



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0134622
(43) 공개일자 2022년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/005 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/005 (2013.01)
A61K 39/215 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7030114
(22) 출원일자(국제) 2021년01월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/015946
(87) 국제공개번호 WO 2021/155323
국제공개일자 2021년08월05일
(30) 우선권주장
62/705,308 2020년06월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
베쓰 이스라엘 디코니스 메디칼 센터 인크
미국 매사추세츠 보스턴 브룩라인 애브뉴 330 (우
편번호:02215)
얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드
미국 뉴저지 08560 타이더스빌 트랜턴-하버튼 로
드 1125
(72) 발명자
바로우치, 덴, 에이치.
미국 매사추세츠 02215 보스턴 부룩클린 애비뉴
330 베쓰 이스라엘 디코니스 메디칼 센터 인코포
레이티드 내
란지크, 요하네스 페트루스, 마리아
미국 뉴저지 08560 타이더스빌 트랜턴-하버튼 로
드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

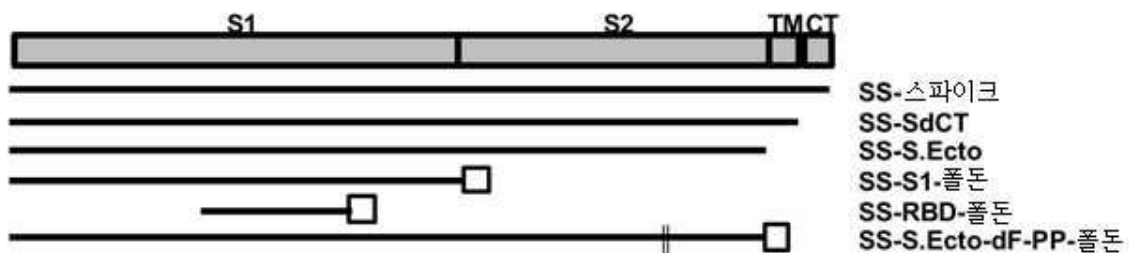
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 코로나바이러스 감염 예방 및 치료용 조성물 및 방법 - SARS-CoV-2 백신

(57) 요약

본 발명은 코로나바이러스(예: 우한 코로나바이러스(2019-nCoV; SARS-CoV-2라고도 함)) 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 면역원성 조성물 또는 백신 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 면역원성 조성물 또는 백신을 대상체(예를
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



들어, 인간)에게 투여함으로써 코로나바이러스(예를 들어, 우한 코로나바이러스(2019-nCoV; SARS-CoV-2)) 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 보호 항-코로나바이러스(예를 들어, 우한 코로나바이러스(2019-nCoV; SARS-CoV-2)) 항체 반응(예를 들어, 항-코로나바이러스 항체 반응, 예를 들어, 항-2019-nCoV 항체 반응, 예를 들어 항-스파이크 항체 반응, 예를 들어 항-스파이크 중화 항체 반응)을 검출 및/또는 모니터링하는 방법을 제공한다. 본 발명은 코로나바이러스 S 단백질, 특히 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 단리된 핵산 및/또는 재조합 핵산, 및 코로나바이러스 S 단백질, 뿐만 아니라 백신에서의 핵산 및/또는 이의 단백질의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C12N 2770/20022 (2013.01)

C12N 2770/20034 (2013.01)

(72) 발명자

러튼, 루시

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

마커스, 마크 요하네스, 제란두스

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

보스, 텅크

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

웨그만, 프랭크

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

쥬이제스트, 데이비드 아드리아누스, 마리아

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

반데보쉬, 안

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

레 가스, 마티외 클라우드, 미셸

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

사도프, 재럴드, 씨.

미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버튼 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장

62/706,958 2020년09월21일 미국(US)

62/706,937 2020년09월18일 미국(US)

62/969,008 2020년01월31일 미국(US)

62/705,187 2020년06월15일 미국(US)

62/994,630 2020년03월25일 미국(US)

63/112,900 2020년11월12일 미국(US)

63/043,090 2020년06월23일 미국(US)

63/133,969 2021년01월05일 미국(US)

63/135,182 2021년01월08일 미국(US)

3101131 2020년11월28일 캐나다(CA)

62/706,676 2020년09월02일 미국(US)

63/142,977 2021년01월28일 미국(US)

63/198,306 2020년10월09일 미국(US)

63/066,147 2020년08월14일 미국(US)

63/121,482 2020년12월04일 미국(US)

62/706,366 2020년08월12일 미국(US)

63/198,089 2020년09월28일 미국(US)

63/014,467 2020년04월23일 미국(US)

63/025,782 2020년05월15일 미국(US)

63/141,913 2021년01월26일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대해 하기 변형을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자:

- a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린에 대한 안정화 돌연변이; 및
- b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90).

청구항 2

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 211의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 4

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열과 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 6

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 7

제4항 또는 제5항에 있어서, SEQ ID NO: 143과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열, 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 8

제6항에 있어서, SEQ ID NO: 148과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열, 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대해 하기 추가 변형을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 단리된 핵산 분자:

- c. 시그널 서열의 결실.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산이 거대세포바이러스(CMV) 프로모터, 바람직하게는 CMV 전초기 프로모터에 작동가능하게 연결된, 단리된 핵산 분자.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산이 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터에 작동가능하게 연결된, 단리된 핵산 분자.

청구항 12

제11항에 있어서, 적어도 하나의 TetO 모티프를 포함하는 상기 CMV 프로모터가 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 13

SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산에 대해 하기 변형을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질:

- a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린에 대한 안정화 돌연변이; 및
- b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90).

청구항 14

제13항에 있어서, SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질.

청구항 15

제13항에 있어서, SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질.

청구항 16

제13항 또는 제15항에 있어서, SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질.

청구항 17

제13항에 있어서, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질.

청구항 18

제13항에 있어서, SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대해 하기 추가 변형을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질:

- c. 시그널 서열의 결실.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 핵산 분자 중 하나 이상을 포함하는 단리된 벡터.

청구항 20

제19항에 있어서, 벡터가 복제-결합인 벡터.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 벡터가 혈청형 26의 아데노바이러스인 벡터.

청구항 22

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 단백질 또는 제19항 내지 제21항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 백신으로서 사용하기 위한 조성물.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 18세 이상의 성인에서 코로나바이러스 질환-2019(COVID-19)의 예방을 위한 능동 면역화에 사용하기 위한 조성물.

청구항 26

대상체에게 제22항 내지 제25항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 18세 이상의 개인에게서 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 의해 유발되는 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)를 예방하기 위한 능동 면역화 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 제22항 내지 제25항 중 어느 한 항의 조성물을 1회 용량 요법으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 제22항 내지 제25항 중 어느 한 항의 조성물을 2회 용량 요법으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 용량은 약 1, 2, 또는 3개월 간격으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 용량당 5×10^{10} vp의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 30

18세 이상의 개인에게서 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 의해 유발되는 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)을 예방하기 위한 면역원성 조성물을 제조하는 방법으로서,

(a) 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 단백질, 제19항 내지 제21항 중 어느 한 항의 벡터, 제22항 내지 제25항 중 어느 한 항의 조성물 중 적어도 하나를 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 혼합하여 면역원성 조성물을 형성하는 단계; 및

(b) 상기 면역원성 조성물을 용기에 넣는 단계를 포함하는,

방법.

청구항 31

(a) 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 단백질, 제16항 내지 제21항 중 어느 한 항의 벡터, 제22항 내지 제25항 중 어느 한 항의 조성물 중 적어도 하나를 포함하는 제1 용기;

(b) 사용 설명서; 및 선택적으로

(c) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제2 용기를 포함하는 키트.

청구항 32

18세 이상의 개인에게서 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 의해 유발되는 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)를 예방하기 위한 COVID-19에 대한 백신을 제조하는 방법으로서, SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 제공하는 단계, 숙주 세포의 배양물에서 상기 재조합 아데노바이러스를 증식시키는 단계, 상기 재조합 아데노바이러스를 분리 및 정제하는 단계, 및 상기 재조합 아데노바이러스를 약제학적으로 허용되는 조성물로 제형화하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스의 계통을 형성하는 단리된 재조합 핵산.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 바이러스학 및 의학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병의 예방을 위한 백신에 관한 것이다.

[0002] 본 출원은 2020년 1월 31일에 출원된 미국 가출원 번호 62/969,008; 2020년 3월 25일에 출원된 미국 가출원 번호 62/994,630; 2020년 4월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 63/014,467; 2020년 5월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 63/025,782; 2020년 6월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 62/705,187; 2020년 6월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/705,308; 2020년 6월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 63/043,090; 2020년 8월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 62/706,366; 2020년 8월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 63/066,147; 2020년 9월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 62/706,676; 2020년 9월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/706,937; 2020년 9월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/706,958; 2020년 9월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 63/198,089; 2020년 10월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 63/198,306; 2020년 11월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 63/112,900; 2020년 11월 28일에 출원된 캐나다 특허 출원 번호 3,101,131; 2020년 12월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 63/121,482; 2021년 1월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 63/133,969; 2021년 1월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 63/135,182; 2021년 1월 26일에 출원된 미국 가출원 번호 63/141,913; 2021년 1월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 63/142,977에 대한 우선권을 주장하며, 상기 각 개시 내용은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원에는 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록이 포함되어 있으며 그 전체 내용은 참조로 통합된다. 2021년 1월 29일에 생성된 ASCII 사본의 이름은 CRU6043WOPCT이고 크기는 1.36MB이다.

[0005] **연방 기금 연구에 관한 진술**

[0006] 본 발명은 HHS가 수여한 계약 HHS0100201700018C에 따라 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

[0007] SARS-CoV-2는 2019년 말 중국 우한 지역에서 처음 발견된 코로나바이러스이다. SARS-CoV-2는 모두 박쥐에서 기원한 MERS-CoV 및 SARS-CoV와 같은 베타 코로나바이러스이다. 현재 미국, 중국 및 기타 국가의 여러 환자로부터 입수할 수 있는 몇 가지 염기서열이 있으며, 이는 동물 저장소에서 이 바이러스가 최근에 단일 출현했을 가능성이 있음을 시사한다. 이 바이러스로 인해 발생하는 질병의 이름은 코로나바이러스 질병 2019이며 COVID-19로 약칭된다. COVID-19의 증상은 경미한 증상부터 COVID-19 확진자의 심각한 질병 및 사망에 이르기까지 다양하다.

[0008] 위에서 지정한 바와 같이, SARS-CoV-2는 천산갑과 같은 중간 저장소 숙주가 관련되어 있는 것으로 생각되지만, 그것이 기원한 박쥐 코로나바이러스와 강한 유전적 유사성을 가지고 있다. 분류학적 관점에서 SARS-CoV-2는 중증급성호흡기증후군(SARS) 관련 코로나바이러스 종의 변종으로 분류된다.

[0009] 코로나바이러스는 외피를 가진 RNA 바이러스이다. 주요 표면 단백질은 바이러스 및 숙주 세포막의 융합뿐만 아니라 숙주 세포 수용체에 대한 결합을 매개하는 큰 삼량체 스파이크 당단백질(S)이다. S 단백질은 각각 수용체 결합 및 막 융합을 담당하는 N-말단 S1 서브유닛 및 C-말단 S2 서브유닛으로 구성되어 있다. 알파-, 베타- 및 델타코로나바이러스의 CoV 삼량체 S 구조의 최근 저온-EM 재구성은 S1 서브유닛이 N-말단 도메인(S1 NTD) 및 수용체 결합 도메인(S1 RBD)의 두개의 별개의 도메인을 포함하는 것으로 밝혀졌다. SARS-CoV-2는 인간 안지오텐신-전환 효소 2(ACE2)에 결합하기 위하여 S1 RBD를 사용한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] COVID-19 대유행의 급속한 확장으로 SARS-CoV-2 백신 개발이 세계 보건 우선 순위가 되었다. 새로운 SARS-CoV-2 바이러스가 2019년 말에 인간에게서 처음 관찰된 이래로 COVID-19로 인해 8백만 명이 넘는 사람들이 감염되었고 수십만 명이 사망하였다. SARS-CoV-2 및 보다 일반적으로 코로나바이러스는 효과적인 치료가 부족하여 충족되지 않은 의료 수요가 많다. 또한, 현재 코로나바이러스 유발 질병(COVID-19)을 예방할 수 있는 백신이 없다. 현재 질병을 예방하는 가장 좋은 방법은 이 바이러스에 노출되는 것을 피하는 것이다. COVID-19와 같은 신종 전염병이 공중 보건에 큰 위협이 되기 때문에 코로나바이러스 유발 호흡기 질환을 예방하는 데 사용할 수 있는 새로운 백신이 시급히 필요하다.

[0011] 우한 코로나바이러스(2019-nCoV, SARS-CoV-2라고도 함)는 중국에서 현재 전례 없는 전염병을 일으키는 코로나바이러스이다. 2019-nCoV는 호흡기 증상과 발열을 유발하여 사망에 이를 수 있는 것으로 알려져 있다.

[0012] 세계보건기구(WHO)는 2020년 1월 30일 2019-nCoV 발병을 국제적 공중보건 비상사태로 선포하였으며 16개국에서 11,000건 이상의 사례를 확인하였다. 안전하고 효과적인 2019-nCoV 백신의 신속한 개발이 전 세계 보건 우선 순위이지만, 현재 2019-nCoV 면역학 및 면역 보호 메커니즘에 대해 알려진 것은 거의 없다.

[0013] 따라서, 현장에서 2019-nCoV 치료법에 대한 충족되지 않은 수요가 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명에 이르게 된 연구에서, SARS-CoV-2에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위한 면역원으로서 유용한 것으로 입증된 특정 안정화된 SARS-CoV-2 S 단백질이 작제되었다.

[0015] 본 발명은 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 변형:

[0016] a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린으로의 안정화 돌연변이; 및

[0017] b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90)

[0018] 을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질(본 명세서에서 SARS-CoV-2 S 단백질로도 지칭됨)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0019] 일부 실시양태로, 이들은 SEQ ID NO: 29의 서열에 대해 이루어진 유일한 변형이다. 다른 실시양태로, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 29의 전장아미노산 서열에 대한 하기 추가 변형을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩한다:

[0020] c. 시그널 서열의 삭제.

[0021] 일부 실시양태로, 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산은 거대세포바이러스(SEQ ID NO: 219) 프로모터, 바람직하게는 CMV 즉시 초기 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태로, 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산은 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시양태로, 적어도 하나의 TetO 모티프를 포함하는 CMV 프로모터는 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태로, CMV 프로모터는 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진다. 이들 핵산은 전형적으로 벡터의 일부를 형성한다.

[0022] 하나의 측면으로, 본 발명은 따라서 안정화된 코로나바이러스 S 단백질, 특히 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산에 관한 것으로, 상기 핵산은 SEQ ID NO: 211-218로 이루어진 뉴클레오타이드 서열, 또는 이의 단편을 포함한다. 바람직한 실시양태로, 본 발명은 안정화된 코로나바이러스 S 단백질, 특히 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산에 관한 것으로, 상기 핵산은 SEQ ID NO: 211의 뉴클레오타이드, 또는 이의 단편을 포함한다.

[0023] 본 발명은 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 변형:

[0024] a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린으로의 안정화 돌연변이; 및

[0025] b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90)

[0026] 을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질(본 명세서에서 SARS-CoV-2 S 단백질로도 지칭됨)을 제공한다.

[0027] 일부 실시양태로, 이들은 SEQ ID NO: 29의 서열에 대해 이루어진 유일한 변형이다. 다른 실시양태로, 상기 단리

된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질은 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 추가 변형을 포함한다:

- [0028] c. 시그널 서열의 삭제.
- [0029] 다른 측면으로, 본 발명은 SEQ ID NO: 205-210으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 뿐만 아니라 이러한 코로나바이러스 S 단백질을 코딩하는 핵산, 또는 이의 단편을 포함하는 단리된 및/또는 재조합 코로나바이러스 S 단백질에 관한 것이다.
- [0030] 바람직한 실시양태로, 본 발명은 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 뿐만 아니라 이러한 코로나바이러스 S 단백질을 코딩하는 핵산, 또는 이의 단편을 포함하는 단리된 및/또는 재조합 코로나바이러스 S 단백질에 관한 것이다.
- [0031] 또 다른 측면으로, 본 발명은 그러한 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 특정의 실시양태로, 상기 벡터는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스이다.
- [0032] 다른 측면으로, 본 발명은 그러한 핵산, 단백질 및/또는 벡터를 포함하는 조성물 및 백신에 관한 것이다.
- [0033] 다른 측면으로, 본 발명은 대상체에게 본 발명에 따르는 백신 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, COVID-19에 대해 대상체에게 백신을 접종하는 방법에 관한 것이다.
- [0034] 다른 측면으로, 본 발명은 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 핵산, 또는 이의 단편을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 포함하는 단리된 숙주 세포에 관한 것이다.
- [0035] 다른 측면으로, 본 발명은 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 핵산 또는 이의 단편을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 제공하는 단계, 숙주 세포의 배양에서 상기 재조합 아데노바이러스를 번성시키는 단계, 상기 재조합 아데노바이러스를 단리 및 정제하는 단계, 및 상기 재조합 아데노바이러스를 약제학적으로 허용되는 조성물로 제형화하는 단계를 포함하는, COVID-19에 대한 백신의 제조 방법에 관한 것이다. 본 측면의 재조합 인간 아데노바이러스는 본원에 기재된 아데노바이러스중 임의의 것일 수 있다.
- [0036] 다른 측면으로, 본 발명은 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 핵산 또는 이의 단편을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스의 계능을 형성하는 단리된 재조합 핵산에 관한 것이다. 상기 아데노바이러스는 상기 실시양태에 기재된 바와 같은 아데노바이러스중 임의의 것일 수 있다.
- [0037] 본 발명은 또한 필요로하는 대상체에서 분자적으로 확인된, 중등도 내지 중증/중증 COVID-19의 예방에 사용하기 위한 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 조성물 또는 면역원성 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 조성물은 1회 용량 요법(즉, 단일 용량)으로 용량당 5×10^{10} vp의 투여량으로 투여한다.
- [0038] 본 발명은 DNA 또는 RNA 백신, 항체 및 면역원성 조성물의 생성을 위한 최적화된 및/또는 비-천연 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 핵산 분자 및 폴리펩티드, 및 대상체 (예, 포유동물 대상체 (예, 인간)에서 코로나바이러스(예, 2019-nCoV) 감염의 예방, 감소 및/또는 치료 방법에서의 이들의 용도를 특징으로 한다.
- [0039] 본 발명의 하나의 측면은 SEQ ID NO: 1-84 중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, a) 상기 폴리펩티드는 대상체에서 면역 반응을 일으킬 수 있거나; b) 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 1-84중 임의의 하나, 또는 이들 서열의 폴리펩티드 서열에 대해 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0040] 또 다른 측면은 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 임의의 하나의 전부 또는 일부에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열, 또는 이의 상보적 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 임의의 하나, 또는 이의 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자, 또는 이의 일부는 대상체에서 면역 반응을 일으킬 수 있다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 143의 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 204의 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 204의 뉴클레오티드 19-3837의 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 다른 측면은 SEQ ID NO: 204의 뉴클레오티드 19-3837의 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

- [0041] 또 다른 측면은 SEQ ID NO: 1-84 중 임의의 하나의 전부 또는 일부에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단리된 폴리펩티드를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 1-84 중 임의의 하나, 또는 아미노산 서열에 대해 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 폴리펩타이드, 또는 이의 일부는 대상체에서 면역 반응을 일으킬 수 있다. 일부 실시양태로, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0042] 다른 측면은 상기 핵산 분자 중 하나 이상을 포함하는 단리된 벡터를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 벡터는 복제-결합 (예를 들어, E1, E3, 및/또는 E4 영역이 결여됨)이다. 일부 실시양태로, 상기 벡터는 포유동물, 세균 또는 바이러스 벡터이다. 일부 실시양태로, 상기 벡터는 발현 벡터이다. 일부 실시양태로, 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스(retrovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 아데노-관련 바이러스(aden-associated virus), 파보바이러스(parvovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 음성 가닥(negative strand) RNA 바이러스, 오르토믹소바이러스(orthomyxovirus), 람도바이러스(rhabdovirus), 파라믹소바이러스(paramyxovirus), 양성 가닥(positive strand) RNA 바이러스, 피코르나바이러스(picornavirus), 알파바이러스(alphavirus), 이중 가닥(double stranded) DNA 바이러스, 헤르페스바이러스(herpesvirus), 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스, 거대 세포 바이러스(cytomegalovirus), 계두(fowlpox), 및 카나리폭스(canarypox)로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스이다. 일부 실시양태에서, 상기 벡터는 아데노바이러스이다. 일부 실시양태로, 상기 아데노바이러스는 Ad2, Ad5, Ad11, Ad12, Ad24, Ad26, Ad34, Ad35, Ad40, Ad48, Ad49, Ad50, Ad52, Ad59, 및 Pan9로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태로, 상기 Ad52는 붉은털(rhesus) Ad52이거나 상기 Ad59는 붉은털원숭이 Ad59이다. 일부 실시양태로, 상기 아데노바이러스는 Ad26이다. 다른 실시양태로, 상기 아데노바이러스는 SEQ ID NO: 204의 뉴클레오티드 19-3837 또는 SEQ ID NO: 204의 모든 뉴클레오티드를 갖는 핵산 분자를 포함하는 Ad26 벡터이다. 다른 실시양태로, 상기 아데노바이러스는 SEQ ID NO: 51의 폴리펩티드에 대해 적어도 85% 이상(예를 들어, 90%, 95%, 99%, 또는 100%) 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 Ad26 벡터이다.
- [0043] 다른 측면은 임의의 상기 언급된 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 항체는 포유동물을 상기 핵산, 폴리펩티드, 또는 벡터로 면역화함으로써 생성된다. 일부 실시양태로, 상기 포유동물은 인간, 소, 염소, 마우스 또는 토끼이다. 일부 실시양태로, 상기 항체는 인간화된다. 일부 실시양태로, 상기 항체는 IgG이다. 일부 실시양태로, 상기 항체는 비스-Fab, Fv, Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, 디아바디(diabody), 선형 항체, 또는 scFV이다.
- [0044] 다른 측면은 대상체에게 투여 후 중화 항바이러스의 생산을 유도하기에 충분한 양의 핵산 분자, 폴리펩티드 및/또는 벡터를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 항-2019-우한(Wuhan) 코로나바이러스(2019-nCoV) 항체의 생산 방법을 특징으로 한다.
- [0045] 다른 측면은 상기 언급된 방법 중 임의의 것에 의해 생산된 단리된 항-2019-nCoV 항체를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1-82중 임의의 하나 내의 에피토프에 결합한다.
- [0046] 다른 측면은 상기 핵산 분자, 상기 폴리펩티드, 상기 벡터 또는 상기 항체를 포함하는 조성물을 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 조성물은 애쥬번트 또는 면역자극제를 추가로 포함한다.
- [0047] 다른 측면은 상기 핵산 분자, 상기 폴리펩티드, 상기 벡터, 또는 상기 항체를 포함하는 면역원성 조성물을 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 면역원성 조성물은 백신이다. 일부 실시양태로, 상기 면역원성 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 코로나바이러스 감염 (예를 들어, 2019-nCoV 감염)의 위험을 치료하거나 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태로, 상기 면역원성 조성물은 상기 대상체에 투여 후 중화 항-2019-nCoV 항체형의 생산을 유도한다. 일부 실시양태로, 상기 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태로, 상기 포유동물은 인간이다. 일부 실시양태로, 상기 인간은 기저 건강 상태를 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 기저 건강 상태는 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환이다.
- [0048] 다른 측면은 대상체가 샘플에서 보호 수준의 항-코로나바이러스 항체(예: 항-스파이크 항체)를 갖고 있는지 여부를 결정하는 것을 포함하는 코로나바이러스 감염에 대한 대상체의 감수성을 확인, 진단 및/또는 예측하는 방법을 특징으로 하며, 여기서, 바람직하게는 상기 보호 수준이 (i) 슈도바이러스 중화 검정법을 사용하여 결정된 적어도 약 70의 역가 이상인 수준; (ii) 생 바이러스 중화 검정법을 사용하여 결정된 적어도 약 25의 역가 이상

인 수준; 또는 (iii) 슈도바이러스 중화 검정법 또는 생 바이러스 중화 검정법에 의해 결정된 회복기 인간 코호트에서 항-코로나바이러스 항체의 중앙값 수준의 적어도 80%인 수준이다. 일부 실시양태로, 상기 항-코로나바이러스 항체의 보호 수준은 중증 질환의 발병을 예방하거나 감소시키기에 충분한 수준이다. 일부 실시양태로, 상기 방법은 유효량의 상기 조성물 또는 상기 면역원성 조성물을 보호 수준 미만의 항-코로나바이러스 항체를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 방법은 상기 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)의 서브클래스 및/또는 이펙터 기능을 확인하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 서브클래스는 IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 FcγR2A이다. 일부 실시양태로, 상기 이펙터 기능은 항체-의존성 호중구 식세포작용(ADNP), 항체-의존성 보체 침착(ADCD), 항체-의존성 단핵구 세포 식세포작용(ADCP), 또는 항체-의존성 NK 세포 활성화이다. 일부 실시양태로, 상기 샘플은 대상체로부터의 체액이며, 여기서 바람직하게는 상기 체액은 혈액이다. 일부 실시양태로, 상기 코로나바이러스는 2019-nCoV이다.

[0049]

다른 측면은 치료 유효량의 상기 조성물 또는 상기 면역원성 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 코로나바이러스 감염을 치료하거나 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 방법은 대상체에서 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체) 수준을 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 대상체에서의 항-코로나바이러스 항체 수준은 투여 전 및/또는 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체의 항-코로나바이러스 항체 수준은 투여 후, 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7주, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월, 1, 2, 3, 4 또는 5년에 걸쳐 1회 이상 측정된다. 일부 실시양태로, 상기 대상체의 항-코로나바이러스 항체 수준은 보호 수준 미만이고, 여기서 상기 방법은 상기 조성물 또는 상기 면역원성 조성물을 재투여하거나 상이한 항-코로나바이러스 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 보호 수준은 코로나바이러스-매개 질환의 증상 또는 기간을 감소시키기에 충분한 수준이다. 일부 실시양태로, 상기 보호 수준은 중증 질환의 발병(예를 들어, 이는 체중 감소 (예를 들어, 상기 대상체의 감염 전 초기 체중에 대해 적어도 약 5% (예를 들어, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 12.5%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25% 이상)의 체중 감소, 폐렴의 발병 및/또는 호흡 부전 및/또는 사망 위험 증가로 특징될 수 있다)을 예방하거나 감소시키기에 충분한 수준이다. 일부 실시양태로, 상기 보호 수준은 (i) 슈도바이러스 중화 검정법을 사용하여 결정시 적어도 약 70의 역가 이상인 수준; (ii) 생 바이러스 중화 검정법을 사용하여 결정된 적어도 약 25의 역가 이상인 수준; 또는 (iii) 슈도바이러스 중화 검정법 또는 생 바이러스 중화 검정법에 의해 결정된 회복기 인간 코호트에서 항-코로나바이러스 항체의 중앙값 수준의 적어도 80%인 수준이다. 일부 실시양태로, 상기 코로나바이러스는 2019-nCoV이다. 일부 실시양태로, 상기 방법은 대상체로부터의 샘플에서 코로나바이러스(예를 들어, 2019-nCoV) 바이러스 부하를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 샘플은 기관지폐포 세척액(BAL) 또는 비강 면봉액(NS)이다. 일부 실시양태로, 상기 샘플은 대상체로부터의 체액(예를 들어, 혈액, 예를 들어 전혈 또는 혈장)이다. 일부 실시양태로, 상기 샘플은 대상체로부터의 조직 샘플(예를 들어, 기도 조직 샘플)이다. 일부 실시양태로, 상기 바이러스 부하는 검출가능한 핵산(예를 들어, 서브게놈 mRNA) 수준 또는 검출가능한 단백질(예를 들어, 뉴클레오패시드 단백질(N)) 수준이다. 일부 실시양태로, 상기 검출가능한 핵산(예를 들어, 서브게놈 mRNA)은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, LAMP, 마이크로어레이 분석, 또는 혼성화(예를 들어, ISH(예를 들어, FISH))에 의해 결정된다. 일부 실시양태로, 상기 검출가능한 단백질(예를 들어, 뉴클레오패시드 단백질(N))은 면역검정법(예를 들어, 면역조직화학(IHC) 검정법 또는 측방 유동 면역검정법)에 의해 결정된다. 일부 실시양태로, 상기 검출가능한 바이러스 부하는 대상체가 질병(예를 들어, 2019-nCoV-매개 질병, 예를 들어, COVID-19, 예를 들어, 중증 COVID-19 질병)에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태로, 적어도 약 $3.5 \log_{10}$ sgRNA 복사체/mL 초과 바이러스 부하. 일부 실시양태로, BAL에서 $3.85 \log_{10}$ sgRNA 복사체/mL 초과 또는 NS에서 $3.78 \log_{10}$ sgRNA 복사체/mL 초과 바이러스 부하는 대상체가 질병(예를 들어, 2019-nCoV 매개 질병, 예를 들어, COVID-19, 예를 들어 중증 COVID-19 질병)에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태로, BAL에서 $3.85 \log_{10}$ sgRNA 복사체/mL 초과 또는 NS에서 $3.78 \log_{10}$ sgRNA 복사체/mL 초과 바이러스 부하는 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태로, 조직의 g당 약 $2.0 \log_{10}$ sgRNA 복사체 초과 바이러스 부하는 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태로, 폐 조직에서 약 $8.0 \log_{10}$ sgRNA 복사체/g 초과, 비강 조직에서 약 $7.0 \log_{10}$ sgRNA 복사체/g 초과, 기관 조직에서 약 $6.0 \log_{10}$ sgRNA 복사체/g, 심장 조직에서 약 $5.5 \log_{10}$ sgRNA 복사체/g 초과 또는 GI, 비장, 간, 신장 또는 뇌 조직에서 약 $2.0 \log_{10}$ sgRNA 복사체/g 초과 바이러스 부하는 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태로, ISH에 의한 약 3% 초과 SARS-CoV-2 vRNA 염색 바이러스 부하는

대상체가 질병에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태로, ISH에 의한 약 5% 초과 SARS-CoV-2 vRNA 염색의 바이러스 부하는 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태로, 코로나바이러스(예를 들어, 2019-nCoV) 바이러스 부하는 감염 후 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7주에 걸쳐 1회 이상 측정된다. 일부 실시양태로, 질병(예를 들어, 2019-nCoV-매개 질병, 예를 들어, COVID-19, 예를 들어, 중증 COVID-19 질병)에 민감한 것으로 결정된 대상체에게 본 개시내용의 조성물 또는 면역원성 조성물을 단독으로 또는 추가 치료제와 함께 투여한다.

[0050] 다른 측면은 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스-매개 활성(예를 들어, 2019-nCoV-매개 활성)을 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 이는 상기 대상체에게 치료 유효량의 상기 조성물 또는 면역원성 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 치료 유효량은 ELISA 검정법에 의해 측정된 바, 대상체에서 2 초과 log 혈청 항-스파이크 항체 역가를 생산하기에 충분하다. 일부 실시양태로, 상기 치료 유효량은 상기 조성물 또는 면역원성 조성물 15 μ g 내지 300 μ g이다. 일부 실시양태로, 상기 활성은 바이러스 역가, 바이러스 확산, 감염 또는 세포 융합이다. 일부 실시양태로, 상기 바이러스 역가는 상기 조성물 또는 면역원성 조성물 투여 후에 감소된다. 일부 실시양태로, 상기 바이러스 역가는 25% 이상 감소된다. 일부 실시양태로, 상기 바이러스 역가는 50% 이상 감소된다. 일부 실시양태로, 상기 바이러스 역가는 75% 이상 감소된다. 일부 실시양태로, 상기 코로나바이러스는 상기 투여 후에 검출할 수 없다. 일부 실시양태로, 상기 투여는 코로나바이러스에 노출되기 전에 한다. 일부 실시양태로, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 노출되기 적어도 1시간 전에 한다. 일부 실시양태로, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 노출되기 적어도 1주, 1개월 또는 1년 전에 한다. 일부 실시양태로, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 노출 후에 한다. 일부 실시양태로, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 노출 적어도 15분에 한다. 일부 실시양태로, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 노출 적어도 1시간, 1일, 1주에 한다. 일부 실시양태로, 상기 대상체는 상기 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 면역원성 조성물 및 항체를 적어도 1회 용량 투여받는다. 일부 실시양태로, 상기 대상체는 적어도 2회 용량을 투여받는다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 또는 면역원성 조성물은 프라임, 부스트로서, 또는 프라임 부스트로서 상기 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 면역원성 조성물, 또는 항체는 근육내, 정맥내, 피내, 경피, 동맥내, 복강내, 병변내, 두개내, 관절내, 전립선내, 흉막내, 기관내, 비강내, 유리체내, 질내, 직장내, 국소적으로, 종양내, 복막, 피하, 결막하, 방광내, 점막, 심낭내, 배꼽내, 안내, 경구, 국소, 국소, 흡입, 주사, 주입, 연속 주입, 국소 관류 목욕 표적 세포로 직접, 카테터, 세척, 위관 급식에 의해, 크림 또는 지질 조성물로 투여된다. 일부 실시양태로, 상기 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 면역원성 조성물, 또는 항체는 근육내 투여된다. 일부 실시양태로, 상기 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태로, 상기 포유동물은 인간이다. 일부 실시양태로, 상기 인간은 기저 건강 상태를 갖는다. 일부 실시양태로, 상기 기저 건강 상태는 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 면역 반응을 촉진한다. 일부 실시양태로, 상기 면역 반응은 체액성 면역 반응이다. 일부 실시양태로, 상기 체액성 면역 반응은 IgG 반응이다.

[0051] 다른 측면은 치료적 유효량의 조성물 또는 면역원성 조성물을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 2019-nCoV 감염과 같은 코로나바이러스 감염을 치료하거나 위험을 감소시키는 데 사용하기 위한 조성물을 특징으로 한다.

[0052] 다른 측면은 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스 매개 활성(예를 들어, 2019-nCoV 매개 활성)을 감소시키는 데 사용하기 위한 조성물을 특징으로 하며, 치료 유효량의 상기 조성물 또는 면역원성 조성물을 포함한다.

[0053] 다른 측면은 치료를 필요로 하는 대상체에서 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 감염을 치료하거나 위험을 감소시키기 위한 면역원성 조성물을 제조하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 (a) 상기 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 및 항체 중 적어도 하나와 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 혼합하여 면역원성 조성물을 형성시키는 단계; 및 (b) 상기 면역원성 조성물을 용기에 넣는 단계를 포함한다.

[0054] 다른 측면은 (a) 상기 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 면역원성 조성물, 및 항체 중 적어도 하나를 포함하는 제1 용기; (b) 이의 사용 지침서; 및 임의로 (c) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제2 용기를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 제1 용기는 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함한다. 상기 키트는 임의적으로 애쥬번트 및/또는 면역자극제를 포함한다.

[0055] 다른 측면은 대상체로부터의 샘플(예: 혈액 샘플)에서 항-코로나바이러스 항체(예: 항-스파이크 항체)의 존재를 결정하기 위한 하나 이상의 시약 및 코로나바이러스 감염에 대한 대상체의 감수성을 확인, 진단, 및/또는 예측하기 위한 지침서를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 일부 실시양태로, 상기 키트는 항-코로나바이러스 항체의

서브클래스 및/또는 이펙터 기능을 확인하기 위한 시약을 추가로 포함한다. 일부 실시양태로, 상기 키트는 비교를 위한 표준 또는 샘플을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0056]

첨부된 도면은 본 발명의 실시양태를 설명하고 그 구현의 이해를 더하기 위해 포함된다. 본 발명의 다음의 상세한 설명 뿐만 아니라 진술한 요약은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 잘 이해될 것이다. 본 발명은 도면에 도시된 정밀한 실시양태로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

본 특허 또는 출원 파일은 컬러로 실행된 도면을 적어도 하나 포함한다. 컬러 도면(들)이 있는 본 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요한 수수료 지불시 청에서 제공될 것이다.

도 1은 스파이크 단백질 번역원을 나타내는 도면이다. S1(SEQ ID NO: 4), S2(SEQ ID NO: 1의 아미노산 665-1191), TM(SEQ ID NO: 86), 및 CT(SEQ ID NO: 85) 도메인을 포함하는 2019-nCoV 스파이크(SEQ ID NO: 1)의 주석이 붙은 도메인. 전장 스파이크(SEQ ID NO: 1), SdCT(SEQ ID NO: 2), S.Ecto(SEQ ID NO: 3), S1-폴돈(SEQ ID NO: 9), RBD-폴돈(SEQ ID NO: 10), 및 S.Ecto-PP-폴돈(SEQ ID NO 22) 단백질 번역원을 표지하였다. 흰색 상자는 폴돈 도메인을 나타내고 S.Ecto-PP-폴돈의 이중 교차 선은 두 개의 안정화 돌연변이(SEQ ID NO 1의 아미노산 K969 및 V970에 상응하는 프롤린 치환)의 대략적인 위치를 나타낸다.

도 2는 폴리클로날 항-SARS 항혈청에 의한 재조합 2019-nCoV 단백질의 인식을 보여주는 웨스턴 블롯이다. SS-스파이크(레인 1), SS-SdCT(레인 2), SS-S.Ecto(레인 3), 및 SS-S.Ecto-dF-PP-foldon(레인 4)를 코딩하는 DNA로 형질감염된 세포의 세포 용해물(왼쪽 패널) 및 상층액(오른쪽 패널)은 폴리클로날 항-SARS 항혈청을 사용하여 프로빙시킨다. 각 블롯의 왼쪽에 번호가 매겨진 검은색 선은 대략적인 분자량(kDa)을 나타내고 각 블롯의 상단에 있는 숫자는 레인 번호를 나타낸다.

도 3은 2019-nCoV 백신접종된 마우스에서 생산된 항체에 의한 전장 스파이크의 인식을 나타내는 그래프이다. 혈청은 SS-스파이크(레인 1), SS-SdCT(레인 2), SS-S.Ecto(레인 3), SS-S1-폴돈(레인 4), SS-RBD-폴돈(레인 5), 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(레인 6)을 코딩하는 DNA로 백신접종한 지 4주된 마우스로부터 수집하여 전장 스파이크(SEQ ID NO: 1)가 있는 ELISA에 사용한다. 회색 막대는 평균 ELISA 역가를 나타낸다.

도 4는 2019-nCoV 백신접종된 마우스에서 생산된 항체에 의한 S.dTM.PP의 인식을 나타내는 그래프이다. 혈청은 SS-스파이크(레인 1), SS-SdCT(레인 2), SS-S.Ecto(레인 3), SS-S1-폴돈(레인 4), SS-RBD-폴돈(레인 5), 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(레인 6)을 코딩하는 DNA로 백신접종한 지 4주된 마우스로부터 수집하여 전장 엑토도메인 S.Ecto-PP(SEQ ID NO: 19)가 있는 ELISA에 사용한다. 회색 막대는 평균 ELISA 역가를 나타낸다.

도 5는 2019-nCoV 백신접종 마우스에서 생산된 항체의 중화 활성 나타내는 그래프이다. 혈청은 SS-스파이크(레인 1), SS-SdCT(레인 2), SS-S.Ecto(레인 3), SS-S1-폴돈(레인 4), SS-RBD-폴돈(레인 5), 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(레인 6)을 코딩하는 DNA로 백신접종한 지 4주된 마우스로부터 수집하여 시험관내 2019-nCoV 스파이크 슈도바이러스 중화 검정법에 사용한다. 회색 막대는 평균 IC50 역가를 나타낸다.

도 6은 백신접종된 붉은털 원숭이에서 체액성 면역 반응을 보여주는 그래프이다. 체액성 면역 반응은 (도 6A) 결합 항체 ELISA, (도 6B) 슈도바이러스 중화 검정법, 및 (도 6C) 생 바이러스 중화 검정법에 의한 면역화 후에 평가되었다. (도 6D) 백신접종된 원숭이(모든 동물 및 SS-Spike/SS-SdCT 그룹), 회복기 원숭이 9마리 코호트 및 2019-nCoV 감염으로부터 회복된 보스턴의 회복기 인간 코호트에서 슈도바이러스 중화 역가의 비교. (도 6E) S- 및 RBD-특이적 항체-의존성 호중구 식균작용(ADNP), 항체-의존성 보체 침착(ADCD), 항체-의존성 단핵구 세포 식균작용(ADCP), 및 항체-의존성 NK 세포 활성화(IFN- γ 분비, CD107a 탈과립 및 MIP-1 β 발현)이 표시되어 있다. 레이더 플롯은 백신 그룹 전반에 걸친 항체 특징의 분포를 보여준다. 쉐기(wedge)의 크기와 색상 강도는 해당 그룹에 대한 특징의 중앙값을 나타낸다 (파란색은 항체 기능을 나타내고, 빨간색은 항체 이소타입/서브클래스/Fc γ R 결합을 나타냄). 주성분 분석(PCA) 플롯은 그룹 전반에 걸친 다변량 항체 프로파일을 보여준다. 각 점은 동물을 나타내고, 점의 색상은 그룹을 나타내며, 타원은 다변량 정규분포를 가정한 70% 신뢰 수준으로 그룹의 분포를 나타낸다. 빨간색 막대는 중앙값 응답을 나타낸다. 점선은 검출의 분석 한계를 반영한다.

도 7A-7B는 붉은털 원숭이에서 세포 면역 반응을 보여주는 그래프이다. 세포 면역 반응은 (도 7A) IFN- γ ELISPOT 검정 및 (도 7B) 폴딩된 S 펩티드에 대한 반응으로 다중 매개변수 세포내 사이토카인 염색 검정법에 의한 면역화 후에 평가되었다. 빨간색 막대는 평균 응답을 나타낸다.

도 8A-8D는 2019-nCoV 챌린지된 붉은털 원숭이에서의 바이러스 부하를 보여주는 그래프이다. 붉은털 원숭이를

1.2x10¹² VP(1.1x10⁴ PFU) 2019-nCoV로 비강 및 기관내 경로로 challenge 시킨다. (도 8A) Log₁₀ sgRNA 복사체/mL 또는 복사체/면봉(한도 50개 복사체/mL)을 challenge 후 여러 시점에서 모의(sham) 대조군에서 기관지폐포 세척액(BAL) 및 비강 면봉액(NS)에서 평가한다. (도 8B) 백신접종된 동물의 BAL에서 Log₁₀ sgRNA 복사체/mL 및 (도 8C) NS에서 log₁₀ sgRNA 복사체/면봉. (도 8D) challenge 후 BAL 및 NS에서 최대 바이러스 부하. 빨간색 선은 중간 바이러스 부하를 반영한다. P-값은 양측 Mann-Whitney 검정을 나타낸다.

도 9A-9C는 보호의 면역 상관관계를 보여주는 그래프이다. (도 9A) 슈도바이러스 NAb 역가 및 (도 9B) BAL내의 로그 피크 sgRNA 복사체/mL로 challenge 전 또는 challenge 후 비강 면봉내의 로그 피크 sgRNA 복사체/면봉으로 challenge 전 생 NAb 역가의 상관관계. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 가장 적합한 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다. (도 9C) 히트 맵(상단 패널)은 BAL에서 항체 특성과 로그 피크 sgRNA 복사체/mL 사이의 Spearman 및 Pearson 상관 관계를 보여준다 (*q<0.05, **q<0.01, ***q<0.001, 다중 테스트에 대한 Benjamini-Hochberg 보정으로 얻은 q 값). 막대 그래프(왼쪽 하단 패널)는 부분 최소 자승 회귀(PLSR) 및 랜덤 포레스트(RF) 회귀에 대한 재귀적 특징 제거로 정의된 가장 예측 가능한 조합 또는 개별 항체 기능의 Pearson 상관 관계 순위를 보여준다. 상관 히트맵(오른쪽 하단 패널)은 모든 동물의 특징 간의 쌍별 피어슨 상관 관계를 나타낸다.

도 10은 백신접종된 원숭이에서 슈도바이러스와 생 바이러스 NAb 검정의 상관관계를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 가장 적합한 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 11은 BAL 및 비강 면봉에서 모의 대조군에서 2019-nCoV challenge 후 바이러스 RNA를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 중간 바이러스 부하를 반영한다.

도 12는 BAL에서 백신접종된 동물에서 2019-nCoV challenge 후 바이러스 RNA를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 중간 바이러스 부하를 반영한다.

도 13은 비강 면봉에서 백신접종한 동물에서 2019-nCoV challenge 후 바이러스 RNA를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 중간 바이러스 부하를 반영한다.

도 14는 BAL 및 비강 면봉에서 백신접종한 동물에서 2019-nCoV challenge 후 피크 바이러스 RNA를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 중간 바이러스 부하를 반영한다. P-값은 양측 Wilcoxon 순위 합 검정을 나타낸다.

도 15는 BAL 및 비강 면봉내의 log sgRNA로 challenge 전과 challenge 후의 log ELISA 역가간의 상관관계를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 가장 적합한 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 16는 BAL 및 비강 면봉내의 log sgRNA로 challenge 전과 challenge 후의 log ELISPOT 반응의 상관관계를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 가장 적합한 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 17는 BAL 및 비강 면봉내의 log sgRNA로 challenge 전과 challenge 후의 log CD4+ICS 반응의 상관관계를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 가장 적합한 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 18는 BAL내 log sgRNA 및 challenge 후 비강 면봉내의 log sgRNA로 challenge 전 log CD8+ICS 반응의 상관관계를 보여주는 그래프이다. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 가장 적합한 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 19는 challenge 후 기형적 ELISA 반응을 보여주는 그래프이다. challenge 후 0일 및 14일의 반응이 표시되어 있다. 빨간색 선은 중간값 반응을 나타낸다.

도 20은 challenge 후 기형적 슈도바이러스 NAb 반응을 보여주는 그래프이다. challenge 후 0일 및 14일의 반응이 표시되어 있다. 빨간색 선은 중간값 반응을 나타낸다.

도 21은 challenge 후 기형적 생 바이러스 NAb 반응을 보여주는 그래프이다. challenge 후 0일 및 14일의 반응이 표시되어 있다. 빨간색 선은 중간값 반응을 나타낸다.

도 22는 challenge 후 기형적 ELISPOT 반응을 보여주는 그래프이다. challenge 후 0일 및 14일의 반응이 표시되어 있다.

다. 빨간색 선은 중간값 반응을 나타낸다.

도 23A-23C는 2019-nCoV 챌린지된 붉은털 원숭이에서 바이러스 부하를 보여주는 그래프이다. 붉은털 원숭이를 비강 및 기관내 경로를 통해 1.1×10^6 PFU(그룹 1, N=3), 1.1×10^5 PFU(그룹 2, N=3) 또는 1.1×10^4 PFU(그룹 3, N=3) 2019-nCoV를 접종시킨다. (도 23A) $\log_{10}$ 바이러스 RNA 복사체/mL(제한 50개 복사체/mL)는 챌린지 후 여러 시점에서 기관지폐포 세척액(BAL)에서 평가하였다. (도 23B) $\log_{10}$ 바이러스 RNA 복사체/면봉 및 (도 23C) $\log_{10}$ sgRNA 복사체/면봉(한계 50 복사체/면봉)은 챌린지 후 여러 시점에서 비강 면봉(NS)에서 평가하였다. 빨간색 수평 막대는 중앙 바이러스 부하를 반영한다.

도 24A-24F는 2019-nCoV 챌린지된 붉은털 원숭이에서 면역 반응을 보여주는 그래프이다. 체액성 면역 반응은 (도 24A) 결합 항체 ELISA, (도 24B) 슈도바이러스 중화 검정법, (도 24C) 생 바이러스 중화 검정법, 및 (도 24D) 수용체 결합 도메인(RBD), 가용성 스파이크(S) 엑토도메인 및 뉴클레오캡시드(N) 단백질에 대한 항체 서브클래스 및 이펙터 기능을 포함하는 시스템 혈청학 프로파일에 의해 챌린지시킨 후 35일째에 평가하였다. 항체 의존성 보체 침착(ADCD), 항체 의존성 세포 식세포 작용(ADCP), 항체 의존성 호중구 식세포 작용(ADNP), 및 항체-의존성 NK 세포 탈과립화(NK CD107a) 및 사이토카인 분비(NK MIP1 β , NK IFN γ)가 제시된다. 세포 면역 반응은 또한 풀링된 S 펩티드에 대한 반응으로 (도 24E) IFN- γ ELISPOT 검정법 및 (도 24F) 다중매개변수 세포내 사이토카인 염색 검정법에 의해 챌린지 후 평가하였다. 빨간색과 수평 막대는 평균 응답을 반영한다.

도 25A-25L은 2019-nCoV가 급성 바이러스 간질성 폐렴을 유발한다는 것을 보여주는 일련의 현미경 사진이다. (도 25A -25F) 챌린지 2일 후 2019-nCoV에 감염된 붉은털 원숭이로부터의 고정된 폐 조직의 H&E 절편은 (도 25A) 간질 부종 및 국소 폐 경화, (도 25B) 폐포내 부종 및 호중구 침윤물, (도 25C-25D) 세기관지 상피 박리 및 괴사, (도 25E) 세기관지 상피 융합 세포 형성, 및 (도 25F) 폐포 중격 내의 유리막을 보여준다. (도 25G-25H) SARS 뉴클레오캡시드에 대한 IHC는 (도 25G) 내강 내의 바이러스 합포체 세포 및 (도 25H) 바이러스 감염된 폐포 내벽 세포를 포함하는 간질 공간 내의 바이러스 감염된 세포를 나타낸다. (도 25I) RNASCOPE® in-situ 혼성화에 의한 2019-nCoV RNA를 함유하는 다중 세포를 나타내는 염증성 침윤물. (도 25J-25L) 기관지 호흡기 상피 (도 25J) 점막하층 내 염증 및 염증 세포가 기관지의 섬모주상 호흡기 상피로 이동, (도 25K) 2019-nCoV RNA, 및 (도 25L) SARS 뉴클레오캡시드. 눈금 막대(도 25A) = 200 마이크로미터; (25C, 25I, 25K-25L) = 100 마이크로미터; (도 25G) = 50 마이크로미터; (도 25B, 25D-25F, 25J) = 20마이크로미터, 및 (도 25H) = 10마이크로미터. H&E = 헤마톡실린 및 에오신; IHC = 면역조직화학; RNAscope=2019-nCoV RNA 염색.

도 26A-26K는 2019-nCoV가 붉은털 원숭이의 폐포 상피 세포를 감염시킴을 보여주는 일련의 현미경 사진이다. 챌린지 2일 후 2019-nCoV에 감염된 붉은털 원숭이의 고정 폐 조직에 대한 순환 면역형광(CyCIF) 염색. (도 26A) 세포 핵, 핵 통합 영역(화살표) 및 바이러스 복제 초점(상자)에 대한 DAPI 염색을 사용한 폐의 전체 슬라이드 이미지. (도 26B) (도 26C) SARS 뉴클레오캡시드 양성 세포(녹색) 및 세포 핵에 대한 DAPI(청색)를 보여주는 삽입 상자의 고배율 이미지. (도 26D) (도 26B 및 도 26C)에 도시된 상응하는 폐 영역으로부터의 SARS 뉴클레오캡시드에 대한 명시적 IHC. (도 26E-26K) CD206 (도 26E 및 도 26K), 범-사이토케라틴(pan-CK)(도 26G 및 도 26H), CD68(도 26I)을 사용한 SARS-N 동시 염색, 및 Iba-1(도 26J)은 바이러스 감염된 상피 세포 및 감염된 상피 세포 근처의 대식세포를 나타낸다. 눈금 막대(도 26F-26K) = 50마이크로미터.

도 27A-27F는 붉은털 원숭이에서 2019-nCoV 재-챌린지후 바이러스 부하를 보여주는 그래프이다. 초기 감염 후 35일째에 (도 23A-23C 및 도 24A-24F 참조), 붉은털 원숭이를 1.1×10^6 PFU(그룹 1; N=3), 1.1×10^5 PFU(그룹 2, N=3) 또는 1.1×10^4 PFU(그룹 3, N=3) 로 비강 및 기관내 경로에 의해 2019-nCoV로 재-챌린지시켰다. 3마리의 감염안된(naive) 동물이 재-챌린지 실험에서 양성 대조군으로 포함되었다. (도 27A) $\log_{10}$ 바이러스 RNA 복사체/mL(제한 50개 복사체/mL)는 재-챌린지 후 여러 시점에서 기관지폐포 세척액(BAL)에서 평가되었다. 감염안된 동물 중 한마리는 세척할 수 없었다. (도 27B) 1차 챌린지 및 재챌린지 후 BAL에서 바이러스 RNA의 비교. (도 27C) $\log_{10}$ 바이러스 RNA 복사체/mL 및 (도 27E) $\log_{10}$ sgRNA 복사체/면봉(한계 50개 복사체/mL)을 재-챌린지 후 여러 시점에서 비강 면봉(NS)에서 평가하였다. 1차 챌린지 및 재-챌린지 후 NS에서 (도 27D) 바이러스 RNA 및 (도 27F) sgRNA의 비교. 빨간색 수평 막대는 중앙 바이러스 부하를 반영한다. P-값은 양측 Mann-Whitney 검정을 반영한다.

도 28은 붉은털 원숭이에서 2019-nCoV 재-챌린지 후 기형적 면역 반응을 보여주는 일련의 그래프이다. 바이러스 특이적 결합 항체 ELISA, 슈도바이러스 중화 분석, 생 바이러스 중화 분석, 및 IFN- γ ELISPOT 분석은 2019-

nCoV 재-챌린지 전과 7일 후에 도시된다. 빨간색 선은 평균 응답을 반영한다. P-값은 양측 Mann-Whitney 검정을 반영한다.

도 29는 2019-nCoV 챌린지된 붉은털 원숭이에서의 혈장 바이러스 부하를 보여주는 일련의 그래프이다. 그룹 1-3은 도 23에 설명되어 있다. Log₁₀ 바이러스 RNA 복사체/mL(제한 50개 복사체/mL)는 챌린지 후 여러 시점에서 혈장에서 평가되었다. 빨간색 수평 막대는 중앙 바이러스 부하를 반영한다.

도 30은 2019-nCoV 챌린지된 붉은털 원숭이에서의 임상 점수를 보여주는 일련의 그래프이다. 그룹 1-3은 도 23에 설명되어 있다. 외모, 호흡곤란, 누운 자세, 식욕, 및 반응성에 기초한 동물의 반정량적 임상 점수. 챌린지 후 여러 시점에서 호흡 곤란. 빨간색 수평 막대는 중앙 임상 점수를 반영한다.

도 31은 2019-nCoV 챌린지된 붉은털 원숭이에서의 혈액학을 보여주는 그래프이다. 호중구 및 림프구 수(K/ μ L)가 표시된다. 빨간색 가로 막대는 중앙값을 반영한다.

도 32는 2019-nCoV 챌린지된 붉은털 원숭이에서 조직 바이러스 부하를 보여주는 그래프이다. 붉은털 원숭이를 2019-nCoV로 접종하고 챌린지 후 2일(N=2) 및 4일(N=2)에 부검한다. Log₁₀ 바이러스 RNA 복사체/g 조직(제한 200개 복사체/g)은 여러 조직에서 평가한다. 빨간색 수평 막대는 중앙 바이러스 부하를 반영한다.

도 33 A-33J는 2019-nCoV가 유형 1 인터페론 반응과 관련된 다형핵 및 단핵 염증 침윤물을 유발함을 보여주는 현미경 사진이다. (도 33A 및 도 33F) 2019-nCoV RNA의 검출, (도 33B 및 도 33G) 골수과옥시다제(MPO)에 대한 IHC, (도 33C 및 도 33H) CD4(갈색) 및 대식세포(CD68 및 CD163, 적색)에 대한 이중 염색, (도 33D 및 도 33I) CD8 T 림프구, 및 (도 33E 및 도 33J) (도 33A-33E) a 2019- 항원챌린지 후 2일째에 nCoV에 감염된 붉은털 원숭이 및 (도 33F-33G) 감염되지 않은 붉은털 원숭이에서 MX1(유형 1 인터페론 반응 유전자). 스케일 바 = 100 마이크로.

도 34A-34B는 폐 조직에서 염증성 침윤물의 정량적 분석을 보여주는 그래프이다. (도 34A) 폐포 다형핵(PMN) 세포 침윤 및 (도 34B) 2019-nCoV 감염 대 감염되지 않은 붉은털 원숭이에서의 MX1 염색 정도. P 값은 양측 Mann-Whitney 검정을 반영한다.

도 35A-35J는 2019-nCoV 급성 감염에서 폐 경화 영역내 염증성 침윤물을 보여주는 현미경 사진이다. (도 35A) 3개의 관심 영역(ROI)을 포함하는 감염 2일 후 하나의 폐 섹션은 조직 경화(ROI 1-3)를 나타내었고; 스케일 바 = 5mm. (도 35B) CD3+ T 림프구가 세기관지 내강으로 이동하는 (도 35C) 세기관지 괴사를 나타내는 ROI 1 내의 기관지 관련 림프 조직(BALT) 및 (도 35C 및 도 35D) 세기관지 상피 및 (도 35D) 호중구 및 CD16+ 대식세포를 발현하는 다수의 골수과산화효소(MPO)에 의한 기관지주위 염증; CD3(회색), CD20(파란색), CD68(노란색), HLADR(청록색), MPO(자홍색), E-Cadherin(녹색); 스케일 바 = 100 μ m. (도 35E 및 도 35F) (도 35F, 도 35H, 및 도 35J) ROI 3에서의 높은 2019-nCoV 양성률과 비교하여. ROI 1에서의 낮은 2019-nCoV 양성률 갖는 경화된 조직(DNA, 회색)에서 CD16 양성(적색) (도 35E, 도 35G 및 도 35I). (도 35G) ROI 1 내 (도 35H)ROI 3에서 SARS-N(녹색) 및 범-CK(상피, 적색) 염색. ROI 1(낮은 SARS CoV2 양성)(도 35I) 대 ROI 3(높은 SARS CoV2 양성)(도 35J)에서의 CD3(회색), CD20(적색), 및 CD68(녹색) 양성; 스케일 바 = 0.5mm.

도 36은 2019-nCoV 1차 챌린지 및 재-챌린지 후 BAL 및 비강 면봉의 플라크 분석을 보여주는 그래프이다. 1차 챌린지 또는 재-챌린지 후 1-7일 동안 BAL의 경우 ml당 또는 비강 면봉의 경우 면봉당 최대 플라크 형성 단위(PFU)가 표시된다. 빨간색 수평 막대는 중앙값 PFU 역가를 반영한다.

도 37은 2019-nCoV 재-챌린지된 붉은털 원숭이의 임상 점수를 보여주는 그래프이다. 그룹 1-3은 도 23에 설명되어 있다. 외모, 호흡곤란, 누운 자세, 식욕 및 반응성에 기초한 동물의 반정량적 임상 점수. 도전 후 여러 시점에서 호흡 곤란.

도 38A는 Ad26 벡터의 작제를 나타내는 도면이다. SARS-CoV-2 S 단백질 변이체: (i) 전장 S를 갖는 tPA 리더 서열(tPA.S(SEQ ID NO: 1, N-말단에 융합된 tPA 리더 서열 포함)), (ii) 퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 2개의 프롤린 안정화 돌연변이를 갖는 전장 S를 갖는 tPA 리더 서열(tPA.S.PP(SEQ ID NO: 23, N-말단에 융합된 tPA 리더 서열 포함)), (iii) 천연 전장 S를 갖는 야생형 리더 서열(S(SEQ ID NO: 29)), (iv) 세포질 꼬리가 결실된 S를 갖는 야생형 리더 서열(S.dCT(SS-SdCT)(SEQ ID NO: 30)), (v) 탠덤 tPA 및 전장 S를 갖는 야생형 리더 서열(tPA.WT.S(SEQ ID NO: 29, N-말단에 융합된 tPA 리더 서열 포함)), (vi) 퓨린 절단 부위의 돌연변이, 프롤린 안정화 돌연변이 및 폴돈 삼량체화 도메인(S.dTM.PP(SS-S.Ecto- dF-PP-폴돈)(SEQ ID NO: 56)), 및 (vii) 퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 프롤린 안정화 돌연변이(S.PP(SS-Spike-dF-PP))를 갖는 전장 S를 갖는 야생형 리더 서

열(SEQ ID NO: 51))를 발현하는 7개의 Ad26 벡터를 생산한다. 빨간색 삼각형은 tPA 리더 서열을 나타내고, 검은색 삼각형은 야생형 리더 서열을 나타내며, 빨간색 X는 퓨린 절단 부위 돌연변이를 나타내고, 빨간색 수직선은 프롤린 돌연변이를 나타내고, 열린 사각형은 폴돈 삼량체화 도메인을 나타낸다.

도 38B는 폴리클로날 항-SARS 항체에 의한 SARS-CoV-2 S 변이체의 인식을 보여주는 웨스턴 블롯이다. 항-SARS 폴리클로날 항체를 사용하여 세포 용해물 중 tPA.S(레인 1), tPA.S.PP(레인 2), S(레인 3), S.dCT(SS-SdCT)(레인 4), tPA.WT. S(레인 5), S.dTM.PP(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈)(레인 6) 및 S.PP(SS-스파이크-dF-PP)(레인 7)를 코딩하는 Ad26 벡터의 발현에 대한 웨스턴 블롯을 분석한다.

도 39A-39D는 백신접종된 붉은털 원숭이에서 체액성 면역 반응을 보여주는 그래프이다. 체액성 면역 반응은 (도 39A) RBD-특이적 결합 항체 ELISA, (도 39B) 슈도바이러스 중화 검정 및 (도 39C) 생 바이러스 중화 검정에 의해 0주, 2주 및 4주에 평가하였다. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다. (도 39D) 4주차에서의 S- 및 RBD-특이적 항체-의존성 호중구 식균 작용(ADNP), 항체-의존성 단핵구 세포 식균 작용(ADCP), 항체-의존성 보체 침착(ADCD), 및 항체-의존성 NK 세포 활성화(ADNKA)는 레이더 플롯으로 표시된다. 쉼기의 크기와 색상 강도는 해당 그룹에 대한 특징의 중앙값을 나타낸다(파란색은 항체 기능을 나타내고 빨간색은 항체 이소타입/서브클래스/Fc γ R 결합을 나타냄). 주성분 분석(PCA) 플롯은 그룹 전반에 걸친 다변량 항체 프로파일을 보여준다. 각 점은 동물을 나타내고, 점의 색상은 그룹을 나타내며, 타원은 다변량 정규분포를 가정한 70% 신뢰 수준으로 그룹의 분포를 나타낸다.

도 40A-40B는 백신접종된 붉은털 원숭이에서 세포의 면역 반응을 보여주는 그래프이다. (도 40A) IFN- γ ELISPOT 검정 및 (도 40B) IFN- γ +CD4+ 및 IFN- γ +CD8+ T 세포내 사이토카인 염색 검정에 의해 면역화 후 4주차에 세포 면역 반응을 평가하였다. 펩티드. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다.

도 41A-41D는 SAR-CoV-2 챌린지 후 붉은털 원숭이의 바이러스 부하를 보여주는 그래프이다. 붉은털 원숭이를 1.2×10^8 VP(1.1×10^4 PFU) SARS-CoV-2로 비강 및 기관내 경로로 챌린지시켰다. (도 41A-41B) Log₁₀ sgmRNA 복사체/mL(정량화 한계 50개 복사체/mL)는 챌린지 후 모의 대조군 및 백신접종된 동물에서 기관지폐포 세척액(BAL)에서 평가하였다. (도 41C-41D) Log₁₀ sgmRNA 사본/면봉(정량화 한계 50 복사체/면봉)는 모의 대조군 및 챌린지 후 백신접종된 동물에서 비강 면봉(NS)에서 평가하였다. S.dTM.PP(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈) 그룹의 한 동물은 챌린지 후 수득한 피크 BAL 샘플을 갖지 않았다. 빨간색 선은 중앙값을 나타낸다.

도 42는 SAR-CoV-2 챌린지 후 최대 바이러스 부하의 요약을 보여주는 그래프이다. 챌린지 후 BAL 및 NS의 최대 바이러스 부하. 최대 바이러스 부하는 챌린지 후 1-4일에 다양하게 발생했다. 빨간색 선은 중간 바이러스 부하를 반영한다. P-값은 양측 Mann-Whitney 검정을 나타낸다(*P<0.05, **P<0.001, ***P<0.0001).

도 43A-43D는 보호의 항체 상관관계를 보여주는 그래프이다. (도 43A) 결합 ELISA 역가, (도 43B) 슈도바이러스 NAb 역가, 및 (도 43C) 2주 및 4주에 생 바이러스 NAb 역가와 챌린지 후 BAL에서 로그 피크 sgmRNA 복사체/mL의 상관관계. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 최적의 선형 적합 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다. (도 43D) 히트 맵은 완전히 보호된(N=17) 동물과 부분적으로 보호된 동물 및 보호되지 않은(N=22) 동물 사이의 z-점수 특징의 평균 차이를 보여준다. 두 그룹은 양측 Mann-Whitney 검정으로 비교하였으며 별표는 Benjamini-Hochberg 수정된 q-값을 나타낸다(*q < 0.05). 도트 플롯은 NAb 역가, S-특이적 항체-의존성 NK 세포 활성화(ADNKA), 및 항체-의존성 단핵구 세포 식세포 작용(ADCP)을 포함하여 완전히 보호된 동물과 부분적으로 보호된 동물을 가장 잘 구별하는 특징의 차이를 보여준다. P-값은 양측 Mann-Whitney 검정을 나타낸다. 막대 플롯은 로지스틱 회귀 모델에서 x축에 표시된 특징을 사용하여 수신기 운영자 특성 곡선 아래 교차 검증된 영역을 보여준다. 상위 3개의 1-특징 기능 및 2-특징 모델이 표시되어 있다. 오차 막대는 10겹 교차 검증의 100회 반복에 대한 평균과 표준 편차를 나타낸다.

도 44A-44B는 SAR-CoV-2 챌린지 후 면역 반응을 보여주는 그래프이다. (도 44A) 챌린지 전 및 챌린지 후 14일째의 슈도바이러스 NAb 역가 및 (도 44B) 챌린지 후 14일째에 모의 대조군에서 및 Ad26-S.PP(Ad26 SS-스파이크-dF-PP) 백신 접종된 동물에서 풀링된 스파이크(S1, S2), 뉴클레오펙시드(NCAP), 및 비구조 단백질(N6, N7a, N8) 펩티드에 대한 반응으로 IFN- γ +CD8+ 및 IFN- γ +CD4+ T 세포내 사이토카인 염색 검정. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다.

도 45는 백신접종된 원숭이에서 슈도바이러스 NAb 역가 및 ELISA 또는 생 바이러스 NAb 검정의 상관관계를 보여주는 한쌍의 그래프이다. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 최적의 선형 적합 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측

Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 46은 백신접종된 원숭이 및 회복기 원숭이와 인간에서 슈도바이러스 NAb 역가의 비교를 보여주는 그래프이다. 이전에 보고된 회복기 원숭이 및 SARS-CoV-2 감염에서 회복된 회복기 인간의 코호트와 Ad26-S.PP(Ad26 SS-Spike-dF-PP)로 백신접종한 원숭이의 슈도바이러스 NAb 비교.

도 47은 백신접종된 붉은털 원숭이에서 BAL의 체액성 면역 반응을 보여주는 한쌍의 그래프이다. 4주차에 모의 대조군 및 Ad26-S.PP(Ad26 SS-스파이크-dF-PP) 백신접종된 동물에서 ELISA에 의한 BAL의 S-특이적 IgG 및 IgA. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다.

도 48은 백신접종된 붉은털 원숭이에서 체액성 면역 반응을 보여주는 일련의 그래프이다. S 및 RBD 특이적 항체 의존성 호중구 식세포작용(ADNP), 항체 의존성 단핵구 세포 식세포작용(ADCP), 항체 의존성 보체 침착(ADCD) 및 항체 의존성 NK 세포 활성화(ADNKA)가 나타나 있다. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 반영한다.

도 49는 백신접종된 붉은털 원숭이에서 세포 면역 반응을 보여주는 한쌍의 그래프이다. Ad26-S.dTM.PP(Ad26 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈) 및 Ad26-S.PP(Ad26 SS-스파이크-dF-PP) 백신접종된 동물에서 폴딩된 S 펩티드에 대한 반응으로 IFN- γ +, IL-2+, IL-4+ 및 IL-10+ CD4+ T 세포 세포내 사이토카인 염색 분석. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다.

도 50은 보호의 ELISA 상관관계를 보여주는 한 쌍의 그래프이다. 챌린지 후 2주 및 4주에 결합 ELISA 역가와 NS에서 로그 피크 sgRNA 복사체/면봉의 상관관계. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 최적의 선형 적합 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 51은 보호의 슈도바이러스 NAb 상관관계를 보여주는 한 쌍의 그래프이다. 챌린지 후 2주 및 4주에 슈도바이러스 NAb 역가와 NS에서 로그 피크 sgRNA 복사체/면봉의 상관관계. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 최적의 선형 적합 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 52는 보호의 생 바이러스 NAb 상관관계를 보여주는 한 쌍의 그래프이다. 챌린지 후 2주 및 4주에 생 바이러스 NAb 역가와 NS에서 로그 피크 sgRNA 복사체/면봉의 상관관계. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 최적의 선형 적합 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 53은 보호의 항체 상관관계를 보여주는 일련의 그래프이다. 점 플롯은 완전히 보호된 동물과 부분적으로 보호된 동물 간의 특징 차이를 보여준다. P-값은 양측 Mann-Whitney 검정을 나타낸다.

도 54는 SARS-CoV-2 챌린지 후 NAb 역가를 보여주는 일련의 그래프이다. 백신접종된 동물에서 챌린지 전 및 챌린지 후 14일째에 슈도바이러스 NAb 역가. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다.

도 55A-55C는 햄스터에서 SARS-CoV-2 감염후 임상 질병을 보여주는 그래프이다. 시리아 골든 햄스터(10-12주령; 수컷 및 암컷; N=20)를 SARS-CoV의 5×10^4 TCID₅₀ (저용량, N=4) 또는 5×10^5 TCID₅₀ (고용량, N=16)으로 비강 경로로 감염시켰다. (도 55A) 챌린지 후 중량 변화 중앙값 백분율. 숫자는 각 시점의 동물 수를 반영한다. 고용량 그룹에서, 4마리의 동물을 2일째에 부검하였고, 4마리의 동물을 4일째에 부검하였으며, 4마리의 동물이 6일째에 안락사 기준을 충족하였으며 2마리의 동물이 7일째에 안락사 기준을 충족하였다. (도 55B) 개별 동물에서 챌린지 후 체중 변화 백분율. 중앙값 체중 감소는 빨간색으로 표시된다. 별표는 사망률을 나타낸다. 회색 선은 2일 및 4일에 예정된 부검이 있는 동물을 나타낸다. (도 55C) 2일 및 4일에 예정된 부검 및 6-7일에 안락사 기준을 충족한 6마리 동물 중 2-5마리에서 조직 그림 당 log₁₀ RNA 복사체(정량화 한계 100개 복사체/g)로 측정된 조직 바이러스 부하. 확장된 조직은 6일째에 수확되지 않았다.

도 56A-56F는 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 감염의 병리학적 특징을 보여주는 일련의 그래프이다. (도 56A) 비갑개(nasal turbinate)의 괴사와 염증(화살표), H&E(d2). (도 56B) 내강에서 세포 파편 및 퇴행성 호중구를 갖는 세기관지 상피 괴사(화살표) 및 혈관벽 내 염증 세포의 이동(화살촉), H&E(d2). (도 56C) 간질성 폐렴, 출혈 및 폐 실질의 경화, H&E(d2). (도 56D) 비갑개 상피는 IHC에 의해 SARS-CoV-N에 대해 강한 양성을 나타낸다(d2). (도 56E) 세기관지 상피 및 관강 세포 파편은 IHC에 의해 SARS-CoV-N에 대해 강한 양성을 나타낸다(d2). (도 56F) 폐포 및 폐포 중격은 IHC에 의해 SARS-CoV-N에 대한 다초점 강한 양성을 나타낸다(d2). (도 56G) 폐 간질 내(화살표, 간질성 폐렴) 및 세기관지 상피 내(화살촉; d2) RNASCOPE®에 의한 확산 vRNA 염색. (도 56H) 폐 간질 내 RNASCOPE®에 의한 확산 vRNA 염색(d4). (도 56I) 폐간질(d7) 내의 Iba-1 IHC(대식세포). (도 56J)

폐 간질 내 CD3+ T 림프구, CD3 IHC(d4). (도 56K) 간질 호중구의 존재를 나타내는 MPO(호중구 골수퍼옥시다제) IHC(d7). (도 56L) 인터페론 유도성 유전자, MX1, IHC는 폐 전체에 걸쳐 강력하고 확산된 양성을 나타낸다(d4). H&E, 헤마톡실린 및 에오신; IHC, 면역조직화학; Iba1, 이온화된 칼슘 결합 어댑터 단백질 1. 대표적인 섹션이 표시되어 있다. 눈금 막대 = 20 μ m(도 56B, 56D); 50 μ m (도 56A, 56E, 56F); 100 μ m (도 56C, 56G-56L).

도 57A-57F는 폐에서 바이러스 복제 및 관련 염증의 중방향 정량적 이미지 분석을 보여주는 일련의 그래프이다. (도 57A) RNASCOPE® ISH에 의한 항센스 SARS-CoV-2 바이러스 RNA(vRNA)에 대해 양성인 폐 면적 백분율. (도 57B) IHC에 의한 SARS-CoV-N 단백질(핵 또는 세포질)에 대해 양성인 전체 세포의 백분율. (도 57C) IHC에 의한 단위 면적당 Iba-1 양성 세포. (도 57D) 단위 면적당 CD3 양성 세포. (도 57E) 단위 면적당 MPO 양성 세포. (도 57F) 총 폐 면적의 비율로서의 MX1 양성 폐 조직의 백분율. ISH, 제자리 혼성화; IHC, 면역조직화학; SARS-N, SARS-CoV 뉴클레오패시드; MPO, 골수퍼옥시다제; MX1, 믹소바이러스 단백질 1(유형 1 인터페론 유도성 유전자). 각 점은 동물 한마리를 나타낸다.

도 58A-58O는 폐 바이러스 역학 및 ACE2 수용체 발현 패턴을 보여주는 일련의 그래프이다. 햄스터는 챌린지 후 2일(D2), 4일(D4), 7일(D7) 및 14일(D14)에 고용량 SARS-CoV-2 챌린지 전(SARS-CoV-2 음성) 또는 이후에 부검하였다. vRNA 항센스 RNASCOPE®(도 58A-58E), vRNA 센스 RNASCOPE®(도 58F-58J), 및 ACE2 IHC(도 58K-58O)에 대해 폐 조직의 일련의 절편을 염색하였다. 항센스 RNASCOPE®는 센스 프로브를 사용하였으며; 센스 RNASCOPE®는 항센스 프로브를 사용했다. IHC, 면역조직화학. 대표 섹션이 표시되어 있다. 스케일 바 = 100 μ m.

도 59A-59L은 폐외 병리를 보여주는 일련의 그래프이다. (도 59A) 챌린지 후 2일째 뇌간에서 항센스 SARS-CoV-2 바이러스 RNA(vRNA). (도 59B) 염증 및 병리가 없는 뉴런에서 세포질 vRNA 염색을 보여주는 더 높은 배율. (도 59C) 챌린지 후 2일째 소장 용모의 고유관에서 항센스 SARS-CoV-2 vRNA 염색. (도 59D) 염증 및 조직 병리가 없는 개별 단핵 세포에서 세포질 및 핵 vRNA 염색을 보여주는 더 높은 배율. (도 59E) 챌린지 후 4일째에 심근 내에서 그리고 심장의 심외막 표면을 따라 항센스 SARS-CoV-2 vRNA 염색. (도 59F) 국소 심근염과 일치하는 염증성 단핵 세포 침윤물의 염색을 나타내는 더 높은 배율. (도 59G) 챌린지 후 4일(d4)에 내피염을 나타내는 폐 혈관. (도 59H) IHC에 의한 CD3+ T 림프구 염색을 나타내는 폐 혈관은 항원챌린지 후 d4 내피에 부착되고 혈관벽 내에 부착된다. (도 59I) 내피 및 혈관주위를 따라 대식세포의 IHC에 의한 Iba-1+ 염색을 나타내는 폐 혈관, d4. (도 59J) IHC, d4에 의한 SARS-CoV-N에 대한 최소 혈관 염색을 나타내는 폐 혈관. (도 59K) IHC, d4에 의한 세포의 CD3+ T 림프구 염색(도 59L)에 의해 확인된 국소 림프구성 심근염을 나타내는 (도 59E, 59F)의 심장. 눈금 막대 = 500 μ m(도 59A, 59C, 59E); 100 μ m (도 59B, 59D, 59F, 59G-59L).

도 60A-60F는 혈액 단핵 세포 및 골수에서 SARS-CoV-2를 보여주는 일련의 그래프이다. (도 60A-60C) 챌린지 후 2일째에 폐 혈전 내의 단핵 세포 내 SARS-CoV-2 항센스 vRNA 염색. (도 60D) 챌린지 4일 후 비갑개로부터의 골수(도 60E)는 SARS-CoV-N IHC에 대한 양성 염색(도 60F)을 나타내는 조혈 세포(H&E)를 나타낸다. vRNA, 바이러스 RNA; H&E, 헤마톡실린 및 에오신; IHC, 면역조직화학. 눈금 막대 = 500 μ m(도 60A); 200 μ m (도 60d); 100 μ m (도 60B, 60C, 60E, 60F).

도 61A-61F는 백신접종된 햄스터에서 체액성 면역 반응을 보여주는 그래프이다. (도 61A) (i) 폴돈 삼량체화 도메인(S.dTM.PP)을 갖는 가용성 엑토도메인을 반영하는 막횡단 영역 및 세포질 꼬리의 결실 또는 (ii) 퓨린 절단 부위의 돌연변이와 2개의 프롤린 안정화 돌연변이가 있는 S(S.PP)전장을 갖는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 면역원. 빨간색 X는 퓨린 절단 부위 돌연변이를 나타내고, 빨간색 수직선은 프롤린 돌연변이를 나타내며, 열린 사각형은 폴돈 삼량체화 도메인을 나타낸다. S1 및 S2는 S 단백질의 첫번째 및 두번째 도메인을 나타내고, TM은 막횡단 영역을 나타내며, CT는 세포질 도메인을 나타낸다. 햄스터를 Ad26-S.dTM.PP 또는 Ad26-S.PP 또는 모의 대조군(N=10/그룹)의 10¹⁰ vp 또는 10⁹ vp를 백신접종한다. 체액성 면역 반응을 (도 61B) RBD-특이적 결합 항체 ELISA 및 (도 61C) 슈도바이러스 중화 검정에 의해 0, 2 및 4주차에 평가하였다. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다. (도 61D) 4주차에서의 S- 및 RBD-특이적 IgG 서브클래스, Fc γ R, 및 ADCD 반응은 레더 플롯으로 표시된다. 쉐기의 크기와 색상 강도는 해당 그룹에 대한 특징의 중앙값을 나타낸다(항체 서브클래스, 빨간색, Fc γ R 결합, 파란색, ADCD, 녹색). (도 61E) 백신접종 그룹에 걸친 다변량 항체 프로파일을 보여주는 주성분 분석(PCA) 플롯. 각 점은 동물을 나타내고 점의 색상은 그룹을 나타내며 타원은 다변량 정규 분포를 가정한 70% 신뢰 수준으로 그룹의 분포를 나타낸다. (도 61F) 히트 맵은 백신 그룹 S.PP와 S.dTM.PP 사이의 z-점수 특징의 평균 차이를 보여준다. 두 그룹은 양면 Mann-Whitney 검정으로 비교되었으며 별은 Benjamini-Hochberg 수정된 q-값을 나타낸다(*q < 0.05, ** q < 0.01, *** q < 0.001).

도 62A-62C는 항체 역가와 생존 곡선의 상관관계를 보여주는 그래프이다. (도 62A) 2주 및 4주에 결합 ELISA 역

가와 슈도바이러스 NAb 역가의 상관관계. 빨간색 선은 이들 변수 간의 최상의 선형 적합 관계를 반영한다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다. (도 62B) 백신 연구에 대한 생존 곡선. P 값은 양측 Fisher의 정확한 검정을 나타낸다. N은 각 그룹의 동물 수를 나타낸다. (도 62C) 5×10^5 TCID₅₀ 챌린지 용량을 투여하고 중방향으로 추적 한 모든 동물을 포함하는 2개의 햄스터 연구의 조합 분석. P 값은 양측 Fisher의 정확한 검정을 나타낸다. N은 각 그룹의 동물 수를 나타낸다.

도 63A-63D는 고용량 SARS-CoV-2 챌린지 후 햄스터에서 임상 질병을 보여주는 그래프이다. (도 63A) 챌린지 후 중량 변화 중앙값 백분율. (도 63B) 개별 동물에서 챌린지 후 체중 변화 퍼센트. 중앙값 체중 감소는 빨간색으로 표시된다. 별표는 사망률을 나타낸다. 회색 선은 4일차에 예정된 부검이 있는 동물을 나타낸다. (도 63C) 결합된 Ad26-S.dTM.PP(N=14), Ad26-S.PP(N=14) 및 모의 대조군(N=7) 그룹에서 최대 중량 손실, 4일차에 부검된 동물 제외. P 값은 양면 Mann-Whitney 검정을 나타낸다. (도 63D) 챌린지 후 4일째에 대조군 햄스터와 비교하여 Ad26-S.dTM.PP 및 Ad26-S.PP 백신접종된 햄스터의 조직 절편에서 항센스 vRNA에 대해 양성인 폐 면적 퍼센트의 정량화. P 값은 양측 Mann-Whitney 검정을 나타낸다.

도 64A-64B는 임상 보호의 항체 상관관계를 보여주는 그래프이다. (도 64A) 2주 및 4주차에서의 결합 ELISA 역가 및 (도 64B) 슈도바이러스 NAb 역가와 챌린지 후 최대 백분율 체중 감소와의 상관관계. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 최적의 선형 적합 관계를 나타낸다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 65A-65B는 4일 및 14일에서의 조직 바이러스 부하를 보여주는 그래프이다. (도 65A) 챌린지 후 4일(N=6은 각 백신에 대한 두 용량 그룹을 모두 반영함) 및 (도 65B) 14일(N=14는 각 백신에 대한 두 용량 그룹을 모두 반영함)에 조직 그래프당 log₁₀ 서브게놈 RNA 복사체 (정량 제한치 100개의 복사체/g)로 측정된 조직 바이러스 부하. 빨간색 선은 중앙값을 나타낸다. 각 점은 한 동물을 나타낸다.

도 66A-66D는 보호의 항체 상관관계를 보여주는 그래프이다. 2주 및 4주에 (도 66A, 66C) 결합 ELISA 역가 및 (도 66B, 66D) 슈도바이러스 NAb 역가와 그래프당 log₁₀ RNA 복사체 (도 66A, 66B) 폐 및 (도 66C, 66D) 4일째에 부검된 동물의 비감개 조직의 상관관계. 빨간색 선은 이러한 변수 간의 최상의 선형 맞춤 관계를 반영한다. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 67A-67B는 보호 및 면역기억 반응의 항체 상관관계를 보여주는 그래프이다. (도 67A) 히트맵은 항체 특징과 체중 감소(N=35), 폐 바이러스 부하(N=12) 및 비감개 바이러스 부하(N=12) 사이의 Spearman 순위 상관관계를 보여준다. Benjamini-Hochberg 절차(*q < 0.05, ** q < 0.01, *** q < 0.001)를 사용한 다중 테스트 보정 후 중요한 상관관계가 별표로 표시된다. (도 67B) SARS-CoV-2 챌린지 후 14일째에 생존한 햄스터에서의 ELISA 및 NAb 반응.

도 68A-68S는 백신접종이 SARS-CoV-2 병리로부터 보호함을 보여주는 일련의 그래프이다. (도 68A-68E, 68K-68N) 모의 대조군 및 (도 68F-J, 68O-R) Ad26-S.PP 백신접종 햄스터의 조직병리학적 H&E 평가는 모의 대조군 (도 68A)에서 폐 실질의 심각한 경화 및 염증 세포의 침윤물, (도 68B) 세기관지 상피 합포체 및 괴사, (도 68C) SARS-CoV-N 양성 (IHC) 세기관지 상피 세포, (도 68D) 기관지주위 CD3+ T 림프구 침윤물, 및 (도 68E) 기관지주위 대식세포 침윤물(Iba-1; IHC), 및 (도 68F-J) Ad26-S.PP 백신접종 동물에서 상응하는 병리학이 최소이거나 없음을 보여준다. 챌린지 후 4일째 Ad26-S.PP 백신접종 동물(도 68O-68R)에서의 유사 영역과 비교하여 모의 대조군에서의 SARS-CoV-2 항센스 RNASCOPE® ISH(도 68K), IHC에 의한 간질 CD3+ T 림프구 MPO 염색(도 68L) 및 IHC에 의한 MX1 염색(도 68N). 챌린지 4일 후 대조군 햄스터와 비교하여 Ad26-S.dTM.PP 및 Ad26-S.PP 백신접종된 햄스터의 조직 절편에서 항센스 vRNA에 대해 양성인 폐 면적 백분율의 정량화(도 68S). 대표 섹션이 표시된다. P 값은 양측 Mann-Whitney 검정을 나타낸다. 눈금 막대 = 20 μ m (도 68B, 68C, 68G, 68H, 68I); 50 μ m (도 68A, 68D, 68E, 68J); 100 μ m (도 68F, 68K-68R).

도 69는 SARS-CoV-2 S 작제물 (S1 밝은 회색, S2 어두운 회색)의 여러 디자인에 대한 도식적 표현. 하단 디자인에서, 야생형(wt) 시그널 펩티드는 tPA 시그널 펩티드로 변경되었다. S1과 S2 사이의 수직선은 퓨린 절단 부위의 돌연변이를 나타낸다. 점선은 위치 986 및 987에서 이중 프롤린 돌연변이를 나타낸다. 델타 ERRS는 소포체 보유 시그널을 포함하는 C-말단 잔기의 결실을 나타낸다.

도 70은 세포 기반 ELISA를 사용한 발광 강도에 기초한 여러 상이한 S 변이체로 형질감염시킨 후 세포 표면에서 여러 SARS-CoV-1 특이적 항체를 사용한 SARS-CoV-2 S의 발현 검출. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다.

도 71은 유세포분석법을 사용하여 여러개의 상이한 S 변이체로 형질감염시킨 후 세포 표면에서, 여러 SARS-CoV-

1 특이적 항체 및 HIV gp120(2G12)상의 고-만노오스 패치에 특이적인 항체를 사용한 SARS-CoV-2 S의 발현 검출. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다.

도 72는 ELISA에 의한 19일째 혈청 SARS-CoV-2 스파이크 특이적 항체 역가. UL0Q, 검출 상한; LLOD, 검출 하한. 통계 분석: Bonferroni 다중 비교 보정을 사용한 일원 분산 분석; n.s., 유의하지 않음($p>0.05$).

도 73은 단백질 발현에 대한 상이한 시그널 펩티드의 효과. 세포 기반 ELISA를 사용하여 발광 강도를 기반으로 세포 표면에서 ACE2-항체 작제물 및 SARS-CoV-1 특이적 항체(CR3022)를 사용하여 상이한 시그널 펩티드를 갖는 SARS-CoV-2 S 작제물의 발현 검출. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다.

도 74는 선형화된 표적 벡터에서 SARS-CoV-2 코딩 서열의 클로닝. SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 일부를 코딩하는 두개의 DNA 단편을 이들의 표적 벡터내로 어셈블링한다.

도 75는 Ad26 벡터의 E1 영역으로 SARS-CoV-2 서열을 코딩하는 발현 카세트의 도입.

도 76A-76B는 ELISA에 의해 측정된 S 단백질 결합 항체 역가. (도 76A) 2주차; (도 76B) 4주차. 그룹당 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. Ad26NCOV030(Ad26COVS1), Ad26NCOV006, 및 Ad26NCOV028(데이터는 표시되지 않음) 간의 용량 간 비교는 다중 비교를 위해 Bonferroni 보정이 포함된 ANOVA의 t-검정으로 수행된다. *: $p<0.05$. LLOD = 검출 하한.

도 77A-77B는 Vero E6 세포에 대한 바이러스 단리물 Leiden1(L-001)의 세포변성 효과(CPE)를 결정하는 wtVNA에 의해 측정된 중화 항체 역가. (도 77A) 2주차; (도 77B) 4주차. 그룹당 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. wtVNA = 야생형 바이러스 중화 분석. Ad26NCOV030(Ad26COVS1), Ad26NCOV006 및 Ad26NCOV028(데이터는 표시되지 않음) 간의 용량 간 비교는 다중 비교를 위해 Bonferroni 보정이 포함된 Tobit ANOVA에 대한 z-검정으로 수행된다. **: $p<0.01$.

도 78은 마우스에서 SARS-CoV-2 S 단백질 특이적 세포 반응; 펩티드 풀 1 및 2로 자극한 SFU의 합계가 표시된다. 비장세포에 의한 IFN- γ 생산은 18시간의 펩티드 자극 후 ELISpot에 의해 측정되었다. 점선은 배지 및 DMSO와 함께 배양된 200개의 IFN- γ SFU/ 10^6 자극되지 않은 비장세포의 LLOD를 나타낸다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다.

도 79A-79C는 세포 상등액 중 사이토카인 농도를 멀티플렉스 ELISA 기반 분석에 의해 결정하고 비율을 계산한다. (도 79A) 비율 IFN γ /IL-4; (도 79B) 비율 IFN γ /IL-5; (도 79C) 비율 IFN γ /IL-10. 그룹당 중앙값 비율은 수평선으로 표시된다. 2배 Bonferroni 보정을 사용하여 Mann-Whitney U-검정으로 계산된 Ad26COVS1(Ad26NCOV030)과 보조 S 단백질 간의 통계적 차이. ***: $p<0.001$.

도 80A-80C는 S 단백질 결합 IgG1 및 IgG2a 역가를 ELISA로 측정한다. (도 80A) IgG1; (도 80B) IgG2a. 그룹별 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 분석의 LLOD 및 UL0D를 나타낸다. LLOD 이하 또는 UL0D 이상에 반응이 있는 동물은 열린 기호로 표시된다. (도 80C) IgG2a/IgG1 역가의 비율을 계산한다. 그룹별 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 1의 IgG2a/IgG1 비율을 나타낸다. IgG2a ELISA에서 LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. 2배 Bonferroni 보정으로 Mann-Whitney U-검정에 의해 분석된 Ad26COVS1(Ad26NCOV030)과 애주번트 첨가 S 단백질의 통계적 비교. ***: $p<0.01$.

도 81A-81B: (도 81A) ELISA에 의해 측정된 S 단백질 결합 항체 역가. (도 81B) Vero E6 세포에 대한 바이러스 단리물 Leiden1(L-001)의 세포변성 효과(CPE)를 결정하는 wtVNA에 의해 측정된 중화 항체 역가. 그룹별 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 아래쪽 점선은 ELISA의 경우 1.699 $\log_{10}$, wtVNA의 경우 5.7의 LLOD를 나타낸다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. ANOVA의 t-검정(ELISA) 및 Cochran-Mantel-Haenszel 검정(wtVNA)을 사용하여 다중 비교를 위해 Bonferroni를 조정하여 용량 간 비교를 수행한다.

도 82: ELISpot에 의한 펩티드 자극 18시간 후에 측정된 PBMC에 의한 IFN- γ 생산. 펩티드 풀 1 및 2로 자극한 SFU의 합계가 표시된다. 점선은 4.5 IFN- γ SFU/ 10^6 PBMC의 LOB를 나타내며, 배지 및 DMSO와 함께 배양된 자극되지 않은 세포로부터 SFU의 95번째 백분위수로 계산된다. LOB 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. 다중 비교를 위한 Bonferroni 보정과 함께 ANOVA의 t-검정으로 용량 간 비교를 수행한다.

도 83A-83B: (도 83A) ELISA에 의해 측정된 S 단백질 결합 항체 역가. Ad26.빈 샘플 N=18. (도 83B) Vero E6 세포에 대한 바이러스 단리물 Leiden1(L-001)의 세포변성 효과(CPE)를 결정하는 wtVNA에 의해 측정된 중화 항체 역가. Ad26. 그룹 7(N=6) 및 그룹 8(N=6)의 2개의 통합 혈청 그룹으로 표시된 빈 그룹. 그룹별 중앙값 반응은

수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. ELISA 데이터 비교는 Mann-Whitney U-검정에 의해 Ad26COVS1(Ad26NCOV030)과 Ad26.Empty간에 용량당 수행되었다. 다중 비교에 대한 수정이 이루어지지 않았다. ***: $p < 0.001$.

도 84: 플라크 분석에 의해 측정된 복제 적격 바이러스(폐 그림당 TCID₅₀). 그룹당 바이러스 부하 중앙값은 수평선으로 표시된다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. Mann-Whitney U-검정에 의해 Ad26.Empty 그룹과 Ad26COVS1(Ad26NCOV030) 및 Ad26NCOV006 그룹 간에 비교가 수행되었다. 다중 비교에 대한 수정이 이루어지지 않았다. **: $p < 0.01$.

도 85: 챌린지 [C]0에 대한 챌린지 이전 및 C4일의 챌린지 후 4일에 측정된 체중. 체중의 상대적 변화는 C0일에 대한 체중 %로 표현된다. 그룹당 체중의 중앙값 변화는 수평선으로 표시된다. ANOVA의 t-검정에 의해 Ad26.Empty 그룹과 Ad26COVS1(Ad26NCOV030) 및 Ad26NCOV006 그룹 간에 비교가 수행되었다. 다중 비교에 대한 수정이 이루어지지 않았다. ***: $p < 0.001$; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$.

도 86A-86D: (도 86A) ELISA에 의해 측정된 S 단백질 결합 항체 역가. (도 86B) ppVNA에 의해 측정된 중화 항체 역가. (도 86C) Vero E6 세포 상에서 배양된, 루시페라제 및 GFP를 발현하도록 설계된 시애틀 워싱턴 단리물을 사용하여 wtVNA에 의해 측정된 중화 항체 역가. 역가는 Nano-Glo Luciferase Assay System을 통해 측정되었다. (도 86D) ELISpot에 의해 측정된 SARS-CoV-2 펩티드 자극된 PBMC의 IFN- γ 생산. 펩티드 풀 1 및 2로 자극한 SFU의 합계가 표시된다. 점선은 50 IFN- γ SFU/10⁶ PBMC의 LOB를 나타낸다. LOB 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. 그룹별 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 ELISA의 경우 25, ppVNA의 경우 20, wtVNA의 경우 4의 LLOD를 나타낸다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. ppVNA = 유사형 바이러스 중화 분석; SFU = 스폿 형성 단위; vp = 바이러스 입자; wtVNA = 야생형 바이러스 중화 분석.

도 87: 항-SARS 폴리클로날 항체를 사용하여 세포 용해물에서 tPA.S(라인 1), tPA.S.PP(라인 2), S(라인 3), S.dCT(라인 4), tPA.WT.S(라인 5) S.dTM.PP(라인 6) 및 S.PP(라인 7)를 코딩하는 Ad26으로부터 발현에 대한 웨스턴 블롯 분석.

도 88A-88B: 백신을 접종한 붉은털 원숭이의 체액성 면역 반응. 체액성 면역 반응을 (도 88A) RBD-특이적 결합 항체 ELISA 및 (도 88B) 슈도바이러스 중화 검정에 의해 0, 2 및 4주차에 평가하였다. 빨간색(실선) 막대는 중앙값 반응을 반영한다.

도 89A-89B: 백신접종된 붉은털 원숭이의 세포 면역 반응. 풀된 S 펩티드에 대한 반응으로 (도 89A) IFN- γ ELISPOT 검정 및 (도 89B) IFN- γ +CD4+ 및 IFN- γ +CD8+ T 세포내 사이토카인 염색 검정에 의해 면역화 후 4주차에 세포 면역 반응을 평가하였다. 빨간색(실선) 막대는 중앙값 응답을 반영한다.

도 90A-90D: SARS-CoV-2 챌린지 후 붉은털 원숭이의 바이러스 부하. 붉은털원숭이에게 1.2x10⁸ VP(1.1x10⁴ PFU) SARS-CoV-2로 비강 및 기관내 경로로 챌린지시킨다. (도 90A, 도 90B) Log₁₀ sgRNA 복사체/ml(한계 50개 복사체/ml)는 챌린지 후 모의 대조군 및 백신접종된 동물의 기관지폐포 세척액(BAL)에서 평가되었다. (도 90C, 도 90D) Log₁₀ sgRNA 복사체/면봉(한도 50 복사체/면봉)는 챌린지 후 모의 대조군 및 백신접종된 동물의 비강 면봉(NS)에서 평가하였다. 빨간색 선은 중앙값을 반영한다.

도 91: SARS-CoV-2 챌린지 후 최대 바이러스 부하 요약. 챌린지 후 BAL 및 NS의 최대 바이러스 부하. 최대 바이러스 부하는 챌린지 후 1-4일에 다양하게 발생했다. 빨간색 선은 중간 바이러스 부하를 반영한다. P-값은 양측 Mann-Whitney 검정을 나타낸다(* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$).

도 92: SARS-CoV-2 챌린지 후 면역 반응. 챌린지 전과 챌린지 후 14일째에 슈도바이러스 NAb 역가. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 반영한다.

도 93: 백신을 접종한 원숭이와 회복기 원숭이와 인간에서 슈도바이러스 NAb 역가의 비교. 이전에 보고된 회복기 원숭이 및 SARS-CoV-2 감염에서 회복된 회복기 인간 코호트와 Ad26.S.PP로 백신접종된 원숭이의 슈도바이러스 NAb 비교.

도 94: 백신접종된 붉은털 원숭이에서 BAL의 체액성 면역 반응. 4주차에 모의 대조군 및 Ad26.S.PP 백신접종 동물에서 ELISA에 의한 BAL의 S-특이적 IgG 및 IgA. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 반영한다.

도 95: 백신접종된 붉은털 원숭이의 세포 면역 반응. Ad26.S.dTM.PP 및 Ad26.S.PP 백신접종된 동물에서 풀링된

S 펩티드에 대한 반응으로 IFN- γ +, IL-2+, IL-4+ 및 IL-10+ CD4+ T 세포 세포내 사이토카인 염색 분석. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 반영한다.

도 96A-96C: (도 96A) 켈린지 후 중량 변화 중앙값 퍼센트. 숫자는 각 시점의 동물 수를 반영한다. 고용량 그룹에서, 4마리의 동물이 2일째에 부검되었고, 4마리의 동물이 4일째에 부검되었으며, 4마리의 동물이 6일째 안락사 기준을 충족하고, 2마리의 동물이 7일째 안락사 기준을 충족했다. (도 96B) 켈린지 후 개별 동물에서의 체중 변화 퍼센트. 중앙값 체중 감소는 빨간색으로 표시된다. 별표는 사망률을 나타낸다. 회색 선은 2일 및 4일에 부검이 예정된 동물을 나타낸다. (도 96C) 2일 및 4일에 예정된 부검 및 6-7일에 안락사 기준을 충족한 6마리 동물 중 2-5마리에서 그램 조직당 $\log_{10}$ RNA 복사체(정량화 한계 100개 복사체/g)로 측정된 조직 바이러스 부하. 확장된 조직은 6일째에 수확되지 않았다.

도 97A-97L: 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 감염의 병리학적 특징. (도 97A) 비갑개에서 괴사와 염증(화살표), H&E(d2). (도 97B) 내강의 세포 파편 및 퇴행성 호중구를 갖는 세기관지 상피 괴사(화살표) 및 혈관벽(화살촉)의 염증 세포의 이동, H&E(d2). (도 97C) 간질성 폐렴, 출혈 및 폐 실질의 경화, H&E(d2). (도 97D) 비갑개 상피는 IHC에 의해 SARS-CoV-N에 대해 강한 양성을 나타낸다(d2). (도 97E) 세기관지 상피 및 관강 세포 파편은 IHC에 의해 SARS-CoV-N에 대해 강한 양성을 나타낸다(d2). (도 97F) 폐포 및 폐포 증격은 IHC에 의해 SARS-CoV-N에 대한 다초점 강한 양성을 나타낸다(d2). (도 97G) 폐 간질 내(화살표, 간질성 폐렴) 및 세기관지 상피 내(화살촉; d2) RNAscope에 의한 확산 vRNA 염색. (도 97H) 폐 간질 내 RNAscope에 의한 확산 vRNA 염색(d4). (도 97I) 폐간질(d7) 내의 Iba-1 IHC(대식세포). (도 97J) 폐 간질 내 CD3+ T 림프구, CD3 IHC(d4). (도 97K) 간질 호중구의 존재를 나타내는 MPO(호중구 골수퍼옥시다제) IHC(d7). (도 97L) 인터페론 유도성 유전자, MX1, IHC는 폐 전체에 걸쳐 강력하고 확산된 양성을 나타낸다(d4). H&E, 헤마톡실린 및 에오신; IHC, 면역조직화학; Iba1, 이온화된 칼슘 결합 어댑터 단백질 1. 대표적인 섹션이 표시된다. 실험은 비슷한 결과로 최소 3번 반복되었다. 스케일 바 = 20 μ m(b, d); 50 μ m(a, e, f); 100 μ m(c, g, l).

도 98A-98F: 백신을 접종한 햄스터의 체액성 면역 반응. (도 98A) (i) 폴돈 삼량체화 도메인(S.dTM.PP)을 갖는 가용성 역도메인을 반영하는 막형단 영역 및 세포질 꼬리의 결실 또는 (ii) 퓨린 절단 부위의 돌연변이와 2개의 프롤린 안정화 돌연변이가 있는, 전장 S(S.PP)을 갖는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 면역원. 빨간색 X는 퓨린 절단 부위 돌연변이를 나타내고, 빨간색 수직선은 프롤린 돌연변이를 나타내며, 열린 사각형은 폴돈 삼량체화 도메인을 나타낸다. S1 및 S2는 S 단백질의 첫번째 및 두번째 도메인을 나타내고, TM은 막형단 영역을 나타내며, CT는 세포질 도메인을 나타낸다. 햄스터에 Ad26-S.dTM.PP 또는 Ad26-S.PP 또는 모의 대조군(N=10/그룹)의 10^{10} vp 또는 10^9 vp를 백신접종했다. 체액성 면역 반응은 (도 98B) RBD-특이적 결합 항체 ELISA 및 (도 98C) 슈도바이러스 중화 검정에 의해 0, 2 및 4주차에 평가하였다. 빨간색 막대는 중앙값 반응을 나타낸다. 점선은 정량의 분석 한계를 반영한다. (도 98D) 4주차에서의 S- 및 RBD 특이적 IgG 서브클래스, Fc γ R, 및 ADCD 반응은 레이더 플롯으로 제시된다. 썬의 크기와 색상 강도는 해당 그룹에 대한 특징의 중앙값을 나타낸다(항체 서브클래스, 빨간색, Fc γ R 결합, 파란색, ADCD, 녹색). (도 98E) 백신접종 그룹에 걸친 다변량 항체 프로파일을 보여주는 주성분 분석(PCA) 플롯. 각 점은 동물을 나타내고 점의 색상은 그룹을 나타내며 타원은 다변량 정규 분포를 가정한 70% 신뢰 수준으로 그룹의 분포를 나타낸다. (도 98F) 히트 맵은 백신 그룹 S.PP와 S.dTM.PP 사이의 z-점수 특징의 평균 차이를 보여준다. 두 그룹은 양면 Mann-Whitney 검정으로 비교되었으며 별은 Benjamini-Hochberg 수정된 q-값을 나타낸다(*q < 0.05, ** q < 0.01, *** q < 0.001).

도 99A-99C: 고용량 SARS-CoV-2 켈린지 후 햄스터의 임상 질환. (도 99A) 켈린지 후 중량 변화 중앙값 백분율. (도 99B) 개별 동물에서 켈린지 후 체중 변화 백분율. 중앙값 체중 감소는 빨간색으로 표시된다. 별표는 사망률을 나타낸다. 회색 선은 4일차에 부검이 예정되어 있는 동물을 나타낸다. (도 99C) 결합된 Ad26-S.dTM.PP(N=14), Ad26-S.PP(N=14) 및 모의 대조군에서 최대 체중 감소(N=7) 그룹, 4일차에 부검된 동물 제외. P 값은 양면 Mann Whitney 검정을 나타낸다. N은 체중 감소를 위해 추적된 동물을 모두 반영하며 4일째에 부검되지 않은 모든 동물은 반영되지 않는다.

도 100A-100F: 바이러스 복제 및 폐의 관련 염증에 대한 중방향 정량 이미지 분석. (도 100A) RNAscope ISH에 의한 항센스 SARS-CoV-2 바이러스 RNA(vRNA)에 대해 양성인 폐 면적 백분율. (도 100B) IHC에 의한 SARS-CoV-N 단백질(핵 또는 세포질)에 대해 양성인 전체 세포의 백분율. (도 100C) IHC에 의한 단위 면적당 Iba-1 양성 세포. (도 100D) 단위 면적당 CD3 양성 세포. (도 100E) 단위 면적당 MPO 양성 세포. (도 100F) 총 폐 면적의 비율로서의 MX1 양성 폐 조직의 백분율. ISH, 제자리 혼성화; IHC, 면역조직화학; SARS-N, SARS-CoV 뉴클레오펙시드; MPO, 골수퍼옥시다제; MX1, 믹소바이러스 단백질 1(유형 1 인터페론 유도성 유전자). 각 점은 동물 한마리

를 나타낸다.

도 101: 참가자는 벨기에 및 미국 사이트에 동시에 등록되었다. 참가자는 5개의 백신접종 그룹 중 하나에 대해 1:1:1:1:1 비율로 평행으로 무작위 배정하고 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 2개의 용량 수준의 Ad26.COV2.S 또는 위약을 1회 또는 2회 IM 주사하였다. 각 코호트에 대해, 첫번째 백신접종 후 24시간에 임상적으로 유의미한 결과가 없는 경우 5명의 센터별 참가자(용량 수준당 1명 및 위약 1명)에게 투여하고, 다른 10명의 참가자에게 모든 그룹에 걸쳐 백신을 접종했다. 이후, 28일까지의 안전성 데이터는 나머지 참가자가 무작위 배정되기 전에 내부 데이터 검토 위원회에서 검토되었다.

도 102A-102C: 코호트 1a(도 102A), 코호트 1b(도 102B) 및 코호트 3(도 102C)에 대한 흐름도.

도 103A-103D: 체액 및 세포 면역 반응. (도 103A) 코호트 1a 및 3의 일정에 따라, 모든 참가자 중 기준선 및 백신접종 후 29일에, ELISA(ELISA Units per mL [EU/mL])에 의해 측정된, 혈청 SARS-CoV-2 결합 항체의 로그 기하 평균 역가(GMT - 수평 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 표시됨). 점선은 검정의 정량 하한(LLOQ) 및 정량 상한(ULOQ)을 나타내고, 오차 막대는 95% 신뢰 간격(CI)을 나타낸다. LLOQ 미만의 값의 경우, LLOQ/2 값이 표시되었다. (도 103B) 일정에 따라 코호트 1a 및 3에서 참가자의 하위 집합 중, 기준선 및 백신접종 후 29일에 50% 미세중화 검정에 의해 측정된 혈청 SARS-CoV-2 중화 항체의 Log GMT(ID_{50} Log GMT - 수평 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 표시됨). 점선은 분석의 LLOQ 및 ULOQ를 나타내고, 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. LLOQ 미만의 값의 경우, LLOQ/2 값이 표시되었다. (도 103C) CD4 T 세포에 의한 Th1($IFN\ \gamma$ 및/또는 IL-2, IL-4, IL-5 및 IL-13은 아님), 및 Th2(IL-4 및/또는 IL-5 및/또는 IL-13 및 CD40L) 사이토카인의 발현은 세포내 사이토카인 염색(ICS)에 의해 측정되었다. 일정에 따라서, 코호트 1a 및 3의 참가자의 하위집합에서, 기준선 및 백신접종 후 15일에 말초 혈액 단핵 세포에서 SARS-CoV-2 S 단백질 펩티드 풀에 대한 중앙값(가로 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 설명됨) 및 개별 ICS 반응. 백분율은 Th1 또는 Th2 사이토카인에 대해 양성인 T 세포의 백분율을 나타낸다. 점선은 LLOQ를 나타낸다. (도 103D) CD8 T 세포에 의한 $IFN\ \gamma$ 및/또는 IL-2 사이토카인의 발현을 ICS로 측정하였다. 일정에 따라, 코호트 1a 및 3로부터 참가자의 하위 집합에서 기준선 및 백신접종 후 15일에 말초 혈액 단핵 세포에서 SARS-CoV-2 S 단백질 펩티드 풀에 대한 중앙값(가로 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 설명됨) 및 개별 ICS 반응. 백분율은 $IFN\ \gamma$ 및/또는 IL-2 사이토카인에 대해 양성인 CD8 T 세포의 백분율을 나타낸다. 점선은 LLOQ를 나타낸다.

도 104: 시간 경과에 따른 SARS-CoV-2에 대한 VNA 반응의 그래픽 표현 (해당 95% CI로 기하학적 평균 역가 [GMT]).

도 105: 29일까지 중화 항체 반응에 대한 연령의 영향을 도시한 것이다.

도 106: 연구 코호트에서 중화 항체 반응 및 응답자의 비율을 도시한 것이다.

도 107: 5×10^{10} vp 백신 그룹 및 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대한 역 누적 분포 곡선을 도시한 것이다.

도 108: ELISA에 의해 측정된 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체 반응의 그래픽 표현.

도 109: 29일째에 결합 항체 반응에 대한 연령의 영향을 도시한 것이다.

도 110: ELISA에 의해 측정된 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체 반응의 그래픽 표현.

도 111: 5×10^{10} vp 백신 그룹 및 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대한 역 누적 분포 곡선을 도시한 것이다.

도 112: 각각, 0.734 및 0.72의 스피어만 상관 계수와 함께, wtVNA 역가가 15일 및 29일 둘 다에서 ELISA 역가와 고도로 상관관계가 있음을 보여준다.

도 113: Th2 사이토카인이 아닌, $IFN\ \gamma$ 및/또는 IL-2(Th1)를 발현하고 IL -4 및/또는 IL-5/IL-13 및 CD40L(Th2)을 발현하는 CD4+ T 세포의 백분율을 나타낸다.

도 114: 조합 요법 프로파일을 나타낸다.

도 115: SARS-CoV-2 S 펩티드 자극에 반응하여 $IFN\ \gamma$ 및/또는 IL-2를 생산하는 CD8+ T 세포에 대한 기술 통계를 보여준다.

도 116: 조합 요법 프로파일을 나타낸다.

도 117: 성체 붉은털 원숭이의 1회 및 2회 용량 Ad26.COV2.S 백신 요법에 대한 SARS-CoV-2 특이적 체액성 면역 반응. (도 117A) 스파이크(S) 단백질 결합 항체 수준은 코팅 항원으로서 포유동물 세포에서 생산된 삼량체, 가용성 안정화된 S 단백질을 사용하여 인간 샘플에 대한 적격 ELISA로 시간 경과에 따라 측정되었다. 개별 동물 수준은 회색 점으로 표시되고 회색 선으로 연결된 한쌍의 측정값으로 표시된다. 그룹당 결합 항체 반응의 기하 평균 역가(GMT)는 빨간색 선으로 표시된다. 점선은 검출 하한(LLOD) 및 정량 하한(LLOQ)을 나타낸다. (도 117B) S 단백질 중화 항체 수준은 SARS-CoV-2의 S 당단백질을 보유하고 변형된 수포성 구내염 바이러스(VSV ΔG) 골격으로부터 제조된 유사형 바이러스 입자를 사용하여 인간 샘플에 대한 적격 psVNA로 시간 경과에 따라 측정되었다. 중화 항체 반응은 50% 중화가 달성되는 샘플 희석의 역수로 측정된다(IC_{50}). 개별 동물 수준은 회색 점으로 표시되고 회색 선으로 연결된 한쌍의 측정값으로 표시된다. 그룹당 중화 항체 반응의 GMT는 빨간색 선으로 표시된다. 점선은 LLOD 및 LLOQ를 나타낸다. (도 117C) 모의 대조군 및 0주차(기준선)를 제외한 모든 그룹 및 시점에 대한 동물당 S-특이적 결합 항체 수준과 중화 항체 역가 사이의 상관관계. 점선은 각 분석에 대한 LLOD를 나타낸다.

도 118A-118C: 늙은 붉은털 원숭이의 예방접종 후 SARS-CoV-2 특이적 체액성 및 세포성 면역 반응. (도 118A) 스파이크(S) 단백질 결합 항체 수준은 코팅 항원으로서 포유동물 세포에서 생산된 삼량체, 가용성 안정화된 S 단백질을 사용하여 인간 샘플에 대한 적격 ELISA로 시간 경과에 따라 측정되었다. 개별 동물 수준은 회색 점으로 표시되고 회색 선으로 연결된 한쌍의 측정값으로 표시된다. 그룹당 결합 항체 반응의 기하 평균 역가(GMT)는 빨간색 선으로 표시된다. 점선은 검출 하한(LLOD) 및 정량 하한(LLOQ)을 나타낸다. (도 118B) wtVNA에 의해 측정된 시간 경과에 따른 SARS-Cov-2 중화 항체 역가. 개별 동물 수준은 회색 점으로 표시되고 회색 선으로 연결된 한쌍의 측정값으로 표시된다. 그룹별 GMT는 빨간색 선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. (도 118C) 모의 대조군 및 0주차를 제외한 모든 그룹 및 시점에 대한 동물당 S-특이적 결합 항체 수준과 중화 항체 역가 간의 상관관계. 점선은 각 분석에 대한 LLOD를 나타낸다.

도 119A-119C: 늙은 붉은털 원숭이의 백신접종 후 SARS-CoV-2 특이적 세포 면역 반응. (도 119A) 표시된 시점에서 $IFN-\gamma$ /IL-4 이중 색상 ELISpot으로 측정된 스파이크(S) 단백질 특이적 T 세포 반응. 그룹당 기하 평균 역가(GMT) 반응은 수평선으로 표시된다. 0 이하의 배경 빼기 카운트를 갖는 샘플은 점선으로 표시된, 시각화 목적을 위해 10으로 설정되었다. (도 119B) 표시된 시점에서 세포내 사이토카인 염색에 의해 측정된 스파이크(S) 단백질-특이적 T 세포 반응. 사이토카인을 발현하는 CD4+CD69+ T 세포의 빈도. 그룹당 기하 평균 역가(GMT) 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 기술 임계값을 나타낸다. 열린 기호는 기술 임계값에 있는 샘플을 나타낸다. (도 119C) Th1($IFN-\gamma$ 또는 IL-2) 또는 Th2(IL-4, IL-5, IL-13) 사이토카인을 발현하는 CD4+CD69+ T 세포의 비율. 그룹당 기하 평균 역가(GMT) 반응은 수평선으로 표시된다. 열린 기호는 값이 Th1, Th2를 발현하는 세포 또는 임의의 사이토카인이 기술적 임계값에 있는지 여부를 나타낸다. 수평 점선은 시각화를 위해 1의 비율로 설정되었다.

도 120: 표시된 시점에서 세포내 사이토카인 염색에 의해 측정된 스파이크(S) 단백질 특이적 T 세포 반응. 사이토카인을 발현하는 CD8+CD69+ T 세포의 빈도. 그룹당 기하 평균 역가(GMT) 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 기술 임계값을 나타낸다. 열린 기호는 기술 임계값에 있는 샘플을 나타낸다.

도 121A-121D: 기준선 및 백신접종 후 29일째에 모든 참가자 중에서, 및 일정에 따라 코호트 1a(18-55세)(도 121A) 및 코호트 3(>65세)(도 121B)의 경우 이용 가능한 57일 및 71일에 ELISA(ELISA Units per mL[EU/mL])에 의해 측정된 혈청 내 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합 항체의 기하 평균 역가(GMT - 수평 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 표시됨). 점선은 분석의 정량 하한(LLOQ) 및 정량 상한(ULOQ)을 나타내고, 오차 막대는 95% 신뢰 구간(CI)을 나타낸다. LLOQ 미만의 값에 대해 LLOQ/2 값이 표시되었다.

일정에 따라 코호트 1a(18-55세)(도 121C) 및 코호트 3(>65세)(도 121D) 참가자의 서브세트 중에서, 기준선 및 백신접종 후 29일, 57일 및 71일에, 50% 중화 분석(IC_{50} Log GMT - 수평 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 표시됨)으로 측정된 혈청 SARS-CoV-2 중화 항체(wtVNA)의 Log GMT. 점선은 백신 샘플에 사용된 현재 사전 희석으로 실행된 분석의 LLOQ 및 ULOQ를 나타내고, 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. LLOQ 미만의 값에 대해 LLOQ/2 값이 표시되었다.

도 122A-122F: 80% 중화 분석에 의해 측정된, 혈청 SARS-CoV-2 중화 항체(wtVNA)의 GMT 로그.

(IC_{80} Log GMT - 각 시점 아래의 검은색 점과 숫자로 설명), 코호트 1a(18-55세)에서 기준선과 백신접종 후 29, 57 및 71일에, 그리고 접종 코호트 3(>65세)의 백신접종 후 1일, 15일 및 29일에 일정에 따라 참가자 하위 집합

중에서.

도 123: Ad26과 SARS-CoV-2 중화 항체 역가 간의 상관관계 플롯: 기준선 Ad26 VNA 기준선 대 wtVNA 29일, 및 57일의 Ad26 VNA 대 71일의 wtVNA

도 124A-124C: Th1(IFN- γ 및/또는 IL-2, IL-4, IL-5 및 IL-13 아님)(도 124A) 및 Th2(IL-4 및/또는 IL-5)의 발현 및/또는 IL-13 및 CD40L)(도 124B) CD4+ T 세포에 의한 사이토카인은 세포내 사이토카인 염색(ICS)에 의해 측정되었다. 일정에 따라, 코호트 1a(18-55세) 및 코호트 3(>65세)로부터의 참가자 하위 집합에서 기준선과 백신접종 후 15일 동안의 말초 혈액 단핵 세포의 SARS-CoV-2 S 단백질 펩티드 풀에 대한 중앙값(가로 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 설명됨) 및 개별 ICS 반응이 제공된다. Y축은 Th1 또는 Th2 사이토카인에 대해 양성인 T 세포의 백분율을 나타낸다. 점선은 LLOQ를 나타낸다. LLOQ 미만의 값은 LLOQ/2로 표시된다.

(도 124C) CD8+ T 세포에 의한 IFN- γ 및/또는 IL-2 사이토카인의 발현을 ICS로 측정하였다. 일정에 따라, 코호트 1a(18-55세) 및 코호트 3(>65세)로부터의 참가자 하위 집합에서 기준선과 백신접종 후 15일 동안의 말초 혈액 단핵 세포에서 SARS-CoV-2 S 단백질 펩티드 풀에 대한 중앙값(가로 막대 및 각 시점 아래의 숫자로 설명됨) 및 개별 ICS 반응이 제공된다. Y-축은 IFN- 및/또는 IL-2 사이토카인에 대해 양성인 CD8+ T 세포의 백분율을 나타낸다. 점선은 LLOQ를 나타낸다. LLOQ 미만의 값은 LLOQ/2로 표시된다.

도 125A-125B: sPER.C6 및 PER.C6 TetR 세포에서 Ad26NCOV030(JNJ 78436735) 및 Ad26NCOV028 정제 물질의 상대적 생산성.

A). sPER.C6 세포 B) sPER.C6 TetR 세포. 세포들을 Ad26 백터의 정제된 물질(70 또는 300 VP/세포)과 함께 진탕 플라스크에서 형질도입하였다. 감염 후 0, 1, 2, 3 및 4일에 샘플을 채취하고, 백터 입자 농도를 VP-qPCR로 측정했다. 표준 대조(Ad26.ZEBOV) 및 낮은 대조(26ZIK001). VP, 바이러스 입자; qPCR, 정량적 중합효소 연쇄 반응; TetR, 테트라사이클린 억제제.

도 126A-126E: SARS-CoV-2 챌린지 용량의 적정 및 시리아 햄스터의 조직병리학 특성화. 시리아 햄스터(그룹당 N = 12)에 10^2 , $10^{3.3}$, $10^{4.6}$ 또는 $10^{5.9}$ TCID₅₀ SARS-CoV-2 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020을 비강에 접종하거나 Vero E6- 상층액을 모의 접종했다. 매일 이후 면봉을 채취하고, 2, 3, 4, 7일 p.i, 그룹당 3마리의 햄스터를 희생시키고 바이러스 분석 및 조직병리학을 위해 코와 폐 조직을 수집했다. (도 126A) 폐 조직, (도 126B) 코 조직, 및 (도 126C) 이후 면봉 면봉에서 복제 적격 바이러스 부하를 Vero E6 세포에 대한 TCID₅₀ 검정에 의해 결정하였다. LLOD는 조직의 그램 또는 밀리리터당 동물당 계산되었으며, LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. (도 126D) 폐 조직을 분석하고 폐포염, 폐포 손상, 폐포 부종, 폐포 출혈, II형 폐세포 증식, 기관지염, 세기관지염, 기관지주위 및 혈관주위 커핑의 존재 및 중증도에 대해 점수를 매겼다. 점수 합계는 LRT 질병 매개변수의 합계로 표시된다 (잠재적 범위: 0 - 24). (도 126E) 코 조직을 분석하고 비염의 중증도에 대해 0 내지 3의 척도로 점수를 매겼다. 점선은 조직병리학의 최소 및 최대 점수를 나타낸다. 그룹당 중앙값 반응은 수평선으로 표시되고 패널 c의 오차 막대는 범위를 나타낸다. p.i = 접종 후; LLOD = 검출 하한; LRT = 하기도; N = 동물의 수; TCID₅₀/g = 조직 그램당 50% 조직 배양 감염 용량; TCID₅₀/ml = 밀리리터 샘플당 50% 조직 배양 감염 용량; vp = 바이러스 입자.

도 127A-127C: 시리아 햄스터에서 1회 및 2회 용량 Ad26.COV2.S 백신 요법에 의해 유발된 SARS-CoV-2 중화 항체 반응. (도 127A) 시리아 햄스터를 Ad26 기반 백신 후보물질 10^9 또는 10^{10} VP(용량 수준당 N=12)로, 또는 대조군으로서 유전자 삽입이 없는 Ad26 백터의 10^{10} vp로 면역화시켰다(Ad26.empty, N=6). 면역화 4주 후 그룹당 절반의 햄스터가 동일한 Ad26 기반 백신 후보물질로 두번째 면역화를 받았다(그룹당 N=6). (도 127B) SARS-CoV-2 중화 역가는 Vero E6 세포에 대한 SARS-CoV-2의 세포변성 효과의 억제를 결정하는 야생형 VNA에 의해 용량 1 및 (도 127C) 용량 2후 4주 후에 측정되었다. Ad26.Empty로 면역화된 시리아 햄스터의 혈청을 음성 대조군 샘플에 대해 2개의 그룹으로 모았다. 그룹당 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 LLOD에 열린 기호로 표시된다. CPE = 세포변성 효과; LLOD = 탐지 하한; p.i = 접종 후; VNA = 바이러스 중화 분석; VP = 바이러스 입자.

도 128A-128C: 시리아 햄스터에서 1회 및 2회 용량 Ad26 백신 요법에 의해 유발되, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합 항체 반응, 및 중화 항체 반응과의 비율. 시리아 햄스터를 Ad26 기반 백신 후보물질 Ad26.S, Ad26.dTM.PP 또는 Ad26.COV2.S의 10^9 또는 10^{10} VP로, 또는 대조군으로서 유전자 삽입이 없는 Ad26 백터의 10^{10}

vp(Ad26.empty). 면역화 4주 후 그룹당 절반의 햄스터가 동일한 Ad26 기반 백신 후보물질로 두번째 면역화를 받았다 (그룹당 N=6). 1회 면역화 후 2주 및 4주 및 2차 면역화 후 1, 2 및 4주(각각 5주, 6주 및 8주)에 혈액 샘플을 수집하고 혈청학적 분석을 위해 혈청을 분리했다. (도 128A) 2회 면역(그룹당 N=6)을 받은 햄스터의 SARS-CoV-2 스파이크 단백질-특이적 항체 결합 역가를 ELISA로 측정하였다. (도 128B) 중화 역가는 용량 1(1회 예방접종을 받은 햄스터, 그룹당 N=6) 및 (도 128C) 용량 2(2회 예방접종을 받은 햄스터, 그룹당 N=6) 후 4주 후에 측정되었다. 결합 항체에 대한 SARS-CoV-2 중화 항체의 비율은 wtVNA에 의해 측정된 항체 역가를 ELISA에 의해 측정된 항체 역가로 나누어 계산하였다. 중화 역가가 LLOD 이하인 동물은 열린 기호로 표시된다. 그룹당 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. LLOD = 검출 하한; ELISA = 효소 결합 면역흡착 분석법; wtVNA = 야생형 바이러스 중화 분석; VP = 바이러스 입자.

도 129A-129C: SARS-CoV-2 스파이크 단백질 결합 항체 반응 및 중화 항체 반응은 뉴질랜드 흰토끼에서 2회 용량 Ad26 백신 요법에 의해 유도되었다. 뉴질랜드 흰 토끼를 5×10^9 vp 또는 5×10^{10} vp Ad26.S, Ad26.dTM.PP, Ad26.COV2.S 또는 식염수 2-용량 요법으로 근육내 면역화시켰다(도 129A). 혈청은 면역화 전(-3일) 및 14, 21, 35, 42, 56, 63, 70, 84일 및 희생 시에(99-101일, 그래프에서 100일로 도시됨) 샘플링되었다. (도 129B) SARS-CoV-2 스파이크 단백질-특이적 항체 결합 역가를 ELISA에 의해 측정하였다. (도 129C) 중화 역가는 14일, 35일, 56일, 70일 및 희생 시에 측정되었다. 그룹당 중앙값 반응은 가로선으로 표시되고 세로선은 그룹 범위를 나타낸다. ELISA = 효소 결합 면역흡착 분석법; wtVNA = 야생형 바이러스 중화 분석; LLOQ = 자격의 하한; ULOQ = 자격의 상한; LLOD = 검출 하한; VP = 바이러스 입자.

도 130A-130F: Ad26 기반 백신 후보물질로 면역된 시리아 햄스터에서 SARS-CoV-2 바이러스 복제에 대한 보호. 시리아 햄스터는 Ad26.S, Ad26.dTM.PP, Ad26.COV2.S 또는 Ad26.empty(SARS-CoV-2 항원을 코딩하지 않는 Ad26 벡터)의 1회 용량 요법과 2회 용량 요법으로 근육내 면역화시켰다. 햄스터는 용량 1(4주) 또는 용량 2후 4주(8주) 후에 10^2 TCID₅₀ SARS-CoV-2 균주 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020으로 비강내 접종을 받았다. (도 130A, 130B) 우측 폐 조직 및 (도 130C, 130D) 우측 비갑개를 바이러스 부하 분석을 위해 4일 접종 단계의 끝에 수확하였다. 복제 가능 바이러스는 TCID₅₀ 분석에 의해 측정되었다. (도 130E, 130F) 인후 면봉 샘플을 접종 후 매일 채취하고 4일 추적 관찰 동안 곡선 아래 바이러스 부하 면적을 TCID₅₀ /ml x 일로 계산하였다. 그룹당 바이러스 부하 중앙값은 수평선으로 표시된다. LLOD는 동물별로 계산되었으며 LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 LLOD에 열린 기호로 표시된다. Ad26.S, Ad26.dTM.PP 및 Ad26.COV2.S 그룹 간에 용량 수준에 따라 비교가 수행되었으며 Mann-Whitney U-검정에 의해 Ad26.empty 그룹이 수행되었다. 별표로 표시된 통계적 차이: *: p<0.05; **: p<0.01.

LLOD = 검출 하한; TCID₅₀ /g = 조직 그램당 50% 조직 배양 감염 용량; TCID₅₀/ml = ml 샘플당 50% 조직 배양 감염 용량; VP = 바이러스 입자.

도 131A-131D: Ad26 기반 백신 후보물질로 면역된 시리아 햄스터의 폐 조직에서 SARS-CoV-2 IHC 및 조직 병리학에 대한 보호. 시리아 햄스터는 Ad26.S, Ad26.dTM.PP, Ad26.COV2.S 또는 Ad26.empty(SARS-CoV-2 항원을 코딩하지 않는 Ad26 벡터)의 1회 용량 요법과 2회 용량 요법으로 근육내 면역화시켰다. 햄스터는 10^2 TCID₅₀ SARS-CoV-2 균주 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020을 투여 1 후 4주(4주), 또는 투여 2 후 4주(8주)에 비강내 접종했다. 면역조직화학적 SARS-CoV-NP 염색 및 조직병리학 분석을 위해 접종 4일 후 좌측 폐 조직을 분리하였다. 기술적 결합으로 인해 Ad26.Empty 1회 투여량으로 면역된 햄스터 8마리 중 2마리의 조직만 분석할 수 있었다. (도 131A 및 131B) SARS-CoV-2 NP의 존재는 면역조직화학적 염색에 의해 결정되었다. (도 131C 및 131D) 폐 조직은 폐포염, 폐포 손상, 폐포 부종, 폐포 출혈, II형 폐세포 증식, 기관지염, 세기관지염, 기관지주위 및 혈관주위 커핑의 존재 및 중증도에 대해 점수를 매겼다. 점수의 합은 LRT 질병 매개변수의 합으로 표시된다. 그룹당 중앙값은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. 패널 c를 제외하고, Mann-Whitney U-검정에 의한 Ad26.Empty 그룹과 함께 용량 수준에 따라 백신 그룹 간에 비교가 수행되었다. 별표로 표시된 통계적 차이: *: p<0.05; **: p<0.01. LLOD = 검출 하한; VP = 바이러스 입자; NP = 뉴클레오펙시드 단백질; IHC = 면역조직화학; LRT = 하부 호흡기.

도 132A-132D: Ad26 기반 백신 후보물질로 면역된 시리아 햄스터의 비강 조직에서 SARS-CoV-2 IHC 및 조직 병리학에 대한 보호. 시리아 햄스터를 Ad26.S, Ad26.dTM.PP, Ad26.COV2.S 또는 Ad26.empty(SARS-CoV-2 항원을 코딩하지 않는 Ad26 벡터)의 1회 용량 요법과 2회 용량 요법으로 근육내 면역시켰다. 햄스터는 10^2 TCID₅₀ SARS-CoV-2

균주 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020을 투여 1 후 4주(4주), 또는 투여 2 후 4주(8주)에 비강내 접종했다. 면역조직화학적 SARS-CoV-NP 염색 및 조직병리학 분석을 위해 접종 4일 후 왼쪽 비강 조직을 분리하였다. 기술적 결함으로 인해 Ad26.Empty 1회 투여량으로 면역된 햄스터 8마리 중 5마리의 조직만 분석할 수 있었다. (도 132A 및 132B) SARS-CoV-NP의 존재는 면역조직화학적 염색에 의해 결정되었다. (도 132C 및 132D) 비염의 중증도에 대해 비강 조직의 점수를 매겼다.

그룹당 중앙값은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. Mann-Whitney U-검정에 의해 Ad26.Empty 그룹을 사용하여 용량 수준에 따라 백신 그룹 간에 비교를 수행했다. 별표로 표시된 통계적 차이: *:p<0.05; **:p<0.01. LLOD = 검출 하한; VP = 바이러스 입자; NP = 뉴클레오패시드 단백질; IHC = 면역조직화학.

도 133A-133D: 햄스터의 면역원성 및 폐 바이러스 부하에 대한 Ad26.COV2.S의 용량 반응성. 시리아 햄스터는 그룹당 10^7 , 10^8 , 10^9 또는 10^{10} VP의 Ad26.COV2.SN=8, 또는 10^{10} VP Ad26.Irr(SARS-CoV-2 항원을 코딩하지 않는 Ad26 벡터, N=8)로 근육내 면역시켰다. 1회 면역화 4주 후, SARS-CoV-2 스파이크 단백질-특이적 항체 결합 역가 (도 133A) 및 SARS-CoV-2 중화 항체(도 133B)를 측정하였다. 그룹당 항체 중앙값 반응은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. LLOD 또는 그 이하의 반응을 보이는 동물을 LLOD에 놓고 열린 기호로 표시한다. 햄스터는 면역화 4주 후(4주) 10^2 TCID₅₀ SARS-CoV-2 균주 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020으로 비강내 접종을 받았다. 바이러스 분석 및 면역조직화학을 위해 접종 4일 후 우측 폐 조직을 분리하였다. (도 133C) 폐 바이러스 부하는 Vero E6 세포에 대한 TCID₅₀ 분석에 의해 결정되었다. 그룹당 바이러스 부하 중앙값은 수평선으로 표시된다. LLOD는 동물별로 계산되었으며 LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. (도 133D) SARS-CoV-2 NP의 존재는 면역조직화학적 염색에 의해 결정되었다. Mann-Whitney U-검정에 의해 Ad26.Irr 그룹과 Ad26.COV2.S 용량 수준 그룹 간에 비교가 수행되었다. 별표로 표시된 통계적 차이: *:p<0.05; **:p<0.01; ***:p<0.001. Ad26.Irr = SARS-CoV-2 항원을 코딩하지 않는 Ad26 벡터; LLOD = 검출 하한; N = 동물의 수; TCID₅₀/g = 조직 그램당 50% 조직 배양 감염 용량; VP = 바이러스 입자; NP = 뉴클레오패시드 단백질.

도 134: SARS-CoV-2로 접종된 Ad26 면역화된 시리아 햄스터에서 VAERD의 징후가 없음. 10^2 TCID₅₀ SARS-CoV-2(그룹당 N = 8)로 IN 접종 4일 후, a) 폐 조직을 분리하고 존재 여부, 폐포염의 중증도, 폐포 손상, 폐포 부종, 폐포 출혈, 유형 II 폐포 세포 증식, 기관지염, 세기관지염, 기관지주위 및 혈관주위 커핑에 대해 점수를 매겼다. 점수의 합은 LRT 질병 매개변수의 합으로 표시된다. b) 접종 4일 후, 코 조직을 분리하고 염증(비염)의 중증도에 대해 점수를 매겼다.

수평선은 조직병리가 없음을 나타내는 0의 병리학 점수를 나타낸다. 빨간색 기호는 돌발성 폐 바이러스 부하(>10₂ TCID₅₀/g)가 있는 햄스터의 샘플을 나타낸다. Mann-Whitney U-검정에 의해 Ad26.Irr 그룹과 Ad26.COV2.S 용량 수준 그룹 간에 비교가 수행되었다. 별표로 표시된 통계적 차이: *:p<0.05; **:p<0.01; ***:p<0.001. Ad26.Irr = SARS-CoV-2 항원을 코딩하지 않는 Ad26 벡터; LRT = 하기도; N = 동물의 수; VP = 바이러스 입자.

도 135A-135D: 결합 및 중화 항체는 보호와 상관관계가 있다. 백신 작제물당 보호는 백신 요법 및 용량 수준에 관계없이, 폐 조직에서 10^2 TCID₅₀/g 미만의 바이러스 부하로 정의되었다(도 129A 및 B, 및 도 133C 참조). 시리아 햄스터는 Ad26.S 또는 Ad26.dTM.PP의 10^9 또는 10^{10} VP(작제물 당 N=24), 또는 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} VP Ad26.CoV.S(N=56)로 1회 또는 2회 면역시켰다. 햄스터에게 10^2 TCID₅₀ SARS-CoV-2를 접종하고, 4일 후 폐 조직의 바이러스학적 분석을 위해 희생시켰다. 바이러스 접종 전에 혈청 샘플을 (도 135A) 항체 결합 역가 및 (도 135B) 바이러스 중화 항체에 대해 분석하였다. 그룹당 항체 반응 중앙값은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. (도 135C) 풀링된 요법 및 Ad26.COV2.S의 용량 수준으로부터 결합 및 중화 항체 역가의 Firth 보정으로 보호 확률 로지스틱 회귀 모델을 작제한다. 점선은 95% 신뢰 구간을 나타낸다. LLOD = 검출 하한; N = 동물의 수; TCID₅₀/g = 조직 그램당 50% 조직 배양 감염 용량; VP = 바이러스 입자.

도 136A-136C: Ad26.COV2.S 백신접종 후 결합 및 중화 항체의 신속한 유도. (도 136A) ELISA에 의한 S-특이적 결합 항체, (도 136B) ELISA에 의한 RBD-특이적 결합 항체, 및 (도 136C) 고용량의 수용자에서 1일 및 8일차에 슈도바이러스 중화 항체(psVNA) (HD) 및 저용량(LD) Ad26.COV2.S 또는 위약(PL). 빨간색 막대는 기하 평균 역가(GMT)를 반영한다. P 값은 양측 Mann-Whitney 검정을 반영한다.

도 137A-137B: Ad26.COV2.S 백신접종 후 결합 및 중화 항체의 동역학 및 크기. (A) ELISA에 의한 S- 및 RBD-특

이적 결합 항체 및 (B) Ad26.COV2.S 백신접종 후 SARS-CoV-2 슈도바이러스 중화 항체(psVNA) 및 Ad26 바이러스 중화 항체(Ad26 VNA) 반응. LD, 저용량; HD, 고용량; PL, 위약. 빨간색 막대는 기하 평균 역가(GMT)를 반영한다. 점선은 정량의 하한을 나타낸다.

도 138: 체액성 면역 반응의 상관관계. 29일째 $\log_{10}$ S-특이적 ELISA 역가, $\log_{10}$ RBD- 특이적 ELISA 역가 및 $\log_{10}$ 중화 항체(NAb) 역가의 상관관계. P 및 R 값은 양측 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 139A-139B: Ad26.COV2.S 백신접종 후 항체 교차 반응성. 전기화학발광 분석법(Meso Scale Discovery SARS-CoV-2 IgG 패널 2; K15369U-2)은 (도 139A) SARS-CoV-2 및 SARS-CoV-1뿐만 아니라 (도 139B) Ad26.COV2.S 백신 접종 후 CoV-229E, CoV-HKU1, CoV-NL63 및 CoV-OC43로부터 S 단백질에 대한 결합 항체 반응을 평가. LD, 저용량; HD, 고용량; PL, 위약. 빨간색 막대는 기하 평균 응답을 반영한다. 점선은 정량의 하한을 나타낸다.

도 140A-140B: Ad26.COV2.S 백신접종 후 세포 면역 반응의 동역학 및 크기. (도 140A) IFN- γ 및 IL-4 ELISPOT 반응 및 (도 140B) Ad26.COV2.S 백신접종 후 ICS 검정에 의한 IFN- γ 중심 기억 CD27+ CD45RA-CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응. ICS 분석은 71/85일에 충분한 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 가진 참가자의 하위 집합에서 수행되었다. SFC, 반응 형성 세포; LD, 저용량; HD, 고용량; PL, 위약. 빨간색 막대는 기하 평균 응답을 반영한다. 점선은 정량의 하한을 나타낸다.

도 141: 세포 및 체액성 면역 반응의 상관관계. $\log_{10}$ ELISPOT 반응과 $\log_{10}$ S-특이적 ELISA 역가, $\log_{10}$ RBD-특이적 ELISA 역가, 및 29일째의 $\log_{10}$ 중화 항체(NAb) 역가와의 상관관계. P 및 R 값은 양면 Spearman 순위 상관 테스트를 반영한다.

도 142: 백신접종 후 최소 1일에 발병한 중등도에서 중증/위중 COVID-19 사례의 분자적으로 확인된 누적 발생률, 전체 분석 세트.

도 143: Serostatus에 의한 29일까지 백신접종 후 최소 1일에 발병한 중등도에서 중증/위중 COVID-19 사례의 분자적으로 확인된 누적 발생률; 전체 분석 세트.

도 144: 백신접종 후 최소 1일에 발병한 분자적으로 확인된 중증/위중 COVID-19 사례의 누적 발생률, 전체 분석 세트.

도 145: 감염의 힘. 다른 국가의 위약 COVID-19 발병률.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 인용된 값의 $\pm 10\%$ 를 의미한다.

"아데노바이러스 벡터" 및 "아데노바이러스성 벡터"라는 용어는 상호교환적으로 사용되며 관심 폴리뉴클레오티드(예: 2019-nCoV 면역원을 코딩하는 폴리뉴클레오티드)를 상기 폴리뉴클레오티드가 후속적으로 발현되는 진핵 세포에 삽입하도록 설계된 유전적으로 조작된 아데노바이러스를 의미한다. 바이러스 벡터로 사용될 수 있는 아데노바이러스의 예는 혈청형 Ad2, Ad5, Ad11, Ad12, Ad24, Ad26, Ad34, Ad35, Ad40, Ad48, Ad49, Ad50, Ad52 (예: RhAd52), Ad59(예를 들어, RhAd59), 및 Pan9(AdC68로도 알려짐)을 가진 것들, 또는 이들로부터 유래되는 것들이며; 이들 벡터는 예를 들어 인간, 침팬지 또는 붉은털원숭이 아데노바이러스로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아데노바이러스는 Ad26이다.

"에쥬번트"라는 용어는 다른 제제(예: 백신)의 효과를 변화시키는 약리학적 또는 면역학적 제제를 말하며, 그 자체로 주어졌을 때 직접적인 효과는 거의 없다. 이들은 주입된 이물질을 최소한으로 유지하면서 공급된 항원에 대한 수용자의 면역 반응을 향상시키기 위해 종종 백신에 포함된다.

본원에 사용된 "투여하는"은 약제학적 조성물(예를 들어, 면역원성 조성물(예를 들어, 백신(예를 들어, 우한 코로나바이러스(2019-nCoV) 백신)))의 투여량을 대상체에게 제공하는 방법을 의미한다. 본원에 기재된 방법에 사용된 조성물은 예를 들어 근육내, 정맥내, 피내, 경피, 동맥내, 복강내, 병변내, 두개내, 관절내, 전립선내, 흉막내, 기관내, 비강내, 유리체내, 질내, 직장내, 국소, 종양내로 투여될 수 있다., 복막, 피하, 결막하, 방광내, 점막, 심낭내, 배꼽내, 안내, 경구, 국소, 국소, 흡입, 주사, 주입, 연속 주입, 국소 관류 목욕 표적 세포 직접, 카테터, 세척, 위관 영양법, 크림 또는 지질 조성물로 투여될 수 있다. 바람직한 투여 방법은 다양

한 인자(예를 들어, 투여되는 조성물의 성분 및 치료되는 상태의 중증도)에 따라 달라질 수 있다.

- [0062] 용어 "항체" 및 "면역글로불린(Ig)"은 가장 넓은 의미에서 상호교환적으로 사용되며 모노클로날 항체(예: 전장 또는 온전한 모노클로날 항체), 폴리클로날 항체, 다가 항체, 다중특이성 항체(예: 이중특이성 항체, 원하는 생물학적 활성을 나타내기 때문에)가 있으며 특정 항체 단편을 포함할 수도 있다. 항체는 일반적으로 "경쇄"와 "중쇄"를 모두 포함한다. 임의의 척추동물 중에서 유래한 항체(면역글로불린)의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여, 카파(κ) 및 람다(λ)라고하는 두 가지 명확하게 구별되는 유형 중 하나로 지정될 수 있다. 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 다른 부류로 할당될 수 있다. 면역글로불린에는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5가지 주요 부류가 있으며, 이들 중 몇 가지는 하위 부류(아이스타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 더 나누어질 수 있다. 면역글로불린의 다른 부류에 해당하는 중쇄 불변 도메인을 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 라고 한다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 배열은 잘 알려져 있다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "코돈"은 특정 아미노산 또는 번역을 위한 시작 또는 중지 시그널을 지정하는 주어진 메신저 RNA 분자 또는 DNA의 코딩 가닥에서 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 염기의 임의의 그룹을 의미한다. 코돈이라는 용어는 또한 DNA 가닥의 염기 삼중항을 나타낸다.
- [0064] 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, "포함하다(comprise)"라는 단어 또는 "포함하다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 명시된 정수 또는 정수 그룹의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수 또는 정수 그룹의 배제가 아님을 알아야 한다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "회복기"는 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV)에서 회복되었거나 회복 중인 대상체를 지칭한다. "회복기 인간 코호트"는 공통 특성(예: 성별, 연령, 체중, 병력, 인종, 민족 또는 환경)을 공유하고 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV)으로부터 회복되었거나 회복중인 인간의 그룹을 지칭한다. 바람직하게는, 회복기 인간 코호트는 2019-nCoV 감염 위험이 있거나 코로나바이러스 감염에 취약한 것으로 의심되는 대상체와 공통 특성을 공유한다. 바람직하게는 회복기 인간의 샘플은 기록된 회복 후 적어도 7일 후에 얻어진다(예: 음성 비강 면봉으로 결정).
- [0066] 용어 "엑토도메인" 및 "세포의 도메인"은 막횡단 도메인을 넘어 세포의 공간으로 확장되는 코로나바이러스 스파이크 폴리펩티드의 부분을 지칭한다. 엑토도메인은 하나 이상의 코로나바이러스 수용체(예: ACE2)에 대한 스파이크 폴리펩티드의 결합을 매개한다. 예를 들어, 엑토도메인은 스파이크 폴리펩티드의 S1 도메인(예를 들어, SEQ ID NO: 4) 및 RBD(예를 들어, SEQ ID NO: 5)를 포함한다.
- [0067] "유전자 전달 비히클"은 삽입된 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포로 운반할 수 있는 임의의 분자로 정의된다. 유전자 전달 비히클의 예는 리포솜, 천연 폴리머 및 합성 폴리머를 포함한 생체적합성 폴리머; 지단백질; 폴리펩티드; 다당류; 지질다당류; 인공 바이러스 외피; 금속 입자; 및 박테리아, 또는 바이러스, 예를 들어 배콜로바이러스, 아데노바이러스 및 레트로바이러스, 박테리오파지, 코스미드, 플라스미드, 진균 벡터 및 다양한 진핵 및 원핵 숙주에서의 발현에 대해 기술된 당업계에서 일반적으로 사용되는 기타 제조법 비히클을 포함하며, 유전자 치료뿐만 아니라 단순 단백질 발현에도 사용될 수 있다.
- [0068] 본원에서 사용된 "유전자 전달", "유전자 전달(transfer)" 등은 도입에 사용된 방법과 상관없이, 외인성 폴리뉴클레오타이드(때때로 "이식유전자"라고도 함)를 숙주 세포에 도입하는 것을 지칭하는 용어이다. 이러한 방법에는 예를 들어 벡터-매개 유전자 전달(예를 들어, 바이러스 감염/형질감염 또는 다양한 기타 단백질-기반 또는 지질-기반 유전자 전달 복합체)과 같은 다양한 기술뿐만 아니라 "네이키드(naked)" 폴리뉴클레오타이드의 전달을 용이하게 하는 기술 (예: 전기천공, "유전자 총" 전달 및 폴리뉴클레오타이드의 도입에 사용되는 다양한 기타 기술)이 있다.
- [0069] 도입된 폴리뉴클레오타이드는 숙주 세포에서 안정적으로 또는 일시적으로 유지될 수 있다. 안정적인 유지는 일반적으로 도입된 폴리뉴클레오타이드가 숙주 세포와 양립할 수 있는 복제 기원을 함유하거나 염색체의 레플리콘(예를 들어, 플라스미드) 또는 핵 또는 미토콘드리아 염색체와 같은 숙주 세포의 레플리콘으로 통합되는 것을 필요로 한다. 다수의 벡터는 포유동물 세포로의 유전자 전달을 매개할 수 있다.
- [0070] "유전자 생성물"은 유전자로부터 전사된 mRNA 또는 기타 핵산(예: 마이크로RNA), 뿐만 아니라 이들 mRNA로부터 번역된 폴리펩티드를 포함하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 유전자 생성물은 바이러스(예를 들어, 2019-nCoV)로부터 유래하고, 예를 들어 본원에 기재된 바이러스 단백질 또는 그의 단편 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다.

- [0071] "이중 핵산 분자"는 폴리뉴클레오티드 또는 벡터에 통합될 수 있는 바이러스와 같은 병원성 유기체로부터 유도되거나 수득된 단백질을 코딩할 수 있는 뉴클레오티드 서열을 의미한다. 이중 핵산은 또한 면역을 유도하도록 작제된 면역원성 에피토프와 같은 합성 또는 인공 단백질을 코딩할 수 있다. 이중 핵산 분자의 예는 코로나바이러스(예를 들어, 2019-nCoV)로부터 유래된 하나 이상의 면역원성 펩티드 또는 폴리펩티드를 코딩하는 것이다. 이중 핵산 분자는 이중 핵산 분자가 혼입된 폴리뉴클레오티드 또는 벡터에서 발견되는 다른 핵산 분자와 정상적으로 결합되지 않는다.
- [0072] 용어 "숙주 세포"는 외인성 핵산이 도입된 세포를 의미하며, 이러한 세포의 자손도 포함된다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하며, 이는 계대 수에 관계없이 1차 형질전환된 세포 및 이로부터 유래된 자손을 포함한다. 숙주 세포는 외인성 핵산이 도입된 대상체(예를 들어, 포유동물 대상체(예를 들어, 인간))의 신체 내의 세포를 포함한다.
- [0073] "면역원"은 투여시 대상체에서 면역 반응을 유도할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 의미한다. 일부 실시양태에서, 면역원은 면역원(예를 들어, 관심 유전자 생성물, 또는 그의 단편(예를 들어, 폴리펩티드))의 후속 발현을 위하여, 예를 들어, 폴리뉴클레오티드 또는 벡터로 혼입될 수 있는 핵산 분자에 의해 코딩된다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "면역원성 조성물"은 면역 반응을 유발하기 위해 사용되는 물질로 정의되며 대상체에게 면역원성 조성물을 투여한 후 면역성을 부여할 수 있다.
- [0075] "면역자극제"라는 용어는 그 구성요소의 활성화를 유도하거나 활성을 증가시켜 면역계를 자극하는 물질(예: 약물 및 영양소)을 의미한다. 면역자극제는 사이토카인(예: 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자) 및 인터페론(예: IFN- α 및/또는 IFN- γ)을 포함한다.
- [0076] "분리된"은 자연 환경의 구성요소로부터 분리, 회수 또는 정제됨을 의미한다. 예를 들어, 핵산 분자 또는 폴리펩티드는 자연 환경의 성분으로부터 1%(2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%) 이상 분리될 수 있다.
- [0077] "약제학적 조성물"은 치료학적 또는 생물학적 활성제, 예를 들어 면역원성 조성물 또는 백신(예: 2019-nCoV 핵산 분자, 벡터 및/또는 폴리펩티드)을 포함하는 임의의 조성물을 의미하며, 바람직하게는 관심 항원성 유전자 생성물을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이의 단편을 포함하는 것, 즉 대상체 투여에 적합하고 질병(예: 2019-nCoV 감염)을 치료 또는 예방하거나 질병의 증상(예: 2019-nCoV nCoV 바이러스 역가, 바이러스 확산, 감염 및/또는 세포 융합) 중 하나 이상을 줄이거나 완화시키는 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 약제학적 조성물은 백신을 포함하며, 치료제 또는 생물학적 활성제를 전달하기에 적합한 약제학적 조성물은 예를 들어 정제, 겔 캡, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 현탁액, 에멀전, 용액, 겔, 하이드로겔, 경구용 겔, 페이스트, 점안제, 연고, 크림, 고약, 관장제, 전달 장치, 좌약, 관장제, 주사제, 임플란트, 스프레이 또는 에어로졸이 있다. 이들 제형 중 임의의 것은 공지되고 허용되는 당업계의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (21st ed.), ed. AR Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, ed. J. Swarbrick, Informa Healthcare, 2006, 각각이 참고로 본원에 포함된다.
- [0078] 본원에 사용된 용어 "연결된", "연결하다" 또는 "연결"은 각각 펩티드 또는 포스포디에스테르 결합을 통해 함께 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 공유 연결하는 것을 의미하며, 이러한 연결은 임의의 수의 추가의 아미노산 또는 핵산 서열을 연결되는 2개의 아미노산 서열 또는 핵산 서열 사이에 포함할 수 있다.
- [0079] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 "핵산 분자" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 또는 합성 반응에 의해 중합체에 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 메틸화된 뉴클레오티드 및 이들의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 중합체의 조립 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비-뉴클레오티드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 합성 후, 예를 들어 표지와 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다.
- [0080] "핵산 백신"은 대상체에서의 발현을 위한 프로모터의 제어 하에 이중 핵산 분자를 포함하는 백신을 지칭한다. 이중 핵산 분자는 플라스미드와 같은 발현 벡터 내로 통합될 수 있다. "DNA 백신"은 핵산이 DNA인 백신을 의미한다. "RNA 백신"은 핵산이 RNA(예를 들어, mRNA)인 백신을 지칭한다.

- [0081] 핵산은 다른 핵산 서열과 구조적 또는 기능적 관계에 놓일 때 "작동 가능하게 연결"된다. 예를 들어, DNA의 한 절편은 이들이 동일한 인접 DNA 분자에서 서로에 대해 위치하고 코딩 서열의 전사를 용이하게 하기 위한 코딩 서열에 대해 위치하는 프로모터 또는 인핸서; 번역을 용이하게 하기 위해 코딩 서열에 대해 위치하는 리보솜 결합 부위; 또는 예비-단백질(예를 들어, 코딩된 폴리펩티드의 분비에 참여하는 예비-단백질)의 발현을 촉진하기 위해 코딩 서열에 대해 위치하는 예비-서열 또는 분비 리더와 같은, 구조적 또는 기능적 관계가 있는 경우 DNA의 다른 부분에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 다른 예에서, 작동가능하게 연결된 핵산 서열은 인접하지 않지만, 핵산으로서 또는 이에 의해 발현되는 단백질로서 서로 기능적 관계를 갖는 방식으로 위치된다. 예를 들어, 인핸서는 인접할 필요가 없다. 연결은 편리한 제한 부위에서 절찰하거나 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0082] "최적화된"은 천연 발생 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질이 아닌 면역원성 폴리펩티드, 예를 들어 비천연 바이러스 폴리펩티드(예: 스파이크 폴리펩티드)를 의미한다. 최적화된 바이러스 폴리펩티드 서열은 대상체(예를 들어, 인간)의 면역화(예를 들어, 조성물, 예를 들어 백신에 혼입될 때) 시에 생성된 항바이러스 면역 반응(예, 세포 또는 체액성 면역 반응)의 폭(breadth), 강도, 깊이 또는 수명을 증가시키기 위해 하나 이상의 자연 발생 바이러스 유전자 산물(예: 펩티드, 폴리펩티드 및 단백질)의 아미노산 서열을 변형시킴으로써 초기에 생성된다. 따라서, 최적화된 바이러스 폴리펩티드는 "부모" 바이러스 유전자 서열에 상응할 수 있고; 대안적으로, 최적화된 바이러스 폴리펩티드는 특정 "부모" 바이러스 유전자 서열에 상응하지 않을 수 있지만 바이러스의 다양한 균주 또는 유사 종의 유사한 서열에 상응할 수 있다. 최적화된 바이러스 폴리펩티드에 포함될 수 있는 바이러스 유전자 서열에 대한 변형에는 아미노산 추가, 치환 및 결실이 포함된다. 한 실시양태에서, 최적화된 폴리펩티드는 최대 단백질 발현을 위한 리더/시그널 서열(예를 들어, 스파이크 시그널 서열 또는 tPA 시그널 서열), 인자 Xa 부위, 폴돈 삼량체화 도메인(예를 들어, SEQ ID NO: 88 또는 89), 및/또는 링커 또는 스페이서(예를 들어, SEQ ID NO: 87 참조)서열을 포함하도록 추가로 변경된 스파이크 폴리펩티드이다. 최적화된 폴리펩티드는 절단 부위 돌연변이(들)(예를 들면, 퓨린 절단 부위 돌연변이(예를 들면, SEQ ID NO:91))를 포함할 수 있지만, 그럴 필요가 있는 것은 아니다. 최적화된 바이러스 폴리펩티드를 생성하는 방법은 예를 들어, Fisher et al. "전 세계 HIV-1 변이체에서 잠재적 T-세포 에피토프의 최적 범위를 위한 다가 백신", *Nat. 메드.* 13(1):100-106 (2007) 및 국제 특허 출원 공개 WO 2007/024941(본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 일단 최적화된 바이러스 폴리펩티드 서열이 생성되면, 상응하는 폴리펩티드는 표준 기술(예를 들어, 본 명세서에 포함된 국제 특허 출원 공개 WO 2006/040330 및 WO 2007/104792에 개시된 아데노바이러스 벡터와 같은 재조합 바이러스 벡터)에 의해 생성 또는 투여될 수 있으며 임의로 조립되어 안정화된 폴리펩티드 삼량체를 형성한다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "최적화된 코돈" 및 "최적화된 코돈"은 표적(예를 들어, 대상체) 또는 숙주 유기체에서 코돈 빈도와 일치하도록 변형되었지만, 원래 번역된 단백질의 아미노산 서열은 변경하지 않는 코돈 서열을 지칭한다.
- [0084] "약제학적으로 허용되는 희석제, 부형제, 담체 또는 애드juv언트"는 함께 투여되는 약제학적 조성물의 치료 특성을 유지하면서 대상에게 생리학적으로 허용되는 희석제, 부형제, 담체 또는 애드juv언트를 의미한다. 하나의 예시적인 약제학적으로 허용된 담체는 생리식염수이다. 다른 생리학적으로 허용되는 희석제, 부형제, 담체 또는 애드juv언트 및 이들의 제형은 당업자에게 공지되어 있다(예를 들어, 미국 공개 번호 2012/0076812 참조).
- [0085] "부분" 또는 "단편"은 전체의 일부를 의미한다. 부분은 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열 영역의 전체 길이의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%를 구성할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드의 경우, 예를 들어, 부분은 참조 폴리뉴클레오타이드 분자의 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800개 이상의 인접 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩티드의 경우, 예를 들어, 부분은 참조 폴리펩티드 분자의 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 75 또는 그 이상의 연속 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0086] 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-스파이크(SEQ ID NO: 121)의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-스파이크-dF-PP(SEQ ID NO: 143 및 204)의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-SdCT(SEQ ID NO 122)의 적어도 20,

30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 또는 그 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-S.Ecto(SEQ ID NO 123)의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400 또는 그 이상의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-S1-폴돈(SEQ ID NO 129)의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 또는 그 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-RBD-폴돈(SEQ ID NO: 130)의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300 또는 그 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-S.Ecto-dF-폴돈(SEQ ID NO: 136 또는 193)의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 또는 그 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드의 PP SEQ ID NO: 142)의 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산 분자의 단편은 폴리뉴클레오타이드 SS-S.Ecto-dF-PP 폴돈(SEQ ID NO 195)의 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0087] 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-스파이크(SEQ ID NO 29)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550개 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-SdCT(SEQ ID NO 30)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-스파이크-dF-PP(SEQ ID NO 51)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-S.Ecto(SEQ ID NO: 31)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-S1-폴돈(SEQ ID NO: 37)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-RBD-폴돈(SEQ ID NO: 38)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-S.Ecto-dF-폴돈(SEQ ID NO: 44)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 S.Ecto-PP-폴돈(SEQ ID NO: 50)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 폴리펩티드 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(SEQ ID NO: 56)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드의 단편은 JEV Stem/TM이 있는 폴리펩티드 prM-Env(SEQ ID NO: 27)의 적어도 20, 25, 50, 75, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있다.

[0088] 일부 예에서, 폴리뉴클레오타이드의 단편(예를 들어, SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204) 및/또는 폴리펩티드(예를 들어, SEQ ID NO: 1-84, 예를 들어, SEQ ID NO: 51)을 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 면역 반응을 유발할 수 있다.

[0089] "프로모터"는 메신저 RNA에서 유전자 서열의 전사 개시를 가능하게하는 핵산 서열이며, 이러한 전사는 프로모터 상에 또는 근처에서 RNA 폴리머라제의 결합으로 개시된다.

[0090] "면역 반응을 촉진한다"는 예를 들어, 약제학적 조성물(예: 면역원성 조성물 또는 백신)이 투여된 대상체에서 하나 이상의 감염제(예: 바이러스(예: 2019-nCoV)) 또는 단백질 표적에 대해 지시된 체액성 반응(예: 항체 생성) 또는 세포 반응(예: T 세포, 대식세포, 호중구 및/또는 자연 살해 세포의 활성화)을 유도하는 것을 의미

한다.

- [0091] 본원에서 "코로나바이러스 질환 2019(COVID- 19)"와 상호교환적으로 사용되는 "2019-nCoV 매개 질환", 뿐만 아니라 이의 문법적 변형은 (단독 또는 다른 매개체와 관련하여), 2019-nCoV(SARS-CoV-2) 감염 또는 질병이 있는 대상체의 노출이 원인이 되어, 악화되거나 이와 관련있는 것으로 당해 분야에 알려진 임의의 병증 또는 후유증을 언급한다. 질병은 급성(예: 발열) 또는 만성(예: 만성 피로), 경증(예: 탈모) 또는 중증(예: 장기 부전) 및 조기 발병(예: 감염 후 2-14일) 또는 늦은 발병(예: 감염 후 2주)일 수 있다. 중증 질환의 비제한적인 예는 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 급성 호흡 부전, 폐부종, 장기 부전 또는 사망을 포함한다. 증상의 비제한적 예는 체중 감소, 열, 기침, 호흡 곤란, 피로, 두통, 미각 또는 후각 상실, 탈모, 발진, 인후통, 메스꺼움 및 설사를 포함한다. 증상은 경미하거나 심각할 수 있으며(예: 1주일 이내에 약 5% 이상의 체중 감소 및 고열) 일시적이거나 영구적일 수 있다.
- [0092] "보호 수준"은 코로나바이러스 감염 또는 질환으로부터 부분적 또는 완전한 보호의 지표인 마커 (예를 들어, 항체, 세포 (예를 들어, T 세포, B 세포, NK 세포 또는 호중구))의 양 또는 수준을 지칭한다. 보호 수준을 초과하는 마커의 양 또는 수준은 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV 감염) 또는 질병(예: 2019-nCoV 매개 질병, 예: COVID-19, 예: 중증 COVID -19 질병)으로부터의 보호를 나타낸다. 보호 수준보다 낮은 마커의 양 또는 수준은 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV 감염) 또는 질병(예: 2019-nCoV 매개 질병, 예: COVID-19, 예: 중증 COVID -19 질병)에 대한 감수성을 나타낸다. 마커는 단일 측정치(예: 중화 항체 수준)일 수 있거나 마커는 다중 측정치(예: 중화 항체 수준 및 RBD-특이적 IgG2 수준)의 조합일 수 있다. 일부 예에서, 보호 수준이 본원에 기술된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 70의 항-코로나바이러스 항체 역가이고, 본원에 기술된 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 측정된 항-코로나바이러스 항체 역가는 적어도 약 25 이거나, 항-코로나바이러스 항체 역가가 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정 또는 생 바이러스 중화 검정에 의해 결정된 회복기 인간 코호트의 중앙값 또는 평균 수준의 적어도 약 80% 수준보다 크다. 일부 예에서, 보호 수준은 본원에 기술된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정할 때 적어도 약 100의 항-코로나바이러스 항체 역가이다.
- [0093] 본원에 사용된 용어 "샘플"은 예를 들어, 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특성을 기반으로, 특징되고/되거나 확인될 세포 및/또는 다른 분자 본체를 포함하는 대상체로부터 수득하거나 유래되는 조성물이다. 샘플은 신선, 냉동 및/또는 보존된 장기의 고체 조직, 조직 샘플, 생검 및/또는 흡인물; 혈액 또는 혈장과 같은 혈액 성분; 뇌척수액, 양수, 복막액 또는 간질액과 같은 체액일 수 있다. 샘플은 또한 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 샘플은 보존제, 항응고제, 완충제, 고정제, 왁스, 영양소, 항생제 등과 같이자연에서 자연적으로 조직과 혼합되지 않는 화합물을 함유할 수 있다.
- [0094] "서열 동일성" 또는 "서열 유사성"은 2개 이상의 아미노산 서열, 또는 2개 이상의 뉴클레오타이드 서열 사이의 동일성 또는 유사성이 각각 서열 간의 동일성 또는 유사성 측면에서 표현되는 것을 의미한다. 서열 동일성은 "백분율(%) 동일성"으로 측정할 수 있으며, 여기서 백분율이 높을수록 서열 간에 공유되는 동일성이 더 크다는 것을 나타낸다. 서열 유사성은 유사성 백분율(보존적 아미노산 치환을 고려함)로 측정할 수 있으며; 백분율이 높을수록 서열 간에 더 많은 유사성을 공유한다. 핵산 또는 아미노산 서열의 상동체 또는 이종상동체는 표준 방법을 사용하여 정렬될 때 비교적 높은 정도의 서열 동일성/유사성을 보유한다. 서열 동일성은 기본 설정에서 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정될 수 있다 (예를 들어, 유전학 컴퓨터 그룹의 서열 분석 소프트웨어 패키지, 위스콘신 대학교 생명공학 센터, 1710 University Avenue, Madison, WI 53705). 이러한 소프트웨어는 다양한 치환, 결실 및 기타 변형에 상동성 정도를 할당함으로써 유사한 서열을 일치시킬 수 있다. 서열 동일성/유사성은 비교된 2개 이상의 서열의 전체 또는 정의된 부분에 걸쳐 결정될 수 있다.
- [0095] "시그널 펩티드"는 분비 경로 (예, 세포외 공간)쪽으로 폴리펩티드를 지시하는 폴리펩티드의 N-말단에서 짧은 펩티드 (예를 들어, 길이가 17개 아미노산과 같이 길이가 5-30인 아미노산)을 의미한다. 시그널 펩티드는 전형적으로 폴리펩티드의 분비중에 절단된다. 시그널 서열은 폴리펩티드를 세포내 구획 또는 소기관, 예를 들어, 골지체로 지시할 수 있다. 시그널 서열은 세포의 특정 영역으로 폴리펩티드를 표적화하는 공지된 기능을 갖는 펩티드에 대한 상동성 또는 생물학적 활성에 의해 확인될 수 있다. 당업자는 용이하게 이용 가능한 소프트웨어 (예를 들어, 위스콘신 대학교 생명공학 센터, 위스콘신 대학교 생명공학 센터의 유전학 컴퓨터 그룹의 서열 분석 소프트웨어 패키지 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, BLAST 또는 PILEUP/PRETTYBOX 프로그램)를 사용하여 시그널 펩티드를 확인할 수 있다. 시그널 펩티드는 예를 들어 SEQ ID NO: 92의 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 것일 수 있다.
- [0096] 본원에 사용된 "특이적으로 결합하는"이라는 문구는 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 의해 인식되

는 단백질 및 기타 생물학적 분자의 이중 집단에서 항원의 존재를 특이성을 갖고 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 100 nM 미만의 K_D 로 항원에 결합할 것이다. 예를 들어, 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 최대 100 nM(예를 들어, 1 pM 내지 100 nM)의 K_D 로 항원에 결합할 것이다. 특정 항원 또는 이의 에피토프에 특이적인 결합을 나타내지 않는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 해당 특정 항원 또는 이의 에피토프에 대해 100nM 초과(예: 500nm, 1 μ M, 100 μ M, 500 μ M 또는 1 mM 초과)의 K_D 를 나타낼 것이다. 다양한 면역검정 형식을 사용하여 특정 단백질 또는 탄수화물과 특이적으로 면역반응성인 항체를 선택할 수 있다. 예를 들어, 고체상 ELISA 면역검정은 단백질 또는 탄수화물과 특이적으로 면역반응하는 항체를 선택하기 위해 일상적으로 사용된다. 특정 면역 반응성을 결정하는 데 사용할 수 있는 형식 및 조건에 대한 설명은 Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York(1988) 및 Harlow & Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York(1999)을 참조한다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "안정화된 폴리펩티드 삼량체" 또는 "안정화된 삼량체"는 삼량체 구조(예를 들어, 삼량체의 단량체 단위로의 해리 감소)의 안정성을 증가시키는 (예를 들어, 하나 이상의 올리고머화 도메인의 존재를 통해) 단백질 및/또는 폴리펩티드 서열을 포함하는 올리고머를 지칭하지만, 이에 제한되지는 않는다. 안정화된 폴리펩티드 삼량체는 예를 들어 동중삼량체일 수 있다. "올리고머화 도메인"은 올리고머 외피 단백질의 안정성을 증가시키기 위해, 예를 들어 스파이크 삼량체의 안정성을 증가시키기 위해 사용될 수 있는 폴리펩티드 서열을 지칭하지만, 이에 제한되지 않는다. 올리고머화 도메인은 동중올리고머 폴리펩티드 뿐만 아니라 헤테로올리고머 폴리펩티드의 안정성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 올리고머화 도메인은 당업계에 잘 알려져 있으며 "삼량체화 도메인"을 포함한다. 삼량체화 도메인은 삼량체 폴리펩티드(예를 들어, 하나 이상의 스파이크 폴리펩티드로 구성된 삼량체)를 안정화시키는 올리고머화 도메인을 지칭한다. 삼량체화 도메인의 예에는 T4-피브리틴 "폴돈" 삼량체화 도메인; GCN4로부터 유도된 코일형 코일 삼량체화 도메인(Yang et al. (2002) *J. Virol.* 76:4634); 및 삼량체 태그로서의 *E. coli* 아스파르트레이트 트랜스카바모일라제의 촉매 서브유닛 (Chen et al. (2004) *J. Virol.* 78:4508)이 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0098] "대상체"는 척추동물, 예를 들어 포유동물(예를 들어, 영장류 및 인간, 특히 기저 건강 상태(예를 들어, 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환)이 있는 인간)이다. 포유류는 또한 농장 동물(예: 소), 스포츠 동물(예: 말), 애완동물(예: 고양이 및 개), 생쥐, 쥐, 박쥐, 사향 고양이 및 너구리를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 대상체(예를 들어, 2019-nCoV 감염으로부터 보호가 필요하거나 2019-nCoV 감염이 있는 대상체)는 그러한 필요 또는 감염과 같은 것을 가지는 것과 같이 의료진에 의해 진단된 대상체일 수 있다. 진단은 임의의 적절한 수단에 의해 수행될 수 있다. 감염의 발병이 예방되고 있는 대상체는 그러한 진단을 받았을 수도 있고 받지 않았을 수도 있다. 당업자는 본 발명에 따라 치료될 대상을 표준 테스트를 받았거나 검사 없이 하나 이상의 위험 요소(예: 2019-nCoV에 대한 노출, 예를 들어, 2019-nCoV 감염이 만연한 지역으로의 여행으로 인해)의 존재로 인해 감염이 의심되거나 감염 위험이 높은 사람으로 확인된 사람일 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 기저 건강 상태(예: 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환)가 있는 사람은 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 감염 위험이 높은 대상으로 식별된다. 따라서, 조성물로 인간 대상을 치료하는 방법은 기저 건강 상태가 있는 인간에서 2019-nCoV 감염을 치료, 감소 및/또는 예방하는 데 특히 유용하다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "형질감염"은 외인성 핵산 분자(예를 들어, 발현 벡터와 같은 DNA)를 원핵 또는 진핵 숙주 세포중으로 도입시키는데 통상적으로 사용되는 광범위한 다양한 임의의 기술, 예를 들어, 전기천공, 리포펙션, 인산칼슘 침전, DEAE-텍스트란 형질감염 등을 지칭한다.

[0100] 본원에서 사용될 뿐만 아니라 당업계에서 잘 이해되는 바와 같이, "치료"는 임상 결과와 같은 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익하거나 원하는 결과에는 검출될 수 있는 검출될 수 없는, 하나 이상의 증상(예: 발열, 관절통, 발진, 결막염, 근육통, 두통, 안와후통, 부종, 림프절병증, 권태감, 무력증, 인후통, 기침, 메스꺼움, 구토, 설사 및 혈정액증) 또는 상태(Zammarchi et al., *J. Clin. Virol.* 63:32-5, 2015; Waddell et al., *PLoS One* 11(5): e0156376), 2016); 질병, 장애 또는 상태의 정도 감소; 질병, 장애 또는 상태의 안정화(예를 들어, 악화되지 않음); 질병, 장애 또는 상태의 확산 방지; 질병, 장애 또는 상태의 진행을 지연시키거나 늦추는 것; 질병, 장애 또는 상태의 개선 또는 완화; 및 관해(부분적이든 전체적이든)의 완화 또는 개선이 포함될 수 있지만 이에 국한되지는 않는다. 질병, 장애 또는 상태를 "완화"하는 것은 치료가 없을 때 정도 또는 시간 경과와 비교하여, 질병, 장애 또는 상태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상 징후가 감소되거나/되거나 진행의 시간 경과가 느려지거나 길어지는 것을 의미한다. 치료는 본원에 기재된 하나 이상의 조성물

및/또는 하나 이상의 추가 치료제와 같은 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 추가 치료제는 면역 반응을 자극(예를 들어, 인터페론)하거나 억제(예를 들어, 항염증제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 예를 들어, 텍사메타손)하는 제제를 포함할 수 있다. 치료에는 수술 또는 옆드린 자세와 같은 하나 이상의 치료 개입이 포함될 수 있다.

- [0101] 본원에 사용된 용어 "백신"은 대상체에게 백신을 투여한 후 면역 반응을 일으키고 일정 기간 동안 면역을 부여하기 위해 사용되는 물질로 정의된다.
- [0102] 용어 "벡터"는 2019-nCoV 종과 같은 바이러스 종으로부터와 같은 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 또는 이의 단편을 포함하는 DNA 작제물을 의미한다. 벡터는 대상체의 세포를 감염시키는 데 사용될 수 있으며, 이는 벡터의 폴리뉴클레오티드를 단백질 생성물로 번역하게 한다. 벡터의 한 유형은 추가 DNA 절편이 결합될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 나타내는 "플라스미드"이다. 특정 벡터는 이들이 도입된 숙주 세포에서 자율 복제할 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로 도입시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터는 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단히 "재조합 벡터")로 지칭된다. 일반적으로 재조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 본 명세서에서 "플라스미드" 및 "벡터"는 플라스미드가 벡터의 가장 일반적으로 사용되는 형태이기 때문에 때때로 상호교환적으로 사용될 수 있다. 다른 벡터는 예를 들어, 아데노바이러스 벡터(예를 들어, Ad26 벡터)와 같은 바이러스 벡터, 특히 본원에 기재된 것을 포함한다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "바이러스"는 숙주 세포 외부에서 성장하거나 번식할 수 없고 포유동물(예를 들어, 인간)을 감염시키는 감염원으로 정의된다.
- [0104] "바이러스 벡터"는 재조합적으로 생산된 바이러스 또는, 특히 숙주 세포 내로 전달될 폴리뉴클레오티드를 포함하는 바이러스성 입자로 정의된다. 바이러스 벡터의 예는 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-관련 바이러스 벡터(예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2006/002203 참조), 알파바이러스 벡터 등을 포함한다.
- [0105] 유전자 전달이 아데노바이러스(Ad(예: Ad26)) 또는 아데노-연관 바이러스(AAV)와 같은 DNA 바이러스 벡터에 의해 매개되는 측면에서, 벡터 작제물은 바이러스 게놈 또는 이의 일부 및 이식유전자를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. Ad는 50개 이상의 혈청형을 포함하여 비교적 잘 특성화되고 균질한 바이러스 그룹이다 (WO 95/27071). Ad는 성장이 용이하고 숙주 세포 게놈에 통합할 필요가 없다. 재조합 Ad 유래 벡터, 특히 야생형 - 바이러스의 재조합 및 생성 가능성을 감소시키는 벡터도 작제되었다 (WO 95/00655 및 WO 95/11984). 프로모터 및 폴리뉴클레오티드가 작동가능하게 연결될 수 있는 클로닝 부위를 모두 함유하는 벡터는 당업계에 공지되어 있다. 이러한 벡터는 시험관내 또는 생체내에서 RNA를 전사할 수 있다. 발현 및/또는 시험관내 전사를 최적화하려면, 클론의 5' 및/또는 3' 번역되지 않은 부분을 제거, 추가 또는 변경하여 추가의 잠재적인 부적절한 대체 번역 개시 코돈 또는 전사 또는 번역 수준에서 발현을 감소시킨다.
- [0106] 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명, 도면, 및 특허청구의 범위로부터 명백할 것이다.
- [0107] 본 발명은 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 변형:
- [0108] a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린으로의 안정화 돌연변이; 및
- [0109] b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90)
- [0110] 을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질(본 명세서에서 SARS-CoV-2 S 단백질로도 지칭됨)을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.
- [0111] SEQ ID NO: 29는 전장 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질의 아미노산 서열을 제공하고; NCBI 참조 서열: YP_009724390.1도 참조한다. 안정화 돌연변이는 이 서열의 원래 아미노산에서 프롤린으로의 돌연변이이다. SEQ ID NO: 29에 나타난 바와 같이 위치 986의 원래 아미노산은 라이신(lys, K)이고 위치 987은 발린(val, V)이다.
- [0112] 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질 내의 퓨린 절단 부위는 아미노산 서열 RARR(SEQ ID NO: 90)을 포함하거나 갖는다. 적합한 돌연변이는 SRAG(SEQ ID NO: 225) 또는 GGSG(SEQ ID NO: 91)에 대한 돌연변이를 포함할 수 있다. SRAG 돌연변이는 R682S 및 R685G 돌연변이를 아미노산 서열에 도입함으로써 달성된다. GGSG 돌연변이는 아미노산 서열에 R682G, R683G, A684S 및 R685G 돌연변이를 도입함으로써 달성된다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 이들은 SEQ ID NO: 29의 서열에 대해 이루어진 유일한 변형이다. 따라서, 바람직한 핵산 분

자는 안정화 돌연변이 및 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이를 갖는 전장 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩한다.

[0114] 다른 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 추가 변형

[0115] c. 시그널 서열의 결실

[0116] 을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산은 거대세포바이러스(CMV) 프로모터, 바람직하게는 CMV 즉시 초기 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산은 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 TetO 모티프를 포함하는 CMV 프로모터는 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CMV 프로모터는 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오티드 서열로 이루어진다. 이들 핵산은 전형적으로 벡터의 일부를 형성한다. 벡터는 본원에서 추가로 설명된다.

[0118] 본 발명은 또한 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 변형:

[0119] a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린으로의 안정화 돌연변이; 및

[0120] b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90)

[0121] 을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질(본 명세서에서 SARS-CoV-2 S 단백질로도 지칭됨)을 제공한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 이들은 SEQ ID NO: 29의 서열에 대해 이루어진 유일한 변형이다. 다른 실시양태에서, 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질은 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 추가 변형:

[0123] c. 시그널 서열의 삭제

[0124] 를 포함한다.

[0125] 본원에 사용된 핵산, 단백질 및/또는 아데노바이러스에 대한 용어 '재조합'은 예를 들어, 아데노바이러스의 경우 내부에서 활성적으로 클로닝된 말단 말단부를 변경하고/하거나 이중 유전자를 포함하는, 즉 자연적으로 발생하는 야생형 아데노바이러스가 아닌, 사람의 손에 의해 변형된 것을 시사한다.

[0126] 본원의 뉴클레오티드 서열은 당업계의 관습에 따라 5'에서 3' 방향으로 제공된다.

[0127] 코로나바이러스 패밀리는 알파코로나바이러스, 베타코로나바이러스, 감마코로나바이러스 및 델타코로나바이러스 속을 포함한다. 이들 모든 속은 새, 고양이, 개, 소, 박쥐 및 인간을 포함한 다양한 동물을 감염시킬 수 있는 병원성 바이러스를 포함한다. 이 바이러스는 장 및 호흡기 질환을 포함한 다양한 질병을 유발한다. 숙주 범위는 주로 바이러스가 숙주 세포로 들어가는 것을 매개하는 바이러스 스파이크 단백질(S 단백질)에 의해 결정된다. 인간을 감염시킬 수 있는 코로나바이러스는 알파코로나바이러스 속 과 베타코로나바이러스 속 모두에서 발견된다. 사람에게 호흡기 질환을 일으키는 것으로 알려진 코로나바이러스는 베타코로나바이러스(*Betacoronavirus*) 속의 구성원이다. 여기에는 SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 및 MERS, OC43 및 HKU1이 포함된다.

[0128] 상기 설명된 바와 같이, SARS-CoV-2는 사람에게 심각한 호흡기 질환을 유발할 수 있다. COVID-19 전염병을 종식시키기 위해서는 안전하고 효과적인 SARS-CoV-2 백신이 필요할 수 있다.

[0129] SARS-CoV-2 바이러스 스파이크(S) 단백질은 SARS-CoV-2가 사용하는 진입 수용체인 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2)에 결합한다. ACE2는 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)의 핵심 역할을 하고 고혈압 치료의 표적으로 오랫동안 알려진 효소인 ACE와 상동성을 지닌 유형 I 막횡단 메탈로카복시펩티다제이다. 이는 특히 혈관 내피 세포, 신세뇨관 상피 및 고환의 라이디히 세포에서 발견된다. PCR 분석 결과 ACE-2는 SARS-CoV-2가 있는 것으로 제시된 조직인 폐, 신장 및 위장관에서도 발견되는 것으로 밝혀졌다. 코로나바이러스의 스파이크(S) 단백질은 주요 표면 단백질이자 감염된 환자의 항체를 중화시키는 표적이므로(Lester et al., Access Microbiology 2019;1), 따라서 백신 설계를 위한 잠재적인 보호 항원으로 간주된다. 본 발명에 이르게 한 연구에서, SARS-CoV-2 바이러스의 S 단백질을 기반으로 하는 여러 항원 작제물이 설계되었다. 놀랍게도 본 발명의 핵산(즉, SEQ ID NO: 211)이 발현될 때 면역원성이 우수하고 이 핵산을 함유하는 아데노바이러스가 고수율로 제조될 수 있다는 것이 발견되었다. SEQ ID NO: 205의 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 핵산을 포함하는 Ad26 벡터는 강력한 중화 항체 반응을 유도하고 SARS-CoV-2 챌린지 후 기관지폐포 세척액에서 완전한 보호 및/또는 비강 면봉에서 거의 완전한 보호를

제공했다. 또한, 실시예에서 볼 수 있듯이, 비인간 영장류에서 SARS-CoV-2에 대한 강력한 단일 주사 백신 보호를 보여주었다.

- [0130] 한 측면에서, 본 발명은 따라서 안정화된 코로나바이러스 S 단백질, 특히 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산을 제공하며, 상기 핵산은 SEQ ID NO: 211-218, 또는 이의 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0131] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 안정화된 코로나바이러스 S 단백질, 특히 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산을 제공하며, 상기 핵산은 SEQ ID NO: 211의 뉴클레오타이드, 또는 이의 단편을 포함하거나, 이들로 이루어져 있다.
- [0132] 본 발명은 또한 SEQ ID NO: 205-210, 또는 이의 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 단리된 및/또는 재조합 코로나바이러스 S 단백질, 뿐만 아니라 이러한 코로나바이러스 S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 제공한다.
- [0133] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열, 또는 이의 단편을 포함하는 단리된 및/또는 재조합 코로나바이러스 S 단백질, 뿐만 아니라 그러한 코로나바이러스 S 단백질, 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 제공한다. 상기 S 단백질은 시그널 펩티드 (또는 리더 서열)을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 시그널 펩티드는 SEQ ID NO: 205의 아미노산 1-13을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 코로나바이러스 S 단백질은 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열로 이루어져 있다. 특정 실시양태에서, 상기 코로나바이러스 S 단백질은 시그널 펩티드가 없이 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열로 이루어져 있다.
- [0134] 수많은 상이한 핵산이 유전자 코드의 축퇴성의 결과로 동일한 폴리펩티드 또는 단백질을 코딩할 수 있다는 것을 당업자는 이해하고 있다. 당업자는 또한 일상적인 기술을 사용하여, 핵산에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 영향을 미치지 않는 뉴클레오타이드 치환을 만들어 폴리펩티드가 발현될 임의의 특정 숙주 유기체의 코돈 사용을 반영할 수 있음을 이해한다. 그러므로, 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열"은 서로의 축퇴 버전이고 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 단백질 및 RNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 인트론을 포함할 수 있다.
- [0135] 따라서, 본 발명은 또한 SEQ ID NO: 205의 코로나바이러스 S 단백질, 특히 특히 SARS-CoV-2 S 단백질, 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 핵산은 인간 세포에서의 발현을 위해 최적화된 코돈이다.
- [0136] 본원에서 사용된 용어 "단편"은 아미노 말단 및/또는 카복시 말단 및/또는 내부 결실을 갖지만, 나머지 아미노산 서열이 SARS-CoV-2 S 단백질의 서열, 예를 들어 SARS-CoV-2 S 단백질의 전장 서열에서 대응하는 위치에서 동일한 단백질 또는 (폴리)펩티드를 지칭한다. 번역 반응을 유도하기 위해 그리고 일반적으로 백신 접종 목적을 위해, 단백질은 전장일 필요도 없고 그의 모든 야생형 기능을 가질 필요도 없으며, 단백질의 단편(즉, 시그널 펩티드가 없는)도 동등하게 유용하다는 것이 이해될 것이다.
- [0137] 본 발명에 따르는 단편은 면역학적 활성 단편이고, 전형적으로 SARS-CoV-2 S 단백질의 적어도 15개의 아미노산, 또는 적어도 30개의 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이는 SARS-CoV-2 S 단백질의 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 또는 550개의 아미노산을 포함한다.
- [0138] 당업자는 또한 예를 들어 일상적인 분자 생물학 절차를 사용하여 예를 들어 아미노산 치환, 결실, 첨가 등에 의해, 예를 들어 통상의 분자 생물학 절차를 사용하여 단백질에 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 폴리펩티드의 기능 또는 면역원성의 손실 없이 적용될 수 있다. 이는 당업자에게 잘 알려진 일상적인 절차에 따라 쉽게 확인할 수 있다.
- [0139] 본 발명은 본 발명에 따르는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 추가로 제공한다.
- [0140] 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 벡터는 아데노바이러스 벡터, 예컨대 재조합 인간 아데노바이러스 벡터이다. 본 발명에 따르는 아데노바이러스는 *아데노바이러스과*의 패밀리에 속하며, 바람직하게는 마스타데노바이러스 속에 속하는 것이다. 이는 인간 아데노바이러스일 수 있지만, 소 아데노바이러스(예: 소 아데노바이러스 3, BAdV3), 개 아데노바이러스(예: CAdV2), 돼지 아데노바이러스(예: PAdV3 또는 5), 또는 원숭이 아데노바이러스(원숭이 아데노바이러스 및 원숭이 아데노바이러스, 예를 들어 침팬지 아데노바이러스 또는 고릴라 아데노바이러스 포함)를 포함하지만 이에 국한되지 않는 다른 종을 감염시키는 아데노바이러스일 수도 있다. 바람직하게는, 상기 아데노바이러스는 인간 아데노바이러스(HAdV, 또는 AdHu), 또는 침팬지 또는 고릴라 아데노바이러스

스(ChAd, AdCh 또는 SAdV)와 같은 유인원 아데노바이러스, 또는 붉은털 원숭이 아데노바이러스(RhAd)이다. 본 발명에서 인간 아데노바이러스는 종의 표시 없이 Ad로 지칭되는 경우를 의미하며, 예를 들어 간략한 표기 "Ad26"은 인간 아데노바이러스 혈청형 26인 HAdV26과 동일한 것을 의미한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표기 "rAd"는 "rAd26"은 재조합 아데노바이러스를 의미하며, 예를 들어 "rAd26"은 재조합 인간 아데노바이러스 26을 의미한다.

[0141] 대부분의 고급 연구는 인간 아데노바이러스를 사용하여 수행되었으며, 인간 아데노바이러스가 본 발명의 특정 측면에 따라 바람직하다. 특정 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따르는 재조합 아데노바이러스는 인간 아데노바이러스에 기초한다. 바람직한 실시양태에서, 재조합 아데노바이러스는 인간 아데노바이러스 혈청형 5, 11, 26, 34, 35, 48, 49, 50, 52 등에 기초한다. 본 발명의 특히 바람직한 실시양태에 따르면, 아데노바이러스는 혈청형 26의 인간 아데노바이러스이다. 이들 혈청형의 장점은 인간 집단에서 낮은 혈청 유병률 및/또는 낮은 기존 중화 항체 역가, 및 임상 시험에서 인간 대상체에서의 사용 경험을 포함한다.

[0142] 원숭이 아데노바이러스는 일반적으로 인간 집단에서 낮은 혈청유병률 및/또는 낮은 기존 중화 항체 역가를 가지며 침팬지 아데노바이러스 벡터를 사용하여 상당한 양의 연구가 보고되었다 (예: US6083716; WO 2005/071093; WO 2010/086189). WO 2010/085984, Farina et al, 2001, J Virol 75:11603-13, Cohen et al, 2002, J Gen Virol 83: 151-55, Kobinger et al, 2006, Virology39446: et al. al., 2007, Molecular Therapy 15: 608-17; 또한 Bangari and Mittal의 검토, 2006, Vaccine 24: 849-62 및 Lasaro 및 Ertl의 검토, 2009, Mol Ther 17: 1333-39). 따라서, 다른 실시양태에서, 본 발명에 따르는 재조합 아데노바이러스는 원숭이 아데노바이러스, 예를 들어 침팬지 아데노바이러스를 기반으로 한다. 특정 실시양태에서, 상기 재조합 아데노바이러스는 원숭이 아데노바이러스 유형 1, 7, 8, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27.1, 28.1, 29, 30, 31.1, 32, 33, 34, 35.1, 36, 37.2, 39, 40.1, 41.1, 42.1, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50 또는 SA7P에 기초한다. 특정 실시양태에서, 상기 재조합 아데노바이러스는 ChAdOx 1(예를 들어, WO 2012/172277 참조), 또는 ChAdOx 2(예를 들어, WO 2018/215766 참조)와 같은 침팬지 아데노바이러스를 기반으로 한다. 특정 실시양태에서, 상기 재조합 아데노바이러스는 BZ28과 같은 침팬지 아데노바이러스를 기반으로 한다(예를 들어, WO 2019/086466 참조). 특정 실시양태에서, 상기 재조합 아데노바이러스는 BLY6(예를 들어, WO 2019/086456 참조) 또는 BZ1(예를 들어, WO 2019/086466 참조)과 같은 고릴라 아데노바이러스를 기반으로 한다.

[0143] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 상기 아데노바이러스 벡터는 예를 들어 Ad26을 포함하는 희귀 혈청형으로부터의 캡시드 단백질을 포함한다. 전형적인 실시양태에서, 상기 벡터는 rAd26 바이러스이다. "아데노바이러스 캡시드 단백질"은 특정 아데노바이러스의 혈청형 및/또는 친화성을 결정하는데 관여하는 아데노바이러스(예를 들어, Ad26, Ad35, rAd48, rAd5HVR48 벡터)의 캡시드 상의 단백질을 지칭한다. 아데노바이러스 캡시드 단백질은 일반적으로 섬유, 펜톤 및/또는 핵소 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 "Ad26 캡시드 단백질"과 같은 특정 아데노바이러스에 대한 "캡시드 단백질"은 예를 들어 Ad26 캡시드 단백질의 적어도 일부를 포함하는 키메라 캡시드 단백질일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 캡시드 단백질은 Ad26의 전체 캡시드 단백질이다. 특정 실시양태에서, 상기 핵소, 펜톤 및 섬유는 Ad26이다.

[0144] 당업자는 다중 혈청형으로부터 유래된 요소가 단일 재조합 아데노바이러스 벡터에서 조합될 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 상이한 혈청형으로부터 바람직한 특성을 결합하는 키메라 아데노바이러스가 생산될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 키메라 아데노바이러스는 제1 혈청형의 기존 면역의 부재를 표적 세포의 DNA의 온도 안정성, 조립, 고정, 생산 수율, 재지정 또는 개선된 감염, 안정성과 같은 특징 등과 조합할 수 있다. 예를 들어, Ad48로부터 부분 캡시드를 갖는 Ad5 골격을 포함하는 키메라 아데노바이러스 Ad5HVR48에 대한 WO 2006/040330, 및 또한 각각, Ptr1, Ptr12 및 Ptr13의 부분 캡시드를 갖는 Ad26 바이러스 골격을 포함하는, 키메라 아데노바이러스 Ad26HVRPtr1, Ad26HVRPtr12 및 Ad26HVRPtr3에 대한 WO 2019/086461을 참조한다.

[0145] 특정 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 유용한 재조합 아데노바이러스 벡터는 주로 또는 전적으로 Ad26으로부터 유래된다(즉, 벡터는 rAd26임). 일부 실시양태에서, 상기 아데노바이러스는 예를 들어 게놈의 E1 영역에 결실을 함유하기 때문에 복제 결핍이다. Ad26 또는 Ad35와 같은 비그룹 C 아데노바이러스로부터 유래된 아데노바이러스의 경우, 아데노바이러스의 E4-orf6 코딩 서열을 Ad5와 같은 인간 서브그룹 C의 아데노바이러스의 E4-orf6으로 교환하는 것이 일반적이다. 이는 예를 들어 293 세포, PER.C6 세포 등과 같은 Ad5의 E1 유전자를 발현하는 잘 알려진 보완 세포주에서 이러한 아데노바이러스의 증식을 허용한다(예를 들어, Havenga, et al., 2006, J Gen Virol 87: 2135-43, WO 03/104467 참조). 그러나 이러한 아데노바이러스는 Ad5의 E1 유전자를 발현하지 않는 비보완 세포주에서 복제할 수 없다.

- [0146] 재조합 아데노바이러스 벡터의 제조는 당업계에 잘 알려져 있다. rAd26 벡터의 제조는 예를 들어 WO 2007/104792 및 Abbink et al., (2007) Virology 151(9): 4654-63에 기재되어 있다. Ad26의 예시적인 게놈 서열은 GenBank Accession EF 153474 및 WO 2007/104792의 SEQ ID NO: 1에서 발견된다. 본 발명에 유용한 벡터의 예는 예를 들어 WO2012/082918에 기술된 것들을 포함하며, 이의 개시 내용은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.
- [0147] 전형적으로, 본 발명에서 유용한 벡터는 전체 재조합 아데노바이러스 게놈(예를 들어, 플라스미드, 코스미드, 또는 배컬로바이러스 벡터)을 포함하는 핵산을 사용하여 생산된다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 아데노바이러스 벡터를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 본 발명의 핵산 분자는 RNA 형태 또는 클로닝에 의해 수득되거나 합성에 의해 생성된 DNA 형태일 수 있다. DNA는 이중 가닥 또는 단일 가닥일 수 있다.
- [0148] 본 발명에 유용한 아데노바이러스 벡터는 전형적으로 복제가 결핍되어 있다. 이들 실시형태에서, 상기 바이러스는 E1 영역과 같은 바이러스 복제에 중요한 영역의 결실 또는 불활성화에 의해 복제 결핍이 된다. 상기 영역은 예를 들어, 영역내에 합성 SARS CoV2 S 단백질을 코딩하는 유전자 (통상적으로 프로모터에 연결됨) 또는 SARS CoV2 S 항원성 폴리펩티드(통상적으로 프로모터에 연결됨)를 코딩하는 유전자를 삽입함으로써 실질적으로 결실될 수 있거나 비활성화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 벡터는 E2, E3 또는 E4 영역과 같은 다른 영역의 결실, 또는 이들 영역 중 하나 이상 내의 프로모터에 연결된 이중 유전자의 삽입을 함유할 수 있다. E2- 및/또는 E4-돌연변이 아데노바이러스의 경우, 일반적으로 E2- 및/또는 E4-보완 세포주가 재조합 아데노바이러스를 생성하는 데 사용된다. 아데노바이러스의 E3 영역에서의 돌연변이는 E3가 복제에 필요하지 않기 때문에 세포주에 의해 보완될 필요가 없다.
- [0149] 특정 실시양태에서, 상기 재조합 인간 아데노바이러스는 아데노바이러스 게놈의 E1 영역에 결실, E3 영역에 결실, 또는 E1 및 E3 영역 모두에 결실을 갖는다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 아데노바이러스 벡터는 바이러스 복제에 필요한 아데노바이러스 게놈의 E1 영역, 예를 들어 E1a 영역 및/또는 E1b 영역의 적어도 하나의 필수 유전자 기능이 결핍되어 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 아데노바이러스 벡터는 비필수 E3 영역의 적어도 일부가 결핍되어 있다. 특정 실시양태에서, 상기 벡터는 E1 영역의 적어도 하나의 필수 유전자 기능 및 비필수 E3 영역의 적어도 일부가 결핍되어 있다. 상기 아데노바이러스 벡터는 "다중 결핍"일 수 있으며, 이는 아데노바이러스 벡터가 아데노바이러스 게놈의 2개 이상의 영역 각각에서 1개 이상의 필수 유전자 기능이 결핍됨을 의미한다. 예를 들어, 전술한 E1-결핍 또는 E1-, E3-결핍 아데노바이러스 벡터는 E4 영역의 적어도 하나의 필수 유전자 및/또는 E2 영역의 적어도 하나의 필수 유전자(예: E2A 영역 및 /또는 E2B 지역)가 추가로 결핍될 수 있다.
- [0150] 특정 실시양태에서, 상기 벡터는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스(rAd26 벡터)이다. 이 혈청형은 일반적으로 인간 집단에서 낮은 혈청유병률 및/또는 낮은 기존 중화 항체 역가를 갖는다. rAd26 벡터의 제조는 예를 들어 WO 2007/104792 및 Abbink et al., (2007) Virology 151(9): 4654-63에 기재되어 있다. Ad26의 예시적인 게놈 서열은 GenBank Accession EF 153474 및 WO 2007/104792의 SEQ ID NO: 1에서 발견된다.
- [0151] 바람직한 실시양태에서, 상기 아데노바이러스는 복제가 결핍되어 있는데, 이는 예를 들어 이것이 게놈의 E1 영역에 결실을 함유하기 때문이다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 아데노바이러스 게놈에서 필수 영역이 결실된 경우, 이들 영역에 의해 코딩된 기능은 트랜스로, 바람직하게는 생산자 세포에 의해 제공되어야 하는데, 즉, E1, E2 및/또는 E4 영역의 일부 또는 전체가 아데노바이러스로부터 결실될 경우, 이들은 예를 들어 그의 게놈에 통합되거나 소위 헬퍼 아데노바이러스 또는 헬퍼 플라스미드의 형태로 생산자 세포에 존재해야 한다. 상기 아데노바이러스는 또한 복제에 필수적인 E3 영역에 결실을 가질 수 있고, 따라서 그러한 결실은 보완될 필요가 없다.
- [0152] 바람직한 실시양태에서, 상기 재조합 복제 불능 인간 아데노바이러스 유형 26(Ad26) 벡터는 융합전 형태로 안정화된 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질을 코딩하도록 작제된다. 바람직하게는, 상기 아데노바이러스는 SEQ ID NO: 205의 핵산을 포함한다.
- [0153] 패키징 세포주는 일반적으로 본 발명에 사용하기에 충분한 양의 아데노바이러스 벡터를 생산하는 데 사용된다. 패키징 세포는 복제 결핍 벡터에서 결실되거나 비활성화되어 바이러스가 세포에서 복제되도록 하는 유전자를 포함하는 세포이다. E1 영역에 결실이 있는 아데노바이러스에 적합한 패키징 세포주는 예를 들어 PER.C6, 911, 293 및 E1 A549를 포함한다.
- [0154] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 상기 벡터는 아데노바이러스 벡터, 보다 바람직하게는 rAd26 벡터, 가장 바

람직하게는 아데노바이러스 게놈의 E1 영역에 적어도 결실이 있는 rAd26 벡터, 예를 들어 문헌[Abbink, J Virol, 2007. 81(9): p. 4654-63, 참고로 여기에 포함됨]에 기재된 것과 같은이다. 일반적으로, 합성 SARS CoV-2 S 항원을 코딩하는 핵산 서열은 아데노바이러스 게놈의 E1 및/또는 E3 영역에 클로닝된다.

[0155] 특정 실시양태에서, 코로나바이러스 S 단백질을 코딩하는 핵산은 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 이를 통해 SARS CoV-2 S 단백질 삽입물을 포함하는 아데노바이러스 입자를 비용 효율적으로 대규모로 제조할 수 있다. 이론에 제한되지 않고, SARS CoV-2 S 단백질은 더 낮은 수준의 아데노바이러스 입자 생산을 유도하는 것으로 여겨진다. CMV 프로모터에 TetO 모티프를 추가하면 더 높은 수준의 아데노바이러스 입자 생산이 가능하다.

[0156] 본원에서 사용되는 "프로모터"는 메신저 RNA에서 유전자 서열의 전사 개시를 가능하게하는 핵산 서열이며, 이러한 전사는 프로모터 상에 또는 근처에서 RNA 폴리머라제의 결합으로 개시된다.

[0157] 상기 정의된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 상기 프로모터는 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스 프로모터이다. TetO 모티프는 "조절 서열" 또는 "조절 요소"를 지칭할 수 있으며, 이는 본원에 사용된 바와 같이 핵산의 단편을 지칭하며, 이는 전형적으로 DNA에 한정되지 않으며, 작동적으로 연결되는 핵산 서열의 전사를 조절하고, 따라서 전사 조절자 역할을 한다. 조절 서열은 종종 전사 단백질 및/또는 전사 인자, 인핸서 또는 억제인자 등의 핵산-결합 도메인에 의해 인식되는 전사 결합 도메인인 핵산 서열을 포함한다. 예를 들어, 억제인자를 프로모터에 작동가능하게 커플링시키는 것이 가능한데, 여기서 억제인자 서열은 억제인자 단백질을 발현하는 생산 세포주에서 이식유전자의 발현을 감소시키거나 예방할 수 있는 억제인자 단백질에 의해 결합될 수 있다. 이는 계대 시 및/또는 이것이 생산 세포주에서 다량으로 생산될 때 핵산 분자의 유전적 안정성 및/또는 발현 수준을 개선할 수 있다. 이러한 시스템은 당업계에 설명되어 있다. 조절 서열은 테트라사이클린 억제인자 단백질(TetR)의 존재 하에 발현이 억제되도록 하나 이상의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프/서열을 포함할 수 있다. 테트라사이클린의 부재 하에, TetR 단백질은 TetO 부위에 결합할 수 있고 TetO 모티프/서열에 작동가능하게 연결된 이식유전자(예: SARS CoV-2 S 항원)의 전사를 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 핵산은 아데노바이러스 벡터에 존재할 때, 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터에 작동가능하게 연결되어, SARS CoV-2 S 단백질은 TetR 단백질이 발현되는 생산자 세포주에서 생산되는 재조합 아데노바이러스에서 억제된다. 재조합 아데노바이러스 벡터가 대상체 또는 TetR 단백질을 발현하지 않는 세포에 도입될 때 발현이 억제되지 않을 것이다. 그러나, 본 발명은 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스 프로모터의 사용으로 제한되지 않는다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "억제인자"는 재조합 발현 벡터(예: 아데노바이러스 벡터)의 이중 단백질 생성물의 생성을 억제, 간섭, 지연 및/또는 억제하는 능력을 갖는 분자(예: 단백질)를 지칭한다. 억제인자는 발현 카세트와 같이, 발현 벡터를 따라 적절한 위치에서 결합 부위를 간섭함으로써 발현을 억제할 수 있다 (예를 들어, TetR은 CMV 프로모터에서 TetO 모티프에 결합할 수 있다). 벡터 증식 동안 벡터 이식유전자 발현의 억제는 이식유전자 불안정성을 방지할 수 있고 생산 동안 이식유전자를 갖는 벡터의 수율을 증가시킬 수 있다. 핵산은 다른 핵산 서열과 구조적 또는 기능적 관계에 놓일 때 "작동 가능하게 연결"된다. 예를 들어, DNA의 한 부분이 동일한 인접 DNA 분자에서 서로에 대해 위치하고 구조적 또는 기능적 관계가 있는 경우 DNA의 다른 부분에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 예를 들어, 동일한 인접 DNA 분자상이 서로 상대적으로 위치하고 구조적 또는 기능적 관계를 가지는 경우, 예로서 코딩 서열의 전사를 용이하게 하기 위한 코딩 서열에 대해 위치하는 프로모터 또는 인핸서; 번역을 용이하게 하기 위해 코딩 서열에 대해 위치하는 리보솜 결합 부위; 또는 예비-단백질(예를 들어, 코딩된 폴리펩티드의 분비에 참여하는 예비-단백질)의 발현을 촉진하기 위해 코딩 서열에 대해 위치하는 예비-서열 또는 분비 리더와 같이, DNA의 절편 하나가 DNA의 다른 절편에 작동적으로 연결될 수 있다. 다른 예에서, 작동가능하게 연결된 핵산 서열은 인접하지 않지만, 핵산으로서 또는 이에 의해 발현되는 단백질로서 서로 기능적 관계를 갖는 방식으로 위치된다. 예를 들어, 인핸서는 인접할 필요가 없다. 연결은 편리한 제한 부위에서 절찰하거나 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커를 사용하여 수행할 수 있다.

[0159] 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 TetO 모티프를 포함하는 CMV 프로모터는 SEQ IN NO: 219의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 바람직하게는 CMV 프로모터는 SEQ ID NO: 219로 이루어진다.

[0160] 바람직한 실시양태에서, 상기 아데노바이러스 벡터는 PER.C6-테트라사이클린 억제인자(TetR) 세포에서 생산된다.

[0161] 본 발명은 또한 본 발명에 따르는 핵산, 단백질, 및/또는 벡터를 포함하는 조성물을 제공한다. 인간에게 투여하

기 위해, 본 발명은 핵산, 단백질, 및/또는 벡터 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용할 수 있다. 본 문맥에서, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 사용된 투여량 및 농도에서 담체 또는 부형제가 이들이 투여되는 대상체에서 임의의 원치 않거나 유해한 효과를 야기하지 않을 것임을 의미한다. 이러한 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 당업계에 잘 알려져 있다 (참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, AR Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins, S. Frokjaer and L. Hovgaard, Eds., Taylor & Francis [2000] 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press [2000]). 정제된 핵산, 단백질 및/또는 벡터는 동결건조된 제제를 이용하는 것도 가능하지만 바람직하게는 멸균 용액으로 제제화 및 투여된다. 멸균 용액은 멸균 여과 또는 당업계에 자체 공지된 다른 방법에 의해 제조된다. 이후, 상기 용액을 동결건조하거나 약제학적 투여 용기에 채운다. 용액의 pH는 일반적으로 pH 3.0 내지 9.5의 범위, 바람직하게는 pH 5.0 내지 7.5의 범위이다. 핵산, 단백질, 및/또는 벡터는 전형적으로 적합한 약제학적으로 허용되는 완충액을 갖는 용액에 존재하고, 상기 용액은 또한 염을 함유할 수 있다. 선택적으로 알부민과 같은 안정화제가 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 세제가 첨가된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 단백질, 및/또는 벡터는 주사 가능한 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 유효량의 핵산, 단백질 및/또는 벡터를 함유하고, 멸균 액체 용액, 액체 현탁액 또는 동결건조 버전이고 선택적으로 안정화제 또는 부형제를 함유한다.

[0162] 예를 들어, 아데노바이러스는 아데노바이러스 세계 표준(Hoganson et al., Development of the stable adenoviral vector formulation, Bioprocessing March 2002, p. 43-48): 20mM Tris pH 8에도 사용되는 완충액에 저장될 수 있다. 25mM NaCl, 2.5% 글리세롤. 인간에게 투여하기에 적합한 또 다른 유용한 제제 완충제는 20mM 트리스, 2mM MgCl₂, 25mM NaCl, 수크로스 10% w/v, 폴리소르베이트-80 0.02% w/v이다. 분명히, 많은 다른 완충제가 사용될 수 있고, 정제된 (아데노)바이러스 제제의 저장 및 약제학적 투여를 위한 적합한 제제의 몇몇 예는 예를 들어 유럽 특허 제0853660호, 미국 특허 제6,225,289호 및 국제 특허 출원 WO 99/41416, WO 99/12568, WO 00/29024, WO 01/66137, WO 03/049763, WO 03/078592, WO 03/061708에서 찾을 수 있다.

[0163] 특정 실시양태에서, 상기 아데노바이러스 조성물은 하기 불활성 성분:

[0164] · 시트르산 일수화물

[0165] · 시트르산삼나트륨 이수화물

[0166] · 에탈올

[0167] · 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HBCD)

[0168] · 폴리소르베이트 80

[0169] · 염화나트륨

[0170] · 수산화나트륨

[0171] · 주사용 수

[0172] 및 임의로 염산을 함유하는 근육내 주사용 멸균 현탁액으로, 여기서 이 생성물은 방부제를 함유하지 않는다.

[0173] 바람직한 실시양태에서, 상기 아데노바이러스 벡터 백신의 초기 저장 수명은 -25° C ~ -15° C (-13° F ~ 5° F)의 권장 보관 조건에서 냉동 보관할 때 24개월이며, 이 24개월 이내, 2° C 내지 8° C (36° F 내지 46° F)에서 보관 시 3개월이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물은 본 발명에 따른 a(n) (아데노) 벡터를 추가 활성 구성 성분과 함께 포함한다. 이러한 추가 활성 성분은 하나 이상의 SARS-CoV-2 단백질 항원, 예를 들어, 본 발명에 따른 SARS-CoV-2 단백질, 또는 임의의 다른 SARS-CoV-2 단백질 항원, 또는 유사 또는 대체 SARS-CoV-2 항원을 코딩하는 핵산을 포함하는 추가 벡터를 포함할 수 있다. 이러한 벡터는 다시 비-아데노바이러스 또는 아데노바이러스일 수 있으며, 그 중 후자는 임의의 혈청형일 수 있다.

[0174] 특정 실시양태에서, 아데노바이러스를 포함하는 조성물은 하나 이상의 애쥬번트를 추가로 포함한다. 애쥬번트는 적용된 항원 결정기에 대한 면역 반응을 추가로 증가시키는 것으로 당업계에 공지되어 있으며, 아데노바이러스 및 적합한 애쥬번트를 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2007/110409에 개시되어 있다. "애쥬번트" 및 "면역 자극제"라는 용어는 상호교환적으로 사용되며 면역계의 자극을 유발하는 하나 이상의 물질로 정의된다. 이러한 맥락에서, 애쥬번트는 본 발명의 아데노바이러스 벡터에 대한 면역 반응을 향상시키기 위해 사용된다. 적합한 애쥬번트의 예에는 수산화알루미늄 및/또는 인산알루미늄과 같은 알루미늄 염;

MF59(예를 들어, WO 90/14837 참조)와 같은 스쿠알렌-물 에멀전을 포함하는 오일-에멀전 조성물(또는 수중유 조성물); 사포닌 제형, 예를 들어 QS21 및 면역자극 복합체(ISCOMS)(예를 들어, US 5,057,540; WO 90/03184, WO 96/11711, WO 2004/004762, WO 2005/002620 참조); 박테리아 또는 미생물 유도체, 예를 들어 모노포스포릴 지질 A(MPL), 3-O-탈아실화 MPL(3dMPL), CpG-모티프 함유 올리고뉴클레오타이드, ADP-리보실화 박테리아 독소 또는 이의 돌연변이체, 예를 들어 *E. coli* 열 불안정성 장독소 LT, 콜레라 독소 CT 등. 예를 들어 관심 항원에 대한 C4-결합 단백질(C4bp)의 올리고머화 도메인의 융합을 코딩하는 이중 핵산을 사용하여 벡터-코딩된 애주번트를 사용하는 것도 가능하다 (예: Solabomi et al, 2008, Infect Immun 76 : 3817-23). 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 복용량(dose) 당 알루미늄을, 0.05 내지 5 mg, 예를 들어 0.075 내지 1.0 mg의 농도로, 예를 들어 수산화알루미늄, 인산알루미늄, 인산알루미늄 칼륨 또는 이들의 조합 형태로 애주번트로서 포함한다.

[0175] 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 애주번트를 포함하지 않는다.

[0176] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 핵산, 단백질, 및/또는 벡터를 포함하는 COVID-19에 대한 백신을 제공한다. 용어 "백신"은 특정 병원체 또는 질병에 대해 대상체에서 치료적 면역성을 유도하는데 효과적인 활성 성분을 함유하는 제제 또는 조성물을 지칭한다. 본 발명에 따르면, 상기 백신은 SARS CoV-2 S 단백질, 특히 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열; 또는 SARS CoV-2의 S 단백질에 대한 면역 반응, 바람직하게는 보호 면역 반응을 초래하는 이의 항원성 단편을 포함하는 SARS CoV-2 단백질을 코딩하는 핵산형 26의 재조합 아데노바이러스를 유효량 포함할 수 있다. 본 발명의 백신은 대상체에서 SARS-CoV-2 감염 및 복제로 인해 입원으로 이어지는 심각한 하기도 질환을 예방하고 폐렴 및 세기관지염과 같은 합병증의 빈도를 감소시키는 방법에 사용될 수 있다. 상기 백신은 또한 소위 PEP(노출 후 예방), 즉 코로나바이러스에 대한 잠재적 또는 문서화된 노출 후 질병을 예방하고/하거나 감염의 2차 확산 위험을 줄이기 위해 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 "백신"은 전형적으로 약제학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함한다. 추가 활성 성분을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

[0177] 특정 실시양태에서, 이는 예를 들어 SARS-CoV2의 다른 단백질 및/또는 다른 감염원에 대해 면역 반응을 유도하는 다른 성분을 추가로 포함하는 조합 백신일 수 있다.

[0178] 특정 실시양태에서, 상기 백신은 백신은 본 발명에 따른 벡터 및 SARS CoV-2 S 단백질 및 임의로 애주번트를 포함하는 조합 백신이며, 여기서 상기 벡터 및 SARS CoV-2 단백질은 동시 투여를 위한 것이다. 상기 SARS CoV-2 단백질은 본원에 기재된 단백질 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적합한 SARS CoV-2 S 단백질일 수 있다.

[0179] 본 발명에 따르면, 상기 벡터 및 단백질은 바람직하게는 동시 투여(즉, 동시 투여되는)를 위한 것이다. 상기 벡터 및 단백질을 대상체에 투여하는 맥락에서 "동시 투여 또는 공동 투여"는 벡터 및 단백질을 조합하여 사용하는 것을 의미하며, 여기서 상기 벡터 및 단백질은 24 시간내에 대상체에게 투여된다.

[0180] 특정 실시양태에서, 상기 벡터 및 단백질은 예를 들어, 투여를 위한 단일 조성물로, 약제학적으로 허용되는 완충제, 담체, 부형제 및/또는 애주번트와 동시-제형화되고, 예를 들어 혼합되어 대상체에게 동시에 투여된다. 다른 실시양태에서, 상기 벡터 및 단백질은 예를 들어 약제학적으로 허용되는 완충제, 담체, 부형제 및/또는 애주번트와 함께 별도의 조성물로 제형화되고, 24시간 이내에, 예를 들어 12시간, 10시간, 8시간, 6시간, 4시간, 2시간, 또는 1시간 이내 또는 미만으로, 예를 들어 거의 동일한 시간에 대상의 동일한 팔 또는 2개의 다른 팔에 별도의 조성물로 대상체에게 투여된다.

[0181] 본 발명은 18세 이상의 개체에서 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)를 예방하기 위한 능동적 면역화 방법을 제공한다.

[0182] 본 발명은 16세 이상의 개체에서 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)를 예방하기 위한 능동적 면역화 방법을 제공한다.

[0183] 본 발명은 12세 이상의 개체에서 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)를 예방하기 위한 능동적 면역화 방법을 제공한다.

[0184] 본 발명은 2개월 이상의 개체에서 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)를 예방하기 위한 능동적 면역화 방법을 제공한다.

[0185] 본 발명은 또한 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 변이체에 의해 유발된 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)를 예방하기 위한 능동 면역화 방법을 제공한다.

[0186] SARS-CoV-2 변이체는 바람직하게는 UK 변이체(SARS-CoV-2 lin. B.1.1.7), 남아프리카(SARS-CoV-2 501Y.V2) 및

덴마크 변이체(클러스터 5)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

- [0187] SARS-CoV-2 변이체는 del69-70, del145, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, D80A, D215G, L242H, R246N, K4017, E484K, N501Y, Y435F, I1692V, M1229I 및 A701V로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0188] SARS-CoV-2 변이체는 E484K 돌연변이 및 del69-70, del145, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, D80A, D215G, L242H, R246I, K417N, E484K, N501Y, Y435F, I1692V, M129I 및 A701V로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있다. 이러한 SARS CoV-2 변이체의 예로는 B.1.351, B.1.1.7, P.1 및 CAL20C가 있다.
- [0189] 본 발명은 또한 예를 들어 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 이를 필요로하는 대상체에서 SARS-CoV-2 결합 항체를 유도하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 투여하는 것을 포함한다.
- [0190] 본 발명은 또한 예를 들어 VNA에 의해 측정된 바와 같이, 이를 필요로하는 대상체에서 SARS-CoV-2 중화 항체를 유도하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 투여하는 것을 포함한다.
- [0191] 본 발명은 또한 예를 들어 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 SARS-CoV-2 S 단백질 펩티드 자극 및 세포내 염색후 유세포측정법으로 측정된 바와 같이, 이를 필요로하는 대상체에서 SARS-CoV-2 S 특이적 T 세포 반응을 유발하는 방법을 제공하며, 이는 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0192] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 예를 들어, 비강 및 폐에서 SARS-CoV-2 또는 그의 변이체의 감염 및/또는 복제를 감소시키는 방법을 제공한다. 이는 대상체에서 SARS-CoV-2 감염으로 인한 부작용을 감소시키고, 따라서 이러한 부작용으로부터 대상체를 보호하는 데 기여할 것이다. 특정 실시양태에서, SARS-COV-2 감염의 부작용은 본질적으로 예방될 수 있으며, 즉 임상적으로 관련이 없는 낮은 수준으로 감소될 수 있다. 제조합 아데노바이러스는 전술한 실시양태를 포함하는 본 발명에 따른 백신의 형태일 수 있다. 추가 활성 성분의 투여는 예를 들어 개별 투여에 의해 또는 본 발명의 백신의 조합 생성물을 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0193] 본 발명은 또한 1회 또는 2회 용량 백신으로서 제공될 때, 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 분자적으로 확인된 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 1회 또는 2회 투여 백신으로 제공될 때, 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상체에게 투여함을 포함하는, SARS-COV-2 혈청음성 성인에서, 위약과 비교하여 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 분자적으로 확인된 예방 방법을 제공한다.
- [0194] 본 발명은 또한 또한 1회 또는 2회 용량 백신으로서 제공될 때, 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 중증/위중증 COVID-19의 분자적으로 확인된 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 1회 또는 2회 투여 백신으로 제공될 때, 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 백신을 대상체에게 투여함을 포함하는, SARS-COV-2 혈청음성 성인에서, 위약과 비교하여 중증/위중증 COVID-19의 분자적으로 확인된 예방 방법을 제공한다.
- [0195] 본 발명에 따르면, 중등도의 COVID-19는 다음과 같이 정의된다: SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 중앙 실험실에서 분자적으로 확인된 모든 이용 가능한 호흡기 샘플 또는 기타 샘플의 분자 검사 결과, 그리고
- [0196] 징후와 증상이 사라질 때까지 관찰 기간 중 언제든지;
- [0197] 다음 세롭거나 악화되는 징후 또는 증상 중 하나:
- [0198] 호흡수 ≥ 20 회/분;
- [0199] 산소 포화도(SpO2)가 비정상적이지만 여전히 해수면의 실내 공기에서 $>93\%$;
- [0200] 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거;
- [0201] DVT의 방사선학적 증거;
- [0202] 숨가쁨 또는 호흡 곤란;

- [0203] 또는
- [0204] 다음 새롭거나 악화되는 징후 또는 증상 중 2가지:
- [0205] 발열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 또는 $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$);
- [0206] 심박수 ≥ 90 회/분;
- [0207] 떨리는 오한 또는 엄격함;
- [0208] 새로운 또는 변화하는 후각 또는 미각 장애;
- [0209] 목 쓰림;
- [0210] 불쾌;
- [0211] 두통;
- [0212] 기침;
- [0213] 근육통(근육통);
- [0214] 위장 증상;
- [0215] 발이나 발가락이 붉거나 멍이 든 것처럼 보일때.
- [0216] 본 발명에 따르면, 중증/위중증 COVID-19는 다음과 같이 정의된다: SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 중앙 실험실에서 분자적으로 확인된 임의의 이용 가능한 호흡기 샘플 또는 기타 샘플의 분자 검사 결과; 그리고
- [0217] 휴식 시 심각한 전신 질환을 나타내는 임상 징후(호흡수 ≥ 30 회/분, 심박수 ≥ 125 회/분, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ (해수면의 실내 공기 또는 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$));
- [0218] 호흡 부전(고유량 산소, 비침습적 환기, 기계적 환기 또는 ECMO[체외막 산소 공급]이 필요한 것으로 정의됨)
- [0219] 쇼크의 증거(수축기 혈압 $< 90\text{mmHg}$, 이완기 혈압 $< 60\text{mmHg}$ 또는 승압제가 필요한 것으로 정의됨);
- [0220] 심각한 급성 신장, 간 또는 신경학적 기능 장애;
- [0221] ICU 입원;
- [0222] 사망.
- [0223] 특정 실시양태에서, 중증 COVID-19는 FDA 지침에 의해 정의된 바와 같다.
- [0224] 본 발명에 따르면, 경증의 COVID-19는 다음과 같이 정의된다. SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 중앙 실험실에서 분자적으로 확인된 모든 이용 가능한 호흡기 샘플 또는 기타 샘플의 분자 검사 결과, 그리고
- [0225] 다음 증상 중 하나:
- [0226] 발열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 또는 $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$)
- [0227] 목 쓰림,
- [0228] 두통,
- [0229] 근육통(근육통),
- [0230] 위장 증상,
- [0231] 기침,
- [0232] 가슴 뭉침,
- [0233] 콧물,
- [0234] 천명,
- [0235] 피부 발진

- [0236] 눈의 자극 또는 분비물,
- [0237] 오한,
- [0238] 새로운 또는 변화하는 후각 또는 미각 장애,
- [0239] 발이나 발가락이 붉거나 멍이 드는것,
- [0240] 떨리는 오한 또는 엄격함,
- [0241] 권태감 (식욕 상실, 일반적으로 몸이 좋지 않음, 피로, 체력 저하.
- [0242] 사례(케이스)는 상기 케이스 정의를 만족시키지만 중증/위중증 정의가 아닌 경우 경증으로 간주된다.
- [0243] 무증상 또는 검출되지 않은 SARS CoV-2 감염은 다음과 같이 정의된다:
- [0244] 참가자가 징후 및 증상에 따라 COVID-19 의심 기준을 충족하지 않는 경우
- [0245] 그리고
- [0246] 사용 가능한 모든 호흡기 샘플(예: 비강 면봉 샘플, 가래 샘플, 인후 면봉 샘플, 타액 샘플) 또는 기타 샘플에서 SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 분자 검사 결과가 있는 경우;
- [0247] 또는
- [0248] 양성 혈청학(비 S 단백질) 테스트(혈청학적 전환)가 발전할 때.
- [0249] 본 발명은 또한 분자로 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19가 있는 참가자에서 정량적 역전사효소 증합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의해 평가된 SARS-CoV-2 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0250] 본 발명은 또한 위약과 비교할 때 분자적으로 확인된 COVID-19와 관련된 폐렴의 발생을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0251] 본 발명은 또한 SARS CoV-2 감염에 의해 유발되는 증상을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0252] 본 발명은 또한 위약과 비교할 때 분자적으로 확인된 COVID-19와 관련된 입원의 발생을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0253] 본 발명은 또한 위약과 비교할 때 분자적으로 확인된 COVID-19와 관련된 급성 호흡 곤란 증후군의 발생을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0254] 본 발명은 또한 위약과 비교할 때 분자적으로 확인된 COVID-19와 관련된 패혈증의 발생을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0255] 본 발명은 또한 위약과 비교할 때 분자적으로 확인된 COVID-19와 관련된 패혈성 쇼크의 발생을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0256] 본 발명은 또한 분자적으로 확인된 COVID-19와 관련된 사망률을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0257] 바람직한 실시양태에서, 상기 방법은 본 발명에 백신 5×10^{10} vp를 포함하는 0.5 mL의 단일 용량으로서 조성물 또는 백신의 투여한다.
- [0258] 특정의 실시양태에서, 백신의 효과(즉, SARS-CoV-2 결합 및/또는 중화 항체의 유도 및/또는 SARS-CoV-2 특이적 T 세포 반응의 유도)는 백신 투여 후 8일째에 이미 발생한다.
- [0259] 특정 실시양태에서, 백신의 효과는 요법에 따라 연구 백신의 1차 투여 후 적어도 14일에 발생한다. 특정 실시양태에서 백신의 효과는 요법에 따라 연구 백신의 1차 투여 후 적어도 28일에 발생한다.
- [0260] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 분자적으로 확인된 중등도 내지 중증 COVID-19를 예방하는 방법을 제공한다.
- [0261] 본 발명에 따르는 조성물 또는 백신은 바람직하게는 분자적으로 확인된 중등도 내지 중증 COVID-19에 대해 적어도 50, 55, 60, 65 또는 70%의 백신 효능을 갖는다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물 또는 백신은 백신 접종 후 적어도 14일에 발병하는 분자적으로 확인된 중등도 내지 중증 COVID-19에 대해 적어도 60, 바람직하게는 적어도 65%의 백신 효능을 갖는다.

