145 150 155 160

Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp

165 170 175

Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn

180 185 190

Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu

195 200 205

Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser

210 215 220

Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met

225 230 235 240

Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile

245								250								255															
Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu	Glu	Val																
260								265								270															
Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp	Thr	Pro																
275								280								285															
Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro	Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr	Lys	Glu																
290								295								300															
Gly	Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg	Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr	Cys	Asp																
305								310								315								320							
Asn	Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys	Lys	Val																
325								330								335															
Gln	Ser	Asn	Arg	Val	Phe	Cys	Asp	Thr	Met	Asn	Ser	Leu	Thr	Leu	Pro																
340								345								350															
Ser	Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Asn	Val	Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys	Tyr	Asp																
355								360								365															
Cys	Lys	Ile	Met	Thr	Ser	Lys	Thr	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ile	Thr																
370								375								380															
Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Cys	Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr	Ala																
385								390								395								400							
Ser	Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile	Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly	Cys	Asp																
405								410								415															
Tyr	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Asp	Thr	Val	Ser	Val	Gly	Asn	Thr	Leu																
420								425								430															
Tyr	Tyr	Val	Asn	Lys	Gln	Glu	Gly	Lys	Ser	Leu	Tyr	Val	Lys	Gly	Glu																
435								440								445															
Pro	Ile	Ile	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro	Leu	Val	Phe	Pro	Ser	Asp	Glu	Phe																
450								455								460															
Asp	Ala	Ser	Ile	Ser	Gln	Val	Asn	Glu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ser	Leu	Ala																
465								470								475								480							
Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Asp	Glu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Gly	Gly	Tyr	Ile																
485								490								495															

Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu

500

505

510

Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

515

520

<210> 27

<211> 1536

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 27

atggagacac ctgcccact tctgttctt cttttgtctt ggctgcctga cacaaccggc 60

ttcgcatctt caaaaacat cacggaagag tttaccaga gcacatgctc cgcggtctct 120

aaaggctatc tttctgccct gcggactggc tggatacca gcgtcatcac catagagctg 180

tcaaacaatc aggagaacaa gtgtaacggc actgaccca aggtcaagct tataaagcag 240

gaactggaca agtataagag tgctgttacc gagctccagt tgcttatgca gtccaccccc 300

gcaacaaca ataaatttct gggctttcta cagggcgtcg gaagcgccat cgcaagcggc 360

atcgctgtga gcaagggtgt gcactctggag ggagaggtga ataagataaa gagtgtcttg 420

ctttccacta acaaagccgt ggtgagcctg agcaatggcg tatctgttct gacttctaaa 480

gtcttgatc tcaagaacta tatgacaag cagctcttgc ccattgtcaa caaacagtcc 540

tgctccattt ccaatattga gaccgtcatt gatttccaac agaagaataa ccgtttgctg 600

gaaattacaa gggaattcag tgtaaatgcc ggtgtaacca cccctgtgag cacctatatg 660

ctcaccaact ctgaactgct gagtctgatt aacgatatgc ccattactaa tgatcagaag 720

aaactaatga gtaacaatgt ccagatagtt cggcagcagt catattccat tatgagtata 780

atcaaggagg aagtgtctagc ctacgtagtt cagctcccc tctacggcgt tatagacacg 840

ccatgttgga agctgcatac gagtctcttg tgcactacaa ataccaagga gggcagtaac 900

atatgtctga ctagaactga tagaggctgg tactgacgaca atgcaggctc cgtgtcattc 960

tttctctctg ccgagacgtg taaagtgcag agtaacagag tgttttgtga cacaatgaac 1020

tcattgaccc tgcttagcga agtgaactta tgcaacatcg acatttttaa cccaaaatac 1080

gattgcaaga ttatgacctc taagactgac gtatcttcat ccgtcataac ttctctagga 1140

gcgatcgtga gctgctacgg taagactaaa tgcacggcta gtaataaaaa tagaggtatc 1200

attaagactt ttagtaacgg ttgcgattat gtgtcaaca agggagtcga cactgtttca 1260

gtgggcaata ctcttacta cgtaacaaa caggagggtta aatcccttta tgtgaaaggg 1320
gaacccatca ttaattttta tgaccactt gtgtttccta gtgacgagtt tgacgttca 1380
atcagtcaag tgaacgaaaa aattaatggc acgctcgcgt ttatcaggaa aagcgacgag 1440
aagctgcata acgtggaaga taagatcgag gagattctct cgaaaattta tcatatagag 1500
aatgaaatcg caagaatcaa aaagcttatt ggggag 1536

<210> 28

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400>

28

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr

20 25 30

Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg

35 40 45

Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys

50 55 60

Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln

65 70 75 80

Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Ser Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met

85 90 95

Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Lys Phe Leu Gly Phe Leu Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn

130 135 140

Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys

145 150 155 160

Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val

165 170 175
 Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe
 180 185 190
 Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val
 195 200 205
 Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser

 210 215 220
 Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys
 225 230 235 240
 Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser
 245 250 255
 Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu
 260 265 270
 Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser
 275 280 285

 Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr
 290 295 300
 Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe
 305 310 315 320
 Phe Pro Leu Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys
 325 330 335
 Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn
 340 345 350
 Ile Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys

 355 360 365
 Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser
 370 375 380
 Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile
 385 390 395 400
 Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val
 405 410 415
 Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu

420 425 430

Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp

435 440 445

Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val

450 455 460

Asn Glu Lys Ile Asn Gly Thr Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu

465 470 475 480

Lys Leu His Asn Val Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys Ile

485 490 495

Tyr His Ile Glu Asn Glu Ile Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly Glu

	500	505	510
<210>	29		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	29		
Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu			
1 5 10 15			

<210>	30
<211>	15
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic Polypeptide
<400>	30
Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr Ala Val Thr	
1	5 10 15

<210>	31
<211>	15
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic Polypeptide

<400> 31
 Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala
 1 5 10 15

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32

Thr Ile Leu Thr Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn
 1 5 10 15

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 33

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu
 1 5 10 15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 34

Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser
 1 5 10 15

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 35

Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala

1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 36

Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly

1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 37

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala

1 5 10 15

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 38

Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly

1 5 10 15

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 39

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

1 5 10 15

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

<210> 41

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 41

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

1 5 10 15

<210> 42

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 42

Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn

1 5 10 15

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 43

Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly

1 5 10 15

<210> 44
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 44
 Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys
 1 5 10 15

<210> 45
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 45
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile
 1 5 10 15

<210> 46
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 46
 Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu
 1 5 10 15

<210> 47
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 47
 Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys
 1 5 10 15

<210> 48

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 48
 Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr
 1 5 10 15
 <210> 49
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 49
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 <210> 50
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 50
 Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser
 1 5 10 15
 <210> 51
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 51
 Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala
 1 5 10 15
 <210> 52
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 52

Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala

1 5 10 15

<210> 53

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 53

Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu

1 5 10 15

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 54

Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met

1 5 10 15

<210> 55

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 55

Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu

1 5 10 15

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 56

Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys

1 5 10 15

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 57

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val

1 5 10 15

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 58

Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys

1 5 10 15

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 59

Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg

1 5 10 15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 60

Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly

1 5 10 15

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 61

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly

1 5 10 15

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 63

Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly

1 5 10 15

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 64

Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser
1 5 10 15

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 65

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His
1 5 10 15

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 66

Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu
1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 67

Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile
1 5 10 15

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 68

Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu

1 5 10 15

<210> 69

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 69

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn

1 5 10 15

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 70

Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val

1 5 10 15

<210> 71

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 71

Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn

1 5 10 15

<210> 72

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 72

Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val

1 5 10 15
 <210> 73
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 73

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys

1 5 10 15

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 74

Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu

1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 75

Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile

1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 76

Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu

1 5 10 15

<210> 77
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 77

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val
 1 5 10 15

<210> 78
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 78

Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser
 1 5 10 15

<210> 79
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 79

Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser
 1 5 10 15

<210> 80
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 80

Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr
 1 5 10 15
 <210> 81

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 81
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe
 1 5 10 15

<210> 82
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 82
 Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn
 1 5 10 15

<210> 83
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 83
 Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu
 1 5 10 15

<210> 84
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 84
 Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg
 1 5 10 15

<210> 85
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 85
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val
 1 5 10 15
 <210> 86
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 86
 Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 87
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 87
 Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val
 1 5 10 15
 <210> 88
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 88
 Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met
 1 5 10 15
 <210> 89
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 89

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

1 5 10 15

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 90

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

1 5 10 15

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 91

Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp

1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 92

Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr

1 5 10 15

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 93

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys

1 5 10 15

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 94

Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser

1 5 10 15

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 95

Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln

1 5 10 15

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 96

Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln

1 5 10 15

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 97
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 98

Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 99

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 99

Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Lys Glu
 1 5 10 15

<210> 100

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 100

Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Lys Glu Val Leu Ala Tyr
 1 5 10 15

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 101

Met Ser Ile Ile Lys Lys Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu
1 5 10 15
<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 102
Lys Lys Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly
1 5 10 15
<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 103
Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr
1 5 10 15
<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 104
Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys
1 5 10 15
<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 105
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser

1	5	10	15
<210>	106		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	106		
Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr			
1	5	10	15
<210>	107		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	107		
Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys			
1	5	10	15
<210>	108		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	108		
His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn			
1	5	10	15
<210>	109		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>			
>	Synthetic Polypeptide		
<400>	109		
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr			
1	5	10	15

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 110

Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg

1 5 10 15

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 111

Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 112

Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly

1 5 10 15

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 113

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe

1 5 10 15

<210> 114

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 114
 Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala
 1 5 10 15
 <210> 115
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 115
 Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys
 1 5 10 15
 <210> 116
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 116
 Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn
 1 5 10 15
 <210> 117
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 117
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys
 1 5 10 15
 <210> 118
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 118

Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn

1 5 10 15

<210> 119

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 119

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

1 5 10 15

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 120

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

1 5 10 15

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 121

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn

1 5 10 15

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 122

Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe

1 5 10 15

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 123

Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr

1 5 10 15

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 124

Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile

1 5 10 15

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 125

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys

1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 126

Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser

1 5 10 15

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 127

Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile

1 5 10 15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 128

Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly

1 5 10 15

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 129

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser

1 5 10 15

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 130
 Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 131

Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr
 1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 132

Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys
 1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 133

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile
 1 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 134

Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe

1 5 10 15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 135

Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys

1 5 10 15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 136

Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser

1 5 10 15

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 137

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val

1 5 10 15

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 138

Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser

1 5 10 15
 <210> 139

 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 139
 Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr
 1 5 10 15
 <210> 140
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 140
 Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val
 1 5 10 15
 <210> 141
 <211> 15

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 141
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu
 1 5 10 15
 <210> 142
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 142
 Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 143
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 143

Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 144
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 144

Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile
 1 5 10 15

<210> 145
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 145

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp
 1 5 10 15

<210> 146
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 146

Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe
 1 5 10 15

<210> 147

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic Polypeptide
 <400> 147
 Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Gly Glu
 1 5 10 15
 <210> 148
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 148
 Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Gly Glu Phe Asp Ala Ser
 1 5 10 15
 <210> 149
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 149
 Leu Val Phe Pro Ser Gly Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val
 1 5 10 15
 <210> 150
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 150
 Ser Gly Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile
 1 5 10 15
 <210> 151
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 151

Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 152
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 152

Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg
 1 5 10 15

<210> 153
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 153

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu
 1 5 10 15

<210> 154
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 154

Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn
 1 5 10 15

<210> 155
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 155

Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly

1 5 10 15

<210> 156

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 156

Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr

1 5 10 15

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 157

Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile

1 5 10 15

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 158

Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Ala Ile Ile

1 5 10 15

<210> 159

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 159

Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Ala Ile Ile Ile Val Ile Val

1 5 10 15

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 160

Ile Met Ile Thr Ala Ile Ile Ile Val Ile Val Val Ile Leu Leu

1 5 10 15

<210> 161

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 161

Ala Ile Ile Ile Val Ile Val Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala

1 5 10 15

<210> 162

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 162

Val Ile Val Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu

1 5 10 15

<210> 163

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 163
 Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys
 1 5 10 15
 <210> 164
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 164
 Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr
 1 5 10 15
 <210> 165
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 165
 Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu
 1 5 10 15
 <210> 166
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 166
 Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln
 1 5 10 15
 <210> 167
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 167

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

1 5 10 15

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 168

Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala

1 5 10 15

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 169

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

1 5 10

<210> 170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 170

Met Ser Lys Asn Lys Asp Gln Arg Thr Ala Lys Thr Leu Glu Arg

1 5 10 15

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 171

Lys Asp Gln Arg Thr Ala Lys Thr Leu Glu Arg Thr Trp Asp Thr

1	5	10	15
<210>	172		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	172		
Thr Ala Lys Thr Leu Glu Arg Thr Trp Asp Thr Leu Asn His Leu			
1	5	10	15
<210>	173		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	173		
Leu Glu Arg Thr Trp Asp Thr Leu Asn His Leu Leu Phe Ile Ser			
1	5	10	15
<210>	174		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	174		
Trp Asp Thr Leu Asn His Leu Leu Phe Ile Ser Ser Cys Leu Tyr			
1	5	10	15
<210>	175		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	175		
Asn His Leu Leu Phe Ile Ser Ser Cys Leu Tyr Lys Leu Asn Leu			
1	5	10	15

<210> 176
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 176
 Phe Ile Ser Ser Cys Leu Tyr Lys Leu Asn Leu Lys Ser Val Ala
 1 5 10 15
 <210> 177
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 177
 Cys Leu Tyr Lys Leu Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Ile Thr Leu
 1 5 10 15
 <210> 178
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 178
 Leu Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Ile Thr Leu Ser Ile Leu Ala
 1 5 10 15
 <210> 179
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 179
 Ser Val Ala Gln Ile Thr Leu Ser Ile Leu Ala Met Ile Ile Ser
 1 5 10 15
 <210> 180

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 180
 Ile Thr Leu Ser Ile Leu Ala Met Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile
 1 5 10 15

<210> 181
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 181
 Ile Leu Ala Met Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile Ile Ala Ala Ile
 1 5 10 15

<210> 182
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 182
 Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile Ile Ala Ala Ile Ile Phe Ile Ala
 1 5 10 15

<210> 183
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223>
 > Synthetic Polypeptide
 <400> 183
 Ser Leu Ile Ile Ala Ala Ile Ile Phe Ile Ala Ser Ala Asn His
 1 5 10 15

<210> 184
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 184

Ala Ala Ile Ile Phe Ile Ala Ser Ala Asn His Lys Val Thr Ser

1 5 10 15

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 185

Phe Ile Ala Ser Ala Asn His Lys Val Thr Ser Thr Thr Thr Ile

1 5 10 15

<210> 186

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 186

Ala Asn His Lys Val Thr Ser Thr Thr Thr Ile Ile Gln Asp Ala

1 5 10 15

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 187

Val Thr Ser Thr Thr Thr Ile Ile Gln Asp Ala Thr Ser Gln Ile

1 5 10 15

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 188

Thr Thr Ile Ile Gln Asp Ala Thr Ser Gln Ile Lys Asn Thr Thr
1 5 10 15

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 189

Gln Asp Ala Thr Ser Gln Ile Lys Asn Thr Thr Pro Thr Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 190

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 190

Ser Gln Ile Lys Asn Thr Thr Pro Thr Tyr Leu Thr Gln Ser Pro

1 5 10 15

<210> 191

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 191

Asn Thr Thr Pro Thr Tyr Leu Thr Gln Ser Pro Gln Leu Gly Ile

1 5 10 15

<210> 192

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 192

Thr Tyr Leu Thr Gln Ser Pro Gln Leu Gly Ile Ser Pro Ser Asn

1 5 10 15

<210> 193

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 193

Gln Ser Pro Gln Leu Gly Ile Ser Pro Ser Asn Pro Ser Glu Ile

1 5 10 15

<210> 194

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 194

Leu Gly Ile Ser Pro Ser Asn Pro Ser Glu Ile Thr Ser Gln Ile

1 5 10 15

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 195

Pro Ser Asn Pro Ser Glu Ile Thr Ser Gln Ile Thr Thr Ile Leu

1 5 10 15

<210> 196

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 196
 Ser Glu Ile Thr Ser Gln Ile Thr Thr Ile Leu Ala Ser Thr Thr
 1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 197

Ser Gln Ile Thr Thr Ile Leu Ala Ser Thr Thr Pro Gly Val Lys
 1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 198

Thr Ile Leu Ala Ser Thr Thr Pro Gly Val Lys Ser Thr Leu Gln
 1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 199

Ser Thr Thr Pro Gly Val Lys Ser Thr Leu Gln Ser Thr Thr Val
 1 5 10 15

<210> 200

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 200

Gly Val Lys Ser Thr Leu Gln Ser Thr Thr Val Gly Thr Lys Asn

1 5 10 15

<210> 201

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 201

Thr Leu Gln Ser Thr Thr Val Gly Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr

1 5 10 15

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 202

Thr Thr Val Gly Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Ala Gln Pro

1 5 10 15

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 203

Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Ala Gln Pro Ser Lys Pro Thr

1 5 10 15

<210> 204

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 204

Thr Thr Thr Gln Ala Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg

1	5	10	15
<210>	205		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	205		
Ala Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro			
1	5	10	15
<210>	206		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	206		
Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Ser Lys Pro			
1	5	10	15
<210>	207		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	207		
Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Ser Lys Pro Asn Asn Asp Phe			
1	5	10	15
<210>	208		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	208		
Asn Lys Pro Pro Ser Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val			
1	5	10	15

<210> 209
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 209
 Ser Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val
 1 5 10 15

<210> 210
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 210
 Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 211
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 211
 Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn
 1 5 10 15

<210> 212
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 212
 Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp
 1 5 10 15

<210> 213

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 213
 Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys
 1 5 10 15

<210> 214
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 214
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn
 1 5 10 15

<210> 215
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 215
 Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 1 5 10 15

<210> 216
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 216
 Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr
 1 5 10 15
 <210> 217
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 217

Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr

1 5 10 15

<210> 218

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 218

Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Glu Glu Pro Thr

1 5 10 15

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 219

Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Glu Glu Pro Thr Phe Lys Thr Ala

1 5 10 15

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 220

Lys Pro Thr Glu Glu Pro Thr Phe Lys Thr Ala Lys Glu Asp Pro

1 5 10 15

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 221

Glu Pro Thr Phe Lys Thr Ala Lys Glu Asp Pro Lys Pro Gln Thr

1 5 10 15

<210> 222

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 222

Lys Thr Ala Lys Glu Asp Pro Lys Pro Gln Thr Thr Gly Ser Gly

1 5 10 15

<210> 223

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 223

Glu Asp Pro Lys Pro Gln Thr Thr Gly Ser Gly Glu Val Pro Thr

1 5 10 15

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 224

Pro Gln Thr Thr Gly Ser Gly Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro Thr

1 5 10 15

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 225

Gly Ser Gly Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro Thr Gly Glu Pro Thr

1 5 10 15

<210> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 226

Val Pro Thr Thr Lys Pro Thr Gly Glu Pro Thr Ile Asn Thr Thr

1 5 10 15

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 227

Lys Pro Thr Gly Glu Pro Thr Ile Asn Thr Thr Lys Thr Asn Ile

1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 228

Glu Pro Thr Ile Asn Thr Thr Lys Thr Asn Ile Thr Thr Thr Leu

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 229
 Asn Thr Thr Lys Thr Asn Ile Thr Thr Thr Leu Leu Thr Ser Asn
 1 5 10 15

<210> 230
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 230
 Thr Asn Ile Thr Thr Thr Leu Leu Thr Ser Asn Thr Thr Arg Asn
 1 5 10 15

<210> 231
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 231
 Thr Thr Leu Leu Thr Ser Asn Thr Thr Arg Asn Pro Glu Leu Thr
 1 5 10 15

<210> 232
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 232
 Thr Ser Asn Thr Thr Arg Asn Pro Glu Leu Thr Ser Gln Met Glu
 1 5 10 15

<210> 233
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 233

Thr Arg Asn Pro Glu Leu Thr Ser Gln Met Glu Thr Phe His Ser

1 5 10 15

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 234

Glu Leu Thr Ser Gln Met Glu Thr Phe His Ser Thr Ser Ser Glu

1 5 10 15

<210> 235

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 235

Gln Met Glu Thr Phe His Ser Thr Ser Ser Glu Gly Asn Pro Ser

1 5 10 15

<210> 236

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 236

Phe His Ser Thr Ser Ser Glu Gly Asn Pro Ser Pro Ser Gln Val

1 5 10 15

<210> 237

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 237

Ser Ser Glu Gly Asn Pro Ser Pro Ser Gln Val Ser Ile Thr Ser

1 5 10 15
 <210> 238
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 238

Asn Pro Ser Pro Ser Gln Val Ser Ile Thr Ser Glu Tyr Leu Ser

1 5 10 15

<210> 239

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 239

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

1 5 10 15

<210> 240

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 240

Ile Thr Ser Glu Tyr Leu Ser Gln Pro Ser Ser Pro Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 241

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 241

Tyr Leu Ser Gln Pro Ser Ser Pro Pro Asn Thr Pro Arg

1 5 10

<210> 242
 <211> 1632
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 242

atggagctgt tgatccttaa ggccaacgcc atcactacta ttctcaccgc ggtaacattc	60
tgcttcgcct ccgggcagaa catcaccgag gagttctacc agtctacgtg ctccgccgtc	120
tccaaagggtt acctgtccgc attaaggacg ggggtgtaca cttccgtcat aactattgaa	180
ctgagtaaca taaaaaagaa caagtgtaat gggacggatg ccaagggtgaa gctcatcaag	240
caagagcttg acaatacaaa gaatgcagtg acagagctcc aacttctcat gcagtctaca	300
caggccacga ataaccgtgc ccgaagagaa ctgcctagat ttatgaatta cactttgaac	360
aacgccaaaa agaccaacgt gactctaagc aaaaaaagga aacggcgttt tctgggcttt	420
ctgctggggg ttggtagcgc catcgcatct ggcgtagcag tcagtaaagt ttgacacctt	480
gagggggagg tcaacaaat caagagcgcg ctgttatcaa caacaaggc agtcgtgtcc	540
ctctccaatg gcgtgtctgt cctgacctct aaagtactgg atctcaagaa ctatatcgac	600
aaacaactgc taccaatcgt caataagcag agttgctcta tttccaatat tgagaccgtg	660
atcgagtttc aacagaagaa taacagattg ttggagatca ccaggaatt cagcgtcaat	720
gcaggggtga ccacaccgt atctacctac atgctgacca actcggaact cctctcctta	780
ataaacgaca tgcctattac taacgaccaa aaaaagtga tgtccaacaa tgtccagatc	840
gtgacgacgc aatcttattc aattatgtcc attataaaag aggaggtgct ggcgtacgta	900
gtgcagctgc ccttttacgg agtgatcgac acccatgct ggaagctcca cacctcccc	960
ctgtgcacca ctaatacaaa agaaggcagc aacatctgtc tgaccctgac cgaccgcgga	1020
tggtactcgc ataatgcagg tagcgtctct ttttttcccc aggtgaaac ttgcaagggt	1080
cagtccaacc gggatattctg tgacacgatg aacagtctca ccctaccatc agaggtgaac	1140
ctgtgcaatg tggacatatt taaccctaaa tatgactgta agatcatgac ctccaaaact	1200
gacgtttcca gcagtgtcat aacctcactg ggcgcaatag tttcatgcta tggaaagact	1260
aagtgcactg cctctaacaa aaatcgaggt attattaaga cctttagcaa tggctgcgat	1320
tatgtcagta acaaagggtg tgatacagtg agtgtgggca acacattata ctatgttaac	1380
aagcaagaag gcaagagcct ctatgtgaag ggagaaccaa tcattaattt ttacgatccg	1440
ctggtctttc ccagcgatga gttcgaatga tccatctctc aggtgaatga aaaaattaac	1500

caatcactgg ctttcatacg gaagagcgat gaactgctga gcgccatcgg gggatacatc 1560
cctgaagctc cgagggacgg ccaagcttat gtccgcaaag acggagagtg ggtgttgctc 1620
agtaccttcc tc 1632

<210> 243

<211> 544

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 243

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val

180 185 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn

195 200 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln

210 215 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn

225 230 235 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu

245 250 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys

260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

340 345 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp

355 360 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val

370 375 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

385 390 395 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys

405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

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

485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
 515 520 525
 Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 530 535 540

<210> 244

<211> 1632

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 244

atggaactgc tgattcttaa ggcgaatgcc ataaccacta tcttgaccgc agttactttt	60
tgcttcgcct ctgggcagaa tattaccgaa gagttctacc agtccacgtg cagtgccgtg	120
tctaagggtc acctttccgc gcttcgcact ggctgggtaca cgtcagtcac aacgatcgaa	180
ctctctaata taaaggaaaa taagtgtaac ggaacagacg ctaagggtcaa gttaatcaag	240
caggagctgg acaaatataa gaatgccgta acggagctcc agctgctcat gcagagcacg	300
ccagctacaa acaacagggc acgccgtgag ctccccgat ttatgaacta cacattgaac	360
aacgccaaga aaactaacgt gactttgtcc aagaagagga agcggcgatt cttagggttc	420
cttttggggg taggctcggc gattgccagt ggggttgccg tatgcaaggt gctccacctg	480
gaaggggagg tgaacaagat taagtcggct ctgctcagta caaacaagc tgtcgtctca	540
ttgtcaaacg gagtcaaggt attgacattt aaagtccctg acctgaagaa ctatatagat	600
aaacagttac tccaatctt gaataagcag tctgttagca tcagcaacat tgagacagtg	660
atcgagttcc agcagaagaa taatcgcta ctcgagatca ccagagaatt ctcagtcaat	720

gccggagtaa ccactcctgt cagcacatac atgctcaca actctgaact cctaagcctg 780
attaatgata tgcctatcac aaatgatcag aagaaactca tgagcaataa tgtgcagatt 840

gtaagacagc agagttattc tataatgtgt attattaagg aggaggtact ggcctatgtg 900
gttcaacttc ctctgtatgg ggtgatagat acaccatgct ggaagctgca caccagccca 960
ctgtgtacga ccaatacaaa ggagggtcc aatatttct taacacggac tgaccggggg 1020
tggtattgcg acaatgccgg atcagtctcc ttcttcccc aagcagagac ctgcaaggtg 1080
cagtccaata gagttttctg cgacacaatg aactcgctga ccctacctag cgaagttaac 1140
ttatgcaacg tggatatatt taatccgaag tatgattgta aaatcatgac tagcaaaacg 1200
gatgttagct ccagcgtaat cacctcccta ggcgctatcg tgagctgtta tggcaagacg 1260

aagtgcactg catctaataa aaataggggt attattaaaa ccttcagcaa tggctgcgac 1320
tatgtgagca ataagggcgt ggacaccgtg tcagtgggaa acaccctcta ttatgtgaac 1380
aagcaggagg gaaaatccct ttatgtaaag ggcgaacca ttatcaattt ctatgacccc 1440
ctggttttcc caagcgacga gttcgacgca tctatctctc aagtgaacga gaaaatcaat 1500
cagagtcttg cttttatcag aaaatccgat gagctgcttt ccgccatcgg tggctatata 1560
ccagaagccc caagagacgg acaagcgtac gtccggaaag atggtgagtg ggtcctctc 1620
tctacctttc tt 1632

<210> 245

<211> 544

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 245

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn

 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn

 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
 515 520 525
 Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 530 535 540
 <210> 246
 <211> 813
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 246

atggagactc ctgcacagct gctgtttctg ctattgttgt ggcttccgga cactactggg	60
tccctcctca ccgagggtgga aacatacgtg ctgtccatca taccatccgg gcccttgaaa	120
gccgagatcg ccagagact cgaatctgta ttgcaggaa agaacacgga tttggaggca	180
ctaattggaat ggctgaagac ccgtccgac ctgtctctc tcacaaagg gattcttgga	240
tttgtcttta ccctcacgt cccgagcgag cgcggtctcc agcgcagacg tttgtacag	300
aatgcactga atggcaacgg cgatccaat aacatggatc gtgcggtaaa gctttataaa	360
aagctgaaga gagaatcac ttccatggg gctaaagagg tgagtctctc ctattcaacc	420

ggggcatttg cctcttgc at gggtcttata tacaatcgaa tgggcaccgt taccaccgag	480
gccgcatttg gtctggtttg tgctacgtgc gagcaaatcg cagatagcca gcatcggtcc	540
catcggcaga tggccaccac tacgaaccct ctaattcgac atgaaaatcg catggtctctg	600
gctagcacca ccgcaaaggc aatggagcag atggcgggct ctagtgaaca ggcagccgag	660
gcaatggaag tggccaatca gaccaggcag atggtcctatg ctatgcggac tatttgtacc	720
caccctcca gcagtgtctgg actgaaggat gacctccttg agaacctgca ggcataccag	780
aaacgaatgg gggtgcaaat gcagagattc aag	813

<210> 247

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 247

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser

20 25 30

Ile Ile Pro Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu

35 40 45

Ser Val Phe Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp

50 55 60

Leu Lys Thr Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly

65				70				75				80					
Phe	Val	Phe	Thr	Leu	Thr	Val	Pro	Ser	Glu	Arg	Gly	Leu	Gln	Arg	Arg		
				85				90				95					
Arg	Phe	Val	Gln	Asn	Ala	Leu	Asn	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Asn	Asn	Met		
100								105				110					
Asp	Arg	Ala	Val	Lys	Leu	Tyr	Lys	Lys	Leu	Lys	Arg	Glu	Ile	Thr	Phe		
115								120				125					
His	Gly	Ala	Lys	Glu	Val	Ser	Leu	Ser	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ala	Leu	Ala		
130								135				140					
Ser	Cys	Met	Gly	Leu	Ile	Tyr	Asn	Arg	Met	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Glu		
145				150								155				160	
Ala	Ala	Phe	Gly	Leu	Val	Cys	Ala	Thr	Cys	Glu	Gln	Ile	Ala	Asp	Ser		
				165								170				175	
Gln	His	Arg	Ser	His	Arg	Gln	Met	Ala	Thr	Thr	Thr	Asn	Pro	Leu	Ile		
180								185								190	
Arg	His	Glu	Asn	Arg	Met	Val	Leu	Ala	Ser	Thr	Thr	Ala	Lys	Ala	Met		
195								200								205	
Glu	Gln	Met	Ala	Gly	Ser	Ser	Glu	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Met	Glu	Val		
210								215								220	
Ala	Asn	Gln	Thr	Arg	Gln	Met	Val	His	Ala	Met	Arg	Thr	Ile	Gly	Thr		
225				230								235				240	
His	Pro	Ser	Ser	Ser	Ala	Gly	Leu	Lys	Asp	Asp	Leu	Leu	Glu	Asn	Leu		
				245								250				255	
Gln	Ala	Tyr	Gln	Lys	Arg	Met	Gly	Val	Gln	Met	Gln	Arg	Phe	Lys			
260								265								270	

<210> 248

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 248

ctcaatttcc tcaattctcc agtgt

<210>	249	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic Polynucleotide	
<400>	249	
cttgattcct cggtgtacct ctgt		24
<210>	250	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic Polynucleotide	
<400>	250	
tccattatg cctaggccag cagca		25
<210>	251	
<211>	1729	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic Polynucleotide	
<400>	251	
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctataggga ataagagaga		60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatggcaca agtcattaat acaaacagcc		120
tgtcgtgtt gaccagaat aacctgaaca aatcccagtc cgactgggc actgctatcg		180
agcgtttgtc ttccggtctg cgtatcaaca gcgcgaaaga cgatgcggca ggacaggcga		240
ttgctaaccg ttttaccgag aacatcaaag gtctgactca ggcttccgt aacgctaacg		300
acggtatctc cattgcgcag accactgaag gcgcgctgaa cgaaatcaac aacaacctgc		360
agcgtgtgcg tgaactggcg gttcagctcg cgaatgttac taactcccag tctgacctcg		420
actccatcca ggetgaaatc acccagcgcc tgaacgaaat cgaccgtgta tccggccaga		480
ctcagttcaa cggcgtgaaa gtcctggcgc aggacaacac cctgaccatc caggttggtg		540
ccaacgacgg tgaactatc gatattgatt taaaagaaat cagctctaaa aactgggac		600
ttgataagct taatgtccaa gatgcctaca ccccgaaaga aactgctgta accgttgata		660
aaactaccta taaaatggt acagatccta ttacagcca gagcaatact gatatccaaa		720

ctgcaattgg cggtaggtgca acgggggtta ctggggctga tatcaaattt aaagatggtc 780
aatactattt agatgttaaa ggcgggtgctt ctgctggtgt ttataaagcc acttatgatg 840
aaactacaaa gaaagttaat attgatacga ctgataaaac tccgttggca actgcggaag 900
ctacagctat tcggggaacg gccactataa cccacaacca aattgctgaa gtaacaaaag 960
agggtgttga tacgaccaca gttgcggctc aacttgctgc agcaggggtt actggcgccg 1020
ataaggacaa tactagcctt gtaaaactat cgtttgagga taaaaacggt aaggttattg 1080

atggtggcta tgcagtgaat atgggagcag atttctatgc cgctacatat gatgagaaaa 1140
caggtgcaat tactgctaaa accactactt atacagatgg tactggcgtt gctcaactg 1200
gagctgtgaa atttgggtgc gcaaatggta aatctgaagt tgttactgct accgatggta 1260
agacttactt agcaagcgac cttgacaaac ataacttcag aacaggcggt gagcttaaag 1320
aggttaatac agataagact gaaaaccac tgcagaaaat tgatgctgcc ttggcacagg 1380
ttgatacact tcgttctgac ctgggtgcgg ttcagaaccg tttcaactcc gctatcacca 1440
acctgggcaa taccgtaaat aacctgtctt ctgccgtag ccgtatcgaa gattccgact 1500

acgcaaccga agtctccaac atgtctcgcg cgcagattct gcagcaggcc ggtacctcgg 1560
ttctggcgca gggaaccag gttccgcaaa acgtcctctc tttactgctg tgataatagg 1620
ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc ctggggcctc cccccagccc ctctccct 1680
tcctgcaccg gtaccccggt ggtctttgaa taaagtctga gtggcgcg 1720