- [0262] 본 발명에 따르면, 상기 조성물 또는 백신은 SARS CoV-2에 의해 유발된 COVID-10, 뿐만 아니라 급속히 증가하는 사례 수와 연관되어 있고 특정 질병을 갖고 영국(B1.1.7/501Y.V1), 남아프리카 212(501Y.V2) 및 브라질(B1.1.28/501.V3)의 특정 유병률이 있는 순환 SARS-CoV-2 변이체 중 적어도 일부에 대해 효과적이다.
- [0263] 본 발명에 따르면, 백신의 단일 용량은 백신 접종 후 14일째 및 28일째 둘 모두에서 66%의 백신 효능(VE)으로 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방에 효과적인 것으로 나타났다.
- [0264] 28일 후 중등도/중증 질환에 대한 백신 효능은 미국에서 71%, 브라질에서 66%, 남아프리카에서 57%로, 대부분의 군주(90%)가 변이 501Y.V2(남아프리카 변이)에 속한다. 높은 백신 효능(전체 85%)은 중증/위중증 COVID-19에 대해 18-59세 연령에서 90% 이상의 효능으로 나타났다. 이 발견은 거의 모든 사례가 SARS-CoV-2의 새로운 변종에 감염된 남아프리카를 포함하여, 국가 및 지역(북미 및 남미, 남아프리카)에서 일관되었다.
- [0265] 효능의 개시는 14일째에 추정되었으며, 특히 중증 질환에 대한 효능은 14일째부터 검출된 중화 항체 역가의 발견과 일치하여 56일째까지 증가했으며, 이는 85일째까지 감소의 징후 없이 계속 증가했다.
- [0266] 본 발명에 따른 조성물 또는 백신은 대상체, 예를 들어 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 1회 투여 동안 피험자에게 제공되는 아데노바이러스의 총 용량은 일반적으로 1×10^7 바이러스 입자(vp)와 1×10^{12} vp 사이, 바람직하게는 1×10^8 vp와 1×10^{11} vp 사이, 예를 들어 3×10^8 와 5×10^{10} vp 사이, 예를 들어 $10^9 \sim 3 \times 10^{10}$ vp 사이이다.
- [0267] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 백신은 용량이 투여되는 1회 용량 또는 2회 용량 요법에서 용량당 1.25×10^{10} , 2.5×10^{10} , 5×10^{10} 또는 1×10^{11} vp의 용량으로 인간 대상체에게 투여되는데, 이때 상기 용량은 약 1, 2, 3개월 간격으로 투여된다.
- [0268] 특정의 실시양태에서, 본 발명의 백신은 인간 대상체에게 1회 용량 요법으로 용량당 1×10^{11} vp의 용량으로, 이어서 동일한 용량으로 6, 12, 또는 24개월 간격으로 투여된다.
- [0269] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 백신은 인간 대상체에게 1회 용량 요법으로 용량당 5×10^{10} vp의 용량으로 투여된다.
- [0270] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 백신은 인간 대상체에게 1회 용량 요법으로 용량당 1×10^{11} vp의 용량으로 투여된다.
- [0271] 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 백신은 인간 대상체에게 약 2개월(8주 또는 56일) 간격으로 용량당 5×10^{10} vp의 용량의 1차 투여 및 용량당 5×10^{10} vp의 제2 용량을 포함하는 2회 용량 요법으로 투여된다.
- [0272] 특정의 실시양태에서, 상기 백신은 인간 대상체에게 약 2개월(8주) 간격으로 투여되는 2회-용량 요법으로 용량당 용량당 5×10^{10} vp의 용량으로, 이어서 동일한 용량으로 9개월, 14개월, 및 26개월 (즉, 6개월, 12개월, 또는 24개월)에 추가로 접종한다.
- [0273] 바람직한 실시양태에서, 상기 조성물은 1회 용량 요법으로 용량당 5×10^{10} vp의 용량으로 투여된다.
- [0274] 아데노바이러스 조성물의 투여는 표준 투여 경로를 사용하여 수행될 수 있다. 비제한적인 실시양태는 주사, 예를 들어 근육내, 피내 등과 같은 비경구 투여, 또는 피하, 경피, 또는 점막 투여, 예를 들어 비강, 경구 등을 포함한다. 그러나, 본 발명에 따라 백신을 근육내 투여하는 것이 특히 바람직하다. 근육내 투여의 장점은 간단하고 잘 확립되어 있으며 6개월 미만 영아의 비강내 투여에 대한 안전성 문제가 없다는 것이다. 한 실시양태에서, 조성물은 근육내 주사에 의해, 예를 들어 팔의 삼각근 또는 대퇴부의 외측광근으로 투여된다.
- [0275] 본원에서 사용되는 대상체는 바람직하게는 포유동물, 예를 들어 설치류, 예를 들어 마우스, 목화쥐, 또는 인간이 아닌 영장류, 또는 인간이다. 바람직하게는, 대상은 인간 대상이다. 대상체는 임의의 연령, 예를 들어, 약 1개월 내지 100세, 예를 들어, 약 2개월 내지 약 80세, 약 6개월 내지 약 3세, 약 3세 내지 약 18세일 수 있다. 약 12세 내지 약 18세, 약 18세 내지 약 55세, 약 50세 내지 약 75세 등. 특정 바람직한 실시양태에서, 대상체는 2세 이상의 인간이다. 다른 바람직한 실시양태에서, 인간 대상체는 18세 이상의 인간, 바람직하게는 60세 이상의 인간, 또는 65세 이상의 인간이다.
- [0276] 특정 실시양태에서, 상기 조성물 또는 백신은 1회 이상, 예를 들어 1년에 1회 대상체에게 투여된다. 특정 실시

양태에서, 상기 백신 접종 방법은 대상체에게 조성물 또는 백신을 단일 투여하는 것으로 이루어진다. 본 발명의 백신의 1회 이상의 2차(또는 부스터) 투여를 제공하는 것도 가능하다. 2차 백신 접종이 수행되는 경우, 일반적으로 이러한 2차 백신 접종은 처음으로 대상체에게 조성물을 투여(이러한 경우를 '프라이밍 백신 접종'이라고 한다)한 후 1주 내지 1년, 바람직하게는 2주 내지 4개월 사이의 순간에 동일한 대상체에게 투여될 것이다.

[0277] 본 발명은 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 포함하는 단리된 숙주 세포를 추가로 제공한다.

[0278] 사용될 수 있는 숙주 세포(때로는 당업계 및 본원에서 '패키징 세포' 또는 '보완 세포' 또는 '생산자 세포'로도 지칭됨)는 원하는 아데노바이러스가 증식될 수 있는 임의의 숙주 세포일 수 있다. 숙주 세포주는 전형적으로 충분한 양의 본 발명의 아데노바이러스 벡터를 생산하는데 사용된다. 숙주 세포는 복제-결합 벡터에서 결실되거나 비활성화되어 바이러스가 세포 내에서 복제되도록 하는 유전자를 포함하는 세포이다. 적합한 세포주는 예를 들어 PER.C6, 911, 293 및 E1 A549를 포함한다.

[0279] 특정 실시양태에서, 상기 숙주 세포는 테트라사이클린 억제인자(TetR) 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다. TetR 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어 숙주 세포의 게놈에 통합될 수 있다. 예로서, TetR 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 염색체 1에 통합될 수 있다. 숙주 세포주는 예를 들어, PER.C6 세포일 수 있다.

[0280] 바람직한 실시양태에서, 숙주 세포는 테트라사이클린 억제인자(TetR) 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 PER.C6 세포이다. 이러한 "PER.C6 TetR" 세포는 PCT/EP2018/053201(본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 TetR을 코딩하는 뉴클레오타이드가 도입된 PER.C6 세포(E1에 의해 불멸화된 인간 망막 세포)이다. 이러한 실시양태에서, 바람직하게는 아데노바이러스가 하나 이상의 Tet 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 프로모터에 작동가능하게 연결된 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 프로모터는 하나 이상의 TetO 모티프를 포함하는 CMV 프로모터이다. 바람직하게는 프로모터는 2개의 TetO 모티프를 포함하는 CMV 프로모터이다. 바람직하게는 프로모터는 CMV 프로모터이고 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진다.

[0281] 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 그의 단편을 암호화하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 제공하고, 숙주 세포의 배양물에서 상기 재조합 아데노바이러스를 증식시키며, 재조합 아데노바이러스를 단리 및 정제하고, 재조합 아데노바이러스를 약제학적으로 허용되는 조성물로 만드는 단계를 포함하는, SARS 코로나바이러스 바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 백신을 제조하는 방법을 추가로 제공한다. 특정 실시양태에서, SARS-CoV-2 항원을 포함하는 아데노바이러스 입자를 생산하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 (a) 본 발명의 숙주 세포를 본 발명의 아데노바이러스 벡터와 접촉시키는 단계 및 (b) SARS-CoV-2 항원을 포함하는 아데노바이러스 입자가 생성되는 조건 하에 숙주 세포를 성장시키는 단계를 포함한다. 재조합 아데노바이러스는 아데노바이러스에 감염된 숙주 세포의 세포 배양을 수반하는 잘 알려진 방법에 따라, 숙주 세포에서 제조 및 증식될 수 있다. 세포 배양물은 부착성 세포 배양물, 예를 들어 배양 용기의 표면 또는 미세담체에 부착된 세포, 뿐만 아니라 현탁 배양물을 포함하는 임의의 유형의 세포 배양물일 수 있다.

[0282] 대부분의 대규모 현탁 배양은 운영 및 규모 확장이 가장 간단하기 때문에 배치 또는 유가식 공정으로 운영된다. 오늘날, 관류 원리에 기초한 연속 공정이 더욱 일반화되고 있으며 또한 적합하다 (예를 들어, WO 2010/060719 및 WO 2011/098592 참조, 둘 다 본 명세서에 참고로 포함되며, 이들은 다량의 재조합체를 얻고 정제하기 위한 적합한 방법을 설명한다).

[0283] 본 발명은 SARS-CoV2 S 단백질 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스의 게놈을 형성하는 단리된 재조합 핵산을 추가로 제공한다.

[0284] 우한 코로나바이러스(2019-nCoV) 폴리펩티드는 코로나바이러스(예: 2019-nCoV)에 감염되었거나 노출된 대상체(예: 인간 대상체)에게 투여될 때 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV 감염)에 대한 보호 및 치료 면역 반응(예: 체액성 반응 또는 세포 반응)을 유도하는 데 사용될 수 있다. 대상체에 투여하기 위해 제조될 수 있는 조성물은 2019-nCoV 단백질(예를 들어, 스파이크(S) 단백질 또는 그의 일부(예를 들어, SEQ IN NO: 1-84 중 어느 하나의 서열을 갖는 폴리펩티드, 예를 들어, SEQ ID NO: 51, 또는 SEQ ID NO: 1-84) 또는 2019-nCoV 단백질을 코딩하는 핵산 서열 (예를 들어, SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 어느 하나의 서열을 갖는 핵산 분자; 또는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195 및 199-204 중 어느 하나의 서열을 갖는 핵산 분자에 대해 적어

도 85% (예를 들어, 적어도 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상) 서열 동일성을 갖는 핵산 분자를 함유하는 벡터(예: 플라스미드와 같은 발현 벡터, 또는 아데노바이러스(예: Ad26), 폭스바이러스, 아데노 관련 바이러스, 레트로바이러스 또는 기타 바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터, 또는 네이키드 또는 캡슐화된 DNA)를 포함한다.

[0285] 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질을 발현하는 DNA 백신의 생성을 설명한다. 2019-nCoV DNA 백신은 S 또는 그의 일부(예를 들어, SEQ IN NO: 1-84, 예를 들어, SEQ ID NO: 51, 또는 그에 대해 최대 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 그의 변이체)를 포유동물 발현 벡터(예를 들어, pcDNA3.1+; Invitrogen, CA, USA) 내로 혼입시켜 백신을 생성시킴으로써 생성될 수 있다.

[0286] 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질을 발현하는 재조합 바이러스 벡터(예: Ad26 바이러스 벡터)의 생성도 설명한다. 2019-nCoV 바이러스 벡터는 S 또는 그의 일부(예를 들어, SEQ IN NO: 1-84, 또는 그에 대해 최대 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 그의 변이체, 예를 들어, SEQ ID NO: 51)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204, 또는 그에 대해 최대 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 그의 변이체)를 바이러스 벡터(예를 들어, Ad26 바이러스 벡터)로 혼입시킴으로써 생성될 수 있다.

[0287] 대상체(예를 들어, 인간 대상체)로부터의 샘플에 존재하는 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-2019-nCoV 항체, 예를 들어, 항-스파이크 항체, 예를 들어, 항-스파이크 중화 항체)를 사용하여 검출 및/또는 또는 보호 항체 반응을 모니터링한다. 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체, 예를 들어, 항-스파이크 중화 항체)는 짧은 시간 프레임(예를 들어, 투여 후 1일 및 투여 후 8주 사이) 또는 더 긴 시간 프레임(예: 예를 들어, 치료 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 면역원성 조성물)의 투여 후, 예를 들어, 투여 후 2개월 내지 투여 후 15년 사이)으로 측정할 수 있다.

[0288] 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 백신, 조성물, 항체, 및 2019-nCoV 감염을 치료 및 예방하는 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0289] I. 조성물 및 방법

[0290] 핵산 분자

[0291] 핵산 (예: SEQ ID NO: 93-181, 190-195 및 199-204 또는 이에 대해 최대 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 그의 변이체)는 우한 코로나바이러스(2019-nCoV)를 기반으로 설계되었다. 핵산 분자는 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질의 영역, 예를 들어 전장(SEQ IN NO: 121), 세포질 영역이 결실된 스파이크(SEQ IN NO: 94), 엑토도메인(SEQ ID NO: 95), S1(SEQ IN NO: 96), 및 수용체 결합 도메인(SEQ ID NO: 97)을 코딩한다. 본 발명은 또한 시그널 서열(예를 들어, SEQ ID NO: 189)의 결실 또는 포함, 안정화 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 1의 아미노산 K969 및 V970에 대응하는 프롤린 치환), 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 188), 삼량체화 도메인의 도입(예를 들어, 폴돈 삼량체화 도메인, 예를 들어, SEQ ID NO: 184), 링커 또는 스페이서 서열의 도입(예를 들어, SEQ ID NO: 185 및 186), 및 이들의 조합을 포함하여, S의 상기 언급한 영역에 대한 추가적인 변형을 특징한다. 핵산 분자는 숙주 세포(예: 포유동물(예: 인간) 숙주 세포)에서의 개선된 발현을 위해 야생형 2019-nCoV 스파이크 뉴클레오티드 서열에 비해 최적화되었다. 최적화에는 리더 서열, 제한 부위 및/또는 Kozak 서열의 추가가 포함될 수 있다.

[0292] 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 어느 하나의 전부 또는 일부, 또는 그의 상보적 서열에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)을 갖는 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 예를 들어, 핵산 분자는 SEQ ID NO: 195의 뉴클레오티드 서열을 가질 수 있다. 대안적으로, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 서열 동일성을 갖는 2019-nCoV 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 예를 들어, 분리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 가질 수 있다.

[0293] 핵산 분자는 표적화된 포유동물 대상체(예를 들어, 백신 생산을 위한 인간 또는 비인간 동물)에서의 발현을 위해, 예를 들어 코돈 최적화에 의해 추가로 최적화될 수 있다.

[0294] 상기 핵산 분자는 또한 플라스미드와 같은 발현 벡터, 또는 아데노바이러스, 폭스바이러스, 아데노-연관 바이러스, 레트로바이러스 또는 기타 바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터에 삽입되거나, 네이키드 또는 캡슐화된 DNA로 제조되어 조성물내로 혼입될 수 있다.

[0295] 폴리펩티드

[0296] 상기 폴리펩티드는 예를 들어, 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질(SEQ ID NO: 1-84)의 영역, 예를 들어 전장(SEQ ID NO: 29), 세포질 영역(SEQ ID NO: 2), 엑토도메인(SEQ ID NO: 3), S1(SEQ ID NO: 4), 수용체 결합 도메인(SEQ ID NO: 5)에 대응하는 코로나바이러스 폴리펩티드(예, 2019-nCoV 폴리펩티드) 및 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 전부 또는 일부에 대해 85% (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 서열 서열 동일성을 갖는 변이체이다. 상기 폴리펩티드는 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 또는 1800개 이상의 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 연속 또는 비연속 아미노산을 포함할 수 있다. 상기 폴리펩티드는 또한 시그널 서열(예를 들어, SEQ ID NO: 92)의 결실 또는 포함, 안정화 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 1의 아미노산 K969 및 V970에 상응하는 프롤린 치환), 퓨린 절단 부위(예: SEQ ID NO: 91), 삼량체화 도메인(예: 폴돈 삼량체화 도메인, 예: SEQ ID NO: 87)의 도입, 링커 또는 스페이서 서열(예: SEQ ID NO: 88 및 89)의 도입 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 가질 수 있다. 상기 폴리펩티드는 또한 다른 성분(예를 들어, 폴리펩티드가 천연적으로 결합되는 성분)으로부터 분리되어 조성물에 혼입될 수 있다.

[0297] 벡터

[0298] 본 발명은 또한 상기 기재된 폴리뉴클레오타이드 중 임의의 하나 이상을 포함하는 재조합 벡터(예를 들어, Ad26 바이러스 벡터)를 특징으로 한다. 상기 벡터는 면역원(예를 들어, SEQ ID NO: 1-84 중 하나 이상 또는 그에 대해 적어도 85-99% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 90% 이상 서열 동일성을 갖는 그의 변이체)을 발현하는 핵산을 전달하기 위해 사용될 수 있으며, 포유동물, 바이러스 및 박테리아 발현 벡터를 포함한다. 예를 들어, 벡터는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 갖는 면역원을 발현하는 핵산(예를 들어, SEQ ID NO: 104 또는 204의 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산)을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 벡터는 SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 갖는 면역원을 발현하는 핵산(예를 들어, SEQ ID NO: 195의 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산)을 전달하는데 사용될 수 있다. 포유동물, 바이러스 및 박테리아 벡터는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204에 제시된 하나 이상의 핵산 서열, 또는 그에 대해 적어도 85-99% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 그에 대한 90% 이상의 서열 동일성을 갖는 그의 변이체, 및 그의 상보체를 함유하도록 유전적으로 변형될 수 있다. 벡터는 예를 들어, 예를 들어 적어도 그에 대한 90% 이상의 서열 동일성을 갖는 그의 변이체, 및 그의 상보체를 함유하도록 유전적으로 변형될 수 있다.

[0299] 벡터는 예를 들어 플라스미드, 인공 염색체(예: BAG, PAC, YAC) 및 바이러스 또는 파지 벡터일 수 있고, 선택적으로 상기 폴리뉴클레오타이드의 발현을 위한 프로모터, 인핸서 또는 조절자를 포함할 수 있다. 벡터는 또한 하나 이상의 선택 가능한 마커 유전자, 예를 들어 박테리아 플라스미드의 경우 암피실린, 네오마이신 및/또는 카나마이신 내성 유전자 또는 진균 벡터에 대한 내성 유전자를 함유할 수 있다. 벡터는 예를 들어, DNA 또는 RNA를 생산하기 위해 시험관내에서 사용될 수 있거나, 예를 들어 벡터에 의해 코딩되는 단백질의 생산을 위해 숙주 세포, 예를 들어 포유동물 숙주 세포를 형질감염 또는 형질전환시키기 위해 사용될 수 있다. 벡터는 또한 생체내에서, 예를 들어 DNA 백신 접종, RNA 백신 접종, 또는 유전자 요법의 방법에서 사용되도록 채택될 수 있다.

[0300] 프로모터 및 기타 발현 조절 시그널은 발현이 설계된 숙주 세포와 양립할 수 있도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 포유동물 프로모터에는 카드름과 같은 중금속에 반응하여 유도될 수 있는, 메탈로티오네인 프로모터 및 β -액틴 프로모터가 포함된다. 바이러스의 게놈으로부터 얻을 수 있는 바이러스 프로모터, 예를 들어 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스(A), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 거대세포바이러스(CMV), 레트로바이러스, 간염-B 바이러스, 원숭이 바이러스 40(SV40), 인유두종 바이러스(HPV)도 사용할 수 있다. 이들 프로모터는 잘 알려져 있고 당업계에서 용이하게 입수가능하다.

[0301] 바람직한 프로모터 요소는 CMV 즉시 초기 프로모터이다. 일부 실시양태에서, 상기 발현 플라스미드는 pcDNA3.1+(Invitrogen, CA, USA)이다. 일부 실시양태에서, 상기 발현 벡터는 아데노바이러스 또는 폭스바이러스로부터 유래된 벡터와 같은 바이러스 벡터이다.

[0302] 바이러스 게놈은 외인성 유전자를 세포(예: 진핵 또는 원핵 세포)의 게놈으로 효율적으로 전달하는 데 사용할 수 있는 풍부한 벡터 소스를 제공한다. 바이러스 게놈은 유전자 전달에 특히 유용한 벡터인데, 그 이유는 이러한 게놈 내에 포함된 폴리뉴클레오타이드는 일반적으로 일반화 또는 특수화된 형질도입에 의해 표적 세포의 게놈에 통합되기 때문이다. 이러한 과정은 자연 바이러스 복제 주기의 일부로 발생하며, 유전자 통합을 유도하기 위해 단백질이나 시약을 추가할 필요가 없다. 면역원(예를 들어, SEQ ID NO: 1-84 중 하나 이상 또는 그에 대해

적어도 85-99% 서열 동일성, 예를 들어 그에 대한 90% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체)은 레트로바이러스, 아데노바이러스(예를 들어, Ad2, Ad5, Ad11, Ad12, Ad24, Ad26, Ad34, Ad35, Ad40, Ad48, Ad49, Ad50, Ad52(예를 들어, RhAd52), Ad59(예를 들어, a RhAd59) 및 Pan9(AdC68로도 알려짐), 파보바이러스(예: 아데노 관련 바이러스), 코로나바이러스, 오르토믹소바이러스(예: 인플루엔자 바이러스), 랩도바이러스(예: 광견병 및 수포성 구내염 바이러스)와 같은 음성 가닥 RNA 바이러스, 파라믹소바이러스(예: 홍역 및 센다이), 피코르나바이러스 및 알파바이러스와 같은 양성 가닥 RNA 바이러스, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스(예: 단순 헤르페스 바이러스 유형 1 및 2, 엡스타인-바 바이러스, 사이토메갈로바이러스) 및 포크바이러스를 포함한 이중 가닥 DNA 바이러스(예: 우두, 변형 우두 양카라(MVA), 계두 및 카나리아두)를 포함한다. 면역원(예: 폴리펩티드)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 전달하는 데 유용한 다른 바이러스는 예를 들어 노워크(Norwalk) 바이러스, 토가바이러스, 코로나바이러스, 레오바이러스, 파포바바이러스, 헤파드나바이러스 및 간염 바이러스를 포함한다.

[0303] 레트로바이러스의 예로는 다음: 조류 백혈병 육종, 포유류 C형, B형 바이러스, D형 바이러스, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 스푸마바이러스(Coffin, JM, Retroviridae: The virus and their replication, *In Fundamental Virology*, Third Edition, BN Fields, et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996)을 포함한다. 예를 들어, 상기 백터는 Ad26일 수 있다. 이러한 아데노바이러스 백터는 예를 들어 인간, 침팬지 또는 붉은털(rhesus) 아데노바이러스로부터 유래될 수 있다. 다른 예로는 쥐 백혈병 바이러스, 쥐 육종 바이러스, 쥐 유선 종양 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 인간 T 세포 백혈병 바이러스, 개코원숭이 내인성 바이러스, 긴팔원숭이 백혈병 바이러스, Mason Pfizer 원숭이 바이러스, 원숭이 면역결핍 바이러스, 원숭이 육종 바이러스, Rous 육종 바이러스 및 렌티바이러스가 있다. 백터의 다른 예는 예를 들어, 문헌: McVey et al.(미국 특허 번호 5,801,030)에 설명되어 있으며; 전체가 참조로 본원에 포함된다. 상기 바이러스 백터의 핵산 물질(예: 핵산 분자 포함)은 예를 들어 지질 막 또는 구조 단백질(예: 캡시드 단백질)에 의해 캡슐화될 수 있으며, 상기 구조 단백질은 하나 이상의 바이러스 폴리펩티드(예: 당단백질)를 포함할 수 있다. 상기 바이러스 백터는 대상체의 세포를 감염시키는 데 사용될 수 있으며, 이는 차례로 바이러스 백터의 이중 유전자(들)의 면역원으로의 번역을 촉진한다. 예를 들어, 상기 바이러스 백터는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204에 제시된 하나 이상의 핵산 서열 또는 그에 대해 적어도 85-99% 서열 동일성, 예를 들어 그에 대한 서열 동일성이 90% 이상인 그의 변이체, 및 이의 상보체를 함유하도록 유전적으로 변형될 수 있다.

[0304] 국제 특허 출원 공개 WO 2006/040330 및 WO 2007/104792 (각각 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 아데노바이러스 백터가 백터로서 특히 유용하다. 이들 아데노바이러스 백터는 바이러스 감염(예를 들어, 2019-nCoV 감염)과 관련된 병리학적 상태를 갖는 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 면역원(예를 들어, 2019-nCoV 폴리펩티드)을 코딩 및/또는 전달할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유형의 면역원(예를 들어, 2019-nCoV 폴리펩티드)을 발현하기 위해 하나 이상의 재조합 아데노바이러스 백터가 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 재조합 아데노바이러스 백터는 핵소 HVR 도메인을 변경하도록 변형될 수 있다(예를 들어, 하나 이상의 HVR을 상이한 혈청형의 것으로 대체). 아데노바이러스 백터 외에, 대상체(예를 들어, 인간)에서 하나 이상의 면역원의 전달 및/또는 발현을 촉진하기 위해 사용될 수 있는 다른 바이러스 백터 및 기술이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 바이러스는 포크바이러스(예를 들어, 백시니아 바이러스 및 변형된 백시니아 바이러스 Ankara(MVA); 예를 들어, 각각 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 4,603,112 및 5,762,938 참조), 헤르페스바이러스, 토가바이러스(예: 베네수엘라 말 뇌염 바이러스; 예를 들어, 미국 특허 번호 5,643,576(본원에 참고로 포함됨), 피코르나바이러스(예: 폴리오바이러스, 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 번호 5,639,649 참조), 배콜로바이러스, 및 문헌: Wattanapitayakul 및 Bauer(*Biomed. Pharmacother.*, 54:487 (2000), 본원에 참고로 포함됨)에 의해 기술된 기타의 것들을 포함한다.

[0305] 이들 바이러스를 사용한 유전자 전달 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어 레트로바이러스 백터를 사용하여 폴리뉴클레오티드를 숙주 계놈에 안정적으로 통합할 수 있지만, 이러한 재조합은 바람직하지 않다. 대조적으로 복제 결함이 있는 아데노바이러스 백터는 에피솜을 유지하므로 일시적인 발현이 가능하다.

[0306] 곤충 세포(예를 들어, 배콜로바이러스 백터), 인간 세포, 효모 또는 박테리아에서 발현을 유도할 수 있는 백터는 본 발명의 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 2019-nCoV 단백질의 양을 생성하기 위해, 예를 들어, 서브유닛 백신 또는 면역분석에 사용하기 위해 사용될 수 있다.

[0307] **항체**

[0308] 항-2019-nCoV 항체는 2019-nCoV 폴리펩티드에 특이적으로 결합할 수 있고 대상체(예: 인간)에서 2019-nCoV-매개

된 활성 (예를 들어, 바이러스 확산, 감염, 및 세포 융합)을 억제할 수 있다. 이러한 결합의 결과는 2019-nCoV에 감염된 대상체에 항체 투여 후, 예를 들어, 바이러스 역가(예: 바이러스 부하)가 약 1%(예: 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상)까지 감소될 수 있다. 항-2019-nCoV 항체는 2019-nCoV 다단백질의 Env 영역 전체 또는 일부를 포함하는 에피토프에 선택적으로 결합할 수 있다. 특히, 항-2019-nCoV 항체는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 전부 또는 일부를 포함하는 에피토프에 선택적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항체는 SEQ ID NO: 28의 전부 또는 일부를 포함하는 에피토프에 결합할 수 있다. 따라서 상기 항체는 2019-nCoV 감염을 예방하거나 치료하는 데 사용할 수 있다.

[0309] 2019-nCoV 다단백질에 대한 항체 또는 항체 단편의 특이적 결합은 다양한 확립된 방법에 의해 결정될 수 있다. 친화도는 시험관내 바이러스 확산(예: 바이러스 역가)의 최대 억제 절반(예: 바이러스 역가)을 달성하는 데 필요한 항체 농도 (IC_{50}) 및 항체-2019-nCoV 다단백질 복합체 해리의 평형 상수(K_D)를 비롯한 다양한 측정으로 정량적으로 나타낼 수 있다. 2019-nCoV 다단백질과 항체의 상호작용을 설명하는 평형 상수 K_D 는 2019-nCoV 다단백질-항체 복합체가 용매로 분리된 2019-nCoV 다단백질과, 다른 것과 상호작용하지 않는 항체 분자로 해리 반응을 일으키는 화학 평형 상수이다.

[0310] 항체는 1 μ M 미만의 K_D 값(예: 900 nM, 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400nM, 300nM, 200nM, 100nM, 95nM, 90nM, 85nM, 80nM, 75nM, 70nM, 65nM, 60nM, 505nM, nM, 30nM, 25nM, 20nM, 15nM, 10nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM 또는 1nM)으로 2019-nCoV 다단백질(예: 2019-nCoV의 Env 영역)에 특이적으로 결합하는 것들이다. 특정 경우에, 항체는 1 nM 미만(예: 990 pM, 980 pM, 970 pM, 960 pM, 950 pM, 940 pM, 930 pM, 920pM, 910pM, 900pM, 890pM, 880pM, 870pM, 860pM, 850pM, 840pM, 830pM, 820pM, 810pM, 800pM, 790pM, 750pM, 740pM, 730pM, 720pM, 710pM, 700pM, 690pM, 680pM, 670pM, 660pM, 650pM, 640pM, 630pM, 640pM, 620pM, 610pM, 600pM, 590pM, 580pM, 570pM, 560pM, 550pM, 540pM, 530pM, 520pM, 510pM, 500pM, 490pM, 480pM, 470pM, 460pM, 450pM, 440pM, 430pM, 420pM, 410pM, 400pM, 390pM, 380pM, 370pM, 360pM, 350pM, 340pM, 330pM, 320pM, 310pM, 300pM, 290pM, 280pM, 270pM, 260pM, 250pM, 240pM, 230pM, 220pM, 210pM, 200pM, 190pM, 180pM, 170pM, 160pM, 150pM, 140pM, 130pM, 120pM, 110pM, 100pM, 90pM, 80pM, 70pM, 60pM, 50pM, 40pM, 30pM, 20pM, 10pM, 5pM 또는 1pM)의 K_D 값으로 2019-nCoV 다단백질에 특이적으로 결합하는 것들이다.

[0311] 항체는 또한 다양한 시험관내 결합 분석으로 특징지어질 수 있다. 2019-nCoV 항체의 K_D 또는 IC_{50} 을 결정하는 데 사용할 수 있는 실험의 예에는 표면 플라즈몬 공명, 등온 적정 열량계, 형광 이방성, 및 ELISA 기반 분석이 포함된다. ELISA는 항체 활성을 분석하는 데 특히 유용한 방법을 대표하며, 이러한 분석은 일반적으로 최소 농도의 항체를 필요로 한다. 전형적인 ELISA 분석에서 분석되는 일반적인 시그널은 발광이며, 이는 일반적으로 1차 항체(예: 2019-nCoV 항체)에 특이적으로 결합하는 2차 항체에 접합된 퍼옥시다제 활성의 결과이다. 항체는 2019-nCoV 및 이의 에피토프, 예를 들어 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 잔기 중 하나 이상을 포함하는 에피토프, 뿐만 아니라 천연 단백질에서 이러한 아미노산의 형태를 시뮬레이션할 수 있는 방식으로 다양한 잔기를 구조적으로 사전 조직화하는 2019-nCoV에서 유래된 단리된 펩티드에 결합할 수 있다. 예를 들어, 항체는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 아미노산 서열을 함유하는 펩티드, 또는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 약 10 내지 약 30개의 연속 또는 불연속 아미노산을 함유하는 펩티드에 결합할 수 있다. 직접적인 ELISA 실험에서, 상기 결합은 HRP 결합 이차 항체에 결합된 항원-항체 복합체와 함께 HRP 기질(예: 2,2'-아지노-디-3-에틸벤즈티아졸린 설포네이트)의 인큐베이션 시에 발생하는 발광을 분석함으로써 정량화될 수 있다.

[0312] 항체는 숙주(예를 들어, 인간과 같은 포유동물 숙주)를 SEQ ID NO: 1-84의 폴리펩티드로 번역화함으로써 생성된 것을 포함한다. 항-2019-nCoV 항체가 생성되는 숙주가 인간이 아닌 경우 인간 수용자에게 후속 투여하기 위해 항체를 재조합적으로 제조할 수 있고, 필요한 경우 인간화할 수 있다.

[0313] 조성물

[0314] 조성물은 2019-nCoV로부터의 항원성 또는 치료학적 유전자 생성물 또는 이의 단편을 코딩하는 이중 핵산 분자를 함유하는 DNA 또는 RNA 벡터(예를 들어, SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 어느 하나의 핵산 분자의 전부 또는 일부, 또는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 어느 하나에 대한 서열 동일성이 적어도 85% (예를 들어, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)인 이의 변이체, 및 그의 상보체)를 포함한다. 예를 들어, 조성물은 SEQ ID NO: 143 또는 SEQ ID NO: 204의 핵산 분자를 함유하는 DNA 벡터를 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 SEQ ID NO: 195의 핵산 분자를 함유하는 DNA 벡터를 함유할 수 있다. 추가 조성물은 2019-nCoV 다단백질로부터의 번역원성 폴리펩티드 또는 이의 단편 (예를 들어,

SEQ ID NO: 1-84의 폴리펩티드의 전부 또는 일부, 또는 SEQ ID NO: 1-84에 대해 적어도 85% (예를 들어, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함한다. 예를 들어, 조성물은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 갖는 면역원성 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 갖는 면역원성 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한 2019-nCoV 및 이의 유래된 에피토프에 결합할 수 있는 2019-nCoV 항체(예: 항-스파이크 항체), 예를 들어 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 잔기 중 하나 이상을 포함하는 에피토프를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 SEQ ID NO: 28의 잔기 중 하나 이상을 함유하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 포함할 수 있다. 상기 항체는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 폴리펩티드로 숙주를 면역화시켜 생성될 수 있다. 예를 들어, 상기 항체는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드로 숙주의 면역화시켜 생성될 수 있다.

[0315] 선택적으로, 상기 조성물은 예를 들어 바이러스 벡터(예를 들어, 아데노바이러스 벡터 또는 폭스바이러스 벡터)를 통한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 재조합 아데노바이러스는 예를 들어 하나 이상의 면역원(예: 2019-nCoV 폴리펩티드)의 발현을 위한 벡터로 사용하기 위한 몇 가지 중요한 이점을 제공한다. 상기 바이러스는 높은 역가로 제조될 수 있고, 비복제 세포를 감염시킬 수 있으며, 표적 세포 집단과 접촉한 후 *생체외에서* 표적 세포의 고효율 형질도입을 부여할 수 있다. 게다가, 아데노바이러스는 그들의 DNA를 숙주 게놈에 통합하지 않는다. 따라서, 발현 벡터로 사용하면 자발적 증식성 장애를 유발할 위험이 감소한다. 동물 모델에서, 아데노바이러스 벡터는 일반적으로 약 1주일 동안 높은 수준의 발현을 매개하는 것으로 밝혀졌다. 이식유전자 발현 (핵산 분자의 발현) 기간은 세포 또는 조직 특이적 프로모터를 사용하여 연장될 수 있다. 아데노바이러스 벡터 자체의 분자 공학의 다른 개선은 더 지속적인 이식유전자 발현과 더 적은 염증을 생성했다. 이것은 추가의 초기 아데노바이러스 유전자에 특이적인 돌연변이를 갖고 있는 소위 "2세대" 벡터와 Cre-Lox 전략(Engelhardt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:6196 (1994) 및 Kochanek et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:5731 (1996), 각각이 본원에 참조로 포함됨)을 사용하여 사실상 모든 바이러스 유전자가 결실되는 "거트리스" 벡터에서 볼 수 있다.

[0316] 상기 조성물의 치료 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분을 임의의 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써 당업계에 공지된 표준 방법을 사용하여 제조된다(Riemington's Pharmaceutical Sciences (20 판), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA). 상기 조성물의 치료 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분을 임의로 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써 당업계에 공지된 표준 방법을 사용하여 제조된다 (Remington's Pharmaceutical Sciences(20판), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, 필라델피아, PA). 허용되는 담체에는 식염수 또는 인산염, 시트르산 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 고분자, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 포도당, 만노오스 또는 텍스트린을 비롯한 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알코올; 나트륨과 같은 염 형성 반대이온; 및/또는 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 PEG와 같은 비이온성 계면활성제가 포함된다.

[0317] 선택적이지만, 바람직하게는, 상기 제형은 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 염화나트륨, 바람직하게는 대략 생리학적 농도를 함유한다. 선택적으로, 상기 제형은 약제학적으로 허용되는 방부제를 함유할 수 있다. 방부제 농도는 약 0.1 내지 약 2.0%, 전형적으로 v/v 범위일 수 있다. 적합한 방부제로는 벤질 알코올, 페놀, m-크레졸, 메틸파라벤 및 프로필파라벤과 같은 제약 분야에 공지된 것이 포함된다. 선택적으로, 상기 제형은 약 0.005 내지 약 0.02% 농도의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0318] 선택적으로, 상기 조성물은 애뉴먼트 및/또는 면역자극제(예: 단백질), 예를 들어 수용체 분자, 핵산, 면역원성 단백질, 약제, 화학요법제, 및 보조 사이토카인과의 동시 투여 또는 순차적 투여를 포함하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 인터루킨-3(IL-3), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-5(IL-5), 인터루킨-7(IL-7), 인터루킨-8(IL-8), 인터루킨-10(IL-10), 인터루킨-11(IL-11), 인터루킨-12(IL-12), 인터루킨-13(IL-13), 지질 A, 포스포리파제 A2, 내독소, 포도상구균 장독소 B, 유형 I 인터페론, 유형 II 인터페론, 형질전환 성장 인자-β(TGF-β), 림프독 이동 억제 인자, 과립구-대식세포 집락 자극 인자(CSF), 단핵구-대식세포 CSF, 과립구 CSF, 혈관 상피 성장 인자(VEGF), 안지오텐신, 형질전환 성장 인자(TGF-α), 열 충격 단백질(HSP), 혈액형 탄수화물 부분, Rh 인자, 섬유아세포 성장 인자, 뉴클레오타이드, DNA, RNA, mRNA, MART, MAGE, BAGE, 돌연변이 p53, 티로시나제, AZT, 안지오테라틴, 엔도스테라틴, 또는 이들의 조합이 상기 조성물의 제형에 포함될 수 있거나 조성물과의 공동-

투여를 위해 포함될 수 있다.

- [0319] 상기 약제학적 조성물은 감염제(예를 들어, 2019-nCoV)에 대한 면역원성 및/또는 보호 효과를 제공하는 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 및/또는 항체를 포함하는 조성물은 적어도 1-1,000 μ g (예를 들어, 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 또는 300 μ g 이상)의 용량으로 투여할 수 있도록 제형화될 수 있다. 상기 용량은 0.2mL ~ 1.0mL 또는 최대 1L일 수 있다 (예: 주입으로 준비되는 경우). 일부 실시양태에서, 핵산 분자, 벡터, 및/또는 백신을 포함하는 조성물은 50 μ g의 용량으로 투여된다.
- [0320] 본원에 기재된 방법에 사용되는 조성물은 예를 들어 근육내, 정맥내, 피내, 경피, 동맥내, 복강내, 병변내, 두개내, 관절내, 전립선내, 흉막내, 기관내, 비강내, 유리체내, 질내, 직장내, 국소적으로, 종양내, 복막내, 피하, 결막하, 방광내, 점막, 심낭내, 배꼽내, 안내, 경구, 국소, 국소, 흡입, 주사, 주입, 연속 주입, 국소 관류 목욕 표적 세포 직접, 카테터, 세척, 위관 영양법, 크림 또는 지질 조성물 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0321] 본원에 기술된 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 투여 즉시 (예를 들어, 표적화된 전달) 또는 제어 또는 연장 방출 제형을 사용하여 투여 후 임의의 미리 결정된 기간에 조성물을 방출하도록 제형화될 수 있다. 제어 또는 연장된 방출 제형의 약제학적 조성물의 투여는 조성물이 단독으로 또는 조합되어 (i) 좁은 치료 지수(예를 들어, 유해한 부작용 또는 독성 반응을 유발하는 혈장 농도와 치료 효과를 유발하는 혈장 농도는 작으며, 일반적으로 치료 지수 TI는 중앙 치사 용량(LD₅₀) 대 중앙 유효 용량(ED₅₀)의 비율로 정의된다); 또는 (ii) 방출 부위(예: 위장관)의 좁은 흡수창; 또는 (iii) 짧은 생물학적 반감기 (따라서, 치료 수준을 유지하기 위해 하루 동안 자주 투여해야 한다)를 갖는다.
- [0322] 방출 속도가 약제학적 조성물의 대사 속도를 증가하는 제어 또는 연장된 방출을 얻기 위한 많은 전략이 추구될 수 있다. 예를 들어, 제어 방출은 예를 들어 적절한 제어 방출 조성물 및 코팅을 포함하여, 제형 매개변수 및 성분의 적절한 선택에 의해 수득될 수 있다. 적합한 제형은 당업자에게 공지되어 있다. 예에는 단일 또는 다중 단위 정제 또는 캡슐 조성물, 오일 용액, 현탁액, 에멀전, 마이크로캡슐, 마이크로스피어, 나노입자, 패치 및 리포솜이 포함된다.
- [0323] 상기 조성물은 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 그대로 사용하기 위해 포장되거나 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 분말 형태로 투여되거나 멸균 수성 담체와 조합될 수 있다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5일 것이다. 생성된 고체 형태의 조성물은 고정된 양의 면역원성 조성물(예: 백신 또는 항-2019-nCoV 항체) 및 원하는 경우, 정제 또는 캡슐의 밀봉된 패키지, 또는 하나 이상의 용량을 투여할 수 있는 적합한 건조 분말 흡입기(DPI)와 같이, 하나 이상의 면역조절제를 각각 포함하는 다중 단일 용량 단위로 포장될 수 있다.
- [0324] **조성물을 사용한 치료 방법**
- [0325] 상기 약제학적 조성물 (예를 들어, 면역원성 조성물 및 항-2019-nCoV 항체)은 코로나바이러스(예: 2019-nCoV)에 대해 노출 위험 (예를 들어, 코로나바이러스(예를 들어, 2019-nCoV) 감염이 우세한 지역으로의 여행을 인함)이 있는 대상체, 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 감염에 민감한 대상체를 치료하기 위하여, 또는 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 감염이 있는 대상체를 치료하기 위한 것이다. 특히, 상기 조성물은 2019-nCoV에 의한 (노출 전 또는 노출 후) 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료는 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-2019-nCoV 항체, 예를 들어, 항-스파이크 항체, 예를 들어, 항-스파이크 중화 항체)의 보호 수준을 유도할 수 있다. 일부 실시양태에서, 보호 수준은 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 70의 역가, 본원에 기재된 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 25의 역가, 또는 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정 또는 생 바이러스 중화 검정에 의해 결정된 회복기 인간 코호트의 중앙값 또는 평균 수준의 적어도 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 조성물을 사용한 치료는 대상체에서 바이러스 역가, 바이러스 확산, 감염 및/또는 세포 융합과 같은, 2019-nCoV 매개 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 2019-nCoV-매개 활성은 기도(예를 들어, 상기도 및/또는 하기도)의 바이러스 부하이다. 일부 실시양태에서, 2019-nCoV 매개 활성은 폐, 콧구멍 및/또는 기관의 바이러스 부하이다. 일부 실시양태에서, 2019-nCoV 바이러스 부하는 약 1% 이상(예를 들어, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 99.99% 이상) 감소된다. 일부 실시양태에서, 2019-nCoV에 감염된 치료 대상체의 2019-nCoV 역가는 대상체에게 조성물 (예, 백신) 투여 후 적어도 약 1% (예를 들어, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%,

9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%, 95%, 99%, 99.9%, 99.99% 이상) 만큼 감소한다.

[0326] 상기 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물)은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 면역 반응(예를 들어, 체액성 및/또는 세포 면역 반응)을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 유도된 면역 반응은 투여되는 조성물 또는 조성물의 조합에 따라 상이할 수 있다 (예를 들어, 특이성, 강건성 또는 내구성 상이함). 예를 들어, 조성물은 상이한 항체 유형 (예를 들어, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG3 또는 FcγR2A.1의 상이한 비율) 또는 상이한 기능적 특성 (예를 들어, 항체 의존성 호중구 식균 작용(ADNP), 항체 의존적 보체 침착(ADCD), 항체 의존적 단핵구 세포 식세포 작용(ADCP), 또는 항체 의존적 NK 세포 활성화(IFN-γ 분비, CD107a 탈과립 및 MIP-1 β 발현)을 유도하는 능력)를 갖는 항체 반응을 유도할 수 있다. 본원에 기재된 조성물 (예를 들어, SS-스파이크 및 SS-SdCT)은 (예를 들어, 치료 효능을 평가하기 위해) 모니터링될 수 있는 ADCD 반응을 유도할 수 있다. 본원에 기재된 조성물(예를 들어, SS-RBD-폴돈 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈)은 (예를 들어, 치료 효능을 평가하기 위해) 모니터링될 수 있는 항체-의존성 NK 세포 활성화 반응을 유도할 수 있다. 조성물은 또한 상이한 특성을 갖는 세포 반응(예를 들어, Th1, Th2 또는 Th17 반응)을 유도할 수 있다. 본원에 기재된 조성물(예: SS-Spike, SS-SdCT, 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈)은 모니터링할 수 있는 (예를 들어, 치료 효능을 평가하기 위해) S-특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포 반응을 유도할 수 있다.

[0327] 벡터 (예를 들어, 포유동물, 박테리아, 또는 바이러스(예를 들어, Ad26) 유래 발현 벡터)는 면역원(예를 들어, SEQ ID NO: 1-84 중 하나 이상 또는 그에 대해 적어도 85-99% 서열 동일성, 예를 들어 그에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체)을 발현하는 핵산을 2019-nCoV 감염을 예방 및/또는 치료하는 방법에서 대상체에게 전달하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 벡터는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 갖는 면역원을 발현하는 핵산(예를 들어, SEQ ID NO: 104 또는 204의 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산)을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 벡터는 SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 갖는 면역원을 발현하는 핵산(예를 들어, SEQ ID NO: 195의 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산)을 전달하는데 사용될 수 있다. 상기 벡터 (예, 포유동물, 박테리아, 또는 바이러스 유래 발현 벡터)는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204에 제시된 하나 이상의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 85-99%의 서열 동일성, 예를 들어 그에 대한 적어도 90% 이상의 서열동일성을 갖는 이의 변이체, 및 그의 상보체를 함유하도록 유전적으로 변형될 수 있다. 특히, 국제 특허 출원 공개 WO 2006/040330 및 WO 2007/104792(각각 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 아데노바이러스 벡터(예를 들어, Ad2, Ad5, Ad11, Ad12, Ad24, Ad26, Ad34, Ad35, Ad40, Ad48, Ad49, Ad50, Ad52(RhAd52), Ad59(RhAd59), 및 Pan9 (또한 알려진 AdC68))는 면역원을 대상체에게 전달하는 방법에서 벡터로서 특히 유용하다. 예를 들어 벡터는 Ad26 일 수 있다. 벡터의 다른 예로는 예를 들어 McVey et al.(미국 특허 번호 5,801,030); 전체가 참조로 여기에 포함됨)에 기재되어 있다.

[0328] 면역원을 필요로 하는 대상체에게 면역원을 전달하기에 유용한 유전자 치료 방법은 PCT 공보 No. WO 2006/060641, 미국 특허 번호 US 7,179,903, 및 PCT 공개 번호. WO 2001/036620에 기재되어 있는 것들이 있으며, 이들 문헌에는 예를 들어 아데노바이러스 벡터(예를 들어, Ad2, Ad5, Ad11, Ad12, Ad24, Ad26, Ad34, Ad35, Ad40, Ad48, Ad49, Ad50, Ad52(RhAd52), Ad59(RhAd59) 및 Pan9(AdC68로도 알려짐)로부터 유래된 벡터를 치료 단백질 전달을 위해 사용하는 것이 기재되어 있다.

[0329] 본원에 기재된 임의의 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물(예를 들어, 면역원성 조성물 및 항-2019-nCoV 항체)) 중 하나 이상은 치료에 사용될 수 있다. 상기 치료는 하나 이상의 추가 치료제(예: 전염증성(예: 인터페론) 또는 항염증제(예: 코르티코스테로이드, 예: 텍사메타손)) 및/또는 하나 이상의 치료적 중재(예: 수술 및 엎드린 자세)를 포함할 수 있다. 상기 치료제 및/또는 중재는 순차적으로 (예를 들어, 질병 전 또는 질병의 초기 단계에서 (예를 들어, 증상 발병 1주일 이내) 본원에 기재된 임의의 조성물 중 하나 이상의 투여) 투여될 수 있으며, 이후 추가 치료제 (예: 항염증제(예: 코르티코스테로이드, 예: 텍사메타손))는 질병의 후기 단계(예: 증상 발병 1주일 후) 또는 동시에 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물 중 하나 이상 및/또는 추가 치료제 하나 이상의 투여) 투여될 수 있다. 추가 치료제는 코르티코스테로이드(예: 글루코코르티코이드(예: 텍사메타손, 프레드니손 및 하이드로코르티손)), 인터페론(예: 인터페론 베타), 테옥시콜산, 집락 자극 인자(예: G-CSF 및 GM-CSF) 및 비-스테로이드성 항염증제(예: 아스피린, 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진 및 나프록센과 같은 프로피온산 유도체, 셀린락, 인도메타신, 에토돌락, 디클로페낙, 피록시캄, 멜록시캄과 같은 에놀산 유도체, 테낙시캄, 드록시캄, 로낙시캄 및 이속시캄과 같은 아세트산 유도체, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산과 같은 페남산 유도체, 및 셀레코싯, 에토리코싯, 루미라코싯, 파레코싯, 로페코싯, 로페코싯과 같은 COX-2 억제제)를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물과 조합하여 투여될 수 있는 다른 제제는 램테시비르, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 바리시티닙, 로피나비르/리토나비르, 우미페노비르, 파

비피라비르, 토실리주맙 및 리바비린을 포함한다.

[0330] 투여

[0331] 상기 약제학적 조성물은 감염제(예를 들어, 코로나바이러스, 예로서 2019-nCoV)에 대한 노출 전 또는 노출 후에 대상체(예를 들어, 인간)에게 투여하여 2019-nCoV를 치료, 예방, 개선, 진행 억제 또는 하나 이상의 감염 증상(예: 2019-nCoV 감염과 같은 코로나바이러스 감염)의 중증도를 감소시킨다. 예를 들어, 상기 조성물은 2019-nCoV 감염이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 2019-nCoV와 같은 바이러스 감염에 의해 유발된 질병의 증상의 예로는 예를 들어 발열, 폐렴, 호흡 부전, 체중 감소, 관절통, 발진, 결막염, 근육통, 두통, 안와후 통증, 부종, 림프절병증, 권태감, 무력증, 인후통, 기침, 메스꺼움, 구토, 설사 및 혈정맥증을 포함한다. 이러한 증상 및 치료 중 해법은 예를 들어 신체 검사 중 의사에 의해 또는 당업계에 공지된 다른 테스트 및 방법에 의해 측정될 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 감염원(예: 2019-nCoV와 같은 코로나바이러스)에 대한 노출 전 또는 노출 후에 대상체(예: 인간)에게 투여되어 감염원에 의해 발생된 사망을 위험을 감소시키거나 방지할 수 있다.

[0332] 바람직한 투여 방법은 다양한 인자(예를 들어, 투여되는 조성물의 성분, 및 치료되는 상태의 중증도)에 따라 달라질 수 있다. 경구 또는 비강 투여에 적합한 제형은 희석제(예: 물, 식염수 또는 PEG-400)에 용해된 유효량의 조성물과 같은 액체 용액, 캡슐, 향낭, 정제 또는 겔로 구성될 수 있으며, 각각은 미리 결정된 양의 키메라 Ad5 벡터 조성물을 함유한다. 약제학적 조성물은 또한 예를 들어 기관지 통로로의 흡입을 위한 에어로졸 제형일 수 있다. 에어로졸 제형은 가압된 약제학적으로 허용되는 추진제(예: 디클로로디플루오로메탄, 프로판 또는 질소)와 혼합될 수 있다. 특히, 흡입에 의한 투여는 예를 들어, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 또는 임의의 다른 생물학적으로 적합한 추진제 가스와 함께 소르비탄 트리올레이트 또는 올레산을 함유하는 에어로졸을 사용함으로써 달성될 수 있다.

[0333] 상기 조성물의 면역원성은 면역자극제 및/또는 애췌번트와 공동 투여되는 경우 상당히 개선될 수 있다. 당업자에게 잘 알려진 적합한 애췌번트는 예를 들어 인산알루미늄, 수산화알루미늄, QS21, Quil A(및 이의 유도체 및 성분), 인산칼슘, 수산화칼슘, 수산화아연, 당지질 유사체, 옥토테실 에스테르를 포함한다. 아미노산, 무라밀 디펩티드, 폴리포스파젠, 지단백질, ISCOM 매트릭스, DC-Chol, DDA, 사이토카인, 및 이의 기타 애췌번트 및 유도체가 있다.

[0334] 상기 조성물은 노출 전 예방을 제공하기 위해 또는 대상체가 바이러스 감염(예를 들어, 2019-nCoV 감염)을 갖는 것으로 진단된 후 또는 대상체가 바이러스(예를 들어, 코로나바이러스 감염, 예를 들어, 2019-nCoV)에 노출된 후 투여될 수 있다. 상기 조성물은 2019-nCoV에 노출 전, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60분, 2, 4, 6, 10, 15 또는 24시간, 2, 3, 5 또는 7일, 2, 4, 6 또는 8주, 또는 심지어 3, 4 또는 6개월에 투여할 수 있거나, 코로나바이러스(예, 2019-nCoV)에 노출 후 대상체에게 15-30분 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 20, 24, 48, 또는 72시간, 2, 3, 5, 또는 7일, 2, 4, 6 또는 8주, 3, 4, 6 또는 9개월, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20년후에 투여될 수 있다.

[0335] 바이러스 감염(예를 들어, 2019-nCoV 감염)을 치료할 때, 상기 조성물은 증상 또는 명백한 진단의 발생 전 또는 진단 또는 증상이 명백해진 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 예를 들어 진단 또는 증상의 임상적 인식 직후 또는 진단 또는 검출 후 2, 4, 6, 10, 15, 또는 24시간, 2, 3, 5, 또는 7일 후에 투여될 수 있다.

[0336] 면역원성 조성물 또는 항-2019-nCoV 항체-함유 조성물의 1회 이상의 용량(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량)이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1회 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2회 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 용량은 동일한 날에 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 상이한 날에 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역원성 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 프라임, 부스트, 또는 프라임-부스트로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 부스트는 프라임 부스트 요법의 프라임 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개월, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20년 후 투여된다. 다른 실시양태에서, 다중 부스트 용량이 투여되는데, 여기서 각각의 부스트 용량은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 개월, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 또는 20년 간격으로 투여된다.

- [0337] 본원에 기재된 임의의 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 면역원성 조성물)의 1회 이상의 용량은 순차적으로 또는 동시에 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다.
- [0338] 복용량
- [0339] 상기 조성물의 용량 또는 조성물을 사용한 치료 횟수는 대상체의 질병의 중증도, 발병 또는 진행에 따라 증가 또는 감소될 수 있다 (예: 예를 들어, 바이러스 감염의 증상 중 하나 이상의 중증도를 기반으로 함).
- [0340] 상기 약제학적 조성물은 감염제(예를 들어, 2019-nCoV)에 대한 면역원성 및/또는 보호 효과를 제공하는 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터 및/또는 항체를 포함하는 조성물은 적어도 1 μ g 내지 100mg (예를 들어, 적어도 10 μ g, 20 μ g, 30 μ g, 40 μ g, 50 μ g, 60 μ g, 70 μ g, 80 μ g, 90 μ g, 100 μ g, 125 μ g, 150 μ g, 175 μ g, 200 μ g, 225 μ g, 250 μ g, 275 μ g, 300 μ g, 325 μ g, 350 μ g, 375 μ g, 400 μ g, 425 μ g, 450 μ g, 475 μ g, 500 μ g, 525 μ g, 550 μ g, 575 μ g, 600 μ g, 625 μ g, 650 μ g, 675 μ g, 700 μ g, 725 μ g, 750 μ g, 775 μ g, 800 μ g, 825 μ g, 850 μ g, 875 μ g, 900 μ g, 925 μ g, 950 μ g, 975 μ g, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg 이상)의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자, 벡터, 및/또는 항체를 포함하는 조성물은 약 50 μ g의 용량(예를 들어, 약 25 μ g 내지 약 75 μ g의 용량)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자, 벡터, 및/또는 항체를 포함하는 조성물은 약 5 mg의 용량(예를 들어, 약 1 mg 내지 약 10 mg의 용량)으로 투여된다.
- [0341] 일부 예에서, 유효량의 조성물(예를 들어, SEQ ID NO: 1-84와 같은 면역원)의 투여는 보호 수준(예를 들어, 본 명세서에 기재된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 70의 역가 초과, 본 명세서에 기재된 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 25의 역가 초과, 또는 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-2019-nCoV 항체, 예를 들어, 항-스파이크 항체, 예를 들어, 항-스파이크 중화 항체)의 본 명세서에 기재된 슈도바이러스 중화 검정 또는 생 바이러스 중화 검정에 의해 측정된 회복기 인간 코호트의 중앙값 또는 평균 수준의 적어도 약 80% 수준 이상인 보호 수준을 유도한다. 일부 예에서, 상기 보호 수준은 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정할 때 적어도 약 70 (예를 들어, 적어도 약 80, 적어도 약 100, 또는 적어도 약 120)의 역가이다. 일부 예에서, 상기 보호 수준은 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정할 때 적어도 약 100의 역가이다. 일부 예에서, 유효량의 조성물을 투여함으로써 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15년 동안 유지되는 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-2019-nCoV 항체, 예를 들어, 항-스파이크 항체, 예를 들어, 항-스파이크 중화 항체)의 보호 수준이 된다.
- [0342] 일부 예에서, 유효량의 조성물(예를 들어, 면역원, 예를 들어, SEQ ID NO: 1-84)을 투여함으로써 유효량의 조성물을 투여하기 전에 환자로부터 결정된 바이러스 부하와 비교하여 대상체로부터 결정된 2019-nCoV 혈청 바이러스 부하를 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소시킨다. 일부 예에서, 유효량의 조성물을 투여함으로써 유효량의 조성물의 투여 전에 환자로부터 결정된 바이러스 부하와 비교하여 혈청 바이러스 부하를 검출불가능한 수준으로 감소시킨다. 일부 예에서, 유효량의 조성물을 투여함으로써 감소된 및/또는 검출 불가능한 혈청 바이러스 부하를 초래하며, 이는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일; 1, 2, 3, 4주; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월; 또는 1년 이상 유지될 수 있다.
- [0343] 투여되는 투여량은 치료될 대상체(예를 들어, 연령, 체중, 면역계의 능력, 및 치료되는 대상체의 일반적인 건강), 투여 형태(예를 들어, 고체 또는 액체로서), 투여 방식(예: 주사, 흡입 또는 건조 분말 추진제), 및 표적화된 세포(예: 혈관 상피 세포, 비강 상피 세포 또는 폐 상피 세포와 같은 상피 세포)에 따른다. 상기 조성물은 바람직하게는 항원성 또는 치료학적 유전자 생성물, 또는 이의 단편의 충분한 수준(예를 들어, 항원 유전자 생성물에 의해 유발되는 숙주에서 과도한 생리학적 부작용없이 면역 반응을 일으키는 항원성 유전자 생성물의 수준)을 제공하는 양으로 투여된다.
- [0344] 예를 들어, DNA 또는 RNA 백신의 전달 방법도 투여량을 결정할 수 있다. 일부 경우에, 정맥내(iv) 또는 근육내(im) 경로에 의한 주사에 의해 투여되는 투여량은 가변량, 예를 들어 10 μ g-1mg의 DNA 또는 RNA 백신을 필요로 할 수 있다. 그러나 유전자 총을 사용한 투여는 0.2 μ g-20 μ g (예: 0.2, 0.1, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 μ g)의 DNA 또는 RNA 백신 투여량을 필요로 할 수 있다. 일부 예에서 DNA 또는 RNA 백신의 용량을 전달하기 위해 유전자 총을 사용하는 경우 ng 양의 DNA 또는 RNA, 예를 들어 10ng에서 200ng (예: 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40,

50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 또는 200ng)만 필요할 수 있다.

[0345] 전달 벡터가 바이러스(예를 들어, Ad26 바이러스)인 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 적어도 약 1×10^3 바이러스 입자(VP)/용량 또는 1×10^1 내지 1×10^{20} VP/용량 (예를 들어, 1×10^1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 1×10^{13} , 1×10^{14} , 1×10^{15} , 1×10^{16} , 1×10^{17} , 1×10^{18} , 1×10^{19} 또는 1×10^{20} VP/용량)을 투여받을 수 있다. 예를 들어, 상기 대상체는 약 1×10^6 내지 약 1×10^{14} VP/용량 (예를 들어, 약 1×10^7 , 약 1×10^8 , 약 1×10^9 , 약 1×10^{10} , 약 1×10^{11} , 약 1×10^{12} , 1×10^{14} , 또는 약 1×10^{15} VP/용량)을 투여받을 수 있다. 예를 들어, 상기 대상체는 약 1×10^{11} , 약 1×10^{12} , 약 1×10^{13} , 또는 약 1×10^{14} VP/용량을 투여받을 수 있다.

[0346] 또한, 본 발명의 조성물의 단일 또는 다중 투여가 대상체에게 (예를 들어, 1회 투여 또는 2회 이상 투여) 제공될 수 있다 (노출 전 또는 노출 후 및/또는 진단 전 또는 후). 예를 들어, 바이러스 감염(예: 2019-nCoV 감염)에 특히 민감한 대상체는 바이러스에 대한 보호를 확립 및/또는 유지하기 위해 다중 치료가 필요할 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물에 의해 제공되는 유도된 면역의 수준은 예를 들어 중화 분비 및 혈청 항체의 양을 측정함으로써 모니터링될 수 있다. 이후, 원하는 수준의 면역 반응을 유발하기 위해 필요에 따라 투여량을 조정하거나 반복할 수 있다. 예를 들어, 조성물의 단일 투여(프라이임)에 의해 촉발된 면역 반응은 효과적인 보호를 제공하기에 충분히 강력하지 않거나 지속되지 않을 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 프라이임 부스트 요법이 확립되도록하는 반복 투여(부스트)는 상기 조성물의 항원에 대한 체액성 및 세포 반응을 상당히 향상시킬 수 있다.

[0347] 대안적으로, 치료의 효능은 조성물의 투여 후 대상체(예를 들어, 인간)에서 발현되는 항원성 또는 치료학적 유전자 생성물, 또는 이의 단편의 수준을 모니터링함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 대상의 혈액 또는 림프는 예를 들어 당업계에 공지된 표준 검정을 사용하여 항원 또는 치료 유전자 생성물, 또는 이의 단편에 대해 시험될 수 있다.

[0348] 일부 예에서, 대상체의 혈액 또는 림프는 예를 들어 당업계에 공지된 표준 검정을 사용하여 항원 또는 치료 유전자 생성물, 또는 이의 단편에 대해 시험될 수 있다.

[0349] 일부 예에서, 치료의 효능은 유효량의 조성물(예를 들어, SEQ ID NO: 1-84) 투여 전 및 후 수득한 대상체로부터의 샘플의 혈청 바이러스 부하에서의 변화를 모니터링함으로써 측정될 수 있다. 유효량의 조성물을 투여하기 전에 대상체로부터 결정된 바이러스 부하와 비교하여 혈청 바이러스 부하가 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소하는 것은 이 치료로부터 대상체가 이익을 받고 있음을 나타낼 수 있다. 바이러스 부하가 조성물 투여 후 적어도 약 10%, 20%, 30% 또는 그 이상 감소하지 않으면, 투여될 조성물의 투여량이 증가될 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 투여되는 DNA 백신(예를 들어, SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 하나 이상을 함유하는 DNA 백신)의 μg 또는 mg 양을 증가시키거나 아데노바이러스 벡터 기반 백신(예: SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 하나 이상을 포함하는 아데노바이러스 벡터 기반 백신)의 바이러스 입자(VP)의 수를 증가시킴으로써.

[0350] 조성물의 단일 용량은 보호, 사전 노출 또는 사전 진단을 달성할 수 있다. 또한, 노출 후 또는 진단 후 투여되는 단일 용량은 본 발명에 따른 치료로서 기능할 수 있다.

[0351] 조성물의 단일 용량은 또한 감염(예를 들어, 2019-nCoV 감염과 같은 코로나바이러스 감염)에 대해 치료되는 대상체에서 요법을 달성하기 위해 사용될 수 있다. 다중 용량(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 또는 그 이상의 용량)이 또한 필요에 따라 이들 대상체에게 투여될 수 있다.

[0352] 코로나바이러스 감염에 대한 감수성 진단 및 예측 방법

[0353] 진단 방법

[0354] 본원에서는 코로나바이러스 감염에 대한 대상체의 감수성을 식별, 진단 및/또는 예측하는 방법을 제공한다. 이 방법은 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 전혈 샘플, 예를 들어, 혈청 또는 혈장 샘플) 중 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)의 수준 또는 양을 측정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코로나바이러스는 2019-nCoV이다. 일부 실시양태에서, 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)는 중화 항체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)의 양 또는 수준이 보호 수준 미만(예를 들어, 본원에 기술된 슈도바이러스 중화 분석을 사용하여 측정된 적어도 약 70 미만의 역가,

본원에 기술된 생 바이러스 중화 분석을 사용하여 측정된 적어도 약 25 미만의 역가, 또는 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석에 의해 결정되고 항-코로나바이러스 항체(예: 안티 스파이크 항체) 수준이 보호 수준 이상일 경우 코로나바이러스 감염에 감응성이 아닌 것으로 결정된 회복기 인간 코호트(코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV))에서 회복되었거나 회복 중인 인간 집단)의 중앙값 수준의 80% 미만)일 경우 코로나 바이러스 감염에 감응성인 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 슈도바이러스 중화 검정에서 측정된 항체 항-코로나바이러스 항체 역가(예를 들면, 항-스파이크 중화 항체 역가)가 적어도 약 70(예를 들어, 약 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 0201 103, 104, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 140, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350 이상)이다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 슈도바이러스 중화 검정에서 측정된 항-코로나바이러스 항체 역가(예를 들면, 항-스파이크 중화 항체 역가)가 적어도 약 83이다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 생 바이러스 중화 검정에서 측정된 항-코로나바이러스 항체 역가(예를 들면, 항-스파이크 중화 항체 역가)가 적어도 약 25(예를 들어, 약 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 110, 115, 2520, 115, 2520, 1, 150, 175, 200 이상)이다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 생 바이러스 중화 검정에서 측정된 항-코로나바이러스 항체 역가(예를 들면, 항-스파이크 중화 항체 역가)가 적어도 약 35이다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 본원에 기재된 바와 같은 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석으로 측정된 회복기 인간 코호트의 중앙값 또는 평균 수준의 적어도 약 60%(예를 들면, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 110%, 약 120%)이다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 본원에 기재된 바와 같은 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석으로 측정된 회복기 인간 코호트의 중앙값 또는 평균 수준의 적어도 약 80%이다. 코로나바이러스 감염에 민감한 것으로 결정된 대상체(항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체) 양 또는 수준이 보호 수준 미만(예를 들어, 본원에 기술된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정된 역가가 적어도 약 70 미만, 본원에 기술된 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 측정된 적어도 약 25 미만 역가, 또는 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석으로 측정된 회복기 인간 코호트(예: 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV))으로부터 회복되었거나 회복 중인 인간 그룹)의 중앙값 수준이 80% 미만)인 항-코로나바이러스 항체를 갖는 대상체)에게 본원에 기재된 유효량의 약제학적 조성물 하나 이상(예, 면역원성 조성물 및 항-2019-nCoV 항체)과 같은 치료(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물이 투여되는 것)가 투여될 수 있다. 대상체가 코로나바이러스 감염에 민감하지 않은 것으로 결정될 때까지(예를 들어, 대상체가 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체) 수준이 보호 수준(예를 들어, 본원에 기술된 슈도바이러스 중화 분석을 사용하여 측정된 적어도 약 70의 역가 이상의 수준, 본원에 기술된 생 바이러스 중화 분석을 사용하여 측정된 적어도 약 25 역가 이상의 수준, 또는 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석에 의해 측정된, 회복기 인간 집단(예: 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV))에서 회복되었거나 회복 중인 인간 그룹)의 항-코로나바이러스 항체의 중앙값 수준의 적어도 80%(바람직하게는 중앙값 수준에서 또는 그 이상) 이상이 될 때까지) 대상체에게 치료가 다시-투여될 수 있다. 상기 방법은 또한 항-스파이크 항체가 RBD 특이적 항체인지 여부를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 또한 항-스파이크 항체가 S1-특이적 항체인지 여부를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 또한 항-스파이크 항체가 S2-특이적 항체인지 여부를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 또한 서브클래스(예: IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG3 또는 FcγR2A.1) 및/또는 이펙터 기능(예: 항체 의존성 호중구 식세포작용(ADNP), 항체 의존성 보체 침착(ADCD), 항 코로나 바이러스 항체의 항체 의존성 단핵구 세포 식균 작용(ADCP) 또는 항체 의존성 NK 세포 활성화(IFN-γ 분비, CD107a 탈파립 및 MIP-1 β 발현)를 확인하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 추가 요법이 필요한 것으로 결정된 대상체에게 본원에 기재된 하나 이상의 약제학적 조성물(예를 들어, 면역원성 조성물 및 항-2019-nCoV 항체)을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0355]

상기 방법은 대상체의 샘플에서 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 바이러스 부하를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 기관지폐포 세척액(BAL) 또는 비강 먼봉액(NS)이다. 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 대상체로부터의 체액(예를 들어, 혈액, 예를 들어 전혈 또는 혈장)이다. 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 대상체로부터의 조직 샘플(예를 들어, 기도 조직 샘플)이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 부하는 검출 가능한 핵산(예를 들어, 서브게놈 mRNA) 수준 또는 검출가능한 단백질(예를 들어, 뉴클레오펙시드 단백질(N))

수준이다. 일부 실시양태에서, 상기 검출가능한 핵산(예를 들어, 서브게놈 mRNA)은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, LAMP, 마이크로어레이 분석, 또는 혼성화(예를 들어, ISH(예를 들어, FISH))으로 측정한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 단백질(예를 들어, 뉴클레오캡시드 단백질(N))은 면역검정(예를 들어, 면역조직화학(IHC) 검정 또는 측방 유동 면역검정)에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 바이러스 부하는 대상체가 질병(예를 들어, 2019-nCoV-매개 질병, 예를 들어, COVID-19, 예를 들어, 중증 COVID-19 질병)에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 $3.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL (예를 들어, 약 $3.75 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $3.8 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $3.9 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $4.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $4.25 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $4.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $4.75 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $5.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $5.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $6.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $6.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $7.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $7.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $8.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $8.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $9 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $10 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $11 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $12 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL, 약 $13 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL 이상) 초과 바이러스 부하. 일부 실시양태에서, BAL에서 $3.85 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL 초과 또는 NS에서 $3.78 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL 초과 바이러스 부하는 대상체가 질병(예를 들어, 2019-nCoV 매개 질병, 예를 들어, COVID-19, 예를 들어 중증 COVID-19 질병)에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, BAL에서 $3.85 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL 초과 또는 NS에서 $3.78 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL 초과 바이러스 부하는 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 조직의 바이러스 부하가 약 $2.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g 초과(예를 들어, 약 $2.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $2.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $3.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $3.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $4.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $4.25 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $4.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $4.75 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $5.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $5.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $6.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $6.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $7.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $7.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $8.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $8.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $9 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $10 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $11 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 약 $12 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 조직의 약 $13 \log_{10}$ sgmRNA 사본/g 이상)인 것은 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감함을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 폐 조직에서 바이러스 부하가 약 $8.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g 초과, 비강 조직에서 약 $7.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g 초과, 기관 조직에서 약 $6.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g, 심장 조직에서 약 $5.5 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g 초과 또는 GI, 비강, 간, 신장 또는 뇌 조직에서 약 $2.0 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/g 초과는 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감하다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, ISH에 의한 약 3% 초과 (예를 들어, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%) SARS-CoV-2 vRNA의 바이러스 부하 염색은 대상체가 질병(예: 2019-nCoV 매개 질병, 예: COVID-19, 예: 중증 COVID-19 질병)에 민감함을 나타낸다. 일부 실시양태에서, ISH에 의한 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%) SARS-CoV-2 vRNA의 바이러스 부하 염색은 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감함을 나타낸다. 일부 실시양태에서, ISH에 의한 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%) SARS-CoV-2 vRNA의 바이러스 부하 염색은 대상체가 중증 COVID-19 질병에 민감함을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 코로나바이러스(예를 들어, 2019-nCoV) 바이러스 부하는 감염 후 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 일 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7주에 걸쳐 1회 이상 측정한다.

[0356] 반응성 모니터링

[0357] 본원에서는 코로나바이러스 감염의 위험을 치료하거나 감소시키기 위한 치료학적 조성물 (예를 들어, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 조성물 또는 면역원성 조성물)에 대한 대상체의 항-코로나바이러스 면역 반응을 모니터링하는 방법을 제공한다. 이 방법은 대상체에서 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)의 수준 또는 양을 측정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 코로나바이러스는 2019-nCoV이다. 일부 실시양태에서, 상기 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)는 중화 항체이다. 상기 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체, 예를 들어, 항-스파이크 중화 항체)는 치료 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 면역원성 조성물)의 투여 후 짧은 시간 프레임(예를 들어, 항체 반응의 건고성을 측정하기 위해) 또는 더 긴 시간 프레임(예를 들어, 항체 반응의 지속성을 측정하기 위해)으로 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)는 대상체에게

치료 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 면역원성 조성물)을 투여하 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일, 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주, 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개월, 또는 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20년에 측정된다.

[0358] 대상체에서 (예를 들어, 대상체의 혈액에서) 검출된 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)가 보호 수준 이상(예를 들어, 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 70의 역가, 본원에 기재된 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 25 초과의 역가, 또는 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석에 의해 결정된 회복기 인간 코호트(예: 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV)에서 회복되었거나 회복 중인 인간 그룹)의 항-코로나바이러스 항체의 중앙값 수준 (및 바람직하게는 중앙값 수준 이상))의 적어도 80%일 때 대상체가 치료 조성물에 대해 반응성인 것으로 결정된다. 대안적으로, 대상체에서 검출된 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)가 보호 수준 미만 (예를 들어, 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 약 70 미만의 역가, 본원에 기재된 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 측정시 적어도 약 25 미만의 역가, 또는 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석에 의해 결정된 회복기 인간 코호트(예: 코로나바이러스 감염(예: 2019-nCoV)에서 회복되었거나 회복 중인 인간 그룹)의 항-코로나바이러스 항체의 중앙값 수준의 적어도 80% 미만) 이하일 때 치료 조성물에 반응하지 않는 것으로 결정된다. 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 중화 항체)의 보호 수준은 슈도바이러스 중화 검정(본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정법)으로 측정된 바 적어도 약 70 (예를 들어, 약 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 2, 1, 03 104, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 140, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350 또는 그 이상)의 역가에 상응한다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 생 바이러스 중화 분석(예를 들어, 본 명세서에 기술된 슈도바이러스 중화 분석)에서 측정된 바 적어도 약 25(예를 들어, 약 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 110, 115, 2520, 115, 2520, 1, 150, 175, 200 또는 그 이상) 이상의 항-코로나바이러스 항체 역가(예를 들어, 항-스파이크 중화 항체 역가)에 상응한다. 일부 실시양태에서, 상기 보호 수준은 본원에 기재된 슈도바이러스 중화 검정 또는 생 바이러스 중화 검정에 의해 결정된 회복기 인간 코호트의 중앙값 또는 평균 수준의 적어도 약 60% (예를 들어, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 110%, 약 120%)인 항-코로나바이러스 항체 역가(예를 들어, 항-스파이크 중화 항체 역가)이다.

[0359] 시간이 경과함에 따라, 대상체(예: 대상체의 혈액)에서 항-코로나바이러스 항체(예: 항-스파이크 항체) 역가가 보호 수준 미만으로 떨어지거나 보호 수준에 도달하지 못할 경우 (예를 들어, 본원에 기술된 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정된 적어도 약 70의 역가 미만, 본원에 기술된 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 측정된 적어도 약 25 역가 미만, 또는 본원에 기재된 슈바이러스 중화 검정 또는 생 바이러스 중화 검정으로 측정된 회복기 인간 코호트의 중앙값 수준의 80% 미만), 대상체는 단독으로 또는 본원에 기재된 추가의 치료제 하나 이상과 조합하여 코로나바이러스 백신 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 치료학적 또는 면역원성 조성물)이 투여되거나 재투여될 수 있다. 본 개시내용의 조성물은 이를 필요로하는 대상체에게 1회 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15회 이상) 1일 이상 (예: 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일), 몇주 (예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주), 몇개월 (예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월), 또는 몇년 (예: 1, 2, 3, 4, 5, 6), 7, 8, 9, 10년 이상) 또는 대상체의 일생 동안 투여하여 대상체에서 항-코로나바이러스 항체의 보호 수준을 유지하여 대상체를 코로나바이러스 감염(예: 2019 신종 코로나)으로부터 보호할 수 있도록 한다.

[0360] 상기 방법은 대상체의 샘플에서 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 바이러스 부하를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 코로나바이러스는 2019-nCoV이다. 일부 실시양태에서, 상기 바이러스 부하는 감염 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 또는 48시간 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28일 후 측정한다. 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 기관지폐포 세척액(BAL) 또는 비강 면봉액(NS)이다. 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 대상체로부터의 체액(예를 들어, 혈액, 예를 들어 전혈 또는 혈장)이다. 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 대상체로부터의 조직 샘플(예를 들어, 기도 조직 샘플)이

다. 일부 실시양태에서, 바이러스 부하는 검출가능한 핵산(예를 들어, 서브게놈 mRNA) 수준 또는 검출가능한 단백질(예를 들어, 뉴클레오펙시드 단백질(N)) 수준이다. 일부 실시양태에서, 상기 검출가능한 핵산(예를 들어, 서브게놈 mRNA)은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, LAMP, 마이크로어레이 분석, 또는 혼성화(예를 들어, ISH(예를 들어, FISH))로 측정한다. 일부 실시양태에서, 상기 검출가능한 단백질(예를 들어, 뉴클레오펙시드 단백질(N))은 면역검정(예를 들어, 면역조직화학(IHC) 검정 또는 측방 유동 면역검정)에 의해 결정된다. 상기 바이러스 부하가 사전 할당된 수준 미만인 경우, 대상체는 치료 조성물에 반응하는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 상기 사전 할당된 수준은 약 $3.5 \log_{10}$ sgRNA 복사체/mL BAL 또는 NS 미만 또는 조직(예를 들어, 폐, 콧구멍, 기관, 심장, GI, 비장, 간, 신장 또는 뇌 조직 g 당 약 $5.0 \log_{10}$ sgRNA 복사체 미만 이다). 일부 실시양태에서, 대상체에서 바이러스 부하가 감소하는 경우 대상체는 치료 조성물에 반응성인 것으로 결정된다.

[0361] 대상체가 바이러스 부하에 의해 결정된 바와 같이 반응성인 것으로 결정되지 않은 경우, 대상체에게 단독으로 또는 본원에 기재된 하나 이상의 추가 치료제와 같은 추가 치료제와 함께 조합하여 코로나바이러스 백신 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 치료 또는 면역원성 조성물 중 하나 이상)이 투여되거나 재투여될 수 있다.

[0362] 본 개시내용의 조성물은 이를 필요로하는 대상체에게 1회 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 그 이상) 하루 이상(예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18), 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일)에 걸쳐 필요에 따라 투여하여 바이러스 부하를 줄인다.

[0363] 다른 실시양태

[0364] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 독립 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 참조로 본원에 포함된다.

[0365] 본 발명은 특정 실시예와 관련하여 설명되었지만, 추가 수정이 가능하고 본 출원은 일반적으로 원리를 따르고 본 발명이 속하는 기술 분야 내에서 공지된 또는 관례적인 관행 내에 있고 앞서 설명된 필수 특징에 적용될 수 있는 임의의 변화, 용도, 또는 채용을 포괄하며 청구범위의 범위에 따른다.

[0366] 본 발명은 또한 다음을 제공한다:

[0367] 실시양태 1은 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대한 하기 변형:

[0368] a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린에 대한 안정화 돌연변이; 및

[0369] b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90)

[0370] 을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자이다.

[0371] 실시양태 2는 SEQ ID NO: 211의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1의 단리된 핵산 분자이다.

[0372] 실시양태 3은 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1 또는 2의 단리된 핵산 분자이다.

[0373] 실시양태 4는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1의 단리된 핵산 분자이다.

[0374] 실시양태 5는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1 또는 4의 단리된 핵산 분자이다.

[0375] 실시양태 6은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1의 단리된 핵산 분자이다.

[0376] 실시양태 7은 SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1의 단리된 핵산 분자이다.

[0377] 실시양태 8은 SEQ ID NO: 121, 또는 그의 상보적 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1의 단리된 핵산 분자이다.

[0378] 실시양태 9는 SEQ ID NO: 143, 또는 그의 상보적 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서

열을 포함하는 실시양태 4 또는 5의 단리된 핵산 분자이다.

- [0379] 실시양태 10은 SEQ ID NO: 146, 또는 그의 상보적 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 6 또는 7의 단리된 핵산 분자이다.
- [0380] 실시양태 11은 SEQ ID NO: 148, 또는 그의 상보적 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 6 또는 7의 단리된 핵산 분자이다.
- [0381] 실시양태 12는 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대해 다음과 같은 추가 변형:
- [0382] c. 시그널 서열의 결실
- [0383] 을 포함하는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 실시양태 1의 단리된 핵산 분자이다.
- [0384] 실시양태 13은 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1 또는 12의 단리된 핵산 분자이다.
- [0385] 실시양태 14는 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1, 12 또는 13의 단리된 핵산 분자이다.
- [0386] 실시양태 15는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1 또는 12의 단리된 핵산 분자이다.
- [0387] 실시양태 16은 SEQ ID NO: 115, 또는 그의 상보적 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 1, 12 또는 13의 단리된 핵산 분자이다.
- [0388] 실시양태 17은 SEQ ID NO: 118, 또는 그의 상보적 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 실시양태 15의 단리된 핵산 분자이다.
- [0389] 실시양태 18은 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산이 거대세포바이러스(CMV) 프로모터, 바람직하게는 CMV 즉시 초기 프로모터에 작동가능하게 연결된 임의의 선행하는 실시양태의 단리된 핵산 분자이다.
- [0390] 실시양태 19는 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질을 코딩하는 핵산이 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터에 작동가능하게 연결된 임의의 선행하는 실시양태의 단리된 핵산 분자이다.
- [0391] 실시양태 20은 상기 TetO 모티프를 포함하는 CMV 프로모터가 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 실시양태 19에 따르는 단리된 핵산 분자이다.
- [0392] 실시양태 21은 상기 CMV 프로모터가 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 것인, 실시양태 19 또는 20에 따르는 단리된 핵산 분자이다.
- [0393] 실시양태 22는 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대해 다음 변형:
- [0394] a. 아미노산 986 및 987에서 프롤린에 대한 안정화 돌연변이; 및
- [0395] b. 퓨린 절단 부위에 대한 돌연변이(SEQ ID NO: 90)
- [0396] 을 포함하는 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0397] 실시양태 23은 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0398] 실시양태 24는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0399] 실시양태 25는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22 또는 23의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0400] 실시양태 26은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0401] 실시양태 27은 SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.

- [0402] 실시양태 28은 SEQ ID NO: 29의 전장 아미노산 서열에 대해 다음과 같은 추가 변형:
- [0403] c. 시그널 서열의 결실
- [0404] 을 포함하는, 실시양태 22의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0405] 실시양태 29는 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22 또는 28의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0406] 실시양태 30은 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22, 28 또는 29의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0407] 실시양태 31은 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 실시양태 22 또는 28의 단리된 2019-NCOV 스파이크(S) 단백질이다.
- [0408] 실시양태 32는 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자 하나 이상을 포함하는 단리된 벡터이다.
- [0409] 실시양태 33은 상기 벡터가 복제-결합성인, 실시양태 32의 벡터이다.
- [0410] 실시양태 34는 상기 벡터가 포유동물, 박테리아 또는 바이러스 벡터인, 실시양태 32의 벡터이다.
- [0411] 실시양태 35는 상기 벡터가 발현 벡터인, 실시양태 32의 벡터이다.
- [0412] 실시양태 36은 상기 바이러스 벡터가 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 파코바이러스, 코로나바이러스, 음성 가닥 RNA 바이러스, 오르토크소바이러스, 람다바이러스, 파라믹소바이러스, 양성 가닥 RNA, 피코르나바이러스, 알파바이러스, 이중 가닥 DNA 바이러스, 헤르페스바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 거대세포바이러스, 계두 및 카나리폭스로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스인, 실시양태 32의 벡터이다.
- [0413] 실시양태 37은 상기 벡터가 아데노바이러스인, 실시양태 38의 벡터이다.
- [0414] 실시양태 38은 상기 아데노바이러스가 Ad26, Ad52, Ad59, Ad2, Ad5, Ad11, Ad12, Ad24, Ad34, Ad35, Ad40, Ad48, Ad49, Ad50, 및 Pan9로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 Ad26인, 실시양태 37의 벡터이다.
- [0415] 실시양태 39는 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 22-31 중 어느 하나의 폴리펩티드 또는 실시양태 32-38 중 어느 하나의 벡터를 포함하는 조성물이다.
- [0416] 실시양태 40은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 추가로 포함하는, 실시양태 39의 조성물이다.
- [0417] 실시양태 41은 애쥬번트 또는 면역자극제를 추가로 포함하는, 실시양태 39 또는 40의 조성물이다.
- [0418] 실시양태 42는 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 22-31 중 어느 하나의 폴리펩티드 또는 실시양태 32-38 중 어느 하나의 벡터를 포함하는 면역원성 조성물이다.
- [0419] 실시양태 43은 상기 면역원성 조성물이 백신인, 실시양태 42의 면역원성 조성물이다.
- [0420] 실시양태 44는 치료적 유효량의, 실시양태 39-41 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 42 또는 43의 면역원성 조성물을 포함하는, 필요로하는 대상체에서 2019-nCoV 감염과 같은 코로나바이러스 감염 위험을 치료하거나 감소시키는데 사용하기 위한 조성물이다.
- [0421] 실시양태 45는 치료적 유효량의, 실시양태 39-41 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 42 또는 43의 면역원성 조성물을 포함하는, 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스-매개된 활성 (예를 들면, 2019-nCoV-매개된 활성)을 감소시키는데 사용하기 위한 조성물이다.
- [0422] 실시양태 46은 실시양태 39-41 중 어느 하나에 따르는 조성물 또는 실시양태 42 또는 43의 면역원성 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 조성물은 1회 용량 요법으로 용량당 5×10^{10} vp의 용량으로 투여하기 위한 것인, 필요로하는 대상체에서 분자적으로 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방에 사용하기 위한 조성물이다.
- [0423] 실시양태 47은 필요로하는 대상체에서 코로나바이러스 (예, 2019-NCOV) 감염 위험을 치료 또는 감소시키기 위한 면역원성 조성물의 제조 방법으로, 다음 단계;
- [0424] (a) 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 22-31 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 32-38 중

어느 하나의 벡터, 실시양태 39-41 중 어느 하나의 조성물 중 적어도 하나를 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제와 혼합하여 면역원성 조성물을 형성시키는 단계; 및

(b) 상기 면역원성 조성물을 용기에 넣는 단계를 포함한다.

실시양태 48은

(a) 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 22-31 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 32-38 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 39-41 중 어느 하나의 조성물, 및 실시양태 42 또는 43의 면역원성 조성물 중 적어도 하나를 포함하는 제1 용기;

(b) 이의 사용 지침; 및 선택적으로

(c) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 제2 용기를 포함하는 키트이다.

실시양태 49는 상기 제1 용기가 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 추가로 포함하는 것인, 실시양태 49의 키트이다.

실시양태 50은 상기 키트가 애주번드 및/또는 면역자극제를 선택적으로 포함하는 것인, 실시양태 48 또는 49의 키트이다.

실시양태 51은 SEQ ID NO: 211의 뉴클레오티드 서열, 또는 이의 단편을 포함하는 코로나바이러스 S 단백질을 코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산이다.

실시양태 52는 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열, 또는 이의 단편을 포함하는 코로나바이러스 S 단백질을 코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산이다.

실시양태 53은 실시양태 52에 따르는 코로나바이러스 S 단백질을 코딩하는 핵산이다.

실시양태 54는 인간 세포에서의 발현용 최적화된 코돈인, 실시양태 51 또는 53에 따르는 핵산이다.

실시양태 55는 실시양태 51, 53, 또는 54에 따르는 핵산을 포함하는 벡터이다.

실시양태 56은 실시양태 52에 따르는 단백질을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터이다.

실시양태 57은 상기 벡터가 재조합 인간 아데노바이러스 벡터인, 실시양태 55 또는 56에 따르는 벡터이다.

실시양태 58은 상기 코로나바이러스 S 단백질을 코딩하는 핵산이 적어도 하나의 테트라사이클린 작동자(TetO) 모티프를 포함하는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있는, 실시양태 57에 따르는 벡터이다.

실시양태 59는 상기 적어도 하나의 TetO 모티프를 포함하는 CMV 프로모터가 SEQ ID NO: 219의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인, 실시양태 58의 벡터이다.

실시양태 60은 상기 재조합 인간 아데노바이러스가 아데노바이러스 게놈의 E1 영역에서 결실, E3 영역에서 결실, 또는 E1 및 E3 영역 모두에서 결실을 갖는 것인, 실시양태 57, 58, 또는 59에 따르는 벡터이다.

실시양태 61은 상기 벡터가 혈청형 286의 재조합 인간 아데노바이러스인, 실시양태 58-60 중 어느 하나에 따르는 벡터이다.

실시양태 62는 실시양태 51, 53 또는 54에 따르는 핵산, 실시양태 52에 따르는 단백질 및/또는 실시양태 55-61 중 어느 하나에 따르는 벡터를 포함하는 조성물이다.

실시양태 63은 실시양태 51, 53 또는 54 중 어느 하나에 따르는 핵산, 실시양태 52에 따르는 단백질 및/또는 실시양태 55-61 중 어느 하나에 따르는 벡터를 포함하는 COVID-19에 대한 백신이다.

실시양태 64는 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열, 또는 이의 단편을 포함하는 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 포함하는, 실시양태 63에 따르는 벡터이다.

실시양태 65는 실시양태 63 또는 64에 따르는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, COVID-19에 대해 대상체에게 백신을 접종하는 방법이다.

실시양태 66은 대상체에게 실시양태 59에 따르는 조성물 또는 실시양태 63 또는 64에 따르는 백신을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 SARS-CoV-2의 감염 및/또는 복제를 감소시키는 방법이다.

- [0448] 실시양태 67은 1회 또는 2회 용량 백신 요법으로 제공된 실시양태 60 또는 61에 따르는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 분자적으로 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방 방법이다.
- [0449] 실시양태 68은 SARS-CoV-2 혈청음성 성인 대상체에서, 위약과 비교하여 분자적으로 확인된, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방 방법으로서, 대상체에게 실시양태 63 또는 64에 따른 백신을 1회 또는 2회 용량 백신 요법으로 투여함을 포함하는 방법이다.
- [0450] 실시양태 69는 대상체에서 분자적으로 확인된, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19가 있는 참가자에서 정량적 역전사효소 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의해 평가된 SARS-CoV-2 바이러스 부하를 감소시키는 방법으로, 대상체에게 1회 또는 2회 용량 백신 요법으로 실시양태 63 또는 64에 따르는 백신을 투여함을 포함하는 방법이다.
- [0451] 실시양태 70은 대상체가 SARS-CoV-2에 의한 감염을 앓는 것으로 의심되거나 진단된, 실시양태 65-69 중 어느 하나에 따르는 방법이다.
- [0452] 실시양태 71은 상기 백신이 근육내로 투여되는, 실시양태 65-70 중 어느 하나에 따르는 방법이다.
- [0453] 실시양태 72는 상기 백신을 약 8주 간격으로 제공되는 용량당 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 용량을 포함하는 2회 용량 백신 요법으로 투여되는, 실시양태 65-71 중 어느 하나에 따르는 방법이다.
- [0454] 실시양태 73은 대상체에게 백신 용량당 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 용량을 단일 투여하는 것으로 이루어진, 실시양태 65-72 중 어느 하나에 따르는 방법이다.
- [0455] 실시양태 74는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 포함하는 단리된 숙주 세포이다.
- [0456] 실시양태 75는 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스를 제공하고, 숙주 세포의 배양물에서 상기 재조합 아데노바이러스를 증식시키며, 재조합 아데노바이러스를 단리 및 정제하고, 재조합 아데노바이러스를 약제학적으로 허용되는 조성물로 제형화하는 단계를 포함하는, COVID-19에 대한 백신을 제조하는 방법이다.
- [0457] 실시양태 76은 SARS-CoV-2 S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 혈청형 26의 재조합 인간 아데노바이러스의 계놈을 형성하는 단리된 재조합 핵산이다.
- [0458] 실시양태 77은 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자이다.
- [0459] 실시양태 78은
- [0460] a) 폴리펩티드는 대상체에서 면역 반응을 유발할 수 있거나;
- [0461] b) 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 1-84중 어느 하나의 폴리펩티드 서열에 대해 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 서열 동일성을 가지거나, 상기 폴리펩티드 서열을 가지는, 실시양태 77의 핵산 분자이다.
- [0462] 실시양태 79는 상기 폴리펩티드가 SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 가지는 것인, 실시양태 77 또는 78의 핵산 분자이다.
- [0463] 실시양태 80은 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 어느 하나의 전부 또는 일부에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열, 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자이다.
- [0464] 실시양태 81은 실시양태 80의 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 서열 동일성을 가지거나, 상기 뉴클레오티드 서열을 갖는다.
- [0465] 실시양태 82는 실시양태 80 또는 81의 단리된 핵산 분자로서, 여기서 핵산 분자 또는 이의 일부는 대상체에서 면역 반응을 유발할 수 있다.
- [0466] 실시양태 83은 실시양태 80-82 중 어느 하나의 단리된 핵산 분자로서, 여기서 핵산 분자는 SEQ ID NO: 195의 뉴클레오티드 서열을 갖는다.
- [0467] 실시양태 84는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 전부 또는 일부에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노

산 서열을 포함하는 단리된 폴리펩티드이다.

- [0468] 실시양태 85는 실시양태 84의 단리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 이상의 서열 동일성을 갖거나, 상기 아미노산 서열을 갖는다.
- [0469] 실시양태 86은 실시양태 84 또는 85의 단리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드 또는 이의 일부는 대상체에서 면역 반응을 유발할 수 있다.
- [0470] 실시양태 87은 실시양태 84-86 중 어느 하나의 단리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0471] 실시양태 88은 실시양태 77-83 중 어느 하나의 핵산 분자 중 하나 이상을 포함하는 단리된 벡터이다.
- [0472] 실시양태 89는 실시양태 88의 벡터로서, 벡터는 복제-결합성이다.
- [0473] 실시양태 90은 실시양태 88 또는 89의 벡터로서, 상기 벡터는 포유동물, 박테리아 또는 바이러스 벡터이다.
- [0474] 실시양태 91은 실시양태 90의 벡터로서, 상기 벡터는 발현 벡터이다.
- [0475] 실시양태 92는 실시양태 90의 벡터로서, 여기서 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노관련 바이러스, 파코바이러스, 코로나바이러스, 음성 가닥 RNA 바이러스, 오르토믹소바이러스, 람다바이러스, 파라믹소바이러스, 양성 가닥 RNA 바이러스, 피코르나바이러스, 알파바이러스, 이중 가닥 DNA 바이러스, 헤르페스바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 거대세포바이러스, 계두 및 카나리폭스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 바이러스이다.
- [0476] 실시양태 93은 실시양태 92의 벡터로서, 상기 벡터는 아데노바이러스이다.
- [0477] 실시양태 94는 실시양태 93의 벡터로서, 상기 아데노바이러스는 Ad26, Ad52, Ad59, Ad2, Ad5, Ad11, Ad12, Ad24, Ad34, Ad35, Ad40, Ad48, Ad49, Ad50, 및 Pan9로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0478] 실시양태 95는 실시양태 94의 벡터로서, 상기 Ad52가 레서스 Ad52이거나 Ad26이 레서스 Ad26이다.
- [0479] 실시양태 96은 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 단리된 항체이다.
- [0480] 실시양태 97은 실시양태 96의 항체로서, 상기 항체는 실시양태 77-82 중 어느 하나의 핵산, 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드, 또는 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터로 포유동물을 면역화함으로써 생성된다.
- [0481] 실시양태 98은 실시양태 97의 항체로서, 상기 포유동물은 인간, 소, 염소, 마우스 또는 토끼이다.
- [0482] 실시양태 99는 실시양태 96 또는 97의 항체이며, 여기서 상기 항체는 인간화된다.
- [0483] 실시양태 100은 실시양태 96-99 중 어느 하나의 항체이며, 여기서 상기 항체는 IgG이다.
- [0484] 실시양태 101은 실시양태 96-100 중 어느 하나의 항체로, 여기서 상기 항체는 비스-Fab, Fv, Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, 디아바디, 선형 항체, 또는 scFV이다.
- [0485] 실시양태 102는 실시양태 77-83 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드, 및/또는 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터를 대상체에 투여 후 중화 항-2019-nCoV 항혈청의 생성을 유도하기에 충분한 대상체에게 투여함을 포함하는, 항-2019 우한 코로나바이러스(2019-nCoV) 항체의 생산 방법이다.
- [0486] 실시양태 103은 실시양태 102의 방법에 의해 생산된 단리된 항-2019-nCoV 항체이다.
- [0487] 실시양태 104는 실시양태 103의 항체로서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나내의 에피토프에 결합한다.
- [0488] 실시양태 105는 실시양태 77-83 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터 또는 실시양태 96-101 또는 103-104 중 어느 하나의 항체를 포함하는 조성물이다.
- [0489] 실시양태 106은 실시양태 105의 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 추가로 포함한다.
- [0490] 실시양태 107은 애주버트 또는 면역자극제를 추가로 포함하는, 실시양태 105 또는 106의 조성물이다.

- [0491] 실시양태 108은 실시양태 77-82 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터, 또는 실시양태 96-101 또는 103-104 중 어느 하나의 항체를 포함하는 면역원성 조성물이다.
- [0492] 실시양태 109는 실시양태 108의 면역원성 조성물로서, 상기 면역원성 조성물은 백신이다.
- [0493] 실시양태 110은 실시양태 108의 면역원성 조성물로서, 상기 면역원성 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, 2019-nCoV 감염)의 위험을 치료하거나 감소시킬 수 있다.
- [0494] 실시양태 111은 실시양태 108-110 중 어느 하나의 면역원성 조성물로서, 상기 면역원성 조성물은 상기 대상체에 투여 후 중화 항-2019-nCoV 항혈청의 생성을 유도한다.
- [0495] 실시양태 112는 실시양태 108-111 중 어느 하나의 면역원성 조성물로서, 상기 대상체는 포유동물이다.
- [0496] 실시양태 113은 실시양태 112의 면역원성 조성물로서, 상기 포유동물은 인간이다.
- [0497] 실시양태 114는 실시양태 113의 면역원성 조성물로서, 상기 인간은 기저 건강 상태를 갖는다.
- [0498] 실시양태 115는 실시양태 114의 면역원성 조성물로서, 상기 기저 건강 상태는 고혈압, 당뇨병, 또는 심혈관 질환이다.
- [0499] 실시양태 115는 대상체로부터의 샘플에서 항-코로나바이러스 항체(예: 항-스파이크 항체)의 보호 수준을 갖는지를 결정하는 것을 포함하는 코로나바이러스 감염에 대한 대상체의 감수성을 확인, 진단 및/또는 예측하는 방법으로, 여기서 바람직하게는 상기 보호 수준은:
 - [0500] (i) 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정된 바, 적어도 약 70의 역가 이상의 수준; 또는
 - [0501] (ii) 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 결정된 적어도 약 25의 역가 이상인 수준; 또는
 - [0502] (iii) 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석에 의해 결정된 회복기 인간 코호트에서 항-코로나바이러스 항체의 중앙값 수준의 적어도 80%인 수준이다.
- [0503] 실시양태 117은 실시양태 116의 방법으로서, 여기서 상기 방법은 유효량의 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물을 항 코로나 바이러스 항체의 보호 수준 미만인 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0504] 실시양태 118은 실시양태 116 또는 117의 방법으로서, 상기 방법은 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체)의 부류를 확인하는 것을 추가로 포함한다.
- [0505] 실시양태 119는 실시양태 118의 방법으로서, 상기 클래스는 IgG이다.
- [0506] 실시양태 120은 실시양태 116-119 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 샘플은 대상체로부터의 체액이고, 바람직하게는 체액이 혈액이다.
- [0507] 실시양태 121은 실시양태 116-120 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 상기 코로나바이러스는 2019-nCoV이다.
- [0508] 실시양태 122는 치료적 유효량의 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 코로나바이러스 감염 위험을 치료하거나 감소시키는 방법이다.
- [0509] 실시양태 123은 상기 대상체에서 항-코로나바이러스 항체(예를 들어, 항-스파이크 항체) 수준을 측정하는 것을 추가로 포함하는, 실시양태 122의 방법이다.
- [0510] 실시양태 124는 실시양태 123의 방법으로서, 여기서 상기 대상체에서의 항-코로나바이러스 항체 수준은 투여 전 및/또는 후에 측정한다.
- [0511] 실시양태 125는 실시양태 124의 방법으로서, 여기서 상기 대상체에서의 항-코로나바이러스 항체 수준은 투여 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7주, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월, 1, 2, 3, 4, 또는 5년에 걸쳐 1회 이상 측정된다.
- [0512] 실시양태 126은 실시양태 122-125 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 상기 대상체의 항-코로나바이러스 항체 수준은 보호 수준 미만이고 상기 방법은 실시양태 105-107 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물을 상기 대상체에 투여하거나 또는 상이한 항-코로나바이러스 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로

포함한다.

- [0513] 실시양태 127은 실시양태 126의 방법으로서, 상기 보호 수준은 코로나바이러스-매개 질환의 증상 또는 기간을 감소시키기에 충분한 수준이다.
- [0514] 실시양태 128은 실시양태 126 또는 127의 방법으로서, 상기 보호 수준은:
- [0515] (i) 슈도바이러스 중화 검정을 사용하여 측정된 바, 적어도 약 70의 역가 이상의 수준; 또는
- [0516] (ii) 생 바이러스 중화 검정을 사용하여 결정된 적어도 약 25의 역가 이상인 수준; 또는
- [0517] (iii) 슈도바이러스 중화 분석 또는 생 바이러스 중화 분석에 의해 결정된 회복기 인간 코호트에서 항-코로나바이러스 항체의 중앙값 수준의 적어도 80%인 수준이다.
- [0518] 실시양태 129는 실시양태 122-128 중 어느 하나의 방법이며, 여기서 코로나바이러스는 2019-nCoV이다.
- [0519] 실시양태 130은 2019-nCoV에 감염된 대상체에게 치료학적 유효량의 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 대상체에서 코로나바이러스-매개 활성 (예, 2019-nCoV-매개 활성)을 감소시키는 방법이다.
- [0520] 실시양태 131은 실시양태 130의 방법으로서, 여기서 상기 치료학적 유효량은 ELISA 검정에 의해 측정시 대상체에서 2 초과 log 혈청 항-스파이크 항체 역가를 생성하기에 충분하다.
- [0521] 실시양태 132는 실시양태 131의 방법으로서, 여기서 상기 치료학적 유효량은 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물 15 μ g 내지 300 μ g 사이이다.
- [0522] 실시양태 133은 실시양태 130-132 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 상기 활성은 바이러스 역가, 바이러스 확산, 감염 또는 세포 융합이다.
- [0523] 실시양태 134는 실시양태 133의 방법으로서, 상기 바이러스 역가는 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물의 투여 후에 감소된다.
- [0524] 실시양태 135는 실시양태 134의 방법으로서, 여기서 상기 바이러스 역가는 25% 이상 감소된다.
- [0525] 실시양태 136은 실시양태 135의 방법으로서, 여기서 상기 바이러스 역가는 50% 이상 감소된다.
- [0526] 실시양태 137은 실시양태 136의 방법으로서, 여기서 상기 바이러스 역가는 75% 이상 감소된다.
- [0527] 실시양태 138은 실시양태 137의 방법으로서, 상기 투여 후에 코로나바이러스를 검출할 수 없다.
- [0528] 실시양태 139는 실시양태 130-138 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 투여는 코로나바이러스에 노출되기 전에 한다.
- [0529] 실시양태 140은 실시양태 139의 방법으로서, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 노출되기 적어도 1시간 전에 한다.
- [0530] 실시양태 141은 실시양태 140의 방법으로서, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 노출되기 적어도 1주, 1개월 또는 1년 전에 한다.
- [0531] 실시양태 142는 실시양태 130-138 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 투여는 코로나바이러스에 대한 노출 후에 한다.
- [0532] 실시양태 143은 실시양태 142의 방법으로서, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 대한 노출 후 적어도 15분에 한다.
- [0533] 실시양태 144는 실시양태 143의 방법으로서, 상기 투여는 상기 코로나바이러스에 대한 노출 후 적어도 1시간, 1일, 1주에 한다.
- [0534] 실시양태 145는 실시양태 130-144 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체에게 적어도 1회 용량의 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 면역원성 조성물, 및 항체를 투여한다.
- [0535] 실시양태 146은 실시양태 145의 방법으로서, 상기 대상체에게 적어도 2회 용량으로 투여한다.
- [0536] 실시양태 147은 실시양태 146의 방법으로서, 상기 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 또는 면역원성 조성물

은 프라임, 부스트 또는 프라임-부스트로서 상기 대상체에게 투여된다.

- [0537] 실시양태 148은 실시양태 130-147 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 핵산 분자, 폴리펩티드, 벡터, 조성물, 면역원성 조성물, 또는 항체는 근육내, 정맥내, 피내, 경피, 동맥내, 복강내, 병변내, 두개내, 관절내, 전립선내, 흉막내, 기관내, 비강내, 유리체내, 질내, 직장내, 국소, 중앙내, 복막, 피하, 결막하, 방광내, 점막, 심낭내, 배꼽내, 안내, 경구적, 국소적, 지역적, 흡입에 의해, 주사에 의해, 주입에 의해, 연속 주입에 의해, 국소 관류 목욕 표적 세포 직접적으로, 카테터에 의해, 세척에 의해, 위관 영양에 의해, 크림으로 또는 지질 조성물로 투여된다.
- [0538] 실시양태 149는 실시양태 130-148 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 상기 대상체는 포유동물이다.
- [0539] 실시양태 150은 실시양태 149의 방법으로, 여기서 상기 포유동물은 인간이다.
- [0540] 실시양태 151은 실시양태 150의 방법으로서, 상기 인간은 기저 건강 상태를 갖는다.
- [0541] 실시양태 152는 실시양태 151의 방법으로서, 상기 기저 건강 상태는 고혈압, 당뇨병, 또는 심혈관 질환이다.
- [0542] 실시양태 153은 실시양태 130-152 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에서 면역 반응을 촉진한다.
- [0543] 실시양태 154는 실시양태 153의 방법으로서, 여기서 상기 면역 반응은 체액성 면역 반응이다.
- [0544] 실시양태 155는 실시양태 154의 방법으로서, 여기서 상기 체액성 면역 반응은 IgG 반응이다.
- [0545] 실시양태 156은 치료적 유효량의 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물을 투여함을 포함하는, 이를 필요로하는 대상체에서 코로나바이러스 감염, 예로서 2019-nCoV 감염의 위험을 치료하거나 감소시키는데 사용하기 위한 조성물이다.
- [0546] 실시양태 157은 치료적 유효량의 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물 또는 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물을 투여함을 포함하는, 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스-매개 활성화 (예로서 2019-nCoV-매개 활성화)을 감소시키는데 사용하기 위한 조성물이다.
- [0547] 실시양태 158은 치료가 필요한 대상체에서 코로나바이러스(예: 2019-nCoV) 감염을 치료하거나 위험을 감소시키기 위한 면역원성 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계:
- [0548] (a) 실시양태 77-83 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 105-107, 및 실시양태 96-101 또는 102-104 중 어느 하나의 항체와 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 혼합하여 면역원성 조성물을 형성시키는 단계; 및
- [0549] (b) 상기 면역원성 조성물을 용기에 넣는 단계
- [0550] 를 포함한다.
- [0551] 실시양태 159는 다음:
- [0552] (a) 실시양태 77-83 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 105-107 중 어느 하나의 조성물, 실시양태 108-115 중 어느 하나의 면역원성 조성물, 및 실시양태 96-101 또는 103-104 중 어느 하나의 항체 중 적어도 하나를 포함하는 제1 용기;
- [0553] (b) 사용 지침; 및 선택적으로
- [0554] (c) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제2 용기를 포함하는 키트이다.
- [0555] 실시양태 160은 실시양태 159의 키트로서, 여기서 상기 제1 용기가 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 추가로 포함한다.
- [0556] 실시양태 161은 실시양태 159 또는 160의 키트이며, 여기서 상기 키트는 애쥬번트 및/또는 면역자극제를 선택적으로 포함한다.
- [0557] 실시양태 162는 실시양태 80-82 중 어느 하나의 단리된 핵산 분자로, 여기서 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 143의 뉴클레오티드 서열을 갖는다.
- [0558] 실시양태 163은 실시양태 80-82 중 어느 하나의 단리된 핵산 분자로, 여기서 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 204

의 뉴클레오타이드 서열을 갖는다.

- [0559] 실시양태 164는 실시양태 80-82 중 어느 하나의 단리된 핵산 분자로, 여기서 상기 핵산 분자는 SEQ ID NO: 204 중 뉴클레오타이드 19-3837의 뉴클레오타이드 서열을 갖는다.
- [0560] 실시양태 165는 실시양태 84-86 중 어느 하나의 단리된 폴리펩티드로, 여기서 상기 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0561] 실시양태 166은 실시양태 88의 벡터로, 여기서 상기 벡터는 Ad26이다.
- [0562] 실시양태 167은 실시양태 93의 항체로, 여기서 상기 항체는 SEQ ID NO: 143을 포함하는 핵산, SEQ ID NO: 204 또는 SEQ ID NO: 204 중 뉴클레오타이드 19-3837, SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 SEQ ID NO: 143을 포함하는 핵산, SEQ ID NO: 204 중 뉴클레오타이드 19-3837 또는 SEQ ID NO: 204를 포함하는 Ad26 벡터로 포유동물을 면역시켜 생성시킨다.
- [0563] 실시양태 168은 실시양태 102의 방법으로, SEQ ID NO: 143을 포함하는 핵산, SEQ ID NO: 204 또는 SEQ ID NO: 204 중 뉴클레오타이드 19-3837 또는 SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 SEQ ID NO: 143을 포함하는 핵산, SEQ ID NO: 204 중 뉴클레오타이드 19-3837 또는 SEQ ID NO: 204를 포함하는 Ad26 벡터를 대상체에 투여 후 상기 대상체에서 중화 항-2019-nCoV 항혈청 생산을 유도하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여함을 포함한다.
- [0564] 실시양태 169는 실시양태 162-164 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 165의 폴리펩티드, 실시양태 166의 벡터 또는 실시양태 167 또는 168의 항체를 포함하는 조성물이다.
- [0565] 실시양태 170은 실시양태 162-164 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 165의 폴리펩티드, 실시양태 166의 벡터 또는 실시양태 167 또는 168의 항체를 포함하는 면역원성 조성물이다.
- [0566] 실시양태 171은 치료적 유효량의 실시양태 169의 조성물 또는 실시양태 170의 면역원성 조성물을 필요로하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 상기 대상체에서 코로나바이러스 감염 위험을 치료하거나 감소시키는 방법이다.
- [0567] 실시양태 172는 치료적 유효량의 실시양태 169의 조성물 또는 실시양태 170의 면역원성 조성물을 2019-nCoV에 감염된 대상체에게 투여함을 포함하는, 상기 대상체에서 코로나바이러스-매개 활성화 (예를 들면, 2019-nCoV 매개 활성화)을 감소시키는 방법이다.
- [0568] 실시양태 173은 치료적 유효량의 실시양태 169의 조성물 또는 실시양태 170의 면역원성 조성물을 포함하는, 필요로하는 대상체에서 코로나바이러스 감염, 예컨대 2019-nCoV 감염을 치료하거나 위험을 감소시키는 데 사용하기 위한 조성물이다.
- [0569] 실시양태 174는 치료적 유효량의 실시양태 169의 조성물 또는 실시양태 170의 면역원성 조성물을 포함하는, 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스 매개 활성화, 예컨대 2019-nCoV 매개 활성을 감소시키는 데 사용하기 위한 조성물이다.
- [0570] 실시양태 175는 필요로하는 대상체에서 2019-nCoV 감염과 같은 코로나바이러스 감염의 치료 또는 위험 감소를 위한 약제의 제조에 있어서, 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 22-31 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 32-38 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 39-41 중 어느 하나의 조성물, 및 실시양태 42 또는 43의 면역원성 조성물 중 적어도 하나의 용도이다.
- [0571] 실시양태 176은 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스 매개 활성화(예를 들면, 2019-nCoV-매개 활성화)을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 22-31 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 32-38 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 39-41 중 어느 하나의 조성물, 및 실시양태 42 또는 43의 면역원성 조성물 중 적어도 하나의 용도이다.
- [0572] 실시양태 177은 필요로하는 대상체에서 분자적으로 확인된, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 실시양태 1-21 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 22-31 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 32-38 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 39-41 중 어느 하나의 조성물, 및 실시양태 42 또는 43의 면역원성 조성물 중 적어도 하나의 용도로, 여기서 상기 조성물은 1회 용량 요법에서 용량당 5×10^{10} vp의 용량으로 투여하기 위한 것이다.
- [0573] 실시양태 178은 COVID-19에 대해 대상체를 면역시키는데 사용하기 위한, 실시양태 63 또는 64에 따르는 백신이

다.

- [0574] 실시양태 179는 대상체에서 SARS-CoV-2의 감염 및/또는 복제를 감소시키는 데 사용하기 위한, 실시양태 63 또는 64에 따른 백신 또는 실시양태 62의 조성물이다.
- [0575] 실시양태 180은 1회 또는 2회 용량 백신 요법에서, 대상체에서 분자적으로 확인된, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방에 사용하기 위한, 실시양태 64 또는 64에 따른 백신이다.
- [0576] 실시양태 181은 1회 또는 2회 용량으로 SARS-CoV-2 혈청음성 성인 대상체에서, 위약과 비교하여 분자적으로 확인된, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방에 사용하기 위한, 실시양태 63 또는 64에 따른 백신이다.
- [0577] 실시양태 182는 1회 또는 2회 용량 백신 요법에서 대상체에서, 분자적 확인된, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19가 있는 참가자에서 정량적 역전사효소 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의해 평가된 바와 같이 SARS-CoV-2 바이러스 부하를 감소시키는 데 사용하기 위한, 실시양태 63 또는 64에 따른 백신이다.
- [0578] 실시양태 183은 실시양태 178-182 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 백신으로서, 여기서 상기 대상체는 SARS-CoV2에 의한 감염을 앓는 것으로 의심되거나 진단을 받는다.
- [0579] 실시양태 184는 실시양태 178-183 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 백신으로서, 상기 백신은 근육내 투여용으로 제형화된다.
- [0580] 실시양태 185는 실시양태 181-184 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 백신으로서, 여기서 상기 백신은 약 8주 간격으로 제공되는 용량당 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 용량을 포함하는 2회 용량 백신 요법으로 투여하기 위한 것이다.
- [0581] 실시양태 186은 실시양태 178-185 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 백신으로서, 대상체에 대한 백신 용량당 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 용량을 단일 투여하는 것으로 이루어진다.
- [0582] 실시양태 187은 COVID-19에 대한 백신 접종용 약제의 제조에 있어서, 실시양태 51, 53, 또는 54 중 어느 하나에 따른 핵산, 실시양태 52에 따른 단백질 및/또는 실시양태 55-61 중 어느 하나에 따른 백터의 용도이다.
- [0583] 실시양태 188은 대상체에서 SARS-CoV-2의 감염 및/또는 복제 감소용 약제의 제조에 있어서, 실시양태 51, 53, 또는 54 중 어느 하나에 따른 핵산, 실시양태 52에 따른 단백질 및/또는 실시양태 55-61 중 어느 하나에 따른 백터의 용도이다.
- [0584] 실시양태 189는 1회 또는 2회 용량 백신 요법에서 대상체에서 분자적으로 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 예방용 약제의 제조에 있어서, 실시양태 51, 53, 또는 54 중 어느 하나에 따른 핵산, 실시양태 52에 따른 단백질 및/또는 실시양태 55-61 중 어느 하나에 따른 백터의 용도이다.
- [0585] 실시양태 190은 SARS-CoV-2 혈청 음성 성인 대상체에서 1회 또는 2회 용량 백신 요법에서 위약과 비교하여 분자적으로 확인된 중등도에서 중증/위중증 COVID-19의 예방용 약제의 제조에 있어서, 실시양태 51, 53, 또는 54 중 어느 하나에 따른 핵산, 실시양태 52에 따른 단백질 및/또는 실시양태 55-61 중 어느 하나에 따른 백터의 용도이다.
- [0586] 실시양태 191은 1회 또는 2회 용량 백신 요법에서 대상체에서 분자 확인, 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19가 있는 참가자의 정량적 역전사효소 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의해 평가된 SARS-CoV-2 바이러스 부하 감소용 약제의 제조에 있어서, 실시양태 51, 53, 또는 54 중 어느 하나에 따른 핵산, 실시양태 52에 따른 단백질 및/또는 실시양태 55-61 중 어느 하나에 따른 백터의 용도이다.
- [0587] 실시양태 192는 실시양태 187-191 중 어느 하나에 따른 용도이며, 여기서 상기 대상체는 SARS-CoV2에 의한 감염을 앓는 것으로 의심되거나 진단을 받는다.
- [0588] 실시양태 193은 실시양태 187-192 중 어느 하나에 따른 용도이며, 여기서 상기 백신은 근육내 투여용으로 제형화된다.
- [0589] 실시양태 194는 실시양태 187-193 중 어느 하나에 따른 용도이며, 여기서 상기 백신은 약 8주 간격으로 제공된 용량당 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 용량을 포함하는 2회 용량 백신 요법으로 투여하기 위한 것이다.
- [0590] 실시양태 196은 필요로하는 대상체에서 2019-nCoV 감염과 같은 코로나바이러스 감염의 위험을 치료하거나 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 실시양태 77-83 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 84-87 중 어느 하나의

폴리펩티드, 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터 또는 실시양태 96-101 또는 103-104 중 어느 하나의 항체의 용도이다.

[0591] 실시양태 197은 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스 매개 활성화(예: 2019-nCoV 매개 활성화)를 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 실시양태 77-83 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 84-87 중 어느 하나의 폴리펩티드, 실시양태 88-95 중 어느 하나의 벡터 또는 실시양태 96-101 또는 103-104 중 어느 하나의 항체의 용도이다.

[0592] 실시양태 198은 필요로하는 대상체에서 2019-nCoV 감염과 같은 코로나바이러스 감염을 치료하거나 위험을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 실시양태 162-164 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 165의 폴리펩티드, 실시양태 166의 벡터 또는 실시양태 167 또는 168의 항체의 용도이다.

[0593] 실시양태 199는 2019-nCoV에 감염된 대상체에서 코로나바이러스-매개 활성화(예: 2019-nCoV 매개 활성화)를 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 실시양태 162-164 중 어느 하나의 핵산 분자, 실시양태 165의 폴리펩티드, 실시양태 166의 벡터 또는 실시양태 167 또는 168의 항체의 용도이다.

[0594] 특정 실시양태는 상기 실시양태들 내에 있다.

[0595] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 설명된다. 실시예는 어떤 식으로든 본 발명을 제한하지 않는다. 그것들은 단지 발명을 명확히 하기 위하여 제공된다.

[0596] 실시예

[0597] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이다. 이들은 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[0598] 실시예 1. 2019-nCoV DNA 백신 개발

[0599] 2019-nCoV 번역원 및 2019-nCoV DNA 백신 설계

[0600] 우한 코로나바이러스(2019-nCoV) 스파이크 단백질(SEQ ID NO: 29)은 합성 생산을 위한 핵산 분자(SEQ ID NO: 93-181, 190-195 및 199-204)를 설계하는 데 사용되었다. 핵산 분자의 일부 최적화는 향상된 이식유전자 발현을 위해 수행되었다. DNA 백신은 SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204의 핵산 분자를 포유동물 발현 벡터(예를 들어, pcDNA3.1+; Invitrogen, CA, USA) 내로 통합함으로써 생성될 수 있다. 결실 돌연변이체에는 시그널 서열, 세포질 영역, 막횡단 영역, S2, 또는 이들의 조합이 결합될 수 있다.

[0601] 실시예 2. 인간 대상체에 대한 핵산 백신의 투여

[0602] 조성물은 방법에 따라 2019-nCoV에 대한 노출 전 또는 후에 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 인간 대상체는 2019-nCoV 감염이 만연한 지역(예: 후베이성)으로 여행했거나 여행할 개인과 같이, 감염 위험이 높은 것으로 식별되거나, 2019-nCoV 감염과 일치하는 증상을 나타내는 것으로 식별될 수 있다.

[0603] 예를 들어, 2019-nCoV 감염 위험이 있는 것으로 확인된 기저 건강 상태(예: 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환)가 있는 사람에게 2019-nCoV 핵산을 코딩하는 핵산 분자(예: SEQ ID NO: 93-181, 190-195, 및 199-204 중 임의의 하나)를 함유하는 핵산 백신(예: DNA 백신 또는 RNA 백신)을 예를 들어, 10 μ g 내지 10 mg의 용량으로 아데노바이러스 벡터로 투여할 수 있다. 바람직하게는, 상기 핵산 백신(예를 들어, DNA 백신 또는 RNA 백신)은 SEQ ID NO: 136, 193, 142, 148, 195, 121, 122, 123, 129, 및/또는 130을 포함할 수 있다. 상기 환자는 이후 2019-nCoV 감염의 증상의 출현, 증상의 해결, 및/또는 2019-nCoV 항체 생성에 대해 모니터링해야 할 수 있다. 필요한 경우, 상기 핵산 백신의 두번째 용량 또는 추가 용량을 투여할 수 있다.

[0604] 실시예 3. 인간 대상체에 대한 번역원성 2019-nCoV 폴리펩티드의 투여

[0605] 조성물은 방법에 따라 2019-nCoV에 대한 노출 전 또는 후에 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 인간 대상체는 2019-nCoV 감염이 만연한 지역(예: 후베이성)으로 여행했거나 여행할 개인과 같이, 감염 위험이 높은 것으로 식별되거나, 2019-nCoV 감염과 일치하는 증상을 나타내는 것으로 식별될 수 있다.

[0606] 예를 들어, 2019-nCoV 감염 위험이 있는 것으로 확인된 기저 건강 상태(예: 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환)가 있는 사람에게 2019-nCoV 번역원 (예: SEQ ID NO: 44, 50, 56, 29, 30, 31, 37, 또는 38 중 임의의 하나)을 예를 들어, 10 μ g 내지 10 mg의 용량으로 아데노바이러스 벡터로 투여할 수 있다. 바람직하게는, 상기 번역원이 SEQ ID NO: 44, 50, 56, 29, 30, 31, 37, 또는 38에 의해 코딩되는 하나 이상의 폴리펩티드이다. 상기 환자는 이후 2019-nCoV 감염의 증상의 출현, 증상의 해결, 및/또는 2019-nCoV 항체 생성에 대해 모니터링해야 할 수 있다.

다. 필요한 경우, 상기 면역원의 두번째 용량 또는 추가 용량을 투여할 수 있다.

[0607] 실시예 4. 2019-nCoV 감염 위험이 있는 인간 대상체에 대한 항-2019-nCoV 항체 투여

[0608] 2019-nCoV 감염 위험이 있는 것으로 확인된 인간 대상체 (예: 2019-nCoV 감염이 만연한 지역(예: 후베이 성)으로의 여행으로 인해), 또는 기저 건강 상태(예: 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환)가 있는 인간인 대상체에게 예방 요법으로서 1-1,000 mg 사이의 용량으로, 스파이크(SEQ ID NO: 29) 폴리펩티드 내의 에피토프에 결합하는 항-2019-nCoV 항체를 투여할 수 있다 (예를 들어, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나의 폴리펩티드에 대해 생성되었을 수 있다). 상기 대상체에게 2019-nCoV에 노출되기 전 또는 노출된 후에 예방 요법으로 항-2019-nCoV 항체를 투여할 수 있다. 이후, 상기 환자는 2019-nCoV 감염의 증상이 나타나는지 또는 증상이 해결되는지 모니터링할 수 있다. 필요한 경우, 두번째 용량 또는 추가 용량의 항-2019-nCoV 항체를 투여할 수 있다.

[0609] 실시예 5. 2019-nCoV 감염의 증상을 나타내는 인간 대상체에 대한 항-2019-nCoV 항체의 투여

[0610] 2019-nCoV의 증상을 나타내는 것으로 확인된 인간 대상체에게 1-1,000 mg 사이의 용량으로, 스파이크(SEQ ID NO: 번호 29) 폴리펩티드 내의 에피토프에 결합하는 항-2019-nCoV 항체를 투여할 수 있다 (예를 들어, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1-84 중 어느 하나에 대해 생성되었을 수 있다). 상기 대상체 (예: 인간, 특히 기저 건강 상태(예: 고혈압, 당뇨병 또는 심혈관 질환)가 있는 인간)은 최근에 2019-nCoV 감염이 만연한 지역(예: 후베이 성)으로 여행했을 수 있다. 의사가 2019-nCoV 감염을 진단한 후, 상기 대상체는 항-2019-nCoV 항체의 용량을 투여받을 수 있다. 이후, 상기 환자를 증상의 해결에 대해 모니터링할 수 있다. 필요한 경우, 두번째 용량 또는 추가 용량의 항-2019-nCoV 항체를 투여할 수 있다.

[0611] 실시예 6. 2019-nCoV DNA 백신에 의해 코딩된 면역원의 폴리클로날 항-SARS 항혈청에 대한 반응성

[0612] 2019-nCoV DNA 백신에 의해 코딩된 면역원의 항-SARS 항체에 대한 반응성을 평가하기 위해, 세포를 각각, SS-Spike(SEQ ID NO: 121), SS-SdCT(SEQ ID NO: 122), SS-S.Ecto(SEQ ID NO: 123), 및 2019-nCoV 면역원 (SEQ ID NO: 29, 30, 31, 및 56)을 코딩하는 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(SEQ ID NO: 195)을 함유하는 플라스미드로 형질감염시킨다. 세포 용해물 및 상등액을 상기 형질감염된 세포로부터 수집하고 환원 및 변성 조건 하에 겔 상에서 작동시킨다. 이어서, 상기 샘플을 기니 피그에서 분리된 폴리클로날 항-SARS 항혈청(BEI Resources, NIAID, NIH; 카탈로그 번호: NR-10361)을 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 분석한다. 테스트된 모든 DNA 백신은 항혈청에 존재하는 항-SARS 항체와 교차 반응하는 단백질을 생산할 수 있었다(도 2). 스파이크 단백질은 약 200kDa 크기의 밴드로 나타난다.

[0613] 실시예 7. 2019-nCoV DNA 백신은 중화 항-스파이크 항체 반응을 유발할 수 있다

[0614] 2019-nCoV 면역원(SEQ ID NO: 29, 30, 31, 37, 38 및 56, 각각)을 코딩하는 SS-스파이크(SEQ ID NO: 121), SS-SdCT(SEQ ID NO: 122), SS-S.Ecto(SEQ ID NO: 123), SS-S1-폴돈(SEQ ID NO: 129), SS-RBD-폴돈(SEQ ID NO: 130), 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(서열 번호: 195)을 포함하는 DNA 백신을 중화 항체 반응을 생성하는 능력에 대해 테스트하였다. 암컷 Balb/c 마우스(8-12주령)에게 50 μ g의 상기 DNA 백신 중 하나를 근육내(IM) 주사하고 4주 후에 두번째 용량을 IM으로 주사하였다. 처리된 마우스로부터의 혈청 샘플을 백신 접종 후 4주에 수집하고 전장 스파이크(SEQ ID NO: 1)(도 3) 및 S.Ecto-PP(SEQ ID NO: 19)(도 4)에 대한 결합에 대해 ELISA로 분석한다. 시험된 모든 DNA 백신은 처리된 마우스에서 전장 스파이크(SEQ ID NO: 1) 및 S.Ecto-PP(SEQ ID NO: 19)를 인식하는 항체 반응을 이끌어낼 수 있었다. SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈을 코딩하는 DNA 백신은 테스트한 다른 DNA 백신에 비해 우수한 항체 반응을 보였다.

[0615] 백신 접종 후 4주 마우스의 혈청을 중화 활성에 대해 추가로 분석하였다. 중화 활성은 시험관내 루시페라제 기반 슈도바이러스 중화 분석을 사용하여 평가되었다. 중화 분석은 2019-nCoV 스파이크 단백질(SEQ ID NO: 1)로 유사형화된 레트로바이러스 코어를 사용했다. 슈도바이러스 진입을 지원하기 위해 2019-nCoV에 대한 수용체인 인간 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2)로 형질도입된 293개 세포에서 감염성을 테스트했다. 상당한 중화 능력이 DNA 백신 SS-S.Ecto, SS-RBD-foldon 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈으로 처리된 마우스에서 관찰되었다. SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈 DNA 백신으로 처리된 마우스는 가장 강력한 중화 능력을 나타냈다 (도 5).

[0616] 실시예 8. 2019-nCoV DNA 백신은 코로나바이러스 감염에 대한 보호 면역 반응을 이끌어낼 수 있다

[0617] 빠르게 확산되는 COVID-19 대유행은 안전하고 효과적이며 배포 가능한 백신 개발을 중요한 글로벌 우선순위로 만들었다(1-8). 그러나, 2019-nCoV에 대한 보호의 면역 상관 관계에 대한 이해는 현재 매우 제한적이다. 이러한 지식은 2019-nCoV 백신 및 기타 면역 치료 개입의 개발에 필수적이다. 이 연구에서는 다양한 형태의 2019-nCoV

스파이크(S) 단백질을 발현하는 프로토타입 DNA 백신 세트를 작제하고 붉은털 원숭이의 2019-nCoV 챌린지에 대한 면역원성과 보호 효능을 평가하였다.

[0618] **행동 양식**

[0619] **동물과 연구 디자인.** 6-12년령의 35마리의 인도 출신 성체 숫컷 및 암컷 붉은털 원숭이(*Macaca mulatta*)를 무작위로 그룹에 할당했다. 모든 동물은 Bioqual, Inc.(Rockville, MD)에 수용되었다. 동물에게 SS-스파이크(N=4), SS-SdCT(N=4), SS-S.Ecto(N=4), S1(N=4), SS-RBD-FOLDON(N=4), SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(N=5) 및 모의 대조군(N=10)을 발현하는 DNA 백신을 투여하였다. 동물은 0주와 3주에 5mg의 DNA 백신을 맞았다. 6주에 모든 동물에게 1.2×10^8 VP(1.1×10^4) PFU 2019-nCoV를 접종했다. 바이러스는 비강내(IN) 경로(각 콧구멍에 0.5ml)에 의해 1ml로, 기관내(IT) 경로에 의해 1ml로 투여되었다. 모든 면역학적 및 바이러스학적 분석은 맹검으로 수행되었다. 모든 동물 연구는 모든 관련 지역, 주 및 연방 규정에 따라 수행되었으며 Bioqual Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)의 승인을 받았다.

[0620] **인간 샘플.** 매사추세츠주 보스턴에서 온 2019-nCoV 회복기 개인으로부터 신원이 확인되지 않은 인간 혈청 샘플 27개는 비강 면봉 음성 면봉을 사용하여 기록된 회복 후 적어도 7일 후에 개인에게서 얻었다. 모든 인간 연구는 모든 관련 지역, 주 및 연방 규정을 준수하여 수행되었으며 파트너 기관 검토 위원회(IRB)의 승인을 받았다.

[0621] **DNA 백신.** DNA 백신은 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질 서열을 기반으로 설계되었다(Wuhan/WIV04/2019). 서열은 코돈 최적화되고 상업적으로 합성되었다(Integrated DNA Technologies, NJ, USA). 6가지 버전의 스파이크가 생성되었다(전장 SS-스파이크; 세포질 도메인 SS-SdCT의 결실; 가용성 엑토도메인 SS-S.Ecto; 폴돈 삼량체화 태그 SS-S1-폴돈이 있는 S1 도메인; 폴돈 삼량체화 태그 SS-RBD-폴돈이 있는 수용체 결합 도메인; 퓨린 절단 부위의 결실, PP 안정화 돌연변이, 및 폴돈 삼량체화 태그 SS-S.Ecto-dF-PP-foldon이 가용성 엑토도메인). 합성 유전자를 포유동물 발현 플라스미드 pcDNA3.1+(Invitrogen, CA, USA)에 클로닝하고 내독소가 없는 gigaprep 키트(Machery-Nagel, Duren, Germany)로 확장시켰다. 모든 DNA 백신 서열은 Sanger DNA 서열화에 의해 확인되었다.

[0622] **웨스턴 블롯.** 70-80% 컨플루언스에서 293T 세포가 접종된 T-25 플라스크를 Lipofectamine 2000(Invitrogen)을 사용하여 2019-nCoV DNA 발현 플라스미드($10 \mu\text{g}$ DNA/작제물)로 일시적으로 형질감염시키고 상등액 및 세포 용해물을 형질감염 후 48시간 동안 별도로 수확하여, 환원 샘플 버퍼(Pierce)와 혼합하고, 95°C 에서 5분 동안 가열한 다음 프리캐스트 4-15% SDS-PAGE 겔(Bio-Rad)에서 실행했다. iBlot 드라이 블로팅 시스템(Invitrogen)을 사용하여 단백질을 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF) 멤브레인으로 옮기고 멤브레인 차단을 0.2% Tween 20(Sigma)(V/V) 및 5%(W/V) 무지방 분유를 함유하는 Dulbecco의 인산염 완충 식염수 T(D-PBST)에 4°C 에서 밤새 수행했다. 밤새 차단한 후, 상기 PVDF 막을 1시간 동안 (교차 반응성) 폴리클로날 기니피그 항-SARS 코로나 바이러스 항혈청(BEI 자원)의 1:10,000 희석액을 함유하는 3% 우유 DPBS-T에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 상기 인큐베이션 후, PVDF 막을 5% 우유 DPBS-T로 5회 세척하고 후속적으로 3% 우유 DPBS-T에서 1:30,000 항 기니피그 호스래디쉬 퍼옥시다제(HRP)-접합 이차 항체(Jackson ImmunoResearch)와 함께 인큐베이션했다. 마지막으로, PVDF 막을 5% 우유 DPBS-T로 다시 5회 세척하고 Amersham ECL Plus Western blotting detection system(GE Healthcare)을 사용하여 현상했다.

[0623] **바이러스 RNA 분석.** RT-PCR 분석은 본질적으로 이전에 설명한 대로 바이러스 부하를 모니터링하는 데 사용되었다(16). 간단히 말해서, RNA는 QIAcube HT(Qiagen, Germany)와 기관지 폐포 세척액(BAL) 상등액 및 비강 면봉에서 Cador 병원체 HT 키트를 사용하여 추출되었다. RNA는 위침자 VILO(Invitrogen)를 사용하여 역전사되었고 제조업체의 사양에 따라 QuantStudio 6 및 7 Flex Real-Time PCR System(Applied Biosystems)을 사용하여 이중으로 실행되었다. 바이러스 부하는 mL당 또는 면봉당 바이러스 RNA 복사체로 계산되었으며 분석 민감도는 50개 복사체였다. 증폭 대상은 2019-nCoV N(뉴클레오펜) 유전자였다. 표적에 대한 프라이머 및 프로브는 다음과 같다.

[0624] 2019-nCoV_N1-F: 5'-GACCCCAAAATCAGCGAAAT-3'(SEQ ID NO: 196)

[0625] 2019-nCoV_N1-R: 5'-TCTGGTTACTGCCAGTTGAATCTG-3'(SEQ ID NO: 197)

[0626] 2019-nCoV_N1-P: 5'-FAM-ACCCCGCATTACGTTTGGTGGACC-BHQ1-3'(SEQ ID NO: 198)

[0627] **서브게놈 mRNA 분석.** 2019-nCoV E 유전자 서브게놈 mRNA(sgmRNA)는 이전에 설명한 것과 유사한 접근 방식을 사용하여 RT-PCR에 의해 평가되었다(17). 표준 곡선을 생성하기 위해 2019-nCoV E 유전자 sgmRNA를 pcDNA3.1 발현 플라스미드에 클로닝했다; 이 삽입물은 표준용 RNA를 얻기 위해 AmpliCap-Max T7 High Yield Message Maker

Kit(Cellscrip)를 사용하여 전사되었다. RT-PCR에 앞서, 챌린징된 동물 또는 표준물에서 수집된 샘플을 제조업체의 지침에 따라 Superscript III VIL0(Invitrogen)를 사용하여 역전사했다. Taqman 맞춤형 유전자 발현 분석(ThermoFisher Scientific)은 E 유전자 sgmRNA를 표적으로하는 서열을 사용하여 설계되었다(17). 반응은 제조사의 사양에 따라 QuantStudio 6 및 7 Flex Real-Time PCR System(Applied Biosystems)에서 수행되었다. 표준 곡선을 사용하여 ml당 또는 면봉당 복사체로 sgmRNA를 계산했다; 정량적 분석 감도는 ml당 또는 면봉당 50개 복사체였다.

[0628] **PFU 분석.** 플라크 분석을 위해 Vero E6 세포의 합류 단층을 6개-웰 플레이트에 준비했다. 챌린징된 동물로부터 수집된 표시된 샘플을 연속 희석하고 웰에 첨가하여 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 후, 0.5% 메틸셀룰로스 배지 1.5mL를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 37°C에서 5% CO2와 함께 2일 동안 인큐베이션 하였다. 플레이트를 웰당 400 µL의 빙냉 메탄올을 첨가하고 -20°C에서 30분 동안 인큐베이션하여 고정시켰다. 고정 후, 메탄올을 버리고 세포 단층을 웰당 600 µL의 0.23% 크리스탈 바이올렛으로 30분 동안 염색하였다. 염색 후 크리스탈 바이올렛을 버리고 플레이트를 600 µL 물로 한 번 세척하여 플라크를 시각화하고 계수했다.

[0629] **ELISA.** 간단히 말해서, 96개웰 플레이트를 1X DPBS에서 1 µg/mL 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질(Sino Biological)로 코팅하고 4°C에서 밤새 인큐베이션했다. 인큐베이션 후 플레이트를 세척 완충액(1 X DPBS 중 0.05% Tween20)으로 한 번 세척하고 실온에서 2-3시간 동안 350 µL 카제인 블록/웰로 차단했다. 인큐베이션 후, 블록 용액을 버리고 플레이트를 블로팅하여 건조시켰다. 카제인 블록에 희석된 열-불활성화된 혈청의 연속 희석액을 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후 3회 추가 세척한 후 항원소이 IgG HRP(NIH NHP 시약 프로그램)의 1:1000 희석액으로 실온의 암실에서 1시간 인큐베이션했다. 그런 다음, 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 100 µL의 SERACARE® KPL TMB SureBlue Start 용액을 각 웰에 첨가했다. 플레이트 현상은 웰당 100 µL SERACARE® KPL TMB Stop 용액을 첨가하여 중단시켰다. 450nm에서의 흡광도는 VERSAMAX™ 또는 OMEGA® 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. ELISA 종말점 역가는 흡광도 > 0.2를 산출하는 가장 높은 역 혈청 희석액으로 정의되었다. Log10 종말점 역가가 보고된다.

[0630] **슈도바이러스 중화 분석.** 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 2019-nCoV 슈도바이러스는 이전에 설명한 것과 유사한 접근 방식으로 생성되었다(9). 간단히 말해서, 패키징 작제물 psPAX2(AIDS 리소스 및 시약 프로그램), 루시퍼라제 리포터 플라스미드 pLenti-CMV Puro-Luc(Addgene) 및 pcDNA3.1-SARS CoV-2 S ΔCT를 발현하는 스파이크 단백질을 인산칼슘으로 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 유사형 바이러스를 함유하는 상등액을 형질감염 48시간 후에 수집하고; 유사형 바이러스는 0.45 µm 필터로 여과하여 정제했다. 백신접종된 동물로부터의 항혈청의 중화 활성을 결정하기 위해, HEK293T-hACE2 세포를 1.75×10^4 세포/웰의 밀도로 96개-웰 조직 배양 플레이트에 밤새 접종하였다. 열-불활성화 혈청 샘플의 2배 연속 희석물을 준비하고 50 µL의 슈도바이러스와 혼합했다. 혼합물을 HEK293T-hACE2 세포에 첨가하기 전에 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 감염 48시간 후, 세포는 제조사의 지침에 따라 STEADY-GLO® Luciferase Assay(Promega)에 용해시켰다. 2019-nCoV 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의된다.

[0631] **생 바이러스 중화 분석.** 시애틀 워싱턴 분리주를 기반으로 한 전장 2019-nCoV 바이러스는 루시퍼라제와 GFP를 발현하도록 설계되었고 역유전학을 통해 회수되었으며 이전에 설명되었다(13, 14). 바이러스를 Vero E6 USAMRID 세포에서 적정하여 세포 단독 대조군 배경의 적어도 10X의 상대 광 단위(RLU) 시그널을 얻었다. Vero E6 USAMRID 세포는 전날 투명한 바닥 검정색 벽 96개-웰 플레이트에 웰당 20,000개 세포로 플레이트팅하였다. 중화 항체 혈청 샘플을 1:40의 시작 희석에서 테스트하고 최대 8개의 희석 지점까지 연속적으로 4배 희석했다. 항체-바이러스 복합체는 1시간 동안 5% CO2와 함께 37°C에서 배양하였다. 인큐베이션 후, 성장 배지를 제거하고 바이러스-항체 희석 복합체를 세포에 이중으로 첨가하였다. 바이러스 단독 대조군 및 세포 단독 대조군이 각각의 중화 분석 플레이트에 포함되었다. 감염 후 플레이트를 37°C에서 5% CO2와 함께 48시간 동안 인큐베이션 했다. 48시간 인큐베이션 후, 세포를 용해시키고 루시퍼라제 활성을 제조사 사양에 따라 Nano-Glo Luciferase Assay System(Promega)을 통해 측정했다. 2019-nCoV 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의된다.

[0632] **시스템 혈청학.** 혈청 샘플의 기능 분석을 위해, 비드 기반 분석을 사용하여 이전에 설명한 바와 같이 항체 의존성 세포 식세포 작용(ADCP), 항체 의존성 호중구 식세포 작용(ADNP) 및 항체 의존성 보체 침착(ADCD)을 정량화했다(15). 단백질 항원에는 수용체 결합 도메인(RBD; 제공 Aaron Schmidt, Ragon Institute 및 MassCPR), 사전 융합 안정화된 Spike 엑토도메인(S; 제공 Bing Chen, 어린이 병원 및 MassCPR) 및 뉴클레오캡시드(N; Sino Biological)가 포함되었다. 형광 스트렙타비딘 비드(Thermo Fisher)를 비오티닌화된 RBD, N 및 S에 커플링하고 희

석된 혈청(ADCP 및 ADNP 1:100, ADCD 1:10)과 함께 인큐베이션했다. ADCP의 경우, THP를 면역 복합체에 첨가하고 37°C에서 16시간 동안 인큐베이션했다. ADNP의 경우, 1차 호중구를 전혈에서 염화암모늄 칼륨(ACK) 용해 완충액을 사용하여 분리했다. 37°C에서 1시간 배양 후, 호중구를 항-CD66b PacBlue 검출 항체(Biolegend)로 염색했다. ADCD 분석을 위해, 동결건조된 기니피그 보체(Cedarlane)를 제조업체의 지침에 따라 재현탁하고 칼슘 및 마그네슘이 포함된 젤라틴 베로날 완충액(Boston BioProducts)에 희석했다. 인큐베이션 후, C3는 기니피그 보체 C3(Mpbio)에 대한 플루오레세인-접합 염소 IgG 분획으로 검출되었다. 항체-의존성 NK 세포 활성의 검출을 위해, ELISA 기반 접근법이 사용되었다. 간단히 말해서, 플레이트를 3 ug/mL의 항원(위에서 언급한 바와 같음)으로 코팅하고 샘플을 1:50 희석으로 첨가하고 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다. NK 세포는 전날 건강한 버피 코트로부터의 RosetteSep(Stem Cell Technologies)를 통해 분리하고 1ng/mL IL-15(Stemcell)에서 밤새 레스팅시켰다. NK 세포는 CD107a PE-Cy5(BD), Golgi stop(BD) 및 Brefeldin A(BFA, Sigma Aldrich)를 포함하는 염색 콤보와 함께 37°C에서 5시간 동안 면역 복합체와 함께 배양시켰다. NK 세포 배양 후, 세포를 고정하고(Perm A, Life Tech) 고정하는 동안 항-CD16 APC-Cy7(BD), 항-CD56 PE-Cy7(BD) 및 항-CD3 PacBlue(BD)로 표면 마커를 염색했다. Perm B(Life Tech)를 사용한 투과화 후, 항-IFN-감마 FITC(BD) 및 항-MIP-1 β PE(BD) 항체를 세포내 염색에 사용했다. 모든 분석은 iQue(Intellicyt) 및 S-Lab 로봇(PAA)을 사용한 유세포 분석을 통해 획득되었다. ADCP의 경우, 이벤트는 비드 양성 세포에서 게이팅된 반면, 호중구는 CD66b 양성으로 정의된 후 비드 양성 호중구에서 게이팅되었다. ADCP 및 ADNP에 대한 식균 작용 점수는 (비드-양성 세포의 백분율) x (비드-양성 세포의 MFI)를 10000으로 나눈 값으로 계산되었다. ADCD는 C3 침착의 MFI로 보고되었다. NK 세포는 CD3-, CD16+ 및 CD56+로 정의되었다. 데이터는 CD107a, MIP-1-알파 또는 IFN-감마에 대해 양성인 세포의 백분율로 보고되었다. Pearson과 Spearman 상관관계 둘다, 각각 항체 특징과 BAL중 log₁₀ 피크sgmRNA 복사체/mL 간의 선형 및 비선형 관계를 탐색하는 데 사용되었다. Benjamini-Hochberg 상관관계를 사용하여 다중 비교를 보정했다. 또한, Pearson 상관관계를 사용하여 항체 특징의 모든 쌍별 상관관계를 테스트했다. 보호와 상관관계가 있는 최적의 기능을 정의하기 위해, 재귀적 특징 제거를 사용하여 부분 최소 자승 회귀(PLSR) 및 랜덤 포레스트 회귀(RFR)를 수행했다. 먼저, 모든 이소타입/서브클래스 및 Fc-수용체 결합 데이터를 log₁₀ 전환시켰다. 다변량 프로파일을 비교하기 위해 R 패키지 "ropls"를 사용하여 PCA를 구성했다. PLSR은 R 패키지 'ropls'를 사용하여 수행하였고, 랜덤 포레스트는 R 패키지 'randomForest'를 사용하여 수행하였다. 각 모델(즉, 각 기능 세트)은 5겹 교차 검증을 10회 반복하도록 피팅시켰다. 특징 제거의 각 단계에서, PLSR의 경우 가장 낮은 평균(폴드 간) 투영의 가변 중요도(VIP) 점수와 RFR의 경우 노드 불순물로 측정된 평균(폴드 간) 중요도가 가장 낮은 특징이 제거되었다. 두 가지 특징의 가능한 모든 조합이 테스트되었다.

[0633] **ELISPOT 분석.** ELISPOT 플레이트를 4°C에서 밤새 5 μ g/웰의 농도로 BD Pharmingen의 마우스 항-인간 IFN- γ 모노클로날 항체로 코팅했다. 플레이트를 0.25% Tween20을 함유하는 DPBS로 세척하고 R10 배지(11% FBS 및 1.1% 페니실린-스트렙토마이신이 포함된 RPMI)로 37°C에서 1시간 동안 차단했다. Spike 1 및 Spike 2 펩티드 풀은 2 μ g/well의 농도로 준비하고, 200,000개 세포/웰을 첨가했다. 펩티드 및 세포를 37°C에서 18-24시간 동안 인큐베이션하였다. 이 인큐베이션 이후의 모든 단계는 실온에서 수행되었다. 상기 플레이트를 쿨터 완충액으로 세척하고 U-Cytech의 토끼 폴리클로날 항-인간 IFN- γ 비오틴(1 μ g/mL)과 함께 2시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 두번째로 세척하고 Southern Biotechnology의 Streptavidin-alkaline phosphatase 항체(1 μ g/mL)와 함께 2시간 동안 인큐베이션한다. 최종 세척에 이어 Nitor-blue 테트라졸륨 클로라이드/5-브로모-4-클로로 3' 인돌릴 포스페이트 p-톨루딘 염(NBT/BCIP 크로마젠) 기질 용액을 7분 동안 첨가하였다. 상기 크로마젠을 버리고 플레이트를 물로 세척하고 어두운 곳에서 24시간 동안 건조시켰다. Cellular Technologies Limited Immunospot Analyzer에서 플레이트를 스캔하고 계수했다.

[0634] **세포내 사이토카인 염색 분석.** 10⁶ PBMCs/well을 CD49d 모노클로날 항체(1 μ g/mL)가 보충된 100 μ L의 R10 배지에 재현탁시켰다. 각 샘플은 모의(R10 100 μ L + 0.5% DMSO, 배경 대조군), Spike 1 및 Spike 2 펩티드 풀(2 μ g/mL), 또는 10pg/mL 포르폴 미리스테이트 아세테이트(PMA) 및 1 μ g/mL 이오노마이신(Sigma-Aldrich)(100 μ L, 양성 대조군)으로 평가하고 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 인큐베이션 후, 50 μ L의 R10에 0.25 μ L의 GolgiStop과 0.25 μ L의 GolgiPlug를 각 웰에 첨가하고 37°C에서 8시간 동안 인큐베이션한 다음 4°C에서 밤새 유지했다. 다음날, 세포를 DPBS로 2회 세척하고 Near IR 라이브/데드 염료로 10분 동안 염색한 다음 CD279(클론 EH12.1, BB700), CD38(클론 OKT10, PE), CD28(클론 28.2, PE CY5), CD4(클론 L200, BV510), CD45(클론 D058-1283, BUV615), CD95(클론 DX2, BUV737), CD8(클론 SK1, BUV805)에 대해 미리 결정된 역가의 mAb로 30분 간 염색했다. 그런 다음 세포를 2% FBS/DPBS 완충액으로 2회 세척하고 200 μ L의 BD CytoFix/CytoPerm 고정/투과성

용액과 함께 15분 동안 인큐베이션했다. 세포를 1X Perm 세척 완충액(Milliq 물로 희석하고 0.22 μ m 필터를 통과한 CytoFix/CytoPerm Fixation/Permeabilization 키트의 BD Perm/Wash™ 완충액 10X)으로 2회 세척하고 Ki67(클론 B56, FITC), CD69(클론 TP1.55.3, ECD), IL10(클론 JES3-9D7, PE CY7), IL13(클론 JES10-5A2, BV421), TNF- α (클론 Mab11, BV650), IL4(클론 MP4-25D2), IFN- γ (클론 B27; BUV395), IL2(클론 MQ1-17H12, APC), CD3(클론 SP34.2, Alexa 700)에 대한 mAb로, 30분 동안 세포내 염색했다. 세포를 1X Perm Wash 완충액으로 2회 세척하고 새로 준비된 1.5% 포름알데히드 250 μ L로 고정했다. 고정된 세포를 96개-웰 둥근 바닥 플레이트로 옮기고 BD FACSymphony™ 시스템으로 분석했다.

[0635] **통계 분석.** 바이러스 및 면역학적 데이터 분석은 GraphPad Prism 8.4.2(GraphPad Software)를 사용하여 수행되었다. 그룹 간의 데이터 비교는 양측 Mann-Whitney 검정을 사용하여 수행되었다. 상관관계는 양측 Spearman 순위 상관 테스트에 의해 평가되었다. 0.05 미만의 p-값은 유의한 것으로 간주되었다.

[0636] **결과**

[0637] **DNA 백신의 작제 및 면역원성**

[0638] 2019-nCoV S 단백질의 6가지 변이체를 발현하는 DNA 백신이 생산되었다: 전장(SS-Spike), 세포질 꼬리의 결실(SS-SdCT)(9), 가용성 엑토도메인을 반영하는 막횡단 도메인 및 세포질 꼬리의 결실(SS-S.Ecto)(9), 폴돈 삼량체화 태그가 있는 S1 도메인(SS-S1-폴돈), 폴돈 삼량체화 태그가 있는 수용체-결합 도메인(SS-RBD-폴돈), 및 융합전 안정화된 가용성 엑토도메인 퓨린 절단 부위의 결실, 2개의 프롤린 돌연변이, 및 폴돈 삼량체화 태그(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈)(10-12)(도 1). 웨스턴 블롯 분석으로 S, SS-SdCT, SS-S.Ecto 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈 작제물에 대해 세포 용해물에서, 그리고 가용성 SS-S.Ecto 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈 작제물에 대해 배양 상등액에서 발현을 확인했다(도 6). 분비된 단백질의 단백질 분해 절단은 SS-S.Ecto에 대해 기록되었지만 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈에서는 관찰되지 않았으며, SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈에서 퓨린 절단 부위의 돌연변이로 인한 것으로 추정된다.

[0639] 35마리의 성체 붉은털 원숭이(6-12연령)를 다음 그룹에서 DNA 백신으로 면역화했다: SS-스파이크(N=4), SS-SdCT(N=4), SS-S.Ecto(N=4), S1(N=4), SS-RBD-FOLDON(N=4), SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈(N=5) 및 모의 대조군(N=10). 동물은 0주 및 3주에 5mg의 DNA 백신을 투여받았다. 5주에 추가 면역화 후, S-특이적 결합 항체는 ELISA(도 6A)로, 슈도바이러스 중화 분석(9)(도 6B) 및 생 바이러스 중화 검정(13, 14)(도 6C) 둘 다를 사용하여 중화 항체(NAb)를 관찰하였다. 2마리의 동물은 ELISA에 의해 기준선에서 결합 항체를 가지고 있었는데, 이는 다른 천연 영장류 코로나바이러스의 교차 반응성을 반영할 수 있다. 슈도바이러스 중화 검정에 의해 측정된 NAb 역가는 생 바이러스 중화 검정에 의해 측정된 NAb 역가와 상관관계가 있었다($P < 0.0001$, $R = 0.8052$, 양측 Spearman 순위-상관 검정; 도 10). 더욱이, 예방접종된 원숭이의 NAb 역가(중간 역가 74, S 및 SS-SdCT 그룹의 중간 역가 170)는 9마리의 회복기 원숭이(중간 역가 106) 및 27마리의 회복기 코호트 및 2019-nCoV 감염에서 회복된 인간(중간 역가 93)의 NAb 역가와 크기가 비슷했다(도 6D).

[0640] 백신 접종된 원숭이의 S-특이적 및 RBD-특이적 항체에는 항체 의존성 호중구 식균 작용(ADNP), 항체 의존성 보체 침착(ADCD), 항체 의존성 단핵구 세포 식세포 작용(ADCP) 및 항체의존적 NK 세포 활성화(IFN- 분비, CD107a 탈과립화, 및 MIP-1 발현)를 비롯한 다양한 하위 클래스 및 효과기 기능이 포함되었다(15)(도 6E). 더 높은 ADCD 반응에 대한 경향은 S 및 SS-SdCT 그룹에서 관찰된 반면, 더 높은 NK 세포 활성화는 SS-RBD-폴돈 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈 그룹에서 관찰되었다. 기능적 및 생물물리학적 항체 특징의 주요 성분 분석은 S 및 RBD 그룹에서 더 뚜렷한 프로파일과 함께 상이한 백신 그룹의 중첩을 보여주었다(도 6E).

[0641] 세포 면역 반응은 IFN- γ ELISPOT 검정에 의해 백신접종된 동물의 대다수에서 관찰되었다(도 7A). 세포내 사이토카인 염색 분석은 더 짧은 SS-S1-폴돈 및 SS-RBD-폴돈 면역원에 의해 유도된 더 낮은 반응과 함께, S-특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응의 유도를 입증했다(도 7B).

[0642] **2019-nCoV 도전에 대한 보호 효능**

[0643] 추가 접종 3주 후인 6주째에 모든 동물에 1.2×10^8 VP(1.1×10^4 PFU) 2019-nCoV를 challenge했으며, 비강(IN) 경로로 1ml, 기관내(intratracheal)(IT) 경로로 1ml를 투여했다. challenge 후, 바이러스 RNA 수준은 기관지폐포 세척액(BAL) 및 비강 면봉(NS)에서 RT-PCR(16)에 의해 평가되었다. 바이러스 RNA는 혈장에서 음성이었고, 동물은 경미한 임상 증상만을 나타냈다. 모의 대조군에서 높은 수준의 바이러스 RNA가 관찰되었으며 BAL에서 중앙값 피크는 6.46(범위 4.81-7.99) $\log_{10}$ RNA 복사체/mL이고 중앙값 피크는 NS에서 6.82(범위 5.96-7.96) $\log_{10}$ RNA 복

사체/면봉으로 관찰되었다(도 11). 모의 대조군과 비교하여 ($P=0.02$ 및 $P=0.04$, 양측 Mann-Whitney 검정) (도 14), SS-스파이크 백신접종 동물에서 각각 BAL 및 NS에서 1.92 및 $2.16 \log_{10}$ 감소를 포함하여 백신 그룹에서 보다 낮은 수준의 바이러스 RNA가 관찰되었다(도 12, 도 13). 바이러스 RNA 분석은 PFU 분석에 의해 확인되었다.

[0644] 챌린지 후 BAL 및 NS에 있는 바이러스 RNA의 상당 부분은 입력 챌린지 바이러스를 나타내는 것으로 여겨졌고, 따라서 비리온으로 패키징되지 않아 세포에서 추정되는 복제 바이러스 (17)바이러스인 복제 세포 중간체를 반영하는 것으로 여겨지는 서브게놈 mRNA(sgmRNA)의 수준도 평가되었다. sgmRNA의 높은 수준은 BAL에서 5.35 (범위 $3.97-6.95$) $\log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL의 중앙값 피크 및 NS에서 6.40 (범위 $4.91-7.01$) $\log_{10}$ sgmRNA 복사체/면봉의 중앙값 피크로 모의 대조군에서 관찰되었다 (도 8a). SS-스파이크 백신 접종 동물에서 각각 BAL 및 NS에서 >3.1 및 $>3.7 \log_{10}$ 감소를 포함하여, 모의 대조군($P=0.03$ 및 $P=0.01$, 양측 Mann-Whitney 검정)(도 8D)과 비교하여, sgmRNA의 현저하게 낮은 수준이 백신 그룹에서 관찰되었다 (도 8B, 8C). SS-SdCT, SS-S1-폴돈, SS-RBD-폴돈 및 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈을 포함한 다른 백신 그룹에서도 감소된 수준의 sgmRNA가 관찰되었지만, SS-S.Ecto 그룹에서는 보호 수준이 더 낮았는데, 이는 이전에 보고된 바와 같이 사전 융합 엑토도메인 안정화의 중요성을 확인해준다(12). 백신 접종된 동물 25마리 중 총 8마리는 챌린지 후 임의의 시점에서 BAL 및 NS에서 검출가능한 sgmRNA를 나타내지 않았다.

[0645] 보호의 면역 상관 관계

[0646] 이 연구에서 보호 효능의 가변성은 보호의 면역 상관 관계 분석을 용이하게 했다. 5주차의 $\log_{10}$ 슈도바이러스 NAb 역가는 BAL($P<0.0001$, $R=-0.6877$, 양면 Spearman 순위 상관 테스트) 및 NS($P=0.0199$, $R=-0.4162$) 둘 다에서 피크 $\log_{10}$ sgmRNA와 역 상관관계가 있었다 (도 9a). 유사하게, 5주차의 $\log_{10}$ 생 바이러스 NAb 역가는 BAL($P<0.0001$, $R=-0.7702$) 및 NS($P=0.1006$, $R=-0.3360$) 둘 다에서 피크 $\log_{10}$ sgmRNA 수준과 역 상관관계가 있었다(도 9B). 이러한 데이터는 백신 유발 혈청 NAb 역가가 2019-nCoV 챌린지에 대한 보호의 강력한 면역 상관관계가 될 수 있음을 시사한다. 면봉 수집의 고유한 가변성으로 인해 NS의 바이러스 부하와 비교하여 BAL의 바이러스 부하와 상관 관계가 더 강력한 것으로 추측되었다. 5주차의 $\log_{10}$ ELISA 역가는 또한 BAL에서 피크 $\log_{10}$ sgmRNA 수준과 역 상관관계가 있었다 ($P=0.0041$, $R=-0.4733$)(도 15). 백신 유발 ELISPOT 반응(도 16), CD4+ ICS 반응(도 17) 및 CD8+ ICS 반응(도 18)은 보호와 상관관계가 없었다.

[0647] 보호의 면역 상관 관계에 대한 다른 항체 이펙터 기능의 잠재적인 기여가 다음에 탐구되었다. NAb 역가에 더하여, S- 및 RBD-특이적 ADCD 반응은 BAL에서 피크 $\log_{10}$ sgmRNA 수준과 역으로 상관관계가 있었다(도 9C, 상단 패널). 그런 다음 두 가지 직교 편향되지 않은 기계 학습 접근 방식을 사용하여 보호의 최소 결합 상관 관계를 정의했다. 비선형 랜덤 포레스트 분석 및 선형 부분 최소 자승 회귀 분석은 ADCD 반응을 갖는 RBD-특이적 FcR2a-1 결합, 또는 RBD-특이적 IgG2 반응을 갖는 NAb 역가와 같은 두 가지 특징을 활용하는 것이 보호와의 상관관계를 개선함을 보여주었다 (도 2a). 9C, 하단 좌측 패널). 더욱이, NAb 역가는 항체-매개 NK 세포 활성화를 제외하고는 대부분의 항체 이펙터 기능과 상관관계가 있었다(도 9C, 우측 하단 패널). 종합하면, 이러한 데이터는 ADCD와 같은 타고난 면역 이펙터 기능에 의해 지원되는 2019-nCoV로부터 보호하는 NAb의 주요 역할을 시사한다.

[0648] 챌린지 후 기억 상실 면역 반응

[0649] 모든 동물은 증가된 ELISA 역가(도 19), 슈도바이러스 NAb 역가(도 20), 생 바이러스 NAb 역가(도 21), 및 챌린지 후 14일째 IFN- γ ELISPOT 반응(도 22)을 포함하여, 챌린지 후 기피성 체액성 및 세포성 면역 반응을 나타냈다. 이들 데이터는 백신 보호가 챌린지 후 임의의 시점에서 BAL 및 NS에서 검출가능한 sgmRNA가 없는 25마리 동물 중 8마리를 포함하여 멸균되지 않았으나 오히려 챌린지 후 신속한 바이러스학적 제어에 의해 매개되었을 가능성이 있음을 시사한다.

[0650] 논의

[0651] 안전하고 효과적인 2019-nCoV 백신이 전 세계적인 COVID-19 대유행을 끝내기 위해 필요할 수 있다. 여러 백신 후보가 임상 테스트를 시작했으며 다른 많은 후보가 전임상 개발 중이다. 그러나 현재 동물 모델에서 후보 2019-nCoV 백신의 보호 및 보호 효능의 면역 상관 관계에 대해 알려진 것은 거의 없다. 이 연구에서는 다양한 S 면역원을 발현하는 일련의 프로토타입 DNA 백신을 생성하고 붉은털 원숭이의 비강 및 기관 내 2019-nCoV 챌린지

에 대한 보호 효능을 평가했다. 우리는 모의 대조군과 비교하여 S 면역화된 동물에서 BAL 및 NS에서 각각 중간 바이러스 부하의 실질적인 >3.1 및 $>3.7 \log_{10}$ 감소로 강력한 백신 보호를 입증한다. 보호는 살균되지 않았지만 대신 챌린지 후 신속한 면역학적 제어에 의해 매개되었을 가능성이 있다.

- [0652] 우리의 데이터는 생쥐, 흰 족제비, 및 원숭이에 대한 SARS 및 MERS 백신 보호에 대한 이전 연구를 확장한다 (9, 18-21). SARS 및 MERS 백신 후보에 대한 1상 임상 연구도 수행되었지만(22), 이러한 백신은 인간에 대한 효능에 대해 테스트되지 않았다. 우리의 데이터는 원숭이에서 2019-nCoV에 대한 보호가 가능함을 시사한다. 상기도 및 하기도에서 바이러스 복제의 극적인 감소가 관찰되었다. 전장 S 면역원으로 최적의 보호가 달성되었으며 가용성 작제물 및 더 작은 단편에서 감소된 보호가 관찰되었다. 그러나 특정 설정(예: 다른 환자 집단)에서는 더 작은 면역원이 유용할 수 있다.
- [0653] 인간을 위한 2019-nCoV 백신에 대한 보호 면역성의 지속성과 최적의 백신 플랫폼에 대한 중요한 문제를 해결하기 위한 추가 연구가 필요할 것이다. 데이터는 DNA 백신에 국한되지만, RNA 백신 및 재조합 벡터 기반 백신을 포함한 다른 유전자 기반 백신에도 일반화할 수 있다. 추가 연구는 또한 항체 의존적 증진으로 인해 발생할 수 있는 호흡기 질환의 문제를 해결해야 할 것이다 (23, 24). 보호에 실패한 차선택의 백신 작제물에서는 향상된 임상 질병이 관찰되지 않았다.
- [0654] 2개의 독립적인 분석(슈도바이러스 중화 및 생 바이러스 중화)에 의해 측정된 혈청 NAb 역가는 이 연구에서 강력한 보호 상관관계로 확인되었다. 이 상관관계가 NHP와 인간 모두에 대한 여러 백신 연구에서 일반화될 수 있는 것으로 판명되면 이는 2019-nCoV 백신의 임상 개발을 위한 유용한 벤치마크가 될 것이다. ADCD와 같은 타고 난 면역 이펙터 기능도 보호 효능에 기여할 수 있다.
- [0655] 요약하면, 붉은털 원숭이의 2019-nCoV 챌린지에 대한 백신 보호는 일련의 프로토타입 DNA 백신으로 입증되었으며, 혈청 NAb 역가는 이 모델에서 보호의 상관 관계로 확인되었다. 이 상관관계는 여러 설정에서 더 조사해야 하지만 확인되면 인간에서 2019-nCoV 백신을 테스트하기 위한 벤치마크로 유용할 수 있다.
- [0656] 참고문헌
- [0657] 1. F. Wu *et al.*, A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265-269 (2020).
- [0658] 2. P. Zhou *et al.*, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-273 (2020).
- [0659] 3. M. L. Holshue *et al.*, First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 382, 929-936 (2020).
- [0660] 4. Q. Li *et al.*, Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, (2020).
- [0661] 5. N. Zhu *et al.*, A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727-733 (2020).
- [0662] 6. N. Chen *et al.*, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507-513 (2020).
- [0663] 7. C. Huang *et al.*, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506 (2020).
- [0664] 8. J. F. Chan *et al.*, A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514-523 (2020).
- [0665] 9. Z. Y. Yang *et al.*, A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature* 428, 561-564 (2004).
- [0666] 10. R. N. Kirchdoerfer *et al.*, Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 531, 118-121 (2016).
- [0667] 11. J. Pallesen *et al.*, Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, E7348-E7357 (2017).

- [0668] 12. D. Wrapp *et al.*, Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367, 1260-1263 (2020).
- [0669] 13. T. Scobey *et al.*, Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 16157-16162 (2013).
- [0670] 14. B. Yount *et al.*, Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 12995-13000 (2003).
- [0671] 15. A. W. Chung *et al.*, Dissecting Polyclonal Vaccine-Induced Humoral Immunity against HIV Using Systems Serology. *Cell* 163, 988-998 (2015).
- [0672] 16. P. Abbink *et al.*, Lack of therapeutic efficacy of an antibody to alpha4beta7 in SIVmac251-infected rhesus macaques. *Science* 365, 1029-1033 (2019).
- [0673] 17. R. Wolfel *et al.*, Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, (2020).
- [0674] 18. R. Liu *et al.*, A recombinant VSV-vectored MERS-CoV vaccine induces neutralizing antibody and T cell responses in rhesus monkeys after single dose immunization. *Antiviral research* 150, 30-38 (2018).
- [0675] 19. K. Muthumani *et al.*, A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 7, 301ra132 (2015).
- [0676] 20. G. P. Kobinger *et al.*, Adenovirus-based vaccine prevents pneumonia in ferrets challenged with the SARS coronavirus and stimulates robust immune responses in macaques. *Vaccine* 25, 5220-5231 (2007).
- [0677] 21. J. Zhou *et al.*, Immunogenicity, safety, and protective efficacy of an inactivated SARS-associated coronavirus vaccine in rhesus monkeys. *Vaccine* 23, 3202-3209 (2005).
- [0678] 22. J. E. Martin *et al.*, A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine* 26, 6338-6343 (2008).
- [0679] 23. C. T. Tseng *et al.*, Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS ONE* 7, e35421 (2012).
- [0680] 24. L. Liu *et al.*, Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight* 4, (2019).

[0681] **실시예 9. 코로나바이러스 감염에 대한 2019-nCoV 자연 면역 반응**

[0682] COVID-19 대유행의 폭발적인 확산으로 대응책 개발이 시급한 글로벌 우선순위가 되었다(1-8). 그러나 2019-nCoV의 면역 병인 발생에 대한 이해는 현재 매우 제한적이다. 특히 2019-nCoV 감염이 인간의 재노출을 방지하는 자연 면역을 유도하는지 여부는 현재 알려지지 않았다. 이러한 정보는 백신 전략, 역학 모델링 및 공중 보건 접근 방식에 중요하다. 이 질문을 탐구하기 위해 2019-nCoV 감염의 붉은털 원숭이 모델이 개발되었고, 감염의 바이러스학적, 면역학적, 병리학적 특징과 재-챌린지 방지 면역성을 평가하였다.

[0683] **방법**

[0684] **동물과 연구 디자인.** 6-12연령의 13마리의 인도산 성체 붉은털 원숭이(*Macaca mulatta*)를 무작위로 그룹에 할당하였다. 모든 동물은 Bioqual, Inc.(Rockville, MD)에 수용되었다. 첫번째 연구에서 9마리의 동물에게 1.1×10^6 플라크 형성 단위(PFU)(그룹 1; N=3), 1.1×10^5 PFU(그룹 2; N=3), 또는 1.1×10^4 PFU(그룹 3; N=3)를 접종하였다. 이 용량은 비강내(IN) 경로(각 콧구멍에 0.5ml)에 의해 1ml로, 기관내(IT) 경로에 의해 1ml로 투여되었다. 챌린지 후 35일째에, 동물은 초기 챌린지에 사용된 것과 동일한 용량으로 2019-nCoV로 다시 챌린지되었다. 반(semi)정량적 임상 점수는 임상 외관, 호흡곤란, 엎드린 상태 및 반응성에 대한 수의사 직원의 맹검 평가를 포함시켰다 (0-40 범위에 대해 범주당 10점, 경증 질환 <12, 중등도 질환 13-20, 위중증 질환 >20). 두번째 연구에서는 4마리의 붉은털 원숭이에게 총 용량 1.1×10^5 PFU 2019-nCoV를 접종했으며 IN 및 IT 경로로 다시 투여했다. 원숭이는 챌린지 후 2일(N=2) 또는 4일(N=2)에 부검되었다. 모든 면역학적 및 바이러스학적 분석은 맹검으로 수행되었다. 모든 동물 연구는 모든 관련 지역, 주 및 연방 규정에 따라 수행되었으며 Bioqual

Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)의 승인을 받았다.

- [0685] **2019-nCoV 스톡.** 2019-nCoV USA-WA1/2020 스톡은 Vero E6 세포의 BEI 리소스(NR-52281; Lot #70033175; 예의 Natalie Thornburg, Centers for Disease Control and Prevention)에서 확장되었으며, 감염 후 90% 세포변성 효과(CPE)에서 5일차에 바이러스 챌린지 스톡을 수확했다. 전체 게놈 서열화는 모 바이러스 서열과 100% 동일성을 나타냈다 (GenBank MN985325.1; 제공 David O'Connor, Shelby O'Connor, University of Wisconsin).
- [0686] **바이러스 RNA 분석.** 2019-nCoV 뉴클레오패시드를 표적으로하는 RT-PCR 분석을 사용하여 바이러스 RNA를 정량화했다. 간단히 말해서, RNA는 Qiagen MinElute 바이러스 스핀 키트를 사용하거나 RNA-STAT 60(Tel-test B)을 사용하여 챌린지 전 또는 챌린지 후 표시된 시점에서 원숭이(예: 기관지폐포 세척(BAL) 상등액)에서 수집한 샘플에서 분리하고 RNase가 없는 물에 재현탁한다. 분리된 RNA를 이중으로 플레이팅하고 다음 프로그램을 사용하여 Applied Biosystems 7500 Sequence 검출기에서 증폭시켰다: i) 48°C에서 30분, ii) 95°C에서 10분, 및 iii) 95°C에서 15초 및 55°C에서 1분 주기 40회. 분석은 유체의 경우 ml당 또는 조직의 경우 그램당 5×10^{-1} - 5×10^{-8} RNA 복사체의 실제 범위를 나타낸다. 정방향(F) 및 역방향(R) 프라이머 서열과 프로브 서열(P)은 다음과 같다:
- [0687] 2019-nCoV_N1-F: 5'-GACCCCAAAATCAGCGAAAT-3'(SEQ ID NO: 196)
- [0688] 2019-nCoV_N1-R: 5'-TCTGGTTACTGCCAGTTGAATCTG-3'(SEQ ID NO: 197)
- [0689] 2019-nCoV_N1-P: 5'-FAM-ACCCCGCATTACGTTTGGTGGACC-BHQ1-3'(SEQ ID NO: 198)
- [0690] **서브게놈 mRNA 분석.** 2019-nCoV E 유전자 서브게놈 mRNA(sgmRNA)는 이전에 설명한 것과 유사한 접근 방식을 사용하여 RT-PCR에 의해 평가되었다(9). 표준 곡선을 생성하기 위해 2019-nCoV E 유전자 sgmRNA를 pcDNA3.1 발현 플라스미드에 클로닝했고; 이 삽입물은 표준용 RNA를 얻기 위해 AmpliCap-Max T7 High Yield Message Maker Kit(Cellscrip)를 사용하여 전사되었다. RT-PCR에 앞서, 챌린지된 동물 또는 표준에서 수집된 샘플을 제조업체의 지침에 따라 Superscript III VILO(Invitrogen)를 사용하여 역전사했다. Taqman 맞춤형 유전자 발현 분석(ThermoFisher Scientific)은 E 유전자 sgmRNA를 표적으로하는 서열을 사용하여 설계되었다(9). 반응은 제조사의 사양에 따라 QuantStudio 6 및 7 Flex Real-Time PCR System(Applied Biosystems)에서 수행되었다. 표준 곡선을 사용하여 ml당 또는 면봉당 복사체로 sgmRNA를 계산했다. 정량적 분석 감도는 ml당 또는 면봉당 50개 복사체였다.
- [0691] **PFU 분석.** 플라크 분석을 위해 Vero E6 세포의 합류 단층을 6개-웰 플레이트에 준비했다. 챌린지된 동물로부터 수집된 표시된 샘플을 연속 희석하고 웰에 첨가하고 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 0.5% 메틸셀룰로스 배지 1.5mL를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 37°C에서 5% CO₂와 함께 2일 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 웰당 400 µL의 빙냉 메탄올을 첨가하고 -20°C에서 30분 동안 인큐베이션하여 고정시켰다. 고정 후, 메탄올을 버리고 세포 단층을 웰당 600 µL의 0.23% 크리스탈 바이올렛으로 30분 동안 염색하였다. 염색 후 크리스탈 바이올렛을 버리고 플레이트를 600 µL 물로 한 번 세척하여 플라크를 시각화하고 계수했다.
- [0692] **ELISA.** 간단히 말해서, 96개웰 플레이트를 1X DPBS에서 1 µg/mL 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질(Sino Biological)로 코팅하고 4°C에서 밤새 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액(1 X DPBS 중 0.05% Tween20)으로 1회 세척하고 실온에서 2-3시간 동안 350 µL 카제인 블록/웰로 차단했다. 인큐베이션 후, 블록 용액을 버리고 플레이트를 블로팅하여 건조시켰다. 카제인 블록에 희석된 열 불활성화 혈청의 연속 희석액을 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후 3회 추가 세척한 다음 항원성이 IgG HRP(NIH NHP 시약 프로그램)의 1:1000 희석액으로 실온의 어두운 곳에 1시간 인큐베이션했다. 그런 다음 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고 100 µL의 SERACARE® KPL TMB SureBlue Start 용액을 각 웰에 첨가했다. 플레이트 현상은 웰당 100 µL SERACARE® KPL TMB Stop 솔루션을 추가하여 중단시켰다. 450nm에서의 흡광도는 VERSAMAX™ 또는 OMEGA® 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. ELISA 종말점 역가는 흡광도 > 0.2를 산출하는 가장 높은 역 혈청 희석액으로 정의된다. Log10 종말점 역가가 보고된다.
- [0693] **슈도바이러스 중화 분석.** 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 2019-nCoV 슈도바이러스는 이전에 설명한 것과 유사한 접근 방식으로 생성되었다(10). 간단히 말해서, 패키징 구성물 psPAX2(AIDS 리소스 및 시약 프로그램), 루시퍼라제 리포터 플라스미드 pLenti-CMV Puro-Luc(Addgene), 및 pcDNA3.1-SARS CoV-2 SΔCT를 발현하는 스파이크 단백질을 인간칼슘으로 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 유사형 바이러스를 함유하는 상등액을 형질감염 48시간 후에 수집하고; 유사형 바이러스는 0.45 µm 필터로 여과하여 정제했다. 백신접종된 동물로부터의

항혈청의 중화 활성을 결정하기 위해, HEK293T-hACE2 세포를 1.75×10^4 세포/웰의 밀도로 96개-웰 조직 배양 플레이트에 밤새 접종하였다. 열 불활성화된 혈청 샘플의 2배 연속 희석물을 준비하고 50 μ L의 슈도바이러스와 혼합했다. 혼합물을 HEK293T-hACE2 세포에 첨가하기 전에 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 감염 48시간 후, 세포는 제조사의 지침에 따라 STEADY-GLO® Luciferase Assay(Promega)에 용해시켰다. 2019-nCoV 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의된다.

[0694] **생 바이러스 중화 분석.** 시애틀 위싱턴 분리주를 기반으로하는 전장 2019-nCoV 바이러스는 루시퍼라제와 GFP를 발현하도록 설계되었고 역유전학을 통해 회수되었으며 이전에 설명되었다(11, 12). 바이러스를 Vero E6 USAMRID 세포에서 적정하여 세포 단독 대조군 배경의 적어도 10X의 상대 광 단위(RLU) 시그널을 얻었다. Vero E6 USAMRID 세포는 전날 투명한 바닥 검정색 벽 96개-웰 플레이트에 웰당 20,000개 세포로 플레이팅되었다. 중화 항체 혈청 샘플을 1:40의 시작 희석에서 테스트하고 최대 8개의 희석 지점까지 연속적으로 4배 희석했다. 항체-바이러스 복합체는 1시간 동안 5% CO₂와 함께 37°C에서 배양시켰다. 인큐베이션 후, 성장 배지를 제거하고 바이러스-항체 희석 복합체를 세포에 이중으로 첨가하였다. 바이러스 단독 대조군 및 세포 단독 대조군이 각각의 중화 분석 플레이트에 포함되었다. 감염 후 플레이트를 37°C에서 5% CO₂와 함께 48시간 동안 인큐베이션했다. 48시간 인큐베이션 후, 세포를 용해시키고 루시퍼라제 활성을 제조사 사양에 따라 Nano-Glo Luciferase Assay System(Promega)을 통해 측정했다. 2019-nCoV 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의된다.

[0695] **시스템 혈청학.** 혈장 샘플의 기능 분석을 위해, 비드 기반 분석을 사용하여 이전에 설명된 바와 같이 항체 의존성 세포-세포 작용(ADCP), 항체 의존성 호중구-세포 작용(ADNP) 및 항체 의존성 보체 침착(ADCD)을 정량화했다(13). 단백질 항원에는 수용체 결합 도메인(RBD; 제공 Aaron Schmidt, Ragon Institute 및 MassCPR), 사전 융합 안정화된 Spike 엑토도메인(S; 제공 Bing Chen, 어린이 병원 및 MassCPR) 및 뉴클레오펙시드(N; Sino Biological)가 포함되었다. 형광 스트렙타비딘 비드(Thermo Fisher)를 비오티닌화된 RBD, N 및 S에 커플링하고 희석된 혈장(ADCP 및 ADNP 1:100, ADCD 1:10)과 함께 인큐베이션했다. ADCP의 경우, THP를 면역 복합체에 첨가하고 37°C에서 16시간 동안 인큐베이션했다. ADNP의 경우, 1차 호중구를 전혈에서 염화암모늄 칼륨(ACK) 용해 완충액을 사용하여 분리했다. 37°C에서 1시간 배양 후, 호중구를 항-CD66b PacBlue 검출 항체(Biolegend)로 염색했다. ADCD 분석을 위해, 동결건조된 기니피그 보체(Cedarlane)를 제조업체의 지침에 따라 재현탁하고 칼슘 및 마그네슘이 포함된 젤라틴 베로날 완충액(Boston BioProducts)에 희석했다. 인큐베이션 후, C3는 기니피그 보체 C3(Mpbio)에 대한 플루오레세인-접합 염소 IgG 분획으로 검출되었다. 항체 의존성 NK 세포 활성의 검출을 위해, ELISA 기반 접근법이 사용되었다. 간단히 말해서, 플레이트를 3 μ g/mL의 항원(위에서 언급한 바와 같음)으로 코팅하고 샘플을 1:50 희석으로 첨가하고 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다. NK 세포는 전날 RosetteSep(Stem Cell Technologies)를 통해 건강한 버피 코트에서 분리하고 1ng/mL IL-15(Stemcell)에서 밤새 레스팅시켰다. NK 세포는 CD107a PE-Cy5(BD), Golgi stop(BD) 및 Brefeldin A(BFA, Sigma Aldrich)를 포함하는 염색 카테일과 함께 37°C에서 5시간 동안 면역 복합체와 함께 배양시켰다. NK 세포 배양 후, 세포를 고정하고(Perm A, Life Tech) 고정하는 동안 항-CD16 APC-Cy7(BD), 항-CD56 PE-Cy7(BD) 및 항-CD3 PacBlue(BD)로 표면 마커를 염색했다. Perm B(Life Tech)를 사용하여 투과화 후, 항-IFN- γ FITC(BD) 및 항-MIP-1 β PE(BD) 항체를 세포내 염색에 사용했다. 모든 분석은 iQue(Intellicyt) 및 S-Lab 로봇(PAA)을 사용한 유세포 분석을 통해 획득하였다. ADCP의 경우, 이벤트는 비드 양성 세포에서 게이팅된 반면, 호중구는 CD66b 양성으로 정의된 후 비드 양성 호중구에서 게이팅되었다. ADCP 및 ADNP에 대한 식균 작용 점수는 (비드-양성 세포의 백분율) x (비드-양성 세포의 MFI)를 10000으로 나눈 값으로 계산되었다. ADCD는 C3 침착의 MFI로 보고되었다. NK 세포는 CD3-, CD16+ 및 CD56+로 정의되었다. 데이터는 CD107a, MIP-1-알파 또는 IFN- γ 에 대해 양성인 세포의 백분율로 보고되었다.

[0696] **ELISPOT 분석.** ELISPOT 플레이트를 4°C에서 밤새 5 μ g/웰의 농도로 BD Pharmingen의 마우스 항-인간 IFN- γ 모노클로날 항체로 코팅했다. 플레이트를 0.25% Tween20을 함유하는 DPBS로 세척하고 R10 배지(11% FBS 및 1.1% 페니실린-스트렙토마이신이 포함된 RPMI)로 37°C에서 1시간 동안 차단했다. Spike 1 및 Spike 2 펩티드 풀은 2 μ g/well의 농도로 준비하고 200,000개 세포/웰을 추가했다. 펩티드 및 세포를 37°C에서 18-24시간 동안 인큐베이션하였다. 이 인큐베이션 이후의 모든 단계는 실온에서 수행되었다. 플레이트를 쿨터 완충액으로 세척하고 U-Cytech의 토끼 폴리클로날 항-인간 IFN- γ 비오티닌(1 μ g/mL)과 함께 2시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 두 번째로 세척하고 Southern Biotechnology의 Streptavidin-alkaline phosphatase 항체(1 μ g/mL)와 함께 2시간 동안 인큐베이션한다. 최종 세척에 이어 Nitor-blue 테트라졸륨 클로라이드/5-브로모-4-클로로 3' 인돌릴 포스페이트 p-톨루딘 염(NBT/BCIP 크로마젠) 기질 용액을 7분 동안 첨가하였다. 크로마젠을 버리고 플레이트를 물로

세척하고 어두운 곳에서 24시간 동안 건조시켰다. Cellular Technologies Limited Immunospot Analyzer에서 플레이트를 스캔하고 계수했다.

[0697] 세포내 사이토카인 염색 분석. 10^6 PBMCs/웰을 CD49d 모노클로날 항체($1\mu\text{g/mL}$)가 보충된 $100\mu\text{L}$ 의 R10 배지에 재현탁했다. 각 샘플은 모의(R10 $100\mu\text{L}$ + 0.5% DMSO, 배경 대조군), 스파이크 1 및 스파이크 2 펩티드 풀($2\mu\text{g/mL}$), 또는 10pg/mL 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA) 및 $1\mu\text{g/mL}$ 이오노마이신(Sigma-Aldrich)($100\mu\text{L}$, 양성 대조군)으로 평가하였고 37°C 에서 1시간 동안 배양했다. 인큐베이션 후, $50\mu\text{L}$ 의 R10에 $0.25\mu\text{L}$ 의 GolgiStop과 $0.25\mu\text{L}$ 의 GolgiPlug를 각 웰에 첨가하고 37°C 에서 8시간 동안 인큐베이션한 다음 4°C 에서 밤새 유지했다. 다음날, 세포를 DPBS로 2회 세척하고 Near IR 라이브/데드 염료로 10분 동안 염색한 다음 CD279(클론 EH12.1, BB700), CD38(클론 OKT10, PE), CD28(클론 28.2, PE CY5), CD4(클론 L200, BV510), CD45(클론 D058-1283, BUV615), CD95(클론 DX2, BUV737), CD8(클론 SK1, BUV805)에 대해 미리 결정된 역가의 mAb로 30분 동안 염색했다. 그런 다음 세포를 2% FBS/DPBS 완충액으로 2회 세척하고 $200\mu\text{L}$ 의 BD CytoFix/CytoPerm 고정/투과성 용액과 함께 15분 동안 인큐베이션했다. 세포를 1X Perm 세척 완충액(Milliq 물로 희석하고 $0.22\mu\text{m}$ 필터를 통과한 CytoFix/CytoPerm Fixation/Permeabilization 키트의 BD Perm/Wash™ 완충액 10X)으로 2회 세척하고 Ki67(클론 B56, FITC), CD69(클론 TP1.55.3, ECD), IL10(클론 JES3-9D7, PE CY7), IL13(클론 JES10-5A2, BV421), TNF- α (클론 Mab11, BV650), IL4(클론 MP4-25D2), IFN- γ (클론 B27; BUV395), IL2(클론 MQ1-17H12, APC), CD3(클론 SP34.2, Alexa 700)에 대한 mAb로 30분 동안 세포내 염색했다. 세포를 1X Perm Wash 버퍼로 2회 세척하고 새로 준비된 1.5% 포르말데히드 $250\mu\text{L}$ 로 고정했다. 고정된 세포를 96개-웰 둥근 바닥 플레이트로 옮기고 BD FACSymphony™ 시스템으로 분석했다.

[0698] 조직 병리학 및 면역 조직 화학. 조직을 새로 준비된 4% 파라포르말데히드에 24시간 동안 고정하고, 70% 에탄올로 옮겨, 파라핀을 7일 이내에 임베딩하고 블록을 $5\mu\text{m}$ 로 절단했다. 슬라이드를 65°C 에서 30-60분 동안 구운 다음 자일렌에서 탈파라핀화하고 일련의 등급 에탄올을 통해 증류수로 재수화했다. SARS-Nand Iba-1 IHC의 경우, 구연산염 완충액(Thermo; AP-9003-500)에서 25분 동안 증기 설정에서 압력솔을 사용하여 열 유도 에피토프 검색(HIER)을 수행한 다음 3% 과산화수소로 처리했다. 그런 다음 슬라이드를 증류수로 행구고 단백질 차단(BioCare, BE965H)을 15분 동안 한 다음 1x 인산염 완충 식염수로 행군다. 1차 토끼 항-SARS-핵단백질 항체(Novus; NB100-56576) 및 토끼 항-Iba-1 항체(Wako; 019-19741)를 1:250에 적용한 후 토끼 Mach-2 HRP-Polymer(BioCare; RHRP520L)를 적용했다. 30분 동안 헤마톡실린으로 대조염색한 다음, 0.25% 암모니아수를 사용하여 블루잉한다. SARS-N 및 Iba-1에 대한 라벨링은 Biogenex i6000 Autostainer(v3.02)에서 수행되었다. CD4+ T 세포, 대식세포(CD68/CD163), 호중구(MPO), 및 유형 1 IFN 반응(Mx1) IHC는 Biocare intelliPATH 자동염색기(14)를 사용하여 이전에 설명한 대로 수행되었고, 모든 항체는 실온에서 1시간 동안 배양되었다. CD4(abcam 카탈로그 번호 ab133616; 클론 EPR6855)는 Rabbit Polink-1 HRP(GBI Labs 카탈로그 번호 D13-110)를 사용하여 1:200 검출에서 사용되었으며, CD68(Biocare 카탈로그 번호 CM033C; 클론 KP1)은 Mouse Polink-2 AP(GBI Labs Cat. No. D69-110)를 사용하여 1:400 검출에서 사용, CD163(Thermo Cat. No. MA5-11458; 클론 10D6)은 Mouse Polink-2AP(GBI Labs Cat. No. D69-110)를 사용하여 1:400 검출에서 사용, MPO(Dako Cat. No. A0398, 폴리클로날)는 1:1000 검출에서 Rabbit Polink-1 HRP(GBI Labs Cat. No. D13-110)를 사용, Mx1(EMD Millipore Cat. No. MABF938; 클론 M143/CL143)은 Mouse Polink-2 HRP(GBI Labs Cat. No. D37-110)를 사용하여 1:1000 검출에서 사용되었다. 조직 병리학은 2명의 위원회 인증된 수의 병리학자(AJM 및 ADM)에 의해 독립적으로 평가되었다. 정량적 이미지 분석은 HALO 소프트웨어(v2.3.2089.27; Indica Labs)를 사용하여 수행되었다. SARS CoV-2 감염 동물(n=4)의 경우, 왼쪽 및 오른쪽 폐의 4개 영역이 각각 분석되었고 감염되지 않은 대조군(n=4)의 경우 한 영역이 분석되었다. Mx1 정량화의 경우, Area Quantification v2 모듈을 사용하여 총 조직 면적의 비율로 MX1 단백질의 백분율을 결정했다. MPO(호중구) 정량화를 위해, HALO AI 소프트웨어는 먼저 혈관($>5\text{mm}^2$), 기관지, 세기관지, 연골 및 결합 조직을 제외하여 폐의 폐포 부분을 감지하도록 훈련되었고; 이어서, CytoNuclear v1.6 모듈을 사용하여 MPO+ 세포를 검출하고 총 폐포 조직의 비율(PMNs/ mm^2)로 표시한다. 모든 경우에 주석이 정확한지 확인하고 위양성/거짓음성을 수정하기 위해 각 샘플에 대해 수동 큐레이션을 수행했다.

[0699] RNASCOPE® 제자리 혼성화. RNASCOPE® 제자리 혼성화는 포지티브 센스 바이러스 RNA를 표적으로하는 2019-nCoV 항센스 특이적 프로브 v-nCoV2019-S(ACD 카탈로그 번호 848561), 네가티브 센스 게놈성 바이러스 RNA를 표적으로하는 2019-nCoV 센스 특이적 프로브 v-nCoV2019-orflab-sense(ACD Cat. No. 859151); 및 음성 대조군으로 ZIKA 프로브 V-ZIKVsph2015(ACD Cat. No. 467871) 사용하여 이전에 설명된 대로 수행되었다(15). 간단히 말해서, 슬라이드를 자일렌에서 탈파라핀화하고 일련의 등급 에탄올을 통해 증류수로 재수화한 후 ACD P2 회수 완충

액(ACD Cat. No. 322000)에서 95-98℃에서 30분 동안 회수한 후 처리하였다. 40℃에서 20분 동안 PBS에 1:10으로 희석된 프로테아제 III(ACD Cat. No. 322337)로 슬라이드를 실온에서 10분 동안 PBS 중 3% H2O2와 함께 인큐베이션했다. 혼성화 전에, 프로브 스톱을 마이크로원심분리기를 사용하여 10분 동안 13,000rpm에서 원심분리한 다음, 프로브 희석제(ACD 카탈로그 번호 300041)에서 1:2로 희석하여 프로브 응집 조직 인공물을 감소시켰다. 슬라이드는 RNASCOPE® 2.5 HD 검출 시약-RED(ACD 카탈로그 번호 322360)를 사용하여 개발되었다.

[0700] **순환 면역형광.** 순환 면역형광(CyCIF)을 이전에 설명한 대로 수행했다(16). 간단히 말해서, 유리 슬라이드의 파라포름알데히드 고정 표본을 탈납하고 Leica Bond RX에서 항원 검색을 수행했다. 그런 다음 슬라이드에 다음 항체를 사용하여 CyCIF를 적용했다(표 1). 슬라이드는 20x, 0.8 NA 대물렌즈가 장착된 RARECYTE® CYTEFINDER® 스캐너로 스캔한 다음 BaSiC 도구를 사용하여 불균일한 조명에 대해 이미지를 수정했다. 모든 주기에 걸쳐 이미지와 채널을 서로 정렬하기 위해 ASHLAR 소프트웨어를 사용하여 평면 필드 보정 이미지를 처리했다.

표 1

[0701] 조직 순환 면역형광에 대한 항체

표적	형광색소	종	클론	공급업체	카탈로그 번호	노동 희석	[Ab] (µg/mL)
CD16	알렉사 플루어® 647	생쥐	DJ130c	산타크루즈 생명공학	sc-20052 AF647	150	1.3
CD20	이플루어 660	생쥐	L26	씨모 피셔	50-0202-80	1000	0.2
CD206	알렉사 플루어® 488	생쥐	D-1	산타크루즈 생명공학	sc-376108 AF488	150	1.3
CD31	알렉사 플루어® 647	토끼	EPR3094	압감	ab218582	300	nd
CD3E	해당 사항 없음	쥐	CD3-12	압감	ab11089	100	2
CD68	피코에리트린	토끼	D4B9C	중부 표준시	79594S	200	nd
ECAD	알렉사 플루어® 488	토끼	클론 24E10	중부 표준시	3199S	300	nd
HLADR	알렉사 플루어® 555	토끼	EPR3692	압감	ab215312	500	nd
IBA1	알렉사 플루어® 488	토끼	EPR6136(2)	압감	ab195031	200	nd
MPO	알렉사 플루어® 488	토끼	EPR20257	압감	ab225474	400	nd
팬-CK	이플루어 570	생쥐	AE1/AE3	씨모 피셔	41-9003-82	1000	0.2
토끼 IgG	알렉사 플루어® 488	염소	폴리클로날	씨모 피셔	A11070	2000년	1
쥐 IgG	알렉사 플루어® 555	염소	폴리클로날	씨모 피셔	A21245	2000년	1
SARS-N	해당 사항 없음	토끼	폴리클로날	노부스	NB100-56576	200	2.5

[0702] **통계 분석.** 바이러스 및 면역 데이터 분석은 GraphPad Prism 8.4.2(GraphPad Software)를 사용하여 수행되었다. 그룹 간의 데이터 비교는 양면 Mann-Whitney 검정을 사용하여 수행되었다. 0.05 미만의 p-값은 유의한 것으로 간주되었다.

[0703] **결과**

[0704] **붉은털 원숭이에서 2019-nCoV 감염의 바이러스학 및 면역학**

[0705] 9마리의 성체 붉은털 원숭이(6-12연령)에게 총 1.1×10^6 PFU(그룹 1, N=3), 1.1×10^5 PFU(그룹 2, N=3), 또는 1.1×10^4 PFU(그룹 3, N=3) 2019-nCoV를, 비강내(IN) 경로로 1ml, 기관내(IT) 경로로 1ml로 투여한다. 바이러스 켈린지 후, 바이러스 RNA 수준은 여러 해부학적 구역에서 RT-PCR에 의해 평가되었다. 높은 수준의 바이러스 RNA가 기관지폐포 세척액(BAL)(도 23A) 및 비강 면봉액(NS)(도 23B)에서 관찰되었으며, BAL에서 6.56(범위 5.32-8.97) $\log_{10}$ RNA 복사체/mL의 중앙값 피크 및 NS에서 7.00(범위 5.06-8.55) $\log_{10}$ RNA 복사체/면봉의 중앙값 피

크가 관찰되었다. NS의 바이러스 RNA는 1일부터 2일까지 모든 동물에서 증가하는데, 이는 바이러스 복제를 시사한다. 바이러스 RNA는 2일에 최고조에 달했으며 일반적으로 BAL에서는 10-14일, NS에서는 21-28일에 해결되었다. 2일 후, BAL 및 NS의 바이러스 부하는 용량에 관계없이 모든 그룹에서 유사한 것으로 나타났다. 바이러스 RNA는 혈장에서 검출되지 않았다(도 29). 동물은 고용량 그룹(도 31)에서 경증의 일시적인 호중구감소증 및 림프구감소증, 뿐만 아니라 경증의 임상 질환을 암시하는 약간 감소된 식욕 및 반응성을 나타냈지만(도 31), 발열, 체중 감소, 호흡 곤란 및 사망률은 관찰되지 않았다.

[0706] 입력 챌린지 바이러스를 새로 복제하는 바이러스와 구별하기 위해, RT-PCR 분석을 개발하여 E 유전자 서브게놈 mRNA(sgmRNA)를 평가했다. E 유전자 sgmRNA는 비리온으로 포장되지 않은 바이러스 복제 세포 중간체를 반영하므로 세포에서 추정 복제 바이러스를 나타낸다(9). 총 바이러스 RNA(도 23B)와 비교하여, sgmRNA 수준은 1일째 NS에서 5.11(범위 <1.70-5.94 범위) $\log_{10}$ sgmRNA 복사체/면봉의 중앙값으로 더 낮았으나, 이후 2일째에 중앙값 6.50(범위 4.16-7.81) $\log_{10}$ sgmRNA 복사체/면봉(도 23C)으로 증가하였다.

[0707] 다음으로 이 동물에서 2019-nCoV-특이 체액성 및 세포성 면역 반응을 평가했다. 9마리의 원숭이 모두 ELISA(도 24A)에 의해 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질에 대한 결합 항체 반응과 슈도바이러스 중화 분석(10)(도 24B) 및 생 바이러스 중화 검정(11, 12)(도 24C) 둘 다를 사용하여 중화 항체(NAb) 반응을 개발했다. 약 100의 NAb 역가는 용량 그룹에 관계없이 35일째에 모든 동물에서 관찰되었다 (범위 83-197은 슈도바이러스 중화 분석 및 35-326은 생 바이러스 중화 분석). 수용체 결합 도메인(RBD), 융합전 S 엑토도메인(S), 및 뉴클레오캡시드(N)에 대해 여러 서브클래스의 항체 반응이 관찰되었으며, 항체는 항체 의존성 보체 침착(ADCD), 항체-의존성 세포 식세포 작용(ADCP), 항체 의존성 호중구 식세포 작용(ADNP), 및 항체 의존성 NK 세포 탈과립화(NK CD107a) 및 사이토카인 분비(NK MIP1, NK IFN)(13)(도 24D)를 포함한, 다양한 이펙터 기능을 나타냈다. 폴딩된 S 펩티드에 대한 세포 면역 반응은 35일째에 IFN- γ ELISPOT 검정에 의해 대부분의 동물에서 관찰되었으며, 더 낮은 용량 그룹에서 더 낮은 반응을 향한 경향이 있었다(도 24E). 세포내 사이토카인 염색 검정은 S-특이적 CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응 둘 모두의 유도를 입증하였다(도 24F).

[0708] **SARS CoV-2 감염은 붉은털 원숭이에서 급성 바이러스성 간질성 폐렴을 유발 한다**

[0709] 현재, 2019-nCoV에 감염된 인간의 제한된 병리학 데이터만 사용할 수 있다. 붉은털 원숭이에서 2019-nCoV 감염의 병리학적 특성을 평가하기 위해, 상기와 같은 IN 및 IT 경로로 4마리의 동물에 1.1×10^5 PFU 바이러스를 접종하고 챌린지 후 2일차(N=2) 및 4일차(N=2)에 부검했다. 상기도, 하기도, 위장관, 림프절 및 기타 기관의 여러 영역을 바이러스 및 병리학적 분석을 위해 채취했다. 모든 비점막, 인두, 기관 및 폐 조직에서 높은 수준의 바이러스 RNA가 관찰되었고 위장관, 간 및 신장에서 낮은 수준의 바이러스가 발견되었다(도 32). 바이러스 RNA는 기관주위 림프절에서 쉽게 검출되었지만 말단 림프절과 비장에서는 산발적으로만 발견되었다(도 32).

[0710] 상기도 점막, 기관 및 폐는 파라포르말데히드로 고정되었으며, 파라핀이 임베딩되었고, 조직병리학에 의해 평가되었다. 챌린지 후 2일째에, 부검된 동물 둘 다 염증의 다초점 영역 및 단핵 세포 침윤을 동반한 폐포 중격의 확장, 경화 및 부종을 포함하는 바이러스성 폐렴의 증거를 입증하였다(도 25A, 25B). 부종이 있는 지역에는 다수의 다형핵 세포, 주로 호중구가 포함되어 있었다. 말단 세기관지 상피는 괴사되었고 기도 내에서 그리고 폐포 공간 내 말단에서 검출된 상피 세포의 덩어리로 벗겨졌고(도 25C, 25D) 이따금 세기관지 상피 융합 세포가 형성되었다(도 25E). 유리막은 때때로 폐포 중격 내에서 관찰되었으며, 이는 I형 및 II형 폐세포의 손상과 일치한다(도 25F). 확산적으로 반응성인 폐포 대식세포는 폐포를 채우고, 일부는 다핵화되었고 면역조직화학에 의해 뉴클레오캡시드에 대해 양성으로 표지되었다(도 25G). 폐포 내막 세포(폐포세포)도 뉴클레오캡시드에 대해 양성으로 두드러지게 표지되었다(도 25H).

[0711] 제자리 RNA 혼성화(RNASCOPE®)(14, 15)(도 25I)에 의해 검출된 바와 같이, 바이러스 감염된 세포의 다초점 클러스터가 폐 실질 전체에 존재하였다. RNASCOPE®에서 포지티브 및 네거티브 센스 바이러스 RNA가 모두 관찰되었으며, 이는 폐 조직에서 바이러스 복제를 시사한다. 조밀한 염증성 침윤물에는 내인성 골수괴독시타제 염색(MPO), CD68 및 CD163 양성 대식세포, CD4+ 및 CD8+ T 림프구, 및 유형 1 인터페론 유전자 MX1의 확산 상향조절에 의해 검출된 다형핵 세포가 포함되었다(도 33). 2019-nCoV 감염은 감염되지 않은 동물(P=0.0286)과 비교하여 폐 폐포의 다형핵 세포 침윤의 현저한 증가와 전체 폐 조직의 약 30%(P=0.0286)에서 광범위한 MX1 염색을 초래했다(도 34). 염증성 침윤물은 또한 염증 세포가 세기관지 내강으로 이동하면서 더 큰 기도의 호흡 상피 점막 하층에서 검출되었다(도 25J). 섬모 상피 세포는 또한 SARS CoV-2 RNA(도 25K) 및 SARS 뉴클레오캡시드(도 25L) 둘 다에 대해 양성으로 염색되었다. 감염 후 4일째까지, 염증 및 바이러스성 폐렴의 정도가 감소했지만 폐

실질 및 호중구 침윤에서 바이러스가 여전히 검출되었고 1형 인터페론 반응이 지속되었다(도 34).

[0712] 감염된 조직을 추가로 특성화하기 위하여, 파라포름알데히드 고정된 조직 표본(16)의 다중 면역 표현형 분석을 위한 방법인 순환 면역형광(CyCIF) 이미징을 수행했다. 다른 면역 세포 및 해부학적 구조를 식별하기 위한 마커 패널외에, 조직을 뉴클레오캡시드(SARS-N), 범-사이토케라틴(상피 세포 식별용), Iba-1(범-대식세포 마커로서 이온화된 칼슘 결합 어댑터), CD68(단핵구/대식세포 마커) 및 CD206(대식세포 마커)에 대해 염색하고, 모든 핵에 라벨을 붙이기 위한 DNA 대조염색하였다. 바이러스 감염 세포의 병소는 폐 전체에 무작위로 분산되었고 염증성 침윤물과 다양하게 연관되었다(도 26A-D). 실질 경화 및 염증의 일부 영역은 바이러스를 거의 함유하지 않거나 전혀 함유하지 않았다(도 26A, 화살표; 도 35). 바이러스 감염 세포는 종종 범-사이토케라틴으로 공동 염색되는데 (도 26E-H), 이는 이들이 폐포 상피 세포(폐포 세포)임을 시사한다. 감염되지 않은 Iba-1+ CD68+ CD206+ 활성화된 대식세포가 또한 바이러스 감염된 상피 세포에 인접하여 자주 검출되었다(도 26E, IK). 이러한 데이터는 2019-nCoV가 감염된 폐세포, 섬모 기관지 상피 세포 및 기타 세포 유형과 관련된 급성 염증 및 바이러스성 폐렴의 다초점 영역을 유도했음을 입증한다.

[0713] **붉은털 원숭이에서 2019-nCoV를 사용한 재-챌린지 보호 효과**

[0714] 초기 바이러스 감염 후 35일째에(도 23-24), 9마리의 붉은털 원숭이 모두가 1차 감염에 사용된 동일한 용량, 즉 1.1×10^6 PFU(그룹 1; N=3), 1.1×10^5 PFU(그룹 2, N=3) 또는 1.1×10^4 PFU(그룹 3, N=3)의 2019-nCoV로 재챌린지되었다. 3마리의 감염되지 않은 동물이 재-챌린지 실험에서 양성 대조군으로 포함되었다. 매우 제한된 바이러스 RNA가 2마리의 그룹 1 동물 및 1마리의 그룹 2 동물에서 재챌린지 후 1일째에 BAL에서 관찰되었으며, 후속 시점에서 바이러스 RNA가 검출되지 않았다 (도 27A). 대조적으로, 예상대로 높은 수준의 바이러스 RNA가 동시에 챌린지된 감염되지 않은(naive) 동물에서 관찰되었다 (도 27A). BAL에서 중앙값 피크 바이러스 부하는 1차 챌린지와 비교하여 재-챌린지 후 $>5.1 \log_{10}$ 더 낮았다($P < 0.0001$, 양면 Mann-Whitney 검정; 도 27B). 재시험처리 후 바이러스 RNA는 BAL과 비교하여 NS에서 더 높았지만 용량 의존성과 급격한 감소를 나타내었고(도 27C), NS에서 중앙 피크 바이러스 부하는 여전히 1차 챌린지와 비교하여 재챌린지 후 $>1.7 \log_{10}$ 더 낮았다 ($P = 0.0011$, 양측 Mann-Whitney 검정; 도 27D).

[0715] 재챌린지 후 NS에서 검출된 바이러스의 대부분은 입력 챌린지 바이러스로 추측되었으며, 따라서 sgRNA 수준은 재챌린지 후 NS에서 평가되었다. 낮지만 검출 가능한 수준의 sgRNA는 재챌린지 후 1일째에 NS에서 9마리 동물 중 4마리에서 여전히 관찰되었지만, 1차 챌린지($P = 0.0003$, 양면 Mann-Whitney 검정; 도 27F)와 비교하여 재-챌린지 후 NSdptj 중간 피크 sgRNA 수준은 $>4.8 \log_{10}$ 더 낮았다. 이들 데이터와 일치하게, 재-챌린지 후 BAL 및 NS에서 플라크 분석은 회복 가능한 바이러스를 나타내지 않았고 1차 감염 후보다 낮았다 (각각 $P = 0.009$ 및 0.002 , 양면 Mann-Whitney 검정; 도 36). 더욱이, 재-챌린지 후 동물에서 임상 질환이 거의 또는 전혀 관찰되지 않았다 (도 37).

[0716] 2019-nCoV 재-챌린지 후, 동물은 증가된 바이러스 특이적 ELISA 역가($P = 0.0034$, 양면 Mann-Whitney 검정), 슈도바이러스 NAb 역가($P = 0.0003$) 및 생 바이러스 NAb 역가($P = 0.0003$)를 포함하여 빠른 기억 상실 면역 반응을 나타냈을 뿐만 아니라, 재-챌린지 후 7일까지 증가된 IFN- γ ELISPOT 반응에 대한 경향 ($P = 0.1837$)(도 28)을 나타냈다. 모든 동물은 BAL 또는 NS에서 잔류 바이러스 RNA 또는 sgRNA의 존재 여부에 관계없이 재-챌린지 후 병력(anamnestic) 항체 반응을 나타내므로, 재-챌린지에 대한 보호 효능은 신속한 면역학적 제어에 의해 매개되는 것으로 추측되었다.

[0717] **논의**

[0718] 특정 바이러스 감염에서 회복된 개인은 일반적으로 재-노출에 대한 강력한 보호 면역을 제공하는 바이러스 특이적 항체 반응을 나타내지만 일부 바이러스는 HIV-1과 같은 보호 자연 면역을 생성하지 않는다(17). 일반적인 감기 코로나바이러스 229E에 대한 인간 챌린지 연구는 부분적 자연 면역이 있을 수 있음을 시사했다(18). 그러나, 현재 2019-nCoV 감염에서 회복된 인간이 재노출로부터 보호되는지 여부에 대한 데이터는 없다 (세계 보건 기구, Scientific Brief, 2020년 4월 24일). 이는 백신 개발, 공중 보건 전략, 항체 기반 치료제, 집단 면역의 역학적 모델링에 대한 심오한 의미를 지닌 중요한 문제이다. 본 연구에서 붉은털 원숭이의 2019-nCoV 감염은 2019-nCoV 재-챌린지에 대한 상당한 보호 효능을 제공하는 것으로 입증되었다.

[0719] 2019-nCoV 감염의 붉은털 원숭이 모델이 개발되었으며, 이는 상부 및 하기도에서의 높은 수준의 바이러스 복제(도 23) 및 바이러스성 폐렴의 명확한 병리학적 증거(도 25, 26)를 포함하여 인간 2019-nCoV 감염의 여러 측면

을 요약한다. 조직병리학, 면역조직화학, RNASCOPE® 및 CyCIF 이미징은 급성 염증 부위에서 바이러스 감염 세포의 다초점 클러스터를 보여주었고, 폐의 폐포 및 섬모 기관지 상피 세포의 바이러스 감염 증거가 있었다. 이러한 데이터는 2019-nCoV 감염 모델로서 붉은털 원숭이가 백신 및 치료제를 테스트하고 면역병리 발생을 연구하기 위한 모델로 유용함을 시사하며, 이번 발견은 최근에 발표된 사이노몰구스 원숭이(19) 데이터를 보완하고 확장한다. 그러나 비인간 영장류 모델은 호흡 부전이나 사망을 유발하지 않았으므로 심각한 COVID-19 질병의 비인간 영장류 모델을 개발하기 위해서는 추가 연구가 필요할 것이다.

- [0720] 붉은털 원숭이의 2019-nCoV 감염은 강력한 체액성 및 세포성 면역 반응을 일으키고(도 2) 재-챌린지에 대한 강력한 보호를 제공했다(도 27). 2019-nCoV 재-챌린지 후 동물의 하위 집합에서 비강 면봉에서 낮은 수준의 서브 게놈 mRNA의 잔류 수준(도 27) 및 모든 동물에서 기억기상 면역 반응(도 28)은 보호가 신속한 면역학적 제어에 의해 매개되었으며, 아마도 살균하지 않았을 가능성이 있음을 시사한다.
- [0721] 붉은털 원숭이의 2019-nCoV 감염은 슈도바이러스 중화 분석과 생 바이러스 중화 분석 모두에서 약 100의 중화 항체 역가를 유도했지만, 2019-nCoV에 대한 보호 효능에 대한 중화 항체, 기타 기능적 항체, 세포 면역성, 및 선천성 면역의 상대적 중요성은 아직 결정되지 않았다. 또한, 자연면역의 지속성을 규명하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.
- [0722] 요약하면, 붉은털 원숭이의 2019-nCoV 감염은 체액성 및 세포 면역 반응을 유도하고 2019-nCoV 재-챌린지에 대한 강력한 보호 효능을 제공했다. 이러한 데이터는 2019-nCoV 감염의 예방 및 치료에 대한 면역학적 접근이 실제로 가능할 수 있다는 가능성을 높인다.
- [0723] 참고문헌
- [0724] 1. F. Wu *et al.*, A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265-269 (2020).
- [0725] 2. P. Zhou *et al.*, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-273 (2020).
- [0726] 3. M. L. Holshue *et al.*, First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 382, 929-936 (2020).
- [0727] 4. Q. Li *et al.*, Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, (2020).
- [0728] 5. N. Zhu *et al.*, A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727-733 (2020).
- [0729] 6. N. Chen *et al.*, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507-513 (2020).
- [0730] 7. C. Huang *et al.*, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506 (2020).
- [0731] 8. J. F. Chan *et al.*, A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514-523 (2020).
- [0732] 9. R. Wolfel *et al.*, Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, (2020).
- [0733] 10. Z. Y. Yang *et al.*, A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature* 428, 561-564 (2004).
- [0734] 11. T. Scobey *et al.*, Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 16157-16162 (2013).
- [0735] 12. B. Yount *et al.*, Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 12995-13000 (2003).
- [0736] 13. A. W. Chung *et al.*, Dissecting Polyclonal Vaccine-Induced Humoral Immunity against HIV Using Systems Serology. *Cell* 163, 988-998 (2015).

- [0737] 14. C. Deleage *et al.*, Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. *JCI insight* 1, (2016).
- [0738] 15. C. Deleage *et al.*, Defining HIV and SIV Reservoirs in Lymphoid Tissues. *Pathog Immun* 1, 68-106 (2016).
- [0739] 16. J. R. Lin *et al.*, Highly multiplexed immunofluorescence imaging of human tissues and tumors using t-CyCIF and conventional optical microscopes. *eLife* 7, (2018).
- [0740] 17. M. Altfeld *et al.*, HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature* 420, 434-439 (2002).
- [0741] 18. K. A. Callow, H. F. Parry, M. Sergeant, D. A. Tyrrell, The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect* 105, 435-446 (1990).
- [0742] 19. B. Rockx *et al.*, Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*, (2020).

[0743] **실시예 10. 인간 대상체에 대한 항-코로나바이러스 조성물의 투여 또는 재투여**

[0744] 인간 대상체는 항-코로나바이러스 항체 수준(예를 들어, 대상체의 혈액 내) 또는 본원에 정의된 보호 수준 미만인 항-코로나바이러스 항체 수준의 부재에 기초하여 코로나바이러스 감염에 민감한 것으로 확인될 수 있다. 대상체는 본원에 기재된 방법에 따라 1차 투여(프라임) 또는 재투여(부스트)로서 항-코로나바이러스 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 면역원성 조성물)을 투여받을 수 있다. 치료 후, 인간 대상체(예를 들어, 대상체의 혈액 내)에서 항-코로나바이러스 항체 수준을 측정함으로써 인간 대상체를 치료의 효과에 대해 시험할 수 있다. 상기 수준이 본원에 정의된 바와 같이 보호 수준 미만인 경우, 인간 대상체는 항-코로나바이러스 조성물의 후속 부스트를 제공받을 수 있거나 이전에 투여된 것과 상이한 항-코로나바이러스 조성물로 치료될 수 있다.

[0745] 항-코로나바이러스 항체 수준은 치료 직후(예: 투여 후 1일에서 투여 후 8주 사이)에 측정하여 항 코로나 바이러스 항체의 보호 수준을 성취하는데 추가 투여량(예: 부스트)이 필요한지 여부를 결정할 수 있다. 대상체의 항-코로나바이러스 항체 수준은 또한 더 긴 기간(예를 들어, 투여 후 2개월 및 투여 후 15년 사이)에 걸쳐 모니터링될 수 있으며, 항-코로나바이러스 항체 수준이 본원에 정의된 보호 수준 아래로 떨어질 경우 항-코로나바이러스 조성물을 재-투여할 수 있다.

[0746] **실시예 11. 붉은털 원숭이에서 2019-nCoV를 예방하는 단일 용량 백신**

[0747] COVID-19 대유행을 종식시키기 위해서는 안전하고 효과적인 2019-nCoV 백신이 필요할 수 있다¹⁻⁸. 글로벌 배포 및 전염병 통제를 위해서는, 단 한 번의 예방 접종만 필요한 백신이 최적일 것이다. 비인간 영장류에서 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질을 발현하는 아데노바이러스 혈청형 26(Ad26) 벡터 기반 백신의 단일 용량의 면역원성 및 보호 효능이 여기에 나와 있다. 52마리의 붉은털 원숭이를 S 변이체 또는 모의 대조군 패널 중 하나를 발현하는 Ad26 벡터로 면역화하고 비강 및 기관내 경로^{9,10}에 의해 2019-nCoV으로 챌린지했다. 최적의 Ad26 백신은 강력한 중화 항체 반응을 유도했으며 2019-nCoV 챌린지 후 기관지폐포 세척 및 비강 면봉 채취에서 완전하거나 거의 완전한 보호를 제공했다. 백신 유발 중화 항체 역가는 보호 효능과 상관관계가 있으며, 이는 보호의 면역 상관 관계를 시사한다. 이 데이터는 비인간 영장류에서 2019-nCoV에 대한 강력한 단일 주사 백신 보호를 입증하며, 이는 인간의 질병 치료에 대한 기술 분야에서 인정되는 동물 모델이다. Ad26.COV2.S라는 2019-nCoV에 대한 최적의 Ad26 벡터 기반 백신은 임박한 임상 시험을 위해 계획되어 있다.

[0748] COVID-19 대유행의 급속한 팽창으로 인해 2019-nCoV 백신 개발이 세계 보건 우선 순위가 되었다. 아데노바이러스 혈청형 26(Ad26) 벡터¹¹는 인간이 아닌 영장류와 인간 모두에서 여러 병원체에 대한 강력한 체액성 및 세포 면역 반응을 유도하는 것으로 나타났다. 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질의 다양한 변이체를 발현하는 일련의 Ad26 벡터가 개발되었으며 붉은털 원숭이의 2019-nCoV 챌린지에 대한 면역원성과 보호 효능이 평가되었다.

[0749] **재료 및 방법**

[0750] **동물과 연구 디자인.** 6-12연령의 52마리의 인도 출신 성체 숫컷 및 암컷 붉은털 원숭이(*Macaca mulatta*)를 무작위로 그룹에 할당했다. 모든 동물은 Bioqual, Inc.(Rockville, MD)에 수용되었다. 동물에게 tPA.S(N=4),

tPA.S.PP(N=4), S(N=4), S.dCT(SS-SdCT)(N=4), tPA.WT.S(N=4), S.dTM.PP(SS-S.Ecto-dF-PP-폴론)(N=6), S.PP(SS-스파이크-dF-PP)(N=6)를 발현하는 Ad26 벡터 및 가짜 대조군(N=20)을 투여하였다. 동물은 0주에 애쥬번트 없이 근육내 경로를 통해 10^{11} 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터의 단일 면역을 받았다. 6주에 모든 동물은 1.2×10^8 VP(1.1×10^4 PFU) 2019-nCoV(이는 USA-WA1/2020(NR-52281, BEI 리소스)에서 파생됨⁹)로 챌린지되었다. 바이러스는 비강내(IN) 경로(각 콧구멍에 0.5ml)에 의해 1ml로, 기관내(IT) 경로에 의해 1ml로 투여되었다. 모든 면역학적 및 바이러스학적 분석은 맹검으로 수행되었다. 모든 동물 연구는 모든 관련 지역, 주 및 연방 규정 에 따라 수행되었으며 Bioqual Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)의 승인을 받았다.

[0751] **Ad26 벡터.** Ad26 벡터는 2019-nCoV 스파이크(S) 단백질 서열(Wuhan/WIV04/2019; Genbank MN996528.1)의 7가지 변이체로 작제되었다. 서열은 코돈 최적화 및 합성되었다. 복제 불능, E1/E3 삭제 Ad26-벡터¹¹은 전체 Ad26 벡터 게놈과 이식유전자 발현 카세트를 포함하는 플라스미드를 사용하여 PER.C6.TetR 세포에서 생산되었다. 벡터를 서열화하고 사용 전에 발현에 대해 테스트하였다.

[0752] **웨스턴 블롯.** 70-80% 컨플루언시에서 293T 세포가 시딩된 T-25 플라스크를 2019-nCoV Ad26 벡터로 일시적으로 형질감염시키고 세포 용해물을 형질감염 후 48시간에 수확하고 별도로 환원 샘플 완충액(Pierce)과 혼합하고 95℃에서 5분 동안 가열한 다음, 프리캐스트 4-15% SDS-PAGE 겔(Bio-Rad)에서 실행한다. iBlot 드라이 블로팅 시스템(Invitrogen)을 사용하여 단백질을 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF) 멤브레인으로 옮기고 멤브레인 블로킹을 0.2% Tween 20(Sigma)(V/V) 및 5%(W/V) 무지방 분유를 함유하는 Dulbecco의 인산염 완충 식염수 T(D-PBST)에서 4℃에서 밤새 수행했다. 밤새 차단한 후, PVDF 멤브레인을 1시간 동안 폴리클로날 기니피그 항-SARS 항체(BEI 리소스)의 1:10,000 희석액을 포함하는 3% 우유 DPBS-T에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 상기 인큐베이션 후, PVDF 막을 5% 우유 DPBS-T로 5회 세척하고 후속해서 3% 우유 DPBS-T에서 1:30,000 항 기니피그 또는 항토끼 고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합 이차 항체(Jackson ImmunoResearch)와 함께 인큐베이션했다. 마지막으로 PVDF 막을 5% 우유 DPBS-T로 다시 5회 세척하고 Amersham ECL Plus Western blotting detection system(GE Healthcare)을 사용하여 현상했다.

[0753] **서브게놈 mRNA 분석.** 2019-nCoV E 유전자 서브게놈 mRNA(sgmRNA)는 이전에 설명한^{9,10,20}과 유사한 접근 방식을 사용하여 RT-PCR에 의해 평가되었다. 간단히 말해서, 표준 곡선을 생성하기 위해 2019-nCoV E 유전자 sgmRNA를 pcDNA3.1 발현 플라스미드에 클로닝했다; 이 삽입물은 표준용 RNA를 얻기 위해 AmpliCap-Max T7 High Yield Message Maker Kit(Cellscrip)를 사용하여 전사되었다. RT-PCR에 앞서, 챌린지된 동물 또는 표준에서 수집된 샘플을 제조업체의 지침에 따라 Superscript III VILO(Invitrogen)를 사용하여 역전사했다. Taqman 맞춤형 유전자 발현 분석(ThermoFisher Scientific)은 E 유전자 sgmRNA²⁰을 표적으로하는 서열을 사용하여 설계되었다. 반응은 제조사의 사양에 따라 QuantStudio 6 및 7 Flex Real-Time PCR System(Applied Biosystems)에서 수행되었다. 표준 곡선을 사용하여 ml당 또는 면봉당 복사체로 sgmRNA를 계산했다. 정량적 분석 감도는 ml당 또는 면봉당 50개 복사체였다.