<210> 252

<211> 1518

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 252

atggcacaag tcattaatac aaacagcctg tcgctgttga cccagaataa cctgaacaaa 60

tcccagtcgg cactgggcac tgctatcgag cgtttgtctt ccggtctgcg tatcaacagc 120
gcgaaagacg atgcggcagg acaggcgatt gctaaccgtt ttaccgcgaa catcaaaggt 180
ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggtatctcca ttgcgcagac cactgaaggc 240
gcgctgaacg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg aactggcggt tcagtctgcg 300
aatggtacta actcccagtc tgacctgcac tccatccagg ctgaaatcac ccagcgctg 360
aacgaaatcg accgtgtatc cggccagact cagttcaacg gcgtgaaagt cctggcgagc 420
gacaacaccc tgaccatcca ggttggtgcc aacgacggtg aaactatcga tattgattta 480

aaagaaatca gctctaaaac actgggactt gataagctta atgtccaaga tgcctacacc 540
ccgaaagaaa ctgctgtaac cgttgataaa actacctata aaaatggtac agatcctatt 600
acagcccaga gcaatactga tatccaaact gcaattggcg gtggtgcaac gggggttact 660
ggggctgata tcaaatttaa agatggtcaa tactatttag atgttaaagg cgggtgcttct 720
gctggtgttt ataaagccac ttatgatgaa actacaaga aagttaatat tgatacgact 780
gataaaactc cgttggcaac tgcggaagct acagctattc ggggaacggc cactataacc 840
cacaacaaa ttgctgaagt aacaaaagag ggtgttgata cgaccacagt tgcggctcaa 900

cttgctgcag caggggttac tggcgccgat aaggacaata ctagccttgt aaaactatcg 960
tttgaggata aaaacggtaa ggttattgat ggtggctatg cagtgaaaat gggcgacgat 1020
ttctatgccg ctacatatga tgagaaaaca ggtgcaatta ctgctaaaac cactacttat 1080
acagatggta ctggcgttgc taaaactgga gctgtgaaat ttggtggcgc aaatggtaaa 1140
tctgaagttg ttactgctac cgatggtaag acttacttag caagcgacct tgacaaacat 1200
aacttcagaa caggcggiga gcttaaagag gttaatacag ataagactga aaaccactg 1260
cagaaaattg atgtgcctt ggcacaggtt gatacattc gttctgacct ggggtgcggtt 1320

cagaaccgtt tcaactccgc tatcaccaac ctgggcaata ccgtaaataa cctgtcttct 1380
gcccgtagcc gtatcgaaga ttccgactac gcaaccgaag tctccaacat gtctcgcgcg 1440
cagattctgc agcaggccgg tacctccgtt ctggcgagg cgaaccaggt tccgcaaac 1500
gtcctctctt tactgcgt 1518

<210> 253

<211> 1790

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 253

ggggaaaaua gagagaaaag aagaguaaga agaaauaua gagccaccu ggcacaaguc 60

auuaauaaca acagccuguc gcuguugacc cagaauaacc ugaacaauc ccaguccgca 120

cugggcacug cuaucgagcg uuugucuucc ggucugcgua ucaacagcgc gaaagacgau 180

gcggcaggac aggcgauugc uaaccguuuu accgcgaaca ucaaaggucu gacucaggcu 240

ucccguaacg cuaacgacgg uaucuccauu gcgcagacca cugaaggcgc gcugaacgaa 300

aucaacaaca accugcagcg ugugcgugaa cuggcgguuc agucugcgaa ugguacuaac 360

ucccagucug accucgacuc cauccaggcu gaaauacccc agcgccugaa cgaaucgac 420

cguguauccg gccagacuca guucaacggc gugaaagucc uggcgagga caacaccug	480
accuaccagg uuggugccaa cgacggugaa acuaucgaua uugauuuuua agaaucagc	540
ucuaaaacac ugggacuuga uaagcuuaau guccaagaug ccuacacccc gaaagaaacu	600
gcuguaaccg uugauaaaac uaccuauaaa aaugguacag auccuauuac agcccagagc	660
aaucugaua uccaaacugc aaauggcggu ggugcaacgg ggguuacugg gcugauauc	720
aaaauuuaag auggucauaa cuuuuagau guuaaaggcg gugcuucugc ugguguuuau	780
aaagccacu augaugaaac uacaaagaaa guuaauuug auacgacuga uaaaacuccg	840
uuggcaacug cggaagcuac agcuauucgg ggaacggcca cuuaaacca caacaaaau	900
gcugaaguaa caaaagaggg uguugauacg accacaguug cggcucaacu ugcugcagca	960
gggguuacug gcgccgauaa ggacaauacu agccuuguaa aacuaucguu ugaggauaaa	1020
aacgguagg uuauugaugg uggcuangca gugaaaaugg gcgacgauu cuagccgcu	1080
acauaugaug agaaaacagg ugcauuacu gcuaaaacca cuacuauuac agaugguacu	1140
ggcguugcuc aaacuggagc ugugaaaauu gguggcgcaa augguaaauc ugaaguuguu	1200
acugcuaccg augguaggc uuacuuagca agcgaccuug acaaacaua cuucagaaca	1260
ggcgugagc uuaaagaggu uaauacagau aagacugaaa acccugca gaaaauugau	1320
gcugccuugg cacagguuga uacacuugc ucugaccugg gugcgguuca gaaccguuuc	1380
aacuccgcu ucaccaaccu gggcaauacc guaaauaacc ugucuucugc ccguagccgu	1440
aucgaagau ccgacuacg aaccgaaguc uccaacaugu cucgcgcgca gauucugcag	1500
caggccggu ccuccguucu ggcgaggcg aaccagguuc cgcaaacgu ccucuuuuu	1560
cugcuugau aauggcugg agccucggug gccaugcuuc uugcccuug gccuccccc	1620
cagccccucc ucccuuccu gcaccguac ccccgugguc uuugaauaaa gucugagugg	1680
gcggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1740
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaucua	1790
<210> 254	
<211> 506	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polypeptide	
<400> 254	
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn	

1 5 10 15

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

260 265 270
 Ile Arg Gly Thr Ala Thr Ile Thr His Asn Gln Ile Ala Glu Val Thr
 275 280 285
 Lys Glu Gly Val Asp Thr Thr Thr Val Ala Ala Gln Leu Ala Ala Ala
 290 295 300
 Gly Val Thr Gly Ala Asp Lys Asp Asn Thr Ser Leu Val Lys Leu Ser
 305 310 315 320
 Phe Glu Asp Lys Asn Gly Lys Val Ile Asp Gly Gly Tyr Ala Val Lys
 325 330 335
 Met Gly Asp Asp Phe Tyr Ala Ala Thr Tyr Asp Glu Lys Thr Gly Ala
 340 345 350
 Ile Thr Ala Lys Thr Thr Thr Tyr Thr Asp Gly Thr Gly Val Ala Gln
 355 360 365
 Thr Gly Ala Val Lys Phe Gly Gly Ala Asn Gly Lys Ser Glu Val Val
 370 375 380
 Thr Ala Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ala Ser Asp Leu Asp Lys His
 385 390 395 400
 Asn Phe Arg Thr Gly Gly Glu Leu Lys Glu Val Asn Thr Asp Lys Thr
 405 410 415
 Glu Asn Pro Leu Gln Lys Ile Asp Ala Ala Leu Ala Gln Val Asp Thr
 420 425 430
 Leu Arg Ser Asp Leu Gly Ala Val Gln Asn Arg Phe Asn Ser Ala Ile
 435 440 445
 Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Asn Asn Leu Ser Ser Ala Arg Ser Arg
 450 455 460
 Ile Glu Asp Ser Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Arg Ala
 465 470 475 480
 Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln
 485 490 495
 Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
 500 505
 <210> 255

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 255

Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn

1 5 10 15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ala Leu Gly Thr Ala Ile Glu Arg Leu

20 25 30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln

35 40 45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ala Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala

50 55 60

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly

65 70 75 80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ala

85 90 95

Val Gln Ser Ala Asn Ser Thr Asn Ser Gln Ser Asp Leu Asp Ser Ile

100 105 110

Gln Ala Glu Ile Thr Gln Arg Leu Asn Glu Ile Asp Arg Val Ser Gly

115 120 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ala Gln Asp Asn Thr Leu

130 135 140

Thr Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Asp Ile Asp Leu

145 150 155 160

Lys Gln Ile Asn Ser Gln Thr Leu Gly Leu Asp Thr Leu Asn Val Gln

165 170 175

Gln Lys Tyr Lys Val Ser Asp Thr Ala Ala Thr Val Thr Gly Tyr Ala

180 185 190

Asp Thr Thr Ile Ala Leu Asp Asn Ser Thr Phe Lys Ala Ser Ala Thr

195 200 205

Gly Leu Gly Gly Thr Asp Gln Lys Ile Asp Gly Asp Leu Lys Phe Asp

210 215 220
 Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Tyr Ala Lys Val Thr Val Thr Gly Gly Thr

 225 230 235 240
 Gly Lys Asp Gly Tyr Tyr Glu Val Ser Val Asp Lys Thr Asn Gly Glu

 245 250 255
 Val Thr Leu Ala Gly Gly Ala Thr Ser Pro Leu Thr Gly Gly Leu Pro

 260 265 270
 Ala Thr Ala Thr Glu Asp Val Lys Asn Val Gln Val Ala Asn Ala Asp

 275 280 285
 Leu Thr Glu Ala Lys Ala Ala Leu Thr Ala Ala Gly Val Thr Gly Thr

 290 295 300

 Ala Ser Val Val Lys Met Ser Tyr Thr Asp Asn Asn Gly Lys Thr Ile
 305 310 315 320
 Asp Gly Gly Leu Ala Val Lys Val Gly Asp Asp Tyr Tyr Ser Ala Thr

 325 330 335
 Gln Asn Lys Asp Gly Ser Ile Ser Ile Asn Thr Thr Lys Tyr Thr Ala

 340 345 350
 Asp Asp Gly Thr Ser Lys Thr Ala Leu Asn Lys Leu Gly Gly Ala Asp

 355 360 365
 Gly Lys Thr Glu Val Val Ser Ile Gly Gly Lys Thr Tyr Ala Ala Ser

 370 375 380
 Lys Ala Glu Gly His Asn Phe Lys Ala Gln Pro Asp Leu Ala Glu Ala
 385 390 395 400
 Ala Ala Thr Thr Thr Glu Asn Pro Leu Gln Lys Ile Asp Ala Ala Leu

 405 410 415
 Ala Gln Val Asp Thr Leu Arg Ser Asp Leu Gly Ala Val Gln Asn Arg

 420 425 430
 Phe Asn Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Asn Asn Leu Thr

 435 440 445

 Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ser Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
 450 455 460

Asn Met Ser Arg Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
 465 470 475 480
 Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg Gly
 485 490 495
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Met Ala Pro Asp Pro Asn
 500 505 510
 Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
 515 520 525
 Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
 530 535 540
 Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
 545 550 555 560
 Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn
 565 570 575
 Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Lys Asn Asn Gln
 580 585 590
 Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val
 595 600 605
 Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Asn Ala Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu
 610 615 620
 Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Glu Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn
 625 630 635 640
 Ser Ile Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly
 645 650 655
 Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser Ala Asn Lys Pro Lys Asp Glu
 660 665 670
 Leu Asp Tyr Glu Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys
 675 680 685
 Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn Ser
 690 695
 <210> 256
 <211> 692

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 256

Met Met Ala Pro Asp Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala

1 5 10 15

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala

20 25 30

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala

35 40 45

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala

50 55 60

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala

65 70 75 80

Asn Pro Asn Lys Asn Asn Gln Gly Asn Gly Gln Gly His Asn Met Pro

85 90 95

Asn Asp Pro Asn Arg Asn Val Asp Glu Asn Ala Asn Ala Asn Asn Ala

100 105 110

Val Lys Asn Asn Asn Asn Glu Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Glu Gln

115 120 125

Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn Ser Ile Ser Thr Glu Trp Ser Pro Cys

130 135 140

Ser Val Thr Cys Gly Asn Gly Ile Gln Val Arg Ile Lys Pro Gly Ser

145 150 155 160

Ala Asn Lys Pro Lys Asp Glu Leu Asp Tyr Glu Asn Asp Ile Glu Lys

165 170 175

Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser Ser Val Phe Asn Val Val Asn

180 185 190

Ser Arg Pro Val Thr Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser

195 200 205

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ala Leu Gly Thr

210 215 220

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp

225 230 235 240

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ala Asn Ile Lys

245 250 255

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

260 265 270

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg

275 280 285

Val Arg Glu Leu Ala Val Gln Ser Ala Asn Ser Thr Asn Ser Gln Ser

290 295 300

Asp Leu Asp Ser Ile Gln Ala Glu Ile Thr Gln Arg Leu Asn Glu Ile

305 310 315 320

Asp Arg Val Ser Gly Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ala

325 330 335

Gln Asp Asn Thr Leu Thr Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr

340 345 350

Ile Asp Ile Asp Leu Lys Gln Ile Asn Ser Gln Thr Leu Gly Leu Asp

355 360 365

Thr Leu Asn Val Gln Gln Lys Tyr Lys Val Ser Asp Thr Ala Ala Thr

370 375 380

Val Thr Gly Tyr Ala Asp Thr Thr Ile Ala Leu Asp Asn Ser Thr Phe

385 390 395 400

Lys Ala Ser Ala Thr Gly Leu Gly Gly Thr Asp Gln Lys Ile Asp Gly

405 410 415

Asp Leu Lys Phe Asp Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Tyr Ala Lys Val Thr

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Thr Gly Gly Leu Pro Ala Thr Ala Thr Glu Asp Val Lys Asn Val Gln

465 470 475 480
 Val Ala Asn Ala Asp Leu Thr Glu Ala Lys Ala Ala Leu Thr Ala Ala
 485 490 495
 Gly Val Thr Gly Thr Ala Ser Val Val Lys Met Ser Tyr Thr Asp Asn
 500 505 510
 Asn Gly Lys Thr Ile Asp Gly Gly Leu Ala Val Lys Val Gly Asp Asp

 515 520 525
 Tyr Tyr Ser Ala Thr Gln Asn Lys Asp Gly Ser Ile Ser Ile Asn Thr
 530 535 540
 Thr Lys Tyr Thr Ala Asp Asp Gly Thr Ser Lys Thr Ala Leu Asn Lys
 545 550 555 560
 Leu Gly Gly Ala Asp Gly Lys Thr Glu Val Val Ser Ile Gly Gly Lys
 565 570 575
 Thr Tyr Ala Ala Ser Lys Ala Glu Gly His Asn Phe Lys Ala Gln Pro
 580 585 590

 Asp Leu Ala Glu Ala Ala Ala Thr Thr Thr Glu Asn Pro Leu Gln Lys
 595 600 605
 Ile Asp Ala Ala Leu Ala Gln Val Asp Thr Leu Arg Ser Asp Leu Gly
 610 615 620
 Ala Val Gln Asn Arg Phe Asn Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr
 625 630 635 640
 Val Asn Asn Leu Thr Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ser Asp Tyr
 645 650 655
 Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Arg Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala

 660 665 670
 Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu
 675 680 685
 Ser Leu Leu Arg
 690
 <210> 257
 <211> 1722
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 257

atggaactgc tcattttgaa ggcaaacgct atcacgacaa tactcactgc agtgaccttc	60
tgttttgcct caggccagaa cataaccgag gagttttatc aatctacatg cagcgctgta	120
tctaaaggct acctgagtgc gctccgcaca ggatggtaca cctccgtgat caccatcgag	180
ctcagcaata ttaaagagaa caagtgcaat ggtaccgacg ctaaagtcaa acttatcaag	240
caggaactcg acaaatataa gaacgctgtg accgagctgc agttattgat gcagagtaca	300
cctgccacca ataacagagc taggaggagg ttgcctaggt ttatgaacta cactctcaac	360
aacgcgaaga agaccaatgt gacgctatcc aagaaacgga agaggagggt cctggggttt	420
cttttagggg tgggctctgc cattgcttcc ggctggctg tatgtaaagt tctccacctc	480
gaggagagg ttaataagat taagtcggcc ctgctgagta ctaacaaagc agtggtgtcg	540
ctgagtaacg gagtaagtgt gttacattt aaggctgtgg acctcaagaa ttatatgac	600
aaacagttgc ttctattct aaacaacag agctgttcaa taagtaatat tgaaactgtt	660
attgagtttc agcagaagaa caacaggctt ctgagatta cacgcgagtt cagtgtcaat	720
gccggcggtt caacaccgt gtctacctac atgctgacga attctgagct tctctctctc	780
ataaacgaca tgccattac gaatgaccaa aagaaactta tgtccaacaa cgtgcagatt	840
gtgcgacagc aatcctatag cattatgtgt atcatcaagg aagaggact cgcttatgtt	900
gtgcagctac cactctatgg tgtgattgac acccctgtt ggaagctgca taccagtcca	960
ctctgcacca ctaacacaaa ggaaggagc aatatttgcc tactcgaac cgacaggggg	1020
tggtattgctg ataatgcggg ctccgtgtcc ttctttccac aggtgaaac ttgtaaggta	1080
cagtcaaacc gcgtgttctg tgatactatg aattctctga ctctccag cgaggtaat	1140
ctctgcaacg tcgacatttt caatcctaaa tatgactgca agatcatgac cagcaagacc	1200
gacgtctcca gctcagtaat cactagccta ggggccattg taagctgcta tggcaagacc	1260
aagtgtactg cctctaataa gaacagaggc ataattaaga cttttcaaa tggctgtgac	1320
tatgtgtcga ataaggcgct cgacacggtc tcagtaggga atacctcta ctacgttaac	1380
aaacaggaag gcaaatccct ttatgtaaag ggcgagccca tcataaattt ctacgacca	1440
cttgtgttcc ccagtgatga attcgatgca tcaatctccc aggtgaacga aaagatcaat	1500
caatcccttg cttttatagc aaagtcagat gaactcctgc ataactgaa tgctgggaaa	1560
tctacaacca acatcatgat cactaccatc attattgtga ttatcgtaat tctgctatec	1620
ttgattgctg tcgggctgct tctgtactgt aaggccagat cgacgcctgt gacccttca	1680

aaggaccaac ttagcggtat caataatatt gccttttagca at 1722

<210> 258

<211> 1722

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 258

atggaactgc tcattttgaa ggcaaacgct atcacgacaa tactcactgc agtgaccttc 60

tgttttgcct caggccagaa cataaccgag gagttttatc aatctacatg cagcgtgtga 120

tctaaaggct acctgagatgc gctccgcaca ggatggtaca cctccgtgat caccatcgag 180

ctcagcaata ttaaagagaa caagtgcaat ggtaccgacg ctaaagtcaa acttatcaag 240

caggaactcg acaaatataa gaacgctgtg accgagctgc agttattgat gcagagtaca 300

cctgccacca ataacagagc taggaggagag ttgcctaggt ttatgaacta cactctcaac 360

aacgcgaaga agaccaatgt gacgctatcc aagaaacgga agaggaggtt cctggggttt 420

cttttagggg tgggctctgc cattgcttcc ggcgtggctg tatgtlaaagt tctccacctc 480

gaggagagagg ttaataagat taagtcggcc ctgctgagta ctaacaaagc agtggtgtcg 540

ctgagtaacg gagtaagtggt gttaacattt aagggtgctgg acctcaagaa ttatattgac 600

aaacagttgc ttctattctt aaacaacag agctgttcaa taagtaatat tgaaactggt 660

attgagtttc agcagaagaa caacaggctt cttgagatta cacgcgagtt cagtgtcaat 720

gccggcgta caacaccgt gtctacctac atgctgacga attctgagct tctctctctc 780

ataaacgaca tgcccattac gaatgaccag aagaaactta tgtccaacaa cgtgcagatt 840

gtgcgacagc aatcctatag cattatgtgt atcatcaagg aagaggtact cgcttatgtt 900

gtgcagctac cactctatgg tgtgattgac accccctgtt ggaagctgca taccagtcca 960

ctctgcacca ctaacacaaa ggaagggagc aatatttgcc tcaactgaac cgacaggggg 1020

tggtattgctg ataatgcggg ctccgtgtcc ttctttccac aggetgaaac ttgtaaggta 1080

cagtcaaacc gcgtgttctg tgatactatg aattctctga ctcttcccag cgaggtaat 1140

ctctgcaacg tcgacatttt caatcctaaa tatgactgca agatcatgac cagcaagacc 1200

gacgtctcca gtcagtaat cactagccta ggggccattg taagctgcta tggcaagacc 1260

aagtgtactg cctctaataa gaacagaggc ataattaaga ccttttcaaa tggctgtgac 1320

tatgtgtcga ataaggcgct cgacacggtc tcagtaggga ataccctcta ctacgttaac 1380

aaacaggaag gcaaatccct ttatgtaaag ggcgagccca tcataaattt ctacgacca 1440

cttgtgttcc ccagtgatga attcgaatgca tcaatctccc aggtgaacga gaagatcaat	1500
caatcccttg cttttatagc aaagtcagat gaactcctgc ataacgtgaa tgctgggaaa	1560
tctacaacca acatcatgat cactaccatc attattgtga ttatcgtaat tctgctatcc	1620
ttgattgtcg tcgggctgct tctgtactgt aaggccagat cgacgcctgt gaccctttca	1680
aaggaccaac ttagcggat caataatatt gccttttagca at	1722
<210> 259	
<211> 1722	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 259	
atggaactgc tcattttgaa ggcaaacgct atcacgacaa tactcactgc agtgaccttc	60
tgttttgcct caggccagaa cataaccgag gagttttatc aatctacatg cagcgcgtga	120
tctaaaggct acctgagtgc gctccgcaca ggatgggtaca cctccgtgat caccatcgag	180
ctcagcaata ttaaagagaa caagtgcatt ggtaccgacg ctaaagtcaa acttatcaag	240
caggaactcg acaaatataa gaacgctgtg accgagctgc agttattgat gcagagtaca	300
cctgccacca ataacagagc taggaggagg ttgcctaggt ttatgaacta cactctcaac	360
aacgcgaaga aaaccaatgt gacgctatcc aagaaacgga agaggagggt cctggggttt	420
cttttagggg tgggctctgc cattgcttcc ggctgtgctg tatgtaaagt tctccacctc	480
gaggagagg ttaataagat taagtcggcc ctgctgagta ctaacaaagc agtgggtgctg	540
ctgagtaacg gagtaagtg gttaacattt aagggtgctgg acctcaagaa ttatattgac	600
aaacagttgc ttcctattct aaacaaacag agctgttcaa taagtaatat tgaaactgtt	660
attgagtttc agcagaagaa caacaggctt ctgagatta cacgcgagtt cagtgtcaat	720
gccggcggtta caacaccgt gtctacctac atgctgacga attctgagct tctctctctc	780
ataaacgaca tgcccattac gaatgaccaa aagaaactta tgtccaacaa cgtgcagatt	840
gtgcgacagc aatcctatag cattatgtgt atcatcaagg aagagggtact cgcttatgtt	900
gtgcagctac cactctatgg tgtgattgac acccctgtt ggaagctgca taccagtcca	960
ctctgcacca ctaacacaaa ggaaggaggc aatatttgcc tcaactgaac cgacaggggg	1020
tggtattgcg ataatgcggg ctccgtgtcc tctttccac aggcgtgaaac ttgtaaggta	1080
cagtcaaacc gcgtgttctg tgatactatg aattctctga ctcttcccag cgaggttaat	1140
ctctgcaacg tcgacatttt caatcctaaa tatgactgca agatcatgac cagcaagacc	1200

gacgtctcca gctcagtaat cactagccta ggggccattg taagctgcta tggcaaaacc 1260
aagtgtactg cctctaataa gaacagaggc ataattaaaa ccttttcaa tggctgtgac 1320
tatgtgtcga ataagggcgt cgacacggtc tcagtaggga ataccttcta ctacgttaac 1380
aaacaggaag gcaaatccct ttatgtaaag ggcgagccca tcataaatTT ctacgaccca 1440
cttgtgttcc ccagtgaTga attcgatgca tcaatctccc aggtgaacga aaagatcaat 1500

caatcccttg cttttatagc aaagtcagat gaactcctgc ataacgtgaa tgctgggaaa 1560
tctacaacca acatcatgat cactaccatc attattgtga ttatcgtaat tctgctatcc 1620
ttgattgctg tcgggctgct tctgtactgt aaggccagat cgacgcctgt gaccctttca 1680
aaagaccaac ttagcggtat caataatatt gccttttagca at 1722

<210> 260
<211> 1722
<212> RNA
<213> Respiratory Syncytial Virus
<400> 260

auggagcugc ucauccucaa agcaaaugcc aucaccacua uccugaccgc cgucacuuuc 60
ugcuucgccu ccggccaaaa uaucaccgaa gaguucuauc aguccaccug cucugccguu 120

ucuaaaaggu accugucagc ccuuagaaca gggugguaua ccucuguuuau uaccuuugag 180
uuguccaaca uuaagaagaa caagugcaau ggcacagacg cuaagguuaa gcucaucaag 240
caggagcucg acaaaauaaa aaaugccguc acggagcugc aguuaauugau gcagagcacc 300
caggcgacaa acaaccgugc acgacgcgag cuaccccgau ucaugaacua caccucaau 360
aaugcaaaga agacaaaugu gacgcucucu aagaagcgca agcgucgcuu ucugggcuuu 420
cuucucgggg uugggagcgc gaucgcaagc ggcguggcug uaucaaaagu gcuucaucuu 480
gagggagaag ugaauaaaaa caaaagugcu cugcuauca caaacaaagc cguuguauca 540

cuguccaacg gaguguccgu gcucacgucc aaagugcuag auuugaagaa uuacaucgau 600
aagcagcugc ucccuauugu gaacaacaaa ucauguucca ucaguaacau ugaaacaguc 660
aucgaguuu aacagaaaaa caauagacug cuggagauua ccagagaauu uucgguuuac 720
gccggcguga cuaccccgug aagcaccuac auguugacaa acuccgaacu uuugucacug 780
auaaacgaua ugccuauuac uaaugaucag aaaaaauuga uguccaauaa uguccaaauc 840
gucaggcaac aguccuacag uaucaugucu auuauuaagg aggagguccu ugcauacgug 900
gugcaacugc cauuauacgg agucauugau acucccuguu ggaaacucca uacaagcccc 960

cugugcacua cuaacacuaa agagggauga auuauuuguc ucacucggac agauagaggu 1020

ugguacugug auaaugcugg cucaguguca uucuuuccac aggcugaaac cugcaagguu	1080
cagucacaac ggguguuuug cgauaccaug aaucucuaa cccuccccag ugaggugaac	1140
cuguguaaug uggauauauu caacccaag uaugauugua agaucaugac cuccaagacg	1200
gacgugagua gcaguguuau caccuccug ggggccauug uauccugcua cggaaaaacg	1260
aaauguacug ccucgaacaa aaauaggga aucauacaaa cuuuuaguaa uggaugcgac	1320
uacguauca auaaaggugu ugacacagug ucagucggca acacacugua uuacgugaau	1380
aagcaagaag ggaagucgcu guaugucaaa ggggagccua ucauuuuuu uuaugacca	1440
cugguuuucc ccagcgauga guucgacgcc agcauuaguc agguuaauga gaaaaucaac	1500
caguccuugg cauuuauucg uaagagugau gaauugcucc auaaugugaa cgcugguaaa	1560
uccacuacca acauuaugau aacuaccuc aucauaguaa uaauaguaa uuuacugucu	1620
cugaucgug ugggccuguu acuguaugc aaagcccga guacuccugu caccuuauca	1680
aaggaccagc ugucugggau aaacaacac gcguucucca au	1722
<210> 261	
<211> 1722	
<212> RNA	
<213> Respiratory Syncytial Virus	
<400> 261	
auggaacugc ucauuuugaa ggcaaacgcu aucacgaca uacucacugc agugaccuuc	60
uguuuugccu caggccagaa cauaaccgag gaguuuuuac aaucuaaug cagcgugua	120
ucuaaaggcu accugagugc gcuccgcaca ggaugguaca ccuccgugau caccaucgag	180
cucagcaua uuaaagagaa caagugcaau gguaccgacg cuaaagucua acuuaucaag	240
caggaacugc acaauuauaa aaacgcugug accgagcugc aguuaugau gcagaguaca	300
ccugccacca auaacagagc uaggagggag uugccuaggu uuaugaacua cacucucaac	360
aacgcgaaaa aaaccaaugu gacgcuauc aagaaacgga agaggagguu ccugggguuu	420
cuuuuagggg ugggcucugc cauugcuucc ggcguggcug uauguaaagu ucuccaccuc	480
gaggagagg uuaauaagau uaagucggcc cugcugagua cuaacaagc aguggugucg	540
cugaguaacg gaguaagugu guuaacauuu aaggugcugg accucaagaa uuauuuugac	600
aaacaguugc uuccuauucu aaacaacag agcuguucaa uaaguaauu ugaaacuguu	660
auugaguuu agcagaagaa caacaggcuu cuugagauua cacgcgaguu cagugucaau	720
gccggcguaa caacaccgu gucuaccuac augcugacga auucugagcu ucucucucuc	780
auaaacgaca ugcccauuc gaauagacaa aaaaaacuua uguccaaca cgugcagauu	840

gugcgacagc aauccuauag cauuaugugu aucaucaagg aagagguacu cgcuuauguu	900
gugcagcuac cacucuaugg ugugauugac acccccuguu ggaagcugca uaccagucca	960
cucugcacca cuaacacaaa ggaagggagc aaauuuugcc ucacucgaac cgacaggggg	1020
ugguauuugc auaaugcggg cuccgugucc uucuuuccac aggcugaaac uguuaaggua	1080
cagucaaacc gcguguucug ugauacuaug aaucucuga cucuuccag cgagguuaau	1140
cucugcaacg ucgacauuuu caauccuaaa uaugacugca agaucaugac cagcaagacc	1200
gacgucucca gcucaguaau cacuagccua ggggccauug uaagcugcua uggcaaaacc	1260
aaguguacug ccucuaauaa gaacagaggc auaauuaaaa ccuuuucaaa uggcugugac	1320
uaugugucga auaagggcgu cgacacgguc ucaguaggga auaccucua cuacguuaac	1380
aaacaggaag gcaaauccu uuauguuaag ggcgagccca ucauaaaauu cuacgacca	1440
cuuguguucc ccagugauga auucgaugca ucaaucuccc aggugaacga aaagaucaau	1500
caaucccuug cuuuuauacg aaagucagau gaacuccugc auaacgugaa ugcugggaaa	1560
ucuacaacca acaucaugau cacuaccauc auuauuguga uuaucguaau ucugcuaucc	1620
uugauugcug ucgggcugcu ucuguacugu aaggccagau cgacgccugu gaccuuuca	1680
aaagaccaac uuagcgguau caauaauuu gccuuuagca au	1722
<210> 262	
<211> 1722	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 262	
auggagcugc ucauccucaa agcaaaugcc aucaccacua uccugaccgc cgucacuuuc	60
ugcuucgccu ccggccaaaa uaucaccgaa gaguucuauc aguccaccug cucugccguu	120
ucuaaagguu accugucagc ccuuagaaca gggugguaua ccucuguuau uaccuuugag	180
uuguccaaca uuaagaagaa caaugcaau ggcacagacg cuaagguuaa gcucaucaag	240
caggagcugc acaauauaa aaauccguc acggagcugc aguuaugau gcagagcacc	300
caggcgacaa acaaccguc acgacgcgag cuaccccgau ucaugaacua caccucaau	360
aaugcaaaga agacaaugu gacgcucucu aagaagcgca agcgucgcu ucugggcuuu	420
cuucucgggg ugggagcgc gaucgcaagc ggcguggcug uaucaaaagu gcuucaucuu	480
gagggagaag ugaauaaaaa caaaagugcu cugcuauca caaacaaagc cguuguauca	540
cuguccaacg gaguguccgu gcucacgucc aaagugcuag auuugaagaa uuacaucgau	600

aagcagcugc ucccuauugu gaacaacaaa ucauguucca ucaguaacau ugaaacaguc 660
 aucgaguuc aacagaaaa caauagacug cuggagauua ccagagaauu uucgguuac 720
 gccggcguga cuaccucgu aagcaccuac auguugacaa acuccgaacu uuugucacug 780
 auaaacgaua ugccuauuac uaaugaucag aaaaaauuga uguccaauaa uguccaaauc 840
 gucaggcaac aguccuacag uaucaugucu auuuuuagg aggagguccu ugcauacgug 900
 gugcaacugc cauuaucgg agucauugau acucccuguu ggaaacucca uacaagcccc 960
 cugugcacua cuaacacuaa agagggauga aauuuuguc ucacucggac agauagaggu 1020

ugguacugug auaaugcugg cucagugua uucuuuccac aggcugaaac cugcaagguu 1080
 cagucacaa ggguguuuug cgauaccaug aaucucuaa cccuccccag ugaggugaac 1140
 cuguguaaug uggauauuu caacccaag uaugauugua agaucaugac cuccaagacg 1200
 gacgugagua gcaguguuau caccuccug ggggccauug uauccugcua cggaaaaacg 1260
 aaauguacug ccucgaacaa aaauaggga aucauacaaa cuuuuaguaa uggaugcgac 1320
 uacguaucua auaaaggugu ugacacagug ucagucggca acacacugua uuacgugaau 1380
 aagcaagaag ggaagucgu guauguacaa ggggagccua ucauuuuuu uuaugacca 1440

cugguuuucc ccagcgauga guucgacgcc agcauuaguc agguuauga gaaaaucaac 1500
 caguccuugg cauuuuuucg uaagagugau gaauugcucc auaaugugaa cgcugguaaa 1560
 uccacuacca acauuagau aacuaccauc aucauaguaa uauuaguuu uuucugucu 1620
 cugaucgug ugggccuguu acuguauugc aaagccgca guacuccugu caccuuauca 1680
 aaggaccagc ugucugggau aaacaacac gcguucucca au 1722