[0754] **PFU 분석.** 플라크 분석을 위해 Vero E6 세포의 합류 단층을 6개-웰 플레이트에 준비했다. 챌린지된 동물에서 수집된 표시된 샘플을 연속 희석하고, 웰에 첨가하여 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 0.5% 메틸셀룰로스 배지 1.5mL를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 37℃에서 5% CO₂와 함께 2일 동안 인큐베이션하였다. 플레이트에 웰당 400 μL의 빙냉 메탄올을 첨가하고 -20℃에서 30분 동안 인큐베이션하여 고정시켰다. 고정 후, 메탄올을 버리고 세포 단층을 웰당 600 μL의 0.23% 크리스탈 바이올렛으로 30분 동안 염색했다. 염색 후, 크리스탈 바이올렛을 버리고 플레이트를 600 μL 물로 한 번 세척하여 플라크를 시각화하고 계수했다.

[0755] **ELISA.** RBD 특이적 결합 항체는^{9,10}에 설명된 대로 본질적으로 ELISA에 의해 평가되었다. 간단히 말해서, 96개 웰 플레이트를 1X DPBS에서 1 μg/mL 2019-nCoV RBD 단백질(Aaron Schmidt, MassCPR)로 코팅하고 4℃에서 밤새 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액(1 X DPBS 중 0.05% Tween20)으로 한 번 세척하고 실온에서 2-3시간 동안 350 μL 카제인 블록/웰로 차단했다. 인큐베이션 후, 블록 용액을 버리고 플레이트를 블로팅하여 건조시켰다. 카제인 블록에 희석된 열 불활성화된 혈청의 연속 희석액을 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 3회의 추가 세척 및 1:1000 희석액의 항원승이 IgG HRP(NIH NHP Reagent Program)와 함께 어두운 곳 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 그런 다음 플레이트를 3회 세척하고 100 μL의 SERACARE® KPL TMB SureBlue Start 용액을 각 웰에 첨가했다; 플레이트 현상은 웰당 100 μL SERACARE® KPL TMB Stop 솔루션을 추가하여 중단시켰다. 450nm에서의 흡광도는 VERSAMAXTM 또는 OMEGA® 마이크로플레이트 판독기를 사용

하여 기록되었다. ELISA 종말점 역가는 흡광도 > 0.2를 산출하는 가장 높은 역 혈청 희석액으로 정의되었다. Log10 종말점 역가가 보고된다.

[0756] **슈도바이러스 중화 분석.** 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 2019-nCoV 슈도바이러스는 이전 9,10,16에서 설명한 것과 유사한 접근 방식으로 생성되었다. 간단히 말해서, 패키징 작제물 psPAX2(AIDS 리소스 및 시약 프로그램), 루시퍼라제 리포터 플라스미드 pLenti-CMV Puro-Luc(Addgene), 및 pcDNA3.1-SARS CoV-2 S Δ CT를 발현하는 스파이크 단백질을 인산칼슘으로 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 유사형 바이러스를 함유하는 상등액을 형질감염 후 48시간에 수집하였다; 유사형 바이러스는 0.45 μ m 필터로 여과하여 정제했다. 백신접종된 동물로부터의 항혈청의 중화 활성을 결정하기 위해, HEK293T-hACE2 세포를 1.75×10^4 세포/웰의 밀도로 96개-웰 조직 배양 플레이트에 밤새 접종하였다. 열 불활성화 혈청 샘플의 2배 연속 희석물을 준비하고 50 μ L의 슈도바이러스와 혼합했다. 혼합물을 HEK293T-hACE2 세포에 첨가하기 전에 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간 후, 세포는 제조사의 지침에 따라 STEADY-GLO® Luciferase Assay(Promega)에 용해시켰다. 2019-nCoV 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의된다.

[0757] **생 바이러스 중화 분석.** 시애틀 워싱턴 분리주를 기반으로하는 전장 2019-nCoV 바이러스는 루시퍼라제와 GFP를 발현하도록 설계되었으며 이전에 설명한 대로 역유전학을 통해 복구되었다^{17,18}. 상기 바이러스를 Vero E6 USAMRIID 세포에서 적정하여 세포 단독 대조군 배경의 적어도 10X의 상대 광 단위(RLU) 시그널을 얻었다. Vero E6 USAMRIID 세포를 바닥이 투명한 검은색 벽으로 된 96개-웰 플레이트에 하루 전에 웰당 20,000개 세포로 플레이트팅했다. 중화 항체 혈청 샘플은 1:4의 출발 희석액에서 테스트되었으며 최대 8회 희석액까지 4배 연속 희석되었다. 항체-바이러스 복합체를 37°C에서 5% CO₂와 함께 1시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 성장 배지를 제거하고 바이러스-항체 희석 복합체를 세포에 이중으로 첨가하였다. 바이러스 단독 대조군 및 세포 단독 대조군이 각각의 중화 분석 플레이트에 포함되었다. 감염 후 플레이트를 37°C에서 5% CO₂와 함께 48시간 동안 인큐베이션했다. 그런 다음 세포를 용해시키고 루시퍼라제 활성을 제조사 사양에 따라 Nano-Glo Luciferase Assay System(Promega)을 통해 측정했다. 2019-nCoV 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의된다.

[0758] **시스템 혈청학.**

[0759] 루미넥스

[0760] 이전에 설명된 바와 같이²⁹, 상대 항원 특이적 항체 역가를 정량화하기 위한 맞춤형 다중 접근 방식이 사용되었다. 따라서, 고유한 형광성을 가진 미소구체(Luminex)는 EDC(Thermo Scientific) 및 Sulfo-CNHS(Thermo Scientific)를 통한 공유 N-히드록시숙신이미드(NHS)-에스테르 결합을 통해 스파이크 단백질(S) 및 수용체 결합도메인(RBD)을 포함한 2019-nCoV 항원과 결합되었다. 384개-웰 플레이트(Greiner)의 웰당, 영역/항원당 1.2×10^3 비드를 첨가하고 희석된 혈청 샘플(IgG1을 제외한 모든 아이소타입/서브클래스에 대해 1:100, IgG1은 1:250으로 희석될 뿐만 아니라 Fc-수용체 결합도) 4°C에서 900rpm으로 16시간 동안 진탕시켰다. 면역 복합체 형성 후, 마이크로스피어는 자동화 플레이트 세척기(Tecan)를 사용하여 0.1% BSA 및 0.05% Tween-20(Luminex 분석 완충액)에서 3회 세척되었다. 항-붉은털원숭이 IgG1, IgG2, IgG3, IgA(NIH NHP Reagent Program) 및 IgM(Life Diagnostic) 검출 항체를 Luminex 분석 완충액에서 0.65ug/mL로 희석하고 900rpm에서 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 비드와 함께 인큐베이션했다. 염색된 면역 복합체를 세척한 후, 3차 염소 항-마우스 IgG-PE 항체(Southern Biotech)를 0.5ug/mL로 각 웰에 첨가하고 1시간 동안 실온의 진탕기에서 인큐베이션했다. 유사하게, Fc-수용체 결합 프로파일의 경우, 재조합 붉은털 원숭이 Fc γ R2A-1, Fc γ R2A-2, Fc γ R2A-3, Fc γ R2A-4, Fc γ R3A 및 인간 Fc γ R2B(Duke 단백질 생산 시설)가 비오틴화되고(Thermo Scientific), 10분 동안 스트렙타비딘-PE에 접합시켰다(Southern Biotech). 그런 다음 코팅된 비드를 세척하고 로봇 팔이 부착된(PAA) 유세포 분석기, iQue(Intellicyt)에서 관독했다. 이벤트는 각 비드 영역에서 게이트되었으며, 비드 양성 이벤트에 대한 PE의 형광 중앙값이 보고되었다. 샘플은 각 2차 검출제당 중복으로 실행되었다.

[0761] 비드 기반 ADNP, ADCP, ADCD

[0762] 항체 의존성 호중구 식균 작용(ADNP), 항체 의존성 세포 식세포 작용(ADCP) 및 항체 의존성 보체 침착(ADCD)을 이전에 설명한 대로³⁰⁻³² 수행했다. 간단히 말해서, 2019-nCoV S 및 RBD를 비오틴화(Thermo Fisher)하고 37°C에서 2시간 동안 1 μ m 노란색(ADCP, ADNP) 및 빨간색(ADCD) 형광 비드에 결합시켰다. PBS 중 0.1% BSA로 2회 세척하

여 과량의 항원을 제거하였다. 이어서, 1.82×10^8 항원 코팅된 비드를 96개-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고 희석된 샘플(ADCP 및 ADNP 1:100, ADCD 1:10)과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하여 면역 복합체 형성을 촉진시켰다. 인큐베이션 후, 복합 비드를 세척하고 ADCP의 경우 웰당 2.5×10^4 THP-1 세포(American Type Culture Collection)를 첨가하고 37°C에서 16시간 동안 인큐베이션하였다. ADNP의 경우, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는 암모늄-염화물-칼륨(ACK) 용해(Thermo fisher)를 첨가하여 적혈구를 용해하여 건강한 혈액 기증자로부터 분리하고 웰당 5×10^4 세포를 첨가하고 37°C에서 1시간동안 인큐베이션했다. 이어서, 1차 혈액 세포를 항-Cd66b Pac blue 검출 항체(BioLegend)로 염색하였다. ADCD의 경우, 동결건조된 기니피그 보체를 물로 제조업체의 지침(Cedarlane)에 따라 재구성하고 37°C에서 20분 동안 Mg^{2+} 및 Ca^{2+} (GVB⁺⁺, Boston BioProducts)를 함유하는 젤라틴 베로날 완충액에 웰당 4 μ l를 면역 복합체에 첨가했다. PBS 중 15mM EDTA로 2회 세척한 후, 면역 복합체를 기니피그 보체 C3(MpBio)에 대한 플루오레세인-접합 염소 IgG 분획으로 염색했다. THP-s와 함께 배양하고 ADNP 및 ADCD에 대한 세포 염색 후, 세포 샘플을 4% 파라포름알데히드(PFA)로 고정하고 로봇 팔(PAA)을 사용하여 유세포 분석(Intellicyt, iQue Screener plus)을 통해 샘플 수집을 수행했다. 모든 이벤트는 단일 세포 및 비드 양성 이벤트에 대해 게이팅되었으며, ADCP 및 ADNP에 대해 식균 작용 점수는 비드 양성 세포 $\times$ GMFI/1,000의 백분율로 계산되었다. ADCD의 경우 C3 양성 이벤트의 중앙값이 보고된다. 모든 샘플은 별도의 날에 이중으로 실행되었다.

[0763] ADNKA

[0764] NK 세포 관련 반응의 분석을 위해, ELISA 기반 분석을 사용했다. 따라서, 96개-웰 ELISA 플레이트(Thermo Fisher)를 37°C에서 2시간 동안 2019-nCoV S로 코팅했다. 그런 다음 플레이트를 세척하고 PBS 중 5% BSA로 4°C에서 밤새 차단했다. RosetteSep 분리 키트(Stem Cell Technologies)를 사용하여 건강한 기증자(MGH 혈액 기증자 센터)의 버피 코트에서 NK 세포를 분리하고 IL-15(Stemcell)를 보충하여 NK 세포를 밤새 휴지시켰다. 혈청 샘플을 1:50으로 희석하고 ELISA 플레이트에서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 항-CD107a-PE-Cy5 염색(BD), brefeldin A(Sigma) 및 GolgiStop(BD)의 염색 카테일을 NK 세포에 첨가하고 웰당 5×10^4 NK 세포를 첨가하고 37°C에서 5시간 동안 인큐베이션했다. Perm A 및 B(Thermo Fisher)를 사용하여 NK 세포를 고정하여 투과화하고 이에 대해 표면 마커를 항-CD16 APC-Cy7(BD), 항-CD56 PE-Cy7(BD) 및 항-CD3 AlexaFluor 700 항체(BD)로 염색하였다. 세포내 염색에는 항-IFN γ APC(BD) 및 항-MIP-1 β PE(BD)가 포함되었다. 로봇 팔(PAA)이 장착된 유세포 분석 iQue(Intellicyt)로 획득했다. NK 세포는 CD3⁻, CD16⁺ 및 CD56⁺로 정의되었다. ADNKA 분석은 2명의 혈액 기증자에 대해 이중으로 수행되었다.

[0765] 분석

[0766] 모든 이소타입/서브클래스, Fc-수용체 결합 및 ADCD 데이터는 $\log_{10}$ 전환되었다. 레이더 플롯의 경우, 각 항체 기능은 그룹 내 중앙값을 사용하기 전에 그룹 전체에서 최소값이 0이고 최대값이 1이 되도록 정규화되었다. 다변량 프로파일을 비교하기 위해 R 패키지 'ropls'를 사용하여 주성분 분석(PCA)을 구성했다. 완전히 보호된 동물은 BAL 및 NS에서 검출 가능한 sgRNA 복사체/mL가 없는 것으로 정의되었다. 양면 Mann-Whitney 검정을 사용하여 완전히 보호된 동물과 부분적으로 보호된 동물 및 보호되지 않은 동물을 비교했다. 히트맵의 시각화를 위해 완전히 보호된 z 점수 기능 그룹과 부분적으로 보호된 그룹의 평균 차이가 표시되었다. 히트맵의 의미를 나타내기 위해 Benjamini-Hochberg 보정을 사용하여 다중 비교를 보정했다. 보정을 예측하는 기능과 기능 조합의 능력을 평가하기 위해 로지스틱 회귀 모델을 10겹 교차 검증 프레임워크에서 100회 반복 훈련하고 AUROC(수신자 연산자 특성) 곡선 아래 영역을 계산했다. 두 기능의 모든 잠재적인 조합이 테스트되었다. 이를 위해 R 패키지 'glm' 및 'pROC'가 사용되었다.

[0767] **ELISPOT 분석.** ELISPOT 플레이트를 4°C에서 밤새 5 μ g/웰의 농도로 BD Pharmingen의 마우스 항-인간 IFN- γ 모노클로날 항체로 코팅했다. 플레이트를 0.25% Tween20을 함유하는 DPBS로 세척하고 R10 배지(11% FBS 및 1.1% 페니실린-스트렙토마이신이 포함된 RPMI)로 37°C에서 1시간 동안 차단했다. 스파이크 1 및 스파이크 2 펩티드 풀은 단백질 서열에 걸쳐 있고 각각 단백질의 N- 및 C-말단 절반을 반영하는 11개 아미노산에 의해 중첩되는 15개 아미노산 펩티드를 포함한다. Spike 1 및 Spike 2 펩티드 풀은 2 μ g/웰의 농도로 준비하고 200,000개 세포/웰을 첨가했다. 펩티드 및 세포를 37°C에서 18-24시간 동안 인큐베이션하였다. 이 인큐베이션 이후의 모든 단계는 실온에서 수행되었다. 플레이트를 쿨터 완충액으로 세척하고 U-Cytech의 토끼 폴리클로날 항-인간 IFN- γ 비오틴(1 μ g/mL)과 함께 2시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 2차로 세척하고 Southern Biotechnology의 Streptavidin-alkaline phosphatase 항체(1 μ g/mL)와 함께 2시간 동안 인큐베이션한다. 최종 세척에 이어 Nitor-blue 테트라졸륨 클로라이드/5-브로모-4-클로로 3' 인돌릴 포스페이트 p-톨루딘 염(NBT/BCIP 크로마젠)

기질 용액을 7분 동안 첨가했다. 크로마젠을 버리고 플레이트를 물로 세척하고 어두운 곳에서 24시간 동안 건조시켰다. Cellular Technologies Limited Immunospot Analyzer에서 플레이트를 스캔하고 계수했다.

[0768] **세포내 사이토카인 염색 분석.** 10^6 PBMCs/웰을 CD49d 모노클로날 항체($1\mu\text{g/mL}$)가 보충된 $100\mu\text{L}$ 의 R10 배지에 재현탁했다. 각 샘플은 모의(R10 $100\mu\text{L}$ + 0.5% DMSO, 배경 대조군), 펩티드 풀($2\mu\text{g/mL}$) 또는 10pg/mL 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA) 및 $1\mu\text{g/mL}$ 이오노마이신(Sigma-Aldrich)($100\mu\text{L}$; 양성 대조군)으로 평가하였고 37°C 에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, $50\mu\text{L}$ 의 R10에 $0.25\mu\text{L}$ 의 GolgiStop과 $0.25\mu\text{L}$ 의 GolgiPlug를 각 웰에 첨가하고 37°C 에서 8시간 동안 인큐베이션한 다음 4°C 에서 밤새 유지했다. 다음날, 세포를 DPBS로 2회 세척하고, Near IR 라이브/데드 염료로 10분 동안 염색한 다음 CD279(클론 EH12.1, BB700), CD38(클론 OKT10, PE), CD28(클론 28.2, PE CY5), CD4(클론 L200, BV510), CD45(클론 D058-1283, BUV615), CD95(클론 DX2, BUV737), CD8(클론 SK1, BUV805)에 대해 미리 결정된 역가의 mAb로 30분 동안 염색했다. 그런 다음 세포를 2% FBS/DPBS 완충액으로 2회 세척하고 $200\mu\text{L}$ 의 BD CytoFix/CytoPerm 고정/투과성 용액과 함께 15분 동안 인큐베이션했다. 세포를 1X Perm 세척 완충액(MilliQ 물로 희석하고 $0.22\mu\text{m}$ 필터를 통과한 CytoFix/CytoPerm Fixation/Permeabilization 키트의 BD Perm/WashTM 완충액 10X)으로 2회 세척하고 Ki67(클론 B56, FITC), CD69(클론 TP1.55.3, ECD), IL10(클론 JES3-9D7, PE CY7), IL13(클론 JES10-5A2, BV421), TNF- α (클론 Mab11, BV650), IL4(클론 MP4-25D, BV711), IFN- γ (클론 B27; BUV395), IL2(클론 MQ1-17H12, APC), CD3(클론 SP34.2, Alexa 700)에 대한 mAb로 세포내 30분 동안 염색했다. 세포를 1X Perm Wash 버퍼로 2회 세척하고 새로 준비된 1.5% 포름알데히드 $250\mu\text{L}$ 로 고정했다. 고정된 세포를 96개-웰 둥근 바닥 플레이트로 옮기고 BD FACSymphony™ 시스템으로 분석했다.

[0769] **통계 분석.** 바이러스 및 면역 데이터 분석은 GraphPad Prism 8.4.2(GraphPad Software)를 사용하여 수행되었다. 그룹 간의 데이터 비교는 양측 Mann-Whitney 검정을 사용하여 수행되었다. 상관 관계는 양측 Spearman 순위 상관 테스트에 의해 평가되었다. 0.05 미만의 p-값은 유의한 것으로 간주되었다.

[0770] **결과**

[0771] **Ad26 백신 후보의 생성 및 면역원성**

[0772] 상이한 프로모터, 항원 형태 및 안정화 돌연변이를 반영하는 2019-nCoV S 변이체를 발현하는 7개의 Ad26 벡터가 생성되었다: (i) 전장 S(tPA.S(SEQ ID NO: 1), N-말단에 융합된 tPA 리더 서열)¹², (ii) 퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 2개의 프롤린 안정화 돌연변이를 갖는 전장 S를 갖는 tPA 리더 서열(tPA.S.PP(SEQ ID NO: 23, N-말단에 융합된 tPA 리더 서열)¹³⁻¹⁵, (iii) 천연 전장 S(S(SEQ ID NO: 29)를 갖는 야생형 리더 서열, (iv) S가 있고 세포질 꼬리의 결실이 있는 야생형 리더 서열(S.dCT(SS-SdCT)(SEQ ID NO: 30))¹⁶, (v) 탠덤 tPA 및 전장 S를 갖는 야생형 리더 서열(tPA.WT.S(SEQ ID NO: 29), N-말단에 융합된 tPA 리더 서열)¹², (vi) 퓨린 절단 부위의 돌연변이, 프롤린 안정화 돌연변이, 및 폴돈 폴돈 삼량체화 도메인이 있는, 가용성 엑토도메인을 반영하는 막횡단 영역 및 세포질 꼬리가 결실된 S를 갖는 야생형 리더 서열 (S.dTM.PP(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈)(SEQ ID NO: 56))¹⁵, 및 (vii) 퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 프롤린 안정화 돌연변이를 갖는 전장 S를 갖는 서열 (S.PP(SS-Spike-dF-PP)(SEQ ID NO: 51))(도 51). 38a). 웨스턴 블롯 분석은 모든 벡터로부터의 세포 용해물에서 S 발현을 확인하였다(도 38b).

[0773] 6-12연령의 성체 붉은털 원숭이 52마리를 tPA.S(N=4), tPA.S.PP(N=4), S(N=4), S.dCT(SS-SdCT)(N=4), tPA.WT.S(N=4), S.dTM.PP(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈)(N=6), S.PP(SS-스파이크-dF-PP)(N=6) 및 모의 대조군(N=20)으로 면역시켰다. 동물은 0주에 애쥬번트 없이 근육내 경로에 의해 10^{11} 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터의 단일 면역을 받았다. RBD-특이적 결합 항체는 2주까지 백신 접종된 동물 32마리 중 31마리에서 ELISA에 의해 관찰되었고 모든 백신 접종된 동물에서 4주별로 관찰되었다 (도 39a). 중화 항체(NAb) 반응은 슈도바이러스 중화 분석^{9,10,16} (도 39b) 및 생 바이러스 중화 분석^{9,10,17,18} (도 39c) 둘 다를 사용하여 평가하였다. 두 분석 모두에 의해 측정된 NAb 역가는 2주차에 백신을 접종한 대부분의 동물에서 관찰되었고 일반적으로 4주차에 증가했다. Ad26-S.PP(Ad26 SS-Spike-dF-PP) 백신은 가장 높은 슈도바이러스 NAb 역가(중양값 408; 범위 208-643) 및 4주차에 생 바이러스 NAb 역가(중양값 113; 범위 53-233)를 일으켰다. 슈도바이러스 NAb 역가는 ELISA 역가 및 생 바이러스 NAb 역가 모두와 상관관계가 있다 ($P<0.0001$, $R=0.8314$ 및 $P<0.00$, $R=0.8427$, 각각 양측 Spearman 순위 상관 테스트, 도 45). Ad26-S.PP 백신 접종된 원숭이의 중양값 NAb 역가는 2019-nCoV 감염¹⁰ 으로부터 회복된

후 이전에 보고된 9마리의 회복기 원숭이⁹ 및 27명의 회복기 인간 코호트에서의 중간 NAb 역가보다 4배 더 높았다 (도 46). Ad26-S.PP 백신은 또한 기관지폐포 세척액(BAL)에서 낮지만 검출가능한 S-특이적 IgG 및 IgA 반응을 유도하였다(도 47).

[0774] 백신을 접종한 동물의 S-특이 및 RBD-특이 항체 반응은 시스템 혈청학¹⁹에 의해 추가로 특성화되었다. 항체 의존성 호중구 식세포 작용(ADNP), 항체 의존성 단핵구 세포 식세포 작용(ADCP), 항체 의존성 보체 침착(ADCD) 및 항체 의존성 NK 세포 활성화(ADNKA)를 포함한 다양한 Fc 이펙터 기능, 뿐만 아니라 다중 Ig 서브클래스 및 FcR 결합이 관찰되었다(도 39d, 도 48). 가장 높은 결합 항체 반응은 Ad26-tPA.S.PP 및 Ad26-S.PP 백신에서 관찰되었으며, 가장 높은 이펙터 기능 반응은 Ad26-S.PP 백신에서 관찰되었다. 주성분 분석은 Ad26-S.PP가 가장 다양한 그룹이었지만(도 39d) 백신 그룹의 실질적인 중복을 보여주었다.

[0775] 세포 면역 반응은 풀링된 S 펩티드를 사용하여 IFN- γ ELISPOT 검정에 의해 4주차에 백신 접종된 동물 32마리 중 30마리에서 유도되었다(도 40a). IFN- γ + CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응을 평가하기 위해 다중매개변수 세포내 사이토카인 염색 검정을 이용하였다(도 40b). Ad26-S.PP 백신에서 더 낮은 세포 면역 반응을 향한 경향이 있었지만, 반응은 대부분의 백신 그룹에서 비슷했다. IFN- γ + 및 IL-2+ CD4+ T 세포 반응은 Ad26-S.dTM.PP(Ad26 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈) 및 Ad26-S.PP 백신)에 대한 IL-4+ 및 IL-10+ CD4+ T 세포 반응(도 49)보다 더 높았고, 이는 Th1 편향된 반응의 유도를 제시한다.

[0776] Ad26 백신 후보의 보호 효능

[0777] 6주차에 모든 동물은 비강(IN) 및 기관내(IT) 경로^{9,10}에 의해 1.2×10^8 VP(1.1×10^4 PFU) 2019-nCoV로 챌린지시켰다. 기관지 폐포 세척액(BAL) 및 비강 면봉(NS)의 바이러스 부하는 복제 바이러스^{9,20}를 측정하는 것으로 여겨지는 서브게놈 mRNA(sgmRNA)에 대한 RT-PCR에 의해 평가되었다. 20명의 모든 모의 대조군이 감염되었으며 BAL에서 4.89(범위 3.85-6.51) $\log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL의 중앙값 피크를 나타냈다(도 41a). 대조적으로, Ad26-S.PP(Ad26 SS-Spike-dF-PP)를 받은 동물은 BAL에서 검출 가능한 바이러스를 나타내지 않았다 (정량 한계 $1.69 \log_{10}$ sgmRNA 복사체/mL). 때때로 동물이 BAL에서 낮은 수준의 sgmRNA를 나타내긴 했지만, 다른 백신에서도 상당한 보호가 관찰되었다 (도 41b). 유사하게, 모의 대조군은 NS에서 5.59(범위 3.78-8.01) $\log_{10}$ sgmRNA의 중앙값 피크를 나타냈다 (도 41c). Ad26-S.PP 백신을 접종한 동물 중 한 마리만이 NS에서 낮은 양의 바이러스를 나타냈다. 다른 백신을 받은 동물은 일반적으로 대조군과 비교하여 NS에서 감소된 바이러스 부하를 나타내었지만, 보호는 Ad26-S.PP에서 최적이었다(도 41d).

[0778] 백신 접종된 동물에서 최대 바이러스 부하의 비교는 BAL에서의 보호가 NS에서보다 일반적으로 더 강력함을 시사한다 (도 42). Ad26-S.PP 백신은 NS에서 낮은 양의 바이러스를 보인 한 동물을 제외하고 하부 호흡기관과 상부 호흡기관 모두에서 완전한 보호를 제공했으며 결과적으로 모의 대조군과 비교하여 각각 BAL 및 NS (각각 $P < 0.0001$ 및 $P < 0.0001$, 양측 Mann-Whitney 검정)에서, sgmRNA 중앙값 피크 sgmRNA의 >3.2 및 $>3.9 \log_{10}$ 감소를 초래했다 (도 42). 백신을 접종한 32마리의 원숭이 중 17마리는 완전히 보호되었고 챌린지 후 BAL 또는 NS에서 검출 가능한 sgmRNA가 없었고, 5마리의 추가 동물은 BAL에서 sgmRNA가 없었지만 NS에서 약간의 바이러스가 나타났다.

[0779] 보호의 면역 상관 관계

[0780] 이 연구의 규모와 다양한 백신 작제물에 따른 결과의 가변성은 면역 상관 분석을 용이하게 했다. 2주 및 4주에 $\log_{10}$ ELISA 역가, 슈도바이러스 NAb 역가, 및 생 바이러스 NAb 역가는 BAL(도 43) 및 NS(도 50-52) 둘 다에서 피크 $\log_{10}$ sgmRNA와 역 상관관계가 있었다. 일반적으로 4주차 역가는 2주차 역가보다 더 나은 상관관계가 있었고 NAb 역가는 ELISA 역가보다 더 나은 상관관계가 있었다. 4주차의 $\log_{10}$ 슈도바이러스 NAb 역가 및 생 바이러스 NAb 역가는 BAL (각각 $P < 0.0001$, $R = -0.6880$ 및 $P < 0.0001$, $R = -0.6562$, 양면 Spearman 순위 상관 검정)(도 43b-c) 및 NS에서(각각 $P < 0.0001$, $R = -0.5839$ 및 $P < 0.0001$, $R = -0.5714$, 양측 Spearman 순위 상관 검정)(도 51 및 52)의 피크 $\log_{10}$ sgmRNA와 역 상관관계가 있었다. 이전에 발표된 데이터¹⁰와 함께 이러한 발견은 혈청 항체 역가가 2019-nCoV 백신에 대한 보호의 유용한 면역 상관 관계를 입증할 수 있음을 시사한다. 대조적으로, 백신 유발 ELISPOT 반응, CD4+ ICS 반응 및 CD8+ ICS 반응은 보호와 상관관계가 없었다.

- [0781] 보호의 항체 상관 관계에 대한 추가 통찰력을 얻기 위해, 완전히 보호된 동물(챌린지 후 BAL 또는 NS에서 검출 가능한 sgRNA가 없는 동물로 정의됨)과 부분적으로 보호되거나 보호되지 않은 동물을 구별하는 항체 매개변수를 정의했다. NAb 역가는 부분적으로 보호되거나 보호되지 않은 동물($P=0.0009$, 양면 Mann-Whitney 검정)과 비교하여 완전히 보호된 동물에서 가장 풍부한 매개변수였으며 ADNKA($P=0.0044$) 및 ADCP($P=0.0092$) 반응 (도 43d, 도 53)이 그 뒤를 이었다. 더욱이, 로지스틱 회귀 분석은 NAb 역가 및 Fc γ R2A-3, IgM 또는 ADCD 반응과 같은 두 가지 특징을 이용하는 것이 보호와의 상관관계를 개선함을 보여주었다(도 43d). 이러한 데이터는 NAb가 2019-nCoV에 대한 보호를 주로 담당하지만 다른 결합 및 기능적 항체도 역할을 할 수 있음을 시사한다.
- [0782] **챌린지 후 백신 접종 동물의 면역 반응**
- [0783] 모의 대조군 및 백신 접종된 동물의 대부분은 2019-nCoV 챌린지 후 14일까지 실질적으로 더 높은 슈도바이러스 NAb 반응(도 44a, 도 54) 뿐만 아니라 CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응(도 44b)을 발생시켰다. CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응은 이러한 동물에서 스파이크(S1, S2), 뉴클레오키페시드(NCAP) 및 비구조 단백질(NS6, NS7a, NS8)을 비롯한 여러 2019-nCoV 단백질에 대해 지시되었다 (도 44b). 대조적으로, Ad26-S.PP(Ad26 SS-스파이크-dF-PP) 백신을 투여받은 동물은 기억 이상 NAb 반응을 나타내지 않았고(도 44a), 스파이크(S1, S2)에 대해 낮은 T 세포 반응을 나타냈는데(도 44b), 이는 챌린지 후 백신 항원이었다. 이러한 발견은 Ad26-S.PP 백신 접종된 동물(도 41 및 42)에서 대부분 검출할 수 없는 바이러스 부하와 일치하며, 챌린지 후 이러한 동물에서 바이러스 복제가 존재하는 경우 엄청나게 매우 낮다는 것을 시사한다.
- [0784] **논의**
- [0785] 안전하고 효과적인 2019-nCoV 백신의 개발은 중요한 글로벌 우선순위이다. 이러한 데이터는 융합전 안정화된 S 면역원을 발현하는 Ad26 벡터를 사용한 단일 면역이 강력한 NAb 반응을 유도하고 붉은털 원숭이에서 2019-nCoV 챌린지에 대해 완전하거나 거의 완전한 보호를 제공했음을 입증한다. 본 연구에서 평가된 최적의 백신은 Ad26-S.PP(Ad26 SS-Spike-dF-PP)로, 야생형 리더 서열, 전장 막 결합 S, 퓨린 절단 부위 돌연변이, 및 2개의 프롤린 안정화 돌연변이¹⁵를 포함한다.
- [0786] 이들 데이터는 비인간 영장류^{10,21}에서 2019-nCoV에 대한 불활성화된 바이러스 백신 및 DNA 백신에 대한 최근의 전임상 연구를 확장한다. 불활성화된 바이러스 백신, 핵산 백신 및 단백질 소단위 백신은 일반적으로 2회 이상의 예방 접종이 필요한 반면, 아데노바이러스 벡터는 단일 예방 접종²²⁻²⁴ 후 강력하고 내구성 있는 NAb 반응을 유도할 수 있다. 단일 샷 2019-nCoV 백신은 대량 예방 접종 캠페인 및 전염병 통제를 위해 2회 접종 백신과 비교하여 중요한 물류 및 실용적인 이점을 가질 것이다. 그러나 Ad26-HIV 벡터를 사용한 상동 부스트는 인간이 아닌 영장류와 인간 모두에서 항체 역가를 10배 이상 증가시킬 수 있으며, 이는 Ad26-S.PP 백신의 단일 용량 및 2회 용량 요법 모두 효과적인 접근이 될 수 있음을 시사한다.
- [0787] Ad26-S.PP는 단일 면역 후 강력한 NAb 반응을 유도하고 NS에서 낮은 수준의 바이러스를 가진 동물 한마리를 제외하고는 2019-nCoV 챌린지에 대한 완전한 보호를 제공했다. 더욱이, Ad26-S.PP 백신을 접종한 동물에서 NAb 역가 및 T 세포 반응은 챌린지 후 확장되지 않았으며, T 세포 반응 또한 뉴클레오키페시드 및 비-구조 단백질과 같은 비-백신 항원으로 확장되지 않았다. 대조적으로, 모의 대조군과 다른 백신은 DNA 백신¹⁰에 대한 이전 관찰과 일치하여 챌린지 후 여러 2019-nCoV 단백질에 대해 더 높은 NAb 역가와 T 세포 반응을 생성했다. 이러한 데이터는 2019-nCoV 챌린지 후 Ad26-S.PP 백신을 접종한 동물에서 바이러스 복제가 최소 또는 전혀 없음을 시사하며, 이는 이들 동물에서 더 높은 NAb 반응과 관련이 있을 수 있다.
- [0788] 챌린지 전 백신 유발 NAb 역가는 챌린지 후 BAL 및 NS 모두의 보호와 상관관계가 있었으며 이전 결과¹⁰와 일치한다. 이러한 데이터는 혈청 NAb 역가가 백신 보호를 위한 잠재적인 바이오마커일 수 있음을 시사하지만, 이는 인간이 아닌 영장류와 인간 모두에 대한 추가 2019-nCoV 백신 효능 연구에서 확인되어야 한다. 또한, ADNKA, ADCP 및 ADCD 반응과 같은 추가적인 기능적 항체 반응도 보호에 기여할 수 있다. 백신 보호에서 T 세포 반응의 역할은 아직 결정되어야 하며, 다른 벡터와 비교하여 Ad26-S.PP를 사용한 더 낮은 세포 면역 반응에 대한 경향은 추가 조사가 필요하다.
- [0789] Ad26-S.dTM.PP(Ad26 SS-S.Ecto-dF-PP-폴론) 및 Ad26-S.PP 백신은 Th2 편향된 CD4+ T 세포 반응보다는 Th1 편향된 T 세포 반응을 유도했다. NAb 역가는 향상된 바이러스 복제 또는 임상 질환을 나타내지 않았다. 이는 감염²⁸의 항체 의존적 증강 가능성에 대한 증거이다.

- [0790] 요약하면, 이러한 데이터는 2019-nCoV에 대한 Ad26 벡터 기반 백신의 단일 면역화가 강력한 NAb 역가를 유도하고 붉은털 원숭이에서 2019-nCoV 켈린지에 대해 완전하거나 거의 완전한 보호를 제공했음을 보여준다. 보호의 NAb 상관 관계의 식별은 임상 사용을 위한 이러한 2019-nCoV 백신의 효능을 확인한다. Ad26.COV2.S로 명명된 이 연구의 최적 Ad26-S.PP 백신은 인간에게 효과적인 가능성이 있다.
- [0791] **참고문헌**
- [0792] 1 Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265-269, doi:10.1038/s41586-020-2008-3 (2020).
- [0793] 2 Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7 (2020).
- [0794] 3 Holshue, M. L. et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 382, 929-936, doi:10.1056/NEJMoa2001191 (2020).
- [0795] 4 Li, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2001316 (2020).
- [0796] 5 Zhu, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727-733, doi:10.1056/NEJMoa2001017 (2020).
- [0797] 6 Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507-513, doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7 (2020).
- [0798] 7 Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 (2020).
- [0799] 8 Chan, J. F. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514-523, doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9 (2020).
- [0800] 9 Chandrashekar, A. et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, doi:10.1126/science.abc4776 (2020).
- [0801] 10 Yu, J. et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*, doi:10.1126/science.abc6284 (2020).
- [0802] 11 Abbink, P. et al. Comparative seroprevalence and immunogenicity of six rare serotype recombinant adenovirus vaccine vectors from subgroups B and D. *J Virol* 81, 4654-4663, doi:JVI.02696-06 [pii] 10.1128/JVI.02696-06 (2007).
- [0803] 12 Alharbi, N. K. et al. ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine* 35, 3780-3788, doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.032 (2017).
- [0804] 13 Kirchdoerfer, R. N. et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 531, 118-121, doi:10.1038/nature17200 (2016).
- [0805] 14 Pallesen, J. et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, E7348-E7357, doi:10.1073/pnas.1707304114 (2017).
- [0806] 15 Wrapp, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367, 1260-1263, doi:10.1126/science.abb2507 (2020).
- [0807] 16 Yang, Z. Y. et al. A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature* 428, 561-564, doi:10.1038/nature02463 (2004).
- [0808] 17 Scobey, T. et al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 16157-16162,

doi:10.1073/pnas.1311542110 (2013).

- [0809] 18 Yount, B. et al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 12995-13000, doi:10.1073/pnas.1735582100 (2003).
- [0810] 19 Chung, A. W. et al. Dissecting Polyclonal Vaccine-Induced Humoral Immunity against HIV Using Systems Serology. *Cell* 163, 988-998, doi:10.1016/j.cell.2015.10.027 (2015).
- [0811] 20 Wolfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2196-x (2020).
- [0812] 21 Gao, Q. et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, doi:10.1126/science.abc1932 (2020).
- [0813] 22 Abbink, P. et al. Durability and correlates of vaccine protection against Zika virus in rhesus monkeys. *Sci Transl Med* 9, doi:10.1126/scitranslmed.aao4163 (2017).
- [0814] 23 Abbink, P. et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* 353, 1129-1132, doi:10.1126/science.aah6157 (2016).
- [0815] 24 Cox, F. et al. Adenoviral vector type 26 encoding Zika virus (ZIKV) M-Env antigen induces humoral and cellular immune responses and protects mice and nonhuman primates against ZIKV challenge. *PLoS ONE* 13, e0202820, doi:10.1371/journal.pone.0202820 (2018).
- [0816] 25 Barouch, D. H. et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet* 392, 232-243, doi:10.1016/S0140-6736(18)31364-3 (2018).
- [0817] 26 Barouch, D. H. et al. Protective efficacy of adenovirus/protein vaccines against SIV challenges in rhesus monkeys. *Science* 349, 320-324, doi:10.1126/science.aab3886 (2015).
- [0818] 27 Baden, L. R. et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001). *J Infect Dis* 207, 240-247, doi:10.1093/infdis/jis670 (2013).
- [0819] 28 Graham, B. S. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*, doi:10.1126/science.abb8923 (2020).
- [0820] 29 Brown, E. P. et al. Multiplexed Fc array for evaluation of antigen-specific antibody effector profiles. *J Immunol Methods* 443, 33-44, doi:10.1016/j.jim.2017.01.010 (2017).
- [0821] 30 Ackerman, M. E. et al. A robust, high-throughput assay to determine the phagocytic activity of clinical antibody samples. *J Immunol Methods* 366, 8-19, doi:10.1016/j.jim.2010.12.016 (2011).
- [0822] 31 Lu, L. L. et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell* 167, 433-443 e414, doi:10.1016/j.cell.2016.08.072 (2016).
- [0823] 32 Fischinger, S. et al. A high-throughput, bead-based, antigen-specific assay to assess the ability of antibodies to induce complement activation. *J Immunol Methods* 473, 112630, doi:10.1016/j.jim.2019.07.002 (2019).
- [0824] **실시예 12. 단일 용량 백신은 햄스터에서 2019-nCoV 중증 임상 질환을 예방한다**
- [0825] 인간의 COVID-19 질병은 종종 임상적으로 경미한 질병이지만 일부 개인은 심각한 폐렴, 호흡 부전 및 사망¹⁻⁴으로 발전한다. 햄스터⁵⁻⁷ 및 비인간 영장류⁸⁻¹⁰에서 SARS-CoV-2(2019-nCoV) 감염에 대한 연구는 일반적으로 경증의 임상 질환을 보고했으며, 전임상 SARS-CoV-2 백신 연구는 비인간 영장류에서 상부 및 하기도¹¹⁻¹³에서 바이러스 복제 감소를 증명하였다.
- [0826] 아래에서 논의되는 바와 같이, 햄스터의 고용량 비강 내 SARS-CoV-2 감염은 조직에서 높은 수준의 바이러스 복제, 광범위한 폐렴, 체중 감소 및 동물 하위 집단에서의 사망률을 포함하여 심각한 임상 질환을 초래한다. 안정화된 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질(SS-Spike-dF-PP, SEQ ID NO: 51)을 코딩하는 뉴클레오타이드(SS-Spike-dF-

PP, SEQ ID NO: 204)를 발현하는 아데노바이러스 혈청형 26(Ad26) 벡터-기반 백신은 결합 및 중화 항체 반응을 유도하고 SARS-CoV-2 유도된 체중 감소, 폐렴 및 사망률에 대해 보호한다. 이 데이터는 SARS-CoV-2 임상 질병에 대한 백신 보호를 보여준다. 이 모델은 SARS-CoV-2 백신, 치료제 및 발병기전에 대한 전임상 연구에 유용함을 입증해야한다.

[0827] **재료 및 방법**

[0828] **동물과 연구 디자인.** 생후 10-12주된 70마리의 암수 시리아 골든 햄스터(Envigo)를 무작위로 그룹에 할당했다. 모든 동물에게 Bioqual, Inc.(Rockville, MD)에 수용되었다. 동물은 S.dTM.PP(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈, SEQ ID NO: 56)를 코딩하는 뉴클레오티드(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈, SEQ ID NO: 195)를 발현하는 Ad26 벡터를 제공하였다. 또는 S.PP(SS-Spike-dF-PP, SEQ ID NO: 51)를 코딩하는 뉴클레오티드(SS-Spike-dF-PP, SEQ ID NO: 204) 또는 모의 대조군(N=10/그룹)을 투여하였다. 동물은 0주에 애쥬번트 없이 근육내 경로를 통해 10^{10} 또는 10^9 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터의 단일 면역화를 받았다. 4주에 모든 동물은 5.0×10^5 TCID₅₀ (6×10^8 VP, 5.5×10^4 PFU) 또는 5.0×10^4 TCID₅₀ (6×10^7 VP, 5.5×10^3 PFU) SARS-CoV-2 (이는 USA-WA1/2020(NR-52281로부터 1회 계대로 유래된 것이다; BEI 리소스)로 챌린지시켰다¹⁰. 바이러스는 비강(IN) 경로(각 콧구멍에 50 μ L)를 통해 100 μ L로 투여되었다. 체중을 매일 평가하였다. 모든 면역학적 및 바이러스학적 분석은 맹검으로 수행되었다. 4일째, 조직 바이러스 부하 및 병리학에 대해 동물의 하위 집단을 안락사시켰다. 모든 동물 연구는 모든 관련 지역, 주 및 연방 규정에 따라 수행되었으며 Bioqual Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)의 승인을 받았다.

[0829] **Ad26 벡터.** Ad26 벡터는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 서열의 두 가지 변이체로 작제되었다 (Wuhan/WIV04/2019; Genbank MN996528.1). 서열은 코돈 최적화 및 합성되었다. 복제 불능, E1/E3 결실된 Ad26-벡터¹⁹는 전체 Ad26 벡터 게놈과 이식유전자 발현 카세트를 포함하는 플라스미드를 사용하여 PER.C6.TetR 세포에서 생산되었다. 모의 대조군에는 Ad26-Empty 벡터가 포함되었다. 벡터를 서열화하고 사용 전에 발현에 대해 테스트하였다.

[0830] **조직 병리학 및 면역 조직 화학.** 조직을 새로 준비된 4% 파라포름알데히드에서 24시간 동안 고정하고, 70% 에탄올로 옮겨, 파라핀을 7-10일 이내에 임베딩하고, 블록을 5 μ m로 절단했다. 슬라이드를 65°C에서 30-60분 동안 구운 다음 크실렌에서 탈파라핀화하고 일련의 등급 에탄올을 통해 증류수로 재수화했다. SARS-CoV-N, Iba-1 및 CD3 IHC의 경우, 구연산염 완충액(Thermo; AP-9003-500)에서 25분 동안 증기 설정에서 압력솥을 사용하여 열 유도 에피토프 검색(HIER)을 수행한 다음, 3% 과산화수소로 처리한다. 그런 다음 슬라이드를 증류수로 행구고 단백질 차단(BioCare, BE965H)을 15분 동안 한 다음 1x 인산염 완충 식염수로 행군다. 1차 토끼 항-SARS-CoV-핵 단백질 항체(Novus; NB100-56576 1:500 또는 1:1000으로), 토끼 항-Iba-1 항체(Wako; 019-19741 1:500으로), 또는 토끼 항-CD3 (Dako; A0452 1:300으로)을 30분 동안 적용한 다음 토끼 Mach-2 HRP-Polymer(BioCare; RHRP520L)를 30분 동안 적용하고, 이어서 헤마톡실린으로 대조염색한 다음 0.25% 암모니아수를 사용하여 블루잉했다. SARS-CoV-N, Iba-1 및 CD3에 대한 라벨링은 Biogenex i6000 Autostainer(v3.02)에서 수행되었다. 일부 경우에, CD3, Iba-1 및 ACE-2 염색은 1:400에서 CD3(Thermo Cat. No. RM-9107-S; 클론 SP7), 1:500에서 Iba-1(BioCare Cat. CP290A, 폴리클로날), 또는 ACE-2(Abcam, ab108252) (이들 모두 Rabbit Polink-1 HRP(GBI Labs Cat. No. D13-110)를 사용하여 검출된다)으로 수행되었다. 호중구(MPO) 및 유형 1 IFN 반응(Mx1)은 Rabbit Polink-1 HRP를 사용하여 1:1000 검출에서 MPO(Dako Cat. No. A0398; 폴리클로날), 및 Mouse Polink-2 HRP(GBI Labs Cat. No. D37-110)를 사용하여 1:1000 검출에서 Mx1(EMD Millipore Cat. No. MABF938; 클론 M143/CL143)으로 수행하였다. CD3, Iba-1, MPO 및 Mx1 IHC에 대한 염색은 Biocare IntelliPATH 자동 염색기를 사용하여 이전에 설명한 대로 수행되었으며, 모든 항체는 실온에서 1시간 동안 배양되었다. 조직 병리학은 2명의 수의병리학자에 의해 독립적으로 평가되었다.

[0831] **RNASCOPE® 제자리 혼성화.** RNASCOPE® 제자리 혼성화는 포지티브 센스 바이러스 RNA를 표적으로하는 SARS-CoV2 항센스 특이적 프로브 v-nCoV2019-S(ACD 카탈로그 번호 848561) 및 음성 센스 게놈 바이러스 RNA를 표적으로하는 SARS-CoV2 센스 특이적 프로브 v-nCoV2019-orf1ab-sense(ACD 카탈로그 번호 859151)를 사용하여 이전에 설명된 대로 수행되었다. 간단히 말해서, 슬라이드를 자일렌에서 탈파라핀화하고 일련의 등급 에탄올을 통해 증류수로 재수화한 후 ACD P2 회수 완충액(ACD Cat. No. 322000)에서 95-98°C에서 30분 동안 회수한 후 처리하고, 이어서 프로테아제 III(ACD Cat. No. 322337)를 사용하여 40°C에서 20분 동안 PBS에 1:10으로 희석했다. 그런

다음 슬라이드를 실온에서 10분 동안 PBS 중 3% H₂O₂ 와 함께 인큐베이션했다. 혼성화 전에, 프로브 스톱을 마이 크로원심분리기를 사용하여 10분 동안 13,000rpm에서 원심분리한 다음, 프로브 희석제(ACD 카탈로그 번호 300041)에서 1:2로 희석하여 프로브 응집 조직 인공물을 감소시켰다. 슬라이드는 RNASCOPE® 2.5 HD 검출 시약-RED(ACD 카탈로그 번호 322360)를 사용하여 개발되었다.

[0832] **정량적 이미지 분석.** 정량적 이미지 분석은 각 동물의 적어도 하나의 폐엽 단면에 대해 HALO 소프트웨어 (v2.3.2089.27 또는 v3.0.311.405; Indica Labs)를 사용하여 수행되었다. >1 단면을 사용할 수 있는 경우, 각 폐엽을 개별 데이터 포인트로 정량화했다. SARS-CoV-N의 경우 Multiplex IHC v2.3.4 알고리즘을 산성 헤마틴에 대한 제외 스크리닝과 함께 사용하여 SAR-N 단백질 양성 세포의 비율을 총 세포 수의 비율로 결정했다. Iba-1의 경우 Multiplex IHC v2.3.4 알고리즘이 정량에 사용되었다. SARS-CoV-2 RNASCOPE® ISH 및 Mx1 정량화의 경우, Area Quantification v2.1.3 모듈을 사용하여 총 SARS-CoV-2 항센스 또는 센스 프로브, 또는 Mx1 단백질의 백 분율을 전체 조직 면적의 비율로 결정했다. MPO(호중구) 및 CD3+ 세포 정량화를 위해 슬라이드에 주석을 달아 혈관(>5mm²), 기관지, 세기관지, 연골 및 결합 조직을 제외하고; 이어서, Cytonuclear v1.6 모듈을 사용하여 MPO+ 또는 CD3+ 세포를 검출 하고 Area Quantification v2.1.3 모듈을 실행하여 결정된 총 폐포 조직의 비율 (PMNs/mm²)로 계산했다. 모든 경우에 주석이 정확한지 확인하기 위해 각 샘플에서 모든 이미지를 수동으로 검사 했다.

[0833] **서브게놈 mRNA 분석.** SARS-CoV-2 E 유전자 서브게놈 mRNA(sgmRNA)는 이전에 설명된^{10,11,23}과 같이 프라이머와 프로브를 사용하여 RT-PCR에 의해 평가되었다. 간단히 말해서, QIAcube HT(Qiagen) 및 RNeasy 96 QIAcube HT Kit(Qiagen)를 사용하여 여러 해부학적 부위의 조직 균질물에서 전체 RNA를 추출했다. pcDNA3.1 발현 플라스미 드에 클로닝하여 SARS-CoV-2 E 유전자 sgmRNA를 사용하여 표준 곡선을 생성했고; 이 삽입물은 AmpliCap-Max T7 High Yield Message Maker Kit(Cellscript)를 사용하여 전사되었다. RT-PCR에 앞서, 켈린지된 동물 또는 표준 물에서 수집된 샘플을 제조업체의 지침에 따라 Superscript III VIL0(Invitrogen)를 사용하여 역전사했다. Taqman 맞춤형 유전자 발현 분석(ThermoFisher Scientific)은 E 유전자 sgmRNA를 표적으로하는 서열을 사용하 여 설계되었다. 반응은 제조사의 사양에 따라 QuantStudio 6 및 7 Flex Real-Time PCR Systems(Applied Biosystems)에서 수행되었다. 표준 곡선을 사용하여 조직 그래프 sgmRNA 복사체를 계산했다. 정량적 분석 감도 는 100개 복사체였다.

[0834] **ELISA.** RBD 특이적 결합 항체는^{10,11}에 설명된 대로 본질적으로 ELISA에 의해 평가되었다. 간단히 말해서, 96웰 플레이트를 1X DPBS에서 1µg/mL SARS-CoV-2 RBD 단백질(Aaron Schmidt, MassCPR) 또는 1µg/mL SARS-CoV-2 스 파이크(S) 단백질(Sino Biological)로 코팅하고 4°C에서 밤새 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액(1X DPBS 중 0.05% Tween20)으로 1회 세척하고 실온에서 2-3시간 동안 350µL 카제인 블록/웰로 차단했다. 인큐베이션 후, 블록 용액을 버리고 플레이트를 블로팅하여 건조시켰다. 카제인 블록 내 열 불활성화 된 혈청의 3배 연속 희석액을 웰에 첨가하여, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고 플레이트를 3회 세척한 다음 카제인 블록 중 0.1µg/mL의 항햄스터 IgG HRP(Southern Biotech)와 함께 실온의 어둠 속에서 인큐 베이션시킨다. 플레이트를 3회 세척한 다음, SERACARE® KPL TMB SUREBLUE® Start 용액 100µL를 각 웰에 첨 가하고; 플레이트 현상은 웰당 100µL SERACARE® KPL TMB Stop 솔루션을 추가하여 중단시켰다. 450nm에서의 흡 광도는 VERSAMAXTM 또는 OMEGA® 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. ELISA 종말점 역가는 배경보 다 2배 높은 흡광도를 생성하는 가장 높은 상호(reciprocal) 혈청 희석액으로 정의되었다.

[0835] **슈도바이러스 중화 분석.** 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 SARS-CoV-2 슈도바이러스는 이전^{10,11,21}에 설명 한 것과 유사한 접근 방식으로 생성되었다. 간단히 말해서, 패키징 작제물 psPAX2(AIDS Resource and Reagent Program), 루시퍼라제 리포터 플라스미드 pLenti-CMV Puro-Luc(Addgene), 및 pcDNA3.1-SARS CoV-2 S ΔCT를 발 현하는 스파이크 단백질을 리포펙타민 2000(ThermoFisher)에 의해 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 유사형 바이러스를 함유하는 상등액을 형질감염 후 48시간에 수집하고; 유사형 바이러스는 0.45µm 필터로 여과하여 정 제했다. 백신접종된 동물로부터의 항혈청의 중화 활성을 결정하기 위해, HEK293T-hACE2 세포를 1.75 x 10⁴ 세포 /웰의 밀도로 96개-웰 조직 배양 플레이트에 밤새 접종하였다. 열 불활성화 혈청 샘플의 3배 연속 희석물을 준 비하고 50 µL의 슈도바이러스와 혼합했다. 혼합물을 HEK293T-hACE2 세포에 첨가하기 전에 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다 감염 48시간 후, 세포는 제조사의 지침에 따라 STEADY-GLO® Luciferase Assay(Promega)에 용해시켰다. SARS-CoV-2 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으

로 정의되었다.

[0836] **Luminex.** 항원 특이적 항체 역가의 상대적인 양을 검출하기 위해, 맞춤형 Luminex 분석을 이전에 설명한 대로²⁵ 수행했다. 이로써, 형광 표지된 미소구체(Luminex)는 스파이크 단백질(S)(Eric Fischer, Dana Farber Cancer Institute), S1 및 S2(Sino Biological), 뿐만 아니라 수용체 결합 도메인(RBD)(Aaron Schmidt, Ragon Institute)을 포함하는 SARS-CoV-2 항원에 EDC(Thermo Scientific) 및 Sulfo-NHS(Thermo Scientific)를 통한 공유 N-히드록시숙신이미드(NHS)-에스테르 결합 연결을 통해 커플링시켰다. 영역당 1.2×10^3 개의 비드 및 항원을 384개-웰 플레이트(Greiner)에 첨가하고 희석된 혈청(IgG2a, IgG3, IgM의 경우 1:90, 전체 IgG 및 Fc 수용체 결합 분석의 경우 1:500)과 함께 4°C에 900rpm으로 진탕하면서 16시간 동안 인큐베이션했다. 면역 복합체의 형성 후, 마이크로스피어는 자동화 플레이트 세척기(Tecan)를 사용하여 0.1% BSA 및 0.05% Tween-20(Luminex 분석 완충액)에서 3회 세척하였다. PE-표지된 염소 항-마우스 IgG, IgG2a, IgG3 및 IgM 검출 항체(서던 바이오텍)를 Luminex 분석 완충액에서 0.65ug/mL로 희석하고 900rpm에서 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 비드와 함께 인큐베이션했다. 유사하게, Fc-수용체 결합 프로파일의 경우, 재조합 마우스 Fc γ R2, Fc γ R3 및 Fc γ R4(Duke Protein Production Facility)를 비오티화(Thermo Scientific)하고 샘플에 첨가하기 전에 10분 동안 스트렙타 비딘-PE에 접합시켰다(서던 바이오텍). 이 마우스 항체와 단백질은 햄스터와 교차 반응한다. 그런 다음 코팅된 비드를 세척하고 로봇 팔이 부착된(PAA) 유세포 분석기, iQue(Intellicyt)에서 판독했다. 이벤트는 각 비드 영역에서 게이트되며, 비드 양성 이벤트에 대한 PE의 형광 중앙값이 보고되었다. 샘플은 각 2차 검출제당 중복으로 실행되었다.

[0837] **항체 의존적 보체 침착(ADCD).** ADCD 분석은 이전에 설명한 대로²⁶ 수행되었다. 간단히 말해서, SARS-CoV-2 S 및 RBD를 비오티화(Thermo Fisher)하고 37°C에서 2시간 동안 1 μ m 적색 형광성 뉴트라비딘-비드(Thermo Fisher)에 커플링한 후 과량의 항원을 세척해 버렸다. 면역 복합체 형성을 위해 1.82×10^8 항원 코팅된 비드를 96개-웰 둥근 바닥 플레이트의 각 웰에 첨가하고 1:10 희석된 샘플과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 동결건조된 기니피그 보체를 제조업체의 지침(Cedarlane)에 따라 물로 재구성하고 Mg²⁺ 및 Ca²⁺(GVB⁺⁺, Boston BioProducts)를 포함하는 젤라틴 베로날 완충액에 웰당 4 μ L를 37°C에서 20분 동안 면역 복합체에 첨가했다. 면역 복합체를 PBS 중의 15mM EDTA로 세척하고, 기니피그 보체 C3(MpBio)에 대한 플루오레세인-접합 염소 IgG 분획을 첨가하였다. s염색 후, 샘플을 4% 파라포름알데히드(PFA)로 고정하고 로봇 팔(PAA)을 사용하여 유세포 분석(Intellicyt, iQue Screener plus)을 통해 샘플 수집을 수행했다. 모든 이벤트는 단일 세포 및 비드 양성 이벤트에 대해 게이트되었으며 C3 양성 이벤트의 중앙값이 보고된다. 모든 샘플은 별도의 날에 이중으로 실행되었다.

[0838] **통계 분석.** 면역학, 바이러스학 및 체중 데이터의 분석은 GraphPad Prism 8.4.2(GraphPad Software)를 사용하여 수행되었다. 그룹 간의 데이터 비교는 양측 Mann-Whitney 검정을 사용하여 수행되었다. 사망률은 양측 Fisher의 정확한 테스트로 평가되었다. 상관 관계는 양측 Spearman 순위 상관 테스트에 의해 평가되었다. 0.05 미만의 P-값은 유의한 것으로 간주되었다. 모든 시스템 혈청학 데이터는 로그₁₀로 변환되었다. 레이더 플롯의 경우 각 항체 기능은 그룹 내 중앙값을 사용하기 전에 그룹 전체에서 최소값이 0이고 최대값이 1이 되도록 정규화되었다. 다변량 프로파일을 비교하기 위해 R 패키지 'ropls'를 사용하여 주성분 분석(PCA)을 구성했다. 히트맵의 시각화를 위해 z 점수 기능의 S.dTM.PP 및 S.PP 그룹 평균의 차이가 표시되었다. 히트맵에서 의미를 나타내기 위해 Benjamini-Hochberg 보정을 사용하여 행 내의 다중 비교를 수정했다.

[0839] **결과 및 논의**

[0840] SARS-CoV-2는 인간이 아닌 영장류⁸⁻¹⁰, 햄스터⁵⁻⁷, 흰 족제비¹⁴⁻¹⁶, hACE2 형질전환 마우스^{17,18} 및 기타 종¹⁰을 감염시킬 수 있지만, 이러한 모델의 임상 질병은 일반적으로 경미하다. 중증 폐렴 모델은 SARS-CoV-2 백신의 전임상 평가 및 기타 대응책에 유용할 것이다. 사람의 SARS-CoV-2 감염은 중증 임상 질환, 호흡 부전 및 사망으로 이어질 수 있기 때문이다¹⁻⁴. 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 감염의 임상 및 바이러스학적 특성을 평가하고 이 엄격한 모델에서 안정화된 SARS-CoV-2 스파이크(S)를 코딩하는 Ad26 벡터 기반 백신¹⁹의 보호 효능을 평가했다.

[0841] 20마리의 시리아 골든 햄스터(생후 10-12주)에 비강 경로를 통해 5×10^4 TCID₅₀ (N=4, 저용량) 또는 5×10^5 TCID₅₀ (N=16, 고용량) SARS-CoV-2를 접종했다. 고용량 그룹에서, 2일째에 4마리의 동물을 부검하고 4일째에 조직 바이

러스 부하 및 조직병리학에 대해 4마리의 동물을 부검하고, 나머지 8마리의 동물을 종방향으로 추적하였다. 남아 있는 모든 동물을 14일에 부검했다. 저용량 그룹에서 햄스터는 6일까지 체중 중앙값 14.7%를 잃었지만 14일까지 완전히 회복되었으며(도 55A-B), 이는 이전 연구⁵⁻⁷와 일치한다. 고용량 그룹에서 햄스터는 6일까지 체중의 중앙값이 19.9% 감소했다. 종단적으로 추적된 이 그룹의 8마리 동물 중 4마리는 6일째에 20% 초과 체중 감소 및 호흡 곤란의 IACUC 인도적 안락사 기준을 충족했고, 2마리의 추가 동물이 7일째에 이러한 기준을 충족했다. 나머지 2마리는 14일째에 회복되었다. 이 데이터는 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 감염이 심각한 체중 감소 및 부분 사망을 초래했음을 보여준다.

[0842] 고용량 SARS-CoV-2를 투여받고 2일째 부검된 4마리 동물, 4일째 부검된 4마리 동물, 및 6-7일째 안락사 기준을 충족한 동물 6마리 중 5마리에서 조직 바이러스 부하를 평가했다(도 55C). 폐 조직에서 10^{12} RNA 복사체/g 및 비강 및 기관에서 10^8 - 10^9 RNA 복사체/g의 2일째에 높은 중앙값 조직 바이러스 부하가 관찰되었으며, 위장관, 뇌, 비장, 간 및 신장에서 중앙값은 10^5 - 10^8 RNA 복사체/g이었는데, 이는 파종 감염의 지표이다. 6-7일째까지, 조직 바이러스 부하는 지속적인 체중 감소에도 불구하고 약 2 로그 더 낮았다.

[0843] 고용량 SARS-CoV-2에 감염된 햄스터는 2일(N=4), 4일(N=4), 6-7일(N=6), 및 14일(N=2)에 조직병리학으로 평가되었다. 감염은 비갑개(도 56A) 및 세기관지 상피의 현저한 염증성 침윤 및 다초점 상피 괴사와 관련되어, 퇴행성 호중구 및 내강의 세포 과편을 초래했다(도 56B). 주변 혈관의 내피는 내피에 대한 단핵 세포의 부착 및 혈관 벽 내에서 이동하는 것과 반응성인데, 이는 내피염의 지표이다(도 56B). SARS-CoV-2 감염 후 이르면 2일째에 폐 실질의 30-60%에 영향을 미치는 폐 경화를 특징으로하는 중등도 내지 중증의 다초점 간질성 폐렴이 있었다(도 56C). 염증성 침윤물은 다량의 대식세포와 림프구가 적은 호중구로 구성되어 있다. 비갑개 상피(도 56D) 및 세기관지 상피 세포(도 56E)는 염증 및 괴사 영역에서 면역조직화학(IHC)에 의해 SARS 뉴클레오캡시드 단백질(SARS-CoV-N)에 대해 강력하게 양성이었다. SARS-CoV-N IHC는 또한 대식세포와 형태학적으로 일치하는 폐포 중격 및 간질 단핵 세포의 국소적으로 광범위한 염색을 나타내었다(도 56F). 유사하게, 실질적인 SARS-CoV-2 바이러스 RNA(vRNA)는 염증 부위의 세기관지 상피 및 폐 간질에서 관찰되었다(도 56G-H).

[0844] 폐에서 SARS-CoV-2 vRNA 및 SARS-CoV-N 단백질 발현의 수준은 2일에 가장 높았고 4일에 감소했으며, 최소 vRNA 및 SARS-CoV-N 단백질이 7일까지 검출되었다(도 57A-57B). 폐렴은 CD3+ T 림프구 뿐만 아니라 폐 간질에서 Iba-1+ 대식세포의 큰 염증성 침윤을 특징으로 한다(도 56I-56J). 수많은 생존 및 퇴행성 호중구가 폐 전체에 걸쳐, 특히 괴사 영역에서 검출되었고, 폐 전체에 걸쳐 호중구 골수괴소시다제(MPO)가 높게 발현되었다(도 56K). 인터페론 유도성 유전자 산물인 MX1의 확산 발현이 또한 폐에서 검출되었다(도 56L). SARS-CoV-2 vRNA 및 SARS-CoV-N 검출의 역학(kinetics of SARS-CoV-2)이 2일째에 최고조에 달한 것과는 대조적으로, 이러한 염증 마커는 7일째에 최고조에 달했으며(도 57C-57F), 최대 체중 감소 및 사망률과 일치한다(도 55A-55B). RNASCOPE®에 의한 폐에서 vRNA의 검출은 음성 항센스 vRNA(도 58A-58E)뿐만 아니라 중첩된 포지티브 센스 vRNA(도 58F-58J)도 검출되었기 때문에 바이러스 접종물을 단순히 반영한 것이 아니다. 첼린지 후 2일차부터 7일차까지 위치와 패턴에서, SARS-CoV-2 vRNA 발현(항센스 및 센스 모두)은 강력한 ACE2 수용체 발현과 함께 폐에 존재하였다(도 58K-58O).

[0845] 전신 vRNA는 또한 뇌간, 위장관 및 심근을 포함하는 원위 조직에서 검출되었다(도 59A-59F). 최소의 SARS-CoV-N 염색에도 불구하고 대식세포 및 림프구에 의한 현저한 내피염 및 혈관주위 염증이 이들 조직에서 관찰되었다(도 59G-59J). 국소 림프구성 심근염이 한 동물에서 관찰되었고 vRNA의 존재에 상응하였다(도 59K-59L). 바이러스 검출의 다른 부위는 폐의 혈전(도 60A-60C) 및 비갑개 골수(도 60D-60F)의 말초 혈액 단핵 세포를 포함하였다.

[0846] (i) 폴돈 삼량체화 도메인이 있는 가용성 엑토도메인을 반영하는 막형단 영역 및 세포질 꼬리가 결실된 SARS-CoV-2 스파이크(S)(S.dTM.PP(SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈) 또는 (ii) 전장 S(S.PP(Ad26 SS-Spike-dF-PP)) (둘 다 퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 2개의 프롤린 안정화 돌연변이를 갖는다)²⁰ (도 2) 61A)를 코딩하는 재조합, 복제 불능 Ad26 벡터가 생성되었다. 붉은털원숭이의 SARS-CoV-2 첼린지에 대한 이 백신의 면역원성과 보호 효능이 최근에 보고되었다¹³.

[0847] 50마리의 시리아 골든 햄스터를 S.dTM.PP 또는 S.PP(N=10/그룹)을 코딩하는 10^{10} 또는 10^9 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터 또는 모의 대조군(N=10)으로 면역화했다. 동물은 0주차에 근육내 경로에 의해 단일 백신 접종을 받았다. 2주 및 4주에 모든 동물에서 수용체 결합 도메인(RBD)-특이적 결합 항체는 ELISA^{10,11} (도 61B)에 의해 관찰되

있고 중화 항체(NAb)는 슈도바이러스 중화 검정에 의해 관찰되었다^{10, 11, 21}(도 61C). 4주에, Ad26-S.PP는 Ad26-S.dTM.PP(Ad26 SS-S.Ecto-dF-PP-폴돈)(1014, 1185)와 비교하여 4.0-4.7배 더 높은 중앙 ELISA 역가(4470, 4757)를 유도했다(도 61B; $P<0.0001$, 양면 Mann-Whitney 검정). 유사하게, Ad26-S.PP는 Ad26-S.dTM.PP(139, 211)에 비해 1.8-2.6배 더 높은 중앙값 NAb IC50 역가(359, 375)를 유도했다($P<0.05$, 양면 Mann-Whitney 검정). 각 벡터에 대해, 테스트된 2가지 용량은 비슷한 것으로 나타났다. ELISA 및 NAb 데이터는 2주차 및 4주차 모두에서 상관관계가 있었다(각각 $R=0.7074$, $P<0.0001$ 및 $R=0.7849$, $P<0.0001$, 양측 Spearman 순위-상관관계 테스트; 도 62A).

[0848] S-특이적 및 RBD-특이적 항체 반응은 시스템 혈청학²²에 의해 4주차에 백신 접종된 동물에서 특성화되었다. IgG, IgG2a, IgG3, IgM, Fc-수용체 FcR γ 2, FcR γ 3, 및 FcR γ 4, 및 항체-의존성 보체 침착(ADCC) 반응을 평가하였다(도 61D-F). Ad26.S.dTM.PP와 비교하여 Ad26-S.PP에서 더 높고 더 일관된 반응이 관찰되었으며(도 61D, 61F), 이들 항체 특징의 주성분 분석은 이들 두 백신이 별개의 프로파일을 갖는다는 것을 확인시켜 주었다(도 61, 61E).

[0849] 4주차에, 모든 동물에게 비강 경로를 통해 5×10^5 TCID₅₀ SARS-CoV-2를 챌린지시켰다. 각 그룹의 3마리 동물은 조직 바이러스 부하 및 조직 병리학에 대해 4일째에 부검되었고, 각 그룹의 나머지 7마리 동물은 14일째까지 추적되었다. 모의 대조군의 햄스터는 7일째까지 체중의 중앙값 19.6%를 잃었고, 중방향으로 추적된 동물의 43%(7마리 중 3마리)가 6-7일째에 안락사 기준을 충족시켰다(도 63A-63B). Ad26-S.dTM.PP 백신 접종 동물은 체중 중앙값 8.7%를 잃었고, Ad26-S.PP 백신 접종 동물은 체중 중앙값 4.0%를 잃었다(도 63A-63B). 최대 체중 감소 퍼센트는 모의 대조군과 비교하여 백신 접종된 그룹 모두에서 현저하게 더 낮았고($P<0.0001$, 양면 Mann-Whitney 검정; 도 63C), Ad26-S.PP를 받은 동물은 Ad26.S.dTM.PP를 받은 동물보다 체중 감소가 더 적은 것으로 나타났다($P<0.0001$, 양면 Mann-Whitney 검정; 도 63C). 두 백신 모두 모의 대조군과 비교하여 인도적 안락사 기준을 충족하는 것으로 정의된 사망률에 대해 보호되었다($P=0.02$, 양면 Fisher의 정확한 테스트; 도 62B). 2개의 햄스터 실험의 결합된 분석은 두 백신이 모두 사망률에 대해 효과적으로 보호되었음을 확인시켜주었다($P=0.007$, 양측 피셔의 정확한 검정; 도 62C). 2주차($R=-0.8992$, $P<0.0001$) 및 4주차($R=-0.9344$, $P<0.0001$)에서의 ELISA 반응은 최대 체중 감소 퍼센트와 역의 상관관계가 있었다(도 64A). 2주차($R=-0.7380$, $P<0.0001$) 및 4주차($R=-0.8075$, $P<0.0001$)에서의 NAb 반응은 또한 최대 체중 감소 퍼센트와 역의 상관관계가 있었다(도 64B).

[0850] 조직 바이러스 부하는 4일째에 부검된 동물의 하위 집합에서, 14일째에 나머지 생존 동물에 대해 평가되었다. 고용량 SARS-CoV-2 챌린지 후 4일째에 서브게놈 RNA RT-PCR에 의해 모든 동물의 조직에서 바이러스가 검출되었는데, 이는 복제 바이러스^{10,23}를 측정하는 것으로 여겨진다(도 65A). 폐 조직의 중간 바이러스 부하는 Ad26-S.dTM.PP 백신 접종 동물의 10^8 RNA 복사체/g 및 Ad26-S.PP 백신을 접종한 동물의 10^6 RNA 복사체/g에 비해 모의 대조군에서 대략 10^{12} RNA 복사체/g이었다. 14일까지, 바이러스는 생존한 모의 대조군의 폐 및 콧구멍에서 여전히 검출되었지만, Ad26-S.dTM.PP 백신 접종된 동물에서는 소수에서만 관찰되었고 Ad26-S.PP 백신 접종된 동물에서는 관찰되지 않았다(도 65B).

[0851] 2주차($R=-0.8133$, $P=0.0004$) 및 4주차($R=-0.9288$, $P<0.0001$)에서의 ELISA 반응은 4일차의 폐 바이러스 부하(도 66A), 및 2주차($R=-0.7469$, $P=0.0020$) 및 4주차($R=-0.6004$, $P=0.0199$)의 NAb 반응은 4일차에 폐 바이러스 부하와 역 상관관계를 보였다(도 66B). ELISA 및 NAb 반응은 또한 비갑개에서 바이러스 부하와 역 상관관계를 보였다(도 66c, d). 면역 상관관계에 대한 심층 분석은 다중 항체 특성이 체중 감소 및 조직 바이러스 부하와 반비례하는 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다(도 67A)

[0852] 백신접종된 동물은 또한 챌린지 후 4일째에 모의 대조군과 비교하여 감소된 병리를 나타냈다(도 68). Ad26-S.PP 백신을 접종한 동물은 바이러스 간질성 폐렴, 세기관지 상피의 파괴 또는 CD3+ T 림프구 및 대식세포의 세기관지주위 응집체의 증거가 최소 또는 전혀 없는 것으로 나타났다. 모의 대조군과 비교하여 Ad26-S.dTM.PP 및 Ad26-S.PP 백신 접종 햄스터에서 SARS-CoV-2 vRNA가 유의하게 감소한 모든 폐엽에서 조직구 및 호중구 염증 침윤물이 현저히 감소했다($P=0.004$ 및 $P=0.004$, 각각 양면 Mann-Whitney 검정, 도 63D).

[0853] 생존한 모의 대조군은 챌린지 후 14일까지 강력한 결합 및 중화 항체 반응을 발생시켰다(도 67B). 백신접종된 동물은 또한 챌린지 후 더 높은 ELISA 및 NAb 반응을 나타냈고(도 67B), 이는 고용량 SARS-CoV-2 챌린지 후 이들 동물에서 낮고 일시적인 수준의 바이러스 복제를 나타내는 조직 바이러스 부하와 일치한다.

- [0854] 이 연구에서 전장 융합전 안정화 S 면역원(S.PP)을 코딩하는 Ad26 벡터의 단일 면역은 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 챌린지 후 심각한 임상 질병으로부터 보호하는 것으로 입증되었다. 모의 대조군은 현저한 체중 감소, 심각한 폐렴 및 부분 사망률을 보여주었다. 대조적으로, 백신을 접종한 동물은 최소한의 체중 감소와 폐렴을 보였고 사망률은 없었다. 백신 유도 결합 및 중화 항체 반응은 상부 및 하부 호흡기관에서 감소된 바이러스 복제뿐만 아니라 임상 질환에 대한 보호와 상관관계가 있었다.
- [0855] 상기 모델에서의 임상 질환의 이런 심화도는 햄스터⁵⁻⁷ 및 기타 종^{8-10,14-18}에서 SARS-CoV-2 감염과 관련된 이전 연구와 대조된다. 햄스터는 인간 ACE2 수용체⁵와 상동성으로 인해 SARS-CoV-2에 대한 관대한 모델이며, 햄스터 간의 전염이 보고된 바 있다⁶. 동물의 나이, 동물 기원, 및 챌린지 스톱과 같은 임상 질환의 범위에 영향을 미칠 수 있는 생물학적 요인이 엄격하게 연구되어야 하지만 높은 시험 투여량은 본 연구에서 광범위한 임상 질환을 초래했다.
- [0856] 비인간 영장류에 대한 SARS-CoV-2 백신 연구는 현재까지 상부 및 하부 호흡기관에서 감염에 대한 보호 또는 바이러스 복제 감소를 입증해야 한다^{11,12}. Ad26-S.PP의 단일 면역은 붉은털 원숭이¹³에서 SARS-CoV-2 챌린지에 대해 완전하거나 거의 완전한 보호를 제공하는 것으로 최근 보고되었다. 그러나, 인간이 아닌 영장류의 SARS-CoV-2 감염은 심각한 임상 질환이나 사망을 초래하지 않는다⁸⁻¹⁰. 바이러스 복제에 대한 보호가 반드시 심각한 질병에 대한 보호를 의미하지는 않기 때문에 심각한 질병 모델은 현재의 비인간 영장류 챌린지 모델을 보완하는 데 유용하다. 실제로, 본 연구에서 햄스터의 조직병리학적 분석에서, 폐의 바이러스 부하는 2일째부터 7일째까지 감소한 반면, 염증 마커는 이 기간 동안 계속 증가했으며 지속적인 체중 감소와 상관관계가 있었다. 이러한 데이터는 햄스터의 진행성 임상 질병이 주로 염증 과정이며 감염에 의해 유발되지만 바이러스 복제가 감소하더라도 계속 증가한다는 것을 시사한다.
- [0857] 인간의 COVID-19는 심각한 임상 질환으로 진행될 수 있기 때문에 전임상 모델에서 SARS-CoV-2 백신 후보를 테스트하여 전격성 폐렴 및 사망률을 포함한 심각한 임상 질환을 반복하는 것이 중요하다. 여기에 설명된 고용량 햄스터 모델은 이러한 기준 중 많은 부분을 달성하므로 특히 심각한 질병의 발병기전과 관련하여 인간 질병 및 치료에 유용한 모델을 나타낸다. 이 모델에서 임상 질병의 주요 징후는 특정 hACE2 형질전환 마우스 모델²⁴에서 보고된 뇌염보다는 심각한 폐렴이었다. 더욱이, 결합 및 중화 항체 반응은 보호와 상관관계가 있었다.
- [0858] 요약하면, 이러한 데이터는 Ad26-S.PP의 단일 면역화가 인간의 질병 발달 및 진행과 매우 유사한 동물 모델에서 고용량 SARS-CoV-2 감염 후 심각한 임상 질병에 대한 강력한 보호를 제공한다는 것을 보여준다. 중증 SARS-CoV-2 폐렴 및 사망률에 대한 이러한 백신 보호는 이전에 보고된 적이 없다. Ad26.COV2.S라고도하는 Ad26-S.PP는 현재 임상 시험에서 평가되고 있다. 이 햄스터 중증 질환 모델은 SARS-CoV-2 백신, 치료제 및 기타 대응책의 테스트에도 사용할 수 있다.
- [0859] **참고문헌**
- [0860] 1 Li, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2001316 (2020).
- [0861] 2 Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727-733, doi:10.1056/NEJMoa2001017 (2020).
- [0862] 3 Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507-513, doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7 (2020).
- [0863] 4 Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 (2020).
- [0864] 5 Chan, J. F. *et al.* Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciaa325 (2020).
- [0865] 6 Sia, S. F. *et al.* Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2342-5 (2020).

- [0866] 7 Imai, M. *et al.* Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 16587-16595, doi:10.1073/pnas.2009799117 (2020).
- [0867] 8 Munster, V. J. *et al.* Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2324-7 (2020).
- [0868] 9 Rockx, B. *et al.* Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*, doi:10.1126/science.abb7314 (2020).
- [0869] 10 Chandrashekar, A. *et al.* SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, doi:10.1126/science.abc4776 (2020).
- [0870] 11 Yu, J. *et al.* DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*, doi:10.1126/science.abc6284 (2020).
- [0871] 12 Gao, Q. *et al.* Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, doi:10.1126/science.abc1932 (2020).
- [0872] 13 Mercado, N. B. *et al.* Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2607-z (2020).
- [0873] 14 Blanco-Melo, D. *et al.* Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 181, 1036-1045 e1039, doi:10.1016/j.cell.2020.04.026 (2020).
- [0874] 15 Kim, Y. I. *et al.* Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe* 27, 704-709 e702, doi:10.1016/j.chom.2020.03.023 (2020).
- [0875] 16 Shi, J. *et al.* Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 368, 1016-1020, doi:10.1126/science.abb7015 (2020).
- [0876] 17 Bao, L. *et al.* The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2312-y (2020).
- [0877] 18 Sun, S. H. *et al.* A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis. *Cell Host Microbe* 28, 124-133 e124, doi:10.1016/j.chom.2020.05.020 (2020).
- [0878] 19 Abbink, P. *et al.* Comparative seroprevalence and immunogenicity of six rare serotype recombinant adenovirus vaccine vectors from subgroups B and D. *J Virol* 81, 4654-4663, doi:JVI.02696-06 [pii] 10.1128/JVI.02696-06 (2007).
- [0879] 20 Wrapp, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367, 1260-1263, doi:10.1126/science.abb2507 (2020).
- [0880] 21 Yang, Z. Y. *et al.* A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature* 428, 561-564, doi:10.1038/nature02463 (2004).
- [0881] 22 Chung, A. W. *et al.* Dissecting Polyclonal Vaccine-Induced Humoral Immunity against HIV Using Systems Serology. *Cell* 163, 988-998, doi:10.1016/j.cell.2015.10.027 (2015).
- [0882] 23 Wolfel, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2196-x (2020).
- [0883] 24 Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M. & Perlman, S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 82, 7264-7275, doi:10.1128/JVI.00737-08 (2008).
- [0884] 25 Brown, E. P. *et al.* High-throughput, multiplexed IgG subclassing of antigen-specific antibodies from clinical samples. *J Immunol Methods* 386, 117-123, doi:10.1016/j.jim.2012.09.007 (2012).
- [0885] 26 Fischinger, S. *et al.* A high-throughput, bead-based, antigen-specific assay to assess the ability of antibodies to induce complement activation. *J Immunol Methods* 473, 112630,

doi:10.1016/j.jim.2019.07.002 (2019).

실시예 13. 항원 디자인

전장 우한-CoV S 단백질의 서열을 기반으로하는 여러 항원이 설계되었으며, 그 중 일부는 도 69에 개략적으로 도시되어 있다. 모든 서열은 SARS-CoV-2 Spike 전장 단백질(YP_009724390.1 - SEQ ID NO: 29)을 기반으로 했다.

다른 항원의 경우, COR200006, 200007 및 200008의 천연 야생형 시그널 펩타이드, tPA 시그널 펩티드(COR200009, 200010 및 200011) 또는 키메라 리더 서열(COR200018)과 같은 다른 시그널 펩티드/리더 서열이 사용되었다.

또한, 일부 작제물은 야생형 퓨린 절단 부위(wt)(즉, 200006, 200009 및 200018)를 포함하고 일부 작제물(즉, 200007, 200008, 200010 및 200011)에서 퓨린 절단 부위를 변경하여 퓨린을 제거했다. 퓨린 부위 아미노산 서열 RRAR(wt)(SEQ ID NO: 90 및 224)을 SRAG(dFur)(SEQ IN NO: 225)로, 즉, R682S 및 R685G 돌연변이를 도입함으로써(여기서 아미노산 위치의 넘버링은 안정성 및 발현을 최적화하기 위해 아미노산 서열 YP_009724390 - SEQ ID NO: 29)의 넘버링에 따른다.

일부 작제물에서, 안정성 및 발현을 최적화하기 위해 위치 986 및 987에서 힌지 루프의 안정화(프롤린) 돌연변이가 도입되었으며, 특히 COR20007, 20008, 200010 및 200011은 K986P 및 V987P 돌연변이를 포함한다(여기서 번호는 아미노산 위치는 아미노산 서열 YP_009724390 - SEQ ID NO: 29의 넘버링에 따른다).

마지막으로, 작제물 200008 및 200011에서 ER 보유 시그널은 트래피킹 및 발현을 최적화하기 위해, 즉 마지막 5개 아미노산 KLHYT(서열 번호 226)를 제거함으로써 삭제되었다.

COR200010, 200011 및 200018을 포함한 여러 SARS-CoV-2 면역원 디자인의 발현 및 항원성은 세포 기반 엘리사(CBE) 및 형광 활성화 세포 분류(FACS) 실험에서 테스트되었다.

CBE의 경우, HEK293 세포를 1일째에 흑색벽 폴리-D-리신 코팅된 마이크로플레이트에서 100% 컨플루언스로 시딩했다. 2일째에 세포를 리포펙타민을 사용하여 플라스미드로 형질감염시키고, 4일째에 세포 기반 ELISA를 4°C에서 수행했다. 고정 단계를 사용하지 않았다. BM Chemiluminescence ELISA 기질(Roche)을 사용하여 2차 항체를 검출하였다. Ensignt 기계를 사용하여 세포 컨플루언시와 발광 강도를 측정했다.

SARS-CoV-2 S 단백질과 교차 반응하는 여러 SARS-CoV 항체가 사용되었다. 항체 CR3022(WO06/051091에 개시됨)는 낮은 효능으로 SARS-CoV를 중화시키는 것으로 알려져 있다(Ter Meulen et al.(2006), PLOS Medicine). 이는 SARS-CoV-2를 중화시키지 않는다. 적어도 2개의 수용체 결합 영역(RBD)이 위쪽 위치에 있는 경우에만 결합한다(Yuan et al., Science. 2020 Apr 3. pii: eabb7269. doi: 10.1126/science.abb7269. [Epub 앞서 인쇄]; Joyce 외 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.15.992883>). CR3015(WO2005/012360에 개시됨)는 SARS-CoV를 중화시키지 않는 것으로 알려져 있다. CR3023, CR3046, CR3050, CR3054 및 CR3055도 비중화 항체로 간주된다. 그 결과를 도 70에 나타나 있다.

도시된 바와 같이, COR200010은 가장 높은 중화:비-중화 Ab 결합 비율을 가졌는데, 이는 유리한 항원성 및 S 단백질의 올바른 천연 폴딩을 반영하고 따라서 단백질이 주로 융합전-유사 상태에 있음을 나타낼 수 있다. 이러한 데이터 및 FACS 데이터(도 71 참조)를 기반으로 COR200011은 선택되지 않았으며 더 이상 테스트되지 않았다. 또한 COR200008이 선택되지 않았다(데이터는 표시되지 않음).

또한, 6-8주령 Balb/C 마우스를 대조군으로서 100mcg의 각각의 DNA 작제물 또는 인산염 완충 식염수로 근육내 면역화시켰다. 혈청 SARS-CoV-2 스파이크 특이적 항체 역가는 재조합 가용성 안정화 스파이크 표적 항원을 사용하여 ELISA에 의해 면역화 후 19일째에 결정되었다. 퓨린 부위 녹아웃(KO) 및 프롤린 돌연변이(PP)는 면역원성을 증가시켰다(퓨린 KO+PP-S 단백질에 대한 ELISA, 도 72 참조).

또한, ER 보유 시그널(dERRS)의 제거는 CBE에서 CR3022 결합을 감소시키고 면역원성을 감소시켰다.

CBE의 CR3022:CR3015 결합 비율(FACS의 COR200011 데이터와 함께), WB의 발현 수준(데이터 표시 안 됨), 마우스 DNA 면역화 후(데이터는 표시되지 않음) ELISA 역가(COR200009, COR200010 및 COR200011과 비교), 및 COR200010 DNA로 나타난 중화를 기반으로, COR200010은 최상의 항원 작제물로 나타나 아데노백터 작제를 위한 항원으로 선택되었다.

막 결합된 S 단백질의 경우, tPA 시그널 펩티드(ST)는 안정화되지 않은 버전의 wt SP와 비교할 때 유의한 효과

(CR3022 결합 기반)가 없는 것으로 나타났기 때문에 COR200007도 아데노백터 작제를 위해 선택되었다.

도 73은 COR200007이 COR200010보다 ACE2에 더 잘 결합함을 보여준다.

실시예 14: SARS-CoV-2 백터를 Ad26으로 클로닝

실시예 13에 기술된 바와 같이, SARS-CoV-2 서열(전체 게놈 서열 NC_045512)의 S 단백질에 기초하여 Ad26에 대해 여러 상이한 삽입물을 설계하였다. 상기 삽입물은 멤브레인 고정 버전 COR20007, COR20008, COR20009, COR200010, COR200011 및 COR200018이다.

SARS-CoV2 스파이크 단백질의 복제는 2가지 별개의 단계로 구성되어 있다.

1: 셔틀 발현 백터로의 SARS-CoV2 스파이크 단백질의 설계 및 클로닝

이 백터는 hCMV 프로모터 및 SV40 폴리 아데닐화 시그널 내에서 2개의 테트라사이클린 작동자(tetO) 서열을 운반하는 인간 사이토메갈로바이러스(hCMV) 프로모터를 포함한다. 발현 백터는 시험관내 및 생체내 실험과 SARS-CoV2 스파이크 단백질을 운반하는 Ad26-바이러스의 생성에 사용된다.

2: Ad26 바이러스로 발현 백터의 클로닝

SARS-CoV2 스파이크 단백질 디자인의 디자인 및 셔틀 발현 백터로의 클로닝

실시예 13에 기술된 바와 같이, wt SARS-CoV2 스파이크 단백질(ref, YP_009724390 - SEQ ID NO: 29)을 기반으로, 전장 SARS-CoV-스파이크 단백질을 기반으로하는 여러 작제물이 설계되었다 (COR20007, COR20008, COR20009, COR 20010, COR200011 및 COR200018로 명명됨). 여기서 상이한 시그널 펩티드, 퓨린 절단 부위 제거, 안정화 돌연변이 및 막횡단 영역의 변이가 도입됨(표 참조).

플라스미드 이름	설명/수정					SEQ ID NO	
	삽입물 이름	시그널 펩타이드	퓨린 분열	안정화	트랜스막	단백질	DNA*
pUC_CMVdel1134TO_COR20007	COR20007	중량	dFur	PP	중량	205	211
pUC_CMVdel1134TO_COR20008	COR20008	중량	dFur	PP	오류	206	212
pUC_CMVdel1134TO_COR20009	COR20009	tPA	중량	중량	중량	207	213
pUC_CMVdel1134TO_COR200010	COR200010	tPA	dFur	PP	중량	208	214
pUC_CMVdel1134TO_COR200011	COR200011	tPA	dFur	PP	오류	209	215
pUC_CMVdel1134TO_COR200018	COR200018	tPA+wt	중량	중량	중량	210	216

*참고: nt 서열은 코딩 서열만 코딩한다. 즉, 아래에 설명되는 추가로 추가된 5'- 및 3'-서열을 포함하지 않는다.

가장 빈번한 인간 코돈 사용(CLC-main workbench; Qiagen)을 사용하여 역 번역된 이 단백질 서열은 오픈 소스 생물정보학 도구(GeneOptimizer; GeneArt, Splice 사이트 및 프로모터 예측, fruitfly.org)을 사용하여, GC 함량, 크립틱 스플라이스(cryptic splice) 부위, SD 서열, TATA 박스, 및 종결 시그널에 대해 수정되었다. 다음으로 코돈 사용은 서로 다른 디자인 간에 조화되었고 뉴클레오티드는 셔틀 백터, HindIII 제한 부위 및 Kozak 서열(CGGCCGGAACGGTGCATTGGAAGCTTGCCACC (SEQ ID NO: 220) 및 3'-말단에 추가되었고, 이중 정지 코돈, XbaI 제한 부위 및 셔틀 발현 백터(TGATAATCTAGACGAGATCCGAAGCTTGTATTG (SEQ ID NO: 221)와의 중첩 서열이 추가되었다. 이어서, SARS-CoV2 스파이크 단백질 서열의 일부를 코딩하는 2개의 DNA 단편(Integrated DNA Technologies, IDT에서 제공한 gBlocks)은 도 74에서 도식적으로 나타낸 바와 같이 Gibson 어셈블리(NEBuilder® HiFi DNA Assembly Master Mix, NEB, Cat E2621)에 의해 HindIII + XbaI 선형화된 표적 백터(ID 7346_pUC_E1-CMVdel1134TO-stuffer, SEQ ID NO: 13)로 조립되었다. 이는 항원 작제물 COR20009, COR200010, COR200011 및 COR200018을 코딩하는 발현 백터를 생성하였다.

도 74는 기능적 발현 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 클로닝에 대한 개략도를 보여준다. SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 코딩하는 약 2kb(gBlocks, IDT)의 2개의 DNA 단편이 서로 겹치고 5'-말단과 3'-말단이 모두 겹치므로 두 DNA 단편의, 선형화된 백터 내로 (Gibson et al; (2009) Nat Methods 6(5):345-345에 의해 기술된 바와 같이) 시험관 내 조립(IVA)이 가능하다.

COR20007 및 COR20008 발현 백터의 작제를 위해, 백터 pUC-CMVdel1134TO_COR200010, CMVdel1134_COR200011 각각을 wt Spike 리더에 대한 tPA 리더를 대체하기 위한 부위 지정 돌연변이유발 접근법을 위한 템플릿으로 사용하

였다. 여기에서 제조사의 프로토콜에 따라 Q5-ste 지시된 돌연변이유발 키트(NEB; E0554S)를 사용하여 부위 지시 PCR을 수행하였다. 프라이머 7_fw(gctccccctgctccagtcCAATGCGTGAACCTGACC(SEQ ID NO: 222) 및 8_Rv (agtaccagaacacgaacatGGTGGCAAGCTTCCAATG (SEQ ID NO: 223)) 및 PCR 프로그램을 사용하여 98℃에서 30초 동안 변성, 98℃에서 20초 동안 변성, 64℃에서 20초 동안 용융 및 72℃에서 2분 동안 신장시킨다. 생성된 앰플리콘을 겔로부터 분리하고 제조사의 프로토콜에 따라 KLD 혼합물로 처리하여 COR20007 및 COR20008 발현 벡터를 생성하였다.

[0914] 서플 발현 작제물을 시험관내 및 생체내 검정(예를 들어, 실시예 13에 기재된 바와 같음) 및 하기에 기재된 바와 같이 SARS-CoV-2 스파이크 서열을 보유하는 Ad26 벡터 게놈 플라스미드의 생성에 사용하였다.

[0915] **Ad26 벡터 게놈 플라스미드 pAd26.dE1.dE3.5orf6의 생성**

[0916] pAd26.dE1.dE3.5orf6은 이전에 생성된 Ad26 기반 벡터(Abbink et al., (2007), J Virol, 81(9), 4654-4663)에 대해 설명된 바와 같이, E1 결실, E3 결실, 및 Ad5의 것으로 Ad26 E4 orf6의 대체를 수행하는 전장 Ad26 벡터 게놈을 포함하는 플라스미드이다. pAd26.dE1.dE3.5orf6의 플라스미드 백본은 pMB1 복제 기점과 암피실린 내성 유전자를 포함하며 pBR322(GenBank 수탁 J01749.1)에서 파생된다. pAd26.dE1.dE3.5orf6은 벡터 게놈의 E1 결실 대신에 고유한 AsiSI 제한 부위를 추가로 포함한다. 이들 부위는 각각의 위치에서 서플 벡터 (pShuttle_E1.CMVdel134T0; SEQ ID NO: 217)로부터 이식유전자 카세트를 삽입하는데 사용될 수 있다. 마지막으로, pAd26.dE1.dE3.5orf6 내의 아데노바이러스 벡터 게놈은 SwaI 제한 부위에 의해 각각의 말단에 플랭킹되어, SwaI 절단에 의해 플라스미드 백본으로부터의 방출을 허용한다.

[0917] **SARS-CoV-2 스파이크 서열을 운반하는 Ad26 벡터 게놈 플라스미드 생성**

[0918] 플라스미드 pShuttle_E1.CMVdel134T0 발현 벡터는 hCMV 프로모터 및 SV40 폴리아데닐화 시그널 내에서 2개의 테트라사이클린 작동자(tetO) 서열을 운반하는 인간 사이토메갈로바이러스(hCMV) 프로모터를 운반한다. 또한, 이 벡터는 수용하는 Ad26 벡터(ID6598_pAd26.dE1.dE3.5orf6; SEQ ID NO: 218)에 상동인 20nt에 의해 플랭킹된 이식유전자 카세트의 상류 및 하류 모두를 함유하며, 이는 시험관내 조립(Gibson ; 2009, 상기) Ad26 벡터로의 이식유전자 카세트에 어셈블리되도록 한다.

[0919] 도 75는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 발현하는 서플 벡터를 Ad26 벡터의 E1 영역으로 클로닝하는 개략도를 보여준다. Ad26 벡터는 제한 효소 AsiSI로 선형화된다. 서플 벡터는 SapI에 의해 분해되어 이의 백본으로부터 발현 카세트를 분리한다. 발현 카세트는 두 DNA 단편의 시험관내 조립(IVA)을 가능하게 하는 Ad26 백본의 AsiSI 부위 측면을 플랭킹하는 서열과 상동인 서열을 포함한다 (Gibson et al; 2009에서 설명한 바와 같음).

[0920] 이렇게 하려면 SARS-CoV-2 스파이크 서열을 보유하는 pShuttle_E1.CMVdel134T0 발현 벡터를 SapI로 분해하고 발현 카세트를 시험관내 조립된 겔 (NEBuilder® HiFi DNA Assembly Master Mix, NEB, Cat E2621)로부터 분리하여 AsiSI 선형화된 Ad26 벡터 (ID6598_pAd26.dE1.dE3.5orf6; SEQ ID NO: 218)내로 조립된다. 그 결과 SARS-Cov-2 스파이크 변이체; pAd26.E1.CMVdel134-T0.COR20007, pAd26.E1.CMVdel134-T0.COR20008, pAd26.E1.CMVdel134-T0.COR20009, pAd26.E1.CMVdel134-T0.COR200010, pAd26.E1.CMVdel134-T0.COR200010, pAd26.E1.CMVdel134-T0.COR200011 및 pAd26.E1.CMVdel134-T0.COR200018을 운반하는 Ad26 벡터가 생성되었다.

[0921] **제조법 Ad26 벡터 생성**

[0922] SARS-CoV2 삽입물을 포함하는 Ad26 벡터는 표준 작업 절차를 사용하여 E1-보완 현탁액 PER.C6 TetR(sPER.C6 TetR) 세포에 전체 게놈 플라스미드를 형질감염시켜 생성했다. sPER.C6 TetR로 형질감염시키기 전에, 10% FBS (태소 혈청) 및 10mM MgCl₂가 첨가된 PLL 코팅 플레이트에 첨가된 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지(DMEM)에서 성장시킨 Ad 벡터 플라스미드를 SwaI로 분해하여 상기 플라스미드로부터 아데노바이러스 벡터 게놈을 방출시켰다. 리포펙타민 형질감염 시약(Invitrogen: Carlsbad, CA)을 사용하여 표준 절차에 따라 형질감염을 수행하였다. 바이러스 구조 형질감염의 수확 후, 바이러스는 Permexcis 배지에서 배양된 sPER.C6 TetR 세포에 대한 몇 번의 연속 감염 라운드에 의해 추가로 증폭되었다. 바이러스는 이전에 설명한 대로 2단계 염화세슘(CsCl) 밀도 구배 초원심분리 절차를 사용하여 조 바이러스 수확물로부터 정제되었다 (Havenga et al., "Novel replication-incompetent adenoviral B-group vectors: high vector stability and yield in PER. C6 세포", J.Gen.Virol. 87(8):2135-43(2006)). 바이러스 입자(VP) 역가는 이전에 설명된 분광광도법 기반 절차에 의해 측정되었다 (Maizel et al., "The polypeptides of adenovirus: I. Evidence for multiple protein components in the virion and a comparison of type 2, 7A, and 12, "바이러스학, 36(1):115-25(1968)).

[0923] **실시예 15: 마우스의 체액성 면역원성**

[0924] BALB/c 마우스를 10^8 , 10^9 또는 10^{10} vp Ad26COVS1의 단일 용량(용량 수준당 N=10)으로 근육내(IM) 면역화시켰다. Ad26NCOV030 및 Ad26COVS1이라는 명칭은 동일한 작제물에 사용되며 상호교환적으로 사용된다. 음성 대조군은 이식유전자가 없는 10^{10} vp Ad26 벡터를 투여받았다(Ad26.Empty, N=5). 안정화 돌연변이 없이 천연 전장 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006 벡터는 안정화 돌연변이의 이점을 평가하기 위해 Ad26COVS1과 비교하도록 하였다. 한 그룹(그룹 1, N=5)은 혈청 생성 목적으로 10^7 vp Ad26NCOV006을 받았으며 이 그룹의 결과는 표시되지 않았다. S 단백질 결합 항체 반응 및 SARS-CoV-2 중화 항체 반응을 측정하기 위해 면역화 후 2주 및 4주에 혈청을 채취하였다. S 단백질 결합 항체 역가는 ELISA로 측정하였다.

[0925] **S 단백질 결합 항체 반응**

[0926] Ad26COVS1을 사용한 단일 면역화는 면역화 후 이미 2주에 높은 항체 역가를 갖는 S 단백질 결합 항체의 용량 수준 의존적 유도가 되도록 하였다(도 76A). 안정화 돌연변이 없이 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006 벡터와 비교하여, Ad26COVS1은 2주차 및 4주차 시점에서 상당히 더 높은 결합 항체 역가를 유도하였다. 그룹별 응답 중앙값은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다.

[0927] **중화 항체 반응**

[0928] 10^{10} vp Ad26COVS1을 받은 마우스의 혈청 샘플을 사용하여 중화 항체의 존재를 결정했다. 중화 항체 역가는 Vero E6 세포에 대한 바이러스 분리물 Leiden1(L-001)의 세포변성 효과(CPE)를 결정하는 wtVNA에 의해 측정되었다. 그룹별 응답 중앙값은 수평선으로 표시된다. 점선은 LLOD를 나타낸다. LLOD 이하의 반응을 보이는 동물은 열린 기호로 표시된다. Ad26COVS1을 사용한 단일 면역화는 면역화 후 빠르면 2주 후에 SARS-CoV-2 중화 항체를 유도하였다(도 77). Ad26COVS1에 의해 유도된 wtVNA 중화 항체 역가 중앙값은 2주에서 4주까지 4배 증가하여 64(역가 범위: 22.6-90.5)였다. Ad26NCOV006과 비교하여 Ad26COVS1은 4주에 상당히 더 높은 중화 항체 역가를 유도했다.

[0929] **실시예 16 : 마우스에서 면역 반응의 극대화**

[0930] 본 실험은 Ad26COVS1을 포함한 2개의 Ad26 기반 SARS-CoV-2 벡터에 의해 유도된 Th1/Th2 균형을 알아보기 위해 수행되었다. 이것은 백신 관련 질병 향상의 이론적 위험에 대한 간접적인 측정이다. BALB/c 마우스(Th2-유형 반응을 생성하는 경향이 있음)를 10^{10} vp Ad26COVS1(N=6)의 단일 용량으로 IM 면역화시켰다. 대조군은 일반적으로 Th2 편향 면역 반응을 유도하는 것으로 알려진 인산알루미늄 $100\mu\text{g}(\text{AlPO}_4; \text{Adju-Phos}^\circ)$ 이 첨가된 제조합 안정화 S 단백질 $50\mu\text{g}$ 을 투여받았다(N=6). 음성 대조군은 $100\mu\text{g}$ 의 AlPO_4 애쥬번트만 받았다(N=3). 세포 및 체액성 면역 반응을 측정하기 위해 면역화 후 2주째에 비장 및 혈청을 채취하였다.

[0931] **S 단백질 특이적 세포 사이토카인 반응**

[0932] 사이토카인 생산을 측정하기 위해, 비장세포는 야생형 S 단백질 펩티드 풀로 생체 외에서 자극하였다. 면역화 후 13일째에, 마우스를 희생시키고, 비장을 단일 세포 현탁액으로 처리하여, 비장세포를 완전한 야생형 SARS-CoV-2 S 단백질 서열을 커버하는 11개 아미노산에 의해 중첩되는 15-mer 펩티드의 2개 펩티드 풀로 생체외에서 자극했다. 펩티드 풀 1 및 2로 자극한 SFU의 합계가 표시된다. 비장세포에 의한 IFN- γ 생산은 18시간의 펩티드 자극 후 ELISpot에 의해 측정되었다. 세포 면역 반응은 IFN- γ ELISpot, ICS 및 Multiplex ELISA(10-plex meso scale discovery[MSD] pro-inflammatory panel[mouse] 키트 사용)에 의해 결정되었다.

[0933] 단일 용량의 Ad26COVS1은 ELISpot에 의해 측정된 IFN- γ 의 실질적인 분비를 유도한 반면, AlPO_4 가 보강된 제조합 S 단백질은 검출 불가능하거나 낮은 세포 면역 반응을 유도하였다(도 78). 이러한 결과는 CD8+ T 세포를 사용한 ICS에 의해 확인되었다(데이터는 표시되지 않음).

[0934] 면역화 후 13일째에 마우스를 희생시키고, 비장을 단일 세포 현탁액으로 처리하였다. 비장세포는 완전한 야생형 SARS-CoV-2 S 단백질 서열을 커버하는 11개 아미노산에 의해 중첩되는 15-mer 펩티드의 2개 펩티드 풀로 48시간 동안 생체외에서 자극되었다. 나타난 결과는 풀 1 자극과 풀 2 자극의 합계 비율이다. 멀티플렉스 ELISA에 의해 세포 배양 상등액중 사이토카인 농도를 측정하였다. Th1 극성화의 특징인 IFN- γ 의 상당한 분비가 Ad26COVS1로 면역시킨 후에 관찰되었지만, Th2형 면역 반응과 관련된 전형적인 사이토카인인 IL-4, IL-5, IL-10의 분비는 낮았다(데이터는 표시되지 않음). IL-4, IL-5 또는 IL-10 중 하나에 대한 IFN- γ 의 사이토카인 농도의 비율은 면

역 반응의 Th1 극성화를 나타내는 것으로 간주되며 도 79에 도시되어 있다. Ad26COVS1을 사용한 면역화는 IFN- γ 분비에 대한 비장세포 반응을 왜곡시켰다. 대조적으로, AIPO₄로 보조된 S 단백질을 사용한 면역화는 IFN- γ 분비 쪽으로 치우치지 않았고, 이 그룹에서 전반적인 사이토카인 분비가 낮았다.

[0935] **S 단백질 특이적 IgG 서브타입 반응**

[0936] 마우스에서, IgG1은 모든 유형의 면역 반응 동안 생성되는 반면 IgG2a는 주로 Th1 극성화 면역 반응 동안 생성되므로, IgG2a/IgG1 비율의 증가는 면역 반응의 Th1 왜곡을 나타낸다. 면역화 후의 IgG1 및 IgG2a 역가 및 IgG2a/IgG1 비율을 도 80에 나타내었다. 면역화 후 13일에 혈청을 샘플링하였다. S 단백질 결합 IgG1 및 IgG2a 역가를 ELISA로 측정하였다. Ad26COVS1은 모든 동물에서 S 단백질 결합 IgG1 및 IgG2a 항체를 유도했다. 대조적으로, AIPO₄가 보조된 S 단백질은 모든 동물에서 IgG1을 유도했지만, IgG2a 역가는 검출의 하한에 가깝거나 그 이하에 있었다. 그 결과 Ad26COVS1 면역화 후 IgG2a/IgG1 비율이 우세하게 Th1 편향되었고, Th2 편향된 반응과 관련된 AIPO₄ 보조된 S 단백질로 면역화 후 관찰된 비율과 통계적으로 다르다.

[0937] **실시예 17 : 뉴질랜드 흰토끼의 면역원성**

[0938] 뉴질랜드 흰토끼를 5×10^9 vp의 단일 용량 또는 5×10^{10} vp Ad26COVS1의 임상 용량 수준 (용량 수준당 N=5)으로 IM 면역화시켰다. 음성 대조군은 식염수를 투여받았다(N=5). 안정화 돌연변이 없이 천연 전장 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006 벡터는 안정화 돌연변이의 이점을 평가하기 위해 Ad26COVS1과 비교토록했다. S 단백질 결합 항체 반응 및 SARS-CoV-2 중화 항체 반응은 1회 투여 후 2주차에 채취한 혈청에서 측정되었다. S 단백질 특이적 세포 반응은 1회 투여 후 3주차에 채취한 말초혈액 단핵구(PBMC)에서 측정되었다.

[0939] **S 단백질 결합 항체 반응**

[0940] Ad26COVS1을 사용한 단일 면역화는 S 단백질 결합 항체의 용량 수준 의존적 유도를 유도하였다(도 81A). 안정화 돌연변이 없이 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006 벡터와 비교하여, Ad26COVS1은 상당히 더 높은 결합 항체 역가를 유도하였다.

[0941] **중화 항체 반응**

[0942] Ad26COVS1을 사용한 단일 면역화는 5×10^{10} vp의 더 높은 용량 수준을 받은 모든 동물에서 반응과 함께 SARS-CoV-2 중화 항체의 용량 수준 의존적 유도를 초래했다(도 81B). 중화 역가는 낮고 가변적이었는데, 이는 초기 분석 시점(2주차)으로 인한 것 같다. 안정화 돌연변이 없이 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006 벡터와 비교하여, Ad26COVS1은 상당히 더 높은 중화 항체 역가를 유도하였다.

[0943] **S 단백질 특이적 세포성 사이토카인 반응**

[0944] 세포 면역원성을 측정하기 위해, PBMC를 야생형 S 단백질 펩티드 풀로 생체외에서 자극하고 세포 면역 반응을 IFN- γ ELISpot에 의해 결정하였다. 면역화 후 21일에, PBMC를 분리하고 완전한 야생형 SARS-CoV-2 S 단백질 서열을 커버하는 11개의 아미노산에 의해 중첩되는 15-mer 펩티드의 2개의 펩티드 풀로 생체외 자극을 가하였다. PBMC에 의한 IFN- γ 생산은 ELISpot에 의한 펩티드 자극 18시간 후에 측정되었다. 용량 1 후 3주에 측정했을 때, Ad26COVS1은 모든 동물에서 용량 수준 독립적 세포 반응을 유도했지만, 반응은 천연 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006 벡터로 면역화 후보다 낮았고, 즉 안정화 돌연변이가 없었다(도 82). 이것은 Ad26COVS1을 사용한 쥐 연구에서 이미 관찰된 Th1 관련 사이토카인 IFN- γ 의 유도를 확인시켜 주었다.

[0945] **실시예 18 : 시리아 햄스터의 면역원성 및 효능**

[0946] 시리아 햄스터는 1회 용량 요법(그룹 5 및 6) 또는 4주 간격의 2회 용량 요법(그룹 13 및 14)으로 10^9 또는 10^{10} vp Ad26COVS1(그룹당 N=6)로 IM 면역화시켰다. 안정화 돌연변이가 없는 천연 전장 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006는 Ad26COVS1과 동일한 용량 수준 및 요법(그룹당 N=6, 1-용량 그룹 1 및 2, 2-용량 그룹 9 및 10)으로 제공되었고 Ad26COVS1 안정화 돌연변이의 이점을 평가하기 위한 비교를 허용했다. 음성 대조군은 1-용량 및 2-용량 요법(각각 그룹 7 및 8 및 그룹 15)에서 Ad26.Empty(그룹당 N=6)를 투여받았다. S 단백질 결합 항체 반응 및 SARS-CoV-2 중화 항체 반응은 1회 투여 후 4주차에 채취한 혈청에서 측정되었다. 1-용량 요법을 수용하는 동물은 SARS-CoV-2로 챌린지된 후, 최대 4일의 기간 동안 추적하였다.

[0947] **S 단백질 결합 항체 반응 및 중화 항체 반응**

[0948] 면역화 후 28일에 혈청을 샘플링하였다. S 단백질 결합 항체 역가는 ELISA로 측정하였다. Ad26.Empty 샘플

N=18(도 83A). Vero E6 세포에 대한 바이러스 분리물 Leiden1(L-001)의 세포변성 효과(CPE)를 결정하는 wtVNA에 의해 중화 항체 역가를 측정하였다(도 83B). Ad26COVS1을 사용한 단일 면역화는 S 단백질 결합 항체 및 SARS-CoV-2 중화 항체의 유도를 유도하였고, 이는 용량 1 후 4주차, 즉 1-용량 요법을 받은 동물에 대한 챌린지 시점에 측정되었다(도 83A 및 83B).

[0949] **바이러스 부하**

[0950] 시리아 햄스터를 1×10^9 또는 1×10^{10} vp의 Ad26COVS1(Ad26NCOV030) 또는 Ad26NCV0006(천연 S 단백질을 코딩하는 Ad26 벡터)(용량 수준당 N=6) 또는 Ad26.Empty(어떠한 COVID-19 항원도 코딩하지 않는 Ad26 벡터, N=6)로 근육 내 면역화했다. 햄스터는 면역화 후 4주(28일)에 10^2 TCID₅₀ SARS-CoV-2 균주 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020으로 비강 내 챌린지되었다. 바이러스 부하 분석을 위해 챌린지 단계(C4일)의 끝에 폐 조직을 분리했다. 복제 적격 바이러스(폐 그림당 TCID₅₀)를 플라크 분석에 의해 측정하였다. 폐 조직에서 복제 적격 바이러스는 플라크 분석에 의해 항원챌린지 후 4일째에 결정되었다.

[0951] Ad26.Empty를 받은 모의 면역화된 대조군은 챌린지 4일 후 높은 폐 바이러스 부하를 보였다. Ad26COVS1의 단일 용량은 Ad26.Empty 모의-면역된 동물과 비교하여 바이러스 부하에 상당한 감소를 제공했다. Ad26COVS1에 의한 면역화는 안정화 돌연변이 없이 S 단백질을 코딩하는 Ad26NCOV006 벡터와 비교하여 상당히 더 낮은 바이러스 부하를 초래하였다(도 84). 바이러스 부하는 Ad26COVS1로 면역화된 대부분의 동물에 대해 검출 한계 미만이었다.

[0952] **챌린지 후 체중 감소**

[0953] 체중 감소는 SARS-CoV-2 감염 후 질병 중증도의 척도로 결정되었다. Ad26COVS1의 단일 용량은 챌린지 후 4일에 측정된 Ad26Empty 대조군 면역화된 동물과 비교하여 체중 감소의 현저한 감소를 제공하였다 (도 85). Ad26COVS1 및 Ad26NCOV006 면역화된 그룹 사이의 용량 수준에 따른 체중 감소에는 유의한 차이가 없었다(3배 Bonferroni 보정을 사용한 분산 분석[ANOVA]의 $p=0.091$ t-검정).

[0954] **실시예 19 : 비인간 영장류(NHP)에서의 면역원성**

[0955] NHP는 10^{11} vp Ad26COVS1(N=6)의 단일 용량으로 IM 면역화되었으며, 이는 임상 사용을 위한 높은 백신 용량에 해당한다. 음성 대조군은 식염수만 투여받았다(N=4). 체액성 면역원성을 평가하기 위한 혈청을 면역화 전(0주차, 기준선) 및 면역화 후 2주차 및 4주차에 채취했다. 세포 기반 분석을 위한 PBMC를 0주 및 4주에 분리했다.

[0956] **S 단백질 결합 항체 반응 및 중화 항체 반응**

[0957] NHP에서, Ad26COVS1을 사용한 단일 면역화는 S 단백질 결합 항체(도 86A), 및 면역화 후 이르면 2주차에, ppVNA(도 86B) 및 wtVNA(도 86C)에 의해 측정된 중화 항체를 유도하였다. 모든 분석은 문헌:Chandrashekar et al. 과학. 2020년; ebc4776. doi: 10.1126/science.abc4776에 기재되어 있다.

[0958] 2주차와 비교하여 4주차 결합 항체 역가 중앙값은 16,497로 3.3배 증가했다(역가 범위: 4,450-57,790). ppVNA 중화 항체 역가 중앙값은 2주에서 4주까지 5.8배 증가하여 408(역가 범위: 208-643)이었다. 야생형 VNA 중화 항체 역가는 일반적으로 더 낮았지만 시간이 지남에 따라 비슷한 증가를 보였다; 4주차 중화 항체 역가 중앙값은 113으로 6.2배 증가했다(역가 범위 53-234).

[0959] **S 단백질 특이적 세포성 사이토카인 반응**

[0960] 세포 면역원성을 측정하기 위해, PBMC를 야생형 S 단백질 펩티드 폴로 생체외에서 자극하고 세포 면역 반응을 IFN- γ ELISpot에 의해 결정하였다. 면역화 후 4주에 측정했을 때, Ad26COVS1은 6마리 동물 중 5마리에서 세포 반응을 유도하였다(도 86D). 이것은 Ad26COVS1이 있는 마우스와 토끼에서 이미 관찰된 Th1 관련 사이토카인 IFN- γ 의 유도를 확인해 준다.

[0961] **실시예 20: 붉은털 원숭이(Rhesus Macaques)에서 SARS-CoV-2 챌린지로부터 보호하는 단발 Ad26 백신**

[0962] **Ad26 백신 후보의 생성 및 면역원성**

[0963] 위에서 설명한 바와 같이, 하기의 것들을 사용하여 SARS-CoV-2 S 단백질 변이체를 발현하는 여러 Ad26 벡터가 생성되었다: (i) 야생형(wt) LS(tPA.S; COR200009 : SEQ ID NO: 207) 대신 조직 플라스미노겐 활성화제 (tPA) 리더 서열, (ii) 퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 2개의 프롤린 안정화 돌연변이를 갖는 전장 S를 갖는 wt LS 대신 tPA 리더 LS(tPA.S.PP; COR200010: SEQ ID NO: 208), (iii) 천연 전장 S(S; 우한/WIV04/2019), (iv) 전장 S

를 갖는 tPA 및 야생형 리더 서열(tPA.WT.S; COR200018: SEQ ID NO: 210), 및 (v) 퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 프롤린 안정화 돌연변이를 갖는 전장 S(S.PP; COR200007: SEQ ID NO: 205). 웨스턴 블롯 분석은 모든 벡터를 각각 접종한 세포의 세포 용해물에서 스파이크 단백질 발현을 확인하였고, 돌연변이된 퓨린 절단 부위를 갖는 스파이크 변이체를 갖는 세포 용해물에서 퓨린 절단 생성물의 부재를 확인하였다(도 87).

[0964] 52마리의 6-12연령 혼성 성체 붉은털 원숭이를 tPA.S(N=4), tPA.S.PP(N=4), S(N=4), tPA.WT.S(N=4), S.PP(N=6) 및 가짜 대조군(N=20)을 발현하는 Ad26 벡터로 면역화했다. 동물은 0주에 애쥬번트 없이 10^{11} 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터의 근육내 단일 면역화를 받았다. RBD-특이적 결합 항체는 2주까지 백신을 접종한 거의 모든 동물 및 4주까지 백신을 접종한 모든 동물에서 ELISA에 의해 관찰되었다(도 88A). 중화 항체(NAb) 반응은 슈도바이러스 중화 분석(Chandrashekar, A. et al. Science, doi:10.1126/science.abc4776(2020); Yu, J. et al. Science, doi:10.1126/science.abc6284(2020), Yang, ZY et al. Nature 428, 561-564, doi:10.1038/nature02463(2004)) (도 88B) 및 생 바이러스 중화 분석(데이터는 나타내지 않음)을 모두 사용하여 평가했다. 두 중화 분석에 의해 측정된 NAb 역가는 백신 접종 2주차에 동물의 대부분에서 관찰되었고 4주차에 증가했다. Ad26-S.PP(Ad26COVS1) 백신은 가장 높은 슈도바이러스 NAb 역가(중양값 408; 범위 208-643). 및 4주차에 생 바이러스 NAb 역가(중양값 113; 범위 53-233)를 유도했다. Ad26-S.PP 백신 접종 원숭이의 중양값 NAb 역가는 이전에 보고된 9마리의 회복기 원숭이와 SARS-CoV-2 감염에서 회복된 후 27명의 회복기 인간에서의 중양값 NAb 역가보다 4배 더 높았다 (그림 93). Ad26-S.PP 백신은 또한 기관지폐포 세척액(BAL)에서 낮지만 검출가능한 S-특이적 IgG 및 IgA 반응을 유도하였다(도 94).

[0965] 세포 면역 반응은 폴딩된 S 펩티드를 사용하는 IFN- γ ELISPOT 검정에 의해 4주차에 백신 접종된 동물의 대부분에서 유도되었다(도 89A). IFN- γ + CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응을 평가하기 위해 다중매개변수 세포내 사이토카인 염색 검정을 이용하였다(도 89B). Ad26-S.PP 백신에서 더 낮은 반응을 보이는 경향이 있었지만 다양한 백신 그룹에서 반응은 비슷했다. IFN- γ + 및 IL-2+ CD4+ T 세포 반응은 IL-4+ 및 IL-10+ CD4+ T 세포 반응보다 높았으며(도 95), 이는 Th1 편향된 세포 면역 반응의 유도를 시사한다.

[0966] **Ad26 백신 후보의 보호 효능**

[0967] 6주차에 모든 동물에게 비강(IN) 및 기관내(IT) 경로를 통해 1.2×10^8 VP(1.1×10^4 PFU) SARS-CoV-2로 챌린지했다 (Chandrashekar, A. et al. Science, doi:10.1126/science.abc4776(2020); Yu, J. et al. Science, doi:10.1126/science.abc6284(2020)). 기관지폐포 세척액(BAL) 및 비강 면봉액(NS)의 바이러스 부하를 RT-PCR에 의해 서브게놈 mRNA(sgmRNA)에 대해 평가했으며, 이는 복제 바이러스를 나타내는 것으로 여겨진다 (Chandrashekar, A. et al. *supra*; Wolfel, R. et al. Nature, doi:10.1038/s41586-020-2196-x (2020)).

[0968] 모두 20마리의 모의 대조군이 감염되었고 BAL에서 4.89(범위 3.85-6.51) $\log_{10}$ sgmRNA 복사체/ml의 중양값 피크를 나타냈다(도 90A). 대조적으로, Ad26-S.PP를 받은 동물은 BAL에서 검출 가능한 바이러스를 나타내지 않았다 (검출 한계 1.69 $\log_{10}$ sgmRNA 복사체/ml). BAL에서 낮은 수준의 sgmRNA를 나타내는 동물을 가끔 사용하여 다른 백신에서도 상당한 보호가 관찰되었다(도 90B). 유사하게, 모의 대조군은 NS에서 5.59(범위 3.78-8.01) $\log_{10}$ sgmRNA의 중양값 피크를 나타냈다(도 90C). Ad26.S.PP를 받은 동물 한 마리만은 NS에 적은 양의 바이러스가 있었다. 다른 백신은 일반적으로 대조군과 비교하여 NS에서 감소된 바이러스 부하를 나타냈지만, 최상의 보호는 Ad26.S.PP에서 나타났다(도 90D).

[0969] 백신 접종된 동물에서 최대 바이러스 부하의 비교는 BAL에서의 보호가 NS에서보다 일반적으로 더 강력함을 시사하였다(도 91). Ad26-S.PP 백신은 하기도에서 완전한 보호를 제공하고 상기도에서 동물 5/6에서 보호를 제공했으며, 모의 대조군(각각 $P < 0.0001$ 및 $P < 0.0001$, 양측 Mann-Whitney 검정)과 비교하여 BAL 및 NS에서 각각 3.2 초과 및 3.9 초과 $\log_{10}$ 감소를 보였다 (도 91). 이러한 데이터는 S 면역원의 융합 전 안정화의 관련성을 뒷받침한다. 32마리의 백신 접종자 중 17마리의 동물은 완전히 보호되었고 챌린지 후 BAL 또는 NS에서 검출 가능한 sgmRNA가 없었고, 5마리의 추가 동물은 BAL에서 sgmRNA가 없었지만 NS에서 약간의 바이러스를 보였다.

[0970] **챌린지 후 Ad26.S.PP 백신접종 동물의 면역 반응**

[0971] 모의 대조군은 SARS-CoV-2 챌린지 후 14일까지 강력한 슈도바이러스 NAb 반응(도 92) 및 CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응(데이터는 나타내지 않음)을 발생시켰다. 이들 동물의 CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응은 스파이크(S1, S2), 뉴클레오페시드(NCAP) 및 비구조 단백질(NS6, NS71, NS8)을 비롯한 여러 SARS-CoV-2 단백질에 대해 지시되었다. 대조적으로, Ad26.S.PP 백신을 투여받은 동물은 기억 상실 NAb 반응을 나타내지 않았고(도 92), 챌린지 후 스파이크

크(S1, S2)에 대한 낮은 T 세포 반응만을 나타냈다. 이러한 발견은 이들 동물로부터 거의 존재하지 않는 바이러스 부하 데이터와 일치하고(도 90-91) 챌린지 후, 이러한 동물에서 바이러스 복제가 존재한다면 극히 낮은 수준임을 시사한다.

[0972] 안전하고 효과적인 SARS-CoV-2 백신의 개발은 중요한 글로벌 우선순위이다. 본 발명은 조작된 S 면역원을 발현하는 Ad26 벡터를 사용한 단일 면역화가 강력한 NAb 반응을 유도하고 붉은털 원숭이에서 SARS-CoV-2 챌린지에 대해 보호됨을 입증한다. 이 연구에서 최고의 백신은 야생형 리더 서열, 전장 막 결합 S, 퓨린 부위 돌연변이 및 2개의 프롤린 안정화 돌연변이를 포함하는 Ad26-S.PP(Ad26COVS1 또는 Ad26NCOV030)였다.

[0973] 이 데이터는 비인간 영장류에서 SARS-CoV-2에 대한 비활성화된 바이러스 및 DNA 백신에 대한 최근의 전임상 연구를 확장한다 (Yu, J. et al. Science, doi:10.1126/science.abc6284 (2020); Gao, Q. et al. Science, doi:10.1126/science.abc1932 (2020)). 불활성화 바이러스 백신 및 핵산 백신은 일반적으로 최소 2회의 면역이 필요한 반면, 아데노바이러스 벡터 기반 백신은 단일 면역 후 강력하고 내구성 있는 항체 반응을 유도할 수 있다. 단일 샷 SARS-CoV-2 백신은 대량 예방 접종 캠페인 및 전염병 통제를 위해 2회 접종 백신과 비교하여 중요한 물류 및 실용적인 이점을 가질 것이다. 그러나 이전에 Ad26-HIV 벡터를 사용한 상동성 부스트가 인간이 아닌 영장류와 인간 모두에서 항체 역가를 10배 이상 증가시킬 수 있음을 보여주었으며, 이는 Ad26-S.PP 백신의 단일 용량 및 2회 용량 요법 모두 임상 시험에서 평가되어야함을 시사한다. 본 연구에서 Ad26.S.PP는 단일 면역 후 NAb 반응을 유도하고 SARS-CoV-2 챌린지에 대해 완전하거나 거의 완전한 보호를 제공했다. 더욱이, 이들 동물에서 NAb 역가 및 T 세포 반응은 챌린지 후 실질적으로 확장되지 않았고, T 세포 반응은 뉴클레오캡시드 및 비-구조 단백질과 같은 비-백신 항원으로 확대되지 않은 반면, 모의 대조군은 강력한 NAb 역가 및 T 세포 반응을 생성했다. 챌린지 후 여러 SARS-CoV-2 단백질에 대한 이러한 데이터는 챌린지 후 Ad26COVS1로 백신접종된 동물에서 바이러스 복제가 최소 또는 전혀 없음을 시사한다.

[0974] 또한, Ad26 백신이 Th2 편향된 CD4+ T 세포 반응보다 Th1 편향된 반응을 유도했으며 하위 보호 NAb 역가를 가진 동물은 향상된 바이러스 복제를 나타내지 않았다는 점에 주목할 가치가 있다.

[0975] 재료 및 방법

[0976] 동물과 연구 디자인. 6-12연령의 52마리의 인도산 성체 붉은털 원숭이(Macaca mulatta)를 무작위로 그룹에 배정했다. 모든 동물은 Bioqual, Inc.(Rockville, MD)에 수용되었다. 동물은 tPA.S(N=4), tPA.S.PP(N=4), S(N=4), tPA.WT.S(N=4), S.PP(N=6)를 발현하는 Ad26 벡터, 및 가짜 대조군(N=20)을 투여받았다. 동물은 0주에 애쥬번트 없이 근육내 경로에 의해 10^{11} 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터의 단일 면역화를 받았다. 6주에 모든 동물을 1.2×10^8 VP(1.1×10^4 PFU) SARS-CoV-2(USA-WA1/2020, NR-52281 스톡, BEI 리소스)로 챌린지시켰다. 바이러스는 비강내(IN) 경로(각 콧구멍에 0.5ml)에 의해 1ml로, 기관내(IT) 경로에 의해 1ml로 투여되었다. 모든 면역학적 및 바이러스학적 분석은 맹검으로 수행되었다. 모든 동물 연구는 모든 관련 지역, 주 및 연방 규정에 따라 수행되었으며 Bioqual Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)의 승인을 받았다.

[0977] Ad26 벡터는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 서열(Wuhan/WIV04/2019)의 여러 버전으로 작제되었다. 서열은 코돈 최적화되어 합성되었다. 복제 불능, E1/E3 삭제 Ad26-벡터(Abbink, P. et al. J Virol 81, 4654-4663, doi:JVI.02696-06[pil]10.1128/JVI.02696-06(2007))는 전체 Ad26 벡터 게놈과 이식유전자 발현 카세트를 포함하는 플라스미드를 사용하여 PER.C6.TetR 세포에서 생산되었다. 벡터를 서열화하고 사용 전에 발현에 대해 테스트하였다.

[0978] 웨스턴 블롯. 70-80% 컨플루언스에서 293T 세포가 시딩된 T-25 플라스크를 SARS-Cov-2 Ad26 벡터로 일시적으로 형질감염시키고 세포 용해물을 형질감염 48시간 후에 수확하여 별도로 환원 샘플 완충액(Pierce)과 혼합하고 95°C에서 5분 동안 가열하고 프리캐스트 4-15% SDS-PAGE 젤(Bio-Rad)에서 실행한다. iBlot 드라이 블로팅 시스템(Invitrogen)을 사용하여 단백질을 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF) 멤브레인으로 옮기고, 멤브레인 블로킹을 0.2% Tween 20(Sigma)(V/V) 및 5%(W/V) 무지방 분유를 함유하는 Dulbecco의 인산염 완충 식염수 T(D-PBST)에 4°C에서 밤새 수행했다. 밤새 차단한 후, PVDF 막을 1시간 동안 폴리클로날 기니피그 항-SARS 항체(BEI 리소스)의 1:10,000 희석액을 함유하는 3% 우유 DPBS-T에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 이 인큐베이션 후, PVDF 막을 5% 우유 DPBS-T로 5회 세척하고 후속적으로 3% 우유DPBS-T에서 1:30,000 항 기니피그 또는 항토키 고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합 이차 항체(Jackson ImmunoResearch)와 함께 인큐베이션했다. 마지막으로, PVDF 막을 5% 우유 DPBS-T로 다시 5회 세척하고 Amersham ECL Plus Western blotting detection system(GE Healthcare)을 사용하여 현상했다.

- [0979] 서브게놈 mRNA 분석. SARS-CoV-2 E 유전자 서브게놈 mRNA(sgmRNA)는 이전에 설명한^{9,10,20} 바와 유사한 접근 방식을 사용하여 RT-PCR에 의해 평가되었다. 표준 곡선을 생성하기 위해 SARS-CoV-2 E 유전자 sgmRNA를 pcDNA3.1 발현 플라스미드에 클로닝하고; 이 삽입물은 표준용 RNA를 얻기 위해 AmpliCap-Max T7 High Yield Message Maker Kit(Cellscrip)를 사용하여 전사되었다. RT-PCR에 앞서, 셀린지된 동물 또는 표준물에서 수집된 샘플을 제조업체의 지침에 따라 Superscript III VIL0(Invitrogen)를 사용하여 역전사했다. Taqman 맞춤형 유전자 발현 분석(ThermoFisher Scientific)은 E 유전자 sgmRNA20을 표적으로하는 서열을 사용하여 설계되었다. 반응은 제조사의 사양에 따라 QuantStudio 6 및 7 Flex Real-Time PCR System(Applied Biosystems)에서 수행되었다. 표준 곡선을 사용하여 ml당 또는 면봉당 복사체로 sgmRNA를 계산했다. 정량적 분석 감도는 ml당 또는 면봉당 50 개 복사체였다.
- [0980] PFU 분석. 플라크 분석을 위해 Vero E6 세포의 합류 단층을 6개-웰 플레이트에 준비했다. 셀린지된 동물로부터 수집된 표시된 샘플을 연속 희석하고 웰에 첨가하여 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 0.5% 메틸셀룰로스 배지 1.5mL를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 37°C에서 5% CO₂ 와 함께 2일 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 웰당 400 µL의 빙냉 메탄올을 첨가하고 -20°C에서 30분 동안 인큐베이션하여 고정시켰다. 고정 후, 메탄올을 버리고 세포 단층을 웰당 600 µL의 0.23% 크리스탈 바이올렛으로 30분 동안 염색하였다. 염색 후 크리스탈 바이올렛을 버리고 플레이트를 600 µL 물로 한 번 세척하여 플라크를 시각화하고 계수했다.
- [0981] ELISA. 간단히 말해서, 96개웰 플레이트를 1X DPBS에서 1 µg/ml SARS-CoV-2 RBD 단백질(Aaron Schmidt, MassCPR)로 코팅하고 4°C에서 밤새 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액(1 X DPBS 중 0.05% Tween20)으로 한 번 세척하고 실온에서 2-3시간 동안 350 µL 카제인 블록/웰로 차단했다. 인큐베이션 후, 블록 용액을 버리고 플레이트를 블로팅하여 건조시켰다. 카제인 블록에 희석된 열 불활성화 혈청의 연속 희석액을 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후 3회 추가 세척하고, 이후 항원성이 IgG HRP(NIH NHP Reagent Program)의 1:1000 희석액으로 실온의 어두운 곳에서 1시간 인큐베이션했다. 그런 다음 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고 100 µL의 SeraCare KPL TMB SureBlue Start 용액을 각 웰에 첨가하고; 플레이트 현상은 웰당 100 µL SeraCare KPL TMB Stop 솔루션을 추가하여 중단시켰다. VersaMax 또는 Omega 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 450nm에서의 흡광도를 기록했다. ELISA 종말점 역가는 흡광도 > 0.2를 산출하는 가장 높은 역 혈청 희석액으로 정의되었다. Log10 끝점 역가가 보고된다.
- [0982] 슈도바이러스 중화 분석. 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 SARS-CoV-2 슈도바이러스는 이전에 설명한 것과 유사한 접근 방식으로 생성되었다^{9,10,16}. 간단히 말해서, 패키징 작제물 psPAX2(AIDS Reasouce and Reagent Program), 루시퍼라제 리포터 플라스미드 pLenti-CMV Puro-Luc(Addgene), 및 pcDNA3.1-SARS CoV-2 S ΔCT를 발현하는 스파이크 단백질을 인간칼슘과 함께 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 유사형 바이러스를 함유하는 상등액을 형질감염 48시간 후에 수집하고; 유사형 바이러스는 0.45 µm 필터로 여과하여 정제했다. 백신접종된 동물로부터의 항혈청의 중화 활성을 결정하기 위해, HEK293T-hACE2 세포를 1.75 x 10⁴ 세포/웰의 밀도로 96개-웰 조직 배양 플레이트에 밤새 접종하였다. 열 불활성화 혈청 샘플의 2배 연속 희석물을 준비하고 50 µL의 슈도 바이러스와 혼합했다. 혼합물을 HEK293T-hACE2 세포에 첨가하기 전에 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 감염 48시간 후, 세포를 제조사의 지침에 따라 Steady-Glo Luciferase Assay(Promega)에서 용해시켰다. SARS-CoV-2 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의되었다.
- [0983] ELISPOT 분석. ELISPOT 플레이트를 4°C에서 밤새 5 µg/웰의 농도로 BD Pharmingen의 마우스 항-인간 IFN-γ 모노클로날 항체로 코팅했다. 플레이트를 0.25% Tween20을 함유하는 DPBS로 세척하고, R10 배지(11% FBS 및 1.1% 페니실린-스트렙토마이신이 포함된 RPMI)로 37°C에서 1시간 동안 차단했다. 스파이크 1 및 스파이크 2 펩티드 풀은 단백질 서열에 걸쳐 있고 각각 단백질의 N- 및 C-말단 절단을 반영하는 11개 아미노산에 의해 중첩되는 15개 아미노산 펩티드를 포함한다. Spike 1 및 Spike 2 펩티드 풀은 2 µg/well의 농도로 준비하고 200,000개 셀/웰을 추가했다. 펩티드 및 세포를 37°C에서 18-24시간 동안 인큐베이션하였다. 이 인큐베이션 이후의 모든 단계는 실온에서 수행되었다. 플레이트를 쿨터 완충액으로 세척하고 U-Cytech의 토끼 폴리클로날 항-인간 IFN-γ 비오틴(1 µg/mL)과 함께 2시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 2차 세척하고 Southern Biotechnology의 스트렙타비딘-알칼린 포스파타제 항체(1 µg/mL)와 함께 2시간 동안 인큐베이션한다. 최종 세척에 이어 Nitor-blue 테트라졸륨 클로라이드/5-브로모-4-클로로 3' 인돌릴 포스페이트 p-톨루딘 염(NBT/BCIP 크로마젠) 기질 용액을 7분 동안 첨가하였다. 크로마젠을 버리고 플레이트를 물로 세척하고 어두운 곳에서 24시간 동안 건조시켰다. Cellular Technologies Limited Immunospot Analyzer에서 플레이트를 스캔하고 계수했다.

- [0984] 세포내 사이토카인 염색 분석. 10^6 PBMCs/웰을 CD49d 모노클로날 항체($1\mu\text{g/mL}$)가 보충된 $100\mu\text{L}$ 의 R10 배지에 재현탁했다. 각 샘플은 모의(R10 $100\mu\text{L}$ + 0.5% DMSO, 배경 대조군), 펩티드 풀($2\mu\text{g/mL}$) 또는 10pg/mL 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA) 및 $1\mu\text{g/mL}$ 이오노마이신(Sigma-Aldrich)($100\mu\text{L}$; 양성 대조군)으로 평가하고 37°C 에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, $50\mu\text{L}$ 의 R10에 $0.25\mu\text{L}$ 의 GolgiStop과 $0.25\mu\text{L}$ 의 GolgiPlug를 각 웰에 첨가하고 37°C 에서 8시간 동안 인큐베이션한 다음 4°C 에서 밤새 유지했다. 다음날, 세포를 DPBS로 2회 세척하고 Near IR 라이브/데드 염료로 10분 동안 염색한 다음 30분 동안 CD279(클론 EH12.1, BB700), CD38(클론 OKT10, PE), CD28(클론 28.2, PE CY5), CD4(클론 L200, BV510), CD45(클론 D058-1283, BUV615), CD95(클론 DX2, BUV737), CD8(클론 SK1, BUV805)에 대해 미리 결정된 역가의 mAb로 염색했다. 그런 다음 세포를 2% FBS/DPBS 완충액으로 2회 세척하고 $200\mu\text{L}$ 의 BD CytoFix/CytoPerm 고정/투과성 용액과 함께 15분 동안 인큐베이션했다. 세포를 1X Perm 세척 완충액(MilliQ 물로 희석하고 $0.22\mu\text{m}$ 필터를 통과한 CytoFix/CytoPerm Fixation/Permeabilization 키트의 BD Perm/Wash™ 완충액 10X)으로 2회 세척하고 Ki67(클론 B56, FITC), CD69(클론 TP1.55.3, ECD), IL10(클론 JES3-9D7, PE CY7), IL13(클론 JES10-5A2, BV421), TNF- α (클론 Mab11, BV650), IL4(클론 MP4-25D2), IFN- γ (클론 B27; BUV395), IL2(클론 MQ1-17H12, APC), CD3(클론 SP34.2, Alexa 700)에 대한 mAb로 30분 동안 세포내 염색했다. 세포를 1X Perm Wash 버퍼로 2회 세척하고 새로 준비된 1.5% 포르말데히드 $250\mu\text{L}$ 로 고정했다. 고정된 세포를 96개-웰 둥근 바닥 플레이트로 옮기고 BD FACSymphony™ 시스템으로 분석했다.
- [0985] 통계 분석. 바이러스 및 면역 데이터 분석은 GraphPad Prism 8.4.2(GraphPad Software)를 사용하여 수행되었다. 그룹 간의 데이터 비교는 양측 Mann-Whitney 검정을 사용하여 수행되었다. 상관 관계는 양측 Spearman 순위 상관 테스트에 의해 평가되었다. 0.05 미만의 p-값은 유의한 것으로 간주되었다.
- [0986] 실시예 21: Ad26 백신은 햄스터의 SARS-CoV-2 중증 임상 질환으로부터 보호한다
- [0987] 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 감염의 임상 및 바이러스학적 특성을 평가하고 안정화된 SARS-CoV-2 스파이크(S)를 암호화하는 본 발명에 따른 Ad26 벡터 기반 백신의 보호 효능을 엄격한 모델로 평가했다.
- [0988] 20마리의 시리아 골든 햄스터(10-12주령)에게 5×10^4 TCID₅₀ (N=4;
- [0989] 저용량) 또는 5×10^5 TCID₅₀ (N=16, 고용량) SARS-CoV-2를 비강 경로로 접종하였다. 고용량 그룹에서 2일째에 4마리의 동물을 부검하고 4일째에 조직 바이러스 부하 및 조직병리학에 대해 4마리의 동물을 부검하고 나머지 8마리의 동물을 중방향으로 추적하였다.
- [0990] 남아 있는 모든 동물은 14일에 부검되었다. 저용량 그룹에서, 햄스터는 6일까지 체중의 중앙값이 14.7% 감소했지만 14일까지 완전히 회복되었으며(도 96A, 96B), 이전 연구(Chan et al. al., Clin Infect Dis, doi:10.1093/cid/ciaa325, (2020); Sia et al., Nature, doi:10.1038/s41586-020-2342-5 (2020); Imai et al., Proc Natl Acad Sci USA 117, 16587-16595, (2020))와 일치한다. 고용량 그룹에서, 햄스터는 6일째까지 체중의 중앙값이 19.9% 감소했다. 이 그룹의 8마리 동물 중 종으로 추적한 동물 중 4마리가 IACUC 인도적 안락사 기준을 충족했다. 6일째에 20% 이상의 체중 감소 및 호흡 곤란, 그리고 7일째에 2마리의 추가 동물이 이러한 기준을 충족했다. 나머지 2마리는 14일째에 회복되었다.
- [0991] 이 데이터는 햄스터의 고용량 SARS-CoV-2 감염이 심각한 체중 감소와 부분 사망을 초래했음을 보여준다.
- [0992] 고용량 SARS-CoV-2를 투여받고 2일째 부검된 4마리 동물, 4일째 부검된 4마리 동물 및 6-7일째 안락사 기준을 충족한 동물 6마리 중 5마리에서 조직 바이러스 부하를 평가했다(도 96C). 폐 조직에서 10^{12} RNA 복사체/g 및 비강 및 기관에서 10^8 - 10^9 60개 RNA 복사체/g 중 2일째에 높은 중앙 조직 바이러스 부하가 관찰되었으며, 심장, 위장관, 뇌, 비강, 간 및 신장에서의 중앙값은 10^5 - 10^8 RNA 복사체/g이었는데, 이는 전파 감염을 나타낸다. 6-7일째까지, 조직 바이러스 부하는 지속적인 체중 감소에도 불구하고 약 2 로그 더 낮았다.
- [0993] 고용량 SARS-CoV-2에 감염된 햄스터는 2일(N=4), 4일(N=4), 6-7일(N=6) 및 14일(N=2)에 조직병리학적으로 평가되었다. 감염은 비갑개(도 97a) 및 세기관지 상피의 현저한 염증성 침윤 및 다초점 상피 괴사와 관련되어, 퇴행성 호중구 및 내강의 세포 파편을 초래했다(도 97b). 주변 혈관의 내피는 내피에 대한 단핵 세포의 부착 및 혈관 벽 내에서 이동하는 것과 반응하여 내피염을 나타낸다(도 97b). SARS-CoV-2 감염 후 2일째에 폐 실질의 30-60%에 영향을 미치는 폐 경화를 특징으로하는 중등도 내지 중증의 다초점 간질성 폐렴이 있었다(도 97c). 염증

성 침윤물은 다량의 대식세포와 림프구가 적은 호중구로 구성되어 있다. 비갑개 상피(도 97d) 및 세기관지 상피 세포(도 97e)는 염증 및 괴사 영역에서 면역조직화학(IHC)에 의해 SARS 뉴클레오캡시드 단백질(SARS-CoV-N)에 대해 강력하게 양성이었다. SARS-CoV-N IHC는 또한 대식세포와 형태학적으로 일치하는 폐포 중격 및 간질 단핵 세포의 국소적으로 광범위한 염색을 보여주었다(도 97f). 유사하게, 실질적인 SARS-CoV-2 바이러스 RNA(vRNA)는 염증 부위의 세기관지 상피 및 폐 간질에서 관찰되었다(도 97g, 97h).

[0994] 폐에서 SARS-CoV-2 vRNA 및 SARS-CoV-N 단백질 발현의 수준은 2일에 가장 높았고 4일에 감소했으며, 최소 vRNA 및 SARS-CoV-N 단백질이 7일까지 검출되었다(도 100). 폐렴은 CD3+ T 림프구 뿐만 아니라 폐 간질에서 Iba-1+ 대식세포의 큰 염증성 침윤을 특징으로 하였다(도 97i, 97j). 수많은 생존 및 퇴행성 호중구가 폐 전체, 특히 괴사 영역에서 검출되었고, 폐 전체에 걸쳐 호중구 골수퍼옥시다제(MPO)가 높게 발현되었다(도 97k). 인터페론 유도성 유전자 산물인 MX1의 확산 발현도 폐에서 검출되었다(도 97l). SARS-CoV-2 vRNA 및 SARS-CoV-N 검출의 역학(kinetics)이 2일에 최고조에 달한 것과 대조적으로, 염증의 이러한 마커는 최대 체중 감소 및 사망률(도 96A, 96B)과 일치하는 7일째에 최고조에 달했다(도 100). RNAscope에 의한 폐의 vRNA 검출은 단순히 바이러스 집종물을 반영한 것이 아닌데, 이는 우리가 챌린지 후 2일부터 7일까지 위치와 패턴이 겹친 음성 항원 vRNA뿐만 아니라 포지티브 센스 vRNA도 검출했기 때문이다. SARS-CoV-2 vRNA 발현(항원 및 센스 모두)은 강력한 ACE2 수용체 발현과 함께 폐에 존재했다(데이터는 표시되지 않음).

[0995] 우리는 (i) 폴돈 삼량체화 도메인(S.dTM.PP)이 있는 가용성 엑토도메인을 반영하는 막형단 영역 및 세포질 꼬리가 결실된 SARS-CoV-2 스파이크(S) 또는 (ii)퓨린 절단 부위의 돌연변이 및 2개의 프롤린 안정화 돌연변이 둘 모두가 있는 전장 S(S.PP)를 코딩하는 재조합 복제 불능 Ad26 벡터를 생성했다 (도 98A).

[0996] 실시예 20에서는 붉은털 원숭이에서 SARS-CoV-2 챌린지에 대한 S.PP 백신의 면역원성 및 보호 효능이 설명되었다.

[0997] 이 실시예에서 50마리의 시리아 골든 햄스터는 S.dTM.PP 또는 S.PP(N=10/그룹)을 암호화하는 10^{10} 또는 10^9 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터 또는 가짜 대조군(N=10)으로 면역화되었다. 동물은 0주차에 근육내 경로에 의해 단일 백신 접종을 받았다. 우리는 2주 및 4주에 모든 동물에서 ELISA에 의해 수용체 결합 도메인(RBD) 특이적 결합 항체(도 98B) 및 슈도바이러스 중화 분석(도 98C)에 의해 중화 항체(NAb)를 관찰하였다. 4주에 Ad26-S.PP는 Ad26-S.dTM.PP(1014, 1185)와 비교하여 4.0-4.7배 더 높은 중앙 ELISA 역가(4470, 4757)를 유도하였다(도 98B; $P<0.0001$, 양측 Mann-Whitney 검정). 유사하게, Ad26-S.PP는 Ad26-S.dTM.PP(139, 211)에 비해 1.8-2.6배 더 높은 중앙값 NAb IC50 역가(359, 375)를 유도했다($P<0.05$, 양면 Mann-Whitney 검정). 각 벡터에 대해 테스트된 2가지 용량은 비슷한 것으로 나타났다. ELISA 및 NAb 데이터는 2주차와 4주차 모두에서 상관관계가 있었다(각각 $R=0.7074$, $P<0.0001$ 및 $R=0.7849$, $P<0.0001$, 양측 Spearman 순위 상관관계 테스트).

[0998] 우리는 시스템 혈청학에 의해 4주차에 백신 접종된 동물에서 S-특이적 및 RBD-특이적 항체 반응을 시스템 혈청학 (Chung, et al., Cell 163, 988-998, doi:10.1016/j.cell.2015.10.027 (2015))으로 추가로 특성화했다. IgG, IgG2a, IgG3, IgM, Fc-수용체 FcR γ 2, FcR γ 3, 및 FcR γ 4, 및 항체-의존성 보체 침착(ADCC) 반응을 평가하였다(도 98D-98F). Ad26.S.dTM.PP와 비교하여 Ad26-S.PP에서 더 높고 더 일관된 반응이 관찰되었으며(도 98D, 98F), 이들 항체 특징의 주성분 분석은 이들 두 백신이 별개의 프로파일을 가짐을 확인시켜 주었다(도 98E).

[0999] 4주차에, 모든 동물에게 비강 경로를 통해 5×10^5 TCID₅₀ SARS-CoV-2로 챌린지했다. 각 그룹의 3마리 동물은 조직 바이러스 부하 및 조직 병리학에 대해 4일째에 부검되었고, 각 그룹의 나머지 7마리 동물은 14일째까지 추적되었다. 모의 대조군에서, 햄스터는 7일째까지 체중의 중앙값 19.6%를 잃었고, 중방향으로 추적된 동물의 43%(7개 중 3개)가 6-7일째에 안락사 기준을 충족시켰다(도 99A, 99B). Ad26-S.dTM.PP 백신접종된 동물은 체중 중앙값 8.7%를 잃었고, Ad26-S.PP 백신접종된 동물은 체중 중앙값 4.0%를 잃었다(도 99A, 99B). 최대 체중 감소 퍼센트는 모의 대조군과 비교하여 백신 접종된 그룹 모두에서 현저하게 더 낮았고($P<0.0001$, 양면 Mann-Whitney 검정; 도 99C), Ad26-S.PP를 받은 동물은 Ad26.S.dTM.PP를 받은 동물보다 체중 감소가 더 적었다($P<0.0001$, 양면 Mann-Whitney 검정; 도 99C). 두 백신 모두 모의 대조군과 비교하여 인도적 안락사 기준을 충족하는 것으로 정의된 사망률에 대해 보호되었다($P=0.02$, 양면 Fisher의 정확한 테스트). 2개의 햄스터 실험을 결합한 분석에서 두 백신이 모두 사망률에 대해 효과적으로 보호되었음을 확인했다($P=0.007$, 양측 피셔의 정확한 검정). 2주차($R=-0.8992$, $P<0.0001$) 및 4주차($R=-0.9344$, $P<0.0001$)에서의 ELISA 반응은 최대 체중 감소율과 반비례하는 상관관계가 있었다. 2주차($R=-0.7380$, $P<0.0001$) 및 4주차($R=-0.8075$, $P<0.0001$)에서의 NAb 반응도 최대 체중 감

소울과 반비례하는 상관관계가 있었다.

- [1000] 조직구 및 호중구 염증성 침윤물은 모든 폐엽에서 현저하게 감소되었으며, SARS-CoV-2 vRNA는 모의 대조군과 비교하여 Ad26-S.dTM.PP 및 Ad26-S.PP 백신 접종 햄스터에서 관찰되었다 ($P=0.004$ 및 $P=0.004$, 양측 Mann-Whitney 검정).
- [1001] 이 실시예에서는 전장 융합전 안정화 S 면역원(S.PP)을 암호화하는 Ad26 벡터의 단일 면역화가 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 챌린지 후 심각한 임상 질환에 대해 보호된다는 것이 입증되었다. 모의 대조군은 현저한 체중 감소, 심각한 폐렴 및 부분 사망률을 보여주었다. 대조적으로, 백신을 접종한 동물은 최소한의 체중 감소와 폐렴을 보였고 사망률은 없었다. 백신 유도 결합 및 중화 항체 반응은 상부 및 하부 호흡기관에서 감소된 바이러스 복제뿐만 아니라 임상 질환에 대한 보호와 상관관계가 있다.
- [1002] 이 모델에서 임상 질병의 이러한 중증도는 햄스터 및 기타 종의 SARS-CoV-2 감염과 관련된 이전 연구와 대조된다. 햄스터는 인간 ACE2 수용체에 대한 상동성의 결과로 SARS-CoV-2에 대한 허용 모델이며 햄스터 간의 전파가 보고되었다 (Sia, et al., Nature, doi:10.1038/s41586-020-2342-5 (2020)). 높은 챌린지 투여량은 본 연구에서 광범위한 임상 질환을 초래했지만, 완전히 정의되지 않은 생물학적 요인이 동물 연령, 동물 기원 및 바이러스 챌린지 스톱과 같은 임상 질환에도 영향을 미칠 수 있다.
- [1003] 인간이 아닌 영장류에 대한 SARS-CoV-2 백신 연구는 현재까지 상부 및 하부 호흡기관에서 감염에 대한 보호 또는 바이러스 복제 감소를 입증해야 한다. 실시예 20에서, Ad26-S.PP의 단일 면역화는 붉은털 원숭이에서 SARS-CoV-2 챌린지에 대해 완전하거나 거의 완전한 보호를 제공하는 것으로 보고되었다. 그러나 인간이 아닌 영장류에서 SARS-CoV-2 감염은 심각한 임상 질병이나 사망을 초래하지 않는다. 바이러스 복제에 대한 보호가 반드시 심각한 질병에 대한 보호를 의미하지는 않기 때문에 심각한 질병 모델은 현재의 비인간 영장류 챌린지 모델을 보완하는 데 유용하다. 실제로, 본 연구에서 햄스터의 조직병리학적 분석에서, 폐의 바이러스 부하는 2일째부터 7일째까지 감소한 반면, 염증 마커는 이 기간 동안 계속 증가했으며 지속적인 체중 감소와 상관관계가 있었다. 이러한 데이터는 햄스터의 진행성 임상 질병이 주로 염증 과정이며 감염에 의해 유발되지만 바이러스 복제가 감소하더라도 계속 증가한다는 것을 시사한다.
- [1004] 인간의 COVID-19는 심각한 임상 질환으로 진행될 수 있기 때문에, 전임상 모델에서 SARS-CoV-2 백신 후보를 테스트하여 전격성 폐렴 및 사망률을 포함한 심각한 임상 질환을 반복하는 것이 중요하다. 본 실시예에 설명된 고용량 햄스터 모델은 이러한 기준 중 많은 부분을 달성하므로 심각한 질병의 발병기전을 연구하고 대응책을 테스트하는 데 유용할 수 있다. 이 모델에서 임상 질병의 주요 징후는 특정 hACE2 형질전환 마우스 모델에서 보고된 뇌염보다는 심각한 폐렴이었다. 더욱이, 결합 및 중화 항체 반응은 보호와 상관관계가 있었다.
- [1005] 요약하면, 이 데이터는 Ad26-S.PP의 단일 면역화가 햄스터에서 고용량 SARS-CoV-2 감염 후 심각한 임상 질병에 대한 강력한 보호를 제공한다는 것을 보여준다. 우리가 아는 한, 심각한 SARS-CoV-2 폐렴 및 사망률에 대한 백신 보호는 이전에 보고된 적이 없다. Ad26.COV2.S라고도하는 Ad26-S.PP는 현재 임상 시험에서 평가되고 있다. 이 햄스터 중증 질환 모델은 SARS-CoV-2 백신, 치료제 및 기타 대응책의 테스트에 유용한 것으로 증명되어야 한다.
- [1006] **방법**
- [1007] 동물과 연구 디자인. 10-12주령인 70마리의 암수 시리아 골든 햄스터(Envigo)를 무작위로 그룹에 배당했다. 모든 동물은 Bioqual, Inc.(Rockville, MD)에 수용되었다. 동물은 S.dTM.PP 또는 S.PP를 발현하는 Ad26 벡터 또는 모의 대조군($N=10/\text{그룹}$)을 투여받았다. 동물은 0주에 애쥬번트 없이 근육내 경로를 통해 10^{10} 또는 10^9 바이러스 입자(vp) Ad26 벡터의 단일 면역화를 받았다. 4주에 모든 동물은 5.0×10^5 TCID₅₀ (6×10^8 VP, 5.5×10^4 PFU) 또는 5.0×10^4 TCID₅₀ (6×10^7 VP, 5.5×10^3 PFU) SARS-CoV-2 (이는 USA-WA1/2020(NR52281, BEI Resources)에서 1개의 계대를 통해 파생된 것이다)로 챌린지되었다. 바이러스는 비강(IN) 경로에 의해 100 μ L로 투여되었다 (각 콧구멍에 50 μ L). 체중을 매일 평가하였다. 모든 면역학적 및 바이러스학적 분석은 맹검으로 수행되었다. 4일째에, 조직 바이러스 부하 및 병리학에 대해 동물의 하위 집합을 안락사시켰다. 모든 동물 연구는 모든 관련 지역, 주 및 연방 규정에 따라 수행되었으며 Bioqual Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)의 승인을 받았다.
- [1008] Ad26 벡터. Ad26 벡터는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 서열의 두 가지 변이체로 작제되었다

(Wuhan/WIV04/2019; Genbank MN996528.1). 서열은 코돈 최적화 되고 합성되었다. 복제 불능, E1/E3 삭제 Ad26-백터는 전체 Ad26 백터 게놈과 이식유전자 발현 카세트를 포함하는 플라스미드를 사용하여 PER.C6.TetR 세포에서 생산되었다. 모의 대조군에는 Ad26-Empty 백터가 포함되었다. 백터를 서열화하고 사용 전에 발현에 대해 테스트하였다.

[1009] 조직병리학 및 면역조직화학. 조직을 새로 준비된 4% 파라포름알데히드에서 24시간 동안 고정하고, 70% 에탄올로 옮겨, 파라핀을 7-10일 이내에 임베딩하고, 블록을 5 μ m로 절단했다. 슬라이드를 65°C에서 30-60분 동안 구운 다음 크실렌에서 탈파라핀화하고 일련의 등급 에탄올을 통해 증류수로 재수화했다. SARS-CoV-N, Iba-1 및 CD3 IHC의 경우, 구연산염 완충액(Thermo; AP-9003-500)에서 25분 동안 증기 설정에서 압력술을 사용하여 열 유도 에피토프 검색(HIER)을 수행한 다음 3% 과산화수소로 처리한다. 그런 다음 슬라이드를 증류수로 행구고 단백질 차단(BioCare, BE965H)을 15분 동안 한 다음 1x 인산염 완충 식염수로 행군다.

[1010] 1차 토끼 항-SARS-CoV-핵단백질 항체(Novus; NB100-56576 1:500 또는 1:1000로), 토끼 항-Iba-1 항체(Wako; 019-19741 1:500으로), 또는 토끼 항-CD3 (Dako; A0452 1:300으로)을 30분 동안 적용한 다음 토끼 Mach-2 HRP-Polymer(BioCare; RHRP520L)를 30분 동안 적용한 다음 헤마톡실린으로 대조염색하고, 이어서 0.25% 암모니아수를 사용하여 블루잉했다. SARS-CoV-N, Iba-1 및 CD3에 대한 라벨링은 Biogenex i6000 Autostainer(v3.02)에서 수행되었다. 일부 경우에, CD3, Iba-1 및 ACE-2 염색은 1:400에서 CD3(Thermo Cat. No. RM-9107-S; 클론 SP7), 1:500에서 Iba-1(BioCare Cat. CP290A, polyclonal) 또는 ACE-2(Abcam, ab108252)(이들 모두 Rabbit Polink-1 HRP(GBI Labs Cat. No. D13-110)를 사용하여 검출되었다)으로 수행되었다. 호중구(MPO) 및 유형 1 IFN 반응(Mx1)은 Rabbit Polink-1 HRP을 사용하는 1:1000 검출에서 MPO(Dako Cat. No. A0398; 폴리클로날)로 수행되었고; Mouse Polink-2 HRP(GBI Labs Cat. No. D37-110)를 사용하는 1:1000 검출에서 Mx1(EMD Millipore Cat. No. MABF938; 클론 M143/CL143)으로 수행되었다. CD3, Iba-1, MPO 및 Mx1 IHC에 대한 염색은 Biocare IntelliPATH 자동 염색기를 사용하여 이전에 설명한 대로 수행되었으며, 모든 항체는 실온에서 1시간 동안 배양되었다. 조직 병리학은 2명의 수의병리학자에 의해 독립적으로 평가되었다.

[1011] RNAscope 제자리 혼성화. RNAscope 제자리 혼성화는 이전에 설명한 바와 같이 (Chandrashekar, a. et al., Science, doi:10.1126/scienc.abc4776(2020)), 포지티브 센스 바이러스 RNA를 표적으로하는 RS-CoV2 항센스 특이적 프로브 v-nCoV2019-S(ACD Cat. No. 848561) 및 네거티브 센스 게놈 바이러스 RNA를 표적으로하는 SARS-CoV-2 센스 특이적 프로브 v-nCoV2019-orf1ab-sense(ACD 카탈로그 번호 859151)를 사용하여 수행하였다. 간단히 말해서, 슬라이드를 자일렌에서 탈파라핀화하고 일련의 등급 에탄올을 통해 증류수로 재수화한 후, ACD P2 회수 완충액(ACD Cat. No. 322000)중 95-98°C에서 30분 동안 회수한 다음, PBS에 1:10으로 희석된 프로테아제 III(ACD Cat. No. 322337)로 40°C에서 20분 동안 처리했다. 그런 다음 슬라이드를 PBS 중 3% H2O2와 함께 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 혼성화 전에, 프로브 스톱을 마이크로원심분리기를 사용하여 10분 동안 13,000rpm에서 원심분리한 다음, 프로브 희석제(ACD 카탈로그 번호 300041)에 1:2로 희석하여 프로브 응집 조직 인공물을 감소시켰다. 슬라이드는 RNAscope® 2.5 HD 검출 시약-RED(ACD 카탈로그 번호 322360)를 사용하여 현상하였다.

[1012] 정량적 이미지 분석. 정량적 이미지 분석은 각 동물에서 적어도 하나의 폐엽 단면에 대해 HALO 소프트웨어(v2.3.2089.27 또는 v3.0.311.405; Indica Labs)를 사용하여 수행되었다. >1 단면을 사용할 수 있는 경우, 각 폐엽을 개별 데이터 포인트로 정량화했다. SARS-CoV-N의 경우, Multiplex IHC v2.3.4 알고리즘을 산성 헤마틴에 대한 제외 스크리닝과 함께 사용하여 SAR-N 단백질 양성 세포의 비율을 총 세포 수의 비율로 결정했다. Iba-1의 경우, Multiplex IHC v2.3.4 알고리즘이 정량에 사용되었다. SARS-CoV-2 RNAscope ISH 및 Mx1 정량화의 경우, Area Quantification v2.1.3 모듈을 사용하여 총 SARS-CoV-2 항센스 또는 센스 프로브, 또는 Mx1 단백질의 백분율을 전체 조직 면적의 비율로 결정했다. MPO(호중구) 및 CD3+ 세포 정량화를 위해 슬라이드에 주석을 달아 혈관(>5mm²), 기관지, 세기관지, 연골 및 결합 조직을 제외시켰고; 이어서, Cytonuclear v1.6 모듈을 사용하여 MPO+ 또는 CD3+ 세포를 검출 하고 Area Quantification v2.1.3 21 모듈을 실행하여 결정한 총 폐포 조직의 비율(PMNs/mm²)로 계산했다. 모든 경우에 주석이 정확한지 확인하기 위해 각 애플에 대해 모든 이미지를 수동으로 검사했다.

[1013] 서브게놈 mRNA 분석. SARS-CoV-2 E 유전자 서브게놈 mRNA(sgmRNA)는 이전에 설명된^{10,11,23}과 같이 프라이머와 프로브를 사용하여 RT-PCR에 의해 평가되었다. 간단히 말해서, QIAcube HT(Qiagen) 및 RNeasy 96 QIAcube HT Kit(Qiagen)를 사용하여 여러 해부학적 부위의 조직 균질물에서 전체 RNA를 추출했다. pcDNA3.1 발현 플라스미

드에 클로닝하여 SARS-CoV-2 E 유전자 sgRNA를 사용하여 표준 곡선을 생성하고; 이 삽입물을 AmpliCap-Max T7 High Yield Message Maker Kit(Cellscrip)를 사용하여 전사시켰다. RT-PCR에 앞서, 켈렌지된 동물 또는 표준 물에서 수집된 샘플을 제조업체의 지침에 따라 Superscript III VILO(Invitrogen)를 사용하여 역전사시켰다. Taqman 맞춤형 유전자 발현 분석(ThermoFisher Scientific)은 E 유전자 sgRNA를 표적으로하는 서열을 사용하여 설계되었다. 제조사의 사양에 따라 QuantStudio 6 및 7 Flex RealTime PCR Systems(Applied Biosystems)에서 반응을 수행했다. 표준 곡선을 사용하여 조직 그램당 sgRNA 복사체를 계산했다. 정량적 분석 감도는 100개 복사체였다.

[1014] ELISA. RBD-특이적 결합 항체는 본질적으로 기재된 바와 같이 ELISA에 의해 평가되었다 (Chandrashekar, et al., Science, doi:10.1126/science.abc4776 (2020); Yu, et al., Science, doi:10.1126/science.abc6284 (2020))^{10,11}. 간단히 말해서, 96개-웰 플레이트를 1X DPBS에서 1 µg/ml SARS-CoV-2 RBD 단백질(Aaron Schmidt, MassCPR) 또는 1 µg/ml SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질(Sino Biological)로 코팅하고 4°C에서 밤새 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액(1X DPBS 중 0.05% Tween20)으로 1회 세척하고 실온에서 2-3시간 동안 350 µL 카제인 블록/웰로 차단했다. 인큐베이션 후, 블록 용액을 버리고 플레이트를 블로팅하여 건조시켰다.

[1015] 카제인 블록 내 열 불활성화된 혈청의 3배 연속 희석액을 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여 플레이트를 3회 세척한 다음 실온의 어둠 속에서 카제인 블록 중 0.1 µg/mL의 항햄스터 IgG HRP(Southern Biotech)와 함께 인큐베이션한다. 플레이트를 3회 세척한 다음, 100 µL의 SeraCare KPL TMB SureBlue Start 용액을 각 웰에 첨가했다. 플레이트 현상은 웰당 100 µL SeraCare KPL TMB Stop 솔루션을 추가하여 중단시켰다. VersaMax 또는 Omega 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 450nm에서의 흡광도를 기록했다. ELISA 종말점 역가는 배경보다 2배 높은 흡광도를 생성하는 가장 높은 상호 혈청 희석액으로 정의되었다.

[1016] 슈도바이러스 중화 분석. 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 SARS-CoV-2 슈도바이러스는 이전^{10,11,21}에서 설명한 것과 유사한 접근 방식으로 생성되었다.

[1017] 간단히 말해서, 패키징 작제물 psPAX2(AIDS Resource and Reagent Program), 루시퍼라제 리포터 플라스미드 pLenti-CMV Puro-Luc(Addgene) 및 pcDNA3.1-SARS CoV-2 S ΔCT를 발현하는 스파이크 단백질을 리포펙타민 2000(ThermoFisher)에 의해 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 유사형 바이러스를 함유하는 상등액을 형질감염 48시간 후에 수집하고; 유사형 바이러스는 0.45 µm 필터로 여과하여 정제했다. 백신접종된 동물로부터의 항 혈청의 중화 활성을 결정하기 위해, HEK293T-hACE2 세포를 1.75×10^4 293개 세포/웰의 밀도로 96개-웰 조직 배양 플레이트에 밤새 접종하였다. 열 불활성화 혈청 샘플의 3배 연속 희석물을 준비하고 50 µL의 슈도바이러스와 혼합했다. 혼합물을 HEK293T-ACE2 세포에 첨가하기 전에 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 감염 48시간 후, 세포를 제조사의 지침에 따라 Steady-Glo Luciferase Assay(Promega)에 용해시켰다. SARS-CoV-2 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의되었다.

[1018] Luminex. 항원 특이적 항체 역가의 상대적인 양을 감지하기 위해 이전에 설명한 대로 맞춤형 Luminex 분석을 수행했다. 이로써 형광 표지된 미소구체(Luminex)는 EDC(Thermo Scientific) 및 Sulfo-NHS(Thermo Scientific)를 통한 공유 N505 하이드록시숙신이미드(NHS)-에스테르 연결을 통해 스파이크 단백질(S)(Eric Fischer, Dana Farber Cancer Institute), S1 및 S2(Sino Biological), 뿐만 아니라 수용체 결합 도메인(RBD)(Aaron Schmidt, Ragon Institute)을 포함하는 SARS-CoV-2 항원과 결합되었다. 영역당 1.2×10^3 506개 비드 및 항원을 384개-웰 플레이트(Greiner)에 첨가하고 희석된 혈청(IgG2a, IgG3, IgM의 경우 1:90, 전체 IgG 및 Fc 수용체 결합 분석의 경우 1:500)과 함께 4°C에서 900rpm으로 16시간 진탕시켜 인큐베이션시킨다. 면역 복합체의 형성 후, 마이크로스피어는 자동화 플레이트 세척기(Tecan)를 사용하여 0.1% BSA 및 0.05% Tween-20(Luminex 분석 완충액)에서 3회 세척시켰다. PE-표지된 염소 항-마우스 IgG, IgG2a, IgG3 및 IgM 검출 항체(southern biotech)를 Luminex 분석 완충액에 0.65 µg/ml로 희석하고 900rpm에서 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 비드와 함께 인큐베이션했다. 유사하게, Fc-수용체 결합 프로파일의 경우, 재조합 마우스 Fc γR2, Fc γR3 및 Fc γR4(Duke 단백질 생산 시설)를 비오틴화(Thermo Scientific)하고 샘플에 첨가하기 전에 10분 동안 스트렙타비딘-PE에 접합시켰다(Southern Biotech). 이 마우스 항체와 단백질은 햄스터와 교차 반응한다. 그런 다음 코팅된 비드를 세척하고 로봇 팔이 부착된(PAA) 유세포 분석기, iQue(Intellicyt)에서 판독했다. 이벤트는 각 비드 영역에서 게이트되었으며, 비드 양성 이벤트에 대한 PE의 형광 중앙값이 보고되었다. 샘플은 각 2차 검출제당 중복으로 실행되었다.

- [1019] 항체 의존적 보체 침착(ADCD). ADCD 분석은 이전에 설명한 대로²⁶ 수행되었다. 간단히 말해서, SARS-CoV-2 S 및 RBD를 비오틴화(Thermo Fisher)하고 37°C에서 2시간 동안 1μm 적색 형광성 뉴트라비딘-비드(Thermo Fisher)에 커플링한 후 과량의 항원을 세척해 냈다. 면역 복합체 형성을 위해 1.82×10^8 항원 코팅된 비드를 96개-웰 둥근 바닥 플레이트의 각 웰에 첨가하고 1:10 희석된 샘플과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 동결건조된 기니피그 보체를 제조업체의 지침(Cedarlane)에 따라 물로 재구성하고 Mg²⁺ 및 Ca²⁺(GVB++, Boston BioProducts)를 포함하는 젤라틴 베로날 완충액에 웰당 4μl를 37°C에서 20분 동안 면역 복합체에 첨가했다. 면역 복합체를 PBS 중의 15mM EDTA로 세척하고, 기니피그 보체 C3(MpBio)에 대한 플루오레세인-접합 염소 IgG 분획을 첨가하였다.
- [1020] 염색 후, 샘플을 4% 파라포름알데히드(PFA)로 고정하고 로봇 팔(PAA)을 사용하여 유세포 분석(Intellicyt, iQue Screener plus)을 통해 샘플 수집을 수행했다. 모든 이벤트는 단일 세포 및 비드 양성 이벤트에 대해 게이팅되었으며 C3 양성 이벤트의 중앙값이 보고된다. 모든 샘플은 별도의 날에 이중으로 실행되었다.
- [1021] 통계 분석. 면역학, 바이러스학 및 체중 데이터의 분석은 GraphPad Prism 8.4.2(GraphPad Software)를 사용하여 수행되었다. 그룹 간의 데이터 비교는 양측 Mann-Whitney 검정을 사용하여 수행되었다. 사망률은 양면 Fisher의 정확한 테스트로 평가되었다. 상관 관계는 양측 Spearman 순위 상관 테스트에 의해 평가되었다. 0.05 미만의 p-값은 유의한 것으로 간주되었다. 모든 시스템 혈청학 데이터는 log10으로 변환되었다. 레이더 플롯의 경우 각 항체 기능은 그룹 내 중앙값을 사용하기 전에 그룹 전체에서 최소값이 0이고 최대값이 1이 되도록 정규화되었다. 다변량 프로파일을 비교하기 위해 R 버전 3.6.1 패키지 'ropis'를 사용하여 PCA(주성분 분석)를 구성했다. 히트맵의 시각화를 위해 z 점수 기능의 S.dTM.PP 및 S.PP 그룹 평균의 차이가 표시되었다. 히트맵에서 의미를 나타내기 위해 Benjamini-Hochberg 보정을 사용하여 행 내의 다중 비교를 수정했다.
- [1022] **실시예 22: 18세 이상의 성인에서 SARS-CoV-2 매개 COVID-19 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 이중 맹검 위약 대조 3상 연구**
- [1023] 18세 이상 성인에서 SARS-CoV-2 매개 COVID-19 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 3상 연구가 수행되었다.
- [1024] Ad26.COV2.S는 하기 설명되는 바와 같이, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) 스파이크(S) 단백질을 코딩하도록 작성된 재조합 복제 불능 아데노바이러스 26형(Ad26) 벡터로 구성된 1가 백신이다.
- [1025] 이것은 18세 이상의 성인을 대상으로 한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 3상, 중추적 효능 및 안전성 연구이다. Ad26.COV2.S의 효능, 안전성 및 면역원성은 연구 백신 2회 투여 후 SARS-CoV-2 활성이 높은 높은 지역에 거주하거나 앞으로 갈 COVID-19 위험이 높은 참가자(나이, 성별, 인종/민족, 직업, 동반질환 기준)에서 평가된다.
- [1026] 참가자는 아래 표와 같이 Ad26.COV2.S 또는 위약을 근육내(IM) 주사하기 위해 1:1 비율로 병렬로 무작위 배정된다. Ad26.COV2.S는 1×10^{11} 바이러스 입자(vp)의 용량 수준으로, 또는 1×10^{10} 의 용량 수준으로 1 회 또는 2 회 용량 일정으로 투여된다.
- [1027] 모집된 참가자의 최소 약 25%가 60세 이상이고 모집된 참가자의 최대 약 25%가 18세 이상에서 40세 미만이다.
- [1028] 시차 등록 전략이 사용된다.
- [1029] · 1단계: 처음에는 중증 COVID-19로의 진행 위험 증가와 관련된 동반 질환이 없는 참가자 1,000명(Ad26.COV2.S 수혜자 500명 및 위약 수혜자 500명 포함; 연령 그룹 간에 균등하게 분포)을 FIH(First-in-human) 연구 VAC31518COV1001의 해당 연령대에서(자세한 내용은 이 문서의 본문 참조), T-helper 1/T-helper 2(Th1/ Th2)를 포함한, 허용되는 29일 안전성 및 적합한 면역원성 데이터를 기준으로, 2개의 나이-의존적 하위 그룹(스테이지 1a에 ≥ 18 에서 <60 , 및 스테이지 1b에 ≥ 60)으로 등록한다.
- [1030] · 2단계: 독립 데이터 모니터링 위원회(IDMC, 데이터 안전 모니터링 위원회[DSMB]라고도 함)가 3일 동안의 안전성 데이터(모든 4등급 AE 및 모든 SAE로 구성됨)를 조사할 수 있도록 1단계에서 백신 접종을 일시 중지한 후, 안전성 문제가 확인되지 않으면 등록이 진행되며, 2개의 연령 의존적 하위 그룹(단계 2a에서 18세 이상 ~ 60세 미만 및 단계 2b에서 60세 이상)에서 중증 COVID-19로의 진행 위험 증가와 관련된 동반 질환이 있는 참가자를 포함하도록 등록을 확대한다.
- [1031] 중증 COVID-19로의 진행 위험 증가와 관련되거나 관련될 수 있는 동반 질환(또는 위험 요인)에는 다음이 포함된다

다: 중등도 내지 중증 천식; 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)(폐기종 및 만성 기관지염 포함), 특발성 폐 섬유증 및 낭포성 섬유증과 같은 만성 폐 질환; 당뇨병(제1형, 제2형 또는 임신성 포함); 심부전, 관상 동맥 질환, 선천성 심장 질환, 심근병증 및 (폐) 고혈압 또는 고혈압을 포함한 심각한 심장 상태; 비만(체질량 지수[BMI] ≥ 30 kg/m²); 간경변을 포함한 만성 간 질환; 겸상 적혈구 질환; 지중해빈혈; 뇌혈관 질환; 신경학적 상태(치매); 말기 신장 질환; 장기 이식; 암; 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 및 기타 면역결핍 B형 간염 감염; 수면 무호흡증; 파킨슨 병; 발작; 허혈성 뇌졸중; 두개내 출혈; 길랭-바레 증후군; 뇌병증; 뇌수막염; 및 영양원 또는 장기 영양 시설에 거주하는 참가자. 자세한 내용 및 예외 사항은 이 문서의 제외 기준을 참조한다.

[1032] 심사를 포함한 개인 참여 기간은 최대 2년 3개월이다. 참가자가 연구를 완료할 수 없지만 동의를 철회하지 않은 경우 조기 종료 방문이 수행된다. 연구 종료는 연구의 마지막 참가자에 대한 마지막 방문의 완료로 간주된다.

[1033] 주요 효능 평가에는 코로나19 유사 징후 및 증상 감시, 코로나19 관련 입원 및 합병증 기록, 및 분자 분석(RT-PCR 기반) 및 항 SARS-CoV-2 혈청학에 의한 SARS-CoV-2 감염의 실험실 확인을 포함한다. 면역원성 평가, 특히 중화 및 결합 항체에 중점을 둔 체액성 면역 반응의 평가도 수행된다. 주요 안전성 평가에는 요청 및 비요청 AE 모니터링(안전성 하위 집합에서만), 및 모든 참가자의 SAE 및 MAAE 수집이 포함된다. SARS-CoV-2의 바이러스 부하는 확인된 COVID-19 사례에서 평가된다. SARS-CoV-2 감염 및 COVID-19 심각성과 관련된 바이오마커도 연구될 것이다. 분자적으로 확인된 COVID-19 증상이 있는 모든 참가자에 대해 백신 접종 후 의료 자원 활용(MRU)이 기록된다. 지역 규정에 따라 허용되는 경우 선택한 사이트에서 공변량 분석을 위해 현재 작업 상황, 생활 상황 및 지역 사회 상호 작용과 관련된 추가 기준선 특성을 수집할 수 있다.

[1034] 2차 예방접종 후 1년까지 각 참가자는 전자 임상 결과 평가(eCOA)를 통해 주 2회 이상 SARS-CoV-2 감염과 관련될 수 있는 새로운 증상 또는 건강 문제를 경험했는지 여부를 요청받게된다. 2차 예방접종 1년 후부터 2년의 추적관찰 기간이 종료될 때까지 eCOA를 통한 이 감시 질문의 빈도는 2주에 1회로 감소된다. 모든 참가자는 마지막 연구 방문까지 질병이 악화되었는지 모니터링해야 한다. eCOA를 통한 후속 조치에 실패하고 입원 기록이 없는 모든 참가자의 경우 상태를 문서화하기 위해 모든 노력을 기울여야 할 것이다.

[1035] COVID-19 1-2일 및 3-5일에 COVID-19 의심되는 기준을 충족하는 COVID-19 유사 징후 또는 증상이 있는 모든 참가자는 COVID-19 1-2일 및 3-5일의 비강 면봉 둘다 SARS-CoV-2에 대해 음성으로 확인되지 않는 한, 증상 발병 후 14일(COVID-19 Day 15) 또는 COVID-19 에피소드가 해결될 때까지 (이중 마지막이 적용됨) COVID-19 절차를 수행해야 한다(이 프로토콜의 본문에 설명된 대로). COVID-19 에피소드의 해결은 2회의 연속적인 SARS-CoV-2 음성 비강 면봉과 2일 연속으로 COVID-19 관련 징후 또는 증상이 없는 것으로 정의된다. COVID-19 에피소드가 해결되는 시점에 수집된 정보는 임상 사례 정의에 적용된다.

[1036] 분자 기술에 의해 음성으로 판명되거나 양성으로 판명될 때까지 COVID-19가 의심되는 참가자의 의료진 및 기타 접촉자를 보호하기 위해 필요한 모든 예방 조치(현지 규정에 따름)를 취해야 하며, 더 이상 양성이 나오지 않을 때까지 COVID-19 1-2일차 및 3-5일차에 COVID-19에 의심에 대한 세부 기준을 만족시켜야 한다. SARS-CoV-2 감염이 확인된 경우, 참가자 및 참가자의 의료 제공자 및/또는 지역 보건 당국(필요한 경우)에 통지되며 참가자는 현지 규정에 정의된 대로 적절한 조치 및 제한을 준수해야 한다.

[1037] 중등도에서 중증 COVID-19에 대한 사례 정의

[1038] 1차 평가변수의 경우 모든 중등도 및 중증/중증 COVID-19 사례가 고려된다.

[1039] **중간 정도의 COVID-19에 대한 사례 정의**

[1040] 사용 가능한 모든 호흡기 샘플(예: 비강 면봉 샘플, 가래 샘플, 인후 면봉 샘플, 타액 샘플) 또는 기타 샘플에서 SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 분자 검사 결과

[1041] **그리고 관찰 과정 중 언제든지:**

[1042] 숨가쁨(호흡 곤란)

[1043] 또는

[1044] 다음 새롭거나 악화되는 징후 중 하나 와 다음 새롭거나 악화되는 증상 중 하나:

징후	증상
호흡수 ≥ 20 회/분	발열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 또는 $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$)
산소 포화도(SpO_2)가 비정상적이지만 여전히 해수면에서 실내 공기의 93% 이상*	기침
심박수 ≥ 90 회/분	목 쓰림
폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거	다음 중 하나 이상으로 입증되는 권태감:- 식욕 감퇴 - 일반적으로 몸이 좋지 않다 - 피로 - 신체적 약점
심부정맥 혈전증(DVT)의 방사선학적 증거	두통
	근육통(근육통)
	위장 증상(설사, 구토, 메스꺼움, 복통)

[1045]

[1046] * SpO_2 기준은 고도에 따라 조정된다.

[1047] 또는

[1048] 다음의 신규 또는 악화 증상 중 2가지:

발열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 또는 $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$)
떨리는 오한 또는 엄격함
기침
목 쓰림
다음 요소 중 하나 이상으로 입증되는 권태감*:- 식욕 상실 - 일반적으로 몸이 좋지 않다 - 피로 - 신체적 약점
두통
근육통(근육통)
다음 요소* 중 하나 이상으로 입증되는 위장 증상:- 설사 - 구토 - 메스꺼움 - 복통
발이나 발가락이 붉거나 타박상
새로운 또는 변화하는 후각 또는 미각 장애

[1049]

[1050] *증상의 2가지 이상의 요소(예: 구토 및 설사 또는 피로 및 식욕 부진)가 있는 경우 사례 정의에서 1가지 증상으로만 계산된다. 사례 정의를 충족하려면 참가자는 최소 2가지 다른 증상이 있어야 한다.

[1051] **중증/중증 COVID-19에 대한 사례 정의**

[1052] 사용 가능한 모든 호흡기 샘플(예: 비강 면봉 샘플, 가래 샘플, 인후 면봉 샘플, 타액 샘플) 또는 기타 샘플에서 SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 분자 검사 결과

[1053] 그리고 관찰 과정 중 언제든지 다음 중 하나:

[1054] 휴식 시 심각한 전신 질환을 나타내는 임상 징후(호흡수 ≥ 30 회/분, 심박수 ≥ 125 회/분, 산소 포화도(SpO_2) $\leq 93\%$ (해수면의 실내 공기) 또는 부분압 산소/분획 흡기 산소($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $< 300\text{ mmHg}$)

[1055] * SpO_2 기준은 고도에 따라 조정된다.

[1056] 호흡 부전(고유량 산소, 비침습적 환기, 기계적 환기 또는 체외막 산소 공급[ECMO]가 필요한 것으로 정의됨)

[1057] 쇼크의 증거(수축기 혈압 $< 90\text{ mmHg}$, 이완기 혈압 $< 60\text{ mmHg}$ 또는 승압제가 필요한 것으로 정의됨)

[1058] 심각한 급성 신장, 간 또는 신경학적 기능 장애

[1059] ICU 입원

[1060] 사망

[1061] **경증 COVID-19에 대한 사례 정의**

[1062] 사용 가능한 모든 호흡기 샘플(예: 비강 면봉 샘플, 가래 샘플, 인후 면봉 샘플, 타액 샘플) 또는 기타 샘플의

SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 분자 검사 결과

- [1063] 그리고 관찰 과정 중 언제든지:
- [1064] 다음 증상 중 하나: 발열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 또는 $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$), 인후통, 권태감(식욕 상실, 일반적으로 몸이 좋지 않음, 피로, 체력 저하), 두통, 근육통(근막통증), 위장 증상, 기침, 가슴 울혈, 콧물, 쉼쉼거림, 피부 발진, 눈 자극 또는 분비물, 오한 또는 새로운 미각 또는 후각 상실.
- [1065] 사례는 위의 사례 정의를 충족하지만 중등도에서 중증/위중증 정의가 아닌 경우 임상적으로 경증으로 간주된다.
- [1066] 실시예 23. Ad26의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하는 18세 이상 ~ 55세 이하 및 65세 이상 성인을 대상으로 한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 인간 최초(FIH) 1/2a상 다기관 연구
- [1067] SARS-CoV-2의 안정화된 융합전 스파이크(S) 단백질을 발현하는 비-복제 아데노바이러스 26 기반 벡터인, Ad26.COV2.S의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위하여, 본 발명에 따라서, 백신접종당 5×10^{10} 또는 1×10^{11} 바이러스 입자(vp)의 용량 수준으로 단일 용량 또는 56일 간격의 2회 용량 일정으로 건강한 성인(18-55세, 코호트 1a, n=377) 및 건강한 노인(>65세, 코호트 3, n=394)에게 투여하는, 무작위, 이중맹검, 위약 대조 1/2a 임상 연구가 설계되었다. 백신 유도 S 특이적 항체 수준은 ELISA에 의해 측정되었고, 중화 역가는 야생형 바이러스 중화 검정(wtVNA)에서 측정되었다. Th1 및 Th2는 세포내 사이토카인 염색(ICS)에 의해 평가되었다.
- [1068] 방법
- [1069] 연구 설계 및 참가자
- [1070] 본 연구는 18-55세 및 65세 이상의 건강한 성인에서 단일 용량으로 또는 8주 간격으로 2회 투여 일정으로 근육 내(IM) 투여되는 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp에서 Ad26.COV2.S의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 다 기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 시험이다. 임상 시험의 개요는 도 101에 제공된다.
- [1071] Ad26.COV2.S는 기술된 바와 같이 우한 균주(Wuhan, 2019, 전체 게놈 서열 NC_045512)의 첫번째 임상 분리주에서 파생된 SARS-CoV-2 S 단백질의 조작된 버전을 코딩하는 재조합 복제 불능 Ad26 벡터이다. 이 연구는 벨기에와 미국의 여러 임상 현장에서 수행되었다. 모든 대상체들은 PCR을 위한 비강 샘플 수집에 의해 코로나19에 대해 선별되었으며, 양성인 경우 이들로부터 제외하고 코호트 1a 및 코호트 3 사이에 허용된 최대 25명의 혈청 양성 참가자와 함께 SARS-CoV-2에 대한 이전 감염의 검출을 위해 현지에서 이용 가능한 혈청학적 분석에 의해 검사되었다. 이 연구는 기관 검토 위원회에서 검토하고 승인했다. 모든 참가자는 등록 전에 서면 동의서를 제공했다.
- [1072] 무작위화 및 블라인딩
- [1073] 18-55세의 적격 참가자 402명과 65세 이상의 참가자 405명이 무작위로 배정되어 5×10^{10} 또는 1×10^{11} vp 백신 또는 위약(PL)(연령 그룹당 1:1:1:1:1)으로 1 회 또는 2회 백신접종을 받았다: 5×10^{10} vp/ 5×10^{10} vp; 5×10^{10} vp/PL; 1×10^{11} vp/ 1×10^{11} vp; 1×10^{11} vp/PL; 또는 PL/PL (도 101). 무작위화는 IWRS(Interactive Web Response System)에 의해 수행되었으며 무작위로 순열된 블록을 사용하여 사이트별로 계층화되었다. 참가자와 조사자는 연구 내내 맹인 상태로 유지된다. 백신과 위약은 마스킹된 동일한 주사기로 제공되었다. 모든 참가자가 29일차 방문을 완료했거나 더 일찍 중단했을 때 후원자와 통계학자는 중간 분석을 위해 그룹 눈가림을 해제했다.
- [1074] 평가변수
- [1075] 각 일정의 안전성 및 반응원성의 주요 목표를 뒷받침하는 평가변수는 각 백신 접종 후 28일 동안의 이상반응(AE), 각 백신접종 후 7일 동안의 국소 및 전신 반응원성, 연구 전반에 걸친 심각한 이상반응(SAE)이었다. AE는 FDA 지침 문서 "예방 백신 임상 시험에 등록된 건강한 성인 및 청소년 자원자를 위한 독성 등급 척도"에 따라 등급이 매겨졌다. 2차 평가변수는 S 특이적 ELISA 및 wtVNA에서 야생형 SARS-CoV-2에 대한 역가를 중화함으로써 입증된 SARS-CoV-2의 S 단백질에 대한 체액성 면역 반응 및 ICS에 의해 측정된 세포성 면역 반응이었다.
- [1076] 절차
- [1077] 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp Ad26.COV2.S 또는 위약(0.9% 식염수)을 1일차에 삼각근에 1 mL의 용량으로 근육내(IM)

주사했다. 요청된 AE는 백신접종 후 7일 동안, 백신 접종 후 28일 동안 원치 않는 AE 및 연구 과정 전반에 걸친 SAE가 일기 카드에 수집되었다. 혈청 화학, 혈액학 및 면역 판독을 결정하기 위한 혈액 샘플은 연구 전반에 걸쳐 여러 시점에서 수집되었으며 앞으로도 수집될 것이다. 임신 테스트를 위한 소변 샘플은 백신 접종 전에 수집되었다.

[1078] 기준선 및 29일째에, 스파이크(S) 특이적 결합 항체를 ELISA로 측정하였다. 혈청 양성은 역가 >50.3 EU/mL로 정의되었다. SARS-CoV-2 혈청 중화 항체 역가는 PHE(Public Health England)의 Victoria/1/2020 SARS-CoV-2 균주를 사용하여 wtVNA에서 측정되었다. wtVNA에서 혈청 양성은 IC50 역가 >58로 정의되었다. SARS-CoV-2 S 특이적 T 세포 반응은 기준선과 15일째에 11로 중첩되는 15mer의 S 펩티드 풀의 2개 풀을 사용하여 세포내 사이토카인 염색(ICS)에 의해 측정되었다. Th1 반응은 IFN γ 를 발현하는 CD4 $^{+}$ T 세포를 특징으로 하며/하거나 IL-4가 아닌 IL-2, IL-5 및/또는 IL13 및 Th2 반응은 CD4 $^{+}$ T 세포에 의한 IL-4, IL-5 및/또는 IL-13 및 CD40L의 발현을 특징으로 한다. 모든 분석은 블라인드 방식으로 수행되었으며 아래에 설명되어 있다.

[1079] **SARS-CoV-2 야생형 바이러스 중화 분석:**

[1080] 야생형 바이러스 감염을 억제할 수 있는 중화 항체는 PHE(Public Health England)에 의해 개발되고 검증된 야생형 바이러스 미세중화 분석(MNA)을 사용하여 정량화되었다. 사용된 바이러스 스톡은 Victoria/1/2020 균주에서 파생되었다.

[1081] 간단히 말해서, 열-불활성화 인간 혈청 샘플의 6개의 2배 연속 희석액을 96개-웰 트랜스퍼 플레이트(들)에서 제조했다. SARS-CoV-2 야생형 바이러스를 목표 작업 농도(약 100개 플라크 형성 단위[PFU]/웰)에서 혈청 희석액에 순차적으로 첨가하고 37°C에서 5% CO $_2$ 보충과 함께 60 내지 90분 동안 인큐베이션했다. 그런 다음 혈청-바이러스 혼합물을 미리 Vero E6 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포를 밤새 접종한 검정 플레이트로 옮기고 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC) 오버레이 배지를 첨가 및 추가적인 24시간 인큐베이션 전에 37°C 및 5% CO $_2$ 에서 60-90분 동안 인큐베이션한다. 이 인큐베이션 후, SARS-CoV-2 RBD S 단백질에 특이적인 항체 쌍을 사용하여 세포를 고정하여 염색하고 TrueBlue™ 기질을 사용하여 면역플라크를 시각화했다. 면역 플라크는 CTL의 Immunospot Analyzer를 사용하여 계산되었다. 면역 플라크 카운트를 SoftMaxpro로 내보내고 혈청 샘플의 중화 역가는 해당 샘플에 대한 50% 중화 항체 역가(ID50)에 해당하는 역 혈청 희석액으로 계산된다.

[1082] **스파이크 효소 결합 면역흡착 분석법(ELISA)**

[1083] SARS-CoV-2 Pre-Spike-특이적 결합 항체 농도는 항체/항원 상호작용을 기반으로 하는 간접 ELISA인 인간 SARS-CoV-2 Pre-Spike IgG ELISA를 사용하여 결정되었다. 사용된 SARS-CoV-2 항원은 ES-293 세포에서 생산된 안정화된 융합전 스파이크 단백질((2P), Δ furin, T4 폴돈, His-Tag)이다. ELISA는 캐나다 라발의 Nexelis에서 인간 혈청에 대해 개발 및 검증되었다.

[1084] 간단히 말해서, 정제된 SARS-CoV-2 Pre-Spike Antigen을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고 희석된 혈청 샘플(테스트 샘플, 표준 및 품질 대조군)을 첨가했다. 결합되지 않은 샘플을 세척하고 효소-접합된 항-인간 IgG를 첨가하였다. 과량의 결합체를 세척한 후, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) 비색 기질을 첨가하였다. 정해진 시간이 지나면 반응을 중지시킨다. 각 테스트 플레이트의 참조 표준을 사용하여 표준에 의해 할당된 단위(밀리리터당 ELISA 실험실 단위: ELU/mL)에 따라 샘플에서 SARS-CoV-2 Pre-Spike에 대한 항체의 양을 정량화했다.

[1085] **세포내 사이토카인 염색(ICS)**

[1086] SARSCoV2의 S 단백질에 대한 T 세포 반응은 미국 워싱턴주 시애틀에 있는 Fred Hutchinson Cancer Research Center(HVTN, FHCRC)의 HIV Vaccine Trials Network Laboratories에서 자격을 갖춘 27색 ICS에 의해 특징화된다.

[1087] 동결보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동하고 밤새 휴지시킨 다음, DMSO(디메틸 설폭사이드)(음성 대조군) 또는 포도상구균 장독소 B(SEB)(양성 대조군)과 함께 SARSCoV2 S 단백질의 전체 길이를 덮는 2개의 공통 펩티드 풀로 37°C에서 6시간 동안 자극했다. Brefeldin A는 사이토카인 방출을 방지하기 위해 자극 동안 포함되었다. 세포를 생존성 염료로 먼저 염색하고, 두번째로 세포의 항체 각테일로 염색한 다음, 고정 및 투과화하고 Th1 및 Th2 사이토카인을 비롯한 세포내 마커에 대한 항체 각테일로 염색하였다. 세포 형광은 5-레이저 30-파라미터 Becton-Dickinson FACSymphony 세포측정기로 획득하고 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 분석했다.

[1088] 통계적 방법

- [1089] 이 연구는 안전성과 면역원성을 평가하기 위해 설계되었다. 안전성 데이터는 전체 분석 세트에서 기술적으로 분석되었고 면역원성 데이터는 프로토콜당 면역원성 모집단에서 분석되었다. SARS-CoV-2 스파이크(S) 결합 항체 역가는 ELISA 단위/밀리리터(EU/mL)로 표시되고 wtVNA의 중화 항체 역가는 테스트 바이러스 용량의 50%를 중화하는 역 혈청 희석으로 표시되며 (50% 억제 농도, [IC50]), log10 척도로 표시되고 GMT 및 95% 신뢰 구간(CI)을 사용하여 설명된다. 두 분석 모두에서, 혈청전환은 기준선 역가가 LLOQ 미만인 경우 백신 접종 후 정량화 하한(LLOQ) 이상의 항체 역가를 갖는 것으로 정의되거나, 기준선 역가가 LLOQ 초과인 경우 백신 접종 후 기준선보다 4배 증가하는 것으로 정의되었다. ICS 응답은 모집단의 %로 설명되었다. 샘플 양성은 비자극 대 S 펩티드 자극 웰을 비교하는 일방적인 Fisher의 정확한 테스트로 결정되었다. LLOQ는 0.22%였으며 정량화할 수 없는 값은 LLOQ/2에 귀속되었다. Th1 및/또는 Th2 반응이 양성이고 2xLLOQ 이상인 경우 Th1/Th2 비율을 계산했으며, 참가자의 Th1 또는 Th2 응답이 이러한 기준을 충족하지 않는 경우, Th1/Th2 비율은 Th2 응답이 없으면 1 이상으로 간주되고 Th1 응답이 없으면 1 미만으로 간주된다.
- [1090] **결과**
- [1091] 연구 참가자
- [1092] 참가자는 2020년 7월 13일에 선별되었으며 코호트 1a 및 1b 참가자(18-55세)의 예방 접종은 2020년 7월 22일(코호트 1a), 2020년 7월 22일(코호트 1b)에 시작되었으며 첫 번째 예방 접종이 완료되었다. 2020년 8월 4일에 코호트 1a 및 2020년 8월 7일에 코호트 1b에 대해. 575명의 자원자가 선별되었으며, 그 중 380명이 코호트 1a(377명 백신 접종)에 등록되었고 28명이 선별되었으며 25명이 코호트 1b(25명 백신 접종됨)에 등록되었다(각각, 도 102A 및 102B). 7명(1.7%)의 참가자가 스크리닝 시 SARS-CoV-2에 대한 혈청 양성이었고 Ad26에 대한 혈청 양성 비율은 나중에 보고될 것이다. 코호트 3 참가자(연령 >65)의 백신 접종은 2020년 8월 3일에 시작되었고 첫 번째 백신 접종은 2020년 8월 24일에 완료되었다. 660명의 지원자가 스크리닝되었으며 이 중 405명이 등록되었다(394명 백신 접종)(도 102C). 코호트 3의 처음 15명의 참가자만 면역원성 결과를 얻을 수 있었다. 기준선 특성은 그룹 간에 대체로 비슷했다.
- [1093] 백신 안전성 및 반응원성
- [1094] 요청된 AE는 백신 접종 후 7일 동안 다이어리 카드, 백신 접종 후 28일 동안 요청되지 않은 AE 및 연구 과정 전반에 걸쳐 SAE에 수집되었다. 이 두 연구의 참가자를 평가하는 참가자와 조사자가 맹검 상태를 유지하기 위해 이 중간 보고서에 그룹 맹검 해제 없이 안전성 데이터가 표시된다.
- [1095] 코호트 1a 및 1b(18-55세 이하)에서 반응원성에 대한 조사자의 평가는 402명의 참가자에 대해 제공되며, 그 중 288명(72%)의 참가자가 요청된 AE를 보고했다. 요청된 현지 AE는 235명(58%)의 참가자(대부분 1등급/2등급)에서 보고되었다. 3명의 참가자가 3등급 통증/압통을 보고했다. 가장 빈번한 AE는 주사 부위 통증이었다. 요청된 전신 AE는 258명(64%)의 참가자에 대해 보고되었으며, 대부분 1등급/2등급, 3등급 전신 AE는 46명(11%)의 참가자에 대해 보고되었다. 가장 빈번한 AE는 피로, 두통 및 근육통이었다. 76명(19%)의 참가자에서 발열이 보고되었으며 22명(5%)의 참가자에서 3등급 발열이 보고되었다. 전반적으로 98명의 참가자가 178개의 원치 않는 AE를 보고했으며 12개의 보고 등급 3 AE가 보고되었다.
- [1096] 코호트 3(연령 ≥65) 전체에서 반응원성에 대한 조사관의 평가는 394명의 참가자에 대해 제공되며 그 중 183명(46%)의 참가자가 요청된 AE를 보고했다. 요청된 현지 AE는 108명(27%)의 참가자에게서 보고되었으며, 대부분은 1등급/2등급이었고, 1명의 참가자는 3등급 부기 및 홍반을 보고했다. 가장 빈번한 AE는 주사 부위 통증이었다. 요청된 전신 AE는 140명(36%)의 참가자에서 보고되었으며, 대부분은 1등급/2등급이었고 3명의 참가자는 3등급 AE를 보고했다. 가장 빈번한 AE는 두통, 피로 및 근육통이었다. 1등급 또는 2등급의 경증 또는 중증도의 열이 14명의 참가자(4%)에서 보고되었으며, 그 중 1명만이 2등급이었다. 코호트 3에서는 일상 생활 활동을 제한하는 고열 또는 기타 열(3등급)이 보고되지 않았다. 전체적으로, 46명의 참가자는 77건의 원치 않는 AE를 보고했다. 4명의 참가자가 원치 않는 3등급 AE를 보고했다. 요청된 또는 요청되지 않은 등급 4 AE는 어떠한 코호트에서도 보고되지 않았다.
- [1097] AE로 인해 연구를 중단한 참가자는 없다. 2건의 SAE가 있었다. 한명의 저혈압은 반복적인 저혈압의 과거력으로 인해 백신과 관련이 없는 것으로 조사자가 판단했고, 발열이 있는 한 참가자는 COVID-19의 의심으로 밤새 입원했고 12시간 이내에 회복되었다.
- [1098] Ad26.COV2.S의 면역원성

- [1099] 안정화된 SARS-CoV-2 전장 스파이크 단백질에 대한 항체를 ELISA로 측정했다. 코호트 1a에서 기준선에서 참가자의 94%와 98%가 LLOQ 미만의 SARS-CoV-2 S 단백질에 대한 기하 평균 역가(GMT)를 가졌으며, 이는 백신 접종 후 29일째에, 각각 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 용량 그룹에 대해, 528(95%CI: 442; 630) 및 695(95% CI: 596;810)로 증가했고, 각 용량 그룹에서 99% 혈청전환이 있었다(도 103A). 기준선에서 혈청 양성인 코호트 1a 참가자의 88%(7/8) 및 67%(2/3)는 각각 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 용량 그룹에 대해 백신 응답자로 간주되는 결합 항체 역가의 4배 증가의 사전 설정된 기준을 입증했다. 코호트 3에 처음 등록된 15명의 참가자 모두는 기준선에서 혈청 음성 이었고 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 용량에 대해 각각 507(95% CI: 181; 1418) 및 248(95% CI: 122; 506)의 GMT로 백신 접종 후 29일까지 혈청 전환되었다. 이 연구에 사용된 인간 회복기 혈청(HCS) 패널에서 899의 GMT가 관찰되었으며, 각 코호트에서 두 용량에 대한 GMT의 95% CI가 중복되어 백신 유도 역가와 큰 차이가 없음을 나타낸다.
- [1100] 참가자의 하위 집합(5×10^{10} vp 및 1×10^{11} vp 용량 그룹 각각에 대해 n=50)에서, SARS-CoV-2 중화 항체 수준을 wtVNA로 측정했다. 코호트 1a에서, 두 용량 그룹의 기준선에서 GMT <LLOQ는 29일차에 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 각각 214(95% CI: 177; 259) 및 243(95% CI: 200; 295)의 IC50 GMT로 증가했다. 유사한 결과가 코호트 3의 센터널 그룹에서 관찰되었으며 기준선에서 GMT <LLOQ가 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 각각 29일째에 196(95% CI: 69; 560) 및 127(95% CI: <LLOQ; 327)로 증가했다(도 103B). 비교를 위해, 이 분석에 사용된 HCS 패널에서 522의 GMT가 측정되었으며, HCS 패널과 두 용량 그룹 및 코호트 간에 GMT의 95% CI가 중첩되었다. 여러 백신 연구 샘플이 백신 샘플 분석 실행에 대한 정량화 상한(ULOQ = 640)에 도달했으며 재분석적이다. 샘플의 더 높은 희석도를 테스트하면 더 높은 ULOQ로 더 높은 역가를 결정할 수 있다. HCS 샘플은 백신 연구 샘플보다 더 높은 희석도로 테스트되었으므로 이러한 샘플 중 일부는 여기에 제시된 ULOQ 이상의 역가를 가진다. 백신 접종 후 29일째에, 코호트 1a 참가자의 98%가 제공된 백신 용량과 무관하게 SARS-CoV-2에 대한 중화 항체에 대해 양성이었다. 29일째에 혈청전환율은 코호트 1a에서 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹 모두에 대해 92%였고, 코호트 3에서 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 100%(6/6) 및 83%(5/6)였다. 코호트 1a에서 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹 참가자의 총 82% 및 94%가 각각 100보다 큰 역가에 도달했으며, 이는 Ad26.COV2.S로 단일 백신 접종 후 대다수 참가자에게 강력한 반응이 유도되었음을 나타낸다. wtVNA 및 S-ELISA 코호트 1a 역가는 0.86의 Spearman 상관 관계와 높은 상관 관계가 있다. SARS-CoV-2 S 단백질 중화 분석을 발현하는 슈도바이러스의 데이터는 계류 중이며 1회 투여 후 중간 분석의 전체 출판물에 포함될 것이다.
- [1101] SARS-CoV-2 S 특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응은 백신 접종 15일 후, 기준선 및 백신접종 15일 후 연구 참가자의 하위 집단에서 특성화되었다. 전체 S 단백질을 커버하는 펩티드로 자극한 후, CD4+ Th1 반응은 코호트 1a 참가자에서, 기준선에서 검출할 수 없었던 것에서 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 백신 접종 후 15일에 각각 0.08%(95% CI: 0.05; 0.16) 및 0.11%(95% CI: 0.07; 0.16)로 증가했고, 코호트 3의 센터널 그룹에서, 기준선에서 감지 불가능에서 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 0.36%(95% CI: 0.15; 0.89) 및 0.13%(95% CI: 0.04; 0.50)으로 증가하였다(도 103C). 76%(95% CI: 65; 86) 및 83%(95% CI: 73; 91) Th1 양성 반응은 코호트 1a에서 각각 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 용량의 참가자에 대해 관찰되었다. 코호트 3의 처음 15명의 참가자에서 각각 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 용량의 수용자에서 100%(95% CI: 54; 100) 및 67%(95% CI: 22; 96) Th1 양성 반응이 관찰되었다. 코호트 1a에서 5×10^{10} vp 그룹의 한 참가자를 제외하고는 어느 쪽 코호트에서도 Th2 반응을 정량화할 수 없었다(LLOQ/2에 귀속된 값)(도 103C). 그러나, 이 참가자의 Th1/Th2 비율은 28.9로 Th1이 치우친 표현형을 나타낸다. 측정가능한 Th1 및/또는 Th2 반응을 보인 다른 모든 참가자에서 Th1/Th2 비율은 1.0에서 68.5 사이였다. 전반적으로, 이러한 데이터는 Ad26.COV2.S가 두 연령 그룹 모두에서 Th1 치우친 반응을 유도했음을 나타낸다.
- [1102] S 특이적 CD8+ T 세포 반응은 S 펩티드 자극 시 IFN γ 및/또는 IL-2 사이토카인의 발현에 의해 확인되었다(도 103D). 백신접종 15일 후, S 특이적 CD8+ T 세포 반응의 크기는 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 코호트 1a에서, 각각 0.07%(95% CI: 0.03; 0.19) 및 0.09%(95% CI: 0.05; 0.19)였고, 코호트 3에서 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 각각 0.05%(0.02; 0.24) 및 0.07%(0.02; 0.14)였다. 참가자의 51%(95% CI: 39; 63) 및 64%(95% CI: 52; 75)는 코호트 1a에서 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 그룹에 대한 S 펩티드 자극에 대해 CD8+ T 세포 반응이 양성 이었고, 코호트 3에서 두 용량 그룹 참가자의 33%(95% CI: 4%; 78%)는 강력한 백신 유도 CD8+ T 세포 반응을 보여주었다.

- [1103] 논의
- [1104] 우리의 1/2a상 연구의 중간 분석은 백신 후보 Ad26.COV2.S가 허용가능한 안전성 및 반응원성 프로파일을 가지며 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp 용량 모두에서 면역원성을 나타낸다.
- [1105] Ad26.COV2.S의 단일 용량은 대다수의 백신 수혜자에게 강한 체액 반응을 유발했다. ELISA에 의해 측정된 S-결합 항체 수준은 제공된 백신 용량 수준과 무관하게 코호트 1a의 참가자의 99% 및 코호트 3의 첫번째 참가자의 100%에서 백신 접종 후 29일까지 기준선에서 증가했다. 유사하게, wtVNA에서 높은 응답률이 관찰되었다. 백신 접종 29일 후 참가자의 98%가 검출가능한 중화 항체를 가지고 있었다. 코호트 1a 참가자의 92% 및 코호트 3에서 5×10^{10} vp 및 1×10^{11} vp 용량 수혜자의 6명 중 6명 및 6명 중 5명이 SARS-CoV-2 중화 항체에 대해 혈청전환되었다. 코호트 1a에서, 참가자의 84~92%가 중화 항체 역가가 100을 초과했다. 여기에 보고된 거의 모든 참가자의 중화 항체 반응은 Ad26.COV2.S의 단일 투여 후에 얻어졌다.
- [1106] 이러한 임상 데이터는 두 용량 수준에서 Ad26.COV2.S가 안정적인 건강 상태의 대다수의 건강한 젊은 참가자 및 고령의 참가자에게 강력한 중화 항체 반응을 유도함을 나타낸다. 지금까지 코호트 3의 제한된 수의 참가자만 분석에 포함되었지만, 여기에서 관찰된 18-55세 성인 및 65세 초과 성인에서 Ad26.COV2.S의 유사한 면역원성은 심각한 COVID-19에 걸릴 위험이 훨씬 더 높은 어르신들을 보호하는 것이 대유행 기간 동안 의료 시스템에 대한 압력을 줄이는 데 매우 중요하다. COVID-19 인간 회복기 혈청과 비교하여, Ad26.COV2.S에 의해 유도된 결합 및 중화 항체 수준은 대부분의 참가자에게 동일한 범위이지만 더 낮은 것으로 보였다. 그러나 이 비교의 중요성은 회복기 혈청 항체 분석의 비표준화뿐만 아니라 인간 혈청 패널의 구성의 가변성으로 인해 아직 확립되지 않았다. 다른 HCS 패널을 사용하면 백신 샘플 역가와 비교(비율)가 달라진다. 연령, 질병 중증도 및 질병 발병 이후 시간과 같은 인구 통계와 패널의 샘플 수는 임의의 백신 샘플과 적절한 비교를 하는 측정된 항체 수준에 영향을 미칠 수 있다.
- [1107] SARS-CoV 및 MERS-CoV 백신의 동물 모델에 대한 이전 경험은 백신 관련 강화된 호흡기 질환(VAERD)에 대한 우려를 불러일으켰다. 이러한 안전성 문제와 체액성 면역의 약한 중화 효능 및 Th2-왜곡 사이의 연관성이 제안되었다. 여기에서 Ad26.COV2.S 유도 T 세포 반응은 Th2 반응이 없거나 매우 낮은 Th1이 압도적으로 치우쳐 있음을 보여준다. 실제로, 모든 응답자에서 Th1/Th2 비율은 Ad26 기반 백신 플랫폼에 대한 이전 경험과 일치하여 1 이상이었다. 이런 강력한 Th1 반응은 백신 접종 후 강력한 CD8+ T 세포 반응을 동반했다. Ad26.COV2.S에 의해 유발된 강한 체액성 반응에 더하여 CD4+ Th1 및 CD8+ T 세포 반응의 전반적으로 강력한 유도는 VAERD의 이론적 위험을 최소화한다.
- [1108] 분명히 효과적인 1회 접종 COVID-19 백신은 현재 대유행에서 사용하기 위한 2회 접종 백신 일정보다 큰 이점이 있을 것이며 SARS-CoV-2 대유행 기간에 즉각적인 영향을 미칠 가능성을 상당히 증가시킬 것이며, 이때 SARS-CoV-2 대유행은 통제될 수 있을 것이다. Ad26.COV2.S의 단일 용량에 의해 유발된 면역 반응이 SARS-CoV.2 감염 또는 COVID-19로부터 보호할 수 있다면, 이 면역 반응의 지속성은 알려지지 않은 중요한 문제이다. Ad26.COV2.S의 단일 투여에 의해 유발된 면역 반응의 지속성과 Ad26.COV2.S의 두번째 투여 후 면역 반응에 대한 데이터는 이 진행 중인 ph1/2a 연구에서 제공될 것이다.
- [1109] 결론적으로, 단일 백신 접종 후의 안전성 프로파일과 면역원성은 COVID-19에 대한 잠재적인 보호 백신으로서 Ad26.COV2.S의 추가 임상 개발을 뒷받침한다. 이 중간 분석은 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 용량으로 Ad26.COV2.S의 단일 용량이 안전하고 잘 견디며 높은 면역원성을 나타냄을 나타낸다. 두 용량 수준의 유사한 면역원성에 기초하여 추가 평가를 위해 5×10^{10} vp 용량이 선택되었다. 첫번째 3상 연구에서 Ad26.COV2.S 백신후보의 5×10^{10} vp 단일 용량의 효능이 평가될 것이다. 추가 3상 연구가 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S 백신으로 2회 접종 일정의 효능과 면역 지속성을 평가하기 위해 준비 중이다.
- [1110] **실시예 24. Ad26.COV2.S의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하는 18세 이상 ~ 55세 이하 및 65세 이상 성인을 대상으로 한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 인간 최초(FIH) 1/2a상 다기관 연구- 코호트 3 중간 분석 면역원성 보고서**
- [1111] 이 코호트 3 중간 분석에는 야생형 바이러스 중화 분석(wtVNA) 및 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA)의 그룹 비맹검 체액성 면역원성 데이터가 포함되며, 첫번째 용량 방문 후 28일(29일째)까지 수집된다. 또한, 참가자의 하위 집합에 대해 첫번째 용량 방문 후 14일(15일째)까지 수집된 세포 내 사이토카인 염색(ICS)의 세포 면역원성 테

이터가 설명된다.

[1112] 목적 및 평가변수

목적	평가변수
2차	
Ad26.COv2.S에 대한 체액 및 세포 면역 반응을 평가하기 위해	<u>체액 면역 반응</u> 집단 3의 모든 참가자: · psVNA^a 또는 wtVNA에 의해 측정된 혈청 내 SARS-CoV-2 중화 역가. · ELISA로 측정된 SARS-CoV-2 결합 항체. <u>세포 면역 반응</u> 집단 3의 참가자 하위 집합: · T 헬퍼(Th) 1 및 Th2 면역 반응은 CD4⁺/CD8⁺, 인터페론 감마(IFN γ), 인터루킨(IL)-2, 종양 괴사 인자 알파(TNF-α)^b, IL-4, IL-5, IL-13, 및/또는 기타 Th1/Th2 마커를 포함한 말초혈액 단핵 세포(PBMCs)의 SARS-CoV-2 S 단백질 펩타이드 자극 후 유세포분석에 의해 평가.
	^b TNF-α는 코호트 3 중간 면역원성 분석에 포함되지 않는다.

[1113]

[1114] 방법

[1115] 연구 설계의 개요

[1116] 본 연구 설계는 실시예 23에 기술되어 있다.

[1117] 면역원성

[1118] 체액성 면역원성(wtVNA 및 ELISA)의 경우, 값이 LLOQ(>LLOQ)보다 엄격하게 크면 샘플이 양성인 것으로 간주된다. 체액성 면역원성에 대한 응답자 정의는 다음과 같이 정의된다:

[1119] - 기준선 샘플 값이 LLOQ(≤LLOQ)보다 작거나 같고 기준선 이후 샘플이 LLOQ(>LLOQ)보다 엄격하게 크다

[1120] - 기준선 샘플 값은 LLOQ(>LLOQ)보다 엄격하게 크고 기준선 이후 샘플 값은 기준선 샘플 값에서 최소 4배(≥4배) 증가를 나타낸다.

[1121] Th1/Th2 반응 비율 평가

[1122] 결합된 SARS-Cov2-S 펩티드 풀을 기반으로 하고 기준선 이후 시점만 사용하여 Th1/Th2 응답 비율은 다음 두 조건 중 하나 이상을 충족하는 샘플에 대해 계산된다:

[1123] - 양성이고 $\geq 2 \times \text{LLOQ}$ 인 Th1 반응("IFN-g 또는 IL2 NOT TH2"),

[1124] 또는

[1125] - 양성이고 $\geq 2 \times \text{LLOQ}$ 인 Th2 반응("IL4 또는 IL5 또는 IL13 및 CD40L").

[1126] Th1/Th2 비율 분석을 목적으로하는 경우, LLOQ는 두 세포 집단(Th1 및 Th2)에 대해 0.022%이다.

[1127] 두 세포 집단(Th1 및 Th2)이 모두 양성이고 $\geq 2 \times \text{LLOQ}$ 인 경우, Th1/Th2의 비율은 수치 결과로 계산된다.

[1128] 단 하나의 세포 집단(Th1 또는 Th2)이 양성이고 $\geq 2 \times \text{LLOQ}$ 인 경우, Th1/Th2 비율의 정성적 평가를 결정하기 위해 다음 규칙이 사용된다:

[1129] - 한 세포 집단이 양성이고 다른 세포 집단이 음성이면, 양성 세포 집단이 음성 세포 집단보다 많다. Th1 반응이 양성이고 Th2 반응이 음성이면 Th1/Th2 비율은 ">1"이다. Th1 응답이 음수이고 Th2 응답이 양수이면 Th1/Th2 비율은 "<1"로 설정된다.

[1130] - 두 세포 집단이 모두 양성이면, $\geq 2 \times \text{LLOQ}$ 인 세포 집단은 $< 2 \times \text{LLOQ}$ 인 세포 집단보다 크다. Th1 반응이 $\geq 2 \times \text{LLOQ}$ 이고 Th2 반응이 $< 2 \times \text{LLOQ}$ 인 경우, Th1/Th2 비율은 ">1"로 설정된다. Th1 응답이 $< 2 \times \text{LLOQ}$ 이고 Th2 응답이 $\geq 2 \times \text{LLOQ}$ 인 경우 Th1/Th2 비율은 "<1"로 설정된다.

[1131] 결과

[1132] 이 실시예는 용량 1 방문 후 28일(29일째)까지(포함하여) 코호트 3에서 수집된 체액성 면역 반응 데이터(wtVNA 및 ELISA)의 분석을 설명한다. 추가로, 이 실시예는 참가자의 하위집합에 대해 14일 용량 1 방문(15일째)까지(및 포함) 코호트 3에서 수집된 세포 면역 반응 데이터(ICS)를 설명한다. 면역원성 데이터의 요약은 아래에 제

공된다.

[1133] 인구통계 및 기준선 특성

[1134] 참가자 인구 통계 및 기준선 특성은 표 2에 요약되어 있다. 대부분의 참가자는 백인(09.5%)이었다. 전체 참가자의 50.1%가 여성이었고 49.9%가 남성이었다. 평균 연령은 69.00세(범위: 65.0-88.0세)였고 중앙 체질량 지수(BMI)는 25.700kg/m² (범위: 16.60-29.90kg/m²)이었다. 인구 통계 및 기준선 특성은 일반적으로 백신 접종 그룹 간에 균형이 잘 잡혀 있다.

표 2

[1135] 표 2: 인구 통계 및 기준선 특성 요약; 코호트 3; 전체 분석 세트(연구 VAC31518COV1001)

	Ad26 5e10	Ad26 1e11	위약	모든 대상체
분석 세트: 전체	161	161	81	403
나이(세)				
N	161	161	81	403
평균(SD)	69.63 (3.990)	69.99 (4.249)	69.89 (3.732)	69.83 (4.040)
중앙값	69.00	69.00	69.00	69.00
범위	(65.0; 83.0)	(65.0; 88.0)	(65.0; 79.0)	(65.0; 88.0)
65-75세	148 (91.9%)	148 (91.9%)	74 (91.4%)	370 (91.8%)
>75세	13 (8.1%)	13 (8.1%)	7 (8.6%)	33 (8.2%)
섹스				
N	161	161	81	403
여성	77 (47.8%)	82 (50.9%)	43 (53.1%)	202 (50.1%)
남성	84 (52.2%)	79 (49.1%)	38 (46.9%)	201 (49.9%)
미분화된	0	0	0	0
경주				
N	161	161	81	403
하얀색	158 (98.1%)	158 (98.1%)	81 (100.0%)	397 (98.5%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1(0.6%)	2(1.2%)	0	3(0.7%)
아시아 사람	0	0	0	0
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	0	0	0	0
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	1(0.6%)	0	0	1(0.2%)
다수의	0	0	0	0
알려지지 않은	1(0.6%)	0	0	1(0.2%)
보고되지 않음	0	1(0.6%)	0	1(0.2%)
민족성				
N	161	161	81	403
히스패닉 또는 라티노	1(0.6%)	2(1.2%)	3 (3.7%)	6(1.5%)
히스패닉이나 라틴계 아님	160 (99.4%)	159 (98.8%)	78 (96.3%)	397 (98.5%)
알려지지 않은	0	0	0	0
보고되지 않음	0	0	0	0
무게(kg)				
N	161	161	81	403
평균(SD)	73.917 (11.8631)	73.584 (12.8941)	71.806 (13.5441)	73.360 (12.6223)
중앙값	72.900	73.900	69.900	72.900
범위	(46.00; 109.10)	(46.30; 108.90)	(45.10; 98.90)	(45.10; 109.10)
높이(cm)				

N	161	161	81	403
평균(SD)	170.719 (8.8360)	169.288 (9.8092)	168.275 (10.5211)	169.656 (9.6068)
중앙값	169.200	168.500	170.000	169.000
범위	(146.70; 193.00)	(151.10; 193.00)	(147.50; 193.20)	(146.70; 193.20)
(kg/m2)				
N	161	161	81	403
평균(SD)	25.272 (2.8286)	25.515 (2.6968)	25.205 (3.1319)	25.356 (2.8370)
중앙값	25.700	25.700	25.600	25.700
범위	(16.60; 29.90)	(17.90; 29.90)	(17.20; 29.80)	(16.60; 29.90)
연구 센터				
N	161	161	81	403
BE10001	21 (13.0%)	21 (13.0%)	10 (12.3%)	52 (12.9%)
BE10002	12 (7.5%)	10 (6.2%)	5(6.2%)	27 (6.7%)
BE10003	14 (8.7%)	14 (8.7%)	7 (8.6%)	35 (8.7%)
BE10004	28 (17.4%)	27 (16.8%)	14 (17.3%)	69(17.1%)
US10001	23 (14.3%)	25 (15.5%)	12 (14.8%)	60 (14.9%)
US10003	21 (13.0%)	21 (13.0%)	11 (13.6%)	53 (13.2%)
US10004	13 (8.1%)	14 (8.7%)	8 (9.9%)	35 (8.7%)
US10006	15 (9.3%)	14 (8.7%)	7 (8.6%)	36 (8.9%)
US10008	14 (8.7%)	15 (9.3%)	7 (8.6%)	36 (8.9%)
기준선에서 SARS-CoV-2 혈청 양성 상태				
N	161	161	81	403
양성	1(0.6%)	2(1.2%)	1(1.2%)	4(1.0%)
음성	160 (99.4%)	159 (98.8%)	80 (98.8%)	399 (99.0%)
참고: 각 매개변수에 대한 N은 누락되지 않은 값을 반영한다.SD: 표준 편차, 범위: 최소값 - 최대값참고: Ad26 5e10: Ad26.COV2.S 5x10 ¹⁰ vp; Ad26 1e11: Ad26.COV2.S 1x10 ¹¹ vp. 2020년 9월 21일까지의 대상체 모두의 데이터가 포함된다.				

[1136] 면역원성 결과

[1137] 분석된 데이터 세트

[1138] 면역원성 결과의 분석은 면역원성 데이터를 이용할 수 있는 모든 무작위 및 백신 접종 참가자로 구성된 프로토콜별 면역원성 모집단을 기반으로 했다. 백신 접종 후, 1 면역원성 결과는 그룹 1 및 2 (5x10¹⁰ vp) 및 그룹 3 및 4 (1x10¹¹ vp)에 대해 풀링되었다.

[1139] 전체 분석 세트에서 5×10¹⁰ vp 백신 그룹의 참가자 1명, 1×10¹¹ vp 백신 그룹의 참가자 2명 및 위약 그룹의 참가자 1명이 기준선에서 SARS-CoV-2에 대해 혈청 양성이었다(표 2).

[1140] 제액성 면역 반응

[1141] 코호트 3 COV1001 참가자의 중화 항체는 야생형 바이러스 중화 분석에서 측정되었다. 125명의 연구 참가자의 무작위 하위 집합(그룹당 25명)이 미리 정의된 하위 집합 선택 전략(백신 배정에 의해 계층화된 잠재적 무작위 샘플링)에 따라서 맹검이 없는 독립적 외부 통계학자에 의해 선택되었다.

[1142] SARS-CoV-2에 대한 항체 반응 중화

[1143] 야생형 바이러스 중화 분석

[1144] 이 분석을 위해, 맹검이 없는 독립적인 외부 통계학자가 미리 정의된 하위 집합 선택 전략(백신 할당에 의해 계층화된 잠재적 무작위 샘플링)에 따라 125명의 연구 참가자의 무작위 하위 집합(그룹당 25명)을 선택했다.

- [1145] wtVNA로 측정된 SARS-CoV-2에 대한 중화 항체 역가는 50% 억제 농도(IC50) 단위로 표시된다. 시간 경과에 따른 SARS-CoV-2(해당 95% CI를 갖는 기하 평균 역가[GMT])에 대한 VNA 반응의 그래픽 표현은 도 106에 제시되어 있다.
- [1146] 기준선에서 5×10^{10} vp 백신 그룹의 참가자 47명, 1×10^{11} vp 백신 그룹의 참가자 45명, 위약 그룹의 참가자 24명은 SARS-CoV-2 IC50 역가를 감지할 수 없었다(본 분석에 대한 정량의 하한 [LLOQ]는 58의 IC50이었다). 선행 SARS-CoV-2 노출의 잠재적 지표가 되는 SARS-CoV-2 IC50 역가의 검출 가능한 기준선 수준은 5×10^{10} vp 백신 그룹의 참가자 2명, 1×10^{11} vp 백신 그룹의 참가자 5명, 위약 그룹에는 참가자는 없다 (도 106).
- [1147] 15일째에 두 활성 백신 그룹의 참가자 중 75%가 100보다 큰 IC50 역가에 도달했으며, 이는 대다수의 참가자에서 빠르고 강력한 반응이 유도되었음을 나타낸다. 15일째의 응답자 비율은 5×10^{10} vp 백신 그룹의 경우 87%이고 1×10^{11} vp 백신 그룹의 경우 83%였다. 15일째에 GMT는 5×10^{10} vp 및 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대해 각각 197(95% CI: 137; 284) 및 180(95% CI: 117; 276)이었다. 15일째의 표준 편차(SD)는 두 백신 그룹에서 유사했다.
- [1148] 29일째의 중화 항체 반응은 15일째 반응과 비슷했다. 29일째에 5×10^{10} vp 백신 그룹 참가자의 총 81%와 1×10^{11} vp 백신 그룹 참가자의 88%가 100보다 큰 IC50 역가에 도달했다. 29일째에 5×10^{10} vp 백신 그룹의 경우 응답자 비율이 90%였고 1×10^{11} vp 백신 그룹의 경우 91%였다. 29일째에, GMT는 5×10^{10} vp 및 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대해 각각 221(95% CI: 160; 307) 및 210(95% CI: 155; 285)이었다. 표준 편차(SD)는 두 백신 그룹에서 유사했다.
- [1149] 일부 참가자의 백신 접종 후 역가가 분석의 정량 상한(ULOQ)에 도달했기 때문에, 중화 항체 반응의 크기 및 응답자 비율은 현재 분석에 의해 과소평가될 수 있다. 이 샘플은 나중에 개별 역가를 결정할 수 있도록 더 높은 희석도로 다시 분석된다. 증가된 wtVNA 역가는 15일 또는 29일에 위약 그룹에서 관찰되지 않았다.
- [1150] 기준선에서 검출 가능한 수준의 SARS-CoV-2 중화 항체를 보이는 참가자 중 3명의 응답자 상태는 누락되었다. 나머지 4명의 참가자는 모두 활성 백신 요법을 받았으며 15일과 29일에 GMT가 증가했다. 그러나 이러한 참가자 모두가 사전 정의된 응답자 기준을 충족하지는 않았다.
- [1151] 연령이 증가함에 따라 중화항체 반응이 감소하는 경향은 관찰되지 않았다. 29일에 두 백신 그룹에 대한 코호트 3 및 코호트 1a 중화 항체 데이터를 비교할 때, 항체 반응의 크기(GMT, 코호트 3 대 코호트 1a: 5×10^{10} vp 백신 그룹의 경우 221 대 214이고 1×10^{11} vp 백신 그룹의 경우 210 대 243))이며 코호트 3의 응답자 비율은 코호트 1a와 동일한 범위 내에 있다.
- [1152] 29일째에 백신 접종 후 해열제/진통제를 사용한 5×10^{10} vp 그룹의 참가자(185 GMT, 78% 응답자)의 항체 수준과 사용하지 않은 참가자(238 GMT, 95% 응답자)의 항체 수준은 유사했다. 29일째에 백신 접종 후 해열제/진통제를 사용한 1×10^{11} vp 그룹(229 GMT, 90% 응답자)과 사용하지 않은 참가자(202 GMT, 91% 응답자)의 항체 수준도 유사했는데, 이는 wtVNA로 측정된 바와 같이 이러한 약물의 사용이 중화 항체 반응에 영향을 미치지 않음을 나타내는 것이다.
- [1153] 5×10^{10} vp 백신 그룹 및 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대한 역 누적 분포 곡선은 15일 및 29일 모두에서 유사했다(도 107).
- [1154] **SARS-CoV-2 S 단백질에 대한 결합 항체 반응(ELISA)**
- [1155] ELISA로 측정된 Ad26.COV2.S에 의해 유도된 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체 반응의 기술 통계는 실제 값과 기준선(해당 95% CI)으로부터의 배수 증가가 도 108에 그래프로 표시되어 있다.
- [1156] 이전 SARS-CoV-2 노출을 잠재적으로 나타내는 SARS-CoV-2 S ELISA 역가의 검출 가능한 기준선 수준이 5×10^{10} vp 백신 그룹의 참가자 2명, 1×10^{11} vp 백신 그룹의 참가자 3명 및 위약 그룹의 3명의 참가자에서 관찰되었다. 1×10^{11} vp 백신 그룹에 있었던 이 참가자 중 한 명은 스크리닝에서 SARS-COV-2 혈청 양성 상태를 보였다.

- [1157] 5×10^{10} vp 및 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대한 응답자 비율은 각각 75% 및 77%였다. 해당 GMT는 5×10^{10} vp 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 각각 122(95% CI: 97; 152) 및 141(95% CI: 114; 175)이었다(그림 108). 위약군에서는 단백질 결합 항체의 증가가 관찰되지 않았다.
- [1158] 29일째에 결합 항체 반응은 15일째에 관찰된 것보다 더 높았다. 29일째의 응답자 비율은 두 활성 백신 그룹에 대해 96%였다. 29일째에, GMT는 5×10^{10} vp 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 각각 312(95% CI: 246; 396) 및 350(95% CI: 284; 431)이었다. SD는 두 백신 그룹에서 유사했다. 백신 접종 후 단백질 결합 항체의 증가는 GMT와 응답자 비율 모두 두 시점에서 위약 그룹에서 관찰되지 않았다.
- [1159] 코호트 3 내에서 연령이 증가함에 따라 결합 항체 반응이 감소하는 경향은 관찰되지 않았다. 29일째에 두 백신 그룹에 대한 코호트 3 및 코호트 1a 결합 항체 데이터를 비교할 때, 항체 반응의 크기(GMT, 코호트 3 대 코호트 1a: 5×10^{10} vp 백신 그룹의 경우 312 대 528이고 1×10^{11} vp 백신 그룹의 경우 350 대 695) 1×10^{11} vp 백신 그룹)은 코호트 3에서 더 낮지만, 코호트 1a와 동일한 범위 내에 있다(도 110). 결합 항체 응답자 비율은 각각 99% 및 96%에서 코호트 1a 및 코호트 3 사이에 필적했다(도 108 및 도 110).
- [1160] 백신 접종 후 해열제/진통제를 사용한 참가자의 15일째 및 29일째의 결합 항체 수준은 그렇지 않은 참가자와 유사했다. 해열제/진통제를 사용한 29일째 5×10^{10} vp 그룹의 GMT 및 응답자 비율은 각각 357 및 94%였다. 해열제/진통제를 사용하지 않은 29일째 5×10^{10} vp 그룹의 GMT 및 응답자 비율은 각각 302 및 97%였다.
- [1161] 5×10^{10} vp 백신 그룹과 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대한 역 누적 분포 곡선은 유사하다 (도 111).
- [1162] **wtVNA 대 ELISA**
- [1163] 체액성 검정 상관관계에 대한 추가 조사는 wtVNA 역가가 15일째 및 29일째 모두에서 ELISA 역가와 높은 상관관계가 있음을 나타냈으며, Spearman 상관 계수는 각각 0.734 및 0.72였다(그림 112). 상관 관계는 두 분석의 낮은 범위와 높은 범위 내에서 강력하며, 이는 ELISA가 향후 분석에서 wtVNA에 대한 대리로 사용될 수 있음을 나타낸다.
- [1164] **SARS-CoV-2 S 펩타이드에 대한 세포 면역 반응**
- [1165] Th1 및 Th2 반응은 1일차(백신 접종 전) 및 1차 투여 후 15일차 ICS에 의해 평가되었다. PBMC는 참가자의 하위 집합에서 수집되었다.
- [1166] **CD4+/CD8+ T 세포 반응(ICS)**
- [1167] CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응의 유도는 SARS-CoV2 S 펩티드(펩티드 풀 S1 및 S2)로 PBMC를 자극한 후 ICS에 의해 결정되었다. T-헬퍼(Th)1 반응의 측정은 IL-4, IL-5 및/또는 IL-13이 아닌 IFN γ 및/또는 IL-2를 생성하는 CD4+ T 세포의 백분율로 특성화되었다. Th2 반응은 IL-4 및/또는 IL-5/IL-13 및 CD40L을 발현하는 CD4+ T 세포의 백분율로 결정되었다. 이 데이터는 Th1/Th2 비율을 결정하는 데 사용되었다. CD8+ T 세포 반응의 검출은 IFN γ 및/또는 IL-2를 생산하는 CD8+ T 세포의 백분율로 특징지어졌다. 아래의 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응 요약에서 S1 및 S2 펩티드 풀에 대한 결합된 값이 제시되고 논의된다.
- [1168] **CD4+ T 세포 반응**
- [1169] IFN γ 및/또는 IL-2(Th1)를 발현하지만 Th2 사이토카인은 발현하지 않고, IL -4 및/또는 IL-5/IL-13 및 CD40L(Th2)을 발현하는 CD4+ T 세포의 백분율이 도 113에 제시되어 있다. 조합 요법 프로파일이 도 114에 제공된다.
- [1170] **Th1 반응**
- [1171] 기준선 Th1 반응은 활성 백신 그룹과 위약 모두에서 1일째 LLOQ(<0.022%) 미만이었다. Th1 반응 중앙값은 백신 접종 14일 후 5×10^{10} vp 백신 접종 그룹 참가자의 경우 0.09%(Q1;Q3: 0.04; 0.17), 1×10^{11} vp 용량 그룹 참가자의 경우 0.11%(Q1;Q3: 0.04; 0.15)로 증가했다(그림 45). 첫번째 백신 접종 후 14일 동안 위약 그룹에서 Th1 반응의 증가는 없었다. 이러한 반응은 코호트 1a의 젊은 성인과 비슷한데, 이는 5일째에 5×10^{10} vp 백신 접종 그룹에서 Th1 반응 중앙값이 0.08%(Q1;Q3: 0.05; 0.16)이고 1×10^{11} vp 용량 그룹에서 0.11%(Q1;Q3: 0.07; 0.1

6)인 것으로 나타났다. 5×10^{10} vp 백신 접종 그룹 및 1×10^{11} vp 백신 그룹에서의 SD는 각각 0.41과 0.36이었다.

[1172] 5×10^{10} vp 백신 그룹 참가자의 총 60%(95% CI: 46%; 74%) 및 1×10^{11} vp 백신 그룹 참가자의 67%(95% CI: 53%; 79%)가 백신 접종 후 14일째에 CD4+ T 세포 반응을 보였다. 이는 5×10^{10} vp 백신 그룹 참가자의 76%(95% CI: 65%; 86%)와 1×10^{11} vp 백신 그룹의 참가자 83%(95% CI: 73%; 91%)가 검출가능한 CD4+ T 세포 반응을 보인 코호트 1a에서 볼 수 있는 것보다 약간 낮다.

[1173] Th2 반응

[1174] Th2 반응은 활성 백신 그룹과 위약 모두에서 기준선 및 15일째에 검출할 수 없었다(도 113). 이 결과는 코호트 1a의 젊은 성인과 비슷하다. 단 한 명의 참가자만이 Th2 반응을 보였다. 1×10^{11} vp 백신 그룹에 포함된 이 참가자는 Th1 반응이 Th2 반응보다 높았으며 Th1/Th2 비율이 20.12로 Th1 편향 표현형을 나타낸다.

[1175] Th1/Th2 비율 계산

[1176] Ad26.COV2.S 백신 접종 후, Th1/Th2 비율을 계산하여 T 세포 반응이 양성인 참가자의 T 세포 표현형 편향을 평가했다. Th1/Th2 비율은 Ad26.COV2.S 백신 접종 그룹의 모든 참가자에 대해 1 이상이었고, 이는 전반적으로 Ad26.COV2.S가 Th1 편향된 반응을 유도함을 나타내며, 이는 Ad26.COV2.S 백신 접종 1회 이상 참가자의 Th1/Th2 비율이 100%인 코호트 1a의 결과와 유사하다.

[1177] CD8+ T 세포 반응

[1178] SARS-CoV-2 S 펩티드 자극에 대한 반응으로 IFN γ 및/또는 IL-2를 생산하는 CD8+ T 세포에 대한 기술적인 통계는 도 115에 제시되어 있다. 조합 요법 프로파일은 도 116에 제공된다.

[1179] 백신 접종 전 기준선 CD8+ T 세포 반응은 백신 그룹과 위약 그룹 모두에서 LLOQ(<0.022%) 미만이었다. 백신 접종 후 14일째에 CD8+ T 세포 반응의 중앙값 수준은 5×10^{10} vp 그룹의 경우 0.06%(Q1;Q3: 0.02; 0.12), 1×10^{11} vp 그룹의 경우 0.02%(Q1;Q3: 0.01; 0.08)로 증가했다. CD8+ T 세포 반응은 백신 접종 후 위약 그룹에서 증가하지 않았다. 5×10^{10} vp 그룹에서 이러한 CD8+ T 세포 반응은 코호트 1a의 젊은 성인에서 나타나는 반응과 유사하다 (0.7%, Q1;Q3: 0.02; 0.12). 1×10^{11} vp 그룹에서 젊은 성인에서보다 낮은 CD8+ T 세포 반응에 대한 경향이 있다 (0.09%, Q1;Q3: 0.05; 0.19).

[1180] 2개의 백신 그룹에 대한 SD는 5×10^{10} vp 그룹에 대해 0.40 및 1×10^{11} vp 그룹에 대해 0.41 이었다.

[1181] 5×10^{10} vp 그룹 참가자의 총 36%(95% CI: 23%; 51%)와 1×10^{11} vp 그룹 참가자의 24%(95% CI: 13%; 37%)가 백신 접종 14일 후 CD8+ T 세포 반응을 나타냈다. 이것은 15일째에 CD8+ 반응을 나타내는 코호트 1a의 젊은 성인의 백분율보다 낮다(5×10^{10} vp 그룹 = 51% 및 1×10^{11} vp 그룹 = 64%).

[1182] 결론 및 논의

[1183] 코호트 3의 센티넬 참가자 15명에 대한 면역학적 분석이 이전에 보고되었다. 전체 코호트 3 중간 분석은 센티넬 보고서와 일치하며, Ad26.COV2.S는 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp의 용량 수준에서 단일 백신 접종 후 65세 이상의 참가자에서 높은 면역원성을 나타낸다.

[1184] 두 Ad26.COV2.S 백신 그룹에 대해 백신 접종 후 14일 및 28일에 SARS-CoV-2 중화 및 S-결합 항체 반응에 대해 기준선으로부터의 증가가 관찰되었다. 5×10^{10} vp 백신 그룹에 대한 응답자 비율은 wtVNA 및 ELISA에 대해 각각 90% 및 96%였다. 1×10^{11} vp 백신 그룹에 대한 응답자 비율은 wtVNA 및 ELISA에 대해 각각 91% 및 96%였다.

[1185] Ad26.COV2.S는 또한 ICS에 의해 평가된 바와 같이 세포 면역 반응을 유도했다. 증가된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응은 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp로 단일 백신 접종 후 14일에 나타났다. 백신 접종 후, CD4+ T 세포는 Th1-편향된 표현형을 가졌고 Th2 반응이 전혀 또는 매우 제한적으로 관찰되었다. T 세포 반응이 있는 모든 참가자에서 Th1/Th2 비율은 >1이었다.

[1186] 코호트 3의 체액성 반응의 전체 크기와 응답자 비율은 이전에 보고된 바와 같이 코호트 1a에서 관찰된 반응과

비슷하다. 세포의 CD4+ T 세포 반응은 코호트 1a의 젊은 성인과 유사했으며 CD8+ T 세포 반응은 일반적으로 코호트 1a의 젊은 성인에서 관찰된 것보다 낮았다.

- [1187] 전반적으로 65세 참가자에서 5×10^{10} vp 또는 1×10^{11} vp Ad26.CoV.2를 사용한 단일 백신 접종은 강력한 중화 및 결합 항체 반응, Th1 치우친 표현형, CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응의 상승을 유도한다.
- [1188] **실시예 25 : 18세 이상 성인에서 SARS-CoV-2 매개 COVID-19의 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 3상 연구**
- [1189] 이 연구는 성인 참가자를 대상으로 분자적으로 확인된 중등도에서 중증/위중증 코로나바이러스 질환-2019(COVID-19) 예방에 Ad26.COV2.S의 효능을 평가하기 위해 최대 30,000명의 참가자를 등록할 예정이다.
- [1190] 상세 설명 COVID-19 백신 임상 개발 프로그램의 목표는 COVID-19 예방을 위한 안전하고 효과적인 백신을 개발하는 것이다. 현재 COVID-19를 예방할 수 있는 백신은 없다. SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 인간 복제 불능 Ad26 벡터를 기반으로 하는 COVID-19 백신인 Ad26.COV2.S가 개발되고 있으며, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) 바이러스 스파이크(S) 단백질을 코딩하도록 작제되었다. 본 연구는 스크리닝 단계(최대 28일), 이중 맹검 연구 기간(60주) 및 장기 추적 기간(추가 1년)으로 구성된다. 총 연구 기간은 참가자의 경우 최대 2년 3개월이다. 효능(COVID-19 유사 증후 및 증상 등), 면역원성(예: 체액성 면역 반응), 및 안전성(예: AE 모니터링)과 같은 평가가 연구 전반에 걸쳐 수행된다.
- [1191] 참가자는 1일 및 57일에 Ad26.COV2.S 백신 또는 위약을 근육내(IM) 주사 투여받게 된다.
- [1192] **실시예 26: 성체 및 노령 붉은털 원숭이에서 Ad26.COV2.S COVID-19 백신 후보의 1회 및 2회 용량 요법의 면역원성**
- [1193] 위의 실시예 20 및 21에서 나타낸 바와 같이, 비임상 효능 연구에서 Ad26.COV2.S의 단일 용량은 붉은털원숭이의 상부 및 하부 기도 모두에서 SARS-CoV-2 켈린지에 대한 강력한 보호를 제공하고 심각한 임상 질환으로부터 시리아 골든 햄스터를 보호했다. 보호 효능은 NHP의 혈청에서 바이러스 중화 활성의 존재와 강한 상관관계가 있다. 이러한 데이터는 SARS-CoV에 대해 이전에 보고된 연구 결과를 뒷받침하며, 세포 진입에 있어서 SARS-CoV-2와 동일한 세포 수용체에 결합하는 SARS-CoV Spike(S) 단백질에 대한 항체 반응을 중화하는 것이 비임상 모델에서 SARS-CoV에 대한 보호와 관련이 있음을 보여준다.
- [1194] 본 발명에 따른 Ad26.COV2.S 백신 후보는 허용 가능한 안전성 및 반응성 프로파일을 가지며 1/2a상 연구에서 면역화 후 29일째까지 측정된 중간 분석에서 성인 및 노인 모두에게 단일 투여 후 신속하고 강력한 면역 반응을 유도하는 것으로 나타났다. 면역 반응은 3상 연구에서 Ad26.COV2.S 테스트를 진행하기 위해 미리 지정된 최소 기준을 충족했다.
- [1195] 본 실시예에서는 성인 및 노인 NHP 모두에서 첫 번째 백신 접종 후 최대 14주의 추적 기간 동안 Ad26.COV2.S의 1회 용량 및 2회 용량 요법 후 면역원성 데이터가 보고된다.
- [1196] **방법**
- [1197] **동물**
- [1198] 성체 NHP - 성체 동물을 포함한 NHP 연구는 Charles River Laboratories(CRL) Montreal ULC, Laval Site(CA)에서 수행되었다. 동물은 중국 Kunming Biomed International Ltd에서 입수했다. 시험 시설 군체에서 이동하기 전에 모든 동물에 대해 건강 평가를 실시하고 투베르쿨린을 피내 주사하여 결핵에 대해 적어도 1회 시험하였다. 각 동물에게 구충제를 피하 주사로 투여하였다. 평가는 기술 직원에 의해 표준 운영 절차에 따라 수행되었다. 동물 실험 승인은 CRL Montreal ULC, Laval Site(CA)의 기관 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC)에서 제공했다. 동물 실험은 캐나다 동물 관리 위원회(Canadian Council on Animal Care)에서 발행한 지침과 캐나다 국립 연구 위원회(National Research Council Canada)에서 발행한 실험 동물 관리 및 사용 가이드(Guidance for Care and Use of Laboratory Animals)에 따라 수행되었다. 시험 시설은 캐나다 동물 관리 협의회(CCAC)와 미국 실험 동물 관리 인증 협회(AAALAC)의 인증을 받았다. 또한, 연구는 EMA 가이드라인, ICH M3(R2): Guidance on Non-Clinical Safety Studies for Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals 및 FDA 가이드라인, Redbook 2000: 독성 연구 설계 및 수행을 위한 일반 가이드라인에 따라 수행되었다.
- [1199] 노년 NHP - 노년 NHP를 사용한 연구는 네덜란드 Rijswijk에 있는 생물의학 영장류 연구 센터(AAALAC 인증 기

관)에서 수행되었다. 동물들은 연구 목적으로 사육되었고 사회적으로 수용되었다. 동물 사육장은 비인간 영장류 관리 및 사용에 대한 국제 지침에 따른다 (European Council Directive 86/609/EEC 및 협약 ETS 123(수정된 부록 A 포함) 및 미국 국립보건원(NIH) 보건복지부 제공되는, 외국 기관의 식별 번호 A5539-01에 의한 실험실 동물의 인간 관리 및 사용에 대한 표준). 모든 동물 취급은 네덜란드 법에 따라 동물 과학부(ASD) 내에서 수행되었다. 전임 수의사와 병리학자를 포함하여 경험이 풍부한 대규모 직원이 있다. ASD는 담당 기관(Voedsel en Waren Autoriteit, VWA)과 독립적인 동물 복지 담당관이 정기적으로 검사한다. 일부 동물은 유인원 헤르페스 B 바이러스에 대한 항체에 혈청양성이었고, 모의 면역 대조군의 일부 동물은 유인원 T-세포 백혈병 바이러스 및 유인원 레트로 바이러스에 대한 항체에 양성이었다. 모든 동물은 신체 검사 및 전체 혈구 수 및 혈청 화학 평가에 따라 건강한 것으로 분류되었다. 생물의학 영장류 연구 센터(dierexperimentencommissie, DEC-BPRC)의 기관 동물 관리 및 사용 위원회는 엄격한 국제 윤리 및 과학 표준 및 지침에 따라 개발된 연구 프로토콜을 승인했다. 연구 기관으로부터의 독립을 포함하여 이 위원회 위원의 자격은 동물 실험에 관한 네덜란드 법률에서 요구된다.

[1200] 백신

[1201] Ad26.COV2.S 백신은 여기에 설명된 대로 생성되었다. Ad26 벡터의 제조는 보완 세포주 PER.C6 TetR에서 수행되었다(Wunderlich et al., 2018)(Zahn et al., 2012)). 음성 대조군 벡터 Ad26.RSV.gLuc는 2A 랩티드 서열에 의해 분리된 단일 이식유전자로서 Gaussia 반딧불이 루시페라제에 융합된 RSV F 단백질을 코딩하여 두 개별 단백질의 발현을 초래한다. 벡터의 제조는 PER.C6에서 수행하였다.

[1202] 연구 디자인 동물 실험

[1203] 성인 NHP - 60명(57명의 여성과 3명의 남성. 3명의 남성은 테스트 그룹 3, 4 및 5에 할당되었으며 각 그룹에 1명의 남성이 할당됨) 3.3세에서 5.0세 사이의 중국산 붉은털 원숭이(Macaca Mulatta)가 5개 그룹에 할당되었고, 체중에 기초한 무작위 계층화 시스템에 의해, 각 백신군에 14마리의 동물이 포함되었으며, 모의 대조군에 4마리의 동물이 포함되었다. 그룹 1(n=4)은 모의 대조군이고 0주 및 8주에 식염수 주사를 받았고, 그룹 2 및 3(각 그룹 n=14)은 Ad26.COV2.S의 1×10^{11} 바이러스 입자(vp) 및 5×10^{10} vp로 각각 0주차에 1회 면역화를 받았으며, 그룹 4 및 5(n=14 각 그룹)는 Ad26.COV.2의 5×10^{10} vp로 각각 4주 간격(0주 및 4주) 및 8주(0주 및 8주) 2회 면역화되었다. 모든 면역화는 왼쪽 뒷다리의 대퇴사두근에서 근육내 경로를 통해 수행되었다. 혈청을 위한 혈액은 첫 번째 백신 투여 전에 그리고 연구 14주차까지 2주마다 채취되었다.

[1204] 나이트 NHP - 13.75세에서 21.9세 사이의 암컷 붉은털원숭이(Macaca Mulatta) 20마리를 4개의 실험 처리 그룹에 분배하고 사회적으로 적합한 동물과 짝을 이루어 ABSL-III 시설에 수용했다. 그룹 1(n=6)은 Ad26.COV2.S의 1×10^{11} 바이러스 입자(vp)를 0주차에 투여받았다. 그룹 2(n=6)는 Ad26.COV2.S의 5×10^{10} vp를 0주와 8주에 투여받았다. 그룹 3(n=4)은 0주와 8주에 $500 \mu\text{g}$ 의 알루미늄 수산화물($\text{Al}(\text{OH})_3$; 2% Alhydrogel, InvivoGen)이 첨가된 $100 \mu\text{g}$ 의 S 단백질을 받았다. 모의 대조군 그룹(그룹 4, n=4)은 관련 없는 항원을 발현하는 Ad26 벡터인 1×10^{11} vp Ad26.RSV.gLuc로 면역화되었다. 모든 면역은 왼쪽 뒷다리의 대퇴사두근에서 근육내로 수행되었다. 혈청 및 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 분리를 위한 혈액은 텍스트에 표시된 대로 얻었다.

[1205] 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA)

[1206] SARS-CoV-2 S 단백질에 대한 IgG 결합은 우한-Hu-1 SARS-CoV-2 균주(MN908947)를 기반으로 하는 재조합 S 단백질 항원을 사용하여 ELISA에 의해 측정되었다. SARS-CoV-2 S 단백질 항원은 4°C에서 최소 16시간 동안 96개-웰 마이크로플레이트에 흡착시켰다. 인큐베이션 후, 플레이트를 PBS/0.05% Tween-20으로 세척하고 PBS/0.05% Tween-20 중 5% 탈지유로 실온에서 1시간 동안 차단했다. 혈청 표준, 대조군 및 NHP 혈청 샘플을 희석하고 플레이트 상에 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척한 후 퍼옥시다제 결합된 염소 항 인간 IgG와 함께 상온에서 1시간 인큐베이션한 후 세척하고 테트라메틸벤지딘(TMB) 기질로 상온에서 30분간 현상하고 빛을 차단한 후 H2SO4로 정지시켰다. 광학 밀도는 450/620 nm에서 판독되었다. 항체 농도는 표준에 대해 역 계산되었고 보고가능한 값은 ELISA 단위 [EU]/mL로 표시되는 모든 희석액을 기반으로 생성되었다. 검출 하한(LLOD)은 표준 최저 보간 범위 농도에 희석 계수를 곱한 값을 기준으로 3.4EU/mL이며 정보용 LLOD로 사용된다. 정량 하한(LLQ)은 인간 샘플에 대해 수행된 적격성 평가를 기반으로 하며 50.3 EU/mL로 설정되었다.

[1207] 슈도바이러스 중화 분석(psVNA)

[1208] SARS-CoV-2 S 중화 항체 역가는 슈도바이러스 중화 분석에 의해 측정되었다. 유사형 바이러스 입자는 변형된 수포성 구내염 바이러스(VSVΔG) 백본으로 만들어졌으며 SARS-CoV-2의 S 당단백질을 포함한다. 유사입자에는 검출

에 사용되는 루시페라제 리포터가 포함되어 있다. 열 불활성화된 NHP 혈청 샘플의 연속 희석액을 96개-웰 트랜스퍼 플레이트에서 준비했다. SARS-CoV-2 슈도바이러스를 혈청 희석액에 순차적으로 첨가하고 60 ± 5분 동안 5% CO₂ 보충과 함께 37° C에서 배양했다. 그런 다음 혈청-바이러스 복합체를 플레이트에 옮기고 이전에 Vero E6 세포로 밤새 접종하고 37° C 및 5% CO₂에서 20 ± 2시간 동안 인큐베이션했다. 이 인큐베이션 후, 웰당 발광 수준을 평가하기 위해 루시페라제 기질을 세포에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 발광 플레이트 판독기에서 판독하였다. 발광 강도는 상대 발광 단위(RLU)로 정량화하였다. 혈청 샘플의 중화 역가는 해당 샘플에 대한 50% 중화 항체 역가(IC₅₀)에 해당하는 역 혈청 희석액으로 계산되었다. LLOD는 10이며, 이는 유익한 LLOD로 사용되는 첫 번째 샘플 희석(1:10)이다. LLOQ는 33 IC₅₀에 설정된 인간 샘플에 대해 수행된 자격을 기반으로 한다.

[1209] 야생형 중화 분석(wtVNA)

[1210] 생 SARS-CoV-2에 대한 중화 분석은 이전에 설명된 대로 미세중화 분석을 사용하여 수행되었으며(Bos et al., 2020), 다른 균주의 변형이 사용되었다. 임상 분리주 SARS-CoV-2/human/NLD/Leiden-0008/2020(Leiden-0008)은 이후 면봉에서 분리되었으며 Vero E6 세포에서 두 번 계대되었다. 이 바이러스 분리주의 NGS 유래 완전한 계놈은 GenBank 등록 번호 MT705206.1로 이용 가능하다. 분리주 Leiden-0008은 Vero E6 세포에서 증식 및 적정되었다.

[1211] ELISpot

[1212] IFN- γ /IL-4 이중 색상은 새로 분리된 PBMC에서 수행되었다. PBMC는 Ficoll 구배 원심분리(1:4 DPBS 희석 혈액 내 10ml 92% Ficoll-Paque(GE Healthcare) Plus)를 사용하여 에틸렌 디아민 테트라아세트산(EDTA) 전혈에서 분리되었다. ELISpot은 ImmunoSpot Human IFN- γ /IL-4 이중 색상은 새로 분리된 PBMC에서 수행되었다. PBMC는 Ficoll 구배 원심분리(1:4 DPBS 희석 혈액 내 10ml 92% Ficoll-Paque(GE Healthcare) Plus)를 사용하여 에틸렌 디아민 테트라아세트산(EDTA) 전혈에서 분리되었다. ELISpot은 ImmunoSpot Human IFN- γ /IL-4 이중 색상 효소 ELISpot 분석 키트를 사용하여 제조업체의 프로토콜(Cellular Technology Limited)에 따라서 수행되었다. 에탄올-활성화된 96개-웰 ELISpot 플레이트를 항-인간 IFN- γ 및 IL-4 포획 항체로 밤새 코팅하였다. 세포를 웰당 250,000개 세포의 농도로 플레이팅하고 DMSO, SARS-CoV-2 S 단백질의 전체 길이에 걸쳐 11개 아미노산 중첩(JPT)이 있는 연속 15mer 펩티드의 2개 폴의 존재 하에 양성 대조군으로서 2 μ g/mL 또는 1 μ g/mL PHA의 펩티드 농도로 22시간 동안 두 세포 배양 배지로 자극했다. CTL ImmunoSpot Analyzer 및 ImmunoSpot 소프트웨어(Cellular Technology)를 사용하여 분석을 수행했다. 1.0×10^6 PBMC당 스폿 형성 단위는 동물당 개별 펩티드 폴의 중간 자극 수를 빼서 계산하고 2개의 펩티드 폴에 걸쳐 합산했다.

[1213] 세포내 사이토카인 염색(ICS)

[1214] 세포 내 사이토카인 생산 분석을 위해, 1×10^6 새로 분리된 PBMC를 37° C에서 밤새(약 15시간) 세포 배양 배지, 2 μ g/mL SARS-CoV-2 S 단백질 펩티드 폴(ELISpot에 대해 설명됨), 배지 또는 1 μ g/mL PHA로 GolgiStop(BD Biosciences) 존재 하에 자극했다. 자극된 세포를 먼저 LIVE/DEAD Aqua 생존 염료(Invitrogen)와 함께 배양한 다음 항-인간 모노클로날 항체 CD3-PerCP-Cy5.5, CD4-APC H7, CD8-BV650, CD14-BV605, CD69-BV786 (BD Biosciences) 및 CD20-BV605 (Biolegend)로 표면 염색했다. 이어서 세포를 Cytofix/Cytoperm 완충액(BD Biosciences)으로 고정하고 항-인간 IL-2-PE, IFN- γ -APC(BD Biosciences), IL-5-Vio515(Miltenyi Biotec), IL-4- PE Dazzle594 및 IL-13-BV421(Biolegend)로 세포내로 염색시켰다. 샘플 수집은 LSR Fortessa(BD Biosciences)에서 수행되었으며 데이터는 FlowJo V10(TreeStar)에서 분석되었다. 항원 특이적 T 세포는 단일 세포(FSC-H 대 FSC-A), 살아있는 세포, 크기(림프구)(FSC-A 대 SSC-A), CD3+, CD4+ 또는 CD8+ 세포 및 CD69+ + 사이토카인-양성에 대한 연속 게이팅에 의해 확인되었다 (게이팅 전략은 보충 그림 2에 표시됨). 사이토카인 양성 반응은 각 개별 동물의 해당 배지 자극 샘플에서 검출된 배경 반응을 뺀 후에 제시된다. 응답자는 기술적 역치(Bowyer et al., 2018), 사이토카인 게이트에서 적어도 하나의 이벤트를 감지하는 이론적 능력으로 정의되며 여기에서 배지와 각 분석 실행에 대한 폴 자극 샘플의 CD4 또는 CD8 T 세포의 평균 수의 역수로 정의되었다. Th1 대 Th2 사이토카인의 비율은 Th1(IFN- γ 또는 IL-2를 발현하는 CD4+CD69+ T 세포) 및 Th2(IL-4 또는 IL-5 또는 IL-13을 발현하는 CD4+CD69+ T 세포) 하위 집합의 Boolean 게이팅에 의해 계산되었다. IL-4 또는 IL-5 또는 IL-13 서브셋을 발현하는 T 세포.

[1215] 통계 분석

[1216] ELISA 및 psVNA

[1217] 결합 및 psVNA 중화 항체 데이터의 경우, 분산 분석(ANOVA)에서 2개 샘플 t-검정을 사용하여 특정 백신 그룹 간

의 비교를 수행했다. 연속적인 시점은 백신 그룹당 짝지어진 t-검정과 비교되었다. p 값은 log10 변환된 값의 평균으로 계산되었다.

[1218] wtVNA, ELISpot 및 ICS

[1219] 백신 그룹은 Mann-Whitney U-test로 음성 대조군과 비교하였다. 역가의 50% 미만이 LLOD인 경우 백신을 인자로 하여 Tobit ANOVA를 사용하여 백신 그룹 간의 쌍별 비교를 수행했다. 백신 간의 쌍별 비교는 z-검정으로 수행되었다. 분석을 위해 백신 그룹이 50% 이상 삭제를 가졌다면 Mann-Whitney U-검정을 사용하여 쌍별 비교를 수행했다.

[1220] 연속적인 시점 사이의 역가 차이를 각 분석에 대해 동물별로 계산했다.

[1221] 삭제된 측정의 수에 따라 차이를 Tobit ANOVA에 이어 사후 검정 또는 부호 검정과 비교했다.

[1222] 모든 통계 테스트에서 유의 수준은 5%였다. 다중 비교 조정이 적용되지 않았다. 모든 통계 계산은 SAS 9.4에서 수행된다 (SAS Institute Inc., 미국 노스캐롤라이나주 캐리).

[1223] 상관 분석

[1224] 측정된 결합 항체 농도와 중화 항체 역가 사이의 상관 분석은 양측 Spearman 순위 상관 검정에 의해 계산되었다.

[1225] 결과

[1226] 성체 붉은털원숭이에서 1회 및 2회 용량 Ad26.COV2.S 백신 요법의 면역원성

[1227] 60마리의 성체 붉은털원숭이 코호트(3.3~5.0세, 암컷 57마리, 수컷 3마리)를 0주에 1×10^{11} vp 또는 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S의 단일 용량(그룹당 n=14). 또는 4주 또는 8주 간격으로 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S의 2회 투여(그룹당 n=14)로 면역화했다. 모의 대조군(n=4)은 0주와 8주에 식염수 주사를 받았다. S 특이적 항체 반응은 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA) 및 슈도바이러스 중화 분석(psVNA)에 의해 첫 번째 면역 후 최대 14주까지 2주마다 추적되었고 이르면 예방 접종 후 2주 이내에 모든 백신 접종 동물에서 검출되었으며 면역 4주 후까지 유의적으로 증가했다($p \leq 0.030$, ANOVA t-검정)(도 1A 및 B). 1×10^{11} vp Ad26.CoV2.S를 받은 동물(그룹 2)은 5×10^{10} vp Ad26.CoV2.S으로 면역화된 동물(조합한 그룹 3, 4 및 5)에 비해 1.6배 더 높은 결합 및 2배 더 높은 중화 항체를 가졌다(각각 $p=0.008$ 및 $p=0.004$, ANOVA t-검정). 반응 수준의 유사한 차이는 관찰 기간 동안 유지되었다. S-결합 항체 수준은 동물이 받은 백신 용량에 관계없이 중화 항체 수준보다 더 빠르게 감소했다.

[1228] 첫번째 백신 접종 후 4주 또는 8주에 제공된 두번째 백신 용량은 용량 2 이전 시점에 비해 S 특이적 항체 반응($p \leq 0.001$, ANOVA t-검정)에서 상당한 증가를 이끌어냈다(도 117A 및 117B). 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S를 사용한 단일 면역화와 비교하여, 첫번째 투여 후 4주 및 8주에 제공된 두번째 면역화는 결합 항체 농도의 5.7배 및 11.8배 증가($p < 0.001$, ANOVA t-검정), 및 투여 2 후 2주에 측정했을 때 중화 항체 역가의 7.6배 및 15.2배 증가($p < 0.001$, ANOVA t-검정)를 이끌어냈다. 2회 용량 백신 요법에 의해 유발된 항체 반응을 단일 1×10^{11} vp 백신 용량에 의해 유발된 항체 반응과 비교할 때 유사한 차이가 관찰되었다.

[1229] 4주 및 8주 간격의 2회 용량 백신 요법은 2차 면역화 2주 후 유사한 S-특이적 결합 항체 농도를 유도했지만, 4주 요법에 비해 8주 요법은 중화 항체 역가의 기하 평균이 2.2배 더 높았다($p=0.005$, ANOVA t-검정). 2차 면역화 후 4주 및 6주에 결합 및 중화 항체 수준은 유사한 역학을 가진 두 2회 용량 그룹에서 모두 감소하여 중화 항체 크기의 상대적 차이를 유지했다(8주 요법의 경우, 4주 및 6주에서 각각 2.1배 및 2.4배 더 높음. 각각 $p=0.021$ 및 $p=0.001$, ANOVA t-검정).

[1230] 1회 용량 요법을 받은 동물에서 중화 항체 역가에 비해 결합 항체 역가가 더 빠르게 감소함에도 불구하고, 우리는 테스트된 모든 요법에 대해 시점에 걸쳐 결합 및 중화 항체 수준 사이의 전반적으로 양호한 상관관계를 관찰했다($R = 0.7875$, $p < 0.001$, Spearman 순위 상관 테스트)(도 117C).

[1231] 나이든 붉은털 원숭이에서 1회 및 2회 용량 Ad26.COV2.S 백신 요법의 면역원성

[1232] 고령자에서 COVID-19 중증도 및 사망률이 증가함에 따라, 우리는 노령 붉은털원숭이(암컷 20마리, 13.75~21.9세)에서 Ad26.COV2.S의 면역원성을 분석했다. 수산화알루미늄($Al(OH)_3$) 애주버트가 첨가된 용해성 삼량체 스파이크 단백질이 융합전 형태로 안정화되어 T 헬퍼 2(Th_2) 왜곡 대조군 백신으로 포함되었다. 그룹은 0

주에 제공된 1×10^{11} vp Ad26.COV2.S(n=6)의 1회 용량 요법, 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S(n=6)의 2회 용량 요법 또는 8주 간격으로 Th2 유형 반응을 촉진하기 위해 Al(OH)₃ 애주번트가 첨가된 100 µg S 단백질(n=4)을 사용한 2회 용량 요법으로 면역화되었다. 모의 대조군은 0주와 8주에 관련 없는 항원을 코딩하는 Ad26 벡터(Ad26.RSV.gLuc; 모의 대조군; n=4)를 받았다. SARS-CoV-2 S 단백질 특이적 결합 및 중화 항체 수준은 매 주마다 측정되었다. 첫 번째 면역화 후 2주에서 최대 10주 사이에 S 단백질 특이적 세포 반응을 4주와 10주에 측정했다.

[1233] S 단백질 특이적 결합 항체 농도는 2주차부터 각 백신 접종 요법에 대해 유의적으로 증가했다($p \leq 0.034$, 0주차 대 2주차를 비교한 사후 쌍 t-검정을 사용한 ANOVA). 6주와 8주에 Ad26.COV2.S 유도 항체 농도는 Al(OH)₃ 애주번트가 첨가된 S 단백질 유도 농도에 비해 유의적으로 증가했다($p \leq 0.036$, 사후 t-검정을 통한 ANOVA). 2개의 Ad26.COV2.S 용량 수준에 의해 유발된 항체 반응의 통계적으로 유의한 차이는 8주까지 감지될 수 없었다. 10주차에, 두번째 용량 후 2주에 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S의 두번째 용량을 받은 그룹은 단일 용량 1×10^{11} vp Ad26.COV2.S (5×10^{10} vp Ad26.COV2.S 그룹의 경우 4.4배, $p=0.002$)의 수용자에 비해 항체 농도가 상당히 높았지만 S 항체 농도는 Al(OH)₃-애주번트가 첨가된 S 단백질의 수용자와 유사했다 ($p=0.482$)(도 118A).

[1234] 중화 항체 역가의 동역학은 야생형 바이러스 중화 분석에 의해 결정되었다. 1×10^{11} vp Ad26.COV2.S의 단일 용량은 2주차에 중화 항체 역가를 유도했으며, 이는 4주차에 이전 시점에 비해 모든 동물에서 유의적으로 증가했으며($p=0.031$, 부호 테스트) 그 후 최대 10주까지 안정적으로 유지되었다. 유사하게, 2회-용량 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S 요법은 4주차($p=0.031$, 부호 테스트) 및 6주차($p=0.008$, 사후 ANOVA에 대해 유의적으로 증가하는 모든 동물에서 중화 항체 역가를 유도함 z-검정)를 이전 시점과 비교한다. 10주차에, 두번째 투여 2주 후, 항체 역가는 8주차에 비해 3배 증가했다($p<0.001$, 사후 z-검정을 사용한 비트 ANOVA). Al(OH)₃-애주번트가 첨가된 S 단백질은 첫번째 투여 후 4마리 중 2마리의 동물에서만 낮고 일시적인 중화 항체 수준을 유도했다. 그러나 10주차, 두번째 투여 후 2주째에, 4마리의 동물 모두 Ad26.COV2.S 그룹과 동일한 범위의 중화 항체를 가졌다(애주번트가 첨가된 단백질 그룹의 작은 그룹 크기로 인해 통계적 분석이 불가능함). 10주차 백신 그룹의 쌍별 비교는 2회 용량 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S 요법이 단일 용량 1×10^{11} vp Ad26.COV2.S 그룹과 비교하여 유의적으로 더 높은 중화 항체 역가를 유도함을 보여주는데(10배, $p<0.00$, 비트 ANOVA 및 사후 z-검정까지), S 단백질 그룹을 받은 NHP의 역가는 유사했다($p=0.303$)(도 118B). ELISA로 측정된 S-특이적 결합 IgG 수준은 ELISA의 더 높은 감도를 나타내는 야생형 중화 항체 역가($R=0.92$, $p<0.001$, Spearman 순위 상관관계)와 높은 상관관계가 있다(도 118C).

[1235] S 단백질 특이적 T 세포 반응은 완전한 S 단백질에 걸쳐 11개 중첩되는 15-mer 펩티드를 사용하여 ELISpot 및 세포내 사이토카인 염색(ICS)으로 측정되었다. Ad26.COV2.S 요법과 Al(OH)₃-애주번트가 첨가된 스파이크 단백질 모두 첫번째 면역화 후 4주에 IFN- γ 반응을 유도했다(도 119A 및 119B). 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S 및 보조 스파이크 단백질 그룹의 두번째 투여 후 2주 (10주차), IFN- γ 반응은 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S 그룹에 대해 4주 시점과 비슷했으나, 1×10^{11} vp Ad26.COV2.S 및 애주번트 S 단백질 그룹에 대해 더 낮으며, 이는 Ad26.COV2.S의 두번째 용량이 T 세포 반응의 더 나은 내구성을 제공함을 시사한다. 실질적인 IL-4 반응은 ELISpot에 의해 4주차 및 10주차 모두에 Al(OH)₃-애주번트가 첨가된 스파이크 단백질 그룹에 대해서만 관찰되었다(도 119A). CD4+ 및 CD8+ T 세포 사이토카인 반응도 ICS로 분석했다. S 단백질 특이적 CD4+ T 세포 IFN- γ 및 IL-4 발현 패턴은 ELISpot 반응을 확인했으며, 모든 백신 그룹은 4주차에 모의 대조군에 비해 유의적으로 더 높은 수준의 IFN- γ 를 유도했으며($p \leq 0.029$, Mann-Whitney-U 검정) 10주차에 감소했지만, 2개의 용량 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S 그룹을 제외하고는 모의 그룹과 비교하여 유의적으로 더 높게 유지되었다($p=0.010$). IL-4 발현은 두 시점($p=0.029$)에서 모의 대조군과 비교하여 Al(OH)₃-애주번트가 첨가된 스파이크 단백질 군에 대해서만 유의적으로 더 높았다(도 119B). 추가 사이토카인 IL-2, 또는 IL-5 및 IL-13을 측정하고 IFN- γ 또는 IL-4에 대해 각각 보이는 패턴을 반영했으며, 두번째 용량과 Al(OH)₃-애주번트가 첨가된 스파이크 단백질만 받은 그룹에 대한 반응의 부스팅은 최소 또는 전혀 없었으나 강력한 수준의 Th2 사이토카인 IL-4, IL-5 및 IL-13을 유도한다(도 119C). 이는 요법과 무관한 Ad26.COV2.S 면역화 후에 관찰된 명확한 Th1 왜곡과 함께 Th1 대 Th2 비율의 계산에 의해 확인되었다(도 119C). Ad26.COV2.S에 의해 유도된 스파이크 단백질 특이적 CD8+ T 세포는 주로 IFN- γ 와 IL-2를 생산하는 반면, Al(OH)₃ 애주번트가 첨가된 스파이크 단백질은 IL-2만 생산했다. 면역화 요법 중 어느 것도 상당한 양의 IL-4, IL-5 및 IL-13을 생성하는 CD8+ T 세포를 유도하지 않았다(도 120).

- [1236] 본 실시예에서는 첫번째 투여 후 최대 14주 동안 성체 및 노령 붉은털 원숭이에서 1회 및 2회 투여 Ad26.COV2.S 요법의 면역원성을 평가하여 후보 백신의 단일 투여 후 면역 지속성 및 S 단백질 특이적 면역 반응의 크기에 대한 두 번째 접종에 영향을 미치는 통찰력을 얻었다.
- [1237] 성체와 노령 원숭이 모두에서, S 결합 및 SARS-CoV-2 중화 항체 반응은 첫번째 접종 후 2주 이내에 검출되었으며, 이는 4주차에 상당히 증가했다. 항체 반응의 동역학 및 크기는 테스트된 모든 Ad26.COV2.S 백신 요법에 대해 성체 및 노령의 붉은털 원숭이에서 유사한 것으로 나타났다. 이러한 관찰은 Ad26.COV2.S를 사용한 단일 면역화 후 4주째에 성인 및 노인 인간의 관찰과 일치한다.
- [1238] Al(OH)₃ 애쥬번트가 첨가된 S 단백질은 상당한 수준의 중화 항체를 유도하기 위해 2회 투여가 필요했으며, 이는 3상 임상 시험에서 단백질 또는 mRNA 플랫폼을 기반으로하는 다른 COVID-19 백신에서도 관찰되었고 NHP와 인간에서 단일 투여 후 면역원성이 충분하지 않았다 (Corbett et al., The New England Journal of Medicine, 383(16), 1544-1555, 2020)(Guebre-Xabier et al., BioRxiv, 1-16, 2020). 성인 및 노인 NHP 연구 모두에서 결합 및 중화 항체 반응 사이의 높은 상관관계가 발견되었지만 두 연구에서 서로 다른 중화 분석이 사용되었다. 이것은 S 단백질 결합 항체 ELISA가 항체 반응을 중화하기 위한 대리 판독값으로 사용될 수 있음을 시사하며, 이는 우리의 이전 관찰에서도 뒷받침된다(Mercado et al., Nature, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-2607>, 2020).
- [1239] 성체 원숭이에서 단일 용량 Ad26.COV2.S 유도 체액성 면역 반응은 면역화 후 최소 14주까지 유지되었다. 결합 항체 반응은 시간이 지남에 따라 약간의 감소를 보인 반면, 중화 항체 반응은 보다 안정적으로 유지되어 우리 백신 후보에 의해 유도된 면역 내구성의 초기 징후를 제공했다. 체액성 면역 반응은 5×10^{10} vp 백신 용량의 수용자와 비교하여 1×10^{11} vp 용량을 받은 NHP에서 약간 더 높았지만 차이가 너무 작아 추가 임상 개발에서 더 높은 용량의 사용을 보증할 수 없었다.
- [1240] 첫번째 면역화 후 8주에 Ad26.COV2.S의 두번째 투여량은 1회 투여 요법과 비교하여 성인 및 노인 NHP 모두에서 스파이크 단백질 특이적 결합의 상당한 증가 및 더 중요하게는 항체 반응을 중화시키는 결과를 가져왔다. 이는 두번째 접종이 동물 모델과 인간 모두에서 항상 더 높고 더 오래 지속되는 면역 반응을 유발한 다른 Ad26 기반 백신의 관찰 결과와 일치한다. NHP의 2회 용량 Ad26.COV2.S 요법에 대한 연구 결과는 2회 용량 Ad26.COV2.S 백신 요법이 인간에게도 1회 용량 요법에 비해 더 높고 내구성 있는 면역 반응을 일으킬 가능성이 있음을 시사한다.
- [1241] 성인 NHP에서 두 백신 접종 사이의 간격 길이의 잠재적 영향에 대한 평가는 유도된 결합 항체 농도의 수준이 4주 또는 8주 간격으로 2회 접종 후 유사했지만 중화 항체 반응은 8주 간격으로 2회 접종을 한 동물에서 더 높았음을 입증했다. 따라서 2회 투여 사이에 8주 간격의 백신 요법이 4주 간격의 요법보다 선호된다.
- [1242] COVID-19 백신을 개발할 때 평가해야 할 중요한 측면은 일반적으로 비-중화 항체 반응 및 Th2 치우친 세포 면역 반응과 관련이 있는 것으로 간주되는 VAERD(백신 관련 강화 호흡기 질환)의 잠재적 및 이론적 위험이다. 본 연구에서 Ad26.COV2.S는 이전에 성인 NHP와 성인 및 노인 모두에서 나타난 바와 같이 Th1이 치우친 노화 NHP에서 CD4⁺ T 세포 반응을 유도했으며 S 단백질 항원을 사용하는 NHP 및 인간의 플랫폼에서 다른 유전자 백신에서 발견된 것과 유사하다(van Doremalen et al., Nature, May, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>, 2020)(Yu et al., Science(New York, NY), 369(6505), 806-811.<https://doi.org/10.1126/science.abc6284>, 2020) (Vogel et al., BioRxiv, 2020.09.08.280818, <https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>, 2020)(Corbett et al., *supra*, 2020). 대조적으로, Al(OH)₃-첨가제가 첨가된 S 단백질은 이 애쥬번트로 예상되는 바와 같이 더 많은 Th2 편향된 면역 반응을 유도하였고, Th2 편향된 반응이 이 NHP 동물 모델에서 유도될 수 있음을 확인시켜주었다. Ad26.COV2.S에 의한 강력하고 내구성 있는 중화 항체 반응의 유도와 함께 NHP의 Th1 편향된 반응은 이 백신에 대한 VAERD의 가능성을 줄인다.
- [1243] 요약하면, 이러한 데이터는 1회 및 2회 용량의 Ad26.COV2.S 백신 요법이 성인 및 노인 NHP에서 유사한 항체 반응을 유도한다는 것을 보여준다. 중요하게는, 첫번째 면역화 후 8주에 투여된 두번째 백신 용량은 단일 백신 용량과 비교하여 성체 및 노령 동물 모두에서 항체 반응의 상당한 증가(중화)를 유도했다. 또한, 성체 원숭이의 면역원성에 대한 추적 조사는 항체 반응이 첫번째 면역화 후 최대 14주까지 유지된다는 것을 보여주므로 단일 용량 Ad26.COV2.S에 의해 유발되는 지속적인 면역 반응의 초기 징후를 제공한다.
- [1244] 실시예 27: Ad26.COV2.S 코비드-19 백신을 사용한 1/2a상 시험의 중간 결과

- [1245] 위에서 설명한 대로, 다기관 1/2a상 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 시험은 1회 또는 2회 투여 일정(56일 간격)으로 5×10^{10} 또는 1×10^{11} 바이러스 입자의 투여량으로 Ad26.COV2.S를 투여받는 건강한 성인(18~55세; 코호트 1, n=405 또는 >65세; 코호트 3, n= 405)으로 설계되었다.
- [1246] 본 실시예에서는 1차(코호트 1 및 3) 및 2차(코호트 1) 백신 접종 후 결과를 보고한다,
- [1247] **방법**
- [1248] 연구 설계 및 참가자
- [1249] 본 연구는 5×10^{10} (저용량, LD) 또는 1×10^{11} 바이러스 입자(vp) (고용량, HD)에서 1ml 용량으로, 18-55세의 건강한 성인(코호트 1a: 표적 n = 375; 코호트 1b(심층 면역원성에 대한 탐색 코호트): 대상 n = 25; 및 >65세(코호트 3: 대상 n = 375)에서, 56일 간격으로 1회 또는 2회 용량 일정으로 근육내(IM, 삼각근) 투여되는 Ad26.COV2.S의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 1/2a상 시험이다.
- [1250] Ad26.COV2.S는 기술된 바와 같이 우한 균주(Wuhan, 2019, 전체 게놈 서열 NC_045512)의 첫 번째 임상 분리주에서 유래한 전체 길이의 안정화된 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 재조합 복제 불능 Ad26 벡터이다. 본 특허 출원에서, 이 연구는 벨기에와 미국에서 수행되었으며 지역 윤리 위원회와 기관 검토 위원회(IRB)의 검토 및 승인을 받았다. 모든 참가자는 등록 전에 서면 동의서를 제공했다.
- [1251] 절차
- [1252] 코호트 1과 3 모두에서 405명의 적격 참가자를 다음과 같은 처리 방안: 첫번째 및 두번째 용량에 대해 LD/LD; LD/위약; HD/HD; HD/위약, ;위약/위약 중 하나에 무작위로 배정한다 (1:1:1:1:1). 무작위화는 IWRS(Interactive Web Response System)에 의해 수행되었으며 무작위로 순열된 블록을 사용하여 사이트별로 계층화되었다. 참가자와 조사자는 연구 전반에 걸쳐 개별 참가자 수준에서 맹검 상태를 유지한다. 연구 맹검 기준을 충족하기 위해 모든 참가자가 투여 2 후 8일에 도달한 경우에만 코호트 1 및 3의 1차 분석을 위해 후원자와 통계학자를 그룹 비맹검으로 했다.
- [1253] 1차 목표는 각 투여 일정의 안전성과 반응성이었다. 예방 접종 후 7일 동안 요청된 유해 사례(AE), 백신 접종 후 28일 동안 원치 않는 AE 및 연구 과정 전반에 걸쳐 SAE를 일기 카드에 수집했다. AE는 FDA 지침 문서 "예방 백신 임상 시험에 등록된 건강한 성인 및 청소년 자원자를 위한 독성 등급 척도"에 따라 등급이 매겨졌다. 안전 데이터는 코호트 1 및 3에 대한 마감 날짜인 2020년 10월 30일까지 포함된다.
- [1254] 2차 목표는 SARS-CoV-2 S 단백질에 대한 체액성 및 세포성 면역이었다. 기준선과 15, 29, 57 및 71일에 SARS-CoV-2 S-특이적 결합 항체를 ELISA로 측정했다. 혈청 양성은 검정의 정량 하한보다 높은 역가로 정의되었다 (정량 하한 [LLOQ]= 50.3 EU/mL). SARS-CoV-2 혈청 중화 항체 역가는 Public Health England의 Victoria/1/2020 SARS-CoV-2 균주를 사용하여 미세중화 wtVNA에서 샘플의 무작위 하위 집합에서 측정되었으며 혈청양성은 IC50 역가 >58(LLOQ)로 정의되었다. IC80 wtVNA 역가도 이 시점에서 평가되었다. S-특이적 T-세포 반응은 기준선에서 그리고 15일째에 11개의 아미노산에 의해 중첩되는 15-mer의 S 펩티드 풀의 2개 풀을 사용하여 ICS에 의해 측정되었다. Th1 반응은 IL-4, IL-5 및/또는 IL13이 아닌 IFN- 및/또는 IL-2를 발현하는 CD4+ T 세포 및 IL-4, IL-5 및/또는 IL-13 및 CD40L의 발현에 의한 Th2 반응을 특징으로 한다. 모든 분석은 블라인드 방식으로 수행되었으며 보충 자료에 자세히 설명되어 있다
- [1255] 통계적 방법
- [1256] 안전성 데이터는 전체 분석 세트에서 기술적으로 분석되었고 면역원성 데이터는 프로토콜당 면역원성 모집단에 서 분석되었다. 자세한 내용은 보충 자료 및 통계 분석 계획을 참조하십시오.
- [1257] **결과**
- [1258] 연구 참가자
- [1259] 코호트 1 참가자(18-55세)의 첫번째 예방 접종은 2020년 7월 22일에 시작되었다. 2020년 8월 7일까지 593명의 참가자가 검사를 받았고 405명이 등록하고 402명이 첫번째 접종으로 예방 접종을 받았고 2020년 11월 7일까지 두번째 접종을 받았다. 코호트 1의 용량(1a 및 1b 결합. 코호트 3 참가자(65세 초과)의 예방 접종은 2020년 8월 3일에 시작되었으며 2020년 8월 24일까지 660명이 선별 검사를 받았고 405명이 등록했으며 403명이 첫번째 용량

으로 예방 접종을 받았다. 코호트 1a 및 코호트 3에서 SARS-CoV-2 S 특이적 항체의 경우 각각 1.9% 및 1.0%였으며, 기준선 특성은 그룹 간에 대체로 유사했다.

[1260] Ad26.COV2.S의 백신 안전성 및 반응성

[1261] 두 코호트에 대한 그룹-수준 비맹검 안전성 데이터를 수집하고 분석했다. 요청된 AE는 백신 접종 후 7일 동안 일기 카드에 수집되었고, 요청되지 않은 AE는 백신 접종 후 28일 동안, SAE는 연구 과정 전반에 걸쳐 수집되었다.

[1262] 투여 1 후 반응원성에 대한 조사자의 평가는 코호트 1의 402명의 참가자와 코호트 3의 403명의 참가자에 대해 제공된다. 두 코호트에서 요청된 국소 AE는 대부분 1등급 또는 2등급이었고, 가장 빈번한 것은 주사 부위 통증이었다. 코호트 1에서는 위약을 투여한 103명의 LD 수용자(64%), 123명의 HD 수용자(78%) 및 7명(9%)에서 요청된 국소 AE가 발견되었다. 코호트 3에서, 위약을 투여한 66명의 LD 수용자(41%), 68명의 HD 수용자(42%) 및 11명의 위약 수용자(14%)에서 요청된 국소 AE가 보고되었다.

[1263] 두 코호트에서 가장 많이 요청된 전신 AE는 1등급 또는 2등급이었고 가장 빈번한 것은 피로, 두통 및 근육통이었다. 코호트 1에서, 요청된 전신 AE는 LD 수용자 105명(65%), HD 수용자 133명(84%) 및 위약 수용자 21명(26%)에서 보고되었다. 코호트 3에서 요청된 전신 AE는 LD 수용자 74명(46%), HD 수용자 88명(55%) 및 위약 수용자 19명(23%)에서 보고되었다. 코호트 1에서 3등급 전신 AE는 15명의 LD 수용자(9%)와 32명의 HD 수용자(20%)에서 보고되었으며 위약 그룹에서는 보고되지 않았다. 코호트 1a에서 하나 이상의 요청된 3등급 AE가 있는 참가자를 비교한 결과 LD, HD 및 위약 그룹에서 각각, 18-30세 그룹의 경우 이들 그룹에서 24%, 26% 및 0%, 31-45세 그룹의 경우 이들 그룹에서 3%, 14% 및 0% 및 46-55세 그룹의 경우 이 그룹에서 3%, 11% 및 0%로 나타났다. 코호트 3에서, LD가 주어진 1명의 참가자(0.6%), HD가 주어진 4명의 참가자(2.5%)에서 3등급 전신 AE가 보고되었고, 위약이 주어진 참가자에서 없었다. 코호트 1에서 발열은 LD 수혜자 25명(15%)과 HD 수혜자 62명(39%)에서 보고되었으며 위약 그룹에서는 없었고, 3등급 열은 8명(5%)과 HD 수혜자 15명(9%)에서 보고되었다. 코호트 3에서 열은 7명의 LD 수용자(4%)와 14명의 HD 수용자(9%)에서 보고되었고 3등급 열은 LD 또는 위약을 투여받은 참가자에서 없었고 HD 수용자에서 2명(1%)에서 보고되었다. 모든 발열은 예방 접종 후 2일 이내에 발생했으며 증상 개시때 80% 넘게 해열제를 이용했다. 코호트 1에서, 요청받지 않은 AE는 LD, HD 및 위약 그룹의 참가자에서 각각 34(21%), 56(35%) 및 14(17%)로 보고되었다. 요청되거나 요청되지 않은 4등급 AE는 어떤 코호트에서도 보고되지 않았다.

[1264] 코호트 1a에서 2회 투여 후 363명의 참가자에 대한 안전성 데이터가 있다. 백신 1차 접종 후 위약을 2차 접종으로 받은 참가자의 33.8% 및 31.3%와 방금 위약을 받은 위약군의 21.6%와 비교하여, LD 및 HD 그룹 각각에서 참가자의 77.0% 및 79.7%가 하나 이상의 요청된 AE가 있었다. 1차 투여 후와 대조적으로, LD 및 HD 그룹 참가자의 1.4% 및 6.8%에서 최악의 등급 3 이상의 요청된 AE가 있었고, 이전에 백신의 첫번째 접종을 받은 대조군에서는 각각 1.4% 및 1.5%였고 백신을 접종한 적이 없는 대조군에서 0%였다. 두번째 백신 접종 후 어떤 그룹에서도 3등급 발열이 없었다.

[1265] AE로 인해 연구를 중단한 참가자는 없었다. 5건의 SAE가 있었다: 1건의 재발성 저혈압의 과거 병력으로 인해 조사자가 백신과 관련이 없다고 판단한 저혈압, 1건의 과거 신장 결석 병력이 있는 참가자의 양측 신결석증(관련 없음), 1건의 관련되지 않은 레지오넬라 폐렴 사례, MRI 소견에 따르면 약 8-10년 동안 존재하던 다발성 경화증의 악화가 연구에 포함되었지만(관련 없음) 연구에 포함된 후에야 진단된 1명의 참가자와 발열이 의심되어 밤새 입원한 참가자 1명 12시간 이내에 회복된 코로나19는 이후 발열 여부에 대해 조사관이 백신과 관련된 것으로 판단했다. 자세한 내용은 보충 자료를 참조한다.

[1266] Ad26.COV2.S의 면역원성

[1267] 이 중간 분석에 대한 면역원성 데이터는 용량 수준에 따라 맹검되지 않았다. 코호트 1a의 5개 그룹 모두에서 안정화된 SARS-CoV-2 전장 스파이크 단백질에 대해 결합 항체 농도(EU/mL GMC)를 측정했다. 기준선에서 GMC는 <LLQ였으며 백신 접종 후 29일째에 LD/위약, LD/LD, HD/위약 및 HD/HD 그룹은 각각 478(95% 신뢰 구간: 379;603), 586(445;771), 625(505;773) 및 788(628;988)로 증가했는데, 이는 모든 그룹에서 >99% 혈청전환을 나타낸다(도 121A). GMC는 57일까지 각각 660(513;849), 754(592;961), 873(701;1087) 및 1100(908;1332)으로 추가 증가했다. 1회 투여 후 혈청전환은 HD를 제외한 모든 환자에서 100%였지만, HD/위약군에서는 97%였다. 두번째 투여 14일 후, LD/LD 및 HD/HD 그룹은 각각 1,677(1,334;2,109) 및 2,292(1,846;2,845)의 GMC에 도달했으며 각 그룹에서 100% 혈청 전환율이 나타났다. LD/위약 및 HD/위약 그룹에서 71일 GMC(각각 600(443;814) 및

951(696;1,300))는 57일과 유사했다. 코호트 3에서 GMT는 기준선에서 <LLOQ였다. LD 또는 HD 백신 접종 후 15일까지 GMT는 각각 122(97;152) 및 141(114;175)로 증가했으며 두 용량 그룹 모두에서 77%의 혈청전환율을 보였다(도 121B). 29일까지 GMT는 312(246;396) 및 350(281;429)이었고 혈청전환율은 96% 및 96%였다.

[1268] SARS-CoV-2 중화 항체 역가(IC50)는 코호트 1a 및 3 참가자의 무작위 하위 집합에서 wtVNA에 의해 측정되었다. 기준선에서 기하 평균 역가(GMT)는 < LLOQ였으며 백신 접종 후 29일까지 코호트 1a의 LD/위약, LD/LD, HD/위약 및 HD/HD 그룹에 대해 각각 224(158;318), 224(168;298), 215(16;273) 및 354(220;571)로 증가하였고, 혈청전환율은 96%, 88%, 96% 및 92% 였다(도 121C). GMT는 LD/위약, LD/LD, HD/위약 및 HD/HD 그룹에 대해 57일까지 310(228;422), 288(221;376), 370(268;511) 및 488(334;714)로 추가 증가했고, 혈청전환율은 각각 LD/위약 그룹에서 100% 및 다른 그룹에서 96%였다. 코호트 1a에서 2차 투여 후 14일에 LD/LD 및 HD/HD 그룹에 대해 각각 775(508;1183) 및 1272(746;2169)의 GMT에 도달했으며 두 용량 그룹 모두에서 100% 혈청 전환이 이루어졌다(도 121B, 왼쪽 패널). LD/위약 및 HD/위약 그룹에서 71일의 GMT는 57일의 GMT와 유사하게 각각 315(227;438) 및 388(290;509)이었다. 두 그룹 모두 응답자가 100%였다. 코호트 3에서 GMT는 기준선에서 <LLOQ였으며 15일째에 LD 및 HD 그룹에 대해 각각 212(137;284) 및 171(119;269), 29일째에 277(193;307) 및 212(163;266)로 증가했다(도 121D). 혈청전환율은 각 용량 수준 그룹에 대해 15일째에 92%였고, 코호트 3의 LD 및 HD 그룹에 대해 29일째에 98%(83;99) 및 94%(76;99)였다. 이러한 데이터는 IC80wtVNA에 의해 확인되었다(도 122). wtVNA 및 ELISA 항체 수준은 상관관계가 코호트 3에서 더 넓은 타원형 모양을 가진 하지만 두 코호트에서 강하게 상관관계가 있었으며(도 122A), 이는 노인에서 중화 항체 역가와 결합 항체 역가 사이의 관계에서 더 많은 가변성을 시사한다.

[1269] 다른 실험실에서 실행한 체액성 면역 평가를 위한 분석과 백신 수혜자의 혈청에 포함된 다양한 인간 회복기 혈청(HCS) 패널의 항체 수준은 동일한 범위에 있었다.

[1270] 기준선에서 또는 투여 1 후 Ad26 중화 항체는 각각 29일 및 71일(투여 2 후)에 SARS-CoV-2 중화 항체를 유도하는 1차 및 2차 면역의 능력에 어떠한 영향도 나타내지 않았다(도 123).

[1271] Ad26.COV2.S 유도 S-특이적 CD4+ Th1 및 Th2 반응과 CD8+ T 세포 반응은 기준선 및 투여 15일 후 참가자의 하위 집합에서 특성화되었다. 코호트 1a에서 LD 및 HD 수용자의 76%(95%CI:65;86) 83%(73;91) 및 코호트 3에서 각각 60%(46;74) 및 67%(53;79)가 S 펩티드에 대해 검출가능한 Th1 반응을 가졌다. S 펩티드에 대한 CD4+ Th1 반응의 중앙값은 코호트 1a에서 기준선에서는 검출할 수 없었던 것이 백신접종 15일후 0.08%(Q1;Q3:0.05;0.16) 및 0.11%(Q1;Q3:0.07;0.16)의 중앙값으로 증가했고 코호트 3에서 기준선에서는 검출 불가능에서 LD 및 HD 수용자에 대해 각각 0.09%(Q1;Q3:0.04;0.17) 및 0.11%(Q1; Q3:0.04;0.15)의 중앙값까지 증가했다. 코호트 1a의 참가자(LD 수용자) 한명과 코호트 3의 참가자(HD 수용자) 한명은 측정 가능한 Th2 반응을 가졌지만(도 124B), 측정 가능한 Th1 및/또는 Th2 반응을 가진 모든 참가자는 Th1/Th2 비율이 1보다 훨씬 높았다.

[1272] IFN γ 및/또는 IL-2 사이토카인의 발현에 의해 확인된 S-특이적 CD8+ T 세포 반응 (도 124C)은 두 코호트 모두에서 기준선에서 존재하지 않았다. 백신 접종 후 15일째에 코호트 1a 참가자의 51%(95%CI: 39; 63) 및 64%(95%CI: 52; 75)가 LD 및 HD 그룹에 대해 각각 0.07%(Q1;Q3: 0.03; 0.19) 및 0.09%(Q1;Q3: 0.05; 0.19)의 S-특이 CD8+ T 세포 반응의 중앙값 크기로 CD8+ T 세포 반응을 보였다. 코호트 3에서 CD8+ T 세포 반응은 더 낮았고, LD 및 HD 그룹에 대해 각각 36%(95%CI: 23; 51) 및 24%(95%CI: 13; 37)의 응답자가 0.06%(Q1; Q3: 0.02; 0.12) 및 0.02%(Q1;Q3:0.01; 0.08)의 중앙값 크기를 가졌다. CD4+ Th1과 CD8+ T 세포 반응 사이의 상관관계는 두 코호트 모두에서 좋지 않았다(도 122B).

[1273] 결론

[1274] 이 1/2a상 연구의 중간 분석에 따르면 백신 후보 Ad26.COV2.S는 허용 가능한 안전성 및 반응성 프로파일을 가지며 5×10^{10} 또는 1×10^{11} vp 용량으로 단일 백신 접종 후 면역원성을 나타낸다. 1회 투여 후, 더 높은 백신 투여량 수준에서 요청된 전신 AE의 발생률이 더 높아지는 경향이 있었고, 연령이 증가함에 따라 3등급 AE가 감소하는 분명한 경향, 효과적인 COVID-19 백신의 예상 대상 집단이 있었다. 국소 및 전신 반응은 예방 접종 당일 또는 다음날 발생했으며 일반적으로 24시간 이내에 해결되었다. 전신 반응은 해열제에 매우 민감했으며 예방적 사용이 필요하지 않았다. 18-55세에서 두번째 접종 후, 3등급 요청 전신 AE의 발생률은 두번째 접종이 증가된 반응 원성과 관련이 있어 보이는 mRNA 기반 백신의 관찰과 대조적으로 더 낮은 용량과 더 높은 용량 모두에 대한 첫번째 예방 접종 후보다 훨씬 낮았다.

[1275] 현재 개발 중인 다른 모든 코로나19 백신은 2회 접종이 필요하지만, Ad26.COV2.S 1회 접종은 대다수의 백신 수

용자에서 강한 체액 반응을 유발했으며 참가자의 90% 이상에서 S-결합 및 중화 항체가 나타났다. 연령 및 백신 접종량에 관계없이 또한, 현재 사용 가능한 추적 기간인 1회 투여 후 71일 동안 항체 역가가 추가로 증가하고 안정화되어 Ad26.COV2.S 유도 면역 반응의 내구성을 시사한다.

[1276] 효과적인 단일 용량 Covid-19 백신은 특히 전염병 환경에서 사용하기 위해 2회 용량 백신에 비해 분명한 물류 이점이 있다. 여기서 57일째에 18-55세 성인의 두번째 백신 접종이 NHP의 최근 관찰과 일치하는 항체 역가를 추가로 증가시키는 것으로 관찰되었다. 첫번째 백신 접종에 의해 유발된 Ad26 백신에 대한 중화 항체 역가는 투여 2 후 반응의 크기와 상관관계가 없었다. 인간에서 개선된 효능 및/또는 내구성을 위해 두번째 용량이 필요한지 여부는 현재 임상 3상 시험에서 연구되고 있다.

[1277] 표준의 부족과 다른 분석법의 사용은 개발 중인 여러 Covid-19 백신의 성능 비교를 복잡하게 만든다. 또한 HCS 패널과의 비교는 패널의 구성과 관련된 가능성이 있는 다른 GMT가 있기 때문에 다소 임의적이다 (즉, 기증자의 Covid-19 중증도, 질병 발병 이후 샘플링 시간 등).

[1278] 백신 관련 강화된 호흡기 질환(VAERD)에 대한 이론적 위험은 체액성 면역 및 Th2 치우친 세포 면역 반응을 중화하지 않는 것과 관련이 있다. 여기에서 모든 Ad26.COV2.S 유도 CD4+ T 세포 반응은 Ad26 기반 백신 플랫폼에 대한 이전 경험과 일치하여 Th1 편향되었다. 동반되는 일관된 CD8+ T 세포 반응, 비록 고령자에서 더 낮지만, 강한 체액성 반응은 VAERD의 이론적 위험을 더욱 최소화한다.

[1279] 결론적으로, 우리의 중간 분석은 Ad26.COV2.S가 안전하고, 잘 견디며, 면역원성을 나타낸다. 진행 중인 2개의 3상 연구에서 Ad26.COV2.S의 5×10^{10} vp의 단일 또는 2회 용량 요법의 효능을 평가하고 있다.

[1280] 실시예 28: Ad26.COV2.S의 생산성

[1281] mL당 바이러스 입자의 역가(VP/mL)로 정의되는 Ad26.COV2.S(Ad26NCOV030, Ad26COVS1이라고도 함)의 생산성은 다양한 다운-스트림 가공 단계용 물질을 충분히 제공하기 위한 생물반응기에서의 벡터 생산을 확대시키는데 중요하다. 따라서, 백신 후보 벡터를 10-L 공정 강화(PIN)-생물반응기 공정에서의 성능이 알려진 각각의 벤치마크 대조군과 비교함으로써 소규모 실험에서 생산성을 평가하였다.

[1282] Ad26NCOV030 백신 후보의 생산성은 한 실험에서 Ad26NCOV028과 함께 테스트되었는데, 이러한 2개의 작제물은 초기에 리드 후보의 선택을 위해 둘 다 고려되었기 때문이다. 요약하면, sPER.C6 및 sPER.C6 TetR 세포는 정제된 Ad26NCOV030 및 Ad26NCOV028 물질과 2개의 Ad26 벤치마크 대조군인 Ad26.ZEBOV 및 26ZIK001 벡터(각각 표준 및 낮은 대조군)의 70 및 300 VP/세포로 형질도입되었다.

[1283] 감염 후 0일, 1일, 2일, 3일 및 4일에 샘플을 채취하고 Ad26 벡터 역가는 바이러스 입자 - 정량적 중합효소 연쇄 반응(VP-qPCR)에 의해 결정되었다. 도 125A에 도시된 바와 같이, sPER.C6 세포에서 Ad26NCOV030의 생산성은 낮은 대조군과 표준 대조군 사이에 있었고 Ad26NCOV028보다 높았으며, 이는 낮은 대조군과 유사하였다. sPER.C6 TetR 세포의 생산성(도 125B)은 Ad26NCOV030 및 Ad26NCOV028(둘 모두 표준 대조군과 유사)에 대해 최대화되었다. 소규모 생산성 평가에 대한 결과는 PER.C6 및 sPER.C6 TetR 세포를 사용하는 2L 생물반응기 실험에 의해 강화되었다(아래 표). 이 데이터는 Ad26NCOV028 및 Ad26NCOV030이 모두 2L PIN 플랫폼의 PER.C6 TetR 세포에서 높은 생산자이고 PER.C6 세포에서 Ad26NCOV028 및 Ad26NCOV030이 각각 평균 및 평균 생산자보다 낮음을 보여준다.

표 3

[1284] 표 (Ad26NCOV030) 및 Ad26NCOV028 2L 생물반응기 실험

벡터	세포주	VP 역가 (VP/mL, VP-qPCR)	
		2일차 파이	3일차 파이
Ad26NCOV028	PER.C6 TetR	1.78E12	5.70E12
JNJ -78436735	PER.C6 TetR	3.10E12	6.14E12
Ad26NCOV028	PER.C6	1.14E11	5.57E10
JNJ -78436735	PER.C6	6.24E11	1.15E12

[1285] VP, 바이러스 입자; qPCR, 정량적 중합효소 연쇄반응; TetR, 테트라사이클린 억제인자

- [1286] 실시예 29: Ad26.COV2.S 유도 면역성은 시리아 햄스터에서 614G 스파이크 변이형 SARS-CoV-2 감염에 대해 보호하고 차선의 백신 투여 후 돌파성 감염이 있는 챌린지된 동물에서 호흡기 질환을 강화하지 않는다
- [1287] 이 실시예에서는 대안적인 SARS-CoV-2 햄스터 감염 모델을 설명하며 이를 이용하여 Ad26.COV2.S의 면역원성을 확인하고 SARS-CoV-2의 614G 스파이크 변이체(BetaCoV /뮌헨/BavPat1/2020)로 비내 감염에 대한 보호 효능을 정립한다. 백신을 접종하지 않은 동물에서 이 바이러스에 감염되면 상기도와 하기도가 감염되어 조직병리학적 소견에 따라 경증에서 중증도의 질병이 발생한다. Ad26.COV2.S는 4주 간격 후 두번째 백신 접종으로 추가 증가될 수 있는 단일 용량 후 결합 및 중화 항체를 유도했다. Ad26.COV2.S는 평가된 다른 2개의 Ad26 기반 COVID-19 프로토타입 백신과 비교하여 가장 높은 수준의 항체 및 보호를 유도했다. Ad26.COV2.S의 준최적 용량은 챌린지 후 폐에서 바이러스 복제를 방지하지 못한 체액 반응을 유도했지만 호흡기 바이러스 복제 모니터링 및 상세한 조직병리학적 분석에 의해 평가된 바와 같이 VAERD에 대한 증거를 나타내지 않았다.
- [1288] 재료 및 방법
- [1289] 백신
- [1290] Ad26 기반 백신이 여기에 설명된 바와 같이 생성되었다. 간단히 말해서, 이들은 융합전 안정화된 SARS-COV-2 스파이크 단백질 서열(Wuhan Hu1; GenBank 등록 번호: MN908947)을 코딩하는 복제 불능 아데노바이러스 혈청형 26(Ad26) 벡터를 기반으로 한다. 복제 불능, E1/E3 삭제 Ad26-벡터는 AdVac 시스템(Abbink et al., J Virol.81, 4654-4663(2007))을 사용하고, 이식유전자 발현 카세트에 포함된 Ad26 벡터 계통을 포함하는 단일 플라스미드 기술을 이용하여 조작되었다. 코돈 최적화, 융합전 안정화된, SARS-COV-2 스파이크 단백질 코딩 유전자를 Ad26 벡터 계통의 E1 위치에 삽입했다. Ad26 벡터의 제조는 보완 세포주 PER.C6 TetR에서 수행되었다(Wunderlich et al., Potent and short promoter for expression of heterologous gene. (2018))(Zahn et al., PLoS One 7, 1-13(2012)). 음성 대조군 벡터 Ad26.Irr(RSV-FA2-2A-GLuc)은 2A 펩티드 서열에 의해 분리된 단일 이식유전자로서 Gaussia firefly luciferase에 융합된 RSV F 단백질을 코딩하여 두 개별 단백질의 발현을 초래한다. 벡터의 제조는 PER.C6에서 수행하였다. 아데노바이러스 벡터는 사용 전에 바이오버튼 및 내독소 수준에 대해 테스트되었다.
- [1291] 연구 디자인 동물 실험
- [1292] 햄스터 연구
- [1293] 동물 실험은 동물에 대한 과학 절차 중앙 당국(Centrale Commissie Dierproeven)의 승인을 받았으며 유럽 지침(동물 실험에 대한 EU 지침 86/609/EEC) 및 동물 실험에 대한 네덜란드 현지 법률에 따라 수행되었다. 생체내 단계는 Viroclinics Biosciences BV에서 진행되었다. 데이터 해석이 필요한 임상 관찰 및 실험실 분석을 수행하는 모든 Viroclinics 직원은 연구 완료 이전에 처리 할당 키를 알지 못했고 수집된 각 샘플 및 분석에 고유한 샘플 번호를 할당하여 맹검토록 했다.
- [1294] 연구 시작 시 9-11주령의 수컷 시리아(황금) 햄스터(Mesocricetus auratus), 품종 HsdHan:AURA를 Envigo ++++에서 구입했다. 햄스터는 이소플루란 마취 하에 100 μ l 백신(뫼타리당 50 μ l)으로 근육내 경로를 통해 면역화되었다. 햄스터에 SARS-CoV-2(S1 단편에 D614G 치환 포함)의 10^2 TCID₅₀ 을 함유하는 100 μ l를 비강내 접종 하였다. 챌린지 스톱의 순서는 특성화되었으며 부모 균주와 일치하는 것으로 나타났다. 감염 당일, 접종 전 및 감염 후 4일까지 매일 인후 면봉을 이소플루란 마취하에 수집하였다. 인후 면봉을 바이러스 수송 배지에 수집하고 분취하여 분석할 때까지 보관했다. 중간 혈액 샘플은 이소플루란 마취 하에 안와후 출혈 경로를 통해 수집하였다. 혈청 분리를 위해 혈액을 처리했다. 실험이 끝나면 마취하에 동물을 경추 탈구로 희생시키고 부검을 수행했다. 부검 후 수집된 호흡기 조직은 바이러스 부하 및 조직병리학적 변화에 대해 분석되었다.
- [1295] 토끼 연구
- [1296] 토끼 실험은 지역 동물 복지 기관의 승인을 받았으며 유럽 지침(과학적 목적으로 사용되는 동물 보호에 관한 EU 지침 2010/63/EU) 및 동물 실험에 대한 벨기에 지역 법률에 따라 수행되었다. 수명 단계는 AAALAC 승인 실험실인 Janssen Research and Development의 비임상 안전 Beerse 사이트에서 진행되었다. 연구 시작 시 약 4개월 된 암컷 뉴질랜드 흰 토끼를 프랑스의 Charles River Laboratories에서 구입했다. 연구 0주 및 8주에 토끼를 근육내 경로를 통해 0.5mL 용적의 5×10^9 또는 5×10^{10} vp Ad26.S, Ad26.dTM.PP 또는 Ad26.COV2.S로 면역시켰다. 대조군으로 5마리의 토끼를 식염수로 면역시켰다. 혈청 처리를 위한 중간 혈액 샘플은 외이를 통해 수집되었다.

실험이 끝나면 나트륨펜토바르비탈을 정맥 주사한 후 대퇴 동맥을 통한 출혈로 동물을 희생시켰다.

[1297] 조직병리학

[1298] 조직병리학은 Viroclinics Biosciences BV의 병리학자와 Janssen Non-Clinical Safety(Beerse, Belgium)의 병리학자에 의해 평가되었다.

[1299] 4일 동안 모든 동물을 흉강 및 복강을 열고 모든 주요 장기를 검사하여 부검했다. 폐 경화의 정도는 영향을 받은 폐 조직의 백분율의 시각적 추정을 기반으로 평가되었다. IHC에 의한 조직병리학적 검사 및 분석을 위해 왼쪽 비갑개, 기관 및 왼쪽 폐를 수집하였다. 모든 조직에 고정을 위해 10% 중성 완충 포르말린을 부드럽게 주입 및/또는 침지했다. 폐와 기관을 일상적으로 처리하고, 파라핀 왁스를 매립하여, 유리 슬라이드에서 3 μ m로 미세 절단하고, 조직병리학적 평가를 위해 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색했다. 샘플링 및 고정된 비갑개를 탈회 처리하여 파라핀 블록에 매립하고 유사하게 절단 및 염색하였다. H&E 염색된 조직 절편을 조직병리학 점수와 다른 병변의 존재에 대해 25x, 100x, 200x 및 400x의 배율 단계로 Zeiss Axioplan 또는 Leica DM2500 광학 현미경을 사용하여 광학 현미경으로 검사했다. 비갑개 및 기관의 염증 세포 침윤의 중증도는 비염 및 기관염에 대해 점수를 매겼다: 0 = 염증 세포 없음, 1 = 염증 세포 적음, 2 = 염증 세포 수 중간, 3 = 염증 세포 많음.

[1300] 폐 조직의 경우, 각 전체 슬라이드를 검사하고 폐포 부종, 폐포 출혈 및 II형 폐세포 증식의 유무에 대해 점수를 매겼다: 0 = 아니오, 1 = 예. 염증 세포 침윤 및 폐포, 기관지/세기관지 손상의 정도 및 중증도는 폐포염 및 기관지염/세기관지염에 대해 점수를 매겼다: 0 = 염증 세포 없음, 1 = 염증 세포 적음, 2 = 염증 세포 수 중간, 3 = 염증 세포 많음. 기관지주변/혈관주변 커핑(cuffing)의 정도: 0 = 없음, 1 = 1-2개 세포 두께, 2 = 3-10개 세포 두께, 3 = 10개 세포 두께 이상. 추가로, 폐포염/치조 손상의 정도는 슬라이드당 점수가 매겨졌다: 0 = 0%, 1 = <25%, 2 = 25-50%, 3 = >50%.

[1301] 폐 조직의 염증 정도 및 중증도에 대한 누적 점수(합계)는 총 하기도(LRT) 점수를 제공했으며, 가능한 최대 점수는 24이다. 다음 조직병리학 매개변수는 하기도 질환 매개변수의 합에 포함되었다: 폐포염, 폐포 손상, 폐포 부종, 폐포 출혈, 제2형 폐포세포 증식, 기관지염, 세기관지염, 기관지주위 및 혈관주위 커핑(cuffing).

[1302] 면역조직화학

[1303] 폐, 코 및 기관 조직 샘플을 샘플링하고 14일 동안 10% 포르말린에 고정(폐 주입)하여 Viroclinics Biosciences BV에 의해 파라핀에 포매했다. 조직 블록을 전달하고 Janssen Non-clinical Safety(Beerse, Belgium)의 병리학자가 평가했다.

[1304] 모든 동물의 폐, 기관 및 코 절편의 파라핀 절편을 SARS-CoV-2 NP에 대해 교차 반응성인 토끼 폴리클로날 항-SARS-CoV 뉴클레오캡시드 단백질 항체(NP, Novus NB100-56576, 1/300)를 사용하여 자동으로 염색했다(Ventana Discovery Ultra, Roche, France). 이 섹션은 면역반응성 세포의 수에 대해 반(semi)정량적으로 점수를 매겼고, 다음과 같이 등급을 매겼다: 0: 양성 면역반응성 세포 없음, 1: 최소(적은/초점) 양성 세포 수, 2 중간(초점/다초점) 양성 세포 수 및 3: 많은/높은(국소적으로 광범위한/다초점) 면역반응 세포 수.

[1305] 바이러스 중화 분석

[1306] 살아있는 SARS-CoV-2에 대한 중화 분석은 이전에 Algaissi와 Hashem이 설명한 미세중화 분석을 사용하여 수행되었다 (Algaissi & Hashem, Evaluation of MERS-CoV Neutralizing Antibodies in Sera Using Live Virus Microneutralization Assay in 107-116 (2020). doi: 10.1007/978-1-0716-0211-9_9). Vero E6 세포[CRL-1580, American Type Culture Collection(ATCC)]는 8% 소태아 혈청(FCS; Bodinco BV), 1% 페니실린-스트렙토마이신 (Sigma-Aldrich, P4458) 및 2mM L-글루타민(PAA)이 보충된 이글 최소 필수 배지(EMEM; Lonza)에서 성장시켰다. 세포는 5% CO₂를 포함하는 가습된 대기에서 37°C로 유지되었다. 임상 분리주 SARS-CoV-2/인간/NLD/Leiden-0008/2020(Leiden L-0008)은 비인두 샘플에서 분리되었으며 그 특성은 다른 곳에서 설명된다(준비 중인 원고). 이 바이러스 분리주의 차세대 서열화 유래 서열은 GenBank 수탁 번호 MT705206으로 이용 가능하며, 우한 서열과 비교하여 라이덴-0008 바이러스에서 1개의 돌연변이를 보여 스파이크 단백질의 위치 614(D614G)에서 Asp>Gly를 생성한다. 분리주 Leiden-0008은 TCID₅₀ 종말점 회석 방법을 사용하여 Vero E6 세포에서 증식 및 적정되었다. TCID₅₀ 은 설명된 대로 Spearman-Kärber 알고리즘에 의해 계산되었다 (Hierholzer & Killington, Virology Methods Manual - Virus isolation and quantitation (1996). doi: 10.1016/B978-0-12-465330-6.X5000-3). 살아있는 SARS-CoV-2를 사용한 모든 작업은 Leiden University Medical Center의 생물안전성 레벨 3 시설에서 수행되었다.

- [1307] Vero-E6 세포는 감염 1일 전에 96개-웰 조직 배양 플레이트에 12,000개 세포/웰로 시딩되었다. 열 불활성화된 (56℃에서 30분) 혈청 샘플을 이중으로 분석했다. 혈청 패널은 페니실린, 스트렙토마이신, 2mM L-글루타민 및 2% FCS가 보충된 60 μ L EMEM 배지에서 1:10의 초기 희석 및 1:1280의 최종 희석으로 이중으로 연속적으로 2배 희석되었다. 희석된 혈청을 동일한 부피의 120 TCID₅₀ /60 μ L Leiden-0001 바이러스와 혼합하고 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 그 다음, 바이러스-혈청 혼합물을 Vero-E6 세포 단층에 첨가하고 5% CO₂가 있는 가슴 대기하에 37℃에서 배양했다. 바이러스에 노출되지 않았거나 120 TCID₅₀ /60 μ L SARS-CoV-2와 혼합된 세포를 음성 (미감염) 및 양성(감염) 대조군으로 각각 사용했다. 감염 후 3일에 세포를 고정하고 4℃에서 밤새 40 μ L 37% 포름알데히드/PBS 용액/웰로 불활성화시켰다. 고정액을 세포에서 제거하고 클러스터를 50 μ L/웰 크리스탈 바이올렛 용액으로 염색하여 10분 동안 인큐베이션하고 물로 행구었다. 건조된 플레이트를 바이러스 세포변성 효과에 대해 평가했다. 바이러스 유발 세포병원성 효과가 완전히 억제된 양성 웰의 수를 복제수로 나누고 2.5를 더하여 계산된 비율을 안정화시켜 중화 역가를 계산하였다. 중화항체 역가는 이 값의 log₂ 역수로 정의하였다. SARS-CoV-2 역적정은 사용된 집중물의 용량이 30 ~ 300 TCID₅₀의 허용 범위 내에 있음을 확인하기 위해 각 분석 실행에 포함되었다.
- [1308] **ELISA**
- [1309] SARS-CoV-2 스파이크 항원에 대한 IgG 결합은 전체 길이의 자체 생산된 스파이크 단백질 COR200099(햄스터 연구) 또는 COR200153(토끼 연구)을 사용하여 ELISA에 의해 측정되었다. COR200099는 사내에서 생산된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질로, 퓨린 절단 부위를 녹아웃시키는 S1/S2 접합부의 2개의 점 돌연변이와 S2의 힌지 영역에 새로 도입된 프롤린 2개에 의해 안정화된다. 또한, 막횡단 및 세포질 영역은 삼량체화 돌연변이를 위한 폴돈 도메인으로 대체되어 단백질이 가용성 단백질로 생성될 수 있다. COR200153은 우한-Hu-1 SARS-CoV-2 균주(MN908947)를 기반으로 자체 생산한 SARS-CoV-2 스파이크 단백질이며 퓨린 절단 부위를 녹아웃시키는 S1/S2 접합부에서 2개의 점 돌연변이(R682A, R685G), 및 S2 및 A942P의 힌지 영역에서 2개의 연속 프롤린(K986P, V987P)에 의해 안정화된다. 또한, 막횡단 및 세포질 영역은 삼량체화를 위해 피브리틴 폴돈 도메인으로 대체되었다. 상기 단백질은 소르타제 A 반응을 통해 C-말단에서 비오티닌화된다.
- [1310] 햄스터의 경우, 96개-웰 Perkin Elmer 흰색 1/2 면적 플레이트를 밤새 단백질로 코팅했다. 토끼의 경우, 플레이트를 코팅을 위해 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척하고, 1시간 동안 차단한 다음, 블록 완충액 중 3배 연속 희석된 혈청 샘플과 함께 이중으로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후, 플레이트를 블록 완충액에서 Rabbit-Anti-Hamster IgG HRP(Invitrogen, 카탈로그 번호 A18895) 또는 항-토끼 IgG-HRP(Jackson ImmunoResearch)와 함께 1시간 동안 인큐베이션하고, 다시 세척하고 ECL 기질을 사용하여 현상했다. BioTek Synergy Neo 장비(햄스터 샘플) 또는 Envision Multimode 플레이트 판독기(토끼 샘플)를 사용하여 발광 판독을 수행했다. 햄스터 항체 역가는 Log₁₀ 평가변수로 보고되고, 토끼 역가는 참조 표준과 비교하여 Log₁₀ 상대 효능으로 보고된다.
- [1311] **통계 분석**
- [1312] 면역 요법간 투여 수준 전반에 걸친 통계적 차이는 ELISA에 의해 측정된 바와 같은 S-특이적 결합 항체, 바이러스 중화 분석(VNA)에 의해 측정된 바와 같은 중화 역가, TCID₅₀에 의해 측정된 바와 같은 바이러스 부하, 조직병리학 및 IHC 점수에 대해 양면으로 평가되었다. Ad26.S, Ad26.dTM.PP 및 Ad26.COV2.S 그룹 간의 용량 수준 비교는 LLOD 또는 LLOQ에서 중도절단 없이 측정을 위한 인자로 백신 및 용량을 사용한 ANOVA의 t-검정을 사용하거나, 최대 50% 중도절단된 측정값의 경우 Tobit ANOVA의 또는 z-검정, 또는 최소 50% 중도절단된 측정값의 경우 Cochran-Mantel-Haenszel 검정을 사용하여 수행되었다. 결과는 3중 Bonferroni 보정으로 다중 비교를 위해 보정되었다. 위의 방법을 사용하거나 Mann-Whitney U 검정을 사용하여 Ad26.S, Ad26.dTM.PP 및 Ad26.COV2.S 그룹과 관련 없는 항원 Ad26.Empty 및 Ad26.Irr로 면역화된 그룹과 용량 수준당 및 용량 수준 전반에 걸친 탐색적 비교를 수행했다. 이러한 분석의 탐색적 특성으로 인해 다중 비교에 대해 결과가 수정되지 않았다.
- [1313] 통계 분석은 SAS 버전 9.4(SAS Institute Inc. Cary, NC, US) 및 R 버전 3.6.1(2019-07-05)을 사용하여 수행되었다. 통계 검정은 $\alpha = 0.05$ 의 전체 유의 수준에서 양측으로 수행되었다.
- [1314] **상관관계 분석**
- [1315] 햄스터를 각각 102 TCID₅₀/g 이상 또는 이하의 페 바이러스 부하로 정의되는 SARS-CoV-2에 감염되었거나 보호된 것으로 분류하였다. Ad26.COV2.S의 다양한 요법과 용량 수준에서 풀링된 결합 및 중화 항체 데이터에서 종속 변

수로서 보호 결과, 및 독립 변수로서 접종 전 wtVNA 및 Log10 변환된 ELISA 데이터를 사용하여 로지스틱 회귀 모델을 구축하였다.

[1316] 결과

[1317] 대체 SARS-CoV-2 시리아 햄스터 챌린지 모델 구축

[1318] 햄스터에서 백신 면역원성, 효능 및 VAERD를 평가하기 위해, 우리는 스파이크 단백질에서 주로 D614G 치환이 있는 SARS-CoV-2 균주를 기반으로 한 대체 시리아 햄스터 챌린지 모델을 확립했다. 수컷 동물(접종 용량 수준당 $n=12$)을 용량 수준 10^2 , $10^{3.5}$, $10^{4.6}$ 및 $10^{5.9}$ 로 SARS-CoV-2 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020(S1 단편에 D614G 치환 포함)을 접종했다. 50% 조직 배양 감염 용량(TCID₅₀)을 비강 경로로 투여했다. 매일 이후 면봉을 채취하고 접종 후 2, 3, 4 및 7일에 부검을 수행하여(dpi)(시점당 $n=3$), 이후 면봉, 폐 및 코 조직의 바이러스 부하를 모니터링하고 호흡기 병리학을 연구했다. 도 126A 및 B에 나타난 바와 같이, 폐 및 코 조직 바이러스 부하 평가는 접종물의 크기와 무관하게 2 dpi에서 접종된 모든 동물에서 TCID₅₀에 의해 측정된 바와 같이 복제 적격 바이러스의 높은 역가를 나타내었다. 2dpi 후 관찰된 폐 및 코 바이러스 부하 역학은 모든 테스트된 접종량에 걸쳐 비슷했다. $10^{3.3}$, $10^{4.6}$ 및 $10^{5.9}$ TCID₅₀ 으로 접종된 햄스터는 1 dpi 때 이후 면봉에서 가장 높은 바이러스 부하를 보였고(도 126C), 그 후 바이러스 부하가 접종 후 최대 5일(dpi)까지 검출 한계 아래로 감소했다. 대조적으로, 10^2 TCID₅₀의 가장 낮은 SARS-CoV-2 용량으로 접종한 경우 감염성 바이러스 부하가 1dpi에서 2dpi로 증가하여 폐 복제를 시사했으며, 그 후 접종후 4일까지 바이러스 부하가 일간 검출 한계 이하로 감소했다.

[1319] 10^2 TCID₅₀으로 챌린지한 후 조직학적 분석은 상부 및 하부 기도 상피 세포의 다초점 중등도 내지 중증 퇴화 및 괴사를 특징으로하는 중증 염증 부위 (데이터는 표시되지 않음)에서의 면역조직화학에 의해 SARS 뉴클레오캡시드 단백질 항원(SARS-CoV-2 NP)의 풍부한 존재를 보였다. 더 높은 챌린지 용량과 비교하여, 10^2 TCID₅₀은 블라인드 반정량적 스코어링(도 126D 및 E)에 의해 결정된 바와 같이 호흡기 전체에 걸쳐 유사한 정도 및 중증도의 염증 및 손상을 유도하였고, 더 낮은 용량 수준에서 약간 더 낮은 폐 조직병리학 스코어를 가졌다. 종합하면, 이들 결과는 저용량 챌린지 접종물이 더 높은 바이러스 용량 챌린지와 비교하여 유사한 바이러스 부하 및 질병 병리를 유도함을 입증한다. 후속 실험을 위해 우리는 조직병리학적 발견에 기초하여 경증에서 중증도의 질병과 관련된 10^2 TCID₅₀ 시험 투여량을 선택하여 이 모델에서 더 심각한 질병의 발생을 감지하고 VAERD에 대한 이론적 위험을 해결할 수 있었다. 챌린지 후 4일 추적 관찰 시간이 폐 조직 바이러스 부하 및 조직병리학을 동시에 평가하기 위한 가장 최적의 시점으로 선택되었다.

[1320] 시리아 햄스터에서 Ad26.COV2.A의 면역원성

[1321] Ad26.COV2.S 백신 후보의 면역원성과 보호 효능은 위에서 설명한 새로 확립된 챌린지 모델에서 평가되었다. 비교를 위해, 2개의 프로토타입 Ad26 기반 백신을 사용하여 막 결합된 전장 야생형 스파이크 단백질(Ad26.S) 또는 막형단 도메인을 대체하는 C-말단 폴돈을 갖는 가용성 융합전 안정화된 스파이크 단백질(Ad26.dTM. PP)을 발현시켰다. 햄스터를 Ad26.COV2.S의 10^9 또는 10^{10} 바이러스 입자(VP) 및 상기 2개의 프로토타입 백신으로 면역화시켰다. 각 용량 수준에 대해, 면역원성은 단일 용량 후 및 4주차에 제공된 두번째 상동 용량 후 다양한 시점에서 평가되었다. 동물은 마지막 백신 용량 후 4주에 챌린지되었다(도 127A). 4주차에 Ad26.COV2.S는 Ad26.S(중양값 10^9 VP 8.5, 10^{10} VP 9.7; 8/12 응답자, $p<0.001$) 및 Ad26.dTM.PP(중양값 역가 10^9 VP 8.5, 10^{10} VP 16.0; 8/12 응답자, $p<0.001$)와 비교하여 용량 수준(중양값 역가 10^9 VP 22.6, 10^{10} VP 38.6, 12/12 응답자)에 걸쳐 가장 높은 중화 항체 역가 및 반응 동물의 빈도를 유도했다(도 127B). 사용된 백신에 관계없이 두번째 용량은 중화 역가를 증가시켰다(8주, 도 127C). Ad26.COV2.S 백신은 2회 투여 후에도 가장 면역원성이었으며, 중화 역가 중양값은 10^9 VP 2회 투여 후 128, 10^{10} VP 2회 투여 후 중화 역가 중양값이 219로 Ad26.S의 경우 각각 32 및 55였으며($p=0.003$), Ad26.dTM.PP의 경우 16 및 61($p=0.002$)이었다.

[1322] ELISA에 의해 측정된 결합 항체는 Ad26.COV2.S와 2개의 프로토타입 백신 사이에서 동일한 차이를 나타내었고(도 128A), 이는 결합 항체 역가 비율보다는 유사한 중화에 의해 반영된다(도 128B 및 C). 그러나, 4주차의 두번째 용량은 5주차에 중간 결합 항체 역가를 일시적으로만 증가시켰다(도 128A). 항체 역가는 후속적으로 감소하였고

8주차에 4주차 또는 그 이전에 투여 2 이전에 관찰된 수준과 비슷했다.

[1323] 우리는 Ad26.COV2.S와 2개의 프로토타입 백신의 면역원성과 8주 간격을 사용하는 2회 투여 요법으로 토끼에서 두 번째 접종을 이점을 확인했으며, 이 간격은 임상 연구에서도 평가되고 있다. 백신은 5×10^9 및 5×10^{10} VP의 용량 수준에서 테스트되었으며, 이 중 후자는 3상 임상 시험에서 사용된 인간 용량을 나타낸다. 시험된 모든 백신은 Ad26.COV2.S의 첫번째 투여 후 빠르면 2주 후에 결합 및 중화 항체 역가를 유도하여 Ad26.S 및 Ad26.dTM.PP 둘 다에 비해 더 높은 항체 역가를 다시 유도했다(Supp 도 129A 및 B). 8주차에 두번째 상동 용량은 용량에 걸쳐 두번째 용량 수준($p < 0.001$)과 비교할 때 10주차(2차 용량 후 2주)에 결합 및 중화 항체 역가를 유의적으로 부스트했다.

[1324] **시리아 햄스터에서 SARS-CoV-2 챌린지에 대한 Ad26.COV2.S의 보호 효능**

[1325] 다음으로, 우리는 Ad26.COV2.S의 보호 효능과 1- 또는 2-용량 요법으로 투여된 2개의 프로토타입 백신을 연구한 후 마지막 용량후 4주, 즉, 시리아 햄스터에서 1-용량 요법의 경우 4주차 및 2회 용량 요법의 경우 8주차 후에 SARS-CoV-2 D614G 바이러스의 10^2 TCID₅₀을 비강내 접종했다. 4dpi에서 동물을 희생시키고 폐, 비갑개 및 인후 면봉에서 바이러스 부하 및 병리학적 변화를 분석했다. 통계 분석의 능력을 높이고 바이러스 판독값에 대해 뚜렷한 용량 반응성을 관찰하지 않았기 때문에 Ad26.Empty 대조군과 비교하기 위해 바이러스 부하 판독값을 통합했다. 3가지 다른 백신(Ad26.COV2.S, Ad26.S, Ad26.dTM.PP) 간의 비교를 용량 수준에 걸쳐 수행했다.

[1326] 단일 백신 접종 및 후속 챌린지 후, 모든 백신 그룹에서 중간 폐 바이러스 부하는 Ad26.Empty 대조군과 비교하여 유의적으로 더 낮았다(중양 바이러스 부하 $10^{7.3}$ TCID₅₀/g)(도 130A). 단일 용량의 Ad26.S(바이러스 중양값 10^9 VP $10^{5.6}$ TCID₅₀/g, 10^{10} VP 10^5 TCID₅₀/g)로 면역된 동물 12마리 중 11마리의 폐에서 바이러스가 검출되었으며, 10마리에서 Ad26.dTM.PP의 단일 용량(바이러스 중양값 10^9 VP $10^{5.3}$ TCID₅₀/g, 10^{10} VP $10^{5.7}$ TCID₅₀/g)으로 면역화된 동물 12마리 중 백신 용량의 명확한 효과가 관찰되지 않았다. 대조적으로, 단일 용량의 Ad26.COV2.S로 면역화된 12마리의 동물 중 3마리만이 폐에서 검출가능한 바이러스를 가졌다(통합 용량 수준의 중양값 역가 $10^{1.2}$ TCID₅₀/g). Ad26.COV2.S 2차 접종을 받은 햄스터 중 12마리 중 9마리가 두 백신 접종 수준 모두에서 검출할 수 없는 바이러스 부하를 나타냈으며, 이는 2차 접종의 가치가 없음을 시사한다. 돌파 감염이 있는 동물의 바이러스 양은 1회 백신 접종 후 돌파 감염이 있는 동물의 바이러스 양과 유사했다. 10^9 VP Ad26.S 또는 Ad26.dTM.PP의 두번째 용량도 8주차에 챌린지 후 폐 감염률에 거의 영향을 미치지 않았지만 (6마리 중 5마리 동물이 백신당 검출 가능한 바이러스 부하를 나타냄) 두번째 용량인 이 프로토타입 백신의 10^{10} VP의 두번째 용량은 1-용량 요법(각각 중양값 역가 10^2 TCID₅₀/g 및 10^4 TCID₅₀/g)과 비교하여 더 낮은 폐 바이러스 부하 중양값과 연관되어 2회 용량 요법의 이점을 시사한다(도 130B).

[1327] 상기도의 바이러스 부하에 대한 백신의 영향을 결정하기 위해, 4 dpi에서 희생 후 비갑개 바이러스 부하를 결정하고 감염 후 매일 인후 면봉 바이러스 부하를 결정하여 감염 후 4일까지 동물당 곡선 아래 면적(AUC)으로 분석했다. 단일 백신 투여량을 받은 동물에서 챌린지 후 비갑개 바이러스 부하의 제한적이지만 통계적으로 유의한 감소가 대조군과 비교하여 Ad26.dTM.PP에서 관찰되었지만 Ad26.COV2.S 및 Ad26.S에서는 관찰되지 않았다. 2회 백신 투여 후, 3개의 백신 모두는 Ad26.Empty 그룹과 비교하여 항원챌린지 후 비갑개 바이러스 부하의 상당한 감소를 유도하였다. 대조적으로, 인후 면봉 바이러스 부하 데이터는 단일 면역화 및 SARS-CoV-2의 후속 접종(도 130C 및 E) 후에 인후의 바이러스 부하를 감소시킨 백신이 없었고, 대조군에 비해 2회 용량의 Ad26.COV2.S로 면역화된 동물만 인후 바이러스 부하를 유의적으로 감소시켰음(도 130 E 및 F)을 보여준다.

[1328] 관찰된 보호 효능 결과는 폐 및 코 조직에서 SARS-CoV-2 NP에 대한 면역조직화학(IHC) 염색과 조직병리학에 의해 추가로 뒷받침된다 (도 131 및 132). 폐 및 코 IHC 및 조직병리학 점수는 Ad26.Empty 그룹과 비교하여 면역화된 그룹의 폐에서 더 낮은 중양값 점수와 함께 바이러스 부하 데이터와 전반적으로 일치했으며(도 131) 백신 요법과 무관한 Ad26.empty 대조군과 비교한 백신 접종된 동물의 코 조직에서 바이러스 감염의 양 및 후속 병리의 감소가 없었다 (도 132).

[1329] 차선의 투여량 수준 Ad26.COV2.S로 면역화된 시리아 햄스터는 SARS-CoV-2 접종 및 돌파 감염 후 VAERD의 징후를 나타내지 않는다.

[1330] 관찰된 면역원성과 효능을 기반으로, Ad26.COV2.S는 SARS-CoV-2 챌린지 후 돌과 감염을 허용하는 차선의 면역 반응 조건에서 VAERD의 이론적 위험을 해결하기 위한 용량 적정 연구에서 추가 평가를 위해 선택되었다. 햄스터 그룹은 10^7 , 10^8 , 10^9 또는 10^{10} VP에서 단일 용량의 Ad26.COV.S로 면역화되었다 (4개 그룹, $n=8/\text{그룹}$). 대조군은 관련 없는 항원(Ad26.Irr)을 코딩하는 대조군 백신 10^{10} VP를 받았다. 면역화 후 4주에 우리는 반응 동물의 수와 항체 역가 모두에서 결합 및 중화 항체의 명확한 용량 반응을 관찰했으며, 10^7 VP의 최저 용량 수준에서 8마리 중 3마리의 동물에서 검출 가능한 중화 항체 역가가 없었다 (도 133 및 B). 10^9 및 10^{10} VP 용량의 경우, 결합 항체의 중앙값 수준(각각 $10^{3.7}$ 및 $10^{3.9}$ 의 중앙값 종말점 역가) 및 중화 항체 반응 중앙값 (각각 45 및 91의 중화 역가 중앙값)은 이전 연구에서 관찰한 것과 일치했다. 102 TCID₅₀ SARS-CoV-2로 챌린지한 후, Ad26.COV2.S의 10^9 및 10^{10} VP를 투여받은 햄스터는 이전 연구(그림 130A)에서 비교 가능한 그룹과 유사한 돌과 폐 감염 빈도를 나타냈으며(도 130A), 용량 적정 연구에서 8마리 동물 중 8마리 및 2마리가 각각 검출 가능한 폐 바이러스 부하를 갖는다. 더 낮은 Ad26.COV2.S 용량 수준(10^8 VP를 받은 동물 8마리 중 6마리 및 10^7 VP를 받은 동물 8마리 중 8마리)에서 돌과 감염이 있었던 동물의 수가 증가했음에도 불구하고, 이들 그룹(중앙값 점수 1)에서 중앙 폐 바이러스 부하 역가 (10^8 VP에서 $10^{4.8}$ TCID₅₀/g의 중앙값, 10^7 VP에서 10^5 TCID₅₀/g의 중앙값) 및 SARS-CoV-2 NP의 IHC 염색은 대조군(중앙값 폐 바이러스 부하 $10^{6.8}$ TCID₅₀/g 및 IHC 중앙값 2)보다 낮았다 (도 133C 및 D). 폐 바이러스 부하 및 IHC 염색 결과와 일치하여, 10^8 , 10^9 및 10^{10} VP로의 면역화는 모의 면역화된 햄스터와 비교하여 하기도의 조직병리를 유의적으로 감소시켰다(도 134A). 10^9 및 10^{10} VP를 사용한 면역화는 각각 8마리 중 4마리 및 8마리 중 3마리에서 하기도 조직병리학의 어떠한 징후도 나타내지 않았다. 특히, 10^7 VP를 투여한 모든 햄스터 및 10^8 VP로 면역화된 대부분의 햄스터에서 검출 가능한 돌과 폐 감염에도 불구하고, 하기도 조직병리학 점수 중앙값은 모의 면역화된 그룹과 비교할 때 더 낮았다. 비강 조직의 염증 점수(비염)는 백신 접종군과 대조군 사이에 유의한 차이를 나타내지 않았다(도 134B). 종합적으로, 이러한 데이터는 차선의 Ad26.COV2.S 백신에 의해 유도된 낮은 수준의 중화 항체의 존재가 모의 백신과 비교할 때 챌린지된 시리아 햄스터에서 폐 질환을 악화시키지 않음을 보여준다.

[1331] **결합 및 중화 항체는 보호와 상관관계가 있다.**

[1332] 보호의 추정적인 상관관계를 결정하기 위해, Ad26.COV2.S($N=56$)에 대해 상이한 요법 및 용량 수준으로부터의 결합 및 중화 항체 역가를 폴링하고 보호된 동물과 보호되지 않은 동물을 비교하였다(도 135). SARS-CoV-2 감염으로부터의 보호는 검출 가능한 바이러스 양이 한계치 아래로 떨어지는 관찰을 기반으로 10^2 TCID/g 미만의 폐 바이러스 부하로 정의되었으며, 이는 동물당 사용 가능한 샘플 양의 변동과 관련이 있을 수 있다 (그림 129A 및 B, 및 그림 133C). Ad26.COV2.S가 투여된 보호된 동물은 보호되지 않은 동물보다 유의적으로(2.3배) 더 높은 중앙 결합 항체 역가를 가졌다 ($p<0.001$, 2개의 샘플 t-검정)(도 135A). 중간값 중화 항체의 유사한 분석에 대해 유사한 결과가 관찰되었는데, 역가는 또한 보호되지 않은 동물과 비교하여 검출할 수 없는 폐 바이러스 부하를 갖는 Ad26.COV2.S로 면역화된 동물에서 유의적으로(4배) 증가되었다 ($p<0.001$, 2개의 샘플 t-검정)(도 135B).

[1333] 면역 반응 수준과 보호 결과 사이의 관계를 보다 정량적으로 이해하기 위해, Firth의 수정을 사용하여 로지스틱 회귀 모델을 구축했다 (도 135C). 햄스터는 각각 10^2 TCID₅₀/g 이상 또는 미만의 폐 바이러스 부하로 정의되는 SARS-CoV-2로부터 감염되었거나 보호된 것으로 분류되었다. 결합 및 중화 항체는 보호 확률과 강력한 상관관계를 보여주었다. 결합 항체 역가는 보호 확률과 유의적으로 상관관계가 있었으며($p=0.0004$), $10^{3.6}$ 이상의 평가변수 역가는 폐 감염으로부터의 보호와 연결된 것으로 나타났다. 32를 초과하는 중화 항체 역가가 보호 결과와 연결된 것으로 보이는 유사한 유의적인 기울기($p=0.0002$)가 관찰되었다.

[1334] **결론**

[1335] 초기 SARS-CoV-2 분리주 프로토타입을 사용한 이전 연구(실시에 21)에서 단일 용량의 Ad26.COV2.S에 의해 유발된 면역 반응이 바이러스 부하를 감소시키고 심각한 임상 질병으로부터 햄스터를 보호할 수 있음이 입증되었다. 그러나 진행 중인 SARS-CoV-2 대유행 동안 스파이크 단백질에서 D614G가 치환된 바이러스 변이체가 나타났다.

이 돌연변이는 바이러스 적합성 증가, 감염성 강화와 관련이 있으며 현재 세계의 많은 지역에서 지배적인 변형이 되었지만 지속적으로 출현하는 새로운 변형으로 시간이 지남에 따라 대체될 수 있다. 시리아 햄스터에서, D614G 변이체가 폐가 아닌 상부 호흡기에서 더 높은 감염성 바이러스 역가와 관련이 있는 것으로 확인되었다. 여기에서 우리는 널리 퍼진 D614G 치환을 포함하는 SARS-CoV-2 균주를 사용하여 경증에서 중등도 질병의 추가 햄스터 챌린지 모델의 설정을 설명한다. 우리는 이 모델을 사용하여 COVID-19 백신 후보 Ad26.COV2.S와 다양한 SARS-CoV-2 스파이크 변이체를 코딩하는 2개의 Ad26 기반 프로토타입 백신에 의해 유도된 면역 반응의 보호 효능을 테스트했다. 우리의 연구는 이 햄스터 챌린지 모델의 질병 진행이 더 높은 바이러스 용량으로 접종함으로써 단지 약간 악화된 명확한 조직병리학적 폐 질환을 가진 인간의 중등도 질병 경과와 특징을 보여준다. 최대 폐 바이러스 부하는 비강내 접종 용량 수준에 의해 영향을 받지 않았으며, 이는 접종 후 2일째에 최대 바이러스 혈증으로 이어지는 대부분의 1차 감수성 폐 세포의 감염을 시사한다. NHP와 햄스터에 대한 우리의 이전 연구에 따라, Ad26.COV2.S 백신 접종은 검출할 수 없는 바이러스 복제를 나타내는 더 높은 백신 용량을 받은 많은 동물과 함께 대조군 동물에서 관찰된 수준 아래로 바이러스 복제를 6 log₁₀ 까지 감소시켰다. Ad26.COV2.S는 보호 효능과 면역원성 모두에서 두 가지 프로토타입 백신을 훨씬 능가했다. 본 연구와 결합된 초기 데이터는 Ad26.COV2.S 유도 면역 반응이 D614G 스파이크 돌연변이가 있거나 없는 SARS-CoV-2 변이체에 대해 적절한 보호를 제공함을 나타낸다.

[1336] 우리는 Ad26.COV2.S의 두번째 상동 용량을 평가하고 결합 항체 수준을 약간만 개선한 프로토타입 백신을 평가하여 이전 연구를 확장하면서 중화 항체 역가는 실질적으로 부스트됐다. 이것은 두번째 백신 접종이 중화 및 결합 항체 수준을 모두 크게 증가시킨 NHP의 관찰과 대조된다. 가능한 설명에는 햄스터와 NHP 간의 용량 수준의 제한된 번역 가능성, 종 간의 두번째 상동 용량의 면역원성에 대한 첫번째 용량에 의해 유발된 항-Ad26 백터 반응의 차등적 영향이 포함되며, 예방접종 사이의 더 짧은 간격이 NHP에서 이전에 관찰된 바와 같이, 두번째 용량의 영향을 감소시킬 수 있다. 또한, 햄스터에서 단일 면역화에 의해 유도된 높은 결합 항체 수준은 포화 수준을 나타낼 수 있는 반면, 중화 항체는 두번째 투여 후에도 여전히 증가할 수 있으며, 이는 아마도 확장된 친화도 성숙을 반영할 수 있다. 체액성 SARS-CoV-2 S 특이적 면역 반응에 대한 두번째 상동 백신 용량의 이점은 동일한 Ad26 기반 백신으로 면역된 토끼에서도 관찰되었으며 우리의 임상 데이터를 확인했다(Sadoff, le Gars, NEJM in press). 개선된 백신 효능을 위해 2회 용량 요법도 선호되는지 여부는 아직 밝혀지지 않았다.

[1337] 흥미롭게도, Ad26.S 또는 Ad26.dTM.PP의 두번째 용량은 이러한 프로토타입 백신으로 햄스터의 단일 백신 접종에 의해 달성된 낮은 보호와 비교하여 챌린지 후 폐 바이러스 부하에 대한 보호를 증가시켰다. 대조적으로, Ad26.COV2.S의 두번째 용량은 단일 용량에 의해 확립된 이미 높은 수준의 효능을 더 이상 증가시키지 않았다. 이것은 더 높은 항체 역가에 따라 보호 확률이 증가하고 특정 항체 역가에 도달하면 보호 확률이 약간만 증가하는 상관 분석에 의해 뒷받침된다. 항체와 폐 보호의 역 상관관계는 상기 SARS-CoV-2-D614G 시리아 햄스터 모델에서 NHP에 대한 우리의 이전 연구를 확인하고 백신, 용량 수준 또는 요법과 무관하다. S 특이적 체액성 면역과 인간 보호의 상관관계는 효능 데이터가 이용 가능하다면 차세대 COVID-19 백신 설계 및 개발 중인 다른 백신에 정보가 될 수 있는 추가 조사가 필요하다.

[1338] COVID-19로부터의 보호 외에도, 백신 유도 면역성은 이상적으로는 상기도의 바이러스 부하를 감소시켜 무증상 감염 및 바이러스 전파로부터 보호한다. 다른 SARS-CoV-2 동물 모델 및 기타 호흡기 바이러스 감염에서 관찰된 바와 같이 상기도는 바이러스 감염 및 바이러스 감염으로부터 보호하기가 더 어려운 것으로 보인다.

[1339] 이 햄스터 챌린지 모델에서 우리는 사용된 낮은 바이러스 접종량에도 불구하고 비갑개에서 높은 복제 가능 바이러스 수준을 관찰했으며, 이는 스파이크 D614G 치환이 챌린지된 햄스터의 상부 호흡기관에서 SARS-CoV-2 감염성을 증가시킨다는 관찰과 일치한다. 챌린지 접종원의 용량이 낮기 때문에 4일 후에 검출된 비갑개에서 바이러스 부하가 원래 접종원에서 유래한 것 같지 않다. 코 조직의 바이러스 부하 감소는 사용된 백신에 관계없이 2회 백신 접종이 필요했다. 2회 용량의 Ad26.COV2.S는 이후 면봉에서 바이러스 역가도 감소시킨 유일한 요법이었다. 상기도의 바이러스혈증 감소는 하기도에 비해 제한적이었고, 이는 우리가 비강 바이러스 부하의 거의 완전한 감소를 관찰한 NHP 연구와 대조적이다. 이는 바이러스 복제에 대한 비강 상피의 감수성의 차이, 또는 햄스터와 영장류 사이의 기도 존재하는 면역 세포의 잠재적으로 다른 구성 및 Ad26에 의한 국소 상부 호흡기 면역의 상이한 유도에 의해 설명될 수 있다. Ad26.COV2.S 유도된 면역성이 무증상 감염 및 SARS-CoV-2 전파로부터 보호할 수 있는지 여부는 향후 동물 연구와 인간 데이터에서 결정해야 한다.

[1340] SARS-CoV 및 MERS에 대한 후보 코로나바이러스 백신에 대한 이전 연구에 따르면 특정 백신 유도 면역 반응에 의해 질병이 악화될 수 있다. 그러나, 전임상 동물 모델에서 또는 mRNA 및 기타 아데노바이러스 백터 기반 또는

전체 불활성화된 백신에 대한 3상 연구의 효능 보고서를 포함하는 진행 중인 임상 연구에서 SARS-CoV-2 백신 후보로 백신 접종 후 VAERD 또는 항체 매개 질환 향상이 보고되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 지금까지의 임상 연구에서 백신 효능은 높았고 VAERD에 대한 이론적 잠재력은 유도된 차선의 면역 설정에 대한 추가 조사가 특히 필요하다. 따라서, 우리는 동물이 낮은 Ad26.COV2.S 용량만 받았기 때문에 백신 유도 항체 수준이 폐에서 바이러스 복제를 방지하기에 충분하지 않은 환경에서 Ad26.COV2.S가 VAERD에 걸리기 쉬운 가능성을 평가했다. 중요한 것은 폐 바이러스 복제를 방지하지 못하는 불충분한 면역성의 설정에서도, 면역화된 동물의 하기도 조직병리학 점수는 대조군과 비교할 때 VAERD의 징후를 나타내지 않았다는 것이다. 반대로, 돌파 감염이 있는 대부분의 백신 접종된 동물은 대조군 동물과 비교하여 여전히 감소된 조직병리학을 보여주었다. 이러한 결과는 Ad26.COV2.S가 VAERD에 걸리기 쉬운 이론적 위험이 최소임을 의미한다.

[1341] 우리의 연구는 Ad26.COV2.S 백신 후보가 고면역원성이고 SARS-CoV-2 바이러스 614G 변종에 대한 켈린지로부터 햄스터를 보호할 수 있음을 확인해준다. Ad26.COV2.S의 탁월한 효능과 VAERD를 유발할 수 있는 데이터의 부재는 단일 및 2회 용량 요법으로 진행 중인 3상 임상 시험에서 지속적인 평가를 뒷받침한다.

[1342] **실시예 30: 인간에서 Ad26.COV2.S COVID-19 백신의 면역원성**

[1343] Ad26.COV2.S(실시예 23, 24 및 27 참조)에 대한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 1상 임상 시험의 일부로, 이 백신의 면역원성을 심도있게 평가하기 위해 25명의 참가자가 단일 임상 현장에 등록되었다. 본 실시예에서, Ad26.COV2.S의 단일-샷 및 2-샷 요법에 의해 유발된 체액성 및 세포성 면역 반응의 동역학 및 크기가 보고된다.

[1344] 재료 및 방법

[1345] **연구 설계**

[1346] 건강한 성인을 대상으로 56일 간격으로 1회 또는 2회 접종 일정으로 근육내 투여된(IM) 5×10^{10} 또는 1×10^{11} vp로 Ad26.COV2.S의 안전성, 반응성 및 면역원성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 1/2a상 시험의 일부(코호트 1b)로 수행되었다. 코호트 1a는 18-55세 성인($n=375$)이 등록되었으며 1차 안전성 및 면역원성 평가변수를 수집하는 데 중점을 두었다. 코호트 1b(여기에 보고됨)에도 18-55세($n=25$)의 성인이 등록되었지만 탐색적 평가변수 조사를 위해 2회의 추가 방문과 혈청, 혈장 및 말초 혈액 단핵 세포의 증가된 샘플링이 포함되었다. 코호트 3($n=375$)은 65세 이상인 참가자가 등록되었으며 코호트 1에서 평가한 것과 동일한 요법을 테스트했다. 코호트 1b의 참가자는 매사추세츠주 보스턴에 있는 Beth Israel Deaconess Medical Center의 단일 사이트에 등록했다. 프로토콜은 BIDMC 기관 검토 위원회의 승인을 받았으며 ClinicalTrials.gov(NCT04436276)에 등록되었다.

[1347] **연구 참가자**

[1348] 적격 참가자는 18-55세(포함)였으며 비인두 PCR 및 혈청 면역글로불린 검사를 선별하여 SARS-CoV-2 감염에 대해 음성이었다. 적격 참가자는 체질량 지수(BMI)가 $\leq 30.0 \text{ kg/m}^2$ 이고 병력, 신체 검사, 임상 실험실 평가 및 스크리닝 시 수행된 활력 징후에 의해 확인된 바와 같이 조사관의 임상 판단에 따라 건강했으며, 중증 COVID-19의 위험 증가와 관련된 동반 질환이 없었다. 임신 가능성이 있는 참가자는 매우 효과적인 피임법을 사용해야 했으며 임신이나 모유 수유를 할 수 없었다. 현재 SARS-CoV-2에 노출될 위험이 높은 직업에서 일하고 있거나 조사관의 재량에 따라 다른 이유로 COVID-19에 걸릴 위험이 높은 것으로 간주되는 참가자는 제외되었다. 모든 참가자로부터 서면 동의를 받았고 연구 절차를 시작하기 전에 이해 평가를 성공적으로 완료했다. 전체 적격성 기준은 연구 프로토콜에 설명되어 있다.

[1349] **무작위화 및 차폐(masking)**

[1350] 무작위화는 무작위로 순열된 블록을 사용하는 IWRS(Interactive Web Response System)에 의해 수행되었다. 후원자, 임상 직원, 조사자, 참가자 및 실험실 직원은 할당에 대해 모르게 하였다. 모든 참가자가 29일째 방문을 완료했거나 더 일찍 중단했을 때 후원자와 통계학자는 중간 분석을 위해 맹검 그룹을 해제시켰다. 연구 제품 준비 및 조제에 대한 일차적 책임이 있는 약사는 그룹 할당에 대해 맹검되지 않았다. 맹검을 유지하기 위해, 그/그녀를 주사기에 오버레이를 배치했다.

[1351] **연구용 제품**

[1352] Ad26.COV2.S는 여기에 기술된 바와 같이 우한 균주(Wuhan, 2019, 전체 게놈 서열 NC_045512)의 첫번째 임상 분리주에서 유래한 전체 길이의 안정화된 SARS-CoV-2 S 단백질을 코딩하는 재조합 복제 불능 Ad26 벡터이다.

Ad26.COV2.S는 1×10^{11} vp/mL의 농도로 1회용 바이알의 현탁액으로 0.5mL의 추출 가능한 용적으로 공급되었다. 제형 완충액은 15mM 시트레이트, 5%(w/w) 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 0.4%(w/w) 에탄올, 0.03%(w/w) 폴리소르베이트 80, 75mM NaCl, pH 6.2 및 위약으로 공급되었으며 위약은 0.9% 염화나트륨이다. 눈가림을 위해 모든 참가자에게 동일한 용적(1mL)을 투여했다. 연구 백신은 삼각근, 바람직하게는 주로 사용하지 않는(비-우세) 팔의 IM 주사에 의해 투여되었다. 위약은 0.9% NaCl 용액 1mL로 구성되었다.

[1353] **안전성 평가**

[1354] 일기를 통해 수집되는 요청된 AE는 백신 접종 시점부터 백신 접종 후 7일까지 각 백신 접종에 대해 기록되었다. 심각하거나 심각하지 않은 다른 모든 원치 않는 AE 및 특별 보고 상황은 백신 접종 시점부터 백신 접종 후 28일까지 각 백신 접종에 대해 보고되었다 (2차 백신 후 데이터는 여기에 보고되지 않음). 후속 백신 접종 당일에 진행되는, 상기 정의된 기간을 벗어난 발병 날짜(이전 연구 백신 접종 후 >28일)를 갖는 원치 않는 AE는 그대로 기록될 것이다. 연구/백신 접종 중단으로 이어지는 모든 SAE 및 AE(인과관계에 관계없이)는 첫번째 백신 접종 순간부터 참가자의 마지막 연구 관련 절차가 완료될 때까지 모든 참가자에 대해 보고되며 여기에는 안전성 후속 조치를 위한 연락이 포함될 수 있다. 모든 AE는 해결될 때까지 또는 임상적으로 안정될 때까지 추적될 것이다. 연구 수행, 데이터 관리 또는 통계 분석에 직접 관여하지 않는 구성원으로 구성된 내부 데이터 검토 위원회(DRC)가 설립되었으며 이 연구에 등록된 참가자의 지속적인 안전성을 보장하기 위해 데이터를 모니터링한다.

[1355] **샘플 크기 및 통계 분석**

[1356] 안전성이나 면역원성에 대한 공식적인 통계적 가설은 테스트되지 않았다. 참가자의 수는 예비 안전성 및 면역원성 평가를 제공하기 위해 이 연구에 대해 선택되었다. 위약 수혜자는 맹검 및 안전 목적으로 포함되었으며 면역원성 분석을 위한 추가 대조 표본을 제공했다. 전체 분석 세트(FAS)에는 최소 1회의 백신을 투여받은 문서화된 모든 참가자가 포함된다. 프로토콜별 면역원성(PPI) 모집단에는 면역원성 결과에 영향을 미칠 것으로 예상되는 주요 프로토콜 편차가 있는 참가자를 제외하고 면역원성 데이터를 사용할 수 있는 모든 무작위 및 백신 접종 참가자가 포함된다. 또한, 백신 접종을 놓친 후 얻은 샘플 또는 선별(해당되는 경우) 후 자연 감염이 발생한 참가자는 분석 세트에서 제외되었다. 안전성 데이터에 대한 공식적인 통계 테스트는 계획되어 있지 않다. 안전성 데이터는 백신군별로 기술적으로 분석하였다. 면역원성에 대한 공식적인 가설은 테스트되지 않았다. 모든 이용 가능한 시점에서 연속적인 면역학적 매개변수에 대해 기술 통계를 계산했다. 면역원성 분석은 PPI 집단에 대해 수행되었다. 면역학적 데이터의 분석은 GraphPad Prism 8.4.2(GraphPad Software)를 사용하여 수행되었다. 그룹 간의 데이터 비교는 양측 Mann-Whitney 검정을 사용하여 수행되었다. 상관관계는 양측 Spearman 순위 상관 테스트에 의해 평가되었다. 0.05 미만의 p-값은 유의한 것으로 간주되었다.

[1357] **효소 결합 면역흡착 분석법(ELISA)**

[1358] S- 및 RBD-특이적 결합 항체는 본질적으로 설명된 대로 ELISA에 의해 평가되었다 (Chandrashekar et al., Science 369, 812-817 (2020); Yu et al., Science 369, 806-811 (2020)). 간단히 말해서, 96개-웰 플레이트를 1X DPBS에서 1 μ g/ml SARS-CoV-2 S 또는 2 μ g/ml SARS-CoV-2 RBD 단백질로 코팅하고 4°C에서 밤새 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액(0.05% Tween 20 in 1 X DPBS)으로 한 번 세척하고 실온에서 2-3시간 동안 350 μ L 카제인 블록/웰로 차단했다. 인큐베이션 후, 블록 용액을 버리고 플레이트를 블로팅하여 건조시켰다. 카제인 블록에 희석된 열 불활성화된 혈청의 연속 희석액을 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 3회 추가 세척하고 실온의 암실에서 항-인간 IgG HRP의 1:4000 희석액(Invitrogen)과 함께 1시간 인큐베이션한다. 그런 다음 플레이트를 3회 세척하고 100 μ L의 SeraCare KPL TMB SureBlue Start 용액을 각 웰에 첨가했다. 플레이트 현상은 웰당 100 μ L SeraCare KPL TMB Stop 솔루션을 추가하여 중단시켰다. 450nm에서의 흡광도와 650nm에서의 흡광도는 VersaMax 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 각 샘플에 대해 ELISA 평가변수 역가는 0.2의 보정된 흡광도 값(450nm-650nm)을 산출하는 역 혈청 희석을 계산하기 위해 4개의 매개변수로 지시된 곡선 맞춤을 사용하여 Graphpad Prism 소프트웨어에서 계산되었다. Log₁₀ 평가변수 역가가 보고된다. ELISA 분석은 Beth Israel Deaconess Medical Center의 Center for Virology and Vaccine Research에서 인간 혈청에 대해 개발 및 검증되었다.

[1359] **슈도바이러스 중화 분석(psVNA)**

[1360] 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 SARS-CoV-2 슈도바이러스는 이전에 설명한 것과 유사한 접근 방식으로 생성되었다 (Chandrashekar et al., Science 369, 812-817 (2020); Yu et al., Science 369, 806-811(2020)). 간단히 말해서, 패키징 구성물 psPAX2(AIDS Resource and Reagent Program), 루시퍼라제 리포터 플라스미드

pLenti-CMV Puro-Luc(Addgene) 및 pcDNA3.1-SARS-CoV-2 S ΔCT를 발현하는 스파이크 단백질을 리포펙타민 2,000(ThermoFisher Scientific)으로 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 유사형 바이러스를 함유하는 상등액을 형질감염 후 48시간에 수집하였고; 유사형 바이러스는 0.45 μm 필터로 여과하여 정제했다. 백신접종된 동물로부터의 항혈청의 중화 활성을 결정하기 위해, HEK293T-hACE2 세포를 1.75×10^4 세포/웰의 밀도로 96개-웰 조직 배양 플레이트에 밤새 접종하였다. 열 불활성화된 혈청 샘플의 3배 연속 희석물을 준비하고 50 μL의 슈도 바이러스와 혼합했다. 혼합물을 HEK293T-hACE2 세포에 첨가하기 전에 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간 후, 세포를 제조사의 지침에 따라 Steady-Glo Luciferase Assay(Promega)에서 용해시켰다. SARS-CoV-2 중화 역가는 바이러스 대조군 웰의 평균에 비해 RLU의 50% 감소가 관찰된 샘플 희석으로 정의되었다. psVNA 분석은 Beth Israel Deaconess Medical Center의 바이러스 및 백신 연구 센터에서 인간 혈청에 대해 개발 및 검증되었다.

[1361] **Ad26 중화 분석**

[1362] A549 인간 폐 암종 세포를 감염 하루 전에 96개-웰 플레이트에 웰당 1×10^4 세포의 밀도로 시딩했다. E1/E3 삭제된, 복제 불능 rAd26.Luc 리포터 바이러스를 열 불활성화된 인간 혈청의 3배 연속 희석액과 혼합한 다음 감염 다중도(MOI) 500으로 A549 세포에 적용했다. 감염 후 24시간, 세포에서 루시페라제 활성은 Steady-Glo Luciferase Reagent System(Promega, Madison, WI)을 사용하여 측정되었다. 중화 역가는 루시페라제 활성의 90%를 중화하는 최대 혈청 희석액으로 정의되었음. Ad26 중화 분석은 Beth Israel Deaconess Medical Center의 바이러스 및 백신 연구 센터에서 인간 혈청에 대해 개발되었다.

[1363] **전기화학발광 분석(ECLA)**

[1364] ECLA 플레이트(MesoScale Discovery SARS-CoV-2 IgG 패널 2; K15369U-2)를 설계하고 각 웰에 9개의 항원 스팟을 생성했다. 포함된 항원은 SARS-CoV-2 S, SARS-CoV-1 S, hCoV-229E S, hCoV-NL63 S, hCoV-OC43 S 및 hCoV-HKU1 S였다. 플레이트는 50 μL의 Blocker A 용액으로, 디지털 마이크로플레이트 진탕기를 사용하여 700rpm으로 진탕시키며 실온에서 적어도 30분 동안 차단시켰다. 차단하는 동안 혈청을 Diluent 100에 1:5,000으로 희석했다. 그런 다음 플레이트를 150 μL의 MSD 키트 세척 완충액으로 3회 세척하여 블로팅 건조시키고 희석된 샘플 50 μL를 플레이트에 이중으로 첨가하여 적어도 2시간 동안 실온에서 700rpm으로 진탕되도록 설정했다. 플레이트를 다시 3회 세척하고 Diluent 100에서 1x로 희석한 50 μL의 SULFO-Tagged 항-인간 IgG 검출 항체를 각 웰에 첨가하여 실온에서 700rpm으로 진탕하면서 적어도 1시간 동안 인큐베이션했다. 그런 다음 플레이트를 3회 세척하고 150 μL의 MSD GOLD 판독 완충액 B를 각 웰에 첨가하여 MESO QuickPlex SQ 120 기계에서 즉시 플레이트를 판독했다. 각 샘플에 대한 MSD 역가는 상대 광 단위(RLU)로 보고되었으며, 이는 샘플 RLU에서 각 샘플에 대한 각 스팟에 대한 블랭크 RLU를 뺀 값으로 계산되었다. 검출 한계는 각 분석에 대해 1000 RLU로 정의되었다.

[1365] **IFN-γ 효소 결합 면역반응(ELISPOT) 분석**

[1366] ELISPOT 플레이트를 MabTech의 마우스 항-인간 IFN-γ 모노클로날 항체로 4°C에서 밤새 1 μg/웰의 농도로 코팅하였다. 플레이트를 DPBS로 세척하고, R10 배지(100x 페니실린-스트렙토마이신, 1M HEPES, 100mM 소듐 피루베이트, 200mM L-글루타민, 및 0.1%의 55mM 메탄올을 포함하는 10% 열 불활성화된 FBS를 포함하는 RPMI)로 37°C에서 2-4시간 차단했다. 스파이크 1 및 스파이크 2 펩티드 풀은 단백질 서열에 걸쳐 있고 각각 단백질의 N- 및 C-말단 절반을 반영하는 11개 아미노산에 의해 중첩되는 15개 아미노산 펩티드를 포함한다. 스파이크 1 및 스파이크 2 펩티드 풀을 2 μg/웰의 농도로 제조하고, 200,000개 세포/웰을 플레이트에 첨가하였다. 상기 펩티드와 세포를 37°C에서 15-20시간 동안 인큐베이션하였다. 상기 인큐베이션 이후의 모든 단계는 실온에서 수행되었다. 플레이트를 ELISPOT 세척 완충액으로 세척하고 MabTech의 비오틴화된 마우스 항-인간 IFN-γ 모노클로날 항체(1 μg/mL)와 함께 2-4시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 두번째로 세척하고 Vector Laboratories의 Alkaline phosphatase-conjugated anti-biotin 모노클로날 항체(1.33 μg/mL)와 함께 2-3시간 동안 배양한다. 최종 세척에 이어 Nitor-blue 테트라졸륨 클로라이드/5-브로모-4-클로로 3' 인돌릴포스페이트 p-톨루딘 염(NBT/BCIP 크로마젠) 기질 용액을 7분 동안 첨가했다. 크로마젠을 버리고 플레이트를 물로 세척하여 어두운 곳에서 24시간 동안 건조시켰다. Cellular Technologies Limited Immunospot Analyzer에서 플레이트를 스캔하고 계수했다. IFN-γ ELISPOT 분석법은 Beth Israel Deaconess Medical Center의 바이러스 및 백신 연구 센터에서 인간 혈청에 대해 개발 및 검증되었다.

[1367] **IL-4 ELISPOT 분석**

[1368] ELISPOT 플레이트를 4℃에서 밤새 1.5 μ g/웰의 MabTech의 IL4-I 모노클로날 항체로 코팅하였다. 플레이트를 1x PBS로 세척하고 R10 배지(100x 페니실린-스트렙토마이신, 1M HEPES, 100mM 나트륨피루베이트, 200mM L-글루타민, 및 0.1% 55mM 2-메르캅토에탄올이 포함된 10% 열 불활성화된 FBS 포함 RPMI)로 30분에서 4시간 동안 차단했다. 스파이크 1 및 스파이크 2 펩티드 풀은 2 μ g/웰의 농도로 준비하고 200,000개 세포/웰을 추가했다. 펩티드 및 세포를 37℃에서 18-48시간 동안 인큐베이션하였다. 이 인큐베이션 이후의 모든 단계는 실온에서 수행되었다. 상기 플레이트를 1x PBS로 세척하고 MabTech의 비오틴화된 모노클로날 항체 IL4-II(1 μ g/웰)와 함께 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 두번째로 세척하고 MabTech의 스트렙타비딘-알칼린 포스파타제(1:1000)와 함께 1시간 동안 인큐베이션한다. 최종 세척에 이어 Nitor-blue 테트라졸륨 클로라이드/5-브로모-4-클로로 3' 인돌릴 포스페이트 p-톨루딘 염(NBT/BCIP 크로마젠) 기질 용액을 12-15분 동안 첨가했다. 크로마젠을 버리고 플레이트를 물로 세척하고 어두운 곳에서 24시간 동안 건조시켰다. Cellular Technologies Limited Immunospot Analyzer에서 플레이트를 스캔하고 계수했다. IL-4 ELISPOT 분석은 Beth Israel Deaconess Medical Center의 바이러스 및 백신 연구 센터에서 인간 혈청에 대해 개발 및 검증되었다.

[1369] 세포내 사이토카인 염색(ICS) 분석

[1370] 10⁶ PBMC/웰을 항-CD28, CD49d 모노클로날 항체(1 μ g/mL)가 보충된 100 μ l의 R10 배지에 재현탁시켰다. 각 샘플은 모의(R10 100 μ L + 0.5% DMSO, 배경 대조군), 펩티드 풀(2 μ g/mL) 또는 10pg/mL 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA) 및 1 μ g/mL 이오노마이신(Sigma-Aldrich)(100 μ L; 양성 대조군)으로 평가하고 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 50 μ L의 R10중 0.25 μ L의 GolgiStop과 0.25 μ L의 GolgiPlug를 각 웰에 첨가하고 37℃에서 8시간 동안 인큐베이션한 다음 4℃에서 밤새 유지시켰다. 다음날, 세포를 DPBS로 2회 세척하고, Aqua 생/사 염료(Life Technologies)로 10분 동안 염색한 다음 CD279(클론 EH12.1, BB700, BD Pharmingen), CD4(클론 L200, BV711, BD), CD27(클론 M-T271, BUV563, BD Pharmingen), CD8(클론 SK1, BUV805, BD), CD45RA(클론 5H9, APC H7, BD)에 대한 mAbs의 예정된 역가로 30분간 염색하였다. 그런 다음 세포를 2% FBS/DPBS 완충액으로 2회 세척하고 200 μ L의 BD CytoFix/CytoPerm 고정/투과성 용액과 함께 15분 동안 인큐베이션했다. 세포를 1X Perm 세척 완충액(Milliq 물로 희석하고 0.22 μ m 필터를 통과한 CytoFix/CytoPerm Fixation/Permeabilization 키트의 BD Perm/WashTM 완충액 10X)으로 2회 세척하고 Ki67(클론 B56, Alexa488, BD), IL21(클론 3A3-N2.1, PE, BD Pharmingen 클론), CD69(클론 TP1.55.3, ECD, Beckman Coulter), IL10(클론 JES3-9D7, PE CY7, Biolegend), IL13(클론 JES10-5A, BV421, BD Pharmingen), IL4(클론 MP4-25D2, BV605, Biolegend), TNF- α (클론 Mab11, BV650, BD), IL17(클론 N49-653, BV750, BD), IFN- γ (클론 B27) BUV395, BD), IL2(클론 MQ1-17H12, BUV737, BD Pharmingen), IL6(클론 MQ2-13A5, APC, BD), CD3(클론 SP34.2, Alexa 700, BD)에 대한 mAbs를 30분 동안 세포내로 염색하였다. 세포를 1X Perm Wash 버퍼로 2회 세척하고 새로 준비된 1.5% 포르말데히드 250 μ L로 고정했다. 고정된 세포를 96개-웰 둥근 바닥 플레이트로 옮기고 BD FACSymphony 시스템으로 분석했다. ICS 분석은 Beth Israel Deaconess Medical Center의 바이러스 및 백신 연구 센터에서 인간 혈청을 위해 개발되었다.

[1371] 결과

[1372] 연구 설계

[1373] 28명의 참가자가 2020년 7월 27일부터 2020년 8월 7일까지 매사추세츠주 보스턴에 있는 Beth Israel Deaconess Medical Center에서 선별 검사를 받았다. 2명의 참가자는 선별 시 SARS-CoV-2에 대한 양성 진단 테스트로 인해 부적격이었고, 1명은 체질량 지수 >30 kg/m²로 인해 부적격이었다. 25명의 참가자가 무작위로 배정되었으며 최소 1회 용량의 백신 또는 위약을 받았다. 참가자는 5개의 실험 그룹(N=5/그룹) 중 하나에 무작위로 할당되었다: (i) 1일 및 57일(LD/LD)에 5x10¹⁰ vp Ad26.COV2.S(저용량; LD); (ii) 단일-샷 백신(LD/PL)으로서 1일째 LD 및 57일째 위약; (iii) 1일 및 57일(HD/HD)에 1x10¹¹ vp Ad26.COV2.S(고용량; HD); (iv) 단일-샷 백신(HD/PL)으로서 1일차에 HD 및 57일차에 위약; 또는 (v) 1일 및 57일에 위약(PL/PL). 이 25명의 참가자의 안전성 데이터는 별도로 보고되었다(Sadoff et al., New Engl. J. Med., in press).

[1374] 결합 및 중화 항체 반응의 동역학 및 크기

[1375] 면역화 후 8일까지, 결합 항체는 ELISA에 의해 전장 스파이크(S)에 대한 백신 수용자의 65%(20명 중 13명)에서 관찰되었고(도 136A; P=0.0194, 양면 Mann-Whitney 검정) 수용체 결합 도메인(RBD)에 대한 백신 수용자의 90%(20명 중 18명)에서 관찰되었다(도 136B; P=0.0033, 양면 Mann-Whitney 검정). 루시페라제 기반 슈도바이

러스 중화 항체(psVNA) 분석(5-7)에 의해 백신 수용자의 25%(20명 중 5명)(도 136C)에서 바이러스 중화 항체에 대한 경향도 8일째에 관찰되었다. 이러한 데이터는 인간에서 Ad26.COV2.S 백신 접종 후 결합 및 중화 항체 반응의 신속한 유도를 입증한다.

[1376] 15일까지, S-특이적 및 RBD-특이적 결합 항체는 100%(20명 중 20명) 백신 수용자에서 관찰되었고(도 137A), 중화 항체는 85%(20명 중 17명) 백신 수용자에서 관찰되었다(도 137B). 결합 및 중화 항체는 29일, 57일 및 71일에 계속 증가했다. 57일 및 71일까지, 백신 수용자 100%(20/20)가 중화 항체와 S- 및 RBD 특이적 결합 항체를 보여주었다. 71일에, S-특이적 결합 항체의 기하 평균 역가(GMT)는 2432, 3249, 5729, 2852 및 20이었고, RBD-특이적 결합 항체의 GMT는 1018, 2023, 3666, 2372 및 21이었으며, 중화 항체의 GMT는 LD/LD, LD/PL, HD/HD, HD/PL 및 PL/PL 그룹에서 각각 242, 375, 449, 387 및 13이었다(도 137A, B). 종합하면, 이들 데이터는 Ad26.COV2.S의 단일 투여 및 이중 투여 요법에 따른 결합 및 중화 항체 반응의 빠른 동역학 및 강력한 크기를 입증한다. 단일 샷 그룹에서 71일까지 항체 반응의 지속성 및 증가는 이러한 반응의 지속성을 시사한다.

[1377] 57일째 2차 면역화는 LD/LD 및 HD/HD 그룹에서 71일에 결합 항체 역가를 평균 2.56배(범위 1.58-3.04) 증가시켰고 중화 항체 역가를 평균 4.62배(범위 3.56-5.68) 증가시켰는데, 이는 이전 결과와 유사하다(실시예 27 참조). 그러나, 2-샷 백신군의 전체 GMT는 71일째의 1회 단일-샷 백신군의 GMT와 비슷했으며, 이는 잠재적으로 각군의 적은 수의 참가자와 부스트 전의 LD/LD 및 HD/HD 그룹에서 2명의 낮은 응답자가 있다는 사실을 반영한다. LD/LD 그룹에 비해 HD/HD 그룹에서 더 높은 결합 및 중화 항체 반응에 대한 경향이 관찰되었다. 부스트에 대한 면역학적 반응은 또한 71일에 LD/LD 및 HD/HD 그룹에서 Ad26 백신-특이적 중화 항체의 증가로 나타났다(도 127B).

[1378] 29일째의 S-특이성 및 RBD-특이성 결합 항체 역가는 서로 강한 상관관계가 있었고($P < 0.0001$, $R = 0.9838$, 양측 Spearman 순위-상관 검정; 도 138), 둘 다 29일 중화 항체 역가와 상관관계가 있었다(각각 $P < 0.0001$, $R = 0.8809$ 및 $P < 0.0001$, $R = 0.8604$, 양측 Spearman 순위 상관 검정, 도 138). 이러한 데이터는 백신 유도 항체가 일반적으로 S 및 RBD 모두에 결합하고 강력한 바이러스 중화 능력을 나타냄을 시사한다.

[1379] SARS-CoV-2에 대한 항체 반응의 특이성을 평가하기 위해, 우리는 전기화학발광 분석(ECLA; Meso Scale Discovery SARS-CoV-2 IgG 패널 2; K15369U-2)을 활용했다. 우리는 SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, CoV-229E, CoV-HKU1, CoV-NL63 및 CoV-OC43의 전장 S 단백질에 대한 반응성을 평가했다. Ad26.COV2.S 백신접종은 ELISA(도 137A)에 필적하는 ECLA(도 139A)에 의해 SARS-CoV-2 S 특이적 항체를 유도했다. SARS-CoV-2보다 약 10배 낮은 크기로 SARS-CoV-1의 S 단백질에 대한 교차 반응성 반응도 관찰되었다(도 139A). 일반적인 감기 코로나바이러스 CoV-229E, CoV-HKU1, CoV-NL63 및 CoV-OC43의 S 단백질에 대해 기준선에서 항체의 높은 배경 수준이 관찰되었으며, 백신 접종 후 이러한 반응의 명확한 증가는 없었다(도 139B). 이러한 데이터는 Ad26.CoV.S가 SARS-CoV-1에 대해 낮은 수준의 교차 반응성 항체를 유도했지만 더 멀리 관련된 감기 CoV에 대한 항체를 최소화하거나 전혀 유도하지 않았음을 시사한다.

[1380] 세포 면역 반응

[1381] 우리는 모든 참가자의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 IFN- γ 및 IL-4 ELISPOT 분석뿐만 아니라, 충분한 PBMC가 있는 참가자의 하위 집합에서 다중 매개변수 세포내 사이토킨 염색(ICS) 분석에 의해 S-특이 세포 면역 반응을 평가했다. IFN- γ ELISPOT 반응은 15일째까지 백신 접종자의 65%(20명 중 13명)에서, 71일차까지 백신 접종자의 84%(19명 중 16명)에서 관찰되었으며, 그룹 간의 세포 면역 반응에는 명확한 차이가 없었다(도 140A). IL-4 반응은 관찰되지 않았으며, 이는 강하게 TH1 편향된 세포 면역 반응을 나타낸다. 다중 매개변수 ICS 분석은 연구된 1명의 백신 수용자를 제외하고 모두에서 중심 기억 CD27+ CD45RA- CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응의 유도를 확인시켜주었다(도 140B). IFN- γ ELISPOT 반응은 29일째에 S-특이적 결합 항체 역가, RBD-특이적 결합 항체 역가 및 중화 항체 역가와 상관관계가 있었다($P = 0.0045$, $R = 0.5492$; $P = 0.0056$, $R = 0.5378$; 및 $P = 0.0031$, $R = 0.5676$, 각각 양측 Spearman 순위 상관 테스트, 도 141).

[1382] 토론 및 결론

[1383] 우리는 1상 임상 시험에서 Ad26.COV2.S 또는 위약의 다양한 요법을 받은 25명의 개인에 대한 상세한 면역학적 분석을 보고한다. 전반적으로, 면역원성은 모 연구에서의 810명의 개체와 필적하였다(실시예 27 및 Sadoff et al., New Engl. J. Med., in press 참조). 우리는 백신 접종 후 1주일까지 항체의 빠른 유도를 보여줌으로써 이러한 이전 결과를 확장했으며, 8일째까지 백신 수용자의 90%에서 RBD 특이적 결합 항체가 검출되었다. 이 데이터는 단일 면역 후 Ad26.COV2.S가 세포 면역 반응 뿐만 아니라 지속 가능성이 있는, 빠르고 복잡한 항체 반응

을 유도한다는 것을 입증한다.

- [1384] 대부분의 현재 COVID-19 백신 프로그램의 중심 가설은 SARS-CoV-2 S 단백질에 대한 항체가 보호적이라는 것이다. 따라서 대부분의 프로그램은 바이러스 특이적 중화 항체를 유도하는 전략에 초점을 맞추고 있지만 다른 항체 기능도 보호에 기여할 수 있다. 결합, 중화 및 기능적 비-중화 항체는 모두 붉은털 원숭이에서 DNA 및 Ad26 백신접종 후 보호 효과와 상관관계가 있다 (Mercado et al., Nature 586, 583-588 (2020); Yu et al., Science 369, 806-811 (2020)). 우리는 최근 회복기 원숭이로부터 정제된 IgG의 입양 전달이 용량 의존적 방식으로 SARS-CoV-2 켈린지에 대해 손상받지 않은(naive) 원숭이를 보호한다는 것을 보여주었다 (Chandrashekar et al., Science 369, 812-817 (2020); McMahan et al., Correlates 히말라야 원숭이의 SARS-CoV-2에 대한 보호. Nature(2020)). 400의 S-특이적 결합 항체 역가, 100의 RBD-특이적 결합 항체 역가, 및 50의 중화 항체 역가는 이 전임상 모델에서 보호에 대한 역치를 나타냈지만 보호의 상관 관계는 COVID-19 감염 또는 인간의 질병에 대한 보호에 대해 아직 결정되지 않았다. 그럼에도 불구하고, Ad26.COV2.S(도 137)에 의해 인간에서 유도된 항체 역가가 본질적으로 동일한 분석을 사용하여 이전에 정의된 임계값을 실질적으로 초과한다는 점은 주목할 가치가 있다. T 세포 반응 또한 보호에 기여할 수 있으며, 특히 항체 반응이 약하거나 경계선에 있는 상황에서 더욱 그러하다.
- [1385] 다양한 기능적 항체 반응을 신속하고 강력하며 지속적으로 유도하는 것이 COVID-19 백신에 중요할 수 있다. Ad26.COV2.S는 단일 샷 접종 후 면역원성이 높으며 영하의 냉동 저온 유통을 필요로 하지 않는다. 두가지 모두 대량 예방 접종 캠페인에 상당한 물류 및 실용적인 이점을 제공할 수 있다.
- [1386] 초기 면역 후 8일까지, 결합 항체는 대다수의 백신 수용자에서 빠르게 나타났고, 중화 항체는 개인의 하위 집합에서 관찰되었다. 결합 및 중화 항체는 단일 면역 후 57일까지 백신 수용자의 100%에서 검출되었다. 이러한 데이터는 Ad26.COV2.S가 세포 면역 반응뿐만 아니라 빠른 역학으로 항체 반응을 유도했음을 입증한다. 인간에 대한 Ad26.COV2.S 백신의 효능을 결정하기 위한 2개의 3상 임상 시험이 현재 진행 중이다.
- [1387] **실시예 31 : 18세 이상 성인에서 SARS-CoV-2-매개 COVID-19의 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 효능과 안전성 평가를 위한, 무작위, 이중맹검, 위약대조 3상 연구(양상블)**
- [1388] 본 연구는 북미, 중남미 및 남아프리카에서 18세 이상에서 60세 미만의 성인(단계 1) 및 60세 이상(단계 2)의 성인을 대상으로, 중증 COVID-19로의 진행 위험 증가와 관련된 동반 질환이 있거나 없는 사람을 대상으로 진행 중인 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 3상, 중추적 효능, 안전성 및 면역원성 연구이다. 단일 용량 Ad26.COV2.S의 효능, 안전성 및 면역원성은 SARS CoV 2 감염에 걸릴 위험이 높은 지역에 거주하거나 이동 중인 참가자를 대상으로 평가되고 있다. 연구 모집단의 연령 및 동반 질환의 유무에 대한 좋은 표현은 무작위 계층화를 통해 달성되었다. 또한 인종, 민족 및 성별 측면에서 좋은 대표성을 보장하기 위한 노력이 이루어졌다. 공동 1차 목표는 SARS-CoV-2 혈청음성 성인에서 위약과 비교하여 백신접종 후 적어도 14일 및 적어도 28일에 발병하는, 분자로 확인된 중등도에서 중증/위중증 COVID-19의 예방에 있어서 Ad26.COV2.S 5×10^{10} vp의 단일 용량의 효능을 입증하는 것이다. 기타 주요 평가변수에는 중증/위중증 COVID-19 예방의 효능(사망 및 의료 개입 포함), 모든 증상이 있는 COVID-19 예방의 효능(심각도 조정으로 측정된 BOD 분석에 의해 측정된 경증, 중등도 및 중증/위중증 질병 포함), 및 60세 이상 성인에서의 효능이 포함된다.
- [1389] 이 실시예는 본 3상 연구에서 평가된 Ad26.COV2.S의 효능을 설명한다. 이런 대규모 다국가 중추적 효능 연구에서 백신은 인종적으로나 지리적으로 다양한 성인 인구에서 중등도에서 중증/위중증 COVID-19 예방에 효과적인 것으로 나타났다.
- [1390] 참가자 60,000명의 초기 계획된 표본 크기는 VE가 60%로 추정되는 백신에 대한 8개월의 연구기간내에 시그널 시점에 도달할 높은 확률(약 90%)을 제공하는 능력과 함께 역학 상황의 불확실성을 기반으로 연구 시작 전 운영 마감일에 계산되었다. COVID-19의 발병률이 연구 시작 시 처음 가정했던 것보다 상당히 높다는 것이 분명해지면 표본 크기는 약 40,000명의 참가자로 축소시켰다.
- [1391] SARS-CoV-2 감염 및 증상이 있는 COVID-19의 식별 및 분자 확인은 임상 연구 프로토콜에 설명된 대로 연구 전반에 걸쳐 수행되었다. SARS-CoV-2 감염의 분자 확인(Abbott Real Time SARS-CoV-2 RT-PCR 분석[Abbott 2020] 사용)은 중앙 연구소(University of Washington[UW Virology Laboratory])에서 사례 정의 분석에 사용되었다.
- [1392] 중증/위중증 코로나19 사례라는 용어는 임상 중증도 판정 위원회에서 임상적으로 평가하여 중증/위중증으로 판정된 사례를 의미한다. 중증도 분류는 관찰 기간 동안 최고 중증도를 기준으로 하였다. 중증/위중증 사례를 포

함한 모든 분석은 달리 명시되지 않는 한 판결을 기반으로 한다.

- [1393] COVID-19 관련 입원 및 COVID-19 관련 합병증(비제한적으로, 과염증 증후군, 폐렴, 신경계 또는 혈관 합병증, 중증 폐렴, 중증 신경계 또는 혈관 질환, 급성 호흡곤란 증후군, 신장 합병증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 사망[WHO 2020d])이 연구 전반에 걸쳐 모니터링되었다.
- [1394] COV3001 연구의 주요 목적은 SARS-CoV-2 혈청 음성 성인에서 위약과 비교하여 중등도에서 중증/위중증 COVID-19의 분자적으로 확인된(PCR 기반 또는 기타 분자 진단을 사용하여 중앙 실험실에서 양성 SARS-CoV-2 바이러스 RNA 결과로 정의됨) 예방에 있어서 Ad26.COV2.S의 효능을 입증하는 것이다.
- [1395] 전체 분석 세트(FAS)는 적어도 1회의 백신 투여를 받은 모든 무작위 참가자를 포함한다.
- [1396] 프로토콜별(PP) 세트는 (i) 효능에 영향을 미치는 주요 프로토콜 편차가 있는 대상; (ii) 기준선에서 혈청 양성(1일차); (iii) 기준선에서 PCR+(가능한 경우)*(1일차)*(모든 사례는 1일차 PCR에 대해 분석됨)를 제외한, FAS의 하위 집합을 포함한다.
- [1397] 달리 명시되지 않는 한, 모든 효능 분석은 PP(프로토콜당) 세트에 대해 수행되었다. PP 세트에는 연구 백신을 투여받고 백신 접종 당시 혈청 음성이었으며 백신의 효능에 영향을 미칠 수 있는 것으로 판단된 다른 주요 프로토콜 편차가 없는 참가자가 포함된다.
- [1398] 1차 분석은 동일한 방법을 사용하여 각 하위 집단의 VE를 설명하기 위해 (조정되지 않은) 95% CI를 포함하는 설명 요약을 사용하여 연령 그룹(18세에서 <60세, ≥60세) 및 동반 질환의 존재(예/아니오)에 대한 하위 그룹 분석으로 보완되었다.
- [1399] 1차 분석 시 다음 2차 평가변수가 테스트되었다:
- [1400] · 예방 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발병한 모든 증상이 있는 COVID-19에 대한 VE(질병 부담(BOD)) 평가변수를 통해 평가됨. BOD는 증상이 있는 COVID-19 예방에 대한 중증도 조정 VE를 평가한다. 중증 감염(심각한 경우 2점, 심각하지 않은 경우 1점)에 더 높은 가중치가 할당되며, 따라서 BOD 평가변수는 중증 감염에 대한 보호가 증가된 위약 백신과 구별하기 위해 더 높은 통계적 검정력을 제공하는 것을 목표로 함,
- [1401] · 백신 접종 후 적어도 28일 및/또는 적어도 14일에 발병한 중증/위중증 COVID-19에 대한 VE.
- [1402] 하기 평가변수도 기술적으로 분석되었다(95% CI 포함):
- [1403] · 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 의학적 개입이 필요한 COVID-19에 대한 VE(각각 29일 및 15일에 발병한 23건이 이용 가능해야 함). 의료 개입이 필요한 COVID-19(예: 산소 공급 감소, X-선 또는 CT 소견과 같은 객관적인 조치와 연결된 입원, ICU 입원, 기계 환기 및 ECMO의 복합 평가변수)는 의료 자원 활용 데이터를 기반으로 결정되었다. 의료 참석 COVID-19 양식을 통해 수집된다.
- [1404] · 29일째부터 시작된 모든 SARS-CoV-2 감염에 대한 VE(15,000명 이상의 참가자는 71일째 샘플을 사용할 수 있어야 함).
- [1405] · 29일째부터 발병한 무증상/발견되지 않은 사례에 대한 VE(모든 참가자는 최소 6개월의 추적 관찰을 받아야 함).
- [1406] 기술적으로 설명된 기타 2차 평가변수에는 분자로 확인된 경증 COVID-19 및 미국 FDA 조화 COVID-19 사례 정의에 따른 COVID-19에 대한 VE, 연령별 하위 그룹 분석, 동반 질환의 유무, 성별, 지역, 국가, 인종, 민족 및 HIV 상태 및 감염 후 바이러스 부하가 포함된다. VE의 잠재적인 시간 효과를 평가하기 위해, Kaplan-Meier 방법을 사용하여 시간 경과에 따른 누적 발생 플롯이 사용되었다.
- [1407] 연구를 수행하는 동안 높은 COVID-19 발병률로 인해 1차 분석 당시 중앙 연구소(UoW)에서 모든 사례가 확인된 것은 아니다. COVID-19 사례 정의를 충족하는 증상과 다른 출처(지역 또는 중앙)에서 적어도 1건의 PCR 양성 결과를 보이는 사례가 많았다. 따라서 1차 분석은 해당 검사의 출처에 관계없이 PCR 결과가 1회 이상 양성인 경우를 포함하는 민감도 분석으로 보완되었다. 분석은 비추론적이지만 각 추론 분석과 동일한 α 수준이 사용되었다.
- [1408] **참가자 정보:**
- [1409] 총 43,783명의 참가자가 무작위 배정되었으며(Ad26.COV2.S 5x10¹⁰ 그룹에 21,895명 및 위약 그룹에 21,888명),

이들 모두는 연구 예방접종을 받았고 39,321명(Ad26.COV2.S 5×10^{10} 그룹에 19,630명 및 위약군에 11910명)은 PP 세트에 포함되었다. 이 섹션에 제시된 데이터는 PP 세트에 대한 것이다.

- [1410] PP 세트의 참가자 중, 참가자 중 연구를 완료한 자는 없었으며 130명 (0.3%, Ad26.COV2.S 5×10^{10} 그룹 중 41명 [0.2%] 참가자 및 위약군 중 89명 [0.5%]의 참가자)은 주로 동의 철회로 인해 연구를 조기에 중단했다 (각각, 참가자 30명 [0.2%] 및 62명 [0.3%] 참가자). 1차 분석 당시, 백신 접종 후 추적 중앙값은 58일이었으며 PP 세트 중 21,491명의 참가자는 최소 2개월의 추적 관찰을 받았다.
- [1411] 승인/허가된 COVID-19 백신을 받을 자격이 된 연구 참가자는 프로토콜에 따라 맹검 해제를 요청할 수 있다. 2021년 1월 22일 마감일까지 2,257명(5.2%)의 참가자가 이 연구 과정에서 승인/허가된 COVID-19 백신을 받기 위해 맹검을 해제했다.
- [1412] Ad26.COV2.S 그룹과 위약 그룹 간에 인구 통계 및 기준선 특성에서 관련 차이가 관찰되지 않았다. 무작위 배정은 장소, 연령 및 동반 질환의 유무에 따라 계층화되었으며 인종, 민족성 및 성별 측면에서 좋은 대표성을 보장하기 위해 노력했다.
- [1413] 연구 인구집단의 인구 통계에 대한 주요 결과:
- [1414] 연령 분포 ≥ 60 (33.5%), ≥ 65 (19.6%), ≥ 75 (3.5%), ≥ 80 (1%)
- [1415] 성별: 45% 여성, 55% 남성
- [1416] 지역: 미국 44%, 중남미 41%, 남아프리카 15%
- [1417] 인종: 19.5%가 흑인 또는 아프리카계 미국인(미국 13%)
- [1418] 동반 질환(전체 41%, 비만(28.5%), 제2형 당뇨병(7.3%), 고혈압(10.3%), HIV(2.8%), 기타 면역 저하 참가자도 연구에 참여했다.
- [1419] PP 세트에서 참가자의 대다수는 북미(46.7%)와 중남미(40.6%) 출신이고; 나머지 참가자는 남아프리카(12.7%) 출신이다. 전체적으로 참가자의 62.1%가 백인이고 17.2%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며; 8.3%는 아메리칸 인디언/알래스카 원주민이었고 3.5%는 아시아인이었으며; 참가자의 45.1%는 히스패닉 또는 라틴계였다.
- [1420] PP 세트에서 참가자의 44.5%는 여성이고 55.5%는 남성이었다. 평균 연령은 53.0세(범위: 18-100세)였다. 60세 이상 참가자의 약 30% 및 18세 이상~40세 미만 참가자의 약 20%의 최소의 의도된 등록 목표에 도달했으며, 참가자의 34.6% 60세 이상이고 참가자의 22.2%는 18세 이상 ~ 40세 미만이다. 전체 참가자의 20.4%와 3.7%는 각각 65세 이상과 75세 이상이었다. 중앙 체질량 지수(BMI)는 26.90 kg/m^2 (범위: 2.3; 82.6 kg/m^2) 이었다.
- [1421] 전체 분석 세트(FAS, 즉, 프로토콜 편차 및 등록 시 혈청 상태의 발생에 관계없이 문서화된 연구 백신 투여가 있는 모든 무작위 참가자)에서 참가자의 9.6%가 기준선에서 SARS-CoV-2 혈청 양성이었다. 이 참가자는 PP 세트에서 제외되었다.
- [1422] 전반적으로 PP 세트에서 참가자의 39.9%는 기준선에서 중증 COVID-19로의 진행 위험 증가와 관련된 하나 이상의 동반 질환이 있었다. 가장 흔한 동반 질환은 비만(27.5%), 고혈압(10.3%), 제2형 당뇨병(7.2%), 심각한 심장 질환(2.4%) 및 천식(1.3%)이었다. 다른 동반 질환은 참가자의 1% 미만이었다. HIV 감염은 참가자의 2.5%에서 기준선에서 보고되었다.
- [1423] 효능 분석
- [1424] 백신 접종 후 적어도 14일 및 적어도 28일 후에 발생한 코로나19 사례 수를 기반으로 한 효능 분석 요약은 각각 표 1 및 표 2에 나와 있다.
- [1425] 아래 섹션에서 달리 명시되지 않는 한, 백신 효능은 혈청 음성 참가자의 확인된 COVID-19 사례에 대해 설명된다. 평가변수에 대해 6개 미만의 사례가 관찰되면 VE가 표시되지 않는다.
- [1426] 텍스트, 표 및 도면은 통계적 가설(1차 평가변수, 모든 증상이 있는 감염[BOD])에 대한 VE 평가변수 및 중증/위 중증 COVID-19에 대한 VE 및 의료 개입이 필요한 COVID-19에 대한 VE) 평가시 오류 양성 조정된 95% 신뢰구간(CI)('조정된 CI'로 추가로 언급됨)을 보여주며, 그렇지 않은 경우 데이터는 95% CI를 사용하여 설명적으로 요약된다.

5

[illegible]

[1430]

[1431] 결과:

[1432] 이 연구는 SARS-CoV-2의 발병률이 매우 높았고 바이러스의 새로운 계통이 출현하던 시기에 여러 지역(북미 및 남미, 아프리카)에서 고품질 데이터를 생성시켰다.

[1433] 이 연구는 공동 주요 목표를 달성했다.

[1434] Ad26.COV2.S 백신의 단일 용량은 백신 접종 후 14일 후 및 28일 후 VE가 67% 및 66%인 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19 예방에 효과적이었다.

[1435] 미국에서 Ad26.COV2.S 백신의 단일 용량은 백신 접종 후 14일 후 및 28일 후 VE가 77% 및 72%인 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19 예방에 효과적이었다.

[1436] 효능의 시작은 14일째에 명백했으며, 특히 중증 질환에 대해 56일째까지 효능이 증가했다. 이 발견은 이용 가능한 면역원성 결과와 일치하며, 중화 및 결합 항체 역가는 1일부터 검출되었고, 이는 84일까지 감소의 징후 없이 56일까지 계속 증가했다.

[1437] 백신 그룹에서 중등도 COVID-19 사례는 위약 그룹의 중등도 COVID-19 사례보다 더 적은 증상을 보고했다.

[1438] 중앙검사실에서 확인된 PCR+ 사례만을 사용한 경우와 중앙검사실의 확인과 상관없이 모든 PCR+ 사례를 사용한 경우의 결과는 일치하였다.

[1439] 중증도에 따라 증가되는 백신 효능:

[1440] 중증/위중증 COVID-19에 대해 높은 백신 효능(전체 85%, 28일 이후)이 나타났으며, 빠르면 7일에 효능이 관찰되었다 (14일 현재 77%).

[144] 이런 높은 백신 효능은 거의 모든 사례가 SARS-CoV-2(B.1.351)의 새로운 변종으로 인한 남아프리카를 포함한 국가 및 지역에서 일치되었다 (부분적으로 이용 가능한 서열 데이터: B.1.351 포함 45/48).

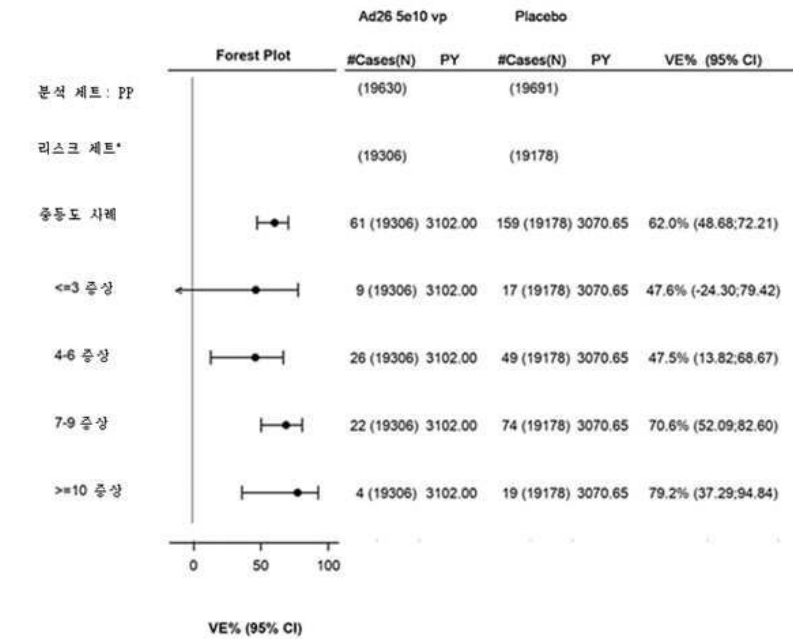
[1442] 입원, ICU, ECMO 또는 기계 환기로 정의되는 의료 개입이 필요한 COVID-19 에피소드가 있는 참가자의 경우, 14

일 후 백신 접종군에서 2건, 위약군에서는 8건이 보고되었으며, 28일 후 사례가 없는 대 5건이 보고되었다. 잠재적 과소보고에 대한 조사가 진행 중이다.

- [1443] 모든 COVID-19 확인된 사망(5)은 위약 그룹에서 발생했다.
- [1444] 공동 1차 평가변수는 혈청 음성 참가자에서 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19 사례의 발생으로, 위약과 비교하여 Ad26.COV2.S 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발병했다. 성공적인 1차 평가변수 결론은 VE가 >30% 이고 점 추정치가 $\geq 50\%$ 이어야 하며 위약군에서 최소 5건의 사례가 있는 중증 사례에 대해 Ad26.COV2.S와 위약군 간에 유리한 분할이 필요했다. 1차 분석 당시 PP 세트에는 백신 접종 후 적어도 28일에 발생한 259건의 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19 사례와 464건이 백신 접종 후 적어도 14일 후에 발생했다. 성공적인 1차 분석을 위한 사전 지정된 기준(위 참조)은 두개의 공동 1차 평가변수에 대해 충족되었으며, 따라서 중등도 및 중증/위중증 COVID-19에 대한 Ad26.COV2.S의 효능은 백신 접종 후 14일부터 확립되었다.
- [1445] 백신 접종 후 적어도 28일에 발생한 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19에 대한 VE(조정된 95% CI)는 백신 접종 후 적어도 14일 후에 평가했을 때 66.1%(55.01; 74.80) 및 66.9%(59.03; 73.40)였다. 백신 접종 후 적어도 28일에 발생한 사례에 대한 사례 분할은 각각 Ad26.COV2.S 그룹 대 위약 그룹에서 66 대 193이었다. 예방 접종 후 적어도 14일 후에 발생한 사례는 각각 116건과 348건이었다. 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발생한 중증/위중증 사례에 대한 사례 분할은 각각 5 대 34 및 14 대 60이었다.
- [1446] 보충 분석은 연령 범주(≥ 18 ~<60세, ≥ 60 세)별로 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19에 대한 VE를 평가했다. 60세 이상의 참가자의 VE(CI)는 60세 미만의 성인 참가자와 비교하여 적어도 동등하게 높았다: 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일 발병은 60세 이상 참가자에서 각각 66.2%(36.74; 82.99) 및 76.3%(61.58; 86.04)이고 60세 미만의 참가자에서 각각 66.1%(53.30; 75.77) 및 63.7%(53.87; 71.58)였다. 기준선 SARS-CoV-2 혈청 상태 및 인구통계학적 및 기준선 특성에 따른 추가 하위 그룹 분석은 아래에 설명되어 있다.
- [1447] 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19에 대한 보호의 초기 발병은 도 142 및 도 143에서 확인되며, 이 도면은 백신접종 후 적어도 1일에 발병된, 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 첫 발생에 대한 누적 발생률을 보여준다. 누적 분포 곡선은 백신 접종 후 14일 경에 Ad26.COV2.S와 위약 그룹 사이에서 분리되기 시작하고 VE는 56일까지 계속 증가하고 85일까지 감소의 징후가 없는데, 이는 1상 시험에서의 발견과 일치하며, 1상 시험에서 중화 항체 반응은 15일부터 관찰되어, 57일까지 GMT와 응답자의 백분율이 증가한다.
- [1448] 중증 질환에 대한 효능은 시간이 지남에 따라 증가했으며 백신을 접종한 참가자는 49일 이후에 보고된 사례가 없었다.
- [1449] 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발생한 259명 및 464명의 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19 사례 중 39명 및 74명은 중증/위중증이었고 220명 및 390명은 중등도였다. 또한 분석 마감일까지 백신 접종 후 적어도 28일과 14일에 발병한 경증 코로나19 사례가 각각 2건, 4건 보고되었다.
- [1450] 중증/위중증 COVID-19에 대한 백신 효능
- [1451] 중증/위중증 COVID-19에 대한 백신 효능은 VE<0%의 귀무 가설에 대해 통계적으로 테스트되었다. 백신접종 후 적어도 28일에 발병한 사례와 적어도 14일에 발병한 사례(조정된 95% CI는 >0)를 기반으로 사전 제시된 성공 기준이 충족되었으며, 따라서 중증/위중증 COVID-19에 대한 효능은 예방 접종 후 14일부터 확립되었다. 중증/위중증 COVID-19에 대한 VE(CI)는 백신 접종 후 적어도 28일과 14일에 각각 85.4%(54.15; 96.90) 및 76.7%(54.56; 89.09)였다.
- [1452] 백신 접종 후 적어도 1일에 발병한 중증/위중증 COVID-19의 첫번째 발생에 대한 누적 발생률은 도 144에 표시되어 있으며 중증/위중증 COVID-19에 대한 초기 발병의 보호를 입증한다. 누적 분포 곡선은 백신 접종 후 7일 경에 Ad26.COV2.S와 위약 그룹 사이에서 분리되기 시작하고 VE는 56일까지 증가한다.
- [1453] ENSEMBLE에서 의학적 개입(입원, ICU 입원, 기계 환기, ECMO)이 필요하거나 예방 접종 후 적어도 28일에 1차 사망을 초래한 모든 확인된 COVID-19 사례는 위약을 투여받은 참가자들 사이에서 발생했다.
- [1454] 중등도 및 경증 COVID-19에 대한 백신 효능
- [1455] 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발생한 중등도 COVID19에 대한 VE(CI)는 각각 62.0%(48.68; 72.21) 및 64.8%(55.75; 72.21)였다. 경증 COVID-19 사례(6건 미만)의 경우 Ad26.COV2.S 및 위약군 사이에 유리한 분할이 있었고 각각 0건 및 2건의 사례가 있었으며 각각 백신 접종 후 적어도 28일 및 백신 접종 후 적어

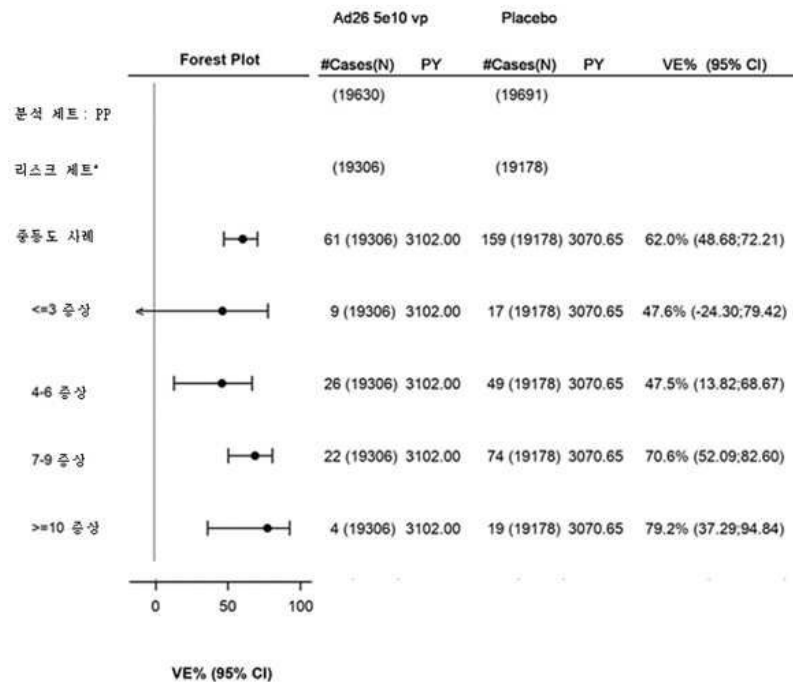
도 14일에 발생했고 각각 1건 및 3건의 사례가 발생했다.

[1456] 표 6: 백신 접종 후 적어도 14일에 발병한 중등도 COVID-19에 대한 백신 효능 요약; 중등도 증상의 수에 따라 설정된 프로토콜당:



[1457]

[1458] 표 7: 백신 접종 후 적어도 28일에 발병한 중등도 COVID-19에 대한 백신 효능 요약; 프로토콜 세트당(연구 VAC31518COV3001) 중등도 증상 수:



[1459]

[1460] 백신 그룹의 중등도 COVID-19 사례는 위약 그룹의 중등도 COVID-19 사례보다 더 적은 증상을 보고했으며, 이는 돌과 감염('중등도 질병 범주')의 경우 예방 접종을 받은 사람들의 증상이 위약을 받는 사람들보다 유의적어도 적은 증상이 있었다.

[1461] 임의의 모든 증상이 있는 COVID-19에 대한 백신 효능

[1462] 모든 COVID-19 증상 사례를 고려하여 중증도에 관계없이 예방 접종 후 적어도 28일 및 예방 접종 후 적어도 14일에 발병한 총 285건 및 468건의 증상이 있는 COVID-19 사례가 보고되었다. 임의의 모든 증상이 있는 COVID-19

에 대한 VE는 증상이 있는 COVID-19 예방에 대해 중증도 조정된 VE를 평가하는 BOD 평가변수를 통해 평가되었다. 중증 감염(심각한 경우 2점, 심각하지 않은 경우 1점)에 더 높은 가중치가 할당되며, 따라서 BOD 평가변수는 중증 감염에 대한 보호가 증가된 위약 백신과 구별하기 위해 더 높은 통계적 검정력을 제공하는 것을 목표로 한다. 백신접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발생하는 모든 증상이 있는 COVID-19에 대한 VE는 BOD 평가변수로 측정하여 각각 69.0%(56.68, 77.64) 및 68.1%(60.26, 74.32)였다. 조정된 95% CI의 하한선이 두 평가변수 모두에 대해 >0이므로 미리 제시된 성공 기준이 충족되었으며 따라서 모든 증상이 있는 COVID-19에 대한 Ad26.COV2.S의 효능은 백신 접종 후 앞으로 14일부터 확립되었다.

[1463] 중증 질환에 대한 VE가 중증도 및 경증 질환에 대한 VE에 비해 높기 때문에 모든 증상이 있는 COVID-19에 대한 VE는 모든 중증도에 동일하게 가중치가 부여되어 중증도 조정 VE에 비해 약간 낮았다: 66.5%(55.50; 75.05) 및 66.9%(59.07; 73.37)는 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발생한 사례를 기준으로 한다.

[1464] 미국 FDA 조화된 정의에 따른 COVID-19에 대한 VE는 모든 증상이 있는 COVID-19에 대해 관찰된 VE와 일치했다: 예방접종 후 각각 적어도 28일 및 적어도 14일 66.7%(55.63; 75.23) 및 67.2%(59.32; 73.67).

[1465] 무증상 또는 발견되지 않은 사례를 포함한 모든 SARS-CoV-2 감염

[1466] SARS-CoV-2 N 단백질에 의존하는 ELISA 및/또는 SARS-CoV-2 면역글로불린 분석을 사용하여 확인된 무증상 또는 감지되지 않은 SARS-CoV-2 감염의 발생에 대한 Ad26.COV2.S의 영향을 평가했다. 혈청학적 전환은 1일(백신 접종 전)과 71일 사이, 백신 접종 후 6개월 및 1년 사이에 평가한다. 또한, 혈청학적 전환은 1일(백신 접종 전)과 백신접종 후 29일 사이에 평가한다. 중간 분석 당시 71일과 29일의 제한된 데이터를 사용할 수 있었다. 백신 접종 후 적어도 28일에 발생한 무증상 COVID-19 감염에 대한 백신 효능(CI)은 74.0%(27.89; 92.40)였다(표 5 참조).

[1467] 표 8: 29일부터 무증상/검출되지 않은 SARS-CoV-2 감염에 대한 백신 효능의 요약(연구 VAC31518COV3001)

TEFSUM02C: 29일부터 무증상/검출되지 않은 SARS-CoV-2 감염에 대한 백신 효능의 요약(연구 VAC31518COV3001)

	Ad26 5610 vp		Placebo			
	#Cases	(N/Person-Years)	#Cases	(N/Person-Years)	VE	95% CI
분석 세트: 포보토를 제외 및 리스크 세트		(19630) (19306)		(19891) (19178)		
무증상 SARS-CoV-2 감염 (일>29)*	5	3101.58	19	3069.58	74.0%	(27.89; 92.40)
자전 증상이 없는 무증상 SARS-CoV-2 감염 (일>29)*	0	3100.95	12	3068.54	100.0%	(64.39; 100.00)
혈청학 리스크 세트*		(486)		(478)		
혈청-전환된 COVID-19 (일>29)*	2	132.46	16	128.88	87.8%	(48.27; 98.64)
혈청-전환된 COVID-19, 이전 증상이 없는 것 (일>29)*	0	132.08	12	128.22	100.0%	(65.06; 100.00)

a혈청학 세트: 71일째에 입수가능한 비-8-단백질을 갖는 참가자.
b참가자가 SARS-CoV-2에 대해 기체상 및 고리상에서 모두 검출되는 바와 같은 경우 및 증상을 기본으로 COVID-19가 의심되는 기준을 충족시키지 않으며 SARS-CoV-2 양성 RT-PCR 또는 분자 시험 결과를 가지거나 양성 혈청학 (비-8-단백질) 테스트를 발발시키는 경우 상기 참가자는 관찰된 무증상 또는 검출되지 않은 COVID-19를 가지는 것으로 간주된다.
c참가자가 이전 증상이 발생하거나 외부와 상관없이 혈청학 테스트 전에 참가자가 SARS-CoV-2 양성 RT-PCR이 양성 혈청학 (비-8-단백질) 테스트를 발발시키는 경우 상기 참가자는 혈청학적으로 전환된 것으로 간주된다.
d연구 기간 중 임의의 시점에서 양성 PCR 또는 혈청학 테스트 전에 COVID-19 증상이 발생하지 않는 경우 상기 참가자는 자전 증상이 없는 것으로 간주된다.

[1468] TEFSUM02C.RTF [VAC31518VAC31518COV3001DBR_1A_PRIMARY_1A_PRIMARYPREPRODT:TEFSUM02C.SAS] 21JAN021, 09:02

[1469] 백신 접종 후 적어도 28일에 발병한 모든 SARS-CoV-2 감염(혈청학적 및/또는 분자학적으로 확인된 증상 및 무증상의 복합 감염)의 예방에 있어서 Ad26.COV2.S의 백신 효능(CI)은 67.2%(56.86, 75.26)이다 (위의 표 2 참조).

[1470] 하위그룹 분석

[1471] 연령(18-59세 및 60세 이상), 동반 질환(천식, 암, 뇌혈관 질환, 낭포성 섬유증, 만성 신장 질환, COPD, 심각한 심장 질환, 고혈압, 간 질환, 신경계 질환, 비만, 폐 섬유증, 겸상적혈구 빈혈, 제1형 또는 제2형 당뇨병, 또는 지중해빈혈 포함)의 유무, 연령 및 동반 질환, 성별(남성/여성), 국가(아르헨티나, 브라질, 칠레, 콜롬비아, 멕시코, 페루, 미국 또는 남아프리카 공화국), 인종(아메리칸 인디언/알래스카, 아시아인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 하와이 원주민/기타, 백인, 다중), 민족(히스패닉/라틴계, 비히스패닉/라틴계), 지역(라틴 아메리카, 북아메리카 및 남아프리카) 및 HIV 상태를 포함한 인구 통계학적 특성 및 기준선 특성에 의해 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발병한 분자적으로 확인된 중증도에서 중증/위중증 COVID-19에 대한 효능 분석이 진행 중이다. 예비 결과는 아래와 같다:

[1472] 하위그룹에서 중증도/중증 질환 및 중증 질환에 대한 백신 효능(VE):

[1473] 백신은 중증도/중증 질환에 대해 추정된 백신 효능으로 연령대에 걸쳐 효과적이다: 14일 후 적어도 64%, 28일 후 적어도 66%.

- [1474] 백신은 동반 질환이 있거나 없는 참가자에게 효과적이며, 중등도/중증 질환에 대한 추정 백신 효능은 동반 질환이 있는 그룹에서 14일 후 적어도 63%, 28일 후 적어도 49%이다. 중앙 실험실의 확인에 관계없이 모든 PCR+를 포함한 보충 분석은 14일 후 적어도 64%, 28일 후 적어도 59%를 보여준다. 동반 질환이 있거나 없는 하위그룹 간에 관찰된 잠재적 차이를 이해하려면 더 많은 후속 데이터가 필요하다.
- [1475] 백신 효능은 흑인/아프리카계 미국인 대 백인, 히스패닉 대 비히스패닉에서 일관되었다.
- [1476] 중증 질환에 대한 백신 효능은 14일째에 분명했으며 28일째에는 충분한 데이터가 있는 국가(남아프리카 공화국, 콜롬비아)에서 약 85% 이상이었다.
- [1477] 중등도 및 중증 COVID-19 감염에 대한 보호 수준은 백신 접종 28일 후 미국에서 72%, 라틴 아메리카에서 66%, 남아프리카에서 57%였다.
- [1478] 다양한 바이러스 균주에 대한 백신 효능
- [1479] 연구 기간 동안 연구에 포함된 국가에서 다양한 돌연변이 변이체가 확인되었다. 예를 들어, 남아프리카 공화국에서 COVID-19 감염을 일으키는 대부분의 균주는 변이 501Y.V2(RSA 변이), 특히 균주(45/48 서열화), 이중 94%는 B.1.351(501Y.V2) SARS-CoV-2 계통이다.
- [1480] 백신 접종 후 적어도 28일에 발병한 분자로 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19의 첫번째 발생에 대한 백신 효능은 변이체 B1.351(501Y 돌연변이 보유) 및 E484K 돌연변이 보유 변이체에 대해 67.0(-8.87-92.24)였다.
- [1481] 단일 Ad26.COV2.S 5x10¹⁰ vp 투여 후 29일까지 체액 면역원성
- [1482] 중화 항체의 표적으로 알려진 영역에서 바이러스 S 단백질에 돌연변이가 있는 SARS-CoV-2 바이러스 변이체의 증가를 고려하여, Ad26.COV2.S의 면역원성을 S-ELISA에 의해 백신 삽입물에 대해 평가했다. 감염 발생률이 높은 두 곳의 무작위로 선택된 브라질 지역과 기타 무작위 브라질, 남아프리카 및 미국 지역의 샘플을 사용하여 백신 접종 후 1일 및 29일째에 S-ELISA로 백신 삽입물에 대해 평가하였다.
- [1483] 전반적으로, 브라질, 남아프리카 및 미국 참가자 간에 Ad26.COV2.S에 의해 유도된 결합 항체 수준에서 차이가 관찰되지 않았다. 브라질 참가자(29일째의 GMC)에 대한 결합 항체 농도는 브라질 사이트 BR10003의 317(95% CI 227; 444)에서 브라질 사이트 BR10004의 473(95% CI 268, 836) 범위였다. 남아프리카 및 미국 참가자의 결합 항체 농도는 각각 388(95% CI 297; 506) 및 412(95% CI 306, 554)의 29일째의 GMC와 유사했다.
- [1484] 응답자 비율은 활성 백신 그룹에 대해 >93%로 모든 3개국의 사이트에서 유사했으며, 이는 기하 평균을 기준선에서 6-배 내지 9.3배 이상으로 증가시킴을 나타낸다.
- [1485] GMR(미국 참가자와 비교)은 브라질 사이트의 경우 0.77(95% CI 0.49; 1.20)~1.15(95% CI 0.64; 2.07), 남아프리카 공화국 사이트의 경우 0.94(95% CI 0.63, 1.42)였다.
- [1486] COV1001 데이터와 비교하여 국가 간에 유사한 GMC가 관찰되었다.
- [1487] 요약하면, 이 예비 분석에서 다음과 같은 사실이 밝혀졌다:
- [1488] Ad26.COV2.S의 단일 용량은 60세 이상의 성인을 포함하여 18세 이상의 성인에서 COVID 19에 대해 보호한다. Ad26.COV2.S를 투여받은 19,630명의 참가자와 위약을 투여받은 19,691명의 참가자를 포함하는 이 중추 연구의 1차 효능 분석에 기초하여, 백신 접종 당시 혈청 음성인 참가자의 분자적으로 확인된 중등도 내지 중증/위중증 COVID-19에 대한 공동-1차 평가변수에 대한 백신 효능(95% CI 조정)은 백신 접종 후 적어도 14일부터의 사례를 고려할 때 66.9%(59.03; 73.40), 백신접종 후 적어도 28일부터의 사례를 고려할 때 66.1%(55.01;74.80)였다.
- [1489] 단일 Ad26.COV2.S 투여 후 적어도 28일 및 14일에 발생하는 중증/위중증 COVID-19에 대한 VE는 각각 85.4%(54.15; 96.90) 및 76.7%(54.56; 89.09)였으며, 28일차 이후 18-59세에서 90% 이상의 효능을 보였다. 이런 발견은 거의 모든 사례가 SARS-CoV-2의 새로운 변종(501Y.V2)에 의한 감염인 남아프리카를 포함한, 국가 및 지역 (북미 및 남미, 남아프리카)을 통틀어 일관된다.
- [1490] 효능의 시작은 14일째로 추정되었으며, 특히 중증 질환에 대한 효능은 56일째까지 증가했다. 이 발견은 14일부터 검출된 중화 및 결합 항체 역가의 면역학적 발견과 일치하며, 이는 85일까지 감소의 징후 없이 56일까지 계속 증가했다.
- [1491] 모든 증상이 있는 질병에 대한 백신 효능은 1차 평가변수와 일치했다. 단일 Ad26.COV2.S 투여 후 적어도 28일

및 적어도 14일에 발생하는 경증, 중등도 및 중증/위중증 VE를 포함한 중증도 조정 가중 분석(BOD)으로 측정된 모든 증상 COVID-19에 대한 백신 효능 각각 69.0%와 68.1%였다. 중증/위중증 COVID-19에 대한 효능(85.4% 및 76.7%)은 백신 접종 후 적어도 28일 및 적어도 14일에 발생한 중등도 COVID-19(62.0% 및 64.8%)에 대한 효능보다 높았다. 가중되지 않은 분석은 이러한 결과와 일치했다.

[1492] COVID-19 예방 접종의 주요 대상 집단(예: 노인 및 동반 질환이 있는 (고령) 성인)에서의 백신 효능은 전체 모집단에서 관찰된 효능과 일치한다. 일반적으로 기술적인 하위 그룹 분석은 백신 접종 시점에 연령 그룹, 성별, 인종/민족, 지역, 동반 질환, 연령과 동반 질환이 결합된 연령에 걸쳐 Ad26.COV2.S 백신 효능의 차이를 나타내지 않는다.

[1493] 예비 데이터는 무증상 PCR+ 결과 및 혈청학적 전환에 의해 평가된 무증상 감염에 대한 백신 효과를 시사한다. 백신 접종 후 최소 28일 이후 발생한 무증상 코로나19 감염에 대한 백신 효능(CI)은 74.0%(27.89; 92.40)였다.

[1494] 또한, Ad26.COV2.S의 안전성 및 반응성 프로파일은 다른 Ad26 기반 백신과 일치한다. 1상 및 2상 Ad26.COV2.S 연구에서 발열의 빈도가 특히 젊은 성인의 경우 이전에 관찰된 것보다 높았지만 이 발견은 대규모 3상 Ad26.COV2.S 연구에서 재현되지 않았다. Ad26.COV2.S 반응원성은 분명히 일시적이며 1~2일 이내에 해결된다. 예방 접종 후 필요에 따라 증상 완화를 위해 해열제를 사용할 수 있다.