<210> 263

<211> 1722

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 263

auggaacugc ucauuuugaa ggcaaacgcu aucacgacaa uacucacugc agugaccuuc 60
 uguuuugccu caggccagaa cauaaccgag gaguuuuuac aaucuaacug cagcgugua 120
 ucuaaaggcu accugagugc gcuccgcaca ggaugguaca ccuccgugau caccaucgag 180
 cucagcaua uuaaagagaa caagugcaau gguaccgacg cuaaagucua acuuaucaag 240
 caggaacugc acaauuauaa aaacgcugug accgagcugc aguuuuugau gcagaguaca 300
 ccugccacca auaacagagc uaggaggagg uugccuaggu uuaugaacua cacucuaac 360

aacgcgaaaa aaaccaaugu gacgcuaucc aagaaacgga agaggagguu ccugggguuu	420
cuuuuagggg uggtcucugc cauugcuucc ggcguggcug uauguaaaagu ucuccaccuc	480
gagggagagg uuaauaagau uaagucggcc cugcugagua cuaacaaagc aguggugucg	540
cugaguaacg gaguaagugu guuaacauuu aaggugcugg accucaagaa uuauauugac	600
aaacaguugc uuccuauucu aaacaacag agcuguucaa uaaguaauau ugaaacuguu	660
auugaguuuu agcagaagaa caacaggcuu cuugagauua cacgcgaguu cagugucaau	720
gccggcguaa caacaccgu gucuaccuac augcugacga auucugagcu ucucucucuc	780
auaaacgaca ugcccuuuac gaauagacaa aaaaaacuua uguccaaca cugcagauu	840
gugcgacagc aauccuauag cauuaugugu aucaucaagg aagagguacu cgcuaauguu	900
gugcagcuac cacucuauug ugugauugac acccccuguu ggaagcugca uaccagucca	960
cucugcacca cuaacacaaa ggaagggagc aaauuuugcc ucacucgaac cgacaggggg	1020
ugguauugcg auaaugcggg cuccgugucc uucuuuccac aggcugaaac uuguuaaggua	1080
cagucuaacc gcguguucug ugauacuauug aaucucuga cucuucccag cgagguuaau	1140
cucugcaacg ucgacauuuu caauccuaaa uagacugca agaucaugac cagcaagacc	1200
gacgucucca gcucaguaau cacuagccua ggggccauug uaagcugcua uggcaaaacc	1260
aaguguacug ccucuaauaa gaacagaggc auaauuaaaa ccuuuucaaa uggcugugac	1320
uaugugucga auaagggcgu cgacacgguc ucaguaggga auaccucua cuacguuaac	1380
aaacaggaag gcaauccuu uuauguuaag ggcgagccca ucauaauuuu cuacgaccca	1440
cuuguguucc ccagugauga auucgaugca ucaauucucc aggugaacga aaagaucuu	1500
caaucccuug cuuuuauacg aaagucagau gaacuccugc auaacgugaa ugcugggaaa	1560
ucuacaacca acaucaugau cacuaccuac auuauuguga uuaucguuau ucugcuaucc	1620
uugauugcug ucgggcugcu ucuguacugu aaggccagau cgacgccugu gacccuuca	1680
aaagaccaac uuagcggauu caauauuuu gccuuuagca au	1722
<210> 264	
<211> 1503	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 264	
auggaacugc ucauccuuaa agccaacgcg auaacgacca uucugaccgc cgugaccuuc	60
ugcuucgcca gcggccagaa cauuaccgaa gaguuuuacc agagcacgug cucugccgug	120

agcaaagguu aucugagcgc uuuaagaacu ggcugguaca ccaguguuau uacuauagag	180
cugucaaaaua uaaaaaagaa uaaaugcaac gggaccgaug ccaaaguaaa auuaauuaag	240
caggaauugg acaaguauaa gaaugcagug acagaguugc agcuccugau gcagagcaca	300
caagcuacaa acaaucgcgc ucgccagcag caacagcggg uuuuaggggu ccugcuaggg	360
guggggucag ccuugccuc uggaguggca guguccaaag ugcugcaucu ggaaggggaa	420
guuaacaaga uaaaauccgc acuccucagc accaauaaag ccguggucuc ccuguccaau	480
ggaguauacag uuuugacaag caaggugcug gaccugaaga auuauauaga uaagcaguua	540
cugccaauag ugaauaaaca gucaugcuca auuagcaaca uugagacagu uaucgaauc	600
cagcagaaaa auauuaggu ucuggaaaau acucgcgaau ucucaguaaa ugccggagug	660
accacacccg uaucgacuua uaugcuuaca aacucugaac uguuguccuu gauuaacgau	720
augccaauaa caaauagacca gaagaagcua augagcaaca augugcagau uguaagacag	780
cagucuuacu caauaauugc uauaauaaaa gaggaggugu uggcauauugu ggugcaacug	840
ccucucuaug gcgugaucga uacuccuugc uggaaguuaac auacaucucc acuguguaca	900
acuaauacua aggagggugag caauauuugu cugacacgca cagaucgggg uugguauugc	960
gacaacgcgg gcagugugag cuuuuuccu caggccgaaa ccuguaaggu ucaaucuaau	1020
cggguauuuu gcgacacaau gaacagccug acccuuccgu ccgaaguuaa uuugugcaac	1080
gucgacaucu ucaauccuaa auaugacugc aaaaucauga cuucuaaaac cgacguaucc	1140
agcucaguga uaacaagccu ugaggcauuu guaagcugcu auggcaagac gaagugcacc	1200
gcuaguaaca agaaccgggg gauuauuaag acuuuuucga acggauugcga uuacgucucc	1260
aacaaaggcg ucgauacugu guccguggga aacaccucu acuaugugaa caagcaggaa	1320
ggcaaaagcc ucuacgucaa aggagagccu aucaucauuu ucuacgaccc ucuaguauuc	1380
ccuucagacg aauuugacgc aucauuuucc caggugaacg agaaaauaaa ucaaagcuua	1440
gccuuuaucc gcaagaguga ugaguugcuu cacaacguca acgccggcaa aucaaccacu	1500
aaau	1503
<210> 265	
<211> 1563	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 265	
auggaacucu ugauccugaa ggcuaaugca auacaacaa uucugacagc agucaccuuu	60

ugcuucgcca gcgacagaa uauuacggag gaguuuuaua aaucuaccug uagugccgug	120
agcaaggggu accugucugc ccugaggacg ggaugguaca cauccgugau caccaucgag	180
uugucuaaca uaaaaagaa caagugcaac ggaacugacg ccaaggugaa gcuaauaag	240
caagagcucg acaauauaa gaaugcgguu acagaacuac agcuacuaau gcaguccaca	300
caggcaacca auaaccgagc acgucagcag cagcaacgcu uccuuggcuu ccugcucggg	360
guuggcucgg caauugcauc cggaguggcu guuuccaagg uuuugcaccu ugagggagag	420
gucaauaaga ucaagagcgc ccuccuguca acuaauaagg ccguggucag ccuuuccaac	480
gguguuucug uguuaaccuc aaaagugcuc gaccuuaaaa acuauaucga uaagcagcug	540
cugcccauag ugaacaaaca guccguuucu aucaguaaua ucgagacagu gaucgaauc	600
cagcagaaga acaaucgucu gcuggaaaau acaagggagu ucagcguaaa cgcuggaguc	660
acaacccccg uguccacuua caugcugacc aaauccgagc ugcugaguuu gauuaaugau	720
augcccaua cgaacgauca gaagaaacug augucgaaua auguucagau cguuaggcag	780
cagucuuaa gcaucaugag uauuaucaaa gaggaggucc ucgccuaugu gguucagcug	840
ccucucuacg gcguuuaga caccucaugc uggaagcuuc acaccucucc ucuguguacg	900
accaauaaca aggagggcuc aaacauuugc cuuaccgca cagauagagg augguacugc	960
gauaaugcug gcucuguguc uuucuuuccu caggccgaaa cauguaaggu acaguccaau	1020
agguuuuuu gcgacaccau gaacuccua accuuacca gugaagugaa ccucugcaau	1080
guggacaucu uuaacccgaa guaagacugc aaaaucauga cuuccaagac agacgugucc	1140
aguaguguga uuaccucacu gggcgcauc guuucaugcu augggaagac aaagugcacc	1200
gcaagcaaca agaaucggg caucaucaa accuucagua acgguuguga cuauguuua	1260
aacaaggag ucgauaccgu gucggugggc aaucucuuu acucgugaa uaaacaggag	1320
gggaaucac uguaugugaa aggugagccg aucauuacu uuuacgacc ucucguguu	1380
cccuccaug aguucgacgc auccaucagu cagguaaug agaaaauaa ccaaucucuc	1440
gccuucuuu gaaaucuga cgaauuacug agugccauug gaggauauu uccggaggcu	1500
cccagggacg ggcaggcuua cguccgaaag gauggagaau ggguccuacu gagcacuuu	1560
cua	1563
<210> 266	
<211> 1692	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

<400> 266

auggagcucc ugauucuuga ggcgaugcc auuaccacca uccucaccgc aguaacuuuc	60
uguuucgcaa guggccagaa uauaacagaa gaguucuauc agucaaccug uagcgaguc	120
ucaaaggggu auuuauagc acugagaacc gguugguaua ccaguguuau uacaauagag	180
cugaguaaca uaaaggagaa uaagugcaac ggcacugacg ccaaggucua gcucauacaa	240
caggaacucg auaaauacaa gaacgcuguc acugaacugc agcugcugau gcaaagcacc	300
cccgccacca acaauagggc ccgcagagag cuuccuagau uuaugaacua cacucugaac	360
aacgcaaaaa agaccaaugu aacacugua aagaaacaga aacagcaggc uauugcaagc	420
gguguggcug ugucuaaagu gcugcaucuc gagggggagg ucaacaagau caaauccgca	480
uugcucagca ccaacaaggc uguggugagc cuguccaag gugucucagu gcucaccagc	540
aaagugcugg accugaagaa uuauauugau aagcagcugc uaccacauagu caacaaacag	600
ucaugcucca uaucuaauau ugagacuguc aucgaguucc aacagaagaa caaucgccug	660
cuggagauua ccaggaguuu cucagucuuu gccgggguca cgacacccgu uaguacuuau	720
augcuuacca acuccgagcu ucucucuuug aucaaugaca ugccaauuac uaacgaccag	780
aagaaguuga ugucuaacaa uguacagau guucgccagc aguccuauuc cauuaugucg	840
auuuuuuag aggagguucu ugcauacguc gugcaguugc cauuaauagg agucaucgac	900
acccccugcu ggaaacugca uacgucacca uuaugcacca cgaauacaaa ggagggcagu	960
auuuuuuguc uuacacggac ugauagaggc ugguuuugug auaacgcagg cucgguguca	1020
uuuuuuccac aggcugaaac cuguaaggug caaucuaaua ggguguuuug cgauaccaug	1080
aaucucuga cucugcccag ugaggucaau uuguguaacg uggacauuu caacccaaag	1140
uacgacugca agauaugac aucuaagaca gaugugucuu ccagcguuau cacgagccuc	1200
ggcgcuauag ucuccuguuu cggcaagacc aagugcaccg cuagcaacaa gaaucgggga	1260
aucauacaaa ccuuuucuaa cggugugac uacgugagca acaagggggu ggauaccguc	1320
ucagucgguu acaccugua cuacgugaau aaacaggagg ggaagucuu guacgugaag	1380
ggugaaccua ucaucaauu uuaugacccc cucgucuuu caucagacga guuugacgcg	1440
uccaucucuc aggugaauga gaagauaac cagagccugg cuuuuauccg caaauacagc	1500
gaacuacugc acaaugucua cgcuggcaag agcacaacaa auuaauaugau aacaaccauc	1560
aucaucguc uuaugugau cuuguuaua cugaucgcug uggggcuccu ccuuuauugc	1620
aagcucgua gcacccugc caccucagu aaagaucagc ugucagggau caauaauauc	1680
gcguuuagca ac	1692

<210> 267

<211> 1539

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 267

auggaauuau uauuuuugaa gacaaaugcu auaaccgcga uacuagcggc ugugacucuu	60
uguuucgcau caagccagaa uauuacagaa gaauuuuauuc aauccaccug cagcgcugua	120
ucgaaagguu accucagcgc gcuuaggaca ggaugguaua ccuccguuau cacgauugaa	180
cugaguaaua ucaaggaaaa caaguguaac ggaacagacg ccaaggucac acuuuuuuuu	240
caagaacugg acaaguauaa gucugcagug accgaauugc agcuccugau gcagaguacc	300
ccugcaacua acaacaaguu uuugggcuuu cugcaaggcg uggguagcgc gaucgccucc	360
ggaaucgcgg ucuccaaagu guugcaccug gagggagaag uuaacaagau caaauccgcu	420
cuguugagua ccaacaaggc agugguguca cugagcaacg guguaagcgu guuaacaagc	480
aagguauugg acuuuuuagaa cuauauugac aaacagcugc ucccacugcu gaacaaacag	540
agcugcucaa ucuccauau agagacggug auagaguucc agcaaaaaaa uauucggcuc	600
cuugagauca cccgcgaauu cucaguuaau gccggcguca caacuccggu gucuacauac	660
augcugacca acucggagcu guuaucuuu auaaaugaca ugcccacac caaugaucaa	720
aaaaaacuga ugucaauuaa cguccagaua guaagacagc agagcuacag caucaugucg	780
auuaucaaag aggaggugcu ggcuacgug gucagcugc ccuguaugg ggugauugac	840
accccuuguu ggaagcugca caccucccca cuauguacua ccaauacaa agaaggaucc	900
aacaucugcc uuacccgcac cgauagggga ugguauugcg acaacgccgg auccgucagc	960
uucuuuccac uugccgaac uugcaagguu cagucaaaacc ggguguucug cgauacaau	1020
aaaucccuu ccuugcccag cgaaguuaau cucuguaaua uugacauuu uaaccccaa	1080
uacgauugca aaauuauagc gucaaaaacc gaugucaguu caagcguuau caccagcuug	1140
ggugcuauugc uuucaugcua uggcaaaaacc aaguguacgg cuaguaacaa aaaccgcgga	1200
auaauuaaga caucagcaa ugguugcgac uacguaucaa auaaggguu cgacaccguu	1260
uccgugggca auacgcugua cuauguuauu aaacaggaag gcaagucacu guauguuuuu	1320
ggugaaccca ucaucaauu cuacgacccc cugguuuuucc ccuccgacga guuugaugcc	1380
agcauauac agguuaaua aaaaaaaaac ggacacauugg cguuuauacg aaagucugac	1440
gagaaacuuc auaacgugga agacaagaua gaagagauau ugagcaaaau cuaucauuu	1500
gagaacgaga ucgccaggau caaaaagcuu auuggggag	1539