[1495] 서열

[1496] >COR200007_SEQ ID NO: 205

[1497] MFVFLVLLPLYSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIR
GWI FGTTLD SKTQSLI VNNATNVV IKVCEQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIY
SKHTPI NLVRDL PQGFSALEPLVDLP IGINITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF
TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRI SNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR
QIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLRLFRKSNLKPFERDI STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRV
VVL SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGGRDIADTTDAVRDPQTL EILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLY
QDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQNTSPSRAGSVASQSI IAYTMSLGAENSVAYSNNIAI
PTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRS
FIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDI AARDL ICAQKFNGLTVPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYE
NQKLIANQFNSAIGKIQDSL SSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGA I SSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRQLSLQTYVTQQLIRAAEIRA
SANLAATKMECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPACHDGAHFPREGVVFVSNGTHWVFTQRNFYEPQIITTDNTFV
SGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVNI IQEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGF IAGL
IAIVMVTIMLCCMTSCCCLGKCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

[1498] >COR200008_SEQ ID NO: 206

[1499] MFVFLVLLPLYSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIR
GWI FGTTLD SKTQSLI VNNATNVV IKVCEQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIY
SKHTPI NLVRDL PQGFSALEPLVDLP IGINITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF
TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRI SNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR
QIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLRLFRKSNLKPFERDI STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRV
VVL SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGGRDIADTTDAVRDPQTL EILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLY
QDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQNTSPSRAGSVASQSI IAYTMSLGAENSVAYSNNIAI
PTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRS
FIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDI AARDL ICAQKFNGLTVPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYE
NQKLIANQFNSAIGKIQDSL SSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGA I SSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRQLSLQTYVTQQLIRAAEIRA
SANLAATKMECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPACHDGAHFPREGVVFVSNGTHWVFTQRNFYEPQIITTDNTFV
SGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVNI IQEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGF IAGL
IAIVMVTIMLCCMTSCCCLGKCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGV

[1500] >COR200009_SEQ ID NO: 207

[1501] MDAMKRGLCCVLLCGAVFVSAQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFA
STEKSNIIRGWI FGTTLD SKTQSLI VNNATNVV IKVCEQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMDLEGKQGNFKNLREFVFN
NIDGYFKIYSKHTPI NLVRDL PQGFSALEPLVDLP IGINITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLS

ETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADS
FVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTN
GVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTN
TSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSI IAYTMSLGAENSV
AYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILP
DPSKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDI AARDLICAQKFNGLTVPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGI
GVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSL SSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ
LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGKAHFPREGVFSNGTHWVFTQRNFYEPQ
IITDNTFVSGNCDVVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKWPWY
IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

[1502] >COR200010_SEQ ID NO: 208

[1503] MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSAQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFA
STESNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIIVNNATNVVIVKCEQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMLDLEGGKQGNFKNLREFVFK
NIDGYFKIYKHTPINLVRDLPGQFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLS
ETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADS
FVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTN
GVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTN
TSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNSPRARSVASQSI IAYTMSLGAENSV
AYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILP
DPSKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDI AARDLICAQKFNGLTVPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGI
GVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSL SSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ
LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGKAHFPREGVFSNGTHWVFTQRNFYEPQ
IITDNTFVSGNCDVVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKWPWY
IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

[1504] >COR200011_SEQ ID NO: 209

[1505] MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSAQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFA
STESNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIIVNNATNVVIVKCEQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMLDLEGGKQGNFKNLREFVFK
NIDGYFKIYKHTPINLVRDLPGQFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLS
ETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADS
FVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTN
GVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTN
TSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNSPRARSVASQSI IAYTMSLGAENSV
AYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILP
DPSKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDI AARDLICAQKFNGLTVPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGI
GVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSL SSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ
LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGKAHFPREGVFSNGTHWVFTQRNFYEPQ
IITDNTFVSGNCDVVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKWPWY
IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGV

[1506] >COR200018_SEQ ID NO: 210

[1507] MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSASQEIHARFRFRFVLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVS
GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTESNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIIVNNATNVVIVKCEQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
PFLDLEGGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPGQFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTF
LLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTF
KCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTP
CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDIADTTDAVRDPQT
LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNSPRR
ARSVASQSI IAYTMSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQV
KQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDI AARDLICAQKFNGLTVPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWT

FGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEA
EVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGAHFPR
EGVFSVNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKEYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL
NESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLGKGVKLHYT

[1508] *짧게 밀줄쳐진 것: 이론적인 시그널 펄스 서열

[1509] >COR200007_SEQ ID NO: 211

[1510] ATGTTCTGTTTCTGGTACTGCTCCCCCTCGTCTCCAGTCAATGCGTGAACCTGACCACAAGAACCAGCTGCCTCCAGCCTACACCAACAGCTTTACCAGA
GGCGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTTCAGATCCAGCGTGTGCACTCTACCCAGGACCTGTTCTGCCTTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATC
CACGTGTCCGGCACCACCAATGGCACCAGAGATTGACAACCCCGTGTGCCCTTCAACGACGGGGTGTACTTTGCCAGCACCAGAGAAGTCCAACATCATCAGA
GGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGC
AACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTATCACAAGAACAACAGAGCTGGATGGAAGCGAGTTCCGGGTGTACAGCAGCGCCAACAACCTGCACCTTTGAATAC
GTGTCCAGCCTTTCTGATGGACCTGGAAGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTAC
AGCAAGCACACCCCTATCAACCTCGTGCAGGATCTGCCTCAGGGCTTCTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCATCGGCATCAACATCACCCGGTTT
CAGACACTGTGCGCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCGGATGGACAGCTGGTGCCCGCGTACTATGTGGGTACCTGCAGCCT
AGAACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACGACGCGGTGGATTGTGCTCTGGATCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCTGAAGTCCCTC
ACCGTGGAAAAGGCGATCTACCAGACCAGAACTTCCGGGTGCAGCCACCGAATCCATCGTGCAGTTCCCAATATCACCATCTGTGCCCTTCGGCGAG
GTGTTCAATGCCACCAGATTGCGCTCTGTGTACGCTGGAACCGGAAGCGGATCAGCAATTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAACCTCCGCCAGCTTC
AGCACCTTCAAGTGTACGGCGTGTCCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCAAAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGAGATGAAGTGGCG
CAGATTGCCCTGGACAGACTGGCAAGATCGCCGACTACAACCTACAAGTGCAGGACGACTTACCCGGCTGTGTGATTGCCTGGAACAGCAACAACCTGGAC
TCCAAAGTCGGCGCAACTACAATTACCTGTACCGGCTGTTCGGGAAGTCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGC
AGCACCCCTTGTAACGGCGTGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCACTGCAGTCTACGGCTTTCAGCCCAAAATGGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTG
GTGGTGTGAGCTTCAACTGTGCATGCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACCAATCTCGTGAAGAACAATGCGTGAACCTTCAACTTCAAC
GGCCTGACCGGCACCGCGTGTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGGGATATCGCCGATACCACAGACGCGGTTAGAGAT
CCCCAGACACTGGAATCCTGGACATCACCCCTTGACGTTTCGGCGAGTGTCTGTGATCACCCCTGGCACCACACAGCAATCAGTGGCAGTGCTGTAC
CAGGACGTGAAGTGTACCGAAGTGCCCGTGGCCATTACGCCGATCAGTGCACCTACATGGCGGGTGTACTCCACCGGCAGCAATGTGTTTCAGACCAGA
GCCGGTGTCTGATCGGAGCCGAGCAGTGAACAATAGCTACGAGTGCACATCCCCATCGGCGCTGGCATCTGTGCCAGCTACCAGACACAGACAACAGC
CCCAGCAGAGCCGATCTGTGGCCAGCCAGAGCATATTGCCTACACAATGTCTCTGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACTCCAACAACCTCTATCGCTATC
CCCACCAACTTACCATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGCGGATTCCACCGAG
TGCTCCAACCTGCTGCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGGATCGCCGTGGAACAGGACAAGAACACCAAGAGGTGTT
GCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCTATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTTACGCCAGATTCTGCCGATCTAGCAAGCCAGCAAGCGGAGC
TTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTGGGCGACATTGCCGCCAGGGATCTGATT
TGCGCCAGAAAGTTAACGACTGACAGTGTGCTCCTCTGCTGACCGATGAGATGATCGCCAGTACACATCTGCCTGTGGCCGGCACAATCACAAGC
GGCTGGACATTTGGAGTGGCGCGCTCTGCAGATCCCCCTTTGTATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATCGGAGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAG
AACCAGAAGCTGATCGCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGCGCCCTGGGAAAGCTGCAGGACGTGGTC
AACCAGAATGCCAGGCACTGAACACCTGGTCAAGCAGTGTCTCCAACCTTCGGCGCCATCAGCTCTGTGCTGAACGATATCCTGAGCAGACTGGACCT
CCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCACCGGAAGGTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAGCTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCC
TCTGCCAATCTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGGCGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAG
TCTGCCCTCACGGCGTGGTGTCTGACGTGACATATGTGCCGCTCAAGAGAAGAATTTACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGCAAAGCCCAC
TTTCTAGAGAAGGCGTGTCTGTCCAACGGCACCCATTGGTTCTGTGACACAGCGGAATCTACGAGCCCCAGATCATCACCCGACAACACCTTCGTG
TCTGGCAACTGCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCTCTGCAGCCGAGCTGGACAGCTTCAAGAGGAACTGGACAAGTACTTT
AAGAACCACACAAGCCCCGAGTGGACCTGGCGGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGTGTGAACATCCAGAAAGAGATCGACCGGTGAACGAGGTGGCC
AAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGAAAATACGAGCAGTACATCAAGTGGCCTTGGTACATCTGGTGGGCTTTATCGCCGAGCTG
ATTGCCATCGTGATGGTCACAATCATGTGTGTGATGACAGCTGTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTTGTAGCTGTGGCAGCTGTGCAAGTTCGACGAG
GACGATTCTGAGCCCGTGTGAAGGGCGTGAACTGCACTACACA

[1511] >COR200008_SEQ ID NO: 212

[1512] ATGTTCTGTTTCTGGTACTGCTCCCCCTCGTCTCCAGTCAATGCGTGAACCTGACCACAAGAACCAGCTGCCTCCAGCCTACACCAACAGCTTTACCAGA
GGCGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTTCAGATCCAGCGTGTGCACTCTACCCAGGACCTGTTCTGCCTTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATC
CACGTGTCCGGCACCACCAATGGCACCAGAGATTGACAACCCCGTGTGCCCTTCAACGACGGGGTGTACTTTGCCAGCACCAGAGAAGTCCAACATCATCAGA
GGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGC

AACGACCCCTTCTGGGCGTCTACTATCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAAGCGAGTTCCGGGTGTACAGCAGCGCCAACAACCTGCACCTTTGAATAC
GTGTCCAGCCTTTCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCTGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTAC
AGCAAGCACACCCCTATCAACCTCGTGC GGATCTGCCTCAGGGCTTCTGTCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCATCGGCATCAACATCACCCGGTTT
CAGACACTGTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCGGATGGACAGCTGGTGCCGCCGTACTATGTGGGTACCTGCAGCCT
AGAACCTTTCTGTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACGACGCGGTGGATTGTGTCTGGATCCTCTGAGCGAGACAAAGTGACCCCTGAAGTCCCTC
ACCGTGGAAAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGTGCAGCCCACCGAATCCATCGTGC GGTTCCCAATATACCAATCTGTGCCCTTCGGCGAG
GTGTTCAATGCCACCAGATTGCGCTCTGTGTACGCTGGAACCGGAAGCGGATCAGCAATTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAACCTCCGCCAGCTTC
AGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCAAAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGAGATGAAGTGCGG
CAGATTGCCCTGGACAGACTGGCAAGATCGCCGACTACAACCTACAAGCTGCCGACGACTTCACCGGTGTGTGATTGCCTGGAACAGCAACAACCTGGAC
TCCAAAGTCGGCGCAACTACAATTACCTGTACCGGTGTTCCGGAAGTCCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGC
AGCACCCCTTGTAACGGCGTGAAGGCTTCAACTGTACTTCCCACTGCAGTCTACGGCTTTCAGCCCACAAATGGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTG
GTGGTGTGAGCTTCGAAGTGTGCATGCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACC AATCTCGTGAAGAACAATGCGTGAACCTTCAACTTCAAC
GGCCTGACCGGCACCGCGTGTGTACAGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGGATATCGCCGATACCACAGACGCCGTAGAGAT
CCCCAGACACTGGAATCCTGGACATCACCCCTTGAGCTTCGGCGGAGTGTCTGTGATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAATCAGGTGGCAGTGTGTAC
CAGGACGTGAAGTGTACCGAAGTGCCCGTGGCCATTACGCGGATCAGCTGACACCTACATGGCGGGTGTACTCCACCGGCAGCAATGTGTTTCAGACCAGA
GCCGGTGTCTGATCGGAGCCGAGCAGTGAACAATAGCTACGAGTGCAGATCCCCATCGCGCTGGCATCTGTGCCAGTACCAGACACAGACAAACAGC
CCCAGCAGAGCCGATCTGTGGCCAGCCAGACATATTGCCTACACAATGTCTCTGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACTCCAACAACCTCTATCGTATC
CCCACCAACTTACCATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGCGGATTCCACCGAG
TGCTCCAACCTGTGTGCTGAGTACGGCAGCTTCTGCACCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGGATCGCGTGGAACAGGACAAGAACCCCAAGAGGTGTTT
GCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCTATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTTAGCCAGATTCTGCCGATCTAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGC
TTCATCGAGGACCTGTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTGGGCGACATTGCCGCCAGGGATCTGATT
TGCGCCAGAAAGTTAACGGACTGACAGTGTGCTCCTCTGTGACCGATGAGATGATCGCCAGTACACATCTGCCTGTGGCCGGCACAATCACAAGC
GGCTGGACATTTGGAGTGGCGCGCTCTGCAGATCCCCCTTTGTATGCAGATGGCTACCGGTTCAACGGCATCGGAGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAG
AACCAGAAGTGATCGCAACAGGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGCGCCCTGGGAAAGTGCAGGACGTGGTC
AACCAGAATGCCAGGCACTGAACACCTGGTCAAGCAGTGTCTCCAACCTTCGGCGCCATCAGCTCTGTGCTGAACGATATCCTGAGCAGACTGGACCCCT
CCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCACCGAAGGCTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAGCTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCC
TCTGCCAATCTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGTGCTGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGGCGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAG
TCTGCCCTCACGGCGTGGTGTCTTCTGCACGTGACATATGTGCCGCTCAAGAGAAGAATTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCAC
TTTCTAGAGAAGGCGTGTCTGTCTCAACGGCACCCATTGGTTCTGTACACAGCGGAACCTTACGAGCCCCAGATCATCACCCGACAACACCTTCGTG
TCTGGCAACTGCGACGTGTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCTCTGCAGCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAAGTGGACAAGTACTTT
AAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGCGGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGTGTGAACATCCAGAAAGAGATCGACCGGTGAACAGGTGGCC
AAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGAAAATACGAGCAGTACATCAAGTGGCCTTGGTACATCTGGCTGGGCTTTATCGCCGACTG
ATTGCCATCGTATGGTCACAATCATGTGTGTGCATGACCAGCTGTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTTGTAGCTGTGGCAGCTGCTGCAAGTTCGACGAG
GACGATTCTGAGCCCGTGTGAAGGGCGTG

[1513] >COR200009_SEQ ID NO: 213

[1514] ATGGACGCTATGAAGAGGGGCTGTGCTGTGTGCTGTGCTGTGCGGAGCTGTGTTGTGTCTGCTCAATGCGTGAACCTGACCACAAGAACCAGCTGCCT
CCAGCCTACACCAACAGCTTTACCAGAGGCGTGTA TACCCGACAAGGTGTTCAAGTCCAGCGTGTGCTACTTACCAGGACCTGTTCTGCCTTTCTTC
AGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCAGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAGAGATTGCAACAACCCGTGTGCCCTTCAACGACGGGTGTACTTTGCC
AGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGGCTGGATCTTCGGCACCACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTC
ATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCTGGGCGTCTACTATCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAAGCGAGTTCCGGGTGTACAGC
AGCGCCAACAACCTGCACCTTTGAATACGTGTCCAGCCTTTCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCTGTGTTCAAG
AACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTCGTGC GGATCTGCCTCAGGGCTTCTGTCTGTGGAACCCCTGGTGGATCTG
CCCATCGGCATCAACATCACCCGTTTCCAGACACTGCTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCGGATGGACAGCTGGTGCCGCC
GCTTACTATGTGGGTACCTGCAGCCTAGAACCCTTCTGTGTAAGTACAACGAGAAGCGCACCATCACCGACCGCGTGGATTGTGCTCTGGATCCTCTGAGC
GAGACAAAGTGACCCCTGAAGTCTTACCGTGGAAAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGTGCAGCCCACCGAATCCATCGTGC GGTTCCCAAT
ATCACAATCTGTGCCCTTCGGCGAGGTGTTCAATGCCACCAGATTGCCTCTGTGTACGCTGGAACCGGAAGCGGATCAGCAATTGCGTGGCCGACTAC
TCCGTGCTGTACAACCTCCGCCAGCTTACGACCTTCAAGTGCTACGCGGTGTCCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCAAAACGTGTACGCCGACAGC
TTCGTGATCCGGGAGATGAAGTGCGGAGATTGCCCTGGACAGACTGGCAAGATCGCCGACTACAACCTACAAGCTGCCGACGACTTACCGGCTGTGTG
ATTGCTGGAACAGCAACAACCTGGACTCCAAGTCGGCGGCAACTACAATTACCTGTACCGGTGTTCCGGAAGTCCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGGGAC
ATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGCAGCACCCCTTGTAACGGCGTGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCTACCGGTTTCAGCCCACAAAT

GGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACCATCTCGTGAAG
AACAATGCGTGAACCTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGCGTGTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGGGATATC
GCCGATACCACAGACGCCGTTAGAGATCCCCAGACACTGGAAATCCTGGACATCACCCCTTGACAGTTTGGCGGAGTGTCTGTGATACCCCTGGCACCAC
ACCAGCAATCAGGTGGCAGTGTGTACCAGGACGTGAACGTACCGAAGTGGCGTGGCCATTACGCCGATCAGCTGACACCTACATGGCGGGTGTACTCC
ACCGGCAGCAATGTGTTTCAGACCAGAGCCGGCTGTCTGATCGGAGCCGAGCAGCTGAACAATAGCTACGAGTGCACATCCCCATCGCGCTGGCATCTGT
GCCAGCTACCAGACACAGACAAACAGCCCCAGACGGCCAGATCTGTGGCCAGCCAGAGCATATTGCCTACACAATGTCTCTGGGCGCCGAGAACAGCGTG
GCCTACTCCAACAACCTCTATCGTATCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACC
ATGTACATCTGCGCGGATTCCACCGAGTGTCCAACCTGTCTGTCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGGATCGCCGTGGAA
CAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTGCCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCTATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTCAGCCAGATTCTGCCC
GATCTAGCAAGCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAGGACCTGTGTTCACAAAGTGACACTGGCCGACGCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTG
GGCGACATTGCCGCCAGGGATCTGATTGTGCGCCAGAAGTTAACGGACTGACAGTGTGCCTCCTCTGTGACCGATGAGATGATCGCCAGTACACATCT
GCCCTGTGGCGGCACAATACAAGCGGTGGACATTTGGAGTGGCGCCGCTCTGCAGATCCCTTTGCTATGCAGATGGCTACCGGTTCAACGGCATC
GGAGTGACCCAGAATGTGTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCAACCAAGTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGC
GCCCTGGGAAAGCTGCAGGACGTGGTCAACCAGAATGCCAGGCACTGAACACCCTGGTCAAGCAGCTGTCTCCAACCTCGGCGCCATCAGCTCTGTGTG
AACGATATCTGAGCAGACTGGACAAGGTGGAAGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCACCGAAGGCTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAG
CTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCCTCTGCCAATCTGCGCCGACCAAGATGTCTGAGTGTGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGGCGCAAG
GGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAGTCTGCCCTCACGGCGTGGTGTTCGACGTGACATATGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTCACCACCGCTCCA
GCCATCTGCCACGACGGCAAGCCACTTTCCTAGAGAAGGCGTGTCTGTGTCCAACGGCACCCATTGGTTCTGTGACACAGCGGAATCTACGAGCCCCAG
ATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGTCTGGCACTGCGACGTGTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCCCTCTGCAGCCGAGCTGGACAGC
TTCAAAGAGGAAGTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCGACGTGGACCTGGGCGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGCTGTGAACATCCAGAAA
GAGATCGACCGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAAGTGGGAAAATACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTTGTGTAC
ATCTGGCTGGGCTTTATCGCCGACTGATTGCCATCGTGTGTTGATGACAGCTGTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTGTAGC
TGTGGCAGCTGTGCAAGTTCGACGAGGACGATTCTGAGCCCGTGTGAAGGGCGTGAACCTGCACTACACA

[1515] >COR200010_SEQ ID NO: 214

[1516] ATGGACGCTATGAAGAGGGGCGCTGTGCTGTGTGCTGCTGTGCGGAGCTGTGTTTGTGTCTGCTCAATGCGTGAACCTGACCACAAGAACCAGCTGCCT
CCAGCCTACACCAACAGCTTTACCAGAGGCGTGTACTACCCGACAAGGTGTTTCAGATCCAGCGTGTGCACTCTACCCAGGACCTGTTCTGCCTTTCTTC
AGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAGAGATTTCGACAACCCCGTGTGCCCTTCAACGACGGGGTGTACTTTGCC
AGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGGCTGGATCTTCCGACCCACACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTTC
ATCAAAGTGTGCGAGTTCAGTCTGCAACGACCCCTTCTGGGCGTCTACTATACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAGCGAGTTCCGGGTGTACAGC
AGCGCCAACAACGTGACCTTTGAATACGTGTCCAGCCTTTCCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAG
AACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTCGTGCGGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTG
CCCATCGGCATCAACATCACCGGTTTCAGACACTGTGCCCCGTCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCGGATGGACAGCTGGTGCCGCC
GCTTACTATGTGGGTACCTGCAGCCTAGAACCCTTCTGTGTAAGTACAACGAGAAGGCCACCATACCGACGCGGTGGATTGTGCTCTGGATCTCTGAGC
GAGACAAAGTGACCCCTGAAGTCTTACCGTGGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGTGACGCCCACCGAATCCATCGTGGGTTCCTCCAT
ATCACCATCTGTGCCCTTCCGCGAGGTGTTCAATGCCACAGATTGCCTCTGTGTACGCTGGAACCGGAAGCGGATCAGCAATTGCGTGGCCGACTAC
TCCGTGCTGTACAACCTCCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTACAAAACGTGTACGCCGACAGC
TTCGTGATCCGGGAGATGAAGTGCGGAGATTGCCCTGGACAGACTGGCAAGATCGCGGACTACAACCTACAAGCTGCCCGACGACTTACCGGCTGTGTG
ATTGCTGGAACAGCAACAACCTGGACTCCAAAGTCGGCGGCACTACAATTACCTGTACCGGCTGTTCGGAAGTCCAATCTGAAGCCCTTCAGCGGGAC
ATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGCAGCACCCCTTGTAAACGGCGTGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCTACCGGCTTTCAGCCACAAAT
GGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTGGTGGTGCTGAGCTTCGAACTGCTGCATGCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACCATCTCGTGAAG
AACAATGCGTGAACCTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGCGTGTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGGGATATC
GCCGATACCACAGACGCCGTTAGAGATCCCCAGACACTGGAAATCCTGGACATCACCCCTTGACAGTTTGGCGGAGTGTCTGTGATACCCCTGGCACCAC
ACCAGCAATCAGGTGGCAGTGTGTACCAGGACGTGAACGTACCGAAGTGGCGTGGCCATTACGCCGATCAGCTGACACCTACATGGCGGGTGTACTCC
ACCGGCAGCAATGTGTTTCAGACCAGAGCCGGCTGTCTGATCGGAGCCGAGCAGCTGAACAATAGCTACGAGTGCACATCCCCATCGCGCTGGCATCTGT
GCCAGCTACCAGACACAGACAAACAGCCCCAGCAGACGGGATCTGTGGCCAGCCAGAGCATATTGCCTACACAATGTCTCTGGGCGCCGAGAACAGCGTG
GCCTACTCCAACAACCTCTATCGTATCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACC
ATGTACATCTGCGCGGATTCCACCGAGTGTCCAACCTGTCTGTCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGGATCGCCGTGGAA
CAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTGCCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCTATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTCAGCCAGATTCTGCCC
GATCTAGCAAGCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAGGACCTGTGTTCACAAAGTGACACTGGCCGACGCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTG
GGCGACATTGCCGCCAGGGATCTGATTGTGCGCCAGAAGTTAACGGACTGACAGTGTGCCTCCTCTGTGACCGATGAGATGATCGCCAGTACACATCT

GCCCTGCTGGCCGGCACAATACAAGCGGCTGGACATTTGGAGCTGGCGCCGCTCTGCAGATCCCCTTTGCTATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATC
GGAGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGC
GCCCTGGGAAAGCTGCAGGACGTGGTCAACCAGAATGCCAGGCACTGAACACCCTGGTCAAGCAGCTGTCTCCAACCTTCGGCGCCATCAGCTCTGTGCTG
AACGATATCTGAGCAGACTGGACCTCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCACCAGGAGGTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAG
CTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCCTCTGCCAATCTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGGCGCAAG
GGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAGTCTGCCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACATATGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTACCACCGCTCCA
GCCATCTGCCACGACGGCAAAGCCACTTTCTAGAGAAGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCACCCATTGGTTTCGTGACACAGCGGAATTTACGAGCCCCAG
ATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGTCTGGCACTGCGACGTGCTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGC
TTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGTGTGAACATCCAGAAA
GAGATCGACCGGTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGAAAATACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTTGGTAC
ATCTGGCTGGGCTTTATCGCCGACTGATTGCCATCGTGTGTTGATGACAGCTGCTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTTGTAGC
TGTGGCAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGATTCTGAGCCCGTGTGAAGGCGTGAAACTGCACTACACA

[1517] >COR200011_SEQ ID NO: 215

[1518] ATGGACGCTATGAAGAGGGGCTGTGCTGTGTGCTGCTGCTGTGCGGAGCTGTGTTTGTGTCTGCTCAATGCGTGAACCTGACCACAAGAACCAGCTGCCT
CCAGCTACACCAACAGCTTTACCAGAGGCGTGTACTACCCGACAAGGTGTTTCAGATCCAGCGTGTGCACTCTACCCAGGACCTGTTCTGCTTTCTTC
AGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAGAGATTGCAACAACCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGGTGTACTTTGCC
AGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGGCTGGATCTTCGGCACCACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTC
ATCAAAGTGTGCGAGTTCAGTTCTGCAACGACCCCTTCTGGGCGTCTACTATCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAGCGAGTTCCGGGTGTACAGC
AGCGCCAACAATGCACCTTTGAATACGTGTCCAGCCTTTCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCTGTTCAAG
AACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTCGTGCGGGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTG
CCCATCGGCATCAACATCACCAGGTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCGGATGGACAGCTGGTGGCCG
GCTTACTATGTGGGTACCTGCAGCCTAGAACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAGAAGCGCACCATCACCAGCGCGTGGATTGTGCTCTGGATCTCTGAGC
GAGACAAAGTGCACCTGAAGTCTTACCCTGGAAGGGCATCTACCAGACAGCAACTTCCGGGTGCAGCCACCGAATCCATCGTGGGTTCCTCAAT
ATCACAATCTGTGCCCTTTCGGCGAGGTGTCAATGCCACAGATTGCGCTCTGTGTACGCTGGAACCGGAAGCGGATCAGCAATTGCGTGGCCGACTAC
TCCGTGCTGTACAACCTCCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCAAAAAGTGTACGCCGACAGC
TTCGTGATCCGGGAGATGAAGTGGCGCAGATTGCCCTGGACAGACTGGCAAGATCGCCGACTACAACCTACAAGCTGCCGACGACTTACCAGGCTGTGTG
ATTGCTGGAACAGCAACAACCTGGACTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAATTACCTGTACCGGCTGTTCGGAAAGTCCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGGGAC
ATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGCAGCACCCCTTGTAAACGGCGTGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCCACTGCAGTCTACCGGCTTTCAGCCACAAAT
GGCGTGGGTATCAGCCCTACAGAGTGGTGGTGTGAGCTTCAACTGCTGCATGCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACAATCTCGTGAAG
AACAATGCGTGAACCTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGCGTGTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGGGATATC
GCCGATACCACAGACGCCGTTAGAGATCCCAGACACTGGAAATCCTGGACATCACCCCTTGCAGCTTCGGCGGAGTGTCTGTGATCACCCCTGGCACCAAC
ACCAGCAATCAGGTGGCAGTGTGTACCAGGACGTGAAGTGTACCGAAGTGGCGGTGGCCATTACGCCGATCAGCTGACACCTACATGGCGGGTGTACTCC
ACCGGCGCAATGTGTTTCAGACCAGAGCCGGCTGTCTGATCGGAGCCGAGCAGCTGAACAATAGCTACGAGTGCACATCCCATCGGCGCTGGCATCTGT
GCCAGTACCAGACAGACAAAAGCCCGAGCAGAGCCGATCTGTGGCCAGCCAGAGCATATTGCCCTACACAATGTCTCTGGGCGCCGAGAACAGCGTG
GCCTACTCCAACAACCTTATCGTATCCCCACCAACTTCAACATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACC
ATGTACATCTGCGCGGATTCACCGAGTGTCCAACCTGCTGCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGGATCGCCGTGGAA
CAGGACAAGAACACCAAGAGGTGTTGCCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCTATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTTACGCCAGATTCTGCC
GATCTAGCAAGCCAGCAAGCGGAGCTTATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGTGACACTGGCCGACGCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTG
GGCGACATTGCCGCCAGGATCTGATTTGCGCCAGAAGTTAACGACTGACAGTGTGCTCCTCTGTGACCGATGAGATGATCGCCAGTACACATCT
GCCCTGCTGGCCGGCACAATACAAGCGGCTGGACATTTGGAGCTGGCGCCGCTCTGCAGATCCCCTTTGCTATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATC
GGAGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGC
GCCCTGGGAAAGCTGCAGGACGTGGTCAACCAGAATGCCAGGCACTGAACACCCTGGTCAAGCAGCTGTCTCCAACCTTCGGCGCCATCAGCTCTGTGCTG
AACGATATCTGAGCAGACTGGACCTCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCACCAGGAGGTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAG
CTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCCTCTGCCAATCTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGGCGCAAG
GGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAGTCTGCCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACATATGTGCCCGCTCAAGAGAAGAATTTACCACCGCTCCA
GCCATCTGCCACGACGGCAAAGCCACTTTCTAGAGAAGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCACCCATTGGTTTCGTGACACAGCGGAATTTACGAGCCCCAG
ATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGTCTGGCACTGCGACGTGCTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGC
TTCAAAGAGGAACTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGTGTGAACATCCAGAAA
GAGATCGACCGGTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAACTGGGAAAATACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTTGGTAC
ATCTGGCTGGGCTTTATCGCCGACTGATTGCCATCGTGTGTTGATGACAGCTGCTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTTGTAGC

TGTGGCAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGATTCTGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTG

[1519] >COR200018_SEQ ID NO: 216

[1520] ATGGACGCTATGAAGAGGGGCTGTGCTGTGTGCTGCTGTGCGGAGCTGTGTTTGTGTCTGCTAGCCAAGAGATCCACGCCAGATTTCGGAGATTCTGTG
TTTCTGGTGTGCTGCCTCTGGTGTCCAGCCAATGCGTGAACCTGACCACAAGAACCAGCTGCCTCCAGCCTACACCAACAGCTTTACCAGAGGCGTGTAC
TACCCCGACAAGGTGTTTCAGATCCAGCGTGTGCACTCTACCCAGGACCTGTTCCTGCCTTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCC
GGCACCATGGCACCAGAGATTTCGACAACCCCGTGTGCCCTTCAACGACGGGGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGGCTGGATC
TTCGGCACCACACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCAAAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCC
TTCCTGGGCGTCTACTATCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAAGCGAGTTCCGGGTGTACAGCAGCGCCAACAACCTGCACCTTTGAATACGTGTCCAG
CCTTTCTGATGGACCTGGAAGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCTGTTCAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCAC
ACCCCTATCAACCTCGTGCGGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATCGGCATCAACATCACCCGGTTTCAGACACTG
CTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCGGATGGACAGCTGGTGCCGCGCTTACTATGTGGGCTACCTGCAGCCTAGAACCTTT
CTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTGGATCCTCTGAGCGAGACAAAGTGACCCCTGAAGTCCCTCACCGTGGAA
AAGGGCATCTACCAGACCAGAACTTCCGGGTGCAGCCACCGAATCCATCGTGGGTTCCCAATATCACCATCTGTGCCCTTCGGCGAGGTGTTCAAT
GCCACCAGATTGCGCTCTGTGTACGCTGGAACCGAAGCGGATCAGCAATTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAACCTCCGCCAGCTTCAGCACCTTC
AAGTGCTACGGCGTGTCCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCAAAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGAGATGAAGTGCGGCAGATTGCC
CCTGGACAGACTGGCAAGATCGCCGACTACAATAAGCTGCCGACGACTTCACCGGCTGTGTGATTGCCTGGAACAGCAACAACCTGGACTCCAAAGTC
GGCGGCAACTACAATTACCTGTACCGGCTGTTCGGAAGTCCAATCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGCGCAGACCCCT
TGTAACGGCGTGAAGGCTTCAACTGCTACTTCCACTGCAGTCTACGGCTTTCAGCCACAAATGGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTGGTGGTGTG
AGCTTCGAATGTGTCATGCCCCGCCAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACAATCTCGTGAAGAACAATGCGTGAACCTTCAACTTCAACGGCGTGAAC
GGCACCAGGCTGTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCAGTTTGGCCGGGATATCGCCGATACACAGACGCCGTTAGAGATCCCCAGACA
CTGGAATCTTGACATCACCCCTTGACGCTTCGGCGGAGTGTCTGTGATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAATCAGGTGGCAGTGTGTACAGGACGTG
AACTGTACCGAAGTGCCCGTGGCCATTACGCCGATCAGCTGACACCTACATGGCGGGTGTACTCCACCGGACGAATGTGTTTCAGACCAGAGCCGGGTGT
CTGATCGGAGCGGACAGTGAACAATAGTACGAGTGCACATCCCCATCGGCGCTGGCATCTGTGCCAGCTACCAGACACAGACAAACAGCCCCAGACGG
GCCAGATCTGTGGCCAGCCAGAGCATATTGCCTACACAATGTCTTGGGCGCGGAGAAGCGGTGGCCTACTCCAACAACCTATCGTATCCCCACCAAC
TTCACCATCAGCGTGACCACAGAGATCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGCGATTCCACCGAGTGTCCAAC
CTGCTGTGAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGGATCGCCGTGGAACAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTGCGCCAAGTG
AAGCAGATCTACAAGACCCCTCTATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTTACGCCAGATTCTGCCGATCCTAGCAAGCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAG
GACCTGTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTGGGGACATTGCCGCCAGGGATCTGATTTGCGCCAG
AAGTTTAACGGACTGACAGTGTGCCTCTCTGTGACCGATGAGATGATCGCCAGTACACATCTGCCCTGTGGCCGGCACAATACAAGCGGTGGACA
TTTGGAGCTGGGCGGCTCTGCAGATCCCCCTTTGCTATGCAGATGGCTACCGGTTCAACGGCATCGGAGTGACCCAGAATGTGTGTACGAGAACCAGAAG
CTGATCGCAACAGTTCAACAGCGCCATCGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGCGCCCTGGGAAAGCTGCAGGACGTGGTCAACCAGAAT
GCCAGGCACTGAACACCTGGTCAAGCAGTGTCTTCAACTTCGGCGCCATCAGCTCTGTGTGAACGATATCCTGAGCAGACTGGACAAGGTGGAAGCC
GAGGTGCAGATCGACAGACTGATCACCGGAAGGTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAGCTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCCTCTGCCAAT
CTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGTGTGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGGCGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTAGTCTGCCCT
CACGGCGTGGTGTCTCTGCAGTGACATATGTGCCGCTCAAGAGAAGAATTTACACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCACTTTCTAGA
GAAGGCGTGTTCGTGTTCAACGGCACCCATTGGTTGCTGACACAGCGGAATCTTACGAGCCCCAGATCATCACACCAGACAACCTTCGTGTGTGGCAAC
TGCGACGTCGTGATCGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCTCTGCAGCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAAGTGGACAAGTACTTTAAGAACCAC
ACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGTGTGAACATCCAGAAAGAGATCGACCGGTGAACGAGGTGGCAAGAATCTG
AACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAAGTGGGAAAATACGAGCAGTACATCAAGTGGCTTGGTACATCTGGGTGGGCTTTATCGCCGAGTATTGCCATC
GTGATGGTCAACATCATGTGTGTGATGACAGCTGTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTGTAGCTGTGGCAGCTGTGCAAGTTCGACGAGGACGATTCT
GAGCCCGTGTGAAGGGCGTGAAGTGCACCTACACA

[1521] > pShuttle_E1.CMVdel134T0; SEQ ID NO: 217

[1522] TCGCGGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGACGTGATTGTGATGCTCTTCAGTCCGGTGTTCATGTACAGATCAGCTGA
GCGATCGCGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGGTTACATAACTTAC
GGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACG
TCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCC
CGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGTGCGGTTTTGGCA
GTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAATCACGGGGATTTCAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTGGCACAAAATCAACGGGA
CTTTCCAAAATGTGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAG

AGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACA
CCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAAGCTTGGTACCGGTGAATTCGCTAGCGTTAACGGATCCTCTAGACGAGATCCGAACCTTG
TTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAGCAATAGCATACAAATTTACAAATAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTC
ATCAATGTATCTTATCATGTCTGCGATCGCAGGTAGGTTTGTAGTAGTGGCGTGGCTAAGGAAGAGCATCATTGTCACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAG
GCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCTTGTCTGGCGTTTTCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAAC
CCGACAGGACTATAAAGATACAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCTGTTCCGACCTGCGGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTTCTC
CCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCAGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGTGTGTGCACGAACCCCCCGTT
CAGCCCGACCGCTGCGCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGC
AGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCA
GTTACCTTCGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAA
AAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGG
ATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTAAATCAAGCCCAATCTGAATAATGTTACAACCAATTAACCAATCTGATTAGAAAACTCATC
GAGCATCAATGAAACTGCAATTTATTCATATCAGGATTATCAATACCATATTTTTGAAAAAGCCGTTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAGTT
CCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCGTCCAACATCAATACAACCTATTAATTTCCCTCGTCAAAAAAAGGTTATCAAGTGA
GAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGTTTATGCATTCTTTCCAGACTTGTTCACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAA
ATCACTCGCATCAACCAACCGTTATTCATTCGTGATTGCGCTGAGCGAGACGAAATACGCGATCGCTGTTAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAATG
CAACCGGCGCAGGAACACTGCCAGCGCATCAACAATATTTTACCTGAATCAGGATATTCTTCTAATACCTGGAATGCTGTTTTTCCGGGGATCGCAGTGGT
GAGTAACCATGCATCATCAGGAGTACGGATAAAATGCTTGATGGTGGGAAGAGGCATAAATTCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATCTGTAACATC
ATTGGCAACGCTACCTTTTGCATGTTTCAGAAACAACCTCTGGCGCATCGGGCTTCCCATACAAGCGATAGATTGTGCGACCTGATTGCCCGACATTATCGCG
AGCCCATTATACCCATATAAATCAGCATCCATGTTGAATTTAATCGCGGCTCGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTGTATTACTGTT
TATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGTCATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACGGGCCAGAGCTGCA

[1523] 참조: 짧은 클리프: CMVde1134 프로모터

[1524] >ID_6598_ pAd26.dE1.dE3.5orf6; SEQ ID NO: 218

[1525] CATCATCAATAATATACCCACAAAGTAAACAAAAGTTAATATGCAATGAGCTTTTGAATTTTAAACGGTTTTGGGGCGGAGCCAACGCTGATTGGACGAGA
AACGGTGATGCAATGACGTCACGACGACGCGCTAACGGTCGCCGCGGAGGCGTGGCTAGCCCGGAAGCAAGTCGCGGGGCTGATGACGTATAAAAAAGCG
GACTTTAGACCCGGAACGCGCGATTTCGCCGCGCCACGCCCCGATATGAGGTAATCTGGGCGGATGCAAGTGAAATTAGGTCAATTTTGGCGGCAAACT
GAATGAGGAAGTGAAGCGAAAAATACCGTCCCTCCAGGGCGGAATATTTACCGAGGGCCGAGAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTGCGG
TGTTTTTTTCGCAATTTCCGCGTCCGTGTCAAAGTCCGGTGTATTGTACAGATCAGCTGAgcgatcgAGGTAGGTTTGTAGTAGTGGCGGTGGCTAAGG
TGACTATAAAGCGGGTGCTTACGAGGGTCTTTTGTCTTTCTGCAGACATCATGAACGGGACTGGCGGGGCTTCGAAGGGGGGCTTTTAGCCCTTATT
TGACAACCCGCTGCCGGATGGGCCGAGTTTCGTGAGAATGTGATGGGATCGACGGTGGATGGGCGCCAGTGCTTCCAGCAAAATTCCTCGACCATGACCT
ACGCGACCGTGGGGAACCTGCTGCTCGACAGCACCCGCCGAGCCGCGGAGCCGAGCCGCCATGACAGCGACGAGACTGGCTCGAGCTACATGCCAGCA
GCGGTAGTAGCCCTCTGTGCCAGTTCCATCATCGCCGAGGAGAACTGTGGCCCTGTGGCCGAGCTGGAAGCCCTGAGCCGCCAGCTGGCCGCCCTGA
CCCAGCAGGTGTCCGAGCTCCGCGAACAGCAGCAGCAGCAAAATAAATGATTCAATAAACACAGATTCTGATTCAAACAGCAAAAGCATCTTTATTATTTATT
TTTTCGCGCGGGTAGGCCCTGGTCCACCTCTCCGATCATTTGAGAGTGCCTGGATTTTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGATTGGATGTTGAGGTACAT
GGGATGAGCCGCTCCCGTGGGTGGAGGTAGCACCAGTGCATGGCTCGTCTGCGGTGCTGTGTGATGATCCAGTCAATGACAGGGGCGCTGGCGGTG
GTGCTGGATGATGCTTGTAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGAGCCCTTGGTGTAGGTGTTGGCAAAACGGTTGAGCTGGGAGGGATGATGCGGGGGGA
GATGATGTGCAGTTTGGCTGGATCTTGAGGTGGCGATGTTGCCACCCAGATCCCGCGGGGGTTCATGTTGTGACAGGACCACAGAACGGTGTAGCCGT
GCACTTGGGGAACCTGTGCATGCAACTTGAAGGGAATGCGTGGAAGAATTTGGAGACGCCCTTGTGCCGCCAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATGAT
GGCAATGGGCGCGTGGGCTGCGGCTTTGGCAAAAGACGTTTCTGGGGTCAGAGACATCGTAATTATGCTCTGGGTGAGATCATCATAAGACATTTAATGAA
TTTGGGGCGGAGGTGCCAGATTGGGGGACGATGGTTCCCTCGGGCCCCGGGGCGAAGTTCCCTCGCAGATCTGCATCTCCAGGCTTTCATCTCGGAGGG
GGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATGAAAAAACGGTTTCCGGGGCGGGGTGATGAGCTGCGAGGAGAGCAGGTTTCTCAACAGCTGGGACTTGCCGCA
CCCGGTCGGGCCGTAGATGACCCGATGACGGGTTGAGGTGGTAGTTCAAGGACATGCAGCTGCCGTCTCCGGAGGAGGGGGCCACCTCGTTGAGCTT
GTCTCTGACTTGGAGTTTTTCCCGACGAGCTCGCCGAGGAGGCGGTCCCGCCAGCGAGAGAAGCTCTGACAGGAAGCAAGTTTTTACGGGGCTTGAG
CCCGTCGGCATGGGCATCTTGGCGAGGGTCTGCGAGAGGAGCTCCAGGCGTCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACTTCC
TCGTTTCGGGGGTTGGGACGACTGCGACTGTAGGGCAGGACGATGGGCGTCCAGCGCGGCGAGCGTATGTCTTCCAGGTCTCAGGGTCCGCGTGAGG
GTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGGGCCGCGGCTGGGCGCTTGCAAGGGTGCCTTGAGACTCATCTGCTGGTGCTGAAACGGGCACGGTCTTCGCC
TGCGCGTCGGCGAGATAGCAGTTGACCATGAGCTCGTAGTTGAGGGCTCGCGCGGCTGGCCCTTGGCGCGGAGCTTGCCCTTGAAGAGCGCCCGCAGCG
GGACAGAGGAGGATTGACGGGCGTAGAGCTTGGGCGCGAGAAAGACGAGCTCGGGGCGAAGGCGTCCGCTCCGAGTGGGCGCAGCGGTCTCGCACTCG
ACTAGCCAGGTGAGCTCGGGTGTCTCGGGTCAAAAACAGTTTTTCCCGTCTTTTTGATGCGCTTCTTACCTCGCGTCTCCATGAGTCTGTGTCCGCGC
TCGGTGACAAACAGGCTGTCTGTGTCCCGTAGACGACTTGATGGGCTGTCTGCAGGGGCGTCCCGGCTCTCTCGTAGAGAACTCAGACCACTCT

GAGACGAAGGCGCGCTCCACGCCAAGACAAAGGAGGCCACGTGCGAGGGGTAGCGGTGTTGTCCACCAGGGGGTCCACCTTTTCCACGGTATGCAGGCAC
 ATGTCCCCCTCCTCCGCATCCAAGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCTGGGGTTCCCGACGGGGGGGTATAAAAGGGGCGGGTCTGTGC
 TCGTCTCTACTCTCTCCGCGTCGCTGTCCACGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCCTCTCAAGAGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTAGTT
 TCTAGAAACGAGGAGGATTTGATGTGGGCTGCCCTGCCGCGATGCTTTTAGGAGACTTTCATCCATCTGGTCAGAAAAGACTATTTTTTATTGTCAAGC
 TTGGTGGCGAAGGAGCCATAGAGGGCGTTTGTAGAGAAGCTTGGCGATGGATCTCATGGTCTGATTTTTGTACGGTCGGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTG
 AGCTGGACATATTGCGCGCGACACACTTCCATTTCGGGAAGACGGTGGTGCCTCGTCGGGCACGATCTGACGCGCCAGCCGCGGTTATGCAGGGTGACC
 AGGTCCACGCTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCGTTGGTCCAGCAGAGTCTGCCGCCCTTGCAGCAGCAGAACGGGGCAGACATCAAGCAGATGC
 TCGTCAGGGGGTCCGCATCGATGGTGAAGATGCCCGACAGAGTTCCTTGTCAAAATAATCGATTTTGTAGGATGCATCGTCCAAGGCCATCTGCCACTCG
 CGGGCGGCCAGCGCTCGCTCGTAGGGGTTGAGGGGCGGACCCCAAGGCATGGGATGCGTGAGGGCGGAGGCGTACATGCCGCGATGTCATAGACATAGATG
 GGCTCCGAGAGGATGCCGATGTAGGTGGGATAGCAGCGCCCCCGGGATGCTTGCAGCAGCTAGTCATACAACCTCGTGCGAGGGGGCCAAAGAGCGGGG
 CCGAGATTGGTGCCTGGGGTCTCGCGCGGAAGACGATCTGGCGAAAGATGGCGTGCGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCGGTTGGAAGATGTTAAAGTGG
 GCGTGAGGCAGGCGGACCGAGTCCGGATGAAGTGCAGTGGAGTCTTGACGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACGAGGACGTCCATGGCGCAGTAGTCC
 AGCGTTTCGCGGATGATGTCATAACTCGCTCTCTTTCTTCTCCACAGCTCGCGGTTGAGGGCGTATTCTCGTCATCCTTCCAGTACTCCCGAGCGGG
 AATCCTCGATCGTCCGACGGAAGAGCCAGCATGTAGAAATGGTTCACGGCTTGTAGGGACAGCAGCCCTTCTCCAGGGGAGGGCGTAAGCTTGAGCG
 GCCTTGGCGAGCGAGGTGTGCGTCAGGGCAAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTCAAGAACTGGTACTTGAAGTCCGAGTCGTCGACGCGCGGTCTCCAG
 AGCTCGAAATCGGTGCGCTTCTCGAGAGGGGGTTAGGCAGAGCGAAAGTGACGTCATTGAAGAGAATCTTGCTGCCGCGGCATGAAATGCGGGTGATG
 CGGAAAGGGCCCGGACGAGGCTCGGTTGTGATGACCTGGGCGGCGAGGACGATCTCGTCAAAGCCGTGTAGTTGTGCCGACGATGTAGAGTTCCATG
 AATCGCGGGCGGCTTTGATGTGCGGACGCTTTTGTAGCTCCTCGTAGGTGAGGTCTCGGGCATTGACGGCCGTGTGTCTGAGCGCCACTCCTGGAGA
 TGTGGGTTGGCTTGATGAAGGAAGCCAGAGCTCGCGGCCATGAGGCTGAGGCTCGTCGCGAAAGAGGCGGAATGTGGCCACGCGCATCTTTTCT
 GGGGTGACGAGTAGAAGGTGAGGGGTCCCGCTCCAGCGATCCAGCGTAAACGCACGCGAGATCGCGAGCGAGGGCGACAGCTCTGGTCCCGGAG
 AATTTTCATGACAGCATGAAGGGGACGAGTGTTCGCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGCCGCTCCGTGCGAGGA
 TGAGAGCCGATTGGGAAGAACTGGATTCTCTGCCACAGTTGGACGAGTGGCTGTGATGTGATGAAAGTAGAAATCCCGCCGCGGAACCGAGCACTCGTGC
 TGATGCTGTAAAAGCGTCCGAGTACTCGAGCGCTGCACGGCTGTACCTCATCCAGAGATACACAGCGCTCCCTTGTAGGAGGAACCTCAGGAGTGGC
 GGCCCTGGCTGGTGGTTTTATGTTTCGCTGCGTGAGTACCTGGGCTCCTCGAGGACGAGAGGCTGACGAGCCCGCGCGGAGCCAGGTCCAGATC
 TCGGCGCGCGGGGCGGAGAGCGAAGACGAGGGCGCGAGTTGGGAGCTGTCCATGGTGTGCGGAGATCCAGGTCCGGGGCGAGGTTCTGAGGTTGACC
 TCGTAGAGGCGGTGAGGGCGTGCTTGAGATGCAGATGGTACTTGATTTCTACGGGTGAGTTGGTGGTGTGTCACGCATTGCATGAGCCCGTAGCTGCGC
 GGGGCCACGACCGTGCCGCGTGCGCTTTTAGAAGCGGTGTGCGGACGCGCTCCCGGGCGCAGCGGCGGTTCCGGCCCCGCGGCGAGGGCGCGAGAGCA
 CGTCGGCGTGGCGCTCGGGCAGGTCCCGGTGCTGCGCCCTGAGAGCGCTGGCGTGCGGACGACGCGGCGGTTGACATCCTGGATCTGCCGCTCTGCGTGA
 AGACCAGGGCCCCGTGACTTTGAACCTGAAAGACAGTTCAACAGAATCAATCTCTGCGTCAATTGACGGCGGCTGACGAGGATCTCTTGACGCTGCCCCG
 AGTTGTCTGGTAGGCGATCTCGGACATGAAGTGTTCGATCTCTCTCTGGAGATCGCGCGGCGCGCGCTCCAGGTGGCGCGAGGTCAATTGGAGA
 TGCGACCCATGAGCTGCGAGAAGGCGCCAGGCCGCTCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCAGTCCCGTCCGCGTGTGCGCGCGCATGACCACCTGCG
 CGAGGTGAGCTCCAGTGCCGCGCAAGACGGCGTAGTTGCGCAGGCGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAGTACA
 TGATCCAGCGCGCGAGGGCATCTCGTGATGTGCGGATGGCTTCCAGCCTTTCCATGGCTCGTAGAAGTCCAGCGGAAGTTGAAAACTGGGCGTTGC
 GGGCCGAGACCGTGAGCTCGTCTTCCAGGAGCCGATGAGTTCCGCGATGGTGGCGCGACCTCGCGCTCGAAATCCCGGGGGCTCCTCTCTCTCTCT
 CTTCATGACGACCTCTCTCTATTCTCTCTCTGGGGCGGTGGTGGTGGCGGGGCGGACGACGACGCGGCGGACCGGGAGACGGTCGACGAAGCGCT
 CGATCATCTCCCGCGCGGCGGACGATGGTTTCGGTGACGGCGGACCCCGTTGCGGAGGACGAGCGTGAAGACGCGCGCGGTATCTCCCGGTAATGGG
 GCGGGTCCCCATTGGGCAGCGATAGGGCGCTGACGATGCATCTTATCAATTGCGGTGTAGGGACGTGAGCGCGTCGAGATCGACCGGATCGGAGAATCTTT
 CGAGGAAAGCGTCTAGCAATCGCAGTCGAAGGTAAGCTCAACACGTAGCAGCCCTGCGGACGCTGTTAGAATTGCGGTGCTGATGATGAATTGAAGT
 AGGCGTTTTGTAGGCGCGGATGGTGGCGAGGAGGACAGGTCTTGGTCCAGCTTGTGGATGCGGAGCCGCTCGGCCATGCCAGGCGCTGGCCCTGAC
 ACCGGCTCAGGTTCTGTAGTAGTCATGCATGAGCCTCTCAATGTCATCACTGGCTGAGGCGGAGTCTTCCATGCGGGTGACCCGACGCCCTGAGCGGCT
 GCACGAGCGCCAGGTCCGCGACGACGCGCTCGGCGAGGATGGCTGTTGACGCGGGTGAGGGTGTCTGGAAGTCGTCCATGTGACGAAGCGGTGATAGG
 CCGGCTGTTGATGGTGTAGGTGAGTTGGCCATGAGCGACAGTTGACGGTGTGACGGCTGGCTGCACGACCTCGGAGTACCTGAGCCGCGAGAAGGCGC
 GCGAGTCGAAGACGTAGTCGTTGAGGTGCGCACGAGGTACTGGTATCCGACTAGGAAGTGGCGGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCAGCGCTGGGTGGCG
 GCGCGCCCGGGGCGAGGTCTCGAGCATGAGGCGGTGGTAGCCGTAGAGGTAGCGGGACATCCAGGTGATGCCGGCGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGAAC
 CGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGAGCGGCGAGGAAATAGTCCATGGTCCGACGCTTGGCCGTTGAGACGCGCGAGTCAATTGAGCTCTAGAGGCAAA
 AACGAAAGCGGTTGAGCGGGCTCTCTCTCGTAGCCTGGCGGAACGCAACGGGTTAGGCCGCGTGTGTACCCGCTTCGAGTCCCTCGAATCAGGCTGGA
 GCCGCGACTAACGTGGTATTGGCACTCCGCTCTGACCCGAGCCGATAGCCGCCAGGATACGGCGGAGAGCCCTTTTTTGCCGGCGAGTGGGTCGCTAGA
 CTTGAAAGCGACCGAAAACCCtGCCGGTAGTGGCTCGCGCCGCTAGTCTGGAGAAGCATCGCCAGGGTTGAGTCGCGGCGAGAACCAGGTTGAGGACGGC
 GCGCGAGCGGGACTTGGTACCCCGCGATATAAGACCCACAGCCAGCCGACTTCTCAGTTACGGGAGCGAGCCCCCTTTTTCTTTTTGCCAGATGCA
 TCCCGTCTGCGCAATGCGTCCCACCCCGCGGACACCGCGACCGCGGCGTAGCAGGCGCGCGCTAGCCAGCCACACAGACAGAGATGGAAGTT
 GGAAGAGGGCGAAGGGCTGGCAAGACTGGGGCGCGCTCCCGGAGCGACATCCCGCGTGCAGTGCAGAAGGAGTGCGCCCGGCTACGTGCCTACGCA

GCGAAGAGGAGTGTATCTCGCTGCCGCTGGACGAAAGCAACCCACGCCGAGCCTGAAGCCCGTGACCTGCAGCAGGTGCTGCCCCAGGCGGTGCTGCTGC
CGAGCCGCGGGGTCAAGCGCGAGGGCGAGAGCATGTACCCGACCATGCAGATCATGGTGCCCAAGCGCCGCGCGTGGAGGACGTGCTGGACACCGTGAAAA
TGGATGTGGAGCCCGAGGTCAAGGTGCGCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCTGGGCGTGCAAACCGTGACATTCAGATCCCCACCGACATGGATGTGCG
ACAAAAACCTCGACAGCATCGAGGTGCAAACGACCCCTGGCTCCAGCCTCCACCGTACCGTCTCCACTTCTACCGCCGCCACGGTACCGAGCCTC
CCAGGAGCGAAGATGGGGCGCCGACGCGGTGATGCCAACTACGTGTTGCATCCTTCCATCATCCCGACGCCGGGTACCGCGGCACCCGGTACTACG
CCAGCCGCCGGCGCCAGCCAGCAAACGCCGCCGCGCACCGCCACCCGCCGCGTCTGGCCCCCGCCGCTGCGCCGCGTGACACGCGCGGGGGCGCT
CGCTCGTTCTGCCCACCGTGCGTACCACCCAGCATCCTTTAATcCGTGTGCTGTGATACTGTTGCAGAGAGATGGCTCTCACTTGCCGCTGCGCATCCC
CGTCCCAATTACCGAGGAAGATCCCGCCGAGGAGGAGCATGGCAGGCAGCGGCTGAACCGCCGCCGCGCGGGCCATGCGCAGGCGCTGAGTGGCGG
CTTTCTGCCGCGCTCATCCCCATAATCGCCGCGCCATtGGCACATCCCGGGCATAGCTTCCGTTGCGCTGCAGGCGTGCAGCGCCGTTGATGTGCGAA
TAAAGCCTCTTTAGACTCTGACACACCTGGTCTGTATATTTTTAGAATGGAAGACATCAATTTTGCCTCCCTGGCTCCGCGGCACGGCACGCGCCGTTCA
TGGGCACCTGGAACGAGATCGGCACAGCCAGCTGAACGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTGTCTGGAGCGGGCTTAAAAATTTGCGCTCGACGCTCCGGA
CCTATGGGAACAAGGCTGGAATAGTAGCACGGGGCAGTTGTTGAGGAAAAAGCTCAAAGACCAgAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGACGGGTGGCCTCGG
GCATTAACGGGGTGGTGGACATCGGAACAGGCGGTGCAGCGGAGATAAACAGCGCCTGGACCCGCGACCGCCACGGTGGTGGAGATGGAAGATGCAA
CTCTTCCGCCGCCAAgGGCGAgAAGCGGCCGCGCCGACGCGGAGGAGACGATCTGCAGGTGGACGAGCCGCCCTCGTACGAGGAGCGGTCAAGGCCG
GCATGCCACACGCGCATCATCGCGCGCTGGCCACGGGTGTAATGAAACCGCCACCCTTGACCTGCCCTCCACACCGCGCCCGCTCCACCGAAGGCAA
CTCCGTTGTGACAGCCCCCGGTGGCGACCGCGGTGCCCGCGTCCCGCCCGCGCCAGGCCAGAACTGGCAGAGCACGCTGCACAGTATCGTGGGCC
TGGGAGTGAAAAGTCTGAAGCGCCGCGATGCTATTGAGAGAGAGGAAAGAGGACACTAAAGGGAGAGCTTAACTTGTATGTGCCTTACCGCCAGAGAACGC
GCGAAGATGGCCACCCCTCGATGATGCCGAGTGGGCGTACATGCACATCGCCGGGAGGACGCTCGGAGTACCTGAGCCCGGGTCTGGTGCAGTTTGCC
CGCGCCACCGACAGCTACTTCAGCCTGGGCAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCCCCGACCCACGATGTGACCAGGACCGGTCCAGCGTCTGACGCTG
CGCTTCGTGCCGCTGGATCGCGAGGACACCGTACTCGTACAAGGCGCGCTTCACTCTGGCCGTGGGCGACAACCGGGTGTAGACATGGCCAGCACTTAC
TTTGACATCCGCGCGTCTTGACCGCGGTCCCAGCTTCAAACCTACTCGGCACGGCTACAACAGCTGGCTCCCAAGGTGCCCCAATCCAGTCAG
TGGGAAAAAAGAAAAGCAAGGAACTACTGGAGGAGTGACGAAGAAAAAGATGTCAAAAAACATTTGGTGTGGTGCCACCGCGGAATTAATATAACA
AACCAGGGTCTGTTACTAGGAACTGACGAAACCGCTGAGAATGGCAAAAAGACATTTATGCAGACAAGACTTTCAGCCAGAACCTCAAGTTGGAGAAGAA
AACTGGCAGGAAATGAAGCCTTCTATGGAGGAAGGGCTCTTAAAAAGGACACTAAAATGAAACCATGCTATGGATCTTTGTAGACCTACTAATGAGAAA
GGAGGTGAGGCAAGTTCAAACAGTTAATGAAGGAGAACAACCTAAAGATCTGGATATAGATTTTGCTTACTTTGACGTCCCTGGCGGAAGTCTCCAGCA
GGTGGTAGTGGGAAGAATACAAAGCAGATATAATTTGTACACTGAAAATGTTAATCTTGAAACACCAGACACTCATGTGGTTTACAAGCCAGGAACTTCA
GATAACAGTTGAGAAATCAATCTGGTTGAGCAGTCCATGCCAAACAGACCCAACTACATTGGCTTTAGGGACAACCTTTGTAGGTCTCATGTATTACAACAGC
ACCGGAAATATGGGTGTGCTGGCTGGTCAAGGCTTCTCAGTTGAACGCTGTGGTGCAGTTGCAAGACAGAAACACCGAGTTATCTTACCAGCTATTGCTAGAT
TCTCTGGGTGACAGAACCAGATACTTTAGCATGTGGAACCTGCGGTGGACAGTTACGATCCAGATGTCAGGATCATTGAAAATCACGGTGTGGAAGATGAA
CTTCCAACTATTGCTTCCCATGTAATGGCACTGGAACCAATTCACCTTATCAAGGTGTAAGATTACAAATGGTAATGATGGTGTGTAAGAAAGTGAGTGG
GAGAAAGACGATGCAATTTCTAGACAAAACCAATCTGCAAGGGCAATGTCTACGCCATGGAGATCAACCTGCAGGCCAACCTGTGGAAGAGTTTCTGTAC
TCGAACGTGGCCCTGTACCTGCCGACTCTACAAGTACACGCGGCCAACGTCAAGCTGCCGCCAACCAACACCTACAGTACATGAACGGCCGCGTG
GTAGCCCCcTgCTGGTGGACGCTACATCAACATCGGCGCCGCTGGTCTGTGGACCCATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACACCGCAATGCGGGC
CTGCGCTACCGCTCCATGCTGCTGGGAACGGCCGTACGTGCCCTTCCACATCCAAGTGCCCCAAAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTGCTCCTGCTCCCG
GGCTCTACACCTACGAGTGAACCTCCGCAAGGACGTCAACATGATCTGCAGAGTTCCCTCGGCAACGACCTGCGCGTGCAGCGCGCTCCGTCGCTTC
GACAGCGTCAACCTATACGCCACTTTCTTCCCATGGGCGACAACACCGCTTCAACCTTGAAGCCATGCTGCGCAACGACACCAACGACCACTTCAAC
GACTACCTCTCGGCCGCAACATGCTCTACCCATCCCGGCCAAGGCCACCAACGTGCCATCTCCATCCATCGCGCAACTGGGCGCGCTTCCGCGGTGG
AGTTTACCCGGCTCAAGACCAAGGAAACTCTTCCCTCGGCTCGGTTTCGACCCCTACTTTGTCTACTCGGGCTCCATCCCTACCTCGACGGGACCTTC
TACCTCAACCACACCTTCAAGAAAGTCTCCATCATGTTGCACTCTCGGTGAGTGGCCCGCAACGACCGGTGCTCACGCCAAGCAGTTTCAGATCAAG
CGCAGCGTCAGCGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAATGCAACATGACCAAGGACTGGTTCTCGTCCAGATGCTCTCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGC
TTCCACGTGCCGAGGGTACAAGGACCGCATGTACTCTTCTCCGCAACTTCCAGCCATGAGCAGGAGGTGGTGCATGAGATCAACTACAAGGACTAC
AAGGCCGTACCCCTGCCCTTCCAGCACAATAACTCGGGCTTACCGGTACCTCGCACCCACCATGCGCCAGGGGAGCCCTACCCCGCAACTTCCCTTAC
CCGCTCATCGGTGAGACAGCCGTGCCCTCCGTCACCCAGAAAAAGTTCTCTGCGACAGGGTCATGTGGCGCATCCCcTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATG
GGCGCCCTACCGACCTGGGTGAGAATGCTCTACGCCAATCGGCCACGCGCTCGACATGACCTTCGAGGTGGACCCATGGATGAGCCACCCCTCCTC
TATCTTCTCTCGAAGTTTTCGACGTGGTCAAGTACACAGCCGACCGCGCGTCTCGAGGCGGTCTACCTGCGCACGCCCTTCTCCGCCGCAACGCC
ACCACCTAAGCATGAGCGGCTCCAGCGAACGAGGCTCGCGCCATCGTGCAGACCTGGGTGCGGGCCCTACTTTTGGGCACCCACGACAAGCGCTTCC
CGGGCTTTCTCGCCGGGACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTAAACAGGCGCGCGGAGACCGGAGGCGTGCAGTGGCTCGCTTCCGCTGGAACCCGCGCT
CGCGACCTGCTACATGTTGACCCCTTTGGGTTCTCGGACCGCGGCTCAAGCAGATTTACAGCTTCGAGTACGAGGCCATGCTGCGCCGACGCGCCCTGG
CCTCTCGCCGACCGCTGTCTCAGCCTCGAGCAGTCCACTCAGACCGTGCAGGGGCGGACTCCGCCGCTGCGGACTCTTCTGTTGCATGTTCTTGCATG
CCTTCGTGCACTGGCCGACCGACCCATGGACGGAACCCACCATGAATTTGCTGACGGGGTGCCAAACGGCATGTACAATCGCCACAGGTGCTGCCCA
CCCTCAGGCGCAACCAGGAGAACTCTACCGCTTCTCGCGCGCACTCCCTTACTTTCTGCTCCACCGCGCGCCATCGAACACGCCACCGCTTTTGACA

AAATGAAACAACTGCGTGTATCTCAATAAACAGCACTTTTATTTTACATGCACTGGAGTATATGCAAGTTATTTAAAAGTCGAAGGGGTCTCGCGCTCGTC
 GTTGTGCGCCGCGTGGGGAGGGCCACGTTGCGGTACTGGTACTTGGGTGCCACTTGAACTCGGGGATCACCAGTTTGGGCACTGGGGTCTCGGGGAAGGT
 CTCGCTCCACATGCGCCGGCTCATCTGCAGGGCGCCAGCATGTCCGGGGCGGAGATCTTGAAATCGCAGTTGGGGCCGGTGTCTGCGCGCGCAGTTGCG
 GTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGACTGGGGTACTTACACTAGCCAGCACGCTCTTGTCGCTGATCTGATCCTTGTCCAGATCTCGCGGTT
 GCTCAGGCCGAACGGGGTTCATCTGCACAGCTGGCGTCCAGGAAGGGCAGCTCTGAGGCTTGTGGTTACACTCGCAGTGCACGGGCATCAGCATCATCCC
 CGCGCCGCGTGCATATTCGGGTAGAGGGCTTGACAAAGGCCGCGATCTGTTGAAAGCTTGTGGGCTTGGCCCCCTCGCTGAAAAACAGGCCGAGCT
 CTTCCCGTGAACGTGTTATTTCCACACCCGGCATCTGCACGAGCAGCGCGCTCATGGCTGGTCAGTTGCACCACGCTCCGTCCCCAGCGGTTCTGGGT
 CACCTTAGCCTTGTGGGTGTCTCTTAACGCGCGCTGCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCCACCAGTGGTCTTGTGGATCATCATCGTCCCGTG
 CAGACACTTGAGCTGGCCTTCCACCTCGGTGCAGCCGTGATCCACAGGGCGCAACCGTGCCTCCAGTTCTTGTGCGCAATCCGCTGTGGCTGAAGAT
 GTAACCTTGAACATGCGGCCATGATGGTGCTAAATGCTTTCTGGGTGGTGAAGGTGAGTTGCATCCCGCGGGCTCCTCGTTATCCAGGTCTGGCACAT
 CTTCTGGAAGATCTCGGTCTGCTCGGCATGAGCTTGTAAAGCATCGCGCAGGCCGCTGTGACGCGGTAGCGTTCCATCAGCACGTTTCATGGTATCCATGCC
 CTTCTCCAGGACGAGACAGAGGAGACTCAGAGGGTTGCGTACGTTACAGGACACCGGGGTCGCGGGTCGACGATGCGTTTTCGCTCCTTGCTTCTCT
 CAATAGAACCAGCGGCTGGCTGAATCCCACTCCACGATCAGGCATCTTCTGGGGCATCTCTCGTGGGGTCTACCTTGGTCACATGCTTGGTCTTCT
 GGCTTGTCTTTTGGAGGGTGTCCACGGGAGCAGTCTCTCGGAAGACCGGAGCCACCCGCTGATACTTTCGGCGCTTGGTGGGAGAGGAGG
 TGGCGCGAGGGGCTCTCTCTGCTCCGGCGGATAGCGCGCCAGCCGTGGCCCCGGGGCGAGTGGCTCTCGGCCATGAACCGGCGACGCTCTGACT
 GCCGCGGCCATTGTTTCTAGGGGAAGATGGAGGAGCAGCGCGTAAGCAGGAGCAGGAGGAGGACTTAACCAACACGAGCAACCAAAATCGAGCAGGA
 CCTGGGCTTGAAGAGCCGGCTCGTCTAGAACCCACAGGATGAACAGGAGCAGGAGCAAGACGAGGCCAGGAGGAGACCGAGCTGGGCTCGAGCATGG
 CTACCTGGGAGGAGGAGGATGTGCTGCTGAAACCTGCAGCGCCAGTCCCTCATCTCCGGGACGCCCTGGCCGACCGGAGCAAAACCCCTCAGCGT
 CGAGGAGCTGTGTCGGGCTACGAGCTCAACCTCTTCTCGCGCGCGTACCCCCAAACGCCAGCCCAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCAACTT
 CTATCCCGTCTTTGCGGTCCCCGAAGCCCTCGCCACCTATCACATCTTTTCAAGAACCAAAAGATCCCCGTCTCTGCGCGCAACCGCACAGCGCGA
 CGCGCTCTCGCTTGGGGCCCGCGCGCATACCTGATATCGCTTCCCTGGAAGAGGTGCCAAGATCTTGAAGGGCTCGGTGCGGACGAGACGCGCGC
 GCGAACGCTCTGAAGAAACAGCAGAGGAAGAGGGTCACACTAGCGCCCTGGTAGAGTTGGAAGGCGACAACGCCAGGCTGGCCGTGCTCAAGCGCAGCGT
 CGAGCTtACCCACTTCGCTACCCCGCGCTAACCTCCCGCCCAAGGTATGCGTCGCATCATGGATCAGCTCATATGCCCCACATCGAGGCCCTCGATGA
 AAGTCAGGAGCAGCGCCCCGAGGACGCCCGCGCGGGTGGTCAGCGACGAGATGCTCGCGCGTGGCTCGGGACCCgCGACCCCAAGGCTTTGGAACAGCGCG
 CAAaCTCATGCTGGCGGTGCTCTGGTcACCTtGAGTcGAATGCATGCGCGCTTtTTCAGCGACCCGAGACCTGCGCAAGGTGAGGAGACCTTGCA
 CTACACTTTCAGgCAGGTTTCGTCAGGCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCTGGTCTCTGCTGGGGATCCTGCACGAGAACCGCT
 GGGcCAGACCGTGTCCACTCTACCTGAAGGGCGAGGCGCGGGGACTATGTCCGCGACTGCGTCTTTCTcTTTCTcTGCCACACATGGCAAGcGCCAT
 GGGCGTGTGGCAgCAGTGTCTCGAGGACgAACCTaAAGGAGCTGGACAAGCTTCTGTAGAAAcCTTAAAAAGCTGTGGACGGGCTTCGACGAGCGCAC
 CGTTCGCTCGGACCTGGCCGAGATCGTcTTCCCGAGCGCTGAGaCAGACGCTGAAAGCGGGTGGCCGACTTCATGAGCCAGAGCATGTTGCAAACTA
 CCGCACTTTCACTTtGAGCGATcAGGcATcCTGCCCGCCACCTGCAACGCcTTCCCTCCGACTTTGTaCCGCTGAGCTACCGGAGTGTCGCCCGCGCT
 GTGGAGCCACTGCTACCTCTTGAGCTGGCCAACTACATCGCCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTGAGCGGCGAGGGGCTGCTCGAGTGCCACTGtCG
 CTGCAACCTGTGCTCCCCGAtCGTCCCTGGTCTGCAACCCCAAGTcCTgAGCGAGACCCAGGTCATCGGTACCTTcGAGCTGAAGGTCCGAGGAGTC
 CACCGTCCGCTGAAACTCAGCCGGGGTTGTGACTTCCGCGTACCTGCGCAAAATTTGTACCCGAaGACTACCACGCCCCAtGAGATAAAGTTCTTtGAGGA
 CCAATCGGTCCGAGCAGCGGATCTACGGCCTGCGTCATACCCAGGGCGGtATCTCGCCCAATTGCACGCCATCCAAAAATCCCGCAAGAGTTTCT
 TCTGAAAAAGGTAGAGGGTCTACCTGGACCCCAAGAGCGGCGAgGTGCTCAACCCGGTCTCCCCAGCATGCCGAGGAAGAAGCAGGAGCCGTAGTGG
 AGGAGATGGAAGAAGATGGACAGCCAGGAGGAGGACGAATGGGAGGAGGAGCAGAGGAGGAAGAATTGGAAGAGGTGGAAGAGGAGCAGCAACAG
 AGCAGCCGTCGCCGACCATCCGCGCGGAGCCCGCGGTCACGGATACAACCTCCGCTCCGGtCAAGCCTCCTCGTAGATGGGATCaAGTGAAGGGTG
 ACGGTAAGCAGCAGCGGAGGGTACCGATCATGGAGGGCCACAAAGCCGATCATCGCTGCTTGAAGACTGCGGGGGAACATCGCTTTCGCCCGCC
 GCTACCTGCTCTTCCACCGGGGTgAACATCCCCCGCAACGTGTTGCATTACTACCGTACCTTACAGCTAAGAAAAAGCAAGTcAAAGGAGTCGCCGA
 GGAGGAGgagGaggCCTGAGGATCGCGGCGAACGAGCCCTTGACCACAGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTCCCCTCTTTATGCCATTTTTCAGCAGAGT
 CGAGGTCAGCAGCAAGAGCTCAAAGTAAAAAACCGTCTCTGCGCTCGCTACCCGAGTTGCTTGTACCACAAAAACGAAGATCAGCTGCAGCGCACTCTC
 GAAGACGCCGAGGCTCTGTTCCACAAGTACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTAAGGCGCGCCACCCGGAAGGCGGGAATTACCTCATCGCCACCATG
 AGCAAGGAGATTCCACCCCTTACATGTGGAGCTATCAGCCCCAAATGGGCTGGCCGCGGGCGCTCCAGGACTACTCCACCCGATGAACCTGGCTCAGT
 GCCGCCCCCTCGATGATCTACGGGTCAACGGGTCCGAGTATCGAAACAGATATTGTTGGAGCAGGCGCGGTACCTCCACGCCAGGGCAAGGCTC
 AACCCGCTAATTGGCCCTCCACCTGGTGTATCAGGAAATCCCGGGCGGACTACCGTACTACTTCCGCGTGACGCACTGGCCGAAGTCCGATGACTAAC
 TCAGGTGTCAGCTGGCCGGCGGCTTCCCGTGCCGCTCCGCCACAATCGGTATAAAAAACCTGGTGATCCGAGGAGAGGACACAGCTCAACGAC
 GAGTTGGTGAGCTCTTCGATCGGTCTGCGACCGGAGGAGTGTCCAAGTACGCGGAGCGGGAGATCCTCTTCACTCCCAACAGGCTACCTGACCTTG
 CAGAGCAGCTCTTCGGAGCTCGCTCCGGAGGCATCGAAACCTCCAGTTTGTGGAGGAGTTGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGATCGCCA
 GGCCTTACCCGACGAGTTTATACCGAACTTCGACGAGTGAGAGAAGCGGTGGACGGCTACGACTGAATGTCCATGGTACTCGGTGAGCTCGCTCGG
 TTGAGGCATCTGGACACTGCGCGCGCTGCGTCTTCCCGGGGAGAGTGGGACTCATCTACTTTGAGTTTCCGAGGAGCACCCCAACGGCCCTGCA
 CACGAGTGCGGATACCGTAGAGGGACACCGAGTCTACCTGGTCAAGTTCTTACCCAGCAACCTTCTGGTTCGAGCGGGACCGGGCGCCACCA

TACACGCTACTGCATCTGTCCAACCCGAAGTTGCATGAGAATTTTGTGTACTCTTTGTGGTGAGTTTAATAAAAGCTAAACTCTTGAATACTCTGG
ACCTTGTGTCGTCGCAACTCAACGAGACCGTCTACCTCACCAACCAGACTGAGGTAAGTACCTGCAGACCACACAAGACCTATATCATCTGGTTCTTCGA
GAACACCTCATTTGCAGTCTCCAACACTCACTGCAct agt CCATGAACTGATGTTGATTAAGAGCCCAAAACCAATCAGCCCTTCCCCATTTCCCATC
CCCCAATTACTCATAAAAAATAAATCATTGGAATTAATCATTCAATAAAGATCACTTACTTGAAATCTGAAAGTATGTCTCTGGTGTAGTTGTTGAGCAGCA
CCTCGGTACCTCTCTCCAGCTCTGGTACTCCAGTCCCCGGCGGGCGGAAGTCTCTCCACACCTTGAAAGGGATGTCAAATTCCTGGTCCACAATTTTCA
TTGTCTTCCCTCTCAGATGGCAAAGAGGCTCCGGGTGGAAGATGACTTCAACCCCGTCTACCCCTATGGCTACGCGCGGAATCAGAATATCCCTTCTCTAC
TCCCCCTTTGTCTCTCTCCGATGGATTCAAAAACTTCCCCCTGGGGTCTGTCACTTAACTGGCTGATCCAATCACCATCAACAATGGGGATGTCTCACT
TAAGGTGGGAGGGGACTTGCTGTAGAGCAACAGACTGGTAACCTAAGCGTAAACCTGATGCACCTTGCAAGTTGCAAGTGATAAGCTACAGCTTGCTCT
GGCTCTCCATTGAGGTCAGAGATGGAAGCTTGCTTTAAAGGCAGGTAATGGATTAAAGTACTAGATAATCCATTACTGGATTGACTGGATTATTGAA
TACACTTGTGGTATTAAGTGAAGGGGAATAGGAACGAGGAATTAAGGATGACGATGGTGAACAAACAAAGGAGTCGGCTTGGTGTAAAGACTTGGAGA
TGACGGCGGGCTGACATTTGATAAAAAAGGGTGATTAGTAGCCTGGAATAAAAAAGATGACAGGCGCACCTGTGGACAACCCCTGACACATCTCCAAATG
CAAAATGAGTACAGAAAAGGATTCTAAACTTACGTTGACACTTACAAAGTGGAAGTCAGGTTCTGGGAAATGTATCTTTACTTGCAGTTACAGGTGAATA
TCATCAAATGACTGCTACTACAAAGAAGGATGTAAGGATATCTTTACTATTTGATGAGAATGGAATCTATTACCATCTTCGTCCCTTAGCAAAGATTATTG
GAATTACAGAAGTATGATTCTATTGTATCTCAAAAATATAATAATGCAGTTCCATTATGCCAAACCTGACAGCTTATCCAAAACCAAGCGCTCAAAATGC
AAAAAATATTCAAGAACTAAATCATAAGTAATGTCTACTTAGGTGCTCTTACCTACCAACCTGTAATTATCACTATTGCATTAAATCAGGAACTGAAAA
TGGATGTGCTTATTCTATAACATTTACCTTCACTTGGCAAAAAGACTATTCTGCCAACAGTTTGATGTTACATCTTTTACCTTCTCATATCTTACCCAAGA
GAACAAAGACAAAGACTAATAAAATGTTTTGAAGTAAATTTATGAATCTTTATTTATTTTACACAGCACGGGTAGTCAGTTTCCCACCACCAGCCATTT
cacagt gtaaacAGTCCTTTCTCCCCGGCTGGCCTTAAAAAGCATCATATATGGGTAAACAGACATATTCTTAGGTGTATATTCCACACGGTTTCTGTCTG
AGCCAAACGCTCATCAGTGATATTAATAAACTCCCCGGGAGCTCACTTAAGTTCATGTCTGTCCAGCTGTGAGCCACAGGCTGCTGTCCAACCTTGGCG
TTGCTTAACGGCGGCGAAGGAGAAGTCCACGCCTACATGGGGTAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGTGTCAGCAGCGCGGAATAAA
CTGCTGCCGCGCGCTCCGTCTGCAGGAATACACATGGCAGTGGTCTCTCAGCGATGATTCGCACCGCCCGCAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGC
ACAGCAGCGCACCTGATCTCACTTAAATCAGCACAGTAAGTGCAGCACAGCACCAATATTGTTCAAAATCCACAGTGCAAGGCGCTGTATCCAAAGCT
CATGGCGGGGACCACAGAACCCAGTGGCCATCATACCACAAGCGCAGGTAGATTAAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTT
TGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCATATAAACTCTGATTAAACATGGCGCCATCCACCACCATCTAAACCAGTGGCCAAAACCTGCCCGCC
GGCTATACACTGCAGGGAACCGGAGTGAACAATGACAGTGGAGAGCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTGGCACA
ACACAGGCACAGTGCATACACTTCTCAGGATTACAAGCTCTCCCGGTTAGAACCATATCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCAC
ACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTTACATTGGGCGAGCAGCGGATGATCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGT
CTCAAAAGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGGCGCGAGACAACCGAGATCGTGTGGTGTGTCATGCCAAATGGAACGCCGAGCTAGTCAT
TGAAATGGATTCTCTTGGTACCTTGTCTGACTTCTGCCAGCAGAAAGTGGCTGGGAACAGCAGATACCTTTCTCTGTGCTCTTCCGCTGTGACGCT
CAGTCATCCAATGAAGTACAGCCATTTCCGAGGTTCTCCAGCAGCTCCTGTGCATCTGATGAAACAAAAGTCCCGTCGATGCGGATTCCCTTAAACAT
CAGCCAGGACATTGTAGGCCATCCCAATCCAGTTAATGCATCCTGATCTATCATGAAGAGGAGGTGGGGGAAGAACTGGAAGAACCATTTTATTCCAAGCG
GTCTCGAAGGACGATAAAGTGCAAGTACGACGGTGACAGGTTCCCGCGCGTGTGCTGGTGGAACAGACAGCCAGGTCAAACCCACTCTATTTTCAAG
GTGCTGACTGTGGCTTCGAGCAGTGGCTCTACGCGTACATCCAGCATAAGAATCACATTAAGGCTGGACCTCCATCGATTTCATCAATCATCAGGTTACA
CTCATTCACCATCCCCAGGTAATTTCTATTTTCCAGCCTTGGATTATTTCTACAAATTGTTGGTGTAAGTCCACTCCGCACATGTGGAAGGTTCCACAG
CGCCCCCTCACTTTTCAATCAGGCAGACCTTCATATTAGAAACAGATCCTGCTGTCCACCCTGCAGCGTGTTCAAAACAACAAGATTCAATGAGGTT
CTGCCCTCTGCCCTCAGCTCAGCTCTCAGCGTCAGCTGCAAAAAGTCACTCAAGTCTCAGCCACTACAGCTGACAATTACAGGCCAGGGCTAAGCGTGGGA
CTGGCAAGCGTGAGTGAGTACTTTAATGCTCCAAAGCTAGCACCCAAAACTGCATGCTGGAATAAGCTCTCTTTGTGTACCGGTGATGCCTTCCAATAGG
TGAGTGATAAAGCGAGGTAGTTTTTCTTTAATCATTGAGTAATAGAAAAGTCTCTAAATAAGTCACTAGGACCCAGGAACCAATGTGGTAGCTGACA
GCGTGTGCTCAAGCATGGTTAGTAGAGATGAGAGTCTGAAAAACAGAAAGCATGCACTAAACCAGAGTTGCCAGTCTCACTGAAGGAAAAATCACTCTCTC
CAGCAGCAAAGTGCCACTGGGTGGCCCTCTCGGACATACAAAAATCGATCCGTGTGGTTAAAGAGCAGCACAGTTAGCTCTGTCTTCTCCAGCAAAGAT
CACATCGGACTGGGTTAGTATGCCCCTGGAATGGTAGTCATTCAAGGCCATAAATCTGCCTTGGTAGCCATTAGGAATCAGCAGCTCACTCTCAAGTGAAC
CAAAACCACCCCATGCGGAGGAATGTGGAAGATTCTGGGCAAAAAAGGTATATCTATTGTAGTCCCTTCTGGACGGGAGCAATCCCTCCAGGGCTATC
TATGAAAGCATAACAGAGATTACGCCATAGCTCAGCCCGTTACCAGTAGACAGAGACAGCAGTACAAGCGCAACAGCAGCGACTGACTACCCACTGAC
CCAGCTCCCTATTTAAAGGCACCTTACACTGACGTAATGACCAAGGTCTAAAAACCCCGCCAAAAAACACACAGCCCTGGGTGTTTTTCGCGAAAAACAC
TTCCGCGTTCTCACTTCCCTCGTATCGATTTCTGTACTCAACTTCCGGGTTCACCGTTACGTCACCTTCTGCCCTTACATGTAAGTACAGCGTAGGGCGCCAT
CTTGCCACGTCACAAATGGCTTCCATGTCCGGCCACGCTCCGCGGCGACCGTTAGCGGTGCGTGTGACGTCATTTGCATCACCCTTCTCGTCCAATCA
GCGTTGGCTCCGCCCCAAAACCGTTAAAAATCAAAAGCTCATTGTCATATTAACCTTTTGTGTTACTTTGTGGGTATATTATTGATGATGat t t a a t at TAT
GCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAAATACGCATCAGGCGCTCTTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGTGTGCGTGGTGGTTCGGCTGCG
GCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAG
GAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGTGCGGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGAC
AGGACTATAAAGATACAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCTGTTCGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTC

GGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCAGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCC
CGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGC
GAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTAC
CTTCGGAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGG
ATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAACTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTT
CACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACC
TATCTCAGCGATCTGTCTATTTCTGTTCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAAAGTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGC
AATGATACCGCAGACCCACGCTCACCAGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCCGC
CTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTGCAGGCATCGTGGTGTG
ACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGTCCGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGG
TCCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATCTCTTACTGTATGCCATCCGTAAGATGCTT
TTCTGTGACTGGTGAAGTACTCAACCAAGTCAATCTGAGAATAGTGTATGCGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGCGCTCAACACGGGATAATACCGGCCACA
TAGCAGAACTTTAAAGTGTCTCATCTTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTGATGTAACCCACTCG
TGCACCCAAGTATCTTACGATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACG
GAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATGAAGCATTATCAGGGTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTGAATGTATTTAGAAAAA
TAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCAC
GAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTGat t t a a a t

[1526]

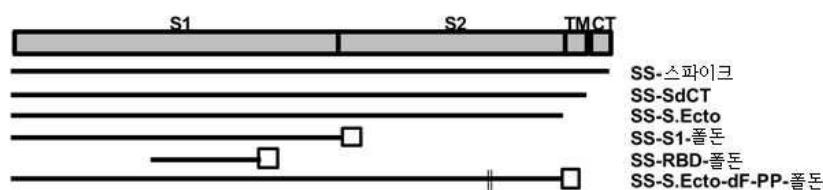
> 2x TO 포함 CMVdel134; SEQ ID NO: 219

[1527]

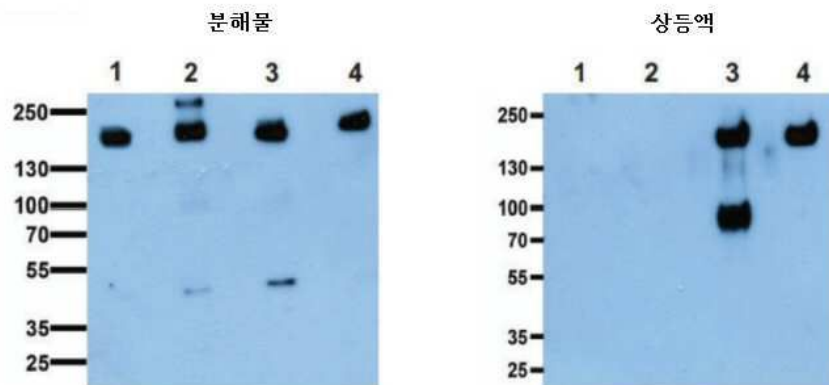
GTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATG
GCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGG
TGGAGTATTTACGGTAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGC
ATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCA
ATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAAGTACGCGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAA
AATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAATGGGCGTAGGCGGTGACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCC
CTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTGGACCTCCATAGAAGACACCGGGACC
GATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAA

도면

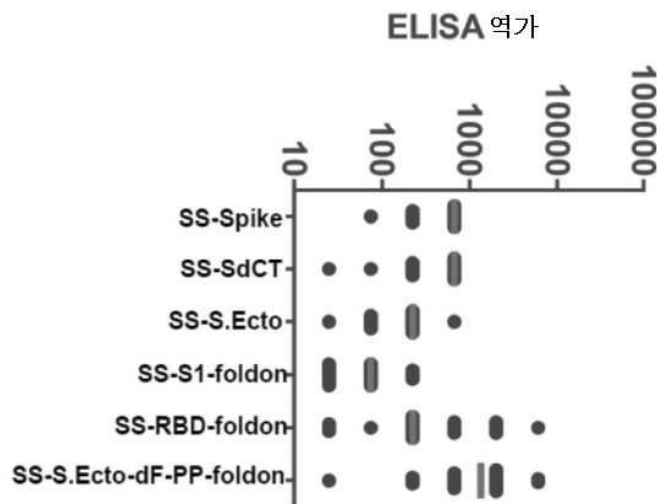
도면1



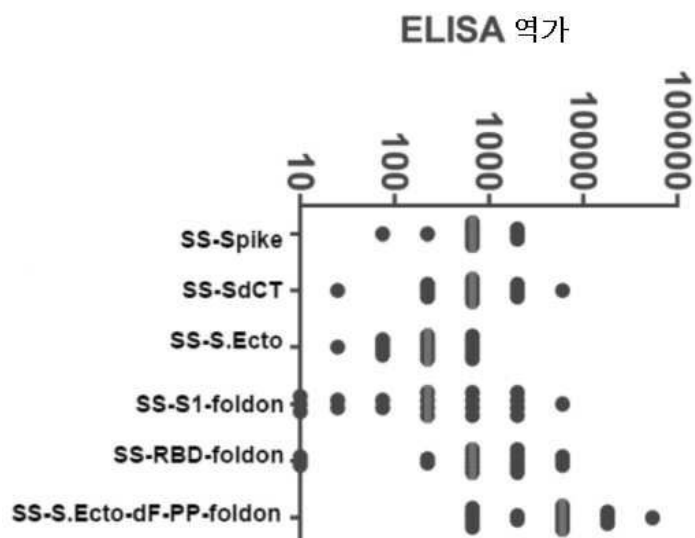
도면2



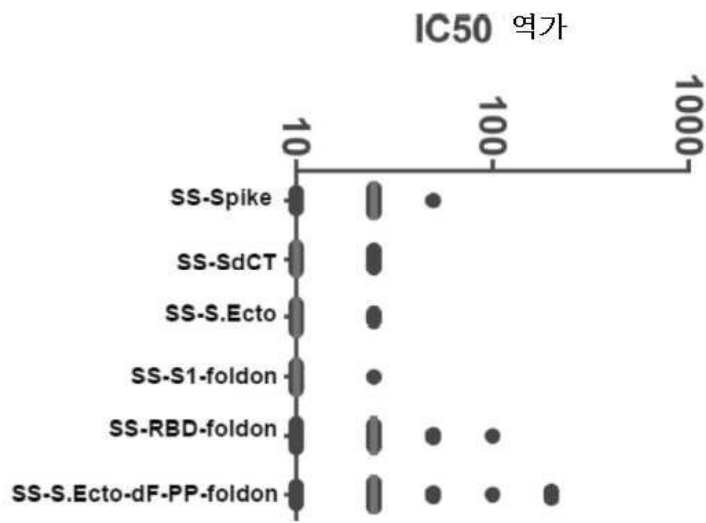
도면3



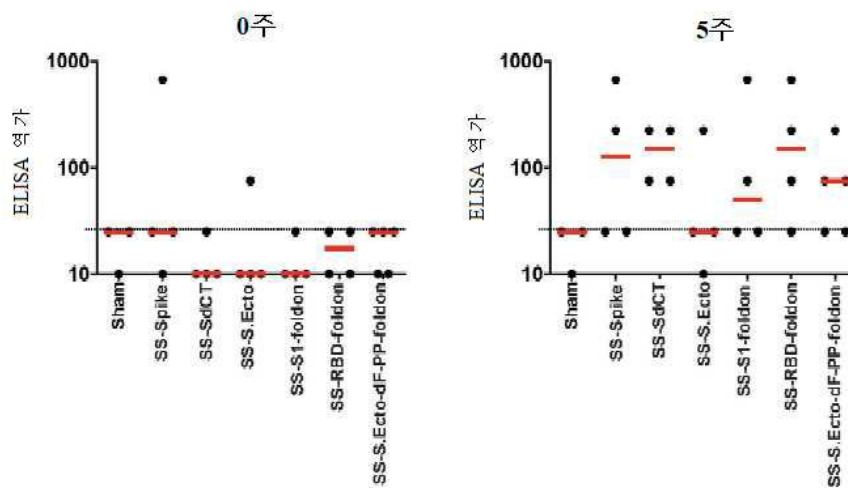
도면4



도면5

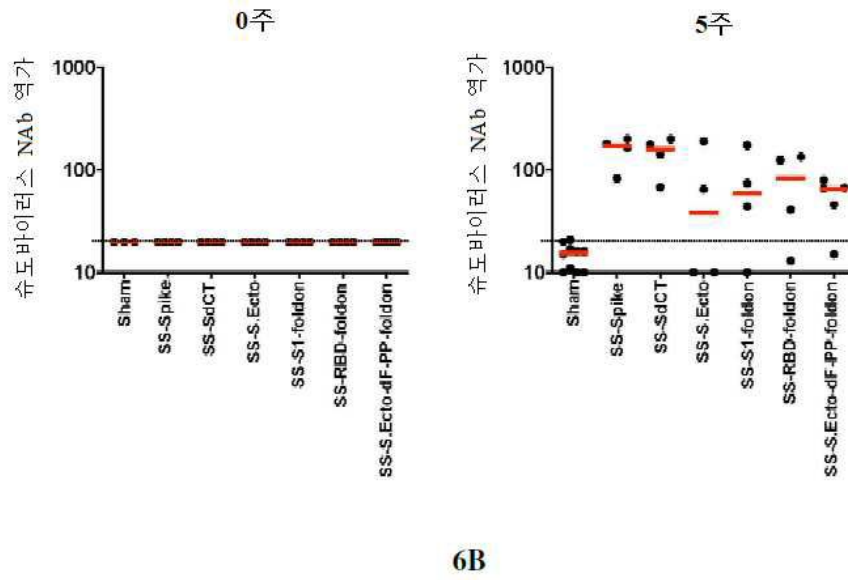


도면6a

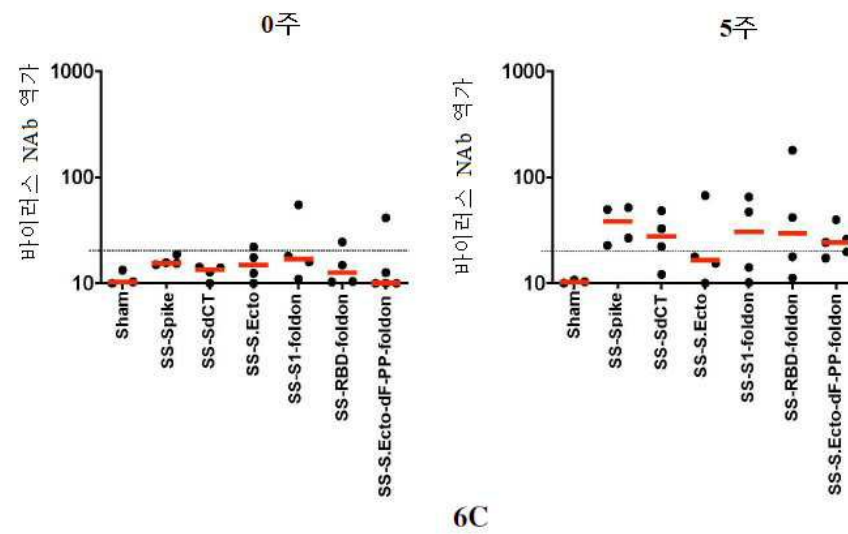


6A

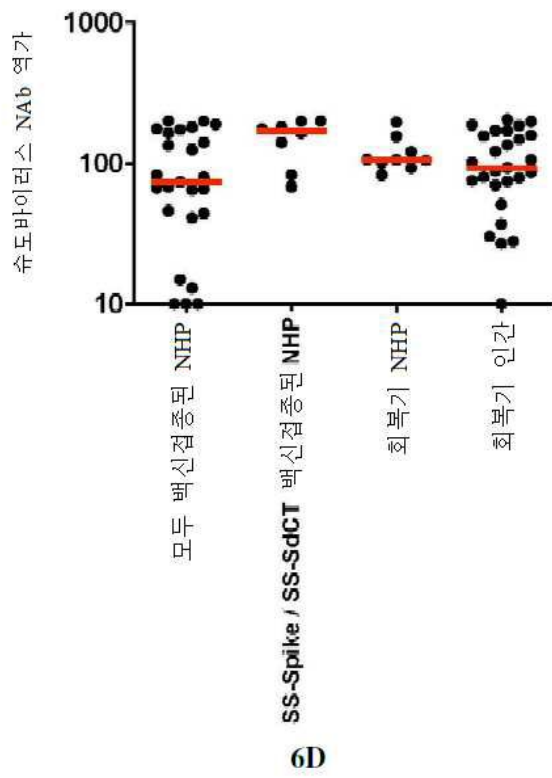
도면6b



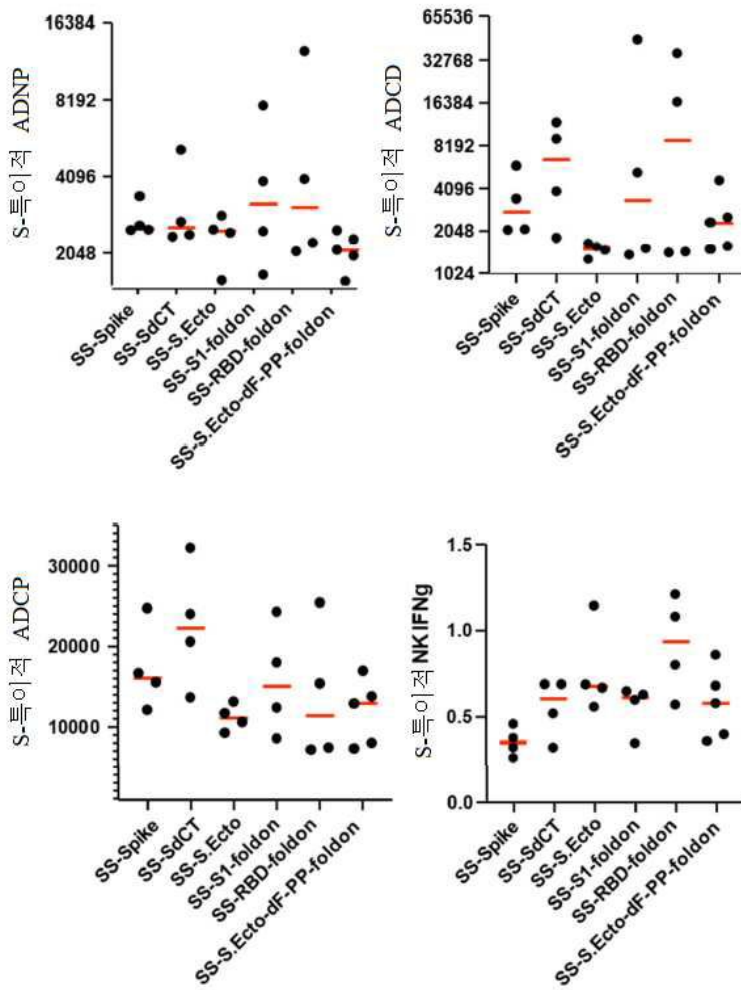
도면6c



도면6d

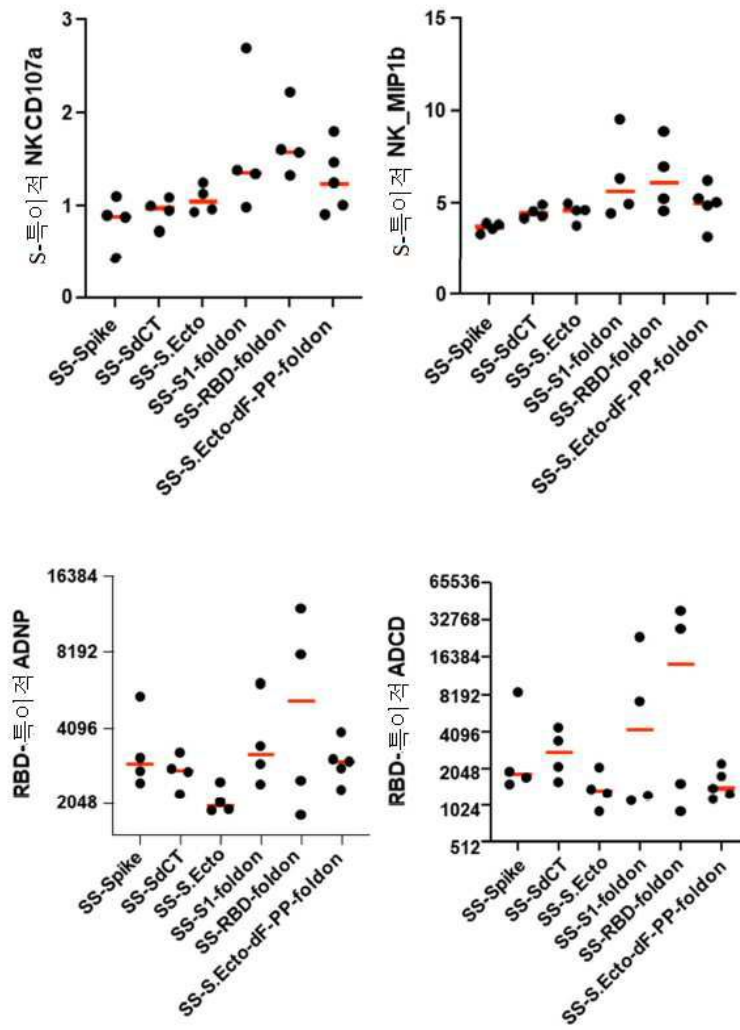


도면6e



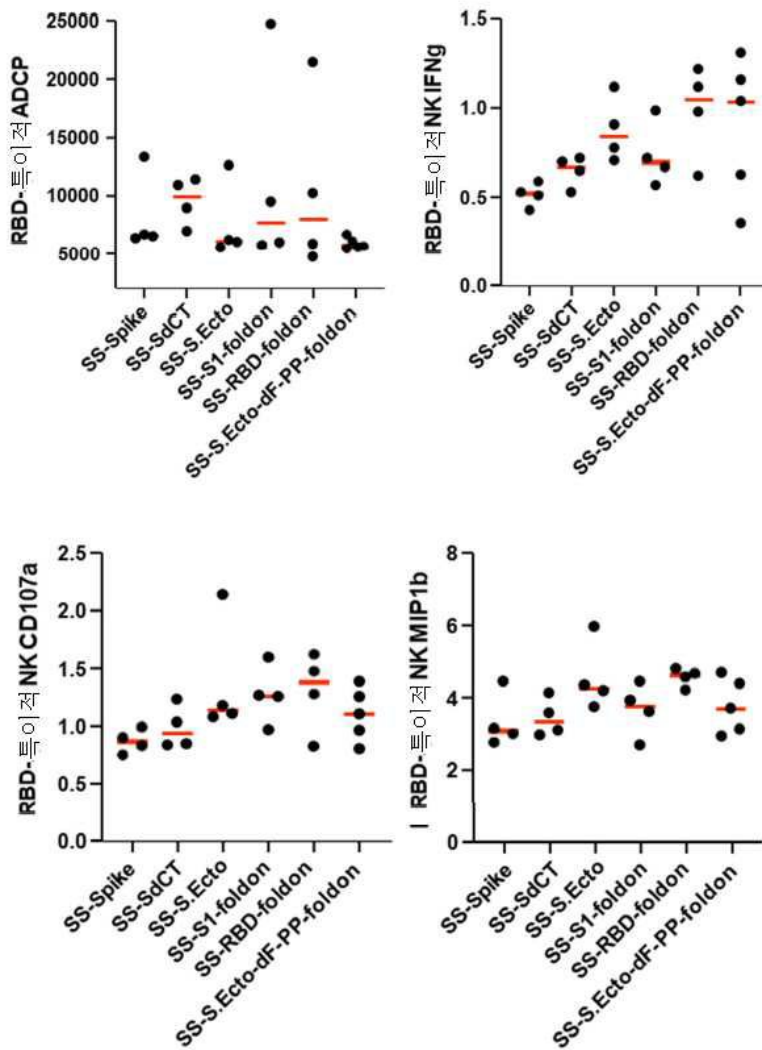
6E

도면6f



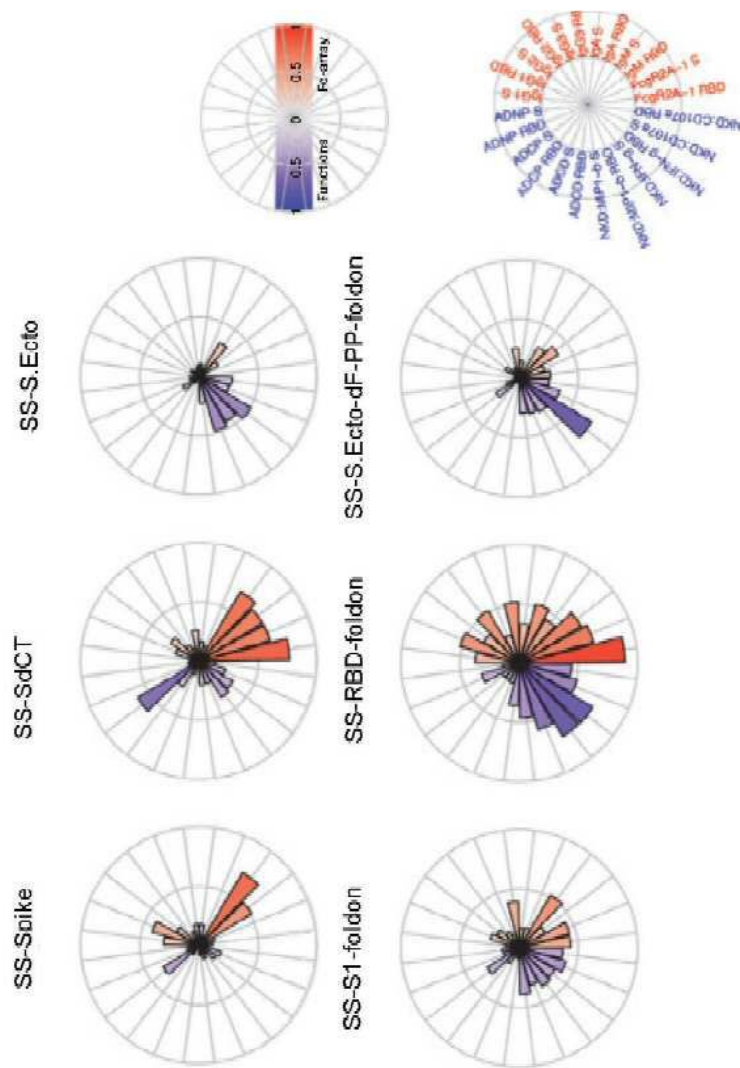
6E—계속

도면6g



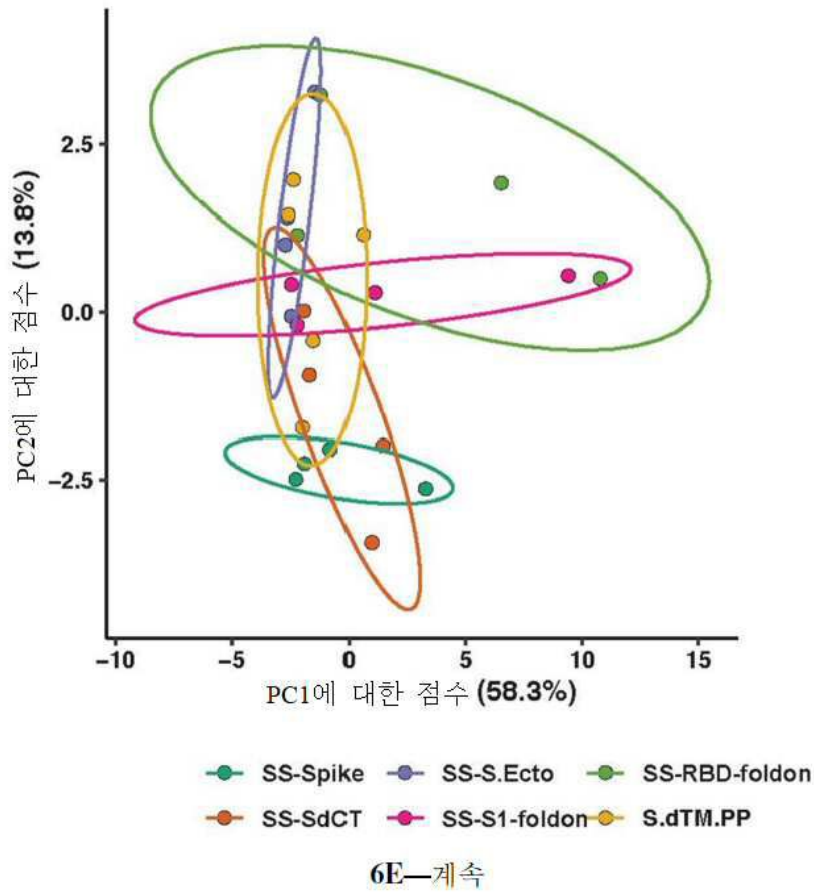
6E—계속

도면6h

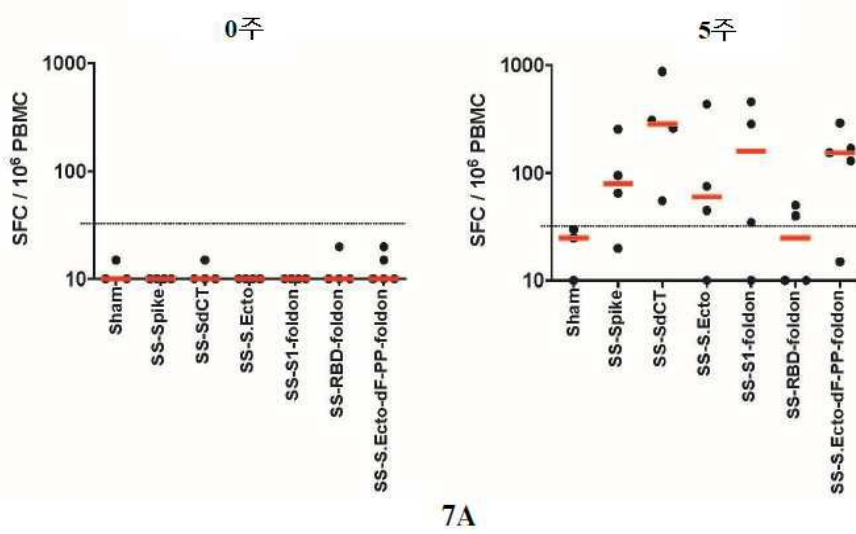


6E—계속

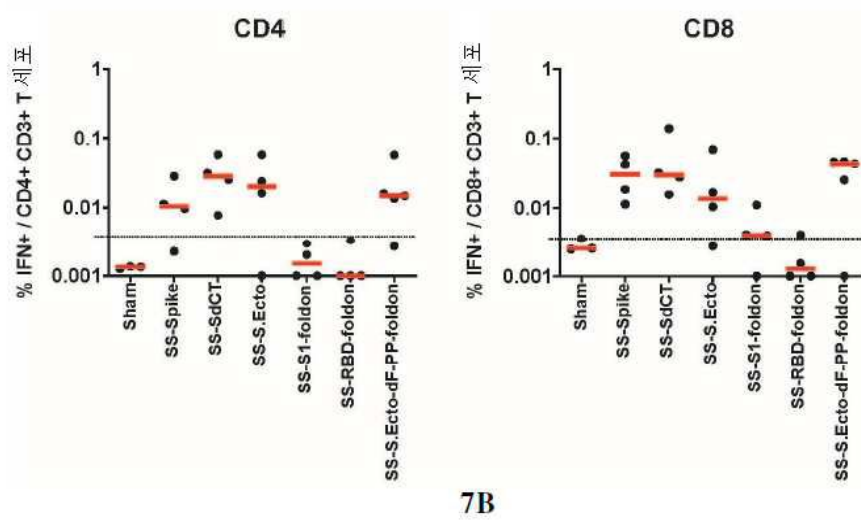
도면6i



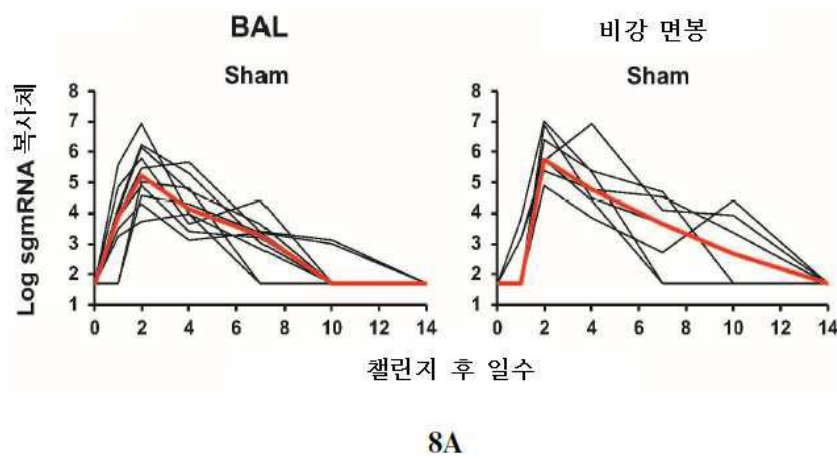
도면7a



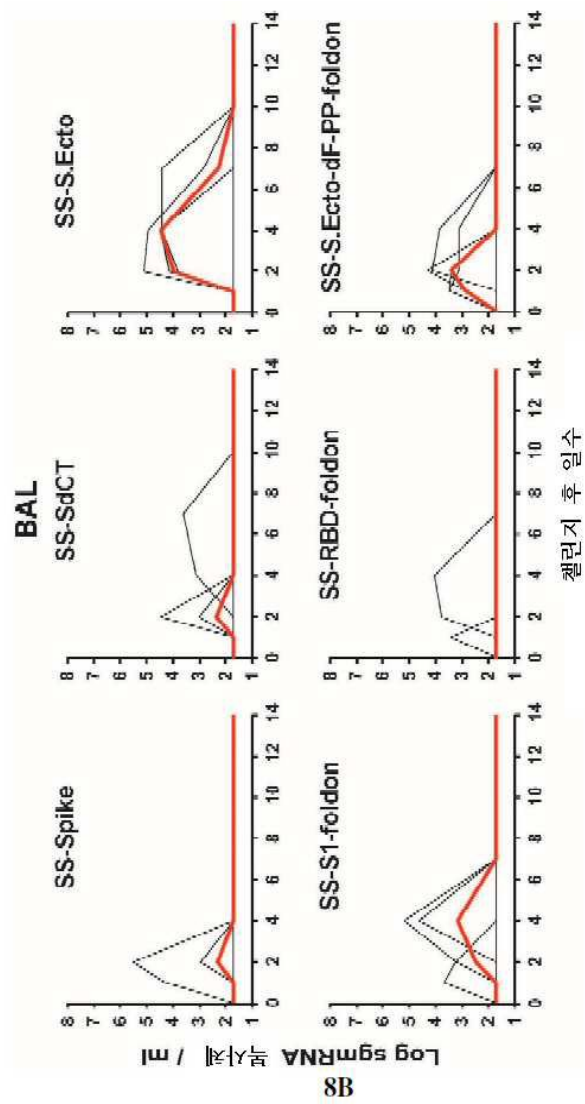
도면7b



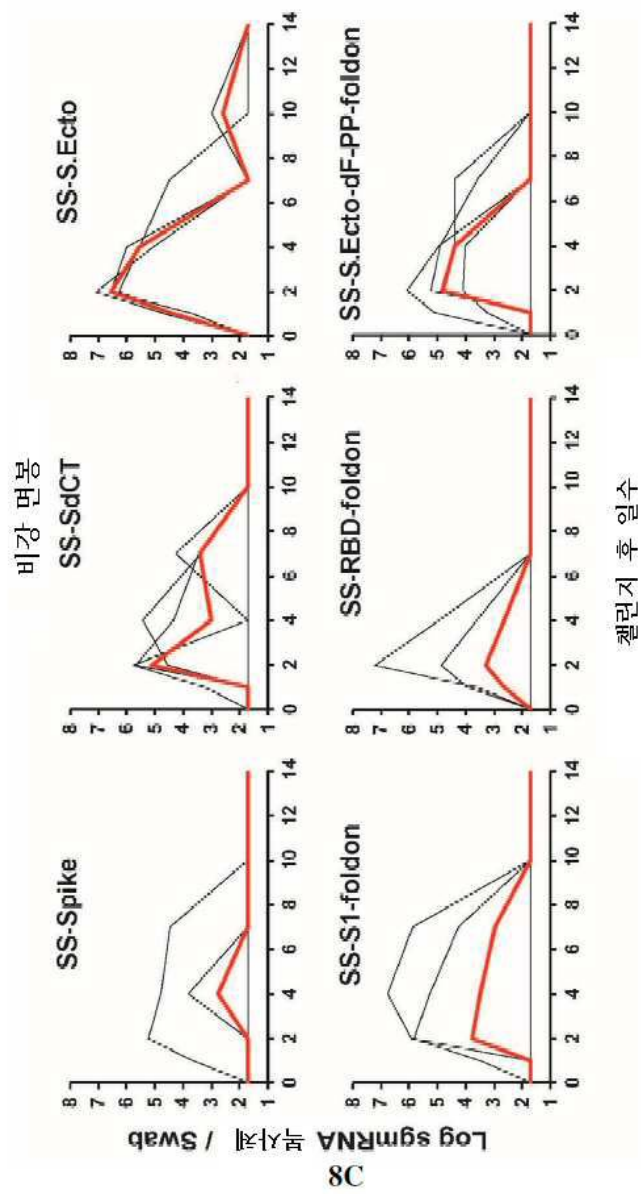
도면8a



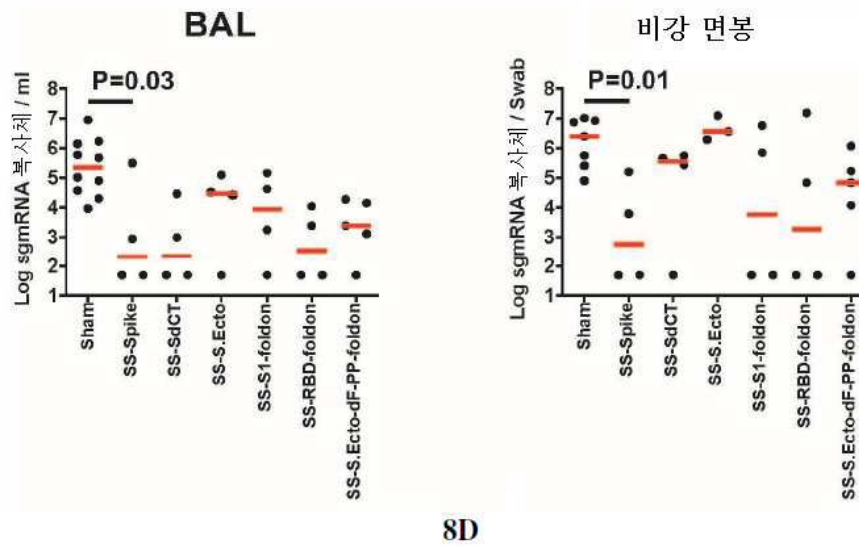
도면8b



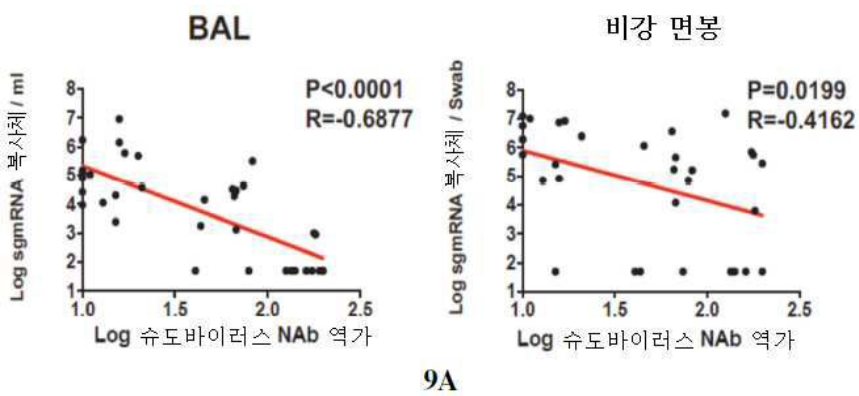
도면8c



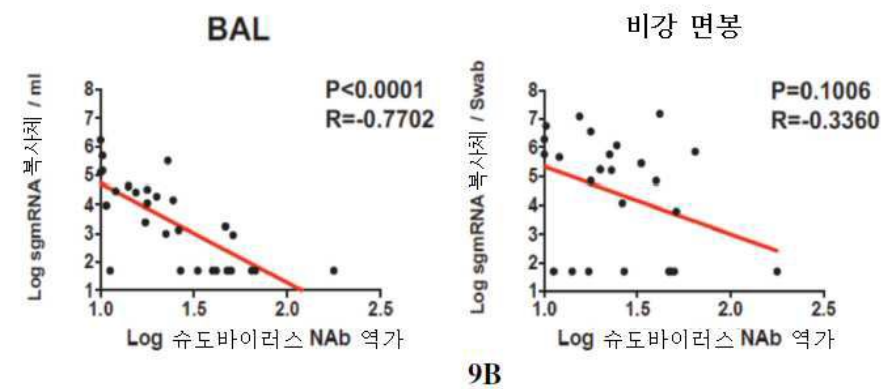
도면8d



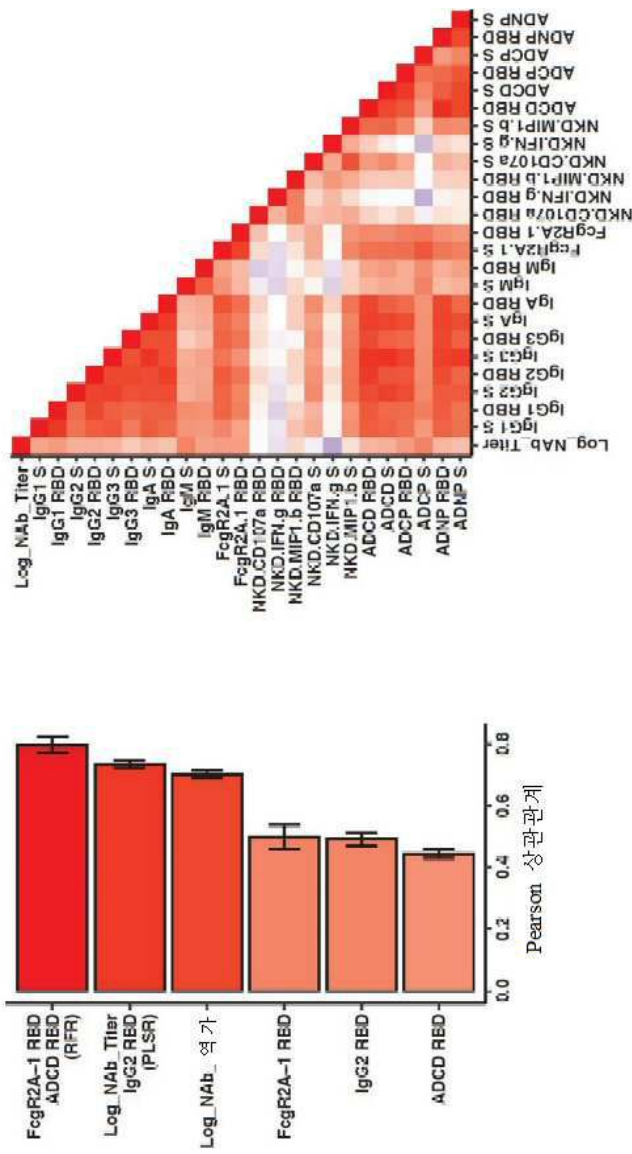
도면9a



도면9b

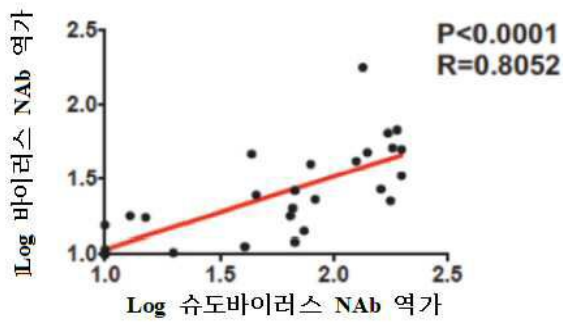


도면9d

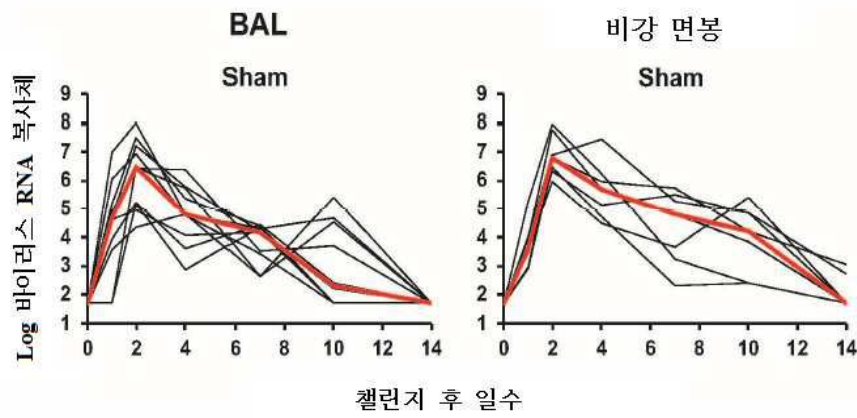


9C—계속

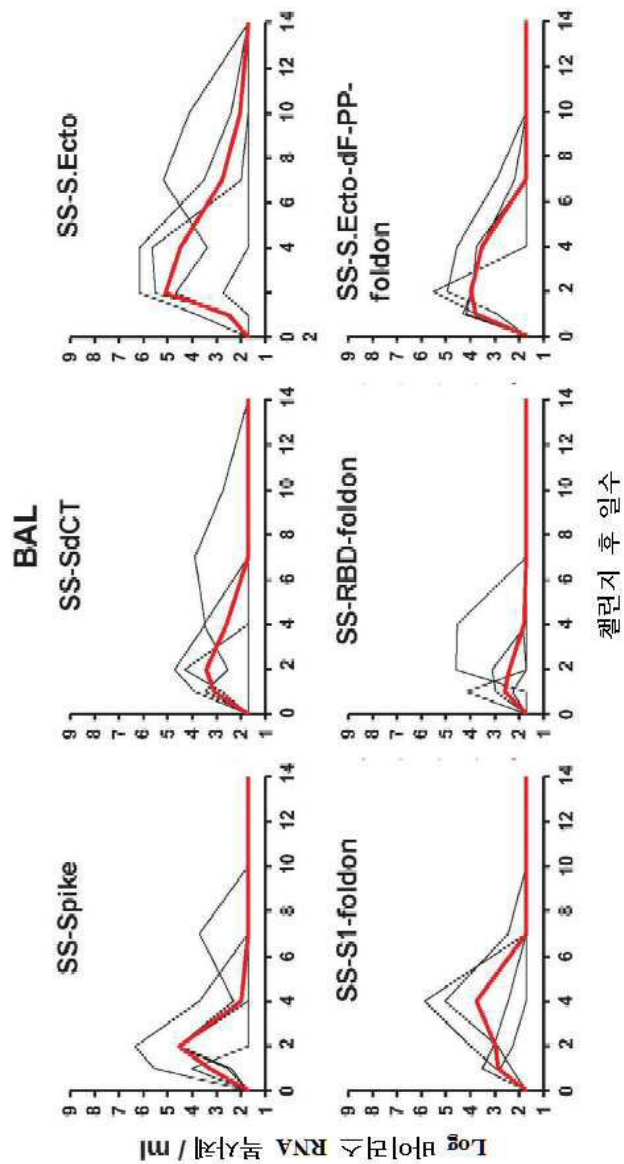
도면10



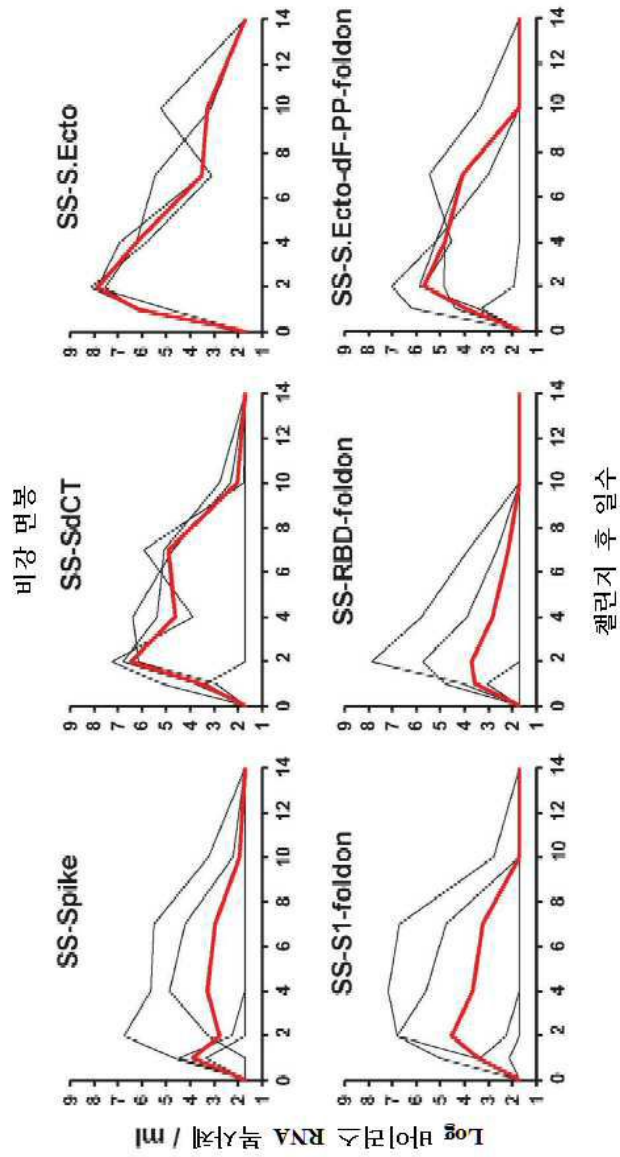
도면11



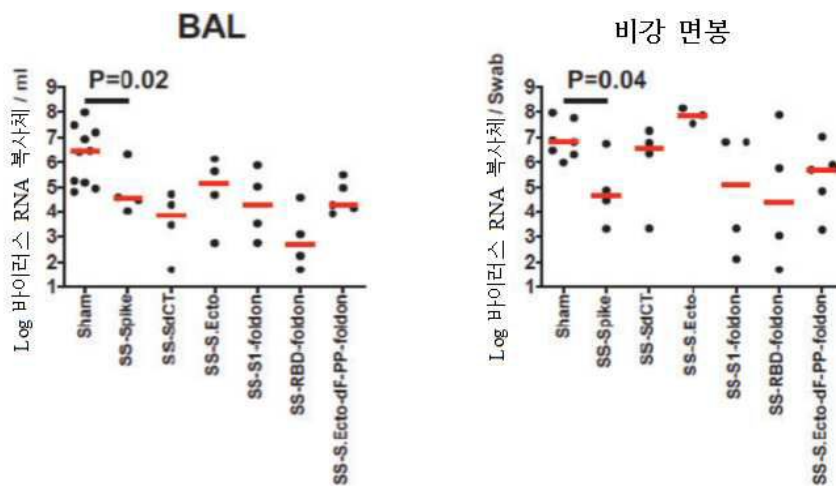
도면12



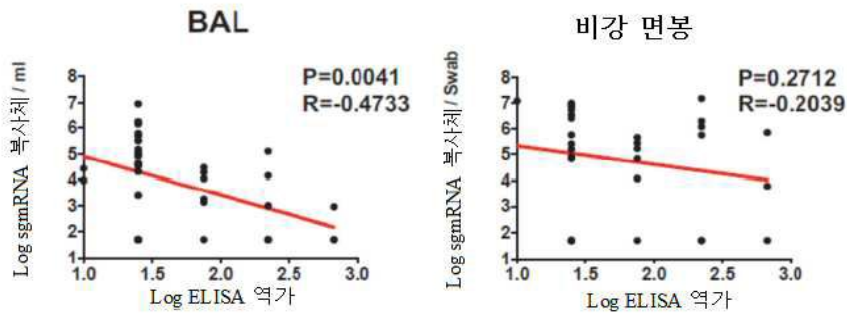
도면13



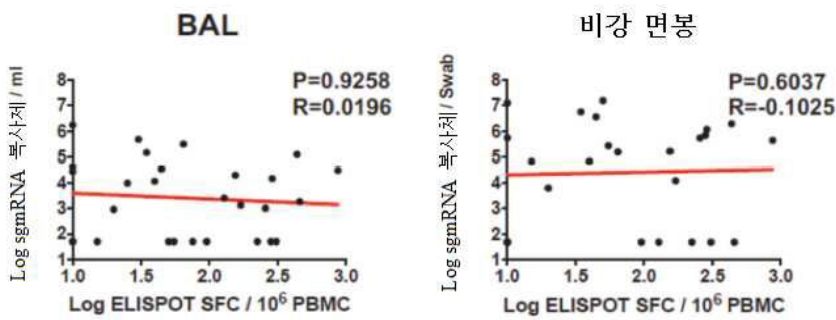
도면14



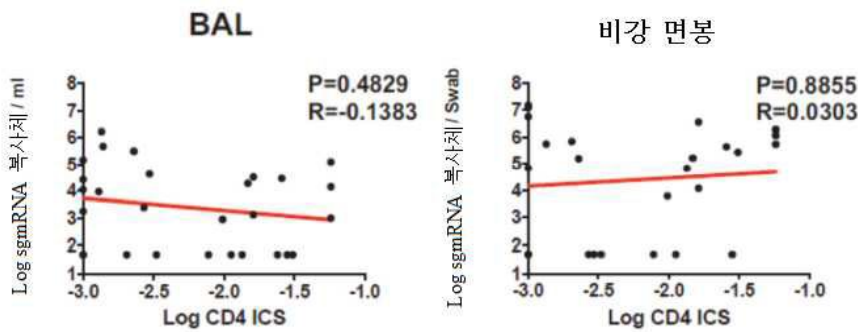
도면15



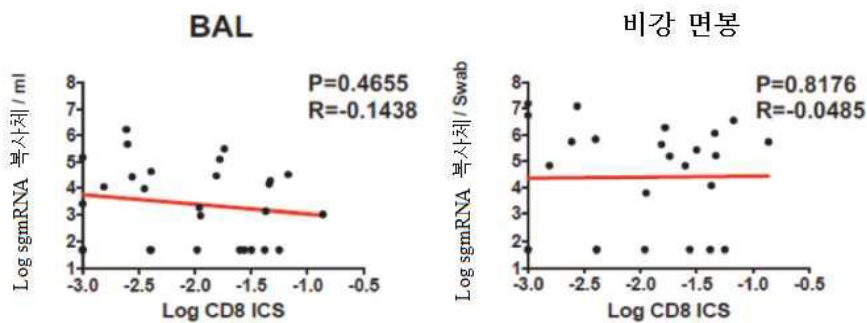
도면16



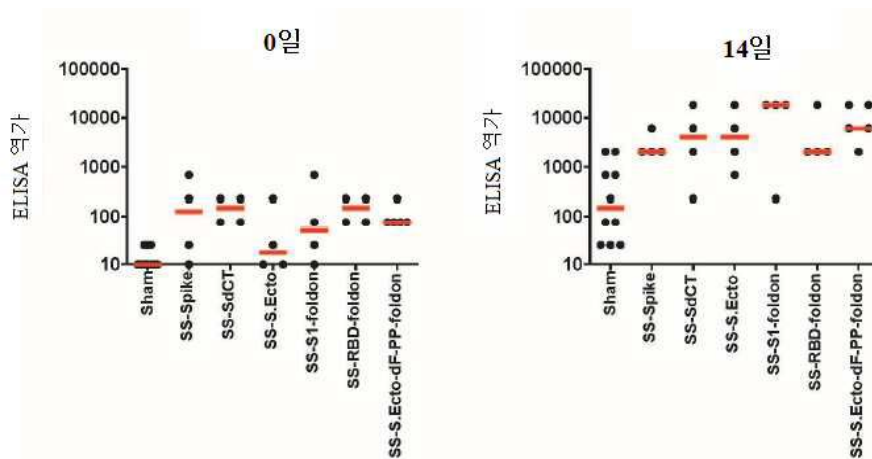
도면17



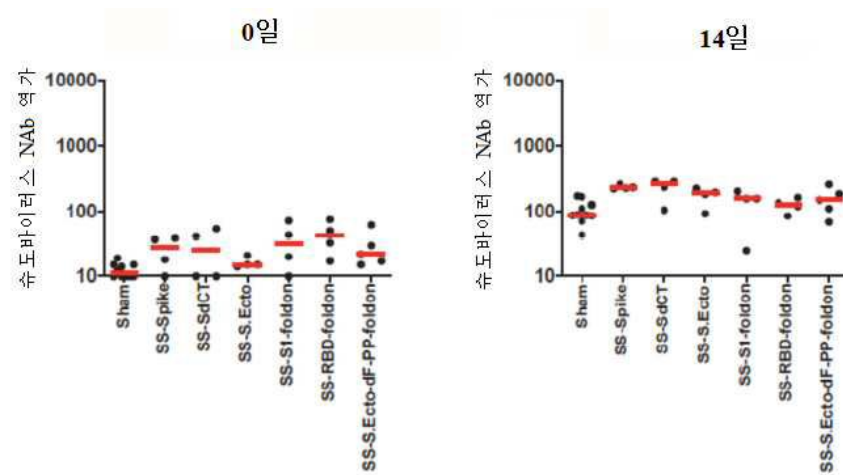
도면18



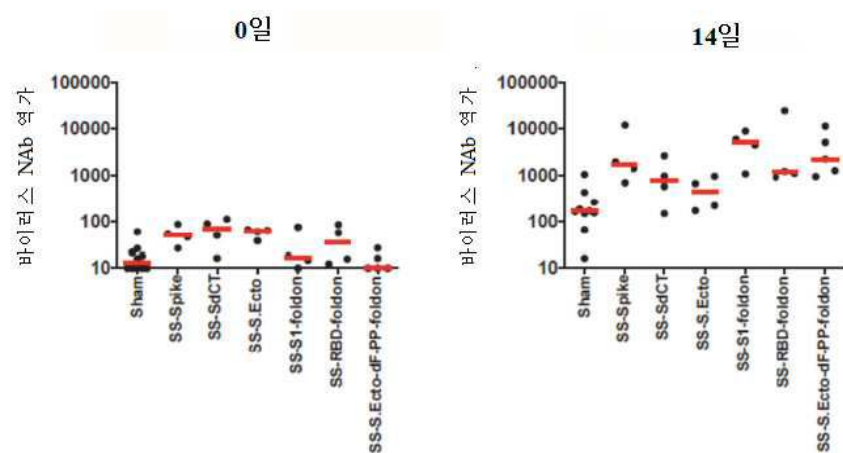
도면19



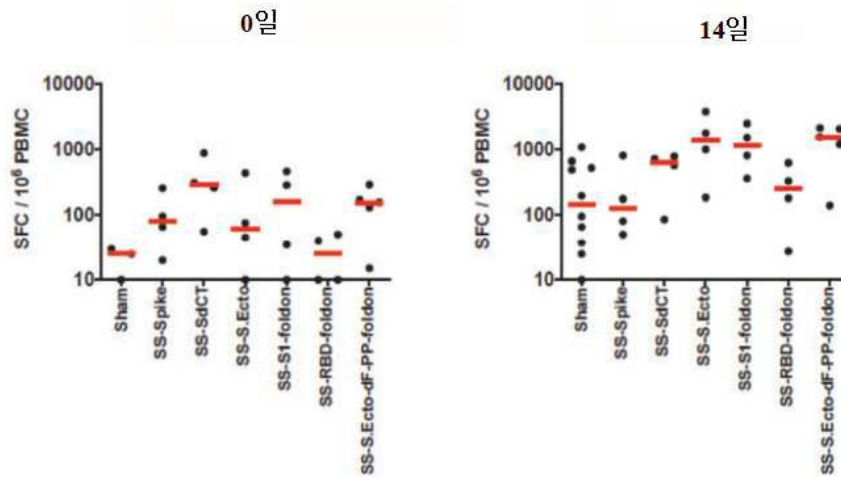
도면20



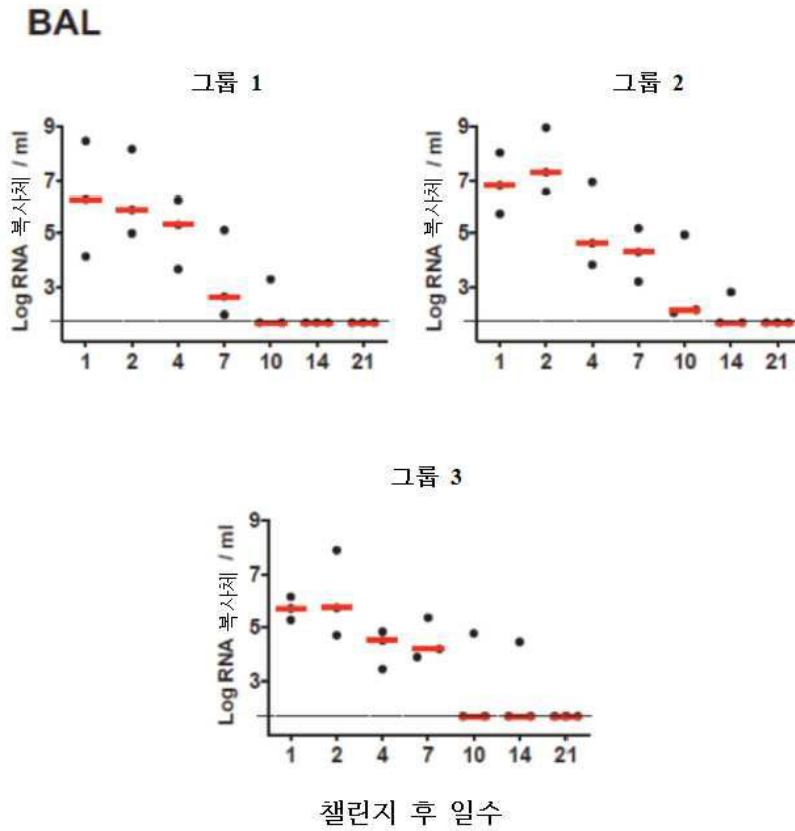
도면21



도면22



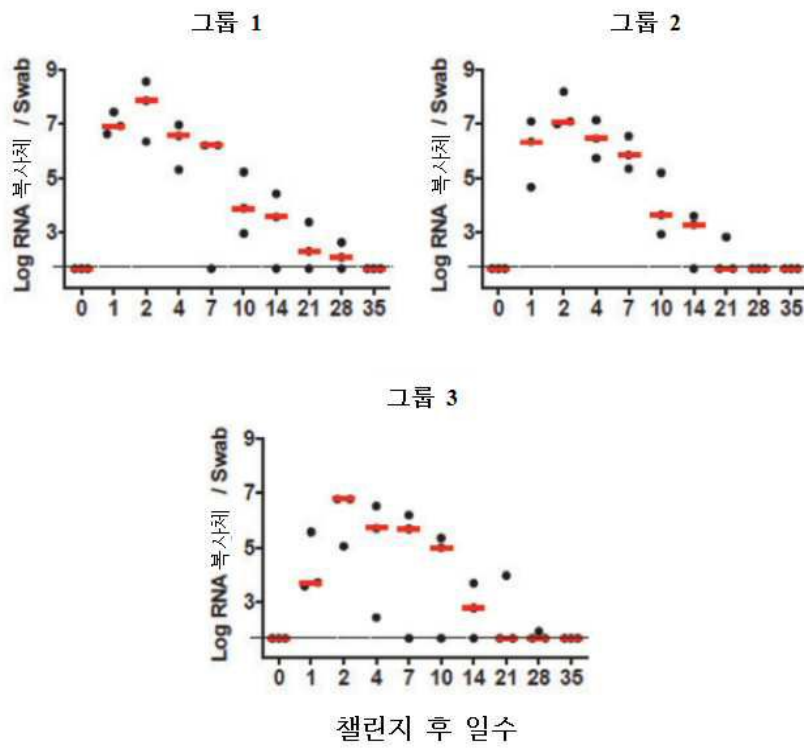
도면23a



23A

도면23b

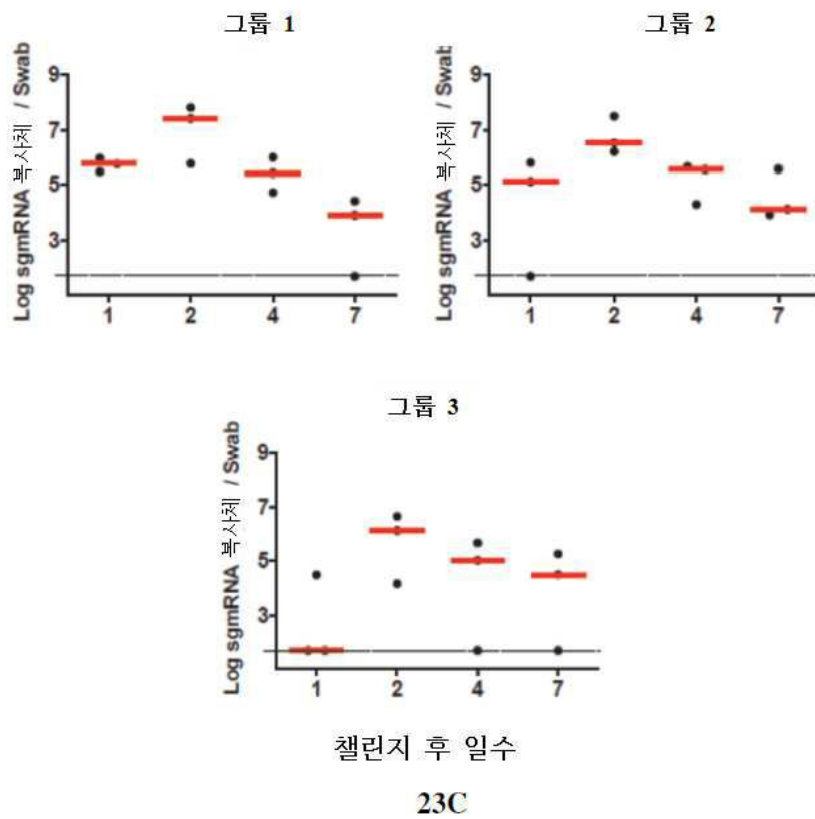
비강 면봉



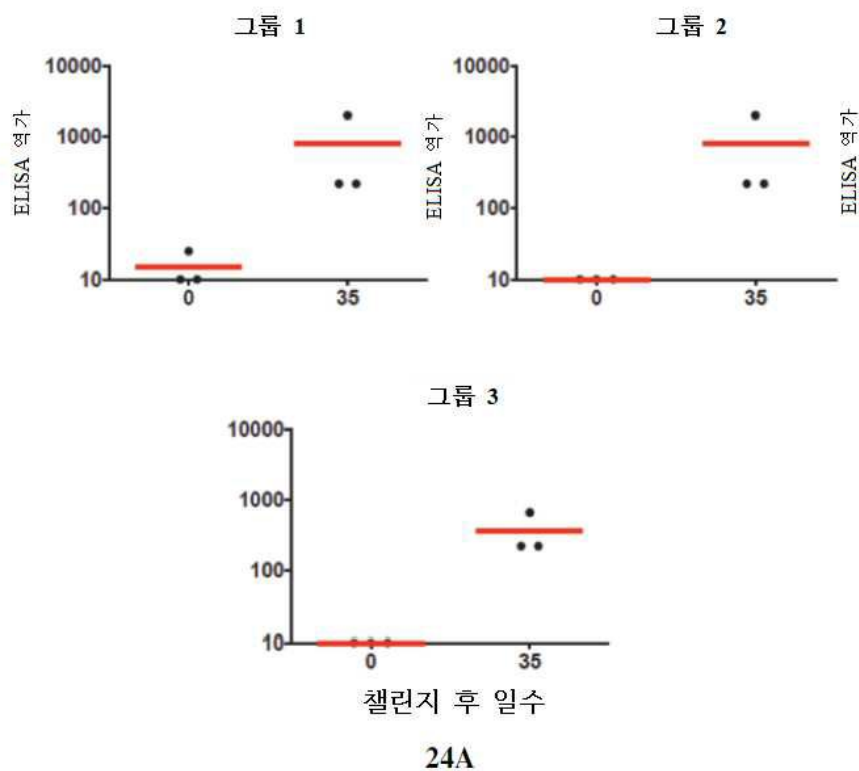
23B

도면23c

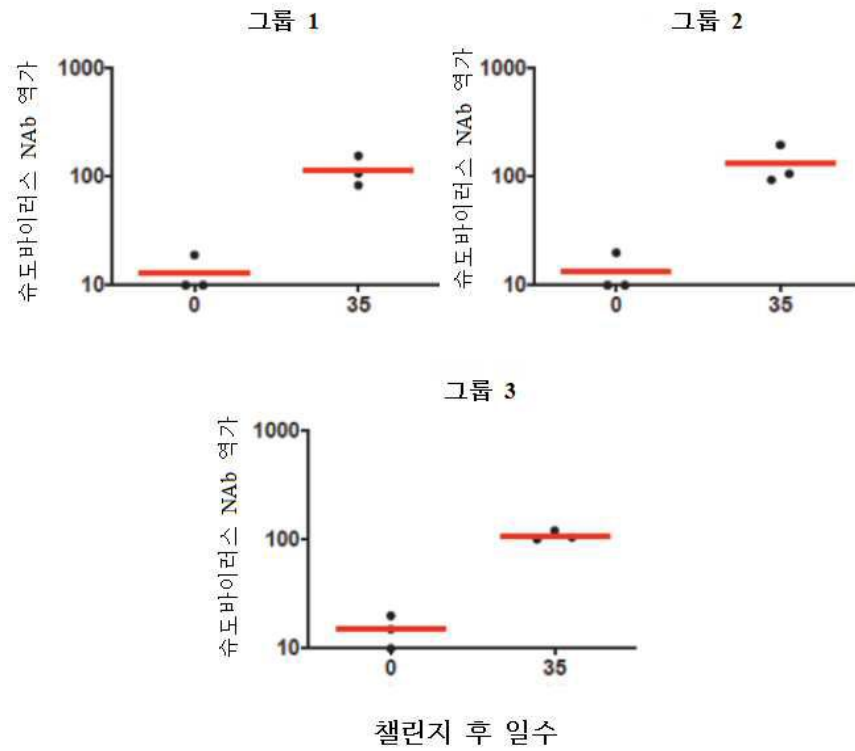
비강 면봉



도면24a

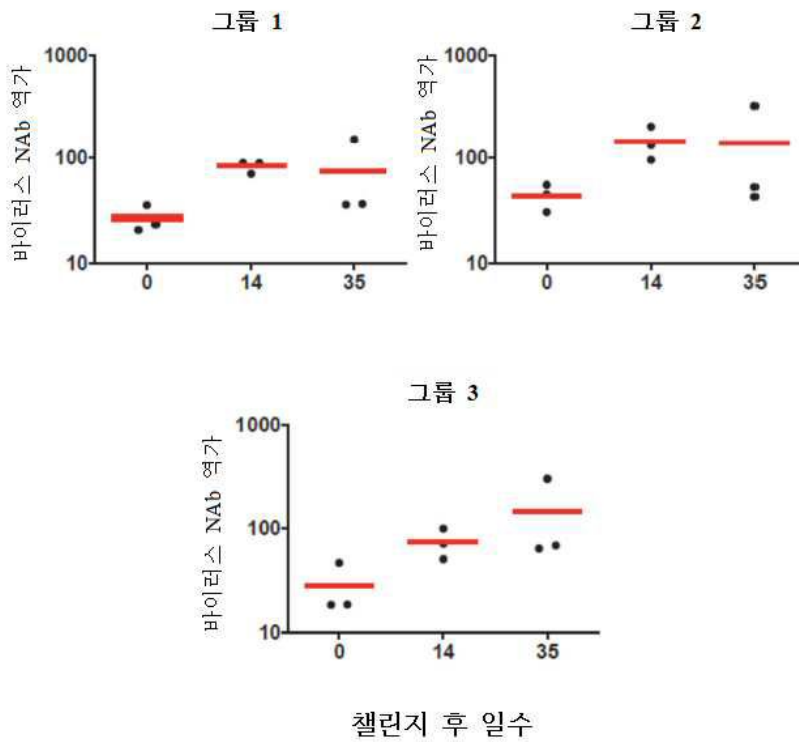


도면24b



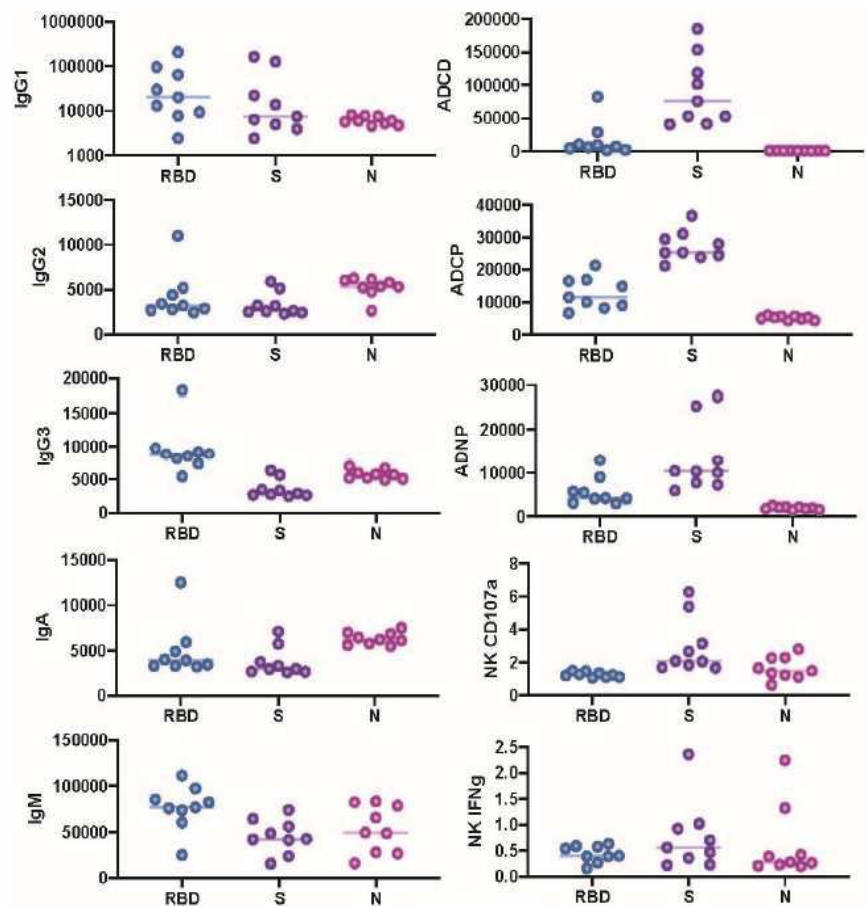
24B

도면24c



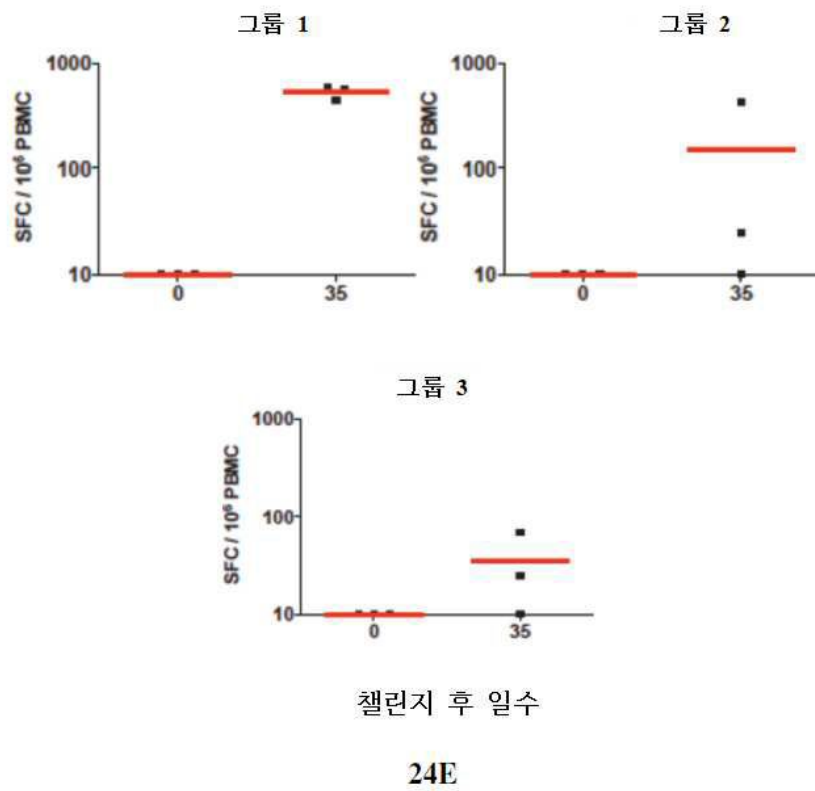
24C

도면24d

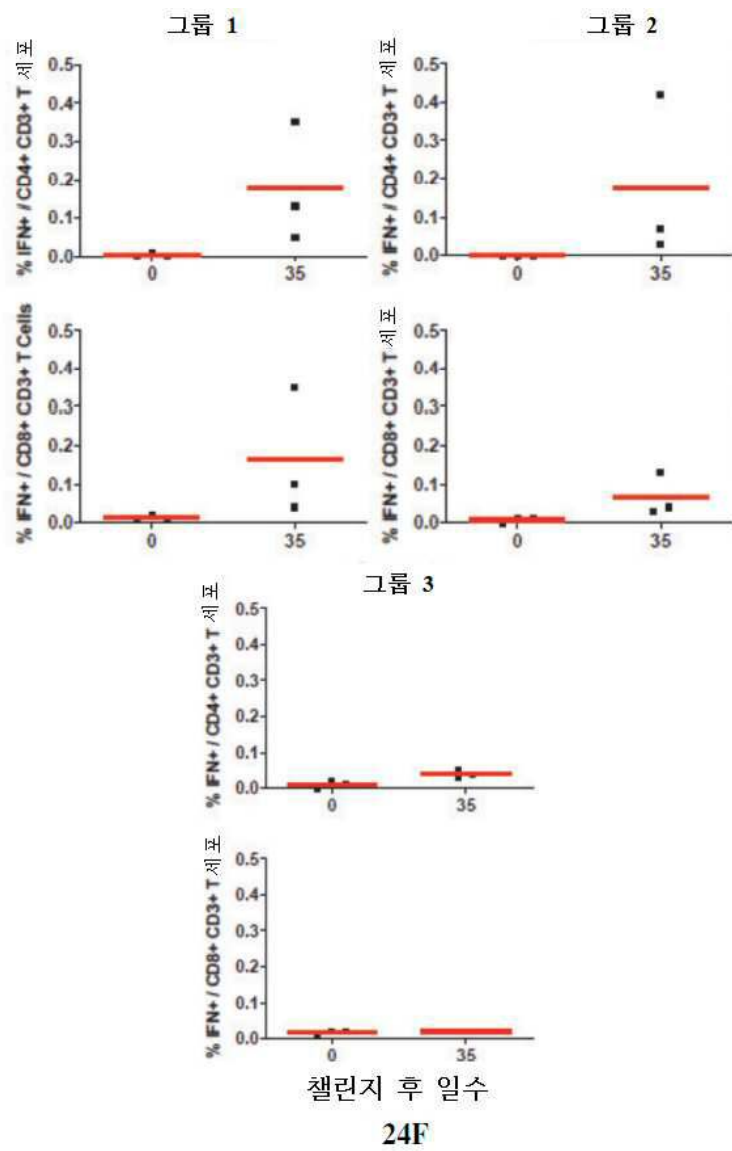


24D

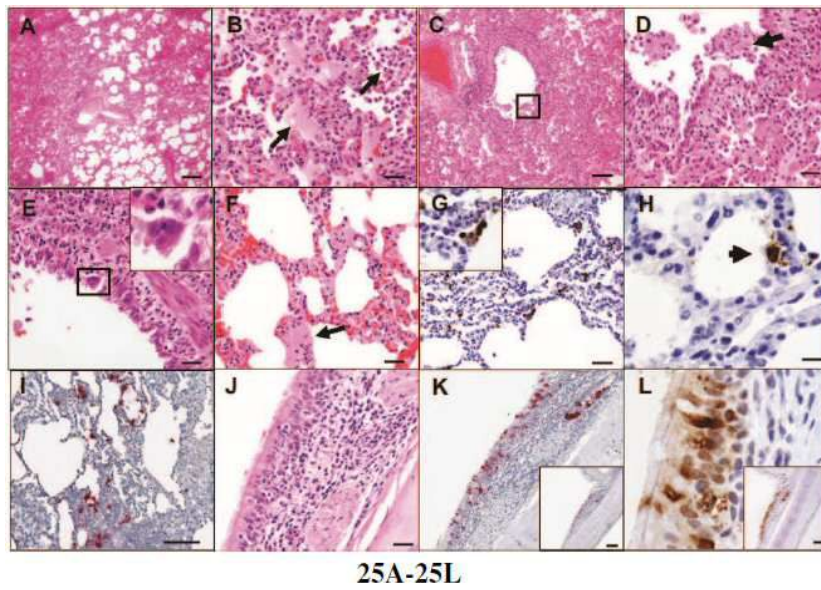
도면24e



도면24f

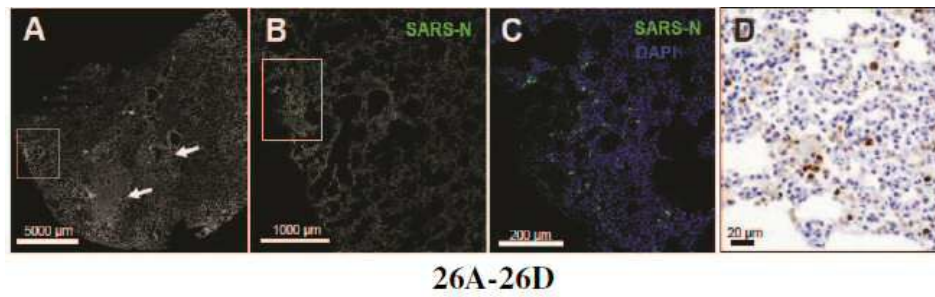


도면25



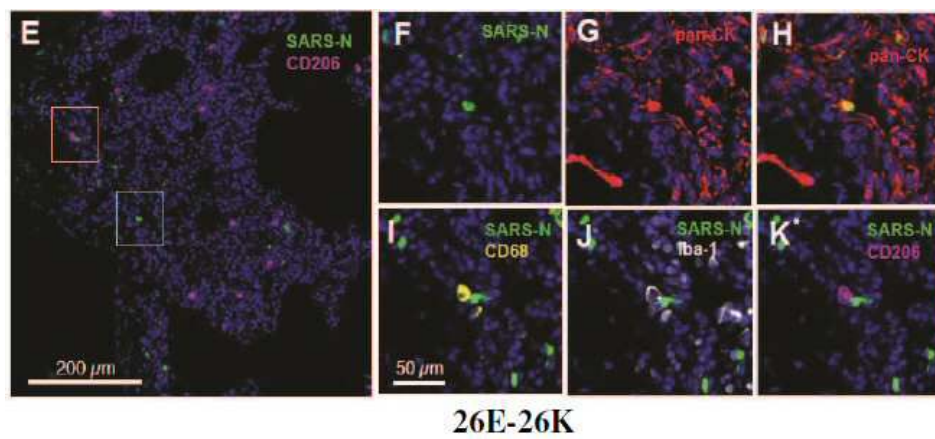
25A-25L

도면26a



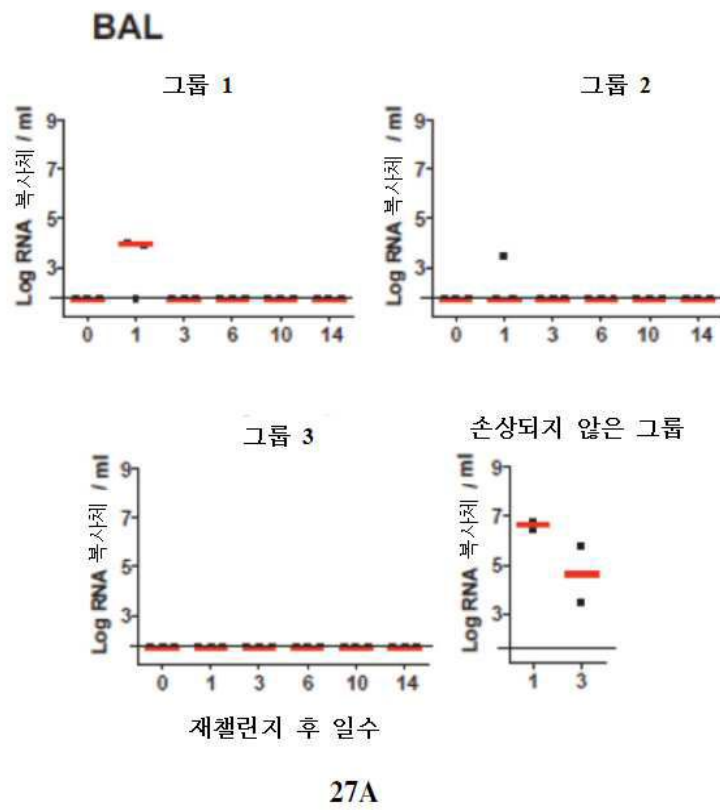
26A-26D

도면26b

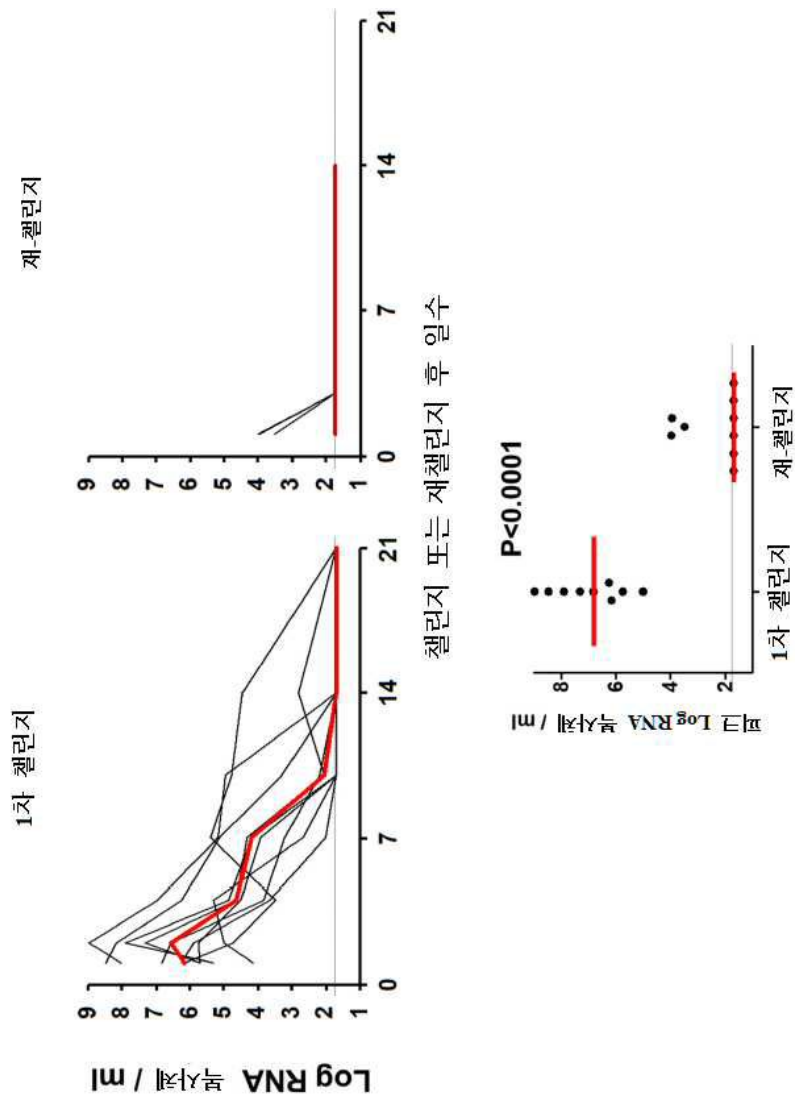


26E-26K

도면27a

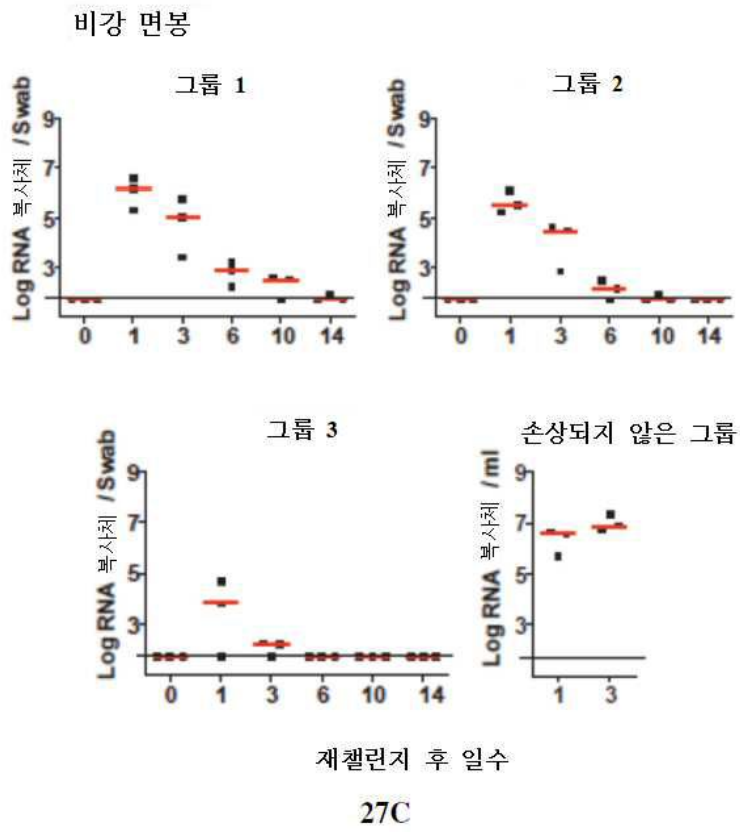


도면27b

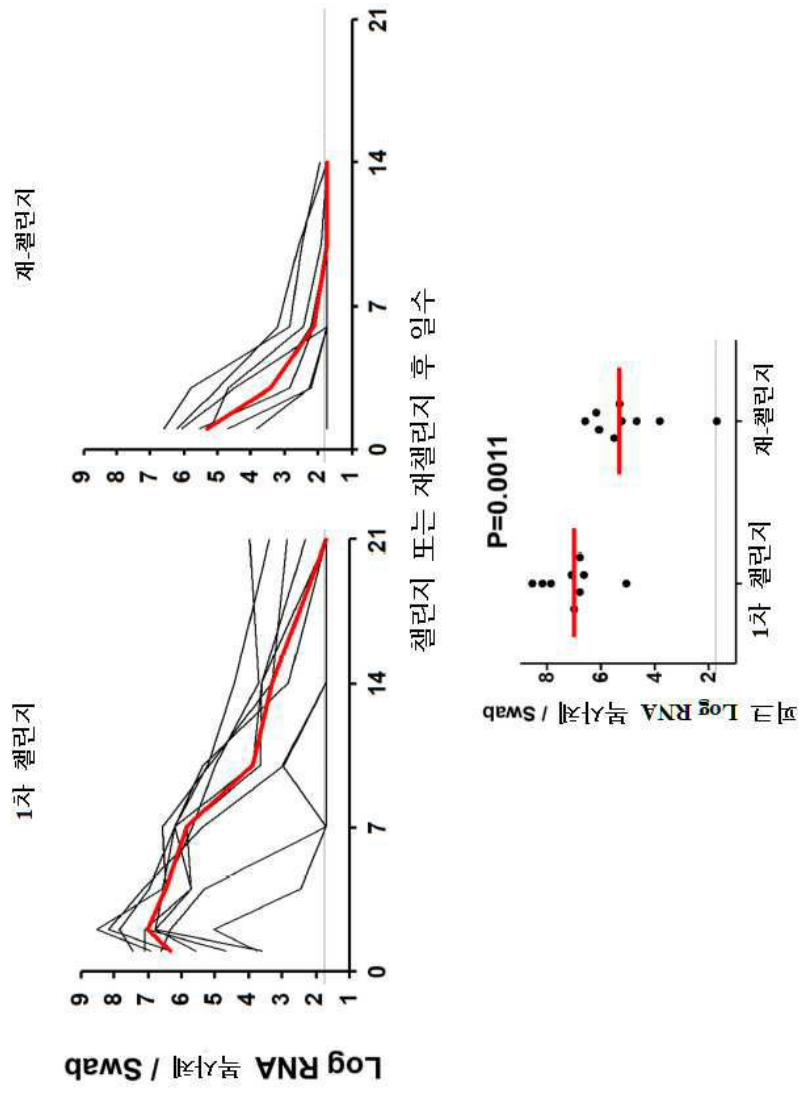


27B

도면27c



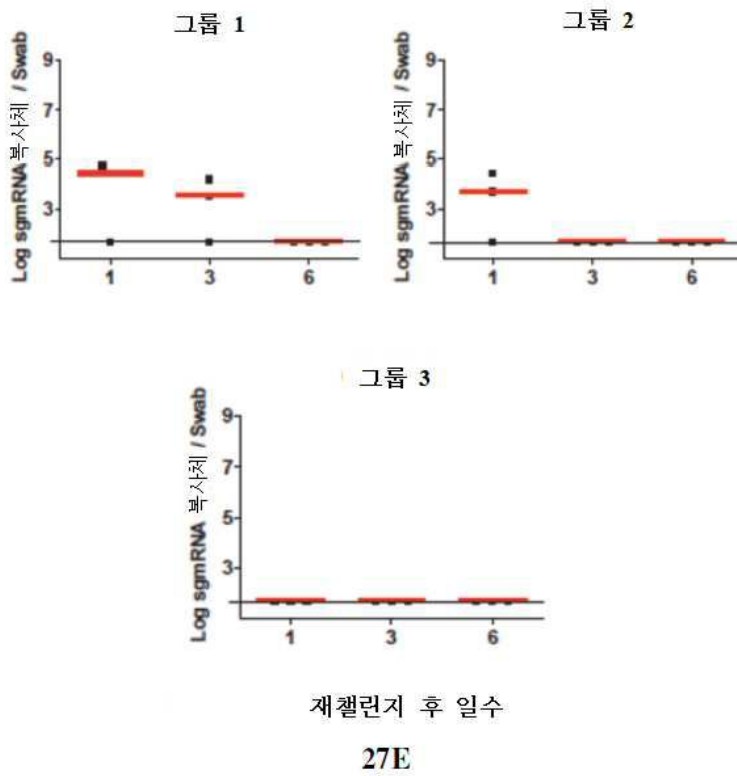
도면27d



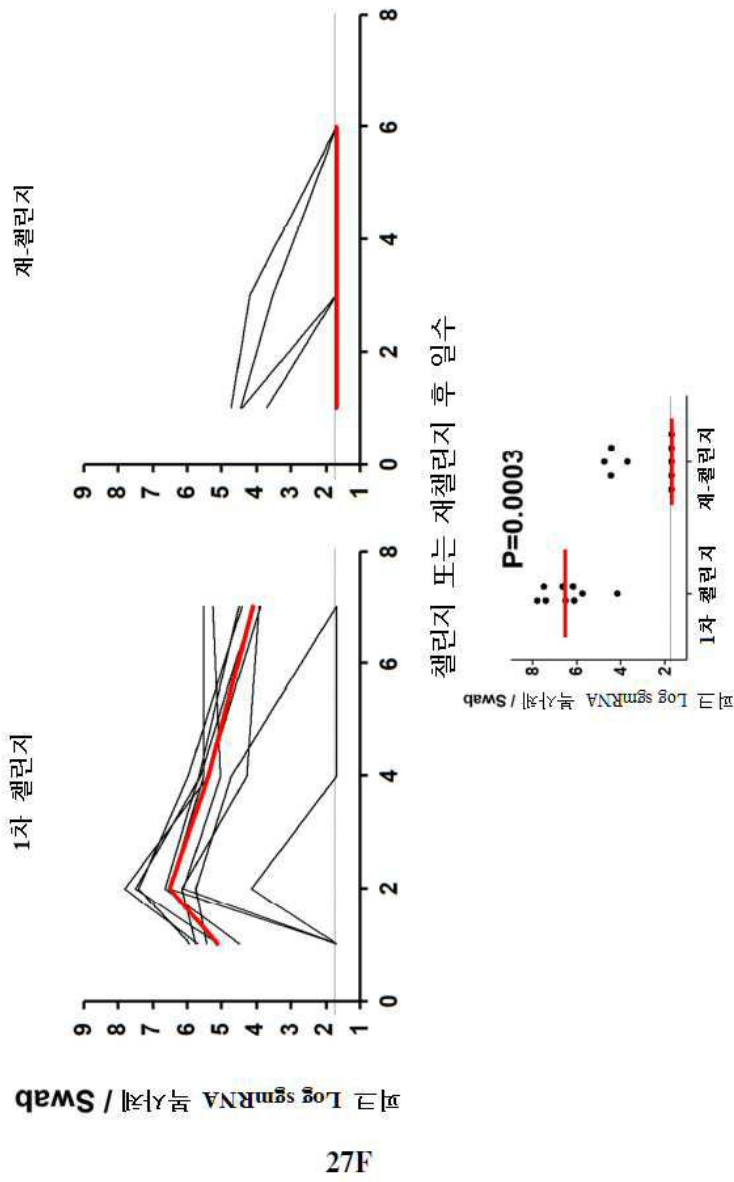
27D

도면27e

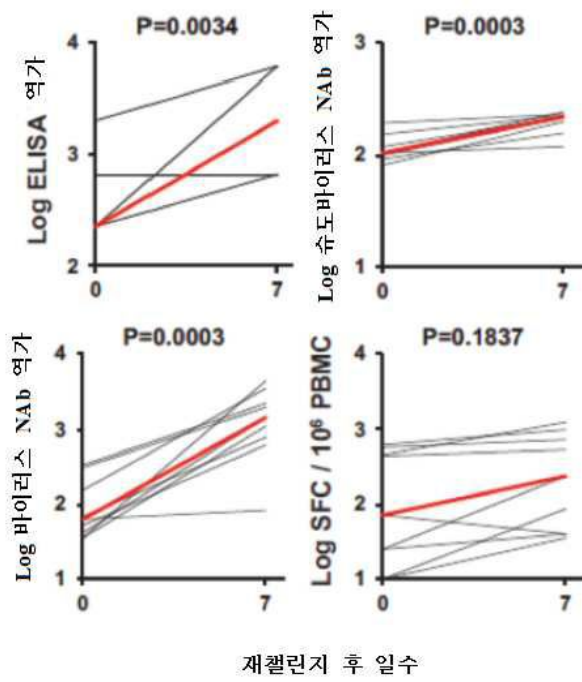
비강 면봉



도면27f

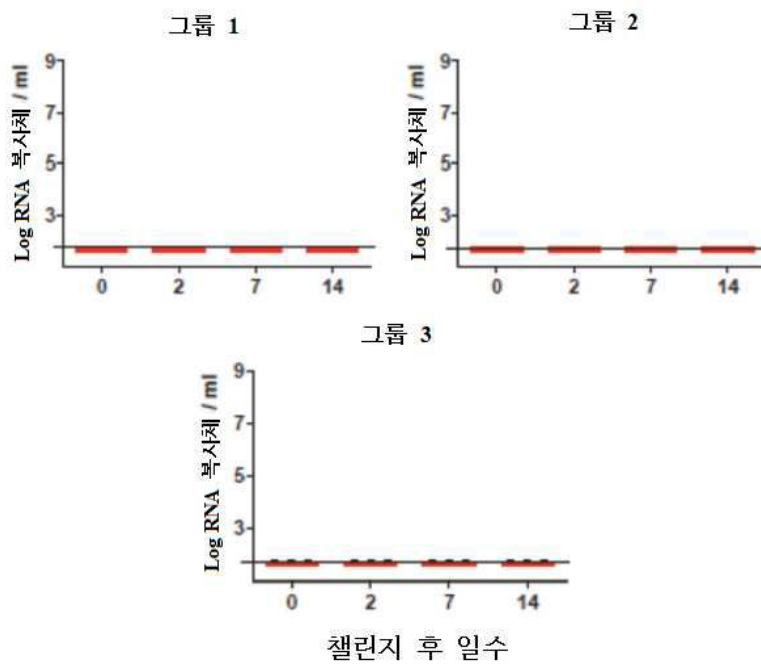


도면28

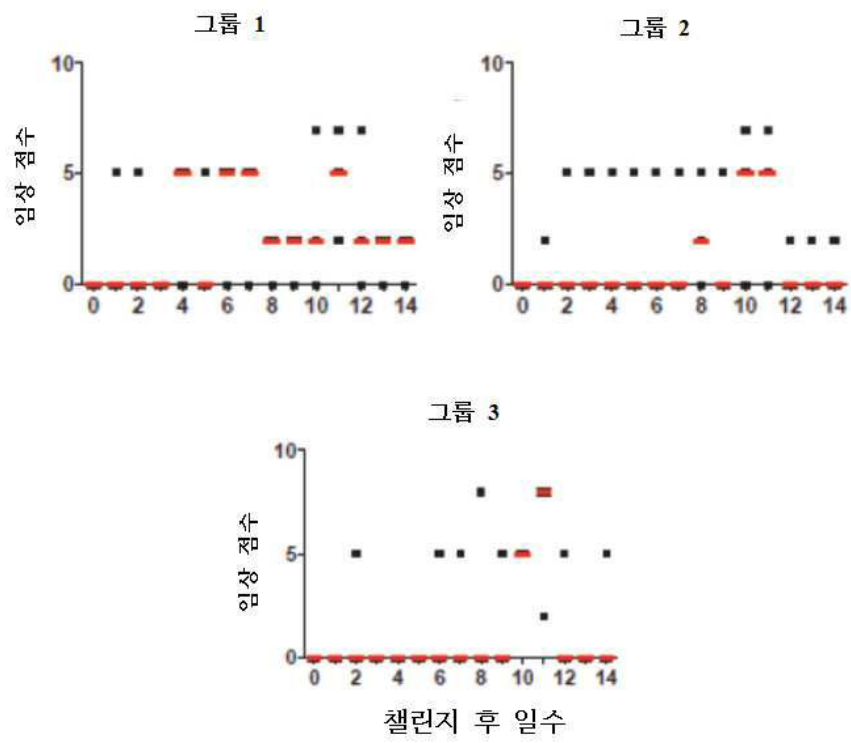


도면29

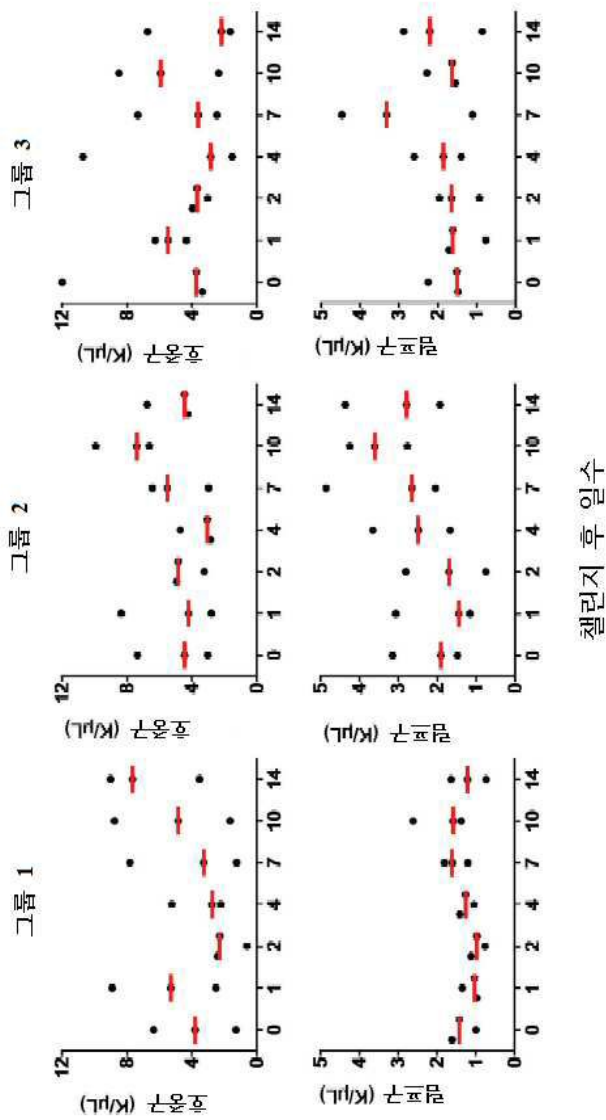
혈장



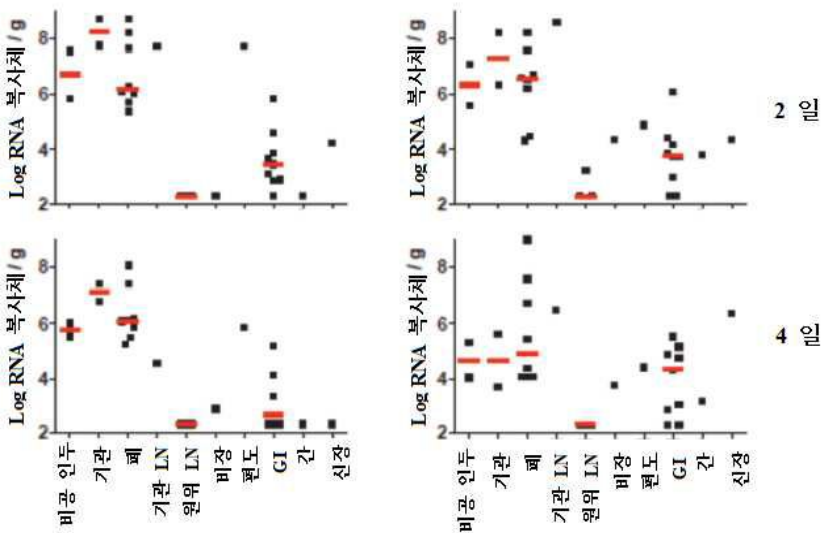
도면30



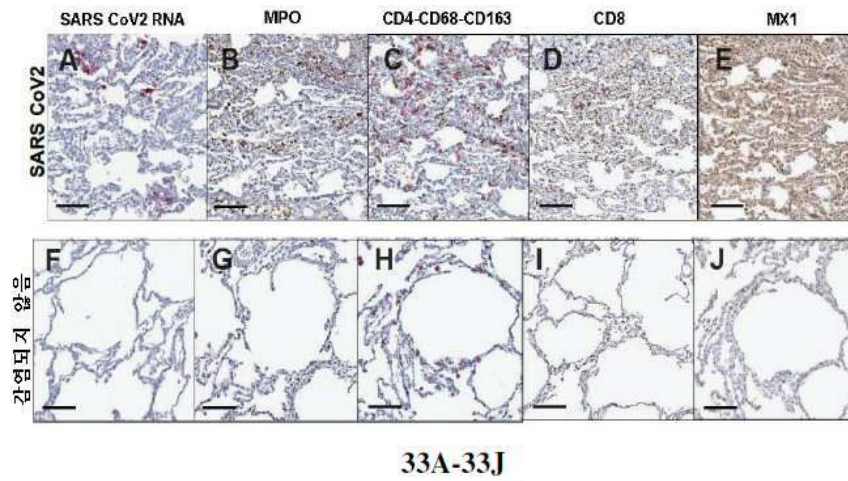
도면31



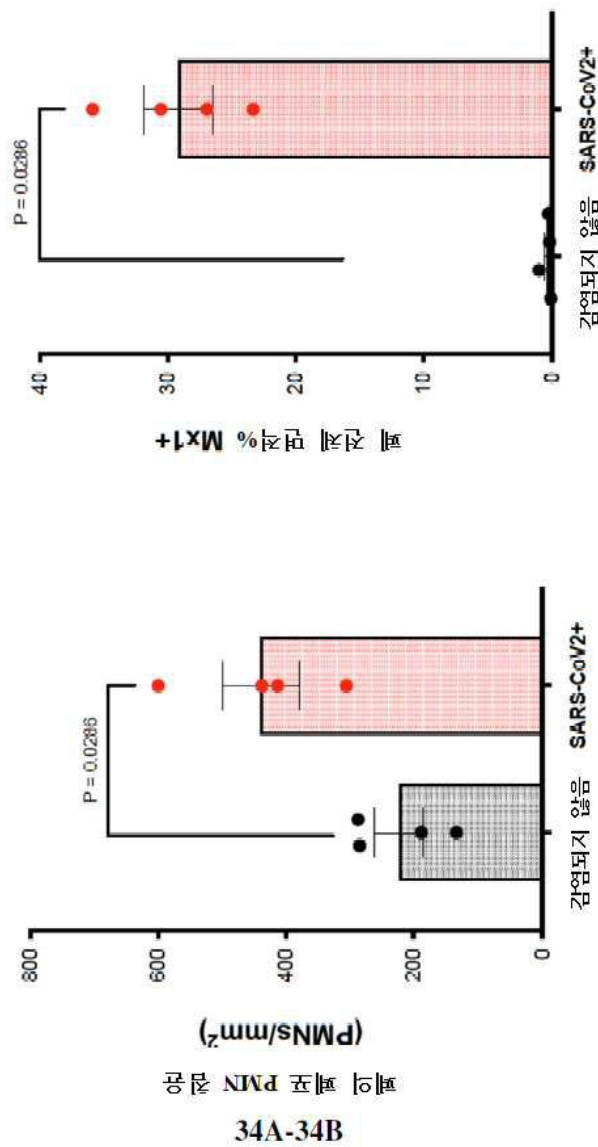
도면32



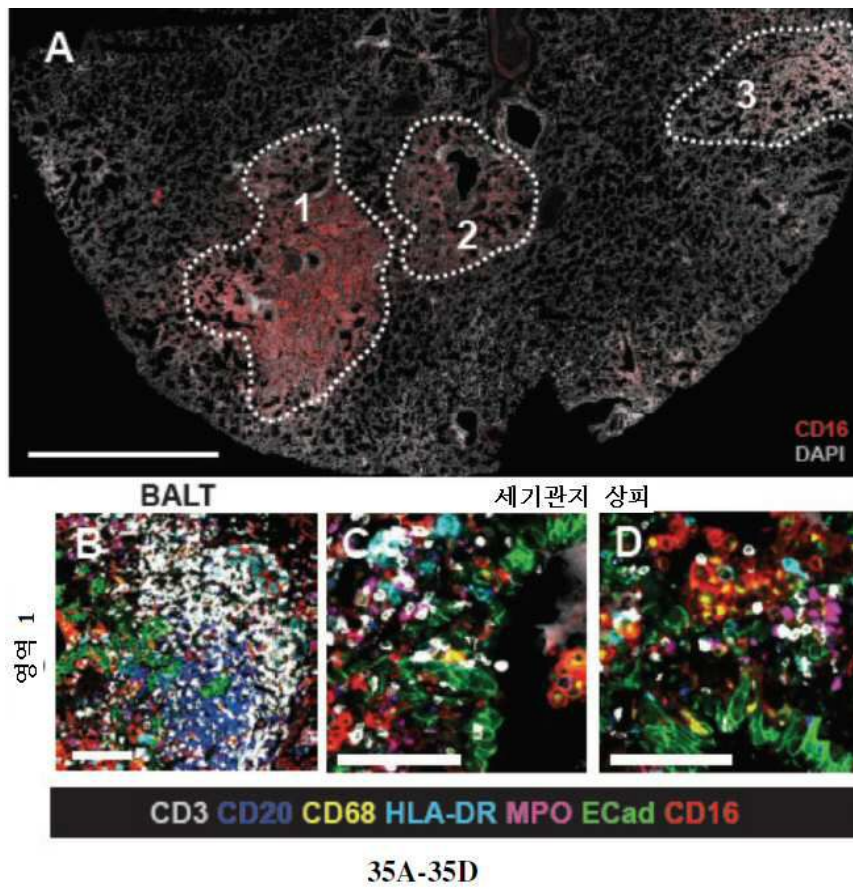
도면33



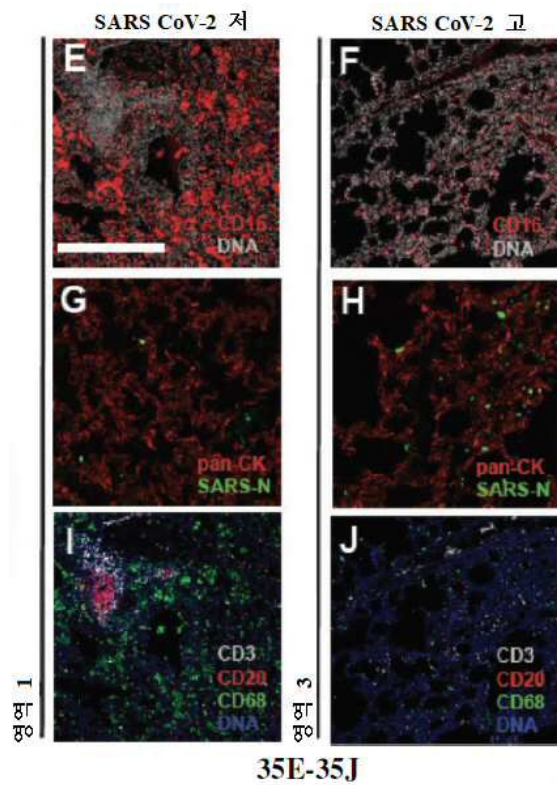
도면34



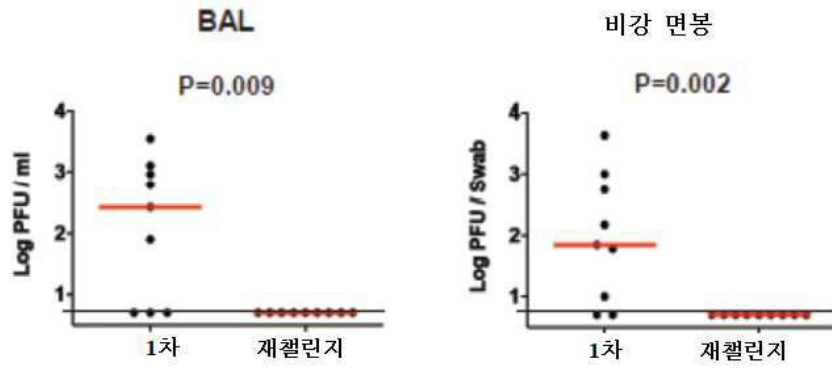
도면35a



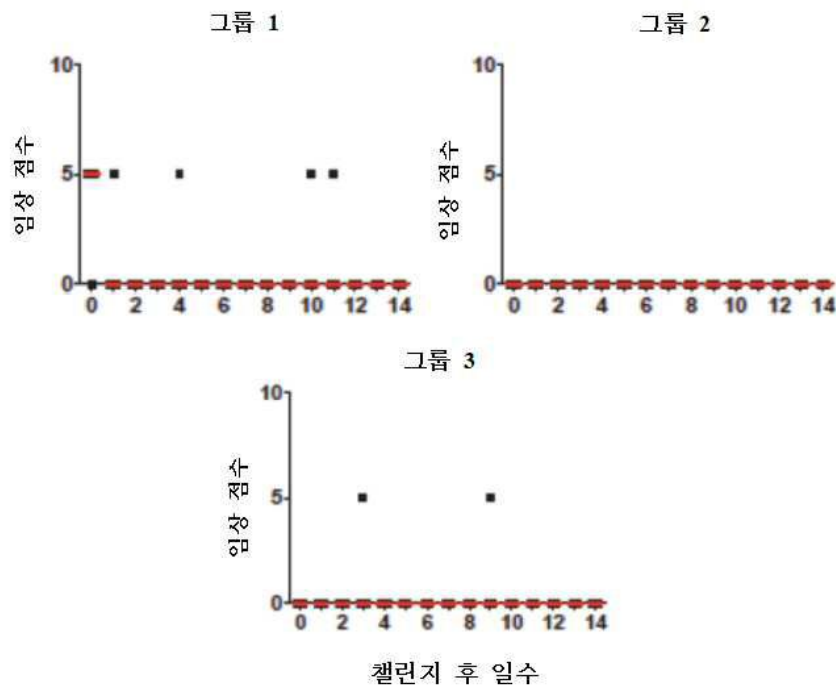
도면35b



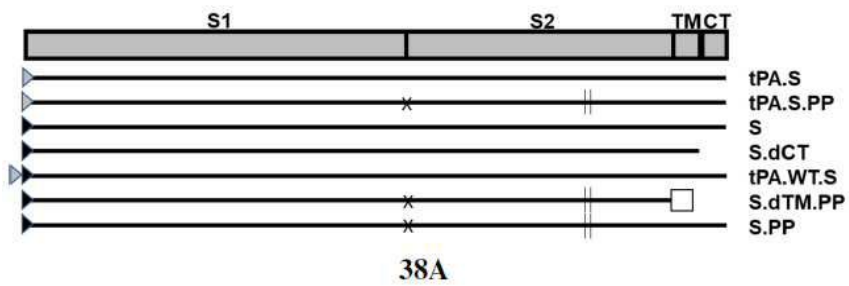
도면36



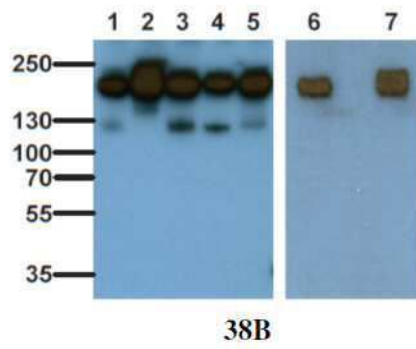
도면37



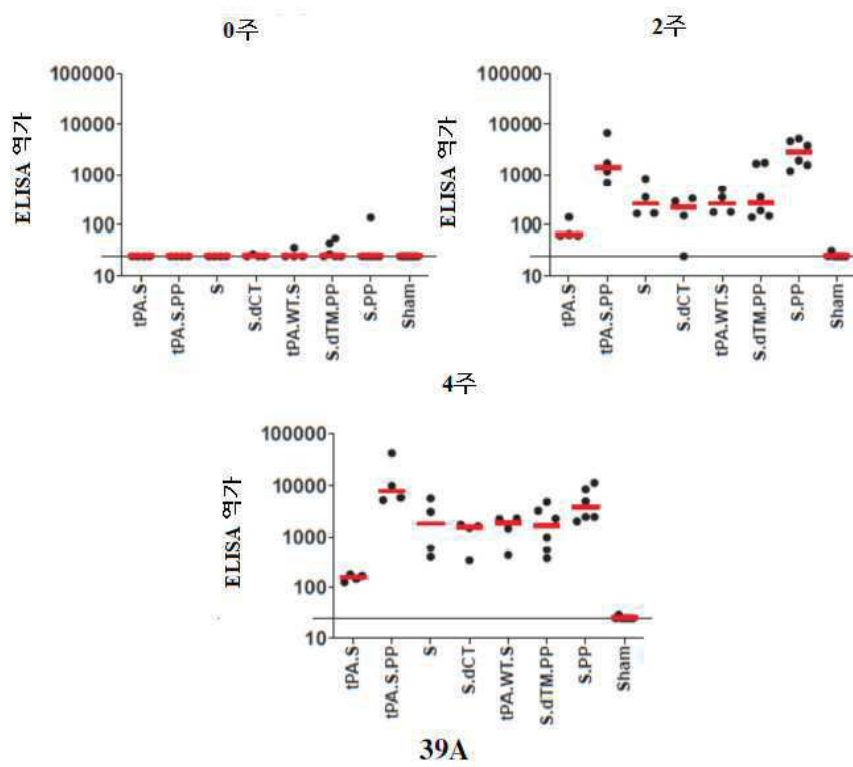
도면38a



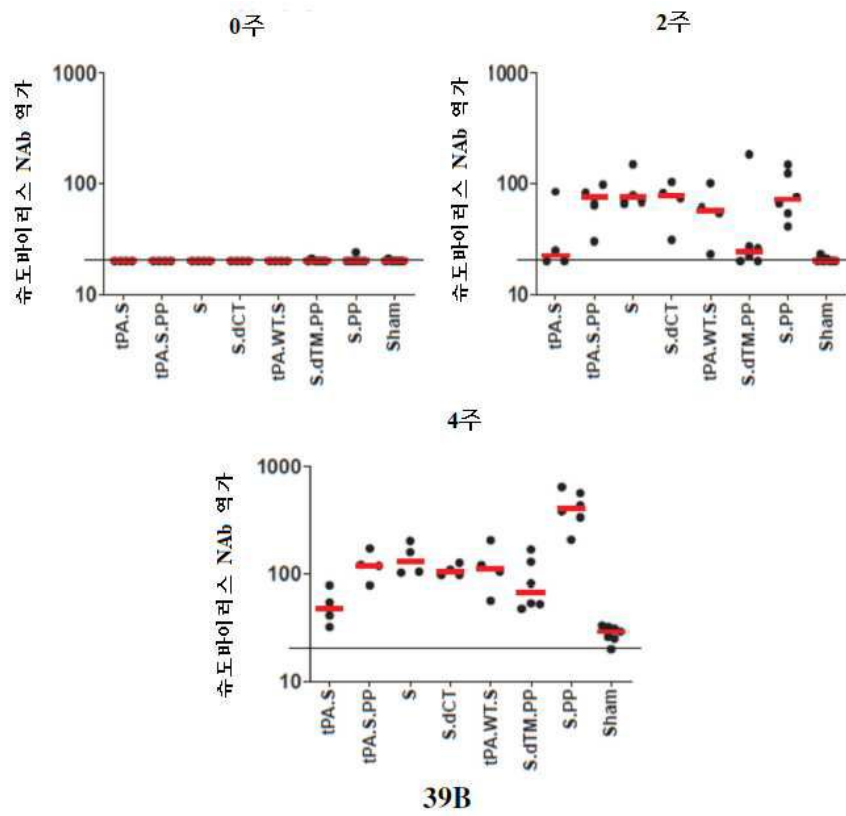
도면38b



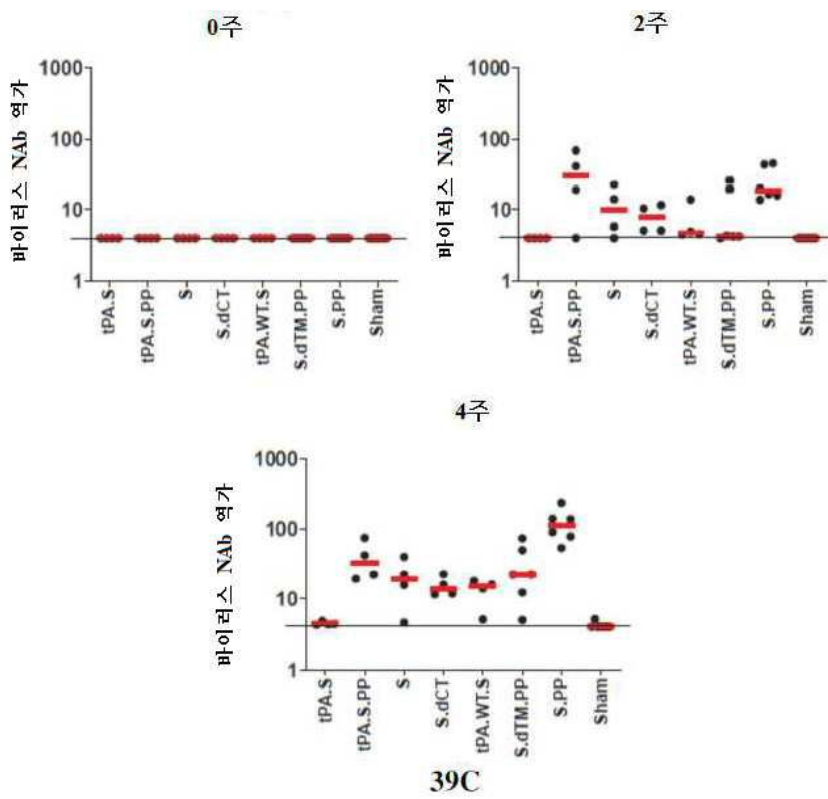
도면39a



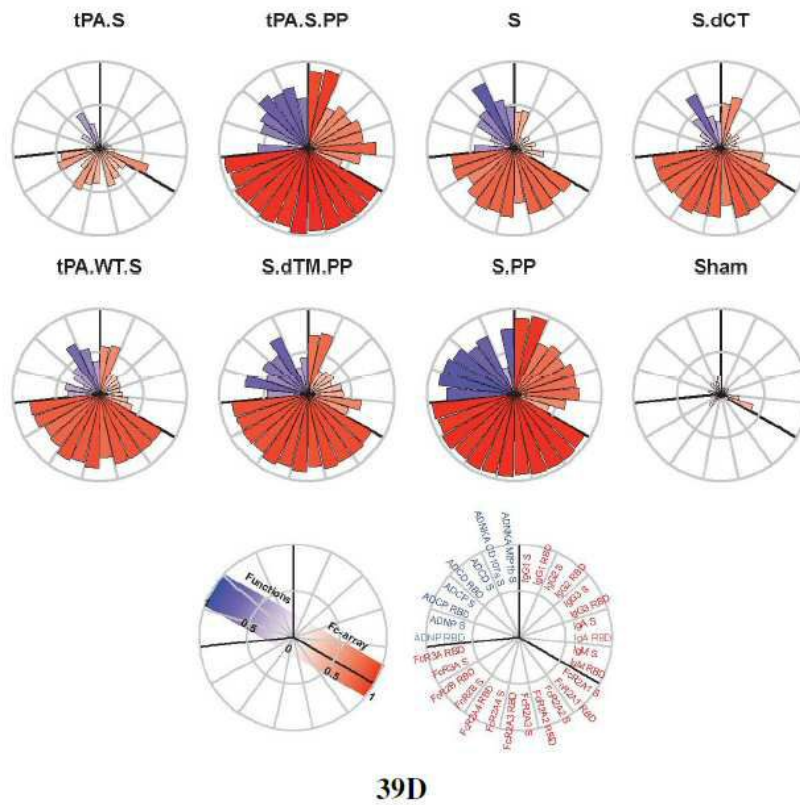
도면39b



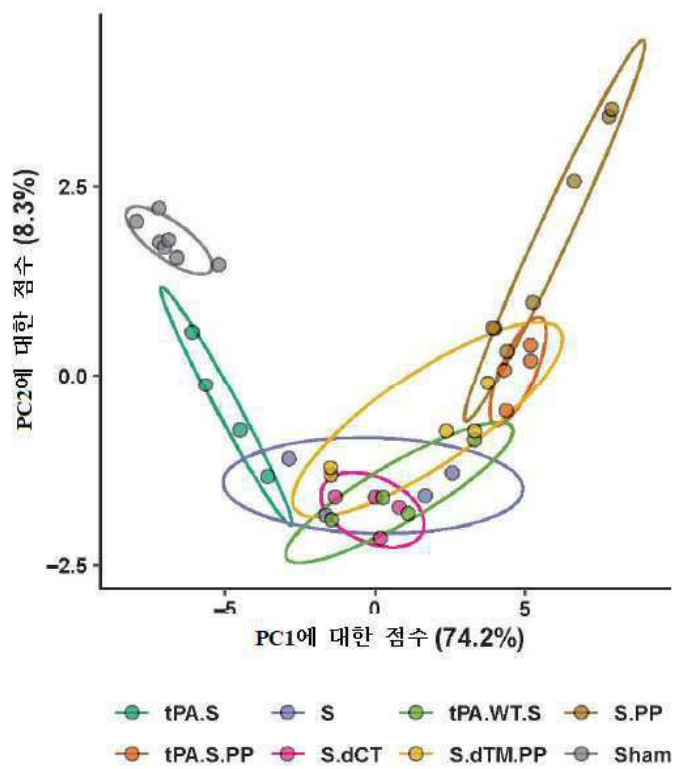
도면39c



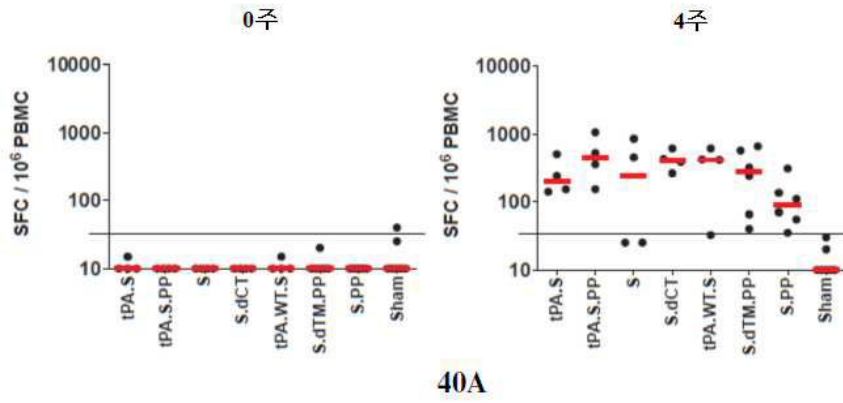
도면39d



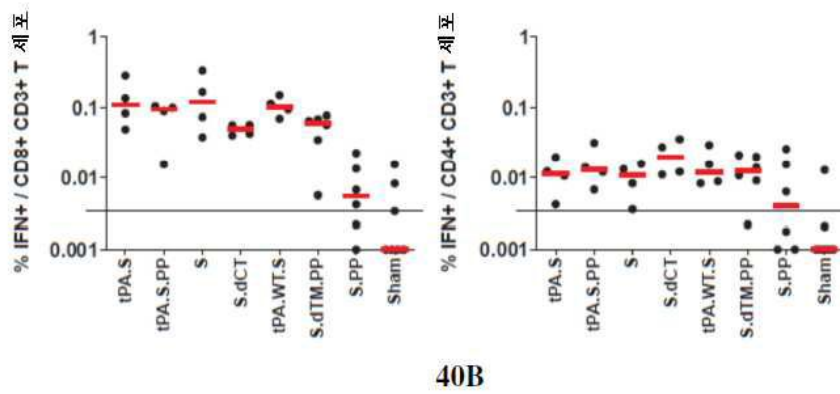
도면39e



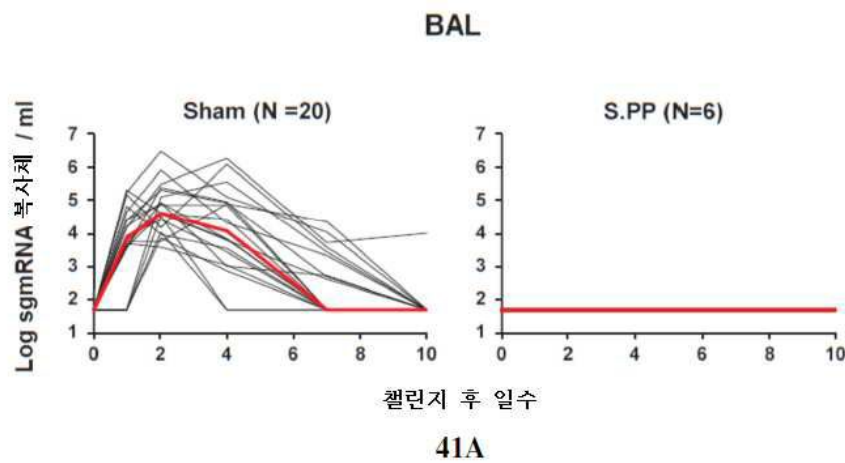
도면40a



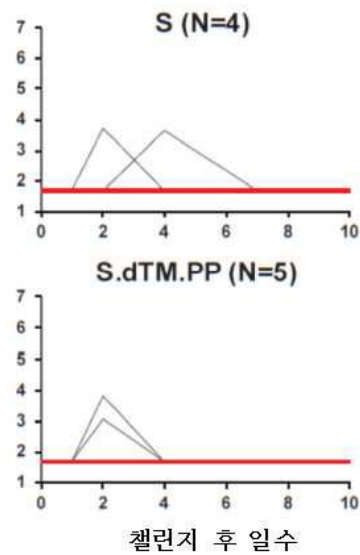
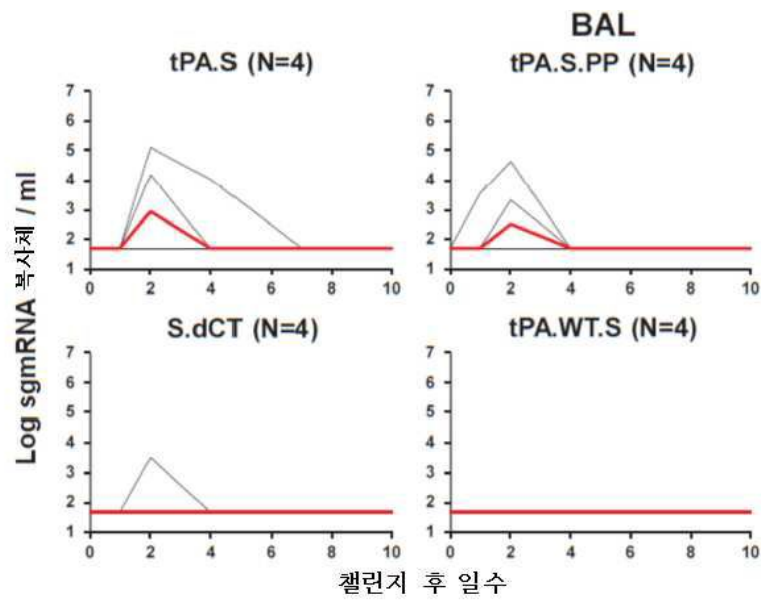
도면40b