<210> 268

<211> 894

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<

400> 268

augucuaaaa acaaggacca gcgcacugcu aagacgcugg aacgcacaug ggauaccug 60
aaccaucugu uauucauuuc cagcugccuc uacaagcuaa accuuaaaag uguugcacia 120
aucacacuca gcauccuggc aaugauuuu ucaacaucac ugaucuaagc cgcaaucaua 180
uuuaucgccu cagcaauca caaaguuaac ccgaccacag ccauuaucca ggacgcuaca 240
ucccaauca aaaaaccac accuacauau cucacucaga acccgagcu gggaauuca 300
ccaaccaacc cuuccgagau caccucuaa aucaccacca uucugccuc uacuaccccg 360
ggaguaaaga gcacucuca gagcacaacc guuaaaacua aaaauaccac caccacucag 420

acucagccuu cgaaaccaac gacuaaacag cggcaaaaau agccuccauc caaacgaa 480
aacgacuuuc auuucgaagu cuuuacuua guggcaugca guuuugcuc cauaauccu 540
acuugcuggg cuaucugcaa gagaauccu aacaagaagc cuggaaagaa gacaacgaca 600
aagccaacua agaagccgac acuaaagacu accaaaaag acccuaagcc gcagacuacc 660
aagagcaagg agguuccac aaccaagccu acagaggagc cgacuauua cacaacaag 720
accaacauc uaccacccu gcuuacuuc aauacuacc gaaaccaga gcugacgucc 780
cagauggaga cguuccauuc cacaucuuc gaagggauc cuaguccag ccaggugagc 840

acaaccucag aaauccguc ccagccuca ucaccucca auacccccg gcag 894

<210> 269

<211> 1629

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 269

auggagacgc cugcccagcu gcuguuccug cuguuguugu ggcugccaga uacuacuggg 60
uuugcaagcg gacaaaacau uaccgaagag uucuaucuu ccacaugcuc ugcagugucu 120
aaggguacc uuagugcauu acgaaccggg ugguauacga guguaucac cauugagcug 180
uccaacauc agaagaaca gugcauagg acugaugcca aggugaaacu uaucaaaaa 240

gagcucgaca aguauaagaa cgccgugacc gaacuacaac uccugaugca aucgacucag	300
gcuacuaaca acagagcucg gagggagcug cccagauuca ugaauuauac cuuaaacaac	360
gcuaaaaaaa caaaugugac ccugaguaag aagcggaac gaagguuccu gggcuuccug	420
cucggugugg ggucugcaau agcaagcggc gucgcugugu ccaagguccu ucacuuagaa	480
ggugagguca auaagaucaa guccgcucuc cucucuacca acaaggcagu ggugagccug	540
ucuaacggug uguccgugcu gacaucgaag guacuggacc ugaaaaacua caucgacaag	600
cagcugcugc cuauugugaa uaagcaaucc ugcaguaucu ccaacauuga gacagugauu	660
gaauuucagc aaaagaacaa ucguuuguug gagauaaca gagauuucag uguuaaugcc	720
ggcguuacca cucccguguc gacauacaug cuaacaaaua gcgagcugcu aucucucauu	780
aaugauaugc cuaucaccaa ugaccagaaa aaacuuauu ccaauaacgu gcagauaguc	840
aggcagcagu ccuacagcau uaugagcaua auuaaagagg aaguguuggc uuacgucguc	900
cagcuuccac uguauggcgu gaucgauacc ccuuguugga agcugcauac uccccccuu	960
uguacaacua auaccaaaga agggaguaau auaugccuca caaggacuga cagaggcugg	1020
uacugcgaca acgccgggag cgucagcuuu uucccgagg cagagacaug uaaggugcag	1080
agcaaccgug ucuuuugcga caccaugaau agccugacuu ugccaaguga ggucaaccuu	1140
ugcaacgugg auauuuuuuaa ccuaaguac gauuguaaga uaaugacauc caaaaccgau	1200
guuaguagcu ccgugaucac uucgcugggu gcgauaguua gcugcuauagg aaagacaaag	1260
uguaccgcaa guaacaagaa ccgcgggauu auuaaaacau uuagcauagg gugcgacuac	1320
guaucaaaca agggggugga uacagucagc gugggaaaca cacuuuacua cguaaacaag	1380
caggaaggga aaucuuuuu ugugaaggga gaaccaauua ucaacuuuu ugaucuccuc	1440
guguuuccaa gugaugaauu cgacgcaagc aucucgcagg ugaacgagaa aaucaucag	1500
agucuagcuu ucuaaaggaa gucugaugaa cucuuagug ccuuggcgg guacauaccg	1560
gaagccccac gcgacgguca ggcuuacgug aggaaggacg gcgagugggu ucugcugucc	1620
acuuuccuu	1629
<210> 270	
<211> 1629	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 270	
auggagacuc ccgcucagcu gcuguuuuug cuccuccuau ggcugccgga uaccaccggc	60

uuugccucug gacagaacau uaccgaggaa uuucuaucagu cgacuuguuc cgcagucucg	120
aagggguacc ugagugcccu gcgcaccggg ugguacacca guguuauac uauugagcug	180
uccaacaaua aagaaaauaa guguaaugga acugacgcga aggugaaguu gauaaaaacag	240
gagcuggaua aaucacaaga ugcagugacc gaacugcagc uccugaugca guccacucca	300
gcaacaaaua aucgcgcgag acgcgaacuc ccccgcuua ugaacuacac ucugaauaua	360
gcgaagaaaa cgaaugugac acuaaguaag aaaagaaaac ggcgauuucu ugguuuccug	420
cucggggugg gaucugccau agcaagcggg guggcgguau guaaaguccu ucaccuagaa	480
ggggagguga acaaaaauua gagugcccug cugagcacca acaaggcugu gguuucacug	540
ucaaacggag uaagcgugcu aacauuuuaa gucuuggacc ugaagaaua uauugacaag	600
cagcuccugc ccuucucua caaacaguc uguuccauua gcaacaucga aacagucuu	660
gaguucagc aaaaaaaca cgcuccuu gagauuacgc gugaguuuuc cgucaaugcu	720
ggagucacga caccgguguc cacuuacau cugacuaaca gcgaacuccu gagccuauc	780
aaugacaugc ccuucuaa cgaccagaaa aaauugaugu ccaauaacgu gcagauagug	840
cgccagcau cuuacucca aaugugcau aucaaggagg aaguccuggc guacguuguu	900
cagcugccgc ugauggugu gauagauac ccaugcugga aacugcacac auccccuu	960
ugcacaacga auacuaaga gggaaguaac auuugcuuga ccagaacaga ucggggcug	1020
uacugcgaca acgcugguag ugugucuuu uucccccagg cagaaacgug uaaaguccag	1080
agcaaucgcg uguucugcga cacaaugaac ucacuuacuu ugcccucaga ggucauuug	1140
uguaaugugg auaucuuca cccgaaauac gauuguaaga uuaugacgag caaacagac	1200
gugucuucau cagugauaac aagucugggc gcaauagugu caugcuauagg uaagacuaag	1260
ugcacugccu ccauaaaaa cgcggcauc aucaagacau uucaaaugg augcgacuac	1320
gugucaaca agggcgucga cacaguaagc guugggaaca ccuauacua cgucaacaag	1380
caggagggga aaagccuua cgugaaaggc gagccauca ucauuucua cgauccacug	1440
gucuuucca gugacgaau ugaugccagc auaucgcagg ugaacgagaa aaauaacag	1500
ucacugccu ucaucaggaa gucagaugag cugcuguccg ccaucggagg auacaucca	1560
gaagccccac gcgacggcca ggcauacgug cggaaggacg gcgaauuggu ccuuugagc	1620
acuuuucua	1629
<210> 271	
<211> 1500	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 271

auggagacuc cagcccaauu acuguuccug cuacuccuuu ggugcccgga uacuacugga	60
uucgcuucgg gucagaauau uacagaggag uucuaacaaa guacuugcuc ugcagucucc	120
aagggaauacc uguccgcucu gcggacggga ugguauacca guguuauaac gaucgaguug	180
agcaacaucu agaagaacaa auguaaugga acagaugcca aggugaaacu gaucaaacag	240
gaguuggaua aaauaaagaa ugcugucacc gaacugcagc uauugaugca guccaccag	300
gcuaccaaca accgggccag gcagcaacaa cagagauuuu uggguuucuu gcugggcgug	360
gggucugcca ucgcuucagg gguggccgug aguaaagucc ugcaccugga aggcgaaguc	420
aacaagauca agucugcauu acuaaguacc aaauaggcug uaguuagccu guccaauggc	480
gugagugugc uuacuucuaa gguacuggac cugaagaacu acaucgacaa gcaacuacua	540
cccauuguaa auagcaguc auguagcaua ucaaacaucg agacagugau cgaauucaa	600
cagaagaaua accggcuguu ggagauaaca cgggaguucu cuguaaaugc cggcgugacg	660
acccuguca gcaccuacau gcucacgaau agcgaguugc uuuccugau uaaugauaug	720
ccgauuacaa augaccagaa gaagcugaug aguaauaauug uccaaaauugu ccgucagcag	780
agcuauucga uuauuguccau caucaaggag gaagucuuag ccuauguggu gcagcucucc	840
cucuacggag ugauugacac accgugcugg aagcugcaca ccucuccuuu guguacaacc	900
aaauaccaagg agggcuccaa caucugccuu acuaggaccg acaggggaug guauugcgac	960
aacgccgggu ccgucucauu uuuuccucag gcggaaaccu guaagguaca gucgaaucga	1020
guguuuugug acacuaugaa cagccugacc uugccuagcg aggugaaucu guguaacguu	1080
gauauucuca acccuaagua ugacuguaag aucaugacuu caaaaacuga ugucuccuca	1140
agcgugaucg ccucuuggg cgccaucgug ucaugcuacg gaaagacgaa gugcaccgcc	1200
ucuaacaaga accgagggau caucaaaaca uucuccaauug gcugugauua cgucaguaac	1260
aaaggugugg acacagucuc cgugggcaau acguuauuuu augugaauaa gcaggaggga	1320
aaaagucucu augugaaggg ugaaccgaua aucauuuucu acgaucccuu gguguuucca	1380
agcgacgagu ucgacgccuc gaucagccag gugaacgaga aaaucaacca gucuuuggca	1440
uucauccgca agagcgacga gcuacugcau aacgugaacg caggcaagag uacuaccaau	1500
	1500

<210> 272

<211> 1560

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 272

auggagacuc cgcucaguu guuguuccug cuacugcugu ggcugccuga uacaaccgga 60
uuugcuagug ggcagaauau caccgaagaa uucuaucaga gcacuugcag ugcagugucc 120
aaaggauauu ugagcgcccu ggcgacuggg ugguacacaa gugucaucac aaucgagcua 180
aguaacauua aaaaaaaca augcaacggg acugacgcaa aggucaaacu cauuaagcaa 240
gaacuugaca aaauuaagaa cgcuguuaca gaguugcagc ugcuaaugca aagcacucag 300
gcuaccaua accgagcgag acagcagcag caacguuucc ugguuuuccu guuaggugug 360
gguagcgcaa uugccagugg uguagccgug uccaaggugc ugcaccugga aggggaagug 420

aaauagauc agucugcacu gcuguccacc aaauaggcgg ucguuucgcu gucuaacggc 480
gucucggucc uaacaagua aguucuggau uuaaagaacu auauugauaa gcaauugcug 540
ccuaucguaa auagcagag uugcagcauu agcaauaucg agacagugau agaauuucag 600
caaaagaaca aucgauuacu cgaaaucaca cgcgaauuca gugucaaugc cgggguuaca 660
acccugugu cgaccuacau gcuuaccau uccgagcuuc ugucucuau uaacgauaug 720
cccaucacga acgaucagaa gaaacugaug ucaaaaacg uccaaauugu gcggcagcaa 780
agcuacagua ucaugagcau cauaaagag gaggugcug ccuauguggu ccaauugccg 840

cuauacgggg ucauugauac acccguugg aagcuccaua caucccacu uuguacaacg 900
aauaccaagg aggggucuaa cauugucug acccggaccg acagaggcug guauugcgau 960
aaugcuggaa gcguuaguu cuuuccucag gcagaaacau gcaaggugca gucaaacaga 1020
guuuucugug acaccaagua uuccuugacg cugccuucag aagugaauu guguaacgug 1080
gauaucuuu auccgaagua cgauuguaaa auuagacua gcaagacaga ugucucgucc 1140
ucugugauc cuagccuggg agcgauugug agcuguuau guaaaacaa guguaucgu 1200
agcaauaaga acagggggau uaucaaacg uucaguaacg gcugugauua cguauccaac 1260

aagggggugg acaccguguc agucgggaac acgcucuacu acgugaacaa gcaggaaggu 1320
aagucgcuau acgugaagg ggaaccuau aucauuuuc acgaucgcu cguguuuccu 1380
agcgacgaau ucgacgcauc uaucagccag gugaacgaga agaucaaua gagucuggcc 1440
uucaucgca aguccgacga gcugcuuagu gcuauaggag guuauauccc ugaggccccg 1500
agggacggcc aagcguaugu gagaaggac ggggaauagg uacuguuguc aacuuuccua 1560
1560

<210> 273

<211> 1536

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 273

auggagacac cugcccaacu ucuguuccuu cuuuugcucu ggugccuga cacaaccggc	60
uucgcaucuu caaaaacau cacggaagag uuuuaccaga gcacaugcuc cgcggucucu	120
aaaggcuauc uuucugcccu gcggacuggc ugguauacca gcgucaucac cauagagcug	180
ucaaacaucaggagaacaa guguaacggc acugacgcca aggucaagcu uauaaagcag	240
gaacuggaca aguauaagag ugcuguuacc gagcuccagu ugcuuugca guccaccccc	300
gcaacaaaca auaaaauucu gggcuuucua cagggcgucg gaagcgccau cgcaagcggc	360
aucgcuguga gcaagguguu gcaucuggag ggagagguga auaagauaaa gagugcucug	420
cuuuccacua acaaagccgu ggugagccug agcaauggcg uaucuguucu gacuucuaaa	480
guccuggauc ucaagaacua uaucgacaag cagcucuugc ccuauuguaa caaacaguac	540
ugcuccauuu ccaauauuga gaccgucauu gaguuccaac agaagaauaa ccguuugcug	600
gaaauuacaa gggaauucag uguuaaugcc gguguaacca cccugugag caccuauaug	660
cucaccaacu cugaacugcu gagucugauu aacgauaugc ccuuuacuaa ugaucagaag	720
aaacuaaaga guaacaauu ccagauaguu cggcagcagu cauauuccau uaugaguaua	780
aucaaggagg aagugcuagc cuacguaguu cagcuccccc ucuacggcgu uauagacacg	840
ccauguugga agcugcauac gaguccucug ugcacuacaa auaccaagga gggcaguaac	900
auaugcuuga cuagaacuga uagaggcugg uacugcgaca augcaggcuc cgugucauuc	960
uuuccucucg ccgagacgug uaaagugcag aguaacagag uguuuuguga cacaaugaac	1020
ucauugaccg ugccuagcga agugaacuua ugcaacaucg acuuuuuuua cccaaaauac	1080
gauugcaaga uuauagaccu uaagacugac guaucuucuu ccgucauac uucucuagga	1140
gcgaucguga gcugcuacgg uaagacuaaa ugcacggcua guauuuuuuu uagagguauc	1200
auuaagacuu uuaguaacgg uugcgauuau gugucaaca agggagucga cacuguuuca	1260
gugggcaaua cucucuacua cguaaataaa caggagggua aaucuuuuu ugugaaaggg	1320
gaaccacua uuaauuuuuu ugaccacuu guguuuccua gugacgaguu ugacgcuuca	1380
aucagucaag ugaacgaaaa aaauaauggc acgcucgcgu uuauagcagaa aagcgacgag	1440
aagcugcaua acguggaaga uaagaucgag gagauucucu cgaauuuuu ucauauagag	1500
aaugaaaucg caagaaucaa aaagcuuuu ggggag	1536