도면41a



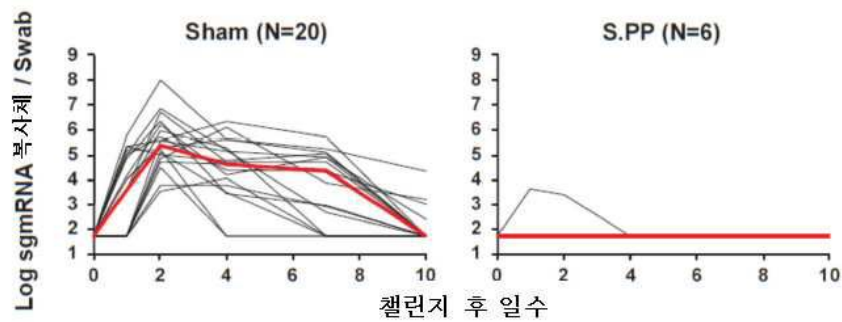
도면41b



41B

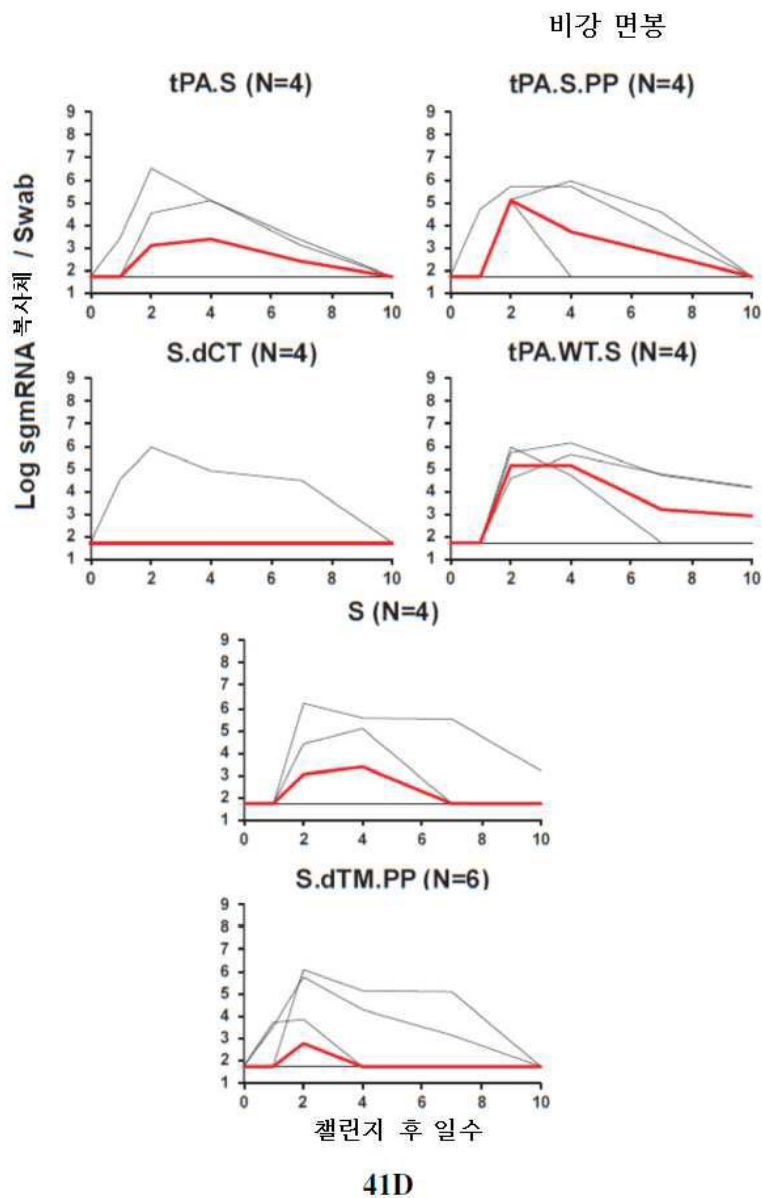
도면41c

비강 면봉

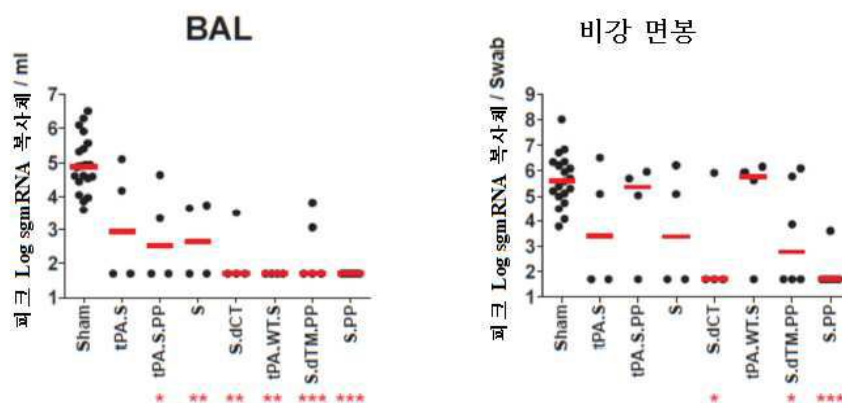


41C

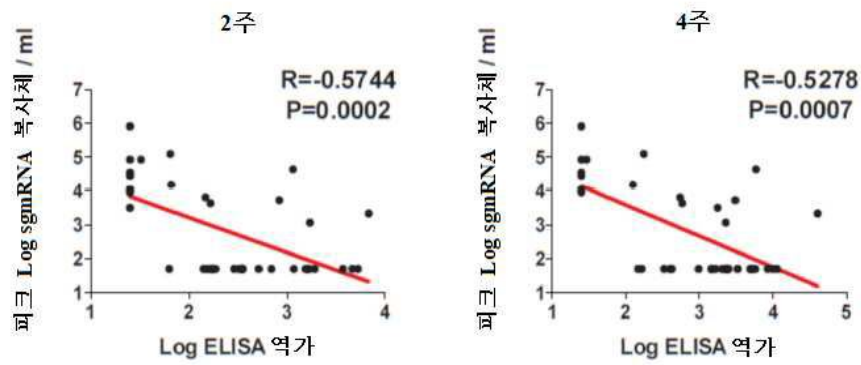
도면41d



도면42

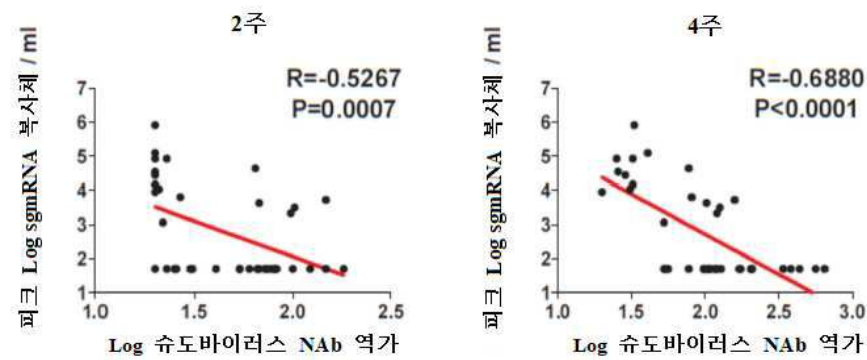


도면43a



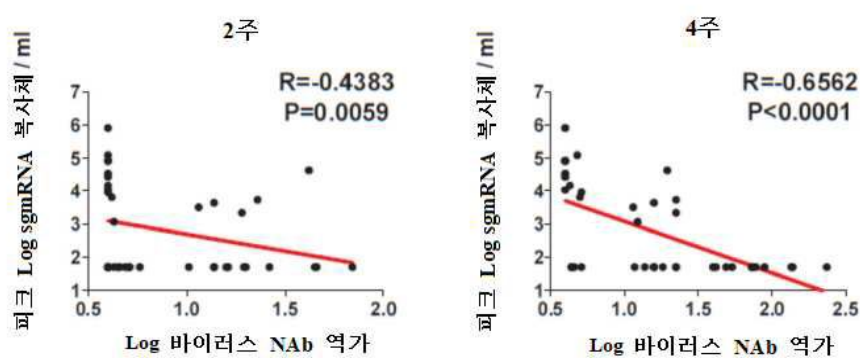
43A

도면43b



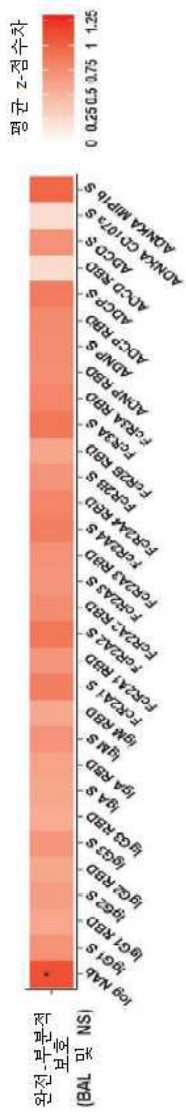
43B

도면43c



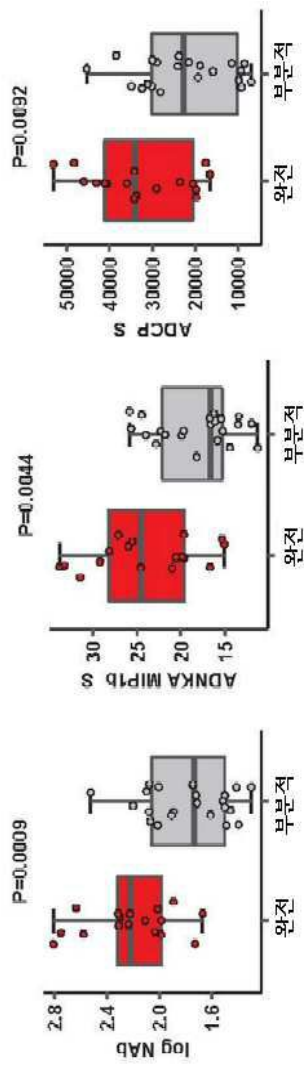
43C

도면43d



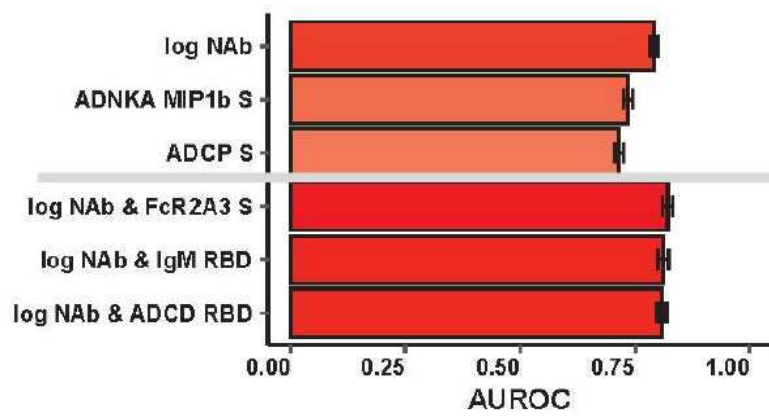
43D

도면43e



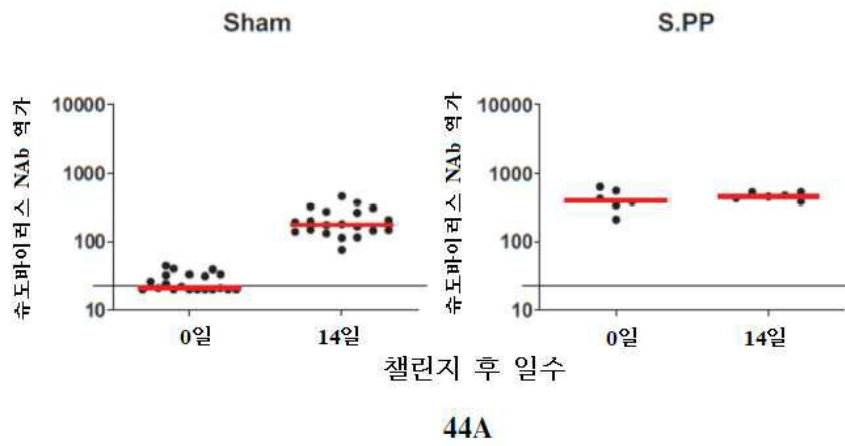
43D—계속

도면43f

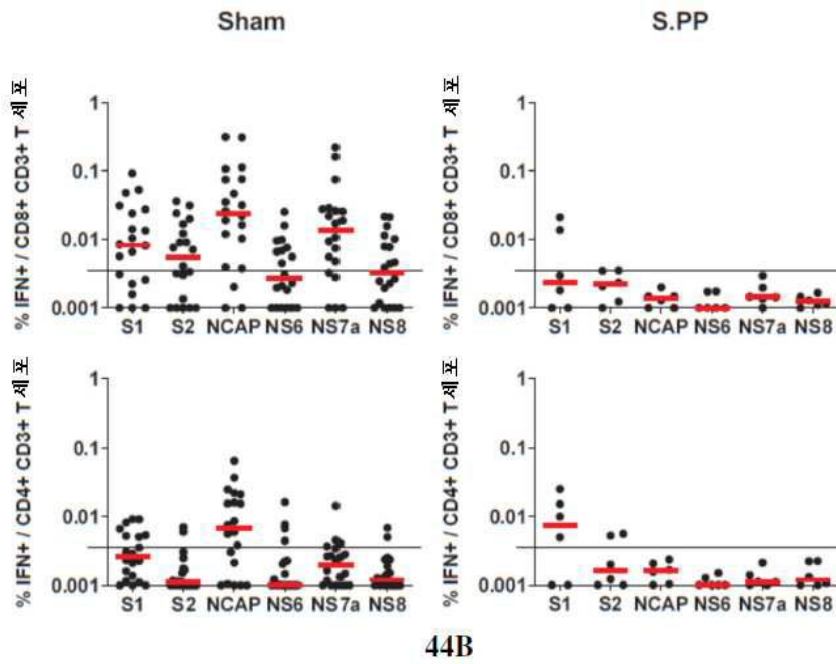


43D—계속

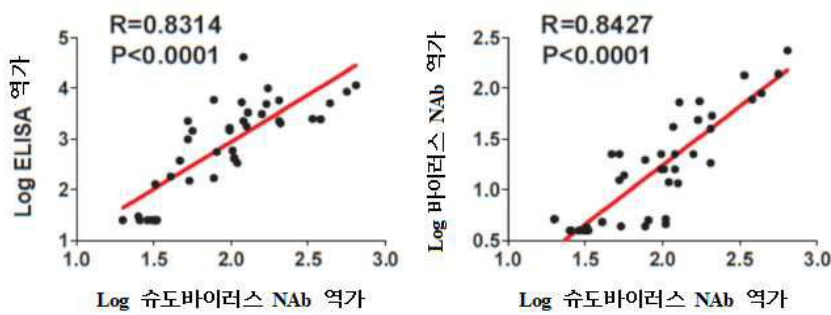
도면44a



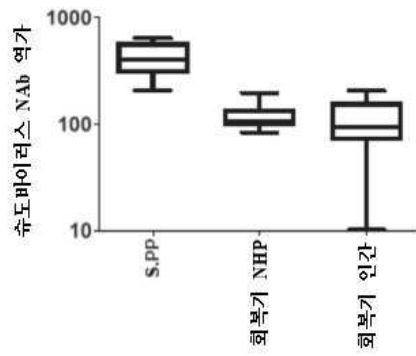
도면44b



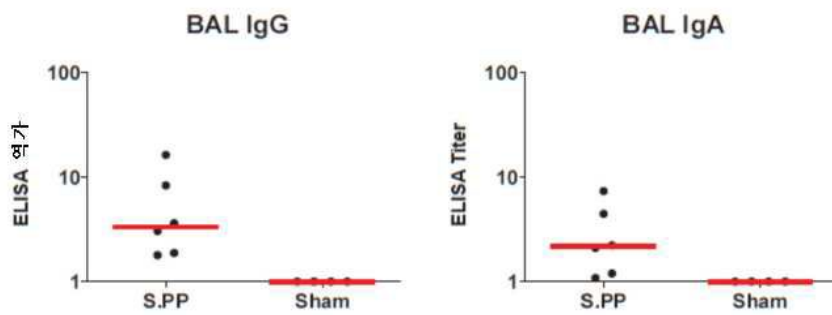
도면45



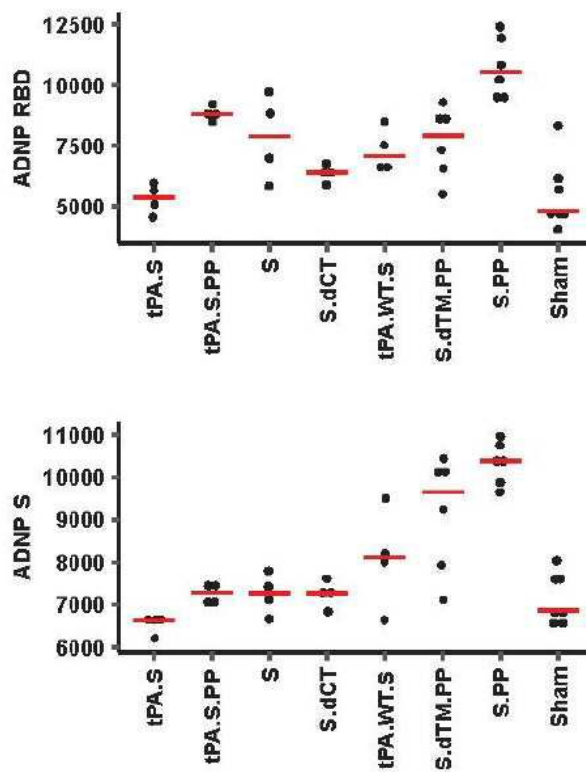
도면46



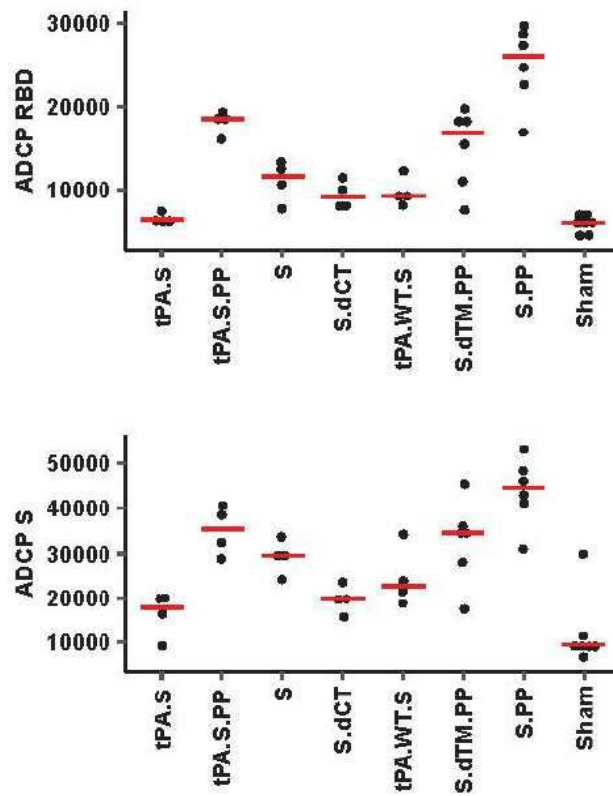
도면47



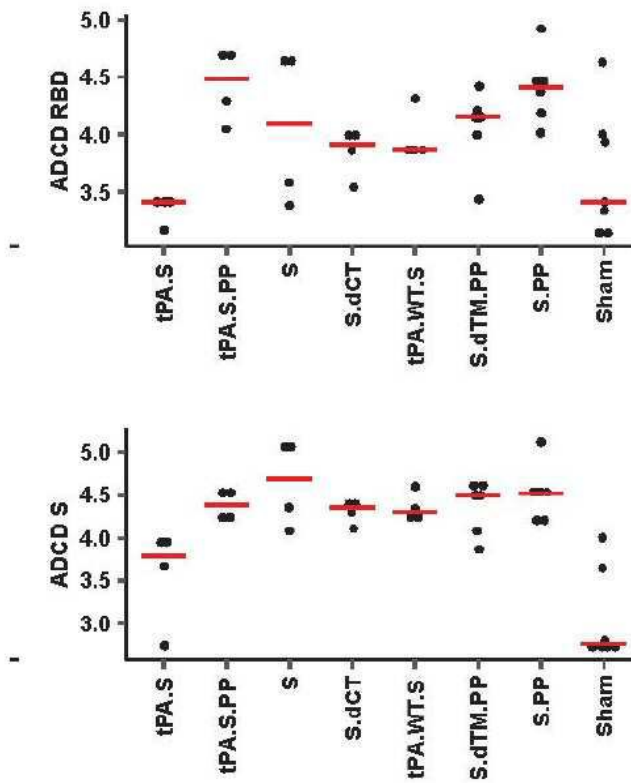
도면48a



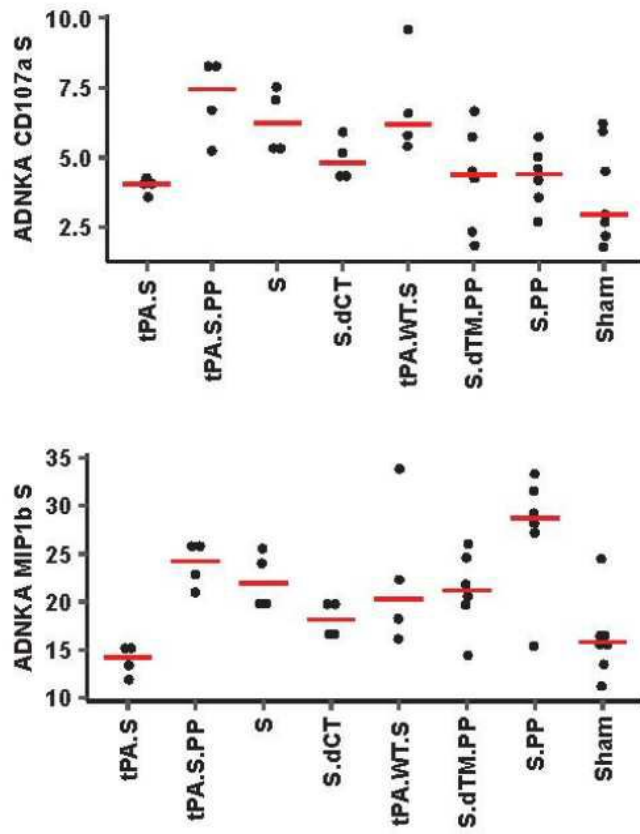
도면48b



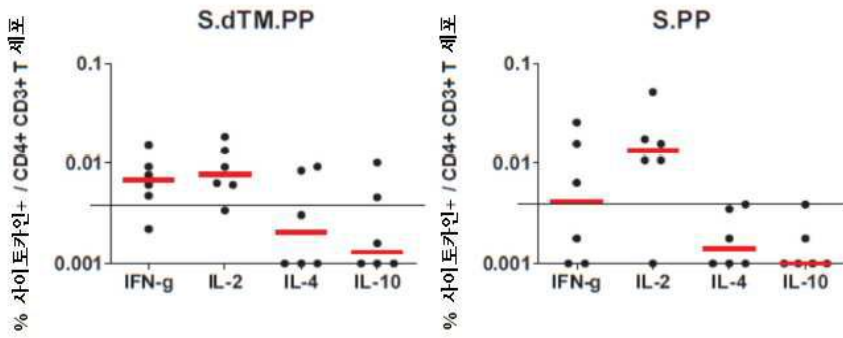
도면48c



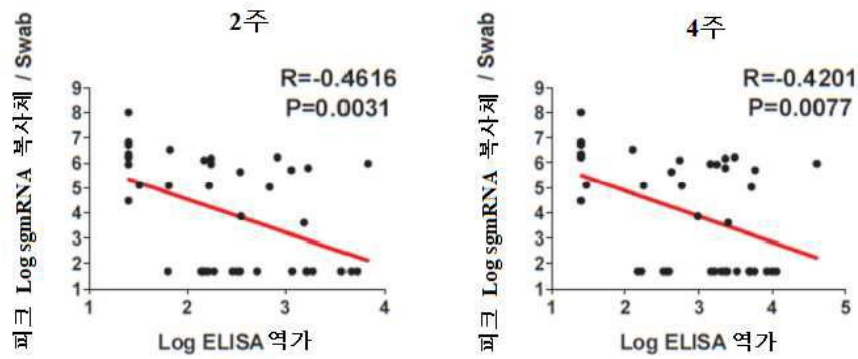
도면48d



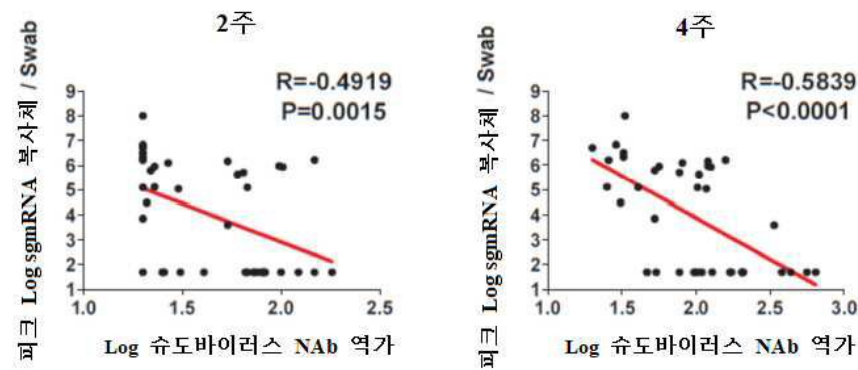
도면49



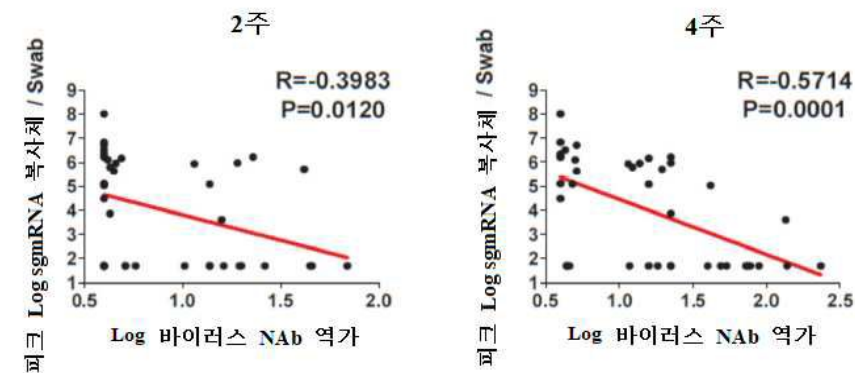
도면50



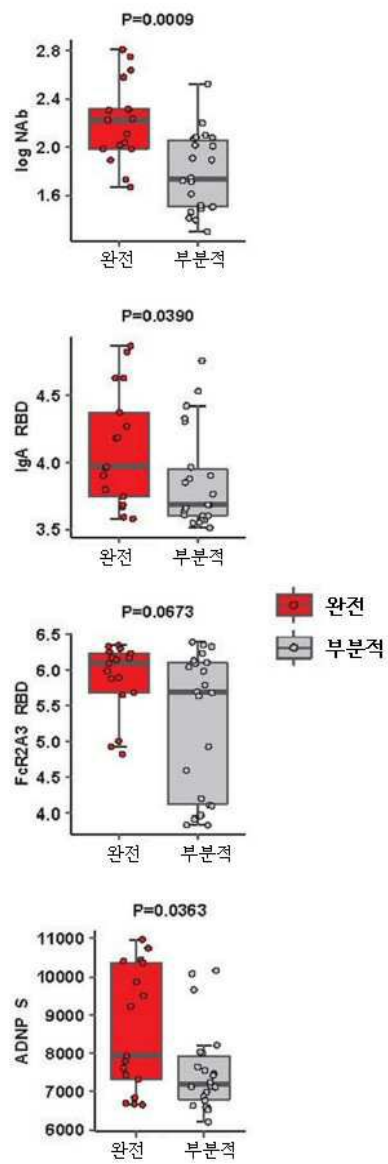
도면51



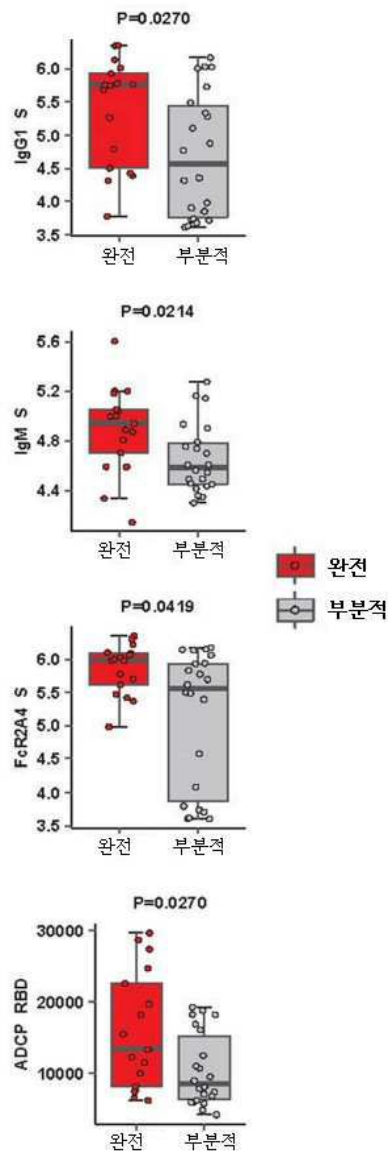
도면52



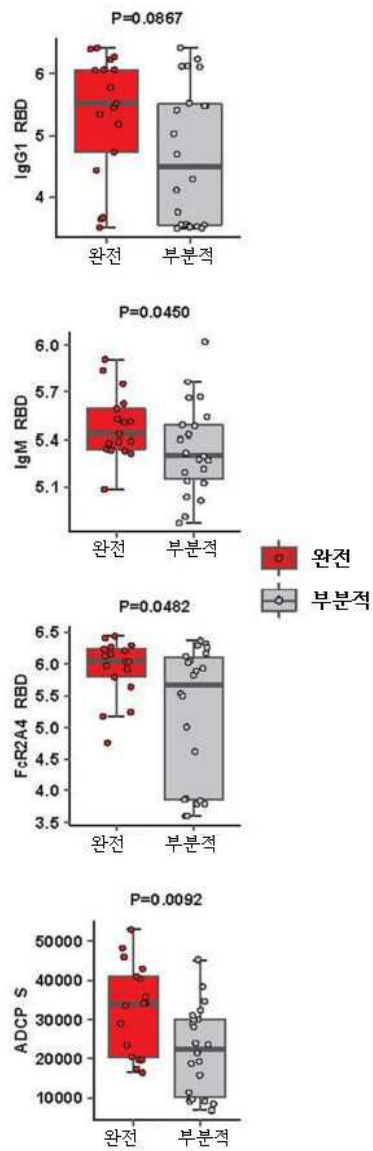
도면53a



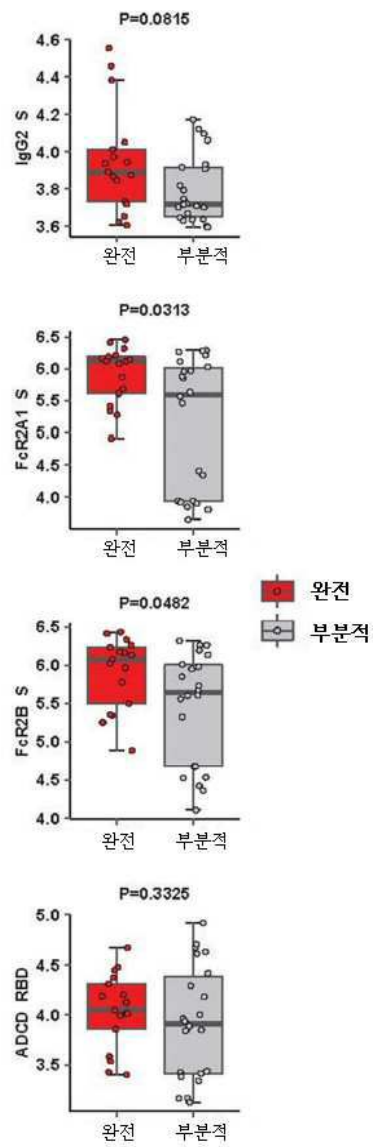
도면53b



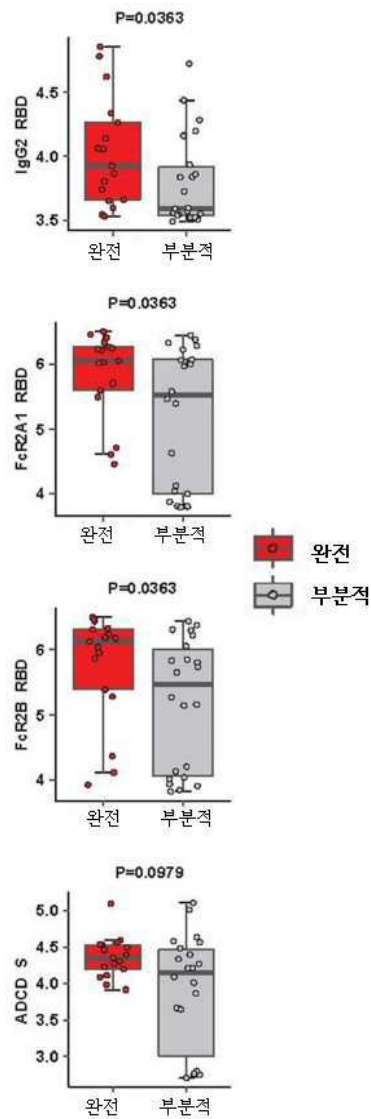
도면53c



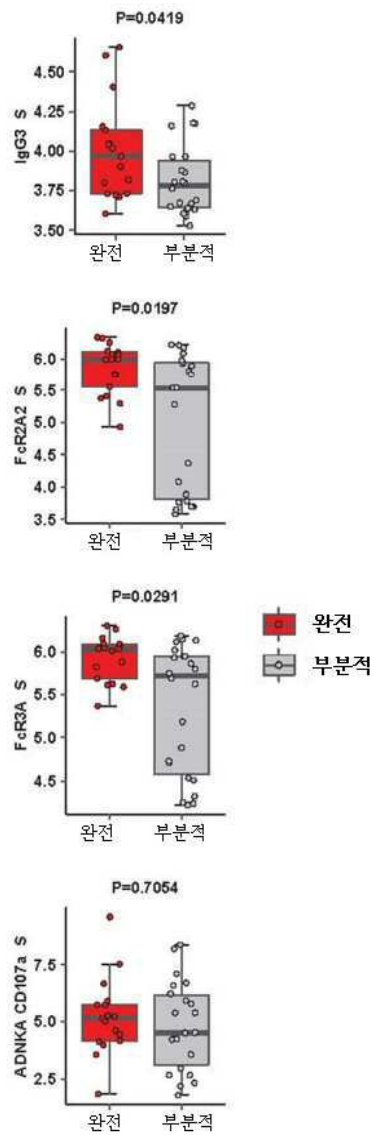
도면53d



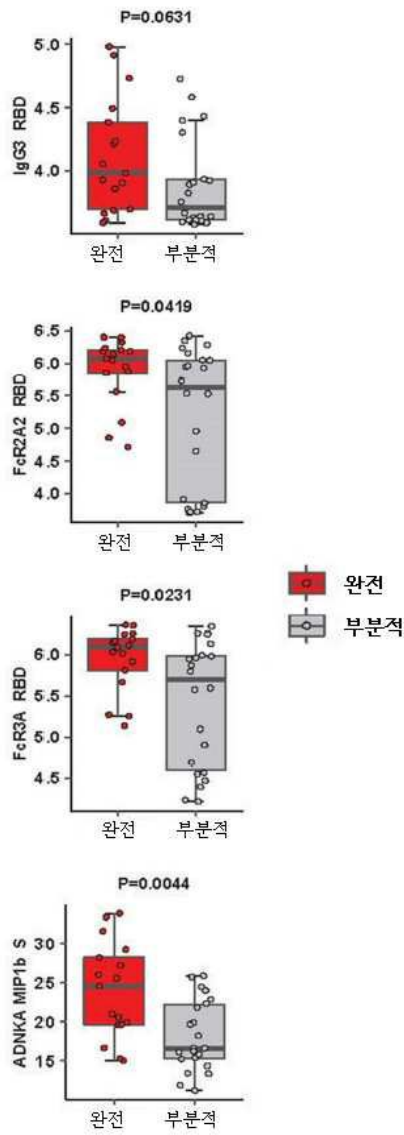
도면53e



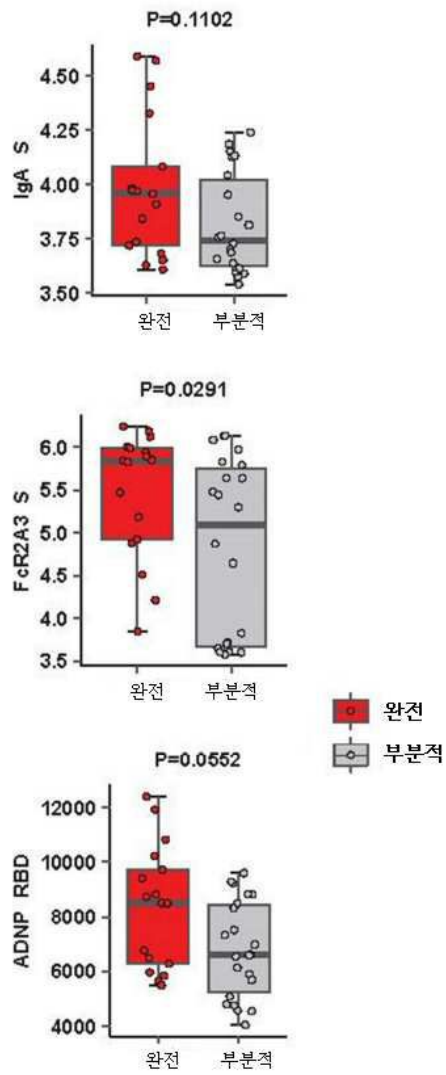
도면53f



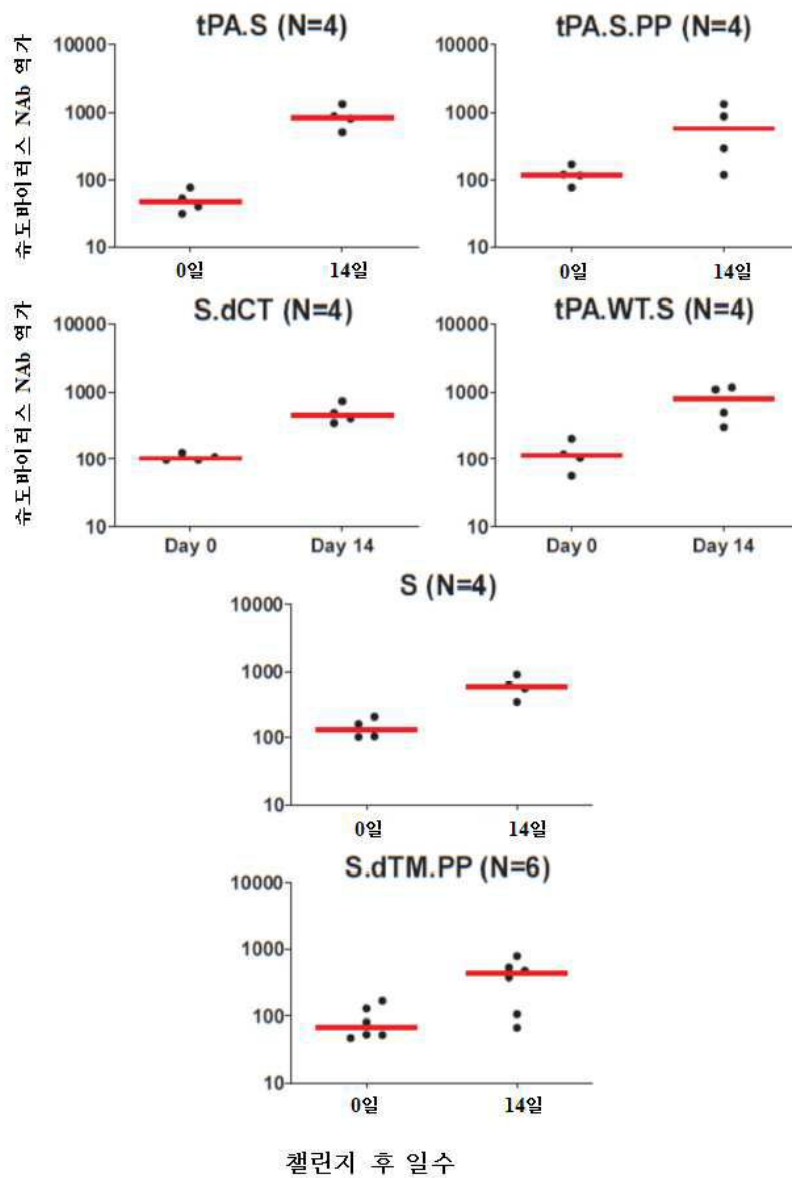
도면53g



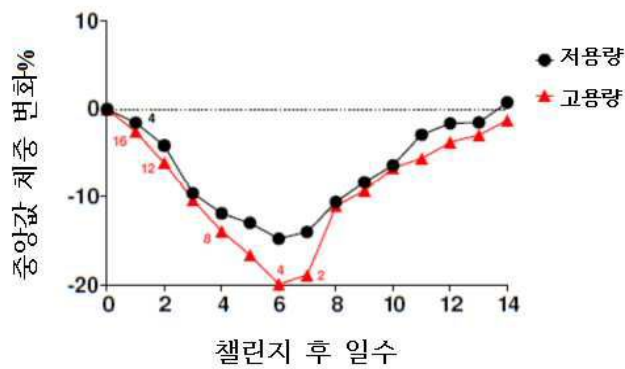
도면53h



도면54

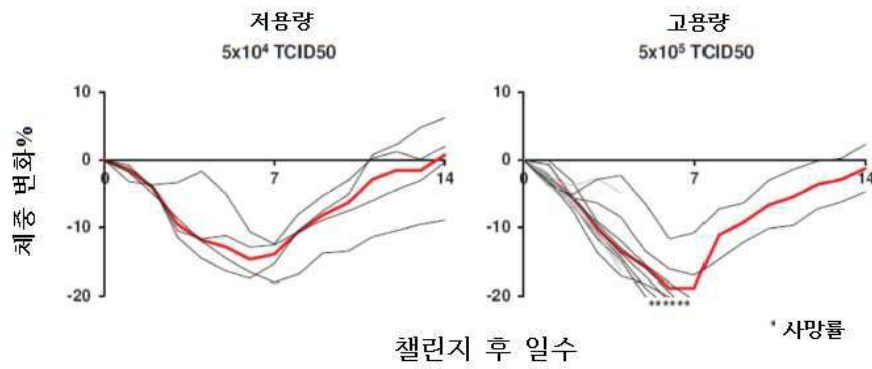


도면55a



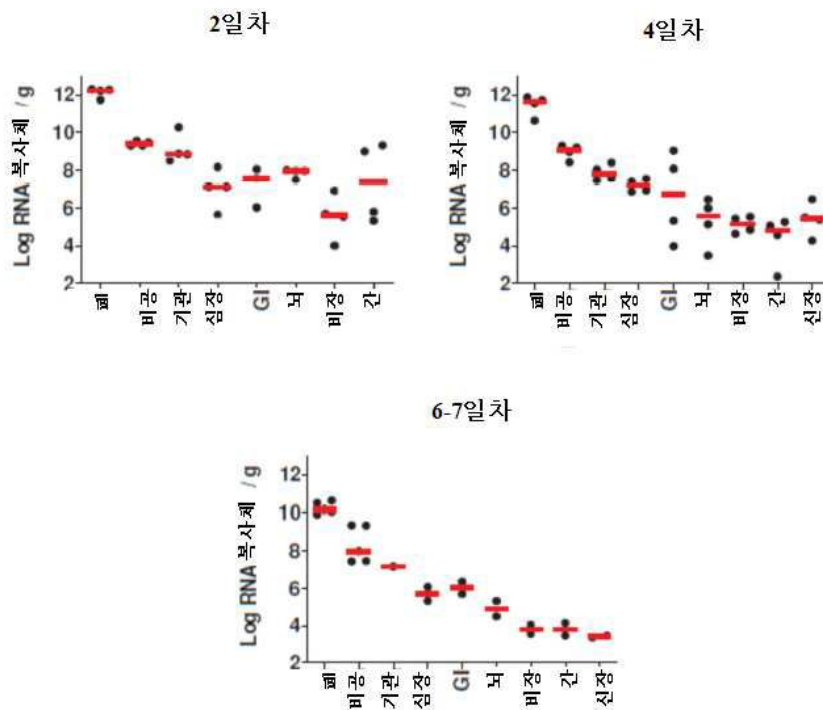
55A

도면55b



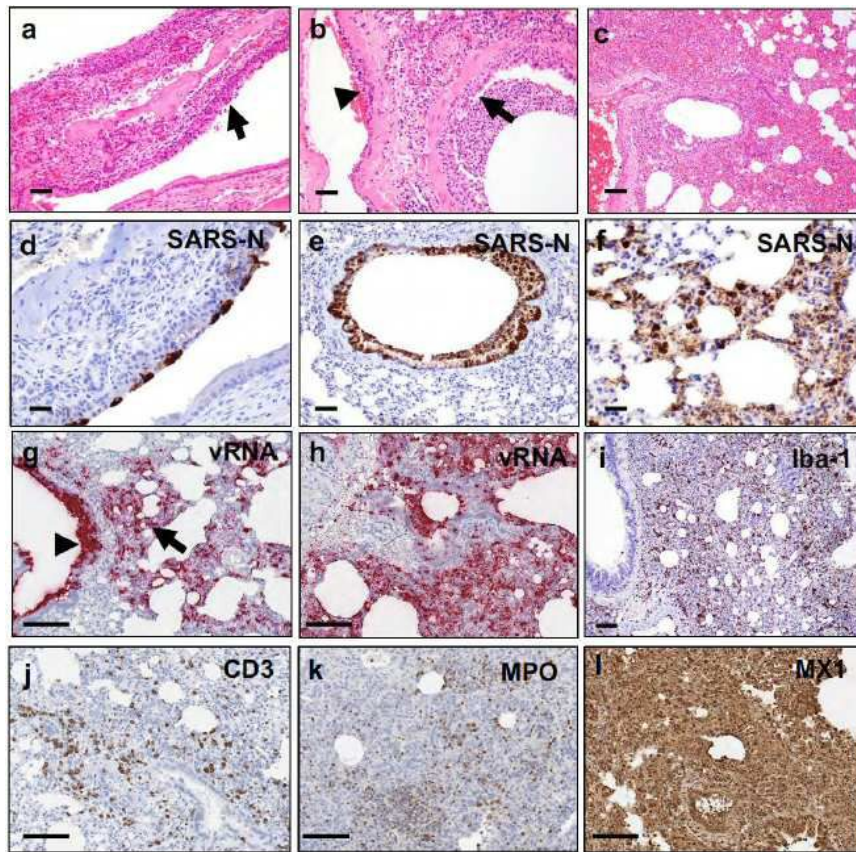
55B

도면55c



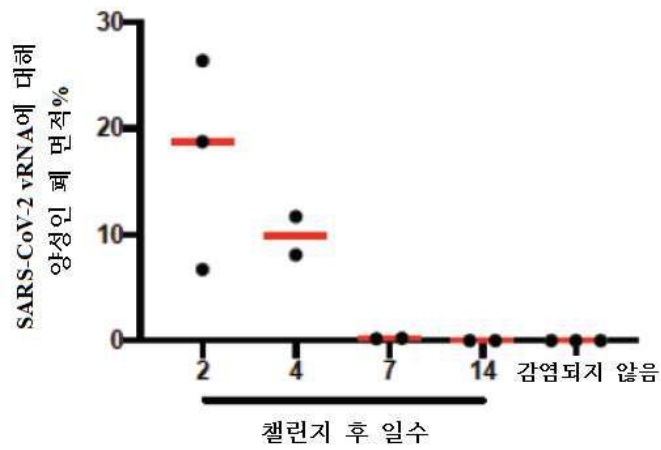
55C

도면56



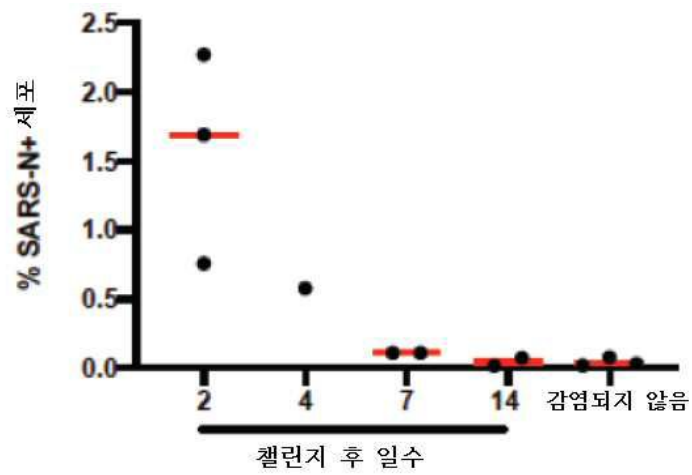
56A-56L

도면57a



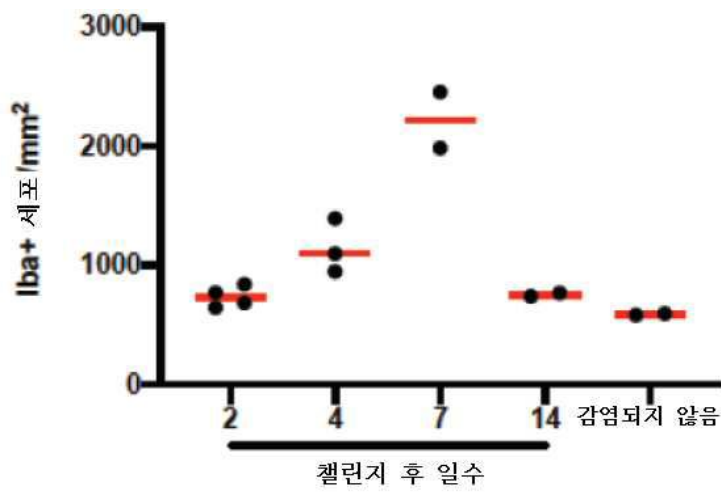
57A

도면57b



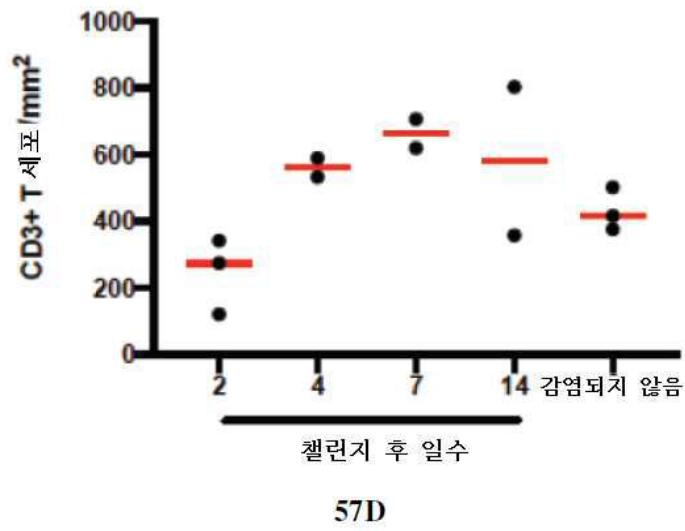
57B

도면57c

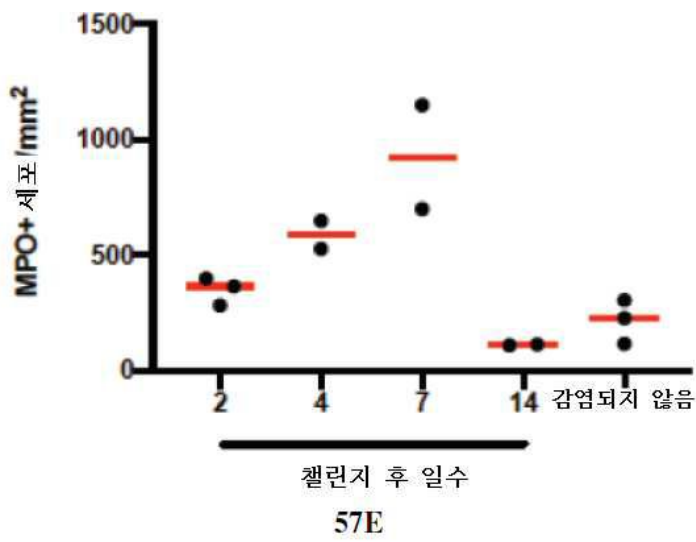


57C

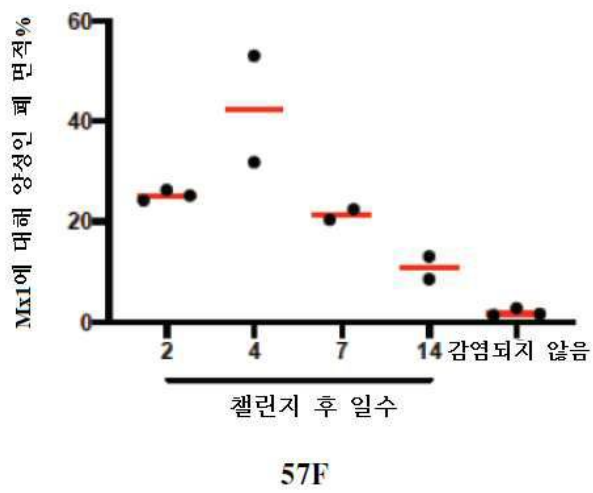
도면57d



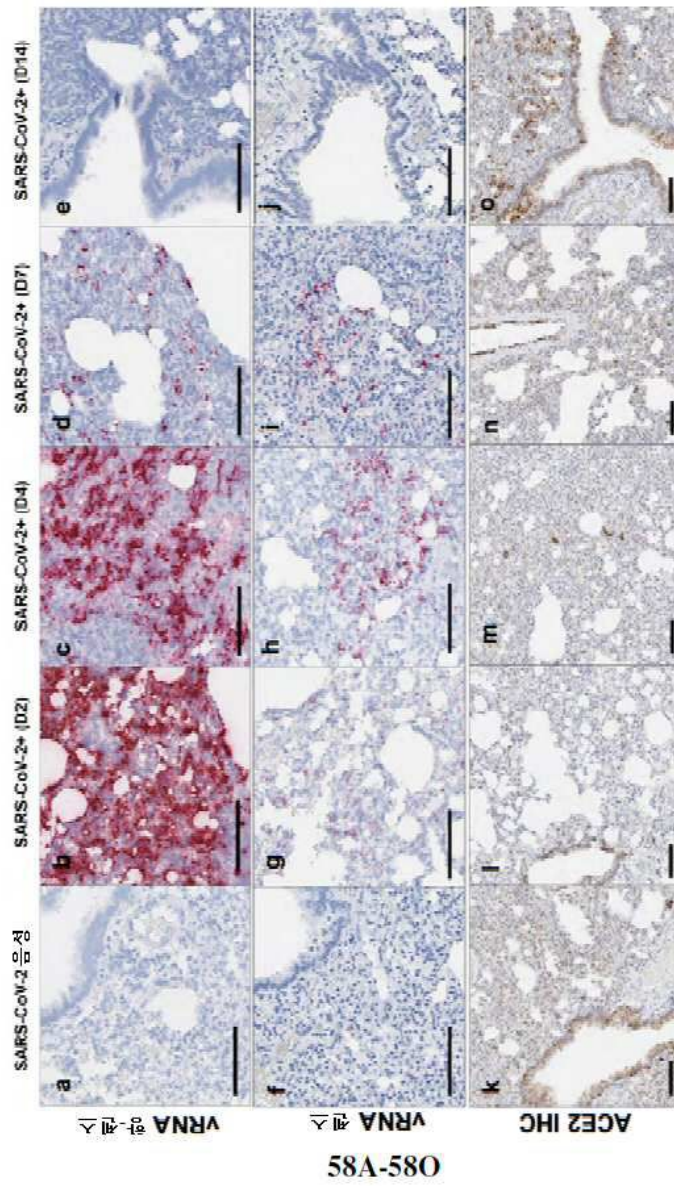
도면57e



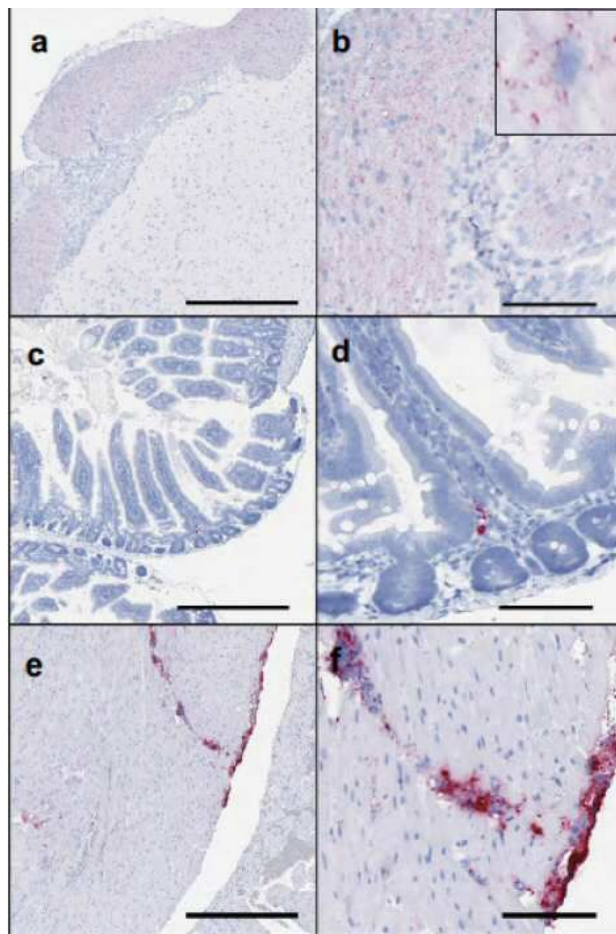
도면57f



도면58

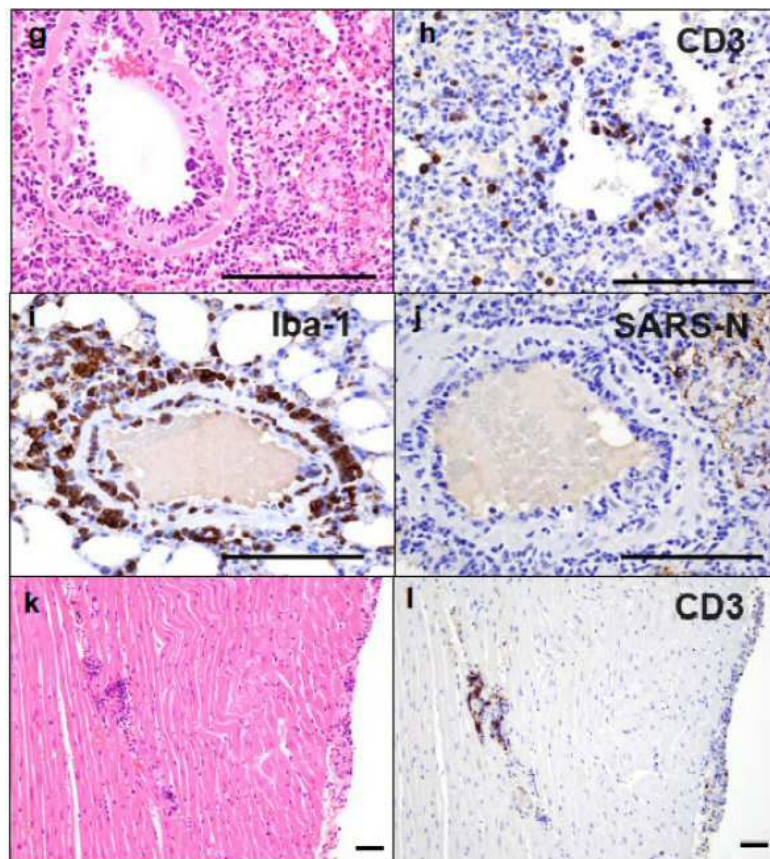


도면59a



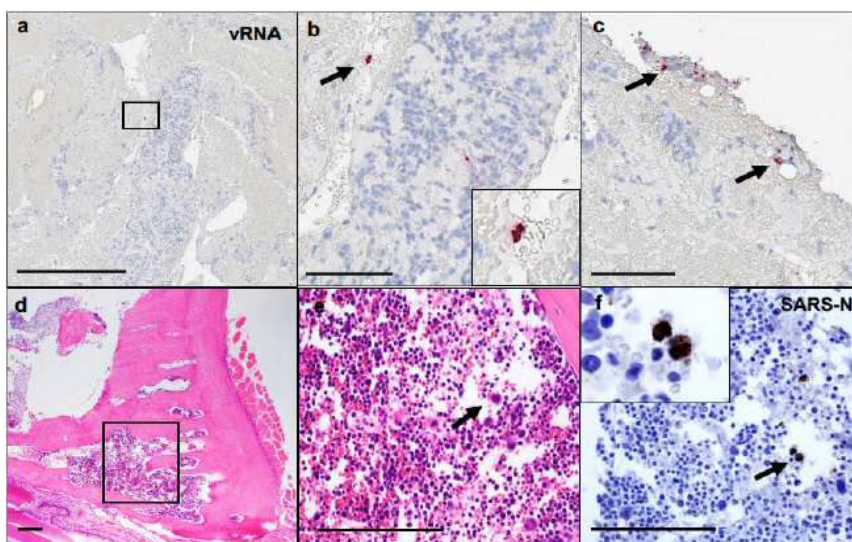
59A-59F

도면59b



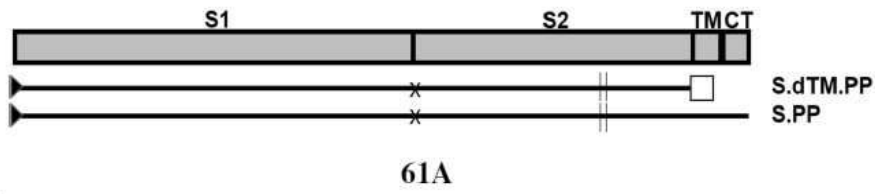
59G-59L

도면60

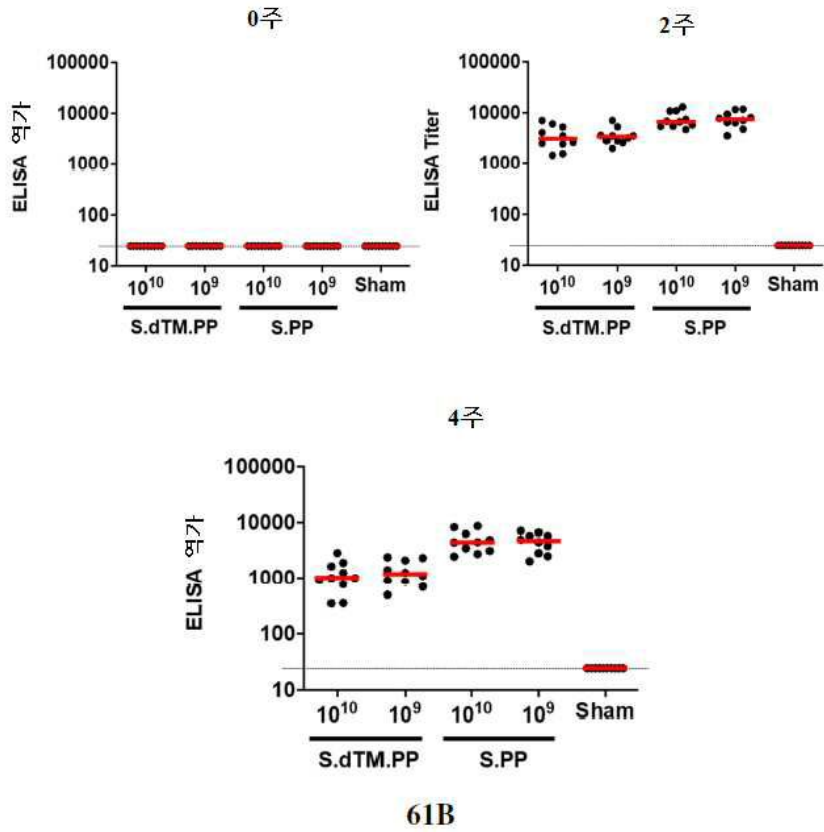


60A-60F

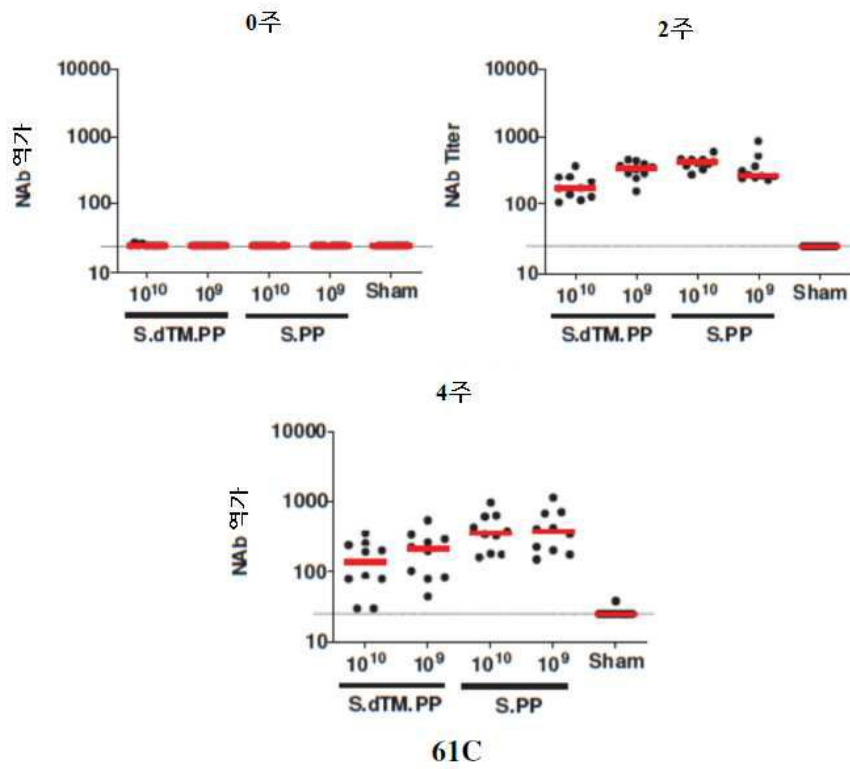
도면61a



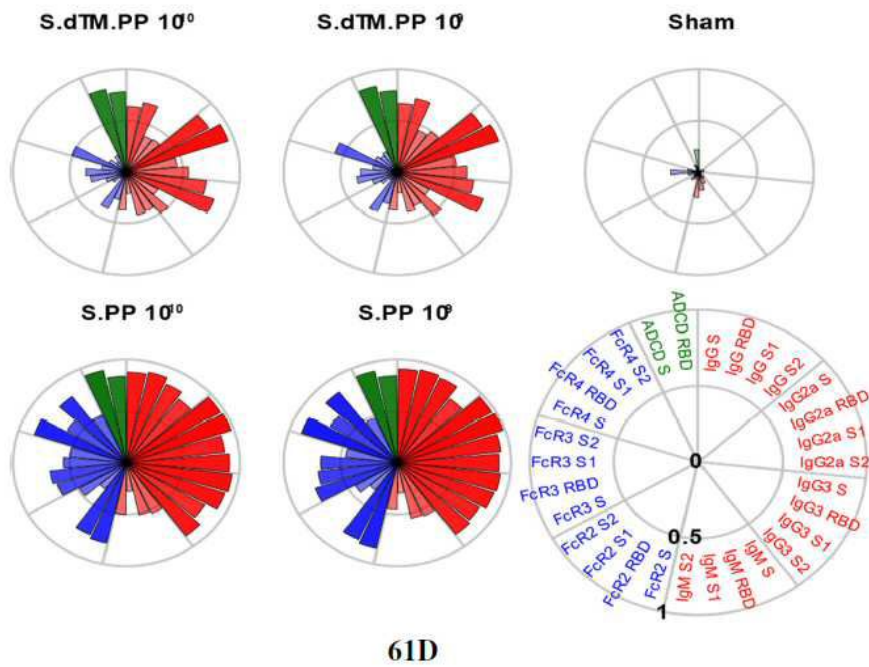
도면61b



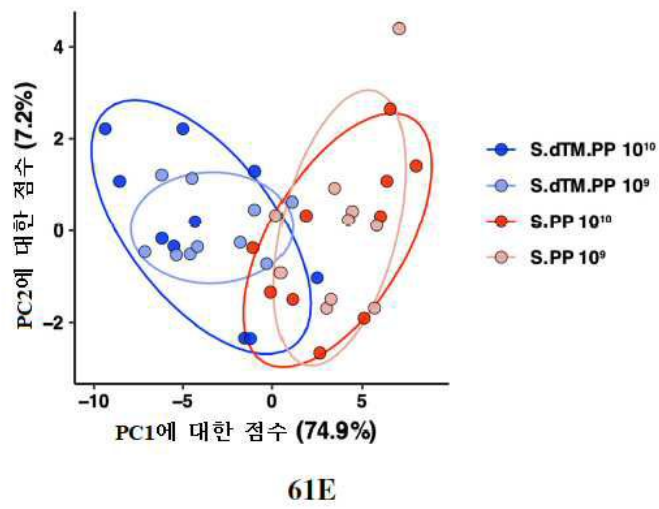
도면61c



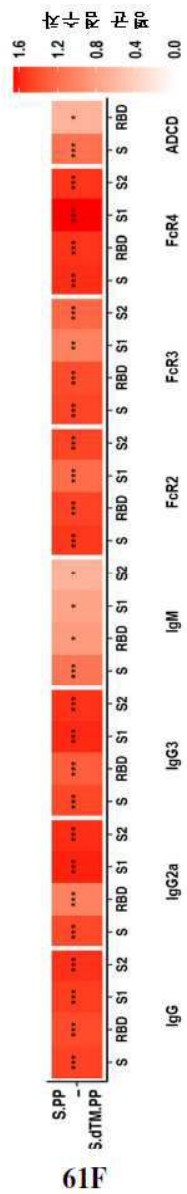
도면61d



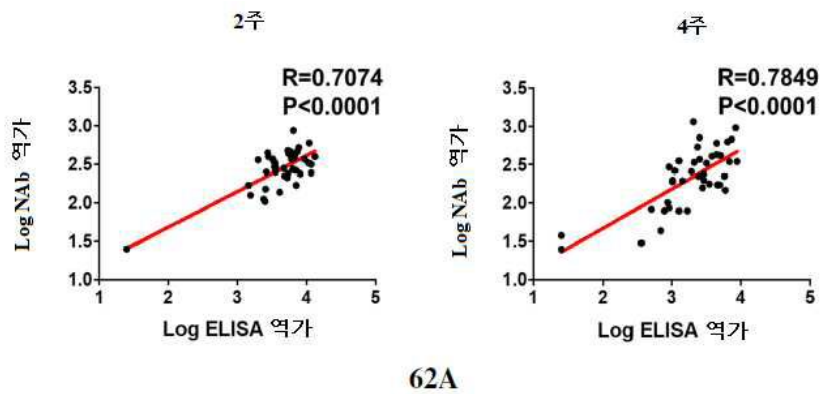
도면61e



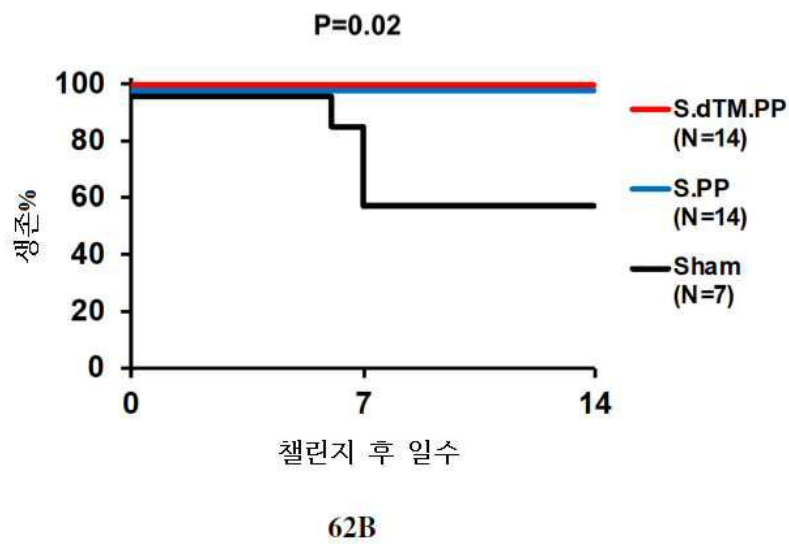
도면61f



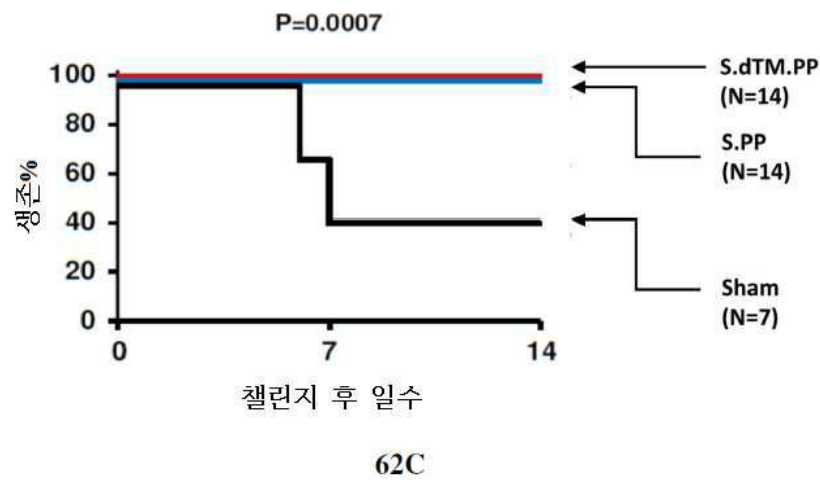
도면62a



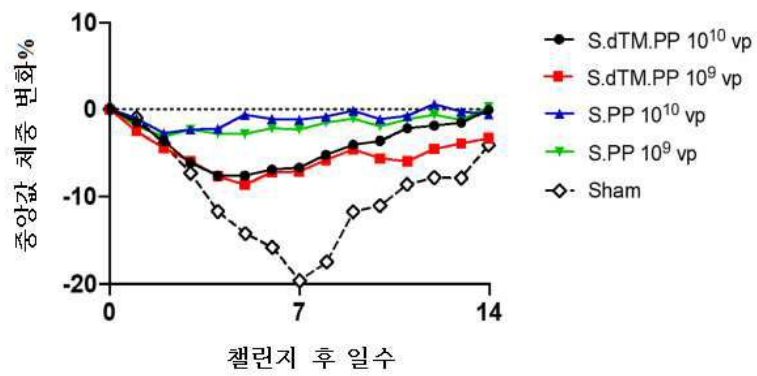
도면62b



도면62c

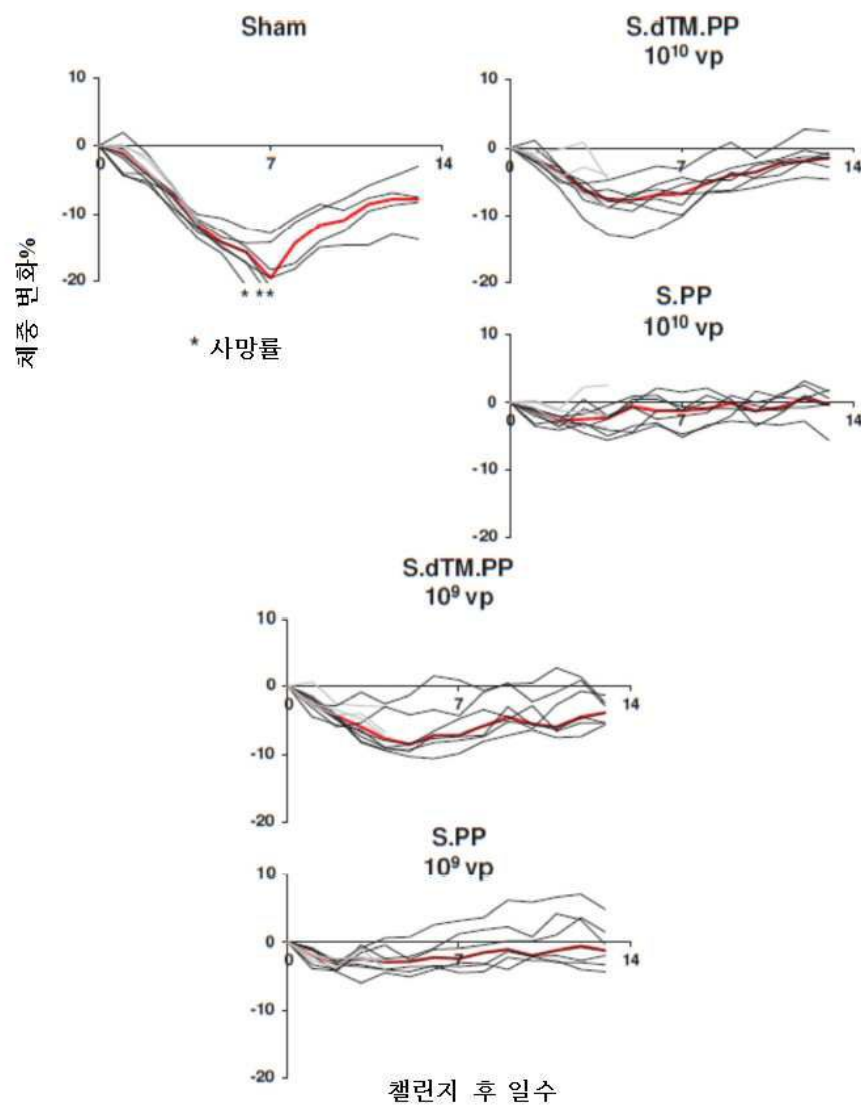


도면63a



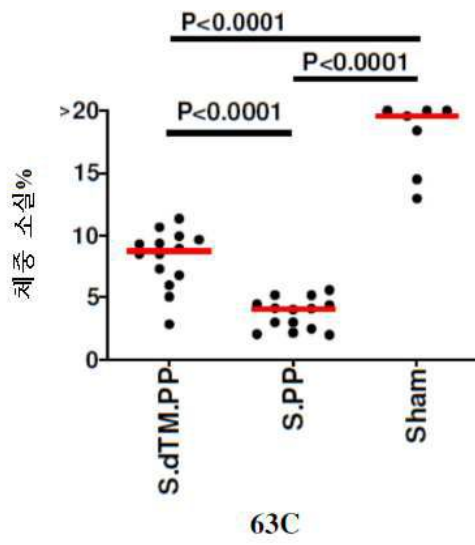
63A

도면63b

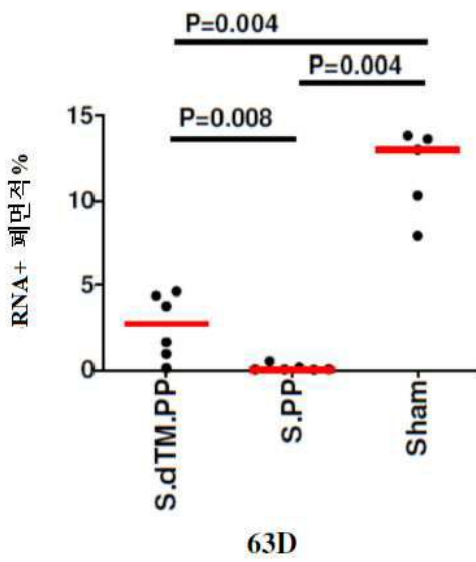


63B

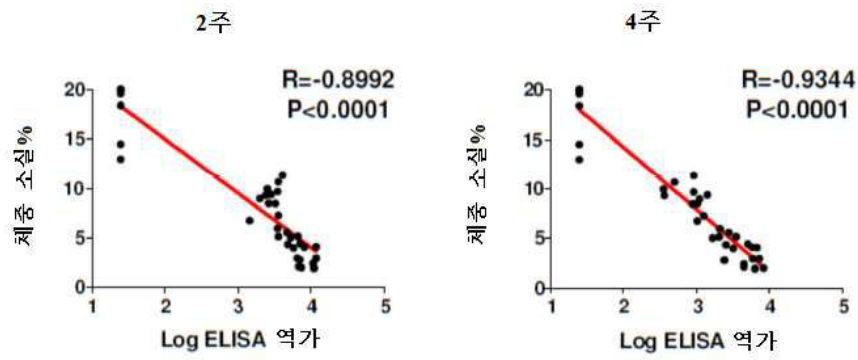
도면63c



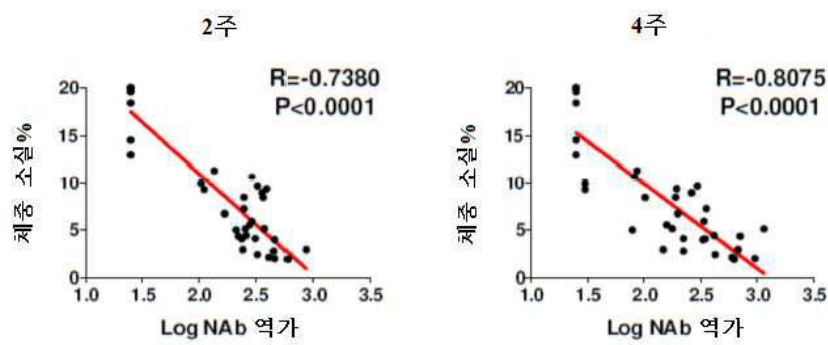
도면63d



도면64

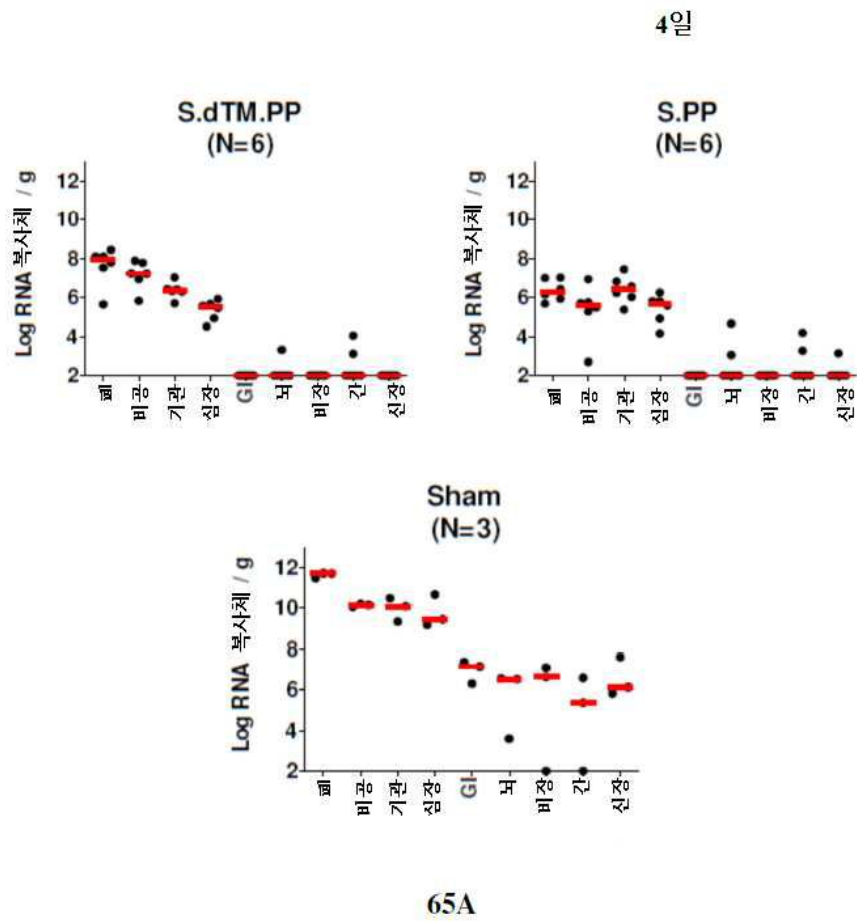


64A

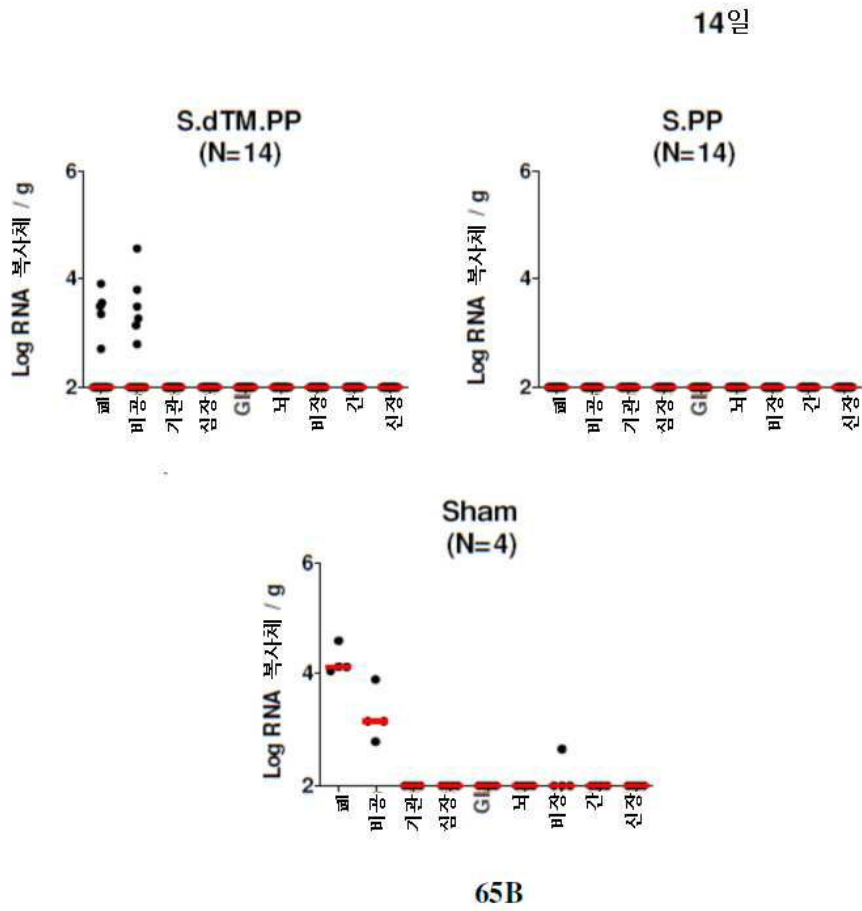


64B

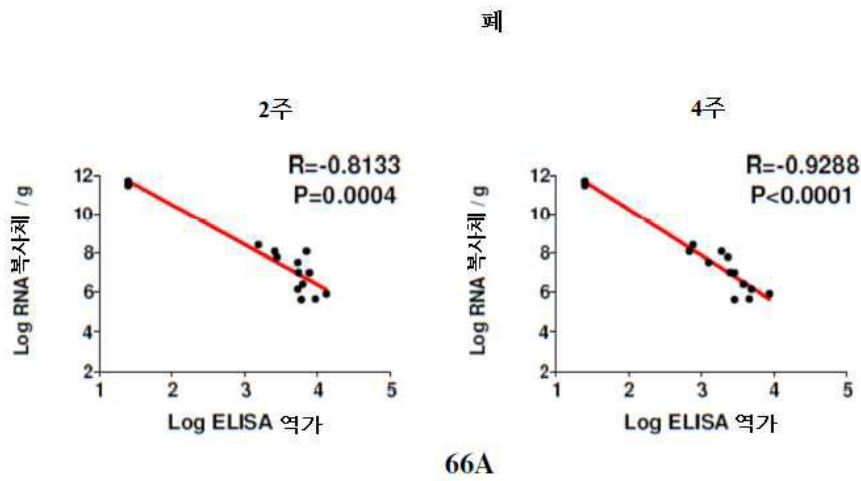
도면 65a



도면65b

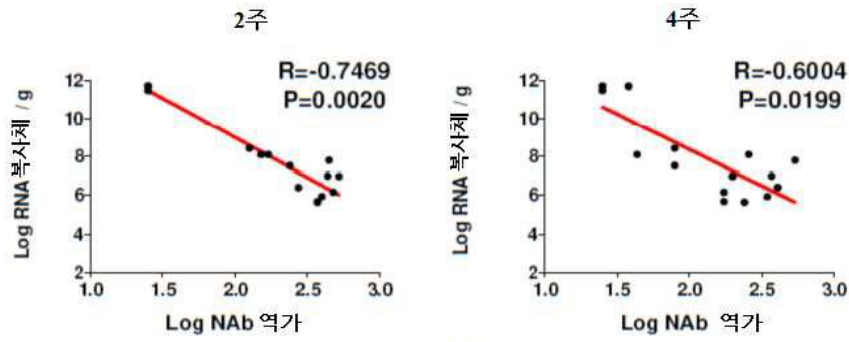


도면66a



도면66b

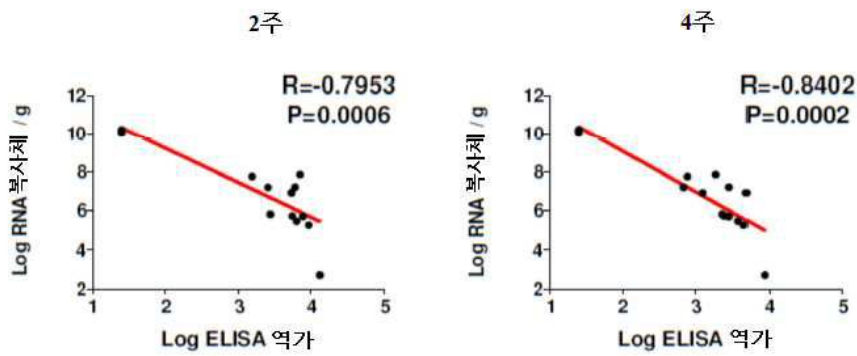
폐



66B

도면66c

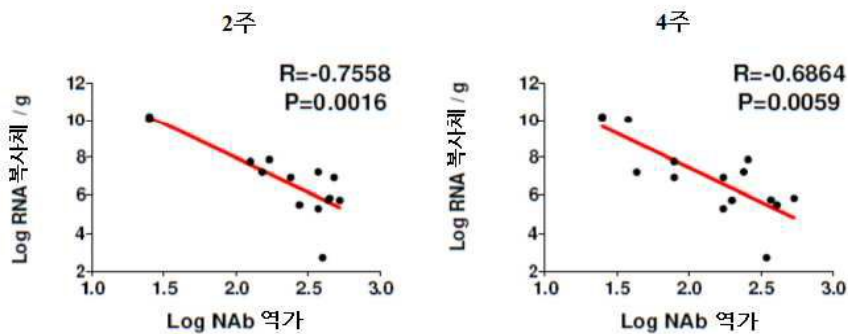
비공



66C

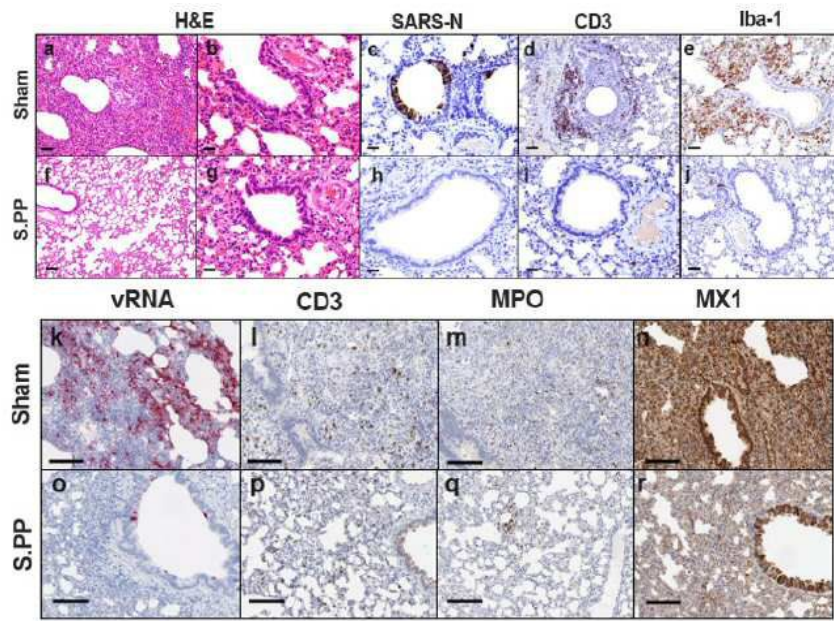
도면66d

비공



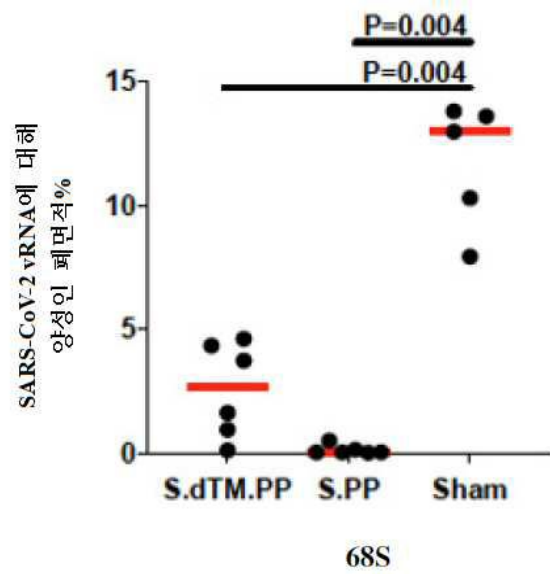
66D

도면68a

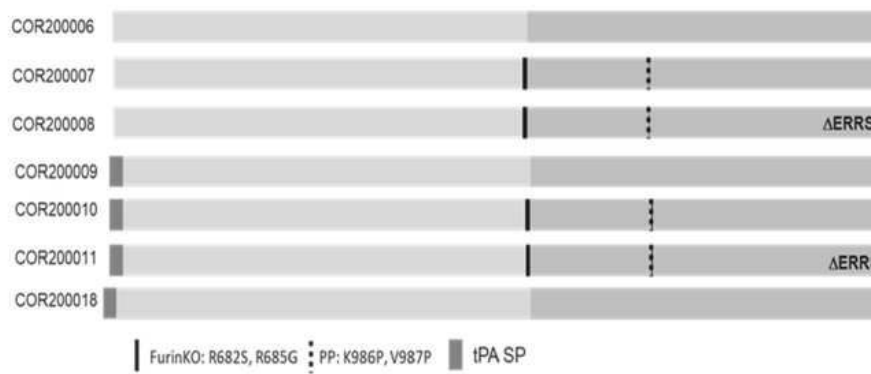


68A-68R

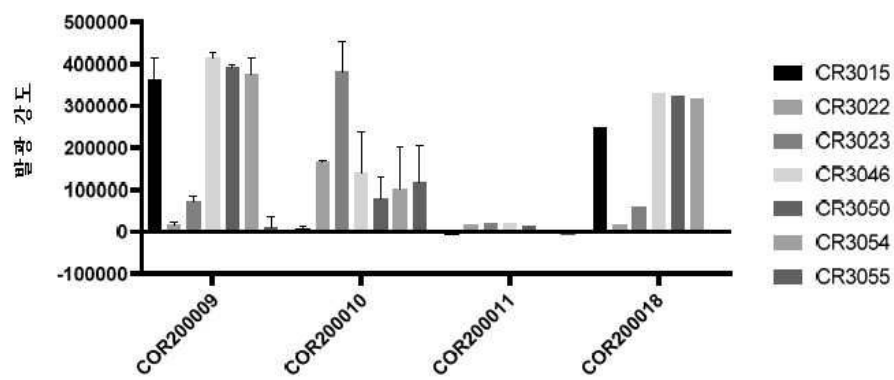
도면68b



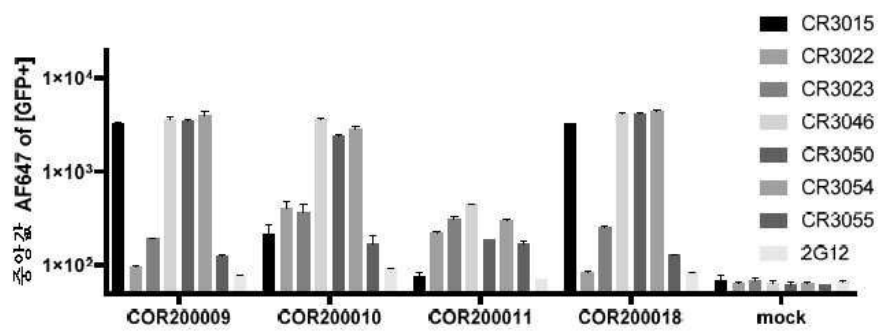
도면69



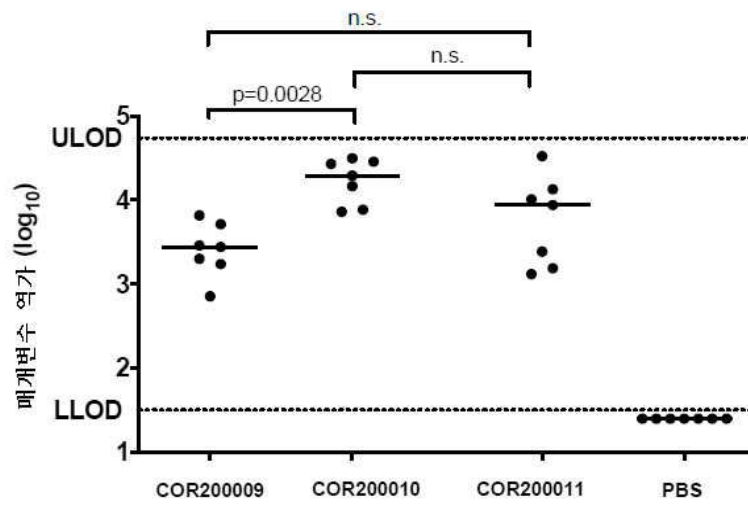
도면70



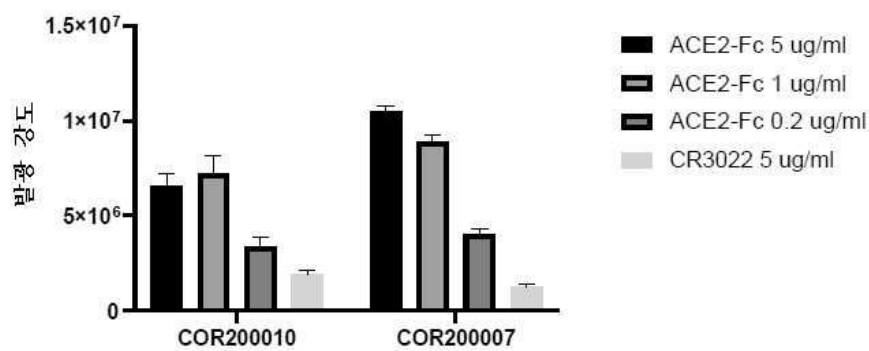
도면71



도면72



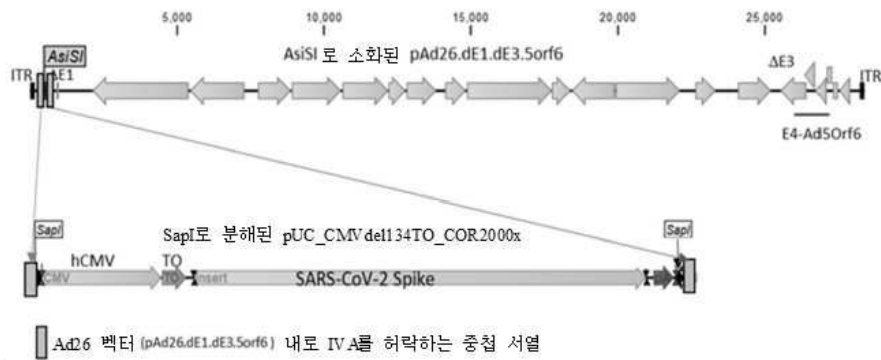
도면73



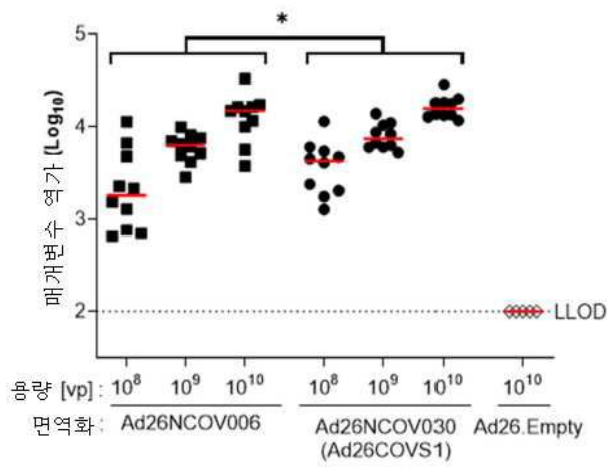
도면74



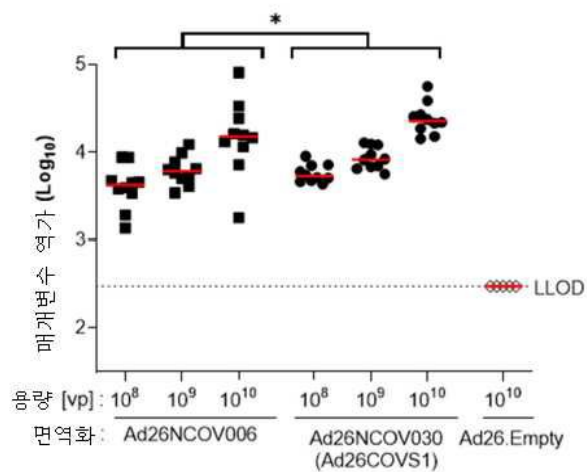
도면75



도면76

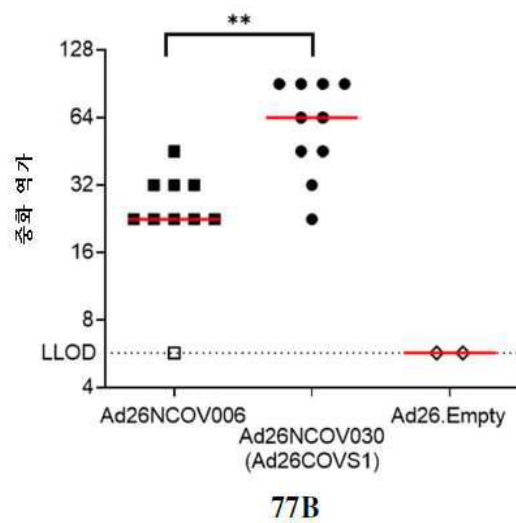
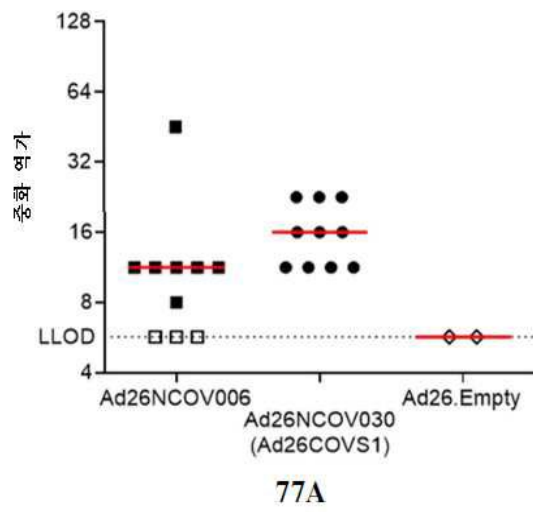


76A

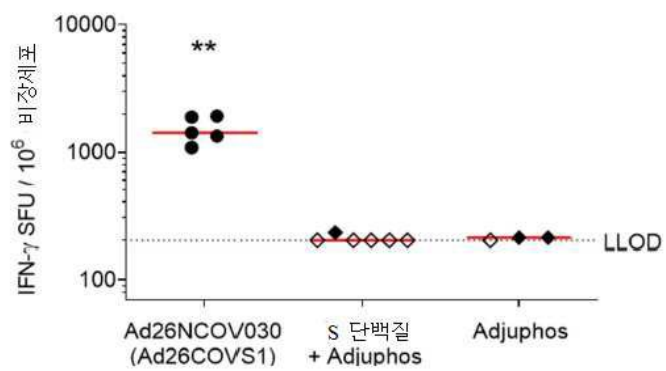


76B

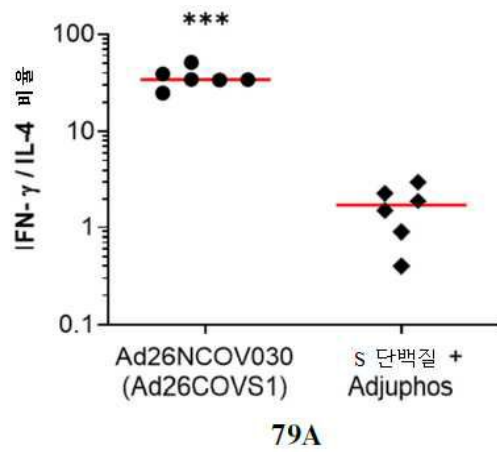
도면77



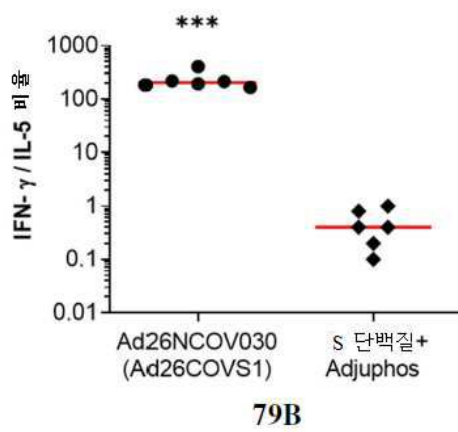
도면78



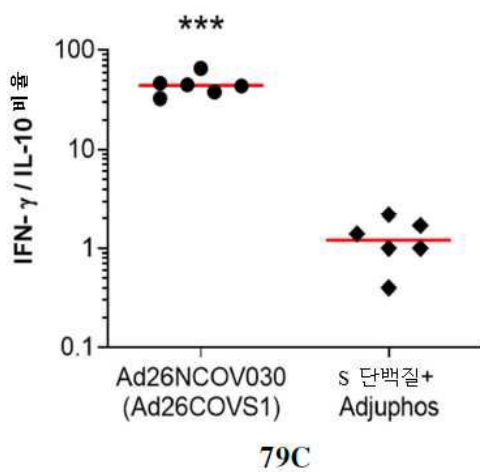
도면79a



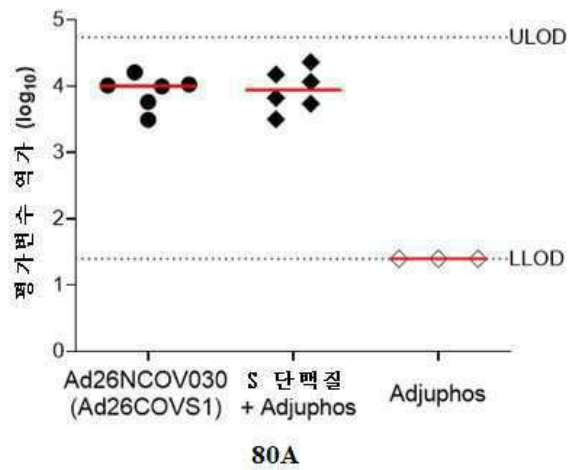
도면79b



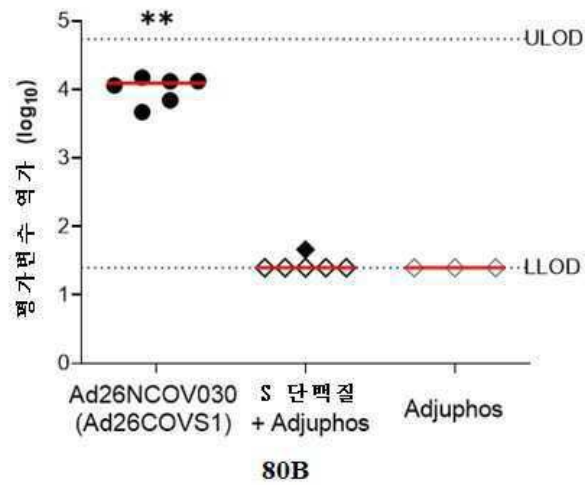
도면79c



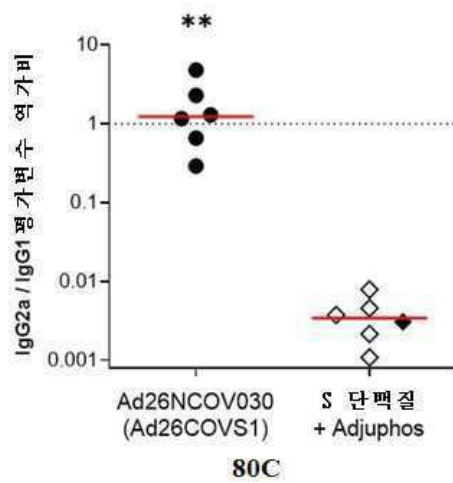
도면80a



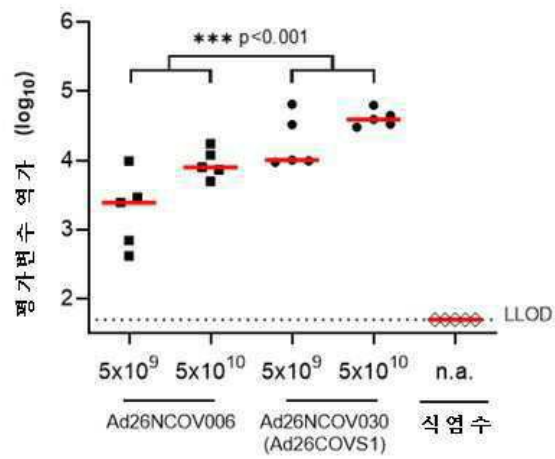
도면80b



도면80c

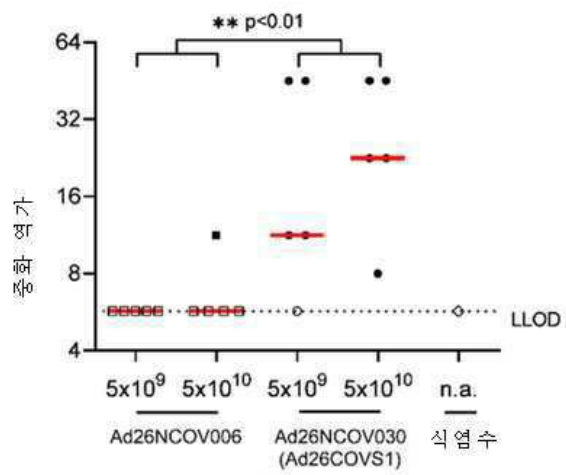


도면81a



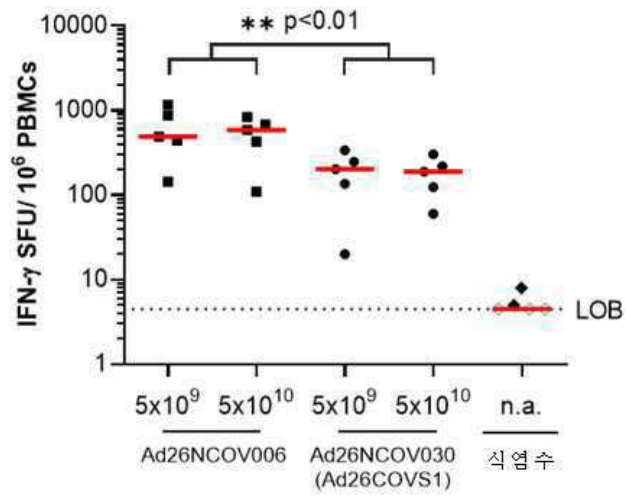
81A

도면81b



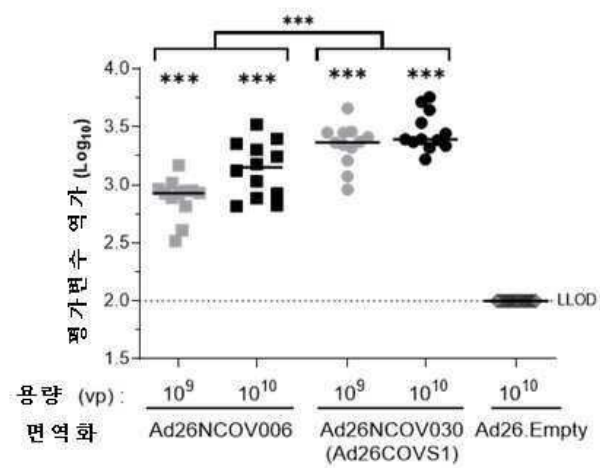
81B

도면82



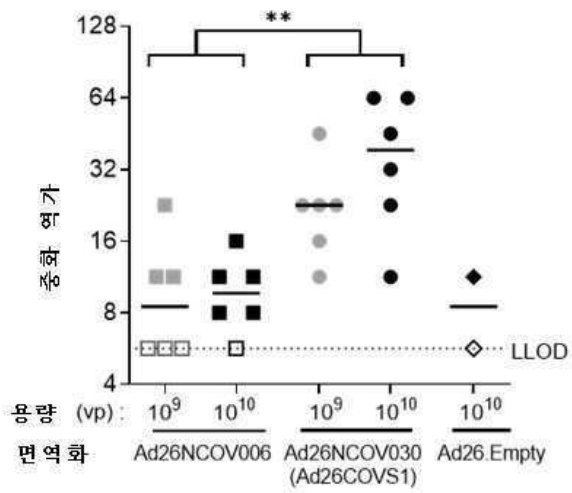
82

도면83a



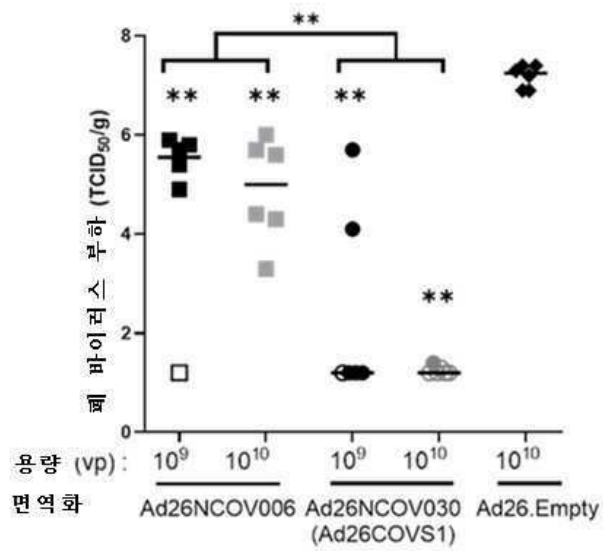
83A

도면83b



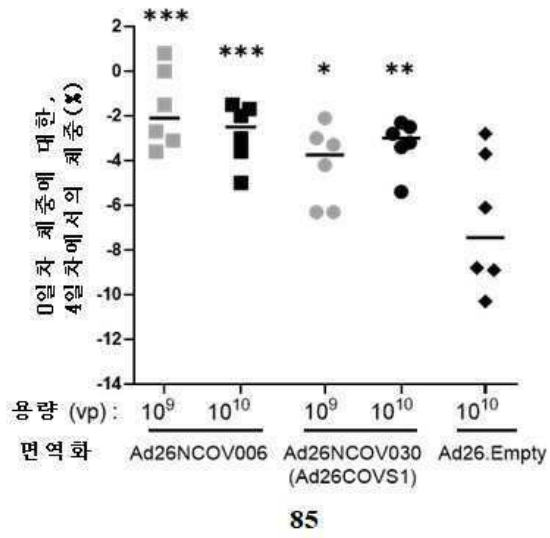
83B

도면84

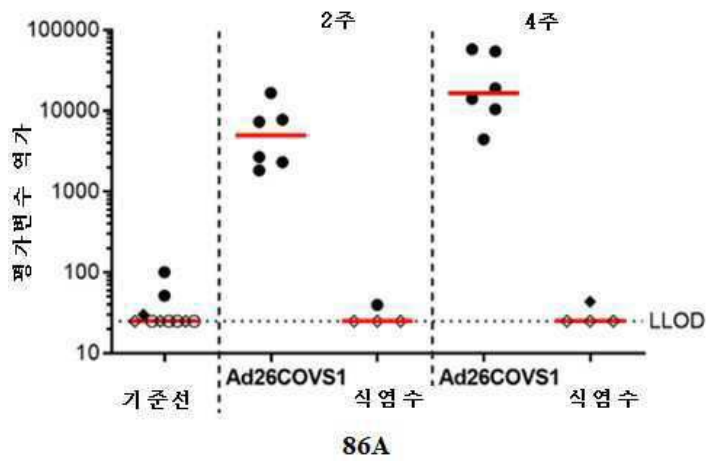


84

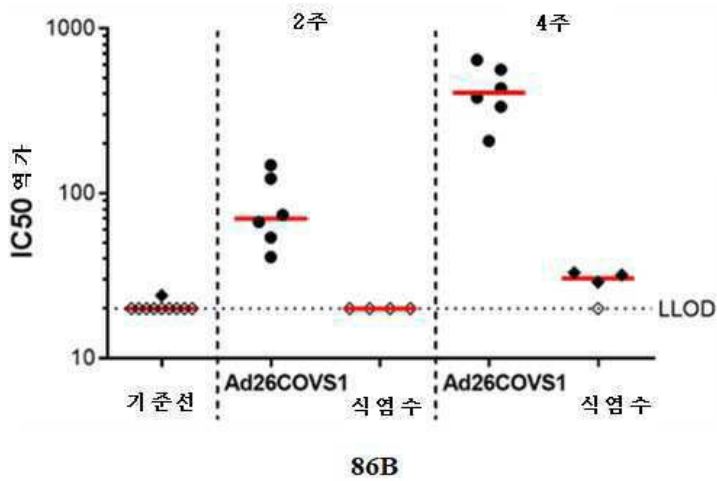
도면85



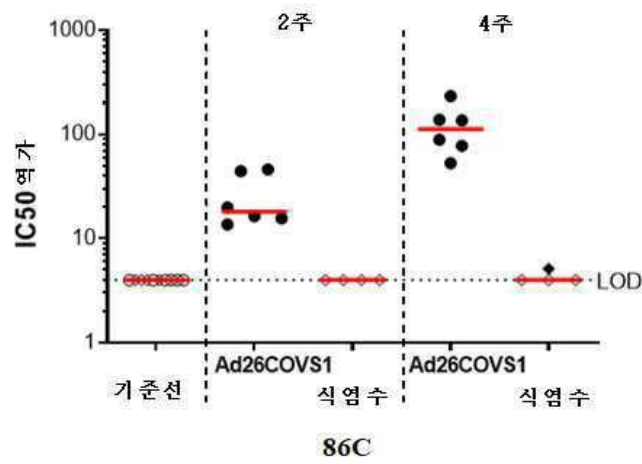
도면86a



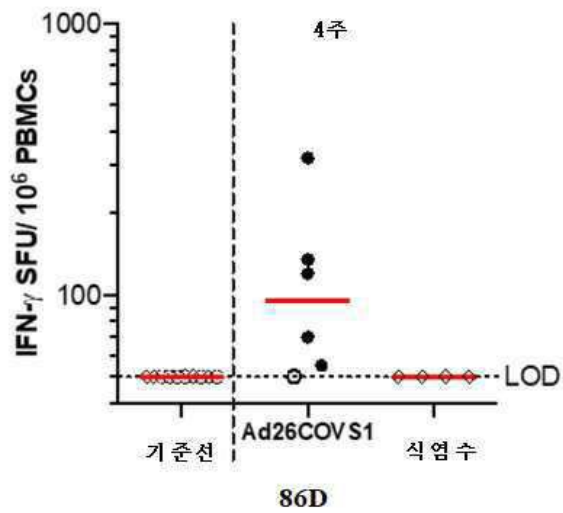
도면86b



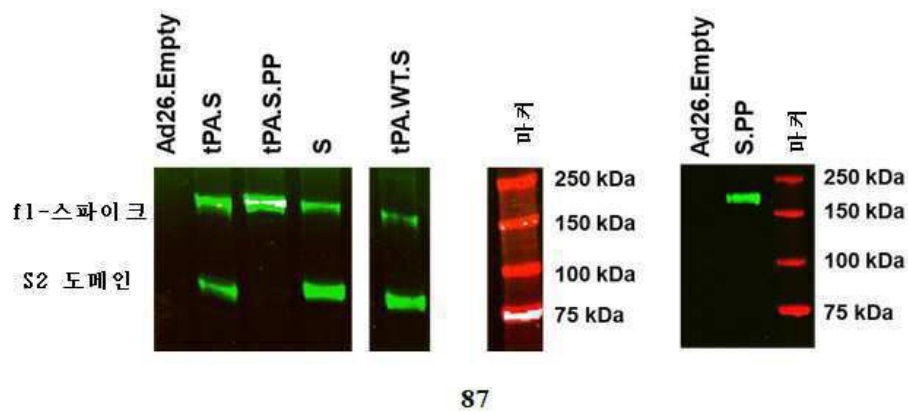
도면86c



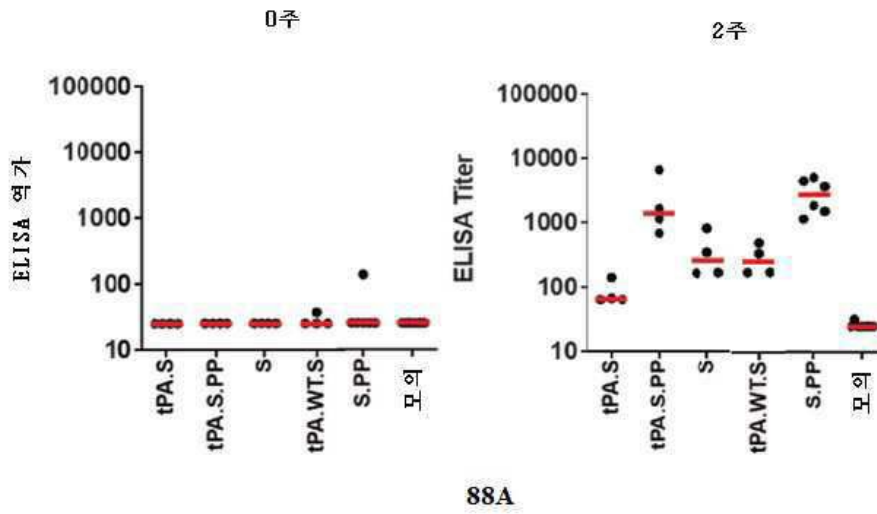
도면86d



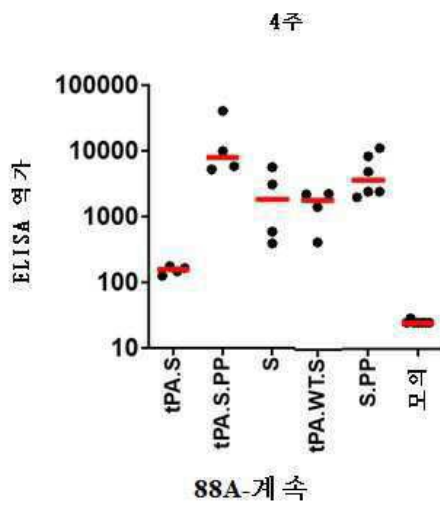
도면87



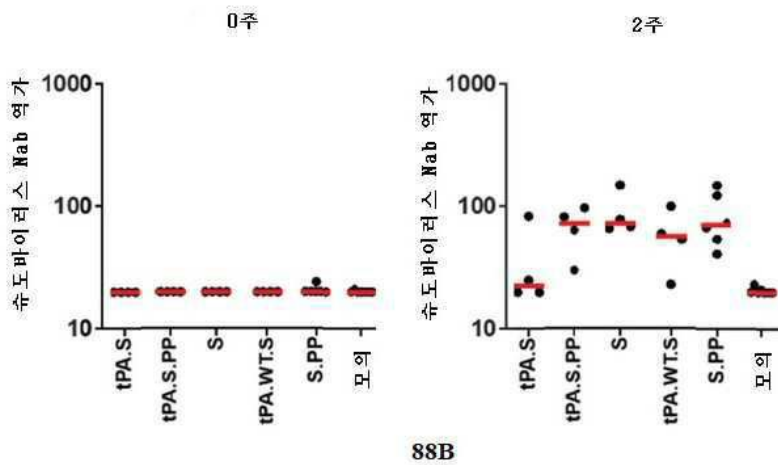
도면88a



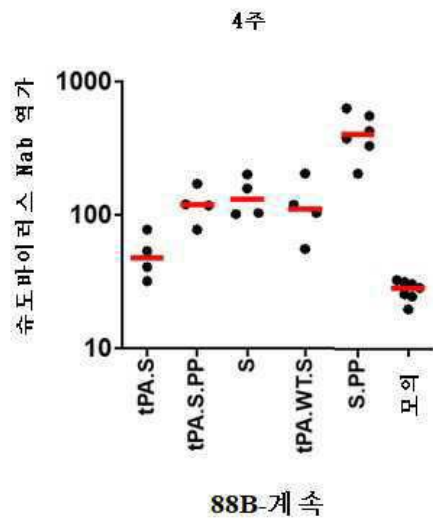
도면88b



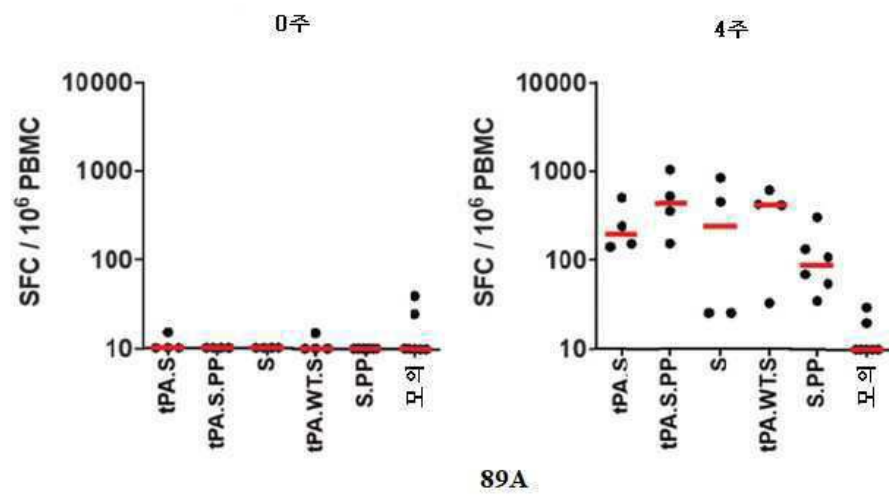
도면88c



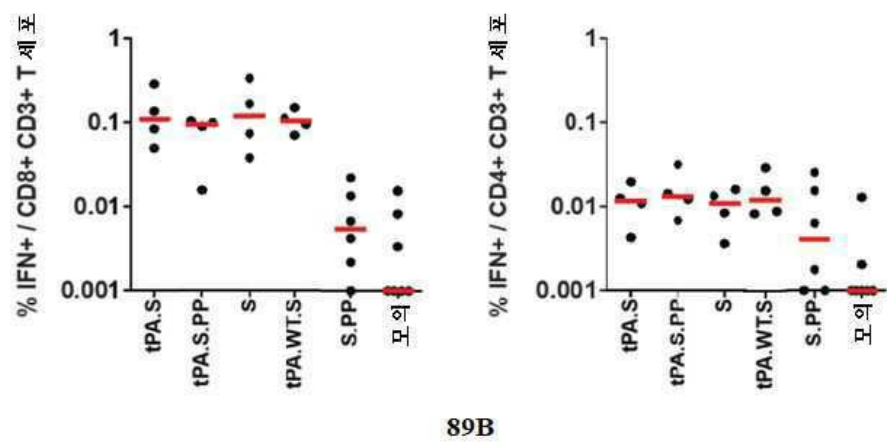
도면88d



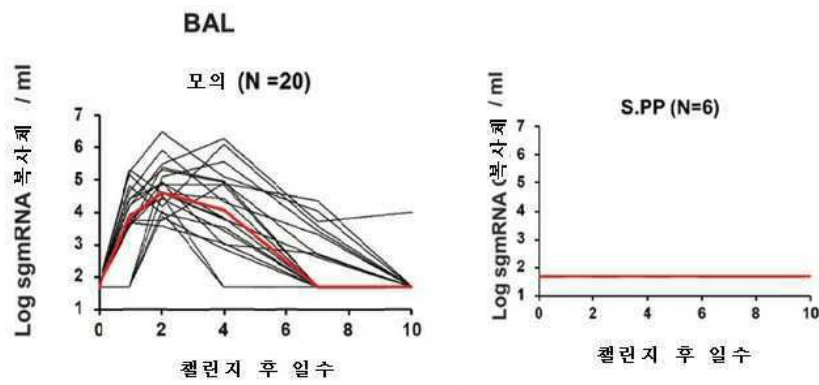
도면89a



도면89b

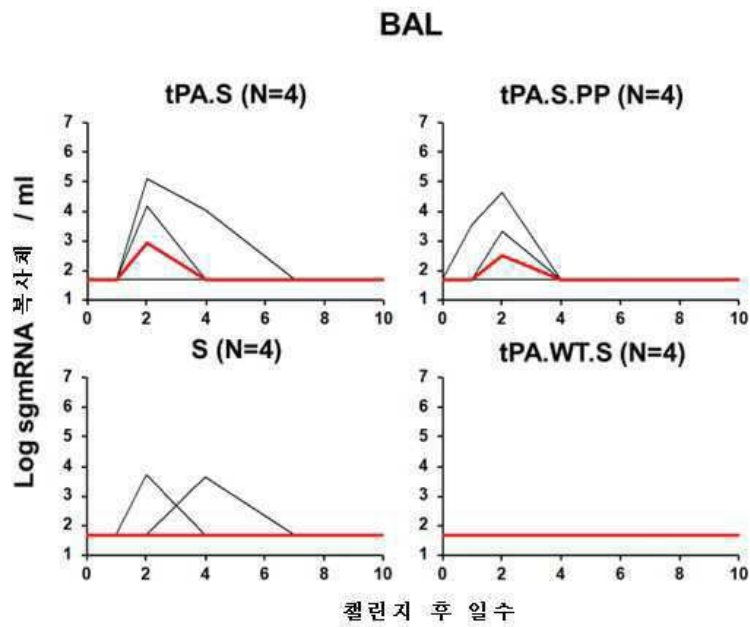


도면90a



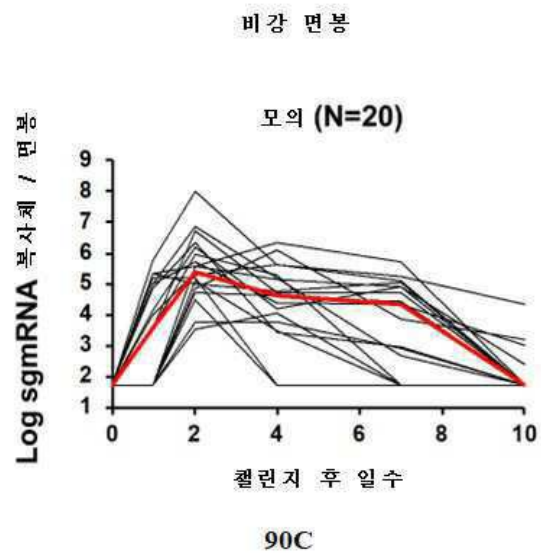
90A

도면90b

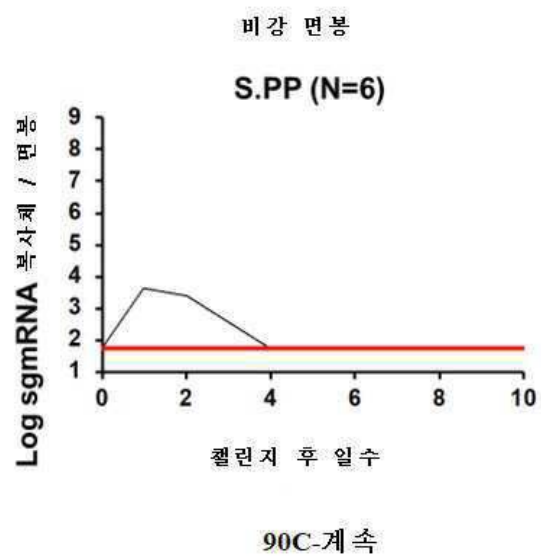


90B

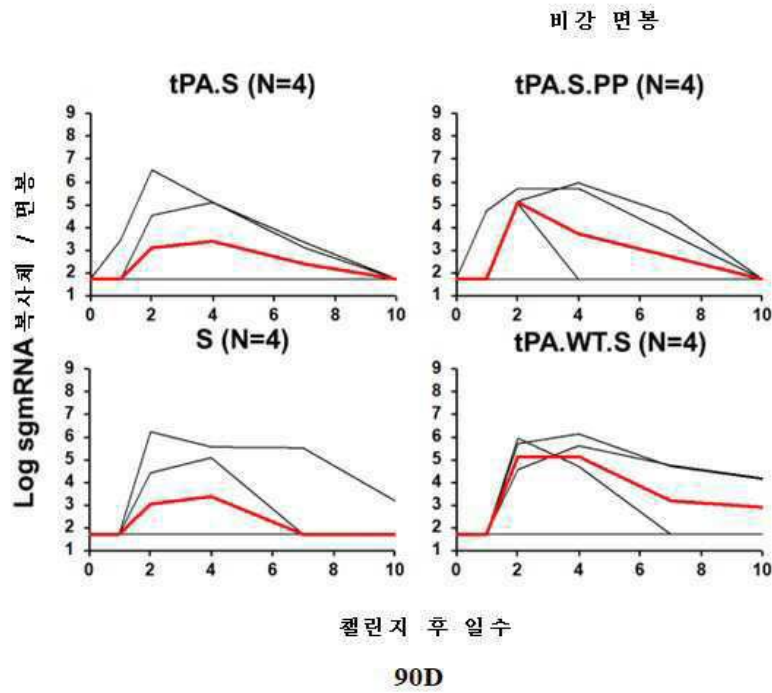
도면90c



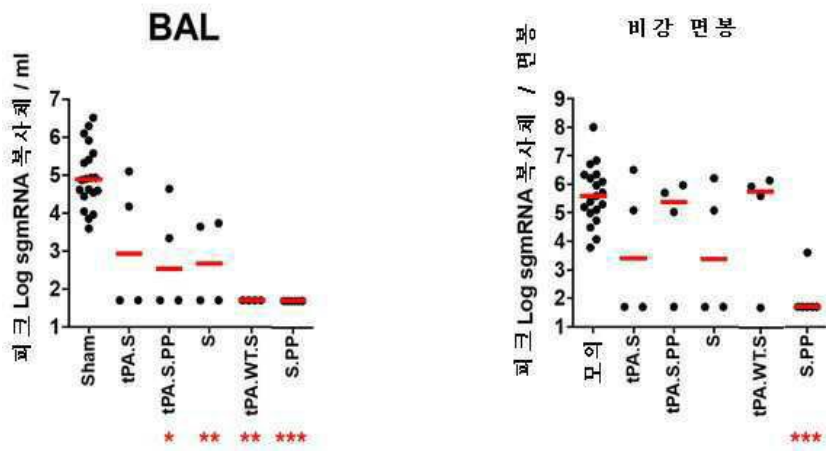
도면90d



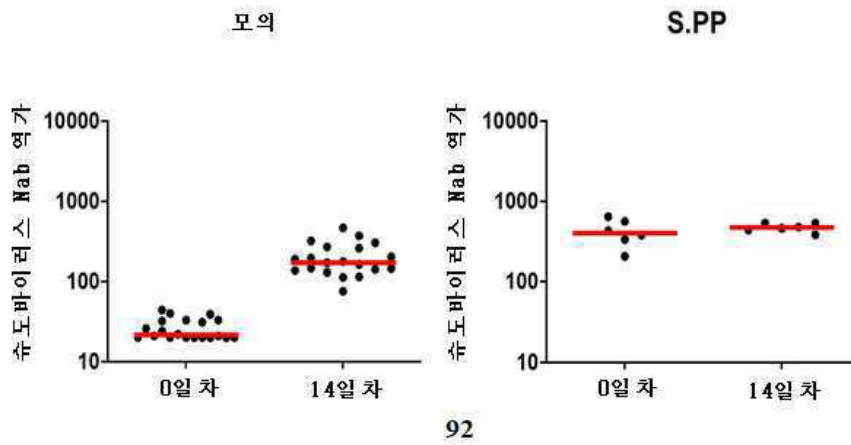
도면90e



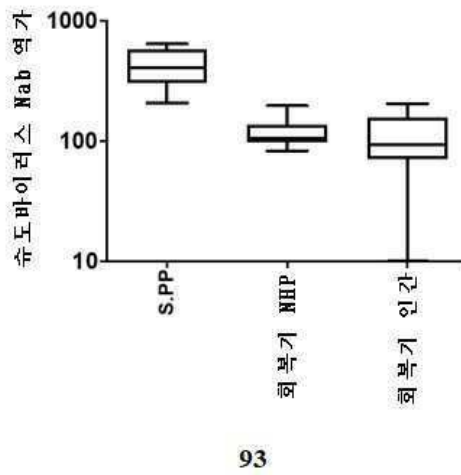
도면91



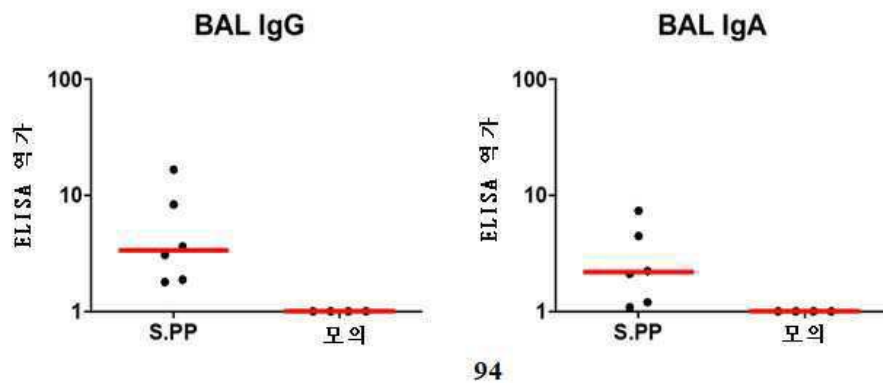
도면92



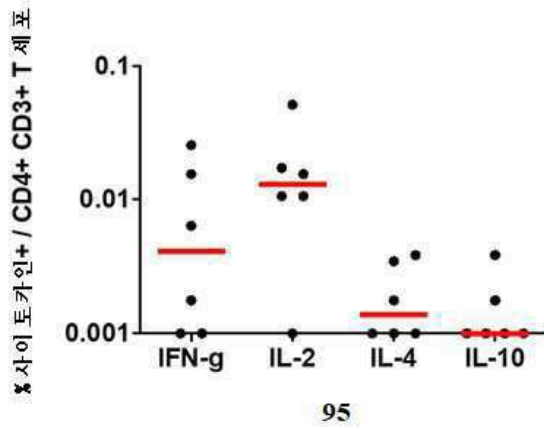
도면93



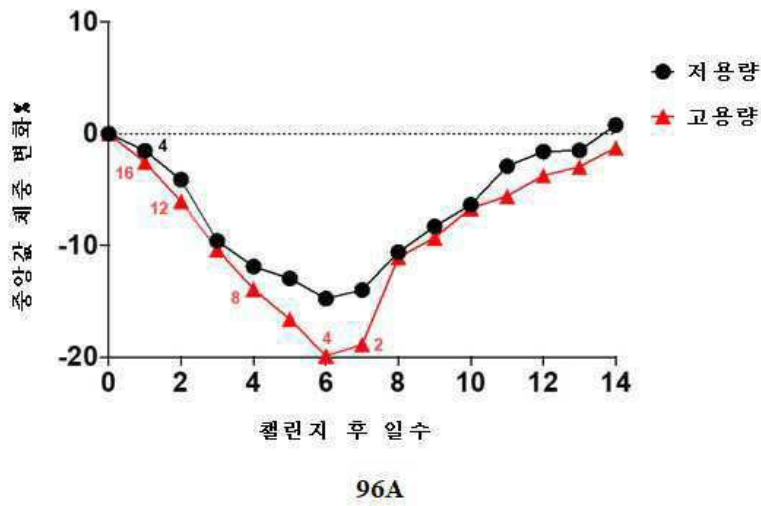
도면94



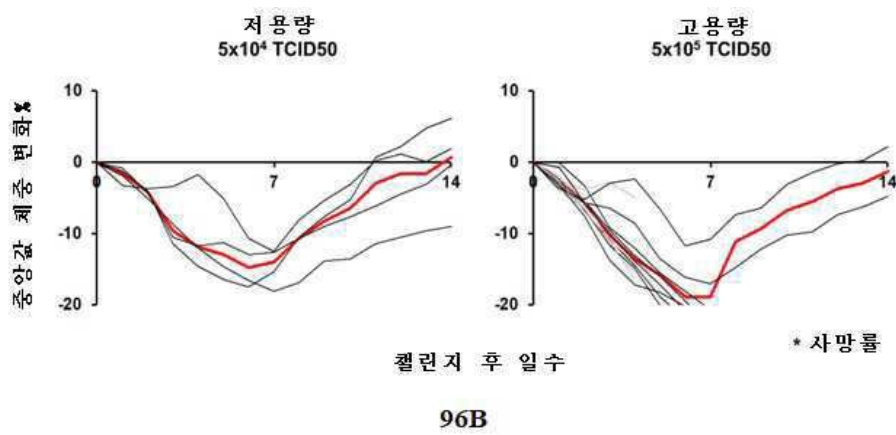
도면95



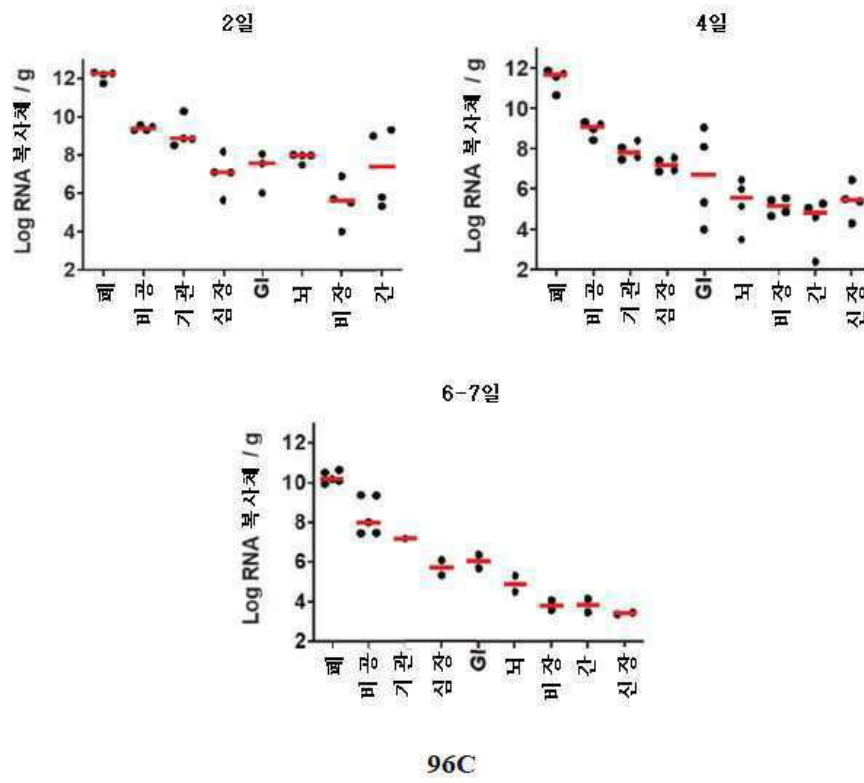
도면96a



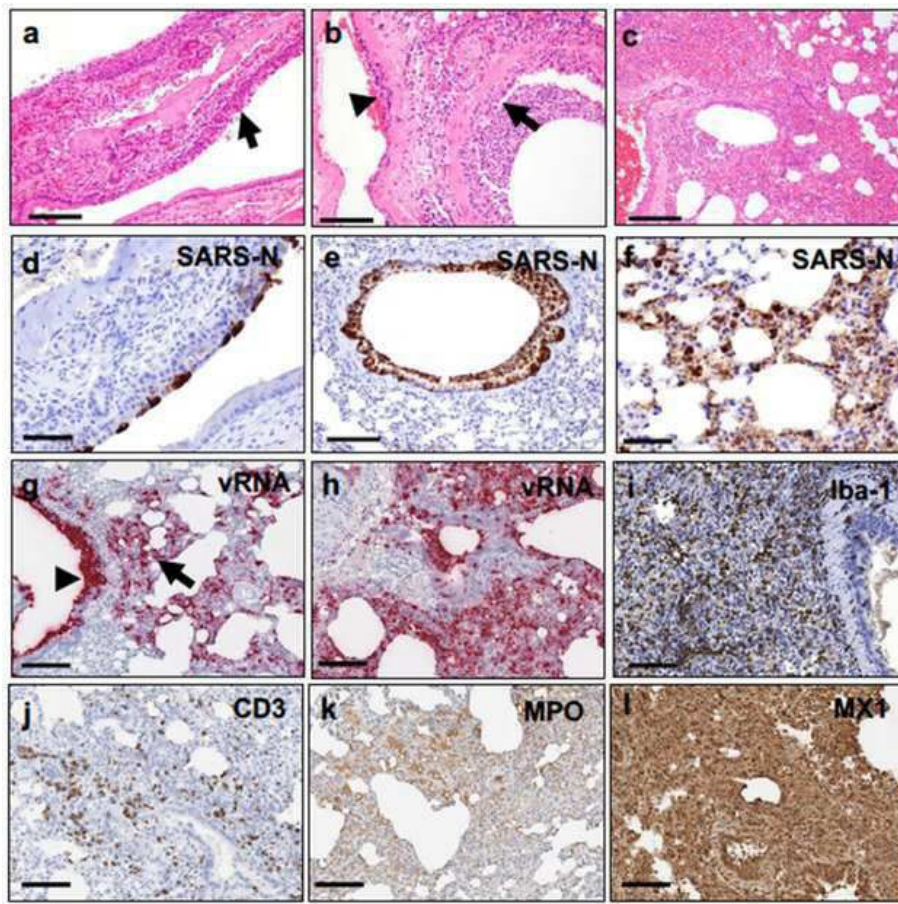
도면96b



도면96c

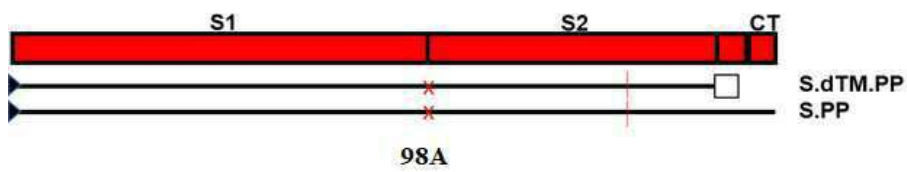


도면97

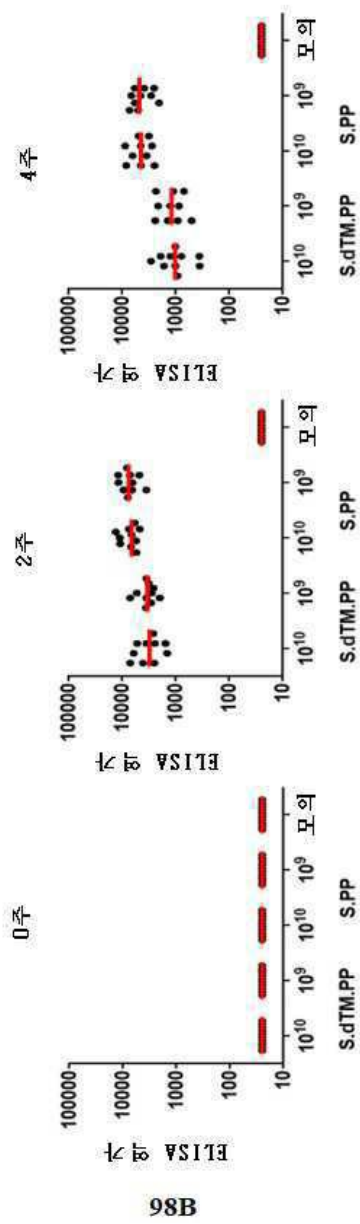


97A-97L

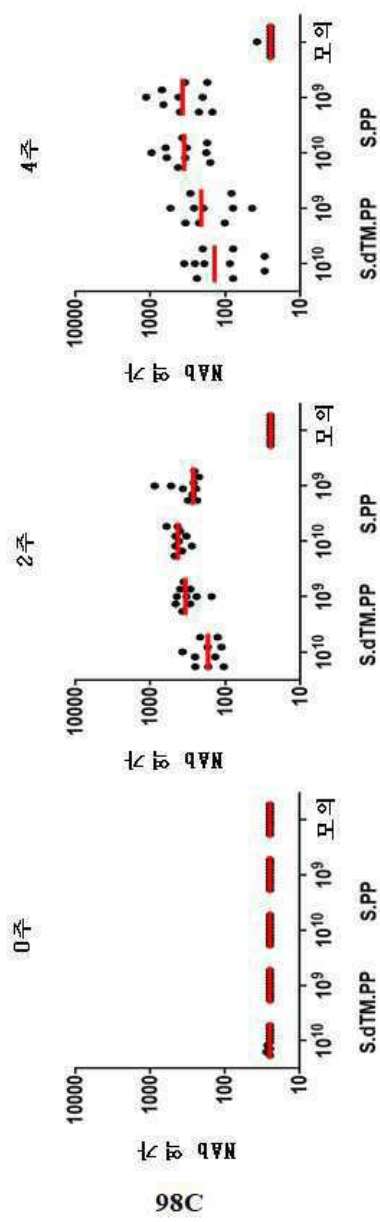
도면98a



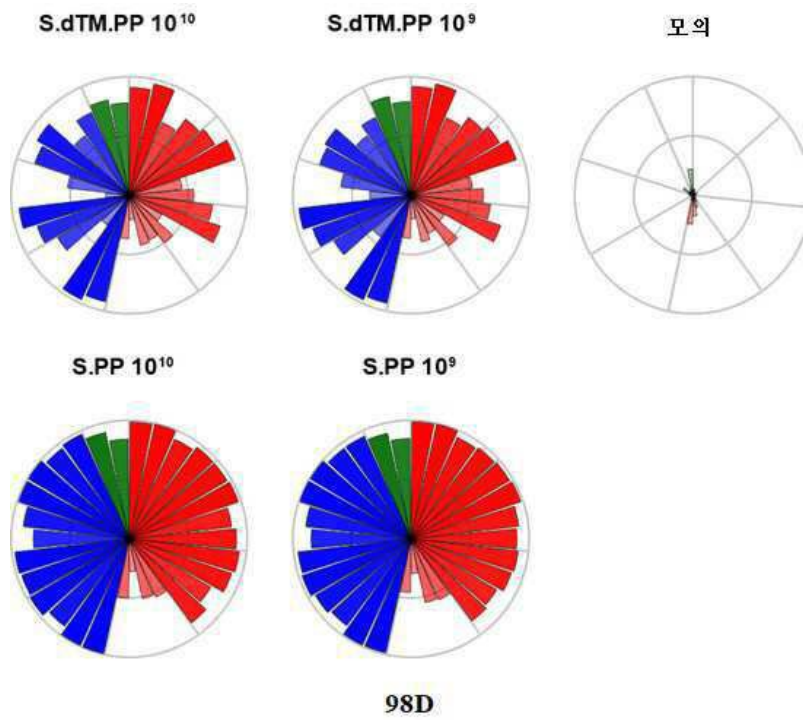
도면98b



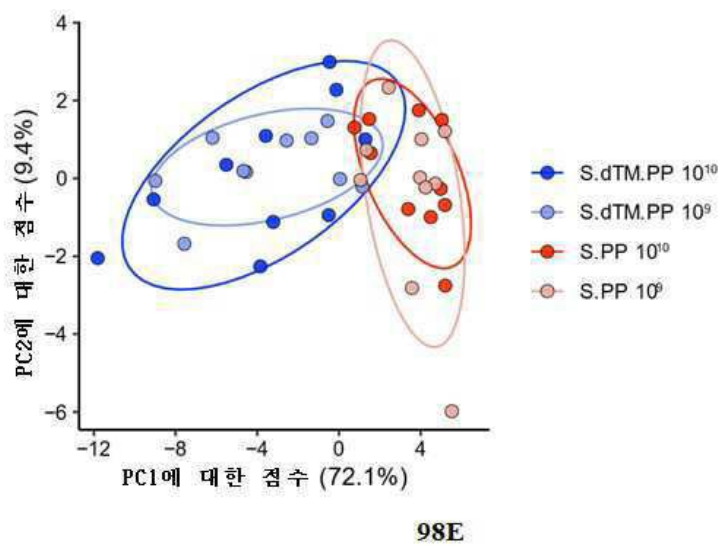
도면98c



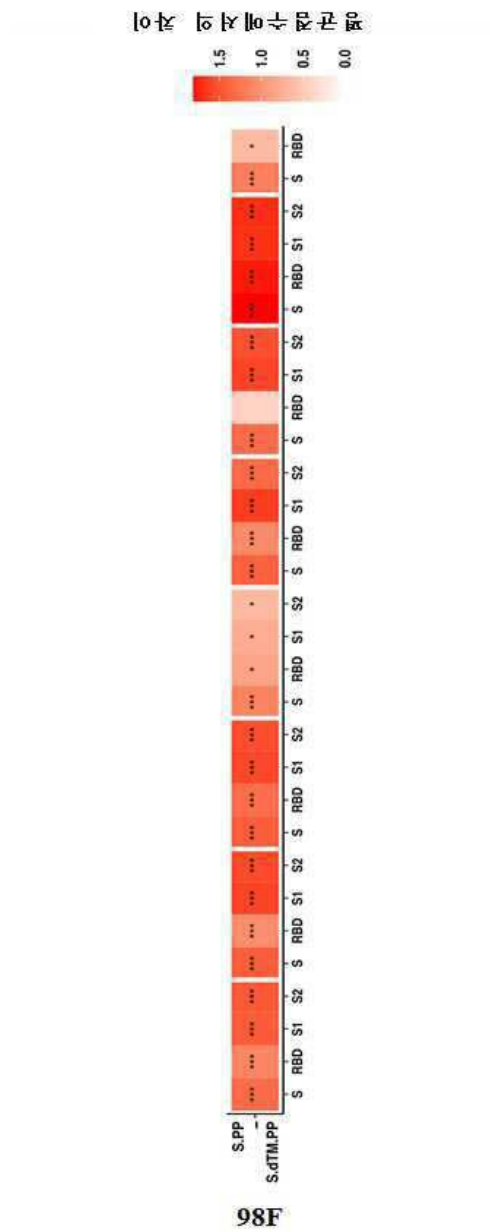
도면98d



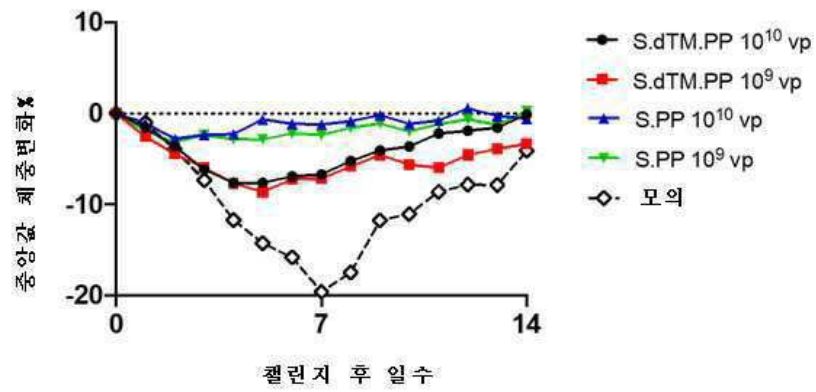
도면98e



도면 98f

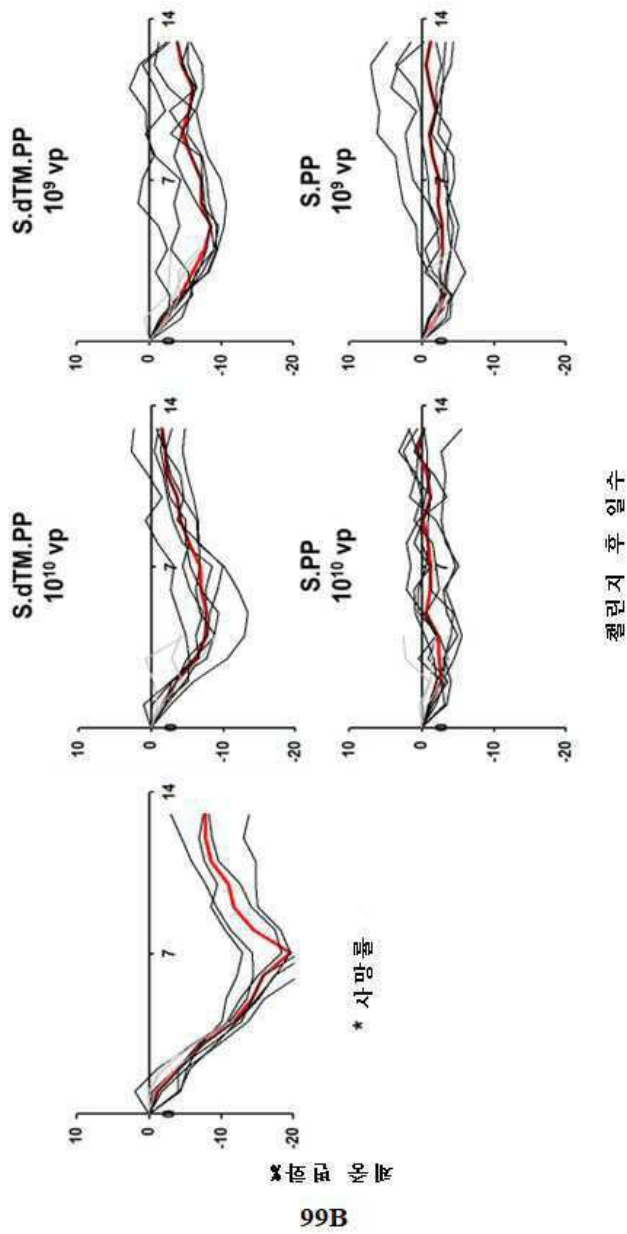


도면99a

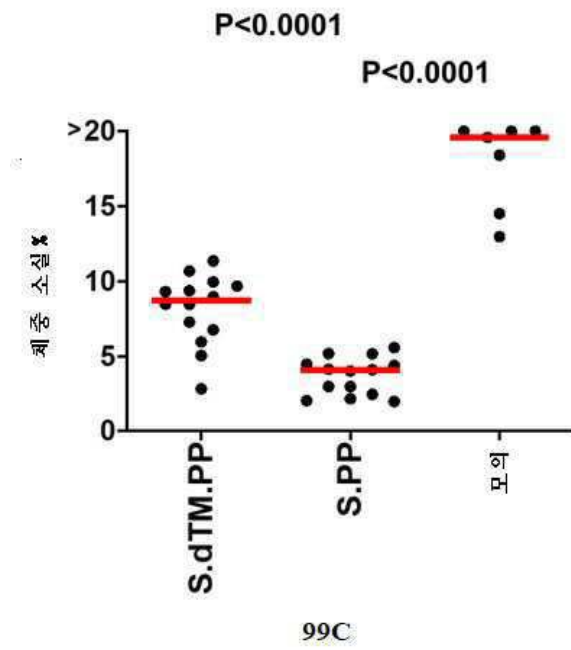


99A

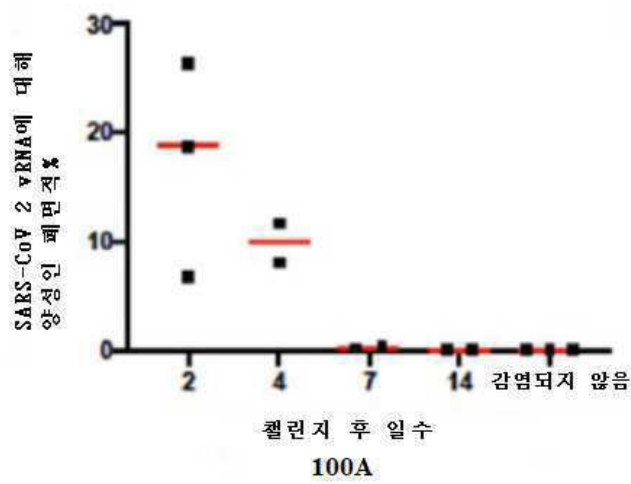
도면 99b



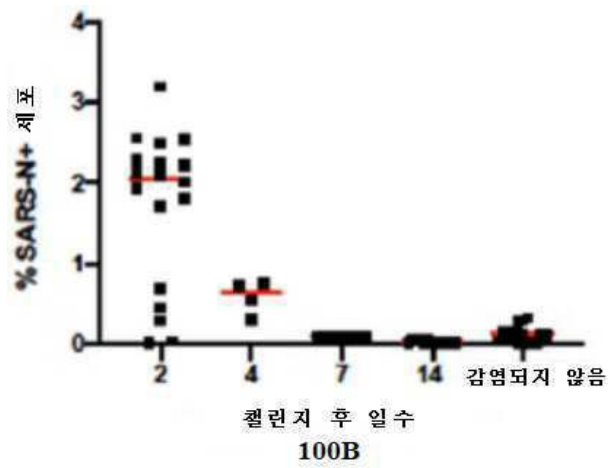
도면99c



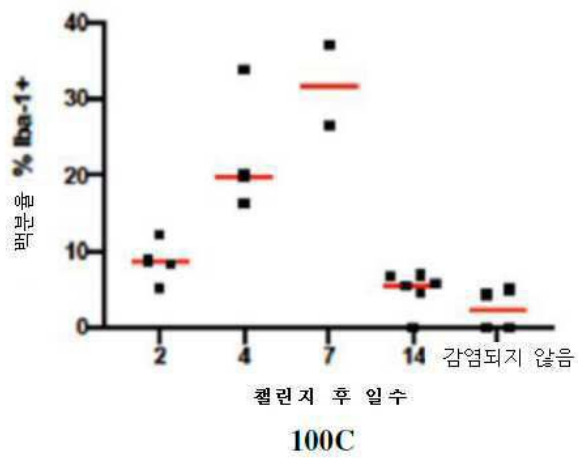
도면100a



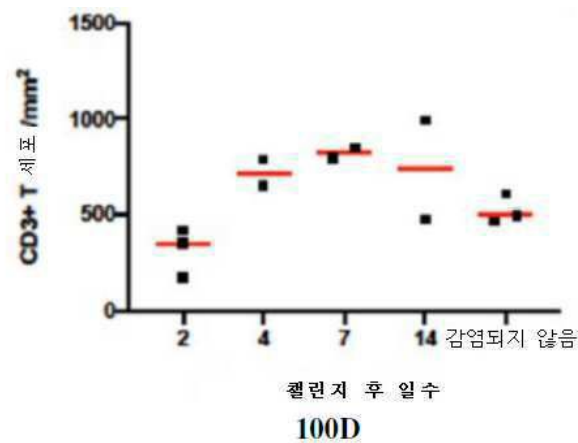
도면100b



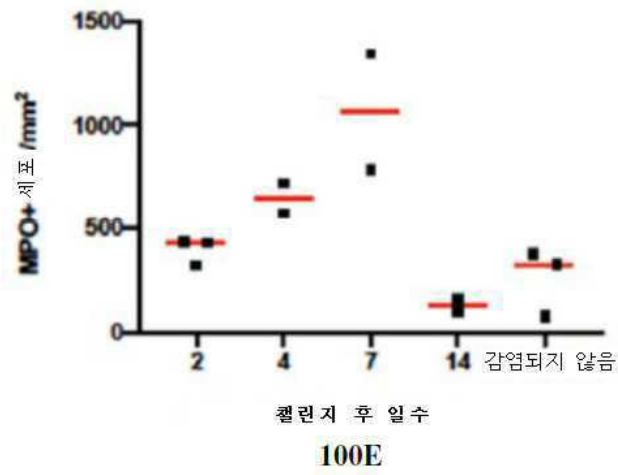
도면100c



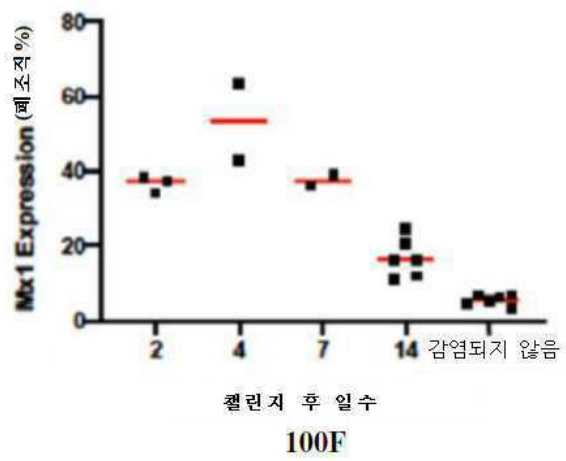
도면100d



도면100e



도면100f

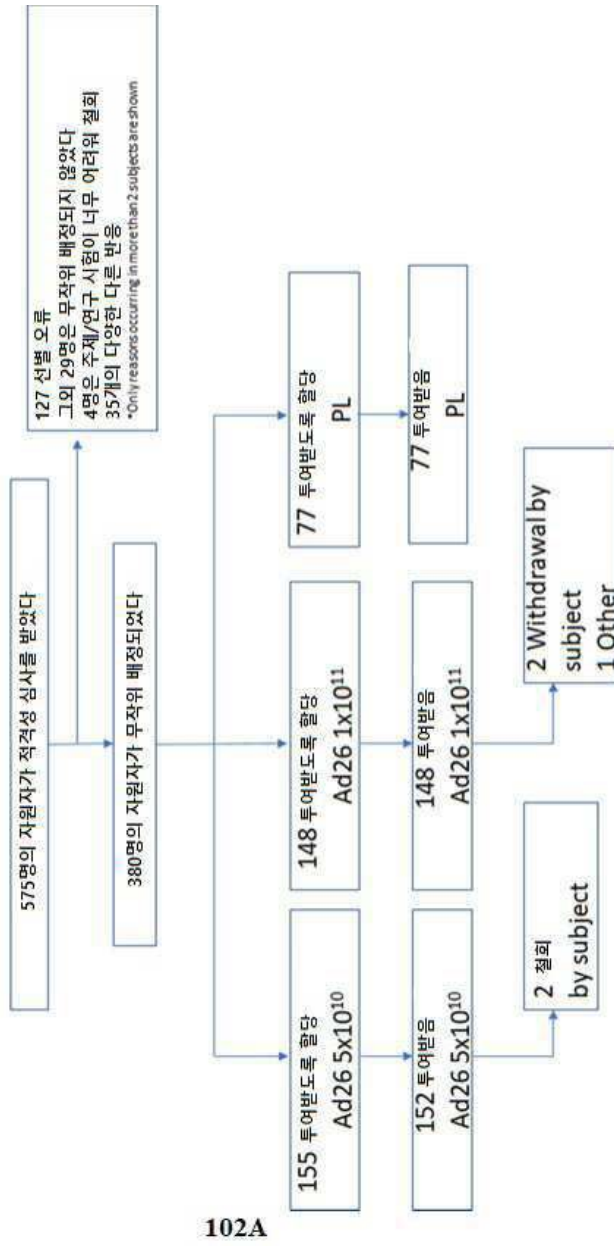


도면101

코호트 1a (성인 ≥18 to ≤55 세)			
그룹	N	1일차(백신접종 1일차)	57일차 (백신접종 2일차)
1	75	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp
2	75	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp	위약
3	75	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp
4	75	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp	위약
5	75	위약	위약
코호트 1b (성인 ≥18 to ≤55 세)			
그룹	N	1일차(백신접종 1일차)	57일차 (백신접종 2일차)
1	5	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp
2	5	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp	위약
3	5	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp
4	5	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp	위약
5	5	위약	위약
코호트 2a (성인 ≥18 to ≤55 세)			
그룹	N	1일차(백신접종 1일차)	57일차
1-4	120	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp	No vaccination
5	15	위약	No vaccination
코호트 2b (성인 ≥18 to ≤55 세)			
그룹	N	1일차(백신접종 1일차)	57일차 (백신접종 2일차)
1-4	120	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp
5	15	위약	위약
코호트 3 (성인 ≥65 세)			
그룹	N	1일차(백신접종 1일차)	57일차 (백신접종 2일차)
1	75	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp
2	75	Ad26COVS1 5×10 ¹⁰ vp	위약
3	75	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp
4	75	Ad26COVS1 1×10 ¹¹ vp	위약
5	75	위약	위약
총	1,045		

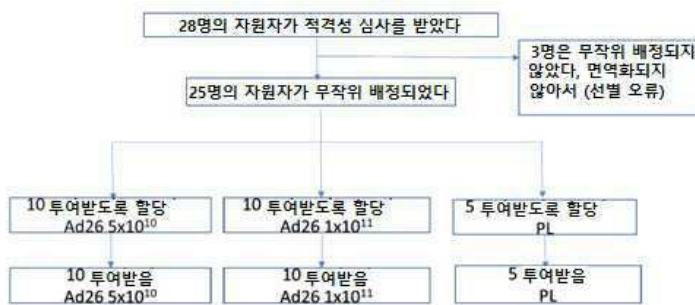
도면102a

코호트 1a

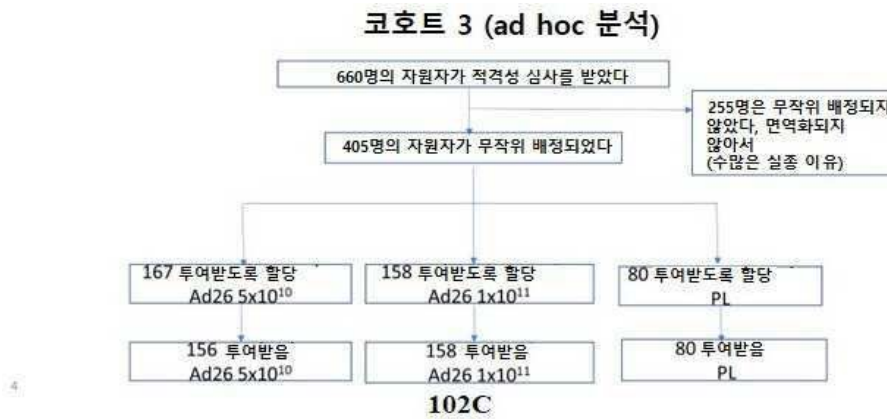


도면102b

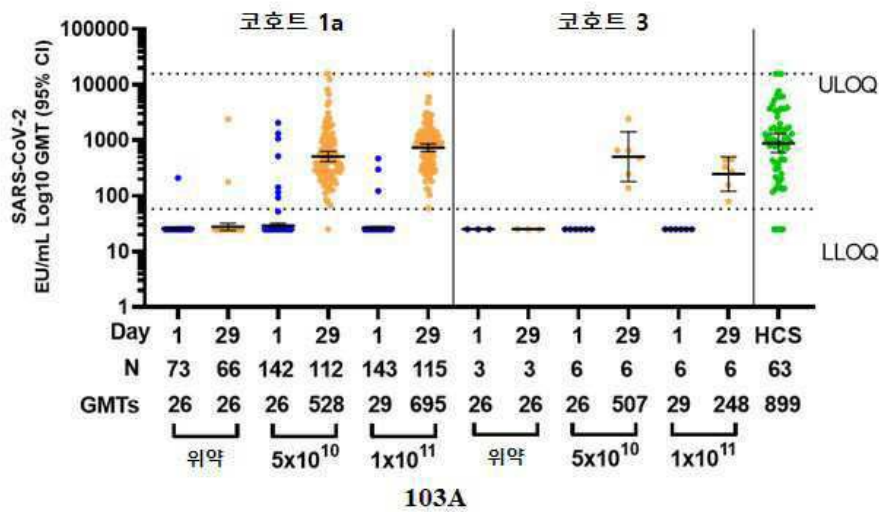
코호트 1b



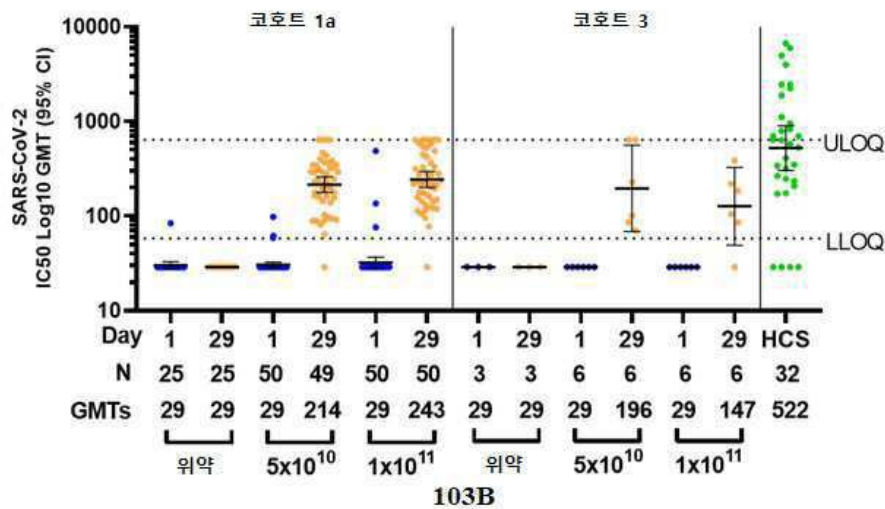
도면102c



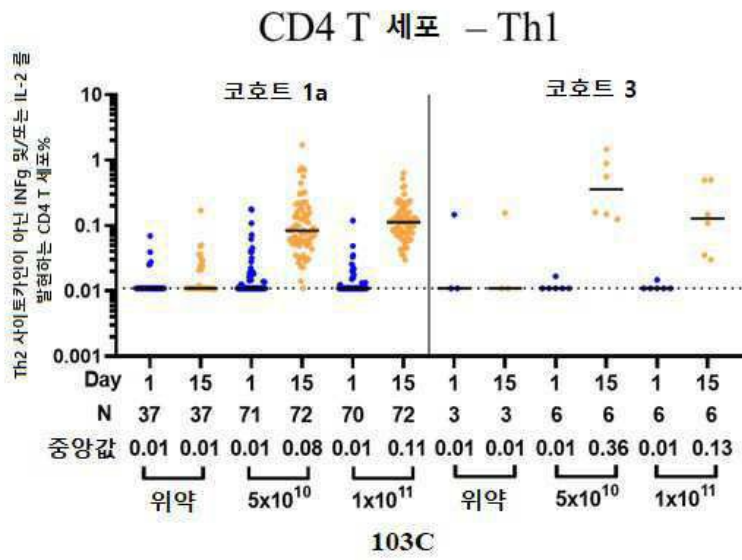
도면103a



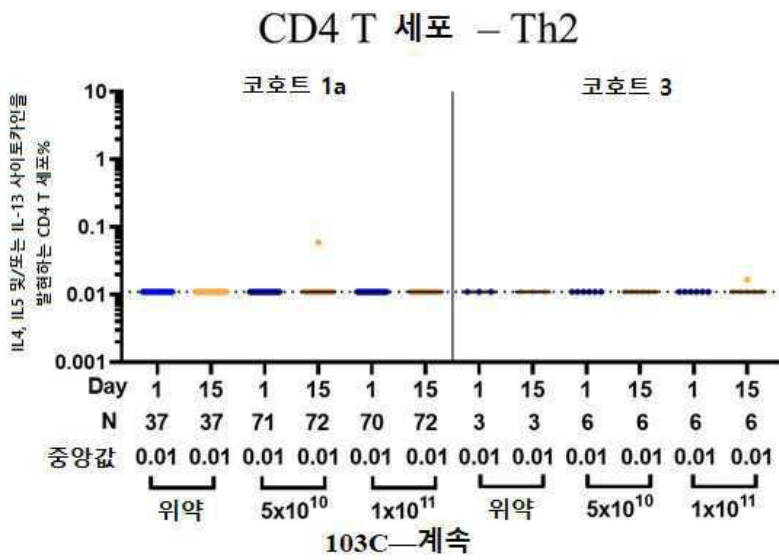
도면103b



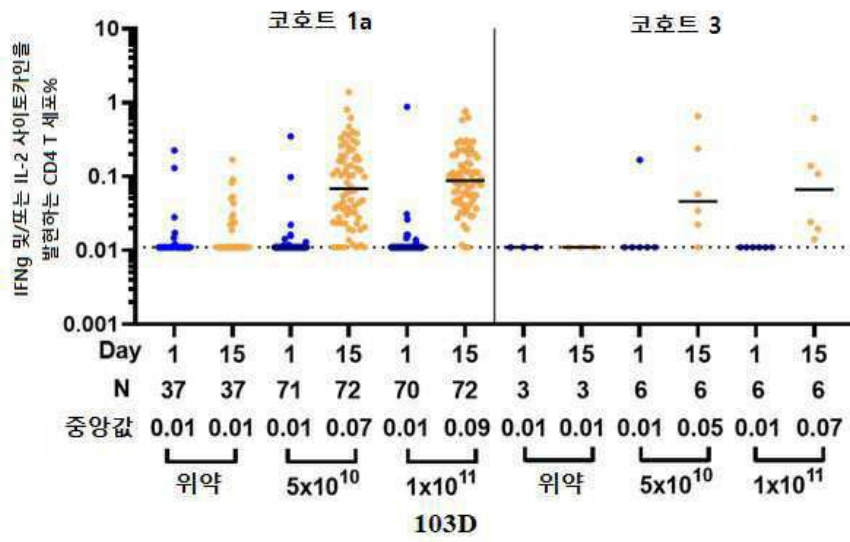
도면103c



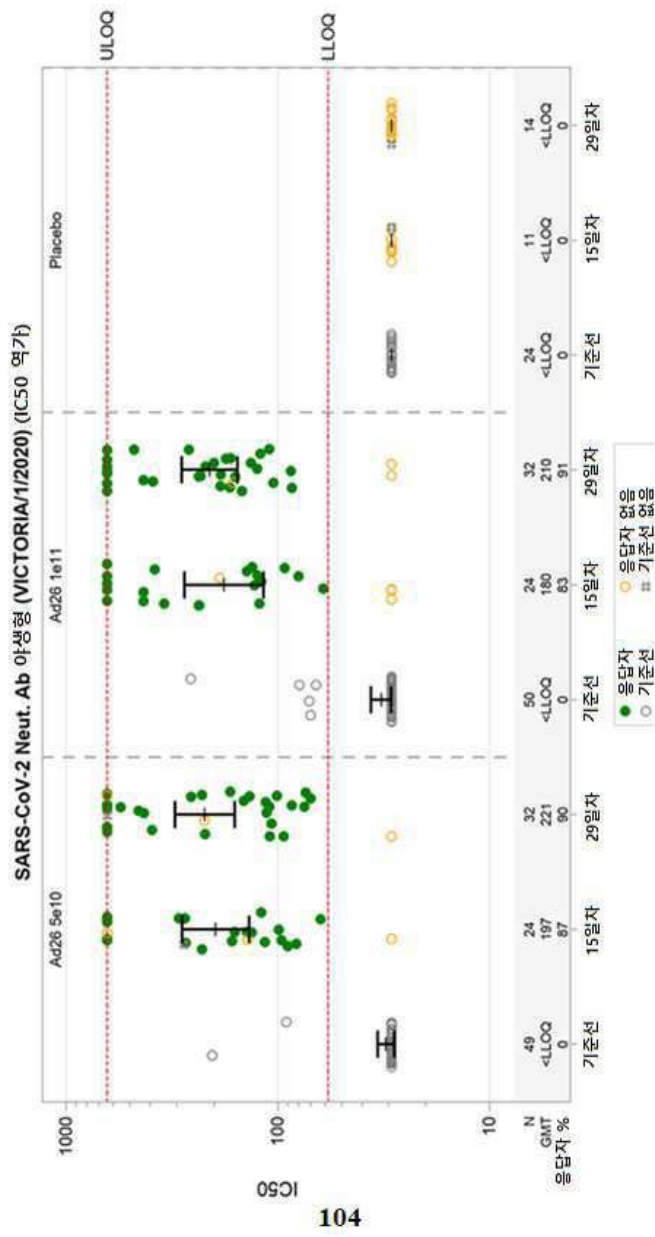
도면103d



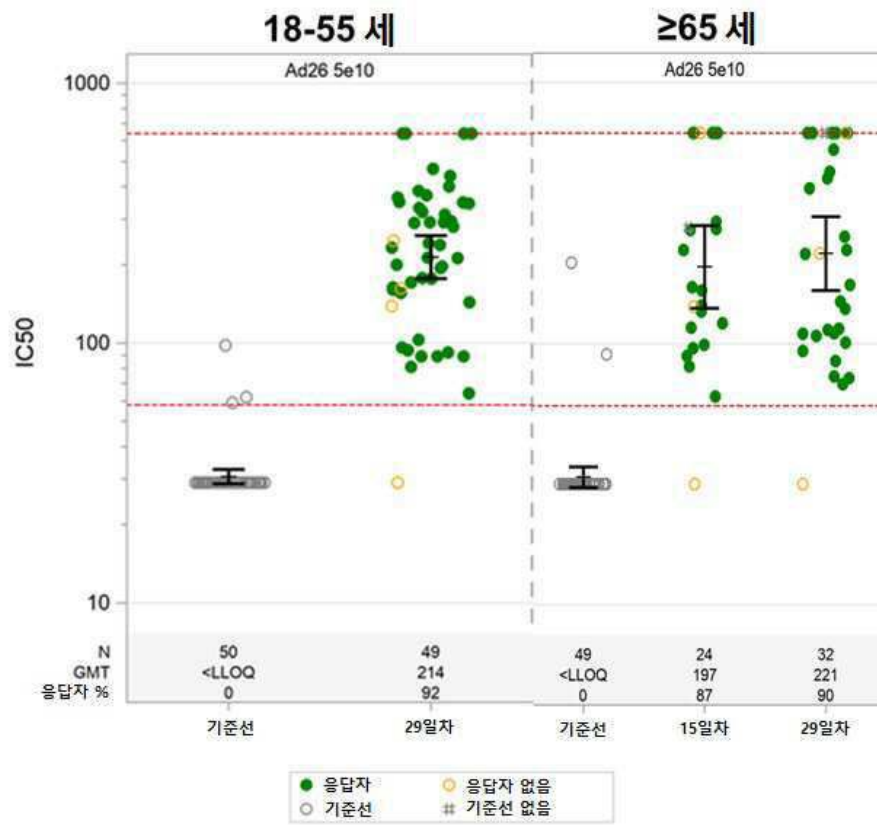
도면103e



도면104

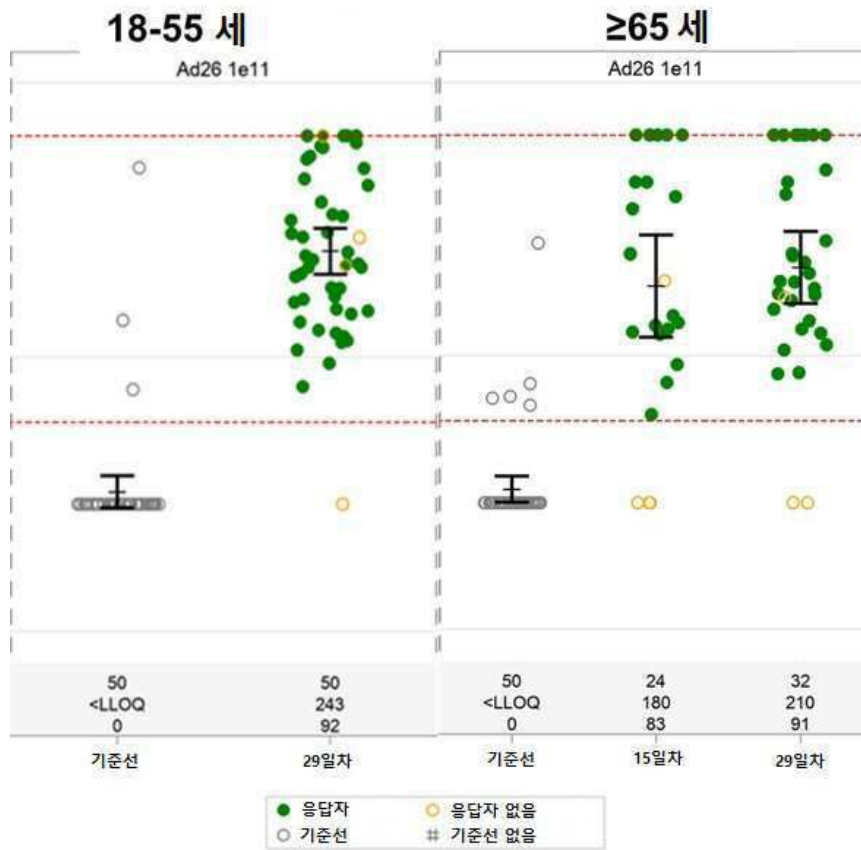


도면 105a



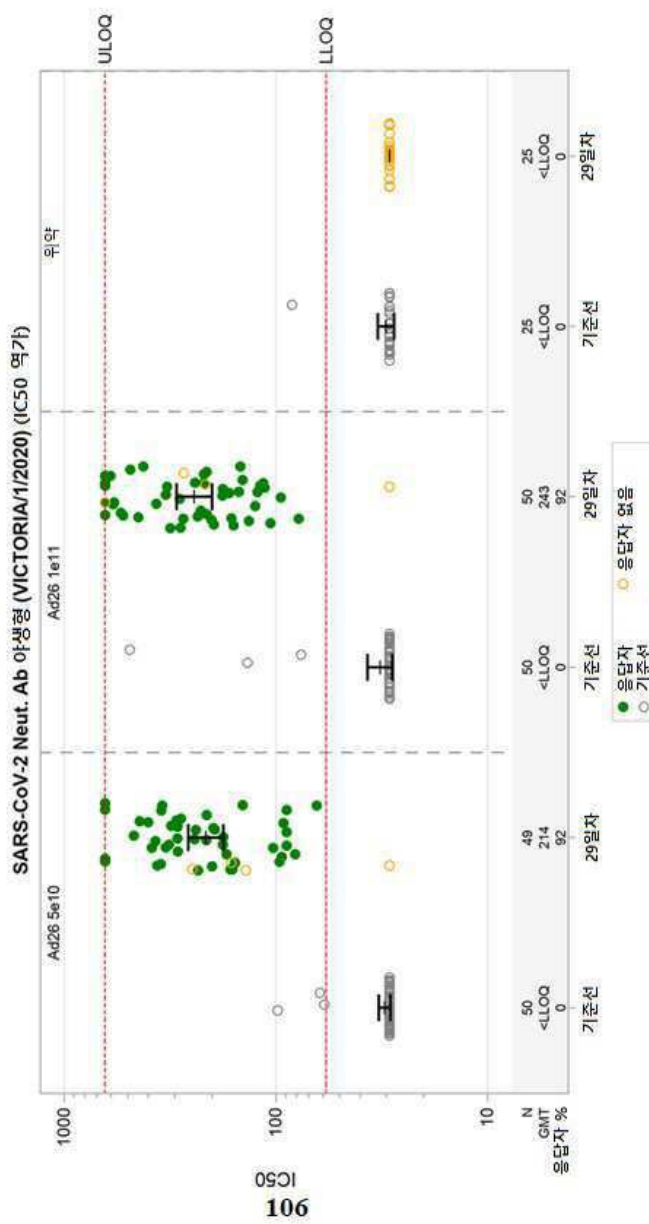
105

도면105b

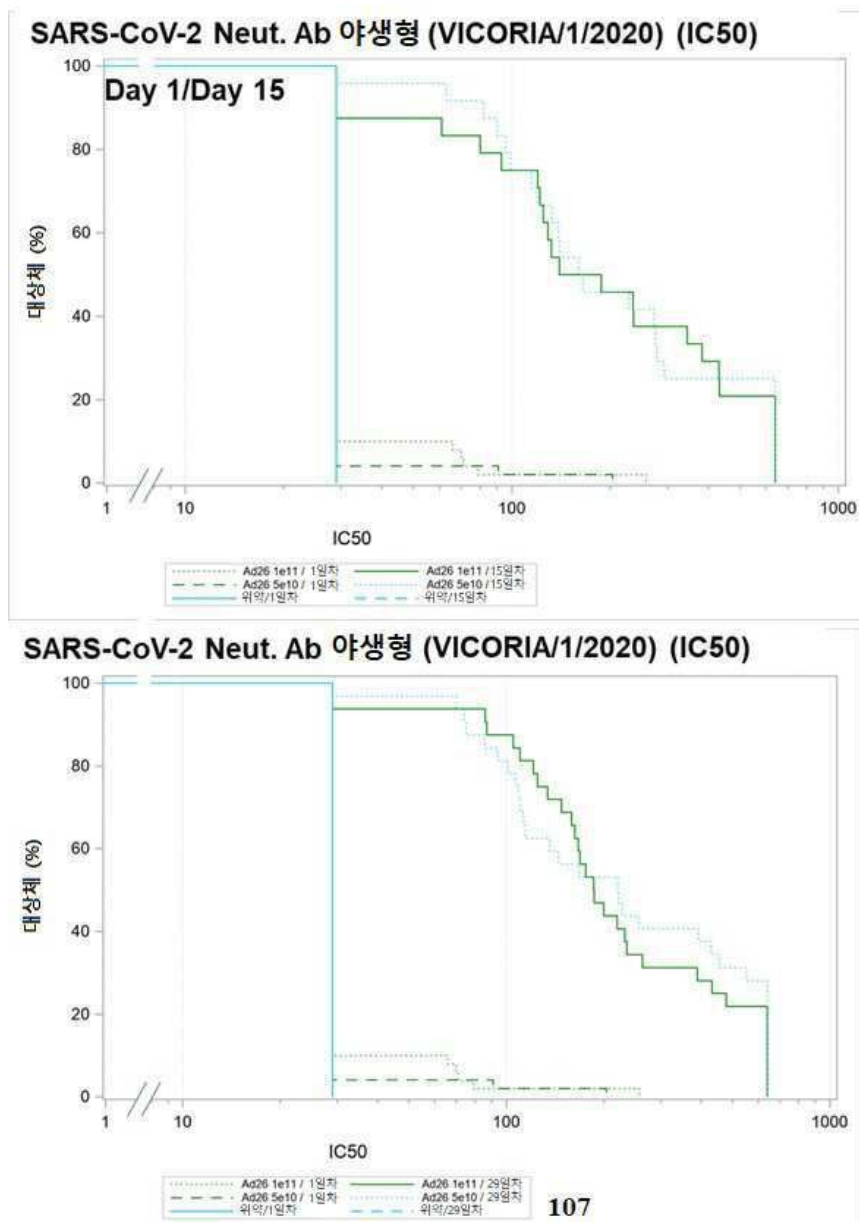


105--계속

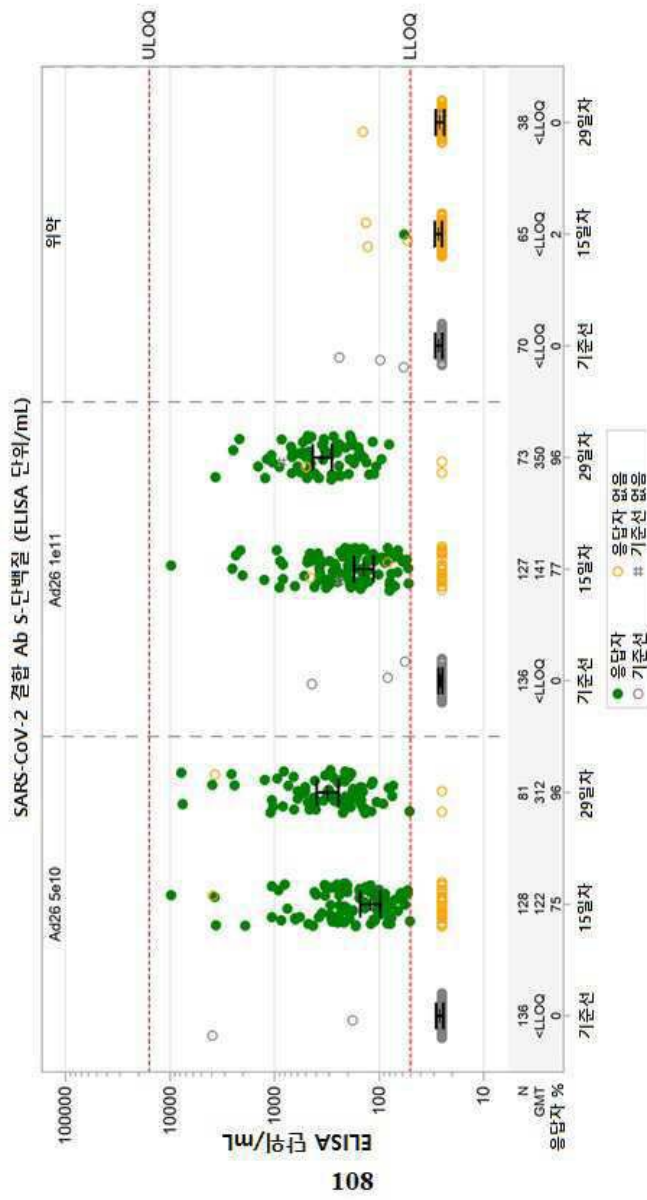
도면106



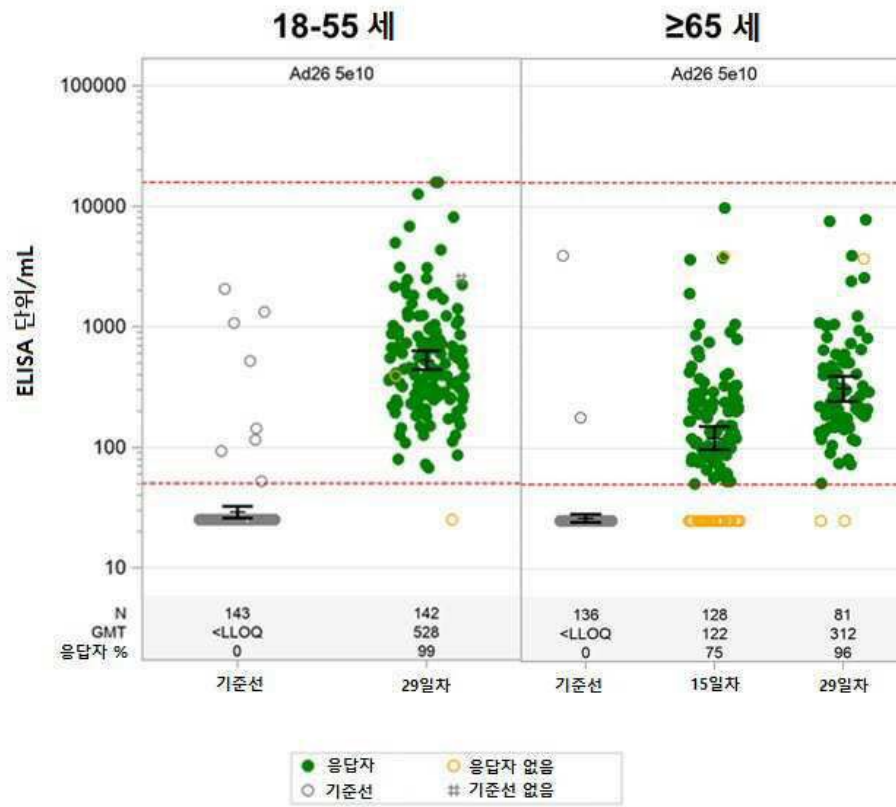
도면107



도면108

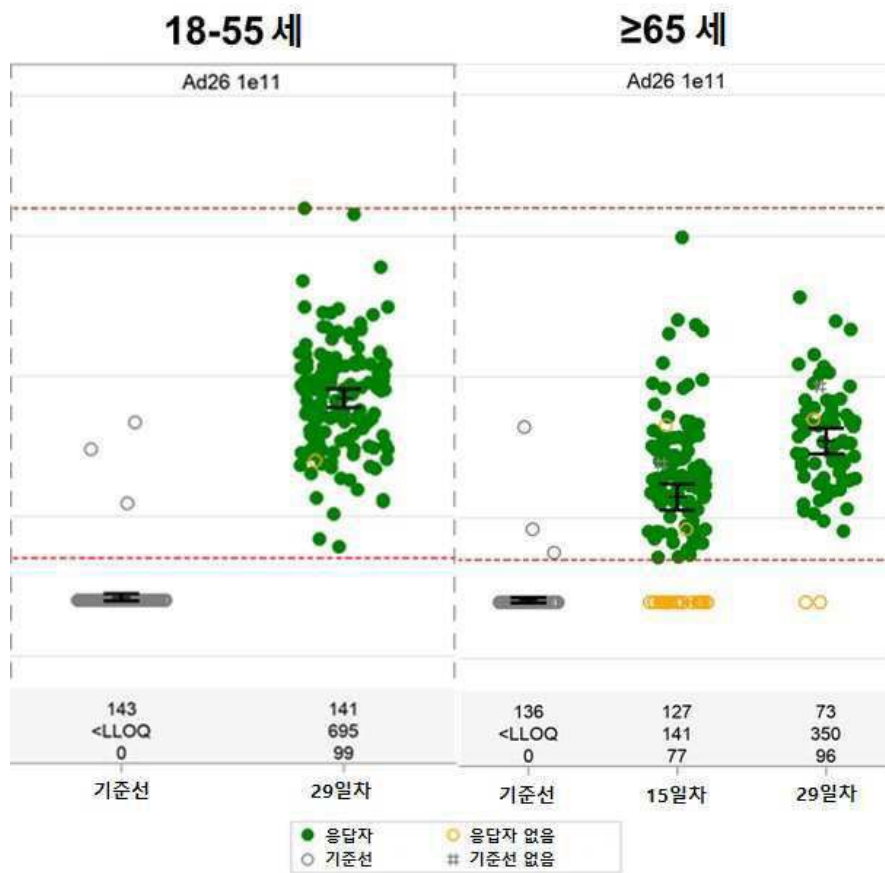


도면109a



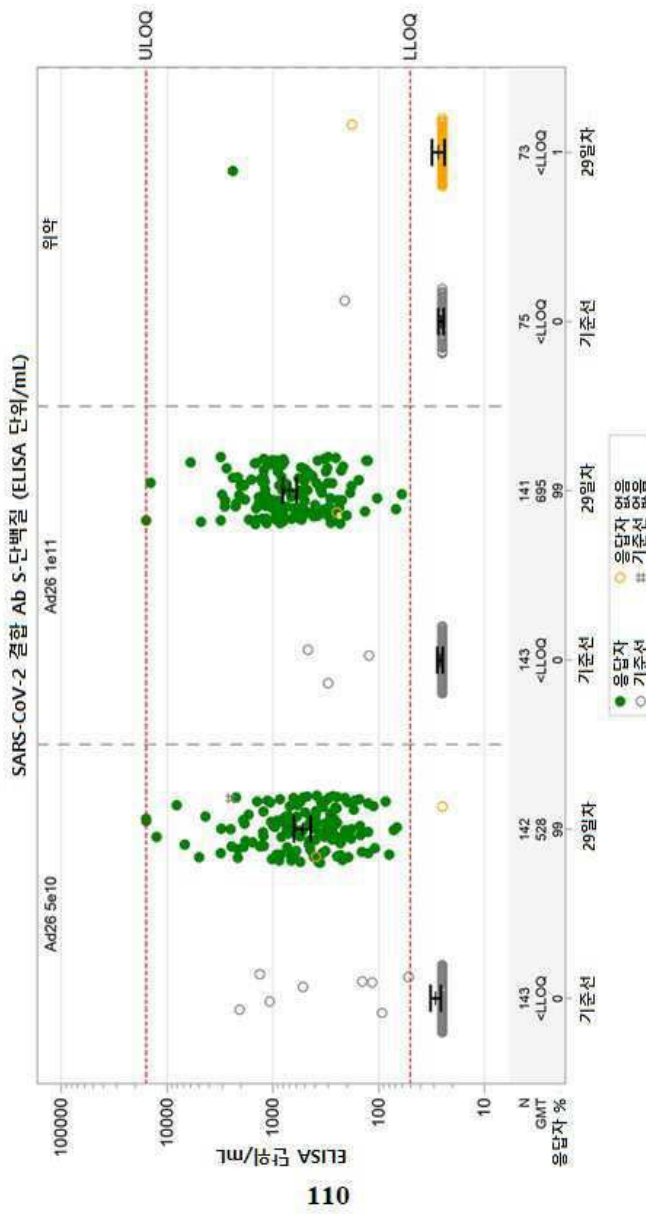
109

도면109b

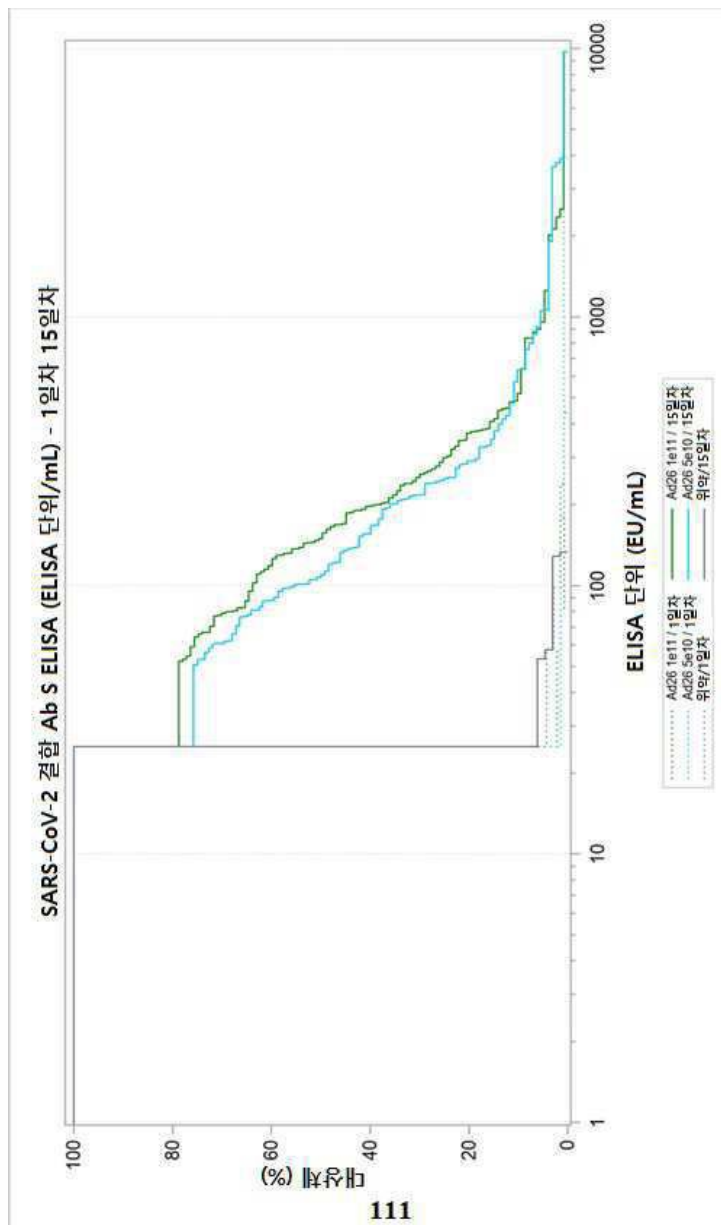


109--계속

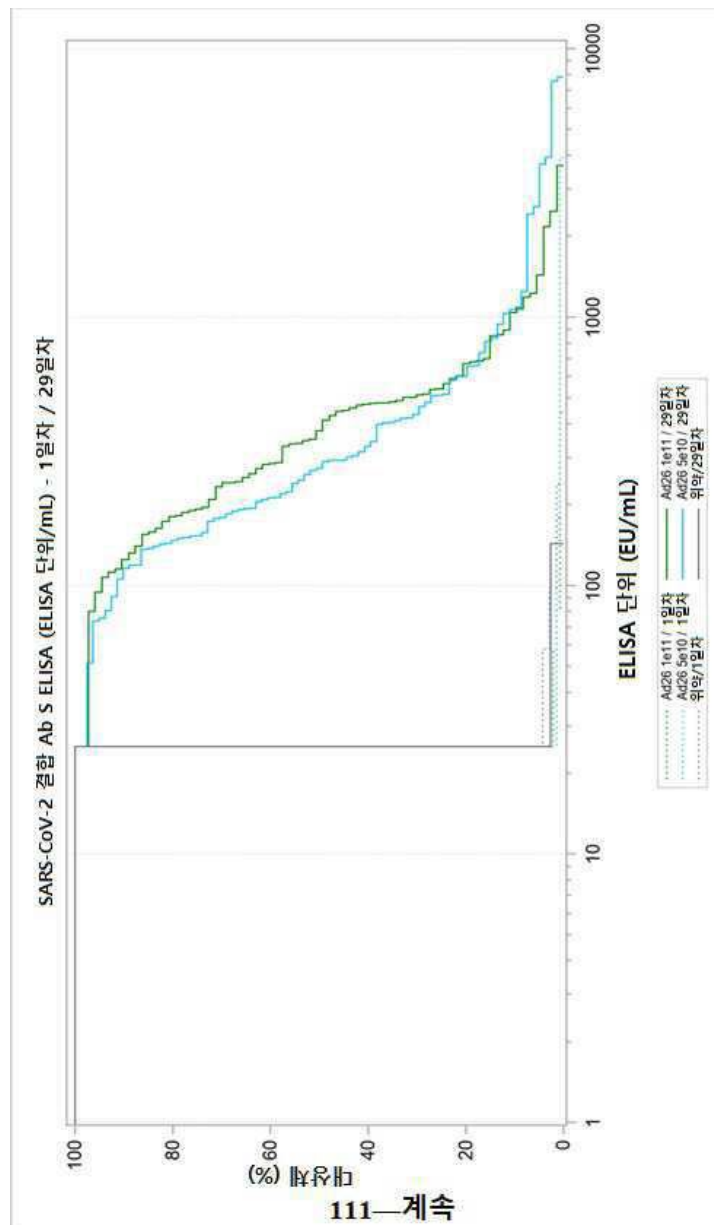
도면110



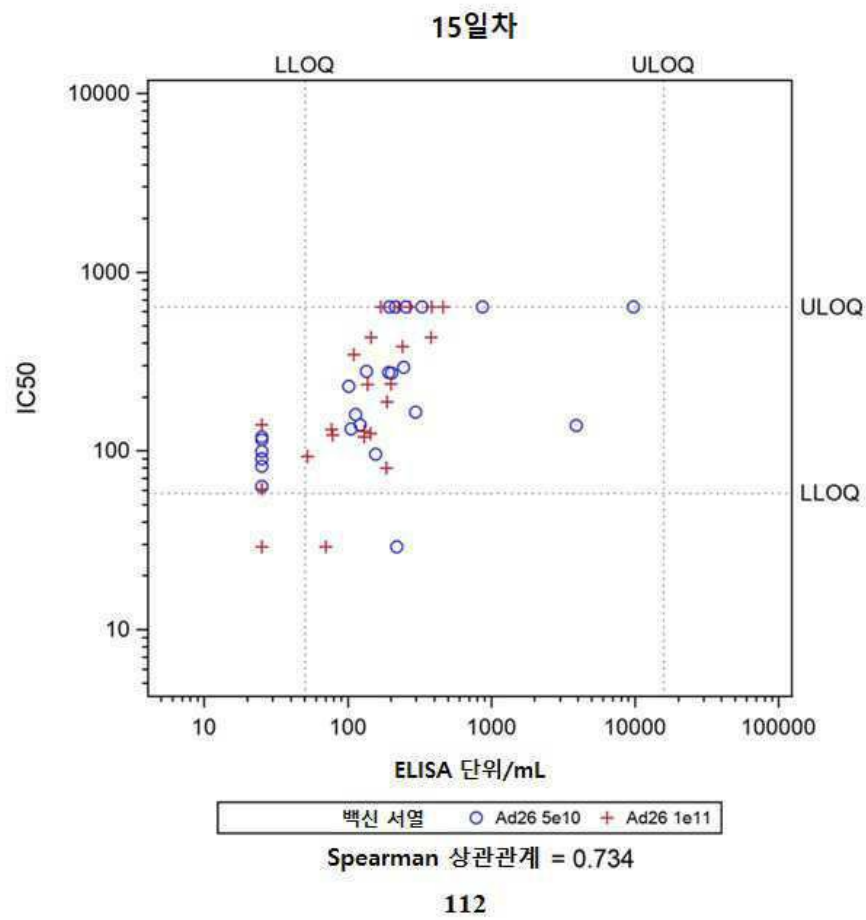
도면111a



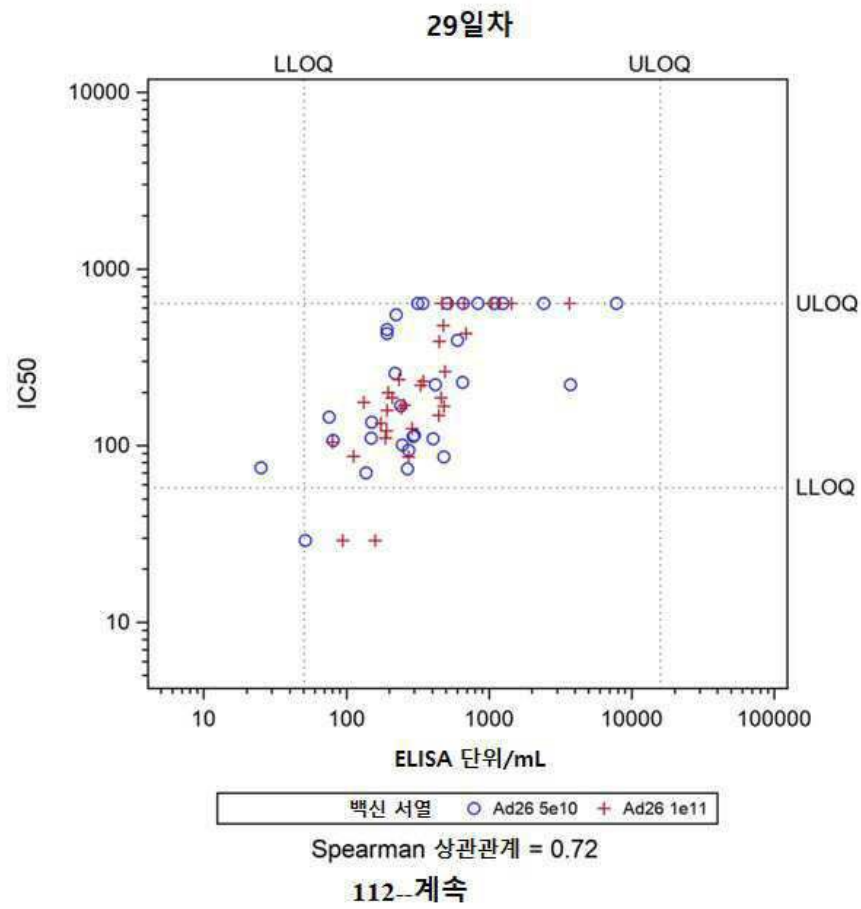
도면111b



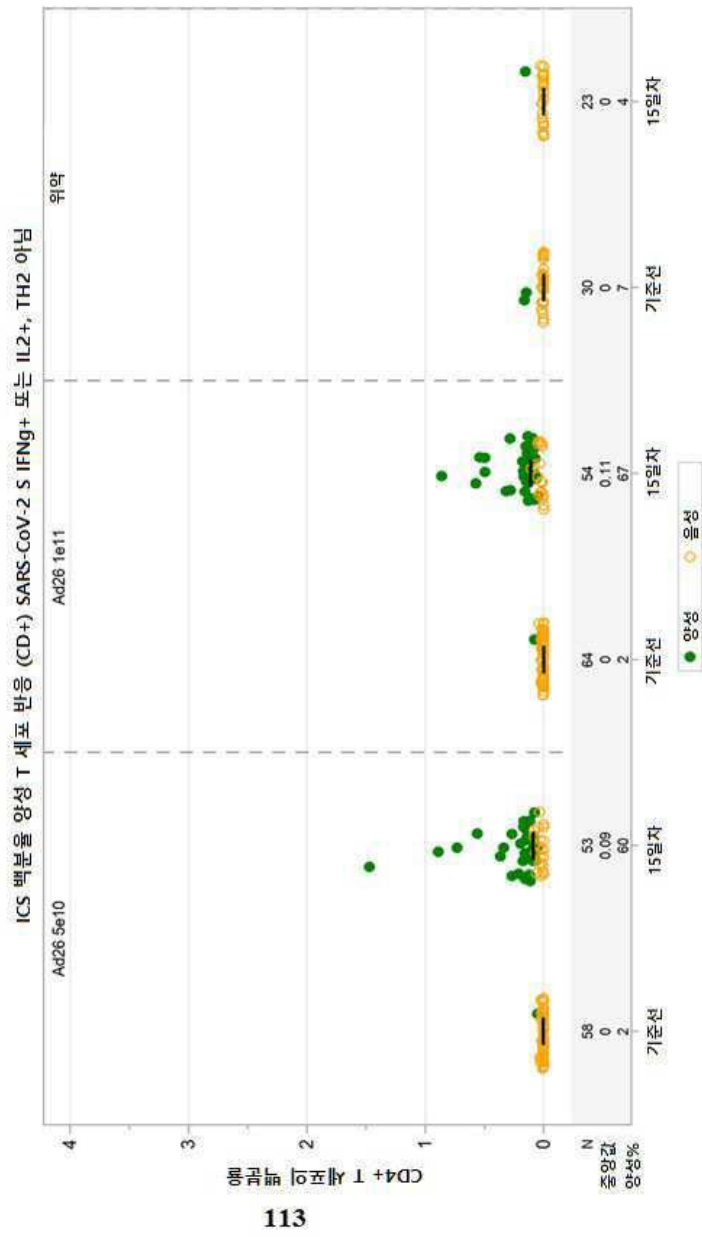
도면112a



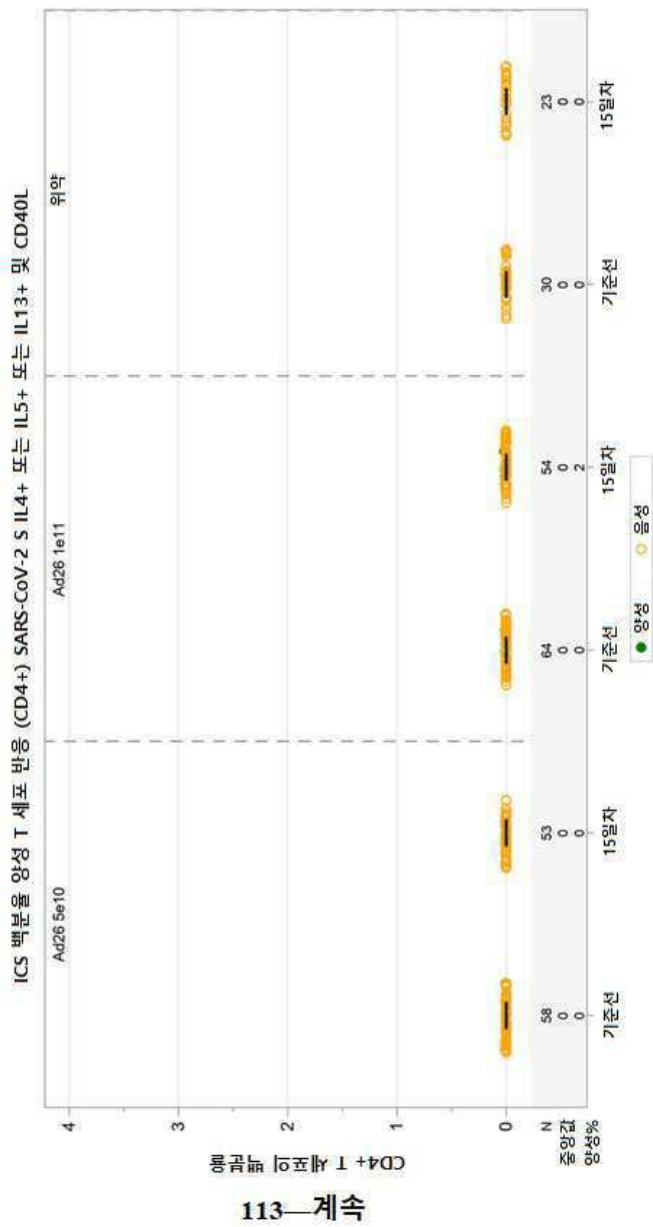
도면112b



도면113a

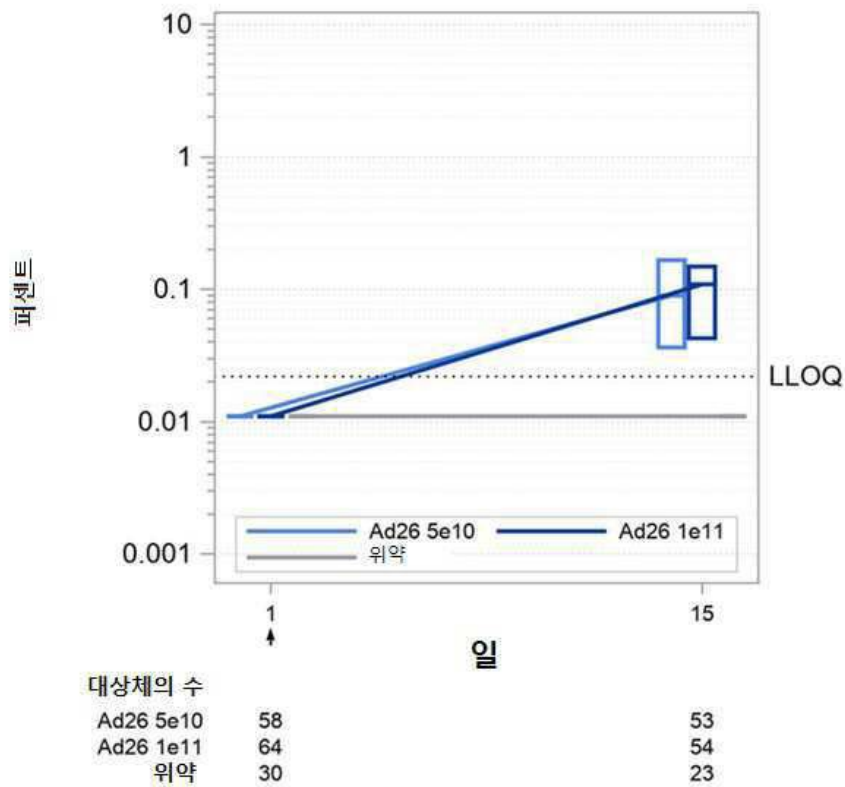


도면113b



도면114a

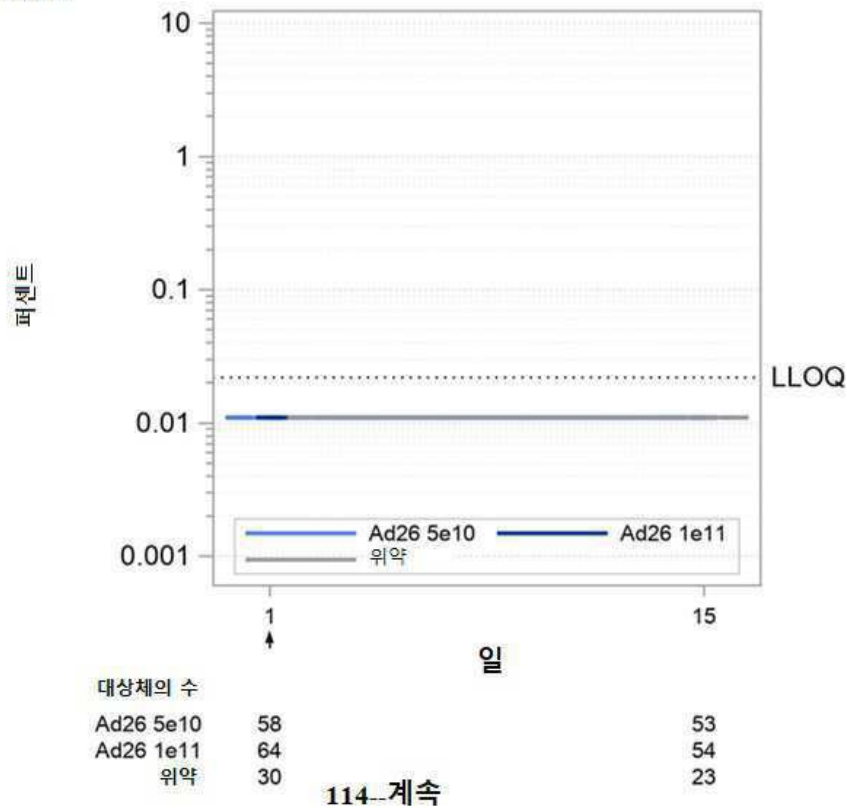
ICS 백분율 양성 T 세포 반응 (CD4+) SARS-CoV-2 S IFN γ + 또는 IL2+, TH2 아님



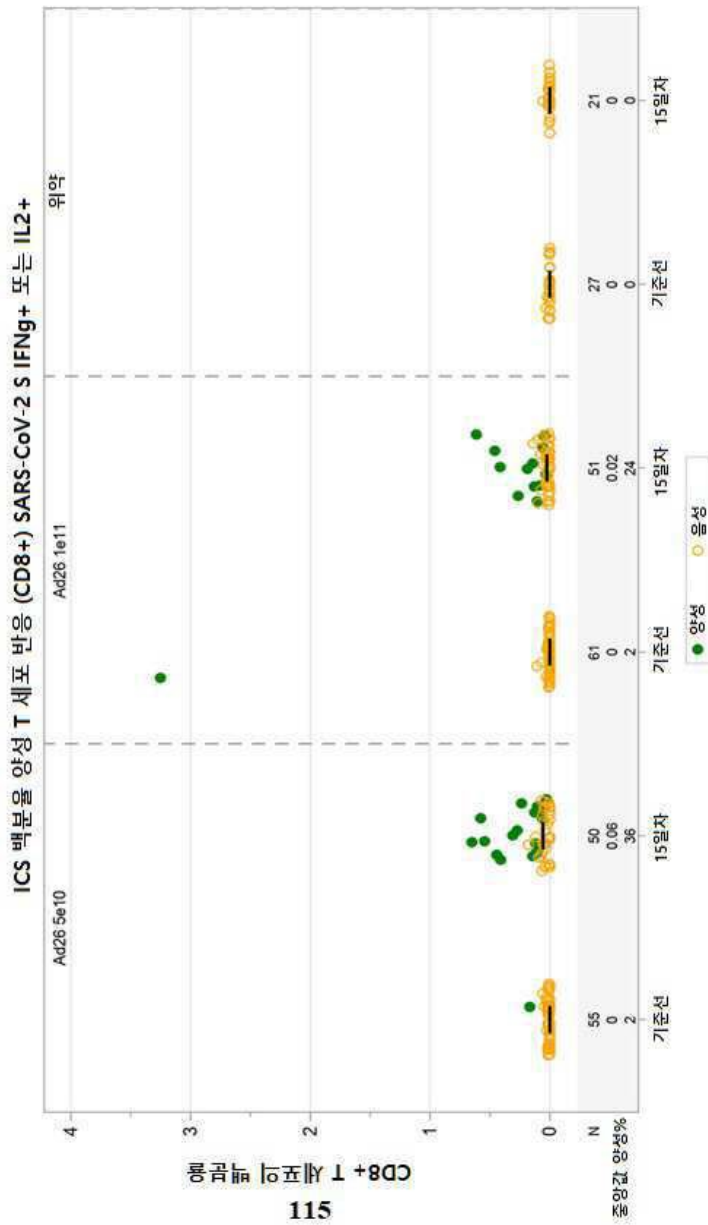
114

도면114b

ICS 백분율 양성 T 세포 반응 (CD+) SARS-CoV-2 S IL4+ 또는 IL5+ 또는 IL13+ 및 CD40L

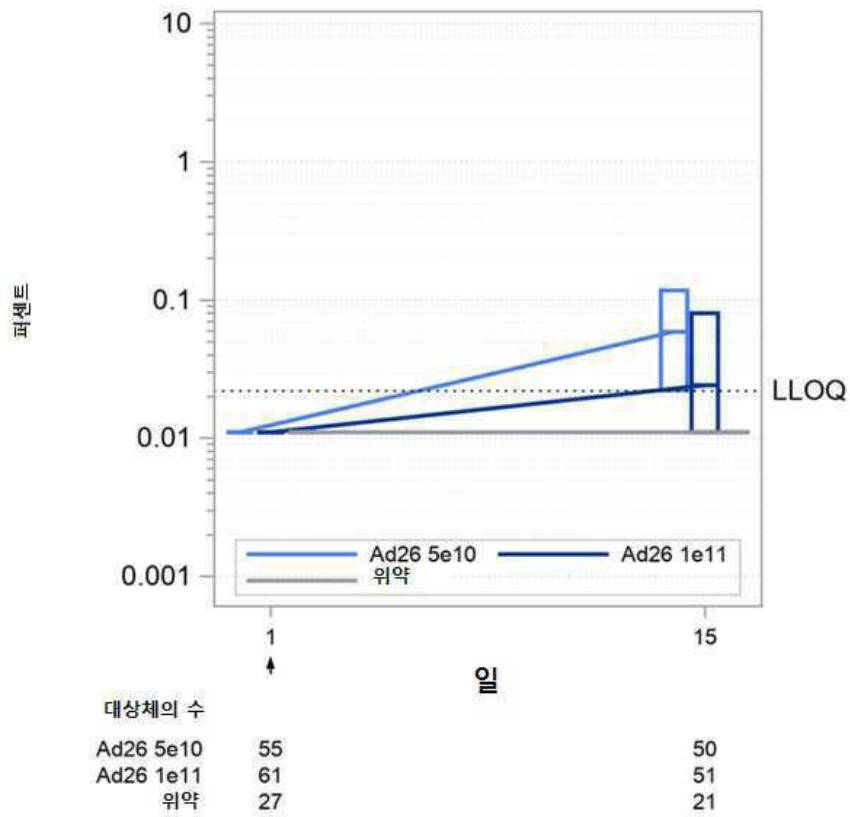


도면115



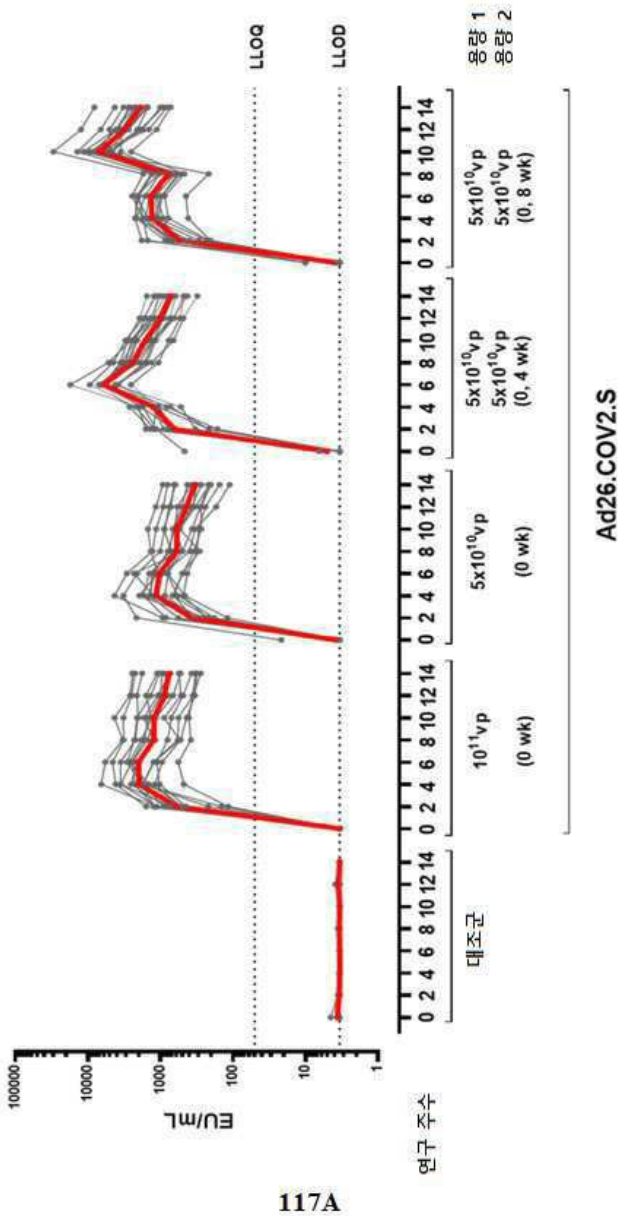
도면116

ICS 백분율 양성 T 세포 반응 (CD8+) SARS-CoV-2 S IFN γ 또는 IL2

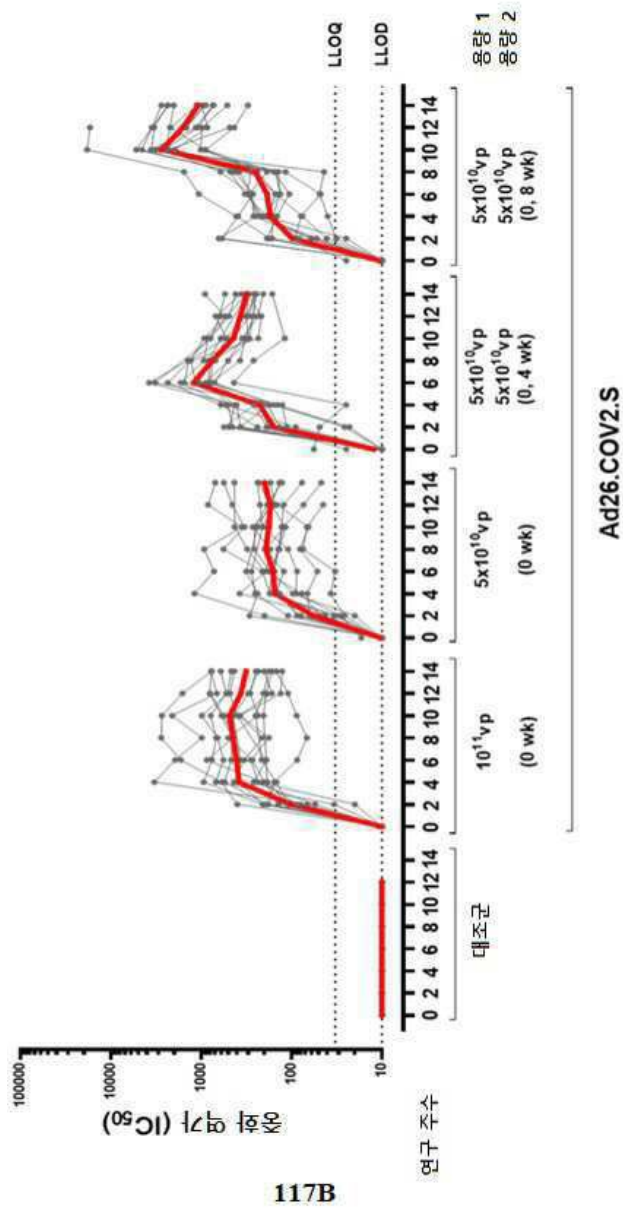


116

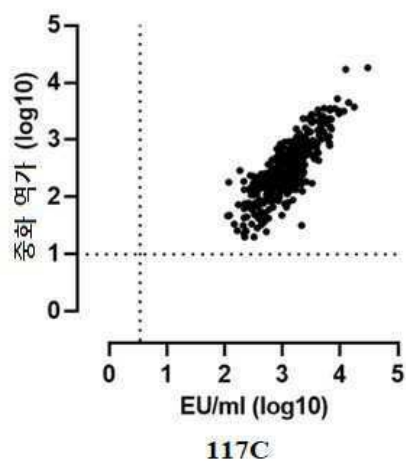
도면117a



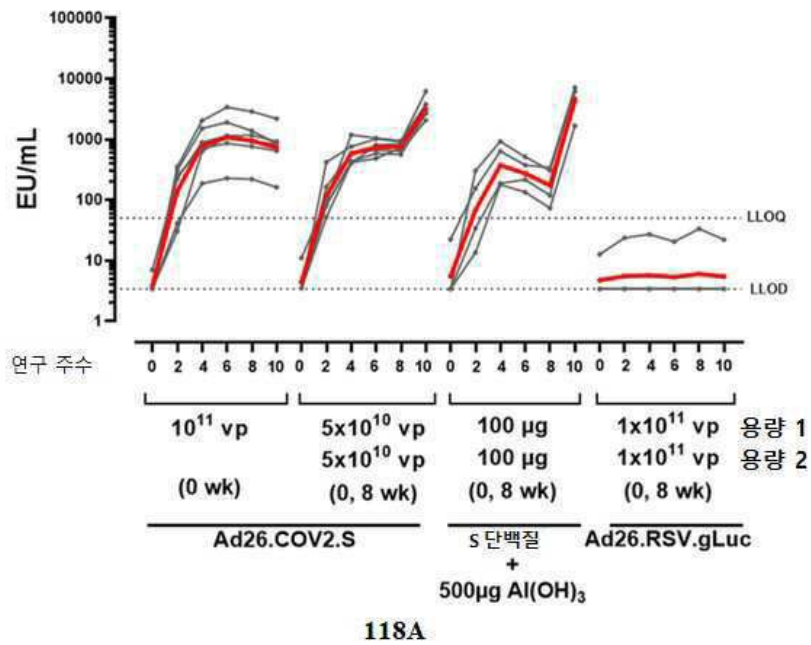
도면117b



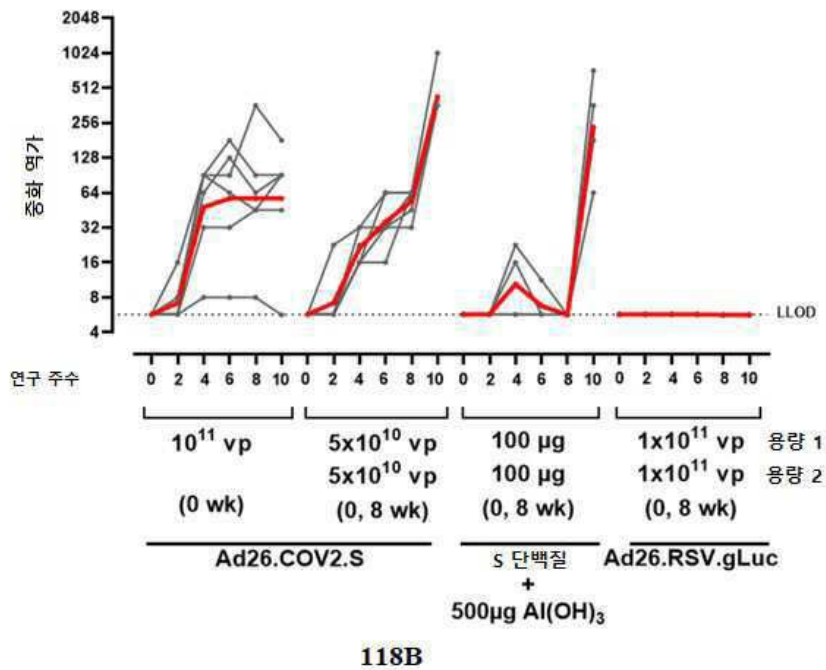
도면117c



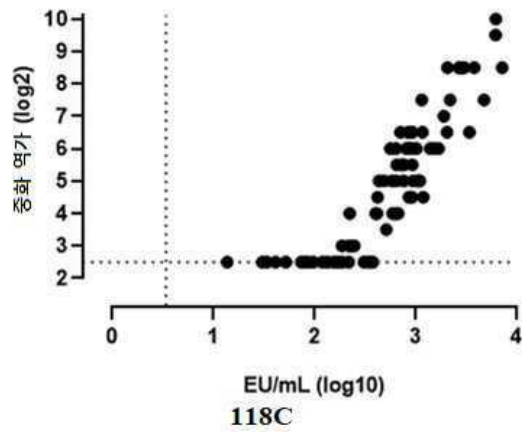
도면118a



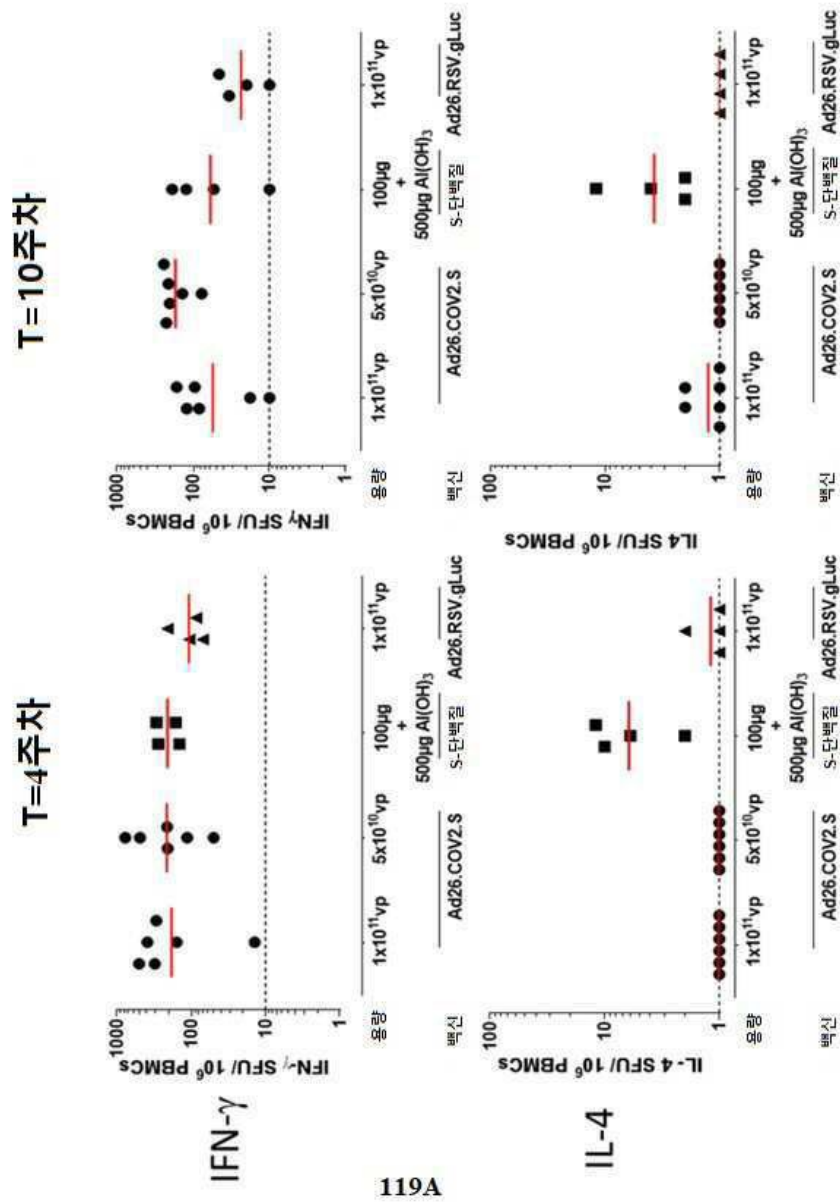
도면118b



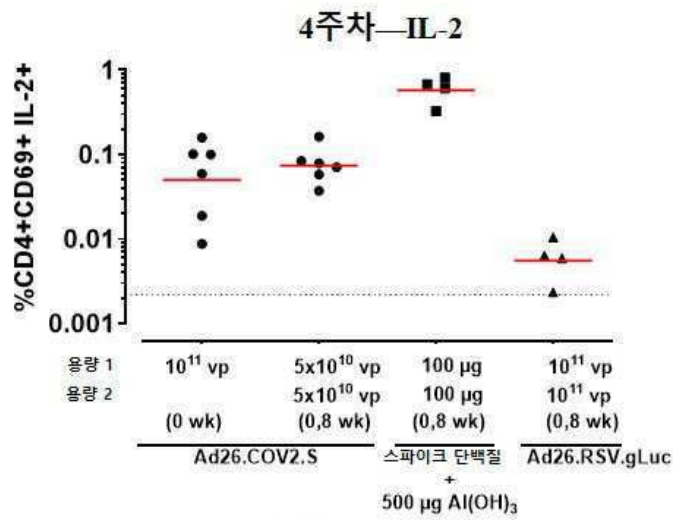
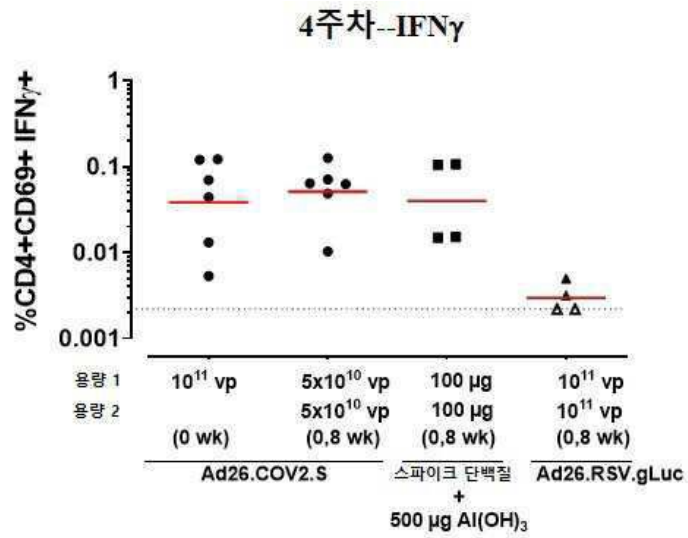
도면118c



도면119a

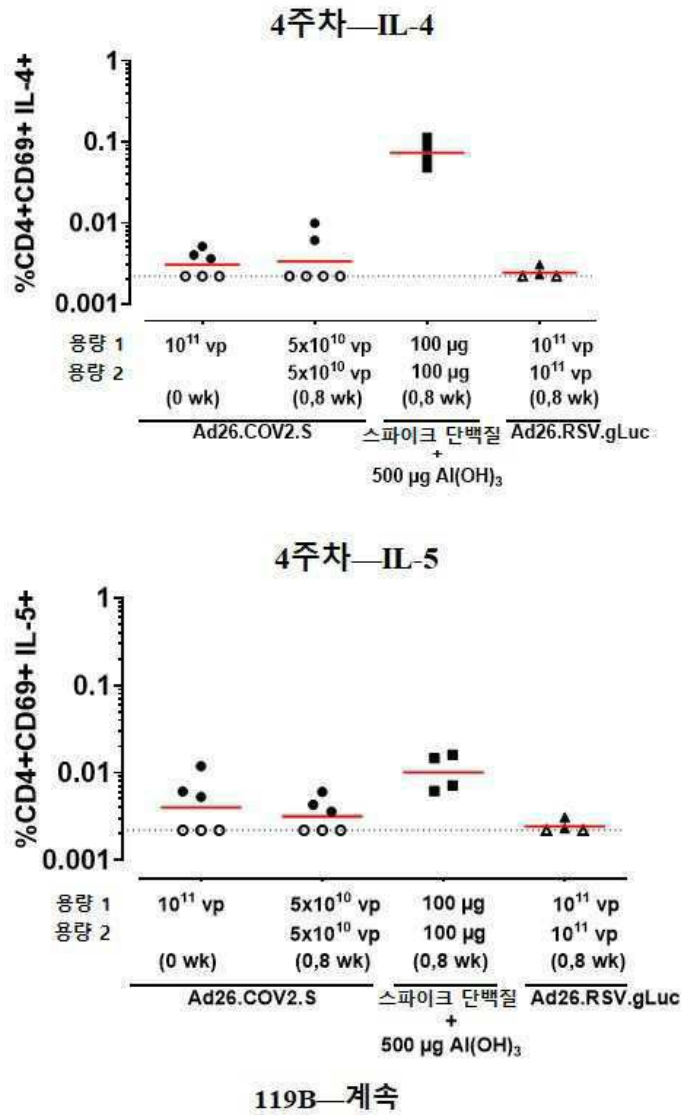


도면119b

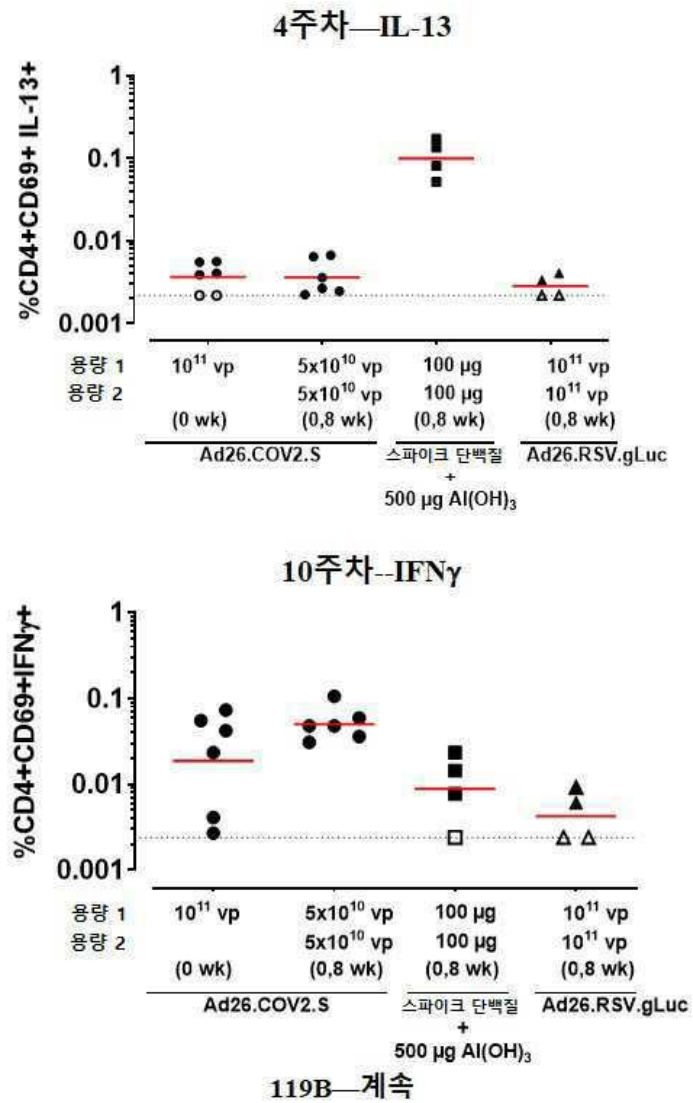


119B

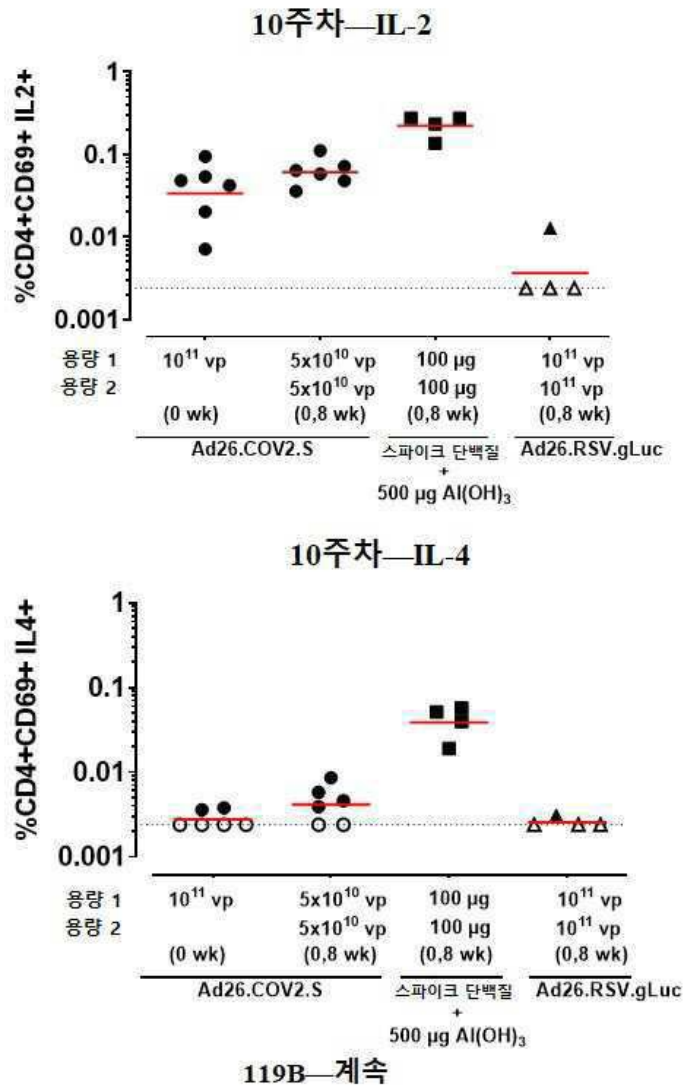
도면119c



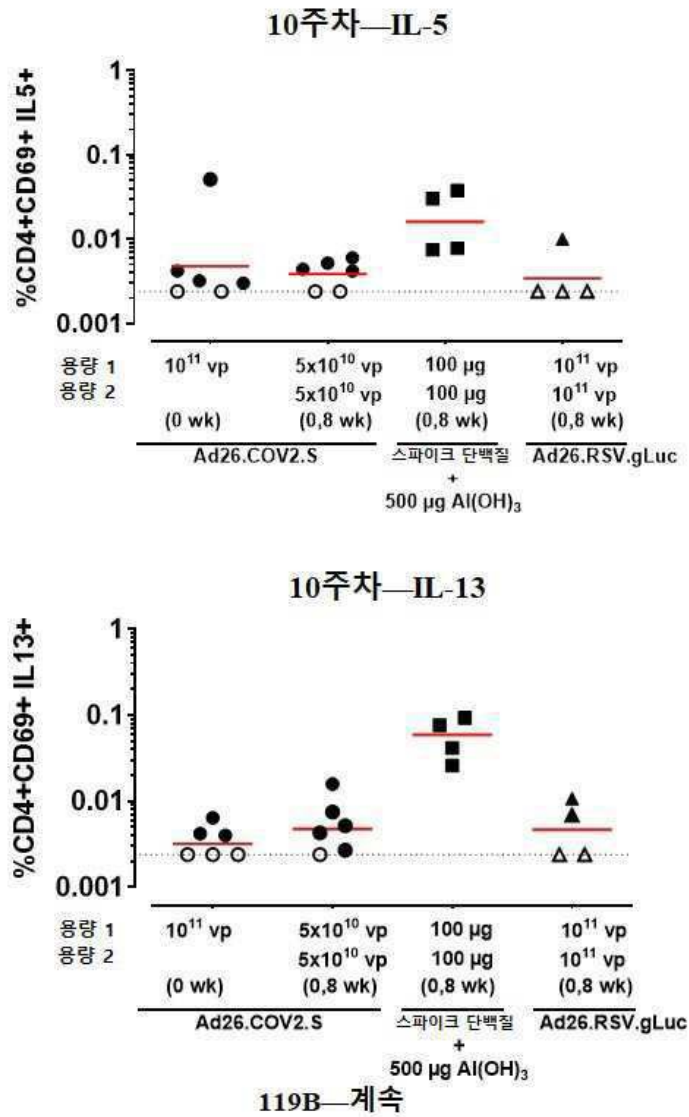
도면119d



도면119e

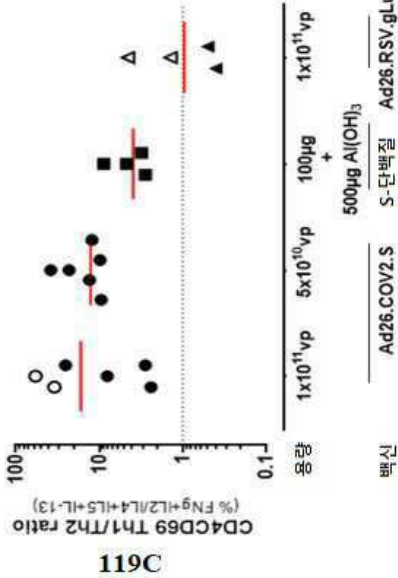


도면119f

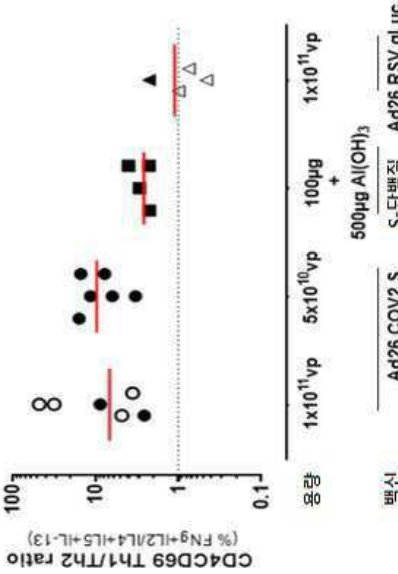


도면119g

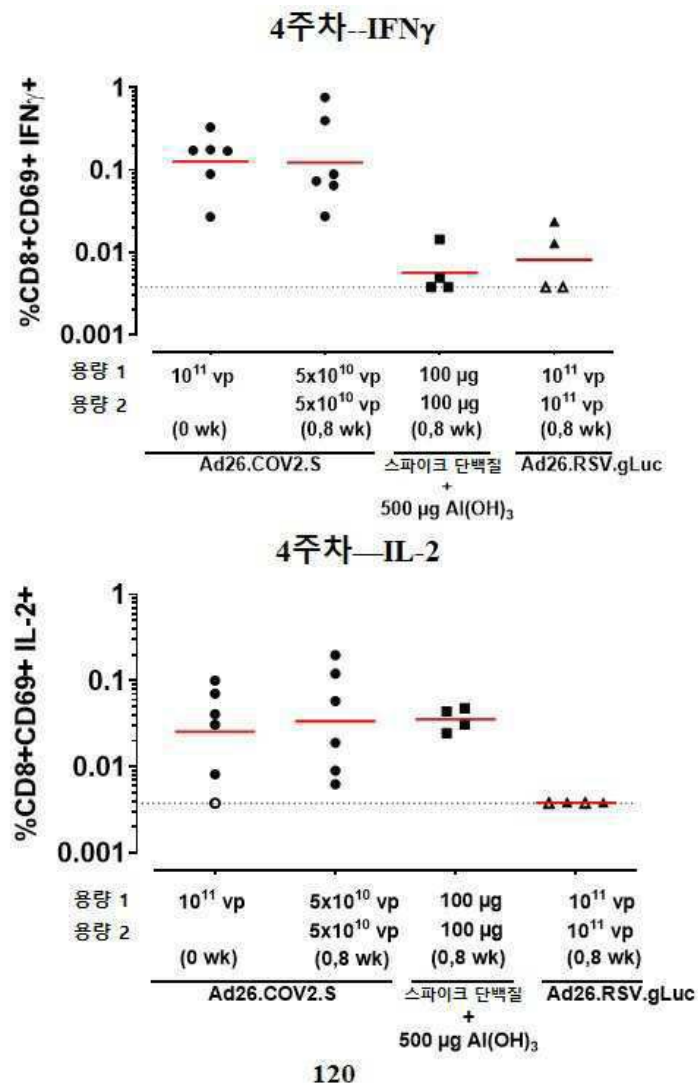
T=4주차



T=10주차

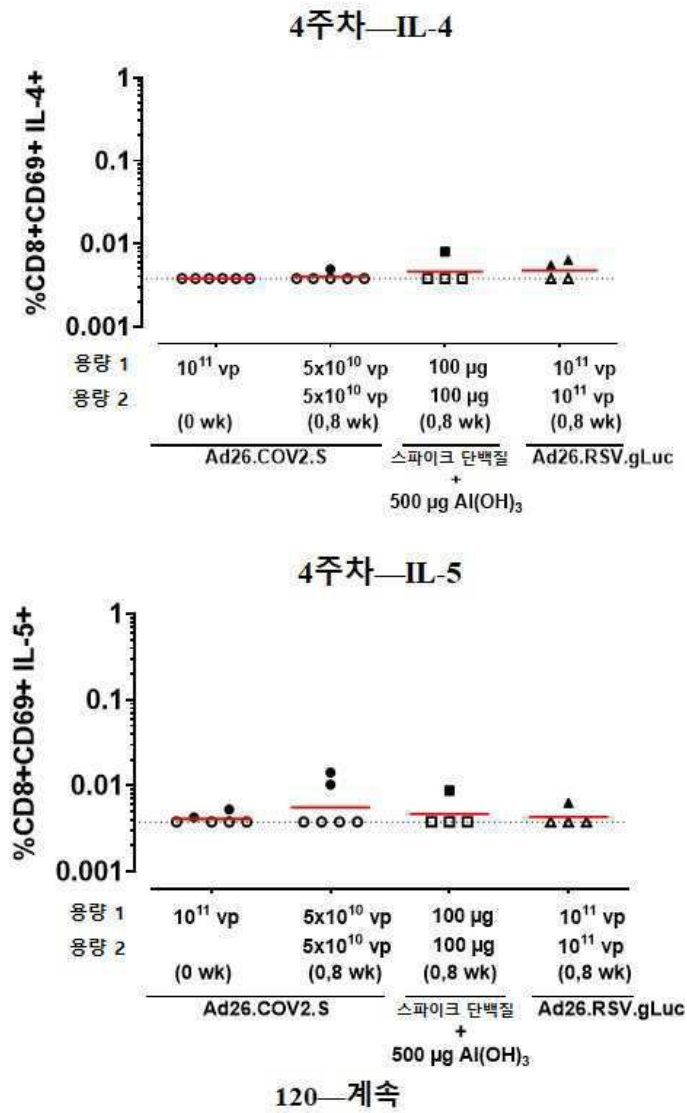


도면120a

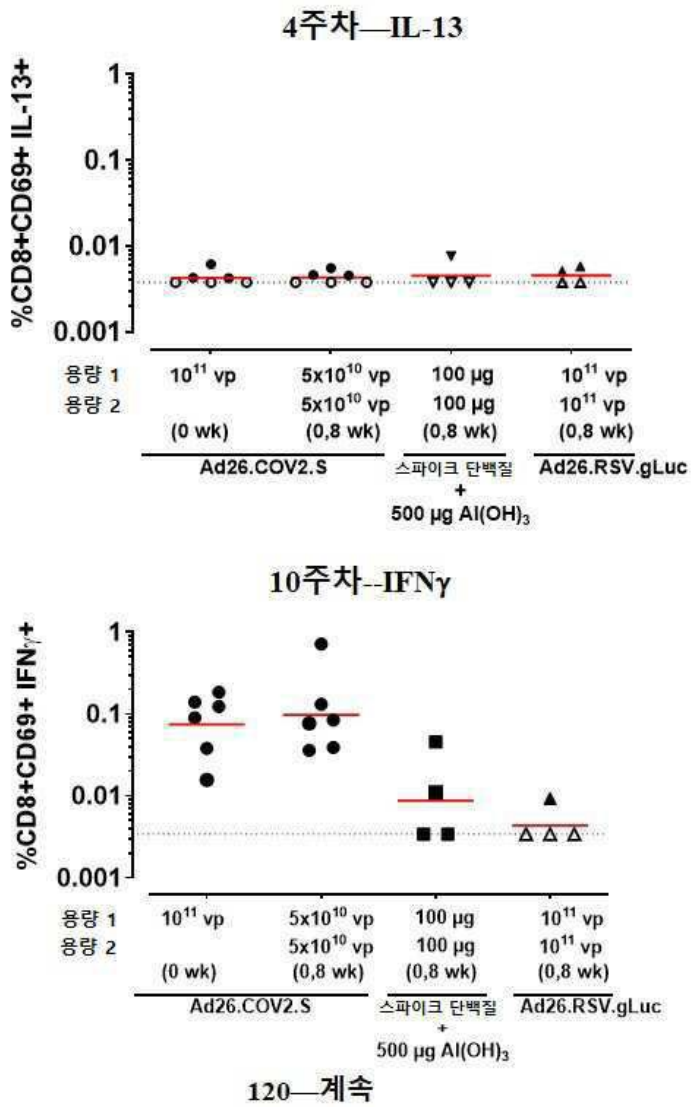


120

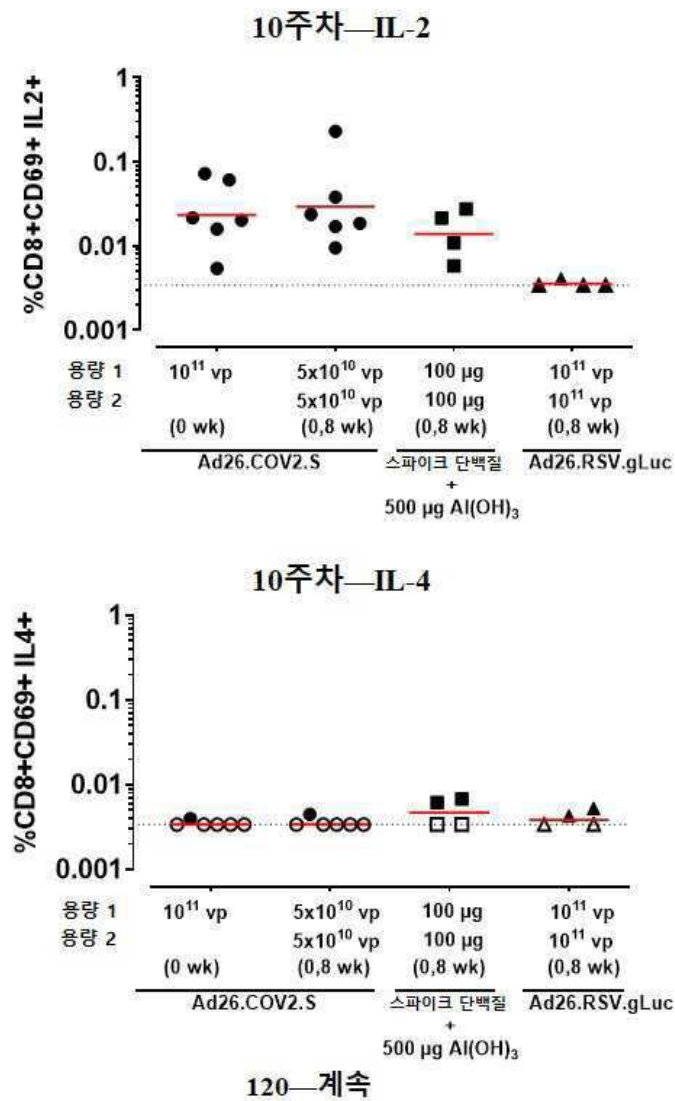
도면120b



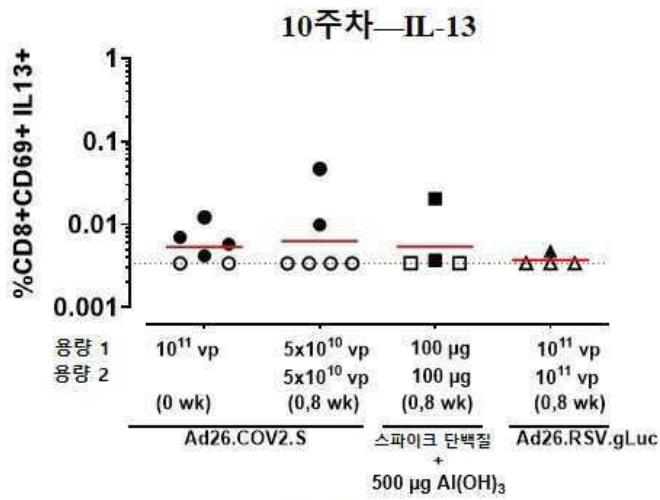
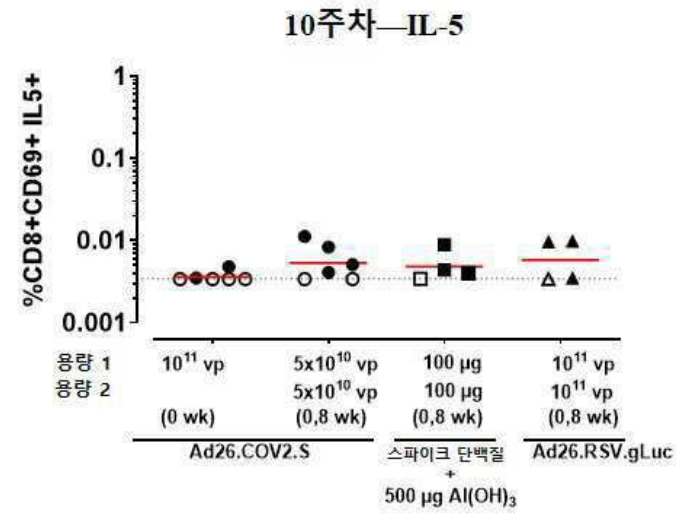
도면120c