<210> 274
<211> 1632
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 274

auggagcugu ugauccuuua ggccaacgcc aucacuacua uucucaccgc gguaacauuc	60
ugcuucgccu ccgggcagaa caucaccgag gaguucuacc agucuacgug cuccgccguc	120
uccaaagguu accuguccgc auuaaggacg gggugguaca cuuccgucau aacuaauugaa	180
cugaguaaca uaaaaaagaa caaguguaau gggacggaug ccaaggugaa gcucaucaag	240
caagagcuug acaaaauaca gaauagcagug acagagcucc aacuucucau gcagucuaca	300
caggccacga auaacccguc ccgaagagaa cugccuagau uuaugaaaua cacuuugaac	360
aacgccaaaa agaccaacgu gacucuaagc aaaaaaagga aacggcguuu ucugggcuuu	420
cugcuggggg uugguagcgc caucgcaucu ggcguggcag ucaguaaagu uuugcaccuu	480
gagggggagg ucaacaaaa caagagcgcg cuguuaucaa caaacaaggc agucgugucc	540
cucuccaau ggcugucugu ccugaccucu aaaguacugg aucucaagaa cuauaucgac	600
aaacaacugc uaccaauugu caauaagcag aguugcucua uuuccaaau ugagaccgug	660
aucgaguuc aacagaagaa uaacagauug uuggagauca ccagggaau cagcguaau	720
gcagggguga ccacaccgu aucuaccuac augcugacca acucggaacu ccucuccua	780
auaaacgaca ugccuauuac uaacgaccaa aaaaaguuga uguccaaca uguccagauc	840
gugcgacagc aaucuuauuc aaauaugucc auuauaaaag aggaggugcu ggcguacgua	900
gugcagcugc ccuuuacgg agugaucgac acccaugcu ggaagcucca caccucuccc	960
cugugcacca cuaauacaa agaaggcagc acaucuguc ugacccguac cgaccgcgga	1020
uuguacugcg auaaugcagg uagcgucucu uuuuuuccc aggcugaaac uugcaagguu	1080
caguccaacc ggguaauucug ugacacgaug aacagucua ccuaccauc agaggugaac	1140
cugugcaaug uggacauau uaaccuaaa uaugacugua agaucaugac cuccaaaacu	1200
gacguuucca gcagugucau aaccucacug ggcgcaauag uuucaugcua uggaaagacu	1260
aagugcacug ccucuaacaa aaaucgaggu auuauuaaga ccuuuagcaa uggcugcgau	1320
uaugucagua acaaaggugu ugauacagug agugugggca acacauuaua cuauguuaac	1380
aagcaagaag gcaagagccu cuaugugaag ggagaaccaa ucauuuuuu uuacgaucg	1440
cuggucuuuc ccagcgauga guucgaugca uccaucucuc aggugaauga aaaaauuac	1500

caaucacugg cuuucacg gaagagcgau gaacugcuga gcgccaucgg gggauacauc	1560
ccugaagcuc cgaggacgg ccaagcuau guccgcaaag acggagagug gguguugcuc	1620
aguaccuucc uc	1632
<210> 275	
<211> 1632	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 275	
auggaacugc ugauucuuaa ggcgaugcc auaaccacua ucuugaccgc aguuacuuuu	60
ugcuucgccu cugggcagaa uauuaccgaa gaguucuaac aguccacgug cagugccgug	120
ucuaagggu accuuuccgc gcuucgcacu ggcugguaca cgucagucac aacgaucgaa	180
cucucuaaua uaaaggaaaa uaaguguaac ggaacagacg cuaaggucua guuaaucaag	240
caggagcugg acaauuaaua gaaugccgua acggagcucc agcugcucac gcagagcacg	300
ccagcuacaa acaacagggc acgccgugag cucccccga uuaugaacua cacauugaac	360
aacgccaaga aaacuaacgu gacuuugucc aagaagagga agcggcgauu cuuagggguu	420
cuuuuggggg uaggcucggc gauugccagu gggguugccg uaugcaaggu gcuccaccug	480
gaaggggagg ugaacaagau uaagucggcu cugcucagua caaacaagc ugucgucua	540
uugucacacg gagucagugu auugacuuu aaaguccug accugaagaa cuauauagau	600
aaacaguac ucccaauuu gaauaagcag uccuguagca ucagcaacu ugagacagug	660
aucgaguucc agcagaagaa uauugccua cucgagauca ccagagaauu cucagucuu	720
gccggaguaa ccacuccgu cagcacauc augcucacaa acucugaacu ccuaagccug	780
auuaugaua ugccuauac aaugaucag aagaacua ugagcauaa ugucgaguu	840
guaagacagc agaguuauc uauaauuguu auuaauaagg aggagguacu ggccuauug	900
guucaacuuc cucuguauug ggugauagau acaccaugcu ggaagcugca caccagccca	960
cuguguacga ccaauacaa ggagggcucc auuuuuugcu uaacacggac ugaccggggg	1020
ugguauugcg acaaugccgg aucagucucc uuuuuuuuu aagcagagac cugcaaggug	1080
caguccaaua gaguuuucug cgacacaug aacucgcuga ccuaccuag cgaaguuac	1140
uuuugcaacg uggauuuuu uauccgaag uauuuuuua aaaucaugac uagcaaacg	1200
gauguuagcu ccagcuauu caccuccua ggcgcuaucg ugagcuguua uggcaagacg	1260
aagugcacug caucuaaua aaauagggu auuuuuuuu ccuucagca uggcugcgac	1320

uaugugagca auaagggcgu ggacaccgug ucagugggaa acaccucua uuaugugaac	1380
aagcaggagg gaaaauccu uuauguaaag ggcgaacca uuaucuuuu cuaugacccc	1440
cugguuuucc caagcgacga guucgacgca ucuauucuc aagugaacga gaaaaucaau	1500
cagagucuug ccuuuauacg aaaauccgau gagcugcuuu ccgccaucgg ugguauauac	1560
ccagaagccc caagagacgg acaagcguac guccggaaag auggugagug guuccuccuc	1620
ucuaccuuuc uu	1632
<210> 276	
<211> 813	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 276	
auggagacuc cugcacagcu gcuguuucug cuauuguugu ggcuuccgga cacuacuggg	60
uccuccuca ccgaggugga aacauacgug cugucauca uaccauccgg gcccuugaaa	120
gccgagaucg cccagagacu cgaucugua uucgcaggaa agaacacgga uuuggaggca	180
cuaauggaau ggcugaagac ccguccgauc cugucuccuc ucacaaaggg gauucuugga	240
uuugucuuua ccucacccgu cccgagcgag cgcggucucc agcgagagc uuuuguacag	300
aaugcacuga auggcaacgg cgaucaccau acauggauc gugcgguaaa gcuuuauaaa	360
aagcugaaga gagaaucac uuuccauggg gcuaaagagg ugagucucuc cuauucaacc	420
ggggcauugg ccucuuugau gggucuuaua uacaaucgaa ugggcaccgu uaccaccgag	480
gccgcuuuug gucugguuug ugcuaucguc gagcaaacg cagauagcca gcaucggucc	540
caucggcaga ugccaccac uacgaaccu cuauuucgac augaaaaucg caugguccug	600
gcuagcacca ccgcaaaggc aauggagcag auggcgggcu cuagugaaca ggcagccgag	660
gcaauggaag ugcccaauca gaccaggcag augguccaug cuaugcggac uauugguacc	720
caccgucca gcagucgugg acugaaggau gaccuccuug agaaccugca ggcauaccag	780
aaacgaaugg gggugcaau gcagagauuc aag	813
<210> 277	
<211> 1722	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

<400> 277

auggaacugc ucauuuugaa ggcaaacgcu aucacgacaa uacucacugc agugaccuuc 60
 uuuuuugccu caggccagaa cauaaccgag gaguuuuuauc aaucuaacug cagcgugua 120
 ucuaaaggcu accugagugc gcuccgcaca ggaugguaca ccuccgugau caccaucgag 180
 cucagcaaua uuaaagagaa caagugcaau gguaccgacg cuaaagucua acuuaucaag 240
 caggaacugc acaaaauaaa aaacgcugug accgagcugc aguuaauugau gcagaguaca 300
 ccugccacca auaacagagc uaggagggag uugccuaggu uuaugaacua cacucucaac 360
 aacgcgaaaa aaaccaaugu gacgcuauc aagaaacgga agaggagguu ccugggguuu 420

cuuuuagggg ugggcucugc cauugcuucc ggcguggcug uauuaaagu ucuccaccuc 480
 gagggagagg uuaauaagau uaagucggcc cugcugagua cuaacaaagc aguggugucg 540
 cugaguaacg gaguaagugu guuaacauuu aaggugcugg accucaagaa uuauauugac 600
 aaacaguugc uuccuauucu aaacaaacag agcuguucaa uaaguaauau ugaaacuguu 660
 auugaguuuu agcagaagaa caacaggcuu cuugagauua cacgcgaguu cagugucaau 720
 gccggcguaa caacacccgu gucuaccuac augcugacga auucugagcu ucucucucuc 780
 auaaacgaca ugcccuuuac gaauagacaa aaaaaacuua uguccaaca cgugcagauu 840

gugcgacagc aauccuauag cauuaugugu aucaucaagg aagagguacu cgcuuauugu 900
 gugcagcuac cacucuaugg ugugauugac acccccuguu ggaagcugca uaccagucca 960
 cucugacca cuaacacaaa ggaagggagc aaauuuugcc ucacucgaac cgacaggggg 1020
 ugguaauugc auaauggcgg cuccgugucc uucuuuccac aggcugaaac uuguaaggua 1080
 cagucuaacc gcguguucug ugauacuaug aaucucuga cucuucccag cgagguaau 1140
 cucugcaacg ucgacauuuu caauccuaaa uaugacugca agaucaugac cagcaagacc 1200
 gacgucucca gcucaguaau cacuagccua ggggccauug uaagcugcua uggcaaaacc 1260

aaguguacug ccucuaauaa gaacagaggc auaauaaaa cccuuuacaa uggcugugac 1320
 uaugugucga auaagggcgu cgacacgguc ucaguaggga auaccucua cuacguuaac 1380
 aaacaggaag gcaaaucucu uuauguaaag ggcgagccca ucauaaaauu cuacgacca 1440
 cuuguguucc ccagugauga auucgaugca ucaaucuccc aggugaacga aaagaucaau 1500
 caaucccuug cuuuuauacg aaagucagau gaacuccugc auaacgugaa ugcugggaaa 1560
 ucuacaacca acaucaugau cacuaccauc auuaauugua uuaucguauu ucugcuaucc 1620
 uugauugcug ucgggcugcu ucuguacugu aaggccagau cgacgccugu gaccuuuca 1680

aaagaccaac uuagcgguau caauaaauuu gccuuuagca au 1722

<210> 278

<211> 1722

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 278

auggaacugc ucauuuugaa ggcaaacgcu aucacgacaa uacucacugc agugaccuuc	60
uguuuugccu caggccagaa cauaaccgag gaguuuuuauc aaucuacaug cagcgcugua	120
ucuaaagcgu accugagugc gcuccgcaca ggaugguaca ccuccgugau caccaucgag	180
cucagcaaua uuaaagagaa caagugcaau gguaccgacg cuaaagucua acuuaucaag	240
caggaacugc acaauuauaa gaacgcugug accgagcugc aguuaugau gcagaguaca	300
ccugccacca auaacagagc uaggagggag uugccuaggu uuaugaacua cacucucaac	360
aacgcgaaga agaccaaugu gacgcuauc aagaaacgga agaggagguu ccugggguuu	420
cuuuuagggg ugggcucugc cauugcuucc ggcguggcug uauguaaagu ucuccaccuc	480
gagggagagg uuaauaagau uaagucggcc cugcugagua cuaacaaagc aguggugucg	540
cugaguaacg gaguaagugu guuaacauuu aaggugcugg accucaagaa uuauauugac	600
aaacaguugc uuccuauucu aaacaaacag agcuguucaa uaaguaauau ugaaacuguu	660
auugaguuuu agcagaagaa caacaggcuu cuugagauua cacgcgaguu cagugucaau	720
gccggcguaa caacacccgu gucuaccuac augcugacga auucugagcu ucucucucuc	780
auaaacgaca ugcccuuuac gaauagacaa aagaaacuaa uguccaaca cgugcagauu	840
gugcgacagc aauccuauag cauuauugugu aucaucaagg aagagguacu cgcuuauguu	900
gugcagcuac cacucuauug ugugauugac acccccuguu ggaagcugca uaccagucca	960
cucugacca cuaacacaaa ggaagggagc aaauuuugcc ucacucgaac cgacaggggg	1020
ugguauugcg auaaugcggg cuccgugucc uucuuuccac aggcugaaac uguuaaggua	1080
cagucuaacc gcguguucug ugauacuaug aaucucuga cucuucccag cgagguaau	1140
cucugcaacg ucgacauuuu caauccuaaa uaugacugca agaucaugac cagcaagacc	1200
gacgucucca gcucaguaau cacuagccua ggggccauug uaagcugcua uggcaagacc	1260
aaguguacug ccucuaauaa gaacagaggc auaauuaaga cccuuuacaa uggcugugac	1320
uaugugucga auaagggcgu cgacacgguc ucaguaggga auaccucua cuacguuaac	1380
aaacaggaag gcaaucccu uuauguuaag ggcgagccca ucauaauuu cuacgacca	1440
cuuguguucc ccagugauga auucgaugca ucaaucuccc aggugaacga aaagaucuu	1500
caaucccuug cuuuuauacg aaagucagau gaacuccugc auaacgugaa ugcugggaaa	1560

ucuacaacca acaucaugau cacuaccauc auuauuguga uuaucguaau ucugcuaucc	1620
uugauugcug ucgggcugcu ucuguacugu aaggccagau cgacgccugu gaccuuuca	1680
aaggaccaac uuagcguau caauauuuu gccuuuagca au	1722
<210> 279	
<211> 1722	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 279	
auggaacugc ucauuuugaa ggcaaacgcu aucacgaca uacucacugc agugaccuuc	60
uguuuugccu caggccagaa cauaaccgag gaguuuuuauc aaucuacaug cagcgcugua	120
ucuaaaggcu accugagugc gcuccgcaca ggaugguaca ccuccgugau caccaucgag	180
cucagcaua uuaaagagaa caagugcaau gguaccgacg cuaaagucua acuuaucaag	240
caggaacugc acaauauaa gaacgcugug accgagcugc aguuaugau gcagaguaca	300
ccugccacca auaacagagc uaggaggag uugccuaggu uuaugaacua cacucuaac	360
aacgcgaaga agaccaaugu gacgcuauc aagaaacgga agaggagguu ccugggguuu	420
cuuuuagggg ugggcucugc cauugcuucc ggcguggcug uauguaaagu ucuccaccuc	480
gaggagagg uuaauaagau uaagucggcc cugcugagua cuaacaagc aguggugucg	540
cugaguaacg gaguaagugu guuaacauuu aaggugcugg accucaagaa uuauauugac	600
aaacaguugc uuccuauucu aaacaaacag agcuguucaa uaaguaauu ugaaacuguu	660
auugaguuc agcagaagaa caacaggcuu cuugagauua cacgcgaguu cagugucaau	720
gccggcgua caacaccgu gucuaccuac augcugacga auucugagcu ucucucucuc	780
auaaacgaca ugcccauac gaauagaccag aagaaacuua uguccaaca cgugcagauu	840
gugcgacagc aauccuauag cauuaugugu aucaucaagg aagagguacu cgcuuauuu	900
gugcagcuac cacucuaugg ugugauugac accccuuguu ggaagcugca uaccagucca	960
cucugacca cuaacacaaa ggaaggagc auuauuugc ucacucgaac cgacaggggg	1020
ugguauugc auauugcggg cuccgugucc uucuuuccac aggcugaaac uuguaaggua	1080
cagucuaacc gcguguucug ugauacuaug aaucucuga cucuuccag cgagguuuau	1140
cucugcaac ucgacuuuu caauccuaa uaugacugca agauaugac cagcaagacc	1200
gacgucucca gcucaguaau cacuagccua ggggccauug uaagcugcua uggcaagacc	1260
aaguguacug ccucuaaua gaacagaggc auauuaaga ccuuuucuaa uggcugugac	1320

uaugugucga auaagggcgu cgacacgguc ucaguagga auaccucua cuacguuaac 1380
 aaacaggaag gcaaaucuu uuauguaaag ggcgagccca ucauaaaauu cuacgaccca 1440
 cuuguguucc ccagugauga auucgaugca ucaaucuccc aggugaacga gaagaucaau 1500
 caaucccuug cuuuuauacg aaagucagau gaacuccugc auaacgugaa ugcugggaaa 1560
 ucuacaacca acaucaugau cacuaccauc auuauuguga uuaucguaau ucugcuaucc 1620
 uugauugcug ucgggcugcu ucuguacugu aaggccagau cgacgccugu gacccuuca 1680
 aaggaccaac uuagcggauu caauaaauuu gccuuuagca au 1722