도면120d

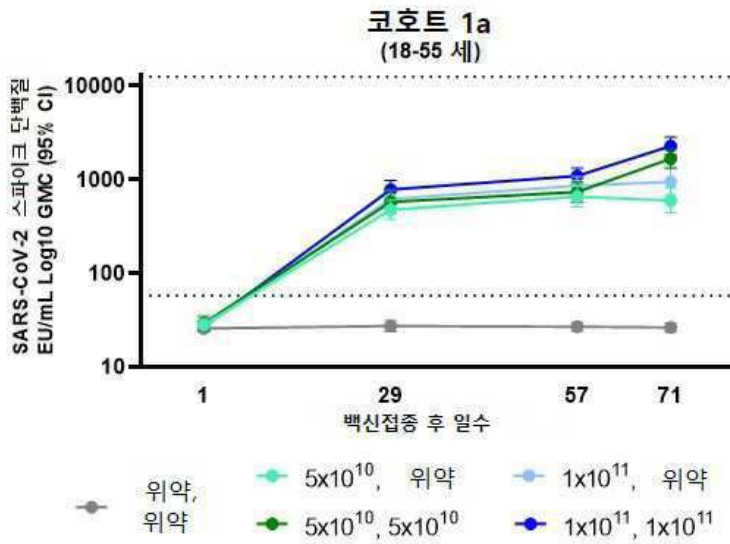
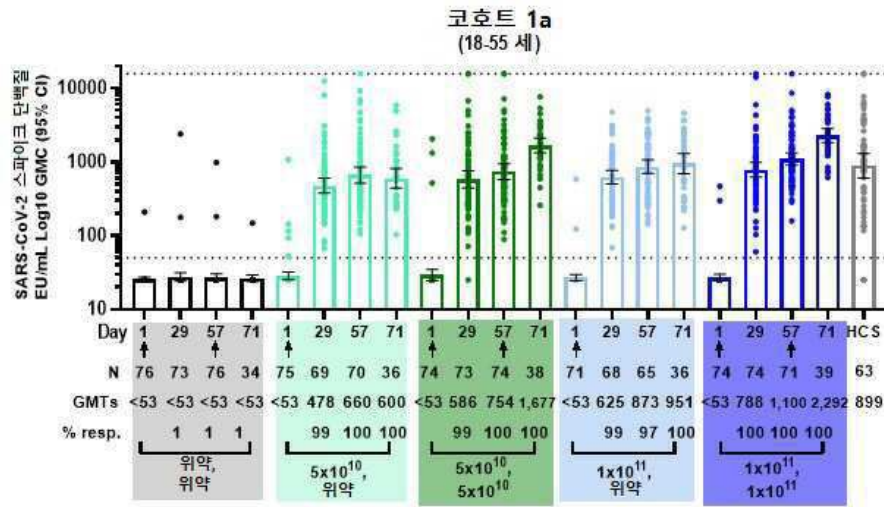


도면120e



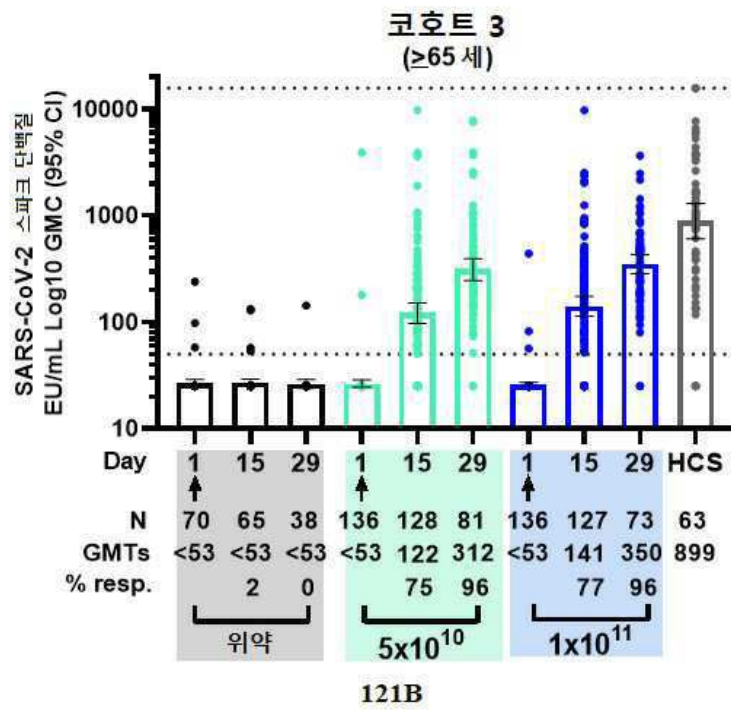
120—계속

도면121a

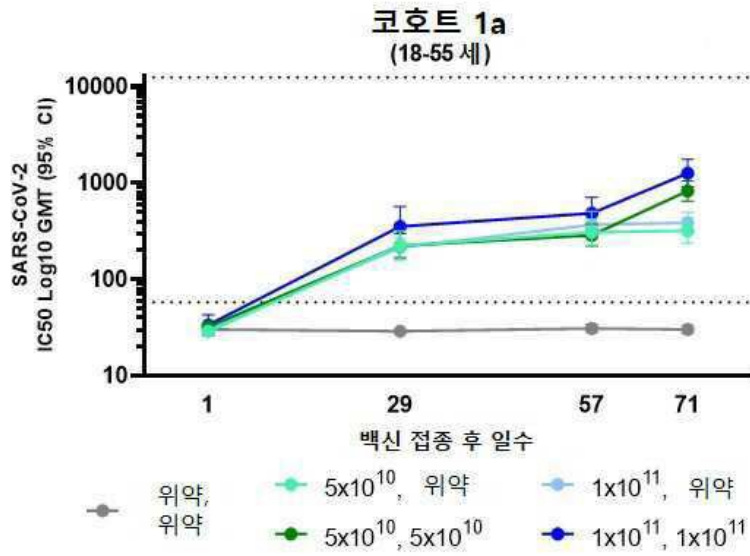
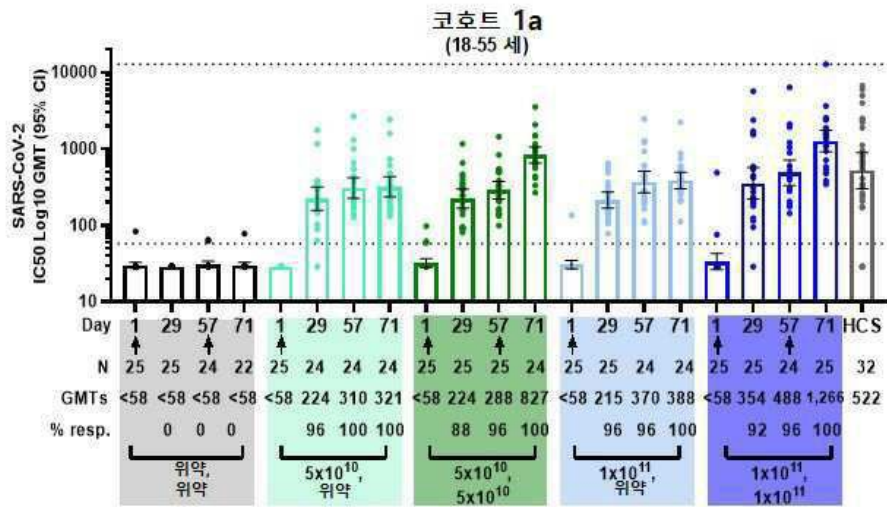


121A

도면 121b

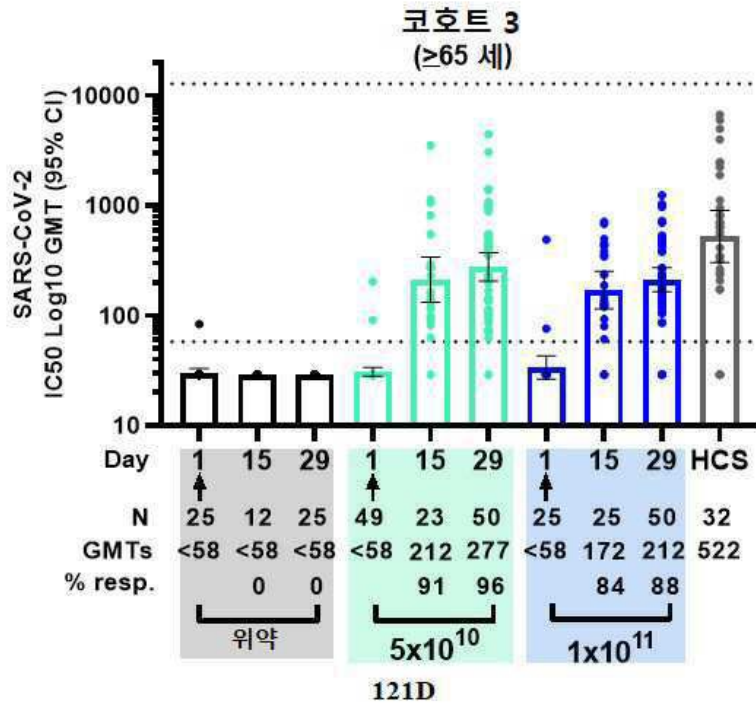


도면121c

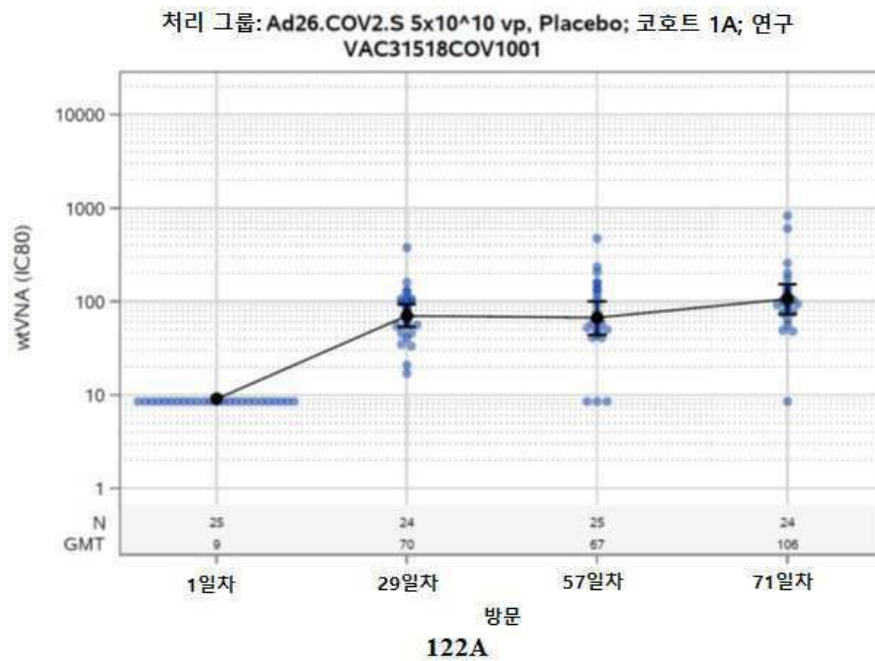


121C

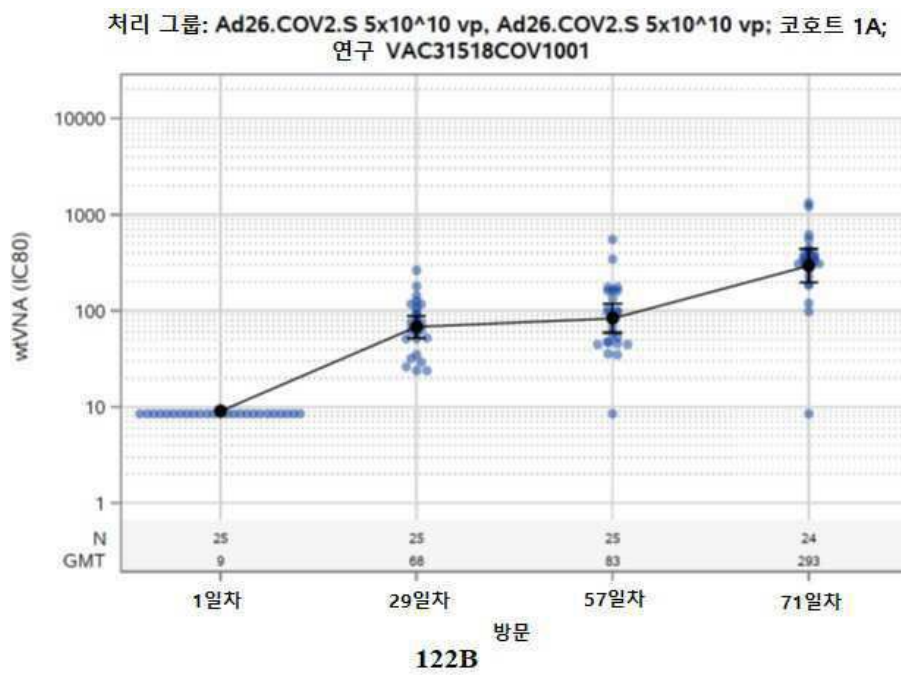
도면121d



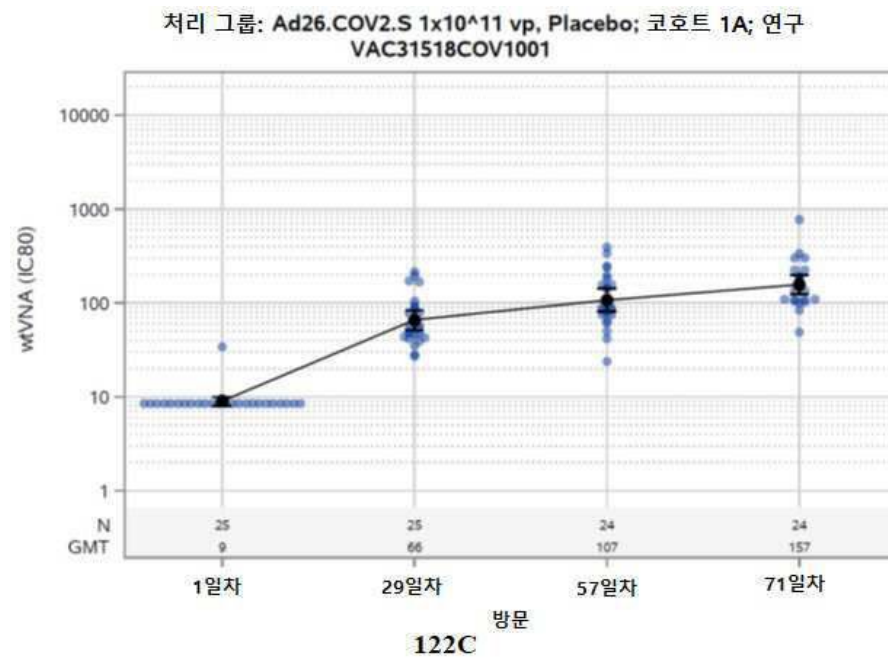
도면122a



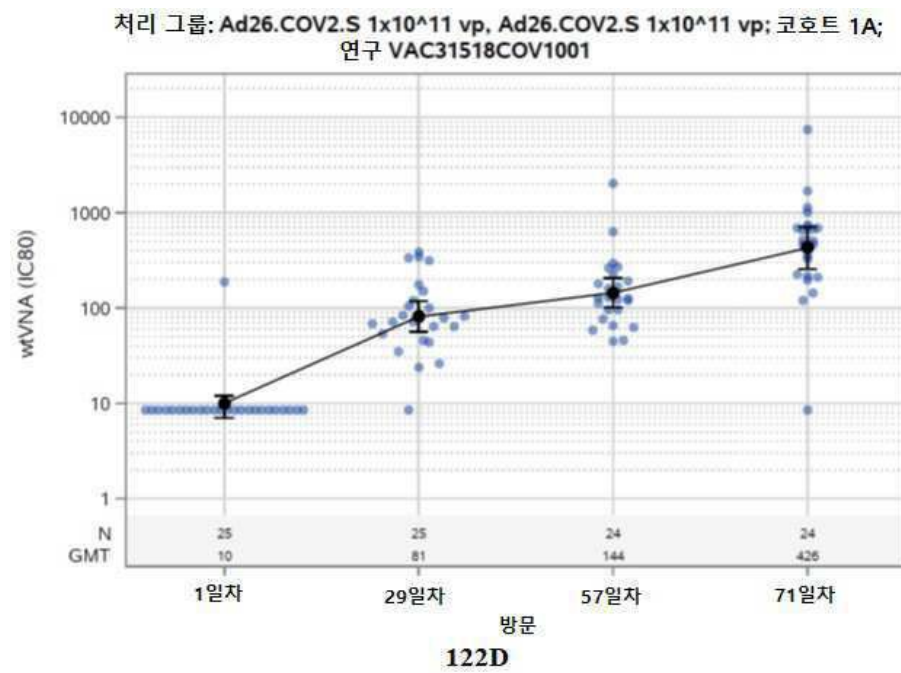
도면122b



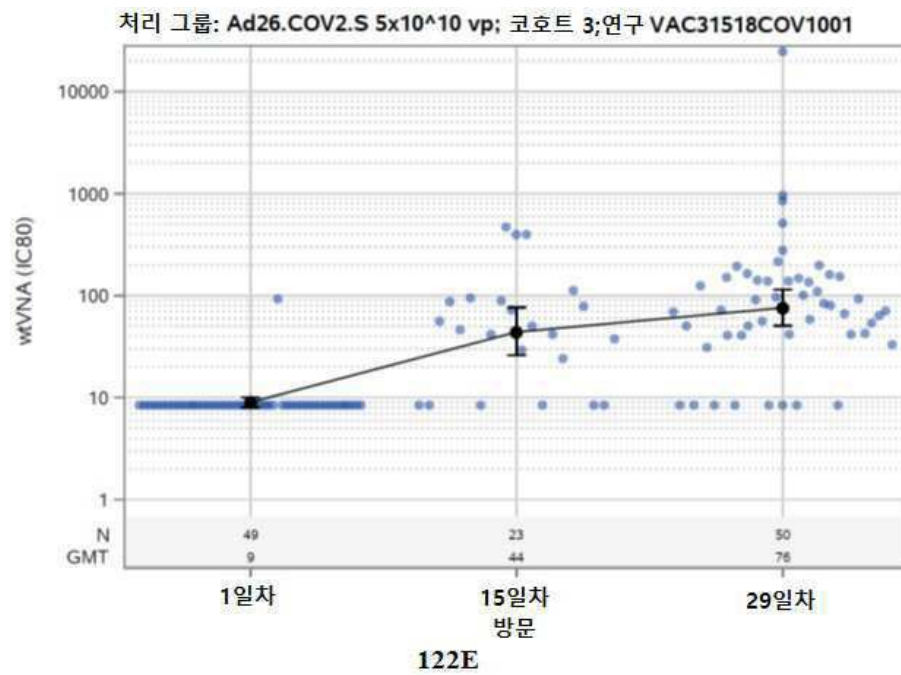
도면122c



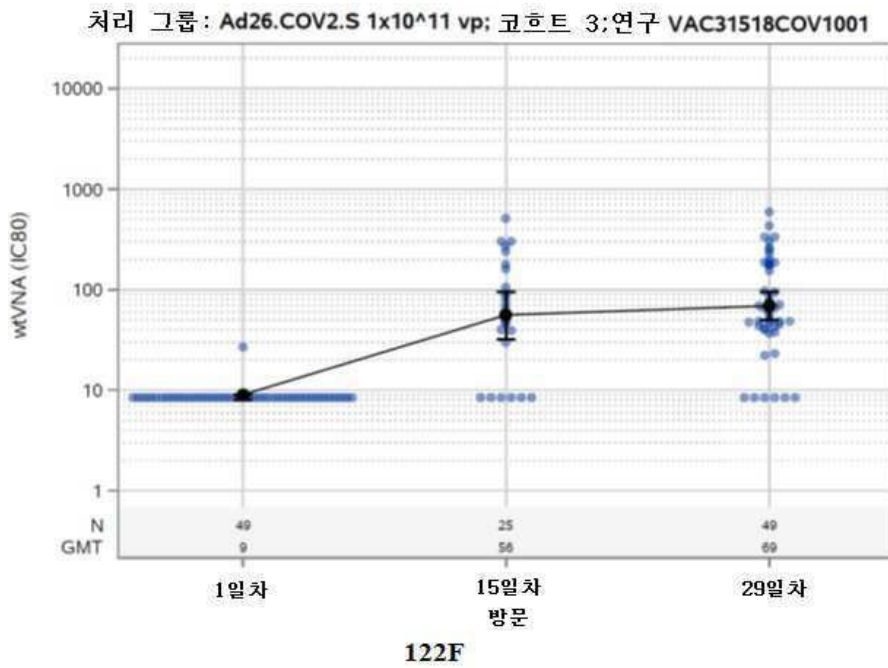
도면122d



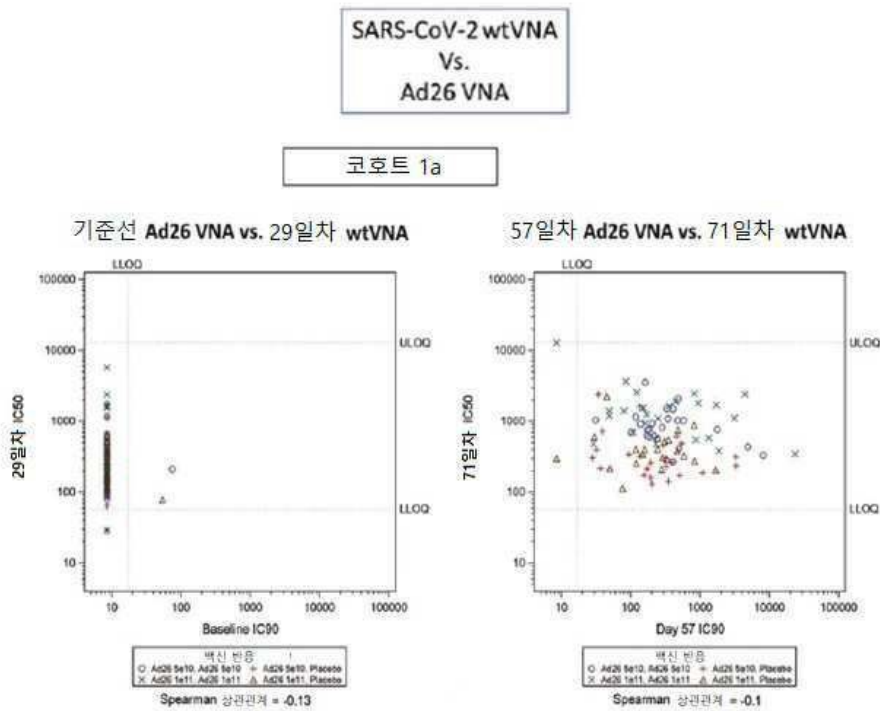
도면122e



도면122f

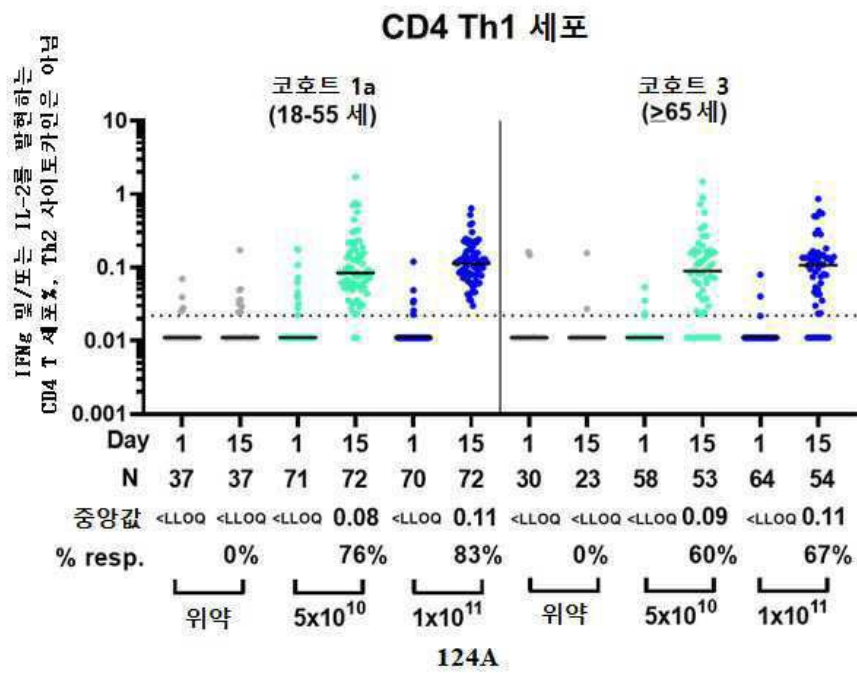


도면123

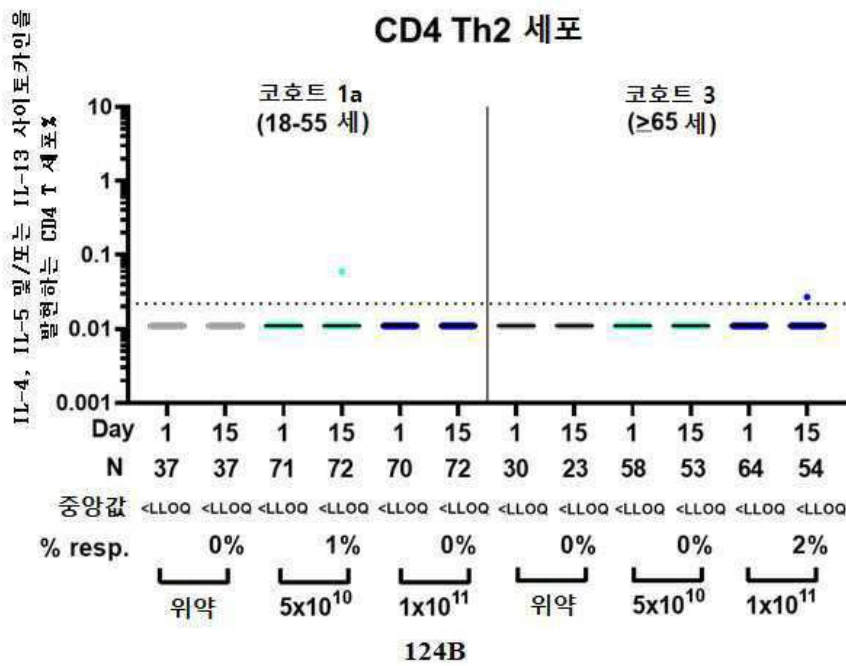


123

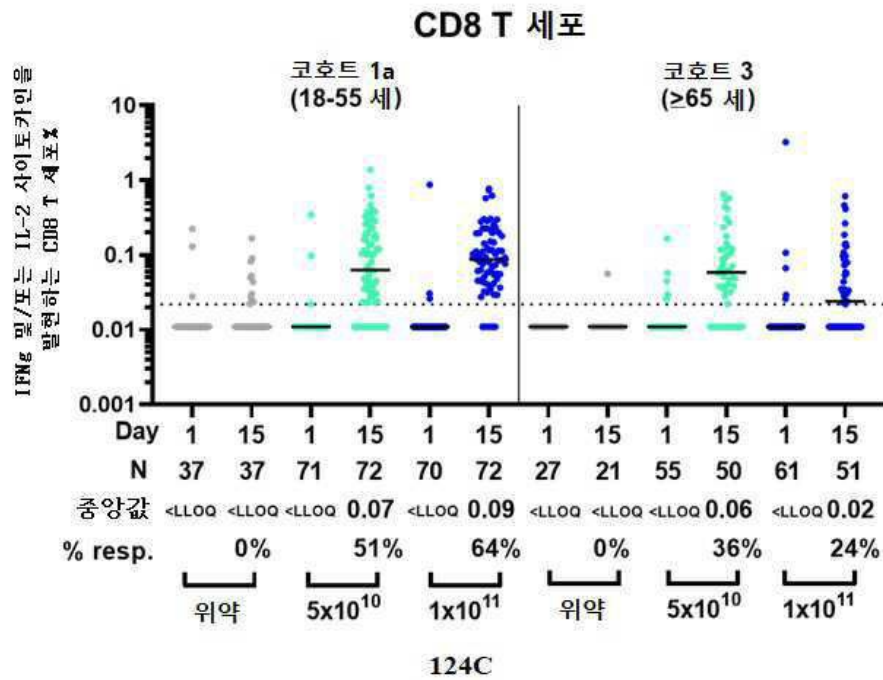
도면124a



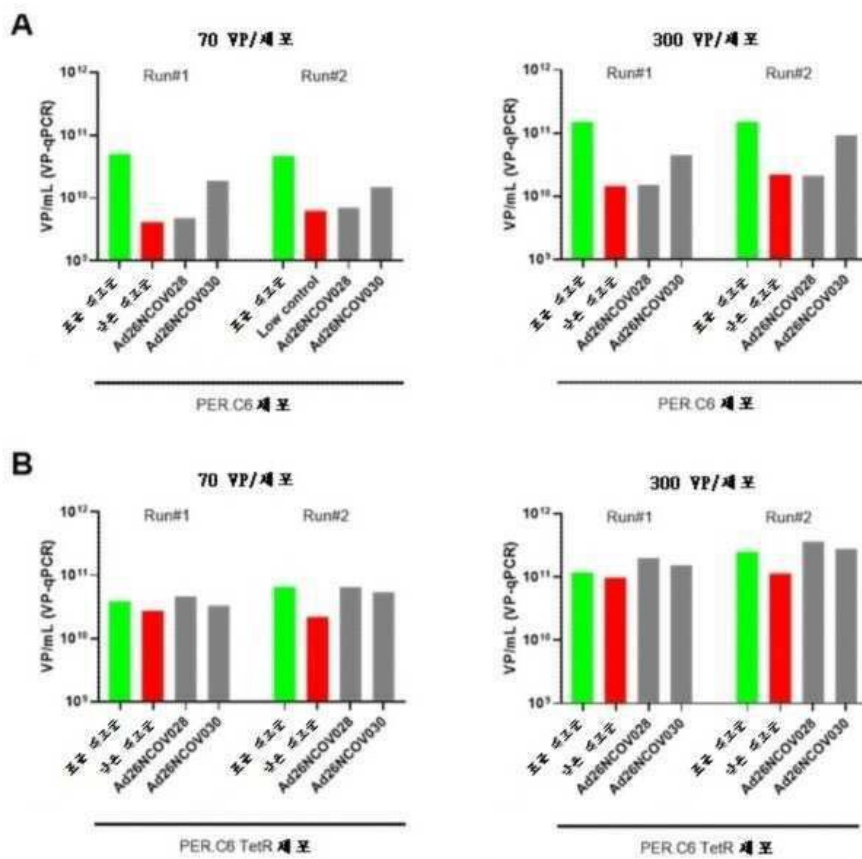
도면124b



도면124c

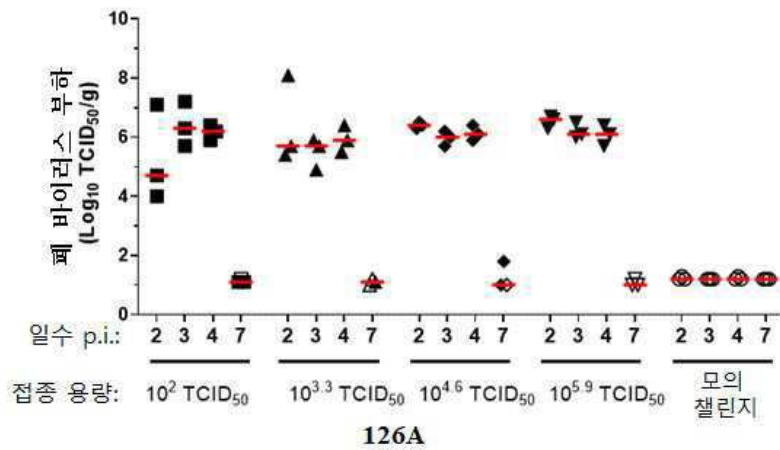


도면125

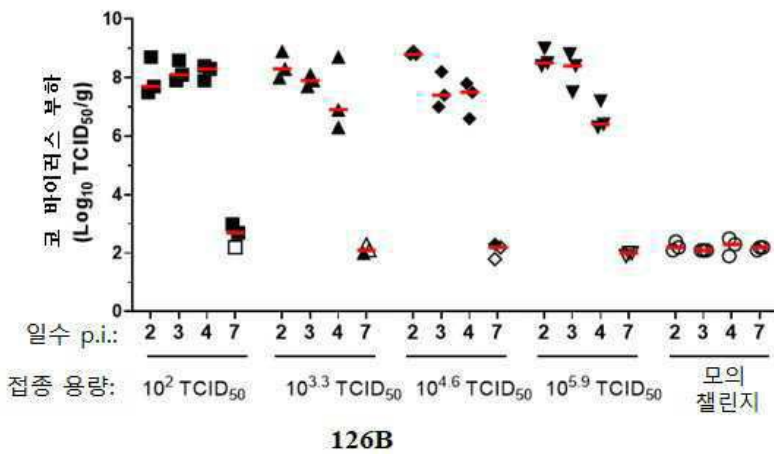


125A-125B

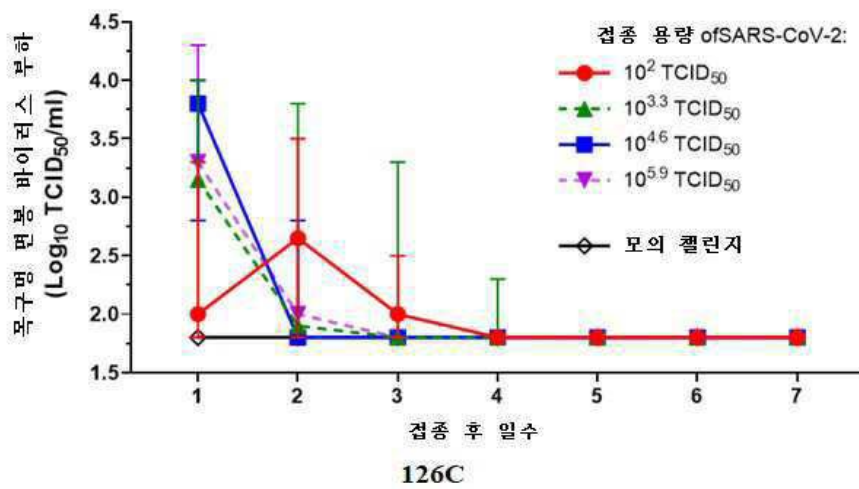
도면126a



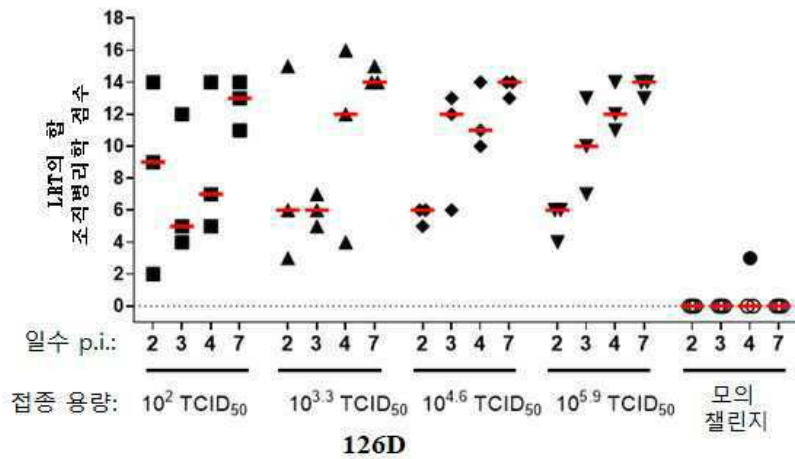
도면126b



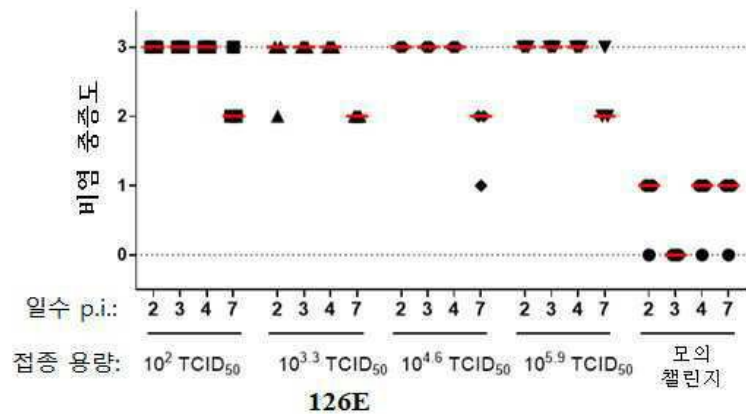
도면126c



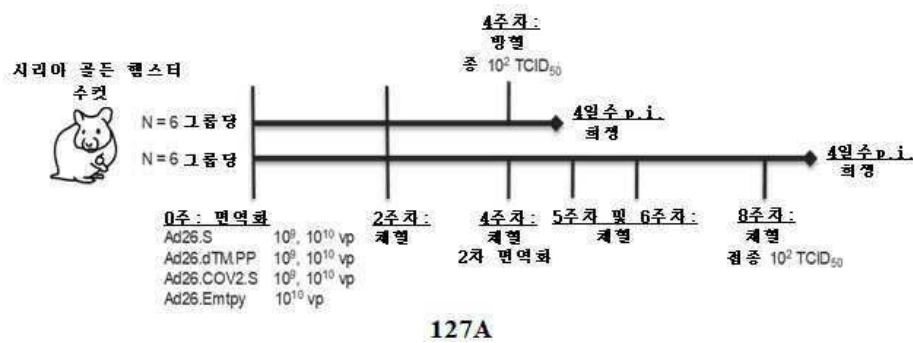
도면126d



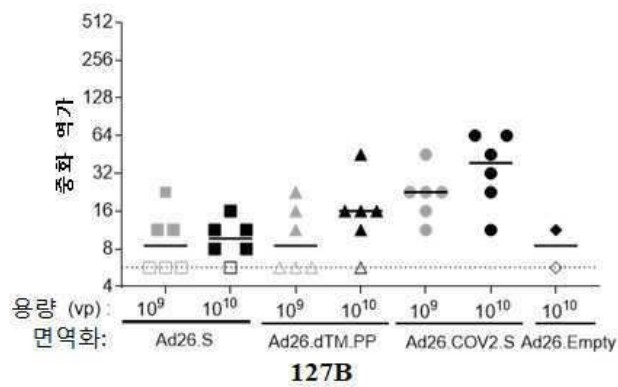
도면126e



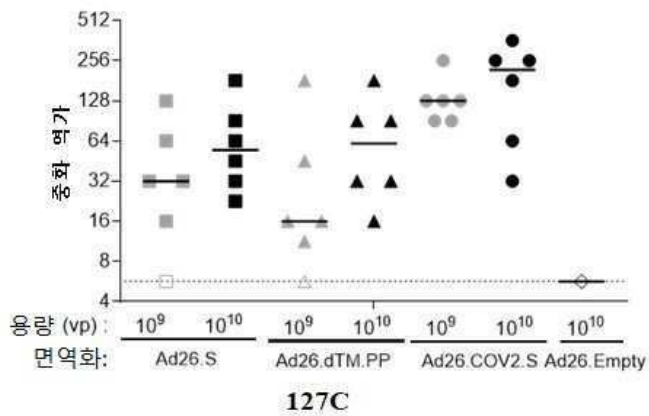
도면127a



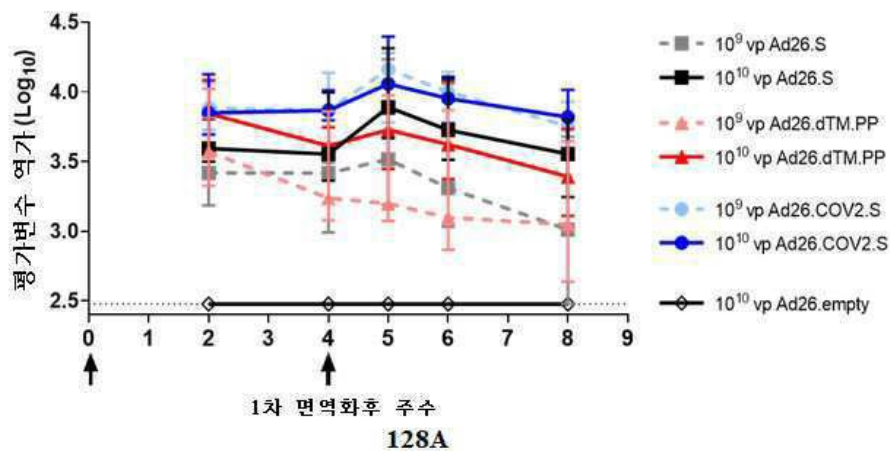
도면127b



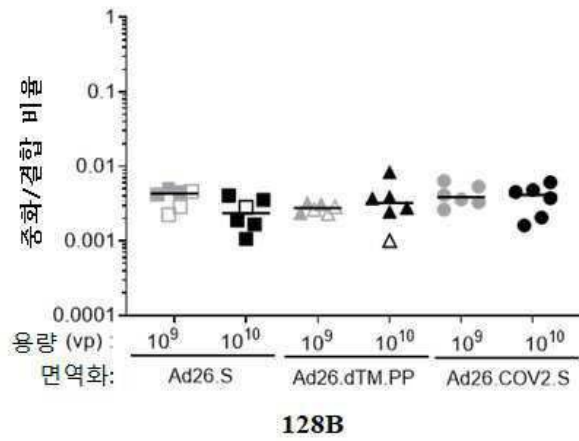
도면127c



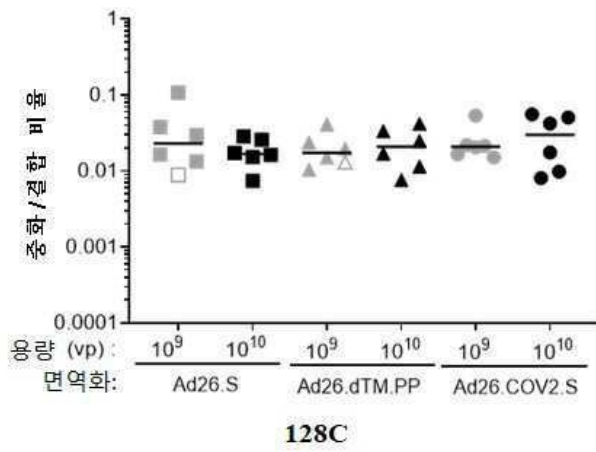
도면128a



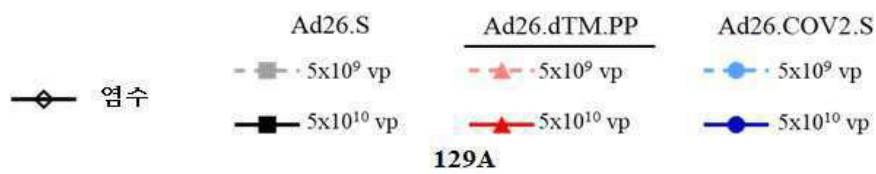
도면128b



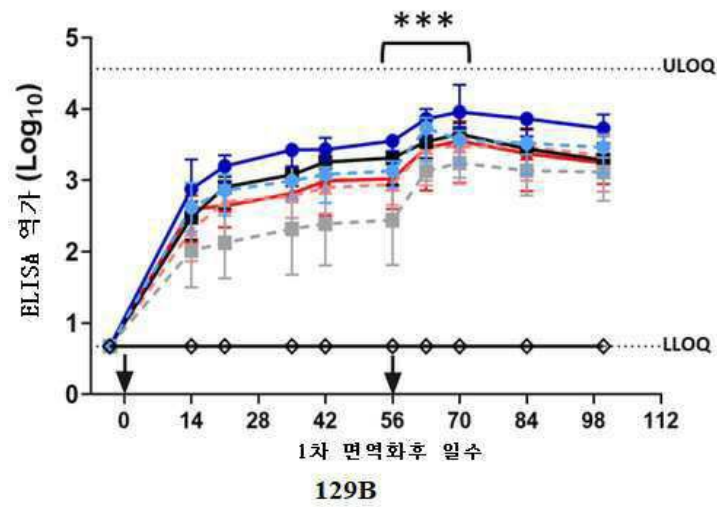
도면128c



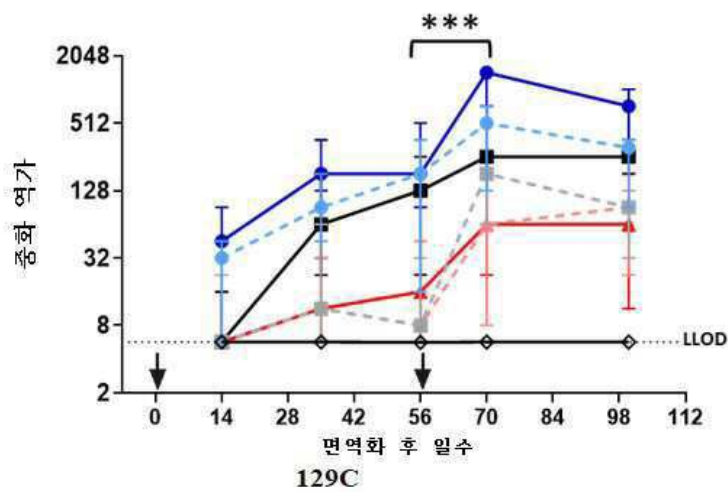
도면129a



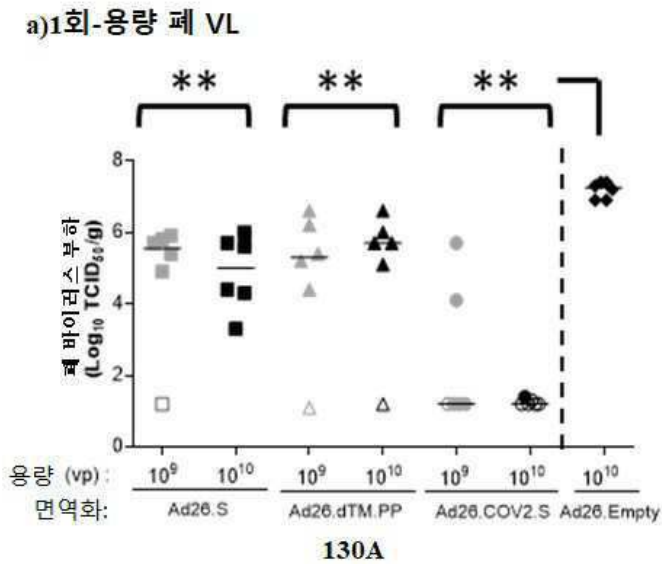
도면129b



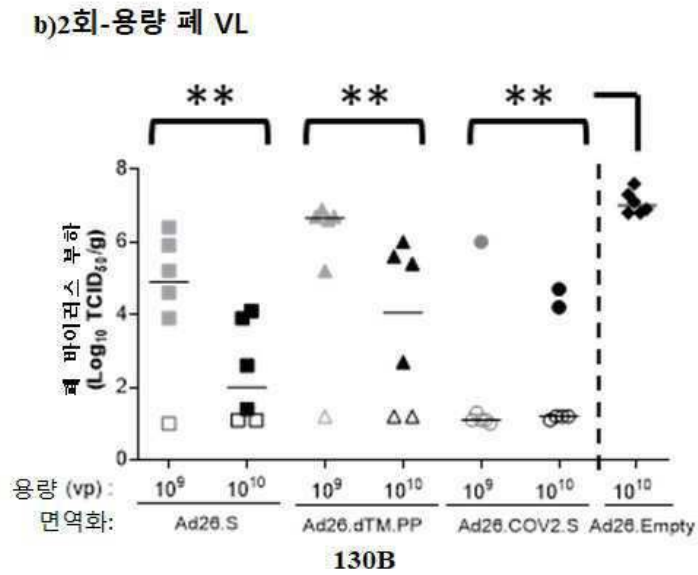
도면129c



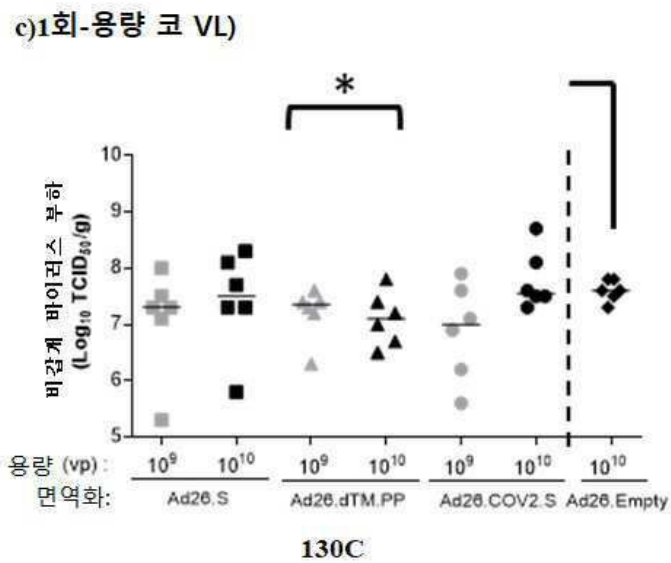
도면130a



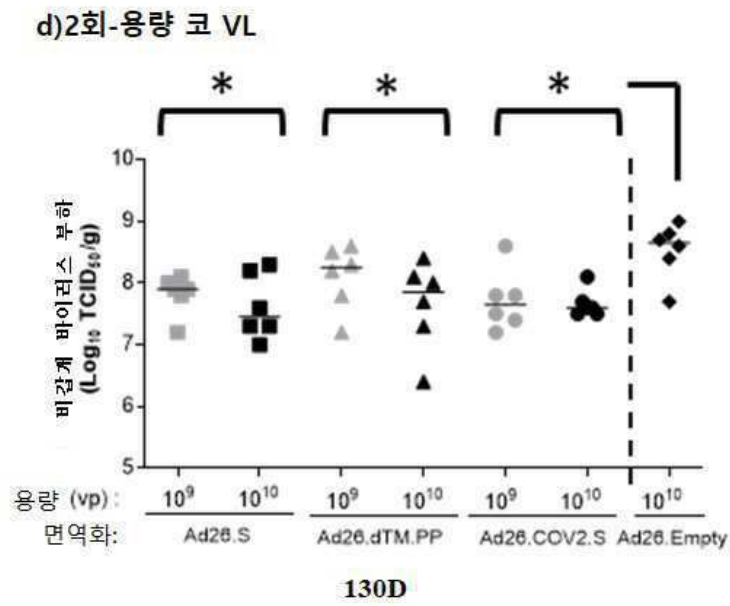
도면130b



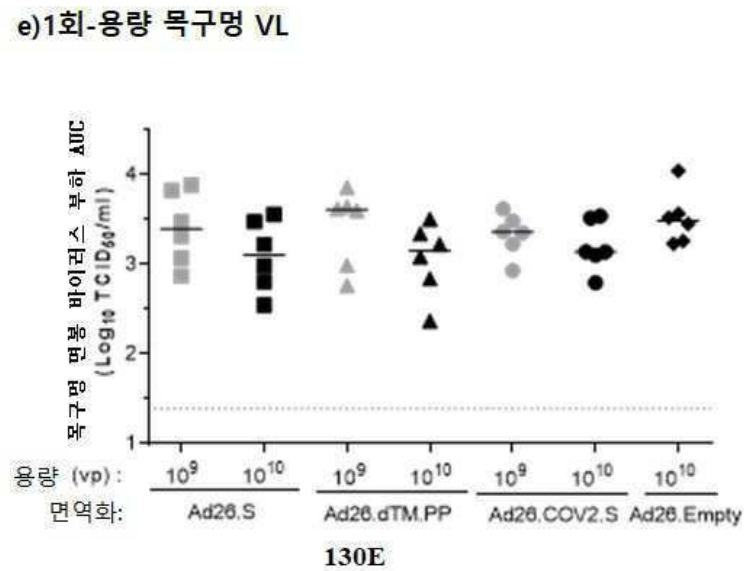
도면130c



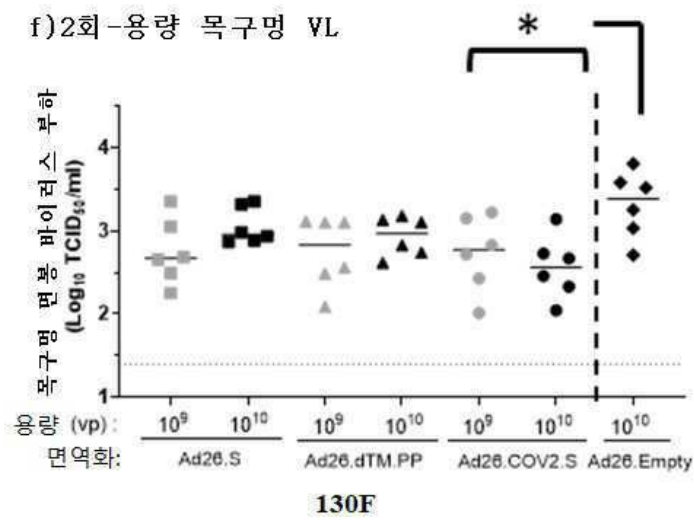
도면130d



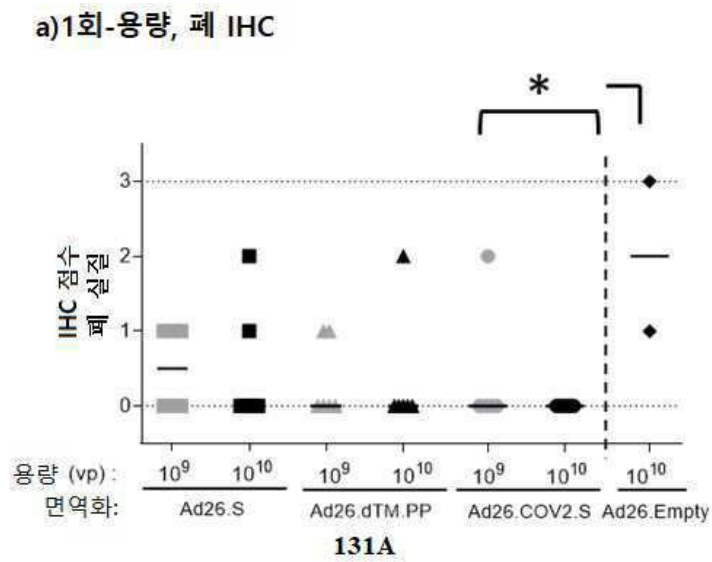
도면130e



도면130f

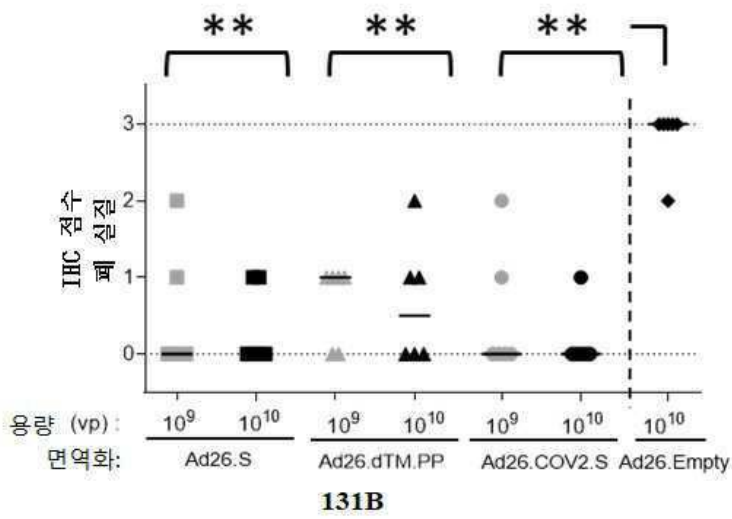


도면131a



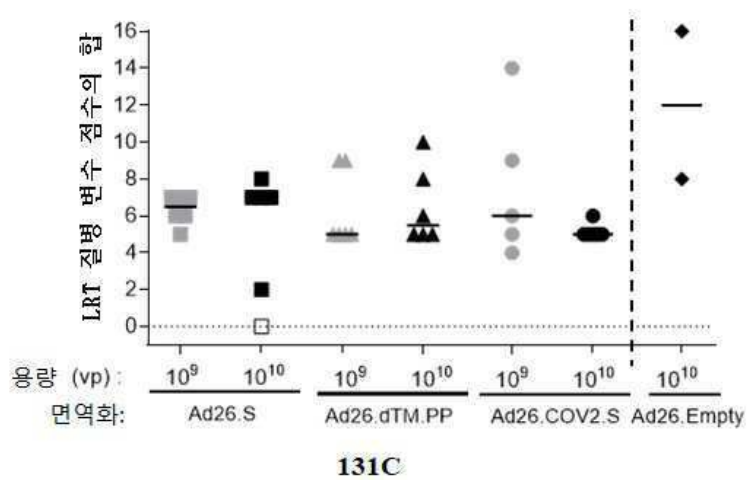
도면131b

b)2회-용량, 폐 IHC



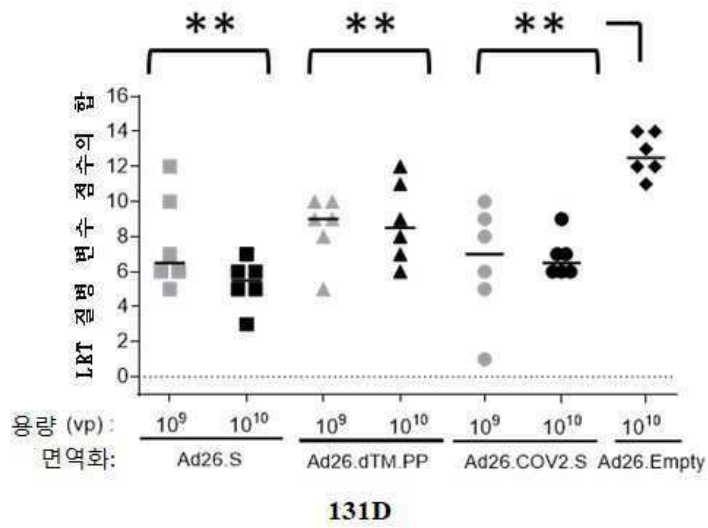
도면131c

c)1회-용량, 폐의 LRT 조직병리학



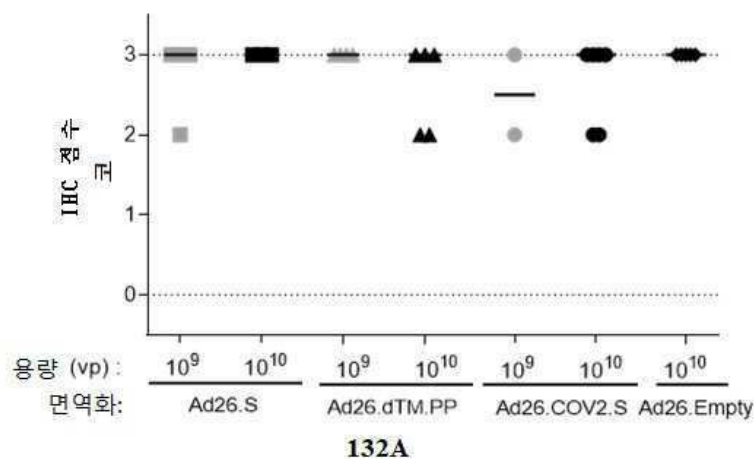
도면131d

d) 2회-용량, 폐의 LRT 조직병리학



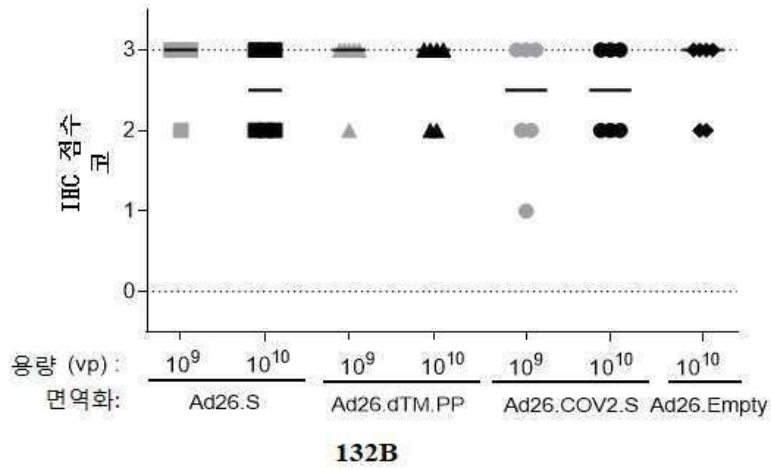
도면132a

a) 1회-용량, 코 IHC



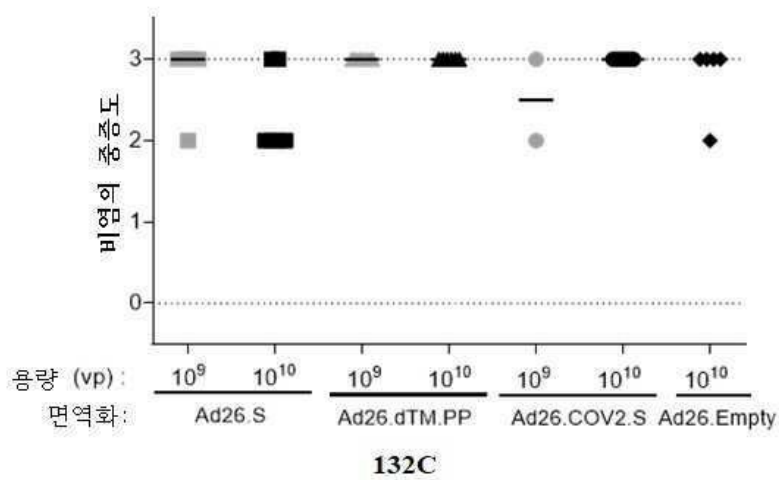
도면132b

b) 2회-용량, 코 IHC



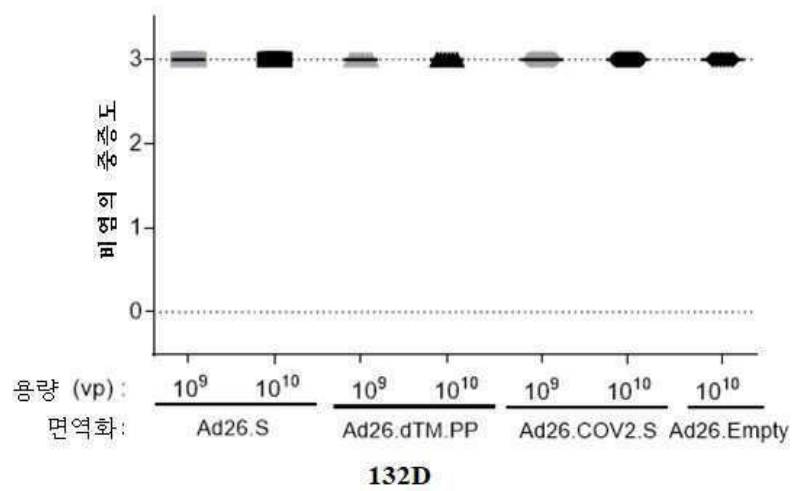
도면132c

c) 1회-용량, 코의 조직병리학 점수



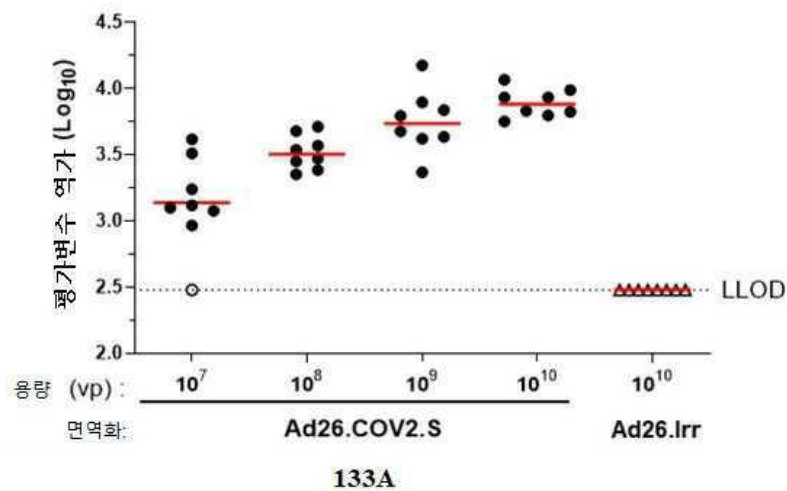
도면132d

d) 2회-용량, 코의 조직병리학 점수



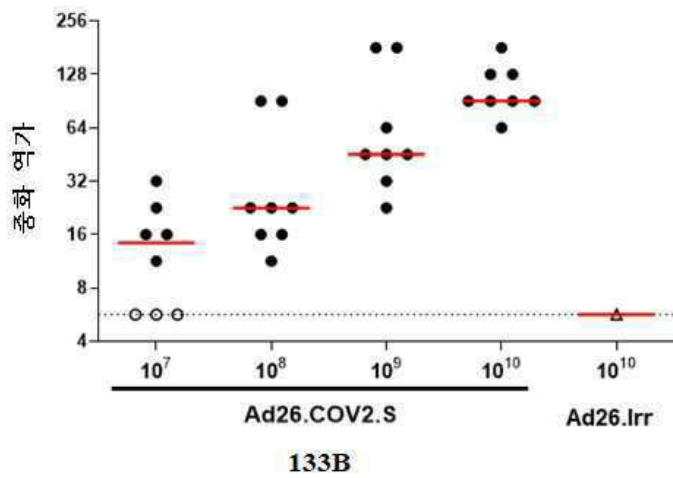
도면133a

a) Binding antibodies



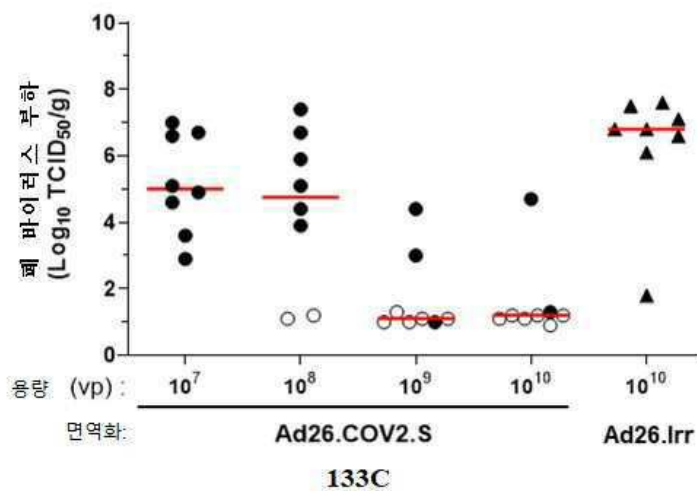
도면133b

b) nAbs



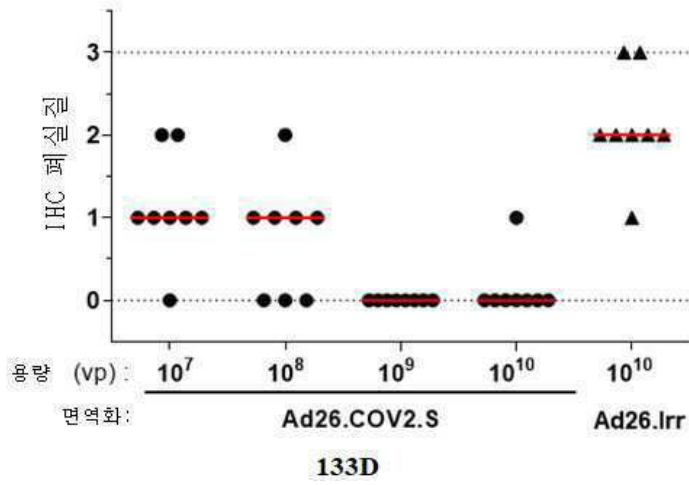
도면133c

c) Lung VL

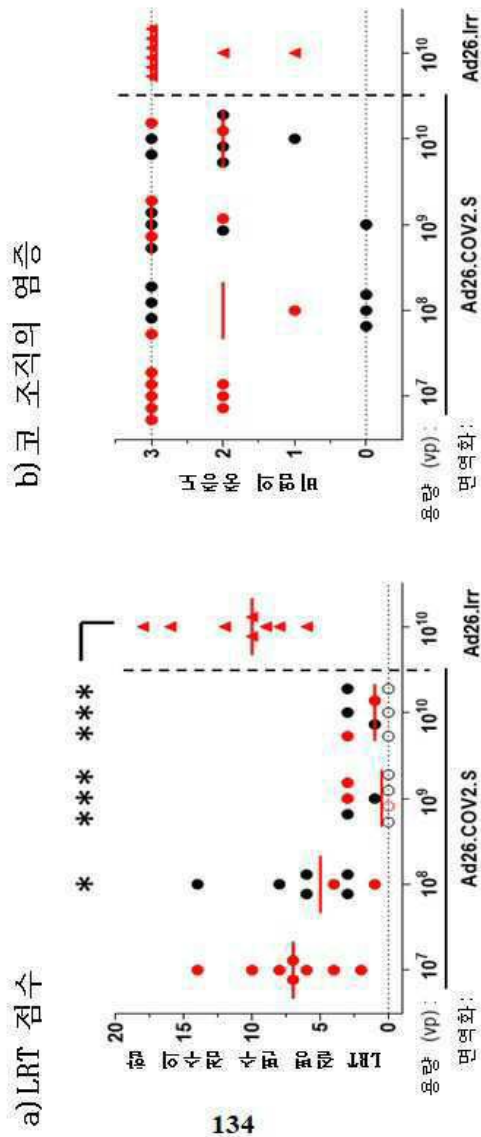


도면133d

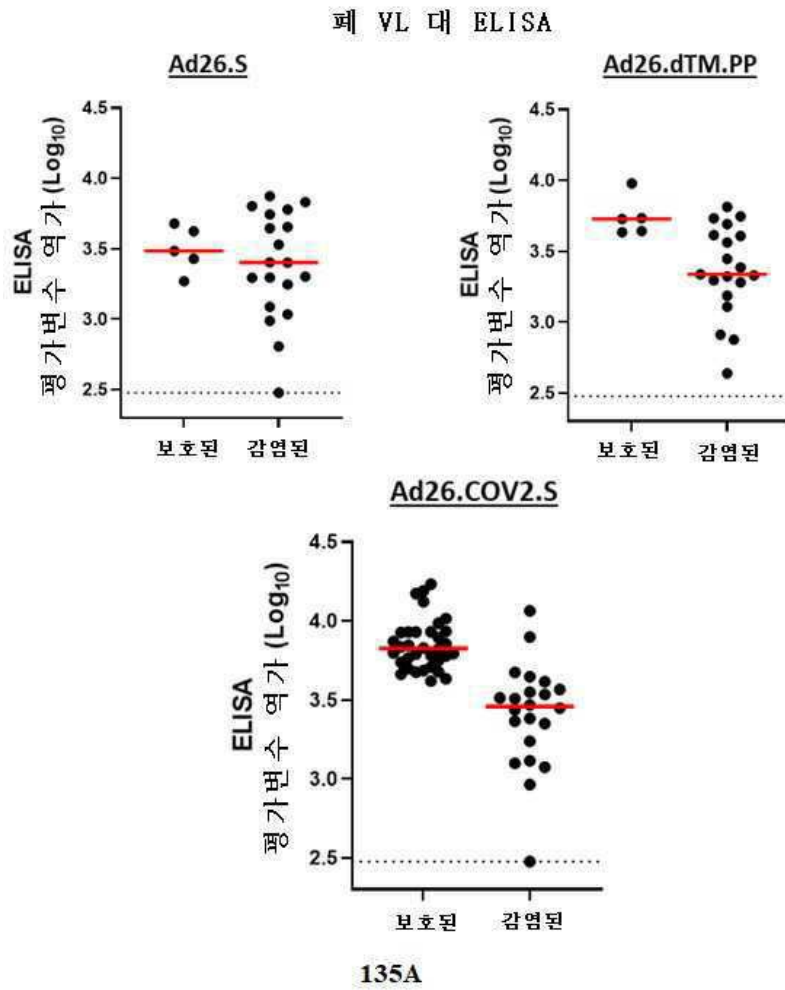
d) IHC 폐실질



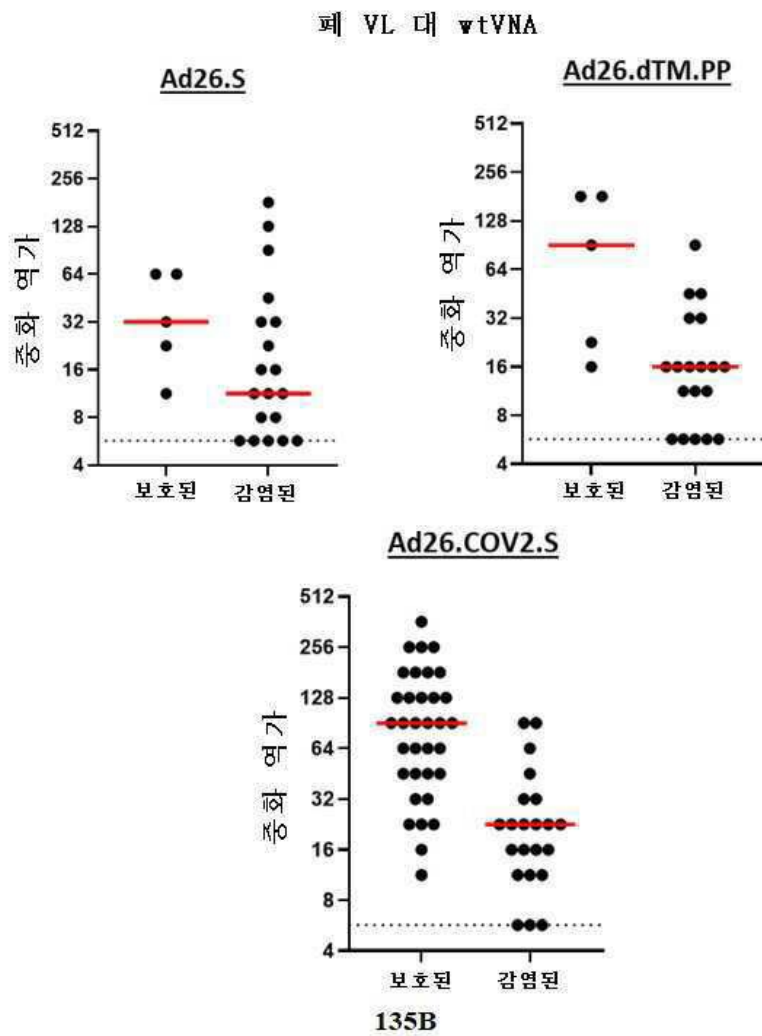
도면134



도면135a

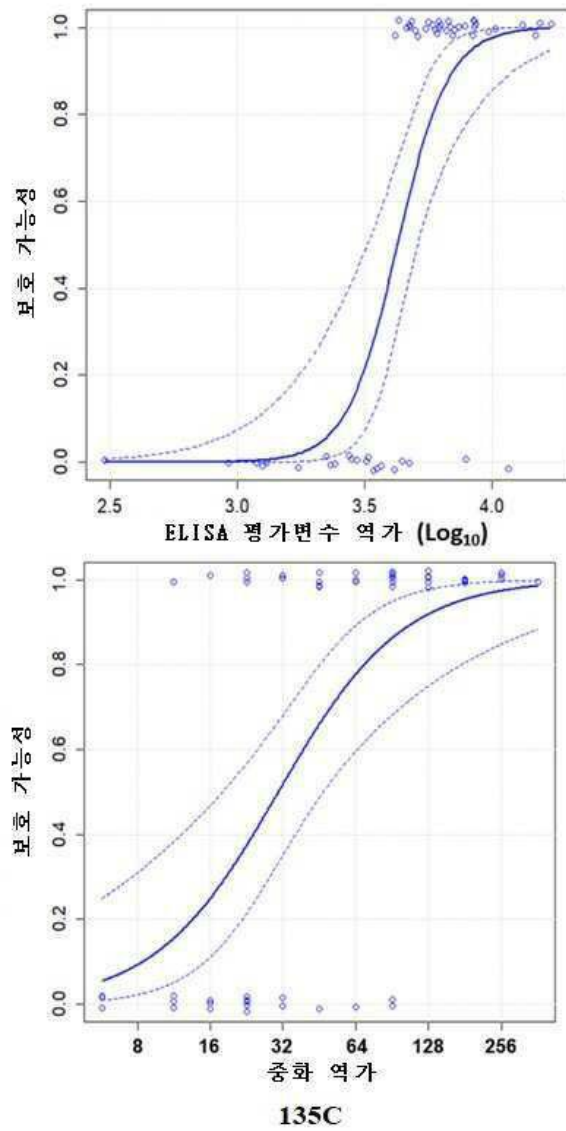


도면135b

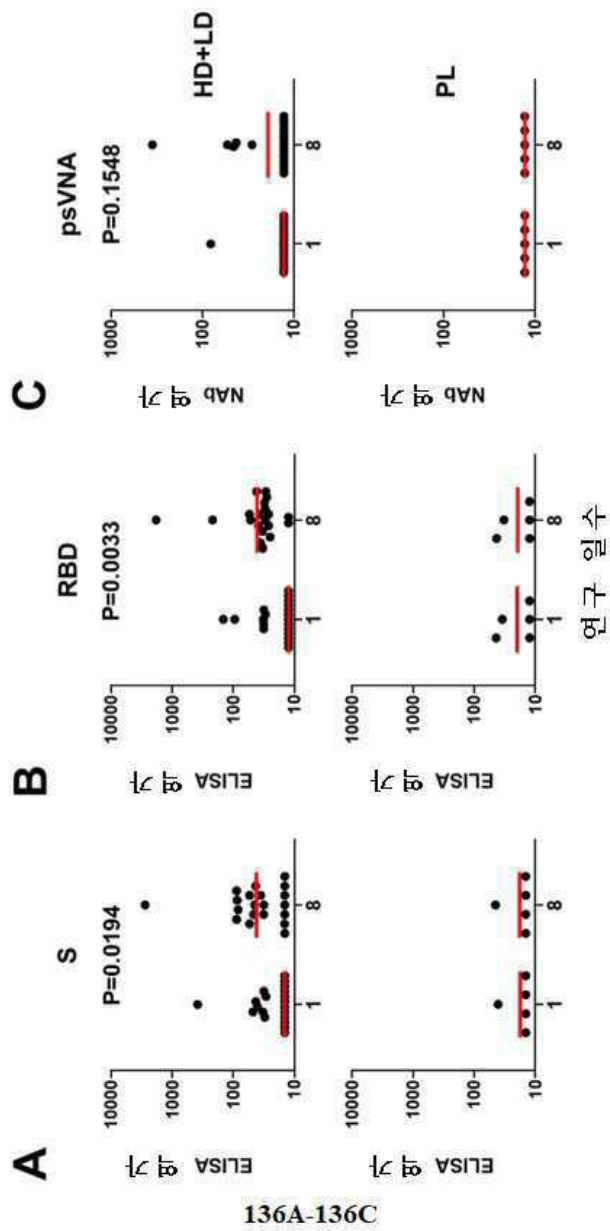


도면135c

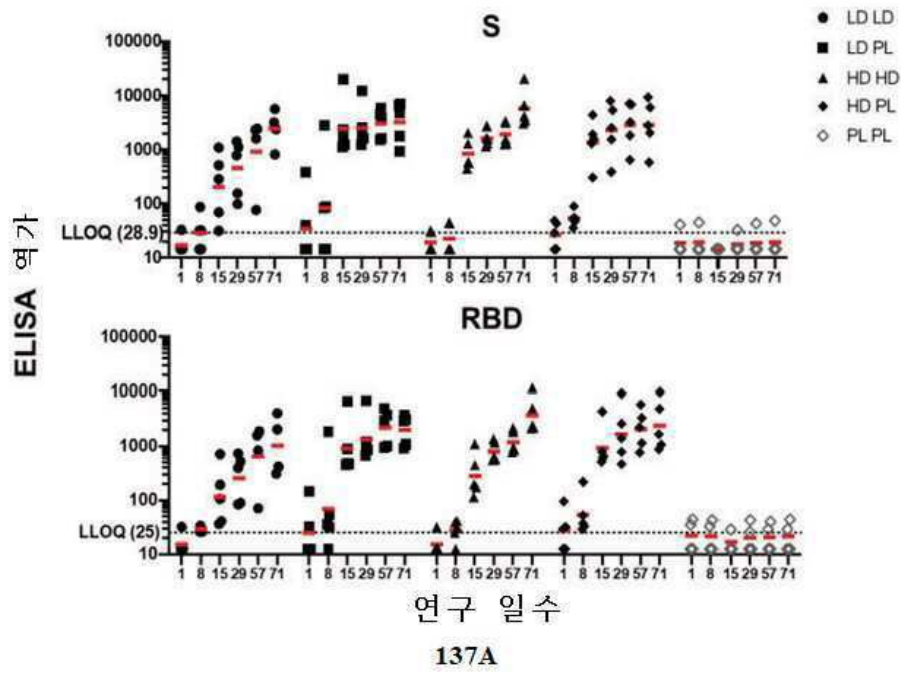
Ad26.COV2.S 면역화된 햄스터에서
폐 VL 대 wtVNA 로지스틱 회귀공식



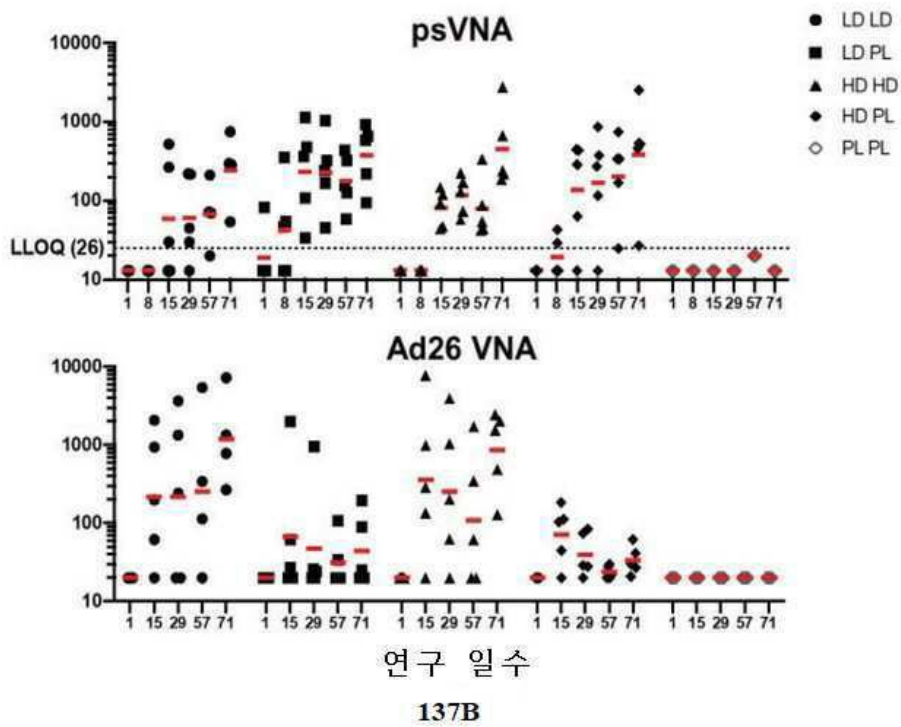
도면136



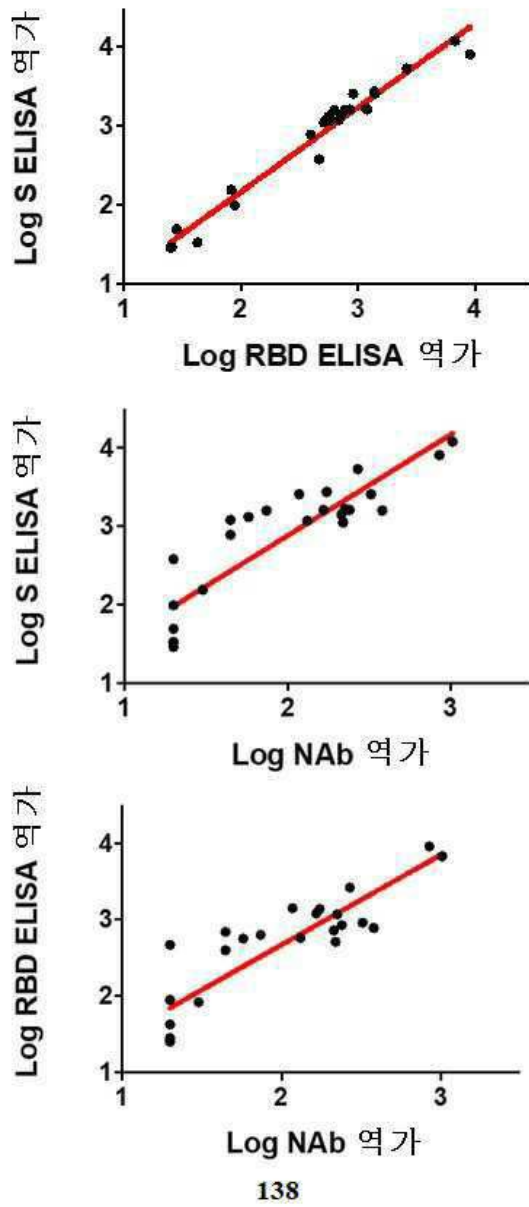
도면137a



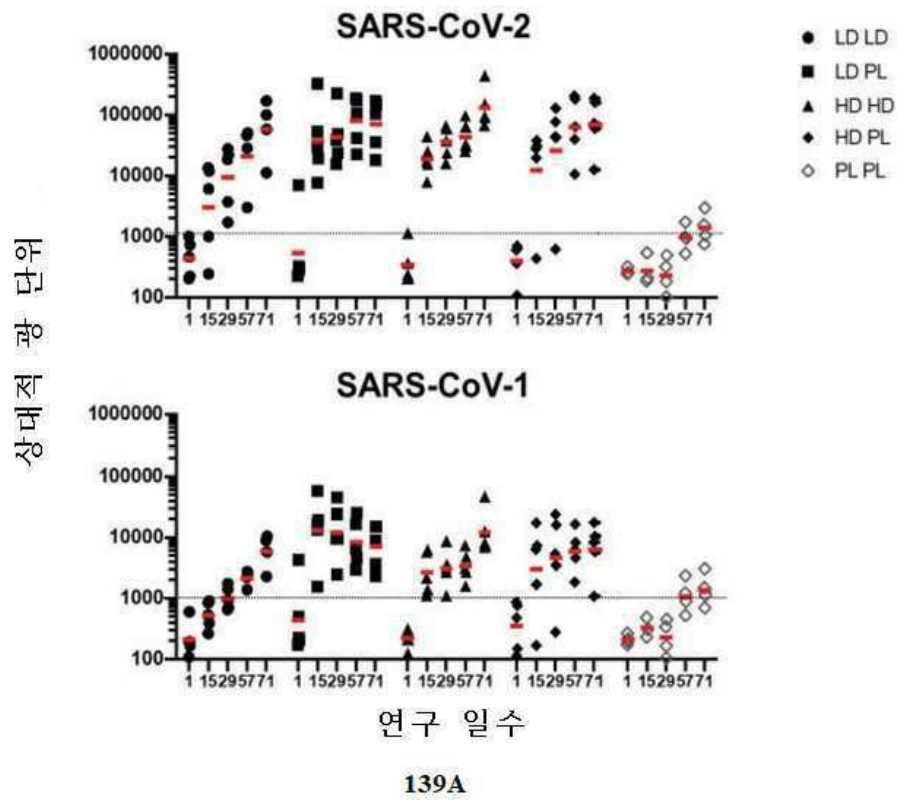
도면137b



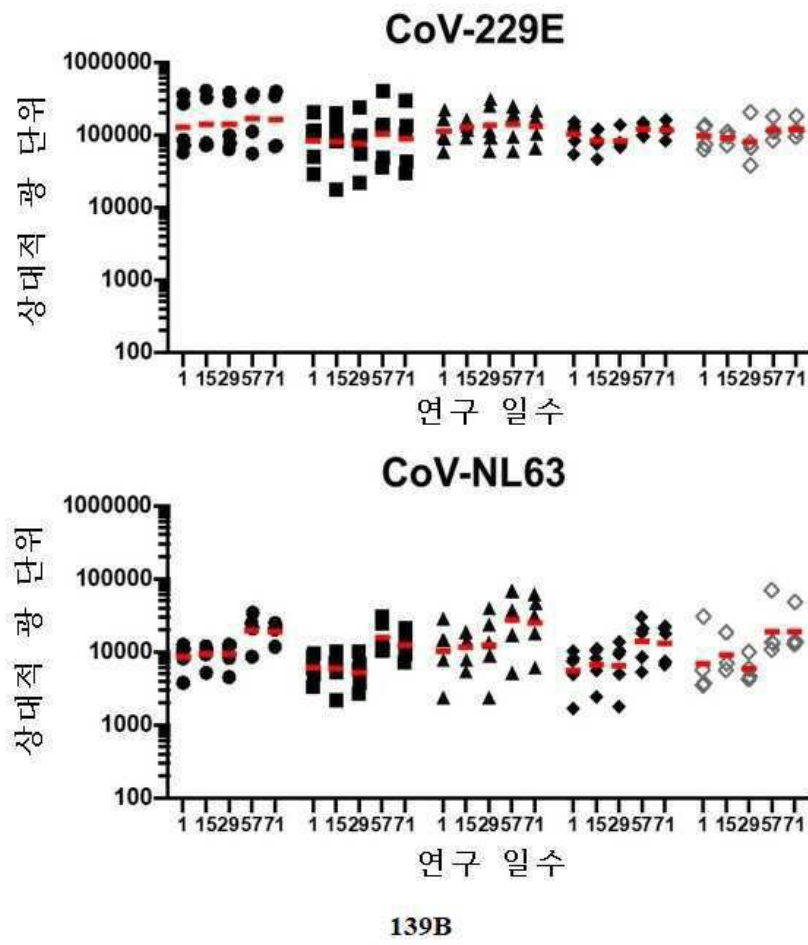
도면138



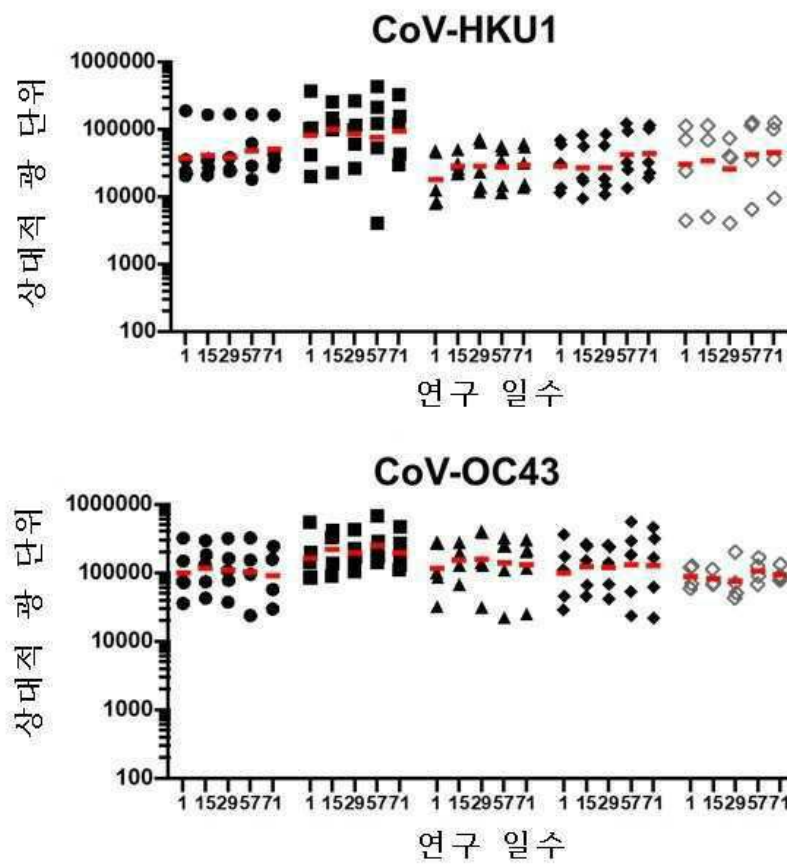
도면 139a



도면139b

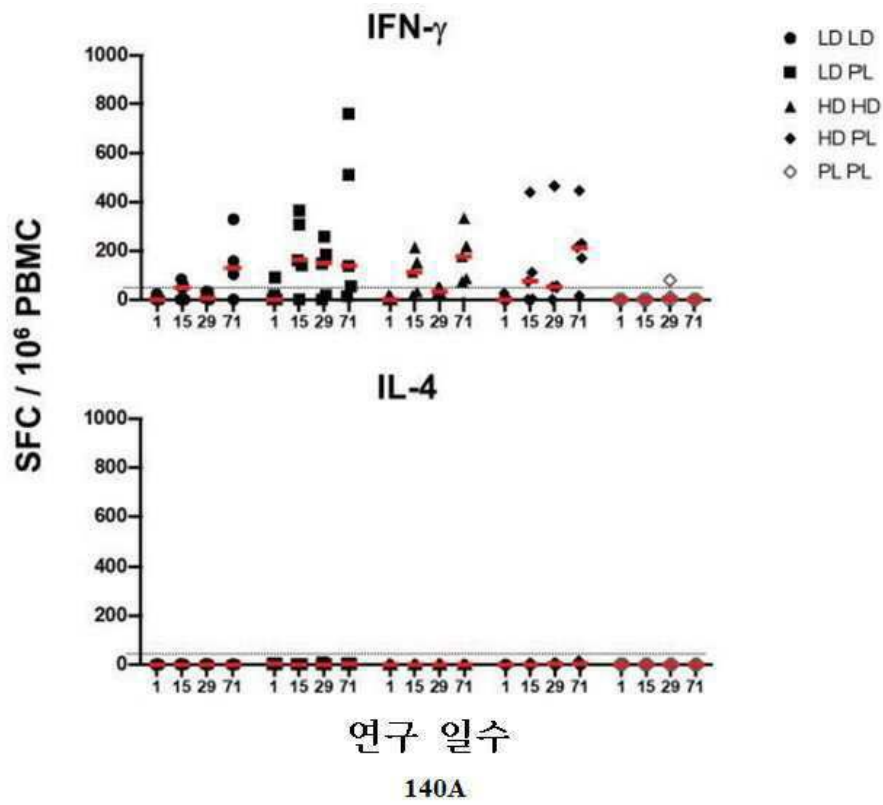


도면139c

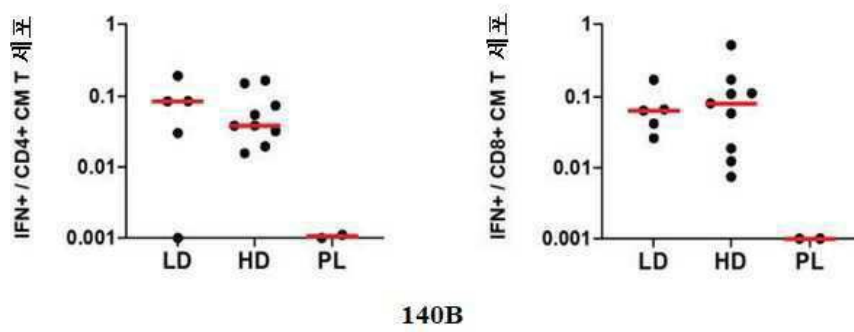


139B- 계속

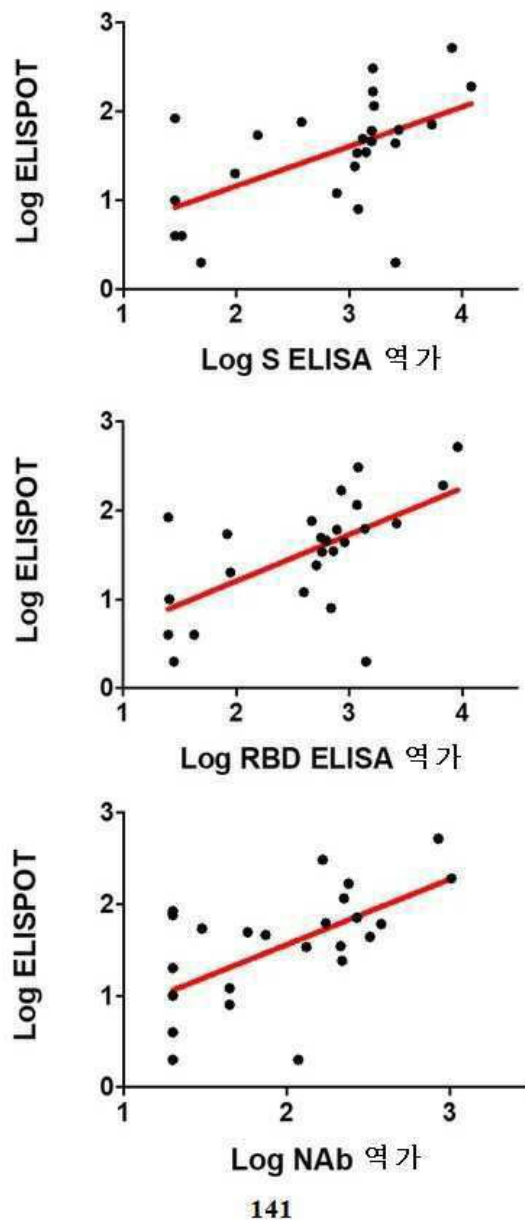
도면140a



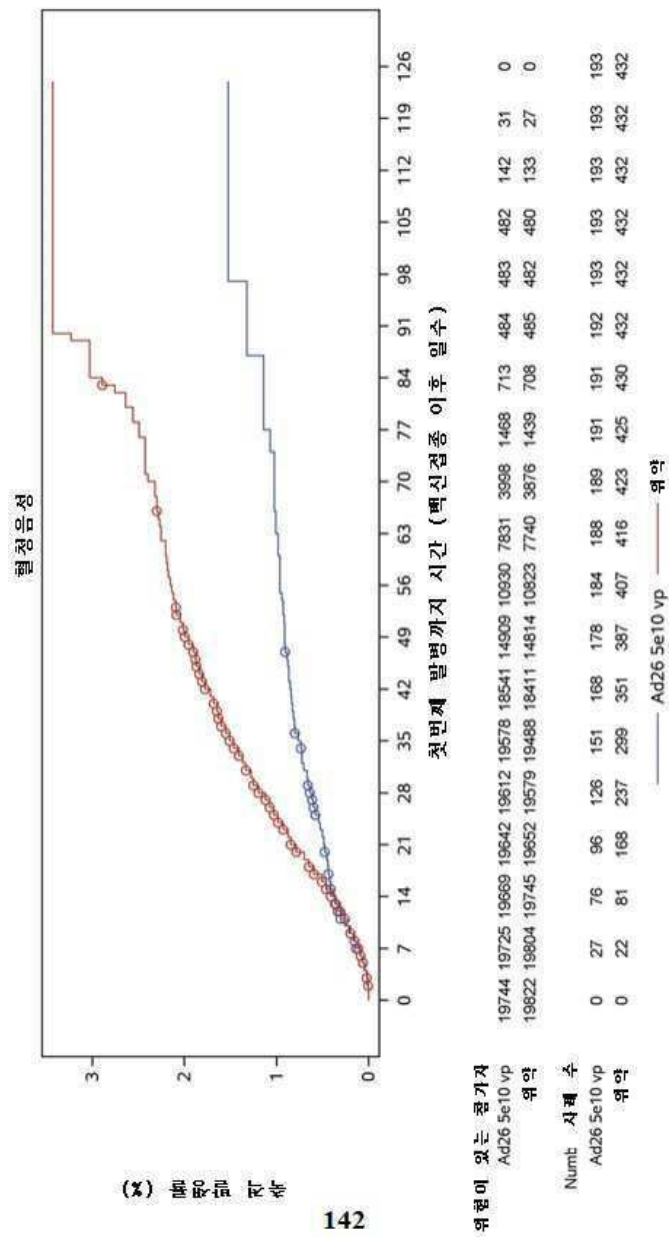
도면140b



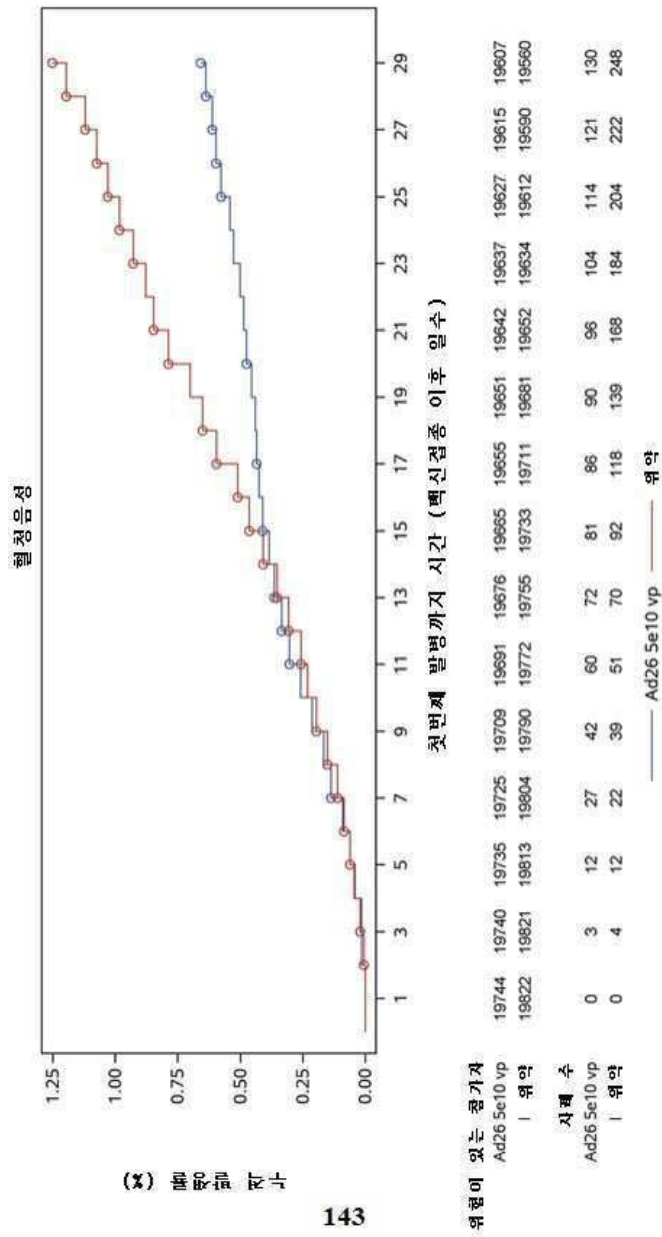
도면141



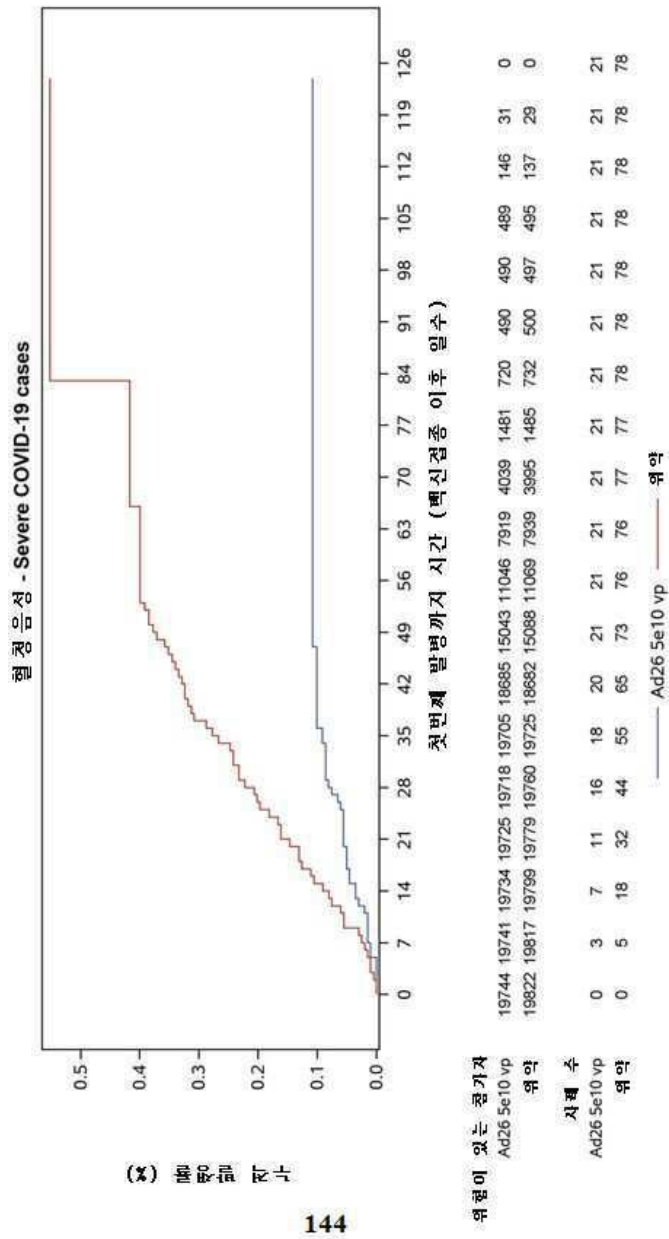
도면142



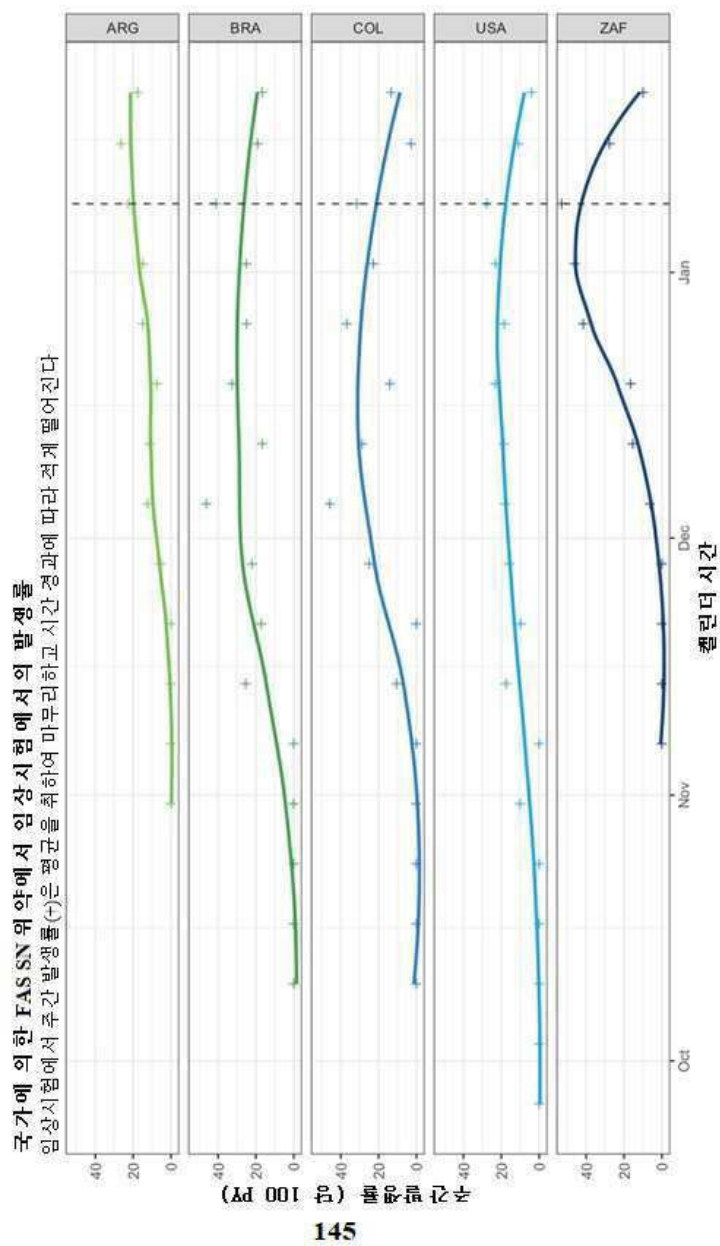
도면143



도면144



도면145



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Beth Israel Deaconess Medical Center, Inc.
Janssen Pharmaceuticals Inc.
- <120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREVENTING AND TREATING CORONAVIRUS
INFECTION - SARS-CoV-2 vaccines
- <130> CRU6043WOPCT
- <150> US 62/969,008
- <151> 2020-01-31

<150> US 62/994,630
 <151> 2020-03-25
 <150> US 63/014,467
 <151> 2020-04-23
 <150> US 63/025,782
 <151> 2020-05-15
 <150> US 62/705,187
 <151> 2020-06-15
 <150> US 62/705,308
 <151> 2020-06-21
 <150>
 US 63/0430,90
 <151> 2020-06-23
 <150> US 62/706,366
 <151> 2020-08-12
 <150> US 63/066,147
 <151> 2020-08-14
 <150> US 62/706,676
 <151> 2020-09-02
 <150> US 62/706,937
 <151> 2020-09-18
 <150> US 62/706,958
 <151> 2020-09-21
 <150> US 63/198,089
 <151> 2020-09-28
 <150> US 63/198,306
 <151> 2020-10-09
 <150> US 63/112,900
 <151> 2020-11-12
 <150> CA 3101131
 <151> 2020-11-28
 <150> US 63/121,482
 <151> 2020-12-04
 <150> US 63/133,969
 <151> 2021-01-05

<150>

US 63/135,182

<151> 2021-01-08

<150> US 63/141,913

<151> 2021-01-26

<150> US 63/142,977

<151> 2021-01-28

<160> 226

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
145 150 155 160

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
225 230 235 240

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
245 250 255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
260 265 270

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
305 310 315 320

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

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys

385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415

 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480

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

 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605

 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670

 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735

 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800

 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860

 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln

885	890	895
Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser		
900	905	910
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu		
915	920	925
Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr		
930	935	940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu		
945	950	955
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile		
965	970	975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr		
980	985	990
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala		
995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val		
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser		
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala		
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly		
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr		
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile		
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile		
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu		
1115	1120	1125

Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170

Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
 1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu
 1235 1240 1245
 Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
 1250 1255

<210> 2

<211> 1243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60

Pro	Val	Leu	Pro	Phe	Asn	Asp	Gly	Val	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Glu	Lys				
65					70					75					80				
Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser	Lys				
					85					90					95				
Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile	Lys				
100					105					110									
Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	Asp	Pro	Phe	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr				
115					120					125									
His	Lys	Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Val	Tyr	Ser				
130					135					140									
Ser	Ala	Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Phe	Leu	Met				
145					150					155					160				
Asp	Leu	Glu	Gly	Lys	Gln	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe	Val				
					165					170					175				
Phe	Lys	Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	Ser	Lys	His	Thr	Pro				
180					185					190									
Ile	Asn	Leu	Val	Arg	Asp	Leu	Pro	Gln	Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Pro				
195					200					205									
Leu	Val	Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr	Leu				
210					215					220									
Leu	Ala	Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly				
225					230					235					240				
Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Val	Gly	Tyr	Leu	Gln	Pro	Arg				
245					250					255									
Thr	Phe	Leu	Leu	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Gly	Thr	Ile	Thr	Asp	Ala	Val				
260					265					270									
Asp	Cys	Ala	Leu	Asp	Pro	Leu	Ser	Glu	Thr	Lys	Cys	Thr	Leu	Lys	Ser				
275					280					285									
Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Gly	Ile	Tyr	Gln	Thr	Ser	Asn	Phe	Arg	Val	Gln				
290					295					300									
Pro	Thr	Glu	Ser	Ile	Val	Arg	Phe	Pro	Asn	Ile	Thr	Asn	Leu	Cys	Pro				

305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

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

 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

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

 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr

 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu

 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr

 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala

 1040 1045 1050

Gln Glu	Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065	
Lys Ala	His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080	
His Trp	Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095	
Thr Thr	Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110	
Gly Ile	Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125	
Asp Ser	Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140	
Ser Pro	Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155	
Val Val	Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170	
Lys Asn	Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185	
Tyr Glu	Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp Tyr Ile Trp	Leu Gly Phe
1190	1195	1200	
Ile Ala	Gly Leu Ile Ala Ile	Val Met Val Thr Ile	Met Leu Cys
1205	1210	1215	
Cys Met	Thr Ser Cys Cys Ser	Cys Leu Lys Gly Cys	Cys Ser Cys
1220	1225	1230	
Gly Ser	Cys Cys Lys Phe Asp	Glu Asp Asp	
1235	1240		
<210>	3		
<211>	1191		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Construct		
<400>	3		

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
 65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg

245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285

 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350

 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415

 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480

 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
 485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
660 665 670

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
675 680 685

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
725 730 735

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

740	745	750	
Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val			
755	760	765	
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn			
770	775	780	
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe			
785	790	795	800
Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe			
805	810	815	
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu			
820	825	830	
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu			
835	840	845	
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr			
850	855	860	
Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro			
865	870	875	880
Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln			
885	890	895	
Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser			
900	905	910	
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu			
915	920	925	
Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr			
930	935	940	
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu			
945	950	955	960
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile			
965	970	975	
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr			
980	985	990	

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu	Ile Arg Ala Ser Ala	Asn Leu Ala
995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys	Val Leu Gly Gln Ser	Lys Arg Val
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr	His Leu Met Ser Phe	Pro Gln Ser
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln		
1190		
<210>	4	
<211>	664	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285

 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350

 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415

 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480

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

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560
Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575
Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590
Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620
Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640
Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655
Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro
660

<210> 5

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe
1 5 10 15

Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala
 20 25 30
 Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys
 35 40 45
 Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val
 50 55 60

Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala
 65 70 75 80
 Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp
 85 90 95
 Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser
 115 120 125

Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala
 130 135 140
 Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro
 165 170 175
 Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr
 180 185 190

Val Cys

<210> 6

<211> 1286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
145 150 155 160

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
225 230 235 240

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
245 250 255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val

260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300

 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365

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

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

 Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
 500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
660 665 670

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
675 680 685

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
725 730 735

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
740 745 750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val

755	760	765
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn		
770	775	780
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe		
785	790	795
Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe		
805	810	815
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu		
820	825	830
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu		
835	840	845
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr		
850	855	860
Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro		
865	870	875
		880
Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln		
885	890	895
Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser		
900	905	910
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu		
915	920	925
Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr		
930	935	940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu		
945	950	955
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile		
965	970	975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr		
980	985	990
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala		
995	1000	1005

Ala Thr	Lys Met Ser Glu Cys	Val Leu Gly Gln Ser	Lys Arg Val
1010	1015	1020	
Asp Phe	Cys Gly Lys Gly Tyr	His Leu Met Ser Phe	Pro Gln Ser
1025	1030	1035	
Ala Pro	His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala
1040	1045	1050	
Gln Glu	Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065	
Lys Ala	His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080	
His Trp	Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095	
Thr Thr	Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110	
Gly Ile	Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125	
Asp Ser	Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140	
Ser Pro	Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155	
Val Val	Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170	
Lys Asn	Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185	
Tyr Glu	Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp Tyr Ile Trp	Leu Gly Phe
1190	1195	1200	
Ile Ala	Gly Leu Ile Ala Ile	Val Met Val Thr Ile	Met Leu Cys
1205	1210	1215	
Cys Met	Thr Ser Cys Cys Ser	Cys Leu Lys Gly Cys	Cys Ser Cys
1220	1225	1230	
Gly Ser	Cys Cys Lys Phe Asp	Glu Asp Asp Ser Glu	Pro Val Leu

1235 1240 1245

Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro

1250 1255 1260

Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu

1265 1270 1275

Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1280 1285

<210> 7

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys

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

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

 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser

660 665 670

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

675 680 685

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser

690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu

725 730 735

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

740 745 750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val

755 760 765

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

770 775 780

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe

785 790 795 800

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

805 810 815

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu

820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr

850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln

885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser

 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile

 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser

 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile

 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125

Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys

1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Gly Ser Gly Gly Tyr
 1235 1240 1245
 Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 1250 1255 1260
 Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1265 1270

<210> 8

<211> 1221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50

55

60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65

70

75

80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85

90

95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100

105

110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115

120

125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130

135

140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145

150

155

160

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

165

170

175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180

185

190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195

200

205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210

215

220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

225

230

235

240

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg

245

250

255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val

260

265

270

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

275

280

285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro

 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val

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

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

 500 505 510
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly

 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn

 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser

 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val

 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe

785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu

 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln

 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu

 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val

 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
1055 1060 1065

Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
1070 1075 1080

His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
1085 1090 1095

Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
1100 1105 1110

Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
1115 1120 1125

Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
1130 1135 1140

Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
1145 1150 1155

Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
1160 1165 1170

Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
1175 1180 1185

Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp
1190 1195 1200

Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser
1205 1210 1215

Thr Phe Leu
1220

<210> 9

<211> 695

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

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

245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

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

 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

 465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
 485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro
660 665 670

Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp
675 680 685

Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
690 695

<210> 10
<211> 225
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 10

Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe
1 5 10 15
Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala
20 25 30
Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys
35 40 45
Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val
50 55 60
Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala
65 70 75 80
Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp
85 90 95
Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser
100 105 110
Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser
115 120 125
Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala
130 135 140
Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro
165 170 175
Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr
180 185 190
Val Cys Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly
195 200 205
Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe
210 215 220
Leu
225
<210> 11

<211> 1256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr

 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480
Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495
Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510
Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525
Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540
Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560
Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575
Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590
Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605
Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620
Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640
Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655
Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
660 665 670
Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
675 680 685
Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700
Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190 1195 1200
Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys

1205 1210 1215
Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys

1220 1225 1230
Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu

1235 1240 1245
Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1250 1255

<210> 12

<211> 1243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160

 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220

 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285

 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350

 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380

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

625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670

 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735

 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800

 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860

 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895
Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
995 1000 1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1010 1015 1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
1025 1030 1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
1055 1060 1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
1070 1075 1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
1085 1090 1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
1100 1105 1110

Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170

Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
 1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp
 1235 1240

<210> 13

<211> 1191

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65	70							75							80				
Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser	Lys				
				85							90							95	
Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile	Lys				
				100							105							110	
Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	Asp	Pro	Phe	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr				
				115							120							125	
His	Lys	Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Val	Tyr	Ser				
				130							135							140	
Ser	Ala	Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Phe	Leu	Met				
				145							150							155	
Asp	Leu	Glu	Gly	Lys	Gln	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe	Val				
				165							170							175	
Phe	Lys	Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	Ser	Lys	His	Thr	Pro				
				180							185							190	
Ile	Asn	Leu	Val	Arg	Asp	Leu	Pro	Gln	Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Pro				
				195							200							205	
Leu	Val	Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr	Leu				
				210							215							220	
Leu	Ala	Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly				
				225							230							235	
Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Val	Gly	Tyr	Leu	Gln	Pro	Arg				
				245							250							255	
Thr	Phe	Leu	Leu	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Gly	Thr	Ile	Thr	Asp	Ala	Val				
				260							265							270	
Asp	Cys	Ala	Leu	Asp	Pro	Leu	Ser	Glu	Thr	Lys	Cys	Thr	Leu	Lys	Ser				
				275							280							285	
Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Gly	Ile	Tyr	Gln	Thr	Ser	Asn	Phe	Arg	Val	Gln				
				290							295							300	
Pro	Thr	Glu	Ser	Ile	Val	Arg	Phe	Pro	Asn	Ile	Thr	Asn	Leu	Cys	Pro				
				305							310							315	
																		320	

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
 485 490 495
 Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
 500 505 510
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly

565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

 805 810 815

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

930 935 940

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1010 1015 1020

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln
 1190

<210> 14

<211> 1286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

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

 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val

 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

 290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
305 310 315 320
Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
325 330 335
Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
340 345 350
Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
355 360 365
Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
370 375 380
Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
385 390 395 400
Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
405 410 415
Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
420 425 430
Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
435 440 445
Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
450 455 460
Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480
Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495
Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510
Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525
Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540
Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg

545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

805 810 815

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu

820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr

850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln

885 890 895

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

900 905 910

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu

915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

930 935 940

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

945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile

965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr

980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val

1010 1015 1020

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser

1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala

1040 1045 1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

1055 1060 1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr

1070 1075 1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile

1085 1090 1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile

1100 1105 1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr

1130 1135 1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser

1145 1150 1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala

1160 1165 1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190 1195 1200
Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys

1205 1210 1215
Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys

1220 1225 1230
Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu

1235 1240 1245
Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro

1250 1255 1260
Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu

1265 1270 1275

Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1280

1285

<210> 15

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

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

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

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

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

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445

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

 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575

 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640

 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

675	680	685	
Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser			
690	695	700	
Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp			
705	710	715	720
Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu			
725	730	735	
Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly			
740	745	750	
Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val			
755	760	765	
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn			
770	775	780	
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe			
785	790	795	800
Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe			
805	810	815	
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu			
820	825	830	
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu			
835	840	845	
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr			
850	855	860	
Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro			
865	870	875	880
Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln			
885	890	895	
Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser			
900	905	910	
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu			
915	920	925	

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1010 1015 1020

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
1055 1060 1065

Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
1070 1075 1080

His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
1085 1090 1095

Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
1100 1105 1110

Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
1115 1120 1125

Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
1130 1135 1140

Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
1145 1150 1155

Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala

1160 1165 1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190 1195 1200

Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
1205 1210 1215

Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
1220 1225 1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Gly Ser Gly Gly Tyr
1235 1240 1245

Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
1250 1255 1260

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
1265 1270

<210> 16

<211> 1221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95
 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
 485 490 495
 Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
 500 505 510
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

930 935 940

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1010 1015 1020

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

1055 1060 1065

Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr

1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp
 1190 1195 1200
 Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser
 1205 1210 1215
 Thr Phe Leu
 1220

<210> 17

<211> 1256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

 65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95
 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

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

 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
 485 490 495
 Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
 500 505 510
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro

530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

 770 775 780

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser

1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile

1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser

1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp Tyr Ile Trp	Leu Gly Phe
1190	1195	1200
Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile	Val Met Val Thr Ile	Met Leu Cys

1205	1210	1215
Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser	Cys Leu Lys Gly Cys	Cys Ser Cys
1220	1225	1230
Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp	Glu Asp Asp Ser Glu	Pro Val Leu
1235	1240	1245
Lys Gly Val Lys Leu His Tyr	Thr	
1250	1255	

<210> 18

<211> 1243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255

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

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

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

 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn

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

 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575

 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640

 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720
Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
725 730 735
Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
740 745 750
Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
755 760 765

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
770 775 780
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
785 790 795 800
Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
805 810 815
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860
Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
865 870 875 880
Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925
Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu

945	950	955	960
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile			
	965	970	975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr			
	980	985	990
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala			
	995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val			
1010	1015	1020	
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser			
1025	1030	1035	
Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala			
1040	1045	1050	
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly			
1055	1060	1065	
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr			
1070	1075	1080	
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile			
1085	1090	1095	
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile			
1100	1105	1110	
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu			
1115	1120	1125	
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr			
1130	1135	1140	
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser			
1145	1150	1155	
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala			
1160	1165	1170	
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys			
1175	1180	1185	

Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
1190 1195 1200

Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
1205 1210 1215

Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
1220 1225 1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp
1235 1240

<210> 19

<211> 1191

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

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

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

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

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys

385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val

405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr

420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu

435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn

450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys

500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly

515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro

530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg

545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly

565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His

595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn

625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser

1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln
 1190

<210> 20

<211> 1286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95
 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125
His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140
Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160
Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val

165 170 175
Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190
Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205
Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220
Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

225 230 235 240
Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg

245 250 255
Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val

260 265 270
Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

275 280 285
Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

290 295 300
Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro

305 310 315 320
Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp

325 330 335
Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

340 345 350
Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys

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

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

 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
865 870 875 880
Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895
Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925
Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
995 1000 1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1010 1015 1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
1025 1030 1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
1055 1060 1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
1070 1075 1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
1085 1090 1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile

1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser

1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys

1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu
 1235 1240 1245
 Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro
 1250 1255 1260
 Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu

1265 1270 1275
 Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1280 1285

<210> 21

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30

 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
 65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95

 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160

 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220

 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
260 265 270

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
305 310 315 320

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

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys

500 505 510
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540

 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605

 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670

 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735

 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
755 760 765
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
770 775 780
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
785 790 795 800

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
805 810 815
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860

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

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys	Val Leu Gly Gln Ser	Lys Arg Val
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr	His Leu Met Ser Phe	Pro Gln Ser
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp Tyr Ile Trp	Leu Gly Phe
1190	1195	1200
Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile	Val Met Val Thr Ile	Met Leu Cys
1205	1210	1215
Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser	Cys Leu Lys Gly Cys	Cys Ser Cys
1220	1225	1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Gly Ser Gly Gly Tyr
1235 1240 1245

Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
1250 1255 1260

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
1265 1270

<210> 22

<211> 1221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30
Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45
His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60
Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80
Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95
Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110
Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125
His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140
Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val

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

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

 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

 645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser

900	905	910	
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu			
915	920	925	
Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr			
930	935	940	
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu			
945	950	955	960
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile			
965	970	975	
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr			
980	985	990	
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala			
995	1000	1005	
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val			
1010	1015	1020	
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser			
1025	1030	1035	
Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala			
1040	1045	1050	
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly			
1055	1060	1065	
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr			
1070	1075	1080	
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile			
1085	1090	1095	
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile			
1100	1105	1110	
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu			
1115	1120	1125	
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr			
1130	1135	1140	

Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser

1145 1150 1155

Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala

1160 1165 1170

Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185

Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp

1190 1195 1200

Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser

1205 1210 1215

Thr Phe Leu

1220

<210> 23

<211> 1256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100	105	110	
Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr			
115	120	125	
His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser			
130	135	140	
Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met			
145	150	155	160
Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val			
165	170	175	
Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro			
180	185	190	
Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro			
195	200	205	
Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu			
210	215	220	
Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly			
225	230	235	240
Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg			
245	250	255	
Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val			
260	265	270	
Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser			
275	280	285	
Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln			
290	295	300	
Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro			
305	310	315	320
Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp			
325	330	335	
Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr			
340	345	350	

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val

370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys

385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val

405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr

420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu

435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn

450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys

500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly

515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro

530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg

545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly

565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His

595 600 605
Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

610 615 620
Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn

625 630 635 640
Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

645 650 655
Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser

660 665 670
Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

675 680 685
Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser

690 695 700
Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

705 710 715 720
Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu

725 730 735
Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

740 745 750
Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val

755 760 765
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

770 775 780
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe

785 790 795 800
Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

805 810 815
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu

820 825 830
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile

1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
 1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu

1235 1240 1245
 Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
 1250 1255

<210> 24

<211> 1243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20						25						30							
Ser	Thr	Gln	Asp	Leu	Phe	Leu	Pro	Phe	Phe	Ser	Asn	Val	Thr	Trp	Phe				
35						40						45							
His	Ala	Ile	His	Val	Ser	Gly	Thr	Asn	Gly	Thr	Lys	Arg	Phe	Asp	Asn				
50						55						60							
Pro	Val	Leu	Pro	Phe	Asn	Asp	Gly	Val	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Glu	Lys				
65						70						75						80	
Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser	Lys				
85						90						95							
Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile	Lys				
100						105						110							
Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	Asp	Pro	Phe	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr				
115						120						125							
His	Lys	Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Val	Tyr	Ser				
130						135						140							
Ser	Ala	Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Phe	Leu	Met				
145						150						155						160	
Asp	Leu	Glu	Gly	Lys	Gln	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe	Val				
165						170						175							
Phe	Lys	Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	Ser	Lys	His	Thr	Pro				
180						185						190							
Ile	Asn	Leu	Val	Arg	Asp	Leu	Pro	Gln	Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Pro				
195						200						205							
Leu	Val	Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr	Leu				
210						215						220							
Leu	Ala	Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly				
225						230						235						240	
Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Val	Gly	Tyr	Leu	Gln	Pro	Arg				
245						250						255							
Thr	Phe	Leu	Leu	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Gly	Thr	Ile	Thr	Asp	Ala	Val				
260						265						270							

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
305 310 315 320

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

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly

515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860

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

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val

1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr	His Leu Met Ser Phe	Pro Gln Ser
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp Tyr Ile Trp	Leu Gly Phe
1190	1195	1200
Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile	Val Met Val Thr Ile	Met Leu Cys
1205	1210	1215
Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser	Cys Leu Lys Gly Cys	Cys Ser Cys
1220	1225	1230
Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp	Glu Asp Asp	
1235	1240	

<210> 25

<211> 1191

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr

 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn

450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

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

 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720
Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
725 730 735
Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
740 745 750
Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
755 760 765
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
770 775 780
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
785 790 795 800
Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
805 810 815
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860
Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
865 870 875 880
Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895
Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910
Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925
Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu

945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185

Tyr Glu Gln

1190

<210> 26

<211> 1286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu

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

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

545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

675 680 685

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
725 730 735

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
740 745 750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
755 760 765

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
770 775 780

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
785 790 795 800

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
805 810 815

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170

Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175

1180

1185

Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190

1195

1200

Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys

1205

1210

1215

Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys

1220

1225

1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu

1235

1240

1245

Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro

1250

1255

1260

Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu

1265

1270

1275

Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1280

1285

<210> 27

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1

5

10

15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20

25

30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35

40

45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50

55

60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95
 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125

 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190

 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255

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

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

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

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

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

				565				570				575			
Gly	Val	Ser	Val	Ile	Thr	Pro	Gly	Thr	Asn	Thr	Ser	Asn	Gln	Val	Ala
580				585				590							
Val	Leu	Tyr	Gln	Asp	Val	Asn	Cys	Thr	Glu	Val	Pro	Val	Ala	Ile	His
595				600				605							
Ala	Asp	Gln	Leu	Thr	Pro	Thr	Trp	Arg	Val	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ser	Asn
610				615				620							
Val	Phe	Gln	Thr	Arg	Ala	Gly	Cys	Leu	Ile	Gly	Ala	Glu	His	Val	Asn
625				630				635				640			
Asn	Ser	Tyr	Glu	Cys	Asp	Ile	Pro	Ile	Gly	Ala	Gly	Ile	Cys	Ala	Ser
645				650				655							
Tyr	Gln	Thr	Gln	Thr	Asn	Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Val	Ala	Ser
660				665				670							
Gln	Ser	Ile	Ile	Ala	Tyr	Thr	Met	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser	Val
675				680				685							
Ala	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ser	Ile	Ala	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile	Ser
690				695				700							
Val	Thr	Thr	Glu	Ile	Leu	Pro	Val	Ser	Met	Thr	Lys	Thr	Ser	Val	Asp
705				710				715				720			
Cys	Thr	Met	Tyr	Ile	Cys	Gly	Asp	Ser	Thr	Glu	Cys	Ser	Asn	Leu	Leu
725				730				735							
Leu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Phe	Cys	Thr	Gln	Leu	Asn	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly
740				745				750							
Ile	Ala	Val	Glu	Gln	Asp	Lys	Asn	Thr	Gln	Glu	Val	Phe	Ala	Gln	Val
755				760				765							
Lys	Gln	Ile	Tyr	Lys	Thr	Pro	Pro	Ile	Lys	Asp	Phe	Gly	Gly	Phe	Asn
770				775				780							
Phe	Ser	Gln	Ile	Leu	Pro	Asp	Pro	Ser	Lys	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser	Phe
785				790				795				800			
Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Val	Thr	Leu	Ala	Asp	Ala	Gly	Phe
805				810				815							

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1010 1015 1020

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080

His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140

Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp Tyr Ile Trp	Leu Gly Phe
1190	1195	1200

Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile	Val Met Val Thr Ile	Met Leu Cys
1205	1210	1215
Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser	Cys Leu Lys Gly Cys	Cys Ser Cys
1220	1225	1230
Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp	Glu Asp Asp Gly Ser	Gly Gly Tyr
1235	1240	1245
Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp	Gly Gln Ala Tyr Val	Arg Lys Asp
1250	1255	1260

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser	Thr Phe Leu
1265	1270

<210> 28

<211> 1221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

225 230 235 240

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg

245 250 255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val

260 265 270

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro

305 310 315 320

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp

325 330 335

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val

370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys

385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val

405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr

420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu

435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn

450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

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

 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile

965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp
 1190 1195 1200

Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser

1205

1210

1215

Thr Phe Leu

1220

<210> 29

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1

5

10

15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20

25

30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35

40

45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50

55

60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65

70

75

80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85

90

95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100

105

110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115

120

125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130

135

140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145

150

155

160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165

170

175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430
Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445
Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460
Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480
Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495
Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540
Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560
Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915	920	925	
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala			
930	935	940	
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn			
945	950	955	960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val			
965	970	975	
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln			
980	985	990	
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val			
995	1000	1005	
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn			
1010	1015	1020	
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys			
1025	1030	1035	
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro			
1040	1045	1050	
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val			
1055	1060	1065	
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His			
1070	1075	1080	
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn			
1085	1090	1095	
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln			
1100	1105	1110	
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val			
1115	1120	1125	
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro			
1130	1135	1140	
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn			
1145	1150	1155	

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245
 Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
 1250 1255 1260
 Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
 1265 1270

<210> 30

<211> 1260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60
 Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
 65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

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

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

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

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

 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820	825	830	
Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp			
835	840	845	
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu			
850	855	860	
Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly			
865	870	875	880
Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile			
885	890	895	
Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr			
900	905	910	
Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn			
915	920	925	
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala			
930	935	940	
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn			
945	950	955	960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val			
965	970	975	
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln			
980	985	990	
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val			
995	1000	1005	
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn			
1010	1015	1020	
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys			
1025	1030	1035	
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro			
1040	1045	1050	
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val			
1055	1060	1065	

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095
 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
 1100 1105 1110
 Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
 1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
 1130 1135 1140
 Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
 1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp
 1250 1255 1260

<210> 31

<211> 1208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

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

245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

 485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
 500 505 510
 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala

 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

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

 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala	Ala Glu Ile Arg Ala	Ser Ala Asn
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser	Glu Cys Val Leu Gly	Gln Ser Lys
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys	Gly Tyr His Leu Met	Ser Phe Pro
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val	Val Phe Leu His Val	Thr Tyr Val

1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe	Thr Thr Ala Pro Ala	Ile Cys His
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro	Arg Glu Gly Val Phe	Val Ser Asn
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val

1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu

1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200
Gly Lys Tyr Glu Gln		

1205

<210> 32

<211> 681

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

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

465 470 475 480
Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

 485 490 495
Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

 500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

 515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

 530 535 540
Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

545 550 555 560
Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

 565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

 580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

 595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

 610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser

625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val

 645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

 660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro

 675 680

<210> 33

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg

20 25 30

Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val

35 40 45

Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys

50 55 60

Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn

65 70 75 80

Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile

85 90 95

Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro

100 105 110

Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp

115 120 125

Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe

165 170 175

Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln

180 185 190

Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala

195 200 205

Thr Val Cys

210

<210> 34

<211> 1303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195	200	205	
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu			
210	215	220	
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr			
225	230	235	240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser			
245	250	255	
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro			
260	265	270	
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala			
275	280	285	
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys			
290	295	300	
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val			
305	310	315	320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys			
325	330	335	
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala			
340	345	350	
Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu			
355	360	365	
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro			
370	375	380	
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe			
385	390	395	400
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly			
405	410	415	
Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys			
420	425	430	
Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn			
435	440	445	

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

 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640

 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690					695					700									
Val	Ala	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ser	Ile	Ala	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile				
705					710					715					720				
Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Ile	Leu	Pro	Val	Ser	Met	Thr	Lys	Thr	Ser	Val				
725					730					735									
Asp	Cys	Thr	Met	Tyr	Ile	Cys	Gly	Asp	Ser	Thr	Glu	Cys	Ser	Asn	Leu				
740					745					750									
Leu	Leu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Phe	Cys	Thr	Gln	Leu	Asn	Arg	Ala	Leu	Thr				
755					760					765									
Gly	Ile	Ala	Val	Glu	Gln	Asp	Lys	Asn	Thr	Gln	Glu	Val	Phe	Ala	Gln				
770					775					780									
Val	Lys	Gln	Ile	Tyr	Lys	Thr	Pro	Pro	Ile	Lys	Asp	Phe	Gly	Gly	Phe				
785					790					795					800				
Asn	Phe	Ser	Gln	Ile	Leu	Pro	Asp	Pro	Ser	Lys	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser				
805					810					815									
Phe	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Val	Thr	Leu	Ala	Asp	Ala	Gly				
820					825					830									
Phe	Ile	Lys	Gln	Tyr	Gly	Asp	Cys	Leu	Gly	Asp	Ile	Ala	Ala	Arg	Asp				
835					840					845									
Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys	Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu				
850					855					860									
Leu	Thr	Asp	Glu	Met	Ile	Ala	Gln	Tyr	Thr	Ser	Ala	Leu	Leu	Ala	Gly				
865					870					875					880				
Thr	Ile	Thr	Ser	Gly	Trp	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile				
885					890					895									
Pro	Phe	Ala	Met	Gln	Met	Ala	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gly	Ile	Gly	Val	Thr				
900					905					910									
Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Glu	Asn	Gln	Lys	Leu	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn				
915					920					925									
Ser	Ala	Ile	Gly	Lys	Ile	Gln	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Ala				
930					935					940									

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
1160 1165 1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175 1180 1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Gly Ser Gly Gly Tyr
1265 1270 1275

Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
1280 1285 1290

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
1295 1300

<210> 35

<211> 1290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

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

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

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

 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050

Gln Ser	Ala Pro His Gly Val	Val Phe Leu His Val	Thr Tyr Val
1055	1060	1065	
Pro Ala	Gln Glu Lys Asn Phe	Thr Thr Ala Pro Ala	Ile Cys His
1070	1075	1080	
Asp Gly	Lys Ala His Phe Pro	Arg Glu Gly Val Phe	Val Ser Asn
1085	1090	1095	
Gly Thr	His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110	
Ile Ile	Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125	
Val Ile	Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140	
Glu Leu	Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155	
His Thr	Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170	
Ala Ser	Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185	
Val Ala	Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200	
Gly Lys	Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr	Ile Trp Leu
1205	1210	1215	
Gly Phe	Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val	Thr Ile Met
1220	1225	1230	
Leu Cys	Cys Met Thr Ser Cys	Cys Ser Cys Leu Lys	Gly Cys Cys
1235	1240	1245	
Ser Cys	Gly Ser Cys Cys Lys	Phe Asp Glu Asp Asp	Gly Ser Gly
1250	1255	1260	
Gly Tyr	Ile Pro Glu Ala Pro	Arg Asp Gly Gln Ala	Tyr Val Arg
1265	1270	1275	
Lys Asp	Gly Glu Trp Val Leu	Leu Ser Thr Phe Leu	

1280 1285 1290

<210> 36

<211> 1238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

 20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

 35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

 50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

 85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

 100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

 115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

 130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

 165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

 180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
 210 215 220

 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285

 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350

 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415

 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445

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

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

 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605

 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670

 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735

 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800

 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860

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

 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990

 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050

 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095
 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
 1100 1105 1110

 Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
 1115 1120 1125
 Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
 1130 1135 1140
 Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
 1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170

 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro
 1205 1210 1215
 Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
 1220 1225 1230

 Leu Ser Thr Phe Leu
 1235
 <210> 37
 <211> 712
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 37
 Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45

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

 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175

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

 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300

 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
 355 360 365

 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380

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

625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Ile
 675 680 685

Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu
 690 695 700
 Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 705 710

<210> 38

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg

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

 85 90 95
 Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro
 100 105 110
 Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp

115 120 125
Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys

130 135 140
Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln

145 150 155 160
Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe

165 170 175
Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln

180 185 190
Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala

195 200 205
Thr Val Cys Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp

210 215 220
Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr

225 230 235 240
Phe Leu

<210> 39

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350
Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415
Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430
Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445
Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460
Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480
Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495
Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540
Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560
Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
1085 1090 1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145 1150 1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215
Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met

1220 1225 1230
Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
1250 1255 1260
Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 40

<211> 1260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255

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

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

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

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
 485 490 495
 Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
 500 505 510

 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640

 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700

 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965	970	975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln		
980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val		
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn		
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys		
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro		
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val		
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His		
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn		
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln		
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val		
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro		
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn		
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn		
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu		
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu		
1190	1195	1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp
1250 1255 1260

<210> 41

<

211> 1208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

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

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

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

 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser

 625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095
 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
 1100 1105 1110
 Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
 1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro

1130

1135

1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145

1150

1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160

1165

1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175

1180

1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1190

1195

1200

Gly Lys Tyr Glu Gln

1205

<210> 42

<211> 1303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35

40

45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50

55

60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65

70

75

80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85

90

95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100	105	110	
Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile			
115	120	125	
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr			
130	135	140	
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr			
145	150	155	160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu			
165	170	175	
Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe			
180	185	190	
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr			
195	200	205	
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu			
210	215	220	
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr			
225	230	235	240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser			
245	250	255	
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro			
260	265	270	
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala			
275	280	285	
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys			
290	295	300	
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val			
305	310	315	320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys			
325	330	335	
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala			
340	345	350	

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355

360

365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

370

375

380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

385

390

395

400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405

410

415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420

425

430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435

440

445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

450

455

460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465

470

475

480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485

490

495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500

505

510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

515

520

525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

530

535

540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

545

550

555

560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565

570

575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

580

585

590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala

675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750
Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815
Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

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

 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr	Ile Trp Leu
1205	1210	1215
Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val	Thr Ile Met
1220	1225	1230
Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys	Cys Ser Cys Leu Lys	Gly Cys Cys
1235	1240	1245
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys	Phe Asp Glu Asp Asp	Ser Glu Pro
1250	1255	1260
Val Leu Lys Gly Val Lys Leu	His Tyr Thr Gly Ser	Gly Gly Tyr
1265	1270	1275
Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp	Gly Gln Ala Tyr Val	Arg Lys Asp
1280	1285	1290
Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser	Thr Phe Leu	
1295	1300	

<210> 43

<211> 1290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
 485 490 495

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

 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620

 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685

 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965	970	975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln		
980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val		
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn		
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys		
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro		
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val		
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His		
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn		
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln		
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val		
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro		
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn		
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn		
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu		
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu		
1190	1195	1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Gly Ser Gly
1250 1255 1260

Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg
1265 1270 1275

Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
1280 1285 1290

<210> 44
<211> 1238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 44

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

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

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

 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

 1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
 1100 1105 1110
 Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
 1115 1120 1125
 Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
 1130 1135 1140
 Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro

1205 1210 1215
 Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
 1220 1225 1230

Leu Ser Thr Phe Leu

1235

<210> 45

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

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

290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

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

 405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

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

 530 535 540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu

1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met

1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 46

<211> 1260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

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

 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640

 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930	935	940	
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn			
945	950	955	960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val			
965	970	975	
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln			
980	985	990	
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val			
995	1000	1005	
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn			
1010	1015	1020	
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys			
1025	1030	1035	
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro			
1040	1045	1050	
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val			
1055	1060	1065	
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His			
1070	1075	1080	
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn			
1085	1090	1095	
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln			
1100	1105	1110	
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val			
1115	1120	1125	
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro			
1130	1135	1140	
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn			
1145	1150	1155	
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn			
1160	1165	1170	

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp
1250 1255 1260

<210> 47

<

211> 1208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

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

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

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

 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750
Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765
Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780
Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800
Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815
Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830
Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
1160 1165 1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln

1205

<210> 48

<211> 1303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

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

 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

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

 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

 1055 1060 1065

Pro	Ala	Gln	Glu	Lys	Asn	Phe	Thr	Thr	Ala	Pro	Ala	Ile	Cys	His
1070							1075					1080		
Asp	Gly	Lys	Ala	His	Phe	Pro	Arg	Glu	Gly	Val	Phe	Val	Ser	Asn
1085							1090					1095		
Gly	Thr	His	Trp	Phe	Val	Thr	Gln	Arg	Asn	Phe	Tyr	Glu	Pro	Gln
1100							1105					1110		
Ile	Ile	Thr	Thr	Asp	Asn	Thr	Phe	Val	Ser	Gly	Asn	Cys	Asp	Val
1115							1120					1125		
Val	Ile	Gly	Ile	Val	Asn	Asn	Thr	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Gln	Pro
1130							1135					1140		
Glu	Leu	Asp	Ser	Phe	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Phe	Lys	Asn
1145							1150					1155		
His	Thr	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	Leu	Gly	Asp	Ile	Ser	Gly	Ile	Asn
1160							1165					1170		
Ala	Ser	Val	Val	Asn	Ile	Gln	Lys	Glu	Ile	Asp	Arg	Leu	Asn	Glu
1175							1180					1185		
Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu
1190							1195					1200		
Gly	Lys	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Ile	Lys	Trp	Pro	Trp	Tyr	Ile	Trp	Leu
1205							1210					1215		
Gly	Phe	Ile	Ala	Gly	Leu	Ile	Ala	Ile	Val	Met	Val	Thr	Ile	Met
1220							1225					1230		
Leu	Cys	Cys	Met	Thr	Ser	Cys	Cys	Ser	Cys	Leu	Lys	Gly	Cys	Cys
1235							1240					1245		
Ser	Cys	Gly	Ser	Cys	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Glu	Pro
1250							1255					1260		
Val	Leu	Lys	Gly	Val	Lys	Leu	His	Tyr	Thr	Gly	Ser	Gly	Gly	Tyr
1265							1270					1275		
Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp
1280							1285					1290		
Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu					

1295

1300

<210> 49

<211> 1290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

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

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

 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620

 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750

 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815

 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880

 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005

 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065

 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095
 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
 1100 1105 1110
 Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
 1115 1120 1125

 Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
 1130 1135 1140
 Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
 1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Gly Ser Gly
1250 1255 1260

Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg
1265 1270 1275

Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
1280 1285 1290

<210> 50

<211> 1238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65	70							75							80		
Asn	Pro	Val	Leu	Pro	Phe	Asn	Asp	Gly	Val	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Glu		
			85				90				95						
Lys	Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser		
			100				105				110						
Lys	Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile		
			115				120				125						
Lys	Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	Asp	Pro	Phe	Leu	Gly	Val	Tyr		
			130				135				140						
Tyr	His	Lys	Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Val	Tyr		
145			150				155				160						
Ser	Ser	Ala	Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Phe	Leu		
			165				170				175						
Met	Asp	Leu	Glu	Gly	Lys	Gln	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe		
			180				185				190						
Val	Phe	Lys	Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	Ser	Lys	His	Thr		
			195				200				205						
Pro	Ile	Asn	Leu	Val	Arg	Asp	Leu	Pro	Gln	Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu		
210			215				220										
Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr		
225			230				235				240						
Leu	Leu	Ala	Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser		
			245				250				255						
Gly	Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Val	Gly	Tyr	Leu	Gln	Pro		
			260				265				270						
Arg	Thr	Phe	Leu	Leu	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Gly	Thr	Ile	Thr	Asp	Ala		
			275				280				285						
Val	Asp	Cys	Ala	Leu	Asp	Pro	Leu	Ser	Glu	Thr	Lys	Cys	Thr	Leu	Lys		
290			295				300										
Ser	Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Gly	Ile	Tyr	Gln	Thr	Ser	Asn	Phe	Arg	Val		
305			310				315				320						

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

515 520 525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

530 535 540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser

625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val

645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala

675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750
Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765
Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780
Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800
Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100 1105 1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
1160 1165 1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro

1205 1210 1215
Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
1220 1225 1230
Leu Ser Thr Phe Leu

1235
<210> 51
<211> 1273
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 51

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

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

 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500 505 510
 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala	Ala Glu Ile Arg Ala	Ser Ala Asn
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser	Glu Cys Val Leu Gly	Gln Ser Lys
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys	Gly Tyr His Leu Met	Ser Phe Pro

1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val	Val Phe Leu His Val	Thr Tyr Val
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe	Thr Thr Ala Pro Ala	Ile Cys His
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro	Arg Glu Gly Val Phe	Val Ser Asn
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln

1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn

1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr	Ile Trp Leu
1205	1210	1215
Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val	Thr Ile Met

1220	1225	1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1265 1270

<210> 52

<211> 1260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445

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

 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640

 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700

 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765

 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830

 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895

 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900	905	910	
Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn			
915	920	925	
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala			
930	935	940	
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn			
945	950	955	960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val			
965	970	975	
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln			
980	985	990	
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val			
995	1000	1005	
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn			
1010	1015	1020	
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys			
1025	1030	1035	
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro			
1040	1045	1050	
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val			
1055	1060	1065	
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His			
1070	1075	1080	
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn			
1085	1090	1095	
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln			
1100	1105	1110	
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val			
1115	1120	1125	
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro			
1130	1135	1140	

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
 1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245
 Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp
 1250 1255 1260

<210> 53

<

211> 1208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60
 Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
 65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

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

 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

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

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

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

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

 565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser

625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln

1205

<210> 54

<211> 1303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60
 Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
 65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

515 520 525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val

 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala

 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

 770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

1025	1030	1035
Arg Val	Asp Phe Cys Gly Lys	Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
1040	1045	1050
Gln Ser	Ala Pro His Gly Val	Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055	1060	1065
Pro Ala	Gln Glu Lys Asn Phe	Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070	1075	1080
Asp Gly	Lys Ala His Phe Pro	Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
1085	1090	1095
Gly Thr	His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100	1105	1110
Ile Ile	Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115	1120	1125
Val Ile	Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130	1135	1140
Glu Leu	Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145	1150	1155
His Thr	Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
1160	1165	1170
Ala Ser	Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175	1180	1185
Val Ala	Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190	1195	1200
Gly Lys	Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205	1210	1215
Gly Phe	Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220	1225	1230
Leu Cys	Cys Met Thr Ser Cys	Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235	1240	1245
Ser Cys	Gly Ser Cys Cys Lys	Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
1250	1255	1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Gly Ser Gly Gly Tyr
 1265 1270 1275
 Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 1280 1285 1290
 Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1295 1300

<210> 55

<211> 1290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45

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

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

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

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

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

 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620

 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685

 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750

 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815

 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880

 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900	905	910
Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn		
915	920	925
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala		
930	935	940
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn		
945	950	955
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val		
965	970	975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln		
980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val		
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn		
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys		
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro		
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val		
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His		
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn		
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln		
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val		
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro		
1130	1135	1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
 1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Gly Ser Gly
 1250 1255 1260
 Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg
 1265 1270 1275
 Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1280 1285 1290

<210> 56

<211> 1238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45

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

290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

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

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

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

 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

 1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro

1205 1210 1215

Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu

1220 1225 1230

Leu Ser Thr Phe Leu

1235

<210> 57

<211> 1282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

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

 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

 465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro

530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His

595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser

660 665 670

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
675 680 685

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu

725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe

 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr

 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu

 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr

980	985	990
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu	Ile Arg Ala Ser Ala	Asn Leu Ala
995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys	Val Leu Gly Gln Ser	Lys Arg Val
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr	His Leu Met Ser Phe	Pro Gln Ser
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala

1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile

1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala

1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp	Pro Trp Tyr Ile Trp	Leu Gly Phe
1190	1195	1200
Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile	Val Met Val Thr Ile	Met Leu Cys

1205 1210 1215
Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys

1220 1225 1230
Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu

1235 1240 1245
Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg

1250 1255 1260
Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu

1265 1270 1275
Ser Thr Phe Leu

1280

<210> 58

<211

> 1269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

225 230 235 240

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg

245 250 255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val

260 265 270

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro

305 310 315 320

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp

325 330 335

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

355 360 365
Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val

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

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

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

565 570 575
Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590
Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620
Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640
Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655
Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
660 665 670
Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
675 680 685
Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700
Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720
Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
725 730 735
Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
740 745 750
Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
755 760 765
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
770 775 780
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
785 790 795 800
Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
805 810 815
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr

850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln

 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu

 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val

 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr

 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095

Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
1100 1105 1110

Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
1115 1120 1125

Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr

1130 1135 1140

Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
1145 1150 1155

Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
1160 1165 1170

Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
1175 1180 1185

Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190 1195 1200

Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
1205 1210 1215

Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
1220 1225 1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Tyr Ile Pro Glu Ala
1235 1240 1245

Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val

1250 1255 1260

Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1265

<210> 59

<211> 1217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 59

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

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

260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr

420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

485 490 495
 Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
 500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg

545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn

625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
660 665 670

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

675 680 685

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
725 730 735

Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

740 745 750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val

755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

 995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val

1010 1015 1020

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser

1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala

1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly

1055 1060 1065

Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr

1070 1075 1080

His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile

1085 1090 1095

Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile

1100 1105 1110

Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu

1115 1120 1125

Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr

1130 1135 1140

Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser

1145 1150 1155

Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala

1160 1165 1170

Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys

1175 1180 1185

Tyr Glu Gln Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr

1190 1195 1200

Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1205 1210 1215

<210> 60

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
145 150 155 160

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
210 215 220

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270

 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335

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

 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460

 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp
660 665 670

Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr
675 680 685

Phe Leu
690

<210> 61

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe
1 5 10 15

Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala
20 25 30

Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys
35 40 45

Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val
50 55 60

Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala
65 70 75 80

Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp
85 90 95

Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser
100 105 110

Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser
115 120 125

Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala
130 135 140

Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro
165 170 175

Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr
180 185 190

Val Cys Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg
195 200 205

Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
210 215 220

<210> 62

<211> 1282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg

 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val

 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln

 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp

 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

 340 345 350
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val

 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val

 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr

 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu

 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn

 450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480
Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495
Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510
Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525
Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540
Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560
Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575
Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590
Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
595 600 605
Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
610 615 620
Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
625 630 635 640
Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
645 650 655
Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
660 665 670
Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
675 680 685
Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
690 695 700
Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
 1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu

1235 1240 1245
 Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg
 1250 1255 1260
 Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu
 1265 1270 1275

Ser Thr Phe Leu

1280

<210> 63

<211> 1269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95
 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100	105	110	
Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr			
115	120	125	
His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser			
130	135	140	
Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met			
145	150	155	160
Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val			
165	170	175	
Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro			
180	185	190	
Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro			
195	200	205	
Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu			
210	215	220	
Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly			
225	230	235	240
Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg			
245	250	255	
Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val			
260	265	270	
Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser			
275	280	285	
Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln			
290	295	300	
Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro			
305	310	315	320
Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp			
325	330	335	
Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr			
340	345	350	

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys

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

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

 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His

595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

 835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
885 890 895

Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
900 905 910

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1010 1015 1020

Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
1025 1030 1035

Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
1040 1045 1050

Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
1055 1060 1065

Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
1070 1075 1080

His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile

1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser

1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys

1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Tyr Ile Pro Glu Ala
 1235 1240 1245
 Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 1250 1255 1260
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1265

<210> 64

<211> 1217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45

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

 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175

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

 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
260 265 270

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
305 310 315 320

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

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys

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

 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620

 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685

 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val

755 760 765

Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

770 775 780

Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe

785 790 795 800

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe

805 810 815

Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu

820 825 830

Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu

835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr

850 855 860

Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro

865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln

885 890 895

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

900 905 910

Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu

915 920 925

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr

930 935 940

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

945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile

965 970 975

Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr

980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val		
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser		
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala		
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly		
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr		
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile		
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile		
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu		
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr		
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser		
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala		
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys		
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr		
1190	1195	1200
Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu		
1205	1210	1215
<210> 65		
<211> 1282		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His

20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys

65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys

85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser

130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro

195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu

210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

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

 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys

500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly

515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro

530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg

545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly

565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala

580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His

595 600 605

Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

610 615 620

Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn

625 630 635 640

Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser

645 650 655

Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser

660 665 670

Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

675 680 685

Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser

690 695 700

Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp

705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu

 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe

 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr

 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu

 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile
 1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
 1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys

1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu
 1235 1240 1245
 Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg
 1250 1255 1260
 Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu
 1265 1270 1275
 Ser Thr Phe Leu

1280
 <210> 66

<211

> 1269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn

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

100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr

 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro

 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg

 245 250 255
 Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
 260 265 270
 Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
 275 280 285
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 290 295 300
 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro

 305 310 315 320
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 325 330 335
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 355 360 365
 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 370 375 380
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 405 410 415
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
 435 440 445
 Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
 450 455 460
 Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
 465 470 475 480
 Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
 485 490 495
 Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
 500 505 510
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His

595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn

 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser

 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val

 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu

 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065
 Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile

1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125
 Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr

1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185
 Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe

1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
 1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Tyr Ile Pro Glu Ala
 1235 1240 1245
 Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val

1250 1255 1260
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1265
 <210> 67

<211> 1217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30
 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe

 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
 65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95
 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val

 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly

 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255

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

500 505 510
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 515 520 525
 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg

 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn

 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val

 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly

 740 745 750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845
 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys	Val Leu Gly Gln Ser	Lys Arg Val
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr	His Leu Met Ser Phe	Pro Gln Ser
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly

1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu

1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys

1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Pro Glu	Ala Pro Arg Asp Gly	Gln Ala Tyr
1190	1195	1200
Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp	Val Leu Leu Ser Thr	Phe Leu
1205	1210	1215

<210> 68

<211> 1282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 68

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
100 105 110

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
130 135 140

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
145 150 155 160

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
165 170 175

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
180 185 190

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
210 215 220

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

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

 Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 530 535 540
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 545 550 555 560
 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 565 570 575
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 580 585 590

 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620
 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655

 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685
 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720

Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750
 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780

 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815
 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845

 Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880
 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910

 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940
 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile

965	970	975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr		
980	985	990
Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala		
995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val		
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser		
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala		
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly		
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr		
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile		
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile		
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu		
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr		
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser		
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala		
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys		
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe		
1190	1195	1200

Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
1205 1210 1215

Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
1220 1225 1230

Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu
1235 1240 1245

Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg
1250 1255 1260

Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu
1265 1270 1275

Ser Thr Phe Leu
1280

<210> 69

<211> 1269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 69

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
1 5 10 15

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
20 25 30

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
35 40 45

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
50 55 60

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
85 90 95

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys

100	105	110	
Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr			
115	120	125	
His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser			
130	135	140	
Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met			
145	150	155	160
Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val			
165	170	175	
Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro			
180	185	190	
Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro			
195	200	205	
Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu			
210	215	220	
Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly			
225	230	235	240
Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg			
245	250	255	
Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val			
260	265	270	
Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser			
275	280	285	
Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln			
290	295	300	
Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro			
305	310	315	320
Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp			
325	330	335	
Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr			
340	345	350	

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
500 505 510

Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
515 520 525

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
530 535 540

Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
545 550 555 560

Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
565 570 575

Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
580 585 590

Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His

595 600 605
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 610 615 620

 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 625 630 635 640
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 645 650 655
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser
 660 665 670
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 675 680 685

 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 690 695 700
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 705 710 715 720
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 725 730 735
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 740 745 750

 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 755 760 765
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
 770 775 780
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 785 790 795 800
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 805 810 815

 Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
 820 825 830
 Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
 835 840 845

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
 850 855 860
 Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro
 865 870 875 880

Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 885 890 895
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 900 905 910
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 915 920 925
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 930 935 940

Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 945 950 955 960
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
 965 970 975
 Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
 980 985 990
 Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala
 995 1000 1005

Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
 1010 1015 1020
 Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly
 1055 1060 1065

Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr
 1070 1075 1080
 His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile

1085 1090 1095
 Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 1100 1105 1110
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu
 1115 1120 1125

Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr
 1130 1135 1140
 Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 1145 1150 1155
 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 1160 1165 1170
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys
 1175 1180 1185

Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys
 1205 1210 1215
 Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys
 1220 1225 1230
 Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Tyr Ile Pro Glu Ala
 1235 1240 1245

Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 1250 1255 1260
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1265

<210> 70

<211> 1217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr

1 5 10 15
 Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
 20 25 30

 Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
 35 40 45
 His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
 50 55 60
 Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
 65 70 75 80
 Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
 85 90 95

 Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
 100 105 110
 Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
 115 120 125
 His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
 145 150 155 160

 Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
 165 170 175
 Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
 180 185 190
 Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
 210 215 220

 Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
 245 250 255

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
260 265 270

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser
275 280 285

Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
290 295 300

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
305 310 315 320

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

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
340 345 350

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
355 360 365

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
370 375 380

Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
385 390 395 400

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
405 410 415

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
420 425 430

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu
435 440 445

Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn
450 455 460

Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe
465 470 475 480

Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu
485 490 495

Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys

500	505	510
Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly		
515	520	525
Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro		
530	535	540
Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg		
545	550	555
560		
Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly		
565	570	575
Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala		
580	585	590
Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His		
595	600	605
Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn		
610	615	620
Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn		
625	630	635
640		
Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser		
645	650	655
Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser		
660	665	670
Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val		
675	680	685
Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser		
690	695	700
Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp		
705	710	715
720		
Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu		
725	730	735
Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly		
740	745	750

Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
755 760 765
Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn
770 775 780
Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
785 790 795 800

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
805 810 815
Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu
820 825 830
Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu
835 840 845
Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr
850 855 860

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

Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
930 935 940
Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
945 950 955 960
Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile
965 970 975
Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr
980 985 990

Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala

995	1000	1005
Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys	Val Leu Gly Gln Ser	Lys Arg Val
1010	1015	1020
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr	His Leu Met Ser Phe	Pro Gln Ser
1025	1030	1035
Ala Pro His Gly Val Val Phe	Leu His Val Thr Tyr	Val Pro Ala
1040	1045	1050
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr	Ala Pro Ala Ile Cys	His Asp Gly
1055	1060	1065
Lys Ala His Phe Pro Arg Glu	Gly Val Phe Val Ser	Asn Gly Thr
1070	1075	1080
His Trp Phe Val Thr Gln Arg	Asn Phe Tyr Glu Pro	Gln Ile Ile
1085	1090	1095
Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val	Ser Gly Asn Cys Asp	Val Val Ile
1100	1105	1110
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val	Tyr Asp Pro Leu Gln	Pro Glu Leu
1115	1120	1125
Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu	Asp Lys Tyr Phe Lys	Asn His Thr
1130	1135	1140
Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly	Asp Ile Ser Gly Ile	Asn Ala Ser
1145	1150	1155
Val Val Asn Ile Gln Lys Glu	Ile Asp Arg Leu Asn	Glu Val Ala
1160	1165	1170
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu	Ile Asp Leu Gln Glu	Leu Gly Lys
1175	1180	1185
Tyr Glu Gln Tyr Ile Pro Glu	Ala Pro Arg Asp Gly	Gln Ala Tyr
1190	1195	1200
Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp	Val Leu Leu Ser Thr	Phe Leu
1205	1210	1215
<210> 71		
<211> 1299		
<212> PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 71

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110
Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175
Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

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

465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
 485 490 495
 Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
 500 505 510
 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val

 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

 705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965	970	975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln		
980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val		
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn		
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys		
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro		
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val		
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His		
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn		
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln		
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val		
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro		
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn		
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn		
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu		
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu		
1190	1195	1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu

1205

1210

1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met

1220

1225

1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235

1240

1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250

1255

1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Tyr Ile Pro Glu Ala

1265

1270

1275

Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val

1280

1285

1290

Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1295

<210> 72

<211> 1286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 72

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20

25

30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35

40

45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50

55

60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65

70

75

80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

515 520 525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

530 535 540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser

625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val

645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala

675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750
Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765
Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780
Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800
Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815
Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095
 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110
 Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
 1115 1120 1125
 Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
 1130 1135 1140
 Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
 1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met

1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245
 Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Tyr Ile Pro
 1250 1255 1260
 Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu
 1265 1270 1275
 Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1280 1285

<210> 73

<211> 1234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 73

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
 485 490 495

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

 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620

 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685

 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965	970	975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln		
980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val		
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn		
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys		
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro		
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val		
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His		
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn		
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln		
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val		
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro		
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn		
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn		
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu		
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu		
1190	1195	1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
 1205 1210 1215
 Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe
 1220 1225 1230
 Leu

<210> 74
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 74

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
 65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445

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

 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640

 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg
675 680 685
Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser
690 695 700

Thr Phe Leu

705

<210> 75

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1 5 10 15
Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg
20 25 30
Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val
35 40 45

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

Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp
115 120 125
Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys
130 135 140

Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln
 145 150 155 160
 Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe
 165 170 175

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

<210>

76

<211> 1299

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

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

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser

245 250 255

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

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

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

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

565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750
Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765
Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780
Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800
Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815
Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830
Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095

Gly Thr	His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110	
Ile Ile	Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125	
Val Ile	Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140	
Glu Leu	Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155	
His Thr	Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170	
Ala Ser	Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185	
Val Ala	Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200	
Gly Lys	Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr	Ile Trp Leu
1205	1210	1215	
Gly Phe	Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val	Thr Ile Met
1220	1225	1230	
Leu Cys	Cys Met Thr Ser Cys	Cys Ser Cys Leu Lys	Gly Cys Cys
1235	1240	1245	
Ser Cys	Gly Ser Cys Cys Lys	Phe Asp Glu Asp Asp	Ser Glu Pro
1250	1255	1260	
Val Leu	Lys Gly Val Lys Leu	His Tyr Thr Tyr Ile	Pro Glu Ala
1265	1270	1275	
Pro Arg	Asp Gly Gln Ala Tyr	Val Arg Lys Asp Gly	Glu Trp Val
1280	1285	1290	
Leu Leu	Ser Thr Phe Leu		
1295			
<210>	77		
<211>	1286		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110
Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175
Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

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

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

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

 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480

Asn	Gly	Val	Glu	Gly	Phe	Asn	Cys	Tyr	Phe	Pro	Leu	Gln	Ser	Tyr	Gly				
				485							490							495	
Phe	Gln	Pro	Thr	Asn	Gly	Val	Gly	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Arg	Val	Val	Val				
				500							505							510	
Leu	Ser	Phe	Glu	Leu	Leu	His	Ala	Pro	Ala	Thr	Val	Cys	Gly	Pro	Lys				
				515							520							525	
Lys	Ser	Thr	Asn	Leu	Val	Lys	Asn	Lys	Cys	Val	Asn	Phe	Asn	Phe	Asn				
				530							535							540	
Gly	Leu	Thr	Gly	Thr	Gly	Val	Leu	Thr	Glu	Ser	Asn	Lys	Lys	Phe	Leu				
545				550							555							560	
Pro	Phe	Gln	Gln	Phe	Gly	Arg	Asp	Ile	Ala	Asp	Thr	Thr	Asp	Ala	Val				
				565							570							575	
Arg	Asp	Pro	Gln	Thr	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Ile	Thr	Pro	Cys	Ser	Phe				
				580							585							590	
Gly	Gly	Val	Ser	Val	Ile	Thr	Pro	Gly	Thr	Asn	Thr	Ser	Asn	Gln	Val				
				595							600							605	
Ala	Val	Leu	Tyr	Gln	Asp	Val	Asn	Cys	Thr	Glu	Val	Pro	Val	Ala	Ile				
610				615							620								
His	Ala	Asp	Gln	Leu	Thr	Pro	Thr	Trp	Arg	Val	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ser				
625				630							635							640	
Asn	Val	Phe	Gln	Thr	Arg	Ala	Gly	Cys	Leu	Ile	Gly	Ala	Glu	His	Val				
				645							650							655	
Asn	Asn	Ser	Tyr	Glu	Cys	Asp	Ile	Pro	Ile	Gly	Ala	Gly	Ile	Cys	Ala				
				660							665							670	
Ser	Tyr	Gln	Thr	Gln	Thr	Asn	Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Val	Ala				
				675							680							685	
Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Ala	Tyr	Thr	Met	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser				
690				695							700								
Val	Ala	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ser	Ile	Ala	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile				
705				710							715							720	
Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Ile	Leu	Pro	Val	Ser	Met	Thr	Lys	Thr	Ser	Val				

725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

 965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050
 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095
 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
 1100 1105 1110
 Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
 1115 1120 1125
 Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
 1130 1135 1140
 Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
 1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu

1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245
 Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Tyr Ile Pro
 1250 1255 1260
 Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu

1265 1270 1275
 Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1280 1285

<210> 78

<211> 1234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60
 Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
 65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115	120	125	
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr			
130	135	140	
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr			
145	150	155	160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu			
165	170	175	
Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe			
180	185	190	
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr			
195	200	205	
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu			
210	215	220	
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr			
225	230	235	240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser			
245	250	255	
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro			
260	265	270	
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala			
275	280	285	
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys			
290	295	300	
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val			
305	310	315	320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys			
325	330	335	
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala			
340	345	350	
Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu			
355	360	365	

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415

 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480

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

 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605

 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670

 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735

 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800

 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860

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

 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990

 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050

 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095
 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100				1105				1110						
Ile	Ile	Thr	Thr	Asp	Asn	Thr	Phe	Val	Ser	Gly	Asn	Cys	Asp	Val
1115				1120				1125						
Val	Ile	Gly	Ile	Val	Asn	Asn	Thr	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Gln	Pro
1130				1135				1140						
Glu	Leu	Asp	Ser	Phe	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Phe	Lys	Asn
1145				1150				1155						
His	Thr	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	Leu	Gly	Asp	Ile	Ser	Gly	Ile	Asn
1160				1165				1170						
Ala	Ser	Val	Val	Asn	Ile	Gln	Lys	Glu	Ile	Asp	Arg	Leu	Asn	Glu
1175				1180				1185						
Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu
1190				1195				1200						
Gly	Lys	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln
1205				1210				1215						
Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe
1220				1225				1230						

Leu

<210> 79

<211> 1299

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

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

 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175

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

 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290					295					300									
Ser	Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Gly	Ile	Tyr	Gln	Thr	Ser	Asn	Phe	Arg	Val				
305					310					315					320				
Gln	Pro	Thr	Glu	Ser	Ile	Val	Arg	Phe	Pro	Asn	Ile	Thr	Asn	Leu	Cys				
325					330					335									
Pro	Phe	Gly	Glu	Val	Phe	Asn	Ala	Thr	Arg	Phe	Ala	Ser	Val	Tyr	Ala				
340					345					350									
Trp	Asn	Arg	Lys	Arg	Ile	Ser	Asn	Cys	Val	Ala	Asp	Tyr	Ser	Val	Leu				
355					360					365									
Tyr	Asn	Ser	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Phe	Lys	Cys	Tyr	Gly	Val	Ser	Pro				
370					375					380									
Thr	Lys	Leu	Asn	Asp	Leu	Cys	Phe	Thr	Asn	Val	Tyr	Ala	Asp	Ser	Phe				
385					390					395					400				
Val	Ile	Arg	Gly	Asp	Glu	Val	Arg	Gln	Ile	Ala	Pro	Gly	Gln	Thr	Gly				
405					410					415									
Lys	Ile	Ala	Asp	Tyr	Asn	Tyr	Lys	Leu	Pro	Asp	Asp	Phe	Thr	Gly	Cys				
420					425					430									
Val	Ile	Ala	Trp	Asn	Ser	Asn	Asn	Leu	Asp	Ser	Lys	Val	Gly	Gly	Asn				
435					440					445									
Tyr	Asn	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ser	Asn	Leu	Lys	Pro	Phe				
450					455					460									
Glu	Arg	Asp	Ile	Ser	Thr	Glu	Ile	Tyr	Gln	Ala	Gly	Ser	Thr	Pro	Cys				
465					470					475					480				
Asn	Gly	Val	Glu	Gly	Phe	Asn	Cys	Tyr	Phe	Pro	Leu	Gln	Ser	Tyr	Gly				
485					490					495									
Phe	Gln	Pro	Thr	Asn	Gly	Val	Gly	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Arg	Val	Val	Val				
500					505					510									
Leu	Ser	Phe	Glu	Leu	Leu	His	Ala	Pro	Ala	Thr	Val	Cys	Gly	Pro	Lys				
515					520					525									
Lys	Ser	Thr	Asn	Leu	Val	Lys	Asn	Lys	Cys	Val	Asn	Phe	Asn	Phe	Asn				
530					535					540									

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785	790								795								800										
Asn	Phe	Ser	Gln	Ile	Leu	Pro	Asp	Pro	Ser	Lys	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser												
				805								810								815							
Phe	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Val	Thr	Leu	Ala	Asp	Ala	Gly												
				820								825								830							
Phe	Ile	Lys	Gln	Tyr	Gly	Asp	Cys	Leu	Gly	Asp	Ile	Ala	Ala	Arg	Asp												
				835								840								845							
Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys	Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu												
				850								855								860							
Leu	Thr	Asp	Glu	Met	Ile	Ala	Gln	Tyr	Thr	Ser	Ala	Leu	Leu	Ala	Gly												
				865								870								875				880			
Thr	Ile	Thr	Ser	Gly	Trp	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile												
				885								890								895							
Pro	Phe	Ala	Met	Gln	Met	Ala	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gly	Ile	Gly	Val	Thr												
				900								905								910							
Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Glu	Asn	Gln	Lys	Leu	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn												
				915								920								925							
Ser	Ala	Ile	Gly	Lys	Ile	Gln	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Ala												
				930								935								940							
Leu	Gly	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	Val	Asn	Gln	Asn	Ala	Gln	Ala	Leu	Asn												
				945								950								955				960			
Thr	Leu	Val	Lys	Gln	Leu	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Ser	Val												
				965								970								975							
Leu	Asn	Asp	Ile	Leu	Ser	Arg	Leu	Asp	Pro	Pro	Glu	Ala	Glu	Val	Gln												
				980								985								990							
Ile	Asp	Arg	Leu	Ile	Thr	Gly	Arg	Leu	Gln	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Val												
				995								1000								1005							
Thr	Gln	Gln	Leu	Ile	Arg	Ala	Ala	Glu	Ile	Arg	Ala	Ser	Ala	Asn													
				1010								1015								1020							
Leu	Ala	Ala	Thr	Lys	Met	Ser	Glu	Cys	Val	Leu	Gly	Gln	Ser	Lys													
				1025								1030								1035							

Arg Val	Asp Phe Cys Gly Lys	Gly Tyr His Leu Met	Ser Phe Pro
1040	1045	1050	
Gln Ser	Ala Pro His Gly Val	Val Phe Leu His Val	Thr Tyr Val
1055	1060	1065	
Pro Ala	Gln Glu Lys Asn Phe	Thr Thr Ala Pro Ala	Ile Cys His
1070	1075	1080	
Asp Gly	Lys Ala His Phe Pro	Arg Glu Gly Val Phe	Val Ser Asn
1085	1090	1095	
Gly Thr	His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110	
Ile Ile	Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125	
Val Ile	Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140	
Glu Leu	Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155	
His Thr	Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170	
Ala Ser	Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185	
Val Ala	Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200	
Gly Lys	Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr	Ile Trp Leu
1205	1210	1215	
Gly Phe	Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val	Thr Ile Met
1220	1225	1230	
Leu Cys	Cys Met Thr Ser Cys	Cys Ser Cys Leu Lys	Gly Cys Cys
1235	1240	1245	
Ser Cys	Gly Ser Cys Cys Lys	Phe Asp Glu Asp Asp	Ser Glu Pro
1250	1255	1260	
Val Leu	Lys Gly Val Lys Leu	His Tyr Thr Tyr Ile	Pro Glu Ala

1265 1270 1275
 Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 1280 1285 1290
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1295
 <210> 80
 <211> 1286
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 80
 Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60

 Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
 65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125

 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190

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

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

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

 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445

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

 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575

 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640

 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700

 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765

 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830

 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895

 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215
 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245
 Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Tyr Ile Pro
 1250 1255 1260

Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu
 1265 1270 1275
 Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 1280 1285

<210> 81

<211> 1234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50				55				60							
Phe	His	Ala	Ile	His	Val	Ser	Gly	Thr	Asn	Gly	Thr	Lys	Arg	Phe	Asp
65				70				75				80			
Asn	Pro	Val	Leu	Pro	Phe	Asn	Asp	Gly	Val	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Glu
85				90				95							
Lys	Ser	Asn	Ile	Ile	Arg	Gly	Trp	Ile	Phe	Gly	Thr	Thr	Leu	Asp	Ser
100				105				110							
Lys	Thr	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Asn	Asn	Ala	Thr	Asn	Val	Val	Ile
115				120				125							
Lys	Val	Cys	Glu	Phe	Gln	Phe	Cys	Asn	Asp	Pro	Phe	Leu	Gly	Val	Tyr
130				135				140							
Tyr	His	Lys	Asn	Asn	Lys	Ser	Trp	Met	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Val	Tyr
145				150				155				160			
Ser	Ser	Ala	Asn	Asn	Cys	Thr	Phe	Glu	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Phe	Leu
165				170				175							
Met	Asp	Leu	Glu	Gly	Lys	Gln	Gly	Asn	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe
180				185				190							
Val	Phe	Lys	Asn	Ile	Asp	Gly	Tyr	Phe	Lys	Ile	Tyr	Ser	Lys	His	Thr
195				200				205							
Pro	Ile	Asn	Leu	Val	Arg	Asp	Leu	Pro	Gln	Gly	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu
210				215				220							
Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Pro	Ile	Gly	Ile	Asn	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Thr
225				230				235				240			
Leu	Leu	Ala	Leu	His	Arg	Ser	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Ser
245				250				255							
Gly	Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Val	Gly	Tyr	Leu	Gln	Pro
260				265				270							
Arg	Thr	Phe	Leu	Leu	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Gly	Thr	Ile	Thr	Asp	Ala
275				280				285							
Val	Asp	Cys	Ala	Leu	Asp	Pro	Leu	Ser	Glu	Thr	Lys	Cys	Thr	Leu	Lys
290				295				300							

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
 485 490 495
 Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
 500 505 510
 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750
 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

 785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815
 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845
 Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
 850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925
 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
1055 1060 1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
1085 1090 1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145 1150 1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn

1160 1165 1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
1205 1210 1215
Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe

1220 1225 1230
Leu

<210> 82

<211> 1299

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

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

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

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

 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala

 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995 1000 1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
1010 1015 1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
1025 1030 1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
1040 1045 1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
1085 1090 1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100 1105 1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145 1150 1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
1160 1165 1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1175 1180 1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met

1220

1225

1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys

1235

1240

1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro

1250

1255

1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr Tyr Ile Pro Glu Ala

1265

1270

1275

Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val

1280

1285

1290

Leu Leu Ser Thr Phe Leu

1295

<210> 83

<211> 1286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1

5

10

15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20

25

30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35

40

45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50

55

60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65

70

75

80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85

90

95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100	105	110	
Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile			
115	120	125	
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr			
130	135	140	
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr			
145	150	155	160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu			
165	170	175	
Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe			
180	185	190	
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr			
195	200	205	
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu			
210	215	220	
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr			
225	230	235	240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser			
245	250	255	
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro			
260	265	270	
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala			
275	280	285	
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys			
290	295	300	
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val			
305	310	315	320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys			
325	330	335	
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala			
340	345	350	

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510

Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525

Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540

Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560

Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575

Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590

Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620

 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685

 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735
 Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
 740 745 750

 Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
 755 760 765
 Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
 770 775 780
 Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
 785 790 795 800
 Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
 805 810 815

 Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
 820 825 830
 Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
 835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr	Ile Trp Leu
1205	1210	1215
Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val	Thr Ile Met
1220	1225	1230
Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys	Cys Ser Cys Leu Lys	Gly Cys Cys
1235	1240	1245
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys	Phe Asp Glu Asp Asp	Tyr Ile Pro
1250	1255	1260
Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln	Ala Tyr Val Arg Lys	Asp Gly Glu
1265	1270	1275
Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe	Leu	
1280	1285	
<210> 84		
<211> 1234		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Construct		

<400> 84

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile

115 120 125

Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr

145 150 155 160

Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe

180 185 190

Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

195 200 205

Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu

210 215 220

Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr

225 230 235 240

Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415
 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485 490 495
 Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
 500 505 510
 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

 515 520 525
 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val

 645 650 655
 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
 660 665 670
 Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala
 675 680 685
 Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
 690 695 700
 Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

 705 710 715 720
 Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
 725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg	Leu Gln Ser Leu Gln	Thr Tyr Val
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala	Ala Glu Ile Arg Ala	Ser Ala Asn
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser	Glu Cys Val Leu Gly	Gln Ser Lys
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys	Gly Tyr His Leu Met	Ser Phe Pro
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val	Val Phe Leu His Val	Thr Tyr Val
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe	Thr Thr Ala Pro Ala	Ile Cys His
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro	Arg Glu Gly Val Phe	Val Ser Asn
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile	Pro Glu Ala Pro Arg	Asp Gly Gln
1205	1210	1215

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe
1220 1225 1230

Leu

<210> 85

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr

1 5 10

<210> 86

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu

1 5 10 15

Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys

20 25 30

Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe

35 40 45

Asp Glu Asp Asp

50

<210> 87

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp

1 5 10 15

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

 20 25

<210> 88

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

Gly Ser Gly Gly

1

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400>

> 89

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 90

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

Arg Arg Ala Arg

1

<210> 91

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1

5

10

15

Asn

<210> 93

<211> 3768

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
taccgccaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacgggggtgt actttgccag caccgagaag 240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg 480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
cagggttct ctgctctgga acccctgggt gatctgccca tcggcatcaa catcacccgg 660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720

tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggtacctgc agcctagaac ctctctgctg 780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccga cgtttcacgc gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgtgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggc tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gacccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtcg tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctggcgg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaaac	2100
ttccacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgccc cgattccacc gagtgtctca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccc agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggttca atttcagcca gattctgcc gatcctagca agccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tggcgacat tggccagg gatctgattt gcgccagaa gttaaaggga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagctacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcga tcggcaagat ccaggacagc	2760

ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820

gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg 2880

aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgac 2940

accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccacgc agctgacgag agccgcccag 3000

attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc 3060

aagagagtgg acttttgagg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct 3120

cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccgtc aagagaagaa tttcaccacc 3180

gctccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240

aacggcacc c attggttctg gaccacgcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300

gacaacacct tctgtcttgg caactgcgac gtcgtgatcg gcatgtgaa caataccgtg 3360

tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420

aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatacgcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480

aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540

atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600

ctgggcttta tgcgccgact gattgccatc gtgatggtca caatcatgct gtgttgcattg 3660

accagctgct gtagctgect gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720

gaggacgatt ctgagccctg gctgaagggc gtgaaactgc actacaca 3768

<210> 94

<211> 3729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 94

ctgaccacca gaacacagct gctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60

taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120

ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180

agattcgaca acccctgtct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240

tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360

gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420

cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
cagggtttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660

tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcggg 720
tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200
atgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
accccttgta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440
cagccacaaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg 1500

ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560
tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
aagttcctgc cattccagca gtttgccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680
gatccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740
atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920

aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaaac 2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160
tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc 2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280

acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340

 ggcggttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400
 atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat 2460
 ggcgattgtc tggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga 2520
 ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg 2580
 ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgctct gcagatcccc 2640
 ttgtctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac 2700
 gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760

 ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggccaacca gaatgcccag 2820
 gcactgaaca cctgggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg 2880
 aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940
 accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
 attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgtg gggccagagc 3060
 aagagagtgg acttttgcgg caagggtctac cacctgatga gcttccctca gtctgcccc 3120
 caccggctgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttcaccacc 3180

 gctccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
 aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300
 gacaacacct tctgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
 tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
 aaccacaaa gccccgact ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
 aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540
 atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600

 ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg 3660
 accagctgct gtagctgctt gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720
 gaggacgat 3729

 <210> 95
 <211> 3573
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 95

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gtccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgccc tggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgg	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacggac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtgc cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgccccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggc tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttgccgg gatatcgccg ataccacaga cggcgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800

accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagetacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgtgct gcagtacggc	2220
agctttctga ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgcc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgtgtttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccgtc aagagaagaa tttcaccacc	3180
gtccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctac agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gatttgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tcgagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540

atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cag 3573

<210> 96

<211> 1992

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60

taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gtctctgcct 120

ttcttcagca acgtgacctg gtccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180

agattcgaca acccctgtct gcccttcaac gacgggggtgt actttgccag caccgagaag 240

tccaacatca tcagagcgtg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360

gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420

cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtagc tgtcccagcc ttctctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540

gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggcttct ctgctctgga acccctgggt gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660

tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720

tggacagctg gtgccgcgcg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctctctgctg 780

aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840

gagacaaagt gcaccctgaa gtcttccacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agccaccca atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc 960

ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atcgccgact acaactacaa gctgcccagc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260

agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380

acccttgta acggcgtgga aggccttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgtgag cttcgaactg 1500

ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620

aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800

accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860

accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920

aatatgtacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980

acaaacagcc cc 1992

<210> 97

<211> 582

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

atcaccaatc tgtgccctt cggcgagggtg ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac 60

gcctggaacc ggaagcggtat cagcaattgc gtggccgact actccgtgct gtacaactcc 120

gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc gtgtcccta ccaagctgaa cgacctgtgc 180

ttcacaacg tgtacgccga cagcttcgtg atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc 240

cctggacaga caggcaagat cgccgactac aactacaagc tgcccgcagca cttcacggc 300

tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac 360

ctgtaccggc tgttccggaa gtccaatctg aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag 420

atctatcagg ccggcagcac ccttgtaac ggcgtggaag gcttcaactg ctacttccca 480

ctgcagtcct acggctttca gcccacaaat ggcgtgggct atcagcccta cagagtgggtg 540

gtgctgagct tcgaactgct gcatgcccct gccacagtgt gc 582

<210> 98

<211> 3856

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 98

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60

taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120

ttcttcagca acgtgacctg gtccacagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180

agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240

tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360

gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420

cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540

gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660

tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcggg 720

tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780

aagtacaacg agaacggcac catcacggac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840

gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc 960

ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atcgccgact acaactacaa gctgcccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcttgaac 1260

agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380

acccttgta acggcgtgga aggttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg 1500

ctgcatgcc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620

aagttcctgc cattccagca gtttgccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gattgctcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agctttctga cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcg caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggt gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctga cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600

ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatgggtca caatcatgct gtgttgcacg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagtgcac	3720
gaggacgatt ctgagcccggt gctgaagggtc gtgaaactgc actacacagg cagcggtggc	3780
tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc	3840
 ctgctgagca ccttcc	3856
<210> 99	
<211> 3817	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 99	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacgggtgtg actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
 ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggc caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
 tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
 gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200

atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgtgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttctcgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gacccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgcca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaa cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccctggtaaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggt gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcct cgagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060

aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct 3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccctc aagagaagaa ttccaccacc 3180
gctccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240

aacggcacc accgtgtcgt gacccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtctgtgatc gcattgtgaa caataccgtg 3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
aacatccaga aagagatcga cgggtgaac gaggtggcca agaattgaa cgagagcctg 3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600
ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg 3660

accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagtgcac 3720
gaggacgatg gcagcggcgg ctatatccct gaagctccta gagatggcca ggcctacgtg 3780
cggaaagatg gcgaatgggt cctgtgagc accttcc 3817

<210> 100
<211> 3661
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 100

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
taccggcaca aggtgttcat atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120
ttcttcagca acgtgacctg gttccagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180

agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300
ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtccagcc tttcctgatg 480
gacctggaag gcaagcagg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggetttt ctgctctgga acccctgggtg gatctgccc tggcatcaa catcacccgg 660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcggg 720

tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctccctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccctcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatgccg ataccacaga cgccttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccc agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gttaaacgga	2520
ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgcctg	2580

ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgtc gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgagg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccctc aagagaagaa tttaccacc	3180
gtccagcca tctgccaga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tctgtcttgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccagct ggacctgggc gatatcagc gaataatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagggcagcg gcggctatat ccctgaagct	3600
cctagagatg gccaggccta cgtgcgaaa gatggcgaat gggtcctgct gaggaccttc	3660
c	3661
<210> 101	
<211> 2083	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 101	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcaactta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggtg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360

gaccccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggtttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcaccg 660
tttcagacac tgcctggcct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720
tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780
aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg 1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cggcgttaga 1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860

accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980
acaaacagcc ccggtggcag cggcggctat atccctgaag ctctagaga tggccaggcc 2040
tacgtgcgga aagatggcga atgggtcctg ctgagcacct tcc 2083

<210> 102

<211> 673

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 102

atcaccaatc tgtgccctt cggcgaggtg ttcaatgcc ccagattcgc ctctgtgtac	60
gcctggaacc ggaagcgat cagcaattgc gtggccgact actccgtgct gtacaactcc	120
gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc gtgtcccta ccaagctgaa cgacctgtgc	180
ttcaciaaac tgtacgccga cagcttcgtg atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc	240
cctggacaga caggcaagat cgccgactac aactacaagc tgcccgcaga cttcaccggc	300
tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac	360
ctgtaccggc tggtccggaa gtccaatctg aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag	420
atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac ggcgtggaag gcttcaactg ctacttccca	480
ctgcagtcct acggctttca gccacaaaat ggcgtgggct atcagcccta cagagtgggtg	540
gtgctgagct tcgaactgct gcatgccct gccacagtgt gcggtggcag cggcggctat	600
atccctgaag ctctagaga tggccaggcc tacgtgcgga aagatggcga atgggtcctg	660
ctgagcacct tcc	673

<210> 103

<211> 3816

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 103

ttcgtgtttc tgggtgctgt gcctctgggtg tccagccagt gtgtgaacct gaccaccaga	60
acacagctgc ctccagccta caccaacagc ttaccagag gcgtgtacta ccccgacaag	120
gtgttcagat ccagcgtgct gcaactctacc caggacctgt tctgccttt cttcagcaac	180
gtgacctggt tccagccat ccacgtgtcc ggcaccaatg gcaccaagag attcgacaac	240
cccgtgctgc ctttcaacga cggggtgtac ttgccagca ccgagaagtc caacatcatc	300
agaggctgga tcttcggcac cactctggac agcaagacc agagcctgct gatcgtgaac	360
aacgccacca acgtggtcat caaagtgtgc gagttccagt tctgcaacga ccccttctg	420
ggcgtctact accacaagaa caacaagagc tggatggaaa gcgagttccg ggtgtacagc	480
agcgccaaca actgcacctt cgagtacgtg tcccagcctt tctgatgga cctggaaggc	540

aagcagggca acttcaagaa cctgcgcgag ttcgtgttca agaacatcga cggctacttc	600
aagatctaca gcaagcacac ccctatcaac ctctgtcggg atctgcctca gggcttctct	660
gctctggaac ccttggtgga tctgcccac ggcatcaaca tcacccggtt tcagacactg	720
ctggccctgc acagaagcta cctgacacct ggcgatagca gcagcggatg gacagctggt	780
gccgccgctt actatgtggg ctacctgcag cctagaacct tctgtctgaa gtacaacgag	840
aacggcacca tcaccgacgc cgtggattgt gctctggatc ctctgagcga gacaaagtgc	900
accctgaagt ccttcaccgt ggaaaagggc atctaccaga ccagcaactt ccgggtgcag	960
cccaccgaat ccatcgtgcg gttccccaat atcaccaatc tgtgcccctt cggcgaggtg	1020
ttcaatgcca ccagattgcg ctctgtgtac gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc	1080
gtggccgact actccgtgct gtacaactcc gccagcttca gcacattcaa gtgctacggc	1140
gtgtccccta ccaagctgaa cgacctgtgc ttcacaaacg tgtacgccga cagcttcgtg	1200
atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc cctggacaga caggcaagat cggcgactac	1260
aactacaagc tgcccagca cttcaccggc tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg	1320
gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac ctgtaccggc tgttcgggaa gtccaatctg	1380
aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac	1440
ggcgtggaag gcttcaactg ctacttccca ctgcagtcct acggctttca gcccacaaat	1500
ggcgtgggct atcagcccta cagagtgggt gtgctgagct tcgaactgct gcatgccctt	1560
gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc aatctcgtga agaacaaatg cgtgaacttc	1620
aacttcaacg gctgaccgg caccggcgtg ctgacagaga gcaacaagaa gtctctgcca	1680
ttccagcagt ttggccggga tatcgccgat accacagacg ccgttagaga tccccagaca	1740
ctggaaatcc tggacatcac ccttgcagc ttggcgggag tgtctgtgat caccctggc	1800
accaacacca gcaatcaggt ggcagtgtg taccaggacg tgaactgtac cgaagtgcc	1860
gtggccattc acgccgatca gctgacacct acatggcggg tgtactccac cggcagcaat	1920
gtgtttcaga ccagagccgg ctgtctgac ggagccgagc acgtgaacaa tagctacgag	1980
tgcgacatcc ccatcggcgc tggcatctgt gccagctacc agacacagac aaacagcccc	2040
ggtggcagcg gctctgtggc cagccagagc atcattgcct acacaatgtc tctgggcgcc	2100
gagaacacgc tggcctactc caacaactct atcgtatcc ccaccaactt caccatcagc	2160
gtgaccacag agatcctgcc tgtgtccatg accaagacca gcgtggactg caccatgtac	2220
atctgcggcg attccaccga gtgtccaac ctgctgtgc agtacggcag cttctgcacc	2280

cagctgaata gagccctgac agggatcgcc gtggaacagg acaagaacac ccaagaggtg 2340
 ttcgccaag tgaagcagat ctacaagacc cctcctatca aggacttcgg cggtttcaat 2400
 ttcagccaga ttctgccga tcttagcaag ccagcaagc ggagcttcat cgaggacctg 2460
 ctgttcaaca aagtgcact ggccgacgcc ggcttcatca agcagtatgg cgattgtctg 2520
 ggcgacattg ccgccaggga tctgatttgc gccagaagt ttaacggact gacagtgtg 2580
 cctcctctgc tgaccgatga gatgatcgcc cagtacacat ctgccctgct ggccggcaca 2640
 atcacaagcg gctggacatt tggagctggc gccgctctgc agatcccctt tgctatgcag 2700

atggcctacc ggttcaacgg catcgagtg acccagaatg tgctgtacga gaaccagaag 2760
 ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc ggcaagatcc aggacagcct gagcagcaca 2820
 gcaagcgccc tgggaaagct gcaggacgtg gtcaaccaga atgccaggc actgaacacc 2880
 ctggtcaagc agctgtcctc caacttcggc gccatcagct ctgtgtctgaa cgatatcctg 2940
 agcagactgg acaaggtgga agccgaggtg cagatcgaca gactgacac cggaaggctg 3000
 cagtccctgc agacctagt taccagcag ctgatcagag ccgccgagat tagagcctct 3060
 gccaatctgg ccgccaccaa gatgtctgag tgtgtgtggt gccagagcaa gagagtggac 3120

ttttcggca agggctacca cctgatgagc ttccctcagt ctgccctca cggcgtggtg 3180
 tttctgcacg tgacatacgt gcccgctcaa gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc 3240
 tgccacgacg gcaaagccca ctttctaga gaaggcgtgt tcgtgtccaa cggcacccat 3300
 tggttcgtga ccagcggaa cttctacgag cccagatca tcaccaccga caacaccttc 3360
 gtgtctggca actgcgacgt cgtgatcggc attgtgaaca ataccgtgta cgacctctg 3420
 cagcccagc tggacagctt caaagaggaa ctggataagt actttaagaa ccacacaagc 3480
 cccgacgtgg acctgggcga tatcagcgga atcaatgcca gcgtcgtgaa catccagaaa 3540

gagatcgacc ggetgaacga ggtggccaag aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa 3600
 gaactgggga agtacgagca gtacatcaag tggccctggt acatctggct gggtttatc 3660
 gccggactga ttgcatcgt gatgttcaca atcatgctgt gttgcatgac cagctgctgt 3720
 agctgcctga agggctgttg tagctgtggc agctgctgca agttcgacga ggacgattct 3780
 gagccctgct tgaaggcgct gaaactgcac tacaca 3816

<210> 104
 <211> 3729
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 104

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gtccacagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctgggt gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgg	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacggac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtgc cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcttgaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttgccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740

atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtg tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagtctac agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gattgctcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcg caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggt gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctac agcccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tctgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600

ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatggta caatcatgct gtgttgcacg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagtgcac	3720
gaggacgat	3729
<210> 105	
<211> 3573	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 105	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gtctctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccctgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggc atcaaagtgt gcgagttcca gtctctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cggtgtgata gcagcgcaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcagg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctgggt gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcga	720
tggacagctg gtgccccgc ttactatgtg ggtacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tetgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactcgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atgcccgact acaactaaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcgg	1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
accccttgta acggcgtgga aggccttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tggctgtgag cttcgaactg 1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980
acaaacagcc ccgtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgtat cccaccaac 2100

ttcacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160
tgcacatgt acatctcgcg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc 2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280
acccaagagg tttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc 2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat 2460
ggcgattgtc tggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga 2520

ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgccctg 2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgctct gcagatcccc 2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac 2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg 2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaaggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940

accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc 3060
aagagagtgg acttttggcg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgcccc 3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc 3180

gctccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
aacggcacc accgtgtcgt gaccacgcgg aactttctacg agccccagat catcaccacc 3300
gacaacacct tctgtgtcgtg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360

tacgaccctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaattctgaa cgagagcctg 3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cag 3573

<210> 106
<211> 3904
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 106

tctgtgtttc tgggtcgtgt gcctctggtg tccagccagt gtgtgaacct gaccaccaga 60
acacagctgc ctccagccta caccaacagc ttaccagag gcgtgtacta ccccgacaag 120

gtgttcagat ccagcgtgct gcaactctacc caggacctgt tctgccttt cttcagcaac 180
gtgacctggt tccagccat ccacgtgtcc ggccaacatg gcaccaagag attcgacaac 240
cccgtgctgc ccttcaacga cgggggtgtac ttgccagca ccgagaagtc caacatcatc 300
agagcgtgga tcttcggcac cacactggac agcaagacc agagcctgct gatcgtgaac 360
aacgccacca acgtggtcat caaagtgtgc gagttccagt tctgcaacga ccccttcctg 420
ggcgtctact accacaagaa caacaagagc tggatggaaa gcgagttccg ggtgtacagc 480
agcgccaaca actgcacctt cgagtacgtg tcccagcctt tctgatgga cctggaaggc 540

aagcagggca acttcaagaa cctgcgcgag ttcgtgttca agaacatcga cggtacttc 600
aagatctaca gcaagcacac cctatcaac ctgctgcggg atctgcctca gggcttctct 660
gctctggaac cctggtgga tctgcccac ggcatcaaca tcacccggtt tcagacactg 720
ctggccctgc acagaagcta cctgacacct ggcatagca gcagcggatg gacagctggt 780
gccgccgctt actatgtggg ctacctgcag cctagaacct tctgctgaa gtacaacgag 840
aacggcacca tcaccgacgc cgtggattgt gctctggatc ctctgagcga gacaaagtgc 900
accctgaagt ccttcacctt ggaaaagggc atctaccaga ccagcaactt ccgggtgcag 960

cccaccgaat ccacgtgctg gttccccaat atcaccaatc tgtgccctt cggcgaggtg 1020
ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc 1080

gtggccgact aciccgtgct gtacaactcc gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc	1140
gtgtccccta ccaagctgaa cgacctgtgc ttacaaaacg tgtacgccga cagcttcgtg	1200
atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc cctggacaga caggcaagat cgccgactac	1260
aactacaagc tgcccagca cttcaccggc tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg	1320
gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac ctgtaccggc tgttccgga gtccaatctg	1380
aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac	1440
ggcgtggaag gcttcaactg ctacttccca ctgcagtcct acggctttca gcccacaaat	1500
ggcgtgggct atcagcccta cagagtgtg gtgctgagct tcgaactgct gcatgccct	1560
gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc aatctctga agaacaaatg cgtgaacttc	1620
aacttcaacg gcctgaccgg caccggcgtg ctgacagaga gcaacaagaa gttcctgcca	1680
ttccagcagt ttggccggga tatcgccgat accacagacg ccgttagaga tccccagaca	1740
ctggaaatcc tggacatcac cccttgacg ttcggcggag tgtctgtgat caccctggc	1800
accaacacca gcaatcaggt ggcagtgtg taccaggacg tgaactgtac cgaagtgcc	1860
gtggccattc acgccgatc gctgacacct acatggcggg tgtactccac cggcagcaat	1920
gtgtttcaga ccagagccgg ctgtctgatc ggagccgagc acgtgaacaa tagctacgag	1980
tgcgacatcc ccatcggcgc tggcatctgt gccagctacc agacacagac aaacagcccc	2040
ggtggcagcg gctctgtggc cagccagagc atcattgcct acacaatgtc tctgggcgcc	2100
gagaacagcg tggcctactc caacaactct atcgctatcc ccaccaactt caccatcagc	2160
gtgaccacag agatcctgcc tgtgtccatg accaagacca gcgtggactg caccatgtac	2220
atctgcggcg attccaccga gtgtctcaac ctgctgtctg agtacggcag cttctgcacc	2280
cagctgaata gagccctgac agggatcgcc gtggaacagg acaagaacac ccaagaggtg	2340
ttcgcccaag tgaagcagat ctacaagacc cctctatca aggacttcgg cggcttcaat	2400
ttcagccaga ttctgcccga tcttagcaag ccagcaagc ggagcttcat cgaggacctg	2460
ctgttcaaca aagtgcact ggccgacgcc ggcttcatca agcagtatgg cgattgtctg	2520
ggcgacattg ccgccaggga tctgatttgc gccagaagt ttaacggact gacagtgtctg	2580
cctcctctgc tgaccgatga gatgatcgcc cagtacacat ctgcctgct ggccggcaca	2640
atcacaagcg gctggacatt tggagctggc gccgtctctg agatccctt tgctatgcag	2700
atggcctacc ggttcaacgg catcgagtg acccagaatg tgctgtacga gaaccagaag	2760
ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc ggcaagatcc aggacagcct gagcagcaca	2820
gcaagcgccc tgggaaagct gcaggacgtg gtcaaccaga atgccaggc actgaacacc	2880
ctggtcaagc agctgtcctc caacttcggc gccatcagct ctgtgctgaa cgatatcctg	2940

agcagactgg acaaggtgga agccgagggtg cagatcgaca gactgacac cggaaggctg	3000
cagtccttcg agacctacgt taccagcag ctgatcagag ccgccgagat tagagcctct	3060
gccaatctgg ccgccaccaa gatgtctgag tgtgtgctgg gccagagcaa gagagtggac	3120
ttttgcggca agggctacca cctgatgagc ttccctcagt ctgccctca cggcgtgggtg	3180
tttctgcacg tgacatacgt gcccgtcaa gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc	3240
tgccacgacg gcaaagccca ctttcctaga gaaggcgtgt tcgtgtccaa cggcacccat	3300
tggttcgtga ccagcggaa cttctacgag cccagatca tcaccaccga caacaccttc	3360
gtgtctggca actgcgacgt cgtgatcggc attgtgaaca ataccgtgta cgacctctg	3420
cagcccagc tggacagctt caaagaggaa ctggataagt actttaagaa ccacacaagc	3480
cccagactgg acctgggcga tatcagcggg atcaatgccg gcgtcgtgaa catccagaaa	3540
gagatcgacc ggctgaacga ggtggccaag aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa	3600
gaactgggga agtacgagca gtacatcaag tggccctggg acatctggct gggtttatc	3660
gccggactga ttgccatcgt gatggtcaca atcatgctgt gttgcatgac cagctgctgt	3720
agctgcctga agggctgttg tagctgtggc agctgctgca agttcgacga ggacattct	3780
gagccctgac tgaaggcggt gaaactgcac tacacaggca gcggcggcta tatccctgaa	3840
gtccttagag atggccaggc ctacgtgcgg aaagatggcg aatgggtcct gctgagcacc	3900
ttcc	3904
<210> 107	
<211> 3817	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 107	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccctgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccctgctt gcccttcaac gacgggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggtg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtgggt atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacctcttc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtagc tgtcccagcc ttctctgatg	480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
cagggcttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720

tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200
atgccgact acaactacaa gctgcccga cacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
accccttgta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440
cagcccaaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg 1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgctgaaact tcaacttcaa cggcctgacc ggacccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
aagttctcgc cattccagca gtttgcccg gatctgccg ataccacaga cgccgttaga 1680
gatccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740
atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860
accggcagca atgtgttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980

acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac 2100
ttcacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc 2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280
acccaagagg tgttcgcca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340

ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400

atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat 2460

ggcgattgtc tggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gttaaacgga 2520

ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtagac atctgccctg 2580

ctggccggca caatcacaa cggtgggaca ttgggagctg gcgccgtct gcagatcccc 2640

tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac 2700

gagaaccaga agctgatcg caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760

ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag 2820

gcactgaaca ccctggtaaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg 2880

aacgatatcc tgagcagact ggacaagggt gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940

accggaaggc tgcagtcct cgagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000

attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgtg gggccagagc 3060

aagagagtgg acttttgagg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct 3120

cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacc 3180

gtccagcca tctgccaga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240

aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agcccagat catcaccacc 3300

gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360

tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaaggagg aactggataa gtactttaag 3420

aaccacaaa gcccgcagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480

aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540

atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600

ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcag 3660

accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720

gaggacgatg gcagcgcggt ctatatccct gaagctccta gagatggcca ggcctacgtg 3780

cggaaagatg gcgaatgggt cctgtgagc accttc 3817

<210> 108

<211> 3661

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 108

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcat atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gtccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtccagcc tttcctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgg	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacggac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtgc cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggaccggcg tgcgtacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttgccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800

accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagetacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctggcgc ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agctttctga ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgcc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaaggct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgcccag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgagg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttcaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctac agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tcgagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540

atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagggcagcg gcggctatat ccctgaagct	3600
cctagagatg gccaggccta cgtgcggaaa gatggcgaat gggtcctgct gaggaccttc	3660
c	3661
<210> 109	
<211> 3768	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 109	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca accccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gtctctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgcaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctgggt gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggc gatag cagcagcga	720
tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggtacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt caggaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atgccgact acaactacaa gctgcccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcttgaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccgcgacg	1380

accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgcigacaga gagcaacaag	1620
aagttctcgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtcg tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat ccccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgcgtttcaa caaagtgaac ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgctctctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggaccctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgagg caagggtac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct	3120

cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttccaccacc 3180
gctccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
aacggcacc c attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300
gacaacacct tctgtcttgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
tacgaccctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540

atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600
ctgggcttta tgcccggact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg 3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720
gaggacgatt ctgagccctg gctgaagggc gtgaaactgc actacaca 3768

<210> 110
<211> 3729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 110

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
taccgcgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120

ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240
tccaacatca tcagaggtcg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300
ctgatcgtga acaacgccac caactgtgtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg 480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540

gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720
tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggtacactgc agcctagaac ctctctgctg 780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcactacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatacacia tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgccccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgcgtacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cggcgttaga	1680
gataccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtg tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat ccccaacaac	2100
ttccacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctggcg cgattccacc gactgtcca acctgtctgt gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgcccc agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640

tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgacccagaa tgtgctgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagtgc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccctgggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgac	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgctg caagggttac cacctgatga gtttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aactttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tctgtgtctg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600
ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcag	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac	3720
gaggacgat	3729
<210> 111	
<211> 3573	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 111	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420

cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480

 gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
 gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
 cagggcttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660
 tttcagacac tgcctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcggg 720
 tggacagctg gtgccgcgcg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780
 aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
 gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900

 ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc 960
 ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020
 atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080
 aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140
 gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200
 atgcgcgact acaactacaa gctgcccgcg gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260
 agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320

 aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
 accccttgta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440
 cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg 1500
 ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560
 tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
 aagttctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680
 gatccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

 atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
 accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860
 accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920
 aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980
 acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040
 tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaaac 2100
 ttcacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160

tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gattgctcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agctttctgca cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccttggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgcccagaa gttaaaggga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccctggtaaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggaccctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgtg gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgttttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tctgtgtctg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cag	3573
<210> 112	
<211> 3856	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 112	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120

ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca accccgtgct gcccttcaac gacgggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggtcg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tggcgctcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggcttct ctgctctgga acccctggig gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg tgccgcgcg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacgcg gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atgcgcgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccgcgacg	1380
acccttgta acggcggtgga aggccttcaac tgetacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gateccccaga cactggaaat cctggacatc accccttga gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgct tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860

accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaaac	2100
ttccacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgctcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgcccccagg gatctgattt gcgcccagaa gttaaaggga	2520
ctgacagtgc tgctctctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca cctgggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggaccctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttcaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgaccctc tgagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600
ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac	3720

gaggacgatt ctgagcccggt gctgaagggc gtgaaactgc actacacagg cagcggcggc 3780

tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc 3840

ctgctgagca ccttcc 3856

<210> 113

<211> 3817

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60

taccgcgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gtctctgcct 120

ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180

agattcgaca acccctgtct gcccttcaac gacgggggtgt actttgccag caccgagaag 240

tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gtctctgcaac 360

gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420

cggggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540

gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggcttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660

tttcagacac tgcctggcct gcacagaagc tacctgacac ctggcgtatg cagcagcggg 720

tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggtacctgc agcctagaac ctctctgctg 780

aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840

gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc 960

ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactcgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atcgccgact acaactacaa gctgccccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260

agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
accccttgta acggcgtgga aggccttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg 1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgtat cccaccaac 2100

ttcacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160
tgcacatgt acatctcgcg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc 2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280
acccaagagg tttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc 2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat 2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga 2520

ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgccctg 2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgctct gcagatcccc 2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac 2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgcatcag ctctgtgctg 2880
aacgatatcc tgagcagact ggaccctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940

accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc 3060
aagagagtgg acttttgagg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgcccc 3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttcaccacc 3180

gtccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc accgtgttctg gaccacgcgg aactttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tctgtgtctgg caactgacgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgaccctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactctgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600
ctgggcttta tgcgccgact gattgccatc gtgatggtea caatcatgct gtgttgcatg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac	3720
gaggacgatg gcagcggcgg ctatatccct gaagctccta gagatggcca ggcctacgtg	3780
cggaagatg gcgaatgggt cctgctgagc accttcc	3817
<210> 114	
<211> 3661	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 114	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccctgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagagcgtg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctgggt gatctgcca tcggcatcaa catcaccggg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgcgcg ttactatgtg ggtacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840

gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctag gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccga cacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagccacaaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctctg gaagaacaaa	1560
tgctggaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttctcgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgtat ccccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgtgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgcca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctt gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700

gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820

gcactgaaca ccttggtaaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg 2880
aacgatatcc tgagcagact ggaccttcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccacgc agctgatcag agccgccgag 3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc 3060
aagagagtgg acttttcggg caagggttac cacctgatga gcttcctca gtctgccctt 3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc 3180
gtccagcca tctgccaga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240

aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtctgtatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
tacgacctc tgagcccgga gctggacagc ttcaaaggagg aactggataa gtactttaag 3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgtaa cgagagcctg 3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagggcagcg gcggctatat cctgaagct 3600
cctagagatg gccaggccta cgtgcggaaa gatggcgaat gggtcctgct gagcaccttc 3660

c 3661

<210> 115
<211> 3768
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
taccgcgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180
agattcgaca acccctgtct gcccttcaac gacgggggtgt actttgccag caccgagaag 240
tccaacatca tcagaggtcg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360
gacctcttc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
cagggcttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720

tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200
atgccgact acaactacaa gctgcccga cacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg 1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
accccttgta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440
cagcccaaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg 1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgctgaaact tcaacttcaa cggcctgacc ggacccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
aagttctcgc cattccagca gtttgcccg gatctgccg ataccacaga cgccgttaga 1680
gatccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740
atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860
accggcagca atgtgttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980

acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgtat cccaccaac 2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160
tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc 2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280
acccaagagg tgttcgcca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340

ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400

atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat 2460

ggcgattgtc tggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgccagaa gttaaaggga 2520

ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtagac atctgcctg 2580

ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc 2640

tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac 2700

gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760

ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820

gcactgaaca ccctggtaaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg 2880

aacgatatcc tgagcagact ggaccctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940

accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000

attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgtg gggccagagc 3060

aagagagtgg acttttgagg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct 3120

cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacacc 3180

gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240

aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agcccagat catcaccacc 3300

gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360

tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagg aactggataa gtactttaag 3420

aaccacaaa gcccagcgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480

aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540

atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600

ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcag 3660

accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720

gaggacgatt ctgagccgt gctgaagggc gtgaaactgc actacaca 3768

<210> 116

<211> 3729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60

taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gtccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gtcttgcaac	360
gacccttcc tggcgctcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
acccttcta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860

accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc cgggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctcggg cgattccacc gagtgctcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccctggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttcggg caagggtac cactgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc	3180
gtccagcca tctgccaga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactcgcac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600

ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatggtca caatcatgct gtgttgcacg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagtgcac	3720
gaggacgat	3729
<210> 117	
<211> 3573	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 117	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcaactta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccctgtct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggtg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gtcttgcac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgcaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcagg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcga	720
tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggtacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atgccgact acaactacaa gctgcccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcttgaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccgcgac	1380

accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgcigacaga gagcaacaag	1620
aagttctcgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtcg tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgcgtttcaa caaagtga ca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgctctctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggaccctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgagg caagggtac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct	3120

cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttccaccacc 3180
gctccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
aacggcacc c attggttcgt gaccagcgg aactttctacg agccccagat catcaccacc 3300
gacaacacct tctgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
tacgaccctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaattctgaa cgagagcctg 3540

atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cag 3573

<210> 118
<211> 3856
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 118

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
taccgcgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120
ttcttcgaca acgtgacctg gtccacagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgcga caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg 480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac accctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
cagggttct ctgctctgga accctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgg 720

tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctctctgtg 780
aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900
ttccgggtgc agccccagca atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260

agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcggggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380

accccttgta acggcgtgga aggccttcaac tgcctacttc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tggctgtgag cttcgaactg 1500

ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620

aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaatc cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtcg tgtaccagga cgtgaactgt 1800

accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860

accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920

aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980

acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040

tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat ccccaacaac 2100

ttccaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160

tgccaccatgt acatctcggg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc 2220

agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280

acccaagagg tgttcgccc agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340

ggcggttca atttcagcca gattctgcc gatcctagca agccagcaa gcggagcttc 2400

atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat 2460

ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gttaacgga 2520

ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgcctg 2580

ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc 2640

tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac 2700

gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760

ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag 2820

gcactgaaca ccctgggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgac	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccacgc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct ggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttcaccacc	3180
gtccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tctgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgaccctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaacttgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600
ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatgtca caatcatgct gtgttgcatg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac	3720
gaggacgatt ctgagccgt gctgaaggc gtgaaactgc actacacagg cagcgcggc	3780
tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc	3840
ctgctgagca cttcc	3856
<210> 119	
<211> 3817	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 119	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatctga acaacgccac caactgtgtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tggcgctcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtccagcc tttcctgatg	480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540

gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660

tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720

tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780

aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840

gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960

ttcggcgagg tgitcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atgcccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260

agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380

accccttgta acggcgtgga aggtttcaac tgetacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg 1500

ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620

aagttctcgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800

accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860

accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920

aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980

acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040

tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat ccccaccaac 2100

ttcacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160

tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgcacca acctgctgct gcagtacggc 2220

agctttctgca cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280
 acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340
 ggcggttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400
 atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat 2460
 ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga 2520
 ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg 2580
 ctggccggca caatcacaag cggtctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc 2640

 ttgtctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac 2700
 gagaaccaga agctgatcg caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760
 ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820
 gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg 2880
 aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940
 accggaaggc tgcagtcct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
 attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc 3060

 aagagagtgg acttttgcg caagggtac cacctgatga gcttcctca gtctgccct 3120
 cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc 3180
 gctccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
 aacggcacc attggttctg gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300
 gacaacacct tctgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
 tacgaccctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
 aaccacaaa gccccgact ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480

 aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaattctgaa cgagagcctg 3540
 atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600
 ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg 3660
 accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720
 gaggacgatg gcagcgcggt ctatatcct gaagctccta gagatggcca ggcctacgtg 3780
 cggaaagatg gcgaatgggt cctgtgagc accttcc 3817

 <210> 120
 <211> 3661
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcggtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gtccctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gtccacagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgctt gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gaccccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttctt ctgctctgga acccctgggt gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgcctggcct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctccctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccac gccgtggatt gtgctctgga tctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcacttacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tggtcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgcg gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg	1320
aagtccaate tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
acccttcta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggacccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttctcgc cattccagca gtttggccgg gatatgcgag ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740

atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtctcca acctgtctgt gcagtacggc	2220
agctttctgca cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggaacttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttgagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcg caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgcatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggtac cactgatga gcttcctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttcta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc atttggtctg gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagggcagcg gcggctatat ccctgaagct	3600

cctagagatg gccaggccta cgtgcggaat gatggcgaat gggtcctgct gagcaccttc 3660
c 3661

<210> 121
<211> 3819
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct
<400> 121

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggctgtt actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac ctctgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgctg gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca 720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780
gggtccgcgg ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900
tgcacctga agtccttac cgtggaaaag ggcattacc agaccagcaa cttccgggtg 960
cagccaccg aatccatgt gcggttccc aatatacca atctgtgcc cttcggcgag 1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtgtac 1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettcaaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggtttcaa ctgtacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatecccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tctgaccga tgagatgatc gccagtaga catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gggctggac atttggagct ggcgccgctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg cctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcgcatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

tctcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgaccct 3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagtcca cgaggacgat 3780

tctgagcccg tgctgaaggc cgtgaaactg cactacaca 3819

<210> 122
<211> 3780
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 122

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttctctcagc 180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgcccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaactggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420
ctgggcgtct actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca 720

ctgttgcccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780
ggtgccgcgg cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840
gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccctcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtctac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcgggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
ctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggccg ggatatcgcc gataccacag acgcccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcctggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcacccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgcgga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctcta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgcagaccga tgagatgat gccagtaga catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttggagct ggcgcgctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaattgcca ggcactgaac 2880

accttgggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcgcatca gctctgtgtc gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgtccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccacgag gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

tctgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtlacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660

atcgccggac tgattgcat cgtgatgttc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720

tgtagctgcc tgaagggtgt ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780

<210> 123

<211> 3624

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

atgttcgtgt ttctggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttctgtcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccagc catccactg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

aaccccgctg tgcctttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaactgggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420

ctgggcgtct actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttcctgat ggacctggaa 540
 ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
 ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

 tctgctctgg aacccctggg ggatctgccc atcgccatca acatcacccg gtttcagaca 720
 ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780
 ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac 840
 gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900
 tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
 cageccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag 1020
 gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

 tgcgtggccc actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140
 ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
 gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcggcgac 1260
 tacaactaca agtgcccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320
 ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380
 ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt 1440
 aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcageccaca 1500

 aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560
 cctgccacag tgtcgggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac 1620
 ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagtictg 1680
 ccattccagc agtttgccc ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740
 aactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800
 ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860
 cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc 1920

 aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac 1980
 gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040
 cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatattg cctacacaat gtctctgggc 2100
 gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160
 agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220
 tacatctcgc gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gigtgcgcc aagtgaagca gatctacaag acccttccta tcaaggactt cggcggttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgcag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagt	2580
ctgcctctc tgetgaccga tgagatgac gccagtaga catctgcct gctggccggc	2640
acaatcaca gcggctggac atttgagct ggccgcgtc tgcagatccc ctttgctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgt gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaate tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tggccagag caagagagt	3120
gacttttgcg gaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgccc tcacggcgtg	3180
ggtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgaccagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgca cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctgg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcag	3624
<210> 124	
<211> 2043	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 124	
atgttcgtgt ttctggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgatg tgcctttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgcccgcg ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggcgg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtact caccggcagc	1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaatagc	2040
cct	2043
<210> 125	
<211> 633	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 125	
atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa catcaccaat	60
ctgtgcccc tggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcttggaac	120
cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	180
agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccc accaagctga acgacctgtg cttcacaac	240
gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag	300
acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccagc acttcaccgg ctgtgtgatt	360
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtggcgaggca actacaatta cctgtaccgg	420
ctgttcggga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	480
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc	540
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	600
ttcgaactgc tgcattcccc tgccacagtg tgc	633
<210> 126	
<211> 3907	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 126	
atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc	180
aacgtgacct ggttcacgc catccactg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggt tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaactgggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aaccctgggt ggatctgccc atcggcacat acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgccgcgg ctiactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgtctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggcgg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccaactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcctggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcacccct 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtact caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

acccagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gcccagtaca catctgccct gctggccggc 2640

acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttgcctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga tgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaattgcca ggcaactgaac 2880

accctggta agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccca caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggtta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga attcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgacccagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

tctgtgtctg gcaactgcga cgtctgtatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660

atcgccggac tgattgccat cgtgatggc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720

tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggccagctgt gcaagttcga cgaggacgat 3780

tctgagcccc tctgaagggt cgtgaaactg cactacacag gcagcggcgg ctatatccct 3840

gaagctccta gagatggcca ggcctacgtg cggaaagatg gcgaatgggt cctgctgagc 3900

accttcc 3907

<210> 127

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 127

atgttcgtgt ttctgggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa c 51

<210> 128

<

211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 128

atgttcgtgt ttctgggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa c 51

<210> 129

<211> 2134

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

atgttcgtgt ttctgggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttctctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

aaccccgctgc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga ccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagtcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gatttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacccctggg ggatctgccc atcggcacat acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
gggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacgca cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcattctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcgggtcccc aatcacca atctgtgccc cttcgcgag	1020
gltttcaatg ccaccagatt cgccctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccc actactccgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtctac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcctcaca acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagtctctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagt	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggtgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtccagct accagacaca gacaaatagc	2040
cctgggtggca gcggcggcta tatccctgaa gctcctagag atggccagc ctacgtcgg	2100
aaagatggcg aatgggtcct gctgagcacc ttcc	2134
<210> 130	
<211> 724	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 130	

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa catcaccaat	60
ctgtgcccc tggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcttgaac	120
cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	180
agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	240
gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggagattgc ccctggacag	300
acaggcaaga tgcgcgacta caactacaag ctgcccgcag acttcaccgg ctgtgtgatt	360
gccttgaaca gcaacaacct ggactccaaa gtgcggcgga actacaatta cctgtaccgg	420
ctgttcggga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	480
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc	540
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	600
ttcgaactgc tgcattcccc tgcacagtgc tgcgggtggc gccggcgcta tatccctgaa	660
gctcctagag atggccagcg ctacgtgcgg aaagatggcg aatgggtcct gctgagcacc	720
ttcc	724
<210> 131	
<211> 3867	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 131	
atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cttcgtgttt	60
ctgggtgtgc tgcctctggt gtccagccag tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg	120
cctccagcct acaccaacag ctttaccaga ggctgttact accccgacaa ggtgttcaga	180
tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg ttctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg	240
ttccacgcca tccagctgtc cggcaccaat ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg	300
cccttcaacg acgggggtgta ctttgccagc accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg	360
atcttcggca ccacactgga cagcaagacc cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc	420
aacgtgtgta tcaaagtgtg cgagtccag ttctgcaacg accccttcct gggtgtctac	480
taccacaaga acaacaagag ctggatggaa agcgagtcc ggggttacag cagcgccaac	540
aactgcacct tcgagtacgt gtccagcct ttctgatgg acctggaagg caagcagggc	600
aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc aagaacatcg acggtactt caagatctac	660
agcaagcaca ccctatcaa cctcgtgcgg gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa	720

cccctggtgg atctgccat cggcataaac atcacccggt ttcagacact gctggccctg 780
 cacagaagct acctgacacc tggcgatagc agcagcggat ggacagctgg tgccgccgt 840
 tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc ttctgtctga agtacaacga gaacggcacc 900

 atcacccgacg ccgtggattg tgctctggat cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag 960
 tccttcaccg tggaagagg catctaccag accagcaact tccgggtgca gccaccgaa 1020
 tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat ctgtgccct tggcgaggt gttcaatgcc 1080
 accagattcg cctctgtgta cgctggaac cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac 1140
 tactccgtgc tgtacaact cgccagcttc agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct 1200
 accaagctga acgacctgtg cttcacaac gtgtacccg acagcttcgt gatccgggga 1260
 gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag acaggcaaga tcgccgacta caactacaag 1320

 ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa 1380
 gtccggcgga actacaatta cctgtaccgg ctgttcgga agtccaatct gaagcccttc 1440
 gagcgggaca tctccaccga gatctatcag gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa 1500
 ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc tacggcttcc agcccacaaa tggcgtgggc 1560
 tatcagccct acagagtgtt ggtgtgagc ttggaactgc tgcatgcccc tgccacagt 1620
 tgcggcccta agaaaagcac caatctctg aagaacaaat gcgtgaactt caacttaac 1680
 ggctgaccg gcaccggcgt gctgacagag agcaacaaga agttcctgcc attccagcag 1740

 tttggccggg atatcgcca taccacagac gccgttagag atccccagac actggaatc 1800
 ctggacatca ccccttgag cttcggcgga gtgtctgtga tcacccctgg caccaacacc 1860
 agcaatcagg tggcagtgt gtaccaggac gtgaactgta ccgaagtgc cgtggccatt 1920
 caccgccatc agctgacacc tacatggcgg gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag 1980
 accagagccg gctgtctgat cggagccgag cagtgaaaca atagctacga gtgcgacatc 2040
 cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac cagacacaga caaacagccc cgggtggcagc 2100
 ggctctgtgg ccagccagag catcattgcc tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc 2160

 gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca 2220
 gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc agcgtggact gcaccatgta catctgcggc 2280
 gattccaccg agtgctccaa cctgtctgtg cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat 2340
 agagccctga cagggatcgc cgtggaacag gacaagaaca ccaagaggt gttcgccaa 2400
 gtgaagcaga tctacaagac cctcctatc aaggacttcg gcggcttcaa tttcagccag 2460
 attctgccc atcctagcaa gccagcaag cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac 2520

aaagtgcacac tggccgacgc cggttcatc aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt 2580

gccgccaggg atctgatttg cgcccagaag tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg 2640

ctgaccgatg agatgatcgc ccagtaacac tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc 2700

ggctggacat ttggagctgg cgccgctctg cagatccctt ttgctatgca gatggcctac 2760

cggttcaacg gcatcgaggt gaccagaat gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc 2820

aaccagtcca acagcgccat cggcaagatc caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc 2880

ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag aatgccagg cactgaacac cctggtaag 2940

cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc tctgtgtga acgatatcct gagcagactg 3000

gacaagggtg aagccgaggt gcagatcgac agactgatca ccggaaggct gcagtcctg 3060

cagacctacg ttaccagca gctgatcaga gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg 3120

gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg gccagagca agagagtgga cttttcgggc 3180

aagggctacc acctgatgag cttccctcag tctgccctc acggcgtggt gtttctgcac 3240

gtgacatacg tgcccgctca agagaagaat ttaccaccg ctccagccat ctgccacgac 3300

ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg ttctgtgtca acggcaccca ttggttcgtg 3360

accagcgga acttctacga gcccagatc atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc 3420

aactgcgacg tctgatcgg cattgtgaac aataccgtgt acgacctct gcagcccag 3480

ctggacagct tcaaagagga actggataag tactttaaga accacacaag ccccgacgtg 3540

gacctgggagc ataccagcg aatcaatgcc agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac 3600

cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac gagagcctga tcgacctgca agaactgggg 3660

aagtacgagc agtacatcaa gtggccctgg tacatctggc tgggctttat cgccggactg 3720

attgccatcg tgatggtcac aatcatgctg tgttgcata ccagctgctg tagctgcctg 3780

aagggtgtt gtagctgtgg cagctgctgc aagtctgacg aggacgattc tgagcccgctg 3840

ctgaagggagc tgaaactgca ctacaca 3867

<210> 132

<211> 3780

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgtagc tgcctttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcacatc acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgcccgcg cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtgaaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggcgg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtcggcccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtact caccggcagc	1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgggtggca gcggtctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctg tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgtctgtca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgcagaccga tgagatgat gcccagtaca catctgccct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttgcctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgaccacggg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt	3660

atcgccggac tgattgccat cgtgatggc acaatcatgc tgtgttgcat gaccagctgc 3720
 ttagctgcc tgaaggcctg tttagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
 <210> 133
 <211> 3624
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 133
 atgttcgtgt ttctggctgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
 agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
 aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttctgcc tttcttcagc 180
 aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
 aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
 atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
 aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420
 ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
 agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
 ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
 ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
 tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca 720
 ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780
 ggtgccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840
 gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgtctctg atcctctgag cgagacaaag 900
 tgcacctga agtccttcc cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
 cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcgcgag 1020
 gtgttaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
 tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140
 ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettcaaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
 gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260
 tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320
 ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380
 ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc agcccgagc cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcacccgc gtgctgacag agagcaacaa gaagtctctg	1680
ccattccagc agtttggccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tectggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccggtggca gcggtctgtg ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctcgc gcgattccac cgagtgctcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actgcccgc gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgccccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gcccagtaca catctgcct gctggccggc	2640
acaatcaciaa gcggctggac atttggagct ggccgcctc tgcagatccc ctttgcctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttcctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgaccacagc gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgagggtggc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcag 3624

<210> 134

<211> 3955

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 134

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa ctctgtgttt 60
ctgggtgtgc tgcctctggt gtccagccag tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg 120
cctccagcct acaccaacag ctttaccaga ggctgtact accccgacaa ggtgttcaga 180
tccagcgtgc tgactctac ccaggacctg ttctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg 240
ttccagcca tccacgtgtc cggcaccaat ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg 300

cccttcaacg acggggtgta ctttgccagc accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg 360
atcttcggca ccacactgga cagaagacc cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc 420
aacgtggtea tcaaagtgtg cgagtccag ttctgcaacg accccttcct gggcgtctac 480
taccacaaga acaacaagag ctggatggaa agcagattcc ggggttacag cagcgccaac 540
aactgcacct tcgagtactg gtcccagcct ttctgatgg acctggaagg caagcagggc 600
aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc aagaacatcg acggtactt caagatctac 660
agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa 720

cccttggtgg atctgccat cggcatcaac atcacccggt ttacagacct gctggccctg 780
cacagaagct acctgacacc tggcgatagc agcagcggat ggacagctgg tgccgcgct 840
tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc ttctgtctga agtacaacga gaacggcacc 900
atcacgcagc ccgtggattg tgctctggat cctctgagcg agacaaagt caccctgaag 960
tccttcaccg tggaaaagg catctaccag accagcaact tccgggtgca gccaccgaa 1020
tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat ctgtgccct tcggcgaggt gttcaatgcc 1080

accagattcg cctctgtgta cgcttggaac cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac 1140

tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct 1200

accaagctga acgacctgtg cttcacaac gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga 1260

gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag acaggcaaga tcgccgacta caactacaag 1320

ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa 1380

gtcggcggca actacaatta cctgtaccgg ctgttcggga agtccaatct gaagcccttc 1440

gagcgggaca tctccaccga gatctatcag gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa 1500

ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc tacggcttcc agcccacaaa tggcgtgggc 1560

tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg 1620

tgcggcccta agaaaagcac caatctctgt aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac 1680

ggcctgaccg gcaccggcgt gctgacagag agcaacaaga agttcctgcc attccagcag 1740

tttggccggg atatcgcca taccacagac gccgttagag atccccagac actggaaatc 1800

ctggacatca ccccttgtag ctccggcgga gtgtctgtga tcaccctgg caccaacacc 1860

agcaatcagg tggcagtgt gtaccaggac gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt 1920

cacgccgac agctgacacc tacatggcgg gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag 1980

accagagccg gctgtctgat cggagccgag cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc 2040

cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac cagacacaga caaacagccc cgggtggcagc 2100

ggctctgtgg ccagccagag catcattgcc tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc 2160

gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca 2220

gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc agcgtggact gcacatgta catctgcggc 2280

gattccaccg agtgctcaa cctgtctgtg cagtacggca gcttctgcac ccagtgaat 2340

agagccctga cagggatcgc cgtggaacag gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccaa 2400

gtgaagcaga tctacaagac ccctcctatc aaggacttcg gcggcttcaa tttcagccag 2460

attctgcccc atcctagcaa gccagcaag cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac 2520

aaagtgacac tggccgacgc cggcttcac aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt 2580

gccgccagg atctgatttg cgcccagaag tttaacggac tgacagtgt gcctcctctg 2640

ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc 2700

ggctggacat ttggagctgg cgccgtctg cagatccct ttgctatgca gatggcctac 2760

cggttcaacg gcatcggagt gaccagaat gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc 2820

aaccagtcca acagcgccat cggcaagatc caggacagcc ttagcagcac agcaagcgcc 2880
ctgggaaagc tgcaggagct ggtcaaccag aatgccagg cactgaacac cctggtcaag 2940
cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc tctgtgtga acgatatcct gagcagactg 3000
gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcgac agactgatca ccggaaggct gcagtcctg 3060
cagacctacg ttaccagca gctgatcaga gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg 3120
gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg ggccagagca agagagtga cttttcggc 3180
aagggtacc acctgatgag ctccctcag tctgccctc acggcgtggt gtttctgcac 3240

gtgacatacg tgccgctca agagaagaat ttcaccacg ctccagccat ctgccagac 3300
ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg 3360
accagcgga acttctacga gcccagatc atcaccacg acaacacctt cgtgtctggc 3420
aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac aataccgtgt acgacctct gcagcccag 3480
ctggacagct tcaaagagga actggataag tactttaaga accacacaag cccgacgtg 3540
gacctggcg atacagcgg aatcaatgcc agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac 3600
cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac gagagcctga tcgacctga agaactgggg 3660

aagtacgagc agtacatcaa gtggccctgg tacatctggc tgggctttat cgccggactg 3720
attgccatcg tgatggtcac aatcatgctg tgttgcata ccagctgctg tagctgcctg 3780
aagggtgtt gtagctgtgg cagctgctgc aagtctgacg aggacgattc tgagccctg 3840
ctgaaggcg tgaaactgca ctacacaggc agcggcggt atatccctga agctcctaga 3900
gatggccagg cctacgtcg gaaagatggc gaatgggtcc tgctgagcac ctcc 3955

<210> 135

<211> 3868

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgccctcagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc 180
aacgtgacct ggttcacgc catccacgtg tccggcacca atggcacca gagattcgac 240
aaccctgtgc tgcccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt cggggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac ctteagtagt gtgtcccagc ctttcctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgtcttgg aaccttgggt ggatctgccc atcgccatca acatcaccg gtttcagaca	720
ctgttggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgccgcgg ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtcttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggcgg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtgggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggcgg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagt	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtact caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgttggca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220
 tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctc tgcagtacgg cagcttctgc 2280
 acccagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340
 gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggcttc 2400
 aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460
 ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520
 ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agttaaagg actgacagtg 2580

 ctgcctctc tgctgaccga tgagatgac gccagtaga catctgccct gctggccggc 2640
 acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttctatg 2700
 cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag 2760
 aagctgatcg ccaaccagt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820
 acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaagccca ggcactgaac 2880
 accctggtca agcagctgtc ctccaactc ggcccatca gctctgtgt gaacgatatc 2940
 ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

 ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
 tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tggccagag caagagagtg 3120
 gacttttgcg gcaagggtca ccacctgat agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
 gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga attcaccac cgtccagcc 3240
 atctgccagc acggcaaagc ccactttct agagaaggcg tgttcgtgt caacggcacc 3300
 cattggttcg tgaccagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
 ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacaccct 3420

 ctgcagcccc agctggacag ctccaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480
 agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
 aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
 caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
 atcgccggac tgattgcat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
 tgtagctgcc tgaagggtg ttgtagctgt ggagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
 ggagcgcg gctatatccc tgaagctcct agagatggcc aggcctacgt gcggaaagat 3840

 ggcaatggg tcctgtgag caccttc 3868

<210> 136

<211> 3712

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgctg tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttecgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagtctgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct	780
ggtgccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccataccga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaaggt gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttcgg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtgta gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgttgcca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtgc actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tctgaccga tgagatgac gccagtcata catctgccct gctggccggc	2640
acaatcaca gcggctggac atttggagct ggccgcgctc tgcagatccc ctttgctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accttggta agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgtc gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttcctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgtccagcc	3240
atctgccagc acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
catttggttcg tgaccagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagggcagc ggcggtctata tccctgaagc tcctagagat 3660

ggccaggcct acgtgcggaa agatggcgaa tgggtcctgc tgagcacctt cc 3712

<210> 137

<211> 3819

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 137

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccagc catccactg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

aaccccgtagc tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420

ctgggcgtct actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcacat acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttcctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettccaaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagtctctg	1680
ccattccagc agtttggccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcttg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctcgc gcgattccac cgagtgtctc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgcc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tctgaccga tgagatgat gccagtaca catctgccct gctggccggc	2640
acaatcaca gcggctggac atttggagct ggccgcgctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggaccttc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
 gtgtttctgc acgtgacata cgtgccccgt caagagaaga atttcaccac cgtccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
 cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
 ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420
 ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480
 agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
 aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
 caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660

atcgccggac tgattgcat cgtgatggc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
 tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
 tctgagcccc tgctgaaggc cgtgaaactg cactacaca 3819

<210> 138
 <211> 3780
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 138

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
 agaacacagc tgccctcagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
 aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
 aaccccgctg tgcccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
 atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
 aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420
 ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
 agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
 ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
 tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcgcatca acatcaccg gtttcagaca 720
 ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780

ggtgccgcg ctiactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac 840
 gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag 900
 tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
 cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

 gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
 tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140
 ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
 gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccttgga agacaggcaa gatcgccgac 1260
 tacaactaca agtgccccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320
 ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380
 ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt 1440

 aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500
 aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560
 cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620
 ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680
 ccattccagc agtttggcgg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740
 aactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800
 ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

 cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc 1920
 aatgtgtttc agaccagagc cggtgtcttg atcgagaccg agcacgtgaa caatagctac 1980
 gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040
 cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcatig cctacacaat gtctctgggc 2100
 gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160
 agcgtgacca cagagatcct gctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220
 tacatctgcg gcgattccac cgagtgtccc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

 acccagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340
 gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccttcta tcaaggactt cggcggttc 2400
 aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460
 ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520
 ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580
 ctgcctctc tgctgaccga tgagatgatc gccagtaga catctgcct gctggccggc 2640

acaatcaciaa gcggctggac atttggagct ggccgctc tgcagatccc ctttctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcactgaac 2880

accctggta agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgcca gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccc caagatgtct gagtgtgtgc tgggcccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggcctt ggtacatctg gctgggcttt 3660

atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcat gaccagctgc 3720

tgtagctgcc tgaagggtg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780

<210> 139

<211> 3624

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 139

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttctgccc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcacca gagattcgac 240

aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt cggggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttcctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcacat acatcacccg gtttcagaca	720
ctgttgcccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgccgcgg cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgccctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettccaaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggtt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctg tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tgcagaccga tgagatgac gccagtaga catctgcct gctggccggc 2640

acaatcacia gcggctggac atttggagct ggccgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcactgaac 2880

accctggtea agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttaccac cgtccagcc 3240

atctgccagc acggcaaagc ccatttctt agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtgtctg gcaactgca cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacaccct 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcag 3624

<210> 140

<211> 3907

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 140

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttctctcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt cggggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttcctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgcccggc ttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcgcgag	1020
glttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtctac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gatagaaat gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccaactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcacccct	1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcggtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccaccaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtgc actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctggcgacaa ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tctgaccga tgagatgac gccagatcaca catctgcct gctggccggc 2640

acaatcacia gcggctggac atttggagct ggccgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagaacg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac 2880

accctggtea agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgt gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggaccctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagctcc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttcctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgtccagcc 3240

atctgccagc acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
 caagaactgg ggaagtacga gcagtagatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
 atcgccggac tgattgcat cgtgatgttc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
 tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
 tctgagcccc tgctgaaggc cgtgaaactg cactacacag gcagcggcgg ctatatccct 3840
 gaagctccta gagatggcca ggcctactg cggaagatg gcgaatgggt cctgctgagc 3900
 accttcc 3907

<210> 141

<211> 3868

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
 agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
 aagtggttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180
 aacgtgacct ggttccagc cateccactg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
 aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccagaa gtccaacatc 300
 atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420
 ctgggcgtct actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
 agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
 ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
 ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
 tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca 720
 ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840
 gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900
 tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
 cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag 1020
 gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
 tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tgtcgggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagticttg 1680

ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctgggcgaca ttgccgccg ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tgctgaccga tgagatgatc gccagtaca catctgccct gctggccggc 2640

acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgcgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaafgcca ggcactgaac 2880

accctggatc agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgct gaacgatatc 2940
ctgagcagac tggaccctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000
ctgcagtcctc tgcagacctc cgttaccagc cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccagcgg gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggccattgtga acaataccgt gtacgacctt 3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcat gaccagctgc 3720

tgtagctgcc tgaagggctg ttgtagctgt ggccagctgt gcaagttcga cgaggacgat 3780
ggcagcggcg gctatatccc tgaagctcct agagatggcc aggcctacgt gcggaaagat 3840
ggcgaatggg tctgctgag caccttcc 3868

<210> 142
<211> 3712
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 142

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccagc catccactg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaactgggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420
ctgggcgtct actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacctctggt ggatctgcc atcgcatca acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgccgccc ttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccataccga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgtttcaca acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtggcgcg caactacaat tacctgtacc ggctgttcg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcgga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccagag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctcaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgctgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

acccagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340
 gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggcttc 2400
 aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460
 ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520
 ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580
 ctgcctcttc tctgaccga tgagatgac gccagtaca catctgccct gctggccggc 2640
 acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgcgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

 cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760
 aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820
 acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcactgaac 2880
 accctggtca agcagctgtc tcacaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940
 ctgagcagac tggaccctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000
 ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
 tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

 gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
 gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
 atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
 cattggttgc tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
 ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgac gccattgtga acaataccgt gtacgacct 3420
 ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480
 agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

 aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
 caagaactgg ggaagtacga gcagggcagc ggccgctata tccctgaagc tcctagagat 3660
 ggccaggcct acgtgcggaa agatggcgaa tgggtcctgc tgagcacctt cc 3712

 <210> 143
 <211> 3819
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 143

 atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
 agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

aaccccgctgc tgcctttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gatttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcacatc acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgcccgcg cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcaccca cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcctggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgcccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccggtggca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gccagtaaca catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttggagct ggccgccctc tgcagatccc ctttgcctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg cctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggta agcagctgtc ctccaacttc ggccgccatca gctctgtgtc gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240
atctgccagc acggcaaaag ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgacccagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt	3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc	3720

tgtagctgcc tgaagggtg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
tctgagcccc tgctgaagg cgtgaaactg cactacaca 3819
<210> 144
<211> 3780
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 144
atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgccctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcaactc acccaggacc tgttcctgcc ttctctcagc 180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgcccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac ctctgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca 720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780
ggtgccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgaccttga agtcttcac cgtggaaaag ggcattacc agaccagcaa cttccgggtg 960
cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgcc cttcgcgag 1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
tgcttgccc actactcgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtgtac 1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettcaaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggcgg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaat tcctggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagt	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgtggcca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa caccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagt	2580
ctgcctcttc tctgaccga tgagatgatc gccagtaga catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttggagct ggccggctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg cctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccggcac caagatgtct gactgtgtgc tgggccagag caagagagt	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttaccac cgctccagcc	3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgacccagcg gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt	3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc	3720
tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat	3780
<210> 145	
<211> 3624	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 145	
atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcttgcc tttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgatc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga ccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcacac acatcaccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct	780
ggtgccgcgc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgtctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960

cagccccacg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgttac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcctcaca acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcgga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggcgg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggtgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgtggca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gccagta caatctgcct gctggccggc	2640
acaatcaca gcggctggac atttgagct ggccgcgtc tgcagatccc ctttgtatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820

acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcactgaac 2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcgccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

tctgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcattgtga acaataccgt gtacgacct 3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcag 3624

<210> 146
<211> 3907
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 146

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttctgcc tttcttcagc 180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccccgctg tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagtcc agttctgcaa cgaccccttc 420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gatttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacccctggg ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct	780
ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcattacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatcacca atctgtgcc cttcgcgag	1020
gtgttaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccc actactcgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtctac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcctcaca acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggcgtgtgta ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagtctctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagggtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgttcc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgcagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgttgcca gcggctctgt gccagccag agcatattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgcc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca aaaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520

ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctcttc tgcagaccga tgagatgac gccagtaga catctgcct gctggccggc 2640

acaatcacia gggctggac atttgagct ggcgccctc tgcagatccc ctttctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg cctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaagccca ggcaactgaac 2880

accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcgccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggaccctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtcct tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga attcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660

atcgccggac tgattgccat cgtgatggc acaatcatgc tgtgttgcat gaccagctgc 3720

tgtagctgcc tgaagggtg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780

tctgagcccg tgcgaaggg cgtgaaactg cactacacag gcagcggcgg ctatatccct 3840

gaagctccta gagatggcca ggcctacgtg cggaagatg gcgaatgggt cctgctgagc 3900

accttcc 3907

<210> 147

<211> 3868

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgctgc tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc	420
ctgggcgtct actaccacia gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttcctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcgccatca acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgccgcgg cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccaccg aatccatcgt gcggttccc aatcacca atctgtgcc cttcgcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgtttcaca acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtccggcg caactacaat tacctgtacc ggctgttcg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gciatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagt	1860

cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccgtggcca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctcgc gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctg tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tgctgaccga tgagatgatc gccagtaga catctgccct gctggccggc 2640

acaatcacia gcggctggac atttggagct ggccgctc tgcagatccc ctttgcctatg 2700

cagatggcct accgggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcactgaac 2880

accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
ggcagcggcg gctatatccc tgaagctcct agagatggcc aggcctacgt gcggaaagat 3840
ggcgaatggg tcctgctgag caccttcc 3868
<210> 148
<211> 3712
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 148
atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgccctcagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttctgccc ttctctcagc 180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgcccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcacaa acatcacccg gtttcagaca 720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780
ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag 1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
tgcttgccc actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcctcaca acgtgtacgc cgacagcttc 1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggcgg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcctggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgcccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgttgga ggggtctgtt ggccagccag agcatcttg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctcgc gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa caccgaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actgcccagc gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gccagtaga catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gggctggac atttgagct ggcgccgctc tgcagatccc ctttgctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga tgaccacaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcgccatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggaccctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000

ctgcagtcctc tgcagacctc cgttacccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120
gacttttgcg gcaagggtc ccaactgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgct caagagaaga attcaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggcaaacg ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgaccacagc gaacttctac gagccccaga tcacaccac cgacaacacc 3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgaccct 3420

ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcagggcagc ggcggtctata tccctgaagc tcctagagat 3660
ggccaggcct acgtgcggaa agatggcgaa tgggtcctgc tgagcacctt cc 3712

<210> 149

<211> 3844

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60

taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360
gacccttcc tggcgctcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtagc tgtcccagcc tttcctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac accctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcaccgg 660
tttcagacac tgcctggcct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720
tgacagctg gtcccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780
aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840

gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900

tccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960

tccggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atcgccgact acaactacaa gctgcccagc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260

agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380

accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg 1500

ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620

aagttctcgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

atccccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800

accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860

accggcagca atgtgttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920

aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980

acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040

tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgtat cccaccaac 2100

ttccacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160

tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgtgtgt gcagtacggc 2220

agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280

acccaagagg tgttcgcccc agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340

ggcggcttca atttcagcca gattctgcc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400

atcgaggacc tgcgtttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat 2460

ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga 2520

ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgcctg 2580

ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccgtc aagagaagaa tttcaccacc	3180
gctccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc atttggtctg gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtctgatcgc gatttgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgagcccgga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaacttgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600
ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcatg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgt ttagctgtg gcagctgtg caagttcgac	3720
gaggacgatt ctgagccgt gctgaagggc gtgaaactgc actacacata tatccctgaa	3780
gctcctagag atggccagc ctacgtgcgg aaagatggcg aatgggtcct gctgagcacc	3840
ttcc	3844
<210> 150	
<211> 3805	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 150	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacgggtgt actttgccag caccgagaag	240

tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gaccctttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggcttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctag gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980

acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgtgtgt gcagtacggc	2220
agcttctgca cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg ttttcgcca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgttac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccctggtaaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggt gaagccgagg tgcagatcga cagactgac	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgtt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc cttgttctgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtctgtgatc gcattgtgaa caatacctg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccagct ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600
ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg	3660
accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac	3720
gaggacgatt atatccctga agctcctaga gatggccagg cctacgtgcg gaaagatggc	3780
gaatgggtcc tgctgagcac ctcc	3805

<210> 151

<211> 3649

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gtccacagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggtttct ctgctctgga acccctgggt gatctgccc tggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atgccgact acaactacaa gctgcccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcttgaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggtttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500

ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cggcgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttccacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgctcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcac caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgctctctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgacccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccctggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgac	2940
accggaagge tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgagg caagggtac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttcaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttctg gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360

tagaccctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga cggctgaac gaggtggcca agaattgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtatatcc ctgaagctcc tagagatggc	3600
caggcctacg tgcggaaaga tggcgaatgg gtctgtctga gcaccttcc	3649
<210> 152	
<211> 2068	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 152	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gtctctgcct	120
ttcttcgaca acgtgacctg gtccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca accccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gtctctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcggg	720
tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctctctgtg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200

atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgcctactcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagtctctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gateccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc cctatatccc tgaagctcct agagatggcc aggctacgt gcggaagat	2040
ggcgaatggg tcctgctgag caccttcc	2068
<210> 153	
<211> 658	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 153	
atcaccaatc tgtgcccctt cggcgagggtg ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac	60
gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc gtggccgact actccgtgct gtacaactcc	120
gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc gtgtccccta ccaagctgaa cgacctgtgc	180
ttcacaacg tgtacgccga cagcttcgtg atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc	240
cctggacaga caggcaagat cgccgactac aactacaagc tgcccacga cttcaccggc	300
tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac	360
ctgtaccggc tgttcggaa gtccaatctg aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag	420
atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac ggcgtggaag gcttcaactg ctacttccca	480
ctgcagtctc acggctttca gccacaaat ggcgtgggct atcagcccta cagagtgggtg	540
gtgctgagct tcgaactgct gcatgcccct gccacagtgt gctatatccc tgaagctcct	600

agagatggcc aggcctacgt gcggaagat ggcgaaatggg tcctgctgag caccttcc 658

<210> 154

<211> 3892

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 154

ttcgtgtttc tggctgctgt gcctctgggtg tccagccagt gtgtgaacct gaccaccaga 60

acacagctgc ctccagccta caccaacagc ttaccagag gcgtgtacta ccccgacaag 120

gtgttcagat ccagcgtgct gcactctacc caggacctgt tcctgccttt cttcagcaac 180

gtgacctggt tccagccat ccacgtgtcc ggcaaccaatg gcaccaagag attcgacaac 240

cccgtgctgc cttcaacga cggggtgtac ttgcccagca ccgagaagtc caacatcatc 300

agaggctgga tcttcggcac cactctggac agcaagacc agagcctgct gatcgtgaac 360

aacgccacca acgtggtcat caaagtgtgc gatttcaggt tctgcaacga ccccttctctg 420

ggcgtctact accacaagaa caacaagagc tggatggaaa gcgagttccg ggtgtacagc 480

agcgccaaca actgcacctt cgagtacgtg tcccagcctt tcctgatgga cctggaaggc 540

aagcagggca acttcaagaa cctgcgcgag ttcgtgttca agaacatcga cggctacttc 600

aagatctaca gcaagcacac ccctatcaac ctctgtcggg atctgcctca gggttctctt 660

gctctggaac ccttggtgga tctgcccac ggcatcaaca tcacccggtt tcagacactg 720

ctggccctgc acagaagcta cctgacacct ggcatagca gcagcggatg gacagctggt 780

gccgccgtt actatgtggg ctacctgcag cctagaacct tcctgctgaa gtacaacgag 840

aacggcacca tcaccgacgc cgtggattgt gctctggatc ctctgagcga gacaaagtgc 900

accctgaagt cttcacctg ggaaaagggc atctaccaga ccagcaactt ccgggtgcag 960

cccaccgaat ccatcgtgcg gttccccaat atcaccaatc tgtgcccctt cggcgaggtg 1020

ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc 1080

gtggccgact actccgtgct gtacaactcc gccagcttca gcaccttcaa gtgtacggc 1140

gtgtcccta ccaagctgaa cgacctgtgc ttcacaaaac tgtacgccga cagcttcgtg 1200

atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc cctggacaga caggcaagat cggcgactac 1260

aactacaagc tgcccagca cttaccggc tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg 1320

gactccaagc tcggcggaac ctacaattac ctgtaccggc tgttcggaa gtccaatctg 1380

aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac 1440

ggcgtggaag gcttcaactg ctacttcca ctgcagtcct acggctttca gccacaaat 1500

ggcgtgggct atcagcccta cagagtgggtg gtgctgagct tcgaactgct gcatgcccct 1560

gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc aatctcgtga agaacaaatg cgtgaacttc 1620

aacttcaacg gctgaccgg caccggcgtg ctgacagaga gcaacaagaa gttcctgcca 1680

ttccagcagt ttggccggga tatgccgat accacagacg ccgttagaga tccccagaca 1740

ctggaaatcc tggacatcac ccttgcagc ttggcgggag tgtctgtgat caccctggc 1800

accaacacca gcaatcaggt ggcaagtgtg taccaggacg tgaactgtac cgaagtgcc 1860

gtggccattc acgccgatca gctgacacct acatggcggg tgtactccac cggcagcaat 1920

gtgtttcaga ccagagccgg ctgtctgac ggagccgagc acgtgaacaa tagctacgag 1980

tgcgacatcc ccatcggcgc tggcatctgt gccagctacc agacacagac aaacagcccc 2040

ggtggcagcg gctctgtggc cagccagagc atcattgcct acacaatgtc tctgggcgcc 2100

gagaacacg tggcctactc caacaactct atcgctatcc ccaccaactt caccatcagc 2160

gtgaccacag agatcctgcc tgtgtccatg accaagacca gcgtggactg caccatgtac 2220

atctgcggcg attccaccga gtgtccaac ctgtctgtgc agtacggcag cttctgcacc 2280

cagctgaata gagccctgac agggatcgcc gtggaacagg acaagaacac ccaagaggtg 2340

ttcgcccaag tgaagcagat ctacaagacc cctcctatca aggacttcgg cggttcaat 2400

ttcagccaga ttctgccga tcttagcaag ccagcaagc ggagcttcat cgaggacctg 2460

ctgttcaaca aagtgcact ggccgacgcc ggcttcatca agcagtatgg cgattgtctg 2520

ggcgacattg ccgccaggga tctgatttgc gccagaagt ttaacggact gacagtgtg 2580

cctcctctgc tgaccgatga gatgatgcc cagtacacat ctgccctgct ggccggcaca 2640

atcacaagcg gctggacatt tggagctggc gccgtctgc agatccctt tgctatgcag 2700

atggcctacc ggttcaacgg catcggagtg acccagaatg tgctgtacga gaaccagaag 2760

ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc ggcaagatcc aggacagcct gagcagcaca 2820

gcaagcgccc tgggaaagct gcaggacgtg gtcaaccaga atgcccagc actgaacacc 2880

ctggtcaagc agctgtcctc caacttcggc gccatcagct ctgtgtgtaa cgatatcctg 2940

agcagactgg acaaggtgga agccgagggt cagatcgaca gactgacac cggaaggctg 3000

cagtccctgc agacctagt taccagcag ctgatcagag ccgccgagat tagagcctct 3060

gccaatctgg ccgccacca gatgtctgag tgtgtgtggt gccagagcaa gagagtggac 3120

ttttgcggca agggctacca cctgatgagc ttccctcagt ctgccctca cggcgtgggtg 3180

tttctgcacg tgacatacgt gcccgctcaa gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc 3240

tgccacgacg gcaaagccca ctttcctaga gaaggcgtgt tcgtgtccaa cggcacccat	3300
tggttctgtga cccagcgga cttctacgag cccagatca tcaccaccga caacaccttc	3360
gtgtctggca actgcgacgt cgtgatcggc attgtgaaca ataccgtgtg cgacctctg	3420
cagcccagc tggacagctt caaagaggaa ctggataagt actttaagaa ccacacaagc	3480
cccagctgg acctgggcga tatcagcgga atcaatgccg gcgtcgtgaa catccagaaa	3540
gagatcgacc ggtgaacga ggtggccaag aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa	3600
gaactgggga agtgcgagca gtacatcaag tggccctggt acatctggct gggtttatc	3660
gccggactga ttgccatcgt gatggtcaca atcatgctgt gttgcatgac cagctgctgt	3720
agctgcctga agggctgttg tagctgtggc agctgctgca agttcgacga ggacgattct	3780
gagcccgtgc tgaaggcggt gaaactgcac tacacatata tccctgaagc tcctagagat	3840
ggccaggcct acgtgcggaa agatggcgaa tgggtcctgc tgagcacctt cc	3892
<210> 155	
<211> 3805	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 155	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagagcgtg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctgggt gatctgccca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggtacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900

ttccgggtgc agcccacga atccatcgtg cggttcccca atatacacia tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgccccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cggcgttaga	1680
gataccccaga cactggaatc cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgct tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaaac	2100
ttccacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctggcg cgattccacc gactgtcca acctgtgtgt gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgcccc agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccttg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtctt gcagatcccc	2640

tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgacccagaa tgtgctgtac 2700
 gagaaccaga agctgatcgc caaccagtgc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760
 ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820
 gcaactgaaca ccctgggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgctg 2880
 aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgac 2940
 accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
 attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc 3060

aagagagtgg acttttgctg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct 3120
 caggcgctgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc 3180
 gctccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
 aacggcacc attggttctg gaccagcgg aactttctacg agccccagat catcaccacc 3300
 gacaacacct tctgtgtctg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
 tacgaccctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
 aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480

aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540
 atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600
 ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcatg 3660
 accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagtgcag 3720
 gaggacgatt ataccctga agctcctaga gatggccagg cctacgtgcg gaaagatggc 3780
 gaatgggtcc tgctgagcac ctcc 3805

<210> 156

<211> 3649

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 156

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
 taccgccaga aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120
 ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180
 agattcgaca acccctgtgt gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240
 tccaacatca tcagaggtgt gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300
 ctgatcgtga acaacgccac caacgtgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360

gaccccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420

cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540

gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggcttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcccc tcggcatcaa catcaccggt 660

tttcagacac tgttggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720

tggacagctg gtgccgccg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780

aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840

gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960

ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atcgccgact acaactacaa gctgccccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260

agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380

acccttgta acggcgtgga aggttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg 1500

ctgatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620

aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800

accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860

accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920

aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980

acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040

tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgtat cccaccaac 2100

ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160
 tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgctcca acctgctgct gcagtacggc 2220
 agcttctgca cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280
 acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340
 ggcggttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400
 atcgaggacc tgcgtttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat 2460
 ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gttaacgga 2520

 ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg 2580
 ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc 2640
 tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac 2700
 gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760
 ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag 2820
 gcactgaaca cctgggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg 2880
 aacgatatcc tgagcagact ggacaagggtg gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940

 accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
 attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc 3060
 aagagagtgg acttttgcgg caagggtctac cacctgatga gcttcctca gtctgccct 3120
 cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccgtc aagagaagaa tttcaccacc 3180
 gctccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
 aacggcacc atttggtcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300
 gacaacacct tctgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360

 tacgaccctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
 aaccacaaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
 aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540
 atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtatatcc ctgaagctcc tagagatggc 3600
 caggcctacg tgcggaaaga tggcgaatgg gtctgtgta gcaccttc 3649

 <210> 157
 <211> 3844
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 157

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60

taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120

ttcttcagca acgtgacctg gtccacagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180

agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240

tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300

ctgatcgtga acaacgccac caacgtggc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360

gacccttcc tggcgctcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420

cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480

gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540

gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600

cagggttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcccc tcggcatcaa catcacccgg 660

tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcggg 720

tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780

aagtacaacg agaacggcac catcacggac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840

gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac 900

ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc 960

ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020

atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200

atcgccgact acaactacaa gctgcccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcttggaa 1260

agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcgg 1320

aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380

accccttgta acggcgtgga aggttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440

cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg 1500

ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560

tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620

aagttcctgc cattccagca gtttgccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740

atcacccctg gcaccaaac cagcaatcag gtggcagtc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagtctac agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgtgtgt gcagtacggc	2220
agctttctga cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggtac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctga cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctac agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg	3600

ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatgggtca caatcatgct gtgttgcacg	3660
accagctgct gtagctgctt gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagtgcac	3720
gaggacgatt ctgagcccggt gctgaagggtc gtgaaactgc actacacata tatccctgaa	3780
gtccttagag atggccaggc ctacgtgcgg aaagatggcg aatgggtcct gctgagcacc	3840
ttcc	3844
<210> 158	
<211> 3805	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 158	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggc caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctctctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcaccctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200

atcgccgact acaactacaa gctgccccgac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagccccaaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgtgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gacccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcaccatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgtgtct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaa cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccctggtaaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggaccctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtccct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060

aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct 3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa ttaccacc 3180
gctccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gtctgtgtcc 3240

aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtctgtatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
aaccacaaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
aacatccaga aagagatcga cgggtgaac gaggtggcca agaattgaa cgagagcctg 3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600
ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg 3660

accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagtgcac 3720
gaggacgatt atatccctga agctcctaga gatggccagg cctacgtgcg gaaagatggc 3780
gaatgggtcc tgctgagcac ctcc 3805

<210> 159
<211> 3649
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 159

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
taccggaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct 120
ttcttcagca acgtgacctg gttccagcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180

agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacgggtgt actttgccag caccgagaag 240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300
ctgatcgtga acaacgccac caactgggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
cgggtgtaca gcagcgcaa caactgcacc ttcgagtacg tgtccagcc tttctgatg 480
gacctggaag gcaagcagg caacttcaag aacctgcgc agttcgtgtt caagaacatc 540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac accctatca acctcgtgc ggatctgcct 600

cagggttct ctgctctgga accctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcaccgg 660
tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720

tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctccctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcaccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccctcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcggtga aggcttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcggtgg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg	1500
ctgatgccc ctgccagct gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaaccggc tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccagacgggc cagatctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgtcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgccagaa gttaaacgga	2520
ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgcctg	2580

ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgccag	2820
gcactgaaca ccctggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc	2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggttac cacctgatga gcttccctca gtctgccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccctc aagagaagaa tttaccacc	3180
gtccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc c attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tctgtcttgg caactgcgac gtctgtgatc gcatgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420
aaccacaaa gccccagct ggacctgggc gatatcagc gaataatgc cagcgtcgtg	3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg	3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtatatcc ctgaagctcc tagagatggc	3600
caggcctacg tgcggaaaga tggcgaatgg gtctgtctga gcaccttc	3649
<210> 160	
<211> 3844	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 160	
ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcgca acgtgacctg gttccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt acttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420

cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg 480
 gacctggaag gcaagcaggc caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc 540
 gagggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct 600
 cagggcttct ctgctctgga acccctgggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg 660

 tttcagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720
 tggacagctg gtgccgcgcg ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg 780
 aagtacaacg agaacggcac catcacccgac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
 gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900
 ttccgggtgc agcccaccga atccatctgt cggttcccca atatcacaa tctgtgcccc 960
 ttcggcgagg tggtcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020
 atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080

 aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140
 gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag 1200
 atgcccgaact acaactacaa gctgcccgaac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac 1260
 agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg 1320
 aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc 1380
 accccttgta acggcgtgga aggtctcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt 1440
 cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtctgag cttcgaactg 1500

 ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa 1560
 tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggccaccggcg tgctgacaga gagcaacaag 1620
 aagttctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga 1680
 gatccccaga cactggaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg 1740
 atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt 1800
 accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc 1860
 accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac 1920

 aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag 1980
 acaaacagcc ccggtggcag cggtctgtgt gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg 2040
 tctctggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaaac 2100
 ttcacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac 2160
 tgcacatgt acatctggcg cgattccacc gactgttcca acctgctgct gcagtacggc 2220
 agcttctgca cccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac 2280

acccaagagg tgttcgccca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc 2340

 ggcggttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc 2400
 atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat 2460
 ggcgattgtc tggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga 2520
 ctgacagtgc tgcctcctct gctgaccgat gagatgatcg cccagtacac atctgccctg 2580
 ctggccggca caatcacaag cggctggaca ttggagctg gcgccgctct gcagatcccc 2640
 ttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgctgtac 2700
 gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc 2760

 ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggccaacca gaatgcccag 2820
 gcactgaaca cctgggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg 2880
 aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940
 accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
 attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgtg gggccagagc 3060
 aagagagtgg acttttcggg caagggtctac cacctgatga gcttccctca gtctgcccc 3120
 caggcgctgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttcaccacc 3180

 gctccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
 aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agcccagat catcaccacc 3300
 gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtctgtatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
 tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
 aaccacaaa gccccgact ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
 aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540
 atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600

 ctgggcttta tcgccgact gattgccatc gtgatgttca caatcatgct gtgttgcattg 3660
 accagctgct gtagctgctt gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720
 gaggacgatt ctgagccgt gctgaagggc gtgaaactgc actacacata tatccctgaa 3780
 gctcctagag atggccaggc ctacgtgcgg aaagatggcg aatgggtcct gctgagcacc 3840
 ttcc 3844

<210> 161

<211> 3805

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 161

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcggtgac	60
taccccgaca aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gttcctgcct	120
ttcttcagca acgtgacctg gtccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag	180
agattcgaca acccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag	240
tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg	300
ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac	360
gacccttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc	420
cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc tttcctgatg	480
gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgcg agttcgtgtt caagaacatc	540
gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgcg ggatctgcct	600
cagggttct ctgctctgga acccctggtg gatctgcca tcggcatcaa catcacccgg	660
tttcagacac tgttggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga	720
tggacagctg gtgccgcgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac cttcctgctg	780
aagtacaacg agaacggcac catcacccac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc	840
gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcattacca gaccagcaac	900
ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc	960
ttcggcgagg tgttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg	1020
atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc	1080
aagtgtctacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc	1140
gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccgc gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactcaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
acccttgta acggcgtgga aggttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgctgag cttcgaactg	1500
ctgatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgcgtgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagttcctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680

gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtcg tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagtctac agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccggtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat cccaccaac	2100
ttcacatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctgcgg cgattccacc gagtgctcca acctgctgct gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgcccc agtgaagcag atctacaaga cccctctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggcttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgcccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgctcctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtacac atctgcctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcgc caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880
aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgac	2940
accggaaggc tgcagtcct gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag	3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgt gggccagagc	3060
aagagagtgg acttttgagg caagggtac cacctgatga gcttccctca gtctgcccct	3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtgcccgtc aagagaagaa tttaccacc	3180
gtccagcca tctgccagca cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc	3240
aacggcacc attggttcgt gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc	3300
gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg	3360
tacgacctc tgcagcccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag	3420

aaccacacaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
 aacatccaga aagagatcga ccggctgaac gaggtggcca agaactgaa cgagagcctg 3540
 atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtacatca agtggccctg gtacatctgg 3600
 ctgggcttta tcgccggact gattgccatc gtgatggtca caatcatgct gtgttgcattg 3660
 accagctgct gtagctgcct gaagggtgtg ttagctgtg gcagctgctg caagttcgac 3720
 gaggacgatt atatccctga agctcctaga gatggccagg cctacgtgcg gaaagatggc 3780
 gaatgggtcc tgctgagcac cticc 3805

<210> 162

<211> 3649

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 162

ctgaccacca gaacacagct gcctccagcc tacaccaaca gctttaccag aggcgtgtac 60
 taccgccaga aggtgttcag atccagcgtg ctgcactcta cccaggacct gtccctgcct 120
 ttcttcagca acgtgacctg gtccacgcc atccacgtgt ccggcaccaa tggcaccaag 180
 agattcgaca accccgtgct gcccttcaac gacggggtgt actttgccag caccgagaag 240
 tccaacatca tcagaggctg gatcttcggc accacactgg acagcaagac ccagagcctg 300
 ctgatcgtga acaacgccac caacgtggtc atcaaagtgt gcgagttcca gttctgcaac 360

gaccctttcc tgggcgtcta ctaccacaag aacaacaaga gctggatgga aagcgagttc 420
 cgggtgtaca gcagcgccaa caactgcacc ttcgagtacg tgtcccagcc ttctctgatg 480
 gacctggaag gcaagcaggg caacttcaag aacctgcgag agttcgtgtt caagaacatc 540
 gacggctact tcaagatcta cagcaagcac acccctatca acctcgtgag ggatctgcct 600
 cagggtctct ctgctctgga acccctggtg gatctgcccc tcggcatcaa catcacccgg 660
 tticagacac tgctggccct gcacagaagc tacctgacac ctggcgatag cagcagcgga 720
 tggacagctg gtgccgccgc ttactatgtg ggctacctgc agcctagaac ctccctgctg 780

aagtacaacg agaacggcac catcacccac gccgtggatt gtgctctgga tcctctgagc 840
 gagacaaagt gcacctgaa gtccttcacc gtggaaaagg gcatctacca gaccagcaac 900
 ttccgggtgc agcccaccga atccatcgtg cggttcccca atatcaccaa tctgtgcccc 960
 ttccggcagg tggttcaatgc caccagattc gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg 1020
 atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc 1080
 aagtgtacg gcgtgtcccc taccaagctg aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc 1140

gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg cggcagattg cccctggaca gacaggcaag	1200
atcgccgact acaactacaa gctgcccac gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac	1260
agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc aactacaatt acctgtaccg gctgttcggg	1320
aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac atctccaccg agatctatca ggccggcagc	1380
accccttgta acggcgtgga aggccttcaac tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt	1440
cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc tacagagtgg tgggtgtgag cttcgaactg	1500
ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa	1560
tgctgaact tcaacttcaa cggcctgacc ggcaccggcg tgctgacaga gagcaacaag	1620
aagtctctgc cattccagca gtttggccgg gatatcgccg ataccacaga cgccgttaga	1680
gatccccaga cactggaaat cctggacatc accccttgca gcttcggcgg agtgtctgtg	1740
atcacccctg gcaccaacac cagcaatcag gtggcagtgc tgtaccagga cgtgaactgt	1800
accgaagtgc ccgtggccat tcacgccgat cagctgacac ctacatggcg ggtgtactcc	1860
accggcagca atgtgtttca gaccagagcc ggctgtctga tcggagccga gcacgtgaac	1920
aatagctacg agtgcgacat ccccatcggc gctggcatct gtgccagcta ccagacacag	1980
acaaacagcc ccgtggcag cggctctgtg gccagccaga gcatcattgc ctacacaatg	2040
tctctgggcg ccgagaacag cgtggcctac tccaacaact ctatcgctat ccccaccaac	2100
ttcaccatca gcgtgaccac agagatcctg cctgtgtcca tgaccaagac cagcgtggac	2160
tgcacatgt acatctcgcg cgattccacc gagtgtctca acctgtctgt gcagtacggc	2220
agcttctgca ccagctgaa tagagccctg acagggatcg ccgtggaaca ggacaagaac	2280
acccaagagg tgttcgcca agtgaagcag atctacaaga cccctcctat caaggacttc	2340
ggcggcttca atttcagcca gattctgccc gatcctagca agcccagcaa gcggagcttc	2400
atcgaggacc tgctgttcaa caaagtgaca ctggccgacg ccggttcat caagcagtat	2460
ggcgattgtc tgggcgacat tgccgccagg gatctgattt gcgcccagaa gtttaacgga	2520
ctgacagtgc tgcctctct gctgaccgat gagatgatcg ccagtagac atctgccctg	2580
ctggccggca caatcacaag cggctggaca tttggagctg gcgccgtct gcagatcccc	2640
tttgctatgc agatggccta ccggttcaac ggcatcggag tgaccagaa tgtgtgtac	2700
gagaaccaga agctgatcg caaccagttc aacagcgcca tcggcaagat ccaggacagc	2760
ctgagcagca cagcaagcgc cctgggaaag ctgcaggacg tggtaacca gaatgcccag	2820
gcactgaaca ccttggtcaa gcagctgtcc tccaacttcg gcgccatcag ctctgtgtg	2880

aacgatatcc tgagcagact ggacctcct gaagccgagg tgcagatcga cagactgatc 2940
accggaaggc tgcagtcctt gcagacctac gttaccagc agctgatcag agccgccgag 3000
attagagcct ctgccaatct ggccgccacc aagatgtctg agtgtgtgct gggccagagc 3060
aagagagtgg acttttgcgg caagggtac cactgatga gcttccctca gctgcccct 3120
cacggcgtgg tgtttctgca cgtgacatac gtccccgtc aagagaagaa tttaccacc 3180
gtccagcca tctgccacga cggcaaagcc cactttccta gagaaggcgt gttcgtgtcc 3240
aacggcacc attggttctg gaccagcgg aacttctacg agccccagat catcaccacc 3300

gacaacacct tcgtgtctgg caactgcgac gtcgtgatcg gcattgtgaa caataccgtg 3360
tacgacctc tgcagccga gctggacagc ttcaaagagg aactggataa gtactttaag 3420
aaccacaaa gccccgacgt ggacctgggc gatatcagcg gaatcaatgc cagcgtcgtg 3480
aacatccaga aagagatcga ccggtgaac gaggtggcca agaattgaa cgagagcctg 3540
atcgacctgc aagaactggg gaagtacgag cagtatatcc ctgaagctcc tagagatggc 3600
caggcctacg tgcggaaaga tggcgaatgg gtctgtctga gcaccttc 3649

<210> 163

<211> 3895

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 163

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgcccttcaa gcacgggggtg tactttgcca gcaccagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgtcttgg aacccttgg ggatctgccc atcgcatca acatcacccg gtttcagaca 720
ctgtggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780

ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac 840

 gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900
 tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
 cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcgccgag 1020
 gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
 tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140
 ggcggtgtcc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
 gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

 tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320
 ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380
 ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt 1440
 aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500
 aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560
 cctgccacag tgtgcccgc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620
 ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680

 ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740
 aactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcacccct 1800
 ggccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860
 cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtact caccggcagc 1920
 aatgtgtttc agaccagagc cggtgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac 1980
 gagtgcgaca tccccatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040
 cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

 gccgagaaca gcgtggccta ctcaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160
 agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220
 tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280
 acccagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340
 gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccttcta tcaaggactt cggcggttc 2400
 aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460
 ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctcctc tgctgaccga tgagatgac gccagtaga catctgcct gctggccggc 2640

acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cgcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg cctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaagccca ggcaactgaac 2880

accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gactgtgtgc tggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccactgatg agcttccctc agtctgccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga attcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

tctgtgtctg gcaactgcga cgtctgtatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggcct ggtacatctg gctgggcttt 3660

atgcccgac tgattgccat cgtgatgtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720

tgtagctgcc tgaagggtg ttgtagctgt ggagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780

tctgagcccg tgctgaaggc cgtgaaactg cactacacat atatccctga agctcctaga 3840

gatggccagg cctacgtgcg gaaagatggc gaatgggtcc tgctgagcac cttcc 3895

<210> 164

<211> 3856

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 164

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct gggtccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

 aaccccggtg tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
 atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
 aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420
 ctgggctctt actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt cggggtgtac 480
 agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa 540
 ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
 ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

 tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcgcatca acatcacccg gtttcagaca 720
 ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780
 ggtgcccggc ttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840
 gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900
 tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
 cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcgcgag 1020
 gtgttaaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

 tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140
 ggctgttccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
 gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260
 tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320
 ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380
 ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt 1440
 aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagccaca 1500

 aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560
 cctgccacag tgtcgggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620
 ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680
 ccattccagc agtttggcgg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740
 aacttgaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gactgtctgt gatcaccct 1800
 ggaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860
 cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccgcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggtctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccaccaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgcccgac ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctcttc tgetgaccga tgagatgac gccagtaca catctgccct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgcctc tgcagatccc ctttgctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcactgaac	2880
accctggta agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttcctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgaccacggg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt	3660
atgcccgac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcat gaccagctgc	3720
tgtagctgcc tgaagggctg ttgtagctgt ggacgtgct gcaagttcga cgaggacgat	3780

tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc	3840
ctgctgagca ccttcc	3856
<210> 165	
<211> 3700	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 165	
atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttctttcagc	180
aacgtgacct gggtccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgatg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac ctctgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct	780
gggtccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcattacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccc actactcgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettcaaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaat tcctggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagt	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa caccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagt	2580
ctgcctcttc tctgaccga tgagatgatc gccagtaga catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gggcgtggac atttgagct ggcgccgctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg cctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcgccatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gactgtgtgc tgggccagag caagagagt	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgacccagcg gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtatac cctgaagctc ctagagatgg ccaggcctac	3660
gtgcggaaag atggcgaatg ggtcctgctg agcaccttc	3700
<210> 166	
<211> 2119	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 166	
atgttcgtgt ttctgggtct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc	420
ctggcgctct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcagtagt gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct	780
ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa cttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcgcgag	1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcctcacaac acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccttgac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgcgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagtctctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatcccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tcccacatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
ccctatatcc ctgaagctcc tagagatggc caggcctacg tgcggaaaga tggcgaatgg	2100
gtcctgtga gcaccttc	2119

<210> 167

<211> 709

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

atgttcgtgt ttctgggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa catcaccaat	60
ctgtgccct tcggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcttggaa	120
cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	180
agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	240
gtgtacgcc acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag	300
acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccgcg acttcaccgg ctgtgtgatt	360

gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtcggcggca actacaatta cctgtaccgg 420
ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag 480
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc 540
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc 600
ttcgaactgc tgcattgccc tgccacagtg tgctatatcc ctgaagctcc tagagatggc 660
caggcctacg tgcggaaaaga tggcgaatgg gtctgtctga gcaccttcc 709

<210> 168

<211> 3943

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

atgttctgtg ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cttcgtgttt 60
ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg 120
cctccagcct acaccaacag ctttaccaga ggctgtgact accccgacaa ggtgttcaga 180
tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg ttctgtcctt tcttcagcaa cgtgacctgg 240
ttccagcca tccagctgct cggcaccaat ggccaaga gattcgacaa ccccgctgtg 300
cccttcaacg acgggggtga ctttgccagc accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg 360
atcttcggca ccacactgga cagcaagacc cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc 420

aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac 480
taccacaaga acaacaagag ctggatggaa agcgagttcc ggggttacag cagcgccaac 540
aactgcacct tcgagtacgt gtccagcct ttctgtatgg acctggaagg caagcagggc 600
aacttcaaga acctgcgcga gtctgtgttc aagaacatcg acggctactt caagatctac 660
agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa 720
cccctggtgg atctgcccac cggcatcaac atcacccggg ttccagacct gctggccctg 780
cacagaagct acctgacacc tggcgatagc agcagcggat ggacagctgg tgccgcccgt 840

tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc ttctgtctga agtacaacga gaacggcacc 900
atcacgcagc ccgtggattg tgctctggat cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag 960
tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag accagcaact tccgggtgca gccaccgaa 1020
tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat ctgtgcccct tcggcgaggt gttcaatgcc 1080
accagattcg cctctgtgta cgcctggaac cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac 1140
tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccct 1200

accaagctga acgacctgtg cttcacaaac gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga	1260
gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag acaggcaaga tcgccgacta caactacaag	1320
ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa	1380
gtcggcggca actacaatta cctgtaccgg ctgttcgga agtccaatct gaagcccttc	1440
gagcgggaca tctccaccga gatctatcag gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa	1500
ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc tacggcttcc agcccacaaa tggcgtgggc	1560
tatcagccct acagagtggg ggtgtgtgagc ttgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg	1620
tcgggcctta agaaaagcac caatctctgtg aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac	1680
ggcctgaccg gcaccggcgt gctgacagag agcaacaaga agttcctgcc attccagcag	1740
tttggccggg atatcgccga taccacagac gccgttagag atccccagac actggaatc	1800
ctggacatca ccccttgacg cttcggcggg gtgtctgtga tcacccctgg caccaacacc	1860
agcaatcagg tggcagtgtc gtaccaggac gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt	1920
cacgccgatc agctgacacc tacatggcgg gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag	1980
accagagccg gctgtctgat cggagccgag cagtgaaaca atagctacga gtgcgacatc	2040
cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac cagacacaga caaacagccc cgggtggcagc	2100
ggctctgtgg ccagccagag catcattgcc tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc	2160
gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca	2220
gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc agcgtggact gcaccatgta catctgcggc	2280
gattccaccg agtgtctcaa cctgtctgtg cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat	2340
agagccctga cagggatcgc cgtggaacag gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccaa	2400
gtgaagcaga tctacaagac cctctctatc aaggacttcg gcggttcaa tttcagccag	2460
attctgcccc atcctagcaa gccagcaag cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac	2520
aaagtgacac tggccgacgc cggttctatc aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt	2580
gccgccaggg atctgatttg gcgccagaag tttaacggac tgacagtgtc gcctctctgt	2640
ctgaccgatg agatgatcgc ccagtiacaca tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc	2700
ggctggacat ttggagctgg cgccgtctg cagatccctt ttgctatgca gatggcctac	2760
cggttcaacg gcatcgaggt gaccagaat gtgtgttacg agaaccagaa gctgatcgcc	2820
aaccagttca acagcgccat cggcaagatc caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc	2880
ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag aatgccagg cactgaacac cctggtcaag	2940

cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc tctgtgctga acgatatcct gagcagactg 3000
gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcgac agactgatca ccggaaggct gcagtcctg 3060
cagacctacg ttaccagca gctgatcaga gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg 3120
gccgccacca agatgtctga gtgtgtgctg ggccagagca agagagtgga cttttgcggc 3180
aagggtacc acctgatgag ctccctcag tctgccctc acggcgtggt gttttgcac 3240
gtgacatacg tgcccgctca agagaagaat ttcaccacg ctccagccat ctgccacgac 3300
ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg 3360

accagcggga acttctacga gccccagatc atcaccacg acaacacctt cgtgtctggc 3420
aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac aataccgtgt acgacctct gcagcccgag 3480
ctggacagct tcaaagagga actggataag tactttaaga accacacaag ccccgacgtg 3540
gacctgggcg atatcagcgg aatcaatgcc agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac 3600
cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac gagagcctga tcgacctgca agaactgggg 3660
aagtacgagc agtacatcaa gtggccctgg tacatctggc tgggctttat cgccggactg 3720
attgccatcg tgatggtcac aatcatgctg tgttgcatga ccagctgctg tagctgcctg 3780

aagggtgtt gtagctgtgg cagctgctgc aagtctgacg aggacgattc tgagcccgctg 3840
ctgaagggcg tgaactgca ctacacatat atccctgaag ctccagaga tggccaggcc 3900
tactgtcgga aagatggcga atgggtcctg ctgagcacct tcc 3943

<210> 169
<211> 3856
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 169

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgccctcagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttcacgc catccactg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaactggt catcaaagtg tgcgagtcc agttctgcaa cgaccccttc 420
ctgggcgtct actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacctctggt ggatctgcc atcgcatca acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgccgccc ttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgtttcaca acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtccggcg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccgtggca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctcaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgctgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

acccagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340
 gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggttc 2400
 aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460
 ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520
 ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagt 2580
 ctgcctctc tctgaccga tgagatgat gccagtaca catctgccct gctggccggc 2640
 acaatcaca gcggctggac atttgagct ggccgcgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

 cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760
 aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820
 acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcactgaac 2880
 accctggtca agcagctgct ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940
 ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000
 ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
 tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagt 3120

 gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
 gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgct caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240
 atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
 cattggttgc tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
 ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420
 ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480
 agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

 aaagagatcg accggtgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
 caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
 atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
 tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
 tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc 3840
 ctgctgagca cttcc 3856

 <210> 170
 <211> 3700
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcacaa acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgccgcgc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatcacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcctcaca acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtgggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740

acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagt	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgtggca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gcccagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctg tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagt	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgatc gccagtaca catctgccct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtgtcaacc agaatgcca ggcaactaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgt gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagt	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtctgtatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtataatc cctgaagctc ctagagatgg ccaggcctac 3660
gtgcggaaag atggcgaatg ggtcctgctg agcaccttcc 3700

<210> 171
<211> 3895
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct
<400> 171

atgttcgtgt ttctgggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttctctcagc 180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420

ctgggctgtt actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac ctctgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgctg gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcata acatcacccg gtttcagaca 720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780
ggcgccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900
tgcacctga agtccttac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
cagccaccg aatccatgt gcggttcccc aatatacca atctgtgcc cttcgcgag 1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtgtac 1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettcaaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggtttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatecccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tctgaccga tgagatgatc gccagtaga catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttggagct ggcgccgctc tgcagatccc ctttgcctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg cctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggaccttcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattgggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

tctcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagtcca cgaggacgat 3780

tctgagcccg tgctgaaggc cgtgaaactg cactacacat atatccctga agtcctaga 3840
gatggccagg cctacgtcgc gaaagatggc gaatgggtcc tgctgagcac cticc 3895

<210> 172
<211> 3856
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 172

atgttcgtgt ttctgggtct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgccctcagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc 180
aacgtgacct ggttcacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

aaccccgctg tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga ccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc 420
ctgggcgtct actaccaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacccttgt ggatctgcc atcggcacat acatcaccg gtttcagaca 720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780
ggtgccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgtctg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgccttcaaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagtctctg 1680

ccattccagc agtttgccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgcga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc 1920

aatgtgttcc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctcgc gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctgggcgaca ttgccgccg ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tctgaccga tgagatgat gccagttaca catctgcct gctggccggc 2640

acaatcaca gcggctggac atttggagct ggccgcgtc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcaactgaac 2880

accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggaccttcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccacag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gactgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga attcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttgc tgacctcagc gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

tctgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660

atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcat gaccagctgc 3720

tgtagctgcc tgaagggtg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780

tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc 3840

ctgctgagca ccttcc 3856

<210> 173

<211> 3700

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

aaccccgctc tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaactgtgt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aacccttgt ggatctgccc atcggcatac acatcacccg gtttcagaca 720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780
gggtccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttctgct gaagtacaac 840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgcc cttcggcgag 1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080
tgcgtggccc actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140
ggcgtgtccc ctaccaagt gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcggcgac 1260
tacaactaca agtgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt 1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc ccaactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcctggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860
cccgtggcca ttacgcccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgtact caccggcagc 1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac 1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccaccaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtccc aacctgtctg tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgcccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctcctc tgctgaccga tgagatgatc gcccagtaca catctgcctt gctggccggc 2640

acaatcacia gcggctggac atttggagct ggccgcgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcactgaac 2880

accctggta agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgct gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggaccctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtecc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgtc caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300

cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360

ttcgtgtctg gcaactgcga cgctgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacctt 3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480

agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600

caagaactgg ggaagtacga gcagtatatc cctgaagctc ctagagatgg ccaggcctac 3660

gtgcggaaag atggcgaatg ggtcctgtct agcaccttcc 3700

<210> 174

<211> 3895

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 174

atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgccctcagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttctctcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc cateccactg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgatg tgcccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttcctgat ggacctggaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacccctggt ggatctgccc atcggcatca acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatateacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccc actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtctac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgettccaaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgcccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtccggcg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtgggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680

ccattccagc agtttggccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgtggcca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctcgc gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tctgaccga tgagatgatc gccagttaca catctgccct gctggccggc	2640
acaatcaca gcggctggac atttgagct ggccgccctc tgcagatccc ctttgctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaactc ggcccatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttcctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaage ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgaccacgag gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgctgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420

ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt 3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
tgtagctgcc tgaagggtg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
tctgagcccg tgctgaaggg cgtgaaactg cactacacat atatccctga agctcctaga 3840

gatggccagg cctacgtgcg gaaagatggc gaatgggtcc tgctgagcac cticc 3895

<210> 175
<211> 3856
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 175

atgttcgtgt ttctgggtct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc 180
aacgtgacct ggttccagc catccactgt tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagtcc agttctgcaa cgacccttc 420
ctggcgctct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttcctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagtctgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcatca acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780
ggtgccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac 840
gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgtctctg atcctctgag cgagacaaag 900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag 1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgctggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
ctgccacag tggcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgcga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccgttgga gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctcaacaac tctatcgta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctctcta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tctgaccga tgagatgat gccagta caatctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttggagct ggccgcgtc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820

acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgct gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggacctcc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccacag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgct caagagaaga attcaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgaccacagc gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgagggtggc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtacatc aagtggccct ggtacatctg gctgggcttt	3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc	3720
tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggtagctgct gcaagttcga cgaggacgat	3780
tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc	3840
ctgctgagca ccttcc	3856
<210> 176	
<211> 3700	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 176	
atgttcgtgt ttctggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc	60
agaacacagc tgcctccage ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttctgtcc ttctctcagc	180
aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc	420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtcccagc ctttcctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aacctctggt ggatctgccc atcggcatac acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgcgcgag cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tctgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgcagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcaca acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcggcgac 1260

tacaactaca agtgcccga cgacttcacc ggtgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tctgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaaca gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagt ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggttactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccgtggca gcggctctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtctc aacctgtctg tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctccta tcaaggactt cggcggttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtgc actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgcagacca tgagatgatc gccagtaca catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgtga cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgcca ggcaactgaac	2880
accctggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcccatca gctctgtgt gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggaccttc tgaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg	3000
ctgcagtccc tgcagacct cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg	3120
gacttttgcg gcaagggtta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgaccacgag gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggata agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcagtatatc cctgaagctc ctagagatgg ccaggcctac	3660
gtgcggaaag atggcgaatg ggtcctgctg agcaccttc	3700
<210> 177	
<211> 3855	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 177	
ggtaccaagc ttgccacat gtctgtgttt ctggtgtgtc tgcctctggt gtccagccag	60

tggtgtaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg	180
ttcctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg ttcacgcca tccacgtgtc cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg ccttcaacg acgggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480
agcgagttcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct	540
ttcctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgca gttcgtgttc	600
aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg	660
gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa ccctggtgg atctgccc atcgcatcaac	720
atcacccgtt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc	780
agcagcggat ggacagctgg tgccgccgt tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc	840
ttcctgctga agtacaacga gaacggcacc atcaccgacg ccgtggattg tgctctggat	900
cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag	960
accagcaact tccgggtgca gcccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat	1020
ctgtgccctt tcggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcctggaac	1080
cggaaagcga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	1140
agcaccttca agtgctacgg cgtgtccctt accaagctga acgacctgtg cttcacaaac	1200
gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag	1260
acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccagc acttcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtccggcgga actacaatta cctgtaccgg	1380
ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa gggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtec	1500
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtgtt ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgcggcccta agaaaagcac caatctcgtg	1620
aagaacaat gctgaactt caacttcaac ggctgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttctgcc attccagcag ttggccggg atatcgccga taccacagac	1740
gccgttagag atccccagac actggaaatc ctggacatca ccccttgag cttcgcgga	1800

gtgtctgtga tcacccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgt gtaccaggac	1860
gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cacgccgatc agctgacacc tacatggcgg	1920
gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag	1980
cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac	2040
cagacacaga caaacagccc cagacgggcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc	2100
tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc	2160
cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc	2220
agcgtggact gcacatgta catctcggcg gattccaccg agtgctcaa cctgtctgtg	2280
cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag	2340
gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccac gtgaagcaga tctacaagac cctcctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa ttccagccag attctgccc atcctagcaa gccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggcttcac	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgccagg atctgatttg gcccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgt gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640
tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg ccccgtctg	2700
cagatccct ttgctatgca gatggcctac cggttcaacg gcatcggagt gaccagaat	2760
gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtca acagcgccat cggcaagatc	2820
caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag	2880
aatgcccagg cactgaacac cctggtcaag cagctgtcct ccaacttcgg cccatcagc	2940
tctgtgtga acgatatcct gagcagactg gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcgac	3000
agactgatca ccggaaggct gcagtcctg cagacctacg ttaccagca gctgatcaga	3060
gccgcccaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg	3120
ggccagagca agagagtgga cttttgcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag	3180
tctgcccctc acggcgtggt gtttctgcac gtgacatacg tgcccgtca agagaagaat	3240
ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg	3300
ttcgtgtcca acggcaccca ttgggtctgt acccagcgga acttctacga gcccagatc	3360
atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac	3420
aataccgtgt acgacctct gcagcccag ctggacagct tcaaagagga actggataag	3480
tactttaaga accacacaag ccccagctg gacctggcg atatcagcg aatcaatgcc	3540
agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac	3600
gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc agtacatca gtggccctgg	3660

tacatctggc tgggctttat cgccggactg attgccatcg tgatgggtcac aatcatgctg 3720
 tgttgcatga ccagctgctg tagctgcctg aagggtgtt gtagctgtgg cagctgctgc 3780
 aagttcgacg aggacgattc tgagcccgctg ctgaaggcg tgaaactgca ctacacatga 3840
 tgagctagcg aattc 3855

<210> 178

<211> 3816

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

ggtaccaagc ttgccaccat gttcgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag 60
 tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga 120
 ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg 180
 ttctgcctt tttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgic cggcaccaat 240
 ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgctg cccttcaacg acgggggtgta ctttgccagc 300
 accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc 360

cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag 420
 ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa 480
 agcgagtacc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct 540
 ttctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc 600
 aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg 660
 gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa cccctggtgg atctgcccac cggcacaaac 720
 atcacccggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc 780

agcagcggat ggacagctgg tgccgccgct tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc 840
 ttctgctga agtacaacga gaacggcacc atcacggacg ccgtggattg tgctctggat 900
 cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag 960
 accagcaact tccgggtgca gccacccgaa tccatcgtgc ggttcccaa tatcaccaat 1020
 ctgtgcccc tggcgagggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcctggaac 1080
 cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc 1140
 agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct accaagctga acgacctgtg cttcacaaac 1200

glgtacgccg acagcttctg gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag 1260

acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccgcag acttcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtccggcgga actacaatta cctgtaccgg	1380
ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc	1500
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcattgccc tgccacagtg tgcggcccta agaaaagcac caatctcgtg	1620
aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggcttgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttctgccc attccagcag ttggccggg atctgccga taccacagac	1740
gccgttagag atccccagac actggaaatc ctggacatca ccccttgtag ctccggcgga	1800
gtgtctgtga tcaccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtg gtaccaggac	1860
gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cacgccgac agctgacacc tacatggcgg	1920
gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag	1980
cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac	2040
cagacacaga caaacagccc cagacgggcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc	2100
tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgctatc	2160
cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc	2220
agcgtggact gcaccatgta catctgcggc gattccaccg agtgtccaa cctgtgtgtg	2280
cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag	2340
gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccaa gtgaagcaga tctacaagac cctctctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa ttccagccag attctgcccg atcctagcaa gcccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggcttcac	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgccaggg atctgatttg cggccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640
tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cggcgtctg	2700
cagatccctt ttgctatgca gatggcctac cggttcaacg gcatcggagt gaccagaat	2760
gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagttca acagcgccat cggcaagatc	2820
caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag	2880
aatgcccagg cactgaacac cctggtcaag cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc	2940
tctgtgtga acgatatcct gagcagactg gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcgac	3000
agactgatca ccggaaggct gcagtcctg cagacctacg ttaccagca gctgatcaga	3060
gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg	3120

ggccagagca agagagtgga cttttgcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag 3180
tctgcccctc acggcgtggt gtttctgcac gtgacatacg tgcccgtca agagaagaat 3240
ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg 3300

ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acccagcgga acttctacga gccccagatc 3360
atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tctgtatcgg cattgtgaac 3420
aataccgtgt acgacctct gcagcccag ctggacagct tcaaagagga actggataag 3480
tactttaaga accacacaag ccccgacgtg gacctggcg atatcagcgg aatcaatgcc 3540
agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac 3600
gagagcctga tcgacctga agaactgggg aagtacgagc agtacatcaa gtggccctgg 3660
tacatctggc tgggctttat cgccggactg attgccatcg tgatggtcac aatcatgctg 3720

tggtgcatga ccagctgctg tagctgcctg aagggtgtt gtagctgtgg cagctgctgc 3780
aagttcgacg aggacgactg atgagctagc gaattc 3816

<210> 179
<211> 3660
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 179

ggtaccaagc ttgccaccat gtctgtgtt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag 60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga 120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg 180
ttctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat 240

ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgctg cccttcaacg acggggtgta ctttgccagc 300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc 360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag 420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa 480
agcgagtacc ggggtgtacag cagcgcgaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct 540
ttctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgca gtctgtgttc 600
aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg 660

gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa ccctggtgg atctgccc atcgcatcaac 720
atcacccggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc 780

agcagcggat ggacagctgg tgccgccgct tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc	840
ttcctgctga agtacaacga gaacggcacc atcaccgacg cgttgattg tgctctggat	900
cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaagg catctaccag	960
accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa tatcaccaat	1020
ctgtgcccc tggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcttgaac	1080
cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	1140
agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	1200
gtgtacgcc acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggacagattgc ccctggacag	1260
acaggcaaga tcgccacta caactacaag ctgccgacg attcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtccggcgca actacaatta cctgtaccgg	1380
ctgttcgga agtccaatc gaagccctc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc	1500
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtgtt ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgccgcccta agaaaagcac caatctcgtg	1620
aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggcttgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttctgcc attccagcag ttggccggg atatcgcca taccacagac	1740
gccgttagag atccccagac actggaatc ctggacatca ccccttgag cttcggcgga	1800
gtgtctgtga tcaccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgt gtaccaggac	1860
gtgaactgta ccgaagtgc cgtggccatt cacgccgac agctgacacc tacatggcgg	1920
gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag	1980
cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcgccg ctggcatctg tgccagctac	2040
cagacacaga caaacagccc cagacgggcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc	2100
tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgctatc	2160
cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc	2220
agcgtggact gcacatgta catctgcggc gattccaccg agtgtccaa cctgtgtctg	2280
cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag	2340
gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccaa gtgaagcaga tctacaagac ccctctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa ttccagccag attctgccc atcctagcaa gccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtacac tggccgacgc cggttcatc	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgccagg atctgatttg cggccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgt gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640

tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cgccgctctg 2700
cagatcccct ttgctatgca gatggcctac cggttcaacg gcatcggagt gaccagaat 2760

gtgctgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtcca acagcgccat cggcaagatc 2820
caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag 2880
aatgcccagg cactgaacac cctggtcaag cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc 2940
tctgtgctga acgatatcct gagcagactg gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcgac 3000
agactgatca ccggaaggct gcagtccttg cagacctacg ttaccagca gctgatcaga 3060
gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgctg 3120
ggccagagca agagagtga cttttcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag 3180

tctgcccctc acggcgtggt gtttctgcac gtgacatacg tgcccgtca agagaagaat 3240
ttcaccaccg ctccagccat ctgccagcac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg 3300
ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acccagcgga acttctacga gcccagatc 3360
atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac 3420
aatacgtgt acgacctct gcagcccag ctggacagct tcaaagagga actggataag 3480
tactttaaga accacacaag ccccgacgtg gacctggcg atatcagcg aatcaatgcc 3540
agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggcca gaatctgaac 3600

gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc agtgatgagc tagcgaattc 3660

<210> 180
<211> 2172
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 180

ggtaccaagc ttgccaccat gttcgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag 60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga 120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg 180
ttctgcctt ttttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgac cggcaccaat 240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg ccttcaacg acggggtgta ctttgccagc 300

accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc 360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtgtgca tcaaagtgtg cgagttccag 420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa 480

agcgagtacc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct 540
 ttcttgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gtctgtgttc 600
 aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg 660
 gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa cccctgggtgg atctgcccac cggcatcaac 720

atcacccggg ttacagacct gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc 780
 agcagcggat ggacagctgg tgccgccgt tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc 840
 ttctgtctga agtacaacga gaacggcacc atcacccgac cgtggattg tgctctggat 900
 cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaagg catctaccag 960
 accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat 1020
 ctgtgccctc tcggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcctggaac 1080
 cggaagcggg tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc 1140

agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac 1200
 gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccttgacag 1260
 acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt 1320
 gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtccggcgga actacaatta cctgtaccgg 1380
 ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag 1440
 gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtec 1500
 tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc 1560

ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgccgcccta agaaaagcac caatctcgtg 1620
 aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggctgaccg gcaccggcgt gctgacagag 1680
 agcaacaaga agttctgcc attccagcag ttggccggg atatcgccga taccacagac 1740
 gccgttagag atccccagac actggaatc ctggacatca ccccttgag cttcggcgga 1800
 gtgtctgtga tcaccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtg gtaccaggac 1860
 gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cagccgac agctgacacc tacatggcgg 1920
 gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag 1980

cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcgggc ctggcatctg tgccagctac 2040
 cagacacaga caaatagccc tgggtggcagc ggccgctata tccctgaagc tcctagagat 2100
 ggccaggcct acgtgcggaa agatggcgaa tgggtcctgc tgagcacctt cctgtgatga 2160
 gctagcgaat tc 2172

<210> 181

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181

```

ggtaccaagc ttgccaccat gtctgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag      60
tgtgtgaaca tcaccaatct gtgccccctt ggcgaggtgt tcaacgccac aagattcgcc      120

tctgtgtacg cctggaaccg gaagcggatc agcaattgcg tggccgacta cagcgtgctg      180
tacaacagcg ccagcttcag caccttcaag tgctacggcg tgtccctac caagtgaaac      240
gacctgtgct tcaccaacgt gtacccgac agcttcgtga tcagaggcga cgaagtgcgg      300
cagattgccc ctggacagac aggcaagatc gccgattaca actacaagct gcccgcagac      360
ttaccggct gtgtgattgc ctggaacagc aacaacctgg acagcaaagt cggcggcaac      420
tacaactacc tgiaccggct gtccggaag tccaacctga agcctttcga gcgggacatc      480
agcaccgaga tctatcaggc cggcagcacc ccttgcaatg gcgtggaagg cttcaactgc      540

tacttccac tgcagtccta cggtctccag cctacaaacg gcgtgggcta ccagccttac      600
agagtggtag tgctgagctt cgagctgctg catgctcctg ctacagtgtg tggtaggcagc      660
ggcggctata ttcccagagc tcttagagat ggccaggcct acgttagaaa ggacggcgag      720
tgggtcctgc tgagcacctt cctgtgatga gctagcgaat tc                          762

```

<210> 182

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 182

```

tctgagcccc tgctgaaggg cgtgaaactg cactacaca                          39

```

<210> 183

<

211> 156

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

```

tacatcaagt ggccctggta catctggctg ggctttatcg ccggactgat tgccatcgtg      60
atggtcacia tcatgctgtg ttgcatgacc agctgctgta gctgcctgaa gggctgttgt      120

```

agctgtggca gctgctgcaa gttcgacgag gacgat 156

<210> 184

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 184

tatatccctg aagctcctag agatggccag gcctacgtgc ggaaagatgg cgaatgggtc 60

ctgctgagca ccttcc 76

<210> 185

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 185

ggcagcggcg gc 12

<210> 186

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 186

ggtggcagcg gcggc 15

<210> 187

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

agacgggcca ga 12

<210> 188

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 188	
ggtggcagcg gc	12
<210> 189	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 189	
atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa c	51
<210> 190	
<211> 3750	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 190	
ggtaccaagc ttgccacat gtctgtgttt ctgggtgtgc tgcctctggt gtccagccag	60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcaactctac ccaggacctg	180
ttcctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg ccttcaacg acgggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgttgtca tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480
agcaggttcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct	540
ttcctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gtctgtgttc	600
aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg	660
gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa ccctgggtgg atctgcccac cggcatcaac	720
atcacccggt ttacagacct gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc	780
agcagcggat ggacagctgg tgcccccgt tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc	840
ttcctgctga agtacaacga gaacggcacc atcacgcacg ccgtggattg tgctctggat	900

cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag	960
accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccacaaat	1020
ctgtgcccc tccggcaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgccctggaac	1080
cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	1140
agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	1200
gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag	1260
acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccgcag acttcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtccggcgca actacaatta cctgtaccgg	1380
ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc	1500
tacggctttc agccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgcggcccta agaaaagcac caatctcgtg	1620
aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggcttgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttcctgcc attccagcag ttggccggg atatgccga taccacagac	1740
gccgttagag atccccagac actggaaatc ctggacatca ccccttgag cttcggcgga	1800
gtgtctgtga tcacccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtc gtaccaggac	1860
gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cagccgac agctgacacc tacatggcgg	1920
gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag	1980
cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac	2040
cagacacaga caaatagccc tggcggcagc ggatctgtgg ccagccagtc tatcattgcc	2100
tacacaatga gcctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc	2160
cccaccaact tcacatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc	2220
agcgtggact gcacatgta catctgcggc gattccaccg agtgctcaa cctgtgtctg	2280
cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga caggatcgc cgtggaacag	2340
gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccaa gtgaagcaga tctacaagac ccctctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa ttccagccag attctgccc atcctagcaa gccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggttcatc	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgtcggg atctgatttg gcccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640
tctgcccctg tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cgccgtctg	2700
cagatcccct ttgctatgca gatggcctac cggttcaacg gcatcggagt gaccagaat	2760

gtgctgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtcca acagcgccat cggcaagatc	2820
caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag	2880
aatgctcagg cctgaacac cctggtcaag cagctgtcta gcaacttcgg cgccatcagc	2940
tctgtgctga acgataatcct gagcagactg gacaaggctg aagccgaggt gcagatcgac	3000
agactgatca ccggaaggct gcagtccttg cagacctacg ttaccagca gctgatcaga	3060
gccgcccaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgctg	3120
ggccagagca agagagtggc cttttgcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag	3180
tctgcccctc acggcgtggt gttttctgcac gtgacatacg tgcccgtca agagaagaat	3240
ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg	3300
ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acccagcgga acttctacga gccccagatc	3360
atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac	3420
aataccgtgt acgacctctt gcagcccagc ctggacagct tcaaagagga actggataag	3480
tactttaaga accacacaag ccccagcgtg gacctgggagc atatcagcgg aatcaatgcc	3540
agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac	3600
gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc aaggcagcgg cggtatatt	3660
cccagggctc ctagagatgg ccaggcctac gttagaaagg acggcgagtg ggtcctgctg	3720
agcaccttcc tgtgatgagc tagcgaattc	3750
<210> 191	
<211> 3660	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 191	
ggtaccaagc ttgccaccat gtctgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag	60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg	180
ttctgtcctt ttttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg cctttcaacg acgggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480

agcgagttcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct 540
 ttcttgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc 600
 aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg 660
 gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa cccctgggtgg atctgcccac cggcatacaac 720

 atcacccgggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc 780
 agcagcggat ggacagctgg tgccgccgt tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc 840
 ttcttgctga agtacaacga gaacggcacc atcacccagc ccgtggattg tgctctggat 900
 cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag 960
 accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat 1020
 ctgtgccctc tcggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgctggaac 1080
 cggaagcggg tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc 1140

 agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac 1200
 gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag 1260
 acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccagc acttcaccgg ctgtgtgatt 1320
 gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtgcggcgga actacaatta cctgtaccgg 1380
 ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag 1440
 gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtec 1500
 tacggcttcc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc 1560

 ttcgaaactg tgcatgcccc tgccacagtg tgccgcccta agaaaagcac caatctcgtg 1620
 aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggctgaccg gcaccggcgt gctgacagag 1680
 agcaacaaga agttctgcc attccagcag ttggccggg atatgccga taccacagac 1740
 gccgttagag atccccagac actggaatc ctggacatca ccccttgag cttcggcgga 1800
 gtgtctgtga tcaccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtg gtaccaggac 1860
 gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cagccgac agctgacacc tacatggcgg 1920
 gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag 1980

 cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac 2040
 cagacacaga caaacagccc cagacgggcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc 2100
 tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgctatc 2160
 cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc 2220
 agcgtggact gcacatgta catctgcggc gattccaccg agtgetccaa cctgctgctg 2280
 cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag 2340

gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccaa gtgaagcaga tctacaagac ccctcctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa ttccagccag attctgcccg atcctagcaa gcccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggttcatc	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgccaggg atctgatttg cggccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640
tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cgccgctctg	2700
cagatccctt ttgctatgca gatggcctac cggttcaacg gcatcggagt gaccagaat	2760
gtgctgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtcca acagcgccat cggcaagatc	2820
caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag	2880
aatgcccagg cactgaacac cctggtcaag cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc	2940
tctgtgtga acgatatcct gagcagactg gacctcctg aggccgaggt gcagatcgac	3000
agactgatca caggcagact gcagagcctc cagacatagc tgaccagca gctgatcaga	3060
gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg	3120
ggccagagca agagagtga cttttgcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag	3180
tctgcccctc acggcgtggt gtttctgcac gtgacatagc tgcccgtcca agagaagaat	3240
ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg	3300
ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acacagcgga acttctacga gcccagatc	3360
atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac	3420
aataccgtgt acgacctct gcagcccag ctggacagct tcaaagagga actggacaag	3480
tactttaaga accacacaag ccccgacgtg gacctggcg atatcagcgg aatcaatgcc	3540
agcgtgtga acatccagaa agagatcgac cggtgaacg aggtggcaa gaatctgaac	3600
gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc agtgatgagc tagcgaattc	3660
<210> 192	
<211> 3750	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 192	
ggtaccaagc ttgccaccat gttcgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag	60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg	180

ttcctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg cccctcaacg acggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgcaacg accccttcct gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480
agcgagtcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct	540
ttcctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc	600
aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg	660
gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa cccctggtgg atctgccc atcgcatcaac	720
atcacccggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc	780
agcagcggat ggacagctgg tgccgccgt tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc	840
ttcctgctga agtacaacga gaacggcacc atcacgcacg ccgtggattg tgctctggat	900
cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaagg catctaccag	960
accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa tatcaccaat	1020
ctgtgcccc tggcgagggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcctggaac	1080
cggaaagcga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	1140
agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	1200
gigtacgccg acagcttctg gatccgggga gatgaagtgc ggacagattgc ccttgacag	1260
acaggcaaga tcgccacta caactacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtgcggcgga actacaatta cctgtaccgg	1380
ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggttcaact gctacttccc actgcagtec	1500
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgcggcccta agaaaagcac caatctcgtg	1620
aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggcttgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttcctgcc attccagcag ttggccggg atatcgcca taccacagac	1740
gccgttagag atccccagac actggaatc ctggacatca ccccttgag cttcgcgga	1800
gtgtctgtga tacccttg caccacacc agcaatcagg tggcagtgt gtaccaggac	1860
gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cacgccgatc agctgacacc tacatggcgg	1920
gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag	1980

cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac	2040
cagacacaga caaatagccc tggcggcagc ggatctgtgg ccagccagtc tatcattgcc	2100
tacacaatga gcctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc	2160
cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc	2220
agcgtggact gcaccatgta catctgcggc gattccaccg agtgtccaa cctgctgctg	2280
cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag	2340
gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccga gtgaagcaga tctacaagac cctcctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa tticagccag attctgcccg atcctagcaa gccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggttcac	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgctcggg atctgatttg cgcccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640
tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cgccgctctg	2700
cagatccctt ttgctatgca gatggcctac cggttcaacg gcatcggagt gaccagaat	2760
gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtca acagcgccat cggcaagatc	2820
caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag	2880
aatgctcagg cctgaacac cctggtcaag cagctgtcta gcaacttcgg cgccatcagc	2940
tctgtgtga acgatatcct gagcagactg gacctcctg aggccgaggt gcagatcgac	3000
agactgatca caggcagact gcagagcctc cagacatacg tgaccagca gctgatcaga	3060
gccgcccaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg	3120
ggccagagca agagagtggc cttttgcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag	3180
tctgcccctc acggcgtggt gtttctgcac gtgacatatg tgcccgtca agagaagaat	3240
ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg	3300
ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acacagcgga acttctacga gccccagatc	3360
atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac	3420
aataccgtgt acgacctctt gcagcccag cttggacagct tcaaagagga actggacaag	3480
tactttaaga accacacaag ccccgacgtg gacctgggcg atatcagcgg aatcaatgcc	3540
agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggtgaacg aggtggccaa gaatctgaac	3600
gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc aaggcagcgg cggctatatt	3660
cccgaggctc ctagagatgg ccaggcctac gttagaaagg acggcgagtg ggtcctgctg	3720

agcaccttcc tgtgatgagc tagcgaattc 3750

<210> 193

<211> 3714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 193

atgttcgtgt ttctgggtgct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60

agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120

aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240

aaccccgctg tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420

ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480

agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540

ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gatttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660

tctgctctgg aaccttgggt ggatctgccc atcggcatca acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780

ggtgccgccc ttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840

gagaacggca ccataccga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag 900

tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagccaccg aatccatgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag 1020

gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac 1140

ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc 1200

gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac 1260

tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac 1320

ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat 1380

ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcgggcag cacccttgt 1440

aacggcgtgg aaggcttcaa ctgtacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca 1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcttggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccctt 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgcca tcagctgaca cctacatggc ggggtgtact caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaatagc 2040

cctggcggca gcggatctgt ggccagccag tctatcattg cctacacaat gaggctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctcgc gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctcta tcaaggactt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctggcgaca ttgccgtcg ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tctgaccga tgagatgat gccagta caatctgcct gctggccggc 2640

acaatcaca gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgtgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgtca ggccctgaac 2880

accctgtgta agcagctgtc tagcaacttc ggcccatca gctctgtgt gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggacaaggt ggaagccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttcctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata cgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgacccagcg gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggata agtactttaa gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcaaggcagc ggcggctata ttcccagagc tcctagagat 3660

ggccaggcct acgttagaaa ggacggcgag tgggtcctgc tgagcacctt cctg 3714

<210> 194

<211> 3624

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

atgttcgtgt ttctgggtct gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc 180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300

atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagtcc agttctgcaa cgacccttc 420
ctggcgctct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttcctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagtctgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcggcatca acatcacccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct 780
ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttcctgct gaagtacaac 840
gagaacggca ccatcaccga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag 900
tgacctga agtccttac cgtggaaaag ggcattacc agaccagcaa cttccgggtg 960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag 1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat 1080

tgctggccg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
ctgccacag tggcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggcgg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgcga tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcg cgtggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagacggg ccagatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctctcta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgccag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gccagta caatctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttggagct ggcgccgctc tgcagatccc ctttctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc	2820

acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcactgaac 2880
accctggatc agcagctgtc ctccaacttc ggcgccatca gctctgtgct gaacgatatc 2940
ctgagcagac tggacctcc tgaggccgag gtgcagatcg acagactgat cacaggcaga 3000
ctgcagagcc tccagacata cgtgaccacag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120
gacttttgcg gcaagggtta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
gtgtttctgc acgtgacata tgtgcccgtc caagagaaga attcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgacacagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtacttta gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgagggtggc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg ggaagtacga gcag 3624

<210> 195

<211> 3714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

atgttcgtgt ttctgggtgt gctgcctctg gtgtccagcc agtgtgtgaa cctgaccacc 60
agaacacagc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc ttcttcagc 180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360

aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagtcc agttctgcaa cgacccttc 420
ctgggcgtct actaccacaa gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac cttcgagtac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gatttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgctctgg aaccctggt ggatctgccc atcgccatca acatcaccg gtttcagaca 720

ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct	780
ggtgccgccg cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ccttcctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgctctgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatatcaca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcctcaca acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agacaggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagt gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaaca atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcacggc gtgctgacag agagcaaca gaagtctctg	1680
ccattccagc agtttgccg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcgagaccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaatagc	2040
cctggcggca gcggatctgt ggccagccag tctatcattg cctacacaat gagcctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460

ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctgggcgaca ttgccgctcg ggatctgatt tgcgccaga agttaaagg actgacagt	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gccagtaaca catctgccct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttgctatg	2700
cagatggcct accggttcaa cggcatcgga gtgaccaga atgtgctgta cgagaaccag	2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc	2820
acagcaagcg ccctgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgctca ggccctgaac	2880
accctgttca agcagctgtc tagcaacttc ggcccatca gctctgtgt gaacgatatc	2940
ctgagcagac tggaccctcc tgaggccgag gtgcagatcg acagactgat cacaggcaga	3000
ctgcagagcc tccagacata cgtgaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc	3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagt	3120
gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg	3180
gtgtttctgc acgtgacata tgtgcccgt caagagaaga atttaccac cgctccagcc	3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc	3300
cattggttcg tgacacagcg gaacttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc	3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct	3420
ctgcagccc agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtacttta gaaccacaca	3480
agccccgacg tggacctggc cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag	3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg	3600
caagaactgg ggaagtacga gcaaggcagc ggccgctata ttcccgaggc tcctagagat	3660
ggccaggcct acgttagaaa ggacggcgag tgggtcctgc tgagcacctt cctg	3714

<210> 196

<211> 20

<212> DNA

<213> 2019-nCoV

<400> 196

gacccccaaa tcagcgaat	20

<210> 197

<211> 24

<212> DNA

<213> 2019-nCoV

<400> 197

tctggttact gccagttgaa tctg	24
<210> 198	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 2019-nCoV	
<400> 198	
accccgcatc acgtttgggtg gacc	24
<210> 199	
<211> 3855	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220	
><223> Synthetic Construct	
<400> 199	
ggtaccaagc ttgccaccat gtctgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag	60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg	180
ttcttgcctt ttttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg cccttcaacg acgggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480
agcgagttcc ggggtgtacag cagcggcaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct	540
ttctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gtctgtgttc	600
aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg	660
gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa cccctggtgg atctgcccac cggcatcaac	720
atcacccggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc	780
agcagcggat ggacagctgg tgccgccgct tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc	840
ttcttctgta agtacaacga gaacggcacc atcacggacg ccgtggattg tgctctggat	900
cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag	960
accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat	1020
ctgtgcccct tcggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcctggaac	1080
cgaagcggga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	1140

agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	1200
gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggagattgc cctggacag	1260
acaggcaaga tcgccacta caactacaag ctgccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtccggcgga actacaatta cctgtaccgg	1380
ctgttcgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtec	1500
tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgcggcccta agaaaagcac caatctctg	1620
aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggcctgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttcctgcc attccagcag ttggccggg atatcgccga taccacagac	1740
gccgttagag atccccagac actggaatc ctggacatca ccccttgag cttcgccgga	1800
gtgtctgtga tcaccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtg gtaccaggac	1860
gtgaactgta ccgaagtgc cgtggccatt cacgccgatc agctgacacc tacatggcgg	1920
gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag	1980
cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcggcg ctggcatctg tgccagctac	2040
cagacacaga caaacagccc cagacgggcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc	2100
tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgctatc	2160
cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc	2220
agcgtggact gcacatgta catctgcggc gattccaccg agtgtccaa cctgtgtctg	2280
cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag	2340
gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccga gtgaagcaga tctacaagac cctcctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa ttccagccag attctgcccg atcctagcaa gcccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggttcatc	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgccaggg atctgatttg cggccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640
tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cggcgtctg	2700
cagatccctt ttgtatgca gatggcctac cgttcaacg gcatcggagt gaccagaat	2760
gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtca acagcgcct cggcaagatc	2820
caggacagcc ttagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag	2880

aatgccagg cactgaacac cctggtaag cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc	2940
tctgtgtga acgataatcct gagcagactg gacaagggtg aagccgaggt gcagatcgac	3000
agactgatca ccggaaggct gcagtccttg cagacctacg ttaccagca getgatcaga	3060
gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg	3120
ggccagagca agagagtga cttttgcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag	3180
tctgcccctc acggcgttgt gttttgcac gtgacatacg tgcccgtca agagaagaat	3240
ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg	3300
ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acccagcgga actttacga gcccagatc	3360
atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac	3420
aataccgtgt acgacctct gcagcccag ctggacagct tcaaagagga actggataag	3480
tactttaaga accacacaag ccccgactg gacctggcg atatcagcg aatcaatgcc	3540
agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggcaa gaatctgaac	3600
gagagcctga tcgacctga agaactgggg aagtacgagc agtacatcaa gtggccctgg	3660
tacatctggc tgggctttat gcgccgactg attgccatcg tgatggtcac aatcatgctg	3720
tggtgcatga ccagctgctg tagctgcctg aagggtgtt gtagctgtgg cagctgctgc	3780
aagttcgacg aggacgattc tgagcccgtg ctgaaggcg tgaaactgca ctacacatga	3840
tgagctagcg aattc	3855
<210> 200	
<211> 3816	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 200	
ggtaccaagc ttgccaccat gtctgtgttt ctggtgtgc tgcctctggt gtccagccag	60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg	180
ttctgcctt ttttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgac cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgctg cccttcaacg acggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtgtgta tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480

agcagattcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct 540
 ttctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc 600
 aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg 660

 gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa ccctgggtgg atctgcccac cggcatcaac 720
 atcacccggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc 780
 agcagcggat ggacagctgg tgccgccgt tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc 840
 ttctgtctga agtacaacga gaacggcacc atcacccagc cgtggattg tgctctggat 900
 cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaagg catctaccag 960
 accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat 1020
 ctgtgccct tcggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgctggaac 1080

 cggaagcga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc 1140
 agcaccttca agtctacgg cgtgtcccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac 1200
 gtgtacccg acagcttctg gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag 1260
 acaggcaaga tcgccacta caactacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt 1320
 gcctggaaca gcaacaact ggactccaaa gtggcgccga actacaatta cctgtaccgg 1380
 ctgttccga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag 1440
 gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtec 1500

 tacggctttc agcccacaaa tggcgtgggc taccagccct acagagtgtt ggtgctgagc 1560
 ttcgaaactg tgcattcccc tgccacagtg tgccgcccta agaaaagcac caatctcgtg 1620
 aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggctgaccg gcaccggcgt gctgacagag 1680
 agcaacaaga agttctgcc attccagcag ttggccggg atatgccga taccacagac 1740
 gccgttagag atccccagac actggaaatc ctggacatca ccccttgag cttcggcgga 1800
 gtgtctgtga tcaccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgt gtaccaggac 1860
 gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cagccgac agctgacacc tacatggcgg 1920

 gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag 1980
 cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcgccg ctggcatctg tgccagctac 2040
 cagacacaga caaacagccc cagacgggcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc 2100
 tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc 2160
 cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc 2220
 agcgtggact gcaccatgta catctgcggc gattccaccg agtgtccaa cctgctgctg 2280

cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag 2340

gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccac gtgaagcaga tctacaagac ccctcctatc 2400

aaggacttcg gcggcttcaa tticagccag attctgcccg atcctagcaa gcccagcaag 2460

cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggttcacac 2520

aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgccaggg atctgatttg cggccagaag 2580

tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca 2640

tctgccctgc tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cgccgctctg 2700

cagatccctt ttgctatgca gatggcctac cggttcaacg gcacgcgagt gaccagaat 2760

gtgctgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtcca acagcgccat cggcaagatc 2820

caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag 2880

aatgcccagg cactgaacac cctggtcaag cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc 2940

tctgtgctga acgatatcct gagcagactg gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcgac 3000

agactgatca ccggaaggtc gcagtccttg cagacctacg ttaccagca gctgatcaga 3060

gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgctg 3120

ggccagagca agagagtgga cttttgcggc aagggtacc accgatgag cttccctcag 3180

tctgcccctc acggcggtgt gtttctgcac gtgacatacg tgcccgtcca agagaagaat 3240

ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg 3300

ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acccagcgga actttacga gcccagatc 3360

atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac 3420

aataccgtgt acgacctctc gcagcccagc ctggacagct tcaaagagga actggataag 3480

tactttaaga accacacaag ccccgacgtg gacctgggcg atatcagcg aatcaatgcc 3540

agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac 3600

gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc agtacatcaa gtggccctgg 3660

tacatctggc tgggctttat cgccggactg attgccatcg tgatggtcac aatcatgctg 3720

tgttgcatga ccagctgctg tagctgcctg aagggtgtgt gtagctgtgg cagctgctgc 3780

aagttcgacg aggacgactg atgagctagc gaattc 3816

<210> 201

<211> 3660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 201

ggtaccaagc ttgccaccat gtctgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag	60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg	180
ttcttgcttt ttttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg cctttcaacg acggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480
agcgagtcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct	540
ttctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gtctgtgttc	600
aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg	660
gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa ccctggtgg atctgcccac cggcatcaac	720
atcacccggt ttacagacct gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc	780
agcagcggat ggacagctgg tgccgccgct tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc	840
ttctgtctga agtacaacga gaacggcacc atcacgcacg ccgtggattg tgctctggat	900
cctctgagcg agacaaagtg cacctgaag tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag	960
accagcaact tccgggtgca gcccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat	1020
ctgtgcccct tcggcgaggt gtccaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcctggaac	1080
cggaagcggg tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	1140
agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	1200
gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag	1260
acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtcggcggca actacaatta cctgtaccgg	1380
ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc	1500
tacggctttc agccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgcggccta agaaaagcac caatctcgtg	1620
aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggctgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttctgcc attccagcag ttggccggg atatcgccga taccacagac	1740

gccgttagag atccccagac actggaaatc ctggacatca ccccttgacag cttcggcgga 1800

gtgtctgtga tcacccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtgt gtaccaggac 1860

gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cagccgac agctgacacc tacatggcgg 1920

gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag 1980

cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcgccg ctggcatctg tgccagctac 2040

cagacacaga caaacagccc cagacgggcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc 2100

tacacaatgt ctctgggcgc cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgctatc 2160

cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc 2220

agcgtggact gcacatgta catctgcggc gattccaccg agtgctccaa cctgctgtgt 2280

cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag 2340

gacaagaaca cccaagaggt gtgcgcccac gtgaagcaga tctacaagac ccttctatc 2400

aaggacttcg gcggcttcaa ttccagccag attctgccc atcctagcaa gccagcaag 2460

cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggcttcatc 2520

aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgccaggg atctgatttg cggccagaag 2580

tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca 2640

tctgcctctg tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg cggcgtctgt 2700

cagatccctt ttgctatgca gatggcctac cgtttcaacg gcatcggagt gaccagaat 2760

gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtca acagcgccat cggcaagatc 2820

caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag 2880

aatgcccagg cactgaacac cctggtcaag cagctgtcct ccaacttcgg cgccatcagc 2940

tctgtgtga acgatatcct gagcagactg gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcgac 3000

agactgatca ccggaaggct gcagtcctg cagacctacg ttaccagca gctgatcaga 3060

gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtgt 3120

ggccagagca agagagtggc cttttgcggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag 3180

tctgcccctc acggcgtggg gttttctcac gtgacatcag tgcccgtca agagaagaat 3240

ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg 3300

ttcgtgtcca acggcaccca ttgggtctgt acccagcgga actttctacga gcccagatc 3360

atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac 3420

aataccgtgt acgacctct gcagcccag ctggacagct tcaaagagga actggataag 3480

tactttaaga accacacaag ccccgacgtg gacctgggcg atatcagcgg aatcaatgcc	3540
agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac	3600
gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc agtgatgagc tagcgaattc	3660
<210> 202	
<211> 2172	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 202	
ggtaccaagc ttgccacat gtctgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag	60
tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga	120
ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg	180
ttcctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat	240
ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg ccttcaacg acgggggtgta ctttgccagc	300
accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc	360
cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagttccag	420
ttctgaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa	480
agcaggttcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct	540
ttcctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gtctgtgttc	600
aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg	660
gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa ccctggtgg atctgcccat cggcatcaac	720
atcacccggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc	780
agcagcggat ggacagctgg tgccgccgt tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc	840
ttcctgctga agtacaaga gaacggcacc atcacgacg ccgtggattg tgctctggat	900
cctctgagcg agacaaagtg cacctgaag tcttcaccg tggaaaagg catctaccag	960
accagcaact tccgggtgca gccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa tatcaccaat	1020
ctgtgccctc tcggcgaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcttgaac	1080
cggaagcggg ttagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc	1140
agcaccttca agtgctacgg cgtgtcccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac	1200
gtgtacgcc acagcttctg gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag	1260
acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt	1320
gcctggaaca gcaacaacct ggactcaaaa gtcggcggca actacaatta cctgtaccgg	1380

ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag 1440

gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc 1500

tacggttttc agcccacaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc 1560

ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgcggcccta agaaaagcac caatctcgtg 1620

aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggcttgaccg gcaccggcgt gctgacagag 1680

agcaacaaga agttcctgcc attccagcag ttggccggg atatcgccga taccacagac 1740

gccgttagag atccccagac actggaaatc ctggacatca ccccttgag cttcggcgga 1800

gtgtctgtga tcacccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtg gtaccaggac 1860

gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cacgccgatc agctgacacc tacatggcgg 1920

gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag 1980

cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcgccg ctggcatctg tgccagctac 2040

cagacacaga caaatagccc tgggtggcagc ggccggctata tccctgaagc tcctagagat 2100

ggccaggcct acgtgcggaa agatggcgaa tgggtcctgc tgagcacctt cctgtgatga 2160

gctagcgaat tc 2172

<210> 203

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 203

ggtaccaagc ttgccaccat gtctgtgttt ctggtgtgtc tgcctctggt gtccagccag 60

tgtgtgaaca tcaccaatct gtgccccttc ggcgaggtgt tcaacgccac aagattcgcc 120

tctgtgtacg cctggaaccg gaagcggatc agcaattgcg tggccgacta cagcgtgctg 180

tacaacagcg ccagcttcag cacttcaag tgctacggcg tgtccctac caagctgaac 240

gacctgtgtc tcaccaacgt gtacccgac agcttcgtga tcagaggcga cgaagtgcgg 300

cagattgccc ctggacagac aggcaagatc gccgattaca actacaagct gcccgacgac 360

ttcaccggct gtgtgattgc ctggaacagc aacaacctgg acagcaaagt cggcggcaac 420

tacaactacc tgiaccggct gtcccggaag tccaacctga agcctttcga gcgggacatc 480

agcaccgaga tctatcagc cggcagcacc cttgcaatg gcgtggaagg cttcaactgc 540

tacttccac tgcaagtcta cggcttccag cctacaaacg gcgtgggcta ccagccttac 600

agagtgggtg tgctgagctt cgagctgctg catgctcctg ctacagtgtg tgggtggcagc 660

ggcggctata ttcccagagc tcctagagat ggccaggcct acgttagaaa ggacggcgag 720
 tgggtcctgc tgagcacctt cctgtgatga gctagcgaat tc 762
 <210> 204
 <211> 3855
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 204
 ggtaccaagc ttgccacat gttcgtgttt ctggtgctgc tgcctctggt gtccagccag 60
 tgtgtgaacc tgaccaccag aacacagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga 120
 ggcgtgtact accccgacaa ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg 180
 ttctgcctt tcttcagcaa cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat 240
 ggcaccaaga gattcgacaa ccccgctgtg cccttcaacg acggggtgta ctttgccagc 300
 accgagaagt ccaacatcat cagaggctgg atcttcggca ccacactgga cagcaagacc 360
 cagagcctgc tgatcgtgaa caacgccacc aacgtggtca tcaaagtgtg cgagtccag 420
 ttctgcaacg accccttctt gggcgtctac taccacaaga acaacaagag ctggatggaa 480
 agcgagtcc ggggtgtacag cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct 540
 ttctgatgg acctggaagg caagcagggc aacttcaaga acctgcgcga gttcgtgttc 600
 aagaacatcg acggctactt caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgcgg 660
 gatctgcctc agggcttctc tgctctggaa cccttggtgg atctgcccac cggcatcaac 720
 atcaccgggt ttcagacact gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc 780
 agcagcggat ggacagctgg tgccgccgct tactatgtgg gctacctgca gcctagaacc 840
 ttctgctga agtacaacga gaacggcacc atcaccgacg ccgtggattg tgctctggat 900
 cctctgagcg agacaaagtg caccctgaag tccttcaccg tggaaaaggg catctaccag 960
 accagcaact tccgggtgca gcccaccgaa tccatcgtgc ggttcccaa taccaccaat 1020
 ctgtgcccc tccgagaggt gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgcctggaac 1080
 cggaagcgga tcagcaattg cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc cgccagcttc 1140
 agcaccttca agtgctacgg cgtgtccct accaagctga acgacctgtg cttcacaac 1200
 gtgtacgccg acagcttcgt gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccctggacag 1260
 acaggcaaga tcgccgacta caactacaag ctgcccgacg acttcaccgg ctgtgtgatt 1320
 gcctggaaca gcaacaacct ggactccaaa gtcggcggca actacaatta cctgtaccgg 1380

ctgttccgga agtccaatct gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag	1440
gccggcagca ccccttgtaa cggcgtggaa ggcttcaact gctacttccc actgcagtcc	1500
tacggctttc agccccaaaa tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc	1560
ttcgaactgc tgcatgcccc tgccacagtg tgcggcccta agaaaagcac caatctcgtg	1620
aagaacaaat gcgtgaactt caacttcaac ggcttgaccg gcaccggcgt gctgacagag	1680
agcaacaaga agttcctgcc attccagcag tttggccggg atatcgccga taccacagac	1740
gccgttagag atccccagac actggaaatc ctggacatca ccccttgtag cttcggcgga	1800
gtgtctgtga tcacccctgg caccaacacc agcaatcagg tggcagtgtg gtaccaggac	1860
gtgaactgta ccgaagtgcc cgtggccatt cacgccgatc agctgacacc tacatggcgg	1920
gtgtactcca ccggcagcaa tgtgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag	1980
cacgtgaaca atagctacga gtgcgacatc cccatcgggc ctggcatctg tgccagctac	2040
cagacacaga caaatagccc tggcggcagc ggatctgtgg ccagccagtc tatcattgcc	2100
tacacaatga gcctggggcg cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgctatc	2160
cccaccaact tcaccatcag cgtgaccaca gagatcctgc ctgtgtccat gaccaagacc	2220
agcgtggact gcacatgta catctcgggc gattccaccg agtgcctcaa cctgctgctg	2280
cagtacggca gcttctgcac ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag	2340
gacaagaaca cccaagaggt gttcgcccaa gtgaagcaga tctacaagac ccctcctatc	2400
aaggacttcg gcggcttcaa tttcagccag attctgccc atcctagcaa gccagcaag	2460
cggagcttca tcgaggacct gctgttcaac aaagtgcac tggccgacgc cggttcac	2520
aagcagtatg gcgattgtct gggcgacatt gccgctcggg atctgatttg gcccagaag	2580
tttaacggac tgacagtgtc gcctcctctg ctgaccgatg agatgatcgc ccagtacaca	2640
tctgcccctg tggccggcac aatcacaagc ggctggacat ttggagctgg ccccgtctg	2700
cagatccctt ttgctatgca gatggcctac cgtttcaacg gcatcggagt gaccagaat	2760
gtgtgtacg agaaccagaa gctgatcgcc aaccagtca acagcgccat cggcaagatc	2820
caggacagcc tgagcagcac agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtcaaccag	2880
aatgctcagg ccctgaacac cctggtcaag cagctgtcta gcaacttcgg cgccatcagc	2940
tctgtgtga acgatatcct gagcagactg gacctcctg aggccgaggt gcagatcgac	3000
agactgatca caggcagact gcagagcctc cagacatacg tgaccagca gctgatcaga	3060
gccgccgaga ttagagcctc tgccaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgtg	3120
ggccagagca agagagtgga cttttcgggc aagggtacc acctgatgag cttccctcag	3180
tctgcccctc acggcgtggg gtttctgcac gtgacatag tgcccgtca agagaagaat	3240

ttcaccaccg ctccagccat ctgccacgac ggcaaagccc actttcctag agaaggcgtg 3300

ttcgtgtcca acggcaccca ttggttcgtg acacagcgga acttctacga gccccagatc 3360

atcaccaccg acaacacctt cgtgtctggc aactgcgacg tcgtgatcgg cattgtgaac 3420

aataccgtgt acgacctctt gcagcccagag ctggacagct tcaaagagga actggacaag 3480

tactttaaga accacacaag ccccagctg gacctgggag atatcagcgg aatcaatgcc 3540

agcgtcgtga acatccagaa agagatcgac cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac 3600

gagagcctga tcgacctgca agaactgggg aagtacgagc agtacatcaa gtggccctgg 3660

tacatctggc tgggctttat cgccggactg attgccatcg tgatggtcac aatcatgctg 3720

tgttgcatga ccagctgctg tagctgcctg aagggtgtt gtagctgtgg cagctgctgc 3780

aagttcgacg aggacgattc tgagcccgtg ctgaaggcg tgaaactgca ctacacatga 3840

tgagctagcg aattc 3855

<210> 205

<211> 1273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> COR200007

<400> 205

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu

35 40 45

His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp

50 55 60

Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu

85 90 95

Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser

100 105 110

Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160

 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205
 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
 210 215 220

 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270
 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285

 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335
 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350

 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400
 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415

 Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460
 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480

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

 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590
 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605

Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620

His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640

Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655

Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670

Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Ser Arg Ala Gly Ser Val Ala
675 680 685

Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700

Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735

Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860
 Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
 865 870 875 880
 Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
 885 890 895
 Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
 915 920 925

 Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
 930 935 940
 Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
 945 950 955 960
 Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
 965 970 975
 Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
 980 985 990

 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
 995 1000 1005
 Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn
 1010 1015 1020
 Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys
 1025 1030 1035
 Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro
 1040 1045 1050

 Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His
 1070 1075 1080
 Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln
1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val
1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn
1145 1150 1155

His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
1160 1165 1170

Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1175 1180 1185

Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
1190 1195 1200

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
1205 1210 1215

Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
1220 1225 1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245

Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
1250 1255 1260

Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
1265 1270

<210> 206

<211> 1268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> COR200008

<400> 206

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val

1 5 10 15
 Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60
 Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp

 65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr

 130 135 140
 Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
 165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr

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

Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro

260 265 270

Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala

275 280 285

Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys

290 295 300

Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val

305 310 315 320

Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys

325 330 335

Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala

340 345 350

Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu

355 360 365

Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro

370 375 380

Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe

385 390 395 400

Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly

405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys

420 425 430

Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn

435 440 445

Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe

450 455 460

Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys

465 470 475 480

Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly

485 490 495

Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val

500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys

515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn

530 535 540
Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu

545 550 555 560
Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val

565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe

580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val

595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile

610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser

625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val

645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Ser Arg Ala Gly Ser Val Ala

675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser

690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile

705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val

725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu

740 745 750

Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr

755 760 765

Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln

770 775 780

Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe

785 790 795 800

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser

805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly

820 825 830

Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp

835 840 845

Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu

850 855 860

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

865 870 875 880

Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile

885 890 895

Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr

900 905 910

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala	Ala Glu Ile Arg Ala	Ser Ala Asn
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser	Glu Cys Val Leu Gly	Gln Ser Lys
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys	Gly Tyr His Leu Met	Ser Phe Pro
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val	Val Phe Leu His Val	Thr Tyr Val
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe	Thr Thr Ala Pro Ala	Ile Cys His
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro	Arg Glu Gly Val Phe	Val Ser Asn
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr	Gln Arg Asn Phe Tyr	Glu Pro Gln
1100	1105	1110
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr	Phe Val Ser Gly Asn	Cys Asp Val
1115	1120	1125
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn	Thr Val Tyr Asp Pro	Leu Gln Pro
1130	1135	1140
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu	Glu Leu Asp Lys Tyr	Phe Lys Asn
1145	1150	1155
His Thr Ser Pro Asp Val Asp	Leu Gly Asp Ile Ser	Gly Ile Asn
1160	1165	1170
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln	Lys Glu Ile Asp Arg	Leu Asn Glu
1175	1180	1185
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu	Ser Leu Ile Asp Leu	Gln Glu Leu
1190	1195	1200
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile	Lys Trp Pro Trp Tyr	Ile Trp Leu
1205	1210	1215
Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile	Ala Ile Val Met Val	Thr Ile Met
1220	1225	1230

Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
1235 1240 1245
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
1250 1255 1260
Val Leu Lys Gly Val
1265
<210> 207

<211> 1282
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> COR200009
<400> 207
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15
Ala Val Phe Val Ser Ala Gln Cys Val Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln
20 25 30
Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro
35 40 45
Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe
50 55 60
Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser
65 70 75 80
Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn
85 90 95
Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly
100 105 110
Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile
115 120 125
Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe
130 135 140
Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser
145 150 155 160

Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr
165 170 175
Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln
180 185 190
Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly
195 200 205
Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp
210 215 220
Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile
225 230 235 240
Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser
245 250 255
Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala
260 265 270
Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr
275 280 285
Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro
290 295 300
Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly
305 310 315 320
Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val
325 330 335
Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn
340 345 350
Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser
355 360 365
Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser
370 375 380
Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys
385 390 395 400
Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val

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

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

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

 565 570 575
 Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu
 580 585 590
 Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr
 595 600 605
 Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val
 610 615 620
 Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro

 625 630 635 640
 Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala
 645 650 655

Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp
 660 665 670
 Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn
 675 680 685
 Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr
 690 695 700
 Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser
 705 710 715 720
 Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu
 725 730 735
 Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys
 740 745 750
 Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe
 755 760 765
 Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp
 770 775 780
 Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr
 785 790 795 800
 Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro
 805 810 815
 Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe
 820 825 830
 Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp
 835 840 845
 Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe
 850 855 860
 Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala
 865 870 875 880
 Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr
 885 890 895
 Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala

900 905 910
 Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn
 915 920 925
 Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln
 930 935 940
 Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val

 945 950 955 960
 Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser
 965 970 975
 Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg
 980 985 990
 Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly
 995 1000 1005
 Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg

 1010 1015 1020
 Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met
 1025 1030 1035
 Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly
 1040 1045 1050
 Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly
 1055 1060 1065
 Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn

 1070 1075 1080
 Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe
 1085 1090 1095
 Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val
 1100 1105 1110
 Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn
 1115 1120 1125
 Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn

 1130 1135 1140

Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys

1145 1150 1155

Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val

1160 1165 1170

Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile

1175 1180 1185

Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1190 1195 1200

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr

1205 1210 1215

Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu

1220 1225 1230

Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser

1235 1240 1245

Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys

1250 1255 1260

Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys

1265 1270 1275

Leu His Tyr Thr

1280

<210> 208

<211> 1282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> COR200010

<400> 208

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Ala Gln Cys Val Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln

20 25 30

Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro

35 40 45

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

290 295 300
 Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly
 305 310 315 320
 Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val
 325 330 335
 Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn

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

 405 410 415
 Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn
 435 440 445
 Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu
 450 455 460
 Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu

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

 530 535 540

Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val
 545 550 555 560
 Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg
 565 570 575
 Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu
 580 585 590
 Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr

 595 600 605
 Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val
 610 615 620
 Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro
 625 630 635 640
 Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala
 645 650 655
 Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp

 660 665 670
 Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn
 675 680 685
 Ser Pro Ser Arg Ala Gly Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr
 690 695 700
 Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser
 705 710 715 720
 Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu

 725 730 735
 Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys
 740 745 750
 Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe
 755 760 765
 Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp
 770 775 780
 Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr

785 790 795 800
 Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro
 805 810 815
 Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe
 820 825 830
 Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp
 835 840 845
 Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe

 850 855 860
 Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala
 865 870 875 880
 Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr
 885 890 895
 Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala
 900 905 910
 Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn

 915 920 925
 Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln
 930 935 940
 Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val
 945 950 955 960
 Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser
 965 970 975
 Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg

 980 985 990
 Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly
 995 1000 1005
 Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg
 1010 1015 1020
 Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met
 1025 1030 1035

Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly

1040 1045 1050

Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly

1055 1060 1065

Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn

1070 1075 1080

Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe

1085 1090 1095

Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val

1100 1105 1110

Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn

1115 1120 1125

Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn

1130 1135 1140

Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys

1145 1150 1155

Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val

1160 1165 1170

Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile

1175 1180 1185

Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1190 1195 1200

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr

1205 1210 1215

Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu

1220 1225 1230

Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser

1235 1240 1245

Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys

1250 1255 1260

Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val Lys

1265 1270 1275

Leu His Tyr Thr

1280

<210> 209

<211

> 1277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> COR200011

<400> 209

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Ala Gln Cys Val Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln

20 25 30

Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro

35 40 45

Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe

50 55 60

Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser

65 70 75 80

Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn

85 90 95

Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly

100 105 110

Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile

115 120 125

Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe

130 135 140

Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln

180 185 190
Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly

195 200 205
Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp

210 215 220
Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile

225 230 235 240
Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser

245 250 255
Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala

260 265 270
Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr

275 280 285
Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro

290 295 300
Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly

305 310 315 320
Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val

325 330 335
Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn

340 345 350
Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser

355 360 365
Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser

370 375 380
Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys

385 390 395 400
Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val

405 410 415
Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr

420 425 430
Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn

435 440 445
Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu

450 455 460
Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu

465 470 475 480
Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn

485 490 495
Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val

500 505 510
Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His

515 520 525
Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys

530 535 540
Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val

545 550 555 560
Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg

565 570 575
Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu

580 585 590
Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gly Val Ser Val Ile Thr

595 600 605
Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val

610 615 620
Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His Ala Asp Gln Leu Thr Pro

625 630 635 640
Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala

645 650 655
Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp

660 665 670

Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn
675 680 685

Ser Pro Ser Arg Ala Gly Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr

690 695 700

Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser
705 710 715 720

Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu
725 730 735

Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys
740 745 750

Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe

755 760 765

Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp
770 775 780

Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr
785 790 795 800

Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro
805 810 815

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

820 825 830

Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp
835 840 845

Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe
850 855 860

Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala
865 870 875 880

Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr

885 890 895

Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile Pro Phe Ala Met Gln Met Ala
900 905 910

Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn

915 920 925
 Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln
 930 935 940
 Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val

 945 950 955 960
 Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser
 965 970 975
 Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg
 980 985 990
 Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly
 995 1000 1005
 Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg

 1010 1015 1020
 Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met
 1025 1030 1035
 Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe Cys Gly
 1040 1045 1050
 Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala Pro His Gly
 1055 1060 1065
 Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn

 1070 1075 1080
 Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe
 1085 1090 1095
 Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val
 1100 1105 1110
 Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn
 1115 1120 1125
 Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn

 1130 1135 1140
 Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys
 1145 1150 1155

Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val
1160 1165 1170

Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile
1175 1180 1185

Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
1190 1195 1200

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
1205 1210 1215

Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu
1220 1225 1230

Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met Leu Cys Cys Met Thr Ser
1235 1240 1245

Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys Ser Cys Gly Ser Cys Cys
1250 1255 1260

Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro Val Leu Lys Gly Val
1265 1270 1275

<210> 210
<211> 1304
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> COR200018
<400> 210

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

Ala Val Phe Val Ser Ala Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
20 25 30

Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val Asn
35 40 45

Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe Thr
50 55 60

Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu His
65 70 75 80

Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe
85 90 95

His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp Asn
100 105 110

Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu Lys
115 120 125

Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser Lys
130 135 140

Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile Lys
145 150 155 160

Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr
165 170 175

His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser
180 185 190

Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met
195 200 205

Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val
210 215 220

Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro
225 230 235 240

Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro
245 250 255

Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu
260 265 270

Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser Gly
275 280 285

Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro Arg
290 295 300

Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala Val
305 310 315 320

Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys Ser

325 330 335
 Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Gln
 340 345 350

 Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro
 355 360 365
 Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp
 370 375 380
 Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr
 385 390 395 400
 Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr
 405 410 415

 Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val
 420 425 430
 Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
 435 440 445
 Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
 450 455 460
 Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
 465 470 475 480

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

 Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys
 545 550 555 560
 Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn Gly
 565 570 575

Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu Pro
 580 585 590
 Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val Arg
 595 600 605

 Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe Gly
 610 615 620
 Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val Ala
 625 630 635 640
 Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile His
 645 650 655
 Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser Asn
 660 665 670

 Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val Asn
 675 680 685
 Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser
 690 695 700
 Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser
 705 710 715 720
 Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser Val
 725 730 735

 Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile Ser
 740 745 750
 Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val Asp
 755 760 765
 Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu
 770 775 780
 Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly
 785 790 795 800

 Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln Val
 805 810 815
 Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe Asn

820 825 830
 Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe
 835 840 845
 Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe
 850 855 860

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

 Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr Gln
 930 935 940
 Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser
 945 950 955 960
 Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu
 965 970 975
 Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr
 980 985 990

 Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val Leu
 995 1000 1005
 Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln
 1010 1015 1020
 Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr
 1025 1030 1035
 Val Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala
 1040 1045 1050

 Asn Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser
 1055 1060 1065

Lys Arg	Val Asp Phe Cys Gly	Lys Gly Tyr His Leu	Met Ser Phe
1070	1075	1080	
Pro Gln	Ser Ala Pro His Gly	Val Val Phe Leu His	Val Thr Tyr
1085	1090	1095	
Val Pro	Ala Gln Glu Lys Asn	Phe Thr Thr Ala Pro	Ala Ile Cys
1100	1105	1110	
His Asp	Gly Lys Ala His Phe	Pro Arg Glu Gly Val	Phe Val Ser
1115	1120	1125	
Asn Gly	Thr His Trp Phe Val	Thr Gln Arg Asn Phe	Tyr Glu Pro
1130	1135	1140	
Gln Ile	Ile Thr Thr Asp Asn	Thr Phe Val Ser Gly	Asn Cys Asp
1145	1150	1155	
Val Val	Ile Gly Ile Val Asn	Asn Thr Val Tyr Asp	Pro Leu Gln
1160	1165	1170	
Pro Glu	Leu Asp Ser Phe Lys	Glu Glu Leu Asp Lys	Tyr Phe Lys
1175	1180	1185	
Asn His	Thr Ser Pro Asp Val	Asp Leu Gly Asp Ile	Ser Gly Ile
1190	1195	1200	
Asn Ala	Ser Val Val Asn Ile	Gln Lys Glu Ile Asp	Arg Leu Asn
1205	1210	1215	
Glu Val	Ala Lys Asn Leu Asn	Glu Ser Leu Ile Asp	Leu Gln Glu
1220	1225	1230	
Leu Gly	Lys Tyr Glu Gln Tyr	Ile Lys Trp Pro Trp	Tyr Ile Trp
1235	1240	1245	
Leu Gly	Phe Ile Ala Gly Leu	Ile Ala Ile Val Met	Val Thr Ile
1250	1255	1260	
Met Leu	Cys Cys Met Thr Ser	Cys Cys Ser Cys Leu	Lys Gly Cys
1265	1270	1275	
Cys Ser	Cys Gly Ser Cys Cys	Lys Phe Asp Glu Asp	Asp Ser Glu
1280	1285	1290	
Pro Val	Leu Lys Gly Val Lys	Leu His Tyr Thr	

1295	1300
<210> 211	
<211> 3819	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> COR200007	
<400> 211	
atgttcgtgt ttctgggtact gctccccctc gtctccagtc aatgcgtgaa cctgaccaca	60
agaaccacgc tgcctccagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac	120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc	180
aacgtgacct ggttccagc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac	240
aaccctgtgc tgccttcaa cgacgggggtg tactttgcca gcaccgagaa gtccaacatc	300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg	360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgacccttc	420
ctgggcgtct actatcaca gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac	480
agcagcgcca acaactgcac ctttgaatac gtgtccagc ctttctgat ggacctgaa	540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gatttcgtgt tcaagaacat cgacggctac	600
ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc	660
tctgctctgg aacctctggt ggatctgccc atcggcatca acatcacccg gtttcagaca	720
ctgctggccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcg atggacagct	780
ggtgccgccc ctactatgt gggctacctg cagcctagaa cttttctgct gaagtacaac	840
gagaacggca ccataccga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag	900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcatctacc agaccagcaa cttccgggtg	960
cagccaccg aatccatct gcggttcccc aatatacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgctctgtg tacgctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tgcgtggccg actactcgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gccctggac agactggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggcggcgag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgtacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500

aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgctga gcttcgaact gctgcatgcc 1560

cctgccacag tgtgcggccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac 1620

ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg 1680

ccattccagc agtttggccg ggatatcgcc gataccacag acgccgttag agatccccag 1740

acactggaaa tcttggacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccctt 1800

ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg 1860

cccgtggcca ttacgcca tcagctgaca cctacatggc gggtgtactc caccggcagc 1920

aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac 1980

gagtgcgaca tccccatcgg cgctggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc 2040

cccagcagag ccgatctgt gccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc 2100

gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc 2160

agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg 2220

tacatctgcg gcgattccac cgagtgtcc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc 2280

accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag 2340

glgttcgccc aagtgaagca gatctacaag acccctcta tcaaggactt cggcggcttc 2400

aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac 2460

ctgtgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt 2520

ctggcgaca ttgcccgac ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg 2580

ctgcctctc tctgaccga tgagatgat gccagta caatctgcct gctggccggc 2640

acaatcaca gcggctggac atttgagct ggccgctc tgcagatccc ctttgctatg 2700

cagatggcct accggttcaa cggcatcgga tgaccacaga atgtgtgta cgagaaccag 2760

aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggcaaga tccaggacag cctgagcagc 2820

acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtggtcaacc agaatgccca ggcactgaac 2880

accctgtca agcagctgtc ctccaacttc ggccgcatca gctctgtgt gaacgatatc 2940

ctgagcagac tggaccctcc tgaggccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000

ctgcagtccc tgcagaccta cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060

tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggcta ccacctgatg agcttcctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180

gtgtttctgc acgtgacata tgtgcccgt caagagaaga atttcaccac cgctccagcc 3240

atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgacacacgag gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgaccct 3420
ctgcagcccc agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtacttta gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540
aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg gaaaatacga gcagtacatc aagtggcctt ggtacatctg gctgggcttt 3660

atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcac gaccagctgc 3720
ttagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
tctgagcccc tgctgaaggg cgtgaaactg cactacaca 3819

<210> 212
<211> 3804
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> COR200008
<400> 212

atgttcgtgt ttctggtact gtcceccctc gtctccagtc aatgcgtgaa cctgaccaca 60
agaaccacgc tgccctcagc ctacaccaac agctttacca gaggcgtgta ctaccccgac 120
aaggtgttca gatccagcgt gctgcactct acccaggacc tgttcctgcc tttcttcagc 180

aacgtgacct ggttccacgc catccacgtg tccggcacca atggcaccaa gagattcgac 240
aaccctgtgc tgcccttcaa gcacgggggtg tactttgcca gcaccagaa gtccaacatc 300
atcagaggct ggatcttcgg caccacactg gacagcaaga cccagagcct gctgatcgtg 360
aacaacgcca ccaacgtggt catcaaagtg tgcgagttcc agttctgcaa cgaccccttc 420
ctgggcgtct actatcacia gaacaacaag agctggatgg aaagcgagtt ccgggtgtac 480
agcagcgcca acaactgcac ctttgaatac gtgtccagc ctttctgat ggacctggaa 540
ggcaagcagg gcaacttcaa gaacctgcgc gagttcgtgt tcaagaacat cgacggctac 600

ttcaagatct acagcaagca caccctatc aacctcgtgc gggatctgcc tcagggttc 660
tctgtcttgg aacccttggg ggatctgccc atcgcatca acatcacccg gtttcagaca 720
ctgttgcccc tgcacagaag ctacctgaca cctggcgata gcagcagcgg atggacagct 780
ggtgccgccc cttactatgt gggctacctg cagcctagaa ctttctgct gaagtacaac 840
gagaacggca ccatcacga cgccgtggat tgtgtcttgg atcctctgag cgagacaaag 900
tgcacctga agtccttcac cgtggaaaag ggcactacc agaccagcaa cttccgggtg 960

cagcccaccg aatccatcgt gcggttcccc aatataacca atctgtgccc cttcggcgag	1020
gtgttcaatg ccaccagatt cgcctctgtg tacgcctgga accggaagcg gatcagcaat	1080
tcggtggcgg actactccgt gctgtacaac tccgccagct tcagcacctt caagtgtctac	1140
ggcgtgtccc ctaccaagct gaacgacctg tgcttcacaa acgtgtacgc cgacagcttc	1200
gtgatccggg gagatgaagt gcggcagatt gcccttgac agactggcaa gatcgccgac	1260
tacaactaca agctgccga cgacttcacc ggctgtgtga ttgcctggaa cagcaacaac	1320
ctggactcca aagtcggcgg caactacaat tacctgtacc ggctgttccg gaagtccaat	1380
ctgaagccct tcgagcggga catctccacc gagatctatc aggccggcag cacccttgt	1440
aacggcgtgg aaggcttcaa ctgctacttc cactgcagt cctacggctt tcagcccaca	1500
aatggcgtgg gctatcagcc ctacagagtg gtggtgtga gcttcgaact gctgcatgcc	1560
cctgccacag tgtcggcccc taagaaaagc accaatctcg tgaagaacaa atgcgtgaac	1620
ttcaacttca acggcctgac cggcaccggc gtgctgacag agagcaacaa gaagttcctg	1680
ccattccagc agtttggcgg ggatatgcc gataccacag acgccgttag agatccccag	1740
acactggaaa tcttgacat cacccttgc agcttcggcg gagtgtctgt gatcaccct	1800
ggcaccaaca ccagcaatca ggtggcagtg ctgtaccagg acgtgaactg taccgaagtg	1860
cccgtggcca ttcacgccga tcagctgaca cctacatggc ggggtgactc caccggcagc	1920
aatgtgtttc agaccagagc cggctgtctg atcggagccg agcacgtgaa caatagctac	1980
gagtgcgaca tccccatcg gcgtggcatc tgtgccagct accagacaca gacaaacagc	2040
cccagcagag ccgatctgt ggccagccag agcatcattg cctacacaat gtctctgggc	2100
gccgagaaca gcgtggccta ctccaacaac tctatcgcta tccccacaa cttcaccatc	2160
agcgtgacca cagagatcct gcctgtgtcc atgaccaaga ccagcgtgga ctgcaccatg	2220
tacatctgcg gcgattccac cgagtgtccc aacctgtgc tgcagtacgg cagcttctgc	2280
accagctga atagagccct gacagggatc gccgtggaac aggacaagaa cacccaagag	2340
gtgttcgccc aagtgaagca gatctacaag accctccta tcaaggactt cggcggcttc	2400
aatttcagcc agattctgcc cgatcctagc aagcccagca agcggagctt catcgaggac	2460
ctgctgttca acaaagtac actggccgac gccggcttca tcaagcagta tggcgattgt	2520
ctggcgaca ttgcccgag ggatctgatt tgcgccaga agtttaacgg actgacagtg	2580
ctgcctctc tgctgaccga tgagatgat gcccagtaca catctgcct gctggccggc	2640
acaatcacia gcggctggac atttgagct ggccgcgtc tgcagatccc ctttgctatg	2700

cagatggcct accggttcaa cggcacgga gtgacccaga atgtgctgta cgagaaccag 2760
aagctgatcg ccaaccagtt caacagcgcc atcggaaga tccaggacag cctgagcagc 2820
acagcaagcg ccttgggaaa gctgcaggac gtgttcaacc agaattgcca ggcactgaac 2880
accttggtca agcagctgtc ctccaacttc ggcgcatca gctctgtgct gaacgatatc 2940
ctgagcagac tggaccctcc tgaggccgag gtgcagatcg acagactgat caccggaagg 3000
ctgcagtccc tgcagacctc cgttaccag cagctgatca gagccgccga gattagagcc 3060
tctgccaatc tggccgccac caagatgtct gagtgtgtgc tgggccagag caagagagtg 3120

gacttttgcg gcaagggtca ccacctgatg agcttccctc agtctgcccc tcacggcgtg 3180
gtgtttctgc acgtgacata tgtgcccgt caagagaaga atttaccac cgctccagcc 3240
atctgccacg acggcaaagc ccactttcct agagaaggcg tgttcgtgtc caacggcacc 3300
cattggttcg tgacacagcg gaactttctac gagccccaga tcatcaccac cgacaacacc 3360
ttcgtgtctg gcaactgcga cgtcgtgatc ggcatgtga acaataccgt gtacgacct 3420
ctgcagcccg agctggacag cttcaaagag gaactggaca agtacttta gaaccacaca 3480
agccccgacg tggacctggg cgatatcagc ggaatcaatg ccagcgtcgt gaacatccag 3540

aaagagatcg accggctgaa cgaggtggcc aagaatctga acgagagcct gatcgacctg 3600
caagaactgg gaaaatacga gcagtacatc aagtggcctt ggtacatctg gctgggcttt 3660
atcgccggac tgattgccat cgtgatggtc acaatcatgc tgtgttgcat gaccagctgc 3720
tgtagctgcc tgaagggtcg ttgtagctgt ggcagctgct gcaagttcga cgaggacgat 3780
tctgagcccg tgctgaaggg cgtg 3804

<210> 213
<211> 3846
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> COR200009
<400> 213

atggacgcta tgaagagggg cctgtgctgt gtgctgctgc tgtgcggagc tgtgtttgtg 60

tctgctcaat gcgtgaacct gaccacaaga acccagctgc ctccagccta caccaacagc 120
tttaccagag gcgtgtacta ccccgacaag gtgttcagat ccagcgtgct gcaactctacc 180
caggacctgt tcttgccttt cttcagcaac gtgacctggc tccacgccat ccacgtgtcc 240
ggcaccaatg gcaccaagag attcgacaac cccgtgctgc ccttcaacga cggggtgtac 300
tttgccagca ccgagaagtc caacatcatc agaggctgga tcttcggcac cacactggac 360
agcaagacct agagcctgct gatcgtgaac aacgccacca acgtggtcat caaagtgtgc 420

gagttccagt tctgcaacga ccccttcctg ggcgtctact atcacaagaa caacaagagc 480

tggatggaaa gcgagttccg ggtgtacagc agcgccaaca actgcacctt tgaatacgtg 540

tcccagcctt tctgatgga cctggaaggc aagcagggca acttcaagaa cctgcgcgag 600

ttcgtgttca agaacatcga cggctacttc aagatctaca gcaagcacac ccctatcaac 660

ctcgtgcggg atctgcctca gggcttctct gctctggaac ccctgggtgga tctgcccac 720

ggcatcaaca tcacccggtt tcagacactg ctggccctgc acagaagcta cctgacacct 780

ggcgatagca gcagcggatg gacagctggt gccgccgctt actatgtggg ctacctgcag 840

cctagaacct ttctgctgaa gtacaacgag aacggcacca tcaccgacgc cgtggattgt 900

gctctggatc ctctgagcga gacaaagtgc accctgaagt ccttcaccgt ggaaaagggc 960

atctaccaga ccagcaactt ccgggtgcag ccaccgaat ccatcgtgcg gttccccaat 1020

atcaccaatc tgtgccctt cggcgagggtg ttcaatgcc aagattcgc ctctgtgtac 1080

gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc gtggccgact actccgtgct gtacaactcc 1140

gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc gtgtccccta ccaagctgaa cgacctgtgc 1200

ttcacaacg tgtacgccga cagcttcgtg atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc 1260

cctggacaga ctggcaagat cgccgactac aactacaagc tgcccgcaga cttcaccggc 1320

tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac 1380

ctgtaccggc tgttccggaa gtccaatctg aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag 1440

atctatcagg ccggcagcac ccttgtaac ggcgtggaag gcttcaactg ctacttcca 1500

ctgcagtcct acggctttca gcccacaaat ggcgtgggct atcagcccta cagagtgggtg 1560

gtgctgagct tcgaactgct gcatgcccct gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc 1620

aatctcgtga agaacaatg cgtgaacttc aacttcaacg gcctgaccgg caccggcgtg 1680

ctgacagaga gcaacaagaa gttcctgcca ttccagcagt ttggccggga tatcgccgat 1740

accacagacg ccgttagaga tccccagaca ctggaaatcc tggacatcac cccttgacgc 1800

ttcggcggag tgtctgtgat cacccttggc accaacacca gcaatcaggt ggcagtgtctg 1860

taccaggacg tgaactgtac cgaagtgcc gtggccattc acgccgatca gctgacacct 1920

acatggcggg tgtactccac cggcagcaat gtgtttcaga ccagagccgg ctgtctgac 1980

ggagccgagc acgtgaacaa tagctacgag tgcgacatcc ccatcgccgc tggcatctgt 2040

gccagctacc agacacagac aaacagcccc agacgggcca gatctgtggc cagccagagc 2100

atcattgcct acacaatgtc tctgggcgcc gagaacagcg tggcctactc caacaactct 2160

atcgctatcc ccaccaactt caccatcagc gtgaccacag agatcctgcc tgtgtccatg	2220
accaagacca gcgtggactg caccatgtac atctgcggcg attccaccga gtgtccaac	2280
ctgctgctgc agtacggcag cttctgcacc cagctgaata gagccctgac agggatcgcc	2340
gtggaacagg acaagaacac ccaagagggtg ttcgccaag tgaagcagat ctacaagacc	2400
cctcctatca aggacttcgg cggttcaat ttcagccaga ttctgcccga tcctagcaag	2460
cccagcaagc ggagcttcat cgaggacctg ctgttcaaca aagtgacact ggccgacgcc	2520
ggcttcatca agcagtatgg cgattgtctg ggcgacattg ccgccaggga tctgatttgc	2580
gcccagaagt ttaacggact gacagtgtctg cctcctctgc tgaccgatga gatgatcgcc	2640
cagtacacat ctgccctgct ggccggcaca atcacaagcg gctggacatt tggagctggc	2700
gccgctctgc agatccctt tgctatgcag atggcctacc ggttcaacgg catcgagtg	2760
accagaatg tgctgtacga gaaccagaag ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc	2820
ggcaagatcc aggacagcct gagcagcaca gcaagcgccc tgggaaagct gcaggacgtg	2880
gtcaaccaga atgcccaggc actgaacacc ctggtcaagc agctgtctc caacttcggc	2940
gccatcagct ctgtgctgaa cgatatctg agcagactgg acaagggtgga agccgaggtg	3000
cagatcgaca gactgatcac cggaaggctg cagtccctgc agacctacgt taccagcag	3060
ctgatcagag ccgccgagat tagagcctct gccaatctgg ccgccaccaa gatgtctgag	3120
tgtgtgctgg gccagagcaa gagagtggac ttttgcggca agggctacca cctgatgagc	3180
ttccctcagt ctgcccctca cggcgtggtg tttctgcacg tgacatatgt gcccgtcaa	3240
gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc tgccacgacg gcaaagccca ctttctaga	3300
gaaggcgtgt tcgtgtccaa cggcacccat tggttcgtga cacagcggaa cttctacgag	3360
ccccagatca tcaccaccga caacacctc gtgtctggca actgcgacgt cgtgatcggc	3420
attgtgaaca ataccgtgta cgacctctg cagcccagac tggacagctt caaagaggaa	3480
ctggacaagt actttaagaa ccacacaagc ccgacgtgg acctgggcga tatcagcga	3540
atcaatgccg gcgtcgtgaa catccagaaa gagatcgacc ggctgaacga ggtggccaag	3600
aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa gaactgggaa aatacgagca gtacatcaag	3660
tggccttggc acatctggct gggctttatc gccggactga ttgccatcgt gatggtcaca	3720
atcatgctgt gttgcatgac cagctgctgt agctgcctga agggctgttg tagctgtggc	3780
agctgctgca agttcgacga ggacgattct gagcccgtgc tgaagggcgt gaaactgcac	3840
tacaca	3846

<210> 214

<211> 3846

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> COR200010

<400> 214

atggacgcta tgaagagggg cctgtgctgt gtgctgctgc tgtgcggagc tgtgtttgtg	60
tctgctcaat gcgtagaact gaccacaaga acccagctgc ctccagccta caccaacagc	120
tttaccagag gcggtgacta ccccgacaag gtgttcagat ccagcgtgct gcactctacc	180
caggacctgt tcttgccttt cttcagcaac gtgacctggg tccacgccat ccacgtgtcc	240
ggcaccaatg gcaccaagag attcgacaac cccgtgctgc ccttcaacga cgggggtgtac	300
tttgccagca ccgagaagtc caacatcatc agaggctgga tcttcggcac cacactggac	360
agcaagacct agagcctgct gatcgtgaac aagccacca acgtggtcat caaagtgtgc	420
gagttccagt tctgcaacga ccccttctct ggctgtact atcacaagaa caacaagagc	480
tggatggaaa gcgagtccg ggtgtacagc agcgcaca actgcacctt tgaatacgtg	540
tcccagcctt tctgatgga cctggaaggc aagcagggca acttcaagaa cctgcgcgag	600
ttcgtgttca agaacatcga cggctacttc aagatctaca gcaagcacac ccctatcaac	660
ctcgtgcggg atctgcctca gggtttctct gctctggaac ccctggtgga tctgcccac	720
ggcatcaaca tcacccggtt tcagacactg ctggccctgc acagaagcta cctgacacct	780
ggcgatagca gcagcggatg gacagctggg gccgccgctt actatgtggg ctacctgcag	840
cctagaacct ttctgtgaa gtacaacgag aacggcacca tcaccgacgc cgtggattgt	900
gtcttgatc ctctgagcga gacaaagtgc accctgaagt ccttcaccgt ggaaaagggc	960
atctaccaga ccagcaactt ccgggtgcag ccacccaat ccatcgtgcg gttcccaat	1020
atcaccaatc tgtgccctt cggcgagggt ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac	1080
gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc gtggccgact actccgtgct gtacaactcc	1140
gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc gtgtccccta ccaagctgaa cgacctgtgc	1200
ttcacaaacg tgtacgccga cagcttcgtg atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc	1260
cctggacaga ctggcaagat cgccgactac aactacaagc tgcccagcga cttcaccggc	1320
tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac	1380
ctgtaccggc tgttccggaa gtccaatctg aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag	1440
atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac ggctggaag gcttcaactg ctacttccca	1500
ctgcagtctt acggctttca gccacaaat ggctgggct atcagcccta cagagtgggtg	1560
gtgctgagct tcgaactgct gcatgccctt gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc	1620

aatctcgtga agaacaatg cgtgaacttc aacttcaacg gcctgaccgg caccggcgtg	1680
ctgacagaga gcaacaagaa gtctctgcca ttccagcagt ttggccggga tatcgccgat	1740
accacagacg ccgttagaga tccccagaca ctggaaatcc tggacatcac cccttgcagc	1800
ttcggcggag tgtctgtgat cacccttggc accaacacca gcaatcaggt ggcatgtctg	1860
taccaggacg tgaactgtac cgaagtggcc gtggccattc acgccgatca gctgacacct	1920
acatggcggg tgtactccac cggcagcaat gtgtttcaga ccagagccgg ctgtctgac	1980
ggagccgagc acgtgaacaa tagctacgag tgcgacatcc ccatcggcgc tggcatctgt	2040
gccagctacc agacacagac aaacagcccc agcagagccg gatctgtggc cagccagagc	2100
atcattgcct acacaatgtc tctgggcgcc gagaacagcg tggcctactc caacaactct	2160
atcgctatcc ccaccaactt caccatcagc gtgaccacag agatcctgcc tgtgtccatg	2220
accaagacca gcgtggactg caccatgtac atctgcggcg attccaccga gtgtccaac	2280
ctgtctctgc agtacggcag cttctgcacc cagctgaata gagccctgac agggatcgcc	2340
gtggaacagg acaagaacac ccaagagggtg ttgcccgaag tgaagcagat ctacaagacc	2400
cctcctatca aggacttcgg cggttcaat ttcagccaga ttctgcccga tcttagcaag	2460
cccagcaagc ggagcttcat cgaggacctg ctgttcaaca aagtgacact ggccgacgcc	2520
ggcttcatca agcagtatgg cgattgtctg ggcgacattg ccgccaggga tctgatttgc	2580
gcccagaagt ttaacggact gacagtgtct cctcctctgc tgaccgatga gatgatcgcc	2640
cagtacacat ctgccctgct ggccggcaca atcacaagcg gctggacatt tggagctggc	2700
gccgctctgc agatccctt tgctatgcag atggcctacc ggttcaacgg catcgagtg	2760
accagaatg tgctgtacga gaaccagaag ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc	2820
ggcaagatcc aggacagcct gagcagcaca gcaagcgccc tgggaaagct gcaggacgtg	2880
gtcaaccaga atgcccaggc actgaacacc ctggtcaagc agctgtctc caacttcggc	2940
gccatcagct ctgtgtgaa cgatatctg agcagactgg accctcctga ggccgaggtg	3000
cagatcgaca gactgatcac cggaaggctg cagtcctgc agacctacgt taccagcag	3060
ctgatcagag ccgccgagat tagagcctct gccaatctgg ccgccacca gatgtctgag	3120
tgtgtgtggt gccagagcaa gagagtggac ttttgcggca agggctacca cctgatgagc	3180
ttccctcagt ctgcccctca cggcgtggtg tttctgcacg tgacatatgt gcccgctcaa	3240
gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc tgccacgacg gcaaagccca ctttctaga	3300
gaaggcgtgt tcgtgtcaa cggcacccat tggttcgtga cacagcggaa cttctacgag	3360
ccccagatca tcaccaccga caacaccttc gtgtctggca actgcgacgt cgtgatcggc	3420
attgtgaaca ataccgtgtg cgacctctg cagcccagc tggacagctt caaagaggaa	3480

ctggacaagt acitthaagaa ccacacaagc cccgacgtgg acctgggcga tatcagcgga	3540
atcaatgcc a gcgtcgtgaa catccagaaa gagatcgacc ggctgaacga ggtggccaag	3600
aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa gaactgggaa aatacgagca gtacatcaag	3660
tggccttggg acatctggct gggctttatc gccggactga ttgccatcgt gatggtcaca	3720
atcatgctgt gttgcatgac cagctgctgt agctgcctga agggctgttg tagctgtggc	3780
agctgctgca agttcgacga ggacgattct gagcccgtgc tgaaggcggt gaaactgcac	3840
tacaca	3846
<210> 215	
<211> 3831	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> COR200011	
<400> 215	
atggacgcta tgaagagggg cctgtgctgt gtgctgctgc tgtgcggagc tgtgtttgtg	60
tctgctcaat gcgtgaacct gaccacaaga acccagctgc ctccagccta caccaacagc	120
tttaccagag gcgtgtacta ccccgacaag gtgttcagat ccagcgtgct gcactctacc	180
caggacctgt tectgccttt cttcagcaac gtgacctggg tccacgccat ccacgtgtcc	240
ggcaccaatg gcaccaagag attcgacaac cccgtgctgc ctttaacga cgggggttac	300
tttgccagca ccgagaagtc caacatcatc agaggctgga tcttcggcac cacttggtac	360
agcaagacc agagcctgct gatcgtgaac aacgccacca acgtggatcat caaagtgtgc	420
gagttccagt tctgcaacga ccccttcttg ggcgtctact atcacaagaa caacaagagc	480
tggatggaaa gcgagttccg ggtgtacagc agcgccaaca actgcacctt tgaatacgtg	540
tcccagcctt tctgatgga cctggaaggc aagcagggca acttaagaa cctgcgcgag	600
ttcgtgttca agaacatcga cggctacttc aagatctaca gcaagcacac ccctatcaac	660
ctcgtgcggg atctgctca gggcttctct gctctggaac ccctgggtgga tetgcccac	720
ggcatcaaca tcacccggtt tcagacactg ctggccctgc acagaagcta cctgacacct	780
ggcgatagca gcagcggatg gacagctggg gccgccgctt actatgtggg ctacctgcag	840
cctagaacct ttctgctgaa gtacaacgag aacggcacca tcaccgacgc cgtggattgt	900
gctctggatc ctctgagcga gacaaagtgc accctgaagt ccttcaccgt ggaaaagggc	960
atctaccaga ccagcaactt cgggtgagc cccaccgaat ccacgtgcg gttccccaat	1020
atcaccaatc tgtgcccctt cggcgagggtg ttcaatgcc aagattcgc ctctgtgtac	1080

gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc gtggccgact actccgtgct gtacaactcc 1140
gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc gtgtcccta ccaagctgaa cgacctgtgc 1200
ttcacaacg tgtacccga cagcttcgtg atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc 1260
cctggacaga ctggcaagat cgccgactac aactacaagc tgcccgcacga cttaccggc 1320
tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac 1380

ctgtaccggc tgttccggaa gtccaatctg aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag 1440
atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac ggctggaag gcttcaactg ctacttccca 1500
ctgcagtct acggctttca gccacaaat ggctgggct atcagcccta cagagtgggtg 1560
gtgctgagct tcgaactgct gcatgcccct gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc 1620
aatctcgtga agaacaatg cgtgaacttc aacttcaacg gcctgaccgg caccggcgtg 1680
ctgacagaga gcaacaagaa gttcctgcca ttccagcagt ttggccggga tategccgat 1740
accacagacg ccgttagaga tccccagaca ctggaaatcc tggacatcac cccttcgagc 1800

ttcggcggag tgtctgtgat cacccttggc accaacacca gcaatcaggt ggcagtgtg 1860
taccaggacg tgaactgtac cgaagtgcc gtggccattc acgccgatca gctgacacct 1920
acatggcggg tgiactccac cggcagcaat gtgtttcaga ccagagccgg ctgtctgac 1980
ggagccgagc acgtgaacaa tagctacgag tgcgacatcc ccatcggcgc tggcatctgt 2040
gccagctacc agacacagac aaacagcccc agcagagccg gatctgtggc cagccagagc 2100
atcattgcct acacaatgtc tctgggcgcc gagaacagcg tggcctactc caacaactct 2160
atcgtatcc ccaccaactt caccatcagc gtgaccacag agatcctgcc tgtgtccatg 2220

accaagacca gcgtggactg caccatgtac atctgcggcg attccaccga gtgtccaac 2280
ctgctgtgc agtacggcag cttctgcacc cagctgaata gagccctgac agggatcgcc 2340
gtggaacagg acaagaacac ccaagaggtg ttgcaccaag tgaagcagat ctacaagacc 2400
ctcctatca aggacttcgg cggttcaat ttccagcaga ttctgcccga tcttagcaag 2460
cccagcaagc ggagcttcat cgaggacctg ctgttcaaca aagtacact ggccgacgcc 2520
ggcttcatca agcagtatgg cgattgtctg ggcgacattg ccgccaggga tetgatttgc 2580
gcccagaagt ttaacggact gacagtgtg cctcctctgc tgaccgatga gatgatcgcc 2640

cagtacacat ctgccctgct ggccggcaca atcacaagcg gctggacatt tggagctggc 2700
gccgctctgc agatccctt tgctatgcag atggcctacc ggttcaacgg catcgagtg 2760
accagaatg tctgtacga gaaccagaag ctgatcgcca accagttcaa cagcgcctc 2820
ggcaagatcc aggacagcct gagcagcaca gcaagcggcc tgggaaagct gcaggacgtg 2880
gtcaaccaga atgcccagc actgaacacc ctggtcaagc agctgtcctc caacttcggc 2940

gccatcagct ctgtgctgaa cgatatcctg agcagactgg accctcctga ggccgaggtg 3000
cagatcgaca gactgatcac cggaaggctg cagtcctgc agacctacgt taccagcag 3060

ctgatcagag ccgccgagat tagagcctct gccaatctgg ccgccaccaa gatgtctgag 3120
tgtgtgctgg gccagagcaa gagagtggac ttttgcggca agggctacca cctgatgagc 3180
ttccctcagt ctgccccctca cggcgtggtg tttctgcacg tgacatatgt gcccgctcaa 3240
gagaagaatt tcaccaccgc tccagccatc tgccacgacg gcaaagccca ctttctaga 3300
gaaggcgtgt tcgtgtccaa cggcacccat tggttcgtga cacagcggaa cttctacgag 3360
ccccagatca tcaccaccga caacaccttc gtgtctggca actgacgacgt cgtgatcggc 3420
attgtgaaca ataccgtgta cgacctctg cagcccgcgc tggacagctt caaagaggaa 3480

ctggacaagt actttaagaa ccacacaagc cccgacgtgg acctgggcga tatcagcggg 3540
atcaatgccg gcgtcgtgaa catccagaaa gagatcgacc ggctgaacga ggtggccaag 3600
aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa gaactgggaa aatacgagca gtacatcaag 3660
tggccttggg acatctggct gggctttatc gccggactga ttgccatcgt gatggtcaca 3720
atcatgctgt gttgcatgac cagctgctgt agctgcctga agggctgttg tagctgtggc 3780
agctgctgca agttcgacga ggacgattct gagcccgtgc tgaagggcgt g 3831

<210> 216
<211> 3912
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> COR200018
<400> 216

atggacgcta tgaagagggg cctgtgctgt gtgctgctgc tgtgcggagc tgtgtttgtg 60
tctgctagcc aagagatcca cgccagattt cggagattcg tgtttctggt gctgctgcct 120
ctggtgtcca gccaatgcgt gaacctgacc acaagaaccc agctgcctcc agcctacacc 180
aacagcttta ccagaggcgt gtactacccc gacaagggtg tcagatccag cgtgctgcac 240
tctaccagg accgtgttct gcctttcttc agcaacgtga cctggttcca cgccatccac 300
gtgtccggca ccaatggcac caagagattc gacaaccccg tctgcccctt caacgacggg 360
gtgtactttg ccagcacga gaagtccaac atcatcagag gctggatctt cggcaccaca 420

ctggacagca agaccagag cctgctgatc gtgaacaacg ccaccaacgt ggtcatcaaa 480
gtgtgcgagt tccagttctg caacgacccc ttctggggcg tctactatca caagaacaac 540
aagagctgga tggaaagcga gttccgggtg tacagcagcg ccaacaactg cacctttgaa 600

tacgtgtccc agccttttct gatggacctg gaaggcaagc agggcaactt caagaacctg	660
cgcgagtctg tgttcaagaa catcgacggc tacttcaaga tctacagcaa gcacaccctt	720
atcaacctcg tgcgggatct gcctcagggc ttctctgctc tggaaccctt ggtggatctg	780
cccatcggca tcaacatcac ccggtttcag aactgctgg ccctgcacag aagctacctg	840
acacctggcg atagcagcag cggatggaca gctgggtccg ccgcttacta tgtgggctac	900
ctgcagccta gaacctttct gctgaagtac aacgagaacg gcaccatcac cgacccgtg	960
gatttgtctc tggatcctct gagcgagaca aagtgcaccc tgaagtcctt caccgtggaa	1020
aagggcattc accagaccag caacttcgg gtgcagccca ccgaatccat cgtgcggttc	1080
cccaatatca ccaatctgtg ccccttcggc gaggtgttca atgccaccag attgcctct	1140
gtgtacgctt ggaaccggaa gcggatcagc aattgcgtgg ccgactactc cgtgctgtac	1200
aactccgcca gcttcagcac cttcaagtgc tacggcgtgt cccctacca gctgaacgac	1260
ctgtgcttca caaacgtgta cgccgacagc ttctgtgatcc ggggagatga agtgcggcag	1320
attgcccttg gacagactgg caagatgcc gactacaact acaagctgcc cgacgacttc	1380
accggctgtg tgattgcctg gaacagcaac aacctggact ccaaagtcgg cggcaactac	1440
aattacctgt accggctgtt ccggaagtcc aatctgaagc ccttcgagcg ggacatctcc	1500
accgagatct atcaggccgg cagcaccctt tgtaacggcg tggaaggctt caactgctac	1560
ttccactgc agtctacgg ctttcagccc acaaatggcg tgggctatca gccctacaga	1620
gtggtggtgc tgagcttcca actgtgtcat gccctgcca cagtgtcgg ccctaagaaa	1680
agcaccaatc tcgtgaagaa caaatgcgtg aacttcaact tcaacggcct gaccggcacc	1740
ggcgtgctga cagagagcaa caagaagtgc ctgccattcc agcagtttgg ccgggatatc	1800
gccgatacca cagacgccgt tagagatccc cagacactgg aaatcctgga catcaccctt	1860
tgcagcttcg gcggagtgtc tgtgatcacc cctggcacca acaccagcaa tcaggtggca	1920
gtgtgttacc aggacgtgaa ctgtaccgaa gtccccgtgg ccattcacgc cgatcagctg	1980
acacctacat ggccgggtgta ctccaccggc agcaatgtgt ttcagaccag agccggctgt	2040
ctgatcggag ccgagcacgt gaacaatagc tacgagtgcg acatcccat cggcgtggc	2100
atctgtgcca gctaccagac acagacaaac agccccagac gggccagatc tgtggccagc	2160
cagagcatca ttgcctaac aatgtctctg ggcccgaga acagcgtggc ctactccaac	2220
aactctatcg ctatccccac caattcacc atcagcgtga ccacagagat cctgcctgtg	2280
tccatgacca agaccagcgt ggactgcacc atgtacatct gcggcgattc caccgagtgc	2340
tccaacctgc tgetgcagta cggcagcttc tgcaccagc tgaatagagc cctgacaggg	2400
atcgccgtgg aacaggacaa gaacacccaa gaggtgttcg cccaagtga gcatctac	2460

aagacccctc ctatcaagga cttcggcggc ttcaatttca gccagattct gcccgatcct 2520

agcaagccca gcaagcggag cttcatcgag gacctgctgt tcaacaaagt gacactggcc 2580

gacgcgggct tcatcaagca gtatggcgat tgtctgggcg acattgccgc cagggatctg 2640

atttgcgccc agaagttaa cggactgaca gtgctgcctc ctctgctgac cgatgagatg 2700

atcgcccagt acacatctgc cctgctggcc ggcacaaatca caagcggctg gacatttga 2760

gtggcgccg ctctgcagat cccctttgct atgcagatgg cctaccggtt caacggcatc 2820

ggagtgacct agaattgtgt gtacgagaac cagaagctga tcgccaacca gttcaacagc 2880

gccatcggca agatccagga cagcctgagc agcacagcaa gcgccctggg aaagctgcag 2940

gacgtggtca accagaatgc ccaggcacitg aacaccctgg tcaagcagct gtcctccaac 3000

ttcggcgcca tcagctctgt gctgaacgat atcctgagca gactggacaa ggtggaagcc 3060

gaggtgcaga tcgacagact gatcaccgga aggctgcagt cctgcagac ctacgttacc 3120

cagcagctga tcagagccgc cgagattaga gcctctgcca atctggccgc caccaagatg 3180

tctgagtgtg tgctgggcca gagcaagaga gtggactttt gcggcaaggg ctaccacctg 3240

atgagcttcc ctacgtctgc ccctcaccgc gtggtgtttc tgcacgtgac atatgtgccc 3300

gtcaagaga agaatttcac caccgtcca gccatctgcc acgacggcaa agcccacttt 3360

cctagagaag gcgtgttcgt gtccaacggc acccatgtgt tcgtgacaca gcggaacttc 3420

tacgagcccc agatcatcac caccgacaac accttcgtgt ctggcaactg cgacgtcgtg 3480

atcggcattg tgaacaatac cgtgtacgac cctctgcagc ccgagctgga cagcttcaaa 3540

gaggaactgg acaagtactt taagaaccac acaagccccg acgtggacct gggcgatata 3600

agcggaatca atgccagcgt cgtgaacatc cagaaagaga tcgaccggct gaacgaggtg 3660

gccaagaatc tgaacgagag cctgatcgac ctgcaagaac tgggaaaata cgagcagtac 3720

atcaagtggc cttggtacat ctggctgggc ttatcgcgg gactgattgc catcgtgatg 3780

gtcacaatca tgctgtgttg catgaccagc tgctgtagct gcctgaaggg ctgtttagc 3840

tgtggcagct gctgcaagtt cgacgaggac gattctgagc ccgtgctgaa gggcgtgaaa 3900

ctgcactaca ca 3912

<210> 217

<211> 2846

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> pShuttle_E1.CMVdel134T0

<400> 217

tcgcgcgttt cggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gacgtcattg	60
tcgatgctct ttagtccggt gtttatgtca cagatcagct gagcgatcgc gttgacattg	120
attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata gcccataatat	180
ggagtccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgccct ggctgaccgc ccaacgaccc	240
ccgccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca	300
ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgt	360
tcatatgcc aagacgcccc ctattgacgt caatgacggg aaatggcccg cctggcatta	420
tgccagtag atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcac	480
cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga	540
ctcacgggga ttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca	600
aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg	660
taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc cctatcagtg atagagatct	720
ccctatcagt gatagagatc gtcgacgagc tcgttttagtg aaccgtcaga tcgcctggag	780
acgccatcca cgtgttttgg acctccatag aagacaccgg gaccgatcca gcctccgcgg	840
ccgggaacgg tgcatggaa gcttggtagc ggtgaattcg ctacggttaa cggatcctct	900
agacgagatc cgaacttggt tattgcagct tataatggtt acaataaag caatagcatc	960
acaaatttca caaataaagc atttttttca ctgcattcta gttgtgggtt gtccaaactc	1020
atcaatgtat cttatcatgt ctgcgatcgc aggtaggttt gagtagtggg cgtggctaag	1080
gaagagcatc attgtcacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag	1140
gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga	1200
cgtcaagtc agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccagcg gtttccccct	1260
ggaagctccc tcgtgcgtc tcctgttccg acctgcccgc ttaccggata cctgtccgcc	1320
tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg	1380
gtgtaggtcg ttcgctcaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccggttca gcccaccgc	1440
tgcgcttat ccggttaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca	1500
ctggcagcag cacttggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag	1560
ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgt	1620
ctgctgaagc cagttacctt cggaataaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaacc	1680
accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgag aaaaaagga	1740
tctcaagaag atcctttgat cttttctacg ggtctgacg ctacgtggaa cgaaaactca	1800

cgtaaaggga ttttggcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat 1860

taaaaatgaa gttttaaatc aagcccaatc tgaataatgt tacaaccaat taaccaattc 1920

tgattagaaa aactcatcga gcatcaaatg aaactgcaat ttattcatat caggattatc 1980

aataccatat ttttgaaaa gccgtttctg taatgaagga gaaaactcac cgaggcagtt 2040

ccataggatg gcaagatcct ggtatcggtc tgcgattccg actcgtccaa catcaatata 2100

acctattaat ttcccctcgt caaaaaataag gttatcaagt gagaaatcac catgagtac 2160

gactgaatcc ggtgagaatg gcaaaagttt atgcatttct ttccagactt gttcaacagg 2220

ccagccatta cgctcgtcat caaaatcact cgcatacaacc aaaccgttat tcattcgtga 2280

ttgcgcctga gcgagacgaa atacgcgac gctgttaaaa ggacaattac aaacaggaat 2340

cgaatgcaac cggcgcagga acactgccag cgcatacaata atattttcac ctgaatcagg 2400

atattcttct aatacctgga atgctgtttt tccggggatc gcagtgggta gtaaccatgc 2460

atcatcagga gtacggataa aatgcttgat ggtcgggaaga ggataaatt cgcgcagcca 2520

gtttagtctg accatctcat ctgtaacatc attggcaacg ctacctttgc catgtttcag 2580

aaacaactct ggccgcatcg gcttcccata caagcgatag attgtcgac ctgattgccc 2640

gacattatcg cgagcccat tatacccata taaatcagca tccatgttgg aatttaacg 2700

cggcctcgac gtttccggtt gaatatggct cataacaccc cttgtattac tgtttatgta 2760

agcagacagt tttattgttc atgatgatat atttttatct tgtgcaatgt aacatcagag 2820

attttgagac acgggccaga gctgca 2846

<210> 218

<211> 30429

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ID_6598_ pAd26.dE1.dE3.5orf6

<400> 218

catcatcaat aatatacccc acaaagtaaa caaaagttaa tatgcaaatg agcttttgaa 60

ttttaacggt tttggggcgg agccaacgct gattggacga gaaacggtga tgcaaatgac 120

gtcacgacgc acggctaacg gtcgccgcgg aggcgtggcc tagcccgga gcaagtcgcg 180

gggctgatga cgtataaaaa agcggacttt agacccggaa acggccgatt ttcccgcggc 240

cacgcccga tatgaggtaa ttctgggcgg atgcaagtga aattaggtca ttttgccgcg 300

aaaactgaat gaggaagtga aaagcgaaaa ataccgtcc ctcccagggc ggaatattta 360

ccgagggcgg agagactttg accgattacg tgggggtttc gattgcggtg ttttttcgc 420

gaatttccgc gtccgtgtca aagtcgggtg ttatgtcac agatcagctg agcgatcgca 480

ggtaggtttg agtagtgggc gtggctaagg tgactataaa ggcgggtgtc ttacagggtt 540

ctttttgctt ttctgcagac atcatgaacg ggactggcgg ggccttcgaa ggggggcttt 600

ttagccctta ttigacaacc cgcctgccgg gatgggccgg agttcgtcag aatgtgatgg 660

gatcgacggt ggatgggcgc ccagtgttc cagcaaattc ctgacctg acctacgca 720

ccgtggggaa ctgctgctc gacagcaccg ccgcagccgc ggcagccgca gccgccatga 780

cagcgacgag actggcctcg agctacatgc ccagcagcgg tagtagcccc tctgtgcccc 840

gttccatcat cgcggaggag aaactgctgg ccctgctggc cgagctggaa gccctgagcc 900

gccagctggc cgcctgacc cagcaggtgt ccgagctccg cgaacagcag cagcagcaaa 960

ataaatgatt caataaacac agattctgat tcaaacagca aagcatcttt attattatt 1020

ttttcgcgcg cggtaggccc tggccacct ctcccgatca ttgagagtgc ggtggatttt 1080

ttccaggacc cggtagaggt gggattggat gttgaggtac atgggcatga gcccgtcccg 1140

tgggtggagg tagcaccact gcatggcctc gtgctctggg gtcgtgttgt agatgatcca 1200

gtcatagcag gggcgctggg cgtggtgctg gatgatgtcc ttgaggagga gactgatggc 1260

cacggggagc cccttggtgt aggtgttggc aaaacggttg agctgggagg gatgcatgcg 1320

gggggagatg atgtgcagtt tggcctggat cttagagttg gcgatgttgc caccagatc 1380

ccgccggggg ttcatgttgt gcaggaccac cagaacggtg tagcccgctc acttggggaa 1440

cttgtcatgc aacttgaag ggaatgcgtg gaagaatttg gagacgcct tgtgcccgcc 1500

caggttttcc atgcactcat ccatgatgat ggcaatgggc ccgtgggctg cggctttggc 1560

aaagacgttt ctggggtcag agacatcgta attatgtcc tgggtgagat catcataaga 1620

cattttaatg aatttgggcg ggagggtgcc agattggggg acgatggttc cctcgggccc 1680

cggggcgaag ttccctcgc agatctgcat ctcccaggct ttcatctcgg agggggggat 1740

catgtccacc tgcggggcga tgaaaaaac ggtttccggg gcgggggtga tgagctgcga 1800

ggagagcagg tttctcaaca gctgggactt gccgcaccg gtcgggccgt agatgacccc 1860

gatgacgggt tgcagggtgt agttcaagga catgcagctg ccgtcgtccc ggaggagggg 1920

ggccacctcg ttgagcttgt ctctgacttg gaggttttcc cggacgagct cgccgaggag 1980

gcggtccccg cccagcgaga gaagctcttg cagggaagca aagtttttca ggggcttgag 2040

cccgtcggcc atgggcatct tggcagggtt ctgcgagagg agctccaggc ggtcccagag 2100

ctcggtgacg tgctctacgg catctgatc cagcagactt cctcgtttcg ggggttggga 2160

cgactgcgac tgtagggcac gagacgatgg gctccagcg cgccagcgt catgtccttc 2220

cagggtctca ggggccgctg gaggggtggc tccgtcacgg tgaaggggtg ggccgcgggc	2280
tgggcgcttg caagggtgcg cttgagactc atcctgctgg tgctgaaacg ggcacggtct	2340
tcgccctgcg cgtcggcgag atagcagttg accatgagct cgtagttgag ggcctcggcg	2400
gcgtggccct tggcgcgagg cttgcccttg gaagagcgcc cgcaggcggg acagaggagg	2460
gattgcaggg cgtagagctt gggcgcgaga aagacggact cgggggcgaa ggcgtccgt	2520
ccgcagtggg cgcagacggt ctgcactcg actagccagg tgagctcggg ctgctcgggg	2580
tcaaaaacca gttttcccc gttctttttg atgcgcttct tacctcgcgt ctccatgagt	2640
ctgtgtccgc gctcggtagc aaacaggctg tctgtgtccc cgtagacgga cttgatgggc	2700
ctgtctcgca ggggcgtccc gcggctctcc tcgtagagaa actcagacca ctctgagacg	2760
aaggcgcgcg tccacgcaa gacaaaggag gccacgtgcg aggggtagcg gtcgttgtcc	2820
accagggggg ccaccttttc cagggtatgc aggcacatgt cccctctctc cgcattcaag	2880
aagggtattg gctttaggtg gtagccacg tgacctgggg tccccgacgg gggggataa	2940
aagggggcgg gtcgtgtctc gtcctcactc tcttccgct cgctgtccac gagcgccagc	3000
tgttggggta ggtattccct ctcaagagcg ggcatgacct cggcactcag gttgtcagtt	3060
tctagaaacg aggaggattt gatgtgggcc tgcctgccg cgatgctttt taggagactt	3120
tcatccatct ggtcagaaaa gactattttt ttattgtcaa gcttgggtggc gaaggagcca	3180
tagaggcgct ttgagagaag cttggcgatg gatctcatgg tctgattttt gtcacggtcg	3240
gcgcgtcctt tggcccgat gttgagctgg acatattcgc gcgcgacaca ctccattcg	3300
gggaagacgg tgggtgcgtc gtcgggcacg atcctgacgc gccagccgcg gttatgcagg	3360
gtgaccaggt ccacgctggt ggccacctcg ccgcgcaggg gtcgtttggt ccagcagagt	3420
ctgccccct tgcgcgagca gaacgggggc agcacatcaa gcagatgctc gtcagggggg	3480
tccgcatcga tggatgaagat gcccggacag agttccttgt caaaataatc gatttttgag	3540
gatgcatcgt ccaaggccat ctgccactcg cgggcggcca gcgtcgcctc gtaggggttg	3600
aggggcggac cccaaggcat gggatgctg agggcggagg cgtacatgcc gcagatgtca	3660
tagacataga tgggctccga gaggatgccg atgtaggtgg gatagcagcg cccccgcgg	3720
atgcttgcgc gcacgtatc atacaactcg tgcgaggggg ccaagaaggc ggggcccaga	3780
ttggtgcgtt ggggctgctc ggcgcggaag acgatctggc gaaagatggc gtgcgagttg	3840
gaggagatgg tgggccgttg gaagatgtta aagtgggcgt gaggcaggcg gaccgagtcg	3900
cggatgaagt gcgcgtagga gtcttgacg ttggcgacga gctcggcggt gacgaggacg	3960

tccatggcgc agtagtccag cgttttcgcg atgatgtcat aactcgcctc tcctttcttc 4020

tcccacagct cgcggttagg ggcgtattcc tcgtcatcct tccagtactc ccggagcggg 4080

aatcctcgat cgtccgcacg gtaagagccc agcatgtaga aatggttcac ggcctttag 4140

ggacagcagc ctttctccac ggggagggcg taagcttagg cggccttgcg gagcgagggtg 4200

tgcgtcaggg caaaggtgtc cctgacatg actttcaaga actggtactt gaagtccgag 4260

tcgtcgcagc cgcgtgtc cagagctcg aaatcggtgc gctttctcga gagggggtta 4320

ggcagagcga aagtgtacgtc attgaagaga atcttgcttg cccgcggcat gaaattgcgg 4380

gtgatgcgga aagggcccg gacggaggct cgtttgttga tgacctgggc ggcgaggacg 4440

atctcgtcaa agccgttgat gttgtgcccg acgatgtaga gttccatgaa tcgcggcg 4500

cctttgatgt gcggcagctt tttagctcc tcgtaggtga ggtcctcggg gcattgcagg 4560

ccgtgtctgt cgagcgccca ctctggaga tgtgggttgg cttgcatgaa ggaagcccag 4620

agctcgcggg ccatgagggt ctggagctcg tcgcgaaaga ggcggaactg ctggcccacg 4680

gccatctttt ctgggtgtac gcagtagaag gtgagggggt cccgtccca gcgatcccag 4740

cgtaaagcga cggcgagatc gcgagcgagg gcgaccagct ctgggtcccc ggagaatttc 4800

atgaccagca tgaaggggac gagctgcttg ccgaaggacc ccatccaggt gtaggtttct 4860

acatcgtagg tgacaaagag ccgctccgtg cgaggatgag agccgattgg gaagaactgg 4920

atctctgcc accagtttga cgagtggctg ttgatgtgat gaaagtagaa atcccgcgg 4980

cgaaccgagc actcgtgtg atgcttgtaa aagcgtccgc agtactcgca gcgtgcacg 5040

ggctgtacct catccacgag atacacagcg cgtcccttga ggaggaactt caggagtggc 5100

ggccctggct ggtgttttc atgttcgcct gcgtgggact caccctgggg ctctcgagg 5160

acggagaggc tgacgagccc gcgcgggagc caggtccaga tctcggcgcg gcggggcg 5220

agagcgaaga cgaggcgcg cagttgggag ctgtccatgg tgcgcggag atccaggtcc 5280

gggggcaggg ttctgaggtt gacctgtag aggcgggtga gggcgtgctt gagatgcaga 5340

tggctactga ttctacggg tgagttggtg gtcgtgtcca cgcatgtcat gagcccgtag 5400

ctgcgcgggg ccacgacctg gccgcgggtc gcttttagaa gcggtgtcgc ggacgcgctc 5460

ccggcggcag cggcggttcc ggccccgcgg gcagggcgcg cagaggcacg tcggcgtggc 5520

gctcggcgag gtcccggtgc tgcgcctga gagcgtggc gtgcgcgacg acgcggcggt 5580

tgacatcctg gatctgcgc ctctcgtga agaccacggg cccctgact ttgaacctga 5640

aagacagttc aacagaatca atctctgct cattgacggc ggcctgacgc aggatctctt 5700

gcacgtgcc cgagttgtcc tggtaggcga tctcgacat gaactgttcg atctctcct 5760

cctggagatc gccgcggccc gcgcgtcca cgtggcggc gaggtcattg gagatgcgac 5820

ccatgagctg cgagaaggcg cccaggccgc tctcgttcca gacgcggctg tagaccacgt 5880

ccccgtcggc gtcgcgcgag cgcatgacca cctgcgcgag gttgagctcc acgtgccgag 5940

caaagacggc gtagttgcgc aggcgctgga agaggtagtt gagggtagtg gcgatgtgct 6000

cggtagcgaa gaagtacatg atccagcggc gcaggggcat ctgctgatg tcgccgatgg 6060

cttcagcct ttccatggcc tcgtagaagt ccacggcgaa gttgaaaaac tgggcgttgc 6120

gggccgagac cgtgagctcg tcttcagga gccgatgag ttcggcgatg gtggcgcgca 6180

cctcgcgctc gaaatccccg ggggcctcct cctcttctc tcttccatg acgacctctt 6240

cttctatttc ttctctggg ggccgtggtg gtggcggggg ccgacgacga cggcgacgca 6300

ccgggagacg gtcgacgaag cgctcgatca tctccccgcg gcggcgacgc atggtttcgg 6360

tgacggcgcg accccgttcg cgaggacgca gcgtgaagac gccgccggtc atctcccgtt 6420

aatggggcgg gtccccattg ggcagcgata ggccgctgac gatgcatctt atcaattgcg 6480

gtgtagggga cgtgagcgcg tcgagatcga ccggatcgga gaatctttcg aggaaagcgt 6540

ctagccaatc gcagtcgcaa ggtaagctca aacacgtagc agccctgcgg acgctgttag 6600

aattgcggtt gctgatgatg taattgaagt aggcgttttt gaggcggcgg atggtggcga 6660

ggaggaccag gtcttgggt ccagcttgcg ggatgcggag ccgctcgcc atgccccagg 6720

cctggccctg acaccggctc aggttcttgt agtagtcatg catgagcctc tcaatgtcat 6780

cactggctga ggcggagctt tccatgcggg tgaccccgac gccctgagc ggctgcacga 6840

gcgccaggtc ggcgacgacg cgctcgcgga ggatggcctg ttgcacgcgg gtgagggtgt 6900

cctggaagtc gtccatgtcg acgaagcggg gataggcccc ggtgttgatg gtgtagggtc 6960

agttggccat gagcgaccag ttgacggctc gcaggcctgg ctgcacgacc tcggagtacc 7020

tgagcccgca gaaggcgcgc gagtcaaga cgtagtcgtt gcaggtgcgc acgaggtact 7080

ggatatccgac taggaagtgc ggcgcggctt ggccgtagag cggccagcgc tgggtggccg 7140

gcgcgcccgg gccaggtcc tcgagcatga ggcggtggtg gccgtagagg tagcgggaca 7200

tccaggtgat gccggcggcg gtggtggagg cgcgcgggaa ctgcgggacg cggttccaga 7260

tgttgcgcag cggcaggaat tagtccatgg tcggcacggt ctggccggtg agacgcgcgc 7320

agtcattgac gctctagagg caaaaacgaa agcggttgag cgggctcttc ctccgtagcc 7380

tggcggaacg caaacgggtt aggcgcgctg tctaccccg ttcgagctcc ctggaatcag 7440

gctggagccg cgactaacgt ggtattggca ctcccgtctc gaccgagcc cgatagccgc 7500

caggatagcg cgagagagccc tttttgccgg ccgagtgggg tcgctagact tgaaagcgac 7560

cgaataacct gccgggtagt ggctcgcgcc cgtagctcgg agaagcatcg ccagggttga 7620

gtcgcggcag aaccgggtc gaggacggcc gcggcgagcg ggacttggtc accccgccga 7680

tataaagacc cacagccagc cgacttctcc agttacggga gcgagccccc ttttttcttt	7740
ttgccagatg catcccgtcc tgcgccaaat gcgtcccacc cccccggcga ccaccgcgac	7800
cgcgcccgta gcaggcgccg gcgctagcca gccaccacag acagagatgg acttggaaga	7860
gggcgaaggg ctggcaagac tgggggcgcc gtccccggag cgacatcccc gcgtgcagct	7920
gcagaaggac gtgcgcccg cgtacgtgcc tacgcagaac ctgttcaggg accgcagcgg	7980
ggaggagccc gaggagatgc gcgactgccg gtttcgggcg ggcagggagc tgcgcgaggg	8040
cctggaccgc cagcgcgtgc tgcgcgacga ggatttcgag ccgaacgagc agacggggat	8100
cagccccgca cgcgcgcacg tggcggcagc caacctggtg acggcctacg agcagacggt	8160
gaagcaggag cgcaacttcc aaaagagttt caacaaccac gtgcgcaccc tgatcgcgcg	8220
cgaggaggtg gccctgggcc tgatgcacct gtgggacctg gcggaggcca tcgtgcagaa	8280
cccgacagc aagcctctga cggcgagct gtctctggtg gtgcagcaca gcagggacaa	8340
cgaggcgctt agggaggcgc tgcctgaacat cgcgagccc gaggtcgct ggctgctgga	8400
gctgattaac atcttcaga gcctcgtagt gcaggagcgc agcctgagcc tggccgagaa	8460
ggtggcgcg atcaactact cgtgtctgag cctgggcaag ttttacgcgc gcaagattta	8520
caagacgccg tacgtgcccc tagacaagga ggtgaagata gacagctttt acatgcgcat	8580
ggcgctcaag gtgctgacgc tgagcgacga cctgggcgtg taccgcaacg accgcatcca	8640
caaggccgtg agcacgagcc ggccgcgcga gctgagcgac cgcgagctga tgctgagtct	8700
gcgccgggcg ctggtagggg gcgccgccgg cggcgaggag tcctacttcg acatgggtgc	8760
ggacctgcat tggcagccga gccggcgcg cttggaggcc gcctacggtt cagaggactt	8820
ggatgaggaa gaggaagagg aggaggatgc acccgctgcg gggtactgac gcctccgtga	8880
tgtgttttta gatgtcccga caagccccgg accccgccat aaggcgcgcg ctgcaaagcc	8940
agccgtccgg tctagcatcg gacgactggg aggcccgcat gcaacgcac atggccctga	9000
cgaccgcaa ccccgagtc tttagacaac agccgcaggc caacagactc tcggccattc	9060
tggaggcgggt ggtccctct cggaccaacc ccacgcacga gaaggtgctg gcgatcgtga	9120
acgcgtggc ggagaacaag gccatccgtc ccgacgaggc cgggctggtg tacaacgccc	9180
tgctggagcg cgtgggccgc tacaacagca cgaacgtgca gtccaacctg gatcggtgg	9240
tgacggacgt gcgcgaggcc gtggcgacg gcgagcggtt caagaacgag ggcctgggct	9300
cgctggtggc gctgaacgcc ttcttggcga cgcagccggc gaacgtgccg cgcgggcagg	9360
acgattacac caactttatc agcgcgctgc ggctgatggt gaccgaggtg ccccagagcg	9420

agggtgiacca gtctggcccg gactactttt tccagacgag ccggcagggc ttgcagacgg	9480
tgaacctgag ccaggctttc aagaatctgc gcgggctgtg gggcgtgcag gcgccctgg	9540
gcgaccggtc aacggtgagc agcttgctga cgcccaactc gcggctgctg ctgctgctga	9600
tcgcgccctt caccgacagc ggacagcgtga accgcaactc gtacctgggc catctgctga	9660
cgctgtaccg cgaggccata ggccaggcgc aggtggacga gcagaccttc caggagatca	9720
ctagcgtgag ccgcgcgtg gggcagaacg acaccgacag tctgagggcc accctgaact	9780
ttttgctgac caatagacag cagaagatcc cggcgcagta cgcactgtcg gccgaggagg	9840
aaaggattct gagatatgtg cagcagagcg tagggctgtt cctgatgcag gagggtgcca	9900
ccccagcgc cgcgctggac atgaccgcgc gcaacatgga acctagcatg tacgccgcca	9960
accggccgtt catcaataag ctgatggact acttgaccg cgcgccggcc atgaacacgg	10020
actactttac caacgccatc ctgaaccgc actggctccc gccgccgggg ttctacacgg	10080
gcgagtiacga catgcccagc cccaacgacg ggttcctgtg ggacgacgtg gacagcgcgg	10140
tgttctcgcc gacctttcaa aagcggcagg aggcggccgc gagcgagggc gcggtgggga	10200
ggagccccctt tctagctta gggagtttgc atagcttgcc gggctcgggtg aacagcggca	10260
gggtgagccg gccgcgcttg ctgggcgagg acgagtacct gaacgactcg ctgctgcagc	10320
cgccgcgggc caagaacgcc atggccaata acgggataga gagtctggtg gacaaactga	10380
accgctggaa gacctacgtc caggaccata gggacgcgcc cgcgcccgcg cgacagcgcc	10440
acgaccggca gcggggcctg gtgtgggacg acgaggactc ggccgacgat agcagcgtgt	10500
tggacttggg cgggagcgtt ggggtcaacc cgttcgcga tctgcagccc aaactggggc	10560
gacggatgtt ttgaatgaaa taaaactcac caaggccata gcgtgcgttc tcttccttgt	10620
tagagatgag gcgcgcgggt gtgtcttcct ctctctctcc ctctgacgag agcgtgatgg	10680
cgcaggcgac cctggaggtt ccgtttgtgc ctccgcggta tatggctcct acggagggca	10740
gaaacagcat tcgttactcg gagctggctc gcagtacga caccactcgc gtgtacttgg	10800
tggacaacaa gtcgccggac atcgcttccc tgaactacca aaacgaccac agcaacttcc	10860
tgaccacggt ggtgcagaac aacgatitca cccccgccga ggccagcacg cagacgataa	10920
atittgacga gcggtcgcgg tggggcgggt atctgaagac cattctgcac actaacatgc	10980
ccaatgtgaa cgagtacatg ttcaccagca agtitaaggc gcgggtgatg gtgtctagga	11040
agcatccaga gggggtagt gaaacagatt tgagtcagga taagcttgaa tatgagtgg	11100
ttgagtttac cctgcccag ggaactttt ccgagacat gaccatagac ctgatgaaca	11160
acgccatctt ggaaaaactac ttgcaagtgg ggccgcagaa tggcgtgctg gagagcgata	11220
tcggagtcaa gtttgacagc agaaatttca agctgggctg ggaccgggtg accaagctgg	11280

tgatgccagg ggcttacacc tacgaggcct tccacccgga cgtgggtgctg ctgccgggct	11340
gctgggtgga cttcaccgag agccgcctga gcaacctcct gggcattcgc aagaagcaac	11400
ctttccaaga gggcttcaga atcatgtatg aggatctaga aggtggcaac atccccgcc	11460
tccttgatgt gcccaagtac ttggaaagca agaagaaagt tgaagacgaa actaaaaatg	11520
cagctgcggc cacagccgat acaaccacta ggggtgatac atttgcaact ccagcgcaag	11580
agacagcagc tgataagaag gtagaagtct tgccattga aaaggatgag agtggtagaa	11640
gttacaacct gatccagggg acccacgaca cgctgtaccg cagtgtgtac ctgtcctata	11700
cctacgggga ccccgagaag ggggtgcagt cgtggacgct gctcaccacc ccggacgtta	11760
cctgcggcgc ggagcaagtc tactgggtac tgccggacct catgcaagac cccgtcacct	11820
tccgtccac ccagcaagtc agcaactacc ccgtggtcgg cggcgagctc atgcccttc	11880
gcgccaagag cttttacaac gacctgcgcg tctactccca gctcatccgc agctacacct	11940
cctcaccca cgtcttcaac cgcttccccg acaaccagat cctctgccgc ccgcccgcgc	12000
ccaccatcac caccgtcagt gaaaacgtgc ctgctctcac agatcacggg acgtaccgc	12060
tgcgacgag tatccgcgga gtccagcgag tgaccgtcac tgacgccctg cggcgacct	12120
gtccctacgt ctacaaggcc ctgggcatag tcgcccgcgc cgtgctttcc agtcgcacct	12180
tctaaaaaaa tgtctattct catctgccc agcaataaca ccggtgggg tcttactaga	12240
cccagcacca gtacggagg agccaagaag cgtcccage agcacccgt ccggtccgc	12300
ggccacttcc gcgtccctg gggcgcatat aagcgccggc ggacttcac cggcgccgtg	12360
cgcaccaccg tcgacgacgt catcgactcg gtggtcgccg acgcgcgcaa ctatacccc	12420
gccccctcca ccgtggacgc ggtcatcgac agcgtggtgg ccgacgcgcg cgactatgcc	12480
agacgcaaga gccggcgccg acggatcgcc aggcgccacc ggagcacgcc cgccatgcgc	12540
gccgccccgg ctctgtcgcc ccgcccaga cgcacgggcc gccgggcat gatgcgagcc	12600
gcgcgccgcg ctgccactgc accaccccc gcaggcagga ctgcgagac agcggccgcc	12660
gccgcccgtg cgcccatctc tagcatgacc agaccaggc gcggaaacgt gtactgggtg	12720
cgcgactccg tcacgggcgt gcgcgtgcc gtgcgcaccc gtctctctg tccctgatct	12780
aatgcttgtg tcttccccg caagcgacga tgtcaaagcg caaaatcaag gaggagatgc	12840
tccaggtcgt cggcccgag atttacggac caccacaggc ggaccagaaa ccccgcaaaa	12900
tcaagcgggt taaaaaaag gatgaggtgg acgagggggc agtagagttt gtgcgcgagt	12960
tcgtccgcg gcggcgctga aattggaagg ggcgcagggt gcagcgcgtg ttgcggcccc	13020
gcacggcggg ggtgttcacg cccggcgagc ggtcctcggc caggagcaag cgtagctatg	13080
acgaggtgta cggcgacgac gacatcctgg accaggcggc ggagcgggcg ggcgagttcg	13140

cctacgggaa gcggtcgcgc gaagaggagc tgatctcgct gccgctggac gaaagcaacc	13200
ccacgccgag cctgaagccc gtgaccctgc agcaggtgct gcccaggcg gtgctgctgc	13260
cgagccgcgg ggtcaagcgc gagggcgaga gcatgtaccc gaccatgcag atcatggtgc	13320
ccaagcgccg gcgctggag gacgtgctgg acaccgtgaa aatggatgtg gagcccgagg	13380
tcaaggtgctg ccccatcaag caggtggcgc cgggcctggg cgtgcaaacc gtggacattc	13440
agatccccac cgacatggat gtgcacaaaa aaccctcgac cagcatcgag gtgcaaaccg	13500
acccttggct ccagcctcc accgctaccg tctccattc taccgccgc acggctaccg	13560
agcctcccag gaggcgaaga tggggcgccg ccagccggct gatgccaac tacgtgttgc	13620
atccttccat catcccgacg ccgggctacc gcggcacccg gtactacgc agccgcggc	13680
gcccagccag caaacgccgc cgccgcaccg ccaccgccg ccgtctggcc cccgcccgcg	13740
tgcgcgcgt gaccacgcgc cggggccgct cgtctgttct gccacccgtg cgctaccacc	13800
ccagcatcct ttaatccgtg tgctgtgata ctgttgaga gagatggctc tcaattgccg	13860
cctgcgcatc ccgtcccga attaccgagg aagatccgc cgcaggagag gcatggcagg	13920
cagcggcctg aaccgccgc ggccggggc catgcgcagg cgctgagtg gcggctttct	13980
gcccgcgctc atccccataa tcgcccggc cattggcacg atcccgggca tagcttccgt	14040
tgcgtgcag gcgtgcagc gccgttgatg tgcaataaa gcctcttag actctgacac	14100
acctggtcct gtatatTTTT agaatggaag acatcaattt tgctccctg gctccgcggc	14160
acggcacgcg gccgttcatt ggcacctgga acgagatcgg caccagccag ctgaacgggg	14220
gcgccttcaa ttggagcagt gtctggagcg ggcttaaaaa ttctggctcg acgctccgga	14280
cctatgggaa caaggcctgg aatagtagca cggggcagtt gttgaggaa aagctcaaag	14340
accagaactt ccagcagaag gtggtggacg ggctggcctc gggcattaac ggggtgttgg	14400
acatcgcaa ccaggccgtg cagcgcgaga taaacagccg cctggaccg cgaccgcca	14460
cgggtgttga gatggaagat gcaactcttc cgccgcccga gggcgagaag cggccgcggc	14520
ccgacgcgga ggagacgac ctgcaggtgg acgagccgc ctcgtacgag gaggcgtca	14580
aggccggcat gccaccacg cgcatcatcg cgccgtggc cacgggtgta atgaaacccg	14640
ccacccttga cctgcctcca ccaccgcgc ccgtccacc gaaggcaact ccggttgtgc	14700
aggccccccc ggtggcgacc gccgtgcgc gcgtccccg ccgccgccg gccagaact	14760
ggcagagcac gctgcacagt atcgtgggccc tgggagtga aagtctgaag cgccgccgat	14820
gctattgaga gagaggaaag aggacactaa agggagagct taacttgtat gtgccttacc	14880

gccagagaac gcgcgaagat ggccaccccc tcgatgatgc cgcagtgggc gtacatgcac	14940
atcgccgggc aggacgcctc ggagtaacctg agccccgggc tgggtcagtt tgcccgcgc	15000
accgacacgt acttcagcct gggcaacaag tttaggaacc ccacggtggc cccgacccac	15060
gatgtgacca cggaccggtc ccagcgtctg acgctgcgct tcgtgcccgt ggatcgcgag	15120
gacaccacgt actcgtacaa ggcgcgcttc actctggccg tgggcgacaa cggggtgcta	15180
gacatggcca gcaattactt tgacatccgc ggcgctcctgg accgcgttcc cagcttcaaa	15240
ccctactcgg gcacggccta caacagcctg gctcccaagg gtgccccaa tcccagtcag	15300
tgggaacaa aagaaaagca aggaactact ggaggagtgc agcaagaaa agatgtcaca	15360
aaaacatttg gtgtggctgc caccggcgga attaatataa caaaccaggg tctgttacta	15420
ggaactgacg aaaccgctga gaatggcaaa aaagacattt atgcagacaa gactttccag	15480
ccagaacctc aagttggaga agaaaactgg caggaaaatg aagccttcta tggaggaagg	15540
gctcttaaaa aggacactaa aatgaaacca tgctatggat cttttgctag acctactaat	15600
gagaaaggag gtcaggcaaa gttcaaacca gttaatgaag gagaacaacc taaagatctg	15660
gatatagatt ttgcttactt tgacgtccct ggcggaagtc ctccagcagg tggtagtggg	15720
gaagaatata aagcagatat aattttgtac actgaaaatg ttaatcttga aacaccagac	15780
actcatgttg ttacaagcc aggaacttca gataacagtt cagaaatcaa tctggttcag	15840
cagtccatgc caaacagacc caactacatt ggctttaggg acaactttgt aggtctcatg	15900
tattacaaca gcaccgaaa tatgggtgtg ctggctggtc aggtcttca gttgaacgt	15960
gtggtcgact tgcaagacag aaacaccgag ttatcttacc agctattgct agattctctg	16020
ggtgacagaa ccagatactt tagcatgttg aactctgcgg tggacagtta cgatccagat	16080
gtcaggatca ttgaaaatca cgggtgtggaa gatgaacttc caaactattg cttccattg	16140
aatggcactg gaaccaattc cacttatcaa ggtgtaaaga ttacaaatgg taatgatggt	16200
gctgaagaaa gtgagtggga gaaagacgat gcaatttcta gacaaaacca aatctgcaag	16260
ggcaatgtct acgcatgga gatcaacctg caggccaacc tgtggaagag ttttctgtac	16320
tcgaacgtgg cctgtacct gcccgactcc tacaagtaca cgccggccaa cgtcaagctg	16380
cccgccaaca ccaacaccta cgagtacatg aacggccgcg tggtagcccc ctgctgggtg	16440
gacgcctaca tcaacatcgg gcgccgtgg tcgttggacc ccatggacaa cgtcaacccc	16500
ttcaaccacc accgcaatgc gggcctgcgc taccgtcca tgctgctggg caacggccgc	16560
tacgtgccct tccacatcca agtgcccaa aagttctttg ccatcaagaa cctgctcctg	16620
ctccgggct cctacaccta cgagtggaac ttccgcaagg acgtcaacat gatcctgcag	16680
agttccctcg gcaacgacct gcgcgtcgac ggcgctccg tccgttcga cagcgtcaac	16740

ctatacgcca ctttcttccc catggcgcac aacaccgctt caaccttgga agccatgctg	16800
cgcaacgaca ccaacgacca gtcttcaac gactacctct cggccgcaa catgctctac	16860
cccatcccgg ccaaggccac caacgtgccc atctccatcc catcgcgcaa ctgggcccgc	16920
ttccgcggtt ggagtttcac ccggctcaag accaaggaaa ctcttccct cggtcgggt	16980
ttcgaccctt actttgtcta ctggggtcc atcccctacc tcgacgggac cttctacctc	17040
aaccacacct tcaagaaggt ctccatcatg ttcgactcct cggtcagctg gcccgcaac	17100
gaccggctgc tcacgccgaa cgagttcgag atcaagcgca gcgtcgacgg ggagggtac	17160
aacgtggccc aatgcaacat gaccaaggac tggttcctcg tccagatgct ctccactac	17220
aacatcggtt accagggtt ccacgtgccc gagggctaca aggaccgat gtactccttc	17280
ttccgcaact tccagcccat gagcaggcag gtggtcgatg agatcaacta caaggactac	17340
aaggccgtca ccttgcctt ccagcacaat aactcgggtt tcaccggcta cctcgaccc	17400
accatcgcc aggggcagcc ctacccgcc aacttccct acccgctcat cggtcagaca	17460
gccgtgccct ccgtcacca gaaaaagttc ctctcgaca gggtcatgtg gcgcatccc	17520
ttctccagca acttcatgtc catggcgcc ctaccgacc tgggtcagaa catgctctac	17580
gccaactcgg ccacgcgt cgacatgacc ttcgaggtgg acccatgga tgagcccacc	17640
ctctctatc ttctcttga agttttcgac gtggtcagag tacaccagcc gcaccgcgc	17700
gtcatcgagg ccgtctacct gcgcacgcc ttctccgcg gcaacgccac cacctaagca	17760
tgagcggctc cagcgaacga gagctcgcg ccatcgtcg cgacctgggc tgcgggccct	17820
actttttggg caccacgac aagcgcttcc cgggctttct cgccggcgac aagctggcct	17880
gcgccatcgt caacacggcc ggccgcgaga ccggaggcgt gacttggtc gccttcggct	17940
ggaaccgcg ctgcgcacc tgcctacatgt tcgacctt tgggttctcg gaccgccgc	18000
tcaagcagat ttacagcttc gactacgagg ccatgctcg ccgcagcgcc ctggcctct	18060
cggccgacc ctgtctcagc ctgcagcag cactcagac cgtgcagggg cccgactccg	18120
ccgctcgcg actcttctgt tgcatttct tgcattcct cgtgcactgg cccgaccgac	18180
ccatggacgg aaacccacc atgaacttgc tgacgggggt gccaacggc atgtacaat	18240
cgccacaggt gctgcccacc ctacggcgca accaggagga actctaccgc ttctcgcgc	18300
gccactcccc ttactttcgc tccaccgcg ccgcatcga acacgccacc gcttttgaca	18360
aatgaaca actgcgtgta tctcaataaa cagcactttt atttacatg cactggagta	18420
tatgcaagtt atttaaaagt cgaaggggtt ctgcgctcg tcgttgtgc ccgcgtggg	18480
gagggccacg ttgcgtact ggtacttggg ctgccacttg aactcgggga tcaccagttt	18540
gggcactggg gtctcgggga aggtctcgct ccatcgcg cggtcatct gcaggcgcc	18600

cagcatgtcc ggggcggaga tcttgaaatc gcagttgggg ccggtgtctt gcgcgcgcga	18660
gttgcggtac acggggttgc agcactggaa caccatcaga ctggggtact tcacactagc	18720
cagcacgctc ttgtcgtga tctgacctt gtccagatcc tcggcgttgc tcaggccgaa	18780
cggggtcatc ttgcacagct ggcgtcccag gaagggcacg ctctgaggct tgtggttaca	18840
ctcgcagtgc acgggcatca gcatcatccc cgcgccgcgc tgcataatcg ggtagagggc	18900
cttgacaaag gccgcgatct gcttgaaagc ttgctgggccc ttggccccct cgctgaaaaa	18960
caggccgcag ctcttcccgc tgaactggtt attccacac ccggcatcct gcacgcagca	19020
gcgcgcgtca tggctggtca gttgcaccac gctccgtccc cagcggttct gggtcacctt	19080
agccttgctg ggctgtcctt tcaacgcgcg ctccccgttc tcgctggtca catccatctc	19140
caccacgtgg tccttgtgga tcatcatcgt cccgtgcaga cacttgagct ggccttccac	19200
ctcgggtcag ccgtgatccc acagggcgca accggtgcac tcccagttct tgtgcgcaat	19260
cccgtgtgg ctgaagatgt aaccttgcaa catgcggccc atgatggtgc taaatgcttt	19320
ctgggtggtg aaggtcagtt gcatcccgcg ggcctcctcg ttcattcagg tctggcacat	19380
cttctggaag atctcggtct gctcgggcat gagcttgtaa gcatcgcgca ggccgctgtc	19440
gacgcggtag cgttccatca gcacgttcat ggtatccatg cccttctccc aggacgagac	19500
cagaggcaga ctcagagggt tgcgtacgtt caggacaccg ggggtcgcgg gctcgacgat	19560
gcgttttccg tccttgcctt ccttcaatag aaccggcggc tggctgaatc cactcccac	19620
gatcacggca tcttcttggg gcatctcttc gtccgggtct accttggtca catgcttgg	19680
ctttctggct tgetttttt ttggagggtc gtccacgggg agcacgtcct cctcggaaga	19740
cccggagccc acccgctgat actttcggcg ctggtgggc agaggagggt gcggcgaggg	19800
gctcctctcc tgcctcggcg gatagcgcgc cgacccgtgg ccccgggcg gagtggcctc	19860
tcggcccatg aaccggcgca cgtctgact gcgcgggcc attgtttctt aggggaagat	19920
ggaggagcag ccgcgtaagc aggagcagga ggaggactta accaccacg agcaaccaa	19980
aatcgagcag gacctgggtc tcgaagagcc ggctcgtcta gaacccccc aggatgaaca	20040
ggagcacgag caagacgcag gccaggagga gaccgacgtt gggctcgagc atggctacct	20100
gggaggagag gaggatgtgc tgctgaaaca cctgcagcgc cagtccctca tcttccggga	20160
cgccctggcc gaccggagcg aaacccccct cagcgtcgag gagctgtgtc gggcctacga	20220
gtcfaacctc ttctcgcgc gcgtaccccc caaacgccag cccaacggca cctgcgagcc	20280
caaccgcgt ctcaacttct atcccgcttt tgcggtcccc gaagccctcg ccacctatca	20340

catctttttc aagaacaaaa agatccccgt ctcttgccgc gccaacgca ccagcgccga	20400
cgcgctcttc gctttggggc ccggcgcgcg catacctgat atcgcttccc tggaagaggt	20460
gccccagatc ttcaaggggc tcggtcggga cgagacgcgc gcggcgaacg ctctgaaaga	20520
aacagcagag gaagagggtc acactagcgc cctggtagag ttggaaggcg acaacgccag	20580
gctggccgtg ctcaagcga gcgtcgagct tacccacttc gcctacccg ccgtcaacct	20640
ccccccaaag gtcatgcgtc gcatcatgga tcagctcacc atgccccaca tcgaggccct	20700
cgatgaaagt caggagcagc gccccgagga cggccggccc gtggtcagcg acgagatgct	20760
cgcgcgctgg ctcgggaccc gcgacccccca ggcttttgaa cagcggcgca aactcatgct	20820
ggccgtggtc ctggtcacc cttgagctcga atgcatgcgc cgctttttca gcgacccga	20880
gaccttcgcg aaggctcagg agacctgca ctacactttc aggcacgggt tcgtcaggca	20940
ggcctgcaag atctccaacg tggagctgac caacctggtc tctgcctgg ggatcctgca	21000
cgagaaccgc ctgggccaga ccgtgctcca ctctaccctg aaggcgagg cgcggcggga	21060
ctatgtccgc gactgcgtct ttctctttct ctgccacaca tggcaagcgg ccatgggcgt	21120
gtggcagcag tgtctcagg acgagaacct aaaggagctg gacaagcttc ttgctagaaa	21180
ccttaaaaag ctgtggacgg gcttcgacga gcgcaccgtc gcctcggacc tggccgagat	21240
cgtcttcccc gagcgctga gacagacgt gaaaggcggg ctgcccact tcatgagcca	21300
gagcatgttg caaaactacc gcaatttcac tcttgagcga tcaggcatcc tgcccgccac	21360
ctgcaacgcc ttccccccg actttgtacc gctgagctac cgcgagtgt ccccgccgt	21420
gtggagccac tgctacctt tgcagctggc caactacatc gcctaccact cggacgtgat	21480
cgaggacgtg agcggcgagg ggctgctcga gtgccactgt cgctgcaacc tgtgtcccc	21540
gcatcgctcc ctggtctgca acccccagct cctgagcgag acccaggtca tcggtacctt	21600
cgagctgcaa ggtccgcagg agtccaccgc tccgtgaaa ctcacgccg ggttgtggac	21660
ttccgcgtac ctgcgcaaat ttgtaccga agactaccac gccatgaga taaagtctt	21720
tgaggaccaa tcgctccgc agcacgcgga tctcacggcc tgcgtcatca cccaggcgcc	21780
gatcctcgcc caattgcag ccatccaaaa atcccgcga gagtttcttc tgaanaagg	21840
tagaggggtc tacctggacc ccagacggg cgaggtgtc aaccgggtc tccccagca	21900
tgccaggaa gaagcaggag ccgctagtgg aggagatgga agaagaatgg gacagccagg	21960
cagaggagga cgaatgggag gaggagacag aggaggaaga attggaagag gtggaagagg	22020
agcaggcaac agagcagccc gtcgccgcac catccgcgc gccagcccc ccggtcacgg	22080
atacaacctc cgtccggtc aagctctctc gtatagggga tcaagtgaag ggtgacggta	22140
agcacgagcg gcagggtac cgatcatgga gggcccacaa agccgcgac atcgctgct	22200

tgcaagactg cggggggaac atcgctttcg cccgccgcta cctgctcttc caccgcgggg	22260
tgaacatccc ccgcaacgtg ttgcattact accgtcacct tcacagctaa gaaaaagcaa	22320
gtcaaaggag tcgccggagg aggaggagga ggccctgagga tcgcggcgaa cgagcccttg	22380
accaccaggg agctgaggaa ccggatcttc cccactcttt atgccatttt tcagcagagt	22440
cgaggtcagc agcaagagct caaagtaaaa aaccggtctc tgcgctcgct caccgcagct	22500
tgcttgtaac acaaaaacga agatcagctg cagcgcactc tcgaagacgc cgaggctctg	22560
ttccacaagt actgcgcgct cactcttaaa gactaaggcg cggccaccg gaaaaaggc	22620
gggaattacc tcatcgccac catgagcaag gagattccca ccccttacat gtggagctat	22680
cagcccaaaa tgggcttggc cgcgggcgcc tcccaggact actccaccg catgaactgg	22740
ctcagtgcg gccctcgat gatctcacgg gtcaacgggg tccgcagtca tcgaaaccag	22800
atattgttgg agcaggcggc ggtcacctcc acgcccaggg caaagctcaa cccgcgtaat	22860
tggccctcca ccctgggtga tcaggaaatc cccgggccga ctaccgtact acttcgcgt	22920
gacgcactgg ccgaagtccg catgactaac tcagggtgcc agctggccgg cggcgcttc	22980
cgggtgccgc tcgcccaaca atcggtata aaaacctgg tgatccgagg cagaggcaca	23040
cagctcaacg acgagttggt gagctcttcg atcggtctgc gaccggacgg agtgttccaa	23100
ctagccggag ccgggagatc ctcttctact cccaaccagg cctacctgac ctgacagagc	23160
agctcttcgg agcctcgctc cggaggcatc ggaacctcc agtttgtgga ggagtttgtg	23220
ccctcggtct acttcaacct ctctcggga tcgccaggcc tctaccgga cgagttcata	23280
ccgaacttcg acgcagtgag agaagcggtg gacggctacg actgaatgtc ccatggtgac	23340
tcggctgagc tcgctcggtt gaggcactcg gaccactgcc gccgcctgcg ctgcttcgcc	23400
cgggagagct gcggactcat ctactttgag tttcccagg agcaccceaa cggccctgca	23460
cacggagtgc ggatcacctg agagggcacc accgagctc acctggtcag gttcttcacc	23520
cagcaacctt tcttggtcga gcgggaccgg ggcgccacca cctacacctg ctactgcac	23580
tgtccaacct cgaagttgca tgagaatttt tgtgtactc tttgtggtga gtttaataaa	23640
agctaaactc ttgcaatact ctggaccttg tcgtcgtaaa ctcaacgaga ccgtctacct	23700
caccaaccag actgaggtaa aactcacctg cagaccacac aagacctata tcacttggtt	23760
cttcgagaac acctcatttg cagtctccaa cactcactgc actagtccat gaactgatgt	23820
tgattaaaag ccaaaaaacc aatcagcccc ttccccatt tccccatccc ccaattactc	23880
ataaaaaata aatcatttga attaatcatt caataaagat cacttacttg aaatctgaaa	23940
gtatgtctct ggtgtagtig ttcagcagca cctcggtacc ctctcccag ctctggtact	24000
ccagtccccg gcgggcggcg aacttcctcc acacctgaa agggatgtca aattcctggt	24060

ccacaat ttt cattgtcttc cctctcagat ggcaaagagg ctccgggtgg aagatgactt	24120
caaccccgtc tacccttatg gctacgcgcg gaatcagaat atcccttcc tcaactcccc	24180
ctttgtctcc tccgatggat tcaaaaactt cccccctggg gtectgtcac ttaaaactggc	24240
tgatccaatc accatcaaca atggggatgt ctactttaag gtgggagggg gacttgctgt	24300
agagcaacag actggttaacc taagcgtaaa cctgatgca cccttgcaag ttgcaagtga	24360
taagctacag cttgctctgg ctctccatt cgaggtcaga gatggaaagc ttgctttaaa	24420
ggcaggtaat ggattaaaag tactagataa ttccattact ggattgactg gattattgaa	24480
tacacttggt gtattaaactg gaaggggaat aggaacggag gaattaaaaa atgacgatgg	24540
tgtaacaaac aaaggagtgc gcttgcgtgt aagacttga gatgacggcg ggctgacatt	24600
tgataaaaag ggtgatttag tagcctggaa taaaaagat gacaggcgca ccctgtggac	24660
aaccctgac acatctccaa attgcaaaat gactacagaa aaggattcta aacttacgtt	24720
gacacttaca aagtgtggaa gtcaggttct gggaaatgta tctttacttg cagttacagg	24780
tgaatatcat caaatgactg ctactacaaa gaaggatgta aaaatatctt tactatttga	24840
tgagaatgga attctattac catcttcgtc ccttagcaaa gattattgga attacagaag	24900
tgatgattct attgtatctc aaaaatataa taatgcagtt ccattcatgc caaacctgac	24960
agcttatcca aaaccaagcg ctcaaaatgc aaaaaactat tcaagaacta aaatcataag	25020
taatgtctac ttaggtgtc ttacctacca acctgtaatt atcactattg catttaatca	25080
ggaaactgaa aatggatgtg cttattctat aacatttacc ttacttggc aaaaagacta	25140
ttctgccaa cagtttgatg ttacatcttt taccttctca tatcttacc aagagaacaa	25200
agacaaagac taataaaatg ttttgaactg aatttatgaa tctttattta tttttacacc	25260
agcacgggta gtcagtttcc caccaccagc ccatttcaca gtgtaaacag tcctttctcc	25320
ccggtggcc ttaaaaagca tcatatcatg ggtaacagac atattcttag gtgttatatt	25380
ccacacggtt tctgtcgcg ccaaacgtc atcagtata ttaataaact ccccgggcag	25440
ctcacttaag ttcatgtcgc gtgccagtg ctgagccaca ggctgctgtc caacttgcg	25500
ttgcttaacg ggcggcgaag gagaagtcca cgcctacatg ggggtagagt cataatcgtg	25560
catcaggata ggcgggtggt gctgcagcag cgcgcgaata aactgctgcc gccgccgtc	25620
cgctctgcag gaatacaaca tggcagtggt ctctcagcg atgattcgca ccgcccgag	25680
cataaggcgc ctgtctctcc gggcacagca gcgcaccctg atctcactta aatcagcaca	25740
gtaactgcag cacagcacca caatattgtt caaaatccca cagtcaagg cgctgtatcc	25800

aaagctcatg gcggggacca cagaacccac gtggccatca taccacaagc gcaggtagat	25860
taagtggcga cccctcataa acacgtgga cataaacatt acctcttttg gcatgttgta	25920
attcaccacc tcccgttacc atataaacct ctgattaaac atggcgccat ccaccacat	25980
cctaaaccag ctggccaaaa cctgcccggc ggctatacac tgcagggaac cgggactgga	26040
acaatgacag tggagagccc aggactcgta accatggatc atcatgctcg tcatgatatc	26100
aatgttggca caacacaggc acacgtgcat acatttcctc aggattacaa gctcctcccg	26160
cgttagaacc atatcccagg gaacaaccca ttctgtaatc agcgtaaadc ccacactgca	26220
gggaagacct cgcacgtaac tcacgttggt cattgtcaaa gtgttacatt cgggcagcag	26280
cggatgatcc tccagtatgg tagcgcgggt ttctgtctca aaaggaggta gacgatccct	26340
actgtacgga gtgcgccgag acaaccgaga tcgtgttgggt cgtagtgtca tgccaaatgg	26400
aacgccggac gtagtcattg aaatggattc tcttgcttac cttgtcgtac ttctgccagc	26460
agaaagtggc tcgggaacag cagatacctt tcctcctgct gtccttccgc tgctgacgct	26520
cagtcacca actgaagtac agccattccc gcaggttctc cagcagctcc tgtgcatctg	26580
atgaaacaaa agtcccgtcg atgcggattc cccttaaaac atcagccagg acattgtagg	26640
ccatcccaat ccagttaatg catcctgac tatcatgaag aggaggtggg ggaagaactg	26700
gaagaacat ttttattcca agcgtctcgc aaggacgata aagtgcaagt cacgcaggtg	26760
acagcgttcc ccgccgtgt gctggtggaa acagacagcc aggtcaaaac ccactctatt	26820
ttcaaggtgc tcgacttggg cttcgagcag tggctctacg cgtacatcca gcataagaat	26880
cacattaaag gctggacctc catcgatttc atcaatcacc aggttacact cattcaccat	26940
ccccaggtaa ttctcatttt tccagccttg gattatttct acaaattgtt ggtgtaagtc	27000
cactccgcac atgtggaaaa gttccacag cgccccctcc acttccataa tcaggcagac	27060
cttcataatta gaaacagatc ctgctgctcc accacctgca gcgtgttcaa aacaacaaga	27120
ttcaatgagg ttctgccctc tgccctcagc tcacgtctca gcgtcagctg caaaaagtca	27180
ctcaagtcct cagccactac agctgacaat tcagagccag ggctaagcgt gggactggca	27240
agcgtgagtg agtactttaa tgctccaaag ctagcaccca aaaactgcat gctggaataa	27300
gctctctttg tgcaccgggt gatgccttcc aataggtagg tgataaagcg aggtagtttt	27360
tctttaataa tttgagtaat agaaaagtcc tctaaataag tcactaggac cccaggaacc	27420
acaatgtggt agctgacagc gtgtcgctca agcatggtta gtagagatga gagtctgaaa	27480
aacagaaagc atgcactaaa ccagagttgc cagtctcact gaaggaaaaa tcactctctc	27540
cagcagcaaa gtgcccactg ggtggccctc tcggacatac aaaaatcgat ccgtgtggtt	27600
aaagagcagc acagttagct cctgtcttct ccagcaaag atcacatcgg actgggttag	27660

tatgccctg gaatggtagt cattcaagc cataaatctg ccttggtagc cattaggaat	27720
cagcacgctc actctcaagt gaacccaaac caccatgc ggaggaatgt ggaaagattc	27780
tgggcaaaaa aaggtatata tattgctagt ccttccttg acgggagcaa tccctccagg	27840
gctatctatg aaagcataca gagattcagc catagctcag cccgcttacc agtagacaga	27900
gagcacagca gtacaagcgc caacagcagc gactgactac ccactgaccc agctccctat	27960
ttaaaggcac cttacactga cgtaatgacc aaaggtctaa aaaccccgcc aaaaaaacac	28020
acacgcctg ggigtttttc gcgaaaacac ttccgcgttc tcacttcctc gtatcgattt	28080
cgtgactcaa cttccgggtt cccacgttac gtcactctcg cccttacatg taactcagcc	28140
gtaggcgcc atcttgccca cgtccaaaat ggcttccatg tccggccacg cctccgcggc	28200
gaccgttagc cgtgcgtcgt gacgtcattt gcatcacctg ttctcgtcca atcagcgttg	28260
gctccgcccc aaaaccgtta aaattcaaaa gctcatttgc atattaactt ttgtttactt	28320
tgtggggtat attattgatg atgatttaaa tattatgcgg tgtgaaatac cgcacagatg	28380
cgtaaggaga aaataccgca tcaggcgtc ttccgcttcc tcgtcactg actcgtcgcg	28440
ctcggctgtt cggctgcgcg gagcggatc agctcactca aaggcggtaa tacggttatc	28500
cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca aaaggccagc aaaaggccag	28560
gaaccgtaaa aaggccgctg tgcctggcgtt ttccatagg ctccgcccc ctgacgagca	28620
tcacaaaaat cgacgtcaa gtcagagggt gcgaaacccg acaggactat aaagatacca	28680
ggcgtttccc cctggaagct cctcgtgcg ctctcctgtt ccgacctgc cgttaccgg	28740
atacctgtcc gcctttctcc ctccgggaag cgtggcgctt tctcatagct cacgtgtag	28800
gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgtc caagctgggc tgtgtgcacg aacccccgt	28860
tcagcccgac cgtcgcgctt tatccggtaa ctatcgtctt gattccaacc cggtagaca	28920
cgacttatcg ccactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga ggtatgtagg	28980
cgggtgtaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc tacactagaa ggacagtatt	29040
tggatatctg gctctgtga agccagttac ctccgaaaa agagtggta gctcttgatc	29100
cggcaaaaa accaccgtg gtagcgggtg ttttttgtt tgcaagcagc agattacgcg	29160
cagaaaaaaa ggaatcctaa aagatcctt gatctttct acggggtctg acgtcagtg	29220
gaacgaaaac tcacgttaag ggattttgt catgagatta tcaaaaagga tcttcaccta	29280
gatcctttta aattaaaaat gaagttttaa atcaatctaa agtatatatg agtaacttg	29340
gtctgacagt taccaatgct taatcagtga ggcacctatc tcagcgatct gtctatttcg	29400
ttcatccata gttgcctgac tccccgtcgt gtagataact acgatcggg agggcttacc	29460
atctggcccc agtgcgtcaa tgataccgcg agaccacgc tcaccggctc cagatttatc	29520

agcaataaac cagccagccg gaagggccga gcgcagaagt ggtcctgcaa ctttatccgc 29580

ctccatccag tctattaatt gttgccggga agctagagta agtagttcgc cagttaatag 29640

tttgcgcaac gttgttgcca ttgctgcagg catcgtggtg tcacgctcgt cgtttggtat 29700

ggcttcattc agtccgggtt cccaacgac aaggcgagtt acatgatccc ccatgttgtg 29760

caaaaaagcg gttagtcctt tcggtcctcc gatcgttgtc agaagtaagt tggccgcagt 29820

gttatcactc atggttatgg cagcactgca taattctctt actgtcatgc catccgtaag 29880

atgcttttct gtgactgggtg agtactcaac caagtcattc tgagaatagt gtatgcggcg 29940

accgagttgc tcttgcccg cgtaacacg ggataatacc gcgccacata gcagaacttt 30000

aaaagtgtc atcattggaa aacgttcttc ggggcgaaaa ctctcaagga tcttaccgct 30060

gttgagatcc agttcgaigt aaccactcg tgcaccaac tgatcttcag catcttttac 30120

tttcaccagc gtttctgggt gagcaaaaac aggaaggcaa aatgccgcaa aaaagggaat 30180

aaggcgaca cggaatgtt gaatactcat actcttctt tttcaatatt attgaagcat 30240

ttatcagggt tattgtctca tgagcggata catatttgaa tgtatttaga aaaataaaca 30300

aataggggtt ccgcgcacat tccccgaaa agtgccacct gacgtctaag aaaccattat 30360

tatcatgaca ttaacctata aaaataggcg tatcacgagg ccttttcgtc ttcaagaatt 30420

gatttaaat 30429

<210> 219

<211> 750

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CMVdel134 including 2x TO

<400> 219

gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata 60

gccccatata ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggccgcct ggctgaccgc 120

ccaacgacce ccgccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 180

ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 240

atcaagtgtg tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccc 300

cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 360

tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat 420

agcggtttga ctacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt 480

tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc 540

aaatgggcgg taggcgtgta cggtagggagg tctatataag cagagctctc cctatcagtg 600
atagagatct ccctatcagt gatagagatc gtcgacgagc tcgttttagtg aaccgtcaga 660
tcgcctggag acgccatcca cgctgttttg acctccatag aagacaccgg gaccgatcca 720

gcctccgcgg ccgggaacgg tgcattggaa 750

<210> 220

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> an overlap with the shuttle vector, an HindIII restriction site
and a Kozak sequence

<400> 220

cggccgggaa cggtagcattg gaagcttgcc acc 33

<210> 221

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> double stop codon, XbaI restriction site and overlap sequence
with the shuttle expression vector

<400> 221

tgataatcta gacgagatcc gaacttgatt attg 34

<210> 222

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> primer 7_fw

<400> 222

gtccccctc gtctccagtc aatgcgtgaa cctgacc 37

<210> 223

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> primer 8_Rv

<400> 223

agtaccagaa acacgaacat ggtggcaagc ttccaatg

38

<210> 224

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> wild type Furin cleavage site

<400> 224

Arg Arg Ala Arg

1

<210> 225

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> dFur

<400> 225

Ser Arg Ala Gly

1

<210> 226

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ER retention signal

<400> 226

Lys Leu His Tyr Thr

1

5