<210> 280

<211> 1722

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 280

auggaacugc ucauuuugaa ggcaaacgcu aucacgacaa uacucacugc agugaccuuc 60
 uguuuugccu caggccagaa cauaaccgag gaguuuuuauc aaucuaaug cagcgugua 120
 ucuaaaggcu accugagugc gcuccgcaca ggaugguaca ccuccgugau caccaucgag 180
 cucagcaua uuaaagagaa caagugcaau gguaccgacg cuaaagucua acuaaucaag 240
 caggaacugc acaauauuaa gaacgcugug accgagcugc aguuaugau gcagaguaca 300

ccugccacca auaacagagc uaggaggag uugccuaggu uuaugaacua cacucuaac 360
 aacgcgaaga aaaccaaugu gacgcuauc aagaaacgga agaggagguu ccugggguuu 420
 cuuuuagggg ugggcucugc cauugcuucc ggcguggcug uauguaaagu ucuccaccuc 480
 gagggagagg uuaauaagau uaagucggcc cugcugagua cuaacaaagc aguggugucg 540
 cugaguaacg gaguaagugu guuaacauuu aaggugcugg accucaagaa uuauauugac 600
 aaacaguugc uuccuauucu aaacaaacag agcuguucaa uaaguaauau ugaaacuguu 660
 auugaguuuu agcagaagaa caacaggcuu cuugagauua cacgcgaguu cagugucaau 720

gccggcguaa caacaccgu gucuaccuac augcugacga auucugagcu ucucucucuc 780
 auaaacgaca ugcccuuuac gaauagacaa aagaaacuua uguccaaca cugcagauu 840
 gugcgacagc aauccuauag cauuauugugu aucaucaagg aagagguacu cgcuuauuu 900
 gugcagcuac cacucuaugg ugugauugac acccccuguu ggaagcugca uaccagucca 960
 cucugacca cuaacacaaa ggaagggagc aaauuuugcc ucacucgaac cgacaggggg 1020
 ugguaauugc auaaugcggg cuccgugucc uucuuuccac aggcugaaac uuguaaggua 1080

cagucacaaacc gcguguucug ugauacuaug aaucucuga cucuucccag cgagguuaau 1140

cucugcaacg ucgacauuuu caauccuaaa uaugacugca agaucaugac cagcaagacc 1200

gacgucucca gcucaguaau cacuagccua ggggccauug uaagcugcua uggcaaaacc 1260

aaguguacug ccucuaauaa gaacagaggc auaauaaaa ccuuuucuaa uggcugugac 1320

uaugugucga auaaggcguc cgacacgguc ucaguaggga auaccucua cuacguuaac 1380

aaacaggaag gcaaucccu uuauguaaag ggcgagccca ucauaaaauu cuacgaccca 1440

cuuguguucc ccagugauga auucgaugca ucaaucuccc aggugaacga aaagaucuu 1500

caaucccuug cuuuuauacg aaagucagau gaacuccugc auaacgugaa ugcugggaaa 1560

ucuacaacca acaucaugau cacuaccauc auuauuguga uuaucguaau ucugcuaucc 1620

uugauugcug ucgggcugcu ucuguacugu aaggccagau cgacgccugu gacccuuuca 1680

aaagaccaac uuagcgguaa caauaaauuu gccuuuagca au 1722

<210> 281

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 281

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val

1 5 10 15

His Ser

<210> 282

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 282

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 283

<211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 283
 Met Leu Gly Ser Asn Ser Gly Gln Arg Val Val Phe Thr Ile Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Val Ala Pro Ala Tyr Ser
 20

<210> 284
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 284
 Met Lys Cys Leu Leu Tyr Leu Ala Phe Leu Phe Ile Gly Val Asn Cys
 1 5 10 15
 Ala

<210> 285
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 285
 Met Trp Leu Val Ser Leu Ala Ile Val Thr Ala Cys Ala Gly Ala
 1 5 10 15

<210> 286
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Salmonella typhimurium
 <400> 286
 Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Gln Ser Ala Asn

1	5	10	
<210>	287		
<211>	59		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polynucleotide		
<400>	287		
	tggagactcc cgctcagctg ctgtttttgc tcctcctatg gctgccggat accaccggc		59
<210>	288		
<211>	60		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polynucleotide		
<400>	288		
	auggagacuc ccgcucagcu gcuguuuuug cuccuccuau ggcugccgga uaccaccggc		60
			60
<210>	289		
<211>	21		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	289		
	Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr		
1	5	10	15
	Ala Val Thr Phe Cys		
	20		
<210>	290		
<211>	553		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polypeptide		
<400>	290		
	Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys		

1 5 10 15
 Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr
 20 25 30
 Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Lys Asn Lys Cys
 35 40 45

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

 115 120 125
 Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn
 130 135 140
 Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu
 145 150 155 160
 Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn
 165 170 175
 Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser
 180 185 190

 Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg
 195 200 205
 Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr
 210 215 220
 Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile
 225 230 235 240
 Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn
 245 250 255

Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys

260 265 270

Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile

275 280 285

Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn

290 295 300

Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp

305 310 315 320

Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr

325 330 335

Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu

340 345 350

Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro

355 360 365

Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser

370 375 380

Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys

385 390 395 400

Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn

405 410 415

Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly

420 425 430

Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val

435 440 445

Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser

450 455 460

Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln

465 470 475 480

Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn

485 490 495

Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val

500 505 510
 Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr
 515 520 525
 Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser
 530 535 540
 Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

545 550
 <210> 291
 <211> 553
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 291

Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys
 1 5 10 15
 Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr
 20 25 30
 Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys
 35 40 45

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

115 120 125
 Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn
 130 135 140
 Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu

145 150 155 160
 Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn
 165 170 175
 Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser
 180 185 190

 Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg
 195 200 205
 Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr
 210 215 220
 Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile
 225 230 235 240
 Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn
 245 250 255
 Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys

 260 265 270
 Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile
 275 280 285
 Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn
 290 295 300
 Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp
 305 310 315 320
 Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr
 325 330 335

 Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu
 340 345 350
 Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro
 355 360 365
 Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser
 370 375 380
 Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys
 385 390 395 400

Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn

405 410 415

Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly

420 425 430

Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val

435 440 445

Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser

450 455 460

Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln

465 470 475 480

Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn

485 490 495

Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val

500 505 510

Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr

515 520 525

Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser

530 535 540

Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

545 550

<210> 292

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 292

Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Lys Asn Lys Cys

35 40 45
 Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys
 50 55 60
 Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Gln
 65 70 75 80
 Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Gln Gln Gln Gln Arg Phe Leu Gly Phe
 85 90 95
 Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys
 100 105 110
 Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu

 115 120 125
 Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu
 130 135 140
 Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val
 165 170 175
 Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu
 180 185 190

 Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu
 195 200 205
 Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn
 210 215 220
 Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln
 225 230 235 240
 Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val
 245 250 255
 Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu

 260 265 270
 His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile
 275 280 285

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

<210> 293

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 293

Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys
 1 5 10 15

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

260					265					270						
His	Thr	Ser	Pro	Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	
275					280					285						
Cys	Leu	Thr	Arg	Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr	Cys	Asp	Asn	Ala	Gly	Ser	
290					295					300						
Val	Ser	Phe	Phe	Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys	Lys	Val	Gln	Ser	Asn	Arg	
305					310					315					320	
Val	Phe	Cys	Asp	Thr	Met	Asn	Ser	Leu	Thr	Leu	Pro	Ser	Glu	Val	Asn	
325					330					335						
Leu	Cys	Asn	Val	Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys	Tyr	Asp	Cys	Lys	Ile	Met	
340					345					350						
Thr	Ser	Lys	Thr	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ile	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	
355					360					365						
Ile	Val	Ser	Cys	Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr	Ala	Ser	Asn	Lys	Asn	
370					375					380						
Arg	Gly	Ile	Ile	Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly	Cys	Asp	Tyr	Val	Ser	Asn	
385					390					395					400	
Lys	Gly	Val	Asp	Thr	Val	Ser	Val	Gly	Asn	Thr	Leu	Tyr	Tyr	Val	Asn	
405					410					415						
Lys	Gln	Glu	Gly	Lys	Ser	Leu	Tyr	Val	Lys	Gly	Glu	Pro	Ile	Ile	Asn	
420					425					430						
Phe	Tyr	Asp	Pro	Leu	Val	Phe	Pro	Ser	Asp	Glu	Phe	Asp	Ala	Ser	Ile	
435					440					445						
Ser	Gln	Val	Asn	Glu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ser	Leu	Ala	Phe	Ile	Arg	Lys	
450					455					460						
Ser Asp Glu Leu Leu																
465																
<210>		294														
<211>		543														
<212>		PRT														
<213>		Artificial Sequence														

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 294

Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys

35 40 45

Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys

50 55 60

Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro

65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr

85 90 95

Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Gln

100 105 110

Lys Gln Gln Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His

115 120 125

Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn

130 135 140

Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys

145 150 155 160

Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val

165 170 175

Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe

180 185 190

Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys

225 230 235 240
 Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser
 245 250 255
 Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu
 260 265 270
 Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser
 275 280 285

 Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr
 290 295 300
 Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe
 305 310 315 320
 Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys
 325 330 335
 Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn
 340 345 350
 Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys

 355 360 365
 Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser
 370 375 380
 Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile
 385 390 395 400
 Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val
 405 410 415
 Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu
 420 425 430

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

485 490 495
Thr Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala

500 505 510
Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu

515 520 525
Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

530 535 540

<210> 295

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 295

Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys

35 40 45

Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys

50 55 60

Tyr Lys Ser Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro

65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Lys Phe Leu Gly Phe Leu Gln Gly Val Gly Ser Ala

85 90 95

Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu

100 105 110

Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val

115 120 125

Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu

130 135 140

Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser

145 150 155 160
 Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn
 165 170 175
 Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val
 180 185 190
 Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser
 195 200 205
 Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser
 210 215 220
 Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile

 225 230 235 240
 Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly
 245 250 255
 Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr
 260 265 270
 Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg
 275 280 285
 Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Leu Ala
 290 295 300

 Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn
 305 310 315 320
 Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Ile Asp Ile Phe
 325 330 335
 Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser
 340 345 350
 Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys
 355 360 365
 Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe

 370 375 380
 Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser
 385 390 395 400

Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu
405 410 415

Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe
420 425 430

Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile
435 440 445

Asn Gly Thr Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Lys Leu His Asn
450 455 460

<210> 296
<211> 492
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 296

Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys
1 5 10 15

Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr
20 25 30

Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Lys Asn Lys Cys
35 40 45

Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys
50 55 60

Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Gln
65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr
85 90 95

Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg
100 105 110

Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala
115 120 125

Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn
130 135 140

Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu
 145 150 155 160
 Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn
 165 170 175
 Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser

 180 185 190
 Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg
 195 200 205
 Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr
 210 215 220
 Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile
 225 230 235 240
 Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn
 245 250 255

 Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys
 260 265 270
 Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile
 275 280 285
 Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn
 290 295 300
 Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp
 305 310 315 320
 Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr

 325 330 335
 Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu
 340 345 350
 Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro
 355 360 365
 Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser
 370 375 380
 Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys

385	390										395					400				
Cys	Thr	Ala	Ser	Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile	Lys	Thr	Phe	Ser	Asn					
				405				410				415								
Gly	Cys	Asp	Tyr	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Asp	Thr	Val	Ser	Val	Gly					
				420				425				430								
Asn	Thr	Leu	Tyr	Tyr	Val	Asn	Lys	Gln	Glu	Gly	Lys	Ser	Leu	Tyr	Val					
				435				440				445								
Lys	Gly	Glu	Pro	Ile	Ile	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro	Leu	Val	Phe	Pro	Ser					
				450				455				460								
Asp	Glu	Phe	Asp	Ala	Ser	Ile	Ser	Gln	Val	Asn	Glu	Lys	Ile	Asn	Gln					
465				470				475				480								
Ser	Leu	Ala	Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Asp	Glu	Leu	Leu									
				485				490												
<210>	297																			
<211>	492																			
<212>	PRT																			
<213>	Artificial Sequence																			
<220><223>	Synthetic Polypeptide																			
<400>	297																			
Phe	Ala	Ser	Gly	Gln	Asn	Ile	Thr	Glu	Glu	Phe	Tyr	Gln	Ser	Thr	Cys					
1		5				10				15										
Ser	Ala	Val	Ser	Lys	Gly	Tyr	Leu	Ser	Ala	Leu	Arg	Thr	Gly	Trp	Tyr					
				20				25				30								
Thr	Ser	Val	Ile	Thr	Ile	Glu	Leu	Ser	Asn	Ile	Lys	Glu	Asn	Lys	Cys					
				35				40				45								
Asn	Gly	Thr	Asp	Ala	Lys	Val	Lys	Leu	Ile	Lys	Gln	Glu	Leu	Asp	Lys					
				50				55				60								
Tyr	Lys	Asn	Ala	Val	Thr	Glu	Leu	Gln	Leu	Leu	Met	Gln	Ser	Thr	Pro					
65				70				75				80								
Ala	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Arg	Arg	Glu	Leu	Pro	Arg	Phe	Met	Asn	Tyr					
				85				90				95								

Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn

130 135 140

Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu

145 150 155 160

Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn

165 170 175

Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser

180 185 190

Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg

195 200 205

Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr

210 215 220

Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile

225 230 235 240

Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn

245 250 255

Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys

260 265 270

Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile

275 280 285

Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn

290 295 300

Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp

305 310 315 320

Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr

325 330 335

Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu

340 345 350
 Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro
 355 360 365
 Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser
 370 375 380
 Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys

 385 390 395 400
 Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn
 405 410 415
 Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly
 420 425 430
 Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val
 435 440 445
 Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser
 450 455 460

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

 <210> 298
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 298
 Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys
 1 5 10 15
 Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr

 20 25 30
 Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Lys Asn Lys Cys
 35 40 45
 Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys

50 55 60
 Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Gln
 65 70 75 80
 Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Gln Gln Gln Gln Arg Phe Leu Gly Phe
 85 90 95

 Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys
 100 105 110
 Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu
 115 120 125
 Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu
 130 135 140
 Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val

 165 170 175
 Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu
 180 185 190
 Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu
 195 200 205
 Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn
 210 215 220
 Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln
 225 230 235 240

 Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val
 245 250 255
 Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu
 260 265 270
 His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile
 275 280 285
 Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser
 290 295 300

Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met

340 345 350

Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala

355 360 365

Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn

370 375 380

Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn

385 390 395 400

Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn

405 410 415

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

420 425 430

Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile

435 440 445

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

450 455 460

Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn

465 470 475 480

<210> 299

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 299

Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys

1 5 10 15

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

20				25				30							
Thr	Ser	Val	Ile	Thr	Ile	Glu	Leu	Ser	Asn	Ile	Lys	Lys	Asn	Lys	Cys
35				40				45							
Asn	Gly	Thr	Asp	Ala	Lys	Val	Lys	Leu	Ile	Lys	Gln	Glu	Leu	Asp	Lys
50				55				60							
Tyr	Lys	Asn	Ala	Val	Thr	Glu	Leu	Gln	Leu	Leu	Met	Gln	Ser	Thr	Gln
65				70				75				80			
Ala	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Arg	Gln	Gln	Gln	Gln	Arg	Phe	Leu	Gly	Phe
85				90				95							
Leu	Leu	Gly	Val	Gly	Ser	Ala	Ile	Ala	Ser	Gly	Val	Ala	Val	Ser	Lys
100				105				110							
Val	Leu	His	Leu	Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys	Ile	Lys	Ser	Ala	Leu	Leu
115				120				125							
Ser	Thr	Asn	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu
130				135				140							
Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr	Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu
145				150				155				160			
Pro	Ile	Val	Asn	Lys	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile	Glu	Thr	Val
165				170				175							
Ile	Glu	Phe	Gln	Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu	Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu
180				185				190							
Phe	Ser	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro	Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu
195				200				205							
Thr	Asn	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn	Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn
210				215				220							
Asp	Gln	Lys	Lys	Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val	Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln
225				230				235				240			
Ser	Tyr	Ser	Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu	Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val
245				250				255							
Val	Gln	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp	Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu
260				265				270							

His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile
 275 280 285
 Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser
 290 295 300
 Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg
 305 310 315 320

 Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn
 325 330 335
 Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met
 340 345 350
 Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala
 355 360 365
 Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn
 370 375 380
 Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn

 385 390 395 400
 Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn
 405 410 415
 Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn
 420 425 430
 Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile
 435 440 445
 Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys
 450 455 460

 Ser Asp Glu Leu Leu
 465
 <210> 300
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 300

Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys
 1 5 10 15
 Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr
 20 25 30
 Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys
 35 40 45

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

 115 120 125
 Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu
 130 135 140
 Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser
 145 150 155 160
 Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn
 165 170 175
 Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val
 180 185 190

 Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser
 195 200 205
 Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser
 210 215 220
 Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile
 225 230 235 240
 Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly
 245 250 255

Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr

260 265 270

Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg

275 280 285

Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Leu Ala

290 295 300

Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn

305 310 315 320

Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Ile Asp Ile Phe

325 330 335

Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser

340 345 350

Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys

355 360 365

Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe

370 375 380

Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser

385 390 395 400

Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu

405 410 415

Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe

420 425 430

Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile

435 440 445

Asn Gly Thr Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Lys Leu His Asn

450 455 460